

ロメトキシ基を表し、k'' は 1 又は 2 を表す)

Z¹ は - CONH - 、 - NHCO - 又は - COCH₂ - を表し、

T³ は - NR^{d 2} - を表し、R^{d 2} は水素原子、アセチル基、プロピオニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又は tert - ブトキシカルボニル基を表し、

D 及び E は、同一又は異なって、- CH - 又は窒素原子を表すが、E が窒素原子のとき、Z¹ は - CONH - 又は - COCH₂ - であり、

R^{a 3} は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を表し、g' は 1 又は 2 を表し、h' は 0 ~ 2 の整数を表し、

R^{c 3} は、同一又は異なって、水素原子又はメチル基を表すか、或いは 2 個の R^{c 3} が一緒になって - (CH₂)_t - を形成していてもよく、p' は 1 又は 2 を表し、t は 1 ~ 3 の整数を表し、

R^{5'} は水素原子を表し、

R^{1 3} は、C_{1 - 10} アルキルオキシカルボニル基、ポリフルオロ C_{1 - 10} アルキルオキシカルボニル基、C_{3 - 7} シクロアルキルオキシカルボニル基、C_{2 - 10} アルケニルオキシカルボニル基、C_{2 - 10} アルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、C_{3 - 7} シクロアルキル C_{1 - 6} アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、C_{1 - 10} アルキルアミノカルボニル基、C_{3 - 7} シクロアルキルアミノカルボニル基、C_{2 - 10} アルケニルアミノカルボニル基、C_{2 - 10} アルキニルアミノカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、アリー

10

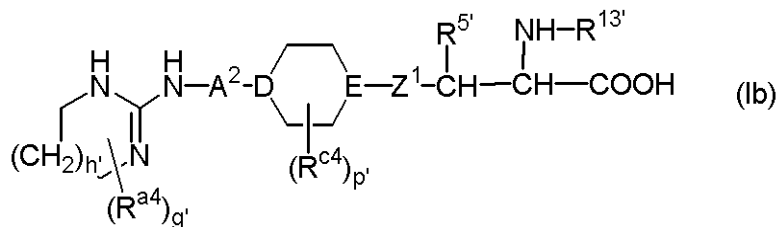
20

ルスルホニル基、アラルキルスルホニル基又は C_{7 - 15} ポリシクロ C_{0 - 3} アルキルスルホニル基を表す。
但し、上記定義におけるアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基及びアラルキル基におけるアルキル部分はハロゲン、C_{1 - 3} アルキルオキシ、アミノ及びヒドロキシから選択される 1 ~ 3 個の原子又は基により置換されていてもよく、アリール基及びアリール部分はハロゲン、メチル、エチル、プロピル、ブチル、C_{3 - 7} シクロアルキル、アリール、アラルキル、アミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、アリールカルボニルアミノ、C_{1 - 4} アルキルオキシ、カルボキシル、C_{1 - 3} アルキルオキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アセトキシ及びトリフルオロメトキシから選択される 1 ~ 3 個の原子又は基により置換されていてもよい]

30

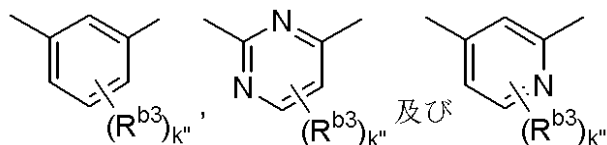
【請求項 2】

下記式 (I b) で表されるアリール置換脂環式化合物、若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。



40

〔式中、A² は下記グループから選択される基であり、



(式中、R^{b 3} は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を表し、k'' は 1 を表す)

Z¹ は - CONH - 、 - NHCO - 又は - COCH₂ - を表し、

50

D及びEは、同一又は異なって、-CH-又は窒素原子を表すが、Eが-CH-のとき、Z¹は-CONH-又は-NHCO-であり、Eが窒素原子のとき、Z¹は-CONH-又は-COCH₂-であり、

R^{a 4}は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基又はメチル基を表し、

R^{c 4}は水素原子又はメチル基を表し、

R^{5'}は水素原子を表し、

R^{1 3'}はC₁₋₁₀アルキルオキシカルボニル基、ポリフルオロC₁₋₁₀アルキルオキシカルボニル基、C₃₋₇シクロアルキルオキシカルボニル基、C₂₋₁₀アルケニルオキシカルボニル基、C₂₋₁₀アルキニルオキシカルボニル基、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又はアリールスルホニル基を表し、

g'は1又は2を表し、h'は0~2の整数を表し、p'は1又は2を表す。

但し、上記定義におけるアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基及びアラルキル基におけるアルキル部分はハロゲン、C₁₋₃アルキルオキシ、アミノ及びヒドロキシから選択される1個の原子又は基により置換されていてもよく、アリール基及びアリール部分はハロゲン、メチル、エチル、プロピル、ブチル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アラルキル、アミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、ジメチルアミノ、C₁₋₄アルキルオキシ、カルボキシル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アセトキシ及びトリフルオロメトキシから選択される1又は2個の原子又は基により置換されていてもよい]

【請求項3】

Eが-CH-で、Z¹が-CONH-又は-NHCO-で、R^{c 4}が水素原子である請求の範囲第2項記載のアリール置換脂環式化合物、若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

【請求項4】

D及びEがともに窒素原子で、Z¹が-CONH-又は-COCH₂-である請求の範囲第2項記載のアリール置換脂環式化合物、若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

【請求項5】

Dが-CH-で、Eが窒素原子で、Z¹が-CONH-又は-COCH₂-で、R^{c 4}が水素原子である請求の範囲第2項記載のアリール置換脂環式化合物、若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

【請求項6】

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[1-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[1-[2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ-6-メチルピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-[4-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペラジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸、(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[4-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S)-2-イソプロポキシカルボニルアミノ-3-[[1-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[1-[3-(1H-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ジアゼピン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-[4-[2-メトキシ-5-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペラジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸、(2S)-2-ベンジルオキシカルボニ

10

20

30

40

50

ルアミノ - 3 - [[1 - [2 - メトキシ - 5 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 -
 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2 S) -
 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリ
 ミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸
 、(2 S) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テト
 ラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミ
 ノ]プロパン酸、(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [4 - (1, 4
 , 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4
 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ -
 3 - [[1 - [3 - (4 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)ア
 ミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2 S) - 2 - ベン
 ジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (4, 4 - ジメチル - 1, 4, 5, 6 - テトラ
 ヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]
 プロパン酸、(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (4 - フル
 オロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン -
 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ
 - 3 - [[1 - [4 - メチル - 3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミ
 ノ - フェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2 S) - 2 - (N'
 - ヘキシルウレイド) - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イ
 ル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2 S) - 2 -
 (2 - メトキシエトキシカルボニルアミノ) - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒド
 ロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロ
 パン酸、(2 S) - 2 - プトキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テト
 ラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミ
 ノ]プロパン酸、(2 S) - 2 - オクチルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1, 4
 , 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カル
 ボニルアミノ]プロパン酸、(2 S) - 2 - ネオペンチルオキシカルボニルアミノ - 3 - [
 [1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジ
 ン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルア
 ミノ - 3 - [[4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニ
 ル]シクロヘキサン]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボ
 ニルアミノ - 3 - [[1 - [5 - フルオロ - 3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン -
 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2 S)
 - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピ
 リミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、(
 2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (2 - イミダゾリン - 2
 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2 S) -
 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [4 - (4 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 -
 テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル]
 カルボニルアミノ]プロパン酸、(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[
 1 - [3 - (4, 4 - ジフルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミ
 ノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2 S) - 2 - イソブ
 トキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 -
 イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、(2 S) - 2 - イ
 ソプトキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (5, 5 - ジメチル - 1, 4, 5, 6 - テトラ
 ヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]
 プロパン酸、(2 S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (5 - フルオ
 ロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4
 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2 S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 3
 - [[1 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミ

ノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 2 - エトキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 2 - デシルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 2 - アリルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [3 - (5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、(2S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [3 - (5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、及び(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [2 - フルオロ - 5 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸から選ばれるアリール置換脂環式化合物、若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

【請求項7】

(2S) - 2 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 - [[4 - [3 - (2 - オキサゾリン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 3 - [[4 - [3 - (7H - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロアゼピン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 3 - [[1 - [2 - (ベンジルアミノカルボニル)アミノ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ] - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロパン酸、(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [N - [8 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル] - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル]カルバモイル]プロパン酸、(2S) - 2 - エトキシカルボニルアミノ - 3 - [[8 - [3 - (5, 5 - ジフルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル] - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 3 - [[1 - [5 - フルオロ - 3 - (1H - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ジアゼピン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ] - 2 - (イソプトキシカルボニルアミノ)プロパン酸、(2S) - 2 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [5 - (1H - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ジアゼピン - 2 - イル)アミノ - 2 - メトキシフェニル]ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、(2S) - 5 - [4 - [2 - フルオロ - 5 - (1H - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ジアゼピン - 2 - イル)アミノ]ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (イソプトキシカルボニルアミノ) - 5 - オキソペンタン酸、(2S) - 2 - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [4 - (1H - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ジアゼピン - 2 - イル)アミノピリジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [4 - (1H - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ジアゼピン - 2 - イル)アミノピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [4 - (2 - イミダゾリン - 2 - イル)アミノピリジン - 2 - イル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 2 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 - [[4 - [4 - (2 - イミダゾリン - 2 - イル)アミノピリジン - 2 - イル]ピペラジン - 1 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[2, 6 - ジメチル - 4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[2, 5 - ジメチル - 4 - [3 - (5 - フルオ

10

20

30

40

50

ロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 5 - [2, 6 - ジメチル - 4 - [3 - (5, 5 - ジメチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - [3, 5 - ジメチル - 4 - [3 - (5, 5 - ジフルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、(2S) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[3, 5 - ジメチル - 4 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 3 - [[2, 2 - ジメチル - 4 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸、(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - [2 - メチル - 4 - [3 - (5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、及び(2S) - 2 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 5 - [3 - メチル - 4 - [3 - (5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル)アミノフェニル]ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸から選ばれるアリール置換脂環式化合物、若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物。

10

【請求項 8】

活性分として請求の範囲第 1 ~ 7 項のいずれか 1 項に記載のアリール置換脂環式化合物、若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物を含有する医薬組成物。

20

【請求項 9】

v 3 インテグリンが関与する疾患の予防及び / 又は治療に用いられる、請求の範囲第 8 項記載の医薬組成物。

【請求項 10】

PTCA、血管移植術後の再狭窄症、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症、癌、網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、骨粗鬆症、高カルシウム血症、ページェット病、変形性骨炎、関節炎、歯周炎、炎症、アテローム性動脈硬化症または腹腔内癒着の予防及び / 又は治療に用いられる、請求の範囲第 8 項又は第 9 項記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は v 3 インテグリン阻害作用等を有する新規アリール置換脂環式化合物及びそれを含有する医薬組成物に関する。

背景技術

インテグリンは細胞接着分子をリガンドとする受容体の一種であり、細胞と細胞外マトリックスとの間の接着、あるいは細胞と細胞との間の接着に関与する。その際、インテグリンは直接的には細胞の形態維持、細胞移動の足場、細胞内外の情報伝達などを担い、延いては細胞の生存、運動、増殖、発生、分化など、生命現象における重要な役割を果たしている。

40

インテグリンは 鎖と 鎖のヘテロダイマーからなる膜貫通型の糖蛋白質である。現在までに多種類の 鎖と 鎖が知られ、その組み合わせにより 20 種類以上のインテグリンが知られている [Trends Pharmacol. Sci., 21, 29 (2000)]。一方、リガンドである細胞接着分子としては、コラーゲン、ビトロネクチンなどの細胞外マトリックスの構成蛋白質、VCAM-1、ICAM-1 などの免疫炎症系細胞の接着に関与する蛋白質、およびフィブリノーゲン、フォンビルブランド因子などの血液凝固に関与する蛋白質が知られている [Cell, 69, 11 (1992)]。

v 鎖と 3 鎖からなる v 3 インテグリンはビトロネクチン受容体とも呼ばれている。しかし、v 3 インテグリンと結合するリガンドは、ビトロネクチンのみならず、フィブロネクチン、フィブリノーゲン、オステオポンチンなど、RGD 配列を有するいくつ

50

かの蛋白質が知られている。

v 3 インテグリンは広汎な接着性細胞において発現することが知られている。しかし、その中でも病態時に細胞の接着、遊走、あるいは増殖が活性化する細胞における v 3 インテグリンの病態生理学的な役割が注目されている。たとえば、血管形成術後ではしばしば血管平滑筋細胞の異常な遊走と増殖によって血管内膜肥厚が形成され再狭窄症となる。また、癌組織においては血管内皮細胞の異常な遊走と増殖によって血管新生が亢進する。これらの疾患の病態モデルにおいて、問題の細胞における v 3 インテグリンの発現が増強すること、さらには v 3 インテグリンを阻害する抗体あるいは合成ペプチドを投与することにより症状が抑制されたことが知られている [Curr. Pharm. Des., 3, 545 (1997)]。したがって、v 3 インテグリンは血管再狭窄症及び血管新生の発症・進展において重要な役割を果たすと考えられている。この他に v 3 インテグリンが関与する疾患として、骨粗鬆症、慢性関節リウマチ、癌転移、糖尿病性網膜症、炎症、ウィルス感染などが知られている [Curr. Biol., 3, 596 (1993); Cell. Mol. Life Sci., 56, 427 (1999); Drug Discovery Today, 5, 397 (2000)]。

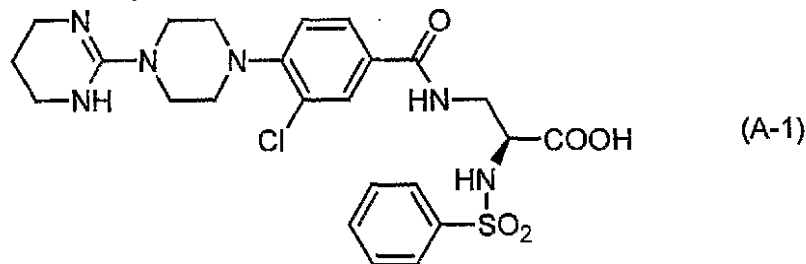
以上のことから、v 3 インテグリンを阻害することにより、細胞の接着、遊走、あるいは増殖を伴う疾患を治療できる可能性があり、v 3 インテグリン阻害薬は新しいタイプの血管再狭窄抑制薬、抗動脈硬化薬、抗癌薬、骨粗鬆症治療薬、抗炎症薬、免疫炎症性疾患治療薬、眼疾患治療薬として有用であると期待されている。

一方、v 3 インテグリンに近縁なインテグリンの一種に IIb 3 インテグリン (別称: GPIIb/IIIa) がある。IIb 3 インテグリンは血小板凝集への関与が大きいので、v 3 インテグリン阻害薬が IIb 3 インテグリンをも阻害すると、出血の副作用をもたらす恐れがあり、頻回投与が困難であることが予想される。したがって、v 3 インテグリン阻害薬は IIb 3 インテグリンと比して v 3 インテグリン選択性の高いものが望ましい。

本発明者の知る限りにおいて、v 3 インテグリン選択的な阻害作用を有する治療薬は未だ存在しない。人口の高齢化とともに v 3 インテグリンが関与する疾患が増加してきている状況下において、IIb 3 インテグリンに比べて v 3 インテグリン選択性の高い阻害薬の創製が切望されている。

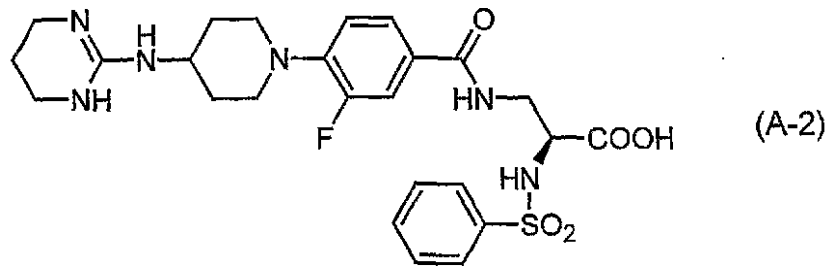
v 3 インテグリン阻害作用を有する化合物はこれまで相当数報告されている (米国特許第 5990145 号、WO98/18461 号、WO99/38849 号、WO99/52872 号など参照)。

例えば、WO99/38849 号公報には次の式 (A-1、実施例 59) で表される (2S)-2-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-クロロ-4-[4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]ベンゾイルアミノ]プロパン酸が記載され、この化合物が強力な v 3 インテグリン阻害作用 (IC₅₀ 値: 3.5 nM) 及び GPIIb/IIIa 阻害作用 (IC₅₀ 値: 0.2 nM 以下) を有していると報告されている。



また、WO99/52872 号公報には次の式 (A-2、実施例 52) で表される (2S)-2-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-フルオロ-4-[4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]ベンゾイルアミノ]プロパン酸が記載され、この化合物が強力な v 3 インテグリン阻害作用 (IC₅₀ 値: 1.0 nM 以下) 及び GPIIb/IIIa 阻害作用 (IC₅₀ 値: 1.0 nM

以下)を有していると報告されている。



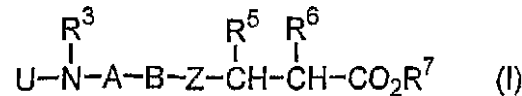
しかし、これらの化合物の化学構造は後述する本発明化合物とは明らかに異なるものであり、強力な GPIIb / IIIa 阻害作用を有している点に関しても全く本発明化合物とは異なる。

10

本発明者らは鋭意研究を続けた結果、次の一般式 (I) で表される新規アリール置換脂環式化合物が強い v 3 インテグリン阻害作用を有し、v 3 インテグリンの関与する疾患の予防若しくは治療薬として有用であることを見だし、本発明を完成した。

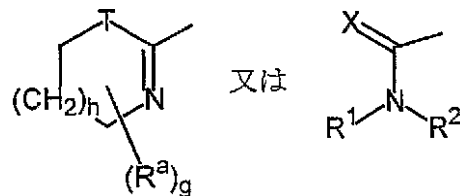
発明の開示

本発明によれば、下記式 (I) で表されるアリール置換脂環式化合物、そのプロドラッグ、その生理的に許容される塩若しくはその N - オキシド誘導体又はその水和物若しくは溶媒和物、それらの製造方法及びそれを含有する医薬組成物が提供される。

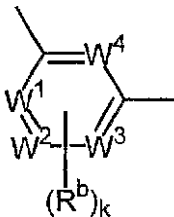


20

(式中、U は下記基を表し、

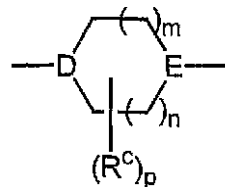


A は下記基を表し、



30

B は下記基を表し、



40

Z は $-CONR^4(CH_2)_q-$ 、 $-NR^4CO(CH_2)_q-$ 又は $-COCH_2(CH_2)_q-$ を表し、

T は $-CH_2-$ 、酸素原子、イオウ原子又は $-NR^d-$ を表し、

X は酸素原子又はイオウ原子を表し、

W^1 、 W^2 、 W^3 及び W^4 は、同一又は異なって、 $-CH-$ 又は窒素原子を表し、

D 及び E は、同一又は異なって、 $-CH-$ 又は窒素原子を表し、

R^a は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アリール基、アラールキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルキルカル

50

ボニルオキシ基、アミノ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基又はトリフルオロエトキシ基を表すか、

或いは2個の R^a が同一炭素原子上に結合する場合には、一緒になってオキシ基又はチオキシ基を形成するか、又は当該炭素原子とともにスピロ環を形成していてもよく、

R^b は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アリール基、アラルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、アミノ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基又はトリフルオロエトキシ基を表し、

R^c は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アリール基、アラルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、アミノ基、 C_{1-3} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基、ホルミルアミノ基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基又はトリフルオロエトキシ基を表すか、

或いは2個の R^c が一緒になって $-(CR^8R^9)_t-$ を形成していてもよく、 R^d は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アリール基、アラルキル基、ホルミル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基又は C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基を表し、

R^1 及び R^2 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アリール基、アラルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基又はアリールスルホニル基を表すか、

或いは R^1 と R^2 が一緒になって $-(CR^{10}R^{11})_u-$ 又は $-(CH_2)_vY(CH_2)_w-$ を形成していてもよく、

R^3 及び R^4 は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アリール基又はアラルキル基を表し、

R^5 は水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アリール基又はアラルキル基を表し、

R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アリール基、アラルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルケニルカルボニルオキシ基、 C_{2-6} アルキニルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、アラルキルカルボニルオキシ基、アミノ基又はモノ置換アミノ基(ここに、置換基は、ホルミル、 C_{1-10} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル、 C_{2-10} アルケニルカルボニル、 C_{2-10} アルキニルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、 C_{7-15} ポリシクロ C_{0-3} アルキルカルボニル、 C_{1-16} アルキルオキシカルボニル、ポリフルオロ C_{1-16} アルキルオキシカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルオキシカルボニル、 C_{2-16} アルケニルオキシカルボニル、 C_{2-16} アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 C_{3-7} シク

10

20

30

40

50

ロアルキル C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルアミノカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルアミノカルボニル、 C_{2-10} アルケニルアミノカルボニル、 C_{2-10} アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、 C_{2-10} アルケニルスルホニル、 C_{2-10} アルキニルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、 C_{7-15} ポリシクロ C_{0-3} アルキルスルホニル、 C_{1-10} アルキルアミノスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルアミノスルホニル、 C_{2-10} アルケニルアミノスルホニル、 C_{2-10} アルキニルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル又はアラルキルアミノスルホニルである)を表し、
 R^7 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表し、

10

R^8 、 R^9 、 R^{10} 及び R^{11} は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-3} アルキル基又はアリール基を表し、

Y は酸素原子、イオウ原子又は $-NR^{12}-$ を表し、

R^{12} は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アリール基、アラルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基又は C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基を表し、

g は 1 ~ 4 の整数を表し、

h は 0 ~ 3 の整数を表し、

k は 1 ~ 3 の整数を表し、

20

m 及び n は同一又は異なって 0 ~ 3 の整数を表すが、

m と n の和は 1 ~ 3 の整数であり、

p は 1 ~ 4 の整数を表し、

q は 0 又は 1 を表し、

t は 1 ~ 3 の整数を表し、

u は 3 ~ 7 の整数を表し、

v 及び w は同一又は異なって 1 ~ 4 の整数を表すが、

v と w の和は 2 ~ 6 の整数である。

但し、(i) E が窒素原子のとき、Z は $-CONR^4(CH_2)_q-$ 又は $-COCH_2(CH_2)_q-$ であり、(ii) 上記定義におけるアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基及びアラルキル基におけるアルキル部分は、ハロゲン、 C_{1-6} アルキルオキシ、アミノ及びヒドロキシから選択される 1 ~ 3 個の原子又は基により置換されていてもよく、アリール基及びアリール部分はハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アラルキル、アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、ホルミルアミノ、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、アリールカルボニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ、アリールアミノカルボニルアミノ、 C_{1-4} アルキルオキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルオキシ C_{1-6} アルキル、カルボキシル、カルボキシル C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ及びニトロから選択される 1 ~ 5 個の原子又は基により置換されていてもよい]

30

40

式 (I) で表される化合物のプロドラッグとは、式 (I) において R^7 が水素原子である化合物におけるカルボキシル基が修飾された化合物であって、生体内で酵素的又は化学的に開裂してカルボキシル基に変換する化合物を意味し、例えば、カルボキシル基がエステル化された化合物が挙げられる。具体的には、エステル化されたカルボキシル基としては、医薬分野においてプロドラッグ製造の目的で常用されているものが好ましく、例えば、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよい C_1

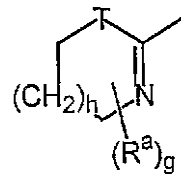
50

、 C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基〔ここに、置換基としてはカルボキシル、 C_{1-3} アルキルオキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルアミノカルボニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニル、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、 C_{1-3} アルキルオキシ又はジオキソレニルが挙げられる〕又は基：-COOCHR^eOCOR^f(式中、R^eは C_{1-3} アルキル基を表し、R^fは C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ基、アリールオキシ基又はアラルキルオキシ基を表す)が挙げられる。なお、式(I)においてR⁷が水素原子以外の基である化合物もまたプロドラッグに該当することは明白である。プロドラッグの好適な具体例については後述する。

式(I)で表される化合物の生理的に許容される塩類とは、構造中に酸付加塩を形成しうる基を有する式(I)の化合物又はそのプロドラッグの生理的に許容される酸付加塩、又は構造中に塩基との塩を形成しうる基を有する式(I)の化合物又はそのプロドラッグの生理的に許容される塩基との塩を意味する。酸付加塩の具体例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、及びシュウ酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等の有機酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩が挙げられる。塩基との塩の具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩のようなアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、ピリジン塩、トリエチルアミン塩のような有機塩基との塩、リジン、アルギニン等のアミノ酸との塩が挙げられる。式(I)の化合物のN-オキシド誘導体とは、ピリジン骨格を有する式(I)の化合物のN-オキシド誘導体を意味する。

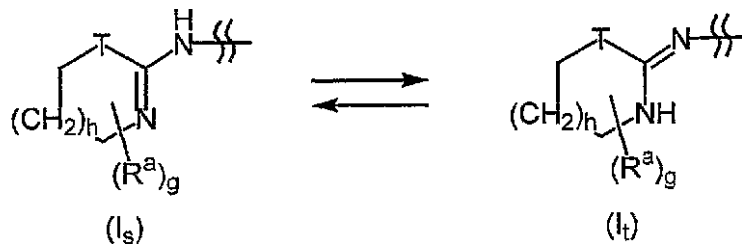
式(I)の化合物、又はそのプロドラッグ、その塩及びそのN-オキシド誘導体〔以下「式(I)の化合物」と称することもある〕は、水和物又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物もまた本発明の化合物に包含される。また、式(I)の化合物は、場合により1個以上の不斉炭素原子を有し、また幾何異性を生じることがある。したがって、式(I)の化合物は、場合により、数種の立体異性体として存在しうる。これらの立体異性体、それらの混合物およびラセミ体は本発明の化合物に包含される。

式(I)においてUが下記基であり、



(式中、T、R^a、g及びhは前掲に同じものを表す)

R³が水素原子である化合物は、下記式(I_t)で表される互変異性体として存在することもあるので、これらの互変異性体もまた本発明の化合物に包含される。本明細書においては、本発明の化合物は式(I_s)の表記法で表すことにする。



〔上記式においては、式(I_s)及び(I_t)で表される化合物の基：A以下の部分構造を省略して記載している。式中、T、R^a、g及びhは前掲に同じものを表す〕

本明細書における用語について以下に説明する。

本明細書では、「 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ」のように炭素原子数を規定してい

10

20

30

40

50

るが、この炭素原子数は直後に続く基又は部分のみを修飾する。したがって、上記の場合、 C_{1-6} はアルキルのみを修飾するので、「 C_{1} アルキルカルボニルオキシ」とはアセトキシに該当する。

また、基： R^a 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^c 、 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 及び R^{c4} は、任意の位置に結合することができ、例えば R^a 、 R^{a1} 又は R^{a2} は、 T 、 T^1 又は T^2 が $-CH_2-$ であるとき、その水素原子の代わりに当該炭素原子に結合することができる。

アルキル基及びアルキル部分は、直鎖状でも分枝鎖状でもよい。

「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するが、フッ素、塩素が好ましく、特にフッ素が好ましい。

「 C_{1-6} アルキル」の具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、3,7-ジメチルオクチル、デシル、ヘキサデシルが挙げられる。

「 C_{3-7} シクロアルキル」の具体例としては、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、シクロヘプチルが挙げられる。「 C_{2-16} アルケニル」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、二重結合を少なくとも1個有するものを意味し、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-、2-若しくは3-ブテニル、2-、3-若しくは4-ペンテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニル、2,6-ジメチル-1,5-ヘプタジエニル、2-ヘキサデセニル、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル及びこれらの均等物が挙げられる。

「 C_{2-16} アルキニル」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、三重結合を少なくとも1個有するものを意味し、例えばエチニル、1-若しくは2-プロピニル、1-、2-若しくは3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ヘキサデシニル及びこれらの均等物が挙げられる。

「アリール」とは、窒素原子、酸素原子及びイオウ原子から選択される0~3個のヘテロ原子を含む、5又は6員の芳香環からなる単環又は多環系の基を意味し、多環系の場合には少なくとも1つの環が芳香環であればよい。具体例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アントリル、ピフェニル、テトラヒドロナフチル、インダニル、フェナントリル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリル、ベンゾ[b]チエニル、ベンズイミダゾリル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジル、テトラヒドロキノリル及びこれらの均等物が挙げられ、これらのアリール基は前述の置換基を1~5個有していてもよい。具体例としては、2-、3-若しくは4-メチルフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、ペンタフルオロフェニル、2-、3-若しくは4-フルオロフェニル、2-、3-若しくは4-クロロフェニル、2-ブromo-4,6-ジフルオロフェニル、2,3,4-トリフルオロフェニル、4-ブromo-2-フルオロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-4-ニトロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル、2-フルオロ-6-トリフルオロメチルフェニル、3-フルオロ-5-トリフルオロメチルフェニル、4-フルオロ-2-トリフルオロメチルフェニル、2-フルオロ-5-ニトロフェニル、2-、3-若しくは4-トリフルオロメチルフェニル、2-、3-若しくは4-メトキシフェニル、2-、3-若しくは4-トリフルオロメトキシフェニル、4-シアノフェニル、2-ジフルオロメトキシフェニル、3-フルオロ-4-メチルフェニル、5-フルオロ-2-メチルフェニル及びこれらの均等物が挙げられる。

「アラルキル」とは、炭素原子数1~6個のアルキル又は炭素原子数2~6個の鎖状アルケニル若しくは鎖状アルキニルの任意の位置に前記定義のアリールを有するものを意味し、アルキル部分に前述の置換基を1~3個有していてもよく、またアリール部分に前述の

10

20

30

40

50

置換基を1～5個有していてもよく、具体例としてはベンジル、フルオロベンジル、クロロベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フルオロフェニルエチル、クロロフェニルエチル、シンナミル、フルオロシンナミル、チエニルメチル、チエニルエチル、チエニルプロピル、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピリジルプロピル及びこれらの均等物が挙げられる。

炭素原子数を規定したアルキル、シクロアルキル、アルケニル若しくはアルキニル部分、又はアリール若しくはアラルキル部分を含む複合基の具体例としては、該当部分に各基についての前述の具体例を当てはめたものを挙げることができる。例えば、C₁₋₆アルキルオキシ基の具体例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

式(I)における基：Uに関して、2個のR^aが同一炭素原子に結合する場合に、当該炭素原子とともに形成しうるスピロ環は、酸素原子、窒素原子及びイオウ原子から選択される0～2個のヘテロ原子を有していてもよい3～7員のを意味する。

R⁶で表されるモノ置換アミノ基における置換基の具体例としては、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、5-メチルヘキシルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル、デシルオキシカルボニル、3,3-ジメチルオクチルオキシカルボニル、(CF₃)₂CF₂(CH₂)₂OCO、CF₃(CF₂)₃CH₂CH₂OCO、CF₃(CF₂)₂(CH₂)₃OCO、CF₃CF₂(CH₂)₆OCO、CF₃(CF₂)₈CH₂OCO、シクロペンチルオキシカルボニル、2-シクロペンチルエトキシカルボニル、シクロペンチルメトキシカルボニル、3-シクロヘキシルプロポキシカルボニル、3,7-ジメチル-6-オクテニルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、3-フェニルプロポキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニル、6-フェニルヘキシルオキシカルボニル、2-ナフチルメトキシカルボニル、4-ピフェニルメトキシカルボニル、4-ブチルベンジルオキシカルボニル、4-ブトキシベンジルオキシカルボニル、4-フルオロベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジフルオロベンジルオキシカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル、シクロペンチルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニル、アリルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニル、3,5-ジフルオロフェニルアミノカルボニル、4-トリフルオロメチルフェニルアミノカルボニル、3-メチルフェニルアミノカルボニル、4-メトキシフェニルアミノカルボニル、ベンジルアミノカルボニル、4-フルオロベンジルアミノカルボニル、フェネチルアミノカルボニル、4-メトキシベンジルアミノカルボニル、2-ピリジルカルボニル、3-ピリジルカルボニル、4-ピリジルカルボニル、2-ピリジルメチルカルボニル、3-ピリジルメチルカルボニル、4-ピリジルメチルカルボニル、フェニルスルホニル、3-クロロフェニルスルホニル、2,6-ジクロロフェニルスルホニル、2-クロロ-6-メチルフェニルスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、2-メチルフェニルスルホニル、2,4,6-トリメチルフェニルスルホニル、4-tert-ブチルフェニルスルホニル、2-メチル-5-ニトロフェニルスルホニル、4-メトキシフェニルスルホニル、4-tert-ブトキシフェニルスルホニル、4-アセチルアミノフェニルスルホニル、3-トリフルオロメチルフェニルスルホニル、2,6-ジメチル-4-ピフェニルスルホニル、2-ナフチルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、シンナミルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、8-キノリルスルホニル、2-チエニルスルホニル、3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル、5-クロロ-3-メチル-4-ピラゾリル、フェニルアミノスルホニル、(7,7-ジメチル-2-オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)メチルスルホニル及びこれらの均等物が挙げられる。

10

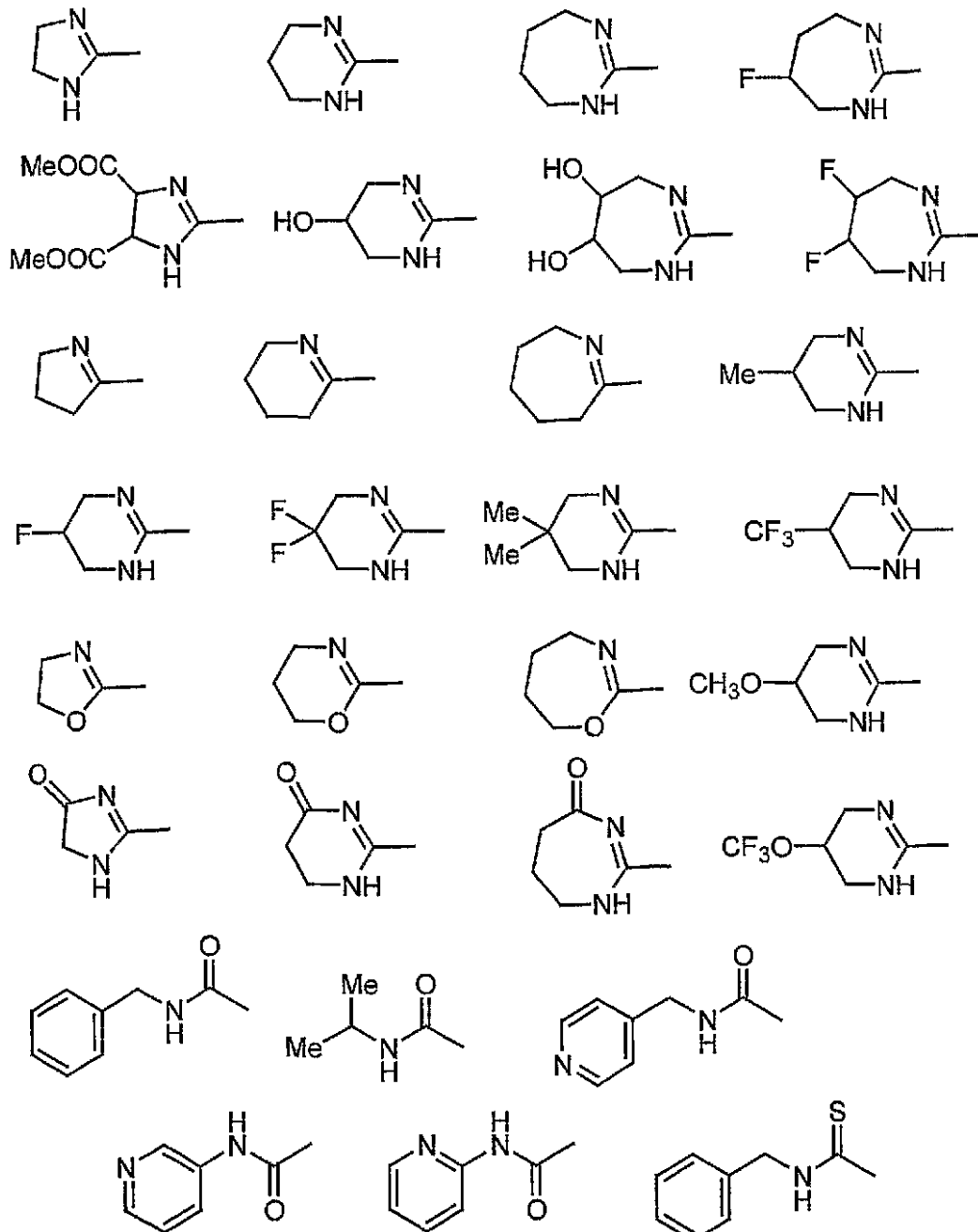
20

30

40

50

式 (I) における U の好適な具体例として、例えば以下に示す基及びこれらの均等物が挙げられる。

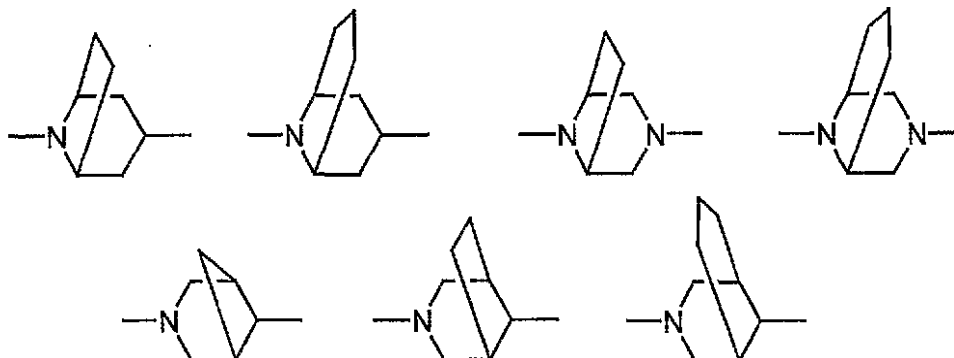


10

20

30

式 (I) において、基 : B に関し 2 個の R^c が一緒になって $-(CR^8R^9)_t-$ を形成する場合の好適な具体例を、それらが結合する炭素原子及びその周辺の部分構造とともに以下に示す。これらの均等物もまた好適である。

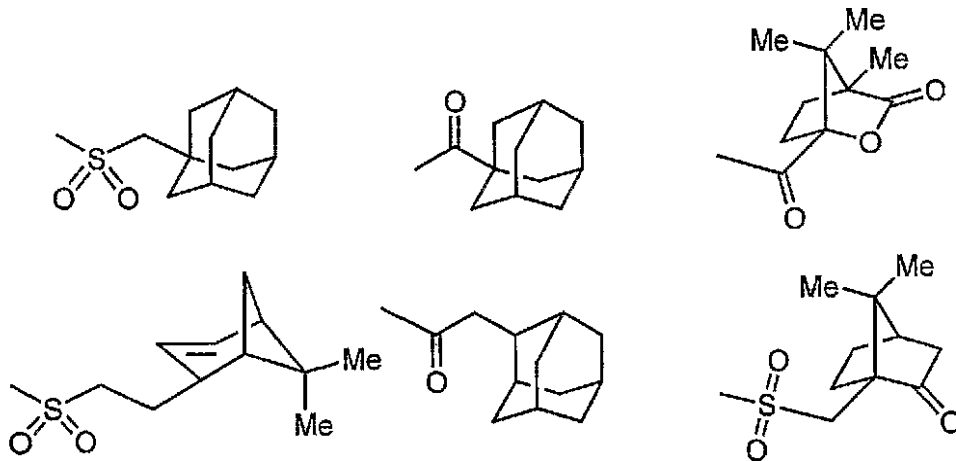


40

式 (I) において、 R^6 で表されるモノ置換アミノ基における置換基が C_{7-15} ポリシ

50

クロC₀₋₃アルキルカルボニル基又はC₇₋₁₅ポリシクロC₀₋₃アルキルスルホニル基である場合の具体例を以下に示す。これらの均等物もまた好適である。



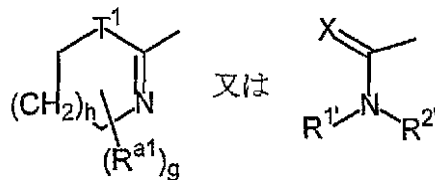
10

20

30

式(I)の化合物のプロドラッグにおけるエステル化されたカルボキシル基の好適な具体例としては、メチルオキシカルボニル基、エチルオキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、ブチルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘプチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ピリジルオキシカルボニル基、カルボキシメチルオキシカルボニル基、メトキシカルボニルメチルオキシカルボニル基、メチルアミノカルボニルメチルオキシカルボニル基、ジメチルアミノカルボニルメチルオキシカルボニル基、2-メチルアミノエチルオキシカルボニル基、2-ジメチルアミノカルボニルエチルオキシカルボニル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルオキシカルボニル基、アセトキシメチルオキシカルボニル基、プロピオニルオキシメチルオキシカルボニル基、イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル基、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニル基、シクロペンチルカルボニルオキシメチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルカルボニルオキシメチルオキシカルボニル基、ベンゾイルオキシメチルオキシカルボニル基、1-アセトキシエチルオキシカルボニル基、1-エトキシカルボニルオキシエチルオキシカルボニル基、1-tert-ブトキシカルボニルオキシエチルオキシカルボニル基、1-シクロペンチルオキシカルボニルオキシエチルオキシカルボニル基及び1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチルオキシカルボニル基が挙げられる。

本発明の化合物のうちで好適なものは、式(I)においてUが下記グループから選択される基であり、



40

〔式中、T¹は-CH₂-、酸素原子又は-NR^{d1}-を表し、R^{a1}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₇シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、C₁₋₆アルキルオキシ基、C₁₋₆アルキルオキシカルボニル基、カルボキシル基、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、アミノ基、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノ基、C₁₋₃アルキルカルボニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基又はトリフルオロエトキシ基を表すか、或いは2個のR^{a1}が同一炭素原子上に結合する場合には、一緒になってオキソ基又はチオキソ基を形成するか、又は当該炭素原子とともにスピロ環を形成していてもよく、R^{d1}は水素原子、C₁₋₃アルキル基、C₁₋₃アルキルカルボニル基又はC₁₋₆ア

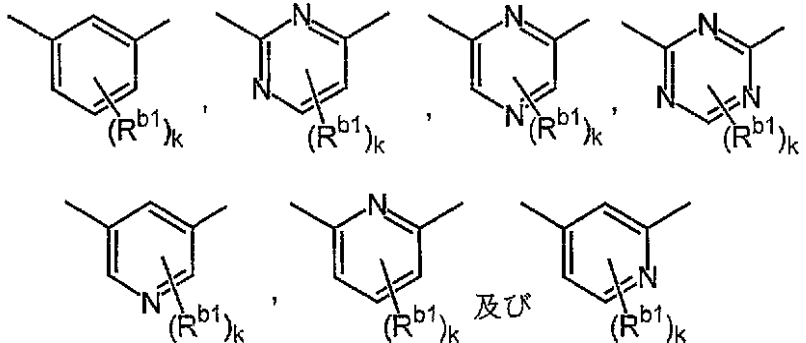
50

ルキルオキシカルボニル基を表し、

$R^{1'}$ 及び $R^{2'}$ は、同一又は異なって、水素原子、 C_{1-5} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、アリール基又はアラルキル基を表すか、

或いは $R^{1'}$ と $R^{2'}$ が一緒になって $-(CH_2)_u-$ 又は $-(CH_2)_vY^1(CH_2)_w-$ を形成していてもよく、 Y^1 は酸素原子、イオウ原子又は $-NR^{1'2'}$ を表し、 $R^{1'2'}$ は水素原子、メチル基、 C_{1-4} アルキルオキシカルボニル基又はアセチル基を表し、 X 、 g 、 h 、 u 、 v 及び w は前掲に同じである]

A が下記グループから選択される基であり、

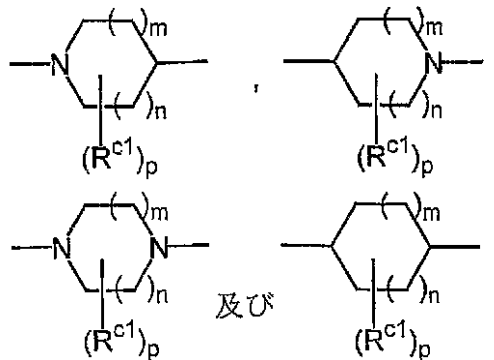


10

[式中、 R^{b1} は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-3} アルキル基、アリール基、 C_{1-3} アルキルオキシ基、 C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-3} アルキルカルボニルオキシ基、アミノ基、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を表し、 k は前掲に同じものを表す]

20

B が下記グループから選択される基であり、



30

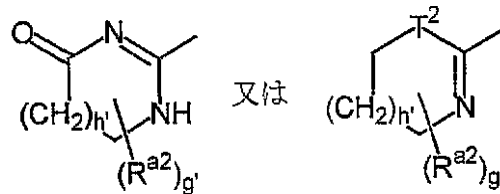
[式中、 R^{c1} は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、 C_{1-6} アルキルオキシ基、 C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、ホルミル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、アミノ基、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基、シアノ基又はトリフルオロメチル基を表すか、或いは2個の R^{c1} が一緒になって $-(CH_2)_t-$ を形成していてもよく、 m 、 n 、 p 及び t は前掲に同じである]

40

R^3 が水素原子であり、 R^4 が水素原子又は C_{1-3} アルキル基であり、 Z 、 R^5 、 R^6 及び R^7 が前掲に同じであるアリール置換脂環式化合物、そのプロドラッグ、その生理的に許容される塩若しくはその N -オキシド誘導体又はその水和物若しくは溶媒和物である。

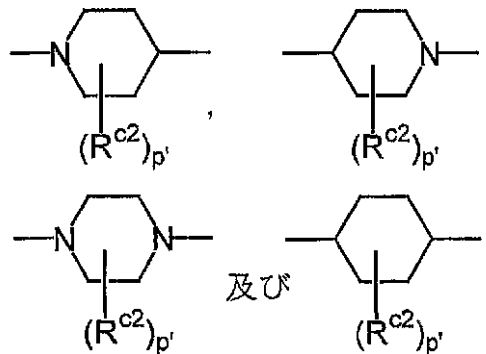
前記好適な化合物の中では、 R^6 が水素原子以外の置換基である化合物が好ましい。

更に好適な化合物は、式(I)においてUが下記グループから選択される基であり、



〔式中、 T^2 は $-CH_2-$ 、酸素原子又は $-NR^{d2}-$ を表し、 R^{a2} は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、 C_{1-4} アルキル基、アリール基、 C_{1-3} アルキルオキシ基、 C_{1-3} アルキルオキシカルボニル基、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ基、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ基、ヒドロキシ C_{1-3} アルキル基、カルボキシル基、 C_{1-3} アルキルカルボニルオキシ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を表し、 R^{d2} は水素原子、メチル基、アセチル基、プロピオニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又は *tert*-ブトキシカルボニル基を表し、 g' は 1 又は 2 を表し、 h' は 0 ~ 2 の整数を表す〕

B が下記グループから選択される基であり、



〔式中、 R^{c2} は、同一または異なって、水素原子、メチル基、フェニル基、 C_{1-2} アルキルオキシカルボニル基又はカルボキシル基を表すか、或いは 2 個の R^{c2} が一緒になって $-(CH_2)_t-$ を形成していてもよく、 p' は 1 又は 2 を表し、 t は 1 ~ 3 の整数を表す〕

Z が $-CONR^{4'}$ 、 $-NR^{4'}$ 、 $CO-$ 又は $-COCH_2-$ で、 $R^{4'}$ は水素原子又はメチル基であり、

R^6 がモノ置換アミノ基 (ここに、置換基はホルミル、 C_{1-10} アルキルカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルカルボニル、 C_{2-10} アルケニルカルボニル、 C_{2-10} アルキニルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、 C_{7-15} ポリシクロ C_{0-3} アルキルカルボニル、 C_{1-16} アルキルオキシカルボニル、ポリフルオロ C_{1-16} アルキルオキシカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルオキシカルボニル、 C_{2-16} アルケニルオキシカルボニル、 C_{2-16} アルキニルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルアミノカルボニル、 C_{3-7} シクロアルキルアミノカルボニル、 C_{2-10} アルケニルアミノカルボニル、 C_{2-10} アルキニルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、 C_{1-10} アルキルスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルスルホニル、 C_{2-10} アルケニルスルホニル、 C_{2-10} アルキニルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、 C_{7-15} ポリシクロ C_{0-3} アルキルスルホニル、 C_{1-10} アルキルアミノスルホニル、 C_{3-7} シクロアルキルアミノスルホニル、 C_{2-10} アルケニルアミノスルホニル、 C_{2-6} アルキニルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル又はアラルキルアミノスルホニルである) であり、

R^7 が水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基又はアラルキル基であり、A 及び R^3 が上記に同じであり、 R^5 が前掲に同じであるアリール置換脂環式化合物、そのプロドラッグ、その生理的に許容される塩若しくはその N-オキシド誘導体又はその水和物若しくは溶媒和物である。

より一層好適な化合物は、下記式 (I a) で表されるアリール置換脂環式化合物、そのブ

10

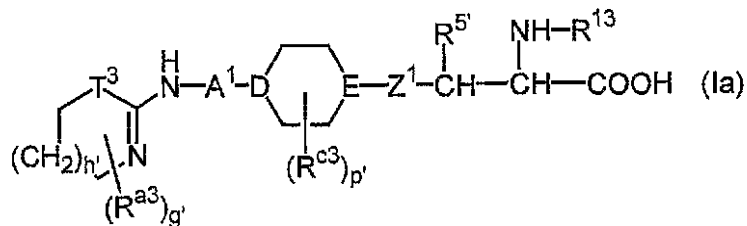
20

30

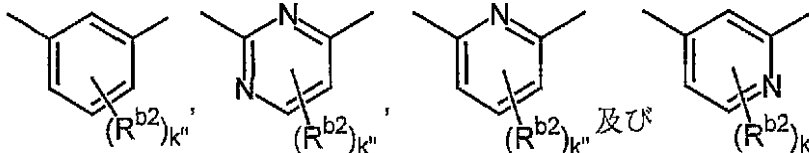
40

50

ロドラッグ、その生理的に許容される塩若しくはそのN-オキッド誘導体又はその水和物若しくは溶媒和物である。



〔式中、A¹は下記グループから選択される基であり、



(式中、R^{b2}は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、塩素原子、ヒドロキシ基、メチル基、メトキシ基、フェニル基、メトキシカルボニル基、カルボキシル基、アセトキシ基、アセチルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を表し、k''は1又は2を表す)

Z¹は -CONH-、-NHCO- 又は -COCH₂- を表し、

T³は -NR^{d2}- を表し、R^{d2}は水素原子、アセチル基、プロピオニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基を表し、

D及びEは、同一又は異なって、-CH- 又は窒素原子を表すが、Eが窒素原子のとき、Z¹は -CONH- 又は -COCH₂- であり、

R^{a3}は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を表し、g'は1又は2を表し、h'は0~2の整数を表し、

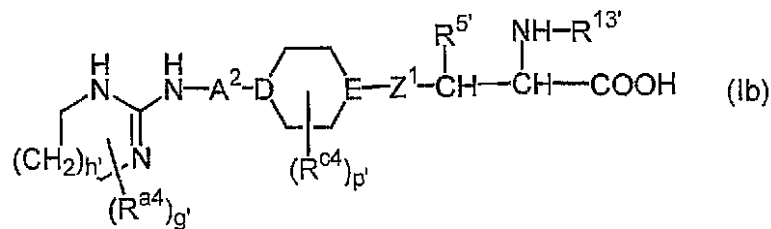
R^{c3}は、同一又は異なって、水素原子又はメチル基を表すか、或いは2個のR^{c3}が一緒になって -(CH₂)_t- を形成していてもよく、p'は1又は2を表し、tは1~3の整数を表し、

R⁵は水素原子を表し、

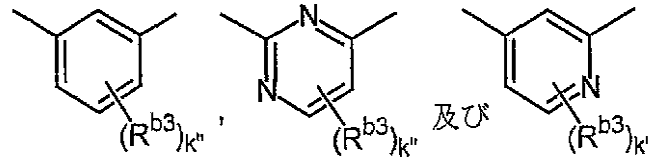
R¹³は、C₁₋₁₀アルキルオキシカルボニル基、ポリフルオロC₁₋₁₀アルキルオキシカルボニル基、C₃₋₇シクロアルキルオキシカルボニル基、C₂₋₁₀アルケニルオキシカルボニル基、C₂₋₁₀アルキニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、C₃₋₇シクロアルキルC₁₋₆アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、C₁₋₁₀アルキルアミノカルボニル基、C₃₋₇シクロアルキルアミノカルボニル基、C₂₋₁₀アルケニルアミノカルボニル基、C₂₋₁₀アルキニルアミノカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、アラルキルアミノカルボニル基、アリールスルホニル基、アラルキルスルホニル基又はC₇₋₁₅ポリシクロC₀₋₃アルキルスルホニル基を表す。

但し、上記定義におけるアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基及びアラルキル基におけるアルキル部分はハロゲン、C₁₋₃アルキルオキシ、アミノ及びヒドロキシから選択される1~3個の原子又は基により置換されていてもよく、アリール基及びアリール部分はハロゲン、メチル、エチル、プロピル、ブチル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、アラルキル、アミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、アリールカルボニルアミノ、C₁₋₄アルキルオキシ、カルボキシル、C₁₋₃アルキルオキシカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アセトキシ及びトリフルオロメトキシから選択される1~3個の原子又は基により置換されていてもよい]

特に好適な化合物は、下記式(Ib)で表されるアリール置換脂環式化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物である。



〔式中、 A^2 は下記グループから選択される基であり、



(式中、 R^{b3} は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基又はトリフルオロメトキシ基を表し、 k'' は 1 を表す)

Z^1 は $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 又は $-COCH_2-$ を表し、

D 及び E は、同一又は異なって、 $-CH-$ 又は窒素原子を表すが、 E が $-CH-$ のとき、 Z^1 は $-CONH-$ 又は $-NHCO-$ であり、 E が窒素原子のとき、 Z^1 は $-CONH-$ 又は $-COCH_2-$ であり、

R^{a4} は、同一又は異なって、水素原子、フッ素原子、ヒドロキシ基又はメチル基を表し、

R^{c4} は水素原子又はメチル基を表し、

$R^{5'}$ は水素原子を表し、

$R^{13'}$ は C_{1-10} アルキルオキシカルボニル基、ポリフルオロ C_{1-10} アルキルオキシカルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキルオキシカルボニル基、 C_{2-10} アルケニルオキシカルボニル基、 C_{2-10} アルキニルオキシカルボニル基、 C_{3-7} シクロアルキル C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基又はアリールスルホニル基を表し、

g' は 1 又は 2 を表し、 h' は 0 ~ 2 の整数を表し、 p' は 1 又は 2 を表す。

但し、上記定義におけるアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基及びアラルキル基におけるアルキル部分はハロゲン、 C_{1-3} アルキルオキシ、アミノ及びヒドロキシから選択される 1 個の原子又は基により置換されていてもよく、アリール基及びアリール部分はハロゲン、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、アラルキル、アミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、ジメチルアミノ、 C_{1-4} アルキルオキシ、カルボキシル、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アセトキシ及びトリフルオロメトキシから選択される 1 又は 2 個の原子又は基により置換されていてもよい

式 (Ib) において、好ましい組み合わせは次のとおりである。

(i) D が窒素原子で、 E が $-CH-$ で、 Z^1 が $-CONH-$ 又は $-NHCO-$ で、 R^{c4} が水素原子である場合、

(ii) D 及び E がともに $-CH-$ で、 Z^1 が $-CONH-$ 又は $-NHCO-$ で、 R^{c4} が水素原子である場合、

(iii) D 及び E がともに窒素原子で、 Z^1 が $-CONH-$ 又は $-COCH_2-$ で、 R^{c4} が水素原子又はメチル基である場合、及び

(iv) D が $-CH-$ 、 E が窒素原子で、 Z^1 が $-CONH-$ 又は $-COCH_2-$ で、 R^{c4} が水素原子である場合。

特に好適な化合物の具体例として、以下に示す化合物、表 1 に示す化合物及び後記表 2 に示すインテグリン結合阻害作用を試験した実施例の化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物が挙げられるが、下記の化合物名の後に実施例番号を付記した化合物、そのプロドラッグ若しくはその生理的に許容される塩又はその水和物若しくは溶媒和物が最も好適である。

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6

10

20

30

40

50

- テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 2)、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [2 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 150)、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸 (実施例 121)、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 145)、

(2S) - 2 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 44)、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1H - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ジアゼピン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 10)、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [2 - メトキシ - 5 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸 (実施例 154)、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [2 - メトキシ - 5 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 152)、

(2S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 92)、

(2S) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 88)、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 159)、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 14)、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (5, 5 - ジメチル - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 11)、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 13)、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [4 - メチル - 3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノ - フェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 153)、

(2S) - 2 - ヘキシルアミノカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 117)、

(2S) - 2 - (2 - メトキシエトキシカルボニルアミノ) - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 94)、

10

20

30

40

50

(2S) - 2 - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 87) 、

(2S) - 2 - オクチルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 89) 、

(2S) - 2 - ネオペンチルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 93) 、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[4 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] シクロヘキシル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 151 の立体異性体 A) 、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [5 - フルオロ - 3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 156) 、

(2S) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸 (実施例 137) 、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (2 - イミダゾリン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 9) 、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [4 - (5 - フルオロ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノピリジン - 2 - イル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 160) 、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (5 , 5 - ジフルオロ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 12) 、

(2S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸 (実施例 138) 、

(2S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 18) 、

(2S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (5 - フルオロ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 19) 、

(2S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 20) 、

(2S) - 2 - エトキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 86) 、

(2S) - 2 - デシルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 90) 、

(2S) - 2 - アリルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸 (実施例 96) 、

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [3 - (5 - フルオロ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 -

10

20

30

40

50

- イル] - 5 - オキソペンタン酸 (実施例 124)、
 (2S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [3 - (5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸 (実施例 127)、
 (2S) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [3 - (5 - フルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸 (実施例 130)、
 (2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [2 - フルオロ - 5 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸 (実施例 155)、
 (2S) - 2 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 - [[4 - [3 - (2 - オキサゾリン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸、
 (2S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 3 - [[4 - [3 - (7H - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロアゼピン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸、
 (2S) - 3 - [[1 - [2 - (ベンジルアミノカルボニル) アミノ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパン酸、
 (2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [N - [8 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル] カルバモイル] プロパン酸、
 (2S) - 2 - エトキシカルボニルアミノ - 3 - [[8 - [3 - (5, 5 - ジフルオロ - 1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] - 8 - アザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸、
 (2S) - 3 - [[1 - [5 - フルオロ - 3 - (1H - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ジアゼピン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] - 2 - (イソプトキシカルボニルアミノ) プロパン酸、
 (2S) - 2 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [5 - (1H - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ジアゼピン - 2 - イル) アミノ - 2 - メトキシフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、
 (2S) - 5 - [4 - [2 - フルオロ - 5 - (1H - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ジアゼピン - 2 - イル) アミノ] ピペラジン - 1 - イル] - 2 - (イソプトキシカルボニルアミノ) - 5 - オキソペンタン酸、
 (2S) - 2 - プトキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [4 - (1H - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ジアゼピン - 2 - イル) アミノピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、
 (2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [4 - (1H - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ジアゼピン - 2 - イル) アミノピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸、
 (2S) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [4 - (2 - イミダゾリン - 2 - イル) アミノピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸、
 (2S) - 2 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 3 - [[4 - [4 - (2 - イミダゾリン - 2 - イル) アミノピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸、
 (2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[2, 6 - ジメチル - 4 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸、
 (2S) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[2, 5 - ジメチル - 4 - [3

10

20

30

40

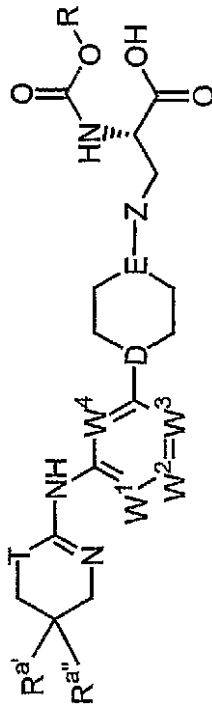
50

- (5 - フルオロ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸、
(2 S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 5 - [2 , 6 - ジメチル - 4 - [3 - (5 , 5 - ジメチル - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、
(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - [3 , 5 - ジメチル - 4 - [3 - (5 , 5 - ジフルオロ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、
(2 S) - 2 - ヘキシルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[3 , 5 - ジメチル - 4 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸、
(2 S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 3 - [[2 , 2 - ジメチル - 4 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸、
(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - [2 - メチル - 4 - [3 - (5 - フルオロ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸、及び
(2 S) - 2 - イソプロポキシカルボニルアミノ - 5 - [3 - メチル - 4 - [3 - (5 - フルオロ - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸。

10

20

表1



| R ^{ap} | R ^{bp} | T | W ¹ | W ² | W ³ | W ⁴ | D | E | Z | R |
|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|---|----|-------------------|---|
| F | H | NH | CH | CH | C-CF ₃ | CH | N | CH | CONH | CH ₂ CHMe ₂ |
| F | F | NH | CH | CH | C-CF ₃ | CH | N | CH | CONH | (CH ₂) ₅ Me |
| OMe | H | NH | CH | CH | N | CH | N | N | COCH ₂ | CH ₂ Ph |
| F | H | NH | CH | CH | N | CH | N | N | COCH ₂ | (CH ₂) ₅ Me |
| F | H | NH | CH | CH | N | CH | N | N | COCH ₂ | (CH ₂) ₂ CHMe(CH ₂) ₃ CHMe ₂ |
| F | H | NH | CH | CH | N | CH | N | CH | CONH | (CH ₂) ₂ (CF ₂) ₃ CF ₃ |
| F | F | NH | CH | CH | N | CH | N | CH | CONH | (CH ₂) ₇ Me |
| F | H | NH | CH | CH | C-CF ₃ | CH | N | N | COCH ₂ | CH ₂ CHMe ₂ |
| OH | H | NH | CH | CH | C-CF ₃ | CH | N | N | CONH | (CH ₂) ₃ Me |
| F | F | NH | CH | C-F | C-F | CH | N | N | CONH | CH ₂ Ph |
| OH | H | NH | CH | C-F | CH | CH | N | CH | CONH | CH ₂ CHMe ₂ |
| H | H | CH ₂ | CH | C-F | C-F | CH | N | CH | CONH | CH ₂ Ph |

10

20

30

40

表 1 (続き)

| R ^{6a} | R ^{6b} | T | W ¹ | W ² | W ³ | W ⁴ | D | E | Z | R |
|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----|----|-------------------|--|
| F | H | NH | CH | CH | C-OMe | CH | N | N | CONH | CHMe ₂ |
| Me | Me | NH | CH | CH | C-OMe | CH | N | N | COCH ₂ | CH ₂ CH ₂ Me |
| H | H | O | CH | CH | C-OMe | CH | N | N | COCH ₂ | CHMe ₂ |
| F | F | NH | CH | CH | CH | CH | CH | N | CONH | CHMeCH ₂ Me |
| F | H | NH | CH | CH | CH | CH | CH | CH | CONH | CH ₂ -cyclo-C ₆ H ₉ |
| CF ₃ | CF ₃ | NH | CH | CH | CH | CH | N | CH | CONH | CHMeCH ₂ Me |
| OH | H | NH | CH | N | CH | CH | N | CH | CONH | CH ₂ CHMe ₂ |
| F | H | NH | CH | N | CH | CH | N | N | CONH | CH ₂ Ph |
| F | H | CH ₂ | CH | C-Me | N | N | N | N | COCH ₂ | (CH ₂) ₇ Me |
| OH | H | NH | CH | N | CH | N | N | CH | CONH | (CH ₂) ₅ Me |
| F | H | NH | CH | N | CH | N | N | N | COCH ₂ | CHMe ₂ |
| CF ₃ | CF ₃ | CH ₂ | CH | N | CH | N | N | N | COCH ₂ | CH ₂ Me |
| H | H | O | CH | N | CH | N | N | N | COCH ₂ | (CH ₂) ₆ Me |
| F | H | CH ₂ | CH | CH | CH | CH | N | CH | CONH | CH ₂ Ph |
| H | H | O | CH | CH | CH | CH | N | CH | CONH | CH ₂ CHMe ₂ |
| H | H | CH ₂ | CH | C-Me | N | N | N | CH | CONH | CH ₂ CMe ₃ |

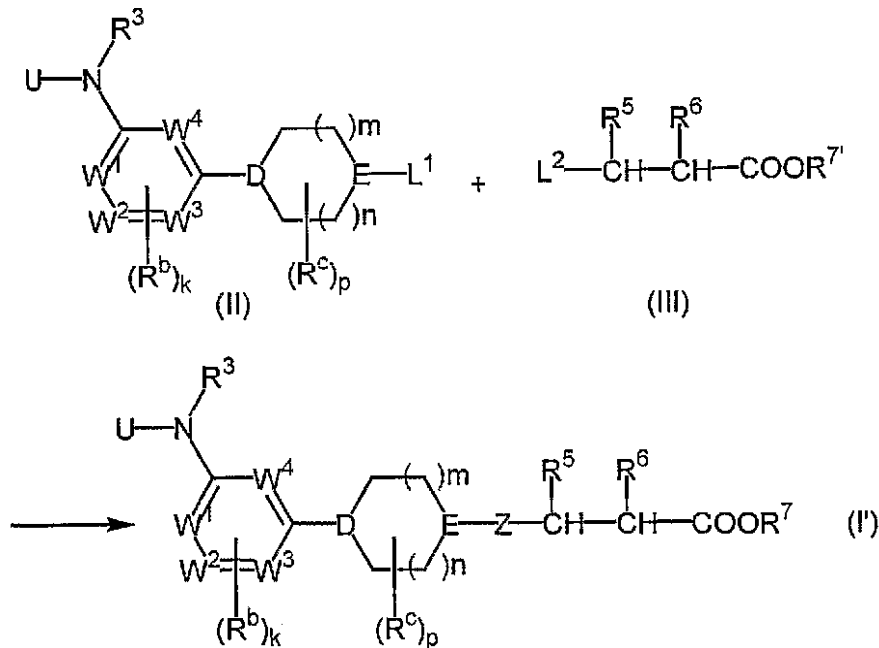
10

20

30

40

お、式(II)の化合物及び/又は式(III)の化合物中に不斉炭素原子が存在する場合には、生成物である式(I')の化合物において、不斉炭素原子に関する立体配置は保持されている。



10

20

(式中、Eが-CH-のとき、L¹及びL²は互いに異なってアミノ基又はカルボキシル基を表し、Eが窒素原子のとき、L¹が水素原子で、L²は低級アルキルオキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基又はカルボキシメチル基を表すか、或るいはL¹が低級アルキルオキシカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基で、L²はアミノ基を表し、R^{7'}は水素原子を除き前掲のR⁷と同じものを表し、U、W¹、W²、W³、W⁴、D、E、R^b、R^c、R³、R⁵、R⁶、k、p、m及びnは前掲に同じものを表す)

式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応は、アミド結合形成反応に通常用いられる反応条件下に行われる。式(II)においてL¹がカルボキシル基である化合物又は式(III)においてL²がカルボキシル基又はカルボキシメチル基である化合物は、カルボキシル基における反応性誘導体に変換させた後に、それぞれ式(III)の化合物又は式(II)の化合物と反応させてもよい。

30

式(II)においてL¹がカルボキシル基である化合物又は式(III)においてL²がカルボキシル基又はカルボキシメチル基である化合物の反応性誘導体としては、例えば低級アルキルエステル(特にメチルエステル)、活性エステル、酸無水物、酸ハライド(特に酸クロリド)を挙げることができる。活性エステルの具体例としては、p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、ペンタフルオロフェニルエステルが挙げられる。酸無水物の具体例としては、対称酸無水物又はクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル、イソ吉草酸、ピバリン酸等との混合酸無水物が挙げられる。

式(II)においてL¹がカルボキシル基である化合物又は式(III)においてL²がカルボキシル基又はカルボキシメチル基である化合物自体を用いる場合には、本反応は通常、縮合剤の存在下に行われる。縮合剤の具体例としては、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファートが挙げられる。これらの縮合剤は単独で、又は、これら縮合剤と、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等のペプチド合成試薬を組み合わせ用いることができる。

40

式(II)の化合物又はその反応性誘導体と式(III)の化合物との反応、或いは式(II)の化合物と式(III)の化合物又はその反応性誘導体との反応は、溶媒中又は無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って選択されるべきである

50

が、例えばトルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミドが挙げられる。これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。なお、式(II)においてEが窒素原子で、L¹が水素原子である化合物又は式(III)においてL²がアミノ基である化合物は、塩酸塩等の酸付加塩の形で使用し、反応系中で遊離塩基を生成させてもよい。

本反応は通常、塩基の存在下で行われる。塩基の具体例としては、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウムのような無機塩基、或いは、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機塩基が挙げられる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常、約-30 ~ 約150、好ましくは約-10 ~ 約50である。化合物(II)又は化合物(III)の構造中に反応に関与する官能基が存在する場合には、それらを常法に従って保護しておき、反応終了後に保護基を脱離させることが望ましい。

化合物(II)と化合物(III)との反応により、R^{7'}がC₁₋₆アルキル基である生成物が得られる場合には、所望により、加水分解又は酸分解を行うことにより、式(I')においてR⁷が水素原子である化合物を製造することができる。加水分解反応は常法に従って行うことができ、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリと適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。使用する溶媒の具体例としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水が挙げられ、これらはそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。酸分解反応は、例えばトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸、塩化水素、塩酸などの無機酸と処理することにより行うことができる。使用する溶媒の具体例としては、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、酢酸エチル、ジオキサン、メタノール、エタノールが挙げられ、これらはそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。反応温度は通常、-10 ~ 50である。

本反応における原料化合物(III)は、市販されているか、又は自体公知の方法により製造することができる。例えば、 -ジアミノプロパン酸誘導体は、J. Am. Chem. Soc., 114, 998 (1992); J. Med. Chem., 24, 554 (1981); J. Med. Chem., 40, 1779 (1997); Bioorg. Med. Chem., 5, 693 (1997); J. Org. Chem., 62, 6918 (1997)に記載の方法、或いはこれらに準じた方法に従って製造することができる。 -置換 - アミノプロパン酸誘導体は、J. Med. Chem., 42, 5254 (1999)に記載の方法、或いはこれらに準じた方法に従って製造することができる。アスパラギン酸及びグルタミン酸誘導体は、J. Am. Chem. Soc., 75, 4610 (1953); J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 855 (1999); Tetrahedron Lett., 35, 5243 (1994); Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 1403 (1996)に記載の方法、或いはこれらに準じた方法に従って製造することができる。 -アリアルオキシカルボニルアミノ - アミノプロパン酸誘導体は、Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 1371 (1997); Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 853 (1999)に記載の方法、或いはこれらに準じた方法に従って製造することができる。

本反応におけるもう一方の原料化合物(II)は、例えば、以下の製法(A)又は製法(B)により製造することができる。

製法(A)

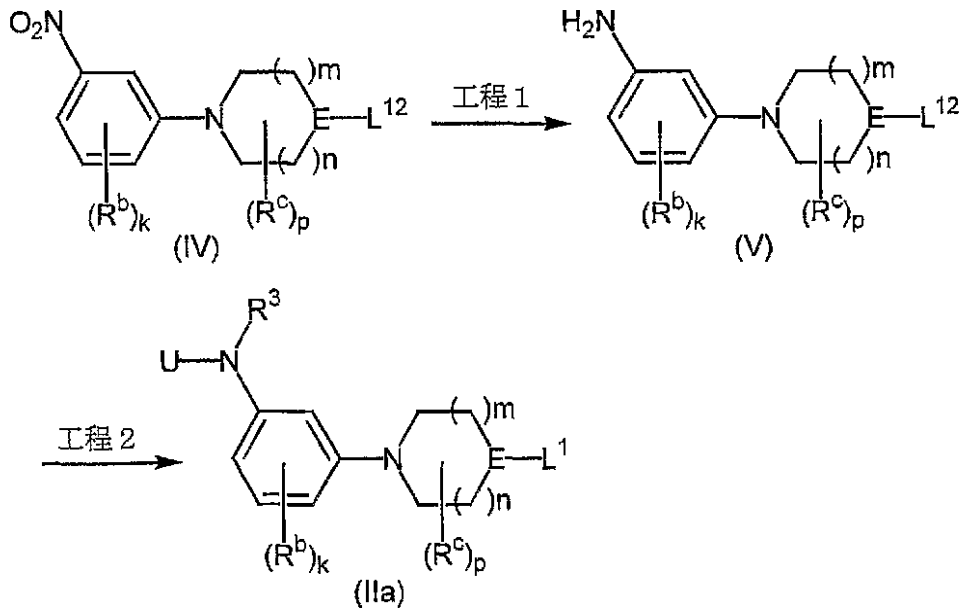
式(II)においてW¹、W²、W³及びW⁴がともに-C₁H₃-であり、Dが窒素原子であり、Eが-C₁H₃-又は窒素原子である化合物は、例えば下記反応式に示す方法により製造することができる。

10

20

30

40



(式中、 $L^{1,2}$ はアミノ基、保護されたアミノ基、保護されたカルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基又はアリールオキシカルボニル基を表し、 L^1 、 U 、 E 、 R^b 、 R^c 、 R^3 、 k 、 p 、 m 及び n は前掲に同じものを表す)

(工程 1)

本工程は、式(IV)の化合物を適当な溶媒中で、ニトロ基をアニリン性アミノ基に還元するのに適した還元剤で処理するか、又は接触還元により行われる。還元剤の具体例としては、鉄、亜鉛、スズ等の金属又は塩化第2スズ等の金属塩と酸又はその塩(例：塩酸、酢酸、塩化アンモニウムなど)との組み合わせが挙げられる。塩化第2スズは単独でも使用することができる。接触還元は、パラジウム炭素、白金等の触媒の存在下に行われる。使用する溶媒は、還元剤又は触媒の種類等によって選択されるべきであるが、例えば、エタノール、酢酸エチル、アセトン、ジメチルホルムアミド、水、酢酸、塩酸等が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上の混合溶媒として用いられる。反応温度は用いる還元剤又は触媒の種類等により異なるが、通常30 ~ 150 である。

本工程における原料化合物(IV)は、無置換あるいは置換基を有するアリールポロン酸化合物、フェニルピペラジン、フェニルピペリジン又は3-ニトロフルオロベンゼン類から出発して自体公知の方法、例えば、*Tetrahedron Lett.*, 39, 7979 (1998); *J. Med. Chem.*, 35, 4727 (1992); *J. Med. Chem.*, 23, 1358 (1980); *J. Med. Chem.*, 37, 2253 (1994); *Tetrahedron*, 55, 13285 (1999)に記載の方法、或いは、これらを組み合わせることにより製造することができる。

一方、化合物(V)の出発物質である、無置換あるいは置換基を有するアリールポロン酸化合物、フェニルピペラジン、フェニルピペリジン又は3-ニトロフルオロベンゼン類は、市販されているか、又は、自体公知の方法、例えば、*J. Am. Chem. Soc.*, 54, 4415 (1932); *J. Am. Chem. Soc.*, 53, 711 (1931); *J. Med. Chem.*, 32, 1052 (1989); *J. Med. Chem.*, 42, 3342 (1999); *Tetrahedron*, 55, 11399 (1999)に記載の方法、或いはこれらに準じた方法で製造することができる。

(工程 2)

本工程は、例えば、化合物(V)と1,3-ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)-(1*H*)-テトラヒドロピリミジンチオン、2-メチルチオ-3,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-3-カルボン酸アルキルエステル、イソシアン酸誘導体又はイソチオシアン酸誘導体等の試薬と反応させ、必要に応じて*tert*-ブトキシカルボニル基等の保護基を除去することにより行われる。

使用する溶媒は原料化合物の種類等によって選択されるべきであるが、例えば、化合物(

10

20

30

40

50

II) と化合物 (III) との反応の説明において記載した具体例をそのまま挙げる
ことができる。

本反応は必要に応じて塩基又は触媒の存在下に行われ、塩基の具体例としては、化合物
(II) と化合物 (III) との反応の説明において記載した具体例をそのまま挙げるこ
うができる。

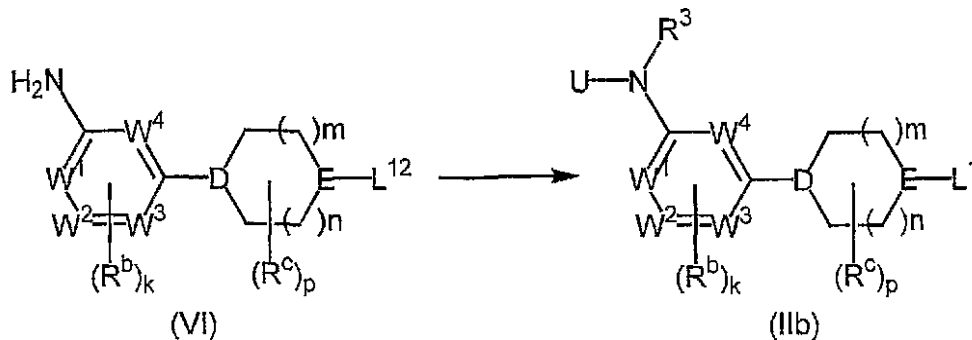
触媒の具体例としては、塩化水銀 (II)、酸化水銀 (II)、塩化銅 (II) 等が挙げ
られる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常 -30 ~ 200
、好ましくは 0 ~ 70 である。

式 (IIa) において R³ が水素原子以外の基である化合物は、式 (V) の化合物のア
ニリン性アミノ基に基 : R³ を導入した後、上記と同様に基 : U を導入することにより製造
することができる。式 (V) の化合物のアニリン性アミノ基への基 : R³ の導入は、例え
ば、ホルムアルデヒドのようなアルデヒド化合物を用いた還元的アルキル化反応、アルキ
ルハライド又はジアルキル硫酸と塩基を用いたアルキル化反応等により達成できる。

生成物に tert-ブトキシカルボニル基等の保護基が存在する場合は、保護基を適当な
溶媒中で加水分解又は酸分解により脱離させて式 (IIa) の化合物を得ることができ
る。また、該生成物は、そのまま式 (III) の化合物と反応させ、続いて保護基を脱離さ
せることにより、式 (I') の化合物へ導かれる。

製法 (B)

式 (IIb) において W¹、W²、W³ 及び W⁴ のうち 1 ~ 3 個及び D が窒素原子である
化合物、及び W¹、W²、W³、W⁴ 及び D が全て -CH- である化合物は、例えば、下
記反応式に示す方法により製造することができる。



(式中、L^{1 2}、L¹、U、E、R^b、R^c、R³、k、p、m及びnは前掲に同じもの
を表し、W¹、W²、W³、W⁴ 及び D は上記に同じものを表す)

製法 (B) は、製法 (A) の工程 2 に準じた方法により行われる。生成物における保護基
の脱離は、製法 (A) の説明において記載した方法に準じて行うことができる。

式 (VI) において W¹、W²、W³ 及び W⁴ のうち 1 ~ 3 個及び D が窒素原子である化
合物は、式 : G¹ - A - G² (式中、A における W¹、W²、W³ 及び W⁴ は上記に同じ
ものを表し、G¹ はハロゲン原子、アルキルチオ、アルキルスルフィニル又はアルキルス
ルホニルを表し、G² は水素原子、アミノ基、ニトロ基等を表す) で表される化合物 (例
: ハロゲン化ピリジン、ハロゲン化アミノピリジン、ハロゲン化ピリジン N - オキシド、
ハロゲン化ニトロピリジン N - オキシド、ハロゲン化ピリミジン、ハロゲン化ピラジン又
はハロゲン化トリアジン) から出発して自体公知の方法、例えば、J. Org. Chem.
., 64, 8576 (1999); Tetrahedron Lett., 39, 572
5 (1998); J. Med. Chem., 15, 295 (1972); Acta Pol.
Pharm., 54, 55 (1997); J. Org. Chem., 18, 1484
(1953) に記載の方法、或るいはこれらに準じた方法により製造することができる。
化合物 (VI) の出発物質である、無置換あるいは置換基を有するハロゲン化ピリジン、
ハロゲン化ピリジン N - オキシド、ハロゲン化ピリミジン等は、市販されているか、又は
、自体公知の方法、例えば、Acta. Chem. Scand., 47, 805 (199
3); J. Prakt. Chem., 330, 154 (1988); J. Org. Chem.
., 21, 1077 (1956) に記載の方法、或いはこれらに準じた方法により製造

10

20

30

40

50

することができる。

式(VI)において W^1 、 W^2 、 W^3 、 W^4 及びDが全て炭素原子である化合物は、無置換あるいは置換基を有するトリフルオロメタンスルホン酸ビニルエステル類から出発して自体公知の方法、例えば、*Synthesis*, 993 (1991); *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 1625 (2000); *Tetrahedron Lett.*, 41, 3705 (2000); *J. Med. Chem.*, 43, 2703 (2000); *J. Med. Chem.*, 16, 813 (1973)に記載の方法、或いはこれに準じた方法により製造することができる。

無置換あるいは置換基を有するトリフルオロメタンスルホン酸ビニルエステル類は、自体公知の方法、例えば、*J. Am. Chem. Soc.*, 111, 8320 (1989); *Can. J. Chem.*, 71, 1867 (1993); *Tetrahedron*, 53, 1391 (1997)に記載の方法、或いはこれらに準じた方法により製造することができる。

10

式(I)の化合物はまた、後記参考例1、2、3、4および5並びに実施例1および2に準じた方法により製造することができる。すなわち、式(IV)の化合物の L^{12} を L^1 へと変換した化合物を式(III)の化合物と反応させ、続いて製法(A)に準じて生成物中のニトロ基を基： $U-NR^3$ -へと変換することによっても製造することができる。

式(I)の化合物はまた、後記参考例11、12および17並びに実施例51~120及び136~143に準じた方法により製造することができる。

式(I)で表される他の化合物は、上記の製法に準じて、あるいは自体公知の方法により製造することができる。

20

上記製法あるいはこれらに準じた製法により生成する式(I)の化合物は、クロマトグラフィ、再結晶、再沈殿等の常法に従って単離・精製することができる。式(I)の化合物は、構造中に存在する官能基の種類、原料化合物の選定、反応・処理条件等により、酸付加塩又は塩基との塩等の形で得られるが、常法に従って式(I)の化合物に変換することができる。一方、構造中に酸付加塩を形成しうる基を有する式(I)の化合物は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。また、構造中に塩基との塩を形成しうる基を有する式(I)の化合物は、常法に従って各種の塩基と処理することにより塩基との塩に導くことができる。

また、ピリジン骨格を有する式(I)の化合物は、通常N-オキシド化条件下に酸化することにより、ピリジン部分のN-オキシド誘導体に導くことができる。本N-オキシド化反応は、適当な溶媒中、当該化合物(I)と酸化剤とを反応させることにより行われる。酸化剤の具体例としては、過酸化水素及び過酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸のような有機過酸類が挙げられる。酸化剤の使用量は、式(I)の化合物に対して通常約0.9~約2当量である。使用する溶媒は、酸化剤の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えば、水、酢酸、メタノール、アセトン、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルムが挙げられる。反応温度は、酸化剤の種類等により異なるが、通常約-30~約100、好ましくは約-20~約30である。

30

以下に、本発明の代表的化合物についての薬理試験結果を示し、本発明の化合物の薬理作用を説明する。

40

試験例1 v 3インテグリン結合阻害試験

本試験は、*Coron. Artery Dis.*, 7, 767 (1996)に記載の方法を参考にし、ピトロネクチンをリガンドとして行った。

精製ヒト v 3インテグリン(Chemicon International, Inc., 米国)を、TBS⁺⁺[20mM Tris-HCl(pH7.4), 150mM NaCl, 1mM CaCl₂, 1mM MgCl₂]で1μg/mlに調整した後、プレート(Labsystems、フィンランド)にウェルあたり50μl添加し、4で終夜放置して固相化させた。なお、以後の操作はすべて25で行い、各ウェルあたりの方法を記載する。

溶液を除去した後、1%BSA(和光純薬工業(株)、日本)を含むTBS⁺⁺200μ

50

1 添加し、1 時間放置してブロッキング処理した。洗浄液 (0.01% Tween 20 を含む TBS⁺⁺) で 4 回洗浄した後に、反応液 (0.1% BSA と 0.01% Tween 20 を含む TBS⁺⁺) を 50 μ l 添加した。次いで、反応液で各濃度に調整した試験化合物溶液 25 μ l と、反応液で 0.4 μ g/ml に調整したビオチン化 (Amersham Pharmacia Biotech、英国) したヒトビトロネクチン (Gibco BRL、米国) 25 μ l とを混和し、2 時間反応させた。洗浄液で 4 回洗浄した後、反応液で 500 倍希釈したペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン (Amersham Pharmacia Biotech、英国) を 100 μ l 添加した。30 分間反応させた後、洗浄液で 4 回洗浄し、TMB 基質溶液 (Bio-Rad Laboratories、米国) を 100 μ l 添加した。20 分間発色反応させた後、0.5 M の硫酸水溶液を 100 μ l 添加して反応を停止させた。

10

プレートリーダー (Molecular Devices、米国) を用いて 450 nm の吸光度を測定し、全結合量とした。試験化合物の代わりに反応液で 20 mM に調整した EDTA を添加したときの測定値を非特異的結合量とした。全結合量から非特異的結合量を差し引いて特異的結合量を算出した。試験化合物の v_3 インテグリン結合阻害作用は、本試験系において v_3 インテグリンとビトロネクチンとの特異的結合を 50% 阻害する化合物の濃度 (IC₅₀ 値) で表した。なお、本試験系において合成 RGD ペプチド (Gibco BRL、米国、GPENGRGDSPCA) を試験したところ、その IC₅₀ 値は 3.0 nM であった。

v_3 インテグリン結合阻害試験の結果を IIb v_3 インテグリン結合阻害試験の結果とともに後記表 2 に示した。

20

試験例 2 IIb v_3 インテグリン結合阻害試験

本試験は、Thromb. Haemostasis, 75, 339 (1996)、Blood, 93, 2559 (1999) に記載の方法を参考にし、フィブリノーゲンをリガンドとして行った。前記文献記載の方法では、IIb v_3 インテグリンに対する活性化抗体を用いて血小板可溶液から IIb v_3 インテグリンを特異的に捕獲することにより、IIb v_3 インテグリン結合阻害試験を行うことができる。

常法に従ってヒト血小板を分離した。25 $^{\circ}$ C にて、分離した血小板を TBS⁺ [50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 150 mM NaCl, 2 mM CaCl₂] で 1.25×10^9 / ml に調整し、2 mM ロイペプシンと 10 mM PMSF を含む TBS⁺ を 1/8 量添加して軽く混和した。次いで、10% Triton X-100 を含む TBS⁺ を 1/9 量添加して軽く混和した。氷中で 30 分間放置した後、遠心分離 (10,000 g、15 分) で不溶画分を除き、血小板可溶液を調製した。

30

抗マウス IgG ヤギ抗体 (Jackson Immunoresearch Laboratories, Inc.、米国) を炭酸ナトリウム緩衝液 pH 9.6 で 5 μ g/ml に調整し、プレートにウェルあたり 50 μ l 添加し、4 $^{\circ}$ C で終夜放置して固相化させた。なお、以後の操作はすべて 25 $^{\circ}$ C で行い、各ウェルあたりの方法を記載する。

TBS⁺ で 1 回洗浄した後、5% BSA を含む TBS⁺ を 200 μ l 添加し、1 時間放置してブロッキング処理した。反応液 (0.1% BSA と 0.05% Triton X-100 を含む TBS⁺) で 4 回洗浄した後、反応液で 5 μ g/ml に調整した抗ヒト IIb v_3 インテグリン活性化モノクローナル抗体 (宝酒造 (株)、日本、PT25-2 株) を 50 μ l 添加した。1 時間反応させた後、反応液で 4 回洗浄し、反応液で 2.0 倍希釈した血小板可溶液を 50 μ l 添加した。2 時間反応させた後、反応液で 4 回洗浄し、反応液を 50 μ l 添加した。次いで、反応液で各濃度に調整した試験化合物溶液 25 μ l と、反応液で 2 μ g/ml に調整したビオチン化したフィブリノーゲン (Calbiochem、ドイツ) 25 μ l とを混和し、1 時間反応させた。反応液で 4 回洗浄した後、反応液で 500 倍希釈したアルカリフォスファターゼ標識ストレプトアビジン (Gibco BRL、米国) を 100 μ l 添加した。30 分間反応させた後、洗浄液で 4 回洗浄した。NADPH 溶液 [Invitrogen (旧社名: Gibco BRL)、米国] を 50 μ l 添加し、20 分間反応させ、さらにジアホラーゼとアルコール脱水素酵素を含む増幅液

40

50

[Invitrogen (旧社名: Gibco BRL)、米国] を 50 μ l 添加した。20 分間発色反応させた後、0.5 M の硫酸水溶液を 50 μ l 添加して反応を停止させた。

プレートリーダーを用いて 495 nm の吸光度を測定し、全結合量を求めた。試験化合物の代わりに反応液で 20 mM に調整した EDTA を添加したときの測定値を非特異的結合量とした。全結合量から非特異的結合量を差し引いて特異的結合量を算出した。試験化合物の α IIb β 3 インテグリン結合阻害作用は、本試験系において α IIb β 3 インテグリンとフィブリノーゲンとの特異的結合を 50% 阻害する化合物の濃度 (IC_{50} 値) で表した。なお、本試験系において α IIb β 3 インテグリン阻害剤である塩酸チロフィバン (tirofiban) を試験したところ、その IC_{50} 値は 0.28 nM であった。

表 2

α v β 3 及び α IIb β 3 インテグリン結合阻害作用

| 試験化合物 | IC_{50} (nM) | | 試験化合物 | IC_{50} (nM) | |
|--------|----------------------|------------------------|--------|----------------------|------------------------|
| | α v β 3 | α IIb β 3 | | α v β 3 | α IIb β 3 |
| 実施例2 | 0.060 | 43 | 実施例9 | 0.059 | 54 |
| 実施例10 | 0.075 | 74 | 実施例11 | 0.14 | 87 |
| 実施例12 | 0.057 | 95 | 実施例13 | 0.042 | 59 |
| 実施例18 | 0.13 | 310 | 実施例19 | 0.032 | 100 |
| 実施例20 | 0.061 | 37 | 実施例30 | 5.1 | 4600 |
| 実施例44 | 0.11 | 800 | 実施例50 | 0.065 | 13 |
| 実施例86 | 0.094 | 380 | 実施例87 | 0.10 | 110 |
| 実施例88 | 0.051 | 26 | 実施例89 | 0.10 | 96 |
| 実施例90 | 0.23 | 260 | 実施例92 | 0.066 | 72 |
| 実施例93 | 0.20 | 150 | 実施例94 | 0.21 | 60 |
| 実施例95 | 0.36 | 940 | 実施例96 | 0.080 | 60 |
| 実施例97 | 5.1 | 1000< | 実施例98 | 5.7 | 580 |
| 実施例99 | 0.87 | 480 | 実施例100 | 0.62 | 180 |
| 実施例101 | 0.74 | 450 | 実施例102 | 3.0 | 1100 |
| 実施例103 | 3.9 | 960 | 実施例104 | 2.5 | 210 |
| 実施例105 | 0.75 | 430 | 実施例106 | 1.4 | 280 |
| 実施例107 | 0.65 | 350 | 実施例108 | 1.4 | 650 |

10

20

30

表 2 (続き)

| 試験化合物 | IC ₅₀ (nM) | | 試験化合物 | IC ₅₀ (nM) | |
|---------|-----------------------|--------|---------|-----------------------|--------|
| | αvβ3 | αIIbβ3 | | αvβ3 | αIIbβ3 |
| 実施例110 | 0.20 | 110 | 実施例111 | 0.075 | 96 |
| 実施例112 | 0.10 | 24 | 実施例113 | 0.45 | 320 |
| 実施例114 | 0.44 | 190 | 実施例115 | 0.25 | 73 |
| 実施例117 | 0.35 | 88 | 実施例118 | 0.72 | 270 |
| 実施例119 | 0.35 | 150 | 実施例120 | 0.47 | 160 |
| 実施例121 | 0.058 | 660 | 実施例122 | 0.16 | 720 |
| 実施例123 | 0.056 | 1600 | 実施例124 | 0.063 | 540 |
| 実施例125 | 0.15 | 340 | 実施例126 | 0.38 | 1000< |
| 実施例127 | 0.055 | 1000< | 実施例128 | 0.30 | 1000< |
| 実施例129 | 0.39 | 1000< | 実施例130 | 0.058 | 1000< |
| 実施例131 | 0.30 | 57 | 実施例132 | 1.7 | 1000< |
| 実施例133 | 0.26 | 1000< | 実施例134 | 0.64 | 1000< |
| 実施例135 | 0.74 | 1000< | 実施例136 | 0.59 | 1000< |
| 実施例137 | 0.28 | 880 | 実施例138 | 0.32 | 1000< |
| 実施例139 | 6.8 | 1000< | 実施例140 | 0.22 | 30 |
| 実施例142 | 3.6 | 1000< | 実施例143 | 1.4 | 1000< |
| 実施例145 | 0.041 | 380 | 実施例146 | 1.0 | 4200 |
| 実施例148 | 0.17 | 420 | 実施例150 | 0.081 | 52 |
| 実施例151A | 0.074 | 37 | 実施例151B | 1.9 | 510 |
| 実施例152 | 0.055 | 13 | 実施例153 | 0.14 | 94 |
| 実施例154 | 0.096 | 530 | 実施例155 | 0.077 | 1000 |
| 実施例156 | 0.055 | 43 | 実施例157 | 0.048 | 10 |
| 実施例158 | 0.14 | 750 | 実施例159 | 0.060 | 86 |
| 実施例160 | 0.046 | 67 | 実施例161 | 0.10 | 77 |
| 実施例162 | 0.21 | 1000< | | | |

(注) 実施例151A及び実施例151Bは、それぞれ立体異性体A及びBを表す。

表2から明らかなように、本発明の化合物は顕著な αvβ3 インテグリン結合阻害作用を示した。試験した化合物のほとんどは、強く αvβ3 インテグリン結合を阻害し、1 nM以下の IC₅₀ 値を示した。一方、これらの化合物の αIIbβ3 インテグリン結合阻害作用の IC₅₀ 値は、いずれも αvβ3 インテグリン阻害作用の IC₅₀ 値よりも遙かに高値であり、その差は試験した全ての化合物において100倍以上であった。したがって、本発明の化合物は αIIbβ3 インテグリンに比して優れた αvβ3 インテグリン選択性を有することが明らかとなった。

上記試験結果から明らかなように、本発明の化合物(I)、そのプロドラッグ、その生理的に許容される塩若しくはそのN-オキシド誘導体又はその水和物もしくは溶媒和物(以下「本発明の化合物」ということもある)は、αvβ3 インテグリンに対する選択性が高く、かつ強力な阻害作用を有し、しかも毒性も低いので、αvβ3 インテグリンが関与する疾患、すなわち細胞の接着阻害、遊走阻害及び/又は増殖阻害が治療上有効である疾患の予防又は/及び治療薬として使用することができる。例えば、平滑筋細胞に関連する疾患(例えばPTCAあるいは血管移植術後の再狭窄症、狭心症、心筋梗塞、動脈硬化症)、血管新生に関連する疾患(例えば癌、網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬)、破骨細胞に関連する疾患(例えば骨粗鬆症、高カルシウム血症、ページェット病、変形性骨炎、関節炎、歯周炎)、マクロファージに関連する疾患(例えば炎症、アテローム性動脈硬化症)、線維芽細胞に関連する疾患(例えば腹腔内癒着)、癌転移又はウイルス感染の予防及び

10

20

30

40

50

/又は治療に適用される医薬である血管再狭窄抑制薬、抗動脈硬化薬、抗癌薬、骨疾患治療薬、抗炎症薬、免疫炎症性疾患治療薬、眼疾患治療薬等として有用である。

本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与、直腸内投与又は腔内投与のいずれでもよい。本発明の化合物の投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常0.01~50mg/kg/日、好ましくは0.1~10mg/kg/日であり、1回又は数回に分けて投与することができる。

本発明の化合物は通常、医薬用担体と混合して調製した医薬組成物の形で投与される。医薬組成物の具体例としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの経口剤、吸入剤、点鼻剤、軟膏、貼付剤などの外用剤、静注、皮下注、筋注などの注射剤、点滴静注剤、坐剤が挙げられる。これらの医薬組成物は常法に従って調製される。

医薬用担体としては、医薬分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤製造に用いられる医薬用担体の具体例としては、乳糖、トウモロコシデンプン、白糖、マンニトール、硫酸カルシウム、結晶セルロースのような賦形剤、カルメロースナトリウム、変性デンプン、カルメロースカルシウムのような崩壊剤、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンのような結合剤、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油のような滑沢剤が挙げられる。錠剤は、カルナウバロウ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、ヒドロキシプロピルメチルフタレート、セルロースアセテートフタレート、白糖、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、リン酸カルシウムのようなコーティング剤を用い、周知の方法でコーティングしてもよい。

シロップ剤製造に用いられる担体の具体例としては、白糖、ブドウ糖、果糖のような甘味剤、アラビアゴム、トラガント、カルメロースナトリウム、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、結晶セルロース、ビーガムのような懸濁化剤、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80のような分散剤が挙げられる。シロップ剤製造にあたっては、必要に応じて矯味剤、芳香剤、保存剤等を添加することができる。また、用時溶解または懸濁するドライシロップの形であってもよい。

坐剤の基剤の具体例としては、カカオ脂、飽和脂肪酸グリセリンエステル、グリセロゼラチン、マクロゴールが挙げられる。坐剤製造にあたっては、必要に応じて界面活性剤、保存剤等を添加することができる。

注射剤は、通常、式(I)の化合物の酸付加塩を注射用蒸留水に溶解して調製するが、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、pH調整剤、等張化剤、無痛化剤、保存剤等を添加することができる。更に、本発明の化合物自体を注射用蒸留水又は植物油に懸濁した懸濁性注射剤の形であってもよく、この場合、必要に応じて基剤、懸濁化剤、粘調剤等を添加することができる。また、粉末又は凍結乾燥品を用時溶解する形であってもよく、この場合、必要に応じて賦形剤等を添加することができる。

医薬組成物中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常、全組成物中1~70重量%、好ましくは5~50重量%である。これらの医薬組成物はまた、治療上有効な他の物質を含有していてもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、化合物の同定は、元素分析値、マススペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)などにより行った。HPLCの分析条件は、カラム[CAPCELL PAK C18 SG 120(資生堂製)、4.6×150mm]、温度40℃、流速1ml/分、10% 100%アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液、25分間のグラジエント溶出、UV検出(254nm)であった。実施例48、105及び120の生成物についてのみ溶出溶媒は、0% 100%アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液であった。

明細書の記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

Boc: tert - ブトキシカルボニル基、Bu: ブチル基、Bu^t: tert - ブチル基、Et: エチル基、Me: メチル基、i - Pr: イソプロピル基、Isoxz: イソオキサゾリル基、Naph: ナフチル基、Ph: フェニル基、Py: ピリジル基、Rt: 保持時間、TFA: トリフルオロ酢酸。

さらにまた、以下の参考例及び実施例において化合物名の記載を簡略化するために、「参考例 の化合物」又は「実施例 の化合物」のような表現を使用することもある。当該表現は、参考例 又は実施例 の目的化合物の化学名の代わりに使用される。

参考例 1

1 - (3 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの製造 : -
4 - ピペリジincarボン酸エチルエステル (25 . 0 g) と 3 - ニトロフェニルボロン酸 (31 . 9 g) のジクロロメタン (1 . 0 L) 溶液にピリジン (64 . 8 ml) 、無水酢酸銅 (II) (28 . 9 g) 及びモレキュラーシーブ 4 (500 g) を加え 25 で 3 日間攪拌した。反応液を 10 % クエン酸水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を減圧で留去して目的物を得た。

10

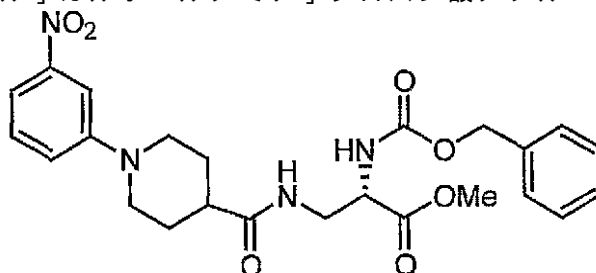
参考例 2

1 - (3 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の製造 : -
参考例 1 の化合物をメタノール (300 ml) とテトラヒドロフラン (100 ml) の混液に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (200 ml) を加え 25 で 1 日攪拌した。メタノールとテトラヒドロフランを減圧で留去した後、水層をトルエンで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性にし、析出する沈殿を濾取して目的物を 10 g 得た。

20

参考例 3

(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - (3 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸メチルエステルの製造 : -



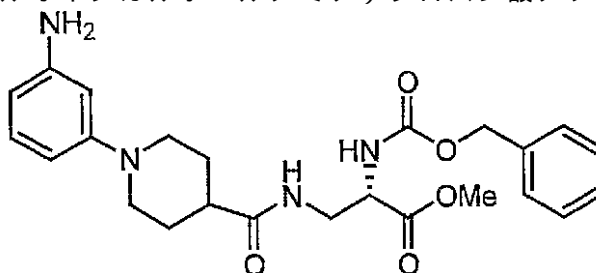
30

参考例 2 の化合物 (10 g) のジメチルホルムアミド (200 ml) 溶液に (2 S) - 3 - アミノ - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステル塩酸塩 (13 . 9 g) 、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (6 . 1 g) 、エチルジイソプロピルアミン (27 . 7 ml) 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (15 . 3 g) を順次加え、25 で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、10 % クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧で留去して目的物を得た。

参考例 4

(2 S) - 3 - [[1 - (3 - アミノフェニル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステルの製造 : -

40



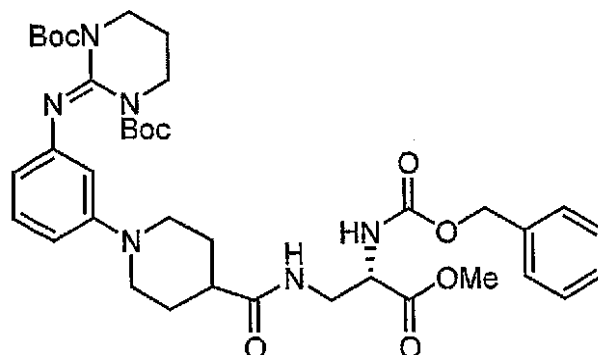
参考例 3 の化合物をエタノール (300 ml) と水 (300 ml) の混液に溶解し、鉄 (6 . 7 g) 、塩化アンモニウム (6 . 4 g) を加え、90 で 4 時間攪拌した。反応液を

50

クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：0% 5%メタノール/クロロホルムのグラジエント）で精製して目的物を16.2g得た。

参考例 5

(2S)-3-[[[1-[3-[1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヘキサヒドロピリミジン-2-イリデン]アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロパン酸メチルエステルの製造：



10

参考例 4 の化合物 (16.2 g) と 1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-(1H)-テトラヒドロピリミジンチオン (16.9 g) のジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液にトリエチルアミン (9.9 ml) と塩化水銀 (II) (14.5 g) を加え 25 で終夜攪拌した。反応液を濾過した後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：0% 5%メタノール/クロロホルムのグラジエント）で精製して目的物を 20 g 得た。

20

参考例 6

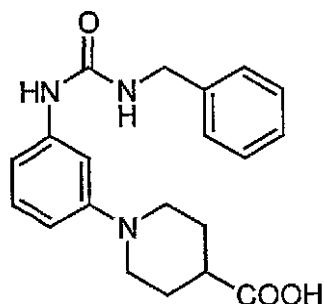
1-(3-アミノフェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルの製造：

参考例 1 の化合物 (1.7 g) をエタノール (50 ml) と水 (50 ml) の混液に溶解し、鉄 (1.0 g)、塩化アンモニウム (970 mg) を加え、90 で 4 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：0% 100%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント）で精製して目的物を得た。

30

参考例 7

1-[3-(ベンジルアミノカルボニル)アミノフェニル]ピペリジン-4-カルボン酸の製造：



40

参考例 6 の化合物のジクロロメタン (50 ml) 溶液にエチルジイソプロピルアミン (1.5 ml) とベンジルイソシアナート (1.1 ml) を加え 25 で終夜攪拌した。反応液を減圧で濃縮した後、残渣をメタノール (100 ml) とテトラヒドロフラン (100 ml) の混液に溶解し、次いで 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え 25 で終夜攪拌した。反応液を減圧で濃縮した後、溶液を酸性にし、上澄みをデカンテーションで除き得られたアメ状化合物を乾燥し、目的物を得た。

参考例 8

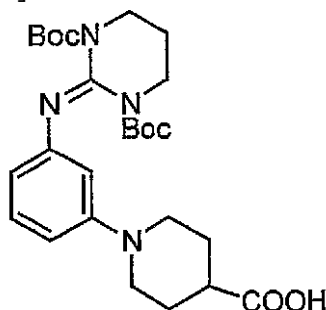
1-[3-[1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヘキサヒドロピリミジン-2-イリデン]アミノフェニル]ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルの製造：

50

参考例 6 の化合物 (1 . 6 8 g) と 1 , 3 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 (1 H) - テトラヒドロピリミジンチオン (3 . 8 g) のジメチルホルムアミド (5 0 m l) 溶液にトリエチルアミン (3 . 3 6 m l) と塩化水銀 (I I) (3 . 2 8 g) を加え 2 5 °C で終夜攪拌した。反応液を濾過した後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 0 % ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘキサンのグラジエント) で精製して目的物を 2 . 1 g 得た。

参考例 9

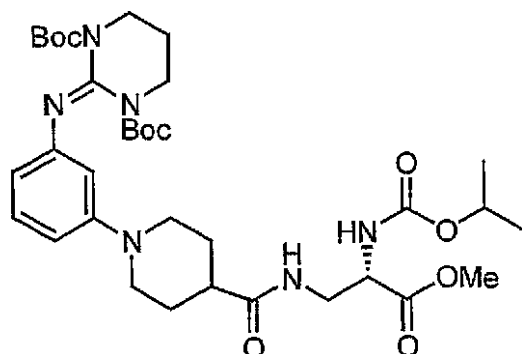
1 - [3 - [1 , 3 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イリデン] アミノフェニル] ピペリジン - 4 - カルボン酸の製造 : -



参考例 8 の化合物 (2 . 1 g) のメタノール (1 0 0 m l) 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 0 m l) を加え 2 5 °C で 1 日攪拌した。メタノールを減圧で留去した後、水層をトルエンで洗浄し、10%クエン酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物を 7 8 0 m g 得た。

参考例 1 0

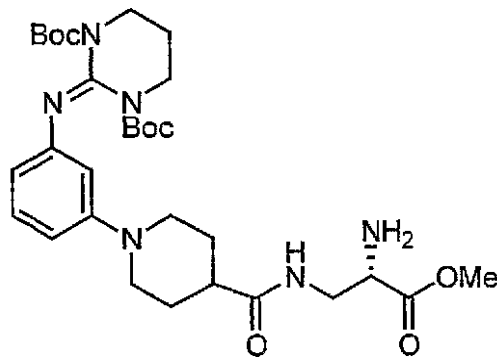
(2 S) - 3 - [[1 - [3 - [1 , 3 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イリデン] アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] - 2 - (イソプロポキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステルの製造 : -



参考例 9 の化合物 (1 8 0 m g) のジメチルホルムアミド (2 m l) 溶液に (2 S) - 3 - アミノ - 2 - (イソプロポキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステル塩酸塩 (1 7 2 m g) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (5 4 m g) 、 エチルジイソプロピルアミン (0 . 3 1 m l) 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (2 0 0 m g) を順次加え、25 °C で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧で留去して目的物を得た。

参考例 1 1

(2 S) - 2 - アミノ - 3 - [[1 - [3 - [1 , 3 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イリデン] アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸メチルエステルの製造 : -

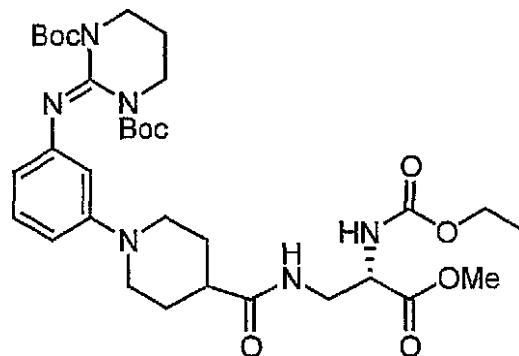


参考例 5 の化合物 (2 . 0 g) のエタノール (5 0 m l) 溶液に 1 0 % パラジウム炭素 (w e t 、 2 . 0 g) を加え水素気流下 2 5 度で 5 時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 0 % - 1 5 % メタノール / クロロホルムのグラジエント) で精製して目的物を 7 0 0 m g 得た。

10

参考例 1 2

(2 S) - 3 - [[1 - [3 - [1 , 3 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イリデン] アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] - 2 - (エトキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステルの製造 : -



20

参考例 1 1 の化合物 (1 5 0 m g) のジクロロメタン (5 m l) 溶液にエチルジイソプロピルアミン (0 . 2 5 m l) とクロロギ酸エチル (0 . 1 m l) を加え 2 5 度で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 0 % - 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘキサンのグラジエント) で精製して目的物を得た。

30

参考例 1 3

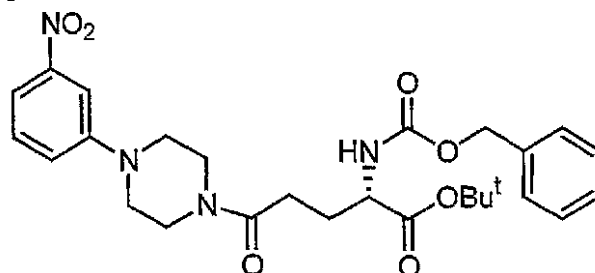
1 - (3 - ニトロフェニル) ピペラジン塩酸塩の製造 : -

3 - フルオロニトロベンゼン (2 5 0 g) とピペラジン (9 0 0 g) のジメチルスルホキシド (1 . 5 L) 溶液を 1 0 0 度で 1 8 時間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層に 4 M 塩化水素の酢酸エチル溶液を加え、析出する沈殿を濾取して目的物を 4 0 8 g 得た。

参考例 1 4

(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - (3 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸 t e r t - ブチルエステルの製造 : -

40



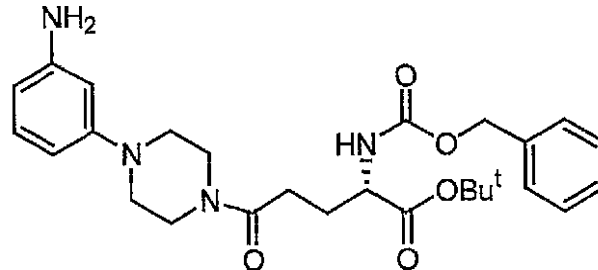
参考例 1 3 の化合物 (8 0 0 m g) のジメチルホルムアミド (2 0 m l) 溶液に N - ベンジルオキシカルボニル - L - グルタミン酸 - t e r t - ブチルエステル (1 . 3 0 g) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (5 9 1 m g) 、 エチルジイソプロピルアミン (2 . 0 m l) 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩

50

(1.47 g) を順次加え、25 で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：0% 100%酢酸エチル/ヘキサン）で精製して目的物を1.4 g得た。

参考例 15

(2S)-5-[4-(3-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-オキソペンタン酸tert-ブチルエステルの製造：-



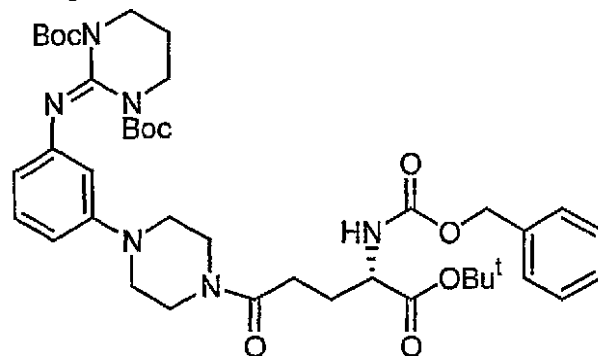
10

参考例14の化合物(1.0 g)をエタノール(100 ml)と水(100 ml)の混液に溶解し、鉄(313 mg)と塩化アンモニウム(302 mg)を加え、90 で4時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：0% 100%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント）で精製して目的物を800 mg得た。

20

参考例 16

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-[4-[3-[1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヘキサヒドロピリミジン-2-イリデン]アミノフェニル]ピペラジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸tert-ブチルエステルの製造：-



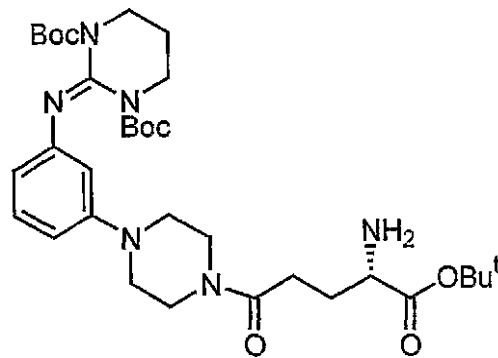
30

参考例15の化合物(300 mg)と1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2(1H)-テトラヒドロピリミジンチオン(381 mg)のジメチルホルムアミド(10 ml)溶液にトリエチルアミン(0.336 ml)、塩化水銀(II)(327 mg)を加え25 で終夜攪拌した。反応液を濾過した後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：0% 100%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント）で精製して目的物を230 mg得た。

参考例 17

(2S)-2-アミノ-5-[4-[3-[1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヘキサヒドロピリミジン-2-イリデン]アミノフェニル]ピペラジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸tert-ブチルエステルの製造：-

40

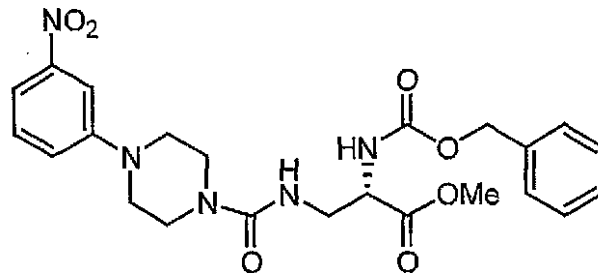


参考例 1 1 における参考例 5 の化合物の代わりに参考例 1 6 の化合物を用い、参考例 1 1 と同様に反応・処理して目的物を得た。

10

参考例 1 8

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[4 - (3 - ニトロフェニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸メチルエステルの製造 : -



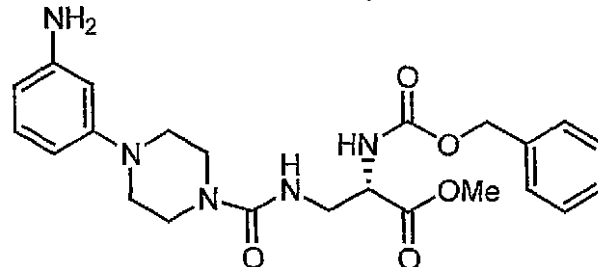
20

参考例 1 3 の化合物 (3 0 0 m g) とエチルジイソプロピルアミン (0 . 6 5 6 m l) のジクロロメタン (1 0 m l) 溶液にクロロギ酸 p - ニトロフェニルエステル (2 7 3 m g) を加え 2 5 で 6 時間攪拌した。反応液に (2 S) - 3 - アミノ - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステル塩酸塩 (7 0 9 m g) とエチルジイソプロピルアミン (0 . 6 5 m l) のジメチルホルムアミド (2 0 m l) 溶液を加え、6 0 で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、1 0 % クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 0 % 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘキサン のグラジエント) で精製して目的物を 1 2 0 m g 得た。

30

参考例 1 9

(2 S) - 3 - [[4 - (3 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ] - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステルの製造 : -

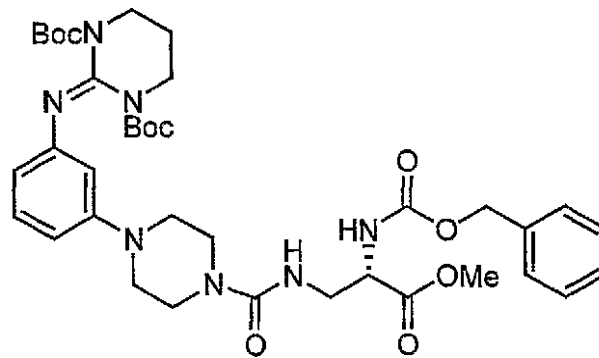


40

参考例 1 8 の化合物 (1 0 0 m g) をエタノール (5 0 m l) と水 (5 0 m l) の混液に溶解し、鉄 (3 4 m g) と塩化アンモニウム (3 3 m g) を加え、9 0 で 4 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 0 % 1 5 % メタノール / クロロホルムのグラジエント) で精製して目的物を 3 0 m g 得た。

参考例 2 0

(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[4 - [3 - [1 , 3 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イリデン] アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸メチルエステルの製造 : -

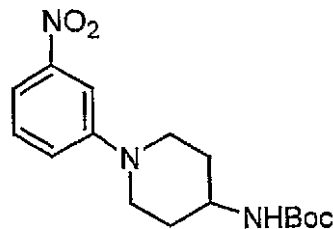


参考例 19 の化合物 (30 mg) と 1,3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2 (1 H) - テトラヒドロピリミジンチオン (42 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.036 ml) と塩化水銀 (I I) (35 mg) を加え 25 で終夜攪拌した。反応液を濾過した後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 0% 15% メタノール / クロロホルムのグラジエント) で精製して目的物を 25 mg 得た。

10

参考例 21

N - [1 - (3 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - イル] カルバミン酸 tert - ブチルエステルの製造 : -



20

N - (4 - ピペリジル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル (2.0 g) と 3 - ニトロフェニルボロン酸 (2.5 g) のジクロロメタン (100 ml) 溶液にピリジン (4.07 ml)、無水酢酸銅 (I I) (1.82 g) 及びモレキュラーシーブ 4 (100 g) を加え 25 で 3 日間攪拌した。反応液を 10% クエン酸水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を減圧で留去して目的物を 2.6 g 得た。

30

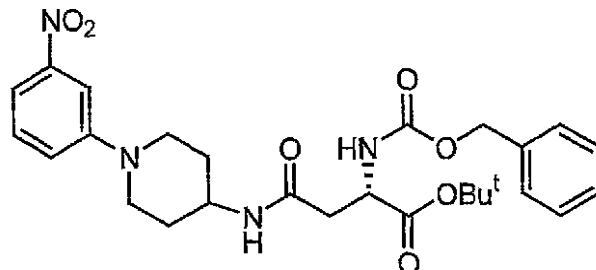
参考例 22

4 - アミノ - 1 - (3 - ニトロフェニル) ピペリジントリフルオロ酢酸塩の製造 : -

参考例 21 の化合物 (1.0 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え 25 で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧で留去して目的物を得た。

参考例 23

(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - [[1 - (3 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ] - 4 - オキソブタン酸 tert - ブチルエステルの製造 : -



40

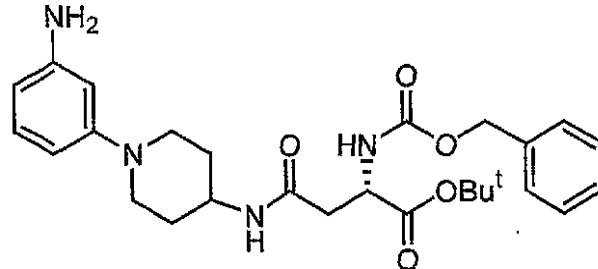
参考例 22 の化合物のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に N - ベンジルオキシカルボニル - L - アスパラギン酸 - tert - ブチルエステル [ジシクロヘキシルアミン塩 (1.72 g) を 10% クエン酸水溶液を用いた洗浄操作により遊離のカルボン酸に変換したもの]、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (476 mg)、エチルジイソプロピルアミン (1.62 ml) 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジ

50

イミド塩酸塩 (1.19 g) を順次加え、25 で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 0% 100%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) で精製して目的物を900 mg得た。

参考例 2 4

(2S) - 4 - [[1 - (3 - アミノフェニル) ピペリジン - 4 - イル] アミノ] - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソブタン酸 tert - ブチルエステルの製造: -



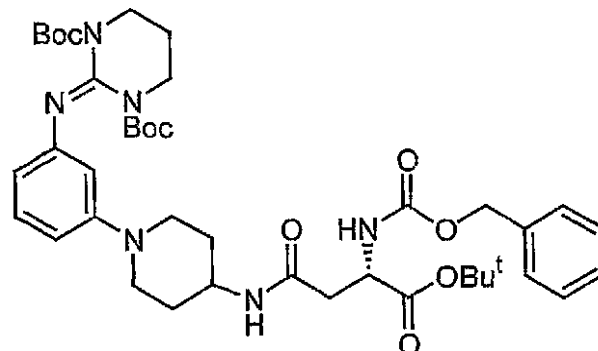
10

参考例 2 3 の化合物 (900 mg) をエタノール (50 ml) と水 (50 ml) の混液に溶解し、鉄 (282 mg) 及び塩化アンモニウム (271 mg) を加え、90 で4時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 0% 100%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) で精製して目的物を500 mg得た。

20

参考例 2 5

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - [[1 - [3 - [1, 3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イリデン] アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] アミノ] - 4 - オキソブタン酸 tert - ブチルエステルの製造: -



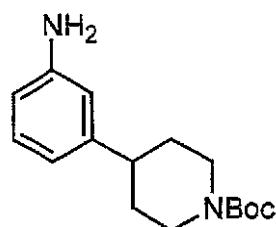
30

参考例 2 4 の化合物 (500 mg) と 1, 3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2 (1 H) - テトラヒドロピリミジンチオン (632 mg) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.556 ml)、塩化水銀 (II) (542 mg) を加え 25 で終夜攪拌した。反応液を濾過した後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 0% 100%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) で精製して目的物を600 mg得た。

40

参考例 2 6

4 - (3 - アミノフェニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造: -

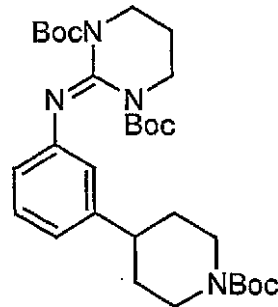


50

Synthesis, 993 (1991)に記載の方法に準じて製造した、1,2,3,6-テトラヒドロ-4-(3-ニトロフェニル)ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.7g)のエタノール(100ml)溶液に10%パラジウム炭素(wet, 1.7g)を加え水素気流下25で5時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:0% 100%酢酸エチル/ヘキサン)のグラジエント)で精製して目的物を1.1g得た。

参考例 27

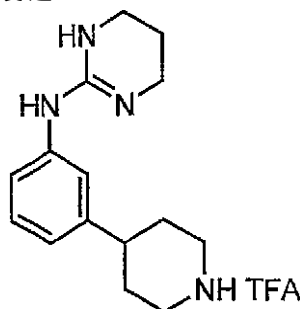
4-[3-[1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヘキサヒドロピリミジン-2-イリデン]アミノフェニル]ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの製造:-



参考例26の化合物(830mg)と1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2(1H)-テトラヒドロピリミジンチオン(1.90g)のジメチルホルムアミド(100ml)溶液にトリエチルアミン(1.66ml)、塩化水銀(II)(1.63g)を加え25で終夜攪拌した。反応液を濾過した後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:0% 100%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント)で精製して目的物を1.1g得た。

参考例 28

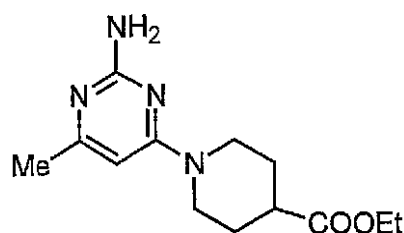
4-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジントリフルオロ酢酸塩の製造:-



参考例27の化合物(600mg)のジクロロメタン(10ml)溶液にトリフルオロ酢酸(10ml)を加え、25で終夜攪拌した。反応液を減圧で濃縮して目的物を得た。

参考例 29

1-(2-アミノ-6-メチルピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステルの製造:-



4-ピペリジンカルボン酸エチルエステル(6.6g)、2-アミノ-4-クロロ-6-メチルピリミジン(5.0g)及びトリエチルアミン(4.2g)のエタノール(50ml)溶液を90で3時間攪拌した。エタノールを減圧で留去し、残渣をクロロホルムに溶解した後、水で洗浄した。有機層を減圧で濃縮して目的物を得た。

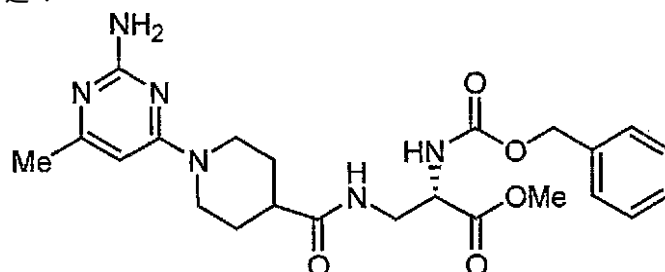
参考例 3 0

1 - (2 - アミノ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の製造： -

参考例 2 9 の化合物のメタノール (3 0 m l) 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 8 m l) を加え 7 0 ° で 1 時間攪拌した。メタノールを減圧で留去した後、水層を濃塩酸で酸性にし、析出する沈殿を濾取して目的物を 3 . 0 g 得た。

参考例 3 1

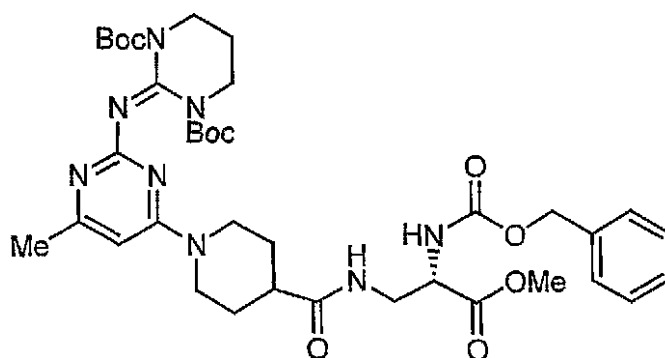
(2 S) - 3 - [[1 - (2 - アミノ - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステル



参考例 3 0 の化合物 (1 . 0 g) のジメチルホルムアミド (2 0 0 m l) 溶液に (2 S) - 3 - アミノ - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステル塩酸塩 (1 . 2 g) 、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ピロリジノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (2 . 2 g) 及びエチルジイソプロピルアミン (2 . 1 g) を順次加え、2 5 ° で終夜攪拌した。反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出後、有機層を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：0 % 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘキサンのグラジエント) で精製して目的物を得た。

参考例 3 2

(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [2 - [1 , 3 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イリデン] - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸メチルエステルの製造： -



参考例 3 1 の化合物 (1 . 2 g) と 1 , 3 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 (1 H) - ヘキサヒドロピリミジンチオン (1 . 6 6 g) のジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液にトリエチルアミン (1 . 1 m l) と塩化水銀 (I I) (2 . 1 1 g) を加え 2 5 ° で終夜攪拌した。反応液を濾過した後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：0 % 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘキサンのグラジエント) で精製して目的物を 2 . 0 g 得た。

参考例 3 3

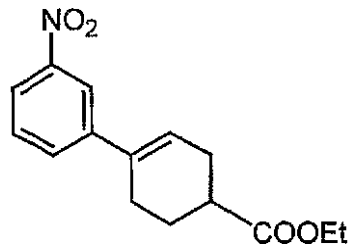
4 - (3 - ニトロフェニル) - 3 - シクロヘキセンカルボン酸エチルエステルの製造： -

10

20

30

40



(1) 4 - オキソシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (8.0 g) と 2, 6 - ジ (tert - ブチル) - 4 - メチルピリジン (14.4 g) のジクロロメタン (200 ml) 溶液に -78 でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (8.73 ml) を加えた後、徐々に 25 に昇温し同温度で終夜攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧で留去して、4 - トリフルオロメタンスルホン酸ニルオキシ - 3 - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルを得た。

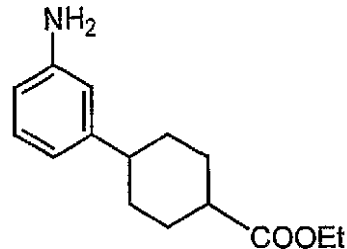
10

(2) 上記トリフルオロメタンスルホン酸ニルオキシ化合物と 3 - ニトロフェニルボロン酸 (10.0 g)、塩化リチウム (6.4 g) のエチレングリコールジメチルエーテル (160 ml) と 2 M 炭酸ナトリウム (60.0 ml) の混液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (2.88 g) を加えた後、アルゴン気流下、90 で 3 時間攪拌した。反応液を氷にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 0% 100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) で精製して目的物を 10.0 g 得た。

20

参考例 3 4

4 - (3 - アミノフェニル) シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルの製造: -

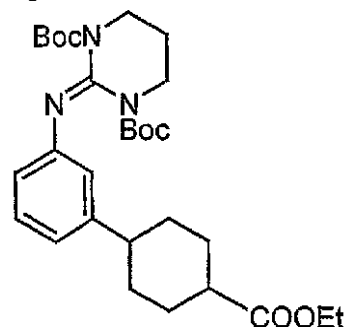


30

参考例 3 3 の化合物 (10.0 g) のエタノール (300 ml) 溶液に 10% パラジウム炭素 (wet, 10.0 g) を加え水素気流下 25 で 6 時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 0% 100% 酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント) で精製して目的物を 5.8 g 得た。

参考例 3 5

4 - [3 - [1, 3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イリデン] アミノフェニル] シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルの製造: -



40

参考例 3 4 の化合物と 1, 3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2 (1H) - テトラヒドロピリミジンチオン (11.18 g) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液にトリエチルアミン (9.84 ml)、塩化水銀 (II) (9.59 g) を加え 25 で終夜攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト

50

グラフィー（溶出溶媒：0% 100%酢酸エチル/ヘキサンのグラジエント）で精製して目的物を得た。

参考例 3 6

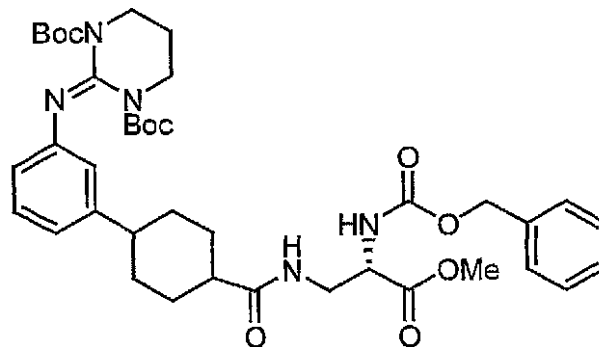
4 - [3 - [1 , 3 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イリデン] アミノフェニル] シクロヘキサンカルボン酸の製造： -

参考例 3 5 の化合物をメタノール (1 0 0 m l) とテトラヒドロフラン (2 0 0 m l) の混液に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 0 m l) を加え 2 5 で 1 日 攪拌 した。メタノールとテトラヒドロフランを減圧で留去した後、水層をトルエンで洗浄し、10%クエン酸水溶液で酸性にした。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧で留去して目的物を得た。

10

参考例 3 7

(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[4 - [3 - [1 , 3 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イリデン] アミノフェニル] シクロヘキサン] カルボニルアミノ] プロパン酸メチルエステルの製造： -



20

参考例 3 6 の化合物のジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) 溶液に (2 S) - 3 - アミノ - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステル塩酸塩 (2 . 3 8 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1 . 2 6 g)、エチルジイソプロピルアミン (6 . 3 m l) 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (3 . 3 8 g) を順次加え、2 5 で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧で留去して目的物を 5 0 0 m g 得た。

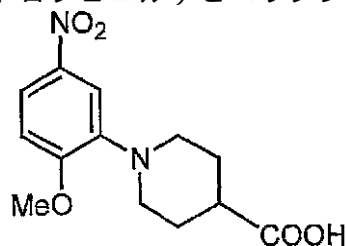
30

参考例 3 8

1 - (2 - メトキシフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルの製造： -
4 - ピペリジンカルボン酸エチルエステル (5 . 0 g) と 2 - メトキシフェニルボロン酸 (5 . 0 g) のジクロロメタン (1 0 0 m l) 溶液にピリジン (1 2 . 9 m l)、無水酢酸銅 (I I) (5 . 7 8 g) 及びモレキュラーシーブ 4 (1 0 0 g) を加え 2 5 で 2 日間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を 1 0 % クエン酸水溶液にあけ、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を減圧で留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：0% 100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント）で精製して目的物を得た。

参考例 3 9

1 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の製造： - : -



40

参考例 3 8 の化合物の濃硫酸 (2 0 m l) 溶液に濃硝酸 (0 . 5 2 m l) を 0 で加え、1 0 前後で 2 時間攪拌した。反応液を冷水にあけ、溶液を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液

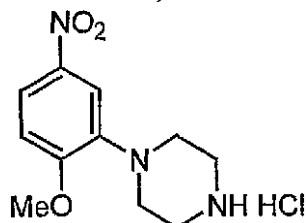
50

でpH 3に調整後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、溶媒を減圧で留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：0% 100%ヘキサン/酢酸エチルのグラジエント）で精製して1-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)ピペラジン-4-カルボン酸エチルエステルを1.0g得た。

このエステル化合物のメタノール(10ml)溶液に2M水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え25で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、水と酢酸エチルで希釈した後、水層を濃塩酸で酸性にし、析出する沈殿を濾取して目的物を0.70g得た。

参考例 4 0

1-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)ピペラジン塩酸塩の製造：-



10

(1) 1-(2-メトキシフェニル)ピペラジン(30g)のジクロロメタン(500ml)溶液にトリエチルアミン(22.9ml)及びクロロギ酸エチル(15.8ml)を加え、25で終夜攪拌した。反応液を減圧で濃縮後、酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧で留去して4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸エチルを得た。

20

(2) 上記生成物(5g)の濃硫酸(18ml)溶液に濃硝酸(1.31ml)を0で加え、10前後で2時間攪拌した。反応液を冷水にあげ、溶液を2M水酸化ナトリウム水溶液でpH 3に調整後、生じた沈殿を濾取して4-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)ピペラジン-1-カルボン酸エチルを得た。

(3) 上記生成物(5g)をメタノール(50ml)とテトラヒドロフラン(50ml)の混液に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加え18時間還流攪拌した。反応液を水と酢酸エチルで希釈した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層に塩化水素(30%)のエタノール溶液を加え析出する沈殿を濾取して目的物を3.52g得た。

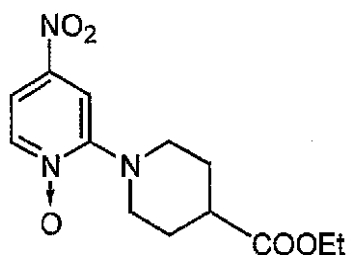
参考例 4 1

1-(2-フルオロ-5-ニトロフェニル)ピペラジン塩酸塩の製造：-

参考例 4 0における1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンの代わりに1-(2-フルオロフェニル)ピペラジンを用い、参考例 4 0と同様に反応・処理して目的物を得た。

参考例 4 2

2-(4-エトキシカルボニル-1-ピペリジニル)-4-ニトロピリジンN-オキシドの製造：-



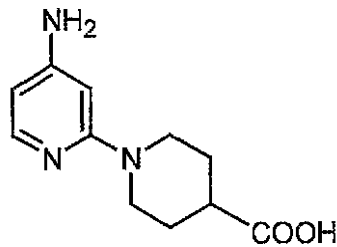
40

J. Org. Chem., 21, 1077 (1956)に記載の方法に準じて製造した、2-プロモ-4-ニトロピリジンN-オキシド(12g)のエタノール(300ml)溶液に4-ピペリジンカルボン酸エチルエステル(22g)及びトリエチルアミン(11.6ml)を加え、80で5時間攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水洗後、溶媒を減圧で留去して目的物を18g得た。

参考例 4 3

1-(4-アミノ-2-ピリジル)ピペラジン-4-カルボン酸の製造：-

50



参考例 4 2 の化合物 (1 0 g) を、チタン (0) のテトラヒドロフラン溶液 [5 0 0 m l ; マグネシウム (2 0 g) と塩化チタン (4 0 m l) より調製] に 0 で加えた。15分後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿物を濾去した。濾液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : 0 % 2 5 % メタノール / クロロホルムのグラジエント) で精製して 1 - (4 - アミノ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステルを 5 g 得た。

10

この生成物 (5 g) のメタノール (1 0 0 m l) 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 0 m l) を加え 2 5 で終夜攪拌した。反応液を 2 M 塩酸で中和し、溶媒を減圧で留去して目的物を得た。

実施例 1

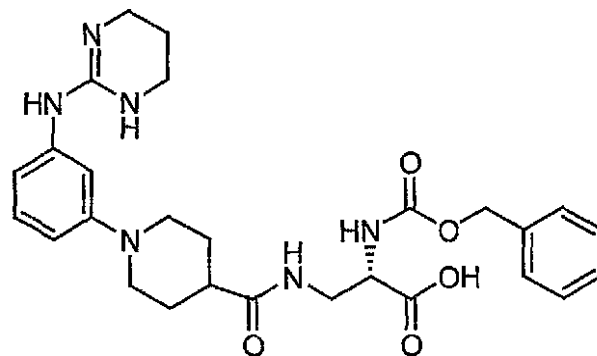
(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸メチルエステルの製造 : -

20

参考例 5 の化合物 (1 0 g) のジクロロメタン (1 0 0 m l) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1 0 0 m l) を加え 2 5 で終夜攪拌後、溶媒を減圧で留去して目的物を得た。

実施例 2

(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸の製造 : -



30

実施例 1 で得た生成物のメタノール (1 0 0 m l) 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 0 m l) を加え 2 5 で終夜攪拌した。反応液をトリフルオロ酢酸で中和した後、C H P - 2 0 (三菱化成製 ; ハイポラススチレン樹脂 : 7 5 ~ 1 5 0 μ m) (溶出溶媒 : 3 0 % 1 0 0 % メタノール / 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸水溶液のグラジエント) で精製して目的物を 6 . 5 g 得た。

40

¹ H - NMR (3 0 0 M H z , C D ₃ O D ,) : 1 . 8 4 (4 H , m) , 1 . 9 8 (2 H , m) , 2 . 3 9 (1 H , m) , 2 . 9 1 (2 H , m) , 3 . 3 7 (4 H , t) , 3 . 4 5 (1 H , m) , 3 . 7 1 (3 H , m) , 4 . 3 9 (1 H , d d) , 5 . 0 8 (2 H , d d) , 6 . 7 8 (1 H , d d) , 6 . 9 1 (1 H , d d) , 7 . 0 2 (1 H , d d) , 7 . 3 4 (6 H , m) . H P L C , R t : 9 . 0 4 分 .

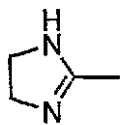
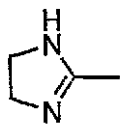
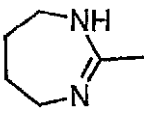
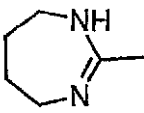
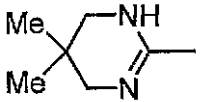
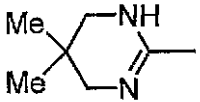
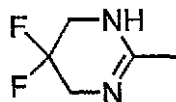
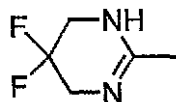
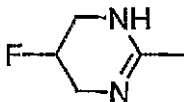
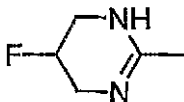
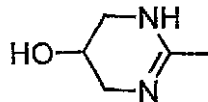
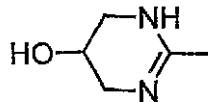
実施例 3 ~ 1 4

参考例 5 における 1 , 3 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 (1 H) - テトラヒドロピリミジンチオンの代わりに対応する 1 , 3 - ビス (t e r t - ブトキシカルボニル

50

ル) - 2 - チオン化合物を用い、参考例 5 と同様に反応・処理して縮合生成物を得た。次いで、この生成物を実施例 1 と同様にトリフルオロ酢酸と処理して、(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - (3 - 環状グアニジノフェニル)ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸メチルエステルを得た(実施例 3 ~ 8)。このようにして得られた実施例 3 ~ 8 の化合物を用い、実施例 2 と同様に反応・処理して、表 3 に示す(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - (3 - 環状グアニジノフェニル)ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸を得た(実施例 9 ~ 14)。

表 3

| | U | R ⁷ | HPLC; Rt (分) | |
|--------|---|----------------|--------------|----|
| 実施例 3 |  | Me | --- | 10 |
| 実施例 9 |  | H | 8.81 | 20 |
| 実施例 4 |  | Me | --- | |
| 実施例 10 |  | H | 9.51 | |
| 実施例 5 |  | Me | --- | |
| 実施例 11 |  | H | 10.4 | 30 |
| 実施例 6 |  | Me | --- | |
| 実施例 12 |  | H | 9.74 | |
| 実施例 7 |  | Me | --- | |
| 実施例 13 |  | H | 8.97 | 40 |
| 実施例 8 |  | Me | --- | |
| 実施例 14 |  | H | 8.38 | |

実施例 15 ~ 20

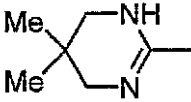
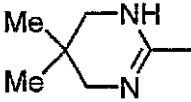
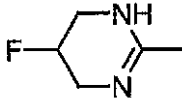
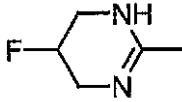
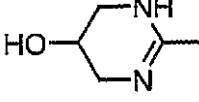
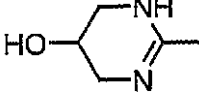
参考例 3 における(2S) - 3 - アミノ - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロパン酸メチルエステル塩酸塩の代わりに、(2S) - 3 - アミノ - 2 - (イソプトキシカルボニルアミノ)プロパン酸メチルエステル p - トルエン sulfonate 塩を用い、参考例 3 と同様に反応・処理して、(2S) - 2 - イソプトキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - (3 - ニトロフェニル)ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸メチルエ

ステルを得た。

次いで、この生成物を参考例 4 と同様に還元して、(2S)-3-[[1-(3-アミノフェニル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]-2-(イソプトキシカルボニルアミノ)プロパン酸メチルエステルを得た。この生成物を用い、対応する 1,3-ビス(tert-プトキシカルボニル)-2-チオン化合物を用い、参考例 5 と同様に反応・処理し、生成物を実施例 1 と同様に反応・処理して、(2S)-3-[[1-(3-環状グアニジノフェニル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]-2-(イソプトキシカルボニルアミノ)プロパン酸メチルエステルを得た(実施例 15~17)。

このようにして得られた実施例 15~17 の化合物を用い、実施例 2 と同様に反応・処理して、表 4 に示す(2S)-3-[[1-(3-環状グアニジノフェニル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]-2-(イソプトキシカルボニルアミノ)プロパン酸を得た(実施例 18~20)。

表 4

| | U | R ⁷ | HPLC; Rt (分) |
|--------|---|----------------|--------------|
| 実施例 15 |  | Me | --- |
| 実施例 18 |  | H | 9.64 |
| 実施例 16 |  | Me | --- |
| 実施例 19 |  | H | 8.09 |
| 実施例 17 |  | Me | --- |
| 実施例 20 |  | H | 7.36 |

実施例 2 1

(2S)-3-[[1-[3-(ベンジルアミノチオカルボニル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]-2-(ベンジロキシカルボニルアミノ)プロパン酸メチルエステルの製造:-

参考例 4 の化合物(200mg)のジクロロメタン(2ml)溶液にエチルジイソプロピルアミン(0.15ml)とベンジルイソチオシアナート(0.13g)を加え、25

実施例 2 2

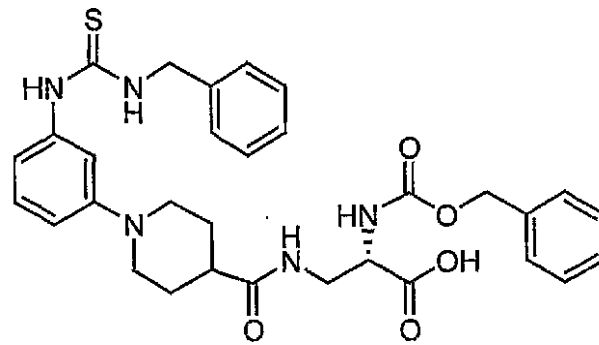
(2S)-3-[[1-[3-(ベンジルアミノチオカルボニル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]-2-(ベンジロキシカルボニルアミノ)プロパン酸の製造:-

10

20

30

40



実施例 2 1 の化合物のメタノール (2 m l) 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l) を加え 2 5 で終夜攪拌した。反応液をトリフルオロ酢酸で中和した後、C H P - 2 0 (溶出溶媒 : 3 5 % 1 0 0 % メタノール / 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸水溶液のグラジエント) で精製して目的物を 4 0 m g 得た。

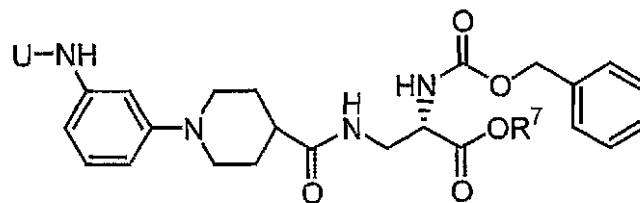
$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , CD_3OD ,) ; 2 . 0 3 (4 H , m) , 2 . 5 6 (1 H , m) , 3 . 4 3 (3 H , m) , 3 . 7 1 (3 H , m) , 4 . 4 3 (1 H , d d) , 4 . 8 2 (2 H , s) , 5 . 0 9 (2 H , d d) , 7 . 3 8 (1 3 H , m) , 7 . 9 8 (1 H , s) . H P L C , R_t : 1 3 . 4 1 分 .

実施例 2 3 ~ 2 8

実施例 2 1 におけるベンジルイソチオシアナートの代わりに適切なイソシアナートを用い、実施例 2 1 と同様に反応・処理して、(2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - (3 - 置換ウレイドフェニル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸メチルエステルを得た (実施例 2 3 ~ 2 5) 。

このようにして得られた実施例 2 3 ~ 2 5 の化合物を実施例 2 2 と同様に反応・処理して、表 5 に示す (2 S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - (3 - 置換ウレイドフェニル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸を得た (実施例 2 6 ~ 2 8) 。

表 5



| | U | R ⁷ | HPLC; Rt (分) |
|---------|-----------|----------------|--------------|
| 実施例 2 3 | | Me | --- |
| 実施例 2 6 | PhNHCO- | H | 12.55 |
| 実施例 2 4 | | Me | --- |
| 実施例 2 7 | 3-PyNHCO- | H | 8.55 |
| 実施例 2 5 | | Me | --- |
| 実施例 2 8 | i-PrNHCO- | H | 11.06 |

実施例 2 9

(2 S) - 3 - [[1 - [3 - (ベンジルアミノカルボニル) アミノフェニル] ピペリジ

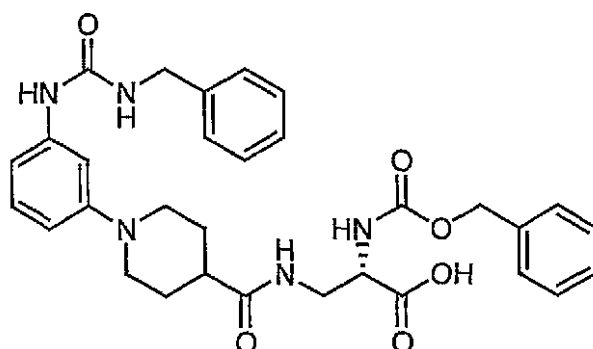
ン - 4 - イル]カルボニルアミノ] - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロパン酸メチルエステルの製造： -

参考例 7 の化合物 (2 0 0 m g) のジメチルホルムアミド (2 m l) 溶液に (2 S) - 3 - アミノ - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロパン酸メチルエステル塩酸塩 (4 0 0 m g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1 0 8 m g)、エチルジイソプロピルアミン (0 . 6 1 7 m l) 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (4 0 4 m g) を順次加え、25 で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：0% 15%メタノール/クロロホルムのグラジエント) で精製して目的物を得た。

10

実施例 3 0

(2 S) - 3 - [[1 - [3 - (ベンジルアミノカルボニル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ] - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロパン酸の製造： -



20

実施例 2 9 の化合物のメタノール (1 0 m l) 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 m l) を加え 25 で終夜攪拌した。反応液をトリフルオロ酢酸で中和した後、CHP - 2 0 (溶出溶媒：35% 100%メタノール/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液のグラジエント) で精製して目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , CD_3OD ,) ; 1 . 9 2 (4 H , m) , 2 . 4 4 (1 H , m) , 3 . 0 9 (2 H , m) , 3 . 4 6 (1 H , m) , 3 . 6 6 (3 H , m) , 4 . 3 9 (3 H , m) , 5 . 0 7 (2 H , d d) , 6 . 8 8 (1 H , d d) , 7 . 0 2 (1 H , d d) , 7 . 3 2 (1 1 H , m) , 7 . 5 7 (1 H , s) . H P L C , R t : 1 2 . 5 4 分 .

30

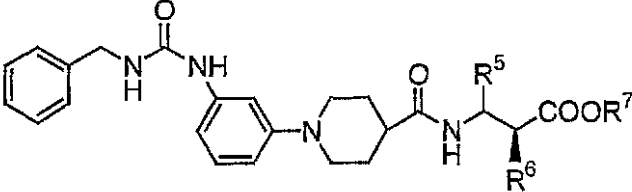
実施例 3 1 ~ 4 2

実施例 2 9 における (2 S) - 3 - アミノ - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ)プロパン酸メチルエステル塩酸塩の代わりに適切な 3 - アミノプロパン酸メチルエステル誘導体を用い、実施例 2 9 と同様に反応・処理して、3 - [[1 - [3 - (ベンジルアミノカルボニル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸メチルエステル化合物を得た (実施例 3 1 ~ 3 6) 。

このようにして得られた実施例 3 1 ~ 3 6 の化合物を実施例 3 0 と同様に反応・処理して、表 6 に示す 3 - [[1 - [3 - (ベンジルアミノカルボニル)アミノフェニル]ピペリジン - 4 - イル]カルボニルアミノ]プロパン酸化合物を得た (実施例 3 7 ~ 4 2) 。

40

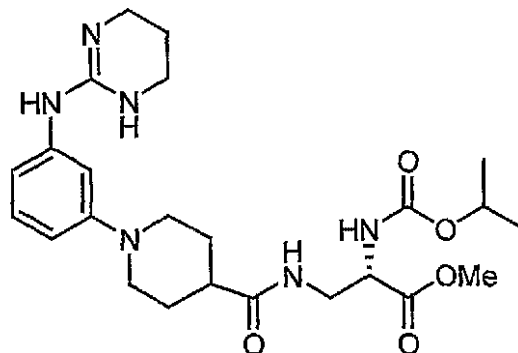
表 6



| | R ⁵ | R ⁶ | R ⁷ | HPLC; Rt (分) | |
|---------|------------------------|---|----------------|--------------|----|
| 実施例 3 1 | 3-Py | H | Me | -- | 10 |
| 実施例 3 7 | | | H | 8.43 | |
| 実施例 3 2 | Ph | H | Me | -- | |
| 実施例 3 8 | | | H | 11.85 | |
| 実施例 3 3 | 3,5-Cl ₂ Ph | H | Me | -- | 20 |
| 実施例 3 9 | | | H | 14.05 | |
| 実施例 3 4 | Me | H | Me | -- | |
| 実施例 4 0 | | | H | 9.86 | |
| 実施例 3 5 | H | i-PrOCONH- | Me | -- | |
| 実施例 4 1 | | | H | 11.03 | |
| 実施例 3 6 | H | 2,4,6-Me ₃ PhSO ₂ NH- | Me | -- | 30 |
| 実施例 4 2 | | | H | 13.41 | |

実施例 4 3

(2S)-2-イソプロポキシカルボニルアミノ-3-[[[1-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸メチルエステルの製造：-



参考例 10 の化合物のジクロロメタン (5 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え 25 で終夜攪拌した。反応液を減圧で濃縮して目的物を得た。

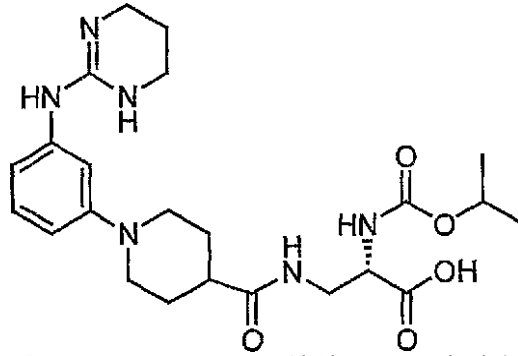
実施例 4 4

(2S)-2-イソプロポキシカルボニルアミノ-3-[[[1-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボ

40

50

ニルアミノ]プロパン酸の製造：-



実施例 43 の化合物のメタノール (5 ml) 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え 25 で終夜攪拌した。反応液をトリフルオロ酢酸で中和した後、CHP-20 (溶出溶媒：35% 100%メタノール/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液のグラジエント) で精製して目的物を 40 mg 得た。

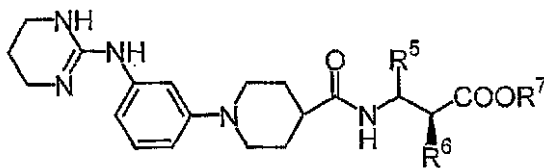
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD ,) ; 1.20 (3H, d), 1.22 (3H, d), 1.99 (6H, m), 2.42 (1H, m), 2.92 (2H, m), 3.36 (4H, t), 3.45 (1H, dd), 3.65 (1H, dd), 3.77 (2H, m), 4.33 (1H, dd), 6.77 (1H, d), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, dd), 7.33 (1H, t). HPLC, Rt: 6.98 分。

実施例 45 ~ 50

参考例 10 における (2S)-3-アミノ-2-(イソプロポキシカルボニルアミノ)プロパン酸メチルエステル塩酸塩の代わりに適切な 3-アミノプロパン酸メチルエステル誘導体を用い、参考例 10 と同様に反応・処理し、次いで生成物を実施例 43 と同様に反応・処理して 3-[[1-(3-環状グアニジノフェニル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸メチルエステルを得た (実施例 45 ~ 47)。

このようにして得られた実施例 45 ~ 47 の化合物を実施例 44 と同様に反応・処理して、表 7 に示す 3-[[1-(3-環状グアニジノフェニル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸を得た (実施例 48 ~ 50)。

表 7



| | R ⁵ | R ⁶ | R ⁷ | HPLC; Rt (分) |
|--------|------------------------|---|----------------|--------------|
| 実施例 45 | | | Me | --- |
| 実施例 48 | 3-Py | H | H | 7.84 |
| 実施例 46 | | | Me | --- |
| 実施例 49 | 3,5-Cl ₂ Ph | H | H | 11.36 |
| 実施例 47 | | | Me | --- |
| 実施例 50 | H | 2,4,6-Me ₃ PhSO ₂ NH- | H | 10.36 |

実施例 51 ~ 120

参考例 12 におけるクロロギ酸エチルの代わりに適切なクロロギ酸エステル誘導体又はアシル化剤を用い、参考例 12 と同様に反応・処理して、2-置換アミノプロパン酸メチル

10

20

30

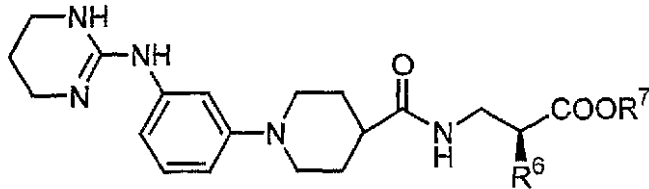
40

50

エステル化合物を得た。これらの生成物及び参考例 1 2 の生成物を用い、実施例 1 と同様に反応・処理して (2S)-2-置換アミノ-3-[[1-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸メチルエステルを得た(実施例 51~85)。

このようにして得られた実施例 51~85 の化合物を用い、実施例 2 と同様に反応・処理して、表 8 に示す (2S)-2-置換アミノ-3-[[1-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸を得た(実施例 86~120)。

表 8



| | R ⁶ | R ⁷ | HPLC; Rt(分) |
|-------------------|--|----------------|-------------|
| 実施例 51 実施例 86 | CH ₃ CH ₂ OCONH- | Me H | — 5.49 |
| 実施例 52 実施例 87 | CH ₃ (CH ₂) ₃ OCONH- | Me H | — 8.69 |
| 実施例 53 実施例 88 | CH ₃ (CH ₂) ₅ OCONH- | Me H | — 11.07 |
| 実施例 54 実施例 89 | CH ₃ (CH ₂) ₇ OCONH- | Me H | — 13.13 |
| 実施例 55 実施例 90 | CH ₃ (CH ₂) ₉ OCONH- | Me H | — 15.39 |
| 実施例 56 実施例 91 | CH ₃ (CH ₂) ₁₅ OCONH- | Me H | — 21.01 |
| 実施例 57 実施例 92 | (CH ₃) ₂ CHCH ₂ OCONH- | Me H | — 8.18 |
| 実施例 58 実施例 93 | (CH ₃) ₃ CCH ₂ OCONH- | Me H | — 9.26 |
| 実施例 59 実施例 94 | CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCONH- | Me H | — 5.44 |
| 実施例 60 実施例 95 | (-)-3-p-メンチル-OCONH- | Me H | — 13.07 |
| 実施例 61 実施例 96 | CH ₂ =CHCH ₂ OCONH- | Me H | — 5.27 |
| 実施例 62 実施例 97 | CH ₃ (CH ₂) ₄ CONH- | Me H | — 8.46 |
| 実施例 63 実施例 98 | (CH ₃) ₂ CHCH ₂ CONH- | Me H | — 6.85 |
| 実施例 64 実施例 99 | (CH ₃) ₂ C=CHCONH- | Me H | — 6.70 |
| 実施例 65 実施例 100 | PhCH=CHCONH- | Me H | — 9.03 |

10

20

30

40

50

| | | | |
|-------------------|---|---------|------------|
| 実施例 66 実施例 101 | PhCH ₂ CONH- | Me H | — 7.74 |
| 実施例 67 実施例 102 | PhCH ₂ CH ₂ CONH- | Me H | — 8.77 |
| 実施例 68 実施例 103 | cyclo-C ₅ H ₉ CONH- | Me H | — 7.28 |
| 実施例 69 実施例 104 | PhCONH- | Me H | — 7.41 |
| 実施例 70 実施例 105 | 2-PyCONH- | Me H | — 9.25 |
| 実施例 71 実施例 106 | Ph-Ph-CONH- | Me H | — 11.39 |
| 実施例 72 実施例 107 | CH ₃ CH ₂ CH ₂ SO ₂ NH- | Me H | — 6.07 |
| 実施例 73 実施例 108 | CH ₃ (CH ₂) ₇ SO ₂ NH- | Me H | — 12.44 |
| 実施例 74 実施例 109 | PhCH ₂ SO ₂ NH- | Me H | — 8.17 |
| 実施例 75 実施例 110 | (+)-2-オキソホ ^o ルナソ-10-イル-SO ₂ NH- | Me H | — 9.00 |
| 実施例 76 実施例 111 | (-)-2-オキソホ ^o ルナソ-10-イル-SO ₂ NH- | Me H | — 8.64 |
| 実施例 77 実施例 112 | PhSO ₂ NH- | Me H | — 7.56 |
| 実施例 78 実施例 113 | 4-F-PhSO ₂ NH- | Me H | — 8.20 |
| 実施例 79 実施例 114 | 4-MeO-PhSO ₂ NH- | Me H | — 8.26 |
| 実施例 80 実施例 115 | 2-Naph-SO ₂ NH- | Me H | — 10.1 |
| 実施例 81 実施例 116 | 3,5-Me ₂ -4-Isloxz-SO ₂ NH- | Me H | — 7.74 |
| 実施例 82 実施例 117 | CH ₃ (CH ₂) ₅ NHCONH- | Me H | — 10.43 |
| 実施例 83 実施例 118 | (CH ₃) ₂ CHNHCONH- | Me H | — 5.79 |
| 実施例 84 実施例 119 | PhCH ₂ NHCONH- | Me H | — 7.78 |
| 実施例 85 実施例 120 | 3-PyNHCONH- | Me H | — 7.86 |

10

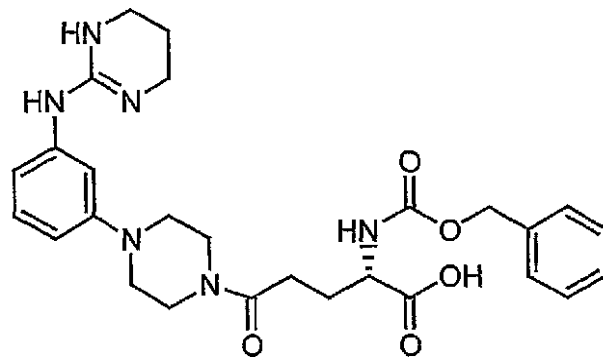
20

30

40

実施例 121

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-[4-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペラジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸の製造：-



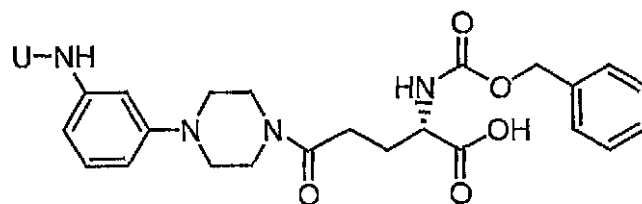
参考例 16 の化合物 (130 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え 25 で終夜攪拌後、溶媒を減圧で留去し、残渣を CHP - 20 (溶出溶媒 : 35% 100%メタノール / 0.05%トリフルオロ酢酸水溶液のグラジエント) で精製して目的物を 80 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) : 1.95 (3H, m), 2.25 (1H, m), 2.53 (2H, m), 3.18 (4H, m), 3.35 (4H, t), 3.62 (2H, t), 3.72 (2H, m), 4.23 (1H, dd), 5.07 (2H, dd), 6.71 (1H, dd), 6.79 (1H, t), 6.93 (1H, dd), 7.32 (6H, m). HPLC, Rt : 10.86 分 .

実施例 122 ~ 125

参考例 16 における 1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2(1H)-テトラヒドロピリミジンチオンの代わりに対応する 1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-2-チオン化合物を用い、参考例 16 と同様に反応・処理して縮合生成物を得た。次いで、この生成物を用い、実施例 121 と同様に反応・処理して、表 9 に示す (2S) -2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-[4-(3-環状グアニジノフェニル)ピペラジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸を得た。

表 9



| | U | HPLC; Rt (分) |
|---------|---|--------------|
| 実施例 122 | | 10.63 |
| 実施例 123 | | 11.43 |
| 実施例 124 | | 10.73 |
| 実施例 125 | | 9.99 |

実施例 126 ~ 135

10

20

30

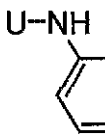
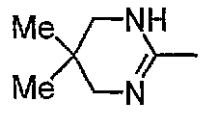
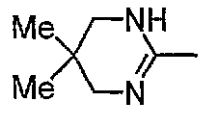
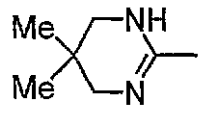
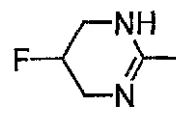
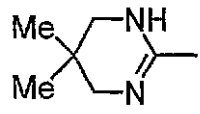
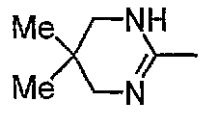
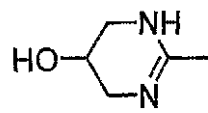
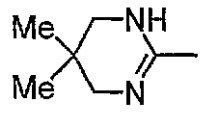
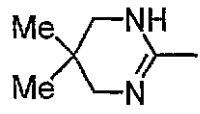
40

50

参考例 14 における N - ベンジルオキシカルボニル - L - グルタミン酸 - tert - ブチルエステルの代わりに、対応する N - アルキルオキシカルボニル - L - グルタミン酸 tert - ブチルエステルを用い、参考例 14 と同様に反応・処理して、(2S) - 2 - アルキルオキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - (3 - ニトロフェニル)ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸 tert - ブチルエステルを得た。この生成物を用い、参考例 15 と同様に反応・処理して、3 - アミノフェニル化合物を得た。次いで、この化合物と適切な 1, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル) - 2(1H) - テトラヒドロピリミジンチオン化合物を用い、参考例 16 と同様に反応・処理して、対応する 3 - [1, 3 - ビス(tert - ブトキシカルボニル)ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イリデン]アミノフェニルピペラジン化合物を得た。

この生成物を用い、実施例 121 と同様に反応・処理して、表 10 に示す (2S) - 2 - アルキルオキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - (3 - 環状グアニジノフェニル)ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸を得た。

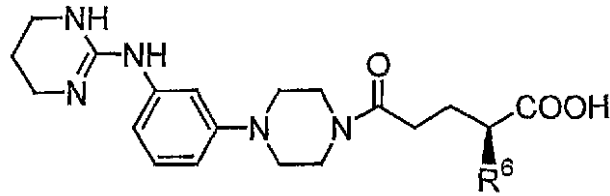
表 10

| | U | R | HPLC; Rt (分) |
|---------|---|---------------------------------|--------------|
| 実施例 126 |  | <i>iso</i> -Bu | 11.43 |
| 実施例 129 |  | C ₆ H ₁₃ | 13.61 |
| 実施例 132 |  | C ₁₀ H ₂₁ | 17.18 |
| 実施例 127 |  | <i>iso</i> -Bu | 10.11 |
| 実施例 130 |  | C ₆ H ₁₃ | 12.45 |
| 実施例 133 |  | C ₁₀ H ₂₁ | 16.20 |
| 実施例 128 |  | <i>iso</i> -Bu | 9.23 |
| 実施例 131 |  | C ₆ H ₁₃ | 11.78 |
| 実施例 134 |  | C ₁₀ H ₂₁ | 15.54 |
| 実施例 135 |  | C ₁₀ H ₂₁ | 16.30 |

実施例 136 ~ 143

参考例 12 における参考例 11 の化合物とクロロギ酸エチルの代わりに、参考例 17 の化合物と適切なクロロギ酸エステル誘導体又はアシル化剤を用い、参考例 12 と同様に反応・処理して、2 - 置換アミノ - 5 - オキソペンタン酸 tert - ブチルエステル化合物を得た。この生成物を用い、実施例 121 と同様に反応・処理して表 11 に示す化合物を得た。

表 1 1



| | R ⁶ | HPLC; Rt (分) |
|-----------|--|--------------|
| 実施例 1 3 6 | CH ₃ CH ₂ OCONH- | 8.25 |
| 実施例 1 3 7 | CH ₃ (CH ₂) ₅ OCONH- | 12.43 |
| 実施例 1 3 8 | (CH ₃) ₂ CHCH ₂ OCONH- | 10.24 |
| 実施例 1 3 9 | PhCH ₂ CONH- | 9.74 |
| 実施例 1 4 0 | 2,4,6-Me ₃ PhSO ₂ NH- | 11.88 |
| 実施例 1 4 1 | PhSO ₂ NH- | 9.48 |
| 実施例 1 4 2 | CH ₃ CH ₂ NHCONH- | 7.27 |
| 実施例 1 4 3 | PhCH ₂ NHCONH- | 9.65 |

10

実施例 1 4 4

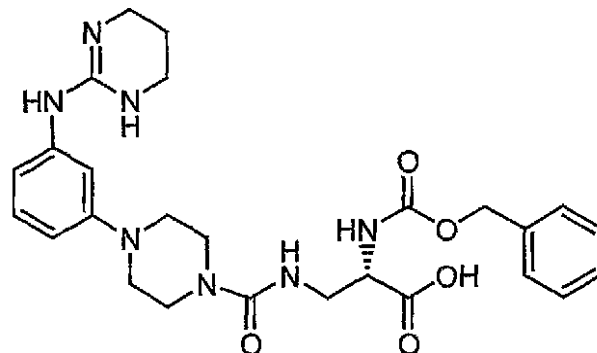
(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[4-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸メチルエステルの製造:-

参考例 20 の化合物 (25 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え 25 °C で終夜攪拌後、溶媒を減圧で留去して目的物を得た。

30

実施例 1 4 5

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[4-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸の製造:-



40

実施例 1 4 4 の化合物のメタノール (5 ml) 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え 25 °C で終夜攪拌した。反応液をトリフルオロ酢酸で中和した後、CHP-20 (溶出溶媒: 35% 100%メタノール/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液のグラジエント) で精製して目的物を 8 mg 得た。

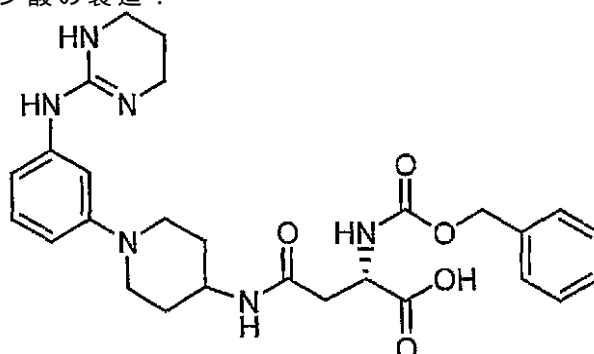
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD,) : 1.97 (2H, m), 3.15 (4H, t), 3.36 (4H, t), 3.48 (5H, m), 3.66 (1H, dd), 4.35 (1H, dd), 5.06 (2H, dd), 6.69 (1H, dd), 6.77 (

50

1 H, t), 6.91 (1H, dd), 7.30 (6H, m). HPLC, Rt: 10.52分.

実施例 146

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[[1-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]アミノ]-4-オキソブタン酸の製造:-



10

参考例 25 の化合物 (600 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え 25 で終夜攪拌後、溶媒を減圧で留去し、残渣を CHP-20 (溶出溶媒: 35% 100%メタノール / 0.05%トリフルオロ酢酸水溶液のグラジエント) で精製して目的物を 220 mg 得た。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD,) : 1.76 (2H, m), 1.98 (4H, m), 2.73 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.38 (4H, m), 3.68 (2H, m), 3.91 (1H, m), 4.59 (2H, m), 5.09 (1H, dd), 7.02 (1H, dd), 7.30 (8H, m). HPLC, Rt: 9.34分.

20

実施例 147

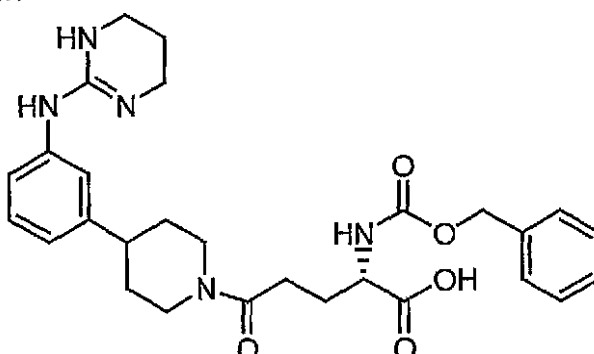
(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-[[4-[[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸 tert-ブチルエステルの製造:-

N-ベンジルオキシカルボニル-L-グルタミン酸-tert-ブチルエステル (434 mg) とエチルジイソプロピルアミン (0.936 ml) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に 0 でピバル酸クロリド (0.146 ml) を加え、0 で 30分攪拌した。反応液に、参考例 28 の化合物のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を加え 25 で終夜攪拌後、溶媒を減圧で留去して目的物を得た。

30

実施例 148

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-[[4-[[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジン-1-イル]-5-オキソペンタン酸の製法:-



40

実施例 147 の化合物のジクロロメタン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え 25 で終夜攪拌後、溶媒を減圧で留去し、残渣を CHP-20 (溶出溶媒: 35% 100%メタノール / 0.05%トリフルオロ酢酸水溶液のグラジエント) で精製して目的物を 200 mg 得た。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD,) : 1.59 (2H, m), 1.93 (5

50

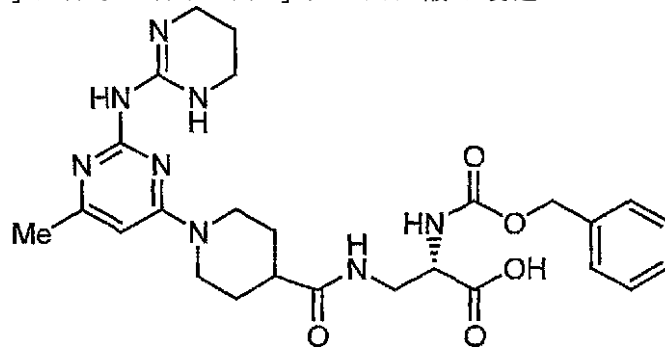
H, m), 2.38 - 2.82 (4 H, m), 3.16 (1 H, dd), 3.38 (4 H, dd), 3.99 (1 H, d), 4.22 (1 H, m), 4.65 (1 H, d), 5.07 (2 H, d), 7.21 (10 H, m). HPLC, Rt: 11.49分.

実施例 149

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[[1-[2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ-6-メチルピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸メチルエステルの製造: -
参考例32の化合物(240mg)のジクロロメタン(2ml)溶液にトリフルオロ酢酸(2ml)を加え25℃で4時間攪拌後、溶媒を減圧で留去して目的物を得た。

実施例 150

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[[1-[2-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノ-6-メチルピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸の製造: -

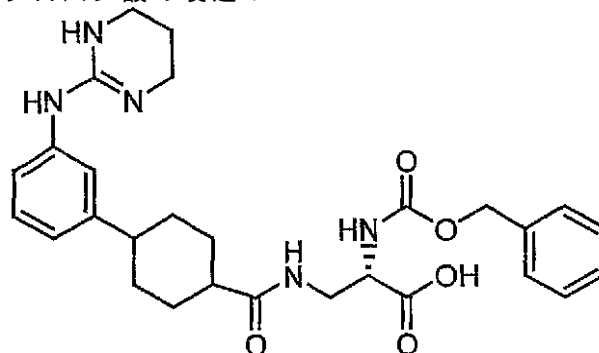


実施例149の化合物のメタノール(4ml)溶液に2M水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を加え25℃で終夜攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、残渣をCHP-20(溶出溶媒:35% 100%メタノール/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液のグラジエント)で精製して目的物を50mg得た。

¹H-NMR(300MHz, CD₃OD,): 1.58(2H, dd), 1.78(2H, m), 2.02(2H, m), 2.29(3H, s), 2.49(1H, m), 2.97(2H, dd), 3.49(5H, m), 3.66(1H, m), 4.35(3H, m), 5.06(2H, dd), 6.37(1H, s), 7.32(5H, m). HPLC, Rt: 10.81分.

実施例 151

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[[4-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロフランヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]シクロヘキサン]カルボニルアミノ]プロパン酸の製造: -



参考例37の化合物(500mg)のジクロロメタン(10ml)溶液にトリフルオロ酢酸(10ml)を加え25℃で3時間攪拌後、溶媒を減圧で留去して(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[[4-[3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]シクロヘキサン]カルボニルアミノ]プロパン酸メチルエステルを得た。

このエステル化合物のメタノール(5ml)溶液に2M水酸化ナトリウム水溶液(5ml

)を加え25℃で終夜攪拌した。反応液をトリフルオロ酢酸で中和した後、CHP-20(溶出溶媒:30%100%メタノール/0.05%トリフルオロ酢酸水溶液のグラジエント)で精製して目的物の立体異性体Aを30mg、目的物の立体異性体Bを30mg得た。

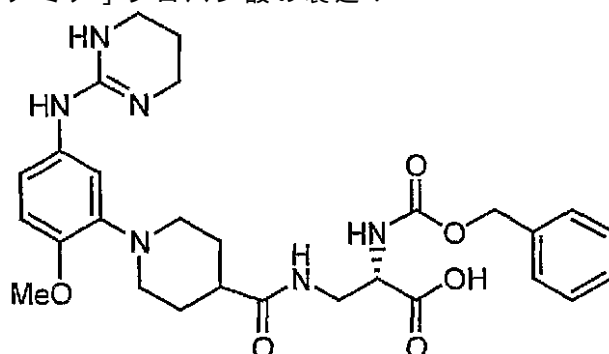
立体異性体A; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD ,) : 1.55 (4H, m), 1.98 (6H, m), 2.22 (1H, m), 2.54 (1H, m), 3.37 (4H, t), 3.47 (1H, m), 3.64 (1H, dd), 4.36 (1H, dd), 5.10 (2H, dd), 7.05 (2H, m), 7.19 (1H, dd), 7.34 (6H, m). HPLC, Rt: 11.70分.

立体異性体B; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD ,) : 1.67 (4H, m), 1.98 (6H, m), 2.52 (1H, m), 2.63 (1H, m), 3.32 (4H, t), 3.43 (1H, m), 3.71 (1H, dd), 4.41 (1H, dd), 5.00 (2H, s), 7.02 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.30 (6H, m). HPLC, Rt: 12.20分.

10

実施例152

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[1-[2-メトキシ-5-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸の製造:-



20

参考例39の化合物を用い、参考例3と同様に反応・処理して(2S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3-[[1-(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸メチルエステルを得た。この生成物を用い、参考例4及び5と同様に反応・処理して、(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[1-[5-[1,3-ビス(tert-ブトキシカルボニル)ヘキサヒドロピリミジン-2-イリデン]アミノ-2-メトキシフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸メチルエステルを得た。

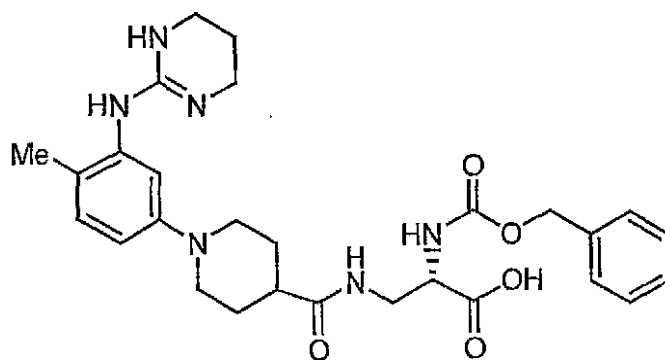
30

この生成物を用い、実施例1と同様に反応・処理して(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[1-[2-メトキシ-5-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸メチルエステルを得た。次いで、この生成物を用い、実施例2と同様に処理して目的物を得た。HPLC, Rt: 8.57分.

実施例153

(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-[[1-[4-メチル-3-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)アミノフェニル]ピペリジン-4-イル]カルボニルアミノ]プロパン酸の製造:-

40



4 - メチル - 3 - ニトロフェニルボロン酸から出発して、参考例 1 ~ 5 と同様に反応・処理して (2S) - 3 - [[1 - [3 - [1, 3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イリデン] アミノ - 4 - メチルフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステルを得た。

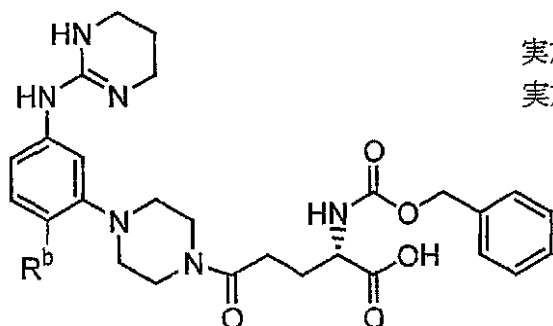
10

この生成物を用い、実施例 1 と同様に反応・処理して (2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [4 - メチル - 3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸メチルエステルを得た。次いで、この生成物を用い、実施例 2 と同様に処理して目的物を得た。HPLC, Rt: 8.92 分。

実施例 154 ~ 155

20

参考例 40 又は 41 の化合物から出発して、参考例 14 ~ 16 と同様に反応・処理し、得られる生成物を用い、実施例 121 と同様に反応・処理して下記化合物を得た。



実施例 154 $R^b = \text{OMe}$ (HPLC Rt: 10.68分)

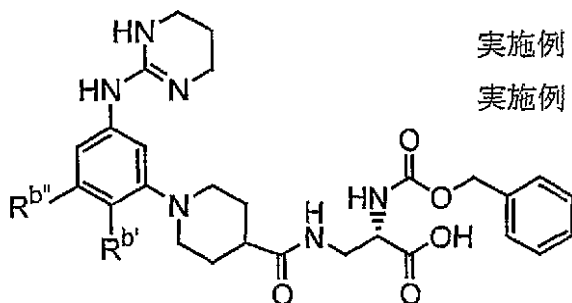
実施例 155 $R^b = \text{F}$ (HPLC Rt: 11.41分)

30

実施例 156 ~ 157

3, 5 - ジフルオロニトロベンゼン又は 3 - フルオロ - 4 - メチルニトロベンゼンを用い、参考例 13 と同様に反応・処理して 1 - (5 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) ピペラジン塩酸塩又は 1 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) ピペラジン塩酸塩を得た。

この生成物から出発して、参考例 14 ~ 16 と同様に反応・処理し、得られる生成物を用い、実施例 121 と同様に反応・処理して下記化合物を得た。



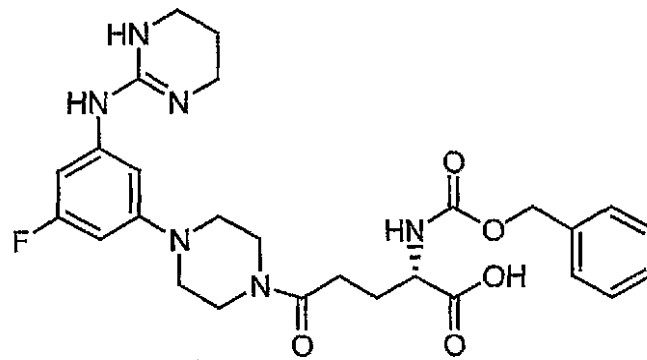
実施例 156 $R^{b'} = \text{H}, R^{b''} = \text{F}$ (Rt: 11.14分)

実施例 157 $R^{b'} = \text{Me}, R^{b''} = \text{H}$ (Rt: 10.20分)

40

実施例 158

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - [4 - [5 - フルオロ - 3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソペンタン酸の製造: -



3, 5 - ジフルオロニトロベンゼンから出発して参考例 13 ~ 16 と同様に反応・処理し、得られる生成物を実施例 121 と同様に反応・処理して目的物を得た。HPLC, Rt : 11.51 分.

10

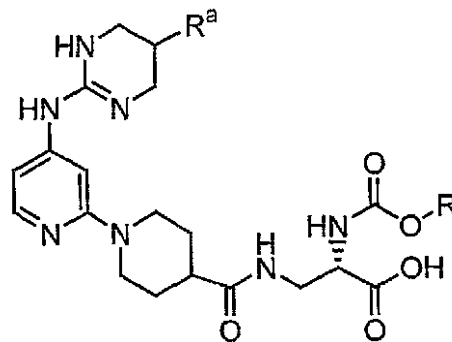
実施例 159 ~ 161

参考例 43 の化合物を用い、参考例 3 と同様に反応・処理して (2S) - 3 - [[1 - (4 - アミノ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ又はイソプトキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステルを得た。この生成物と対応する 1, 3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) - 2 (1H) - テトラヒドロピリミジンチオン化合物を用い、参考例 5 と同様に反応・処理して、対応する (2S) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ又はイソプトキシカルボニルアミノ) - 3 - [[1 - [4 - [1, 3 - ビス (tert - ブトキシカルボニル) ヘキサヒドロピリミジン - 2 - イリデン] アミノ - 2 - ピリジル] ピペリジン - 4 - イル] カルボニルアミノ] プロパン酸メチルエステルを得た。

20

この生成物から出発して、実施例 1 及び 2 と同様に反応・処理して表 12 に示す化合物を得た。

表 12



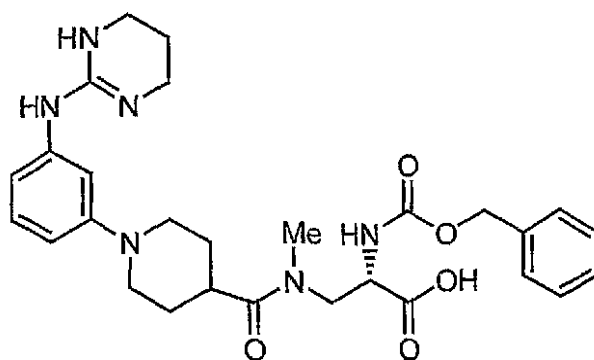
30

| | R ^a | R | HPLC; Rt (分) |
|---------|----------------|-----------------------------------|--------------|
| 実施例 159 | H | CH ₂ Ph | 7.68 |
| 実施例 160 | F | CH ₂ Ph | 7.59 |
| 実施例 161 | H | CH ₂ CHMe ₂ | 6.94 |

40

実施例 162

(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - [3 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) アミノフェニル] ピペリジン - 4 - イル] - N - メチルカルボニルアミノ] プロパン酸の製造 : -



参考例 3 における (2S) - 3 - アミノ - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステル塩酸塩の代わりに、(2S) - 3 - メチルアミノ - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) プロパン酸メチルエステルを用い、参考例 3 と同様に反応・処理して、(2S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - [[1 - (3 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - イル] - N - メチルカルボニルアミノ] プロパン酸メチルエステルを得た。この生成物から出発して、参考例 4 ~ 5、実施例 1 及び 2 と同様に反応・処理して目的物を得た。HPLC, R_t : 9.36 分。

10

産業上の利用可能性

以上のように、本発明の化合物 (I)、そのプロドラッグ、その生理的に許容される塩もしくはその N - オキシド誘導体又はその水和物もしくは溶媒和物は、 v_3 インテグリンに対する選択性が高く、かつ強力な阻害作用を有し、しかも毒性も低いので、 v_3 インテグリンが関与する疾患の予防又は / 及び治療薬、例えば血管再狭窄抑制薬、抗動脈硬化薬、抗癌薬、骨疾患治療薬、抗炎症薬、免疫炎症性疾患治療薬、眼疾患治療薬として使用することができる。

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

C 0 7 D 401/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/454 (2006.01)
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 31/551 (2006.01)
A 6 1 P 9/00 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 19/08 (2006.01)
A 6 1 P 19/10 (2006.01)
A 6 1 P 21/00 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/12 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)
A 6 1 P 37/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 401/14
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開第99/052872(WO, A1)
 国際公開第00/006169(WO, A1)
 特表平07-503944(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 211/62
 C07D 233/50
 C07D 239/14
 C07D 243/04
 C07D 401/12
 C07D 401/14
 A61K 31/454
 A61K 31/4545
 A61K 31/496
 A61K 31/506
 A61K 31/551
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)