

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-206604

(P2006-206604A)

(43) 公開日 平成18年8月10日(2006.8.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 239/48 (2006.01)	C O 7 D 239/48 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 1 4 A	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 2 1	
審査請求 有 請求項の数 5 O L (全 114 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-91925 (P2006-91925)	(71) 出願人	390023526
(22) 出願日	平成18年3月29日 (2006.3.29)		メルク エンド カムパニー インコーポ
(62) 分割の表示	特願2000-620913 (P2000-620913)		レーテッド
原出願日	平成12年5月30日 (2000.5.30)		MERCK & COMPANY INC
(31) 優先権主張番号	60/137, 101		OPERATED
(32) 優先日	平成11年6月2日 (1999.6.2)		アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
(31) 優先権主張番号	60/179, 216		ュー 1 2 6
(32) 優先日	平成12年1月31日 (2000.1.31)	(74) 代理人	100062007
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 川口 義雄
		(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100103920
			弁理士 大崎 勝真
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 α v インテグリン受容体拮抗薬

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】新規な α V インテグリン受容体拮抗薬の提供。

【解決手段】 3 (S) - (2 - メチルーピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソー 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸、 3 (S) - (2 - メチルーピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソー 9 - (3 - シクロプロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸などのノナン酸誘導体または、このノナン酸誘導体の医学的に許容される塩。

【効果】化合物は、インテグリン受容体 α V β 3 および α V β 5 の拮抗薬であり、骨吸収の阻害、骨粗鬆症の治療および予防、ならびに血管再狭窄、糖尿病性網膜症、黄斑変性、血管形成、アテローム性動脈硬化、炎症、炎症性関節炎、ウィルス疾患、癌および転移性腫瘍成長の阻害に有用である。

【選択図】 なし

【請求項 1】

[illegible]

3 (R) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7

50

- , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
 3 - (キノキサリ - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (キノキサリ - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (キノキサリ - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ; 10
 3 (R) - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 9 - (6 - メチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - 9 - (6 - メチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - 9 - (6 - メチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - ノナン酸 ; 20
 9 - (2 - アミノ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - ノナン酸 ;
 9 - (2 , 4 - ジアミノピリミジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - ノナン酸 ;
 3 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ; 30
 3 - (2 - メチル - ピラジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 - メチル - ピラジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - メチル - ピラジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 - (6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ; 40
 3 (S) - (6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
 3 - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ジオキサ - 5 - アザ - ナフタレン - 7 - イル) 50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

50

3 (S) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

- 3 - (キノリン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (キノリン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (キノリン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 7 , 7 - ジメチル - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 7 , 7 - ジメチル - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 7 , 7 - ジメチル - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 - (2 - ジメチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - ジメチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ; および
- 3 (S) - (2 - ジメチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸
- からなる群から選択される化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。
- 【請求項 2】
- 3 (R) - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 - ,
- 3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 6 - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - シクロプロピル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - シクロプロピル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3(R) - (2-メチル-ピリミジン-5-イル)-5-ヒドロキシ-9-(5,6,
7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸;
3(S) - (2-メチル-ピリミジン-5-イル)-5-ヒドロキシ-9-(5,6,
7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸;
3(R) - (2-メチル-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(3-メチル-
5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸;
3(S) - (2-メチル-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(3-メチル-
5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸;
3(R) - (2-メチル-ピリミジン-5-イル)-7-オキソ-9-(5,6,7,
8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸; 10
3(S) - (2-メチル-ピリミジン-5-イル)-7-オキソ-9-(5,6,7,
8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸;
3(R) - (キノリン-3-イル)-5-オキソ-9-(5,6,7,8-テトラヒド
ロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸;
3(S) - (キノリン-3-イル)-5-オキソ-9-(5,6,7,8-テトラヒド
ロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸;
3(R) - (キノリン-3-イル)-5-ヒドロキシ-9-(5,6,7,8-テトラ
ヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸;
3(S) - (キノリン-3-イル)-5-ヒドロキシ-9-(5,6,7,8-テトラ
ヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸; 20
3(R) - (6-エトキシ-ピリジン-3-イル)-5-オキソ-9-(5,6,7,
8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸;
3(S) - (6-エトキシ-ピリジン-3-イル)-5-オキソ-9-(5,6,7,
8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸;
3(R) - (6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-5-オキソ-9-(3-メチル-
5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸;
3(S) - (6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-5-オキソ-9-(3-メチル-
5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]-ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸;
3(R) - (2-メチル-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(3-シクロブ
ロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸 30
;
3(S) - (2-メチル-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(3-シクロブ
ロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸
;
3(R) - (2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(3-シクロ
プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジン-2-イル)-ノナ
ン酸;
3(S) - (2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(3-シクロ
プロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,8]ナフチリジン-2-イル)-ノナ
ン酸; 40
3(R) - (2-イソプロピル-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(5,6
,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-2-イル)ノナン酸;
3(S) - (2-イソプロピル-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(5,6
,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-2-イル)ノナン酸;
3(R) - (2-t e r t -ブチル-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(5
,6,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-2-イル)ノナン酸;
3(S) - (2-t e r t -ブチル-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(5
,6,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-2-イル)ノナン酸;
3(R) - (2-エトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(5,6,7
,8-テトラヒドロ「1,8」ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸; 50

- 3 (S) - (2, エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
- 3 (R) - (キノキサリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (キノキサリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ; 10
- 3 (R) - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2, 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - 9 - (6 - メチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - 9 - (6 - メチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ; 20
- 3 (S) - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - メチル - ピラジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メチル - ピラジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
- 3 (S) - (6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ; 30
- 3 (R) - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ジオキサ - 5 - アザ - ナフタレン - 7 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ジオキサ - 5 - アザ - ナフタレン - 7 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ; 40
- 3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (6 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ; 50

- 3 (S) - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - ビニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - ビニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - クロロ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - クロロ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ; 10
- 3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - ブロモ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - ブロモ - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (キノリン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ; 20
- 3 (S) - (キノリン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 7, 7 - ジメチル - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 7, 7 - ジメチル - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ; 30
- 3 (S) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ; 40
- 3 (R) - (2 - ジメチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ; および
- 3 (S) - (2 - ジメチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸
- からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。
- 【請求項 3】
- 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプ 50

ロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (S) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;

3 (S) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ; および

3 (S) - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸

からなる群から選択される請求項 2 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

10

【請求項 4】

3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸である請求項 3 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸である請求項 3 に記載の化合物または該化合物の医薬的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、ノナン酸誘導体、その合成ならびにその αv インテグリン受容体拮抗薬としての使用に関するものである。詳細には本発明の化合物は、インテグリン受容体 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ および他の β - サブユニットに関連する αv インテグリン受容体の拮抗薬であり、骨吸収の阻害、骨粗鬆症の治療および予防、ならびに血管再狭窄、糖尿病性網膜症、黄斑変性、血管形成、アテローム性動脈硬化、炎症、炎症性関節炎、ウィルス疾患、癌および転移性腫瘍成長の阻害に有用である。

【背景技術】

【0002】

非常に多様な疾患状況および状態にインテグリン受容体での作用が介在しており、インテグリン受容体拮抗薬が有用な種類の医薬品を代表するものであると考えられている。インテグリン受容体は、それを介して細胞が細胞外の基質および他の細胞に付着し、伝達を行うヘテロダイマー膜横断蛋白である (S.B.Rodan and G.A.Rodan, " Ingegrin Function In Osteoclasts " , Journal of Endocrinology, 154, S47-S56 (1997) (引用によって全体が本明細書に含まれるものとする))。

30

【0003】

本発明の 1 態様において、本発明の化合物は骨吸収の阻害に有用である。骨吸収には、破骨細胞として知られる細胞の作用が介在する。破骨細胞は、脊椎動物における石化組織、主として炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムを吸収する、直径約 400 μm 以下の大型多核細胞である。破骨細胞は骨の表面を移動する活発な運動性細胞であり、骨に結合し、必要な酸類およびプロテアーゼ類を分泌し、それによって骨からの石化組織の実際の吸収を起こすことができる。より具体的には、破骨細胞は、少なくとも 2 つの生理的状态、すなわち分泌状態と移動状態すなわち運動状態とで存在していると考えられる。分泌状態では、破骨細胞は平坦であり、密着領域 (密封領域) を介して骨基質に付着し、非常に極性となり、境界を波打たせ、リソソーム酵素類およびプロトン類を分泌して、骨を吸収する。骨の表面への破骨細胞の付着は、骨吸収における重要な初期段階である。移動状態すなわち運動状態では、破骨細胞は骨基質を横切って移動し、再度骨に付着するまで吸収には関与しない。

40

【0004】

インテグリン類は、破骨細胞の付着、活性化および移動に関与する。破骨細胞 (例えば

50

、ラット、ニワトリ、マウスおよびヒトの破骨細胞)で最も豊富なインテグリンは、 $\alpha v \beta 3$ と称されるインテグリン受容体であり、RGD配列を有する基質蛋白と骨の中で相互作用すると考えられる。 $\alpha v \beta 3$ に対する抗体は、*in vitro*で骨吸収を遮断し、そのインテグリンが吸収プロセスにおいて重要な役割を果たしていることを示している。 $\alpha v \beta 3$ リガンドを用いて、哺乳動物において*in vivo*で破骨細胞介在骨吸収を効果的に阻害できることを示唆する証拠が多く得られるようになっている。

【0005】

現在一般的に関心を持たれている主要な骨疾患としては、骨粗鬆症、悪性の高カルシウム血症、骨代謝によるオステオペニア、歯周病、副甲状腺機能亢進症、慢性関節リウマチにおける関節周囲びらん、ページェット病、固定化誘発オステオペニアおよび糖コルチコイド誘発骨粗鬆症である。これらの状態はいずれも、年平均約14%の速度で一生を通じて続く骨吸収(すなわち骨破壊)と骨形成の間の不均衡によって生じる骨損失を特徴とするものである。しかしながら、骨代謝の速度は部位によって異なり、例えば椎骨の柱骨および顎における歯槽骨の方が、長骨の皮質より高い。骨損失の可能性は代謝に直接関係し、閉経直後の椎骨で年5%を超える量になると考えられ、その状態によって、骨折のリスクが高くなる。

【0006】

現在米国では、骨粗鬆症による椎骨骨折が認められる患者は2000万人に及ぶ。さらに、骨粗鬆症が原因とされる臀部骨折は年間で25万例である。この臨床状態では、最初の2年間で死亡率が12%であり、患者の30%が骨折後に家庭での介護を必要とする。

【0007】

上記の全ての状態を患う患者には、骨吸収を阻害する薬剤を投与するのが有効であると考えられる。

【0008】

さらに、 $\alpha v \beta 3$ リガンドは、再狭窄、すなわち心臓弁に対する矯正手術後の狭窄再発、アテローム性動脈硬化、糖尿病性網膜症、黄斑変性および血管形成、すなわち新たな血管の形成の治療および/または阻害ならびにウィルス疾患の阻害に有用であることが認められている。さらに、腫瘍の成長が十分な血液供給に依存していて、腫瘍中への新たな血管の成長に依存していることから、血管形成阻害によって、動物モデルで腫瘍の退行を起こすことが可能であると予想されている(Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th ed., 1991参照; 当該文献は、引用によってその全内容が本明細書に含まれるものとする)。従って、血管形成を阻害する $\alpha v \beta 3$ 拮抗薬は、腫瘍成長を阻害することで癌治療において有用となり得る(例えば、Brooks et al., *Cell*, 79: 1157-1164 (1994)参照; 当該文献は、引用によってその全内容が本明細書に含まれるものとする)。

【0009】

さらに、血管形成が関節炎疾患の発症および持続における中心的な因子であり。血管インテグリン $\alpha v \beta 3$ が炎症性関節炎における好ましい標的となり得ることを示唆する証拠も得られている。従って、血管形成を阻害する $\alpha v \beta 3$ 拮抗薬は、慢性関節リウマチなどの関節炎疾患治療に対する新たな療法上のアプローチを代表するものとなり得る(C. M. Storgard, et al., "Decreased angiogenesis and arthritic disease in rabbits treated with an $\alpha v \beta 3$ antagonist", *J. Clin. Invest.*, 103: 47-54 (1999)参照; この文献は、引用によってその全内容が本明細書に含まれるものとする)。

【0010】

さらに、本発明の化合物は、インテグリン受容体 $\alpha v \beta 5$ の拮抗薬として作用することで、新血管新生を阻害することもできる。 $\alpha v \beta 5$ に対するモノクローナル抗体は、ウサギ角膜およびヒヨコ漿尿膜モデルにおいてVEGF誘発血管形成を阻害することが明らかになっている(M. C. Friedlander et al., *Science* 270: 1500-1502, 1995参照; 当該文献は、引用によってその全内容が本明細書に含まれるものとする)。従って、 $\alpha v \beta 5$ に拮抗する化合物は、黄斑変性、糖尿病性網膜症、ウィルス疾患、癌および転移性腫瘍成長を治療および予防する上で有用である。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 1 】

さらに本発明の化合物は、 $\alpha v \beta 6$ および $\alpha v \beta 8$ などの他の β サブユニットに関連する αv インテグリン受容体の拮抗薬として作用することで、血管形成および炎症を阻害することができる（例えば、Melpo Christofidou-Solomidou et al., "Expression and Function of Endothelial Cell αv Integrin Receptors in Wound-Induced Human Angiogenesis in Human Skin/SCID Mice Chimeras", American Journal of Pathology, 151, No. 4, pp.975-983 (1997)およびXiao-Zhu Huang et al., "Inactivation of the Integrin $\beta 6$ Subunit Gene Reveals a Role of Epithelial Integrins in Regulating Inflammation in the Lungs and Skin", Journal of Cell Biology, 133: 921-28 (1996)参照；これらの文献は、引用によってその全内容が本明細書に含まれるものとする）。

10

【 0 0 1 2 】

さらに、本発明のある種の化合物は、 $\alpha v \beta 3$ 受容体と $\alpha v \beta 5$ 受容体の両方に拮抗する。「 $\alpha v \beta 3 / \alpha v \beta 5$ 二重拮抗薬」と称されるこれら化合物は、骨吸収の阻害、骨粗鬆症の治療および予防、ならびに血管再狭窄、糖尿病性網膜症、黄斑変性、血管形成、アテローム性動脈硬化、炎症、癌および転移性腫瘍成長の阻害に有用である。

【 0 0 1 3 】

$\alpha v \beta 3$ インテグリン受容体のペプチドおよびペプチド様拮抗薬が、化学文献および特許文献の両方で記載されている。例えば、ヘクストラらの文献（W. J. Hoekstra and B. L. Poulter, Curr. Med. Chem. 5: 195-204 (1998)）およびそれに引用されている参考文献；WO 95 / 3 2 7 1 0；WO 95 / 3 7 6 5 5；WO 97 / 0 1 5 4 0；WO 97 / 3 7 6 5 5；WO 98 / 0 8 8 4 0；WO 98 / 1 8 4 6 0；WO 98 / 1 8 4 6 1；WO 98 / 2 5 8 9 2；WO 98 / 3 1 3 5 9；WO 98 / 3 0 5 4 2；WO 99 / 1 5 5 0 6；WO 99 / 1 5 5 0 7；WO 99 / 3 1 0 6 1；WO 00 / 0 6 1 6 9；EP 8 5 3 0 8 4；EP 8 5 4 1 4 0；EP 8 5 4 1 4 5；米国特許 5 7 8 0 4 2 6 号；ならびに米国特許 6 0 4 8 8 6 1 号が挙げられる。 $\alpha v \beta 3$ インテグリン受容体拮抗薬がin vitroおよびin vivoで骨吸収を防止する能力を有することを示す証拠が示されている（V. W. Engleman et al., "A Peptidomimetic Antagonist of the $\alpha v \beta 3$ Integrin Inhibits Bone Resorption In Vitro and Prevents Osteoporosis In Vivo," J. Clin. Invest. 99: 2284-2292 (1997)；S. B. Rodan et al., "A High Affinity Non-Peptide $\alpha v \beta 3$ Ligand Inhibits Osteoclast Activity In Vitro and In Vivo," J. Bone Miner. Res. 11: S 289 (1996)；J. F. Gourvest et al., "Prevention of OVX-Induced Bone Loss With a Non-peptidic Ligand of the $\alpha v \beta 3$ Vitronectin Receptor" Bone 23: S612 (1998)；M. W. Lark et al., "An Orally Active Vitronectin Receptor $\alpha v \beta 3$ Antagonist Prevents Bone Resorption In Vitro and In Vivo in the Ovariectomized Rat," Bone 23: S 219 (1998)参照）。

20

30

【 0 0 1 4 】

$\alpha v \beta 3$ インテグリン受容体は、その同源基質および細胞表面糖蛋白におけるArg - Gly - Asp (RGD)トリペプチド配列を認識する（J. Samanen et al., "Vascular Indications for Integrin αv Antagonists," Curr. Pharmaceut. Design 3: 545-584 (1997)参照）。特にジーンテック（Genentech）およびスミスクライン・ビーチャム（SmithKline Beecham）は、ベンゾアゼピン核を立体配置的に制限されたGly - Asp様体として用いて、N末端が複素環アルギニン様体で置換された非ペプチド系 $\alpha v \beta 3$ インテグリン受容体拮抗薬を製造している（R. M. Keenan et al., "Discovery of Potent Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha v \beta 3$) Antagonists," J. Med. Chem., 40: 2289-2292 (1997)；R. M. Keenan et al., "Benzimidazole Derivatives As Arginine Mimetics in 1,4-Benzodiazepine Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha v \beta 3$) Antagonists," Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3165-3170 (1998)；and R. M. Keenan et al., "Discovery of an Imidazopyridine-Containing 1,4-Benzodiazepine Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha v \beta 3$) Antagonist With Efficacy in a Restenosis Model," Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3171-3176 (1998)参照）。ベンゾアゼピン系ならびに関連するベンゾジ

40

50

アゼピン系およびベンゾシクロヘプテン系の $\alpha v \beta 3$ インテグリン受容体拮抗薬を開示しているスミスクライン・ビーチャムに譲渡された特許には、WO 96 / 00574、WO 96 / 00730、WO 96 / 06087、WO 96 / 26190、WO 97 / 24119、WO 96 / 24122、WO 97 / 24124、WO 98 / 15278、WO 99 / 05107、WO 99 / 06049、WO 99 / 15170およびWO 99 / 15178などがあり、ジネンテックに譲渡された特許にはWO 97 / 34865などがある。ジベンゾシクロヘプテン核ならびにジベンゾオキサゼピン核もGly - Asp様体として用いられて、 $\alpha v \beta 3$ 拮抗薬が得られている(WO 97 / 01540、WO 98 / 30542、WO 99 / 11626およびWO 99 / 15508(これらはいずれもスミスクライン・ビーチャムに譲渡されている)参照)。

10

【0015】

骨格における配座的な環への制限を特徴とする他のインテグリン受容体拮抗薬がWO 98 / 08840 ; WO 99 / 30709 ; WO 99 / 30713 ; WO 99 / 31099 ; WO 00 / 09503 ; 米国特許5919792号 ; 米国特許5925655号 ; 米国特許5981546号 ; および米国特許6017926号に記載されている。

【0016】

しかしながら現在もなお、既報の化合物と比較して改善された効力、薬力学的特性ならびに経口生物学的利用能および作用期間などの薬物動態特性を示す小分子で非ペプチド系の選択的 αv インテグリン受容体拮抗薬が必要とされている。そのような化合物は、 αv インテグリン受容体結合ならびに細胞接着および活性化が介在する上記で列記した各種病

20

【0017】

米国特許6048861号(2000年4月11日)で本発明者らは特に、強力な $\alpha v \beta 3$ インテグリン受容体拮抗薬である一連の3-置換ノナン酸誘導体を開示した。本発明において本発明者らは、脂肪族鎖のC-5またはC-7位が水酸基およびケトンなどの酸素官能基で置換され、C-3位が置換されていてもよりアリール基で置換されている類似のアルカン酸誘導体について述べる。親化合物と比較して、本発明の鎖酸素化合物は疎水性が低くなっており、血漿蛋白に対して低い結合を示し、優れたin vivoでの薬物動態的および/または薬力学的特性を示す。

【0018】

そこで本発明の目的は、 αv インテグリン受容体拮抗薬として有用な脂肪族鎖のC-5位またはC-7位が酸素化された新規なノナン酸誘導体を提供することにある。

30

【0019】

本発明の別の目的は、 $\alpha v \beta 3$ 受容体拮抗薬として有用な脂肪族鎖のC-5位またはC-7位が酸素化された新規なノナン酸誘導体を提供することにある。

【0020】

本発明のさらに別の目的は、 $\alpha v \beta 5$ 受容体拮抗薬として有用な脂肪族鎖のC-5位またはC-7位が酸素化された新規なノナン酸誘導体を提供することにある。

【0021】

本発明のさらに別の目的は、 $\alpha v \beta 3 / \alpha v \beta 5$ 受容体二重拮抗薬として有用な脂肪族鎖のC-5位またはC-7位が酸素化された新規なノナン酸誘導体を提供することにある。

40

【0022】

本発明のさらに別の目的は、インテグリン受容体拮抗薬を含む医薬組成物を提供することにある。

【0023】

本発明のさらに別の目的は、本発明の医薬組成物の製造方法を提供することにある。

【0024】

本発明のさらに別の目的は、本発明の化合物および医薬組成物を投与することで、処置を必要とする哺乳動物においてインテグリン受容体拮抗効果を誘発する方法を提供するこ

50

とにある。

【0025】

本発明のさらに別の目的は、骨吸収、再狭窄、アテローム性動脈硬化、炎症、炎症性関節炎、ウイルス疾患、糖尿病性網膜症、黄斑変性、血管形成、癌および転移性腫瘍成長の阻害に有用な化合物および医薬組成物を提供することにある。

【0026】

本発明のさらに別の目的は、骨粗鬆症の治療に有用な化合物および医薬組成物を提供することにある。

【0027】

本発明のさらに別の目的は、骨吸収、再狭窄、アテローム性動脈硬化、炎症、炎症性関節炎、ウイルス疾患、糖尿病性網膜症、黄斑変性、血管形成、癌および転移性腫瘍成長の阻害方法を提供することにある。

【0028】

本発明のさらに別の目的は、骨粗鬆症の治療方法を提供することにある。

【0029】

上記およびその他の目的は、以下の詳細な説明から容易に明らかになるであろう。

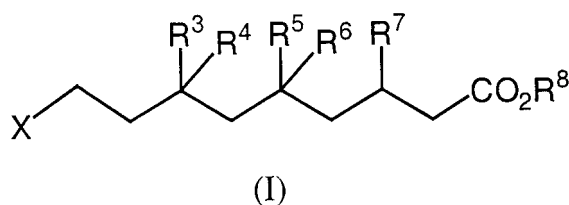
【発明の開示】

【0030】

本発明は、下記構造式(I)によって表される新規化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩に関する。

【0031】

【化1】

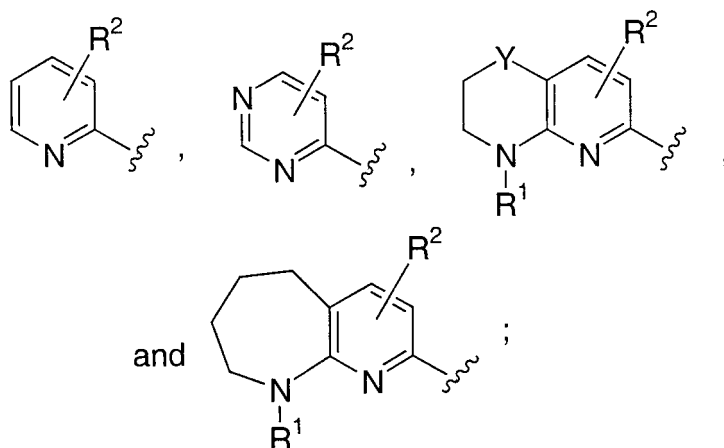


式中、

Xは

【0032】

【化2】



からなる群から選択され；

YはCH₂；O；またはNR¹であり；

各R¹は独立に、水素またはC₁₋₃アルキルであり；各非芳香環炭素原子は未置換で

あるか、独立に 1 個もしくは 2 個の R^2 置換基によって置換されており；各芳香環炭素原子は未置換であるか、独立に 1 個の R^2 置換基によって置換されており； R^2 置換基は、

ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロヘテロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロヘテロアルキル - C_{1-6} アルキル、アリール、アリール - C_{1-6} アルキル、アミノ、アミノ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アシルアミノ、 C_{1-3} アシルアミノ - C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル) $_{1-2}$ アミノ、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{0-2} アミノ、(C_{1-6} アルキル) $_{1-2}$ アミノ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル - C_{1-6} アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C_{1-6} アルキル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、 C_{1-8} アルキル - $S(O)_{0-2}$ 、(C_{1-8} アルキル) $_{0-2}$ アミノカルボニル、 C_{1-8} アルキルカルボニルアミノ、(C_{1-8} アルキル) $_{1-2}$ アミノカルボニルオキシ、(アリール C_{1-3} アルキル) $_{1-2}$ アミノ、(アリール) $_{1-2}$ アミノ、アリール - C_{1-3} アルキルスルホニルアミノおよび C_{1-8} アルキルスルホニルアミノからなる群から選択され；

あるいは 2 個の R^2 置換基が同一の非芳香族炭素原子上にある場合に、それらが結合している炭素原子と一体となってカルボニル基を形成しているか；あるいは 2 個の R^2 置換基が、それらが結合している炭素原子と一体となって、4 ~ 6 員の飽和または不飽和炭素環を形成しており；

R^3 および R^5 はそれぞれ独立に、水素、水酸基または C_{1-6} アルコキシであり；

R^4 および R^6 はそれぞれ独立に、水素または C_{1-3} アルキルであり；あるいは

R^3 および R^4 が一体となって、あるいは R^5 および R^6 が一体となってカルボニル酸素となっており；ただし、 R^3 および R^5 の両方が同時に水素であることはなく；

R^7 はアリールであり；そのアリール基は

(1) フェニル、

(2) ナフチル、

(3) ピリジル、

(4) フリル、

(5) チエニル、

(6) ピロリル、

(7) オキサゾリル、

(8) チアゾリル、

(9) イミダゾリル、

(10) ピラゾリル、

(11) イソオキサゾリル、

(12) イソチアゾリル、

(13) ピリミジニル、

(14) ピラジニル、

(15) ピリダジニル、

(16) テトラゾリル、

(17) キノリニル、

(18) イソキノリニル、

(19) ベンズイミダゾリル、

(20) ベンゾフリル、

(21) ベンゾチエニル、

(22) インドリル、

(23) ベンゾチアゾリル、

(24) ベンゾオキサゾリル、

(25) ジヒドロベンゾフリル、

- (2 6) ベンゾ (1 , 3) ジオキソラニル、
 (2 7) ベンゾ (1 , 4) ジオキサニル、
 (2 8) キナゾリル、
 (2 9) キノキサリルおよび
 (3 0) 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ジオキサ - 5 - アザ - ナフタレニル

からなる群から選択され；

(1) ~ (3 0) 項にて上記で定義のアリール基は未置換であるか、あるいは水酸基、
 ヒドロキシ - C₁ - 6 アルキル、ハロゲン、C₁ - 8 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル
 、アリール、アリール - C₁ - 3 アルキル、アミノ、アミノ C₁ - 6 アルキル、C₁ - 3
 アシルアミノ、C₁ - 3 アシルアミノ - C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルアミノ、ジ
 (C₁ - 6 アルキル) アミノ、C₁ - 6 アルキルアミノ - C₁ - 6 アルキル、ジ (C₁ -
 6 アルキル) アミノ - C₁ - 6 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルキルチオ、
 C₁ - 4 アルキルスルフィニル、C₁ - 4 アルキルスルホニル、C₁ - 4 アルコキシ - C₁ -
 6 アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル - C₁ - 6 アルキル、C₁ -
 5 アルコキシカルボニル、C₁ - 3 アルコキシカルボニル - C₁ - 6 アルキル、C₁ -
 5 アルキルカルボニルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、1 , 1 , 1 - トリフルオ
 ロエチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシおよびニトロから独立に選択さ
 れる 1 ~ 3 個の置換基で置換されているか；あるいは 2 個の隣接する置換基がそれらが結
 合している炭素原子と一体となって、N、O および S からなる群から選択される 1 個また
 は 2 個のヘテロ原子を有する 5 員または 6 員の飽和または不飽和環を形成しており、その
 環炭素原子はオキソまたは C₁ - 3 アルキルで置換されていても良く；ただし、X が 5 ,
 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イルであり、R² が水素であ
 り、アリールが 6 - 置換 - ピリジン - 3 - イルである場合、ピリジン - 3 - イル環上の 6
 - 置換基はメトキシ以外であり；

R⁸ は水素または C₁ - 3 アルキルである。

【 0 0 3 3 】

本発明の化合物は、α v インテグリン受容体拮抗薬として有用である。

【 0 0 3 4 】

本発明はさらに、本発明の化合物と医薬的に許容される担体とを含む医薬組成物に関す
 るものでもある。

【 0 0 3 5 】

本発明はさらに、本発明の医薬組成物の製造方法に関するものでもある。

【 0 0 3 6 】

本発明はさらに、本発明の化合物および医薬組成物を投与することで、処置を必要とす
 る哺乳動物においてα v インテグリン受容体拮抗効果を誘発する方法に関するものでもあ
 る。

【 0 0 3 7 】

本発明はさらに、本発明の化合物および医薬組成物を投与することで、骨吸収、再狭窄
 、アテローム性動脈硬化、炎症、炎症性関節炎、ウィルス疾患、糖尿病性網膜症、黄斑変
 性、血管形成、癌および転移性腫瘍成長の阻害を行う方法に関するものでもある。

【 0 0 3 8 】

本発明はさらに、本発明の化合物および医薬組成物を投与することで、骨粗鬆症を治療
 する方法に関するものでもある。

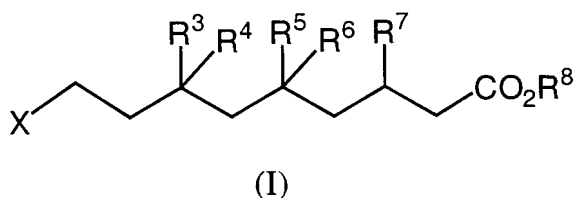
【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 3 9 】

本発明は、下記構造式 (I) によって表される新規なノナン酸誘導体またはその化合物
 の医薬的に許容される塩に関するものである。

【 0 0 4 0 】

【化 3】

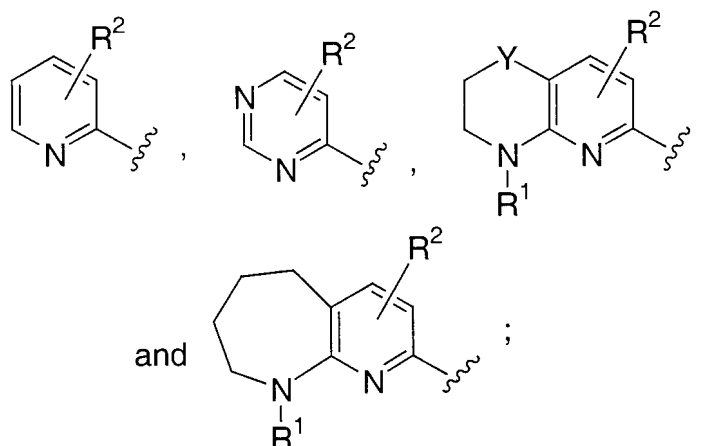


式中、

X は

【 0 0 4 1 】

【化 4】



からなる群から選択され；

Y は CH_2 ；O；または NR^1 であり；

各 R^1 は独立に、水素または C_{1-3} アルキルであり；各非芳香環炭素原子は未置換であるか、独立に 1 個もしくは 2 個の R^2 置換基によって置換されており；各芳香環炭素原子は未置換であるか、独立に 1 個の R^2 置換基によって置換されており； R^2 置換基は、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロヘテロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル、 C_{3-8} シクロヘテロアルキル - C_{1-6} アルキル、アリール、アリール - C_{1-6} アルキル、アミノ、アミノ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アシルアミノ、 C_{1-3} アシルアミノ - C_{1-6} アルキル、(C_{1-6} アルキル) $_{1-2}$ アミノ、 C_{3-6} シクロアルキル - C_{0-2} アミノ、(C_{1-6} アルキル) $_{1-2}$ アミノ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル - C_{1-6} アルキル、水酸基、ヒドロキシ - C_{1-6} アルキル、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、 C_{1-8} アルキル - $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 、(C_{1-8} アルキル) $_{0-2}$ アミノカルボニル、 C_{1-8} アルキルカルボニルアミノ、(C_{1-8} アルキル) $_{1-2}$ アミノカルボニルオキシ、(アリール C_{1-3} アルキル) $_{1-2}$ アミノ、(アリール) $_{1-2}$ アミノ、アリール - C_{1-3} アルキルスルホニルアミノおよび C_{1-8} アルキルスルホニルアミノからなる群から選択され；

あるいは 2 個の R^2 置換基が同一の非芳香族炭素原子上にある場合に、それらが結合している炭素原子と一体となってカルボニル基を形成しているか；あるいは 2 個の R^2 置換基が、それらが結合している炭素原子と一体となって、4 ~ 6 員の飽和または不飽和炭素環を形成しており；

R^3 および R^5 はそれぞれ独立に、水素、水酸基または C_{1-6} アルコキシであり；

R^4 および R^6 はそれぞれ独立に、水素または C_{1-3} アルキルであり；あるいは
 R^3 および R^4 が一体となって、あるいは R^5 および R^6 が一体となってカルボニル酸
 素となっており；ただし、 R^3 および R^5 の両方が同時に水素であることはなく；
 R^7 はアリールであり；そのアリール基は

- (1) フェニル、
- (2) ナフチル、
- (3) ピリジル、
- (4) フリル、
- (5) チエニル、
- (6) ピロリル、
- (7) オキサゾリル、
- (8) チアゾリル、
- (9) イミダゾリル、
- (10) ピラゾリル、
- (11) イソオキサゾリル、
- (12) イソチアゾリル、
- (13) ピリミジニル、
- (14) ピラジニル、
- (15) ピリダジニル、
- (16) テトラゾリル、
- (17) キノリニル、
- (18) イソキノリニル、
- (19) ベンズイミダゾリル、
- (20) ベンゾフリル、
- (21) ベンゾチエニル、
- (22) インドリル、
- (23) ベンゾチアゾリル、
- (24) ベンゾオキサゾリル、
- (25) ジヒドロベンゾフリル、
- (26) ベンゾ(1, 3)ジオキサニル、
- (27) ベンゾ(1, 4)ジオキサニル、
- (28) キナゾリル、
- (29) キノキサリルおよび

10

20

30

(30) 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ジオキサ - 5 - アザ - ナフタレニル
 からなる群から選択され；

(1) ~ (30) 項にて上記で定義のアリール基は未置換であるか、あるいは水酸基、
 ヒドロキシ - C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル
 、アリール、アリール - C_{1-3} アルキル、アミノ、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-3}
 アシルアミノ、 C_{1-3} アシルアミノ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ
 (C_{1-6} アルキル) アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ - C_{1-6} アルキル、ジ(C_{1-6}
 C_{1-6} アルキル) アミノ - C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、
 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルコキシ - C_{1-6}
 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-5}
 C_{1-5} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルコキシカルボニル - C_{1-6} アルキル、 C_{1-5}
 アルキルカルボニルオキシ、シアノ、トリフルオロメチル、1, 1, 1 - トリフルオ
 ロエチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシおよびニトロから独立に選択さ
 れる 1 ~ 3 個の置換基で置換されているか；あるいは 2 個の隣接する置換基がそれらが結
 合している炭素原子と一体となって、N、O および S からなる群から選択される 1 個また
 は 2 個のヘテロ原子を有する 5 員または 6 員の飽和または不飽和環を形成しており、その
 環炭素原子はオキソまたは C_{1-3} アルキルで置換されていても良く；ただし、X が 5 ,

40

50

6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イルであり、 R^2 が水素であり、アリールが 6 - 置換 - ピリジン - 3 - イルである場合、ピリジン - 3 - イル環上の 6 - 置換基はメトキシ以外であり；

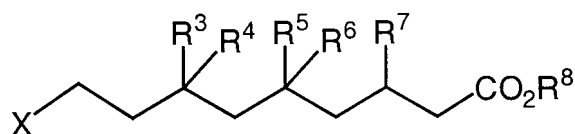
R^8 は水素または C_{1-3} アルキルである。

【 0 0 4 2 】

本発明の 1 実施態様は、下記構造式 (I) の化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩に関するものである。

【 0 0 4 3 】

【 化 5 】



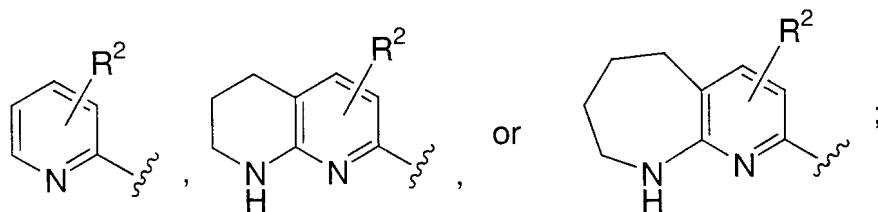
(I)

式中、

X は

【 0 0 4 4 】

【 化 6 】



であり；

R^3 が水酸基であって R^5 が水素であるか；あるいは R^5 が水酸基であって R^3 が水素であるか；あるいは R^3 および R^4 が一体となって、あるいは R^5 および R^6 が一体となってカルボニル酸素となっており；ただし、 R^3 および R^5 の両方が同時に水素であることはなく；

R^4 および R^6 はそれぞれ独立に、水素またはメチルであり； R^2 、 R^7 および R^8 は前記で定義した通りである。

【 0 0 4 5 】

この実施態様のある種類では、 R^7 はアリールであり；そのアリール基は、フェニル、ピリジル、キノリニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリルおよび 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ジオキサ - 5 - アザ - ナフタレニルからなる群から選択され；そのアリール基は未置換であるか上記で定義の 1 ~ 2 個の置換基で置換されており；ただし、X が 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イルであり、 R^2 が水素であり、 R^7 が 6 - 置換 - ピリジン - 3 - イルである場合、ピリジン - 3 - イル環上の 6 - 置換基はメトキシ以外である。

【 0 0 4 6 】

本実施態様の別の種類では、 R^7 はキノリニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、それは未置換であるかハロゲン、フェニル、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ (C_{1-3}) アルキルアミノ、水酸基、シアノ、トリフルオロメチル、1, 1, 1 - トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロエトキシから独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されており；ただし、X が 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イルであり、 R^2 が水素であり、 R^7 が 6 - 置換 - ピリジン - 3 - イルである場合、ピ

10

20

30

40

50

リジン - 3 - イル環上の 6 - 置換基はメトキシ以外である。

【 0 0 4 7 】

本実施態様のこの種類の小群では、 R^2 は、

水素、

ハロゲン、

アミノ、

C_{1-4} アルキルアミノ、

C_{3-6} シクロアルキル - C_{0-2} アルキルアミノ、

シアノ、

C_{1-4} アルキル、

シクロプロピル、

アリール C_{1-3} アルキル、

C_{1-4} アシルアミノ、

C_{1-4} アルコキシ、

C_{1-4} アルキルチオ、

アミノカルボニル、

(C_{1-6} アルキル) $_{1-2}$ アミノカルボニル、

C_{1-4} アルコキシカルボニル、

トリフルオロメチルおよび

トリフルオロメトキシ

10

20

からなる群から選択される。

【 0 0 4 8 】

この種類のさらに別の小群では、 R^2 は、

水素、

ハロゲン、

アミノ、

C_{1-3} アルキルアミノ、

C_{3-6} シクロアルキルメチルアミノ、

C_{1-4} アルキル、

シクロプロピル、

トリフルオロメチルおよび

トリフルオロメトキシ

30

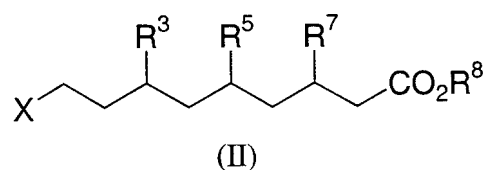
からなる群から選択される。

【 0 0 4 9 】

この実施態様の別の種類は、下記構造式 (II) の化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩に関するものである。

【 0 0 5 0 】

【 化 7 】



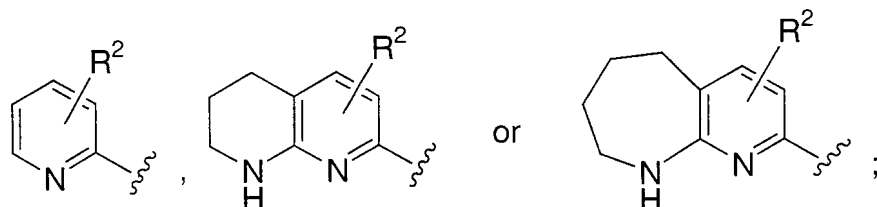
40

式中、

X は

【 0 0 5 1 】

【化 8】



であり；

R^3 が水酸基であって R^5 が水素であるか；あるいは R^5 が水酸基であって R^3 が水素であり；ただし、 R^3 および R^5 の両方が同時に水素であることはなく；

R^2 は水素、 $C_1 - 4$ アルキル、シクロピロピル、アミノ、 $C_1 - 3$ アルキルアミノまたはシクロプロピルメチルアミノであり；

R^7 はキノリニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、それは未置換であるか $C_1 - 4$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_1 - 3$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 - 3$ アルキルアミノ、ジ($C_1 - 3$)アルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される 1 個の置換基で置換されており；ただし、X が 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イルであり、 R^2 が水素であり、 R^7 が 6 - 置換 - ピリジン - 3 - イルである場合、ピリジン - 3 - イル環上の 6 - 置換基はメトキシ以外であり；

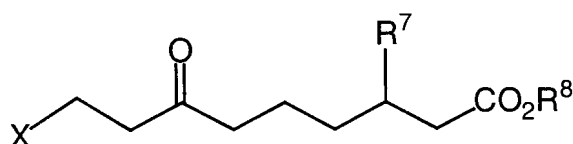
R^8 は水素または $C_1 - 3$ アルキルである。

【0052】

本発明の第 2 の実施態様は、下記構造式 (III) の化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩に関するものである。

【0053】

【化 9】



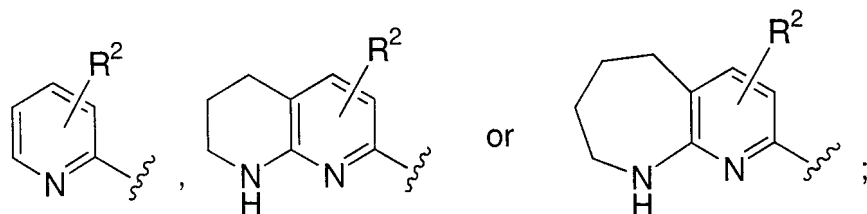
(III)

式中、

X は

【0054】

【化 10】



であり；

R^2 、 R^7 および R^8 は前記で定義した通りである。

【0055】

この実施態様のある種類では、 R^7 はアリールであり；そのアリール基は、フェニル、ピリジル、キノリニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリルおよび 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ジオキサ - 5 -

10

20

30

40

50

アザ - ナフタレニルからなる群から選択され；そのアリール基は未置換であるか上記で定義の 1 ~ 2 個の置換基で置換されており；ただし、X が 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イルであり、 R^2 が水素であり、 R^7 が 6 - 置換 - ピリジン - 3 - イルである場合、ピリジン - 3 - イル環上の 6 - 置換基はメトキシ以外である。

【 0 0 5 6 】

本実施態様の別の種類では、 R^7 はキノリニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、それは未置換であるかハロゲン、フェニル、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ (C_{1-3}) アルキルアミノ、水酸基、シアノ、トリフルオロメチル、1, 1, 1 - トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロエトキシから独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されており；ただし、X が 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イルであり、 R^2 が水素であり、 R^7 が 6 - 置換 - ピリジン - 3 - イルである場合、ピリジン - 3 - イル環上の 6 - 置換基はメトキシ以外である。

【 0 0 5 7 】

この種類の小群では、 R^2 は、

水素、

ハロゲン、

アミノ、

C_{1-4} アルキルアミノ、

C_{3-6} シクロアルキル - C_{0-2} アルキルアミノ、

シアノ、

C_{1-4} アルキル、

シクロプロピル、

アリール C_{1-3} アルキル、

C_{1-4} アシルアミノ、

C_{1-4} アルコキシ、

C_{1-4} アルキルチオ、

アミノカルボニル、

(C_{1-6} アルキル) $_{1-2}$ アミノカルボニル、

C_{1-4} アルコキシカルボニル、

トリフルオロメチルおよび

トリフルオロメトキシ

からなる群から選択される。

【 0 0 5 8 】

この種類のさらに別の小群では、 R^2 は、

水素、

ハロゲン、

アミノ、

C_{1-3} アルキルアミノ、

C_{3-6} シクロアルキルメチルアミノ、

C_{1-4} アルキル、

シクロプロピル、

トリフルオロメチルおよび

トリフルオロメトキシ

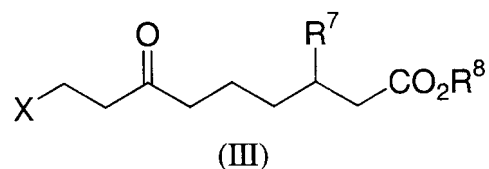
からなる群から選択される。

【 0 0 5 9 】

この第 2 の実施態様の別の種類は、下記構造式 (I I I) の化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩に関するものである。

【 0 0 6 0 】

【化 1 1】



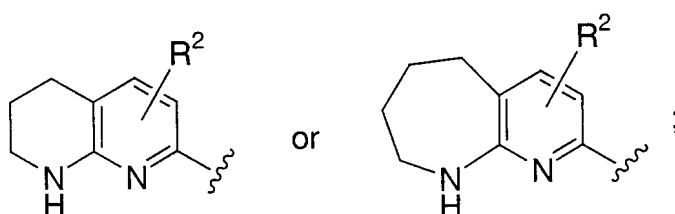
式中、

X は

【 0 0 6 1 】

10

【化 1 2】



であり；

20

R² は水素、C₁ - 4 アルキルまたはシクロピロピルであり；

R⁷ はキノリニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、それは未置換であるか C₁ - 4 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、C₁ - 3 アルコキシ、アミノ、C₁ - 3 アルキルアミノ、ジ(C₁ - 3) アルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシから選択される 1 個の置換基で置換されており；ただし、X が 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イルであり、R² が水素であり、R⁷ が 6 - 置換 - ピリジン - 3 - イルである場合、ピリジン - 3 - イル環上の 6 - 置換基はメトキシ以外であり；

R⁸ は水素または C₁ - 3 アルキルである。

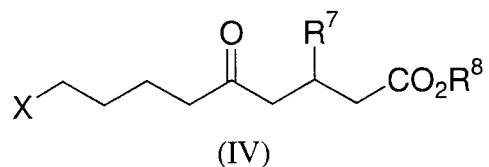
【 0 0 6 2 】

30

本発明の第 3 の実施態様は、下記構造式 (IV) の化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩に関するものである。

【 0 0 6 3 】

【化 1 3】



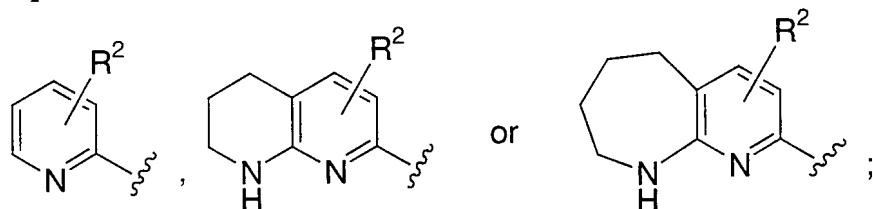
式中、

X は

【 0 0 6 4 】

40

【化 1 4】



であり；

R^2 、 R^7 および R^8 は前記で定義した通りである。

10

【0065】

この実施態様のある種類では、 R^7 はアリールであり；そのアリール基は、フェニル、ピリジル、キノリニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリルおよび 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ジオキサ - 5 - アザ - ナフタレニルからなる群から選択され；そのアリール基は未置換であるか上記で定義の 1 ~ 2 個の置換基で置換されており；ただし、X が 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イルであり、 R^2 が水素であり、 R^7 が 6 - 置換 - ピリジン - 3 - イルである場合、ピリジン - 3 - イル環上の 6 - 置換基はメトキシ以外である。

【0066】

本実施態様の別の種類では、 R^7 はキノリニル、ピリジルまたはピリミジニルであり、それは未置換であるかハロゲン、フェニル、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3}) アルキルアミノ、水酸基、シアノ、トリフルオロメチル、1, 1, 1 - トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシおよびトリフルオロエトキシから独立に選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されており；ただし、X が 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イルであり、 R^2 が水素であり、 R^7 が 6 - 置換 - ピリジン - 3 - イルである場合、ピリジン - 3 - イル環上の 6 - 置換基はメトキシ以外である。

20

【0067】

この種類の小群では、 R^2 は、

水素、

ハロゲン、

アミノ、

C_{1-4} アルキルアミノ、

C_{3-6} シクロアルキル - C_{0-2} アルキルアミノ、

シアノ、

C_{1-4} アルキル、

シクロプロピル、

アリール C_{1-3} アルキル、

C_{1-4} アシルアミノ、

C_{1-4} アルコキシ、

C_{1-4} アルキルチオ、

アミノカルボニル、

(C_{1-6} アルキル) $_{1-2}$ アミノカルボニル、

C_{1-4} アルコキシカルボニル、

トリフルオロメチルおよび

トリフルオロメトキシ

からなる群から選択される。

【0068】

この種類のさらに別の小群では、 R^2 は、

水素、

30

40

50

ハロゲン、
 アミノ、
 $C_1 - 3$ アルキルアミノ、
 $C_3 - 6$ シクロアルキルメチルアミノ、
 $C_1 - 4$ アルキル、
 シクロプロピル、
 トリフルオロメチルおよび
 トリフルオロメトキシ
 からなる群から選択される。

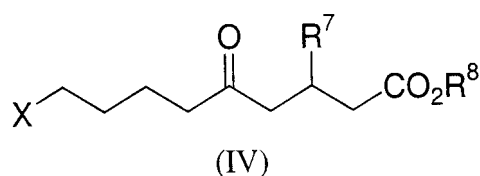
【0069】

10

この第3の実施態様の別の種類は、下記構造式(IV)の化合物またはその化合物の医薬的に許容される塩に関するものである。

【0070】

【化15】



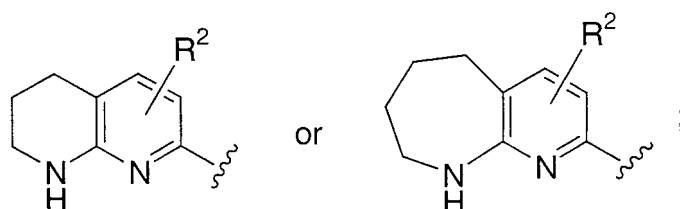
20

式中、

Xは

【0071】

【化16】



30

であり；

R^2 は水素、 $C_1 - 4$ アルキルまたはシクロピロピルであり；

R^7 はキノリニル、ピリジルまたはピリジニルであり、それは未置換であるか $C_1 - 4$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、 $C_1 - 3$ アルコキシ、アミノ、 $C_1 - 3$ アルキルアミノ、ジ($C_1 - 3$) アルキルアミノ、シアノ、トリフルオロメチルまたはトリフルオロメトキシから選択される1個の置換基で置換されており；ただし、Xが5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イルであり、 R^2 が水素であり、 R^7 が6 - 置換 - ピリジン - 3 - イルである場合、ピリジン - 3 - イル環上の6 - 置換基はメトキシ以外であり；

40

R^8 は水素または $C_1 - 3$ アルキルである。

【0072】

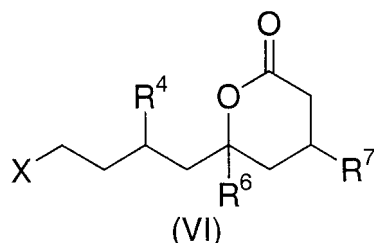
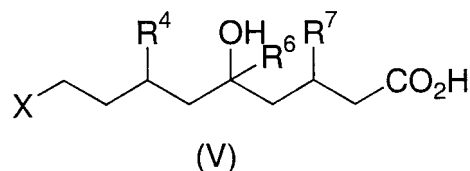
本発明の上記以外のさらに別の実施態様は、 R^8 が水素である式I ~ IVの化合物に関する。

【0073】

下記構造式(V)にあるような、 R^3 が水素であり、 R^5 が水酸基であり、 R^8 が水素である構造式(I)の本発明の化合物は、下記構造式(VI)の閉環 δ -ラクトン型で存在することもできる。

【0074】

【化 17】



10

【0075】

αvインテグリン受容体拮抗薬として有用な本発明の化合物の例として以下のものまたはこれらの医薬的に許容される塩が挙げられるが、これらは本発明を限定するものではない。

20

【0076】

3 - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (R) - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (S) - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;

3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;

3 - (2 - シクロプロピル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (R) - (2 - シクロプロピル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (S) - (2 - シクロプロピル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

50

50

50

- 3 (S) - 9 - (6 - メチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - ノナン酸 ;
- 9 - (2 - アミノ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - ノナン酸 ;
- 9 - (2 , 4 - ジアミノピリミジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - ノナン酸 ;
- 3 - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸 ; 10
- 3 (S) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 - (2 - メチル - ピラジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ; 20
- 3 (R) - (2 - メチル - ピラジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メチル - ピラジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 - (6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
- 3 (S) - (6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ; 30
- 3 - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ジオキサ - 5 - アザ - ナフタレン - 7 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ジオキサ - 5 - アザ - ナフタレン - 7 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ; 40
- 3 (S) - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ジオキサ - 5 - アザ - ナフタレン - 7 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (6 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
- 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (6 - メチル - 50

[illegible]

5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 7, 7 - ジメチル - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 7, 7 - ジメチル - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (R) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (S) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (R) - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (S) - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 - (2 - ジメチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (R) - (2 - ジメチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ; および

3 (S) - (2 - ジメチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸

【 0 0 7 7 】

本発明のさらに別の例としては、下記のものからなる群から選択される化合物またはこれらの医薬的に許容される塩がある。

【 0 0 7 8 】

3 (R) - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (S) - (ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;

3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;

3 (R) - (2 - シクロプロピル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (S) - (2 - シクロプロピル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;

3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル -

- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル -
 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 7 - オキソ - 9 - (5, 6, 7,
 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 7 - オキソ - 9 - (5, 6, 7,
 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
 3 (R) - (キノリン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒド
 ロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (キノリン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒド 10
 ロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (キノリン - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラ
 ヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (キノリン - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラ
 ヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7,
 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
 3 (S) - (6 - エトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7,
 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 20
 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル -
 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロブ
 ロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸
 ;
 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロブ
 ロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸
 ;
 3 (R) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロ 30
 プロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナ
 ン酸 ;
 3 (S) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロ
 プロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナ
 ン酸 ;
 3 (R) - (2 - イソプロピル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6
 , 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - イソプロピル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6
 , 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 - t e r t - ブチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 40
 , 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - t e r t - ブチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5
 , 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7
 , 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 , エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7
 , 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7
 , 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7 50

- , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
 3 (R) - (キノキサリ - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラ
 ヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (キノキサリ - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラ
 ヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 ,
 8 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 ,
 8 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 10
 , 8 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7
 , 8 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 ,
 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 ,
 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - 9 - (6 - メチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 3 - (ピリ
 ミジン - 5 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - 9 - (6 - メチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 3 - (ピリ 20
 ミジン - 5 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (6 , 7 , 8
 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (6 , 7 , 8
 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒド
 ロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (ピラジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒド
 ロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 - メチル - ピラジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 30
 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - メチル - ピラジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8
 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7
 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
 3 (S) - (6 - メトキシ - ピリダジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7
 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6
 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - メチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 40
 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ジオキサ - 5 - アザ - ナフタレン - 7
 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン -
 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ジオキサ - 5 - アザ - ナフタレン - 7
 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン -
 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (6 - メチル -
 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 ;
 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (6 - メチル - 50

5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸;
3 (R) - (ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラ
ヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸;
3 (S) - (ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラ
ヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸;
3 (R) - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7,
8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸;
3 (S) - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7,
8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸;
3 (R) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7 10
, 8 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2, 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸;
3 (S) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7
, 8 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2, 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸;
3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - ビニル -
5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸;
3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - ビニル -
5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸;
3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - クロロ -
5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸;
3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - クロロ - 20
5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸;
3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - ブロモ -
5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸;
3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - ブロモ -
5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸;
3 (R) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル
- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸;
3 (S) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル
- 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸;
3 (R) - (キノリン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5, 6, 7, 8 30
- テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸;
3 (S) - (キノリン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5, 6, 7, 8
- テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸;
3 (R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 7, 7 - ジメチル -
9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸
;
3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 7, 7 - ジメチル -
9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸
;
3 (R) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロ 40
プロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナ
ン酸;
3 (S) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロ
プロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナ
ン酸;
3 (R) - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプ
ロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン
酸;
3 (S) - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプ
ロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン 50

酸；

3 (R) - (2 - ジメチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸；および
3 (S) - (2 - ジメチルアミノ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸

【 0 0 7 9 】

本発明の化合物のさらに別の例としては、以下のものまたはこれらの医薬的に許容される塩がある。

【 0 0 8 0 】

3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸； 10

3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロブ
ロピル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン
酸；

3 (S) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸；

3 (S) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) ノナン酸；

3 (S) - (2 - メトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸；お
よび 20

3 (S) - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸

【 0 0 8 1 】

医薬品で使用する場合、本発明の化合物の塩は、無毒性の「医薬的に許容される塩」を指す。しかしながら、本発明による化合物または該化合物の医薬的に許容される塩の製造においては、他の塩が有用な場合もある。「医薬的に許容される塩」という用語に含まれる塩とは、当該遊離塩基を好適な有機もしくは無機酸と反応させることで得られる本発明の化合物の無毒性塩を指す。代表的な塩には、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、2塩酸塩、エデト酸塩、エジシレート (edisylate)、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート (glycolylarsanilate)、ヘキシルレゾルシン塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸、ヨウ化物、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトピオチン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルプロマイド、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、粘液酸塩、ナプシレート (napsylate)、硝酸塩、N - メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩 (エンボネート (embonate))、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩 / ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクレート (te 40
oclate)、トリエチオジド (triethiodide) および吉草酸塩などがある。さらに、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、その好適な医薬的に許容される塩には、ナトリウム塩もしくはカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩もしくはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびに4級アンモニウム塩などの好適な有機配位子と形成される塩などがあり得る。

【 0 0 8 2 】

本発明の化合物は、キラル中心を有する場合があり、ラセミ体、ラセミ混合物、単独のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物として、さらには個々のジアステレオマーとして得られる場合があり、それらの異性体は全て本発明に含まれる。従って、化合物がキラルである場合、実質的に他方のエナンチオマーを含まない個別のエナンチオマーまたはジ 50

アステレオマーは本発明の範囲に含まれ、さらには、2個のエナンチオマーの全ての混合物も本発明に含まれる。

【0083】

本明細書に記載の化合物の一部はオレフィン系二重結合を有し、別段の断りがない限り、E幾何異性体およびZ幾何異性体の両方と含むものとする。

【0084】

本明細書に記載の化合物の一部は、互変異体と称される、水素の結合位置が異なるものとして存在することができる。そのような例には、ケト-エノール互変異体として知られるケトンとそのエノール型があり得る。個々の互変異体ならびにそれらの混合物は、本発明の化合物の範囲に含まれる。

10

【0085】

本発明の化合物は、例えばメタノールもしくは酢酸エチルまたはそれらの混合液などの好適な溶媒からの分別結晶によって、エナンチオマーのジアステレオ異性体対に分離することができる。そうして得られるエナンチオマー対は、従来の方法によって、例えば分割剤としての光学活性酸の使用によって、あるいはキラル固定相を用いるHPLCによって分離することができる。別法として、本発明の化合物のエナンチオマーは、光学的に純粋な原料または既知の配置を有する試薬を用いる立体特異的合成によって得ることができる。

【0086】

さらには、本発明の化合物の多形体および水和物も本発明の範囲に含まれる。

20

【0087】

本発明の範囲には、本発明の化合物のプロドラッグも含まれる。そのようなプロドラッグは、*in vivo*で必要な化合物に容易に変換可能な本発明の化合物の官能基誘導体である。従って、本発明の治療方法においては、「投与」という用語は、具体的に開示した化合物または具体的に開示されていないが患者に投与した後に*in vivo*で指定の化合物に変換する化合物による、記載の各種状態の治療を含むものとする。好適なプロドラッグ誘導体の選択および製造についての従来の方法については、例えばバンガードの編著に記載されている（"Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; 当該文献は、引用によってその全体的内容が本明細書に含まれるものとする）。これら化合物の代謝物には、本発明の化合物を生体環境に導入した時に生成する活性化学種が含まれる。

30

【0088】

「治療上有効な量」という用語は、研究者または臨床医が求めている組織、系、動物もしくはヒトの生物学的もしくは医学的応答を誘発する薬剤または医薬品の量を意味するものとする。

【0089】

本明細書で使用される「インテグリン受容体拮抗薬」という用語は、 $\alpha v \beta 3$ 受容体または $\alpha v \beta 5$ 受容体のいずれかに結合してそれに拮抗する化合物、あるいはそれら受容体の組み合わせに結合して、それに拮抗する化合物（例： $\alpha v \beta 3 / \alpha v \beta 5$ 受容体二重拮抗薬）を指す。

【0090】

本明細書で使用している「骨吸収」という用語は、破骨細胞が骨を劣化させるプロセスを指す。

40

【0091】

「アルキル」という用語は、総炭素数1～10またはその範囲内にいずれかの数の直鎖もしくは分岐アルカンを意味するものとする（すなわち、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチルなど）。

【0092】

「アルケニル」という用語は、総炭素数2～10またはその範囲内のいずれかの数の直鎖もしくは分岐アルケンを意味するものとする。

【0093】

50

「アルキニル」という用語は、総炭素数 2 ~ 10 またはその範囲内のいずれかの数の直鎖もしくは分岐アルキンを意味するものとする。

【0094】

「シクロアルキル」という用語は、総炭素数 3 ~ 8 またはその範囲内のいずれかの数の環状アルカンを意味するものとする（すなわち、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、シクロヘプチルまたはシクロオクチル）。

【0095】

本明細書で使用している「シクロヘテロアルキル」という用語は、N、O または S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の完全に飽和した複素環を意味するものとする。シクロヘテロアルキル基の例としては、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、ピペラジニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0096】

本明細書で使用している「アルコキシ」という用語は、指定された炭素数（例：C₁₋₅ アルコキシ）またはその範囲内のいずれかの数の直鎖もしくは分岐のアルコキシドを指す（すなわち、メトキシ、エトキシなど）。

【0097】

本明細書で使用している「アリール」という用語は、1 以上の芳香環を有する単環式または二環式の系を指し、該単環式または二環式の系は N、O もしくは S から選択される 0、1、2、3 もしくは 4 個のヘテロ原子を有し、該単環式または二環式の系は未置換であるかまたは、ハロゲン、C₁₋₈ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル、アリール、アリール C₁₋₃ アルキル、アミノ、アミノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₃ アシルアミノ、C₁₋₃ アシルアミノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ アルキル、ジ(C₁₋₆) アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆) アルキルアミノ - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルキルスルフィニル、C₁₋₄ アルキルスルホニル、C₁₋₄ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル C₁₋₆ アルキル、C₁₋₅ アルコキシカルボニル、C₁₋₃ アルコキシカルボニル C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシカルボニル C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ C₁₋₆ 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、オキソおよび C₁₋₅ アルキルカルボニルオキシから独立に選択される 1 以上の基で置換されている。アリールの例としては、フェニル、ナフチル、ピリジル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、インドリル、チエニル、フリル、ベンゾフリル、ジヒドロベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾ(1,3)ジオキサニル、ベンゾ(1,4)ジオキサニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルおよびテトラゾリルなどがあるが、これらに限定されるものではなく、それらは未置換であるかまたはハロゲン、C₁₋₈ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル、アリール、アリール C₁₋₃ アルキル、アミノ、アミノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₃ アシルアミノ、C₁₋₃ アシルアミノ C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルアミノ、C₁₋₆ アルキルアミノ C₁₋₆ アルキル、ジ(C₁₋₆) アルキルアミノ、ジ(C₁₋₆) アルキルアミノ - C₁₋₆ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、C₁₋₄ アルキルチオ、C₁₋₄ アルキルスルフィニル、C₁₋₄ アルキルスルホニル、C₁₋₄ アルコキシ C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル C₁₋₆ アルキル、C₁₋₅ アルコキシカルボニル、C₁₋₃ アルコキシカルボニル C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシカルボニル C₁₋₆ アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ C₁₋₆ 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、オキソおよび C₁₋₅ アルキルカルボニルオキシから独立に選択される 1 以上の基で置換されている。好ましくはアリール基は、未置換であるか、1 ~ 3 個の上記の置換基によってモノ、ジまたはトリ置換されている。より好ましくはアリール基は、未置換であるか、1 ~ 2 個の上記の置換基によってモノまたはジ置換されている。

20

30

40

50

【0098】

「アルキル」もしくは「アリール」という用語またはそれらの接頭語のいずれかが置換基の名称にある場合は必ず（例：アリール C_{0-8} アルキル）、それは「アルキル」および「アリール」についての上記の制限を含むものと解釈するものとする。指定された炭素数（例： C_{1-8} ）は、独立に、アルキル部分もしくは環状アルキル部分における炭素原子数またはアルキルがその接頭語としてある相対的に大きい方の置換基のアルキル部分を指すものとする。

【0099】

「アリールアルキル」および「アルキルアリール」という用語は、アルキルが上記で定義した通りであるアルキル部分を有し、アリールが上記で定義した通りであるアリール部分を有するものである。アリールアルキルの例としては、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、チエニルメチル、チエニルエチルおよびチエニルプロピルなどがあるが、これらに限定されるものではない。アルキルアリールの例としては、トルエン、エチルベンゼン、プロピルベンゼン、メチルピリジン、エチルピリジン、プロピルピリジンおよびブチルピリジンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0100】

本発明の化合物において、同一の炭素原子上にある場合に2個の R^2 置換基が、それらが結合している炭素原子と一体となって、カルボニル基を形成することができる。

【0101】

20

「ハロゲン」という用語は、ヨウ素、臭素、塩素およびフッ素を含むものとする。

【0102】

「オキシ」という用語は、酸素（O）原子を意味する。「チオ」という用語は、硫黄（S）原子を意味する。「オキソ」という用語は、「=O」を意味するものとする。「カルボニル」という用語は、「C=O」を意味するものとする。

【0103】

「置換（された）」という用語は、指定の置換基による置換程度が複数含まれると考えるものとする。複数の置換基部分が開示または特許請求されている場合、置換化合物は独立に、1以上の開示もしくは特許請求置換基部分によって、1箇所もしくは複数箇所で置換されていても良い。独立に置換されているという場合、（2個以上の）置換基が同一であっても異なっても良いことを意味する。

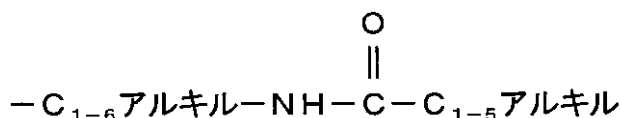
30

【0104】

本開示を通じて使用される標準的な命名法では、指定の側鎖の末端部分を最初に記載し、次に隣接する官能基を記載し、そして結合点に向かう。例えば、 C_{1-5} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル置換基は、下記式のものに等しい。

【0105】

【化18】



40

【0106】

本発明の化合物を選択するに当たり、当業者であれば、化学構造の連結性についての公知の原理に従って、各種置換基、すなわち、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 を選択すべきであることは明らかであろう。

【0107】

本発明の代表的な化合物は、 αv インテグリン受容体、特に $\alpha v \beta 3$ および $\alpha v \beta 5$ 受容体に対してサブミクロ的親和性を示すのが普通である。従って、本発明の化合物は、骨吸収増加が原因であるかまたはそれが介在する骨状態を患う哺乳動物であって、そのよう

50

な治療を必要とする哺乳動物の治療に有用である。医薬的に許容できる塩を含む薬理的に有効な量の当該化合物を哺乳動物に投与して、哺乳動物の破骨細胞の活性を阻害する。

【0108】

本発明の化合物は、例えば骨粗鬆症の予防または治療のような処置が必要な場合に、 $\alpha v \beta 3$ 受容体に拮抗する上で有効な用量で投与する。

【0109】

本発明の例としては、 αv インテグリン受容体拮抗効果が $\alpha v \beta 3$ 拮抗効果である方法がある。詳細には $\alpha v \beta 3$ 拮抗効果は、骨吸収、再狭窄、血管形成、糖尿病性網膜症、黄斑変性、炎症、炎症性関節炎、ウィルス疾患、癌および転移性腫瘍成長の阻害から選択される。その方法の1実施態様では、 $\alpha v \beta 3$ 拮抗効果は骨吸収の阻害である。

10

【0110】

本発明の別の例は、 αv インテグリン受容体拮抗効果が $\alpha v \beta 5$ 拮抗効果である方法である。より具体的には、 $\alpha v \beta 5$ 拮抗効果は、再狭窄、血管形成、糖尿病性網膜症、黄斑変性、炎症、癌および転移性腫瘍成長の阻害から選択される。

【0111】

本発明のさらに別の例としては、 αv インテグリン受容体拮抗効果が $\alpha v \beta 3 / \alpha v \beta 5$ 二重拮抗効果である方法がある。詳細には $\alpha v \beta 3 / \alpha v \beta 5$ 二重拮抗効果は、骨吸収、再狭窄、血管形成、糖尿病性網膜症、黄斑変性、炎症、ウィルス疾患、癌および転移性腫瘍成長の阻害から選択される。

【0112】

本発明のより詳細な例としては、上記のいずれかの化合物および医薬的に許容される担体を含む医薬組成物がある。本発明の別の例としては、上記のいずれかの化合物と医薬的に許容される担体とを組み合わせることで製造される医薬組成物がある。本発明のさらに別の例としては、上記のいずれかの化合物と医薬的に許容される担体とを組み合わせる段階を有する医薬組成物の製造方法がある。

20

【0113】

本発明のさらに別の例としては、処置を必要とする哺乳動物における αv インテグリン受容体の拮抗が介在する状態の治療および/または予防方法であって、該哺乳動物に治療上有効量の上記のいずれかの化合物を投与する段階を有してなる方法である。好ましくは該状態は、骨吸収、骨粗鬆症、再狭窄、糖尿病性網膜症、黄斑変性、血管形成、アテローム性動脈硬化、炎症、炎症性関節炎、ウィルス疾患、癌、腫瘍成長および転移から選択される。より好ましくは、該状態は骨粗鬆症および癌から選択される。最も好ましくは該状態は骨粗鬆症である。

30

【0114】

本発明のより具体的な例としては、処置を必要とする哺乳動物においてインテグリン拮抗効果を誘発する方法であって、該哺乳動物に治療上有効量の上記のいずれかの化合物または上記のいずれかの医薬組成物を投与する段階を有してなる方法がある。好ましくはインテグリン拮抗効果は、 $\alpha v \beta 3$ 拮抗効果である。より具体的には $\alpha v \beta 3$ 拮抗効果は、骨吸収阻害、再狭窄阻害、アテローム性動脈硬化阻害、血管形成阻害、糖尿病性網膜症阻害、黄斑変性阻害、炎症阻害、ウィルス疾患阻害、ならびに癌または転移性腫瘍成長の阻害から選択される。最も好ましくは $\alpha v \beta 3$ 拮抗効果は、骨吸収阻害である。別の形態としては、インテグリン拮抗効果は $\alpha v \beta 5$ 拮抗効果または $\alpha v \beta 3 / \alpha v \beta 5$ 二重拮抗効果である。 $\alpha v \beta 5$ 拮抗効果の例としては、再狭窄、アテローム性動脈硬化、血管形成、糖尿病性網膜症、黄斑変性、炎症、ウィルス疾患および転移性腫瘍成長の阻害がある。

40

【0115】

本発明の別の例としては、処置を必要とする哺乳動物における骨吸収の阻害方法ならびに骨粗鬆症の治療および/または予防方法であって、該哺乳動物に治療上有効量の上記のいずれかの化合物または上記のいずれかの医薬組成物を投与する段階を有する方法である。

【0116】

50

本発明の別の例としては、処置を必要とする哺乳動物における悪性の高カルシウム血症、骨代謝によるオステオペニア、歯周病、副甲状腺機能亢進症、慢性関節リウマチにおける関節周囲びらん、ページェット病、固定化誘発オステオペニアおよび糖コルチコイド投与の治療方法であって、該哺乳動物に治療上有効量の上記のいずれかの化合物または上記のいずれかの医薬組成物を投与する段階を有する方法である。

【0117】

本発明のより具体的な例としては、処置を必要とする哺乳動物での骨粗鬆症の治療および/または予防用医薬品の製造における、上記のいずれかの化合物の使用がある。本発明のさらに別の例としては、骨吸収、腫瘍成長、癌、再狭窄、アテローム性動脈硬化、糖尿病性網膜症、黄斑変性、炎症、炎症性関節炎、ウィルス疾患および/または血管形成の治療および/または予防用の医薬品製造における上記のいずれかの化合物の使用がある。

10

【0118】

本発明のさらに別の例は、

a) 有機ビスホスホン酸化合物または該化合物の医薬的に許容される塩もしくはエステル；

b) エストロゲン受容体調節剤；

c) アンドロゲン受容体調節剤；

d) 細胞毒剤/抗増殖剤；

e) 基質金属プロテイナーゼ阻害剤；

f) 表皮由来、線維芽細胞由来または血小板由来の成長因子の阻害剤；

20

g) VEGF阻害剤；

h) 成長因子または成長因子受容体に対する抗体；

i) Flk-1/KDR、Flt-1、Tck/Tie-2またはTie-1の阻害剤

；

j) カテプシンK阻害剤；

k) 成長ホルモン分泌促進剤；

l) 破骨細胞プロトンATPase阻害薬；

m) ウロキナーゼプラスミノゲン活性化物質(u-PA)阻害薬；

n) 腫瘍特異抗体-インターロイキン-2融合蛋白；

o) HMG-CoAレダクターゼ阻害薬；および

30

p) ファルネシル蛋白トランスフェラーゼ阻害薬もしくはゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ阻害薬またはファルネシル/ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ二重阻害薬などのプレニル化阻害薬；ならびにそれらの混合物

からなる群から選択される有効成分をさらに含む組成物である(B. Millauer et al., "Dominant-Negative Inhibition of Flk-1 Suppresses the Growth of Many Tumor Types in Vivo", Cancer Research, 56, 1615-1620 (1996)参照；該文献は引用によって、その全内容が本明細書に含まれるものとする)。

【0119】

好ましくは上記有効成分は、

a) 有機ビスホスホン酸化合物または該化合物の医薬的に許容される塩もしくはエステル；

40

b) エストロゲン受容体調節剤；

c) アンドロゲン受容体調節剤；

d) 破骨細胞プロトンATPase阻害薬；

e) HMG-CoAレダクターゼ阻害薬；および

f) カテプシンK阻害剤；ならびにそれらの混合物

からなる群から選択される。

【0120】

そのようなビスホスホン酸化合物の例としては、アレンドロン酸化合物(alendronate)、エチドロロン酸化合物、パミドロロン酸化合物(pamidronate)、リセドロロン酸化合物(r

50

isedronate)、イバンドロン酸化合物 (ibandronate) ならびにそれらの医薬的に許容される塩およびエステルなどがあるが、これらに限定されるものではない。特に好ましいビスホスホン酸化合物は、アレンドロン酸化合物、特にアレンドロン酸モノナトリウム・3水和物である。

【0121】

エストロゲン受容体調節剤の例としては、エストロゲン、プロゲステリン (progesterin)、エストラジオール、ドロロキシフェン (droloxifene)、ラロキシフェン (raloxifene) およびタモキシフェンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0122】

細胞毒剤 / 抗増殖剤の例としては、タキソール、ピンクリスチン、ピンブラスチンおよびドキシソルピシンなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0123】

以前はカテプシン O2 と呼ばれていたカテプシン K はシステインプロテアーゼであり、1996年5月9日公開の PCT 国際出願公開番号 WO 96/13523 号; 1996年3月3日発行の米国特許 5501969 号; および 1998年4月7日発行の米国特許 5736357 号 (これらはいずれも、引用によってその全内容が本明細書に含まれるものとする) に記載されている。システインプロテアーゼ類、特にカテプシン類は、腫瘍転移、炎症、関節炎および骨再形成などの多くの疾患状態に関連している。酸性 pH でカテプシン類は、I 型コラーゲンを分解することができる。カテプシンプロテアーゼ阻害薬は、コラーゲン繊維の分解を阻害することで破骨細胞性骨吸収を阻害できることから、骨粗鬆症などの骨吸収疾患の治療において有用である。

【0124】

「スタチン類」として知られる HMG-CoA レダクターゼ阻害薬類のものは、新たな骨の成長を誘発し、骨粗鬆症の結果失われた骨量を元に戻すことが認められている (The Wall Street Journal, Friday, December 3, 1991, page B1 参照)。従ってスタチン類は、骨吸収の治療において有望である。スタチン類の例としては、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン (simvastatin)、アトロバスタチン (atrovastatin) およびプラバスタチン (pravastatin) があるが、これらに限定されるものではない。

【0125】

血管形成、腫瘍浸潤、炎症ならびに創傷の治癒および進行時の基質再構築においてウロキナーゼ - ウロキナーゼ受容体 (u-PA-u-PAR) が非常に重要な役割を果たすことを示す証拠が示されている [Y. Koshelnick et al., "Mechanisms of signaling through Urokinase Receptor and the Cellular Response", Thrombosis and Haemostasis 82: 305-311 (1999) および F. Blasi, "Proteolysis, Cell Adhesion, Chemotaxis, and Invasiveness Are Regulated by the u-PA-u-PAR-PAI-1 System," Thrombosis and Haemostasis 82: 298-304 (1999) 参照]。そのように、u-PA から u-PAR への結合の特異的拮抗薬は、in vitro および in vivo の両方のモデルで、細胞表面プラスミノゲン活性化、腫瘍成長および血管形成を阻害することが認められている。

【0126】

ロードら (H. N. Lode and coworkers, PNAS USA 96: 1591-1596 (1999)) は、自然腫瘍転移の根絶において、抗血管形成 α_v インテグリン拮抗薬と腫瘍特異的抗体 - サイトカイン (インターロイキン - 2) 融合蛋白との間に相乗効果を認めている。その結果は、この組合せが癌および転移性腫瘍成長の治療において効力を有することを示唆していた。

【0127】

破骨細胞の頂端膜で認められるプロトン ATPase は、骨吸収プロセスにおいて重要な役割を果たすと報告されている。従ってそのプロトンポンプは、骨粗鬆症および関連する代謝疾患の治療および予防において有用である可能性のある。骨吸収阻害薬の設計における有望な目標となる (C. Farina et al., "Selective inhibitors of the osteoclast vacuolar proton ATPase as novel bone antiresorptive agents," DDT, 4: 163-172 (1999) 参照)。

【0128】

アンドロゲンステロイド類が、男性および女性における骨量形成において生理的役割を果たし、アンドロゲン類が骨に直接作用することを示す証拠が得られている。アンドロゲン受容体は、ヒト破骨細胞様細胞系で示されており、アンドロゲン類は細胞の増殖および分化の両方を直接刺激することが明らかになっている。議論のため、参考文献を参照する (S. R. Davis, "The therapeutic use of androgens in women", J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 69: 177-184 (1999) および K. A. Hansen and S. P. T. Tho, "Androgens and Bone Health", Seminars in Reproductive Endocrinology, 16: 129-134 (1998))。そのように、アンドロゲン受容体調節剤は、女性における骨損失の治療および予防において有用である可能性がある。

10

【0129】

チアゾリジンジオン類 (TZD 類) などのペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体 - γ (PPAR γ) の活性化剤は、in vitroにおいて破骨細胞様細胞形成および骨吸収を阻害する。オカザキら (R. Okazaki et al., Endocrinology, 140: 5060-5065 (1999)) が報告した結果からは、骨髄細胞についての局所機序ならびにグルコース代謝についての全身機序がわかる。PPAR γ 活性化剤の例としては、トログリタゾン (troglitazone)、ピオグリタゾン (pioglitazone)、ロシグリタゾン (rosiglitazone) および BRL 49653 などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0130】

本発明はさらに、本発明の化合物と骨粗鬆症の予防もしくは治療に有用な 1 以上の薬剤との組み合わせに関するものでもある。例えば、本発明の化合物を有機ビスホスホネート化合物、エストロゲン受容体調節剤、アンドロゲン受容体調節剤、成長ホルモン分泌促進剤、カテプシン K 阻害剤、HMG-CoA レダクターゼ阻害薬、PPAR γ 活性化剤または破骨細胞プロトン ATPase 阻害薬などの有効量その他薬剤との組み合わせで効果的に投与することができる。

20

【0131】

本発明の別の例としては、処置を必要とする哺乳動物での腫瘍成長の治療方法であって、治療上有効量の上記の化合物と細胞毒性 / 抗増殖性であることが知られている 1 以上の薬剤とを該哺乳動物に投与する段階を有する方法がある。さらに、本発明の化合物は、癌および転移性腫瘍成長の治療のために、放射線療法と組み合わせて投与することもできる。

30

【0132】

さらに、本発明のインテグリン $\alpha v \beta 3$ 拮抗薬化合物は、カルシウムもしくはリン酸代謝における障害および関連疾患の治療もしくは予防処置において、成長ホルモン分泌促進剤と併用して有効である場合がある。その疾患としては、骨吸収低下が有効となり得る状態などがある。骨吸収低下は、吸収と形成の間の均衡を改善するか、骨損失を低減するか、あるいは骨増加を生じるはずである。骨吸収の低下により、溶骨性病変に関連する疼痛を緩和し、そのような病変の発生率および / または成長を低下させることができる。そのような疾患には、骨粗鬆症 (エストロゲン欠乏性、固定化性、糖コルチコイド誘発および老人性など)、骨形成異常、ページェット病、骨化性筋炎、ペヒテレフ病、悪性高カルシウム血症、転移性骨疾患、歯周病、胆石症、腎石症、尿道結石、尿路結石、動脈の硬直化 (硬化症)、関節炎、滑液囊炎、神経炎およびテタニーなどがある。骨吸収の増加には、血漿中での病的に高いカルシウム濃度およびリン酸濃度を伴う場合があり、それらはこの治療によって軽減されると考えられる。同様に本発明は、成長ホルモン欠乏の患者における骨量増加に有用であると考えられる。従って好ましい組み合わせは、本発明の $\alpha v \beta 3$ 受容体拮抗薬と成長ホルモン分泌促進剤の同時投与または交互投与であり、適宜に有機ビスホスホン酸化合物、好ましくはアレンドロン酸モノナトリウム・3水和物を含む第 3 の成分を含有させることができる。

40

【0133】

本発明の方法によれば、その組み合わせの個々の成分は、治療の途中の異なった時点で

50

別個に投与することができるか、あるいは分割もしくは単一の併用製剤で同時に投与することができる。従って本発明が、そのような同時投与法もしくは交互投与法を全て含むものであることは明らかであり、「投与」という用語はそれに従って解釈されるべきものである。インテグリン介在状態の治療に有用な他薬剤と本発明の化合物との組み合わせの範囲には、原則的に、骨粗鬆症治療に有用な医薬組成物との組み合わせが含まれることは明らかであろう。

【0134】

本明細書で使用する場合、「組成物」という用語は、指定の成分を指定の量で含有するもの、ならびに直接もしくは間接に、指定量の指定成分の組み合わせから得られるものを含むものである。

10

【0135】

本発明の化合物は、錠剤、カプセル（それぞれ、徐放製剤または持続性製剤を含む）、丸薬、粉剤、粒剤、エリキシル剤、チンキ、懸濁液、シロップおよび乳濁液などの経口製剤で投与することができる。同様に本発明の化合物は、静脈投与（ボラスまたは注入）、腹腔内投与、局所投与（例：点眼剤）、皮下投与、筋肉投与もしくは経皮投与（例：膏薬）用の製剤で投与することもでき、それらはいずれも、製薬分野の当業者には公知の製剤を用いるものである。有効であるが無毒性の量の所望の化合物を $\alpha\vee\beta$ 3阻害薬として用いることができる。

【0136】

本発明の化合物を使用する投与法は、患者の種類、動物種、年齢、体重、性別および医学的状态；治療対象状態の重度；投与経路；患者の腎臓および肝臓の機能；ならびに使用する特定の化合物もしくはその塩などの各種要素に従って選択される。通常の技術を有する医師、獣医もしくは臨床医であれば、その状態の予防、処置もしくは進行停止に必要な薬剤の有効量を容易に決定・処方することができる。

20

【0137】

上記で示した効果を得るのに使用される本発明の経口用量は、約0.01mg/kg/日～約100mg/kg/日、好ましくは0.01～10mg/kg/日、最も好ましくは0.1～5.0mg/kg/日の範囲である。経口投与の場合、組成物は好ましくは、治療対象患者への用量の対症的調節のために、有効成分を0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100および500mg含む錠剤の形で提供する。医薬品は代表的には約0.01mg～約500mgの有効成分、好ましくは約1mg～約100mgの有効成分を含む。静脈投与では、最も好ましい用量は、定速注入時で約0.1～約10mg/kg/分の範囲である。有利には、本発明の化合物は、1日1回投与で投与することができるか、あるいは総1日用量を1日2回、3回もしくは4回の分割用量で投与することができる。さらに、本発明の好ましい化合物は、好適な経鼻媒体の局所使用を介しての経鼻的形態でまたは当業者には公知の経皮膏薬の形態のものを用いる経皮経路を介して投与することができる。経皮投与系の形で投与するには、当然のことながら投与は、投与法を通じて間歇的ではなく、連続的なものとなる。

30

【0138】

本発明の方法においては、本明細書で詳細に説明した化合物を有効成分とすることができ、それは代表的には、所期の投与形態、すなわち経口錠剤、カプセル、エリキシル剤、シロップなどに関して適切に選択され、従来の医薬実務に適合する好適な医薬用希釈剤、賦形剤もしくは担体（本明細書ではこれらを総称して「担体」材料と称する）と混合して投与する。

40

【0139】

例えば、錠剤もしくはカプセルでの経口投与の場合、活性薬剤成分は、乳糖、デンプン、ショ糖、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マニトール、ソルビトールなどの経口用の無毒性で医薬的に許容される不活性担体と組み合わせることができる。液体製剤での経口投与の場合、経口薬剤

50

成分は、エタノール、グリセリン、水などの経口用の無毒性で医薬的に許容される不活性な担体と組み合わせることができる。さらに、所望もしくは必要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤、崩壊剤および着色剤も、混合物に組み入れることができる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくはβ-乳糖などの天然糖、コーン甘味剤、アカシア、トラガカントもしくはアルギン酸ナトリウムなどの天然および人工のガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ロウなどがある。これらの製剤で使用する潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどがある。崩壊剤には、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0140】

本発明の化合物は、小単ラメラ小胞、大単ラメラ小胞および多ラメラ小胞などのリポソーム投与系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリンアミンもしくはホスファチジルコリン類などの各種リン脂質から形成することができる。

【0141】

本発明の化合物はさらに、化合物分子が結合した個々の担体としてのモノクローナル抗体を用いて投与することもできる。本発明の化合物は、標的指向性(targetable)薬剤担体などの可溶性ポリマーと組み合わせることができる。そのようなポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミド-フェノールまたはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキサイド-ポリリジンなどがあり得る。さらに、本発明の化合物は、例えばポリ酢酸、ポリグリコール酸、ポリ酢酸とポリグリコール酸の共重合体、ポリε-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類、ポリアセタール類、ポリジヒドロピラン類、ポリシアノアクリル酸類およびヒドロゲルの架橋もしくは両親媒性ブロック共重合体などの薬剤の徐放を行う上で有用な生体分解性ポリマー類と組み合わせることができる。

20

【0142】

以下の図式および実施例において、各種試薬の記号および略称は以下の意味を有する。

【0143】

A c O H : 酢酸

30

B H₃ · D M S : ボラン・ジメチルスルフィド

B O C (B o c) : t - ブチルオキシカルボニル

B O P : ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート

C B Z (C b z) : カルボベンジルオキシまたはベンジルオキシカルボニル

C D I : カルボニルジイミダゾール

C H₂ C l₂ : 塩化メチレン

C H₃ C N : アセトニトリル

C H C l₃ : クロロホルム

D E A D : ジエチルアゾジカルボキシレート

40

D I A D : ジイソプロピルアゾジカルボキシレート

D I B A H または D I B A L - H : 水素化ジイソブチルアルミニウム

D I P E A : ジイソプロピルエチルアミン

D M A P : 4 - ジメチルアミノピリジン

D M E : 1, 2 - ジメトキシエタン

D M F : N, N - ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

D P F N : 硝酸 3, 5 - ジメチル - 1 - ピラゾリルホルムアミジン

E D C : 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド · H C l

E t O A c : 酢酸エチル

50

EtOH : エタノール
 HOAc : 酢酸
 HOAT : 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール
 HOBt : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール
 HPLC : 高速液体クロマトグラフィー
 IBCF : クロロギ酸イソブチル
 LDA : リチウムジイソプロピルアミド
 MeOH : メタノール
 MNNG : 1 , 1 - メチル - 3 - ニトロ - 1 - ニトロソグアニジン
 NEt₃ : トリエチルアミン
 NMM : N - メチルモルホリン
 PCA・HCl : ピラゾールカルボキサミジン塩酸塩
 Pd/C : パラジウム - 活性炭触媒
 Ph : フェニル
 pTSA : p - トルエンスルホン酸
 TEA : トリエチルアミン
 TFA : トリフルオロ酢酸
 THF : テトラヒドロフラン
 TLC : 薄層クロマトグラフィー
 TMEDA : N , N , N' , N' - テトラメチルエチレンジアミン
 TMS : トリメチルシリル

10

20

【0144】

本発明の新規化合物は、容易に入手可能な原料、試薬および適宜に従来の合成手順を用いて、以下の反応図式および実施例の手順に従って製造することができる。これらの手順において、有機合成業界の通常の技術を有する者には公知の変法を用いることも可能であるが、それについては詳細には述べない。例えば、図式1で5 - ホルミル - 2 - メチル - ピリミジン (1 - 6 a) に代えて適切に置換されたアリール - CHOを用いることで、アリール基 R⁷ が2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル以外である相当する化合物が得られる。(R) および (S) ケトジエステル類 1 - 8 のラセミ混合物の分割は、キラルセル (Chiralcel) ADカラムまたはキラルセルODカラムなどのキラル固体担体上でのHPLC

30

【0145】

本発明の化合物のC - 5およびC - 7アルコール誘導体は、それぞれ相当する5 - および7 - ケト中間体の還元によって製造することができ、それら中間体の製造については以下の図式および実施例に示してある。還元は、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、エタノールまたはメタノールなどの好適な溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムまたはリチウムなどの金属水素化物を用いて行うことができる。ケト基の還元によるアルコール誘導体の形成も、トルエン、ヘキサン、ジエチルエーテル、塩化メチレンまたはテトラヒドロフランなどの好適な溶媒中、(R) - または(S) - 2 - メチル - CBS - オキサアザボロジンなどのキラル還元剤を用いて、エナンチオ選択的またはジアステレオ選択的に行うことができる。

40

【0146】

以下の実施例は、本発明のより好ましい化合物を例示したものである。しかしながらこれら化合物は、本発明と見なされる唯一の属を形成するものと解釈すべきではない。さらに以下の実施例は、本発明の化合物の製造についての詳細を示したものである。当業者であれば、以下の製造手順の条件および工程についての公知の変法を用いてこれら化合物を

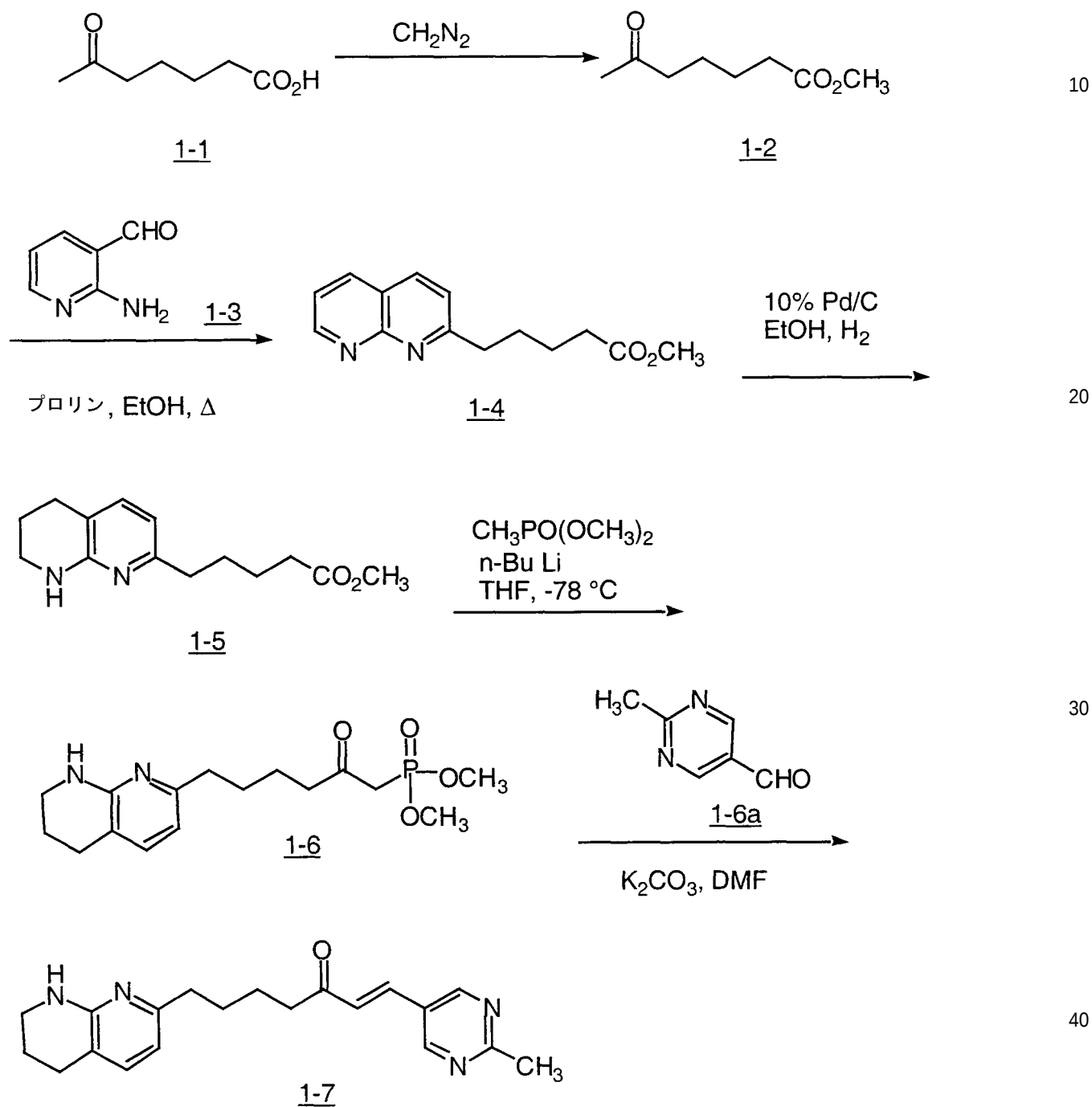
50

製造できることは容易に理解できよう。別段の断りがない限り、操作はいずれも室温または環境温度で行われ、温度はいずれも摂氏単位である。

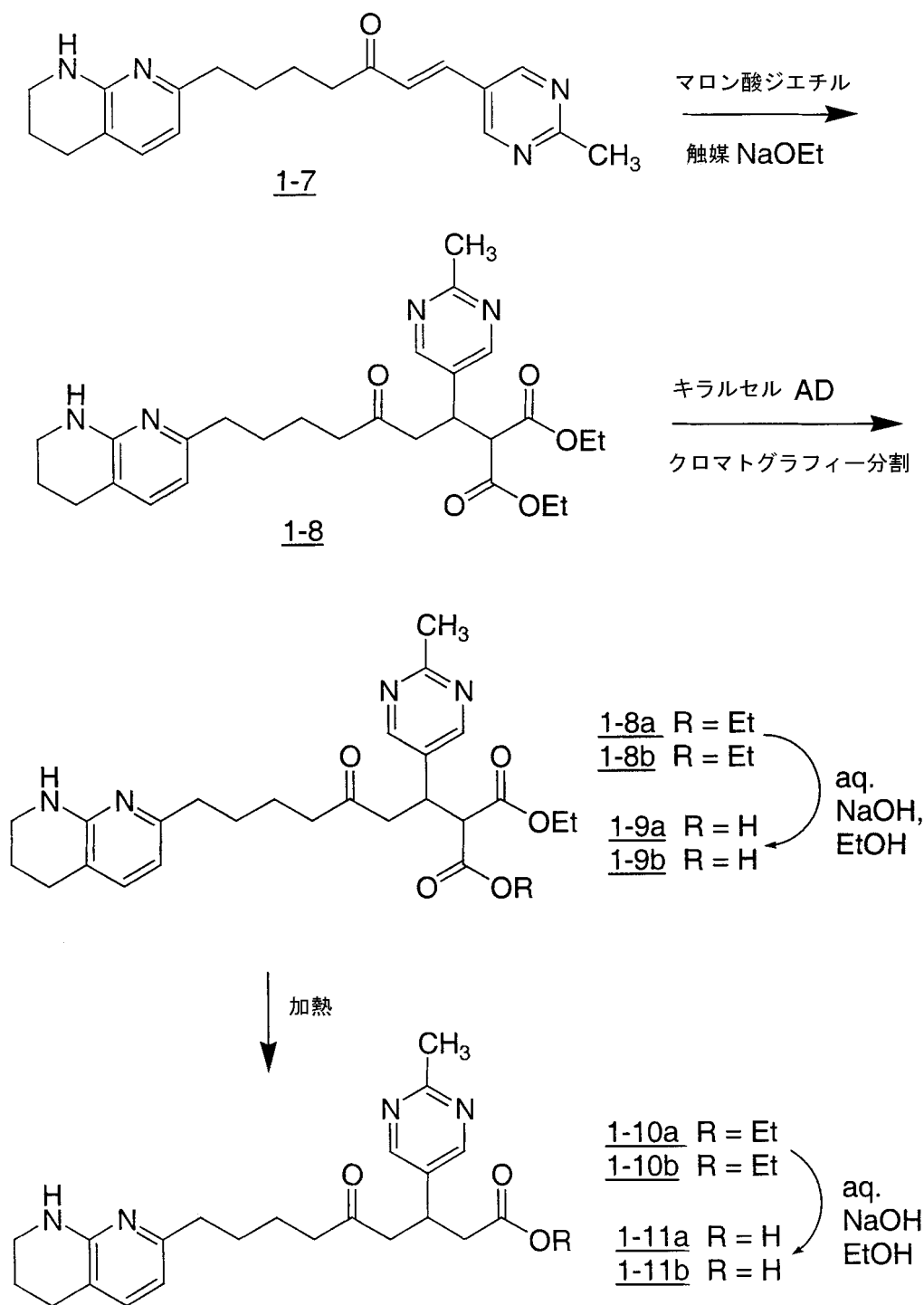
【 0 1 4 7 】

【 化 1 9 】

図式 1



図式 1 (続き)



【 0 1 4 8 】

実施例 1

3 (S または R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 (1 - 1 a)

【 0 1 4 9 】

段階 A : 6 - オキソ - ヘプタン酸メチルエステル (1 - 2)

ジエチルエーテル (1 7 5 m L) および 4 0 % K O H (5 2 m L) の混合物を 0 で高 50

撈拌しながら、それにMNNG (15.4 g、105 mmol)を加えた。混合物を10分間撈拌した。エーテル層を、6-オキソ-ヘプタン酸 1-1 (5.0 g、34.68 mmol)およびCH₂Cl₂の0 溶液に移し入れた。溶液をアルゴンで30分間パージした後、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、30%から50% EtOAc /ヘキサンによって、エステル 1-2を透明油状物として得た。

TLC R_f = 0.88 (シリカ、EtOAc)

【0150】

【化20】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.67 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.62 (m, 4H).

10

【0151】

段階B: 5 - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル - ペンタン酸メチルエステル (1 - 4)

1-2 (1.4 g、9.04 mmol)、1-3、2 - アミノ - 3 - ホルミルピリジン (552 mg、4.52 mmol) (製造については、J. Org. Chem. 1983, 48, 3401参照)およびプロリン (260 mg、2.26 mmol)の純粋エタノール (23 mL)中混合物を18時間加熱還流した。溶媒を留去した後、残留物のクロマトグラフィー(シリカゲル、80%酢酸エチル/ヘキサン、次に酢酸エチル)を行って、エステル 1-4を白色固体として得た。

20

TLC R_f = 0.38 (シリカ、EtOAc)

【0152】

【化21】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.08 (m, 1H), 8.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.08 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.39 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.78 (m, 2H).

【0153】

30

段階C: 5 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ペンタン酸メチルエステル (1 - 5)

1-4 (630 mg、2.58 mmol)および10% Pd /炭素 (95 mg)のEtOH (25 mL)中混合物を、水素風船下に72時間撈拌した。濾過および溶媒留去後、残留物のクロマトグラフィー(シリカゲル、70%酢酸エチル/ヘキサン)を行って、1-5を無色油状物として得た。

TLC R_f = 0.58 (シリカ、EtOAc)

【0154】

【化22】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.34 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.69 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.66 (m, 4H).

40

【0155】

段階D: 2 - オキソ - 6 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ヘキシルホスホン酸ジメチルエステル (1 - 6)

メチルホスホン酸ジメチル (13.20 g、106.5 mmol)の脱水THF (165 mL)溶液を冷却して-78 とし、2.5 M n-BuLi (42.3 mL)を滴下した。-78 で45分間撈拌後、エステル 1-5 (6.6 g、26.6 mmol)のT

50

H F (3 5 m L) 溶液を滴下し、得られる溶液を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、飽和 N H₄ C l (1 0 0 m L) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した (1 5 0 m L で 3 回) 。合わせた有機抽出液を脱水し (M g S O₄) 、濾過し、濃縮して、黄色油状物を得た。シリカゲルでのクロマトグラフィー (5 % M e O H / C H₂ C l₂) によって、1 - 6 を黄色油状物として得た。

R_f (シリカゲル、5 % M e O H / C H₂ C l₂) = 0 . 2 0

【 0 1 5 6 】

【 化 2 3 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.05 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.34 (d, J=7.32 Hz, 1H), 4.80 (br, s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.08 (d, J=22.7 Hz), 2.7-2.5 (m, 6 H), 1.91 (m, 2H), 1.68 (m, 4H).

10

【 0 1 5 7 】

段階 E : 1 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 7 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ヘプト - 1 - エン - 3 - オン (1 - 7)
1 - 6 (5 . 5 g、1 6 . 2 m m o l)、5 - ホルミル - 2 - メチルピリミジン (1 - 6 a、1 . 8 g、1 4 . 7 m m o l ; 製造については、J. Heterocyclic Chem., 28, 128 1 (1991) 参照) の D M F (4 0 m L) 溶液に、K₂ C O₃ (4 . 0 7 g、3 2 m m o l) を加えた。混合物を室温で 1 5 時間攪拌し、濃縮してペーストを得た。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで脱水した。濃縮後、残留物のシリカゲルでのクロマトグラフィーを行って (7 0 クロロホルム / 2 5 酢酸エチル / 5 メタノール)、1 - 7 を白色固体として得た。

20

R_f = 0 . 2 0 (シリカ、7 0 クロロホルム / 2 0 酢酸エチル / 1 0 メタノール)

【 0 1 5 8 】

【 化 2 4 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8. 80(s, 2H), 7.44 (d, 1H, J=16Hz), 7.05 (d, 1H, J=7Hz), 6.81 (d, 1H, J=16Hz), 6.35 (d, 1H, J=7Hz), 4.72 (br s, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.64 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.74 (m, 4H).

30

【 0 1 5 9 】

段階 F : 2 - [1 (S または R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 3 - オキソ - 7 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ヘプチル] - マロン酸ジエチルエステル (1 - 8 a)
1 - 7 (1 . 0 g、2 . 9 7 m m o l) およびマロン酸ジエチル (0 . 7 1 7 m L、4 . 5 m m o l) のエタノール (2 0 m L) および T H F (2 0 m L) 溶液に、ナトリウムエトキシド (3 0 重量 % エタノール溶液 0 . 1 m L) を加えた。4 時間後、混合物 (1 - 8) を濃縮し、残留物を 5 × 5 0 c m キラルセル A D カラム (流量 = 8 0 m L / 分、A : B = 3 0 : 7 0) (A = 0 . 1 % ジエチルアミン / ヘキサン、B = 2 - プロパノール) で精製した。生成物 1 - 8 a は 1 5 分で溶出した。そのエナンチオマーである 1 - 8 b は 2 6 分で溶出した。

40

【 0 1 6 0 】

【 化 2 5 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8. 53 (s, 2H), 7.02 (d, 1H, J=7Hz), 6.28 (d, 1H, J=7Hz), 4.07 (br s, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.26 (m, 4H), 1.19 (t, 3H, J= 3Hz).

50

【 0 1 6 1 】

段階 G : 3 (S または R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン 酸 エチル エステル (1 - 1 0 a)

1 - 8 a (0 . 5 3 0 g 、 1 . 0 7 m m o l) のエタノール (5 m L) 溶液に、 N a O H (1 N 水溶液 1 . 1 2 m L 、 1 . 1 2 m m o l) を加えた。 4 0 で 3 0 分間攪拌した後、混合物を H C l (1 N 水溶液 1 . 1 2 m L 、 1 . 1 2 m m o l) で処理し、濃縮した。残留物をトルエン (2 0 m L) に懸濁させ、加熱還流した。 1 時間後、溶媒留去によって 1 - 1 0 a を黄色油状物として得た。

$R_f = 0.32$ (シリカ、 7 0 クロロホルム / 2 0 酢酸エチル / 1 0 メタノール)

10

【 0 1 6 2 】

【 化 2 6 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 2H), 7.04 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.31 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 4.86 (br s, 1H), 4.04 (q, 2H, $J=3\text{ Hz}$), 3.63 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.94-2.48 (m, 9H), 2.37 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.19 (t, 3H, $J=3\text{Hz}$).

【 0 1 6 3 】

段階 H : 3 (S または R) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン 酸 (1 - 1 1 a)

20

1 - 1 0 a (0 . 1 5 g 、 0 . 3 5 3 m m o l) のエタノール (1 m L) 溶液に、 N a O H (1 N 水溶液 0 . 3 9 m L 、 0 . 3 9 m m o l) を加えた。 3 0 分後、混合物を濃縮し、残留物についてシリカゲルでのクロマトグラフィーを行って (2 0 : 1 0 : 1 : 1 から 1 0 : 1 0 : 1 : 1 酢酸エチル / エタノール / NH_4OH / 水) 、 1 - 1 1 a を白色固体として得た。

$R_f = 0.21$ (シリカ、 1 0 : 1 0 : 1 : 1 酢酸エチル / エタノール / NH_4OH / 水)

【 0 1 6 4 】

【 化 2 7 】

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CH_3OD) δ 8.62 (s, 2H), 7.43 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 3.68 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.80 (m, 3H), 2.59 (m, 10H), 1.91 (m, 2H), 1.60 (m, 3H).

【 0 1 6 5 】

実施例 2

3 (R または S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン 酸 (1 - 1 1 b)

上記の 1 - 1 1 a の製造について記載のものと同じ方法を用いて、 1 - 8 b からエナンチオマー 1 - 1 1 b を得た。その CD_3OD 中での 4 0 0 M H z スペクトラムは、そのエナンチオマーである 1 - 1 1 a のものと同ーであった。

40

【 0 1 6 6 】

高分解能質量スペクトラム

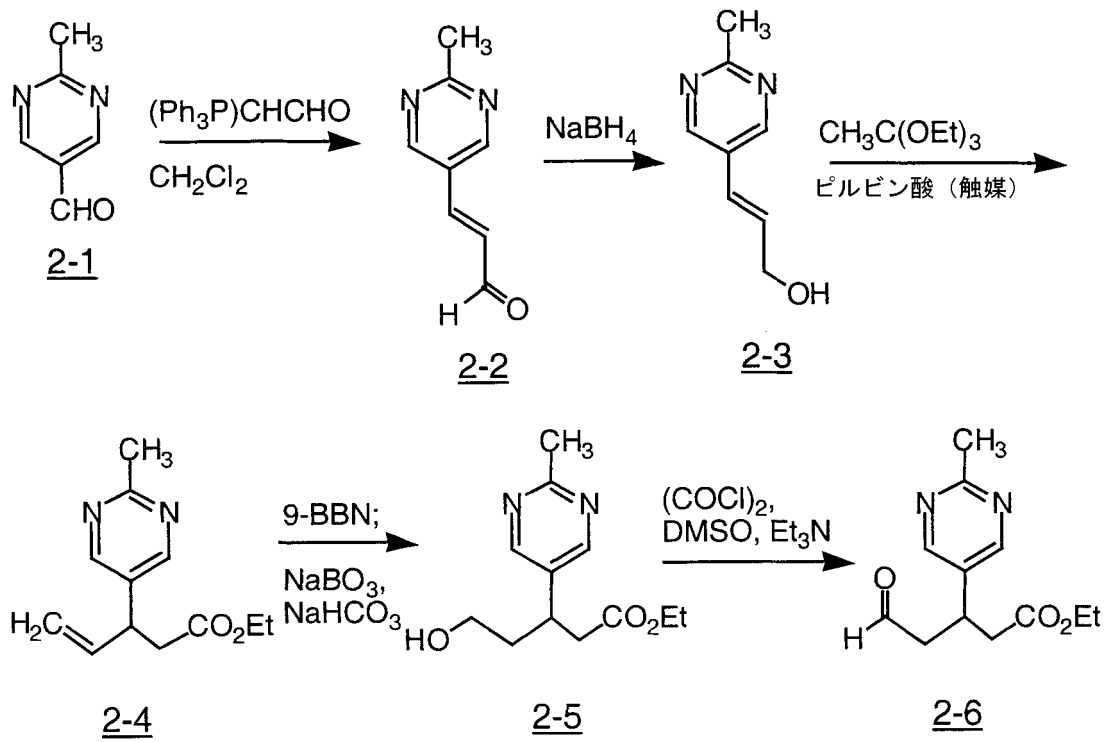
計算値 : 3 9 7 . 2 2 3 4

実測値 : 3 9 7 . 2 2 3 2

【 0 1 6 7 】

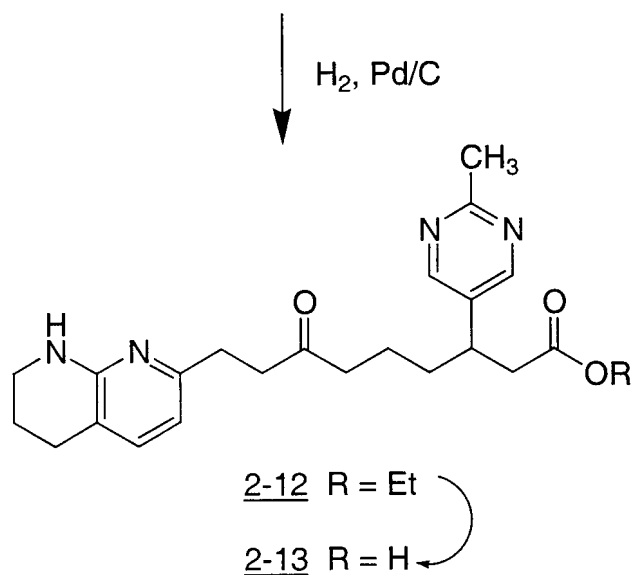
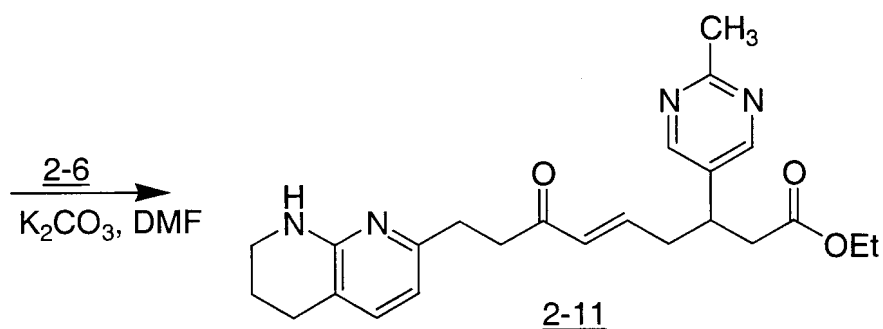
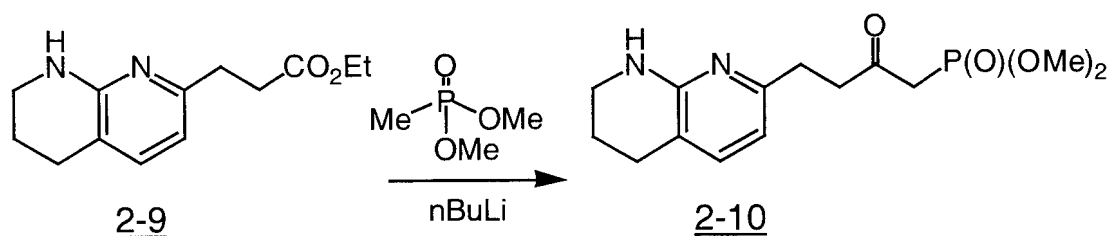
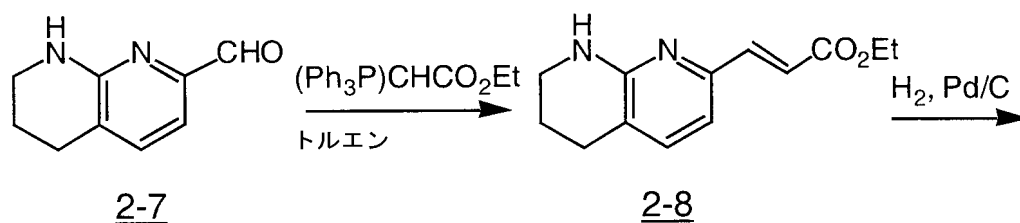
【化 2 8】

図式 2



10

20



【 0 1 6 8 】

実施例 3

3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 7 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 (2 - 13)

【 0 1 6 9 】

段階 A : 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - プロペナール (2 - 2)

4 - ホルミル - 2 - メチルピリミジン [2 - 1、2 g、16.4 mmol ; 製造については、Smith S. Q. et al., J. Heterocyclic Chem., 28: 1281 (1991)参照] の塩化メチレン (15 mL) 溶液に、(ホルミルメチレン)トリフェニルホスホラン (5.98 g、

19.6 mmol)を加えた。溶液を4時間加熱還流し、冷却して室温とし、溶媒を留去した。残留物について、シリカゲルでのクロマトグラフィー(30% EtOAc / クロロホルムから50% EtOAc / 50% クロロホルム / 5% メタノール)を行って、アルデヒド 2-2 を黄色固体として得た。

TLC $R_f = 0.39$ (70% クロロホルム / 25% EtOAc / 5% MeOH)

【0170】

【化29】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (d, 1H, $J=7$ Hz), 8.83 (s, 2H), 7.41 (d, 1H, $J=17$ Hz), 6.81 (dd, 1H, $J=6$ Hz, 15 Hz), 2.77 (s, 3H).

10

【0171】

段階B: 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - プロパ - 2 - エン - 1 - オール (2 - 3)

2-2 (0.5 g, 3.7 mmol) の MeOH (5 mL) および THF (15 mL) 懸濁液を -78 とし、それに水素化ホウ素ナトリウム (0.042 g, 1.11 mmol) を一気に加えた。5分後、冷却浴を外し、混合物を昇温させ、10分間攪拌した。濃 HCl (0.3 mL) を滴下し、混合物の容量を溶媒留去によって2 mLまで減らした。飽和 NaHCO_3 (10 mL) を加えた後、混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を MgSO_4 で脱水し、溶媒留去して、アルコール 2-3 を白色固体として得た。

20

TLC $R_f = 0.16$ (70% クロロホルム / 25% EtOAc / 5% MeOH)

【0172】

【化30】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 2H), 6.48 (m, 2H), 4.38 (d, 2H, $J=4$ Hz), 2.73 (s, 3H).

【0173】

段階C: 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - ペント - 4 - エン酸エチルエステル (2 - 4)

2-3 (0.49 g, 3.6 mmol)、プロピオン酸 (10 μL) およびオルトギ酸トリメチル (5 mL) の溶液を18時間加熱還流した。溶媒留去とトルエンからの留去1回によって、2-4 を褐色油状物として得た。

30

TLC $R_f = 0.725$ (シリカ、70 / 25 / 5 CHCl_3 / EtOAc / MeOH)

【0174】

【化31】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 2H), 5.98 (m, 1H), 5.16 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.86 (q, $J=7$ Hz, 1H), 2.7 (m, 5H), 1.29 (m, 3H).

40

【0175】

段階D: 5 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - ペンタン酸エチルエステル (2 - 5)

2-4 (422 mg, 1.92 mmol) の THF 溶液を攪拌しながら、それに9 - BBN (0.5 M / THF) 5.75 mLを加えた。18時間後、 NaBO_3 (2.35 g) および NaHCO_3 (2.42 g) の H_2O (10 mL) 中スラリーを加え、混合物を1時間高攪拌した。混合物を CHCl_3 で抽出し、プラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水した。溶媒留去後、残留物についてクロマトグラフィー(シリカゲル、3% EtOH / EtOAc)を行って、2-5 を透明油状物として得た。

TLC $R_f = 0.42$ (シリカ、10% EtOH / EtOAc)

50

【 0 1 7 6 】

【 化 3 2 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.65 (m, 5H), 2.01 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.17 (t, $J=7$ Hz, 3H).

【 0 1 7 7 】

段階 E : 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - ペンタン酸エチルエステル (2 - 6)

オキサリルクロライド (73 μL 、0.84 mmol) の CH_2Cl_2 溶液を - 78 とし、それに DMSO (80 μL 、1.0 mmol) を滴下した。ガス発生が終止した後、2 - 5 (100 mg、0.42 mmol) の CH_2Cl_2 溶液を加えた。30 分後、冷却浴を外し、 NEt_3 (290 μL 、2.1 mmol) を加えた。20 分後、反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濃縮して、2 - 6 を黄色油状物として得た。

TLC $R_f = 0.24$ (シリカ、70 / 20 / 10 CHCl_3 / EtOAc / MeOH)

【 0 1 7 8 】

【 化 3 3 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.71 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.88 to 2.50 (m, 5H), 1.18 (t, $J=7$ Hz, 3H).

【 0 1 7 9 】

段階 F : 3 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - アクリル酸エチルエステル (2 - 8)

5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - カルボアルデヒド (2 - 7、2 g、12.34 mmol) および (カルボエトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (4.3 g、12.34 mmol) のトルエン (60 mL) 溶液を 4 時間加熱還流し、室温で 12 時間撹拌した。溶媒留去後、残留物のクロマトグラフィーを行って (シリカゲル、50 % EtOAc / ヘキサン)、2 - 8 を黄色固体として得た。

TLC $R_f = 0.75$ (シリカ、70 % EtOAc / ヘキサン)

【 0 1 8 0 】

【 化 3 4 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J=15$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=15$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.24 (q, $J=7$ Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.74 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.30 (m, 3H).

【 0 1 8 1 】

段階 G : 3 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - プロピオン酸エチルエステル (2 - 9)

2 - 8 (1.4 g、6.03 mmol) および 10 % Pd / 炭素 (1 g) の EtOH (30 mL) 中混合物を、水素風船下に 18 時間撹拌した。濾過および溶媒留去によって、2 - 9 を白色固体として得た。

TLC $R_f = 0.39$ (シリカ、70 % EtOAc / ヘキサン)

【 0 1 8 2 】

【 化 3 5 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J=7$ Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 1.91 (t, $J=6$ Hz, 2H), 1.24 (m, 3H).

【 0 1 8 3 】

段階 H : [2 - オキソ - 4 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ブチル] - ホスホン酸ジメチルエステル (2 - 1 0)

メチルホスホン酸ジメチル (1 . 9 m L 、 1 7 . 0 8 m m o l) の T H F (2 0 m L) 溶液を - 7 8 で攪拌しながら、それに n - B u L i (1 0 . 9 4 m L 、 1 7 . 5 m m o l) を加えた。30分後、2 - 9 (1 g 、 4 . 2 7 m m o l) の T H F (5 m L) 溶液を加えた。1時間後、反応を飽和 NH_4Cl (1 0 m L) で停止し、昇温させて室温とした。混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水した。溶媒留去後、残留物についてクロマトグラフィーを行って (シリカゲル、70 / 25 / 5 CHCl_3 / EtOAc / MeOH)、2 - 1 0 を黄色油状物として得た。

10

T L C $R_f = 0.33$ (シリカ、70 / 20 / 10 CHCl_3 / EtOAc / MeOH)

【 0 1 8 4 】

【 化 3 6 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=7$ Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.77 (d, $J=12$, 6H), 3.38 (m, 2H), 3.15 (d, $J=23$, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.67 (t, $J=6$ Hz, 2H), 1.88 (m, 2H).

【 0 1 8 5 】

20

段階 I : 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 7 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノン - 5 - エン酸エチルエステル (2 - 1 1)

2 - 1 0 (1 0 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) および 2 - 6 (1 6 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l) の D M F (3 m L) 中混合物に、 K_2CO_3 (8 7 m g 、 0 . 6 3 m m o l) を加え、次に 50 まで加熱して 1 8 時間経過させた。溶媒留去後、残留物についてクロマトグラフィーを行って (シリカゲル、70 : 25 : 5 CHCl_3 / EtOAc / MeOH)、2 - 1 1 を透明油状物として得た。

T L C $R_f = 0.38$ (70 : 20 : 10 CHCl_3 / EtOAc / MeOH)

【 0 1 8 6 】

30

【 化 3 7 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.03 (d, $J=7$ Hz, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.34 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=15$ Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 2.90-2.54 (m, 13H), 1.88 (m, 4H), 1.18 (m, 3H).

【 0 1 8 7 】

段階 J : 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 7 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸エチルエステル (2 - 1 2)

2 - 1 1 (9 5 m g 、 0 . 2 2 m m o l) および 10 % P d / 炭素 (5 0 m g) の EtOH (3 m L) 中混合物を水素風船下に 2 時間攪拌した。濾過後、溶媒留去によって 2 - 1 2 を透明油状物として得た。

40

T L C $R_f = 0.40$ (70 : 20 : 10 CHCl_3 / EtOAc / MeOH)。

【 0 1 8 8 】

【 化 3 8 】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 2H), 7.04 (d, $J=7$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J=7$ Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.74 (m, 10H), 2.54 (m, 1H), 2.40 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.15 (t, $J=7$ Hz, 3H).

50

【 0 1 8 9 】

段階 K : 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 7 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 (2 - 1 3)
 2 - 1 2 (77 mg、0.18 mmol) の EtOH (2 mL) 溶液に、1 N NaOH (272 μ L、0.27 mmol) を加えた。2 時間攪拌後、溶媒を留去し、残留物についてクロマトグラフィーを行って (シリカゲル、25 : 10 : 1 : 1 から 15 : 10 : 1 : 1 EtOAc / EtOH / H₂O / NH₄OH)、2 - 1 3 を白色固体として得た。
 TLC R_f = 0.29 (12 : 10 : 1 : 1 EtOAc / EtOH / H₂O / NH₄OH)

【 0 1 9 0 】

10

【 化 3 9 】

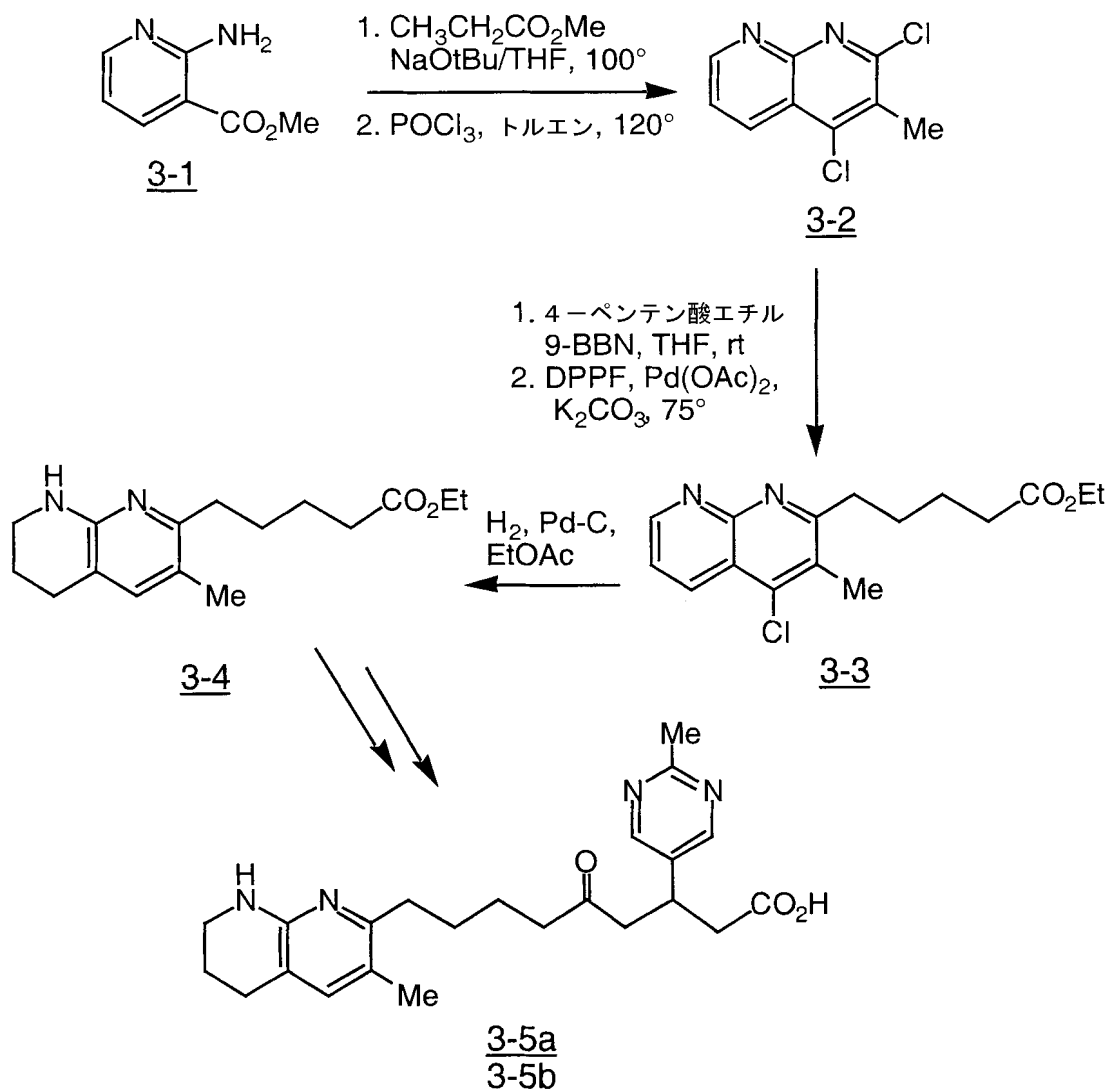
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (s, 2H) 7.32 (d, J=7 Hz, 1H), 6.46 (d, J=7Hz, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.64 (m, 4H), 1.83 (m, 2H) 1.75 (m, 1H), 1.61(m, 1H), 1.46 (m, 2H).

【 0 1 9 1 】

【 化 4 0 】

図式 3

20



30

40

50

【 0 1 9 2 】

実施例 4 および 5

3 (R) および 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 (3 - 5 a および 3 - 5 b)

【 0 1 9 3 】

段階 A : 2 , 4 - ジクロロ - 3 - メチルナフチリジン (3 - 2)

2 - アミノニコチン酸メチル 3 - 1 (13 . 0 g、86 mmol) およびプロピオン酸メチル (200 mL) の脱水 THF (200 mL) 溶液に、ナトリウム *tert* - ブトキシド (20 . 5 g、214 mmol) を室温で徐々に加えた。室温で 40 分間攪拌後、100 で 4 時間還流させた。反応混合物を冷却し、濃縮した。残留物を H₂O 200 mL で処理し、3 N HCl で中和して pH = 7 ~ 8 とした。残留固体を濾取し、減圧下に乾燥した。それをオキシ塩化リン (60 mL) で処理し、120 で 3 時間還流し、濃縮した。残留物を氷 - H₂O 200 mL で希釈し、Na₂CO₃ で処理して pH > 10 とした。濾過後、所望の生成物 3 - 2 を黄色固体として得た。

10

【 0 1 9 4 】

【 化 4 1 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (dd, J=4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 4.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H).

20

【 0 1 9 5 】

段階 B : 5 - (4 - クロロ - 3 - メチル - [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) ペンタン酸エチル (3 - 3)

4 - ペンテン酸エチル (2 . 5 g、20 mmol) の THF (60 mL) 溶液に、9 - BBN (0 . 5 M THF 溶液 47 mL、23 mmol) を室温で徐々に加えた。10 時間攪拌後、それを Pd (OAc)₂ (0 . 4 g、2 . 0 mmol)、1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン (DPPF) (1 . 1 g、20 mmol)、K₂CO₃ (粉末、8 . 1 g、58 mmol)、2 , 4 - ジクロロ - 3 - メチル - ナフチリジン (3 - 2) (3 . 6 g、20 mmol) および DMF (50 mL) で処理した。反応混合物をアルゴンで 5 分間バージし、75 で 24 時間還流した。それを冷却して室温とし、エタノールアミン 10 mL で処理し、30 分間攪拌した。混合物を H₂O 400 mL で希釈し、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水した。溶媒除去後、残留物について、EtOAc / ヘキサン (1 : 1) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによる精製を行って、所望の生成物 3 - 3 を液体として得た。

30

【 0 1 9 6 】

【 化 4 2 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (dd, J=4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.0, 4.4 Hz, 1H), 4.13 (q, J=7.2, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.60 (s, 3H). 2.40 (m, 2H), 1.96 (m, 3H), 1.82 (m, 3H). 1.25 (t, J=7.2, 3H).

40

【 0 1 9 7 】

段階 C : 5 - (3 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] - ナフチリジン - 2 - イル) ペンタン酸エチル (3 - 4)

ナフチリジン 3 - 3 (1 . 2 g) の EtOAc (100 mL) 溶液をアルゴンで脱気し、10 % Pd / 炭素 (300 mg、湿状態、50 % 水) を加え、混合物を風船を用いて水素ガス雰囲気下に置いた。16 時間後、混合物に追加の触媒 (300 mg) を加え、さらに 6 時間攪拌した。混合物をセライト濾過し、溶媒を除去してガム状物を得た。それを EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、

50

溶媒留去して 3 - 4 を得た。

低分解能質量スペクトラム [M + H] 実測値 277.2。

【 0 1 9 8 】

段階 D : 3 (R) および 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 (3 - 5 a および 3 - 5 b)

1 - 5 の 1 - 1 1 a および 1 - 1 1 b への変換について図式 1 に示した手順に従って、3 - 5 a および 3 - 5 b をいずれも分割された (R) - エナンチオマーおよび (S) - エナンチオマーとして 3 - 4 から製造し、それらはそれぞれ固体であった。エナンチオマーの分割は、1 - 8 に相当するケトジエステル中間体のキラルクロマトグラフィーによって行った。

10

【 0 1 9 9 】

【 化 4 3 】

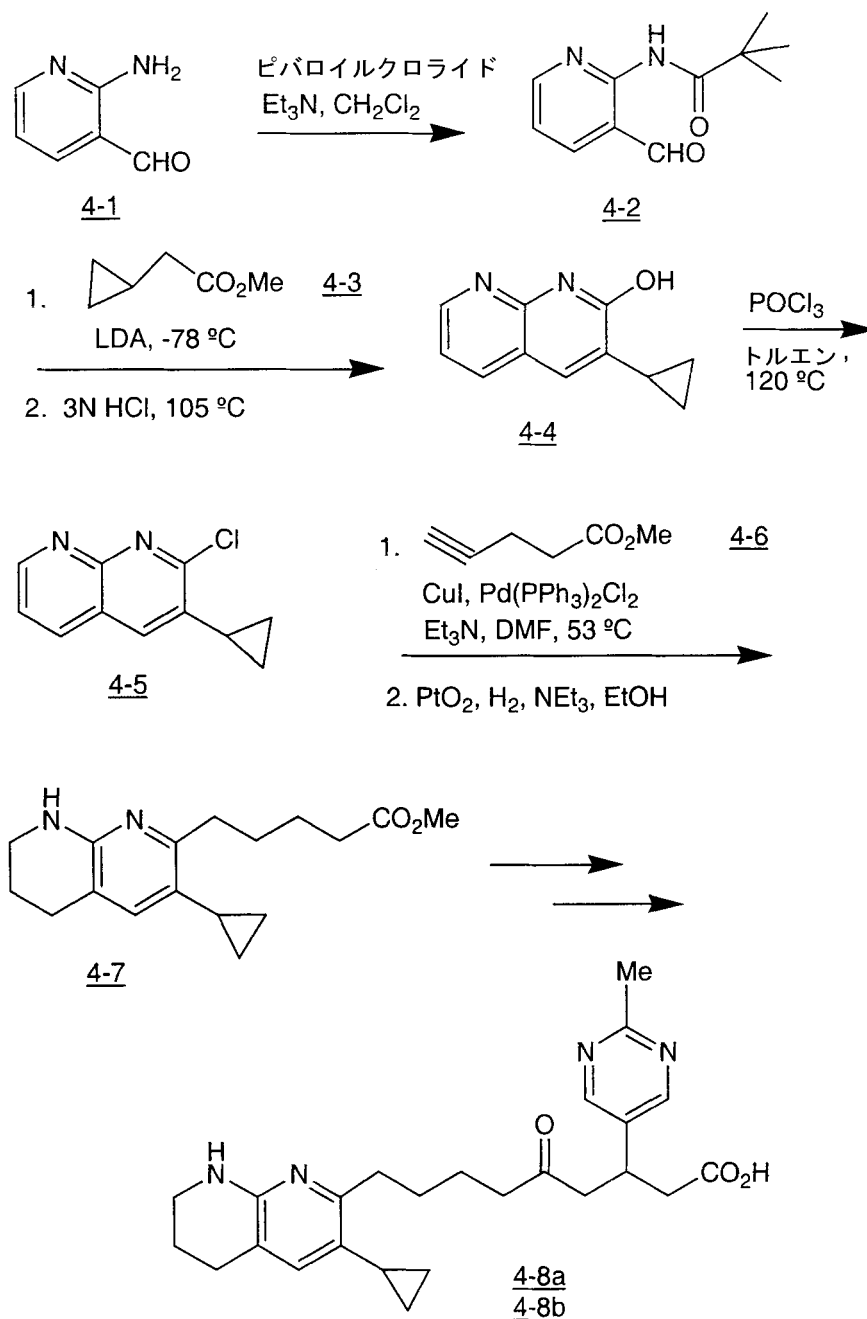
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.53-3.21

(m, 4H), 2.90-2.63 (m, 8H), 2.59 (s, 3 H). 2.13 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.57 (m, 4 H).

【 0 2 0 0 】

【化 4 4】

図式 4



10

20

30

【0201】

実施例 6

3 (R) および 3 (S) - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (3 - シクロプロピル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 (4 - 8 a および 4 - 8 b)

【0202】

段階 A : N - (3 - ホルミル - ピリジン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - プロピオンアミド (4 - 2)

2 - アミノ - 3 - ホルミルピリジン 1 - 3 (図式 1 に示した製造、50 g、409 mmol) の脱水 CH_2Cl_2 (700 mL) 溶液を冷却し (0)、それに Et_3N (80 mL、532 mmol) を一気に加え、トリメチルアセチル (ピバロイル) クロライド (

40

50

65 mL、491 mmol) の CH_2Cl_2 (50 mL) 溶液を40分間かけて徐々に加えた。反応混合物を30分間攪拌し、濃縮してシロップ状とし、水200 mLを加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濃縮して、所望の生成物 4-2 を固体として得た。

【0203】

【化45】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.85 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.20 (q, 1H), 1.30 (s, 9H).

10

【0204】

段階B: 3-シクロプロピル-[1,8]ナフチリジン-2-オール(4-4)

LDA (2.0 M、251 mmol) の THF (600 mL) 溶液を冷却し、それにエステル 4-3 (シクロプロピル酢酸とメタノール性 HCl 溶液から製造、15 g、131 mmol) を30分間かけて徐々に加えた。アルデヒド 4-2 (22.5 g、109 mmol) の THF (40 mL) 溶液を加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、1時間かけて昇温して室温とし、 NH_4Cl (飽和) 200 mL で反応停止した。混合物を酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濃縮して粘稠残留物を得た。それを次に3N HCl 200 mL に溶かした。混合物を105℃で24時間還流させた。濃縮後、残留物を氷-水500 mL に投入し、 K_2CO_3 で徐々に反応停止して(pH=9)、所望の生成物 4-4 として固体を得た。それを濾過し、真空乾燥した。

20

【0205】

【化46】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.45 (q, 1H), 7.99 (q, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (q, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.78 (m, 2H).

【0206】

段階C: 2-クロロ-3-シクロプロピル-[1,8]ナフチリジン(4-5)

ナフチリジン 4-4 (14 g、77 mmol) および POCl_3 100 mL および DMF 0.1 mL の混合物を120℃で3時間還流し、濃縮した。残留物を氷-水300 mL および固体 K_2CO_3 で処理して pH=9 とした。混合物を酢酸エチルで抽出し(3回)、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水した。溶媒除去後、所望の化合物 4-5 を黄色様固体として得た。

30

【0207】

【化47】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.00 (q, 1H), 8.10 (q, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (q, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.82 (m, 2H).

40

【0208】

段階D: 5-(3-シクロプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-2-イル)-ペンタン酸メチルエステル(4-7)

ナフチリジン 4-5 (15.8 g、77.2 mmol)、エステル 4-6 (4-ペンタン酸およびメタノール性 HCl 溶液から製造、11.3 g、100.4 mmol)、 CuI (0.7 g、3.9 mmol)、 Et_3N 100 mL および DMF 100 mL の混合物をアルゴンで10分間緩やかに脱気した。次に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ を一気に加えた。反応混合物を53℃で20時間加熱し、冷却して室温とし、水500 mL および NaHCO_3 (飽和) 100 mL で反応停止した。水系混合物を酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で脱水した。溶媒除去後、残留

50

物についてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製を行って（30分間かけてEtOAc/ヘキサン=1/4から100%EtOAc）油状物を得た。それを次にTHF 150 mLおよびEtOH 50 mLに溶かした。Et₃N（15 mL、104 mmol）およびPtO₂（0.7 g）を加えた。混合物を中等度の減圧下に脱気し、風船水素化条件下に6時間置いた。それを次に濾過し、濃縮して、所望の生成物4-7を油状物として得た。

【0209】

【化48】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.80 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.78 (m, 5H), 0.86 (m, 2H), 0.50 (m, 2H).

10

【0210】

段階E: 3(R)および3(S)-(2-メチルピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(3-シクロプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸(4-8aおよび4-8b)

1-5の1-11aおよび1-11bへの変換について図式1に示した手順に従って、4-8aおよび4-8bをそれぞれ固体として4-7から製造した。エナンチオマーの分割は、1-8に相当するケトジエステル中間体のキラルクロマトグラフィーによって行った。

20

【0211】

【化49】

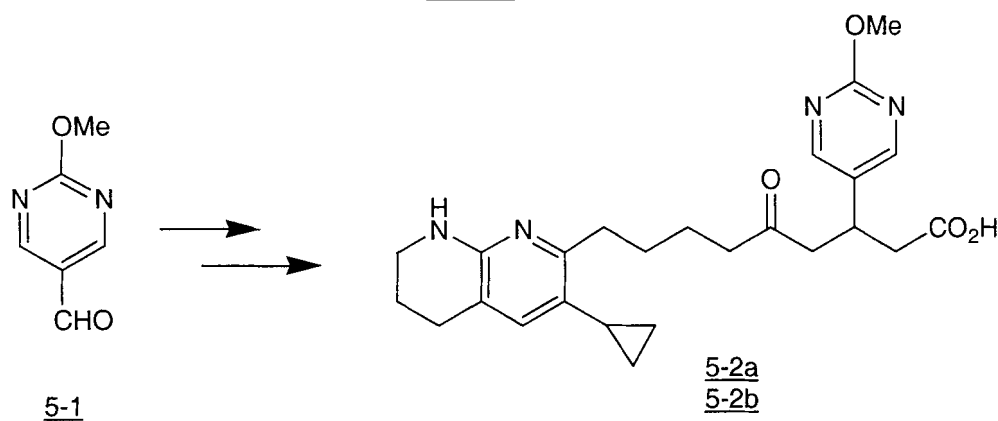
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.65 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.40 (t, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.90-2.40 (m, 14H), 1.95-1.60 (m, 5H), 0.94 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).

【0212】

【化50】

30

図式5



40

【0213】

実施例7

3(R)および3(S)-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(3-シクロプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸(5-2aおよび5-2b)

5-ホルミル-2-メトキシピリミジン5-1(製造については、米国特許55525

50

46号およびJ. Heterocyclic Chem., 28, 1281, 1991参照)を原料として用いた以外、図式1および4に示した手順に従って、5-2aおよび5-2bを製造し、固体として得た。エナンチオマーの分割は、1-8に相当するケトジエステル中間体のキラルクロマトグラフィーによって行った。

【0214】

【化51】

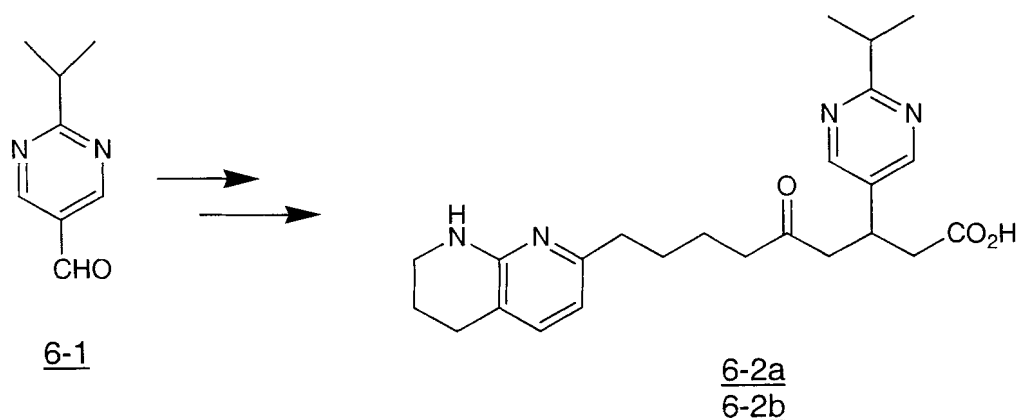
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.41 (t, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.83-2.46 (m, 10H), 1.95-1.60 (m, 6H), 0.94 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).

10

【0215】

【化52】

図式6



20

【0216】

実施例8および9

3(R)および3(S)-(2-イソプロピル-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸(6-2aおよび6-2b)

1-11aおよび1-11bの製造について図式1に示したものと同一方法を用いて、2-イソプロピル-5-ホルミルピリミジン(6-1) (製造については、J. Heterocyclic Chem., 1991, 28, 1281参照)からエナンチオマーである6-2aおよび6-2bを得た。エナンチオマーの分割は、1-8に相当するケトジエステル中間体のキラルクロマトグラフィーによって行った。

30

【0217】

【化53】

^1H NMR (400 MHz, CH_3OD): δ 8.65 (s, 2H), 7.40 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.47 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 3.70 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.76 (m, 4H), 2.59 (m, 8H), 1.91 (m, 2H), 1.59 (m, 3H), 1.30 (d, 6H).

40

低分解能質量スペクトラム

計算値: 424.6;

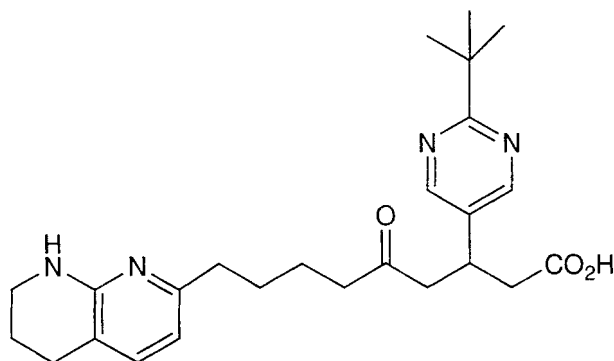
実測値 ($M+1$): 425.3

【0218】

50

【化 5 4】

図式 7



7-2a
7-2b

10

【 0 2 1 9 】

実施例 10 および 11

3 (R) および 3 (S) - (2 - tert - ブチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 (7 - 2 a および 7 - 2 b) 20

1 - 11 a および 1 - 11 b の製造について図式 1 に示したものと同一方法を用いて、2 - tert - ブチル - 5 - ホルミルピリミジン (製造については、J. Heterocyclic Chem., 1991, 28, 1281 参照) からエナンチオマーである 7 - 2 a および 7 - 2 b を得た。エナンチオマーの分割は、1 - 8 に相当するケトジエステル中間体のキラルクロマトグラフィーによって行った。

【 0 2 2 0 】

【化 5 5】

^1H NMR (400 MHz, CH_3OD) δ 8.63 (s, 2H), 7.40 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.47 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 3.70 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.59 (m, 8H), 1.91 (m, 2H), 1.59 (m, 3H), 1.36 (s, 9H). 30

低分解能質量スペクトラム

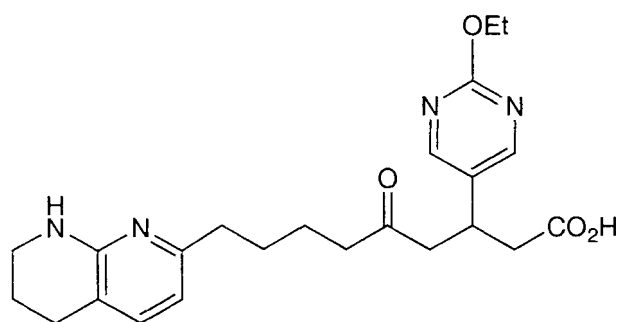
計算値 : 438.6 ;

実測値 ($M + 1$) : 439.3

【 0 2 2 1 】

【化 5 6】

図式 8



8-2a
8-2b

10

【0 2 2 2】

実施例 1 2 および 1 3

3 (R) および 3 (S) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 (8 - 2 a および 8 - 2 b)

1 - 1 1 a および 1 - 1 1 b の製造について図式 1 に示したものと同一方法を用いて、5 - ホルミル - 2 - エトキシピリミジン (製造については、米国特許 5 5 5 2 5 4 6 号および J. Heterocyclic Chem., 1991, 28, 1281 参照) からエナンチオマーである 8 - 2 a および 8 - 2 b を得た。エナンチオマーの分割は、1 - 8 に相当するケトジエステル中間体のキラルクロマトグラフィーによって行った。

20

【0 2 2 3】

【化 5 7】

^1H NMR (400 MHz, CH_3OD): δ 8.48 (s, 2H), 7.40 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.47(d,1H, $J=7\text{Hz}$), 4.37 (q, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.50 (m, 7H) 1.94 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.37 (t, 3H).

30

低分解能質量スペクトラム

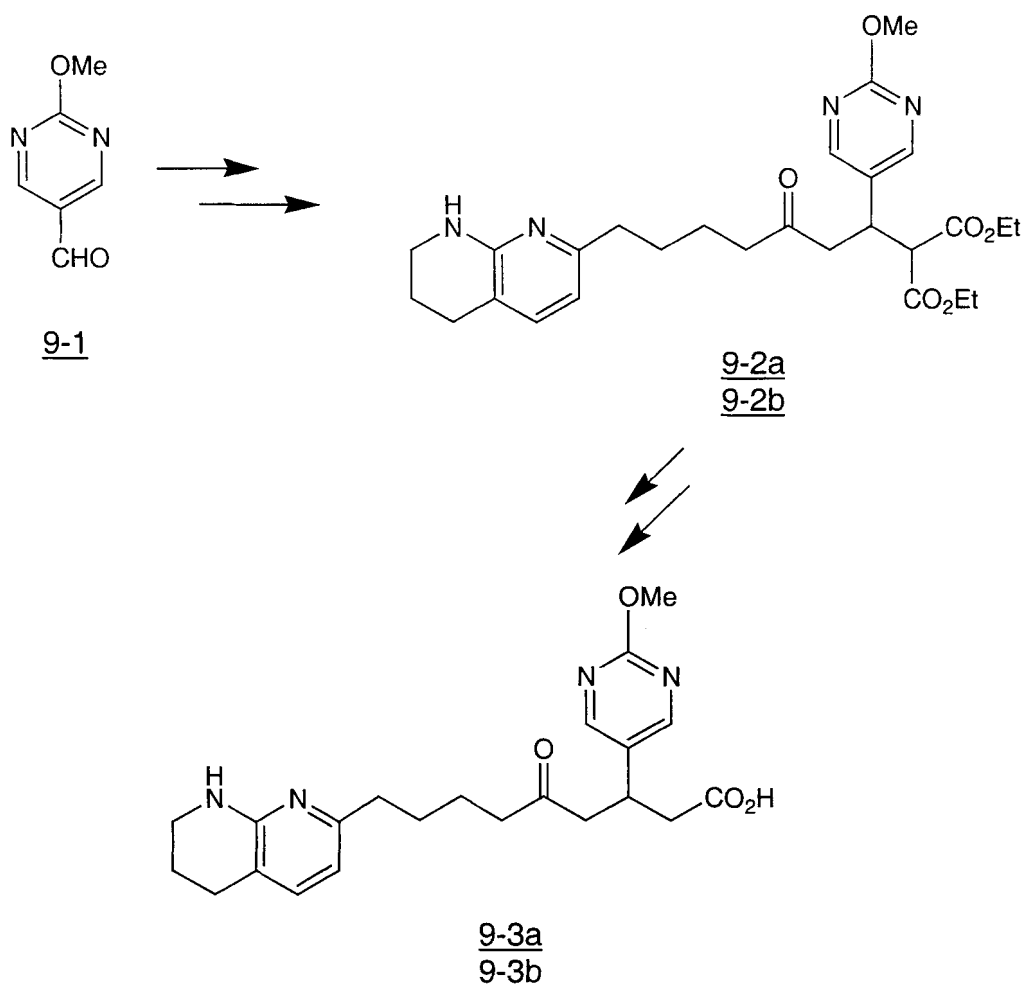
計算値 : 4 2 6 . 5 ;

実測値 (M + 1) : 4 2 7 . 0

【0 2 2 4】

【化 5 8】

図式 9



10

20

30

40

【0225】

実施例 13 および 14

3(R) および 3(S) - (2-メトキシ-ピリミジン-5-イル) - 5-オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ[1, 8]ナフチリジン-2-イル) - ノナン酸 (**9-3a** および **9-3b**)

図式 1 に従って、2-メトキシ-ピリミジン-5-カルボキシアリド (**9-1**) (Gupton, J. T.; Gall, J. E.; Riesinger, S. W.; Smith, S. Q.; Bevirt, K. M.; Sikorski, J. A.; Dahl, M. L.; Arnold, Z., J. Heterocyclic Chem. 1991, 28, 1281 参照) をケトジエステル **9-2** に変換した。ラセミ体のケトジエステル **9-2** のエナンチオマーの分割を、HPLC (キラセル AD; 50 × 500 mm カラム; 流量 80.0 mL / 分 で 60 分間かけて 70 / 20 イソプロパノール / ヘキサン / 0.1% ジエチルアミン) に よって行って、2 種類のエナンチオマー ($R_T = 20 \sim 29$ 分 および 32 ~ 40 分) を得た。図式 1 に従ったジエステル **9-2a** および **9-2b** のモノ加水分解、脱炭酸および加水分解によって、酸 **9-3a** および **9-3b** を得た。

TLC $R_f = 0.1$ (15 : 15 : 0.5 EtOAc / EtOH / NH_4OH 水溶液)

【0226】

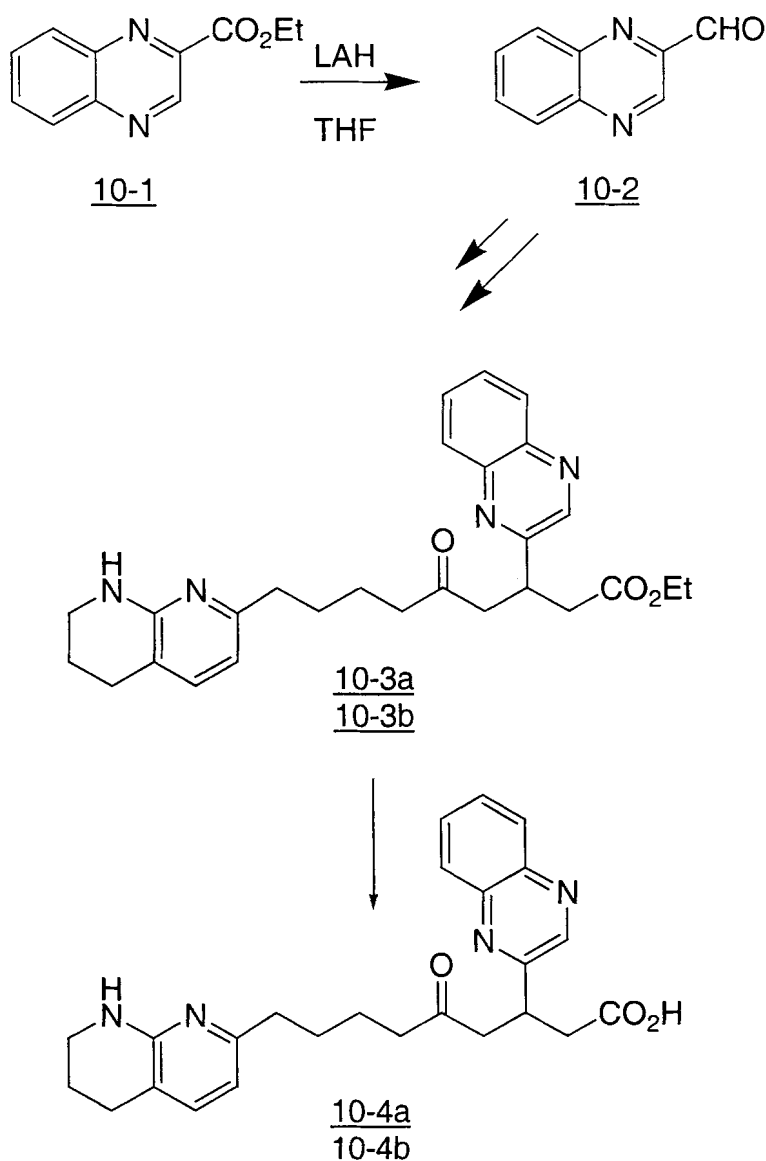
【化 5 9】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.50 (s, 2H), 7.41 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.76 (m, 3H), 2.50 (m, 6H), 1.96 (m, 2H), 1.62 (m, 4H) ppm.

【 0 2 2 7 】

【化 6 0】

図式 10



【 0 2 2 8 】

実施例 15

3(R)および3(S)-(キノキサリン-2-イル)-5-オキソ-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ[1,8]ナフチリジン-2-イル)-ノナン酸(10-3aおよび10-3b)

【 0 2 2 9 】

段階 A: 2-キノキサリンカルボキシアリデヒド(10-2)

10

20

30

40

50

2 - キノキザリンカルボン酸エチル (1 0 - 1) (2 . 3 4 g 、 1 1 . 6 m m o l) のテトラヒドロフラン (2 2 m L) 溶液を冷却して - 7 8 ° とした。この溶液に、水素化リチウムアルミニウムの 1 . 0 M T H F 溶液 (5 . 8 0 m L 、 5 . 8 0 m m o l) を 6 分間かけて加えた。3 0 分後、氷酢酸 (1 . 3 0 m L 、 2 2 . 7 1 m m o l) で反応停止した。反応混合物を昇温させて室温とし、水 (1 4 m L) で希釈した。水を酢酸エチルで 5 回抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水した (Na_2SO_4)。溶媒を減圧下に除去した。分取遠心 T L C (SiO_2 、 5 m m 、 CH_2Cl_2) によって、固体 1 0 - 2 (8 7 4 m g) を得た。

【 0 2 3 0 】

【 化 6 1 】

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10.30 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.28-8.21 (m, 2H), 7.98-

7.89 (m, 2H).

FABLRMS m/e 159 ($\text{M}^+\text{+H}$, $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_6 = 159$)

【 0 2 3 1 】

段階 B : 3 (R) および 3 (S) - (キノキザリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸エチルエステル (1 0 - 3 a および 1 0 - 3 b)

エナンチオマーの分割をこの段階でのキラルクロマトグラフィーによって行った以外、1 - 1 0 a および 1 - 1 0 b の製造について図式 1 に示したものと同一方法を用いて、2 - キノキザリンカルボキシアルデヒド (1 0 - 2) から化合物 1 0 - 3 a および 1 0 - 3 b を得た。キラルパック A S カラムを用い、7 . 0 m L / 分で (0 . 4 % ジエチルアミン含有ヘキサン / MeOH / EtOH 7 0 : 1 5 : 1 5) による溶離を行って、エナンチオマー 1 0 - 3 a (先に溶出した異性体) および 1 0 - 3 b を分離した。

20

【 0 2 3 2 】

【 化 6 2 】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.87 (s, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.26 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 4.84 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 3H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.24 (dd, 1H, $J = 17.8, 8.6$ Hz), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H, $J = 16.2, 6.3$ Hz), 2.67 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 2.47 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.41-2.38 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.14 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz).

30

【 0 2 3 3 】

段階 C : 3 (R) および 3 (S) - (キノキザリン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 (1 0 - 4 a および 1 0 - 4 b)

【 0 2 3 4 】

【 化 6 3 】

40

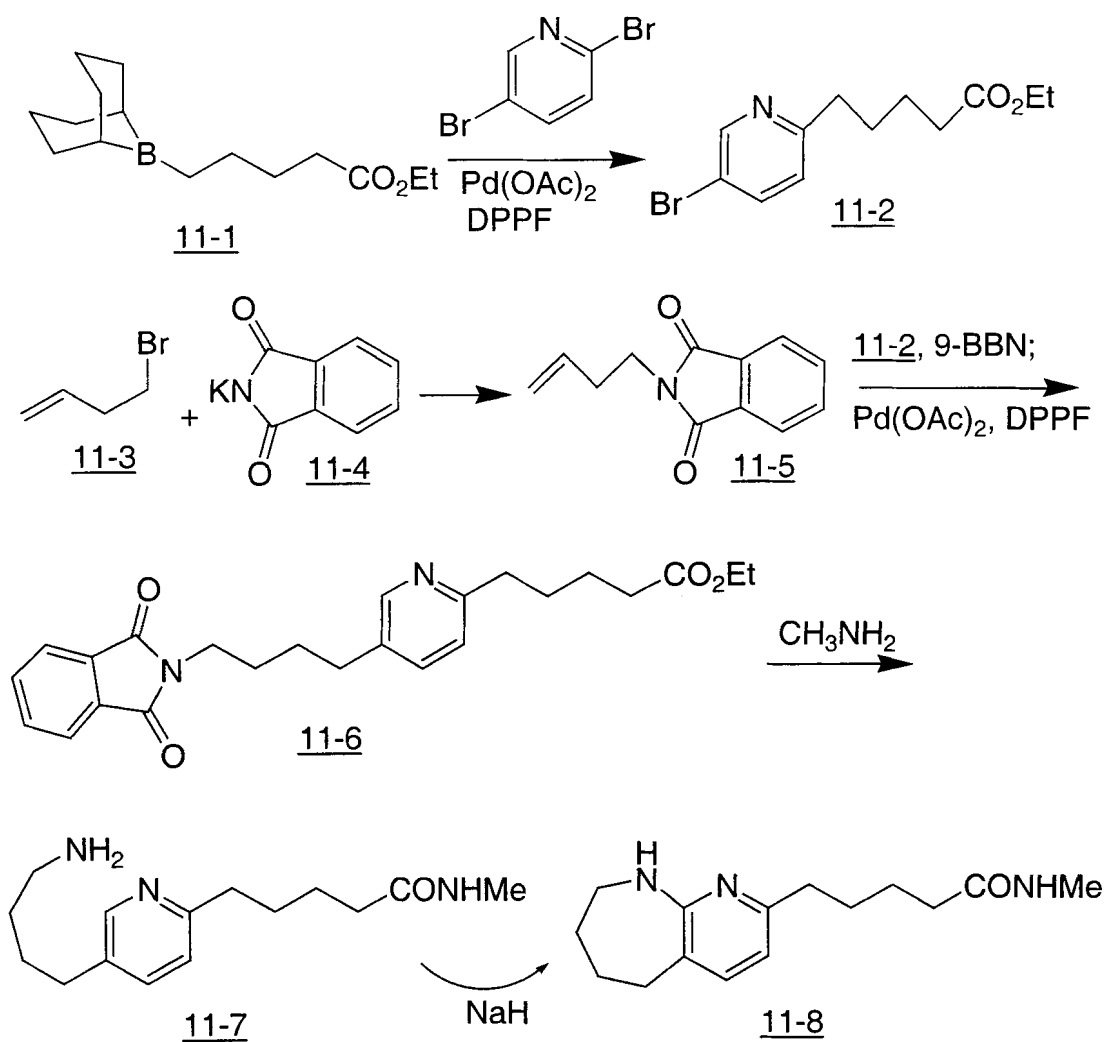
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10.93 (br s, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, $J = 7.1$ Hz), 6.24 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.44 (t, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.31 (dd, 1H, $J = 16.0$ Hz, 8.2 Hz), 3.01 (dd, 1H, $J = 16.1, 3.2$ Hz), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 5H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.25 (s, 1H).

FABLRMS m/e 433 ($\text{M}^+\text{+H}$, $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3 = 433$).

【 0 2 3 5 】

【化 6 4】

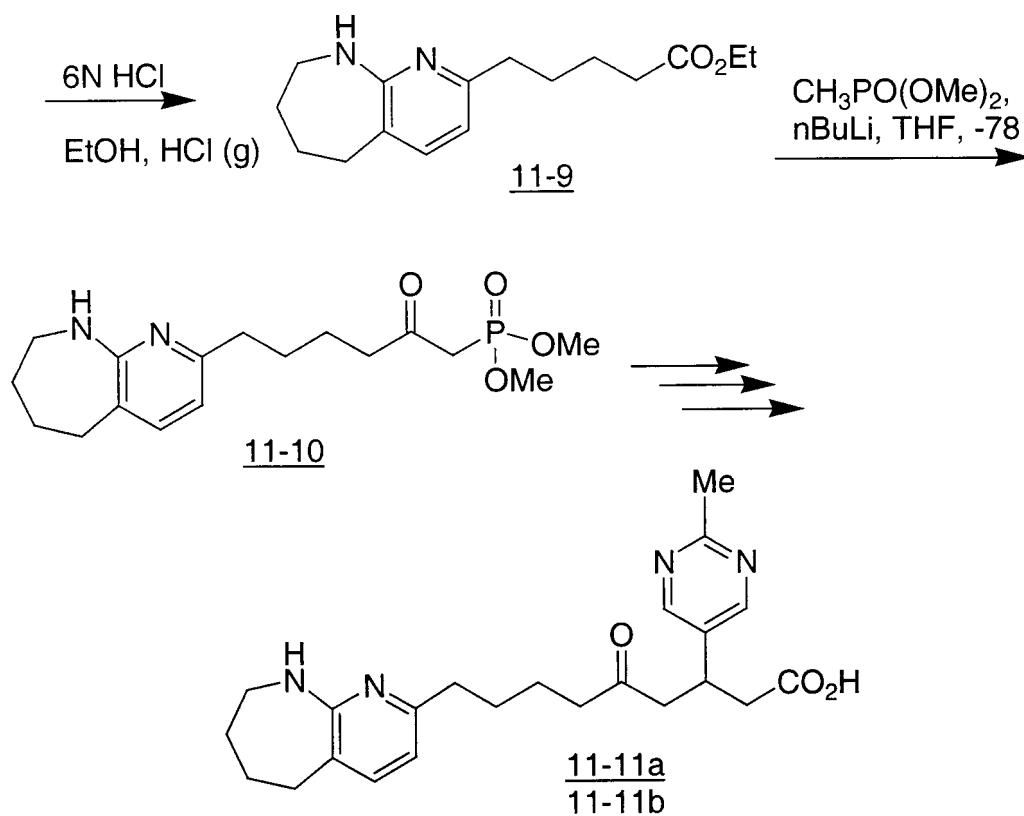
図式 1 1



10

20

30



10

20

【 0 2 3 6 】

実施例 1 6

3 (R) および 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸 (11 - 11 a および 11 - 11 b)

【 0 2 3 7 】

段階 A : 5 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - ペンタン酸エチルエステル (11 - 2)

30

エチル - 1 - ペンテン酸 (10 g 、 78 mmol) の脱気 THF (80 mL) 溶液を 0 で攪拌しながら、それに 9 - BBN (0.5 M THF 溶液 187 mL 、 94 mmol) を滴下し、混合物を室温で 18 時間攪拌して 11 - 1 を得た。K₂CO₃ (18.4 g 、 133 mmol) および 2 , 5 - ジブロモピリジン (18.5 g 、 78 mmol) を加え、次に予め混合して熟成させておいた (70 で 30 分間) Pd (OAc)₂ (2.0 g 、 8.9 mmol) および DPPF (5.4 g 、 9.8 mmol) の脱気 DMF (80 mL) 懸濁液を加えた。得られた混合物を 70 で 18 時間攪拌し、冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濃縮した。残留物の THF (400 mL) 溶液を攪拌しながら、それに水 (150 mL) および NaHCO₃ (33

40

g) を加え、10 分後、NaBO₃ · H₂O (48 g) を加えた。30 分間高攪拌した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濃縮して油状物とした。残留物についてシリカゲルでのクロマトグラフィーを行って (10 から 20 % EtOAc / ヘキサン) 、11 - 2 を無色油状物として得た。

TLC R_f = 0.75 (シリカ、40 % EtOAc / ヘキサン)

【 0 2 3 8 】

【化 6 5】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.57 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.05 (d, 1H, $J=8$ Hz), 4.15 (q, 2H, $J=6$ Hz), 2.77 (t, 2H, $J=7$ Hz), 2.34 (t, 2H, $J=7$ Hz), 1.7 (m, 4H), 1.26 (t, 3H, $J=6$ Hz).

【0 2 3 9】

段階 B : 2 - ブト - 3 - エニル - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (1 1 - 5)
4 - プロモ - 1 - プテン (1 1 - 3、2 0 g、1 4 8 m m o l) の D M F (1 5 0 m L) 溶液を攪拌しながら、それにカリウムフタルイミド (1 1 - 4、2 5 g、1 3 3 m m o l) を加え、混合物を 7 0 で 1 8 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物をエーテルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、M g S O ₄ で脱水し、濃縮して、1 1 - 5 を白色固体として得た。

10

【0 2 4 0】

【化 6 6】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 5.08 (m, 2H), 3.77 (t, 2H, $J=7$ Hz), 2.44 (m, 2H).

【0 2 4 1】

段階 C : 5 - { 5 - [4 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ブチル] - ピリジン - 2 - イル } - ペンタン酸エチルエステル (1 1 - 6)
1 1 - 5 (4 . 2 3 g、2 1 m m o l) の脱気 T H F (2 0 m L) 溶液を 0 で攪拌しながら、それに 9 - B B N (0 . 5 M T H F 溶液 5 0 . 4 m L、2 5 . 2 m m o l) を滴下し、混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。K ₂ C O ₃ (5 . 0 g、3 5 . 8 m m o l) および 1 1 - 2 (5 . 0 g、1 7 . 4 m m o l) を加え、次に予め混合して熟成させておいた (7 0 で 3 0 分間) P d (O A c) ₂ (0 . 5 4 g、2 . 4 m m o l) および D P P F (1 . 4 5 g、2 . 6 m m o l) の脱気 D M F (2 0 m L) 懸濁液を加えた。得られた混合物を 7 0 で 1 8 時間攪拌し、冷却し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、M g S O ₄ で脱水し、濃縮した。残留物の T H F (2 0 0 m L) 溶液を攪拌しながら、それに水 (7 5 m L) および N a H C O ₃ (1 6 . 5 g) を加え、1 0 分後、N a B O ₃ · H ₂ O (2 4 g) を加えた。3 0 分間高攪拌した後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、M g S O ₄ で脱水し、濃縮して油状物とした。残留物についてシリカゲルでのクロマトグラフィーを行って (2 0 から 4 0 % E t O A c / ヘキサン)、1 1 - 6 を黄色固体として得た。

20

30

T L C R _f = 0 . 3 1 (シリカ、5 0 % E t O A c / ヘキサン)

【0 2 4 2】

【化 6 7】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.37 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.12 (q, 2H, $J=7$ Hz), 3.71 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, $J=7$ Hz), 2.61 (t, 2H, $J=7$ Hz), 2.33 (t, 2H, $J=7$ Hz), 1.64 (m, 8H), 1.23 (t, 3H, $J=6$ Hz).

40

【0 2 4 3】

段階 D : 5 - [5 - (4 - アミノ - ブチル) - ピリジン - 2 - イル] - ペンタン酸メチルアミド (1 1 - 7)

封管中の 1 1 - 6 (4 5 g、1 1 0 m m o l) およびメチルアミンの飽和メタノール溶液 (3 0 0 m L) の混合物を 7 0 で 1 2 時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮して油状物を得た。残留物について、シリカゲルでのクロマトグラフィーを行って (1 0 : 1 0 : 1 : 1 E t O A c / E t O H / N H ₄ O H / H ₂ O)、1 1 - 7 を黄色油状物として得

50

た。

T L C $R_f = 0.16$ (シリカ、10 : 10 : 1 : 1 EtOAc / EtOH / NH₄OH / H₂O)

【0244】

【化68】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 2.74 (m, 7H), 2.59 (t, 2H, J=6 Hz), 2.21 (t, 2H, J=6 Hz), 1.69 (m, 6H), 1.48 (m, 2H).

【0245】

10

段階E : 5 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2, 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ペンタン酸メチルアミド (11 - 8)

11 - 7 (24 g、91.2 mmol) および NaH (60 重量%の鉱油中分散品 10.9 g、273 mmol) のキシレン (500 mL) 中混合物をアルゴンで30分間パージし、72時間加熱還流した。混合物を冷却し、エタノールで反応停止し、10%炭酸カリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で脱水し、濃縮して油状物を得た。残留物についてシリカゲルでのクロマトグラフィーを行って (70 : 25 : 5 CHCl₃ / EtOAc / MeOH / H₂O)、11 - 8を白色固体として得た。

T L C $R_f = 0.15$ (シリカ、70 : 25 : 5 CHCl₃ / EtOAc / MeOH)

20

【0246】

【化69】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, 1H, J=7Hz), 6.53 (d, 1H, J=7Hz), 5.43 (br s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.79 (d, 3H, J=5Hz), 2.63 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.68 (m, 6Hz).

【0247】

30

段階F : 5 - (6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2, 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ペンタン酸エチルエステル (11 - 9)

封入管中の11 - 8 (3 g、11.5 mmol) および 6 M HCl (100 mL) の混合物を70℃で12時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮して油状物を得た。残留物をエタノール (50 mL) から2回共沸させ、4 M HClのエタノール溶液 (100 mL) に溶かし、70℃で1時間加熱した。混合物を冷却し、濃縮して油状物を得た。残留物を酢酸エチルで希釈し、10%炭酸カリウムおよびブラインで洗浄し、MgSO₄で脱水し、濃縮して11 - 9を褐色油状物として得た。

【0248】

【化70】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.22 (d, 1H, J=7Hz), 6.53 (d, 1H, J=7 Hz), 4.63 (br s, 1H), 4.11 (q, 2H, J=7Hz), 3.12 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, J=6Hz), 2.33 (t, 2H, J=6Hz), 1.70 (m, 2H), 1.63 (m, 6H), 1.27 (t, 3H, J=7Hz).

40

【0249】

段階G : 3 (R) および 3 (S) - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2, 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸 (11 - 11 a および 11 - 11 b)

1 - 5の1 - 11 a および 1 - 11 b への変換のための手順を用い、11 - 9を11 - 10を経由して11 - 11 a および 11 - 11 b に変換した。エナンチオマーの分割は、流量 250 mL / 分で 70% A / 30% B (A = 2 - プロパノール ; B = 0.1% ジエチ

50

ルアミンのヘキサン溶液)を用いて、キラルセルADカラム(10cm×50cm)での1-8に相当するケトジエステル中間体のキラルクロマトグラフィーによって行った。

TLC $R_f = 0.21$ (シリカ、10:10:1:1 EtOAc/EtOH/NH₄OH/H₂O)

【0250】

【化71】

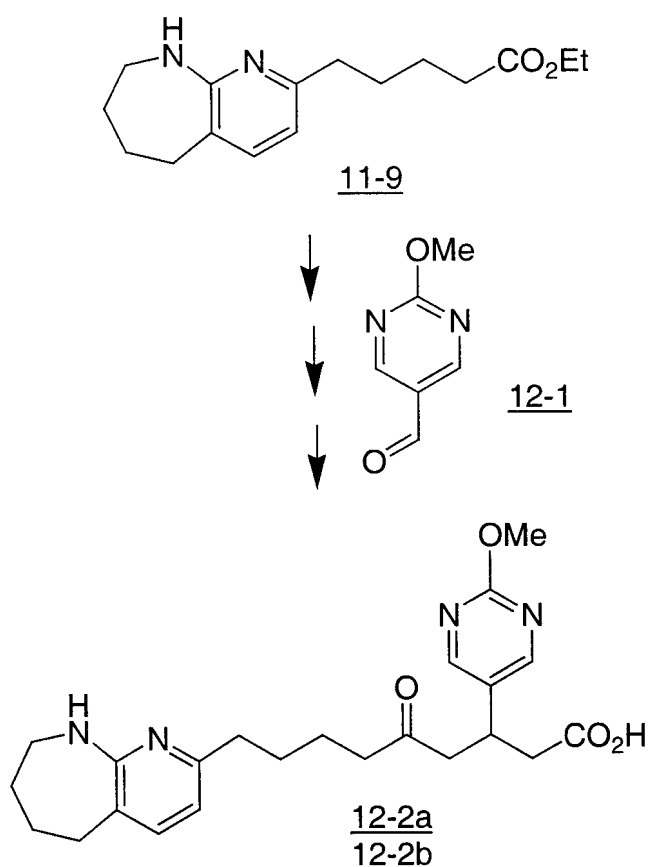
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (s, 2H), 7.42 (d, 1H, J=7Hz), 6.55 (d, 1H, J=7Hz), 3.64 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.58 (m, 9H), 1.84 (m, 4H), 1.57 (m, 4H).

10

【0251】

【化72】

図式12



20

30

【0252】

実施例17

3(R)および3(S)-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-5-オキソ-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-2-イル)-ノナン酸(12-2aおよび12-2b)

1-5の1-11aおよび1-11bへの変換のための手順を用い、11-9および2-メトキシ-ピリミジン-5-カルボアルデヒド(12-1、製造についてはJ. Heterocycl. Chem. (1991), 28, 1281参照)を12-2aおよび12-2bに変換した。エナンチオマーの分割は、流量250mL/分で70%A/30%B(A=2-プロパノール; B=0.1%ジエチルアミンのヘキサン溶液)を用いて、キラルセルADカラム(10cm×50cm)での1-8に相当するケトジエステル中間体のキラルクロマトグラフィー

40

50

によって行った。

TLC $R_f = 0.21$ (シリカ、10:10:1:1 EtOAc / EtOH / NH₄OH / H₂O)

【0253】

【化73】

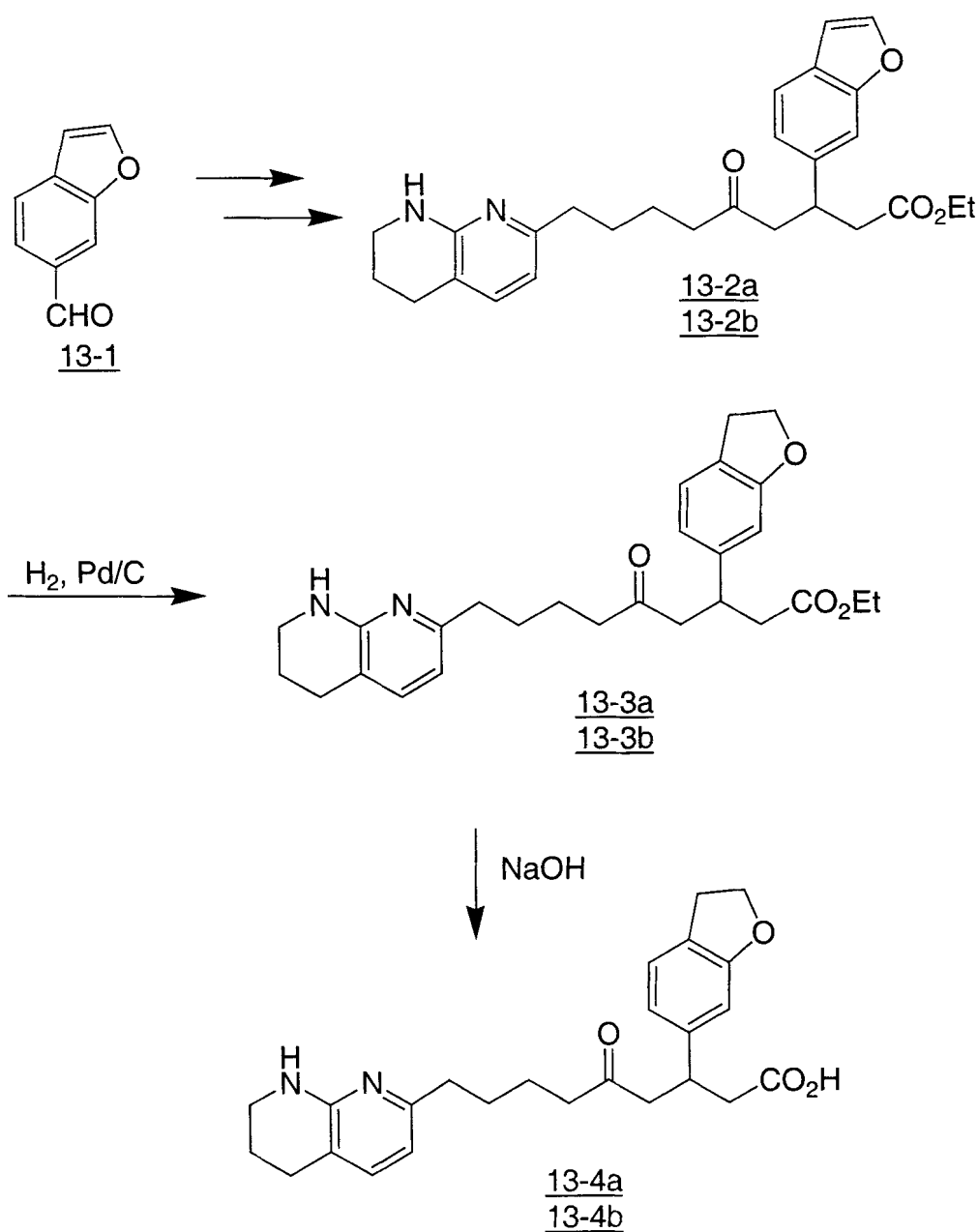
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (s, 2H), 7.42 (d, 1H, J=7Hz), 6.56 (d, 1H, J=7 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.57 (m, 4H).

10

【0254】

【化74】

図式13



20

30

40

【0255】

実施例18

50

3 (R) および 3 (S) - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸 (1 3 - 4 a および 1 3 - 4 b)

【 0 2 5 6 】

段階 A : 3 (R) および 3 (S) - (ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸エチルエステル (1 3 - 2 a および 1 3 - 2 b)

1 - 5 の 1 - 1 0 a および 1 - 1 0 b への変換についての手順を利用して、ベンゾフラン - 6 - カルボアルデヒド (1 3 - 1 、アスコウ (Askew, B.) らの P C T 国際出願 (1 9 9 9) W O 9 9 / 3 1 0 6 1 に記載の方法に従って製造) を 1 3 - 2 a および 1 3 - 2 b に変換した。エナンチオマーの分割は、キラルセル C D カラムでの 1 - 8 に相当するケトジエステル中間体のキラルクロマトグラフィーによって行った。

【 0 2 5 7 】

【 化 7 5 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.36 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, $J=7$ Hz), 7.02 (d, 1H, $J=7$ Hz), 6.70 (s, 1H), 6.26 (d, 1H, $J=7$ Hz), 4.77 (br s, 1H), 4.02 (q, 2H, $J=6$ Hz), 3.79 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.82 (d, 2H, $J=7$ Hz), 2.68 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.13 (t, 2H, $J=6$ Hz).

20

【 0 2 5 8 】

段階 B : 3 (R) および 3 (S) - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸エチルエステル (1 3 - 3 a および 1 3 - 3 b)

1 3 - 2 a または 1 3 - 2 b (0 . 4 g 、 0 . 8 9 m m o l) および 2 0 % P d (O H) ₂ / 活性炭 (2 0 0 m g) のエタノール (2 0 m L) 中混合物を水素風船下に 1 8 時間攪拌し、濾過し、濃縮して、1 3 - 3 a または 1 3 - 3 b を黄色油状物として得た。

【 0 2 5 9 】

【 化 7 6 】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.08 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.29 (d, 1H, $J=7$ Hz), 4.51 (t, 2H, $J=9$ Hz), 4.03 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.13 (t, 2H, $J=7$ Hz), 2.66 (m, 4H), 2.56 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.18 (t, 3H, $J=7$ Hz).

30

【 0 2 6 0 】

段階 C : 3 (R) および 3 (S) - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾフラン - 6 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - ノナン酸エチル (1 3 - 4 a および 1 3 - 4 b)

1 - 1 0 a の 1 - 1 1 a への変換についての手順を利用して、1 3 - 3 a および 1 3 - 3 b をそれぞれ 1 3 - 4 a および 1 3 - 4 b に変換した。

【 0 2 6 1 】

【 化 7 7 】

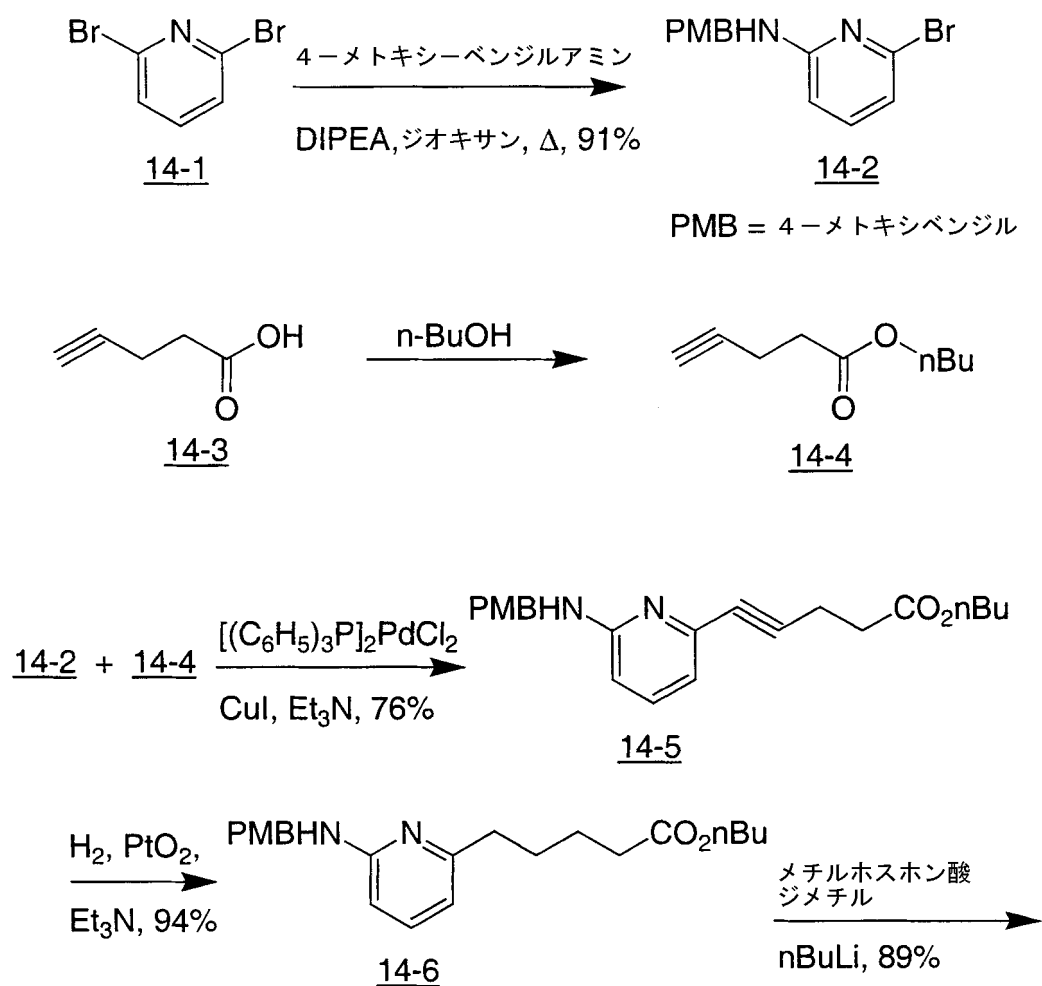
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (d, 1H, $J=7$ Hz), 7.08 (d, 1H, $J=7$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J=7$ Hz), 6.63 (s, 1H), 6.44 (d, 1H, $J=7$ Hz), 4.48 (t, 2H, $J=9$ Hz), 3.62 (m, 1H), 3.41 (t, 2H, $J=5$ Hz), 3.12 (t, 2H, $J=8$ Hz), 2.91 (m, 1H), 2.75 (t, 2H, $J=5$ Hz), 2.62 (m, 5H), 2.42 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.51 (m, 1H).

【 0 2 6 2 】

50

【化 7 8】

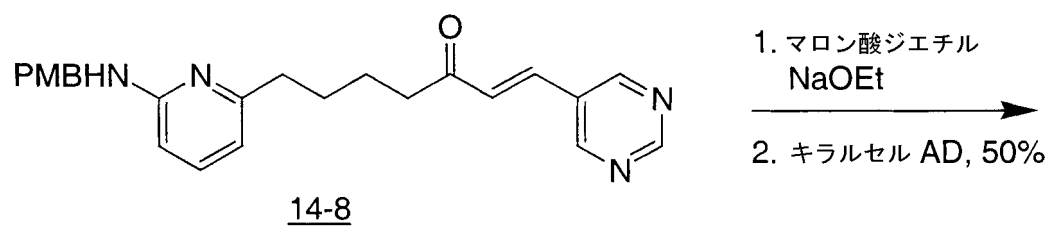
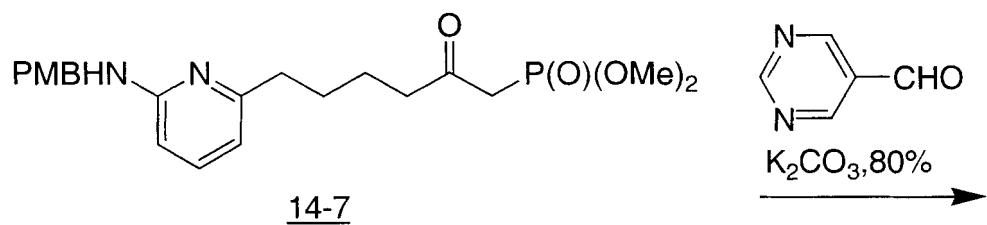
図式 1 4



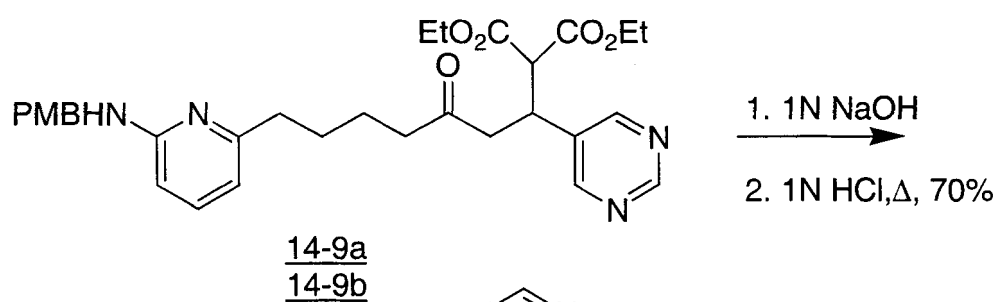
10

20

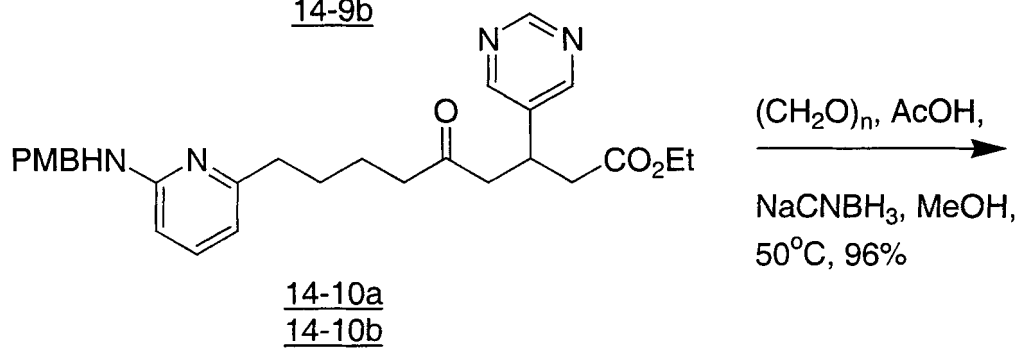
30



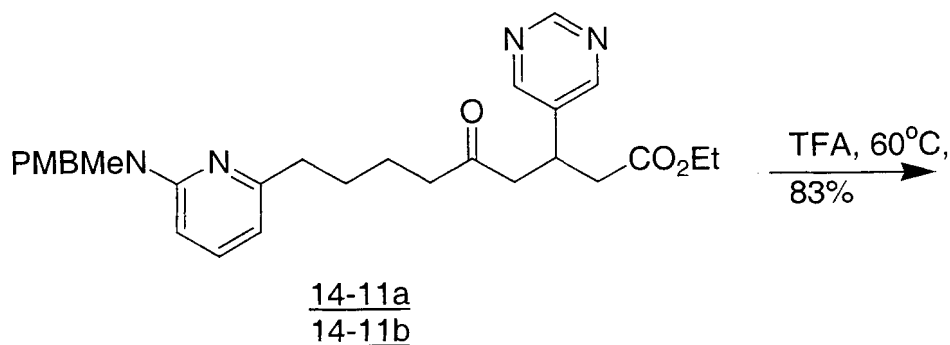
10



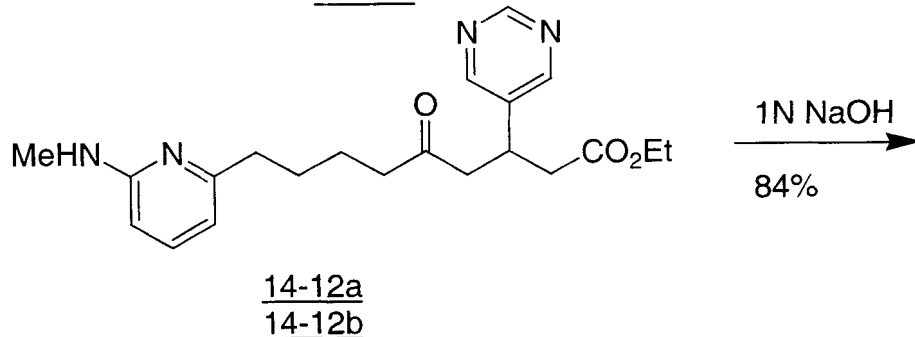
20



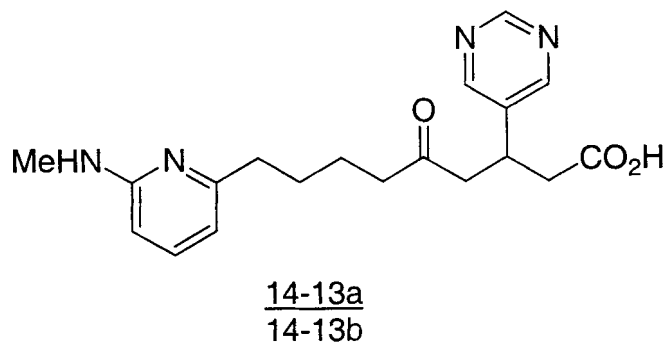
30



10



20



30

【0263】

実施例19および20

3(R)および3(S)-9-(6-メチルアミノ-ピリジン-2-イル)-5-オキソ-3-(ピリミジン-5-イル)-ノナン酸(14-13aおよび14-13b)

【0264】

段階A: (6-プロモ-ピリジン-2-イル)-(4-メトキシ-ベンジル)-アミン(14-2)

2,6-ジブロモピリジン(14-1)(37.3g、157mmol)、4-メトキシベンジルアミン(21.6g、157mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(22.4g、173mmol)の1,4-ジオキサン(150ml)溶液を24時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、減圧下に濃縮し、残留物をEtOAc(100ml)と飽和NaHCO₃水溶液(125ml)との間で分配した。有機層を水(100ml)と次にブラインで(100ml)で洗浄し、脱水した(Na₂SO₄)。有機層を濾過し、減圧下に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して(シリカ、10%から40%EtOAc/ヘキサン)、アミン14-2(42g)を収率91%で白色固体として得た。

40

【0265】

【化 7 9】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.26-7.22 (m, 3H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.75-6.73 (d, 1H), 6.27-6.25 (d, 1H), 4.98-4.96 (br s, 1H), 4.39-4.37 (d, 2H), 3.80 (s, 3H).

【0 2 6 6】

段階 B : ペント - 4 - イン酸 1 4 - 3 (1 0 g、1 0 2 m m o l) の n - ブタノール (2 0 0 m L)

溶液に H C l を 1 0 分間吹き込んだ。溶液を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、粗エステル 1 4 - 4 を定量的収率で黄色液体として得た。

10

【0 2 6 7】

【化 8 0】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.12-4.09 (t, 2H), 2.55-2.50 (m, 4H), 1.98-1.96 (t, 1H), 1.63-1.60 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 2H), 0.95-0.91 (t, 3H).

【0 2 6 8】

段階 C : 5 - [6 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - ペン
ト - 4 - イン酸 1 4 - 5)

1 4 - 2 (8 . 6 4 g、2 9 . 4 8 m m o l) および 1 4 - 4 (5 . 0 g、3 2 . 4 m m o l) の Et_3N (5 0 m L) 中混合物に 0 で、 CuI (0 . 1 4 g、0 . 7 4) を加えた。溶液をアルゴンでパージし、 $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$ (0 . 5 2 g、0 . 7 4 m m o l) を加えた。1 時間後、冷却浴を外し、溶液をさらに 1 2 時間攪拌した。溶液をジエチルエーテル (2 5 0 m L) で希釈し、水 (1 0 0 m L で 4 回) と次にブライン (1 0 0 m L) で洗浄した。エーテル層を脱水し (Na_2SO_4)、濃縮し、クロマトグラフィーを行って (シリカゲル、3 0 % 酢酸エチル / ヘキサン)、1 4 - 5 (8 . 6 g) を得た。

20

【0 2 6 9】

【化 8 1】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.30 (t, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.72-6.70 (d, 1H), 6.29-6.27 (d, 1H), 4.91-4.88 (t, 1H), 4.40-4.38 (d, 2H), 4.13-4.11 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.74-2.72 (m, 2H), 2.66-2.64 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.42-1.34 (m, 2H), 0.94-0.90 (t, 3H).

30

【0 2 7 0】

段階 D : 5 - [6 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - ペン
タン酸 1 4 - 6)

1 4 - 5 (6 . 5 4 g、1 7 . 8 m m o l)、 Et_3N (1 . 8 5 m L、1 3 . 3 m m o l) および PtO_2 (0 . 4 0 5 g、1 . 7 8) の EtOH (1 5 0 m L) 中混合物を水素風船下に 6 時間攪拌した。セライト濾過および溶媒留去によって、1 4 - 6 (6 . 2 3 g) を無色油状物として得た。粗生成物を、精製せずに次の段階でそのまま用いた。

40

【0 2 7 1】

【化 8 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.27 (m, 3H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.45-6.43 (d, 1H), 6.19-6.17 (d, 1H), 4.79-4.76 (t, 1H), 4.38-4.37 (d, 2H), 4.07-4.05 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H), 0.94-0.92 (t, 3H).

50

【 0 2 7 2 】

段階 E : { 6 - [6 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - オキソ - ヘキシル } - ホスホン酸ジメチルエステル (1 4 - 7)

メチルホスホン酸ジメチル (2 . 4 8 g、2 0 m m o l) の脱水 T H F (3 0 m L) 溶液を冷却して - 7 8 とし、2 . 5 M n - B u L i (8 . 0 m L) を滴下した。 - 7 8 で 4 5 分間攪拌後、エステル 1 4 - 6 (1 . 8 5 g、5 . 0 m m o l) の T H F (1 0 m L) 溶液を滴下し、得られた溶液を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、飽和 N H ₄ C l (2 5 m L) で反応停止し、酢酸エチルで抽出した (7 5 m L で 3 回)。合わせた有機抽出液を脱水し (N a ₂ S O ₄)、濾過し、濃縮して黄色油状物を得た。シリカゲルでのクロマトグラフィー (5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) によって、1 4 - 7 を収率 8 9 % で黄色油状物として得た。

【 0 2 7 3 】

【 化 8 3 】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.26 (m, 3H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.44-6.43 (d, 1H), 6.19-6.17 (d, 1H), 4.83-4.79 (t, 1H), 4.38-4.37 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 4H), 1.70-1.64 (m, 4H).

【 0 2 7 4 】

段階 F : 7 - [6 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - 1 - ピリミジン - 4 - イル - ヘプト - 1 - エン - 3 - オン (1 4 - 8)

1 4 - 7 (1 . 8 7 g、4 . 4 4 m m o l)、ピリミジン - 5 - カルボアルデヒド (0 . 4 8 0 g、4 . 4 4 m m o l) の D M F (1 5 m L) 溶液に、K₂ C O₃ (0 . 9 2 2 g、6 . 6 7 m m o l) を加えた。混合物を室温で 1 5 時間攪拌し、濃縮してペーストを得た。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水した。濃縮後、残留物についてシリカゲルでのクロマトグラフィーを行って (5 % M e O H / C H ₂ C l ₂)、1 4 - 8 (1 . 4 4 g) を白色固体として得た。

【 0 2 7 5 】

【 化 8 4 】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.19 (s, 1H), 8.88(s, 2H), 7.47-7.29 (m, 4H), 6.87-6.82 (m, 3H), 6.47-6.45 (d, 1H), 6.21-6.18 (d, 1H), 4.82-4.78 (t, 1H), 4.39-4.37 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.73-2.62 (m, 4H), 1.77-1.74 (m, 4H).

【 0 2 7 6 】

段階 G : 3 (S または R) - 2 - { 7 - [6 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - オキソ - 1 - ピリミジン - 4 - イル - ヘプチル } - マロン酸ジエチルエステル (1 4 - 9 a および 1 4 - 9 b)

1 4 - 8 (0 . 7 1 9 g、1 . 7 8 m m o l) およびマロン酸ジエチル (0 . 3 2 6 m L、2 . 1 4 m m o l) のエタノール (1 0 m L) および T H F (1 0 m L) 溶液に、ナトリウムエトキシド (3 0 重量 % エタノール溶液 0 . 0 1 m L) を加えた。1 時間後、混合物を E t O A c (7 5 m L) で希釈し、飽和 N a H C O₃ (7 5 m L) と次にブライン (7 5 m L) で洗浄した。有機層を脱水し、濃縮し、5 × 5 0 c m キラルセル O D カラム (流量 = 1 0 0 m L / 分、A : B = 1 0 : 9 0) (A = 0 . 1 % ジエチルアミン / エタノール、B = 2 - プロパノール) で精製した。生成物 1 4 - 9 a (0 . 2 4 6 g) は 3 5 分で溶出し、そのエナンチオマーである 1 4 - 9 b (0 . 2 6 0 g) は 4 7 分で溶出した。

【 0 2 7 7 】

【化 8 5】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.05 (s, 1H), 8.67 (s, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 6.87-6.85 (d, 2H), 6.42-6.38 (d, 1H), 6.19-6.17 (d, 1H), 4.88-4.84 (br s, 1H), 4.37-4.36 (d, 2H), 4.21-4.16 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.74-3.72 (d, 1H) 3.06-2.91 (m, 2H), 2.57-2.53 (t, 2H), 2.44-2.27 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 6H), 1.10-1.06 (t, 3H).

【 0 2 7 8 】

段階 H : 3 (S または R) - 9 - [6 - (4 - メトキシ - ベンジル アミノ) - ピリジン - 2 - イル] - 5 - オキソ - 3 - ピリミジン - 5 - イル - ノナン 酸 エチル エステル (1 4 - 1 0 a) 10

1 4 - 9 a (0 . 2 4 0 g 、 0 . 4 2 6 m m o l) のエタノール (5 m L) 溶液に、 NaOH (1 N 水溶液 0 . 4 6 9 m L 、 0 . 4 6 9 m m o l) を加えた。40 で 30 分間攪拌後、混合物を HCl (1 N 水溶液 0 . 4 6 9 m L 、 0 . 4 6 9 m m o l) で処理し、濃縮した。残留物をトルエン (1 5 m L) に懸濁させ、加熱還流した。1 時間後、溶媒を留去し、シリカゲルでの精製 (70 クロロホルム / 20 酢酸エチル / 10 メタノール) を行って、1 4 - 1 0 a を収率 70 % で黄色油状物として得た。

【 0 2 7 9 】

【化 8 6】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.06 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 6.87-6.85 (d, 2H), 6.42-6.38 (d, 1H), 6.19-6.17 (d, 1H), 4.88-4.84 (br s, 1H), 4.05-4.03 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 1H) 2.93-2.70 (m, 3H), 2.63-2.54 (m, 3H), 2.44-2.15 (m, 4H), 1.17-1.13 (t, 3H). 20

【 0 2 8 0 】

段階 I : 3 (S または R) - 9 - { 6 - [(4 - メトキシ - ベンジル) - メチル - アミノ] - ピリジン - 2 - イル } - 5 - オキソ - 3 - ピリミジン - 5 - イル - ノナン 酸 エチル エステル (1 4 - 1 1 a) 30

1 4 - 1 0 a (0 . 1 4 5 g 、 0 . 2 9 5 m m o l) のメタノール (5 m L) 溶液に、パラホルムアルデヒド (0 . 0 7 5 m g) および酢酸 (0 . 0 8 5 m L 、 1 . 4 7 m m o l) を加えた。50 で 15 分間攪拌後、 NaCNBH_3 (0 . 0 2 4 g 、 0 . 3 8 4 m m o l) を加え、混合物を 50 でさらに 12 時間攪拌した。溶媒留去およびシリカゲルでの精製 (5 % $\text{MeOH} / \text{CHCl}_3$) によって、1 4 - 1 1 a を収率 96 % で得た。

【 0 2 8 1 】

【化 8 7】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.06 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 7.35-7.31 (t, 1H), 7.16-7.14 (d, 2H), 6.83-6.81 (d, 2H), 6.37-6.35 (d, 1H), 6.30-6.28 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.07-4.02 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 1H) 2.97 (s, 3H), 2.90-2.69 (m, 3H), 2.62-2.56 (m, 3H), 2.43-2.28 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 4H), 1.17-1.13 (t, 3H). 40

【 0 2 8 2 】

段階 J : 3 (S または R) - 9 - (6 - メチル アミノ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - ノナン 酸 エチル エステル (1 4 - 1 2 a)

1 4 - 1 1 a (0 . 1 4 0 g 、 0 . 2 7 7 m m o l) のトリフルオロ酢酸 (1 m L) 溶液を 60 で 15 分間攪拌した。溶媒を留去し、残留物の共沸を行った (トルエン 25 m L で 2 回) 。シリカゲルでの精製 (90 : 10 : 1 CHCl_3 : MeOH : NH_4OH) によって、1 4 - 1 2 a を得た。

【 0 2 8 3 】

【化 8 8】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.07 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 7.38-7.35 (t, 1H), 6.41-6.39 (d, 1H), 6.20-6.18 (d, 1H), 4.54-4.50 (br s, 1H), 4.05-4.03 (q, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 4H) 2.83-2.70 (m, 2H), 2.64-2.53 (m, 3H), 2.42-2.35 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 4H), 1.17-1.13 (t, 3H).

【0 2 8 4】

段階 K : 3 (S または R) - 9 - (6 - メチルアミノ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) - ノナン酸 (14 - 13 a)

10

14 - 12 a (0.0899 g、0.233 mmol) の THF / MeOH / H_2O (3 : 1 : 1 (5 mL)) 溶液に、NaOH (1 N 水溶液 0.534 mL、0.534 mmol) を加えた。30 分後、混合物を HCl (1 N 水溶液 0.534 mL、0.534 mmol) で中和し、溶媒を留去した。残留物についてシリカゲルでのクロマトグラフィーを行って (10% MeOH / CHCl_3)、14 - 13 a を白色固体として得た。

【0 2 8 5】

【化 8 9】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.08 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 6.45-6.40 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.75-2.55 (m, 8H), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.61-1.54 (m, 1H).

20

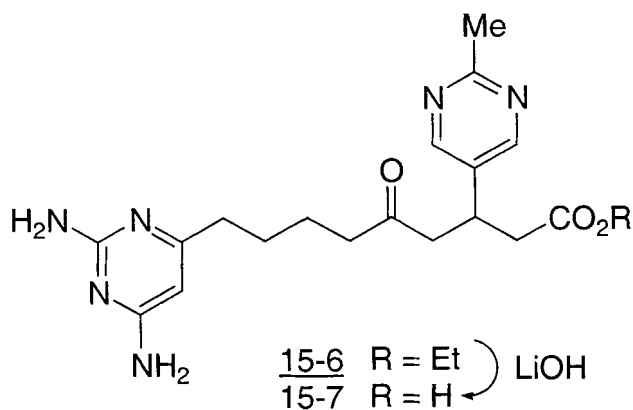
【0 2 8 6】

14 - 13 a の製造について記載のものと同じ方法を利用して、14 - 13 b を 14 - 9 b から得た。その CDCl_3 中での 400 MHz ^1H NMR スペクトラムは、そのエナンチオマーである 14 - 13 a のものと同一であった。

【0 2 8 7】

図式 15





10

【0288】

実施例 21

9 - (2, 4 - ジアミノピリミジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - ノナン酸 (15 - 7)

【0289】

段階 A : 1 - ジメチルホスホネート - 2 - オキソ - ヘキサ - 5 - エン (15 - 2)

メチルホスホン酸ジメチル (20.3 g、164 mmol) の THF (250 mL) 溶液に -78 で、1 時間かけて n - ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液 102 mL、164 mmol) を滴下した。それに 4 - ペンテン酸エチル (7 g、54.6 mmol) の THF (25 mL) 溶液を 30 分間かけて加え、溶液を -78 でさらに 30 分間撹拌してから、飽和 NH₄Cl で反応停止した。

20

【0290】

混合物を水と EtOAc の間で分配した。EtOAc で抽出後 (4 回)、有機層を水と次にブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、セライト濾過した。減圧下に濃縮して、標題化合物 15 - 2 を油状物として得た。それをそのまま使用した。

【0291】

【化 91】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.8 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (d, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.35 (m, 2H) ppm.

30

【0292】

段階 B : 1 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 3 - オキソ - ヘプタ - 1, 6 - ジエン (15 - 3)

ホスホン酸エステル 15 - 2 (10 g、49 mmol)、2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル - カルボアルデヒド (J. Heterocyclic Chem., 1991, 28, 1281; 5 g、41 mmol) および K₂CO₃ (6.22 g、45 mmol) の THF (100 mL) 中混合物を室温で 16 時間、次に 50 で 2 時間撹拌した。混合物を水と EtOAc との間で分配した。EtOAc で抽出後、有機層を水と次にブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、セライト濾過した。減圧下に濃縮して、橙赤色固体を得た。シリカゲルクロマトグラフィー精製 (ヘキサン : EtOAc 1 : 1 と次に 1 : 2) によって、標題化合物 15 - 3 を白色固体として得た。

40

【0293】

【化 92】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (s, 2H), 7.5 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.1 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.45 (m, 2H) ppm.

50

【0294】

段階C：2 - (カルボエトキシ) - 3 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - ノン - 8 - エン酸エチルエステル (15 - 4)

エノン 15 - 3 (5.73 g、28.4 mmol) を THF (200 mL) および EtOH (80 mL) に室温で溶かした。それにマロン酸ジエチル (6.46 mL、42.5 mmol) および NaOEt (1 mL、2.8 mmol) を加え、混合物を 1.5 時間攪拌した。溶液を飽和 NaHCO₃ 溶液と EtOAc との間で分配し、水、ブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、減圧下に濃縮した。残留物についてシリカゲルクロマトグラフィー精製を行って (EtOAc で溶離)、ジエステル 15 - 4 を油状物として得た。

【0295】

10

【化93】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 2H), 5.72 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.72 (d, 1H), 3.04 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.26 (t, 3H), 1.10 (t, 3H) ppm.

【0296】

段階D：3 - (2 - メチルピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - ノン - 8 - エン酸エチルエステル (15 - 5)

15 - 4 (11.2 g、31.1 mmol) を EtOH (100 mL) に室温で溶かした。それに 1 N NaOH (31.1 mL、31.1 mmol) を加え、混合物を 40 で 2 時間、次に室温で終夜攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、トルエン (100 mL) に溶かし、5 時間加熱還流した。溶媒除去後、残留物を水と CHCl₃ の間で分配し、ブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、減圧下に濃縮した。残留物についてシリカゲルクロマトグラフィー精製を行って (EtOAc で溶離)、エステル 15 - 5 を油状物として得た。

20

【0297】

【化94】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 2H), 5.73 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 3.68 (m, 1H), 2.9 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.64 (dd, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.18 (t, 3H) ppm

30

【0298】

段階E：9 - (2, 4 - ジアミノピリミジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - ノナン酸エチルエステル (15 - 6)

エステル 15 - 5 (400 mg、1.38 mmol) を、室温で 16 時間にわたり 9 - BBN (8.28 mL、4.14 mmol; 0.5 M THF 溶液) で処理した。その溶液に、Pd(OAc)₂ (31 mg、0.14 mmol)、6 - クロロ - 2, 4 - ジアミノピリミジン (219 mg、1.52 mmol)、K₂CO₃ (381 mg、2.75 mmol)、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - フェロセン (76 mg、0.14 mmol) および DMF (15 mL) を加えた。混合物をアルゴンで 10 分間脱気し、80 で 24 時間加熱した。反応混合物を冷却し、エタノールアミン (5 mL) とともに 2 時間攪拌した。混合物を 1 N HCl と EtOAc との間で分配した。水層を K₂CO₃ で塩基性とし、EtOAc で抽出した (5 回)。有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (20% MeOH / CHCl₃) によって、標題化合物 15 - 6 を油状物として得た。

40

【0299】

【化 9 5】

質量スペクトラム：計算値 $C_{20}H_{29}N_6O_3$ (M+H) is 401.2; 実測値 401.1.

【0300】

段階 F：9 - (2 , 4 - ジアミノピリミジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メチル - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - ノナン 酸 (1 5 - 7)

エステル 1 5 - 6 (2 0 m g、0 . 0 5 m m o l) の T H F (1 0 m L) および水 (1 0 m L) 溶液を 1 N L i O H (1 . 0 m L、1 . 0 m m o l) で処理した。室温で 1 時間攪拌後、溶液を濃縮して 5 m L とし、逆相 H P L C (プレップパック (preppak) C - 1 8 カラム ; 水 / アセトニトリル / 0 . 1 % T F A の勾配) によって精製した。凍結乾燥後、
10
標題化合物 1 5 - 7 (T F A 塩) を白色粉末として得た。

【0301】

【化 9 6】

1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 3.61 (m, 1H), 5.1 (m, 1H),
3.00 (d, 2H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.4-2.6 (m, 2H), 1.5 (m, 4H) ppm

質量スペクトラム： $C_{18}H_{24}N_6O_3$ (M + H)

正確に計算した質量：373 . 1983 ;

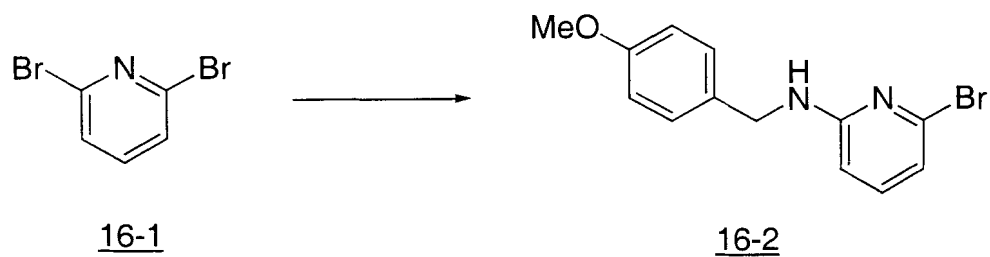
実測値：373 . 1974

20

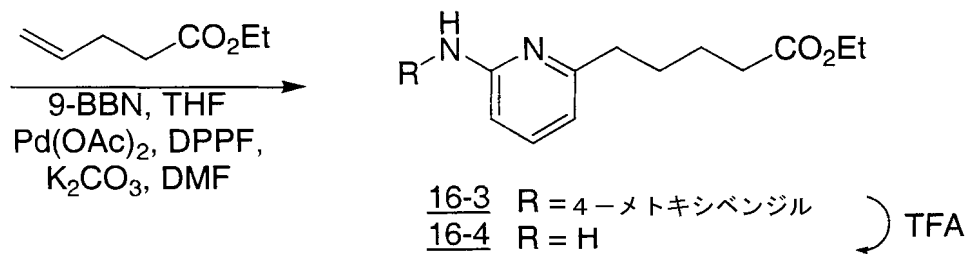
【0302】

【化 9 7】

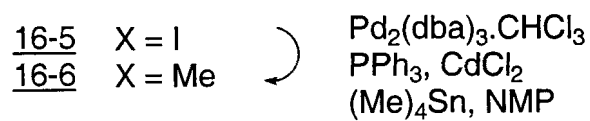
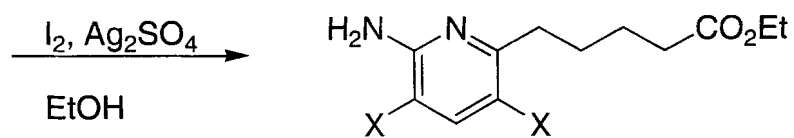
図式 1 6



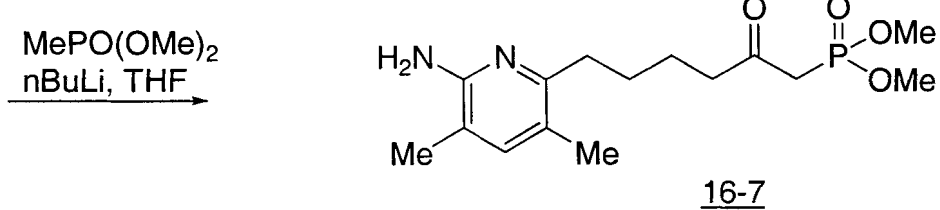
10

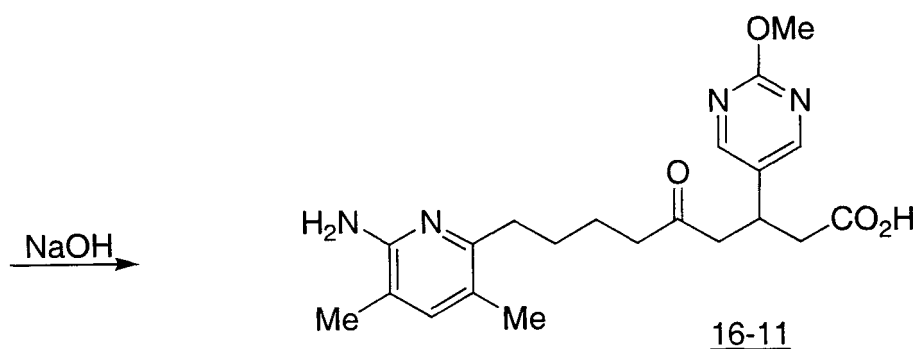
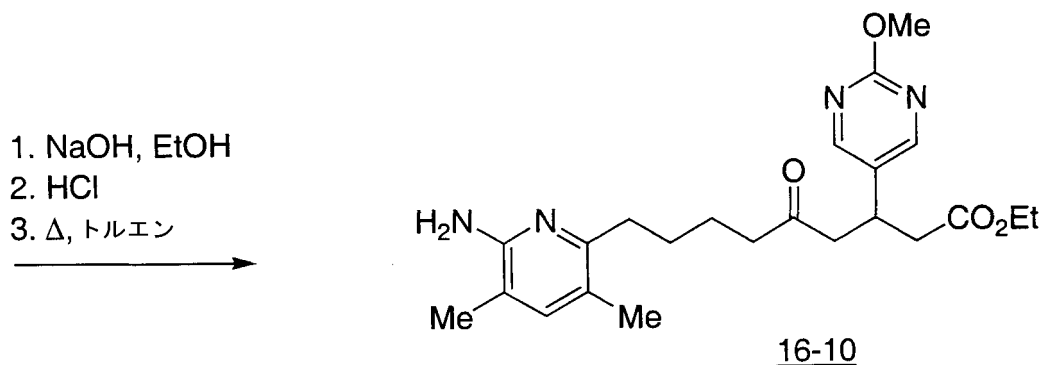
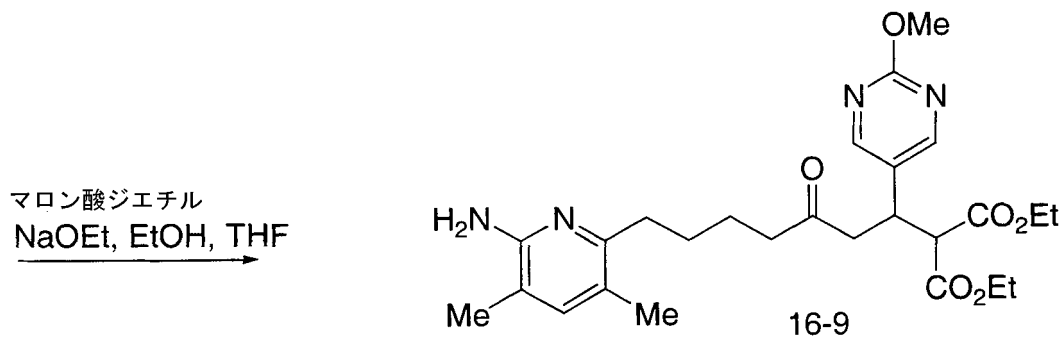
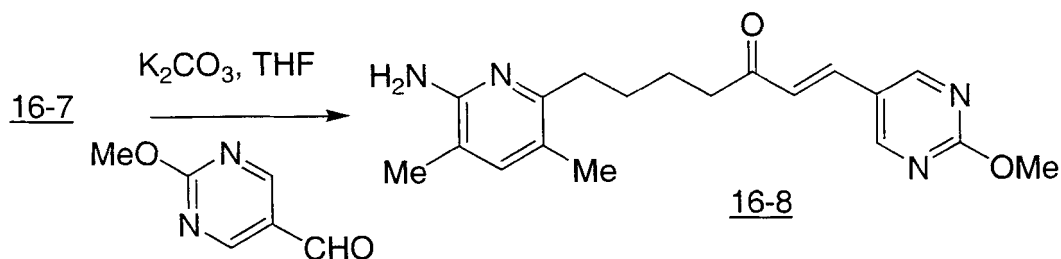


20



30





【0303】

実施例 22

9 - (2 - アミノ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - ノナン酸 (16 - 1)

【0304】

段階 A : 2 - ブロモ - 6 - (4 - メトキシベンジルアミノ)ピリジン (16 - 2)

2 , 6 - ジブロモピリジン 16 - 1 (15 g、70 mmol)、4 - メトキシベンジルアミン (25 mL、191 mmol) およびブタノール (25 mL) の混合物を 100 で 6 日間加熱した。冷却後、EtOAc を加え、固体を濾去し、溶液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : EtOAc 4 : 1) によって精製して、標題化合物 16 - 2 を白色固体として得た。

【 0 3 0 5 】

【 化 9 8 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.02 (bt, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.79 (s, 3H) ppm.

【 0 3 0 6 】

段階 B : 5 - [2 - (4 - メトキシベンジルアミノ) ピリジン - 6 - イル] ペンタン酸エチルエステル (1 6 - 3)

4 - ペンテン酸エチル (8 . 9 5 g、6 9 . 8 m m o l) を 0 で 9 - B B N (1 6 7 m L、8 3 . 7 m m o l ; 0 . 5 M T H F 溶液) で処理し、次に昇温して室温とし、1 6 時間撹拌した。その溶液に、P d (O A c) ₂ (1 . 5 7 g、6 . 9 8 m m o l)、ピリジン 1 6 - 2 (1 8 . 4 g、6 2 . 8 m m o l)、K₂ C O₃ (1 4 . 4 g、1 0 5 m m o l)、1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン (3 . 8 7 g、6 . 9 8 m m o l) および D M F (2 0 0 m L) を加えた。混合物をアルゴンで 1 0 分間脱気し、8 0 で 2 4 時間加熱した。反応混合物を冷却し、エタノールアミン (2 0 m L) とともに 2 時間撹拌した。混合物を水と E t O A c との間で分配し、E t O A c で抽出し (3 回)、水 (3 回) と次にブラインで洗浄し、脱水し (M g S O₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン : E t O A c 3 : 2) によって、標題化合物 1 6 - 3 を油状物として得た。

10

【 0 3 0 7 】

【 化 9 9 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.89 (bt, 1H), 4.38 (d, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.26 (t, 3H) ppm.

20

【 0 3 0 8 】

段階 C : 5 - (2 - アミノピリジン - 6 - イル) ペンタン酸エチルエステル (1 6 - 4)

エステル 1 6 - 3 (5 . 7 g) の T F A (7 5 m L) 溶液を 6 0 で 2 時間加熱し、次に冷却し、過剰の T F A を減圧下に除去した。残留物を水で希釈し、N a H C O₃ で塩基性とし、エーテルで抽出した (3 回)。エーテル層を飽和 N a H C O₃ と次にブラインで洗浄し、それを脱水し (N a₂ S O₄)、濃縮して粘稠油状物を得た。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン : E t O A c 3 : 7) によって、標題化合物 1 6 - 4 を油状物として得た。

30

【 0 3 0 9 】

【 化 1 0 0 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.35 (bs, 2H), 4.12 (q, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 1.7 (m, 4H), 1.25 (t, 3H) ppm.

40

【 0 3 1 0 】

段階 D : 5 - (2 - アミノ - 3 , 5 - ジヨードピリジン - 6 - イル) ペンタン酸エチルエステル (1 6 - 5)

エステル 1 6 - 4 (1 . 1 1 g、5 m m o l) の E t O H (2 0 m L) 溶液に、A g₂ S O₄ (1 . 8 7 g、6 m m o l) および I₂ (1 . 5 2 g、6 m m o l) を加え、混合物を 1 時間撹拌した。混合物を C H₂ C l₂ (5 0 m L) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物を E t O A c に溶かし、チオ硫酸ナトリウム水溶液と次にブラインで洗浄し、脱水し (N a₂ S O₄)、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン : E t O A c 4 : 1) によって、標題化合物 1 6 - 5 を固体として得た。

50

【 0 3 1 1 】

【 化 1 0 1 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (s, 1H), 4.86 (bs, 2H), 4.12 (q, 2H), 2.75 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 1.7 (m, 4H), 1.25 (t, 3H) ppm.

【 0 3 1 2 】

段階 E : 5 - (2 - アミノ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 6 - イル) ペンタン酸エチルエステル (1 6 - 6)

封管中のエステル 1 6 - 5 (1 . 4 4 g、3 m o l)、 $\text{Pd}(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (0 . 1 2 4 g、0 . 1 2 m m o l)、 CdCl_2 (0 . 5 5 g、3 m m o l)、 Ph_3P (0 . 2 2 2 6 g、0 . 8 6 m m o l)、 $(\text{CH}_3)_4\text{Sn}$ (0 . 8 7 3 m L、6 m m o l) および NMP (1 0 m L) をアルゴンで脱気し、100 で 20 時間加熱した。混合物を冷却し、水 (1 0 0 m L) で希釈し、セライト濾過した。溶媒を減圧下に除去した後、残留物を 10 % KHSO_4 水溶液で希釈し、EtOAc で抽出し、水層を K_2CO_3 で塩基性とした。EtOAc で抽出し (3 回)、ブラインで洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、溶媒を除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製 (3 % MeOH / CHCl_3) によって、標題化合物 1 6 - 6 を油状物として得た。

【 0 3 1 3 】

【 化 1 0 2 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (s, 1H), 4.17 (bs, 2H), 4.12 (q, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.61 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 1.7 (m, 4H), 1.25 (t, 3H) ppm.

【 0 3 1 4 】

段階 F : 6 - (2 - アミノ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 6 - イル) - 1 - ジメチルホスホネート - ヘキサン - 2 - オン (1 6 - 7)

原料として 1 6 - 6 を用いた以外、1 - 6 の合成における手順に従って、標題化合物 1 6 - 7 を油状物として製造した。

【 0 3 1 5 】

【 化 1 0 3 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (s, 1H), 4.26 (bs, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (d, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.64 (m, 4H) ppm.

【 0 3 1 6 】

段階 G : 7 - (2 - アミノ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 6 - イル) - 1 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 3 - オキソ - ヘプト - 1 - エン (1 6 - 8)

1 6 - 7 および 2 - メトキシピリミジン - 5 - イル - カルボキシアルデヒド (Gupton et al., J. Heterocyclic Chem., 1991, 28, 1281) を原料として用いた以外、1 - 7 の合成についての手順に従って、標題化合物 1 6 - 8 を固体として得た。

【 0 3 1 7 】

【 化 1 0 4 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.18 (bs, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.7 (m, 4H) ppm.

【 0 3 1 8 】

段階 H : 9 - (2 - アミノ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 6 - イル) - 2 - (カルボエトキシ) - 3 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - ノナン酸エチルエステル (1 6 - 9)

10

20

30

40

50

16-8を原料として用いた以外、1-8の合成についての手順に従って、標題化合物 16-9を油状物として得た。

【0319】

【化105】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.2 (m, 6H), 4.04 (q, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.69 (d, 2H), 2.97 (dd, 1H), 2.87 (dd, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.25 (t, 3H), 1.11 (t, 3H) ppm

【0320】

10

段階Ⅰ：9-(2-アミノ-3,5-ジメチルピリジン-6-イル)-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5-オキソ-ノナン酸エチルエステル(16-10)

16-9を原料として用いた以外、1-10の合成についての手順に従って、標題化合物 16-10を油状物として得た。

【0321】

【化106】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.26 (bs, 2H), 4.05 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 2.87 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.69 (dd, 1H), 2.56 (m, 3H), 2.4 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.18 (t, 3H) ppm.

20

【0322】

段階Ⅱ：9-(2-アミノ-3,5-ジメチルピリジン-6-イル)-3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-5-オキソ-ノナン酸(16-11)

エステル 16-10 (0.12 g、0.28 mmol)、1N NaOH (1 mL、1 mmol) および EtOH (4 mL) を室温で16時間攪拌した。1N HCl (1 mL) を加え、溶媒を減圧下に除去して、粘稠残留物を得た。溶離液を EtOAc : EtOH : 濃 NH_4OH : H_2O 15 : 10 : 1 : 1 とするシリカゲルでの精製を行って油状物を得た。それを水に取り、凍結乾燥して、標題化合物 16-11を粉末として得た。

【0323】

30

【化107】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.65 (m, 5H), 2.47 (dd, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.68 (m, 4H) ppm.

質量スペクトラム： $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ (M + H)

計算値：401.5；

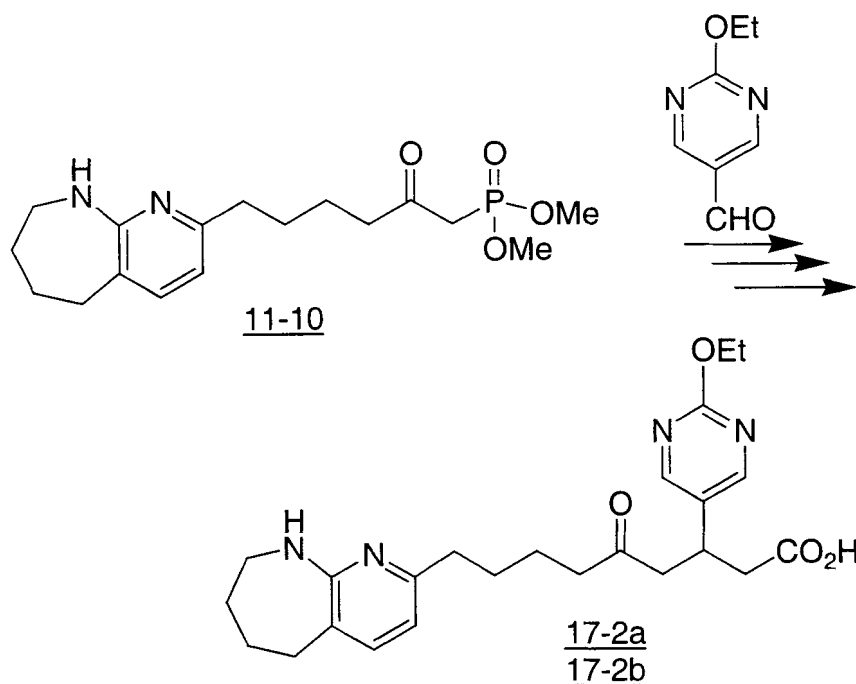
実測値：401.1

【0324】

40

【化 1 0 8】

図式 1 7



10

20

【 0 3 2 5】

実施例 2 3

3 (R) および 3 (S) - (2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - イル) - 5 - オキソ - 9 - (6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] アゼピン - 2 - イル) - ノナン酸 (1 7 - 2 a および 1 7 - 2 b)

1 - 6 を 1 - 1 1 a および 1 - 1 1 b に変換する手順を利用して、1 1 - 1 0 と 2 - エトキシ - ピリミジン - 5 - カルボアルデヒドを 1 7 - 2 a および 1 7 - 2 b に変換した。エナンチオマーの分割は、1 - 8 に相当するケトジエステル中間体のキラルクロマトグラフィーによって行った。

30

【 0 3 2 6】

【化 1 0 9】

TLC R_f = 0.24 (silica, 10:10:1:1 EtOAc/EtOH/NH₄OH/H₂O). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 2H), 7.43 (d, 1H, J=7Hz), 6.55 (d, 1H, J=7 Hz), 4.38 (q, 2H, J=7Hz), 3.63 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.79 (m, 3H), 2.55 (m, 6H), 1.84 (m, 4H), 1.57 (m, 4H), 1.38 (t, 3H, J=7 Hz).

【 0 3 2 7】

以下の追加の非限定的な例を、上記の実施例および図式に詳細に記載の手順を用いて製造し、質量スペクトル特性決定データとともに以下に示した。

40

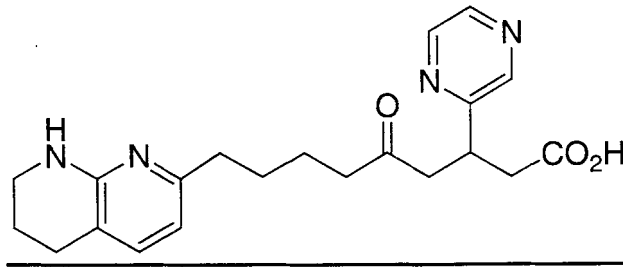
【 0 3 2 8】

【表 1】

化合物	化合物名	質量スペクトル*
-----	------	----------

- (1) 3 (R) および 3 (S) - (ピラジン-2-イル) - 5-オキソ-9- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8 ナフチリジン-2-イル) -ノナン酸

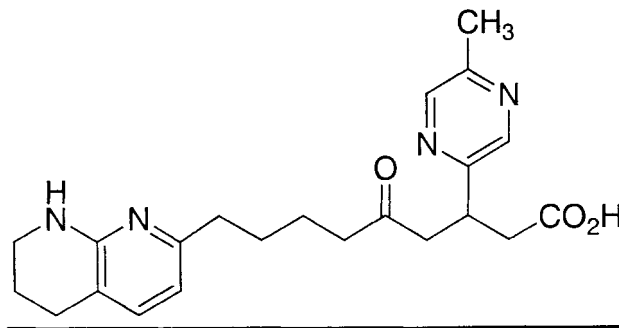
383



10

- (2) 3 (R) および 3 (S) - (2-メチルピラジン-5-イル) - 5-オキソ-9- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-2-イル) -ノナン酸

397

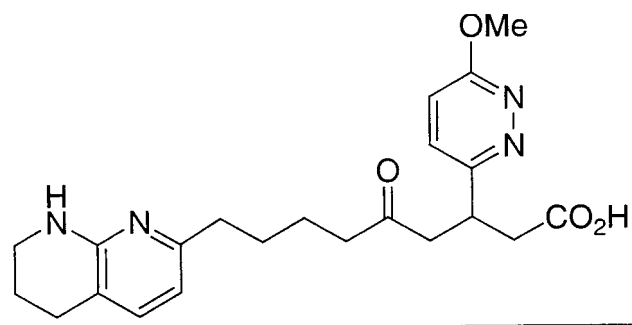


20

30

- (3) 3 (R) および 3 (S) - (6-メトキシピリダジン-3-イル) -5-オキソ-9-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-2-イル)ノナン酸

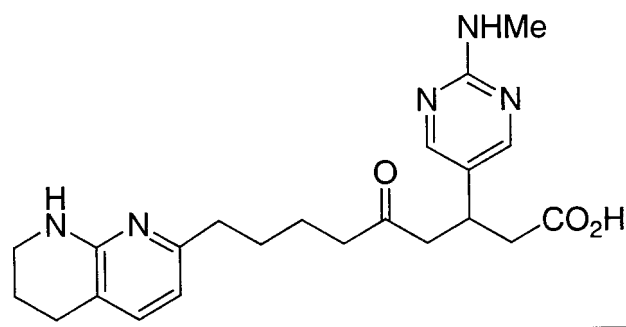
413



10

- (4) 3 (R) - (2-メチルアミノピリミジン-5-イル) -5-オキソ-9-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-2-イル)ノナン酸

412

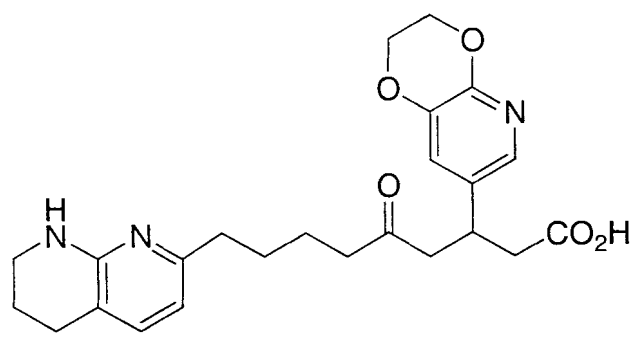


20

- (5) 3 (R) および 3 (S) - (3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ジオキサ-5-アザナフタレン-7-イル) -5-オキソ-9-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン-2-イル)ノナン酸

440

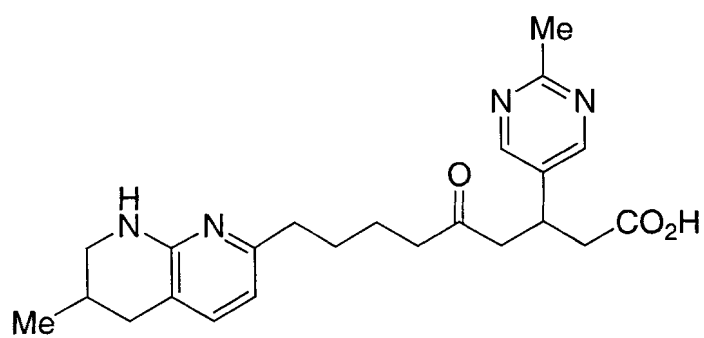
30



10

- (6) 3 (R) および 3 (S) - (2-メチル-ピリミジン-5-イル) -5-オキソ-9- (6 (RまたはS) -メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 8] ナフチリジン-2-イル) -ノナン酸

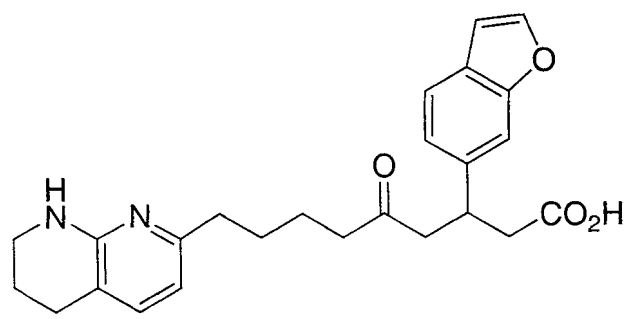
411



20

- (7) 3 (R) および 3 (S) - (ベンゾフラン-6-イル) -5-オキソ-9- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 8] ナフチリジン-2-イル) -ノナン酸

421

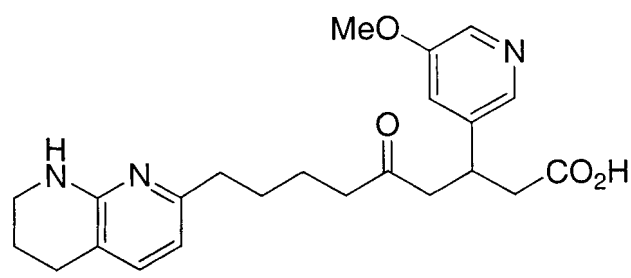


30

40

- (8) 3 (R) および 3 (S) - (5-メトキシピリジン-3-イル) - 5-オキソ-9- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 8] ナフチリジン-2-イル) ノナン酸

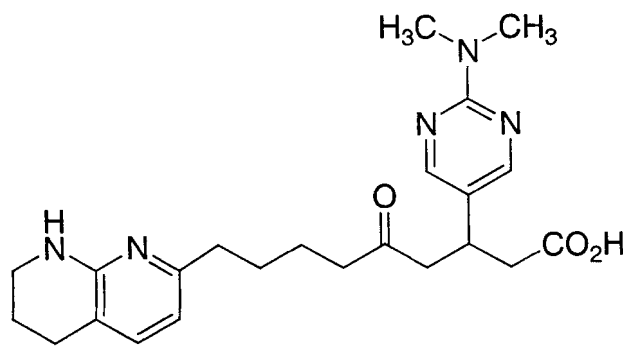
412



10

- (9) 3 (R) および 3 (S) - (2-ジメチルアミノピリミジン-5-イル) - 5-オキソ-9- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 8] ナフチリジン-2-イル) ノナン酸

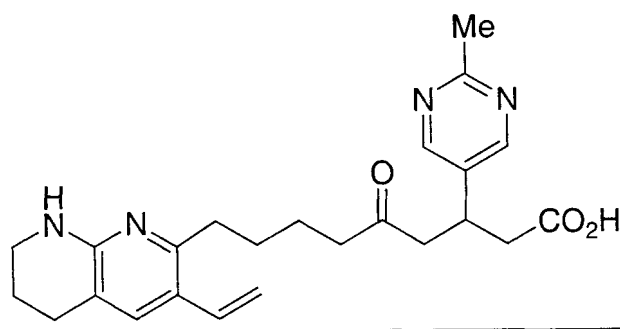
426



20

- (10) 3 (R) および 3 (S) - (2-メチルピリミジン-5-イル) - 5-オキソ-9- (3-ビニル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 8] ナフチリジン-2-イル) ノナン酸

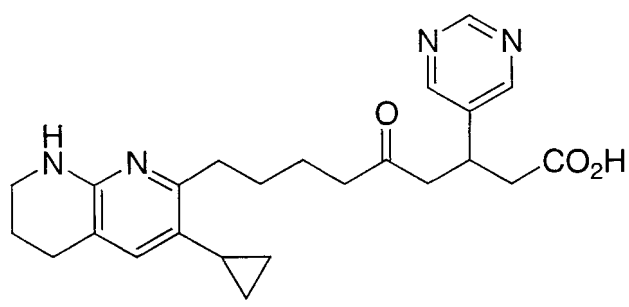
423



40

- (11) 3 (R) および 3 (S) - (ピリミジン-5-イル) - 5-
オキソ-9- (3-シクロプロピル-5, 6, 7, 8-テト
ラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-2-イル) - ノナン酸

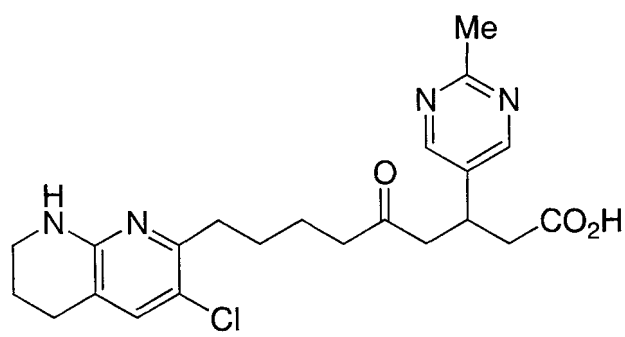
423



10

- (12) 3 (R) および 3 (S) - (2-メチル-ピリミジン-5-
イル) - 5-オキソ-9- (3-クロロ-5, 6, 7, 8-
テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-2-イル) -
ノナン酸

431

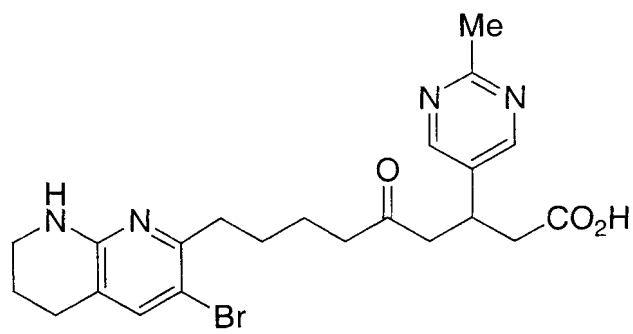


20

- (13) 3 (R) および 3 (S) - (2-メチル-ピリミジン-5-
イル) - 5-オキソ-9- (3-ブロモ-5, 6, 7, 8-
テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-2-イル) -
ノナン酸

473

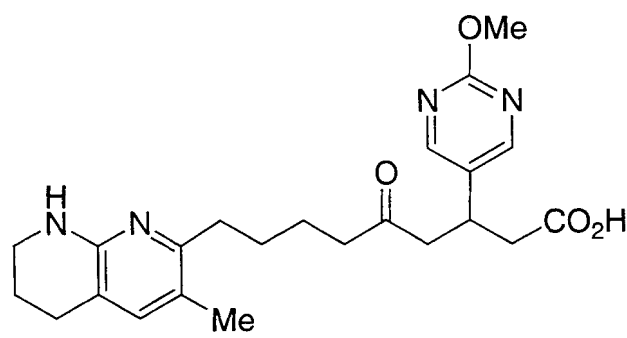
30



10

- (14) 3 (R) および 3 (S) - (2-メトキシーピリミジン-5-イル) - 5-オキソ-9- (3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 8] ナフチリジン-2-イル) - ノナン酸・ビストリフルオロ酢酸塩

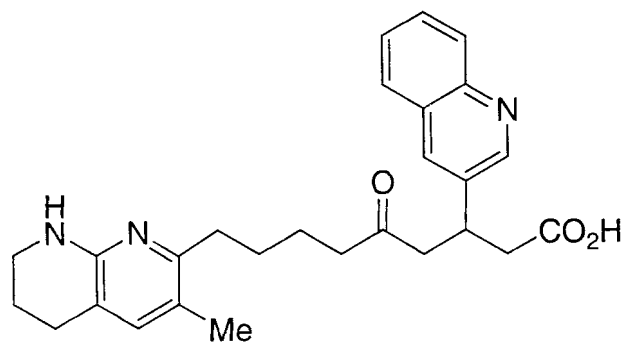
428



20

- (15) 3 (R) および 3 (S) - (キノリン-3-イル) - 5-オキソ-9- (3-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 8] ナフチリジン-2-イル) - ノナン酸

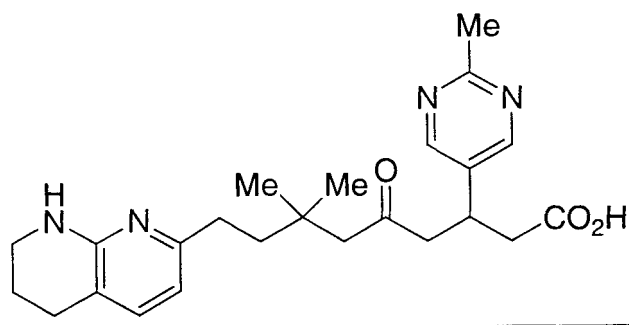
446



40

- (16) 3 (R) および 3 (S) - (2-メチル-ピリジン-5-イル)-5-オキソ-7, 7-ジメチル-9- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-2-イル) -ノナン酸

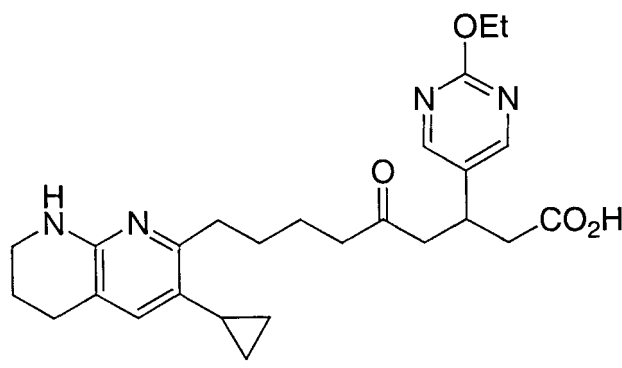
425



10

- (17) 3 (R) および 3 (S) - (2-エトキシ-ピリジン-5-イル)-5-オキソ-9- (3-シクロプロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-2-イル) -ノナン酸

467

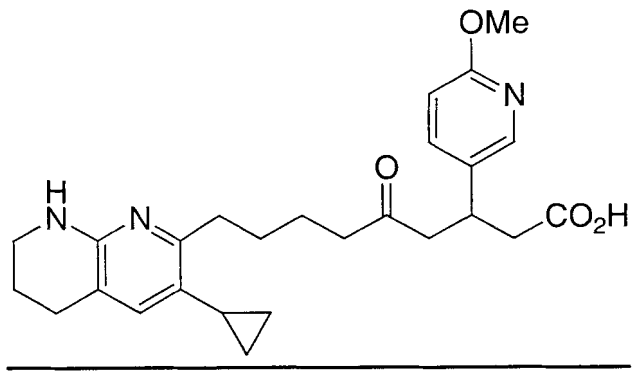


20

- (18) 3 (R) および 3 (S) - (6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-5-オキソ-9- (3-シクロプロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 8] ナフチリジン-2-イル) -ノナン酸

452

30



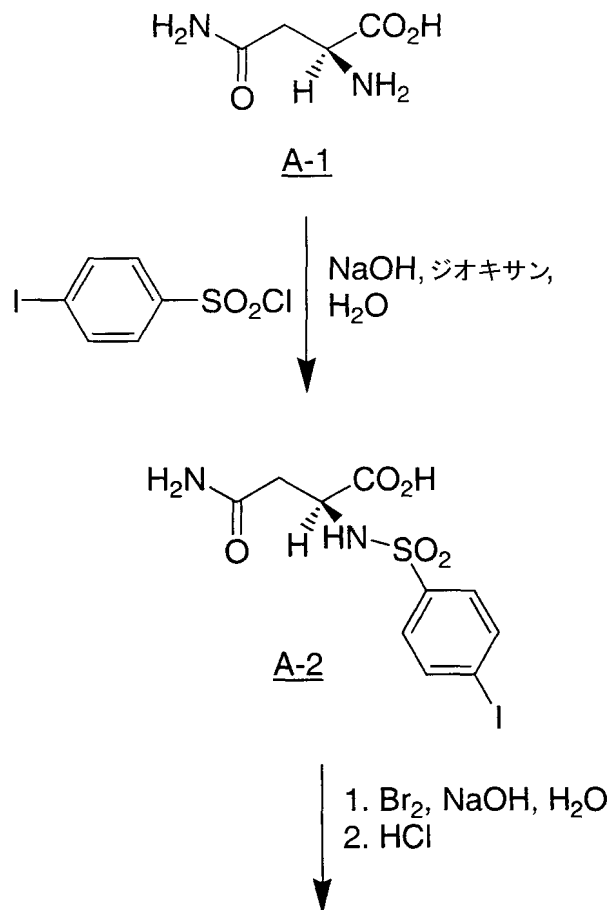
10

*m/e, M⁺ or (M + 1)⁺

【 0 3 2 9 】

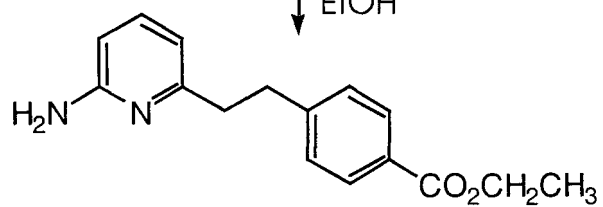
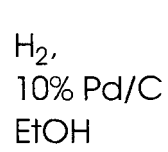
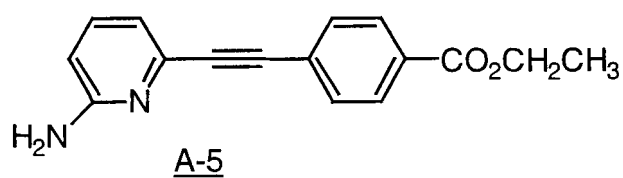
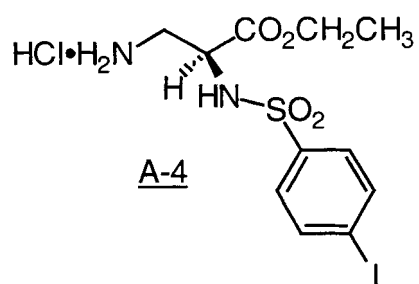
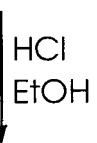
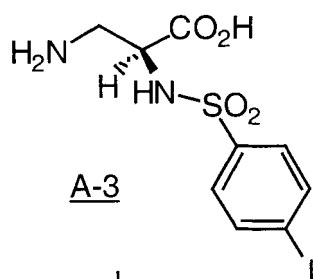
【 化 1 1 0 】

20

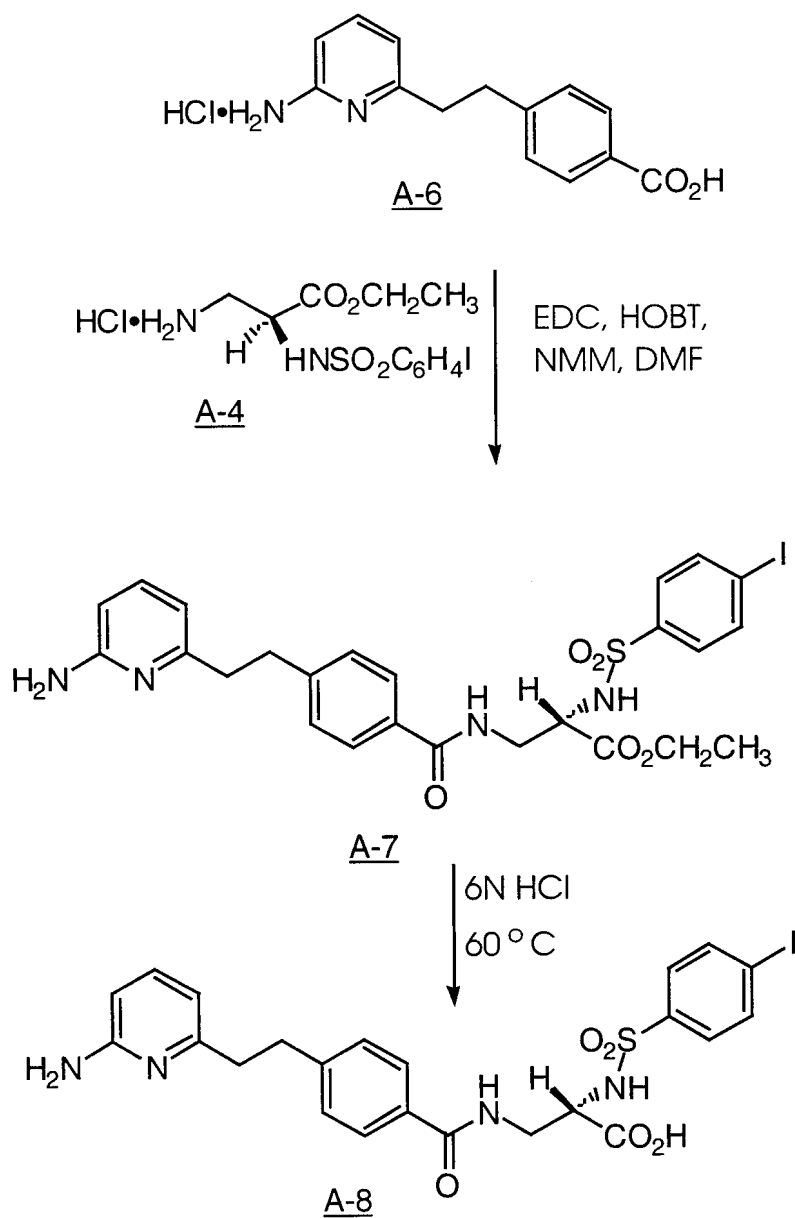
図式ASPAV3アッセイ用の放射リガンドの合成

30

40

図式A続き

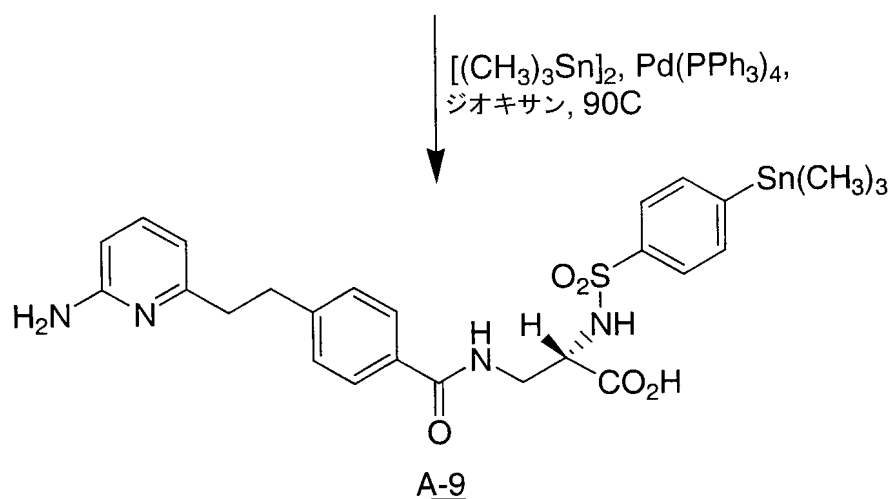
図式A 続き



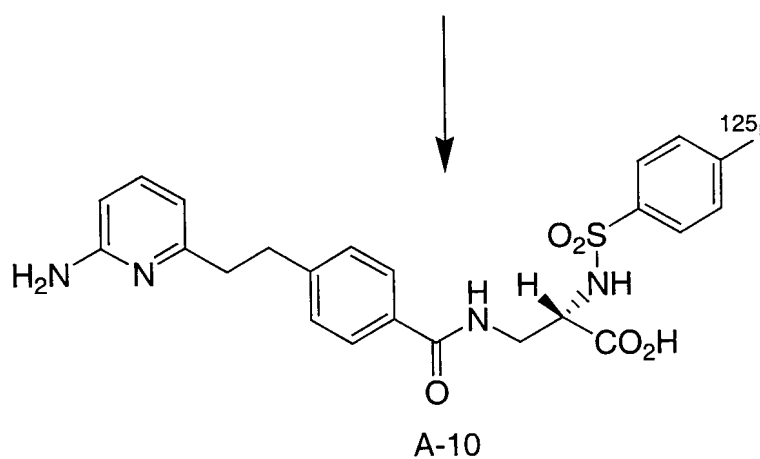
10

20

30



10



20

【0330】

N - (4 - ヨード - フェニルスルホニルアミノ) - L - アスパラギン (A - 2)

酸 A - 1 (4 . 3 9 g 、 3 3 . 2 m m o l) 、 NaOH (1 . 4 9 g 、 3 7 . 2 m m o l) 、 ジオキサン (3 0 m L) および H_2O (3 0 m L) の 0 溶液を攪拌しながら、それに塩化ピブシル (1 0 . 3 4 g 、 3 4 . 2 m m o l) を加えた。約 5 分後、NaOH (1 . 4 9 、 3 7 . 2 m m o l) を H_2O 1 5 m L に溶かしたものを加えてから、冷却浴を外した。2 . 0 時間後、反応混合物を濃縮した。残留物を H_2O (3 0 0 m L) に溶かし、EtOAc で洗浄した。水層を冷却して 0 とし、濃 HCl で酸性とした。固体を回収し、Et₂O で洗浄して、A - 2 を白色固体として得た。

30

【0331】

【化111】

1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.86 (d, 2H, J=8Hz), 7.48 (d, 2H, J=8Hz) 3.70 (m, 1H), 2.39 (m, 2H).

40

【0332】

2 (S) - (4 - ヨード - フェニルスルホニルアミノ) - β - アラニン (A - 3)

NaOH (7 . 1 4 g 、 1 8 1 . 8 m m o l) および H_2O (4 0 m L) の攪拌溶液を 0 とし、それに Br_2 (1 . 3 0 m L 、 2 4 . 9 m m o l) を 1 0 分間かけて滴下した。約 5 分後、酸 A - 2 (9 . 9 g 、 2 4 . 9 m m o l) 、 NaOH (2 . 0 0 g 、 4 9 . 8 m m o l) および H_2O (3 5 m L) を合わせ、冷却して 0 とし、それを上記反応液に一気に加えた。0 で 2 0 分間攪拌後、反応液を加熱して 9 0 とし、3 0 分間経過させ、再度冷却して 0 とした。濃 HCl を滴下することで pH を約 7 に調節した。固体を回収し、EtOAc で洗浄し、減圧乾燥して、酸 A - 3 を白色固体として得た。

50

【 0 3 3 3 】

【 化 1 1 2 】

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8.02 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 4.36 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H, $J=5\text{Hz}$, 13Hz) 3.21 (m, 1H).

【 0 3 3 4 】

2 (S) - (4 - ヨード - フェニルスルホニルアミノ) - β - アラニンエチル塩酸塩 (A - 4)

酸 A - 3 (4 . 0 g、10 . 81 mmol) の EtOH (50 mL) 懸濁液に、0 で 10 分間 HCl ガスを急速に吹き込んだ。冷却浴を外し、反応液を加熱して 60 とした。18 時間後、反応液を濃縮して、エステル A - 4 を白色固体として得た。 10

【 0 3 3 5 】

【 化 1 1 3 】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 4.25 (q, 1H, $J=5\text{Hz}$), 3.92 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 1.01 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$).

【 0 3 3 6 】

4 - [2 - (2 - アミノピリジン - 6 - イル) エチル] 安息香酸エチル (A - 5 a)

エステル A - 5 (700 mg、2 . 63 mmol) (製造については、1995 年 12 月 7 日公開の PCT 国際出願公開番号 WO 95 / 32710 号の図式 29 参照)、10 % Pd / C (350 mg) および EtOH の混合物を 1 気圧 H_2 下に攪拌した。20 時間後、反応液をセライト層濾過し、濃縮して、エステル A - 5 a を褐色油状物として得た。 20

$\text{TL C } R_f = 0 . 23$ (シリカ、40 % EtOAc / ヘキサン)。

【 0 3 3 7 】

【 化 1 1 4 】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.26 (m, 3H), 6.43 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.35 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.37 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 1.39 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$). 30

【 0 3 3 8 】

4 - [2 - (2 - アミノピリジン - 6 - イル) エチル] 安息香酸塩酸塩 (A - 6)

エステル A - 5 a (625 mg、2 . 31 mmol) の 6 N HCl (12 mL) 懸濁液を加熱して 60 とした。約 20 時間後、反応液を濃縮して、酸 A - 6 を黄褐色固体として得た。

【 0 3 3 9 】

【 化 1 1 5 】

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.80 (m, 1H), 7.33 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 6.84 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$), 6.69 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 3.09 (m, 4H). 40

【 0 3 4 0 】

4 - [2 - (2 - アミノピリジン - 6 - イル) エチル] ベンゾイル - 2 (S) - (4 - ヨードフェニルスルホニルアミノ) - β - アラニンエチル (A - 7)

酸 15 - 6 (400 mg、1 . 43 mmol)、アミン A - 4 (686 mg、1 . 57 mmol)、EDC (358 mg、1 . 86 mmol)、HOBt (252 mg、1 . 86 mmol)、NMM (632 μL 、5 . 72 mmol) および DMF (10 mL) の溶液を、約 20 時間攪拌した。反応液を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、 50

EtOAc から 5 % イソプロパノール / EtOAc) によって、アミド A - 7 を白色固体として得た。

TLC R_f = 0.4 (シリカ、10 % イソプロパノール / EtOAc)

【0341】

【化116】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (d, 2H, J=9Hz), 7.61 (d, 2H, J=8Hz), 7.52 (d, 2H, J=9Hz), 7.29 (m, 1H), 7.27 (d, 2H, J=8Hz), 4.20 (m, 1H), 3.95 (q, 2H, J=7Hz), 3.66 (dd, 1H, J=6Hz, 14Hz), 3.49 (dd, 1H, J=8Hz, 13Hz), 3.01 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.08 (t, 3H, J=7Hz).

10

【0342】

4 - [2 - (2 - アミノピリジン - 6 - イル) エチル] ベンゾイル - 2 (S) - (4 - ヨードフェニルスルホニルアミノ) - β - アラニン (A - 8)

エステル A - 7 (200 mg、0.3213 mmol) および 6 N HCl (30 mL) の溶液を加熱して 60 °C とした。約 20 時間後、反応混合物を濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、20 : 20 : 1 : 1 EtOAc / EtOH / NH₄OH / H₂O) によって、酸 A - 8 を白色固体として得た。

TLC R_f = 0.45 (シリカ、20 : 20 : 1 : 1 EtOAc / EtOH / NH₄OH / H₂O)

20

【0343】

【化117】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (m, 1H), 8.14 (Bs, 1H), 7.81 (d, 2H, J=8Hz), 7.62 (d, 2H, J=8Hz), 7.48 (d, 2H, J=8Hz), 7.27 (m, 3H), 6.34 (d, 1H, J=7Hz), 6.25 (d, 1H, J=8Hz), 5.85 (bs, 2H), 3.89 (bs, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.79 (m, 2H).

【0344】

4 - [2 - (2 - アミノピリジン - 6 - イル) エチル] ベンゾイル - 2 (S) - (4 - トリメチルスタニル - フェニルスルホニルアミノ - β - アラニン (A - 9)

30

ヨウ化物 A - 8 (70 mg、0.1178 mmol)、[(CH₃)₃Sn]₂ (49 μL、0.2356 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (5 mg) およびジオキサン (7 mL) の溶液を加熱して 90 °C とした。2 時間後、反応液を濃縮し、分取 HPLC (Delta-Pak C₁₈ 15 μM 100 Å、40 × 100 mm ; 95 : 5 から次に 5 : 95 H₂O / CH₃CN) 精製を行って、トリフルオロ酢酸塩を得た。その塩を H₂O (10 mL) に懸濁させ、NH₄OH (5 滴) で処理し、凍結乾燥して、アミド A - 9 を白色固体として得た。

【0345】

【化118】

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (m, 1H), 8.18 (d, 1H, J=8Hz), 7.67 (m, 5H), 7.56 (d, 2H, J=8Hz), 7.29 (d, 2H, J=8Hz), 6.95-7.52 (m, 2H), 6.45 (bs, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.86 (m, 2H).

40

【0346】

4 - [2 - (2 - アミノピリジン - 6 - イル) エチル] ベンゾイル - 2 (S) - 4 - ¹²⁵ヨード - フェニルスルホニルアミノ - β - アラニン (A - 10)

5 mCi の Na ¹²⁵I (Amersham, IMS30) の輸送用瓶にヨウ素玉 (Pierce) を入れ、室温で 5 分間攪拌した。A - 9 0.1 mg の 10 % H₂SO₄ / MeOH (0.05 mL) 溶液を調製し、直ちに Na ¹²⁵I / ヨウ素玉瓶に加えた。室温で 3 分間攪拌後、

50

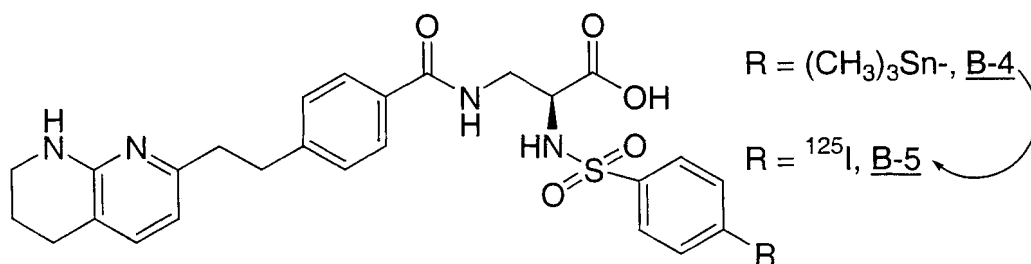
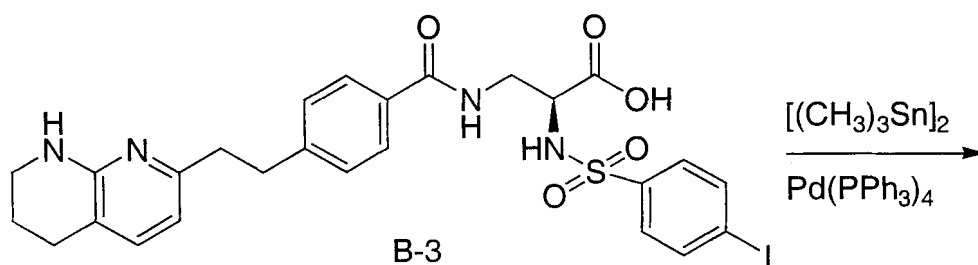
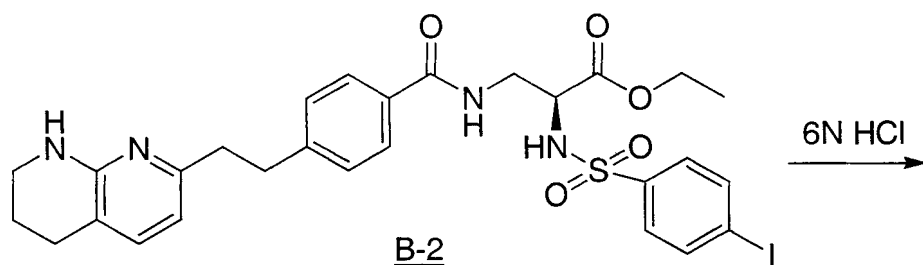
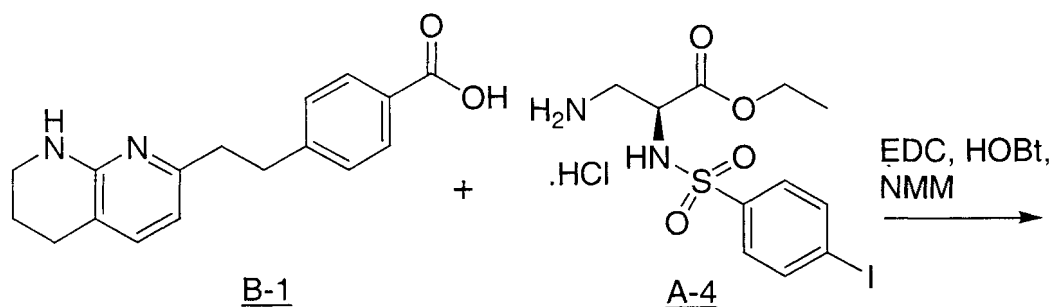
NH₄OH 約 0.04 ~ 0.05 mL を加えて、反応混合物を pH 6 ~ 7 とした。全反応混合物を HPLC に注入して精製した [Vydac ペプチド - 蛋白 C - 18 カラム、4.6 × 250 mm、30 分間かけての 10% アセトニトリル (0.1% TFA) : H₂O (0.1% TFA) から 90% アセトニトリル (0.1% TFA) : H₂O (0.1% TFA) への直線勾配、1 mL / 分]。この条件下での A - 10 の保持時間は 17 分である。放射能の大半を含む分画を集め、凍結乾燥し、エタノールで希釈して、約 1 mCi の A - 10 を得た。それを A - 8 の標品とともに HPLC 分析で同時に溶離させた。

【0347】

【化119】

図式 B

SPAV5 アッセイ用の放射リガンドの合成



【0348】

10

20

30

40

50

2 (S) - (4 - ヨード - ベンゼンスルホニルアミノ) - 3 - { 4 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - エチル] - ベンゾイルアミノ } - プロピオン酸エチルエステル (B - 2)

B - 1 (0.23 g、0.72 mmol; 製造については、米国特許 5741796 号参照)、A - 4 (0.343 g、0.792 mmol)、EDC (0.179 g、0.93 mmol)、HOBT (0.126 g、0.93 mmol)、NMM (0.316 mL、2.86 mmol) のアセトニトリル (3 mL) および DMF (3 mL) 中混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濃縮した。残留物についてシリカゲルでのクロマトグラフィー (70 : 25 : 5 CHCl₃ / EtOAc / MeOH) を行って、B - 2 を白色固体として得た。 10

TL C R_f = 0.22 (シリカ、70 : 25 : 5 CHCl₃ / EtOAc / MeOH)

【0349】

【化120】

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, 2H, J=8Hz), 7.63 (d, 2H, J=8Hz), 7.54 (d, 2H, J=8Hz), 7.27 (d, 2H, J=8Hz), 7.04 (d, 1H, J=7Hz), 6.60 (m, 1H), 6.29 (d, 1H, J=7Hz), 4.83 (br s, 1H), 4.09 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.86 (m, 4H), 2.69 (t, 2H, J=6Hz), 1.88 (m, 2H). 20

【0350】

2 (S) - (4 - ヨード - ベンゼンスルホニルアミノ) - 3 - { 4 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - エチル] - ベンゾイルアミノ } - プロピオン酸 (B - 3)

B - 2 (0.38 g、0.573 mmol) および 6 N HCl (50 mL) の混合物を 60 で 14 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮し、残留物についてシリカゲルでのクロマトグラフィー (25 : 10 : 1 : 1 から 15 : 10 : 1 : 1 EtOAc / EtOH / NH₄ OH / H₂O) を行って、B - 3 を白色固体として得た。

TL C R_f = 0.43 (シリカ、10 : 10 : 1 : 1 EtOAc / EtOH / NH₄ OH / H₂O) 30

【0351】

【化121】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (m, 1H), 7.79 (d, 2H, J=8Hz), 7.63 (d, 2H, J=8Hz), 7.44 (d, 2H, J=8Hz), 7.27 (d, 2H, J=8Hz), 7.10 (d, 1H, J=7Hz), 6.58 (br s, 1H), 6.32 (d, 1H, J=7Hz), 3.96 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.30 (m, 5H), 2.96 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

HRMS : C₂₆ H₂₇ IN₄ O₅ S 40

予測値 : 635.0818 ;

実測値 : 635.0831

【0352】

3 - { 4 - [2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - [1, 8] ナフチリジン - 2 - イル) - エチル] - ベンゾイルアミノ } - 2 (S) - (4 - トリメチルスタンニル - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロピオン酸 (B - 4)

B - 3 (0.10 g、0.16 mmol)、ヘキサメチルジスタンナン (0.065 mL、0.32 mmol)、Pd (PPh₃)₄ およびジオキサン (10 mL) の混合物を 90 で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮し、残留物についてシリカゲルでのクロマトグラフィーを行って (50 : 10 : 1 : 1 から 25 : 10 : 1 : 1 Et 50

OAc / EtOH / NH₄ OH / H₂O) を行って、B - 4 を白色固体として得た。

TLC R_f = 0.48 (シリカ、15 : 10 : 1 : 1 EtOAc / EtOH / NH₄ OH / H₂O)

【0353】

【化122】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.63 (m, 4H), 7.28 (d, 2H, J=8Hz), 7.08 (d, 1H, J=7Hz), 6.50 (br s, 1H), 6.28 (d, 1H, J=7Hz), 3.96 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.31 (m, 5H), 2.96 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 0.28 (s, 9H).

10

高分解能質量スペクトラム : C₂₉ H₃₆ N₄ O₅ S₂ Sn

予測値 : 665.1533 (¹¹²Sn) および 673.1507 (¹²⁰Sn) ;

実測値 : 665.1510 および 673.1505

【0354】

3 - { 4 - [2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - [1 , 8] ナフチリジン - 2 - イル) - エチル] - ベンゾイルアミノ } - 2 (S) - (4 - トリメチルスタンニル - ベンゼンスルホニルアミノ) - プロピオン酸 (B - 4)

Na¹²⁵I (10 mCi、Amersham, IMS300) の輸送用瓶に、攪拌子、メタノール (0.05 mL) およびヨウ素玉 (Pierce) を入れ、室温で5分間攪拌した。B - 4 (約0.1 mg) のメタノール (0.04 mL) 溶液を調製し、一部 (0.02 mL) を H₂SO₄ (0.005 mL) のメタノール (0.025 mL) 中混合液に加え、その溶液を直ちに Na¹²⁵I / ヨウ素玉瓶に加えた。室温で2分間攪拌後、NH₄OH (0.04 ~ 0.05 mL) で反応停止し、全反応混合物を HPLC に注入して精製した [Vydac ペプチド - 蛋白 C - 18 カラム、4.6 × 250 mm、20分間かけての10%アセトニトリル : H₂O (0.1% TFA) から90%アセトニトリル : H₂O (0.1% TFA) への直線勾配、1 mL / 分]。この条件下での B - 5 の保持時間は16分である。放射能の大半を含む分画を集め、凍結乾燥し、エタノールで希釈して、約1 mCi の B - 5 を得た。それを B - 3 の標品とともに HPLC 分析で同時に溶離させた。

20

【0355】

装置 : 分析および分取 HPLC は、レオダイン (Rheodyne) 7125 インジェクタを搭載した0.1 mL ヘッドを有するウォーターズ (Waters) の装置 (600E Powerline Multi Solvent Delivery System) およびギルソン (Gilson) の FC203 微量フラクションコレクタを搭載したウォーターズの990 フォトダイオードアレイ検出器を用いて行った。分析および分取 HPLC には、バイダック (Vydac) ペプチド - 蛋白 C - 18 カラム (4.6 × 250 mm) を、C - 18 ブラウンリー (Brownlee) モジュール保護カラムとともに使用した。HPLC 分析に使用したアセトニトリルは、フィッシャーオプティマ (Fisher Optima) 用であった。使用した HPLC 放射能検出器は、ベックマン (Beckman) 170 放射性同位元素検出器であった。分析および分取 HPLC には、バイダック C - 18 蛋白 - ペプチドカラム (3.9 × 250 mm) を使用した。放射能溶液は、スピードバック (Speedvac) 真空遠心機を用いて濃縮した。ヒューレットパッカード (Hewlett Packard) 8452 A 型 UV / Vis ダイオードアレイ分光光度計を用いて、校正曲線および化学濃度を測定した。サンプルの放射能は、パッカード (Packard) A5530 ガンマカウンタで測定した。

30

40

【0356】

本発明の化合物の α v β 3 および α v β 5 結合ならびに骨吸収阻害活性の測定に用いた試験方法について以下に記載する。

【0357】

骨吸収 - 孔 (PIT) アッセイ

破骨細胞が骨吸収を行っている時は、その細胞が作用している骨の表面に孔を形成する

50

。従って、化合物が破骨細胞を阻害する能力を調べる場合、阻害化合物が存在している場合での破骨細胞の上記吸収孔形成能力を測定するのが有用である。

【0358】

ウシ大腿骨幹の6mm円柱からの厚さ200 μ mの連続断面片を、低速ダイヤモンドノコ (Isomet, Beuler, Ltd., Lake Bluff, IL) によって切り取った。骨切片を蓄積し、10%エタノール溶液に入れ、用時まで冷蔵した。

【0359】

実験に先だって、各骨切片をH₂O中で20分間2回超音波処理した。清浄となった切片を96ウェルプレートに入れて、2列の対照と各薬剤用量について1列とをらせるようにした。各列が3連または4連の培養を示す。96ウェルプレートに入れた骨切片をUV照射によって滅菌した。破骨細胞とのインキュベーションに先だって、5%ウシ胎仔血清および1%ペニシリン/ストレプトマイシンを含むpH6.9の α MEM(0.1mL)を加えることで、骨切片を水和させた。

10

【0360】

7~14日齢ウサギ (New Zealand White Hare) からの長骨を切り取り、軟組織を清浄化し、20mM HEPESを含む α MEMに入れる。細片が<1mmとなるまで鋏を用いて骨を刻み、容量25mLで50mL管に移し入れる。管を手で60回ゆっくり振盪し、1分間組織を沈降させ、上清を除去する。追加の培地25mLを組織に加え、再度振盪する。第2の上清を第1の上清と合わせる。赤血球以外の細胞数をカウントする(代表的には細胞 2×10^7 個/mL)。5%ウシ胎仔血清、10nM 1, 25(OH)₂D₃およびペニシリン-ストレプトマイシンを含む α MEM中、 5×10^6 /mLからなる細胞懸濁液を調製する。ウシ骨切片(200mm $\times$ 6mm)に200mLずつを加え、加湿5%CO₂雰囲気下、37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートする。培地を微量ピペットで丁寧に除去し、被験化合物を含む新鮮な培地を加える。培養液を48時間インキュベートし、培地についてのクロスラップス (Crosslaps; Herlev, Denmark) によってc-テロペプチド (I型コラーゲンの $\alpha 1$ 鎖の断片) のアッセイを行う。

20

【0361】

ウシ骨切片を20~24時間破骨細胞に曝露し、染色処理する。各骨切片から組織培地を除去する。各ウェルをH₂O 200mLで洗浄し、骨切片を2.5%グルタルアルデヒド、0.1Mカコジル酸 (pH7.4) 中で20分間固定する。固定後、0.25M NH₄OH存在下での2分間の超音波処理と次にH₂O中での15分間の超音波処理2回によって細胞残滓を除去する。骨切片を直ちに、濾過した1%トルイジンブルーおよび1%ハウ砂によって6~8分間染色する。

30

【0362】

骨切片を乾燥した後、吸収孔を試験切片および対照切片でカウントする。偏光ニコニIGSフィルターキューブを用いるマイクロフォト (Microphot) Fx (ニコニ) 蛍光顕微鏡で見る。試験用量結果を対照と比較し、各被験化合物について得られるIC₅₀値を求める。

【0363】

このアッセイからのデータを哺乳動物 (ヒトを含む) 疾患状態に外挿することが適切であることは、サトウらの報告に記載の内容によって裏付けられている (Sato, M. et al., *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol.5, No.1, 1990); 該報告の内容は全て、引用によって本明細書に含まれるものとする)。その論文では、ある種のビスホスホネートを臨床的に用いて、それがページェット病、悪性高カルシウム血症、骨代謝によって生じる溶骨性病変、固定化もしくは性ホルモン欠乏による骨損失に有効であるように思われることが記載されている。次に、上記の吸収孔アッセイでそれらと同じビスホスホネートについて試験を行って、それらの公知の有用性とアッセイにおける陽性の成績との間の関係を確認する。

40

【0364】

EIBアッセイ

50

デュオンらの報告 (Duong et al., J.Bone Miner.Res., 8:S 378 (1993)) には、ヒトインテグリン $\alpha v \beta 3$ を発現する系について記載されている。エキスタチン (echistatin; 欧州特許 3 8 2 4 5 1 号) などのインテグリンすなわち含 R G D 分子に対する抗体は骨吸収を効果的に遮断し得ることから、インテグリンが骨基質への破骨細胞の付着を刺激することが提言されている。

【0365】

反応混合物:

1. TBS 緩衝液 175 μ L (50 mM トリス・HCl pH 7.2、150 mM NaCl、1% BSA、1 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2)
2. 細胞抽出物 25 mL (100 mM オクチルグルコシド緩衝液で希釈して、2000 cpm / 25 μ L とする)
3. ^{125}I -エキスタチン (25 μ L / 50000 cpm) (EP 3 8 2 4 5 1 号参照)
4. 緩衝液 (全結合) または未標識エキスタチン (非特異的結合) 25 μ L。

【0366】

次に、反応混合物を室温で 1 時間インキュベーションした。未結合および結合 $\alpha v \beta 3$ を、濾過 (Skatron Cell Harvester 使用) によって分離した。次に、フィルター (予め 1.5% ポリエチレンイミンで 10 分間濡らしたもの) を洗浄緩衝液 (50 mM トリス HCl、1 mM CaCl_2 / MgCl_2 、pH 7.2) で洗浄した。そして、 γ -カウンタでフィルターのカウンティングを行った。

【0367】

S P A V 3 アッセイ

材料:

1. 小麦胚凝集素シンチレーション近接ビーズ (Scintillation Proximity Beads (SPA); Amersham)
2. オクチルグルコピラノシド (Calbiochem)
3. HEPES (Calbiochem)
4. NaCl (Fisher)
5. CaCl_2 (Fisher)
6. MgCl_2 (SIGMA)
7. フェニルメチルスルホニルフルオライド (PMSF) (SIGMA)
8. オプティプレート (Optiplate; PACKARD)
9. 化合物 A - 10 (比放射能 500 ~ 1000 Ci / mmole)
10. 被験化合物
11. 精製インテグリン受容体: $\alpha v \beta 3$ は、ピテラの方法 (Pytela, Methods in Enzymology, 144:475, 1987) に従って $\alpha v \beta 3$ (Duong et al., J.Bone Min. Res., 8:S378, 1993) を過剰発現する 293 細胞から精製した。
12. 結合緩衝液: 50 mM HEPES、pH 7.8、100 mM NaCl、1 mM Ca^{2+} / Mg^{2+} 、0.5 mM PMSF
13. オクチルグルコシドの 50 mM 結合緩衝液溶液: 50 - OG 緩衝液。

【0368】

手順:

1. S P A ビーズの前処理

凍結乾燥 S P A ビーズ 500 mg を最初に 50 - OG 緩衝液 200 mL で 4 回、結合緩衝液 100 mL で 1 回洗浄し、結合緩衝液 12.5 mL に再度懸濁させた。

【0369】

2. S P A ビーズと受容体との混合物の調製

各アッセイ管中で、前処理したビーズ 2.5 μ L (40 mg / mL) を、結合緩衝液 7.5 μ L および 50 - OG 緩衝液 20 mL に懸濁させた。精製受容体 5 mL (約 30 ng / μ L) をビーズの懸濁液に加え、室温で 30 分間攪拌した。混合物を 4 でベックマ

ンの遠心管 (Beckman GPR Benchtop遠心管) 中 2 5 0 0 r p m にて 1 0 分間遠心した。得られたペレットを結合緩衝液 5 0 μ L および 5 0 - O G 緩衝液 2 5 μ L に再懸濁させた。

【 0 3 7 0 】

3 . 反 応

以下のものを、相当するウェル中のオプティプレートにこの順序で加えた。

【 0 3 7 1 】

(i) 受容体 / ビーズ混合物 (7 5 μ L)

(i i) 以下のそれぞれを 2 5 μ L : 被験化合物、全結合用の結合緩衝液、または非特異的結合用の A - 8 (最終濃度 1 μ M)

(i i i) 結合緩衝液中の A - 1 0 (2 5 μ L 、最終濃度 4 0 p M)

10

(i v) 結合緩衝液 (1 2 5 μ L)

(v) 各プレートをプレートシーラー (PACKARD) で密封し、4 で振盪しながら終夜インキュベートした。

【 0 3 7 2 】

4 . プレートのカウンティングを行った (PACKARD TOPCOUNT) 。

【 0 3 7 3 】

5 . 阻害 % を以下のように計算した。

【 0 3 7 4 】

A = 総カウント

B = 非特異的カウント

20

C = サンプルカウント

阻害 % = [{ (A - B) - (C - B) } / (A - B)] / (A - B) $\times$ 1 0 0

【 0 3 7 5 】

本発明の代表的化合物について調べたところ、ヒト α v β 3 インテグリンに結合することが認められた。これらの化合物は、S P A V 3 アッセイで約 1 0 0 n M 未満の I C ₅₀ 値を有することが認められた。

【 0 3 7 6 】

O C F O R M 型 アッセイ

マウス頭蓋冠由来の骨芽細胞様細胞 (1 . 8 細胞) を、C O R N I N G 2 4 ウェル組織培養プレートで、リボヌクレオシドおよびデオキシリボヌクレオシド、1 0 % ウシ胎仔血清およびペニシリン - ストレプトマイシンを含む α M E M 培地に入れた。細胞は、午前中に 4 0 0 0 0 個 / ウェルで接種した。午後に、以下の方法に従って 6 週齢オス B a l b / C マウスから骨髓細胞を得た。

【 0 3 7 7 】

マウスを屠殺し、脛骨を摘出し、上記の培地に入れた。末端を切り落とし、骨髓を骨小腔から試験管中に、2 7 . 5 ゲージ針を有する 1 m L 注射器を用いて流し出した。ピペットで吸引・吐き出しを行って、骨髓を懸濁させた。懸濁液を > 1 0 0 μ m ナイロン細胞濾過器に通した。得られた懸濁液を 3 5 0 $\times$ g で 7 分間遠心した。ペレットを再懸濁させ、サンプルを 2 % 酢酸で希釈して、赤血球を溶解させた。残った細胞を血球計数器でカウントした。細胞をペレット状とし、1 $\times$ 1 0 ⁶ 個 / m L で再懸濁させた。1 . 8 細胞の各ウェルに 5 0 μ L を加えて 5 0 0 0 0 個 / ウェルとし、各ウェルに 1 , 2 5 - ジヒドロキシ - ビタミン D ₃ (D ₃) を加えて、最終濃度を 1 0 n M とした。培養液を、加湿 5 % C O ₂ 雰囲気中、3 7 でインキュベートした。4 8 時間後、培地を交換した。骨髓を加えてから 7 2 時間後に、4 連ウェルに、D ₃ を含む新鮮な培地とともに被験化合物を加えた。4 8 時間後に再度、D ₃ を含む新鮮な培地とともに化合物を加えた。さらに 4 8 時間後、培地を除去し、細胞を室温で 1 0 分間、1 0 % ホルムアルデヒドのリン酸緩衝生理食塩水溶液で固定し、次にエタノール : アセトン (1 : 1) で 1 ~ 2 分間処理し、風乾した。以下のようにして、細胞を酒石酸耐性酸ホスファターゼについて染色した。

【 0 3 7 8 】

3 0 m M 酒石酸ナトリウム、0 . 3 m g / m L F a s t R e d V i o l e t L B 塩

50

および 0.1 mg/mL ナフトール AS-MX ホスフェートを含む 50 mM 酢酸緩衝液 (pH 5.0) で、室温にて 10 ~ 15 分間細胞を染色した。染色後、プレートを開イオン水で十分に洗浄し、風乾した。各ウェルについて多核の染色陽性細胞の数をカウントした。

【0379】

S P A V 5 アッセイ

材料：

1. 小麦胚凝集素シンチレーション近接ビーズ (Scintillation Proximity Beads (S P A) ; Amersham)
2. オクチルグルコピラノシドおよびホルボ (Phorbo) - 12 - ミリスレート - 13 - アセテート (P M A) (Calbiochem)
3. T r i s - H C l 、 N a C l および C a C l ₂ (Fisher)
4. 最小必須培地 (M E M) (Gibco/BRL)
5. ウシ胎仔血清 (F B S) (Hyclone)
6. M g C l ₂ 、 M n C l ₂ およびフェニルメチルスルホニルフルオリド (P M S F) (SIGMA)
7. プロテアーゼ阻害薬カクテル錠剤 (Boehringer Mannheim)
8. オプティプレート - 96 ウェル (PACKARD)
9. B - 5 を放射能標識リガンド (比放射能 500 ~ 1000 Ci / mmole) として用い、B - 3 (2.5 μM) を用いて 100 % 阻害を得た。
10. 被験化合物
11. α v β 5 インテグリン類を過剰発現する H E K 293 細胞 (Simon et al., J. Biol. Chem., 272, 29380-29389, 1997) を、150 mm シャーレ中にて 10 % F B S / M E M 培地 (Gibco/BRL) で培養する。
12. 溶解緩衝液：100 mM オクチルグルコピラノシド、50 mM T r i s (pH 7.5)、100 mM N a C l 、1 mM C a C l ₂ 、1 mM M g C l ₂ 、0.5 mM P M S F およびプロテアーゼ阻害薬 (錠剤 1 個 / 緩衝液 50 mL)
13. 結合緩衝液：50 mM T r i s (pH 7.5)、100 mM N a C l 、1 mM C a C l ₂ 、1 mM M g C l ₂ および 1 mM M n O ₂
14. オクチルグルコピラノシドの 50 mM 結合緩衝液溶液：50 - O G 緩衝液

【0380】

手順：

1. α v β 5 - 細胞溶解物：
α v β 5 インテグリンを発現する H E K 293 細胞を集密まで培養した。次に細胞を、0.5 % F B S を含む培地にて終夜で飢餓状態とし、次に 10 nM P M A で 20 分間処理した。細胞を冷リン酸緩衝生理食塩水 (4) で 2 回洗浄し、氷上で溶解緩衝液中にて 30 分間溶解させた。溶解物をベックマン (Beckman) J A - 20 を用いて 20000 × g にて透明とした。透明化溶解物の蛋白濃度をマイクロ B C A キット (Pierce) を用いて測定し、80 で少量ずつ保存した。

【0381】

2. S P A ビーズの前処理

凍結乾燥 S P A ビーズ 500 mg を最初に 50 - O G 緩衝液 200 mL で 4 回、結合緩衝液 100 mL で 1 回洗浄し、結合緩衝液 12.5 mL に再度懸濁させた。

【0382】

3. S P A V 5 結合反応の準備

各アッセイウェルに対して、オプティプレート平板にこの順序で加えた。

【0383】

- (i) ウェル当たりの最終容量を 125 μL とする結合緩衝液
- (ii) 50 - O G 緩衝液 22 μL で希釈した前処理ビーズ 3 μL (120 μg / ウェル)

(i i i) $\alpha_v \beta_5$ - 細胞溶解物蛋白 15 μ g

(i v) 50000 cpm での B - 5

(v) 段階的濃度の被験化合物 25 μ L

(v i) 各プレートにプレートシーラー (PACKARD) で密封し、4 で振盪しながら終夜インキュベートした。

【0384】

4. 微小プレートシンチレーションカウンター (PACKARD TOPCOUNT) を用いて、プレートのカウンティングを行った。

【0385】

5. 阻害%を以下のように計算した。

10

【0386】

A = 総カウント (B - 5 への受容体の結合)

B = 非特異的カウント (2.5 μ M 冷リガンド存在下での B - 5 への受容体の結合)

C = 被験化合物への受容体結合からのカウント

阻害% = [{ (A - B) - (C - B) } / (A - B)] / (A - B) × 100

【0387】

被験薬の IC₅₀ を、50% 阻害として計算した。

本発明の代表的化合物について調べたところ、SPAV5 アッセイで約 1 μ M 未満の IC₅₀ 値を有することが認められた。

【0388】

20

医薬製剤例

経口用組成物の具体的な実施態様として、本発明のいずれかの化合物 100 mg を、十分に粉碎した乳糖とともに製剤して、総量 580 ~ 590 mg とし、それをサイズ 0 の硬ゲルカプセルに充填する。

【0389】

以上、本発明のある種の好ましい実施態様を参照しながら、本発明について説明・解説したが、当業者であれば、本発明の精神および範囲から逸脱しない限りにおいて、各種変更、修正および切り替えを行うことができることは明らかである。例えば、吸収によって生じる骨障害の重度あるいは上記の本発明の化合物における他の適応症についての治療対象哺乳動物の応答性における変動の結果として、本明細書に記載のような好ましい用量以外の有効な用量を用いることが可能である。同様に、認められる具体的な薬理的応答は、選択される特定の活性化合物または医薬担体の有無、ならびに用いられる製剤および投与形態の種類によって変動し、それらによって決まり得るものであり、結果においてそのように予想される変動もしくは相違は、本発明の対象および実務に応じて想到されるものである。従って、本発明は、特許請求の範囲のみによって限定されるものであって、そのような特許請求の範囲は妥当な限り広く解釈すべきものである。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 35/04	

- (72)発明者 ポール・ジェイ・コールマン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6
- (72)発明者 マーク・イー・ダガン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6
- (72)発明者 ワジル・ハルチエンコ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6
- (72)発明者 ジョージ・デー・ハートマン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6
- (72)発明者 ジョン・エイチ・ハッチンソン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6
- (72)発明者 ロバート・エス・マイスナー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6
- (72)発明者 マイケル・エイ・パタン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6
- (72)発明者 ジェイムズ・ジェイ・パーキンズ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6
- (72)発明者 チャピン・ワン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・ 0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・ 1 2 6
- (72)発明者 マイケル・ジェイ・プレスリン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・126

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB04 CC29 DD12 EE01
4C065 AA04 BB09 BB14 CC01 DD02 EE02 HH01 HH08 JJ01 KK01
KK08 LL01 PP14
4C072 MM06 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 CB09 CB11 CB22 GA07 GA08 MA01
MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZA45 ZA96 ZA97 ZB11 ZB26 ZB33
ZC35 ZC42