

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3847092号

(P3847092)

(45) 発行日 平成18年11月15日(2006.11.15)

(24) 登録日 平成18年9月1日(2006.9.1)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 K 4/00 (2006.01)	C 0 7 K 4/00

請求項の数 13 (全 59 頁)

(21) 出願番号	特願2000-591035 (P2000-591035)	(73) 特許権者	502345599
(86) (22) 出願日	平成11年12月29日 (1999.12.29)		エルジー・ライフ・サイエンス・リミ テッド
(65) 公表番号	特表2002-533460 (P2002-533460A)		L G L i f e S c i e n c e s L t d.
(43) 公表日	平成14年10月8日 (2002.10.8)		大韓民国150-010ソウル、ヨンドウ ンボク、ヨイドドン20番
(86) 国際出願番号	PCT/KR1999/000830	(74) 代理人	100080034
(87) 国際公開番号	W02000/039124		弁理士 原 謙三
(87) 国際公開日	平成12年7月6日 (2000.7.6)	(74) 代理人	100113701
審査請求日	平成13年10月19日 (2001.10.19)		弁理士 木島 隆一
(31) 優先権主張番号	1998/60266	(74) 代理人	100116241
(32) 優先日	平成10年12月29日 (1998.12.29)		弁理士 金子 一郎
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		
(31) 優先権主張番号	1999/33490		
(32) 優先日	平成11年8月14日 (1999.8.14)		
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		

最終頁に続く

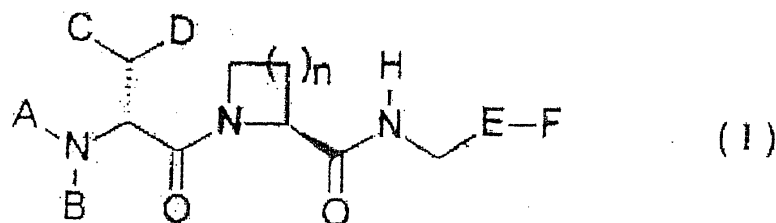
(54) 【発明の名称】 トロンビン抑制剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記化学式(1)の化合物、又は薬製学的に許容されるその塩であり、

【化1】



前記式において、nは1、2、又は3であり、

Aは水素、アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、-SO₂R¹、-SO₃R¹、-COR¹、-CO₂R²、-PO(OR¹)₂、-(CH₂)_mCO₂R¹、-(CH₂)_mSO₂R¹、-(CH₂)_mSO₃R¹、-(CH₂)_mPO(OR¹)₂又は-PO(R¹)₂であり、

ここで、R¹は、水素、C₁₋₆シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、-(CH₂)_mアリール、-NR³R⁴又はヒドロキシであり、R²は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、-(CH₂)_mアリール又はアルケニルであり、mは、1、2又は3であり、

ここで、アリールは、非置換のもの、もしくはフェニル又は5-6員の芳香族複素環で置換されたものであり、R³とR⁴は各々独立的に水素、C₁₋₆アルキル、又はC₃₋₇シクロアルキ

ルであり、

Bは水素又は C_{1-6} アルキルであり、

C及びDは、互いに同一のものであるとともに、次の(a)、(b)又は(c)からなる群から選択されるものであり、

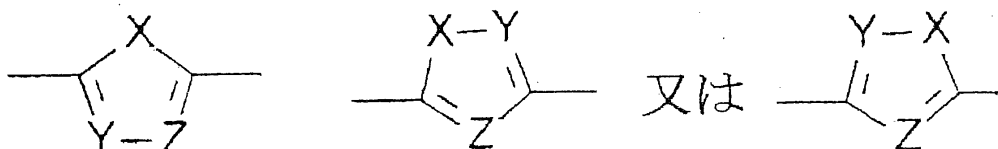
(a) フェニル、もしくは当該フェニルの一部が一つ又は二つの置換基によって置換されたものであって、当該置換基とは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、メチレンジオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及び $-NR^3R^4$ からなる群から選択されたもの

(b) C_{3-7} シクロアルキル

(c) 窒素、酸素又は硫黄からなる群から選択される一つから三つのヘテロ原子、及び炭素原子で構成された、飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環構造

Eは

【化2】



であり、

ここで、Xは硫黄、酸素又は、 NR^5 であり、YとZは各々独立的に窒素又は CR^6 であり、ここで、 R^5 は水素、又は C_{1-4} アルキルであり、 R^6 は水素、ハロゲン、 CF_3 、又は C_{1-4} アルキルであり、Fは $-C(NH)N(R^7)_2$ 、 $-C(NH_2)NN(R^7)_2$ 、 $-C(NH_2)NOH$ 又は $-CH_2NH R^7$ であり、ここで R^7 は相互同じであるか異なるもので、 R^7 は水素、 C_{1-4} 過フルオロアルキル、又は C_{1-4} アルキルであることを特徴とするトロンビン抑制剤。

【請求項2】

請求項1において、Aは水素、アリール、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_3H$ 、 COR^1 、 CO_2R^2 、 $-PO(R^1)_2$ 、及び $(CH_2)_mCO_2R^1$ からなる群から選択され、ここで、 R^1 と R^2 は既に定義された化合物、又は薬製学的に許容されるその塩であることを特徴とするトロンビン抑制剤。

【請求項3】

請求項2において、Aは $SO_2NR^3R^4$ 、 $-PO(R^1)_2$ 、 $-PO(OR^1)_2$ 、 $-(CH_2)_mCO_2R^1$ 又は、アリールからなる群から選択される化合物、又は薬製学的に許容されるその塩であることを特徴とするトロンビン抑制剤。

【請求項4】

請求項1において、Aは水素、 $-SO_2R^1$ 、 $-PO(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-PO(OC_{1-6}アルキル)_2$ 、 CO_2R^2 、 $-(CH_2)_mCO_2H$ 、又は $-(CH_2)_mCO_2(C_{1-6}アルキル)$ からなる群から選択され、ここでmは1又は2であり、Rは C_{1-6} アルキル、アリール、 $-(CH_2)_m$ アリール、ヒドロキシ、又は $-NR^3R^4$ である化合物、又は薬製学的に許容されるその塩であることを特徴とするトロンビン抑制剤。

【請求項5】

請求項1において、C及びDは、次の(d)又は(e)からなる群から選択された化合物；

(d) フェニル、もしくは当該フェニルの一部が一つ又は二つの置換基によって置換されたものであって、当該置換基とは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、メチレンジオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及び $-NR^3R^4$ からなる群から選択されたもの

(e) シクロヘキシル

、又は薬製学的に許容されるその塩であることを特徴とするトロンビン抑制剤。

【請求項6】

請求項1において、C及びDは、フェニル又はシクロヘキシルからなる群から選択された化合物、又は薬製学的に許容されるその塩であることを特徴とするトロンビン抑制剤。

【請求項7】

10

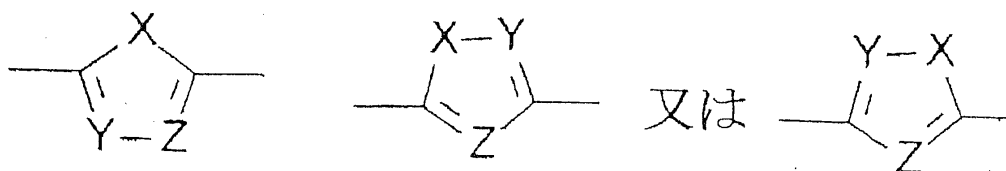
20

30

40

50

請求項 1 において、E は
【化 3】



からなる群から選択され、ここで X が硫黄、酸素、又は NR^5 である時、Y は CH であり、Z は CR^6 か Y が CR^6 であり、Z は CH であり、X が硫黄、酸素、又は NH である時、Y は N であり、Z は CR^6 か Y が CR^6 であり、Z は窒素である化合物、又は薬製学的に許容されるその塩であることを特徴とするトロニピン抑制剤。

10

【請求項 8】

請求項 7 において、 R^5 、 R^6 は独立的に水素、又は C_{1-4} アルキルである化合物、又は薬製学的に許容されるその塩であることを特徴とするトロニピン抑制剤。

【請求項 9】

請求項 1 において、F は $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NOH}$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NNH}_2$ 、及び $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ からなる群から選択される化合物、又は薬製学的に許容されるその塩であることを特徴とするトロニピン抑制剤。

20

【請求項 10】

請求項 1 において、

N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、

N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミノメチル- 2- チエニル) メチル] アミド、

N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、

N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミドラゾノ- 2- チエニル) メチル] アミド、

30

N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミノメチル- 2- チエニル) メチル] アミド、

N- ベンジルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、

N- t- ブトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、

N- メトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、

N- メトキシカルボニル- D- ジシクロヘキシルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、

40

N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、

N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、

N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミノメチル- 2- チエニル) メチル] アミド、

N- メトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、

N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 3- チエニル) メチル] アミド、

50

N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-3-チエニル)メチル]アミド、
N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミドラゾノ-3-チエニル)メチル]アミド、
N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノメチル-3-チエニル)メチル]アミド、
N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-3-チエニル)メチル]アミド、
N-シクロヘキシルスルファモイル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
N-アリルオキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
N-メチル-N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
N-ヒドロキシスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-アゼチジン-2-カルボキシル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-5-メチル-2-チエニル)メチル]アミド、
N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-フラニル)メチル]アミド、
N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-フラニル)メチル]アミド、
N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-3-フラニル)メチル]アミド、
N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-チアゾール)メチル]アミド、
N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-1-メチル-2-ピロリル)メチル]アミド、
N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-3-チエニル)メチル]アミド、
N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-チアゾール)メチル]アミド、
N-(2-カルボキシエチル)-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
N-Boc-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミドラゾノ-2-チエニル)メチル]アミド、
D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミドラゾノ-2-チエニル)メチル]アミド、
N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-アゼチジン-2-カルボキシル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
N-(2-カルボキシエチル)-D-ジフェニルアラニル-L-アゼチジン-2-カルボキシル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
N-(3-カルボキシプロピル)-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、

10

20

30

40

50

N- (Me O) 2 P (O)-D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5 - アミジノ - 2 -
- チェニル) メチル] アミド、
N- (Me) 2 P (O)-D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5 - アミジノ - 2 -
チェニル) メチル] アミド、
N- (HO) 2 P (O)-D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5 - アミジノ - 2 -
チェニル) メチル] アミド、
N- メチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5 - アミジノ - 2 - チェニル)
メチル] アミド、
N- フェニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5 - アミジノ - 2 - チェニル
) メチル] アミド、
N- [(N, N- ジエチルカルボキサミド) メチル]-D- ジフェニルアラニル- L- プロリ
ル- [(5 - アミジノ - 2 - チェニル) メチル] アミド、
N- [(N, N- ジエチルカルボキサミド) エチル]-D- ジフェニルアラニル- L- プロリ
ル- [(5 - アミジノ - 2 - チェニル) メチル] アミド、
N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5 - アミジノ - 2 -
チアゾリル) メチル] アミド、
N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(2 - アミジノ - 4 -
チアゾリル) メチル] アミド、
N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(4 - アミジノ - 2 -
チアゾリル) メチル] アミド、
N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(2 - アミジノ - 5 -
チアゾリル) メチル] アミド、
N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5 - アミジノ - 2 -
チアゾリル) メチル] アミド、
N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(2 - アミジノ - 4 -
チアゾリル) メチル] アミド、
N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(4 - アミジノ - 2 -
チアゾリル) メチル] アミド、
N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(2 - アミジノ - 5 -
チアゾリル) メチル] アミド、
N- メトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5 - アミジノ - 2
- チアゾリル) メチル] アミド、
N- メトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(2 - アミジノ - 4
- チアゾリル) メチル] アミド、
N- メトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(4 - アミジノ - 2
- チアゾリル) メチル] アミド、
N- メトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(2 - アミジノ - 5
- チアゾリル) メチル] アミド、
N- カルボキシメチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5 - アミジノ - 2 -
チアゾリル) メチル] アミド、
N- カルボキシメチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(2 - アミジノ - 4 -
チアゾリル) メチル] アミド、
N- カルボキシメチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(2 - アミジノ - 5 -
チアゾリル) メチル] アミド、
N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5 - アミジノ - 2 -
オキサゾリル) メチル] アミド、
N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(2 - アミジノ - 4 -
オキサゾリル) メチル] アミド、
N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(4 - アミジノ - 2 -
オキサゾリル) メチル] アミド、

10

20

30

40

50

50

50

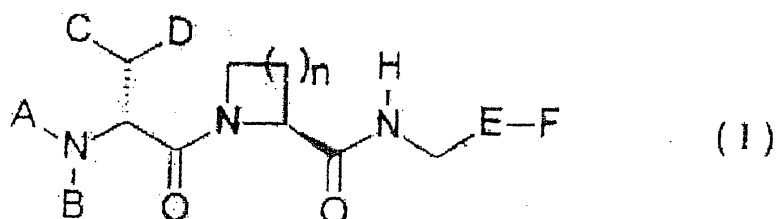
N- (t- ブトキシカルボニル) メチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5- ヒドロキシアミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、
 N- [2- (メトキシカルボニル) エチル]-D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、
 N- カルボキシメチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5- ヒドロキシアミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、
 N- (メトキシカルボニル) メチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5- ヒドロキシアミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、
 N- アミノスルホニル- D- ジシクロヘキシルアラニル- L- プロリル- [(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、
 N- メチルスルホニル- D- ジシクロヘキシルアラニル- L- プロリル- [(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、
 N- カルボキシメチル- D- ジシクロヘキシルアラニル- L- プロリル- [(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド；又はその医学的受容可能な塩であることを特徴とする
 トロンビン抑制剤。

10

【請求項 1】

下記化学式 (1) の化合物、又は薬製学的に許容されるその塩であり、

【化 4】



20

前記式において、n は 1、2、又は 3 であり、

A は水素、アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、 $-SO_2R^1$ 、 $-SO_3R^1$ 、 $-COR^1$ 、 $-CO_2R^2$ 、 $-PO(OR^1)_2$ 、 $-(CH_2)_mCO_2R^1$ 、 $-(CH_2)_mSO_2R^1$ 、 $-(CH_2)_mSO_3R^1$ 、 $-(CH_2)_mPO(OR^1)_2$ 又は $-PO(R^1)_2$ であり、

ここで、 R^1 は、水素、 C_{1-6} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、 $-(CH_2)_m$ アリール、 $-NR^3R^4$ 又はヒドロキシであり、 R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、 $-(CH_2)_m$ アリール又はアルケニルであり、m は、1、2又は3 であり、

30

ここで、アリールは、非置換のもの、もしくはフェニル又は5-6員の芳香族複素環で置換されたものであり、 R^3 と R^4 は各々独立的に水素、 C_{1-6} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルであり、

B は水素又は C_{1-6} アルキルであり、

C 及び D は、互いに同一のものであるとともに、次の (a)、(b) 又は (c) からなる群から選択されるものであり、

(a) フェニル、もしくは当該フェニルの一部が一つ又は二つの置換基によって置換されたものであって、当該置換基とは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、メチレンジオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及び $-NR^3R^4$ からなる群から選択されたもの

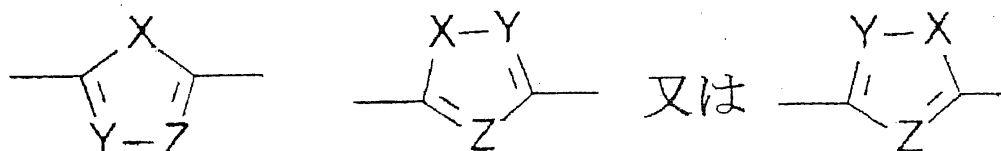
40

(b) C_{3-7} シクロアルキル

(c) 窒素、酸素又は硫黄からなる群から選択される一つから三つのヘテロ原子、及び炭素原子で構成された、飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環構造

E は

【化5】



であり、

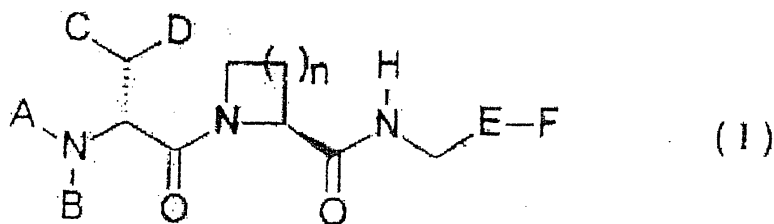
ここで、Xは硫黄、酸素又は、 NR^5 であり、YとZは各々独立的に窒素又は CR^6 であり、
 ここで、 R^5 は水素、又は C_{1-4} アルキルであり、 R^6 は水素、ハロゲン、 CF_3 、又は C_{1-4} アル
 キルであり、Fは $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NN}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NOH}$ 又は $-\text{CH}_2\text{NH R}^7$ であり、こ
 こで R^7 は相互同じであるか異なるもので、 R^7 は水素、 C_{1-4} 過フルオロアルキル、又は C_{1-4}
 アルキルであることを特徴とするトリプシン- 類似セリンプロテアーゼ活性調節剤。

10

【請求項12】

下記化学式(1)の化合物、又は薬製学的に許容されるその塩であり、

【化6】



20

前記式において、nは 1、2、又は3であり、

Aは水素、アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^1$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{CO}$
 $_2\text{R}^2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_3\text{R}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{PO}(\text{OR}^1)$
 $_2$ 又は $-\text{PO}(\text{R}^1)_2$ であり、

ここで、 R^1 は、水素、 C_{1-6} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、 $-(\text{CH}_2)_m$
 アリール、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 又はヒドロキシであり、 R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、
 アリール、 $-(\text{CH}_2)_m$ アリール又はアルケニルであり、mは、1、2又は3であり、

30

ここで、アリールは、非置換のもの、もしくはフェニル又は5-6員の芳香族複素環で置
 換されたものであり、 R^3 と R^4 は各々独立的に水素、 C_{1-6} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキ
 ルであり、

Bは水素又は C_{1-6} アルキルであり、

C及びDは、互いに同一のものであるとともに、次の(a)、(b)又は(c)からな
 る群から選択されるものであり、

(a) フェニル、もしくは当該フェニルの一部が一つ又は二つの置換基によって置換さ
 れたものであって、当該置換基とは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、メチレンジ
 オキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及び $-\text{NR}^3\text{R}^4$ からなる群から選択されたもの

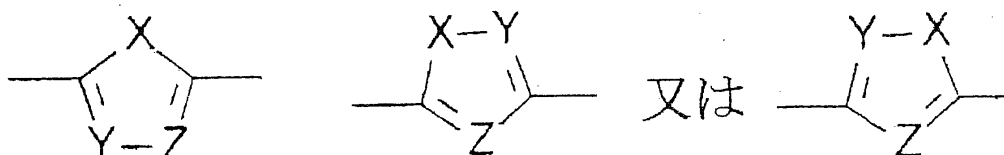
(b) C_{3-7} シクロアルキル

40

(c) 窒素、酸素又は硫黄からなる群から選択される一つから三つのヘテロ原子、及び
 炭素原子で構成された、飽和もしくは不飽和の5~6員の複素環構造

Eは

【化7】



50

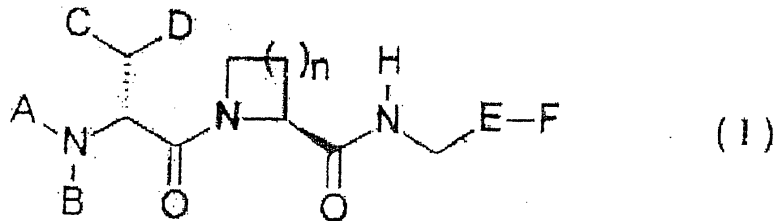
であり、

ここで、Xは硫黄、酸素又は、 NR^5 であり、YとZは各々独立的に窒素又は CR^6 であり、ここで、 R^5 は水素、又は C_{1-4} アルキルであり、 R^6 は水素、ハロゲン、 CF_3 、又は C_{1-4} アルキルであり、Fは $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NN}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NOH}$ 又は $-\text{CH}_2\text{NH R}^7$ であり、ここで R^7 は相互同じであるか異なるもので、 R^7 は水素、 C_{1-4} 過フルオロアルキル、又は C_{1-4} アルキルであることを特徴とするトリプシン- 類似セリンプロテアーゼ活性抑制剤。

【請求項13】

下記化学式(1)の化合物、又は薬製学的に許容されるその塩。

【化8】



10

ここで、前記式において、nは1、2、又は3であり、

Aは水素、アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^1$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^1)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_2\text{R}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_3\text{R}^1$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{PO}(\text{OR}^1)_2$ 又は $-\text{PO}(\text{R}^1)_2$ であり、

20

ここで、 R^1 は、水素、 C_{1-6} シクロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、 $-(\text{CH}_2)_m$ アリール、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 又はヒドロキシであり、 R^2 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、アリール、 $-(\text{CH}_2)_m$ アリール又はアルケニルであり、mは、1、2又は3であり、

ここで、アリールは、非置換のもの、もしくはフェニル又は5-6員の芳香族複素環で置換されたものであり、 R^3 と R^4 は各々独立的に水素、 C_{1-6} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルであり、

Bは水素又は C_{1-6} アルキルであり、

C及びDは、互いに同一のものであるとともに、次の(a)、(b)又は(c)からなる群から選択されるものであり、

(a) フェニル、もしくは当該フェニルの一部が一つ又は二つの置換基によって置換されたものであって、当該置換基とは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、メチレンジオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及び $-\text{NR}^3\text{R}^4$ からなる群から選択されたもの

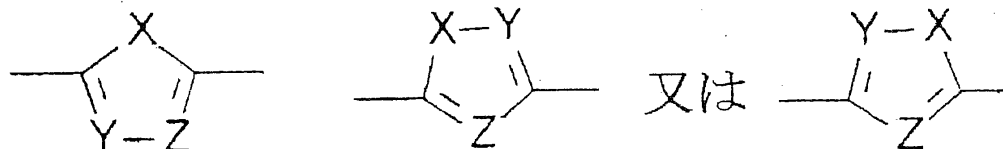
30

(b) C_{3-7} シクロアルキル

(c) 窒素、酸素又は硫黄からなる群から選択される一つから三つのヘテロ原子、及び炭素原子で構成された、飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環構造

Eは

【化9】



40

であり、

ここで、Xは硫黄、酸素又は、 NR^5 であり、YとZは各々独立的に窒素又は CR^6 であり、ここで、 R^5 は水素、又は C_{1-4} アルキルであり、 R^6 は水素、ハロゲン、 CF_3 、又は C_{1-4} アルキルであり、Fは $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NN}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{NOH}$ 又は $-\text{CH}_2\text{NH R}^7$ であり、ここで R^7 は相互同じであるか異なるもので、 R^7 は水素、 C_{1-4} 過フルオロアルキル、又は C_{1-4} アルキルである

【発明の詳細な説明】

50

【0001】

【技術分野】

本発明は抗凝血剤として有用に使用されるトロンビン抑制剤組成物に関するもので、より詳しくは、高い抗凝血効果かつ、経口吸収が優れるペプチド誘導体に関するものである。

【0002】

【背景技術】

血栓症は過度な血液凝固作用である。その状態は心血管疾患及び、それと関連されている疾病において重要な作用をし、トロンビンの作用は心血管疾患と関連されている死亡率と罹り病率に重要な根拠になる。血栓症は血液の凝固が形成される血管の位置に従って特徴を有する病気を起こす恐れがある。

10

【0003】

トロンビンはフィブリノゲン(fibrinogen)を不溶性フィブリン(fibrin)に転換させることを触媒することによって血液凝固過程で重要な役割をするトリプシン類似セリンプロテアーゼである。又この酵素は酵素自体を生成するために血液因子V と、血液因子VIIIを活性化させる役割をし、血小板を活性化させる効果がある。従って、トロンビンは血栓症と止血作用において重要な調節剤として長い間認識されており、トロンビン作用の抑制は心筋梗塞症と、狭心症、深刻な血栓症、及び、肺血栓症等のような心血管疾患に重要な治療学的目的になって来た。

【0004】

20

ヘパリン(heparin) やワールパーリン(クマリン)のようにトロンビンを間接的に抑制する抑制剤がアンチトロンビン(antithrombin)治療法に使用されてきたが、いくつかの限界点がある。ヘパリンは動脈血栓に効果が少ないのみならず、出血と連関されている安定性が低い。又、ワールパーリン(warfarin)は、経口用抗血液凝固剤として効果的であるが、治療範囲が狭いので患者を注意深く観察するべきだ。天然蛋白質抑制剤のヒルジン(hirudin)は出血合併症と連関されている。

【0005】

低分子トロンビン抑制剤の大部分はペプチドと目的酵素に直接的に作用して作動するペプチドミネチック(peptidomimetic)骨格に広く基礎を置いている。

【0006】

30

初期例は効率的なトロンビン抑制剤と知られているD-Phe-Pro-Arg-HとMe-D-Phe-Pro-Arg-Hのようなトリペプチジックアルデヒド(tripeptidic aldehyde)である。(Bajusz et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 1729)。

【0007】

最近、D-Phe-Pro-Agmatineとその誘導体はUS 4,346,078 とWO 93/11152(アグマチン(agmatine)=1-アミノ(amino)-4-グアニジノブタン(guanidinobutane))でトロンビン抑制剤として開示された。アグマチン化合物はアルギニン(Arg)側鎖(side chain)を含む類似化合物で発見されるカルボニル基(carbonyl moiety)が欠如されているという点から初期の化合物と違う。

【0008】

40

もっとも最近、アグマチンの代わりにP1の位置に4-アミジノベンジルアミン(4-amidinobenzyl amine)が結合された特徴トリペプチドトロンビン抑制剤が開示された。(WO 94/29336) このようなアミジン系(amidine-based) 抑制剤化合物は良い抗凝固効果を有することと報告されてきた(WO 95/23609)。そして、このような化合物は一般的に経口投与する時吸収される濃度が低いかほとんど吸収されないという問題点がある。

【0009】

P3の位置に独特なアミノ酸-D-ジフェニルアラニル基を有しているあるトロンビン抑制剤が開示された(WO 95/11152, US 5510369, WO 97/15190)。

【0010】

これらのトロンビン抑制剤はそれに相応するD-フェニルアラニル類似体と比べてトロ

50

ンピンに反対される高い効能を有することと報告された。又、あるトロンビン抑制剤は経口投与用効果が高いことと知られている。(J. Med. Chem. 1997, 40, 3687; J. Med. Chem. 1997, 40, 3726)

あるトロンビン抑制剤と血液因子Xa抑制剤において、アミジノチオフェン基(amidinothiophene groups)はもっと良いパラベンザミジン代替剤と知られて来た(WO 95/23609, WO 98/24784, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1683)。その上に2、5-チオフェンと異なる5-円ヘテロサイクリク基はチミジル酸合成酵素(thymidylate synthase)及びグリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ(formyltransferase)のような異なる薬-タゲッティング(targeting)-酵素の抑制剤において、パラ-フェニレンイソステレ(isostere)として効果的である。(J. Med. Chem. 1991, 34, 1594, Cancer Research 1994, 54, 1021; WO 97/41115)。

10

【0011】

従って、当業界には前述した化合物と比べて見ると経口投与用として効果が増進されるかつ、安定されたトロンビン抑制剤の開発が要請されてきた。本発明者らは本発明の化合物が生体外及び生体内で有用なトロンビン抑制剤であり、より詳しくは本発明の化合物は経口後高い吸収率を発見して本発明を完成することに至った。

【0012】

(本発明の詳細な説明)

本発明はセリンプロテアーゼトロンビンを調節又は抑制する下記化学式1の化学物、薬製学的に許容されるその塩、薬学的に活性を有す代謝産物、前駆薬物に関するものである。(このような化合物、前駆薬物、代謝産物及びその塩は包括的に薬品(agent)と称する。)本発明は、またこのような薬品を含む組成物及び、血液凝固及び血液凝固因子と関連された異なる疾病のみならず心血管疾病、不安全な狭心症、深刻な血栓症及び肺疾患性塞栓症のようにトロンビンによって媒介される疾病を治療することにおいて治療上の用途に関するものである。

20

本発明の目的は化合物1のトロンビン抑制剤及び薬製学的に許容される塩に関するものである。

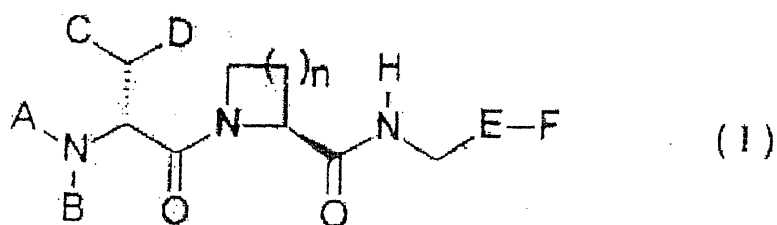
【0013】

本発明のトロンビン抑制剤は、
化学式(1)

30

【0014】

【化10】



【0015】

40

前記式において、

nは1、2、又は3であり、

Aは水素、アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、-SO₂R¹、-SO₃R¹、-COR¹、-CO₂R²、-PO(OR¹)₂、-(CH₂)_mCO₂R¹、-(CH₂)_mSO₂R¹、-(CH₂)_mSO₃R¹、又は-(CH₂)_mPO(OR¹)₂であり、

ここでR¹は水素、C₁₋₆シクロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、-(CH₂)_mアリール、又は-NR³R⁴、又

R²はC₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、アリール、-(CH₂)_mアリールとアルケニル、又

mは、1、2又は3であり、ここで、アリールは非置換されたか置換されたフェニルか

50

5-6 員の芳香族複素環であり、 R^3 と R^4 は各々独立的に水素、 C_{1-6} アルキル、又は C_{3-7} シクロアルキルであり、

Bは水素又は C_{1-6} アルキルであり、C及びDは、互いに同一のものであるとともに、次の(a)、(b)又は(c)からなる群から選択されるものであり、

(a) フェニル、もしくは当該フェニルの一部が一つ又は二つの置換基によって置換されたものであって、当該置換基とは、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、メチレンジオキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、及び $-NR^3R^4$ からなる群から選択されたもの、

(b) C_{3-7} シクロアルキル、

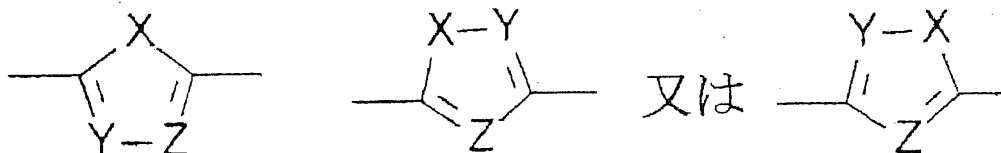
(c) 窒素、酸素又は硫黄からなる群から選択される一つから三つのヘテロ原子、及び炭素原子で構成された、飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環構造、

10

Eは

【0016】

【化11】



【0017】

20

であり、

ここで、Xは硫黄、酸素又は、 NR^5 であり、YとZは各々独立的に窒素又は CR^6 であり、ここで、 R^5 は水素、又は C_{1-4} アルキルであり、 R^6 は水素、ハロゲン、 CF_3 、又は C_{1-4} アルキルであり、Fは $-C(NH)N(R^7)_2$ 、 $-C(NH_2)NN(R^7)_2$ 、 $-C(NH_2)NOH$ 又は $-CH_2NH R^7$ であり、ここで R^7 は相互同じであるか異なるもので、 R^7 は水素、 C_{1-4} 過フルオロアルキル、又は C_{1-4} アルキルである。

【0018】

本発明はまた化学式(1)の化合物及び薬製学的に許容される塩、薬製学的に活性を有す代謝産物、薬製学的に許容されるその前駆薬物及びこのような薬品のための薬製学的に許容される伝達体から選択された薬品の有効量を含有する薬製学的な組成物に関するものである。本発明の異なる目的は過度な血液凝固と関係ある異なる疾病のみならず、心血管疾病、不完全な喉狭心症、深刻な血栓症又は肺疾患塞栓症のような心血管系病気を治療する方法を提供する。

30

【0019】

化学式(1)の本発明の化合物はトリプシン類似セリンプロテアーゼの活性を調節することに有用である。より詳しくは、この化合物は抗凝固剤とトリプシン類似セリンプロテアーゼの活性を抑制するか調節することに有用に使用されて血栓症治療剤及び、心筋の疾病と不安全的狭心症、深刻な血栓症と肺疾患塞栓症のような心臓血管系疾病の治療剤として提供される。

【0020】

40

本発明に使用された言葉と訳語は違く定義されなり限り、その本来の意味を有する。

【0021】

本明細書で使用されることのように、次の定義が適用される。

当業界で使用される慣習に従って、ここで、(図面)は核又は主鎖構造に基(moiety)又は置換体が付着される所の結合を見せる構造式である。

【0022】

キララー炭素が化学構造に含む所はその詳細な位置が記述されたかもしれないが両側の立体異性質体(stereoisomeric forms)が含まれることを意味する。

【0023】

アルキル基は下記に定義した(例えば、F, Cl, Br 又はIが、好ましくはF, Cl のよう

50

な一つ以上のハロゲン元素) ものと同じ一つのものかこの以上の可能な置換体で置換されるか(即ち、水素原子と酸素原子だけを含有する) 非置換されたメチル(mMe)、エチル(Et)、プロピル、イソプロピル、ブチル(Bu)、イソブチル、t - ブチル(t-Bu)、エテニル、ペンテニル、ブテニル、プロペニル、エチニル、ブチニル、プロピニル、ペンチニル、ヘキシニルのように飽和されるか不飽和された一価の直鎖か側鎖の炭化水素鎖を意味する。

【0024】

“下級アルキル基”はこの鎖に1` 8までの炭素原子を有すアルキル基を意味する。“シクロアルキル基”は3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 炭素環原子を含む1 価の非芳香族単環式、二環式、三環式ラジカルを意味する。これらの各々は飽和されるか不飽和されており、またヘテロシクロアルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基から一つかこの以上の可能な置換体で置換されるか非置換されている。

10

【0025】

“ヘテロシクロアルキル基”は窒素、酸素又硫黄から選択された1、2、3、4、又は5つのヘテロ原子を含む3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 又は18環原子を含む飽和されたか不飽和された1 価(monovalent)非芳香族単環式、二環式、三環式ラジカルを意味し、ここでラジカルは置換されなかったか下記で定義された一つ又は二つの置換体で置換されており、一つ又はその以上のシクロアルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基と融和されている。

【0026】

“アリール基”は6、10、14、又は18炭素環原子を含む芳香族1 価単環式、二環式、三環式ラジカルであり、前記アリール基は非置換されたか、下記で定義された一つかこの以上の置換体で置換されている。前記アリール基は非置換されたか一つ又はこの以上の置換体でその自体が置換された一つ又はその以上のシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、又はヘテロアリール基等と融和できる。従って、“アリール基”というものは非置換されたか下記に定義された一つ又はその以上の適当な置換体で置換された窒素、酸素又硫黄から選択された1、2、3、4、又は5つのヘテロ原子を含む4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、又は18環原子を含むベンジル基又は三環式ラジカルを含み、非置換されたかその自体が一つ又はその以上の適当な置換体で置換された一つ又はその以上のシクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、又はアリール基と融和できる。

20

30

【0027】

“ヘテロサイクル(複素環、heterocycle)”はヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル基であり、これは前記で定義されたように選択的に置換されている。“アシル基”は下記で定義された置換体Rを置換体として有す-C(=O)-R ラジカルを意味する。

“チオアシル基(thioacyl group)”は下記に定義された置換体Rを置換体として有す-C(S)-R を意味する。“スルホニル基”は下記で定義された置換体Rを置換体として有す-SO₂ R ラジカルを意味する。“ヒドロキシ基”は-OH ラジカルを意味する。

“アミノ基”は-NH₂ラジカルを意味する。“アルキルアミノ基”はR_a がアルキル基である-NH R_a ラジカルを意味する。“ジアルキルアミノ基”はR_a とR_bが各々アルキル基である-NR_a R_bラジカルを意味する。

40

【0028】

“アルコキシ基”はR_a がアルキル基である-OR_a ラジカルを意味する。アルコキシ基の例はメトキシ、エトキシ、プロポキシ(propoxy) のようなものである。

【0029】

“アルコキシカルボニル基”はR_a がアルキル基である-C(=O)OR_a ラジカルを意味する。“アルキルスルホニル基”はR_a がアルキル基である-SO₂ R_a ラジカルを意味する。

【0030】

“アルコキシアミノカルボニル基”はR_a がアルキル基である-C(=O)NHR_a ラジカルを意味する。“ジアルキルアミノカルボニル基”はR_a とR_bが各々アルキル基である-C(=O)NR_aR_b ラジカルを意味する。

50

【0031】

“メルカプト基”は-SH ラジカルを意味する。“アルキルチオ基”はR_aがアルキル基である-SR_a ラジカルを意味する。

“カルボキシ基”は-C(=O)OH ラジカルを意味する。“カルバモイル基”は-C(=O)NH₂ ラジカルを意味する。“アリールオキシ基”はR_cがアリール基である-OR_cラジカルを意味する。

【0032】

“ヘテロアリールオキシ基”はR_dがヘテロアリール基であり、-SR_dラジカルを意味する。“アリールチオ基”はR_cがアリール基である-SR_cラジカルを意味する。“ヘテロアリールチオ基”はR_dがヘテロアリール基である-SR_dラジカルを意味する。

10

【0033】

“離脱基 (Lv, leaving group)”は置換反応によって分離される適当な基を意味する。一般的な作業技術(skill in the art)中の一つは強酸の遇塩基がリビング基で離脱基で作用できることがわかることである。離脱基は下記の群から選択されるものがそれに限らない。-F, -Cl, -Br, 塩化アルキル、臭化アルキル、沃化アルキル、アルキルスルホネート(alkyl sulfonates)、アルキルベンゼンスルホネート(alkyl benzenesulfonates)、アルキルp-トルエンスルホネート(alkyl p-toluenesulfonates)、アルキルメタンスルホネート、トリプレイト(triflate)、又重硫酸塩、メチルスルペート、又、スルホネートイオンを有する基を意味する。

【0034】

20

一般的な保護基、試薬又溶媒はよく知られており、熟練された実験者は可能な保護基、試薬又溶媒が選別でき、この可能なものの全部がこの発明の範囲内に含まれる。適当な有機体(organic moiety)というものは熟練された実験者により普通の実験を通して本発明化合物の抑制活性に悪く(adversely)影響を及ぼさないものと判断される有機体を意味する。適当な有機体の例は制限的ではないが、ヒドロキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、オキソ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アシル基、スルホニル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基等のものを含む。

【0035】

30

“置換体”又は“適当な置換体”というものは熟練された実験者が普通の実験を通して選択されるか、認識できる適当な置換物質を意味する。適当な置換体の例はヒドロキシ基、ハロゲン基、オキソ基、アルキル基、アシル基、スルホニル基、メルカプト基、アルキルチオ基、アルキルオキシ基、シクロアルキル基、ヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、カルボキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基のような基を含む。

【0036】

“選択的に置換された”と言うのは特定基が置換されないか一つ又はこの以上の適当な置換体で置換されたことを意味する。万一選択的な置換体が明示されなかったら、この場合はその基が置換されなかったか特定な置換体で置換されたことを意味する。前記に定義されたことのように、特定基で置換されなかったという明示がない限り多様な基が置換されないか選択的に置換されることもできる。

40

【0037】

“構成される”又は“含む”と言う言葉の使用は制限的ではない。

【0038】

“薬学的に収容可能な前駆薬物(prodrug)”と言うのは生理学的な条件で可溶媒分解(solvolysis)反応によって特定化合物又は薬学的に収容可能な塩と転換可能な化合物を意味する。

【0039】

50

“薬学的活性を有する代謝産物(metabolite)”と言うのは特定化合物又はこの塩が体の内部の代謝によって生産された薬学的に活性を有す生成物を意味する。一つの化合物の代謝産物は一般的に知られている技術を使用して確認でき、これらの活性度はここに記述された実験方法を使用して決定される。

【0040】

“薬学的に収容可能な塩(pharmaceutically acceptable salt)”と言うのは生物学的に好ましい特定化合物の自由塩基と自由酸の生物学的効能(biological effectiveness)を維持する生物学的に好ましい塩を意味する。

【0041】

本発明の化合物は十分な酸、十分な塩基、又は酸、塩基二つの作用基(functional group)を有することができ、従って、多くの有機塩基、無機塩基と有機酸、無機酸と薬学的に収容可能な塩を製造するために反応する。

【0042】

薬学的に収容可能な塩の例は本発明に属する化合物とミネラル又は硫酸塩(sulfate)、ピロ硫酸塩(pyrosulfate)、二重硫酸塩(bisulfate)、亜硫酸塩(sulfite)、二重亜硫酸塩(bisulfite)、リン酸塩(phosphate)、モノヒドロゲンフォスフェート(monohydrogenphosphate)、ジヒドロゲンフォスフェート(dihydrogenphosphate)、メタフォスフェート(metaphosphate)、ピロフォスフェート(pyrophosphate)、塩素(chloride)、ブロマイド(bromide)、ヨード(iodide)、アセテート(acetate)、プロピオネート(propionate)、デカノエート(decanoate)、カプリレート(caprylate)、アシレート(acylate)、ホルメート(formate)、イソブチレート(isobutyrate)、カプロエート(caproate)、ヘプタノエート(heptanoate)、プロピオレート(propionate)、オキサレート(oxalate)、マロネート(malonate)、スクシネート(succinate)、サベレート(suberate)、セバケート(sebacate)、フマレート(fumarate)、マリエート(maleate)、ブチン-1,4-ジオエート(butyne-1,4-dioate)、ヘキシン-1,6-ジオエート(hexyne-1,6-dioate)、ベンゾ酸(benzoate)、塩化ベンゾエート(chlorobenzoate)、メチルベンゾエート(methylbenzoate)、ジニトロベンゾエート(dinitrobenzoate)、ヒドロキシベンゾエート(hydroxybenzoate)、メトキシベンゾエート(methoxybenzoate)、フタレート(phthalate)、スルホネート(sulfonate)、キシレンスルホネート(xylenesulfonate)、フェニルアセテート(phenylacetate)、フェニルピオネート(phenylpionate)、フェニルブチレート(phenylbutyrate)、シトレート(citrate)、ラクタート(lactate)、ヒドロキシブチレート(hydroxybutyrate)、グリコレート(glycollate)、タルトレート(tartrate)、メタン-スルホンネート(methane-sulfonate)、プロパン-スルホンネート(propane-sulfonate)、ナフタレン-1-スルホネート(naphthalene-1-sulfonate)、ナフタレン-2-スルホネート(naphthalene-2-sulfonate)、又マンデレート(mandelate)を含む塩と同じ有機酸、無機塩基との反応を通して生成された塩を含む。

【0043】

本明細書に記載された訳語は下記のようなものである。

Boc : t-ブトキシカルボニル (t-butoxycarbonyl)

Pro : プロリン(proline)

EDC: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩化水素(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride)

HOBT : 1-ヒドロキシベンズニトリル水化物(1-hydroxybenzonitrile hydrate)

TFA : トリフルオロ酢酸(trifluoroacetic acid)

AcOH : 酢酸(acetic acid)

EtOAc : エチルアセテート(ethyl acetate)

HCl : 塩化水素(hydrochloride)

rt : 室温(room temperature)

TEA : トリエチルアミン(triethylamine)

FAB MS: 早い原子衝撃質量スペクトル(fast atom bombardment mass spectrum)

万一本発明の化合物が塩基なら、要求される薬学的に収容可能な塩は利用可能な方法を通して得られる。例えば、塩化水素酸(hydrochloric acid)、臭化水素酸、硫酸(sulfuric acid)、硝酸(nitric acid)、リン酸(phosphoric acid)のような無機酸又は酢酸、マレイン酸(maleic acid)、琥珀酸(succinic acid)、マンデル酸(mandelic acid)、フマル酸(fumaric acid)、マロン酸(malonic acid)、ピロビクエシド(pyrovic acid)、蓚酸(oxalic acid)、グリコール酸(glycolic acid)、サリチル酸(salicylic acid)のような有機酸、グルクロン酸(glucuronic acid)、ガラクトン酸(galacturonic acid)のようなピラノシジル酸(pyranosidyl acid)、クエン酸(citric acid)、酒石酸(tartaric acid)のようなアルファーヒドロキシ酸(alpha-hydroxy acid)、アスパラギン酸(aspartic acid)、グルタミン酸(glutamic acid)のようなアミノ酸、ベンゼン酸(benzoic acid)、けい皮酸(cinamic acid)のような芳香族酸(aromatic acid)、p-トルエンスルホン酸(p-toluenesulfonic acid)、エタンスルホン酸(ethanesulfonic acid)のようなスルホン酸(sulfonic acid)を自由塩基に処理することによって得られる。

10

【0044】

万一本発明の化合物が酸なら、要求される薬学的に収容可能な塩は利用可能な方法に従って得られる。例えば、自由酸にアミン(1次、2次、又は3次)、アルカリ金属ヒドロキシ、又はアルカリ土類金属ヒドロキシのような有機又は無機塩基を加えて得られる。適当な塩の例はグリシン、アルギニン(arginine)、アンモニア、1、2、3次アミンのようなアミノ酸、ピペリジン(piperidine)、モルホリン(morpholine)、ピペラジン(piperazine)のような環式アミンからなる有機酸、又ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、リチウムからなる無機酸を含む。

20

【0045】

固体試薬の場合、本発明化合物と塩は多様な結晶又は多形で存在でき、その全てのものは本発明と特定化式の範囲に属することとする。

【0046】

本発明において、好ましく使用される化合物は制限的ではないが次のものを含む。

1. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミド、
2. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノメチル-2-チエニル)メチル]アミド、
3. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミド、
4. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミドラゾノ-2-チエニル)メチル]アミド、
5. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノメチル-2-チエニル)メチル]アミド、
6. N-ベンジルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミド、
7. N-t-ブトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミド、
8. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミド、
10. N-メトキシカルボニル-D-ジシクロヘキシルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミド、
11. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミノ-2-チエニル)メチル]アミド、
12. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミノ-2-チエニル)メチル]アミド、
13. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミノメチル-2-チエニル)メチル]アミド、

30

40

50

14. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
15. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-3-チエニル)メチル]アミド、
16. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-3-チエニル)メチル]アミド、
17. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミドラゾノ-3-チエニル)メチル]アミド、
18. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノメチル-3-チエニル)メチル]アミド、
19. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-3-チエニル)メチル]アミド、
20. N-シクロヘキシルスルファモイル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
21. N-アリ-ルオキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
26. N-(t-ブトキシカルボニル)メチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
27. N-(t-ブトキシカルボニル)メチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-ヒドロキシアミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
28. N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
29. N-メチル-N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
30. N-ヒドロキシスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
31. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-アゼチジン-2-カルボキシル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
32. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-5-メチル-2-チエニル)メチル]アミド、
33. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-フラニル)メチル]アミド、
34. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-フラニル)メチル]アミド、
35. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-3-フラニル)メチル]アミド、
36. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-チアゾール)メチル]アミド、
37. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-1-メチル-2-ピロリル)メチル]アミド、
38. N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-3-チエニル)メチル]アミド、
39. N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-チアゾール)メチル]アミド、
40. N-[2-(メトキシカルボニル)エチル]-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
41. N-(2-カルボキシエチル)-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
42. N-Boc-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミドラゾノ-2-チエニル)メチル]アミド、

10

20

30

40

50

43. D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミドラゾノ-2-チエニル)メチル]アミド、
44. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-アゼチジン-2-カルボキシル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
45. N-(2-カルボキシエチル)-D-ジフェニルアラニル-L-アゼチジン-2-カルボキシル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
46. N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-ヒドロキシアミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
47. N-(メトキシカルボニル)メチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-ヒドロキシアミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
48. D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
49. N-(3-カルボキシプロピル)-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
50. N-(MeO)₂P(O)-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
51. N-(Me)₂P(O)-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
52. N-(HO)₂P(O)-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
53. N-メチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
54. N-フェニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
55. N-[(N, N-ジエチルカルボキサミド)メチル]-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
56. N-[(N, N-ジエチルカルボキサミド)エチル]-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
57. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チアゾリル)メチル]アミド、
58. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-4-チアゾリル)メチル]アミド、
59. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-チアゾリル)メチル]アミド、
60. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-5-チアゾリル)メチル]アミド、
61. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チアゾリル)メチル]アミド、
62. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-4-チアゾリル)メチル]アミド、
63. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-チアゾリル)メチル]アミド、
64. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-5-チアゾリル)メチル]アミド、
65. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チアゾリル)メチル]アミド、
66. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-4-チアゾリル)メチル]アミド、
67. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-チアゾリル)メチル]アミド、

10

20

30

40

50

68. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-5-チアゾリル)メチル]アミド、
69. N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-2-チアゾリル)メチル]アミド、
70. N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-4-チアゾリル)メチル]アミド、
71. N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-5-チアゾリル)メチル]アミド、
72. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-オキサゾリル)メチル]アミド、
73. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-4-オキサゾリル)メチル]アミド、
74. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-オキサゾリル)メチル]アミド、
75. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-5-オキサゾリル)メチル]アミド、
76. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-オキサゾリル)メチル]アミド、
77. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-4-オキサゾリル)メチル]アミド、
78. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-オキサゾリル)メチル]アミド、
79. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-5-オキサゾリル)メチル]アミド、
80. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-オキサゾリル)メチル]アミド、
81. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-4-オキサゾリル)メチル]アミド、
82. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-オキサゾリル)メチル]アミド、
83. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-5-オキサゾリル)メチル]アミド、
84. N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-オキサゾリル)メチル]アミド、
85. N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-4-オキサゾリル)メチル]アミド、
86. N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-オキサゾリル)メチル]アミド、
87. N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-5-オキサゾリル)メチル]アミド、
88. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-4-イソオキサゾリル)メチル]アミド、
89. N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-イソオキサゾリル)メチル]アミド、
90. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-4-イソオキサゾリル)メチル]アミド、
91. N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-イソオキサゾリル)メチル]アミド、
92. N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(2-アミジノ-4-イソオキサゾリル)メチル]アミド、

10

20

30

40

50

93. N- メトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4-アミジ
ノ-2- イソオキサゾリル) メチル] アミド、
94. N- カルボキシメチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4-アミジ
ノ-2- イソオキサゾリル) メチル] アミド、
95. N- カルボキシメチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(2-アミジ
ノ-4- イソオキサゾリル) メチル] アミド、
96. N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミジ
ノ- 2- ピラゾリル) メチル] アミド、
97. N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミジ
ノ- 2- ピラゾリル) メチル] アミド、
98. N- メトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミ
ジノ- 2- ピラゾリル) メチル] アミド、
99. N- カルボキシメチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミジ
ノ- 2- ピラゾリル) メチル] アミド、
100. N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミ
ジノ- 2- ピロリル) メチル] アミド、
101. N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミ
ジノ- 2- ピロリル) メチル] アミド、
102. N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミ
ジノ- 3- ピロリル) メチル] アミド、
103. N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミ
ジノ- 2- ピロリル) メチル] アミド、
104. N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミ
ジノ- 2- ピロリル) メチル] アミド、
105. N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミ
ジノ- 3- ピロリル) メチル] アミド、
106. N- メトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- ア
ミジノ- 2- ピロリル) メチル] アミド、
107. N- メトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4-アミ
ジノ- 2- ピロリル) メチル] アミド、
108. N- メトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5-アミ
ジノ-3- ピロリル) メチル] アミド、
109. N- カルボキシメチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミ
ジノ- 2- ピロリル) メチル] アミド、
110. N- カルボキシメチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミ
ジノ- 2- ピロリル) メチル] アミド、
111. N- カルボキシメチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミ
ジノ- 3- ピロリル) メチル] アミド、
112. N- アミノスルホニル- D- ジシクロヘキシルアラニル- L- プロリル-[(5
- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、
113. N- メチルスルホニル- D- ジシクロヘキシルアラニル- L- プロリル-[(5
- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、
114. N- カルボキシメチル- D- ジシクロヘキシルアラニル- L- プロリル-[(5
- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、
115. N- アミノスルホニル- D- ビス- (パラ- メトキシフェニル) アラニル- L
- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、
116. N- メチルスルホニル- D- ビス- (パラ- メトキシフェニル) アラニル- L
- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、
117. N- メトキシカルボニル- D- ビス- (パラ- メトキシフェニル) アラニル-
L- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド、

10

20

30

40

50

118. N-カルボキシメチル-D-ビス-(パラ-メトキシフェニル)アラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
119. N-アミノスルボニル-D-ビス-(パラ-アミノフェニル)アラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
120. N-メチルスルボニル-D-ビス-(パラ-アミノフェニル)アラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
121. N-メトキシカルボニル-D-ビス-(パラ-アミノフェニル)アラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
122. N-カルボキシメチル-D-ビス-(パラ-アミノフェニル)アラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
123. N-アミノスルボニル-D-ビス-(パラ-クロロフェニル)アラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
124. N-メチルスルホニル-D-ビス-(パラ-クロロフェニル)アラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
125. N-メトキシカルボニル-D-ビス-(パラ-クロロフェニル)アラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド、
126. N-カルボキシメチル-D-ビス-(パラ-クロロフェニル)アラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド。

10

【0047】

本発明の化合物は下記の一般的な方法に従って製造できる。

20

【0048】

実施例1と8で示したように(反応式1)、N-Boc-D-ジフェニルアラニン(N-Boc-D-di phenylalanine)のように保護されたアミノ酸はEDCとHOBTのような結合試薬(coupling agent)を使用してプロリンメチルエステル(proline methyl ester)に結合される。結果物のジペプチドはt-ブトキシカルボニル(Boc)保護基を除去するためにトリフルオロ酢酸(trifluoroacetic acid)か塩酸水素(hydrochloric acid)のような強塩で処理される。

【0049】

結果物の自由アミンはスルファモイルクロライド(sulfamoyl chloride)のようなスルホン化試薬(sulfoylating agent)かトリエチルアミン(triethyamine)のような塩基と反応する。カバメイト(carbamate)を含む化合物はクロロホメイト(chlorofomate)を用いて

30

【0050】

生成物は水酸化リチウム(lithium hydroxide)のような塩基で加水分解され、その結果生成された酸は5-(アミノメチル)チオフェン-2-カルボニトリルのような欲するアミンと結合される。結合された生成物は硫化水素(hydrogen sulfide)、ヨード化メチル(methyl iodide)、アンモニウム酢酸(ammonium acetate)による順次的な処理を含む3段階順序(3 step sequence)に従ってアミジン(amidine)に転換される。

【0051】

アミドラゾン化合物(amidrazon compound)は最初の段階でアンモニウム酢酸の代わりにヒドラジン(hydrazine)を処理することにより得られる。ニトリル中間物(nitrile intermediate)も塩酸のような強酸の存在下で触媒水素化(catalytic hydrogenation)によってメチルアラニルに転換される。

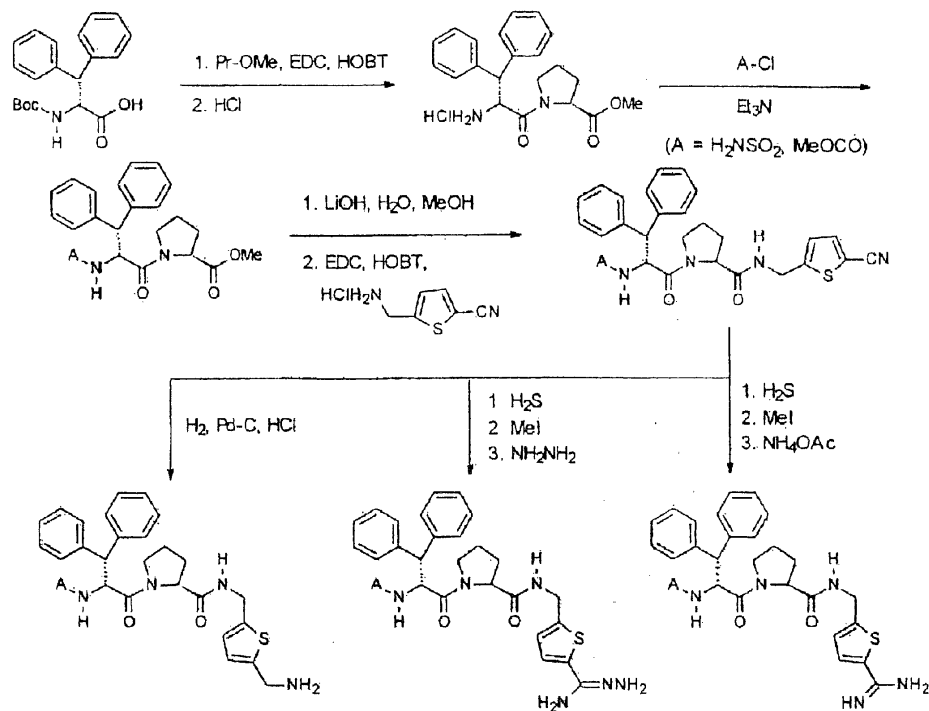
40

反応式1

【0052】

【化12】

反応式 1



10

20

【0053】

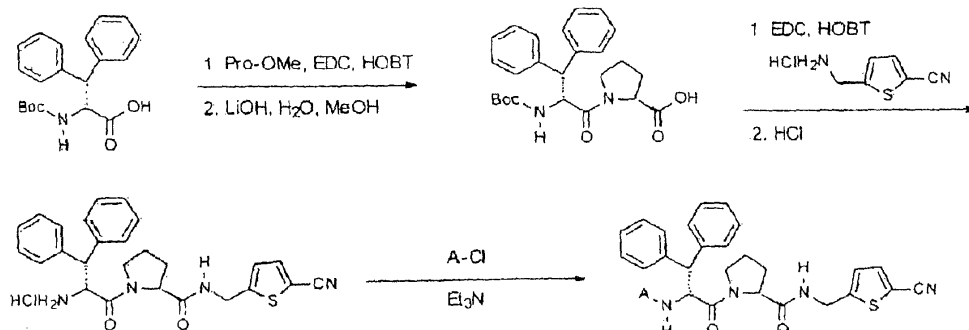
反応式 2 で示したように、異なる経路はアミン基を機能化させる前に Boc で保護されたジペプチドを加水分解することであり、前記結果で生成された酸を欲しいアミンと結合させることである。結合された生成物の保護基が除去されてから、自由アミンはスルホン化 (sulfonation) される。

反応式 2

【0054】

【化 13】

反応式 2



30

40

【0055】

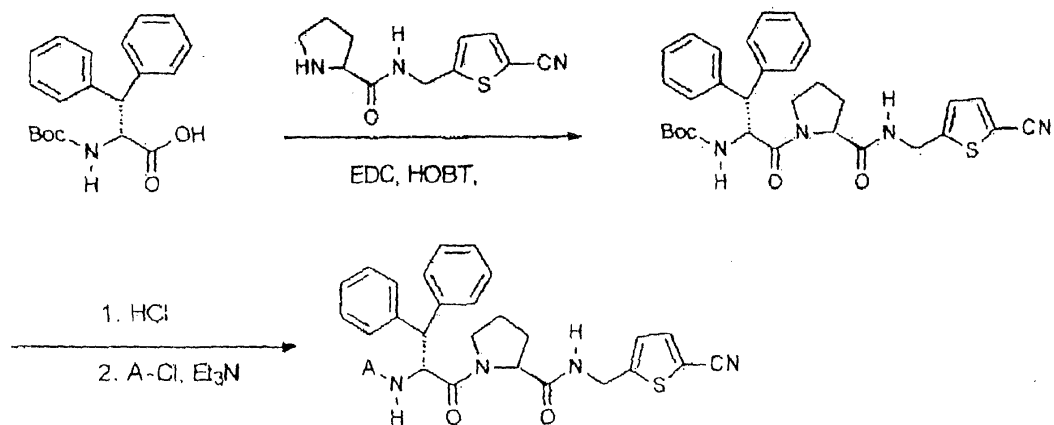
N-Boc-D-ジフェニルアラニン (N-Boc-D-diphenylalanine) は実施例 3 2 (反応式 3) に示したようにアミンが結合されているプロリンと直接結合できる。その結果生成された生成物の保護基は除去され、順次的にスルホン化される。

反応式 3

【0056】

【化 14】

反応式 3



10

【0057】

本発明の化合物、特にN-カルボキシアルキルで置換された化合物を合成する方法は実施例28と29（反応式4）に示した。この化合物を含む自由アミンはt-ブトキシプロム酢酸のようなアルキル化試薬かジイソプロピレンアミン（DIPEA）のような塩基と反応する。その結果生成される化合物は炭酸ナトリウムのような塩基の存在下でヒドロキシアミン塩化水素で処理され、その結果生成されるアミドキシム(amidoxime)はアミジンを生成するために酢酸無水物の存在下で触媒を使用して水素化される。T-ブチル基はトリフルオロ酢酸と塩化水素酸のような酸の存在下で除去されて最終生成物を製造する。

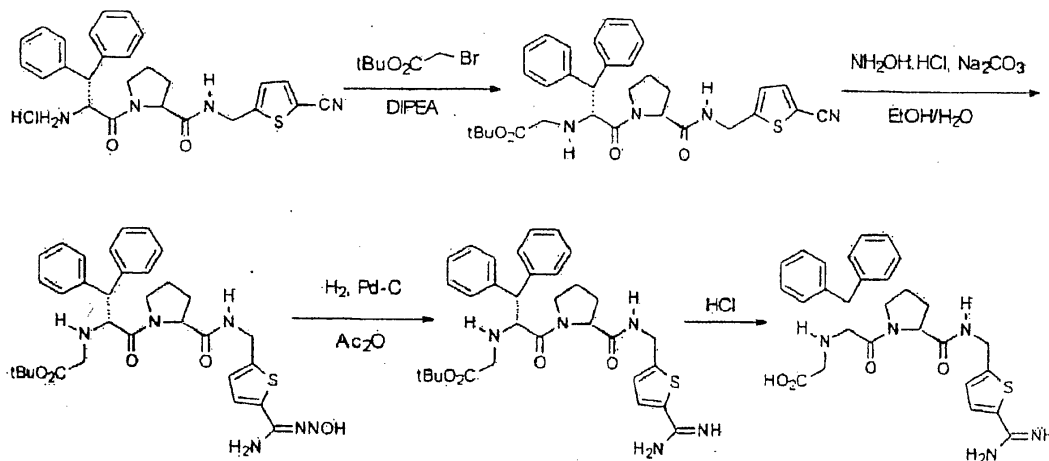
20

反応式 4

【0058】

【化15】

反応式 4



30

40

【0059】

本発明の化合物を生成するために使用されるアミド結合は一般的にジシクロヘキシルカルボジイミド又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドのような試薬を使用するカルボジイミド方法で行う。アミド又はペプチド結合を生成させる異なる方法は酸塩化物、アジド、混合された水化又は活性されたエステルを通じた合成経路を含むが制限的ではない。一つ又はその以上の保護基の添加又は除去は普通の方法を使用する。適当な保護基を生成することか生成された保護基を除去する方法は“有機合成での保護基”(3rd Edition, T.W.Green and Peter G. M. Wuts(1995), John Wiley & Sons, Inc., publishers)に提示されている。

50

【0060】

アミド結合反応はジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルムのような溶媒か提示された溶媒の混合物のような非反応性有機溶媒で行われる。

【0061】

フィブリノゲン(fibrinogen)をフィブリン(fibrin)に変換することを強力に調節、変形、抑制する化合物、即ち血栓の形成と凝固を抑制する化合物は本発明において、好ましくて具体的なものである。本発明は発明薬剤を投薬することによって哺乳類の組織のような所に存在するトリプシンと似ているセリンプロテアーゼ(serine protease)の活性を調節する方法にも関係される。トロンビンのようにトリプシンと似ているセリンプロテアーゼの活性を調節する調節剤の役割をする本発明の化合物の活性は熟練されている実験者による生体外実験(in vitro)、生体内(in vivo)実験に通して測定できる。このような特性は一つ又はこの以上の下記実施例で示した生物学的実験手続きを使用して確認できる。

10

【0062】

本発明の活性の有す薬剤は下記に記述されたように薬学的組成物から製造されることができる。本発明の薬学的組成物は化合物1と反応性がなく薬学的に収容可能な伝達体(carrier)又は希釈剤(diluent)の化合物を効果的に調節、調律、抑制できる量の本発明化合物を含む。薬学的組成物の一つの例の挙げると、本発明の薬剤の効果的な量はトリプシンのようなセリンプロテアーゼの活性を調節する治療的な側面の利点を提供するために提供される。“効果的な量”というのはトロンビンを含むトリプシンのようなセリンプロテアーゼの効果が調節できる量を意味する。このような薬学的な組成物は経口服用又は非経口服用の形態に適切な単位服用量を提供する。

20

【0063】

本発明の薬学的組成は混合、溶解、顆粒化、糖衣錠化(dragee-making)、均質化(levigating)、乳状化(emulsifying)、カプセル化(encapsulating)、イントレピング(entrapping)、リオフィライジング(lyophilizing)等の伝統的な方法を使用して薬学的組成物を製造する一般的な方法で製造できる。薬学的組成物は一つ又はこの以上の生理学に収容可能な伝達体を使用した伝統的な方法によって生体内に伝達されるが、このような伝達体は活性を有す化合物が薬学的に使用できるようにする処理段階を促進させる賦形剤(excipient)と補助剤から選択されることもできる。

30

【0064】

薬学的組成物は又適当な固体又はゲル状態の賦形物を含む。このような伝達体の例は炭酸カルシウム、燐酸カルシウム、糖、澱粉、セルロース誘導体、ゼラチン、又ポリエチレングリコールのようなポリマー(polymer)を含む。従って、固定伝達体が使用された場合、調剤品は粉、環薬の形又は錠剤(troche)又は薬用薄荷ドロップ(lozenge)の形で錠剤される。固体伝達体の量は多様に使用できるが一般的に約25mgから1gの間である。万一液体伝達体が使用された場合は調剤品はシロップ、乳化、柔らかいゲラチンカプセル、アンブル又は小さい薬瓶内に滅菌された注入溶液又はサスペンション、又は非収容性溶液サスペンションの形で調剤される。

40

【0065】

適当な収容性投与形を得るために、本発明の薬剤の薬学的に収容可能な塩は0.3Mの琥珀酸、クエン酸のような有機又は無機酸の収容液に解ける。万一収容性塩の形を用いられない場合なら薬剤は適当なコソルベント(cosolvent)又はコソルベントの適当な混合物に解ける。適当なコソルベントの例は最終濃度が0`60%の範囲にあるアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール300、ポリソルベイト80、グリセリンのようなものを含むが制限的ではない。例えば、化学式1の化合物はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解させて水で希釈させる。組成物は水、イソトニックサリン(isotonic saline)、又はデキストロース溶液のような適当な収容性伝達体内に活性がある塩形の溶液状態で製造できる。

【0066】

50

疎水性化合物の薬学的伝達体はベンジルアルコール、非極性表面活性剤、水でミセル(micell)が形成できる有機ポリマー、そして収容性状態で構成されるコソルベントシステムである。このコソルベントシステムはVPD-コソルベントシステムである可能性もある。VPDは純粋エタノールに混合された3%(w/v)ベンジルアルコール、8%(w/v)非極性表面活性剤ポリソルベイト80、そして65%(w/v)ポリエチレングリコール300の混合溶液である。このVPDコソルベントシステムは水に5%のデキストロースが1:1に希釈されたVPDを含む。このコソルベントシステムは疎水性化合物をよく解け、その自体も継続的な服用によって低毒性を表す。自然的に、コソルベントシステムの比率は水溶性と毒性をなくさなくても非常に多様になれる。更に、コソルベント組成物自体が多様になれるが、例えば低毒性を有する非極性表面活性剤がポリソルベイト80の代わりに使用できる、ポリエチレングリコールの大きさの比率を多様にすることができ、ポリビニルピロリドンのような異なる生物学的に交換可能なポリマーでポリエチレングリコールを代置することができ、デキストロースの代わりに異なる糖かポリ糖を使用することもできる。

10

【0067】

一方、疎水性を有する薬学的化合物に対する異なる伝達体系が用いられることもできる。リポソーム(lyposome)とエマルジョン(emulsion)が疎水性薬の伝達体の例として知られている。たとえ強毒性を有してもジメチルスルホキシドのような特定有機溶媒も用いられる。更に治療剤を含む疎水性ポリマーの反浸透性格子(semipermeable matrices)のような持続放出体系(sustained-release system)を使用して伝達することもできる。多様な持続放出物質が本技術分野に知られている。化学的な特性に従って持続放出カプセルは数週、長く

20

ては100日以上間に化合物が放出できる。治療剤の化学的な特性と生物的安全性に従って蛋白質安定化に対する異なる方法が用いられる。

【0068】

本発明の調剤物に使用される薬剤の実質的な服用量は使用された特定複合物、構成された特定化合物、投与される形態や薬の目的地、治療される病の種類や患者によって多様に使用できる。与えられる条件に最適の投与量は薬剤に対する実験的なデータの側面で伝統的な投与量決定方法を使用して確認することができる。経口投与に対して、例示的に一般的に使用される一日投与量は適当な間隔で繰り返した治療過程で体重のkg当り約0.001から1000mgであり、好ましくは体重当り0.001から約50mg、より好ましくは1~20mgが好適である。前駆薬物(prodrug)の投与は一般的に完全活性を有する体重に対する化学的水準の

30

体重で決定される。静脈を通した投与にはより好ましく使用される投与量は一定の速度で注入されるうち分当り約0.01から10mgである。トロンビン抑制剤は一日2,3又は4に分けられた量が投与できるという長点がある。更に、トロンビン抑制剤は適当な鼻内の伝達体の局所(topical)使用を通した鼻内に適当な形態(intranasal form)で又はよく知られている皮膚通過プッチ(transdermal skin patches)を用いた皮膚痛と経路を通して投与されることもできる。皮膚痛と伝達システムの形態で投与されるためには服用量投与(dosage administration)のみならず投与方式(dosage regime)にかけて間歇的というより、むしろ持続的であるかもしれない。

【0069】

本発明の薬剤の治療において、効果的な量はトリプシンのようなプロテアーゼの調節及び変化によって発生される病気を治療することに使用することができる。“効果的な量”というのは治療が必要な哺乳類に投与された時、一つ又は二つ以上のトロンビンを含むトリプシンのようなセリンプロテアーゼの活性から発生された病気に対する効果的に治療が可能である時の薬剤の量を意味する。従って、化学式1、塩、活性を有す代謝産物、又は前駆薬物化合物の治療において、効果的な量は蛋白質の増加又は減少した活性によって発生される病気のような同じ一つ又はその以上の蛋白質リン酸化酵素の活性を変化、調節、抑制することに十分な量を意味する。

40

【0070】

ある量に一致する与えられた薬剤の量は特定化合物、病気状態と深刻性、治療が必要な哺乳類の体重のような特定要因に従って異なる場合もあるが、それにもかかわらず熟練さ

50

れた実験者のによって決められる。“治療”というのは一つ又はその以上のトロンビンを含むトリプシンのようなプロチアーゼの活性に最小限部分的に影響を与えられた人間のような哺乳類の疾病状態の最小限の緩和を意味し、又、下記の場合を含む；疾病に対する哺乳類からの発生を抑制する場合、特に哺乳類に疾病があると思うが、その疾病がないと診断されない場合；疾病を変化されたり抑制する場合；疾病状態を緩和させた場合。

【0071】

適当な構成(formulation)は選択された投与経路に従って決定される。発明化合物は筋肉、皮下組織、環薬又は注入を血管、腹膜(intraperitoneal)内に投与でき、この全ての場合には薬学分野によく知られている。欲する化合物の効果的かつ毒性を有さない量は抗凝集薬剤として利用される。フィブリン(fibrin)が形成された目の治療に対して、化合物は経口又は非経口のみならず目を通して投与できる。

10

【0072】

注射注入の場合、本発明の薬剤は水溶液で、より好ましくは生理学的な緩衝溶液、又はハンキンス(Hanks's)溶液、リンガー(Ringer's)溶液のような生理学的に交換可能な緩衝溶液で製造できる。筋肉内投与の場合は腸壁を通過することに適当な浸透物が製造に使用され、このような浸透物は一般的なものと知られている。

【0073】

経口投与をする場合、化合物は活性を有す化合物を薬学的に収容可能な知られている伝達体と結合させることによって容易に製造できる。このような伝達体は本発明の化合物が治療されなければならない患者の対する経口摂取(oral ingestion)のために製剤物、環薬、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、サスペンションのような形態で製造できる。経口使用のための薬学的な製造物は活性を有する薬剤と混合させた固体賦形剤を使用して得られる。又、選択的に、結果で生成された混合物を破碎したり、糖衣錠核(dragee core)か製剤物が必要な場合顆粒の混合物を処理することにより製造できる。適当な賦形剤は乳糖、スクロース、マンニトール、又はソルビトールのような糖とトウモロコシ澱粉(maize starch)、小麦澱粉、米澱粉、ジャガイモ澱粉、ゼラチン、ガム(gum)、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、又はポリビニルピロリドン、アガ(agar)、アルギン酸(alginic acid)、又はアルギン酸ナトリウム(sodium alginate)のような塩を添加する。

20

30

【0074】

糖衣錠核が適当な外套膜(coating)と一緒に提供されるために、選択的にガムアラビック(gum arabic)、ポリビニルピロリドン、カルボボル(carbopol)ゲル、ポリエチレングリコール又は二酸化チタン(titanium dioxide)、ラッカー溶液(lacquer solution)、そして適当な有機溶媒か溶媒混合液のような濃縮された糖溶液を使用することもできる。活性を有す薬剤の異なる混合物の検出や確認のために糖衣錠外套や製剤物に染料や色素の添加もできる。

【0075】

経口服用で利用できる薬学的製造物はグリセロール又はソルビトール(sorbitol)のような可塑剤(plasticizer)とゼラチンからなる柔らかくて封入されるカプセルのみならずプッシュフィットーカプセル(push-fit capsule)を含む。プッシュフィットーカプセルは乳酸のようなセロース、澱粉のようなバインダー(binder)、滑石又はマグネシウムのような潤滑油、そして選択的に安定剤の混合物からなる活性がある薬剤を含むこともできる。柔らかいカプセル内に活性を有す薬剤は脂肪性オイル、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールのような適当な液体に懸濁されたり溶解されることもできる。又安定剤を加えることもできる。経口投薬のための調剤物は経口投薬に適当な服用量を含まなければならない。経口投薬のため、調剤物は伝統的な方法によって調剤された錠剤物又は薬用薄荷ドロップ(lozenge)の形にすることもできる。

40

【0076】

鼻腔内又は吸入の経路で投薬するために、本発明に従って使用するための化合物はジク

50

ロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は異なる適当な気体を使用した圧力バックや噴霧器を使用するエーロゾルスプレイプレゼンテーション(aerosol spray presentation)の形で便利に伝達できる。圧力エーロゾルの場合、投与量は測定された量を伝達するためのバルブを準備することによって決定される。吸入機やふく込み機の使用のためのゼラチンのカプセルやカトリジは化合物の粉混合又はラクトオス又は澱粉のような適当な塩基を含むように製造できる。

【0077】

非経口投与のための化合物は環葉注入(bolus injection)、又は持続的な注射のような注入によって製造できる。注入に対するホルムレーション(formulation)は添加された防腐剤と一緒にアンプルのような単位一投薬形態(unit-dosage form)、又はマルチ投薬コンテナ(mult-dose container)内に現れる。調剤物はサスペンション、溶液、オイル又は水溶性伝達体内のエマルジョンの形を取ることができ、懸濁剤、安定剤、拡散剤のような調剤に必要な薬剤(formulatory agent)を含むことができる。

10

【0078】

非経口的投薬のための薬学的調剤物は水溶性活性化合物の水溶液を含む。又、活性薬剤のサスペンションは適当なオイル注入サスペンションとして製造できる。適当なりポリリック溶媒や伝達体はごま油のような脂肪オイル、又エチルオレイト又はトリグリセリド、リポソームのような合成脂肪酸エステルを含む。水溶性注入サスペンションは、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトル、又はデキストランのようにサスペンションは適当な安定剤又は高い濃度の濃縮液の製造を可能にするための化合物の溶解度を増加させる試薬を含むことができる。

20

【0079】

異なる代案として、活性を有する成分は使用する前に滅菌されたピロゲンがない水のような適当な伝達体と構成されるために粉の形を有することもできる。この化合物はココアバターや異なるグリセリドのような伝統的な座薬塩基を含む座薬やリテンション(retention) 灌腸剤のような直腸のコンポジション(composition)に調剤できる。

【0080】

前記で叙述された調剤と一緒に化合物は又ジバット製造(depot preparation)で製造できる。このような長期作用調剤物(long-acting formulation)は皮下内又は筋肉内に移植することによって投薬され、又は筋肉内注射を通して可能である。従って、例えば前記化合物は収容可能なオイル内のエマルジェンのような適当なポリマー又は疎水性物質、イオン交換樹脂、又はよく溶けない塩のようなよく溶けない誘導体と一緒に製造できる。

30

【0081】

トロンビン抑制剤は多様なエスクラ病理現象(ascular pathologies)を治療することにおいて、シナジ効果を果たすために適当な抗凝固剤又はプリスノゲン活性剤、又はストレプトキナーゼのような血栓剤(thrombotic agent)と一緒に投薬できる。例えば、トロンビン抑制剤は組織プラスミノゲン活性剤で媒介される血栓再還流(tissue plasminogen activator-mediated thrombolytic reperfusion)の効果を強化する。コロンビン抑制剤は血栓形成によって1次で投薬されることができ、組織プラスミノゲン活性剤又は異なるプラスミノゲン活性剤がこの以後に投薬されることができ、これらは又ヘパリン、アスピリン、又はワールパーリンと一緒に投薬できる。

40

【0082】

抗凝固治療は多様な血栓症状、特に冠状動脈と脳血管疾病の予防と治療に関係される。この分野に経験がある人は易しく抗凝固治療が必要な状況が認識できる。ここで使用された“患者”という言葉は人、羊、馬、牛、豚、犬、猫、家のネズミ、ネズミを含む霊長類の動物のような哺乳類を意味する。

【0083】

トロンビン抑制剤を利用する投薬方法は形、種、年齢、体重、性別そして患者の病気の状態、即ち、治療される状態の深刻性、投薬経路、患者の腎臓と肝の機能、使用された特定化合物と塩等多様な要因に従って選択される。熟練された外科医者又は獣医者は病気状

50

態の進展を抑制して発病を防ぐことに要求される薬の効果的な量を容易に決定して処方できる。

【0084】

トロンビン抑制剤は血栓症状を有する個人の抗凝固治療のみならず貯蔵された全血の凝固を防ぐ必要がある時、そして貯蔵と実験のための異なる生物学的試料の凝固を防ぐ必要がある時にも有用の使用されることができ、従って、トロンビン抑制剤はトロンビンが含有されていると予想されるどんな培地にも添加でき、トロンビン抑制剤が添加されたり接触された所、例えば哺乳類の血液が血管移植用組織編(vascular grafts)、ステント(stents)、オルドペジックプロテシス(orthopedic prothesis)、カジアクプロテシス(cardiac prothesis)、そして体外循環系からなる群から選択された物質と接触する時は血液の凝固が抑制されたと思うことが好ましい。

10

【0085】

本発明の薬剤は容易に利用できる物質を出発物質として使用した利用可能な方法を通して下記に記述された合成方法と反応経路と利用して製造できる。

【0086】

本発明の好ましい化合物の製造は下記の実施例で詳しく記述されている。しかし、熟練された実験者は記述された化合反応は本発明の多くの蛋白質燐酸化酵素の抑制剤の製造に易しく適用されることが分かる。例えば、本発明に例示化されない化合物の合成は作用基を保護、妨害したり、知られている適当な試薬に変わること、又は反応条件に一般的な変化を与えることのような変形された方法で成功的に行うことができる。代案的に、ここで

20

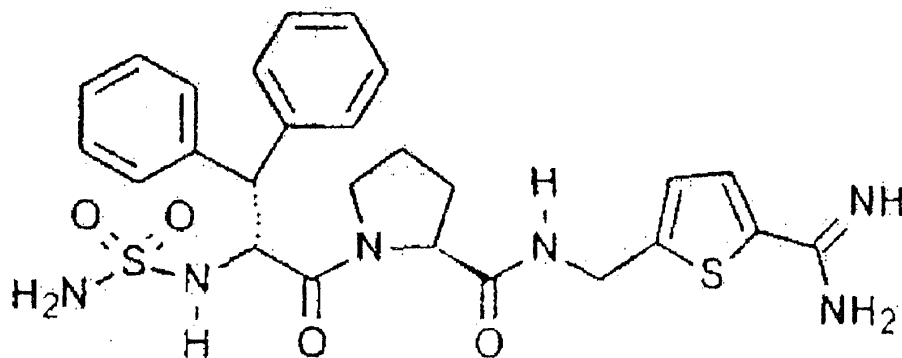
【0087】

【発明の実施の形態】

実施例1：N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0088】

【化16】



30

【0089】

A) 5-(ブロムメチル)チオフェン-2-カルボニトリル

四塩化炭素(200ml)に5-メチルチオフェン-2-カルボニトリル(9.9g、80.5mmol)と過酸化ベンゾイル(0.23g、0.95mol)とN-ブロムスクシンイミド(15.0g、84.3mmol)を加えて6時間加熱還流させた。6時間後、解けないサスペンションを濾過し、濾過された溶液をジクロロメタン(400ml)で薄くして、酸性炭酸ナトリウム溶液で洗滌した。無水硫酸ナトリウムで乾燥して、真空状態で濃縮させた。残留物は管(column)クロマトグラフィー(溶離液：酢酸エチル：n-ヘキサン=1：4)で精製して黄色油の表題化合物14.0g(収率85.9%)を取得した。

【0090】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.50(d, 1H), 7.13(d, 1H), 4.68(s, 2H)

50

FAB MS:203[M+1]⁺

B) 5-(アミノメチル)チオフェン-2-カルボニトリル塩酸塩

冷却させた5-(ブロムメチル)チオフェン-2-カルボニトリル(4.2g, 20.8mmol)をTHF(500mL)に溶かした後、ここに60%の油に溶かした水素化ナトリウム(1.0g, 25mmol)を少しずつ加えた。このサスペンションにジ-tert-ブチルイミノジカルボキ酸(4.9g, 22.9mmol)を少しずつ加えて3時間攪拌させた結果得た溶液を酢酸エチル(400ml)で希釈させて水で洗滌した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて真空状態で濃縮させた。残留物は管クロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4、嵩比)で精製して黄色泡のような5-(N,N-BOC2-アミノメチル)チオフェン-2-カルボニトリルを得た。この固体を酢酸エチル(150ml)に溶解させて、0℃に冷却させた。塩化水素気体を前記溶液内に約10分間バブルリングさせながら室温になるまでに置いた。この溶液を真空状態で溶媒を除去して薄い黄色の表題化合物2.4g(取得率86%)を得た。

【0091】

¹H NMR(CD₃OD) δ 7.48(d, 1H), 7.20(d, 1H), 4.21(s, 2H)FAB MS:175[M+1]⁺

C) N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリン-メチルエステルジクロロメタン(25ml)溶液にクロロスルホニルイソシアン酸塩(6.3g, 45mmol)を加えて攪拌しながら蟻酸(2.13g, 45mmol)を一滴ずつ加えた。この溶液を5時間以上加熱還流してから冷却させて1.8Nの塩化スルファモイルのジクロロメタン溶液を取得した。D-ジフェニルアラニル-L-プロリンメチルエステル塩酸塩(2.5g, 6.47mmol)のジクロロメタン(100ml)溶液を0℃に冷却させてから前記取得した1.8Nスルファモイルクロライド溶液(6ml)を加えてトリメチルアミン(2.7ml)を加えた。反応を完結させた後、溶液をジクロロメタン(40ml)で希釈させて塩水で洗滌させてから、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮させた。残留物を管クロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/n-ヘキサン=2/1、嵩比)で精製して表題化合物1.88g(収率67%)を収得した。

【0092】

¹H NMR(CDCl₃) δ 7.38-7.20(m, 4H), 7.18(m, 6H), 5.85(d, 1H), 5.29(s, 2H), 4.95(dd, 1H), 4.75(m, 1H), 4.14(d, 1H), 3.67(s, 3H), 2.70(m, 1H), 1.74(m, 3H), 1.38((m, 1H))

FAB MS:431[M+1]⁺

D) N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリン

N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリンメチルエステル(1.88g, 4.36mmol)を水(100ml)とメタノール(150ml)に懸濁させてここに0.5Nの水酸化リチウム(40ml)を加えた後、室温で一日攪拌した。1N塩酸水溶液を使用して反応溶液のpHを約2として酸性化させた後、減圧蒸留して溶媒を完全に除去した。生成された沈殿物を濾過して白色結晶の表題化合物1.68g(収率92%)を収得した。

【0093】

¹H NMR(CD₃OD) δ 7.40(m, 2H), 7.33(m, 2H), 7.24(m, 6H), 4.95(dd, 1H), 4.29(d, 1H), 4.05(m, 1H), 3.75(m, 1H), 2.87(m, 1H), 1.83-1.72(m, 3H), 1.43(m, 1H)

FAB MS:417[M+1]⁺

E) N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリン-[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミド

N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリン(0.2g, 0.048mmol)と5-(アミノメチル)チオフェン-2-カルボニトリルの塩酸塩(0.1g, 0.57mmol)と1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC, 0.14g, 0.72mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT, 0.08g, 0.62mmol)又、トリエチルアミン(0.2ml, 1.44mmol)をジメチルホルムアミド(DMF, 2ml)に溶かして2時間室温で攪拌した。溶媒は減圧して除去した。

【0094】

得られた残留物を酢酸エチルに溶かして、飽和酸性炭酸ナトリウム溶液、1Nの塩酸及

10

20

30

40

50

び塩水で順次に洗滌した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、真空状態で濃縮した。残留物を管クロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝2：1）で精製して表題化合物0.2g（収率78%）を収得した。

【 0 0 9 5 】

¹H NMR(CDCl₃) δ 1.38(m,1H), 1.50(m,1H), 1.92(m, 2H), 2.61(m,1H),3.63(m,1H), 4.12(m,1H), 4.40(m,2H), 4.52(m,1H), 4.89(m,1H), 5.25(m,2H), 6.87(m,1H), 7.15-7.55(m,11H).

FAB MS: 537 [M+1]⁺

F) N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩

ピリジン2ml に段階E) から取得したカップリング化合物(0.2g, 0.37mmol)を溶かした溶液を硫化水素(H₂S) ガスで飽和させた。この混合物を24時間放置してからこれを真空状態で溶媒を除去して黄色の固体のチオアミドを得た。この物質にアセトン(2ml) とヨードメタン (0.07ml, 1.12mmol) を加えた後、1 時間加熱還流させた。この溶液を真空状態で減圧して得たメチルチオアミデート (methylthioamidate) をアセトニトリル(2ml) に溶かした。

【 0 0 9 6 】

この溶液に酢酸アンモニウム (0.09g, 1.12mmol) を10分に亘って入れて、1 時間加熱還流させた。反応完結後、冷却させて、残余物は、メタンノール10% が含まれているクロロホルムの分取用HPLC管クロマトグラフィー（トリフルオロ酢酸塩0.1%が含まれている水-メタンノール勾配）で表題化合物を精製した。精製物は凍結乾燥してトリフルオロ酢酸塩(TFA) のような白色の固体0.15g(収率60%) を収得した。

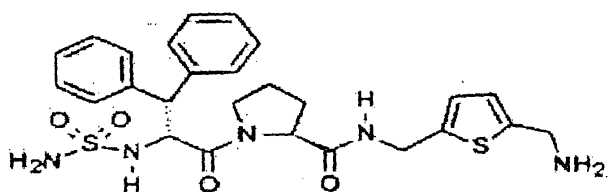
【 0 0 9 7 】

$$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \quad \delta \quad 1.46(\text{m}, 1\text{H}), 1.62(\text{m}, 1\text{H}), 1.73(\text{m}, 1\text{H}), 1.85(\text{m}, 1\text{H}), 2.90(\text{m}, 1\text{H}), 3.76(\text{m}, 1\text{H}), 4.05(\text{q}, 1\text{H}), 4.31(\text{d}, 1\text{H}), 4.59(\text{m}, 1\text{H}), 4.62(\text{m}, 1\text{H}), 4.98(\text{m}, 1\text{H}), 7.25-7.51(\text{m}, 1\text{H}), 7.77(\text{m}, 1\text{H})$$
FAB MS: 555[M+1]⁺

実施例 2：N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミノメチル- 2- チエニル)メチル]アミド塩酸塩の製造

【 0 0 9 8 】

【化 1 7】



【 0 0 9 9 】

実施例 1 の段階 E) から収得した N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L
- プロリル-[(5- シアノ- 2- チエニル) メチル] アミド化合物 (0.1g, 0.19mmol) をメ
タンノール (2ml) に溶解させ、ここに 10% のパラジウム- 炭素 (100mg) と濃い塩酸 3 滴
を加えた後、この溶液を 60 psi の水素圧下で 2 日間攪拌した。反応混合液を
セライト (Celite) で濾過して、濾過液を真空させて濃縮させた。残留物を分取用 HPLC
(トリフルオロ酢酸塩 0.1% が含まれている水- メタンノール勾配) で精製して、白色の
表題化合物 40 mg (収率 36%) を収得した。

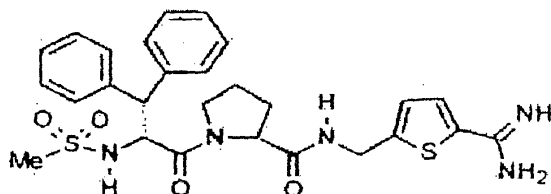
【 0 1 0 0 】

$$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \quad \delta \quad 1.41(\text{m}, 1\text{H}), 1.50(\text{m}, 1\text{H}), 1.72(\text{m}, 1\text{H}), 1.82(\text{m}, 1\text{H}), 2.98(\text{m}, 1\text{H}), 3.75(\text{m}, 1\text{H}), 4.05(\text{q}, 3\text{H}), 4.38(\text{m}, 3\text{H}), 4.98(\text{m}, 1\text{H}), 7.20\text{--}7.51(\text{m}, 12\text{H})$$
FAB MS: 542[M+1]⁺

実施例 3: N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0101】

【化18】



10

【0102】

A) N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリン

D-ジフェニルアラニル-L-プロリンメチルエステル塩酸塩(2g, 5.67mmol)をジクロロメタン(100ml)に溶解させて0℃に冷却してから塩化メタンスルホニル(0.52ml, 6.8mmol)とトリエチルアミン(3.1ml, 22.7mmol)を加えて2時間室温で攪拌した。反応完結後、得られた混合液を1Nの塩酸と塩水で順次に洗滌して、無水硫酸マグネシウムで乾燥、真空状態で濃縮させた。残留物を管クロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)で精製してN-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリンメチルエステル2.1g(収率86%)を収得した。この混合物を実施例1の段階Dと同方法で反応を行って加水分解して表題化合物1.8g(収率90%)を得た。

20

【0103】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \quad \delta \quad 1.45(\text{m}, 1\text{H}), 1.70-1.90(\text{m}, 3\text{H}), 2.91(\text{m}, 4\text{H}), 3.85(\text{m}, 1\text{H}), 4.11(\text{m}, 1\text{H}), 4.32(\text{m}, 1\text{H}), 4.98(\text{m}, 1\text{H}), 7.18-7.42(\text{m}, 10\text{H})$

FAB MS:417[M+1]⁺

B) N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミド

N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリンと5-(アミノメチル)チオフェン-2-カルボニトリルの塩酸塩に対して実施例1の段階Eと同方法で反応を行って表題化合物を収得した(収率88%)。

【0104】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \quad \delta \quad 1.45(\text{m}, 2\text{H}), 1.72(\text{m}, 1\text{H}), 2.06(\text{m}, 1\text{H}), 2.56(\text{m}, 1\text{H}), 2.80(\text{s}, 3\text{H}), 3.61(\text{m}, 1\text{H}), 4.28(\text{m}, 1\text{H}), 4.36(\text{d}, 1\text{H}), 4.50(\text{m}, 2\text{H}), 4.83(\text{m}, 1\text{H}), 5.44(\text{m}, 1\text{H}), 6.96(\text{m}, 1\text{H}), 7.22-7.51(\text{m}, 11\text{H})$

FAB MS:537[M+1]⁺

C) N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩

段階Bから収得した化合物に対して実施例1の段階Fと同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率54%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \quad \delta \quad 1.42(\text{m}, 1\text{H}), 1.64(\text{m}, 1\text{H}), 1.81(\text{m}, 2\text{H}), 2.87(\text{s}, 3\text{H}), 2.95(\text{m}, 1\text{H}), 3.72(\text{m}, 1\text{H}), 4.04(\text{m}, 1\text{H}), 4.31(\text{d}, 1\text{H}), 4.58(\text{m}, 2\text{H}), 5.02(\text{m}, 1\text{H}), 7.18-7.42(\text{m}, 9\text{H}), 7.50(\text{m}, 2\text{H}), 7.78(\text{m}, 1\text{H})$

FAB MS:554[M+1]⁺

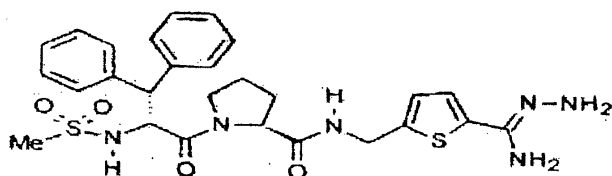
実施例 4: N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミドラゾノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0105】

【化19】

30

40



【0106】

実施例3の段階Bから取得したN-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩(0.2g, 0.37mmol)をピリジン2mlに溶解させて、硫化水素(H₂S)ガスで溶液を飽和させた。この混合溶液を一日間放置した後、溶媒は真空状態で除去した。取得された黄色の固体にアセトン(2ml)とヨードメタン(0.07ml, 1.12ml)を一緒に加えて1時間加熱還流させた。これを更に真空で減圧して溶媒を除去して取得された残留物をアセトニトリル(2ml)に溶けた。ここに80%のヒドラジン(0.07ml, 1.12mmol)を10分にわたって加えて1時間攪拌した。溶液を濃縮させて分取用HPLC(トリフルオロ酢酸0.1%が含まれている水-メタノール勾配)で精製して、白色の表題化合物0.14g(収率55%)を取得した。

【0107】

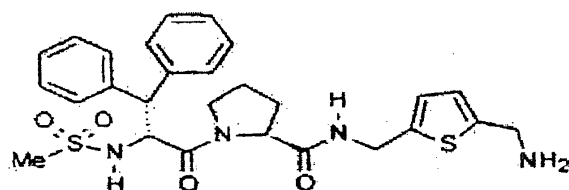
¹H NMR(CD₃OD) δ 1.39(m, 1H), 1.52(m, 1H), 1.80(m, 2H), 2.92(m, 4H), 3.69(m, 1H), 4.03(m, 1H), 4.31(d, 1H), 4.50(m, 2H), 5.02(m, 1H), 7.02(m, 1H), 7.21-7.55(m, 11H)

FAB MS: 569[M+1]⁺

実施例5: N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノメチル-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0108】

【化20】



【0109】

実施例3の段階B)から取得したN-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸化合物に対して実施例2と同方法で反応を行って表題化合物を取得した。(収率42%)

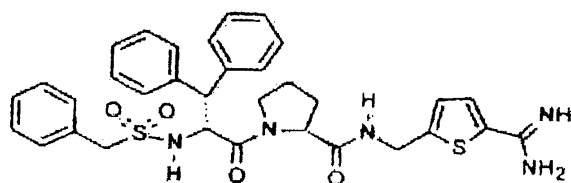
¹H NMR(CD₃OD) δ 1.47(m, 1H), 1.60(m, 1H), 1.79(m, 2H), 2.84(s, 3H), 2.93(m, 1H), 3.71(m, 1H), 4.03(m, 1H), 4.31(m, 3H), 4.46(m, 2H), 4.98(m, 1H), 7.25-7.50(m, 12H)

FAB MS: 541[M+1]⁺

実施例6: N-ベンジルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0110】

【化21】



【0111】

A) N-ベンジルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリン

実施例3の段階Aでメタンスルホニルクロライドの代わりにベンジルスルホニルクロライド

10

20

30

40

50

ドを使用すること以外は全て同じ方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率46%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 1.40(m,1H), 1.68-1.88(m,3H), 2.88(m,1H), 3.93(m,1H), 4.15(m,1H), 4.37-4.43(m,3H), 5.02(m,1H), 7.17-7.48(m,15H)

FAB MS:493[M+1]⁺

B) N-ベンジルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミド

N-ベンジルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリンに対して実施例1の段階E)と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率85%)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.38(m,1H), 1.46(m,1H), 1.69(m,1H), 2.15(m,1H), 2.57(m,1H), 3.60(m,1H), 3.99(d,1H), 4.13(d,1H), 4.28(m,2H), 4.47(m,2H), 4.69(m,1H), 4.88(m,1H), 6.89(m,1H), 7.18(m,2H), 7.18-7.52(m,14H)

FAB MS:613[M+1]⁺

C) N-ベンジルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩

段階Bから収得した化合物に対して実施例1の段階F)と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率45%)

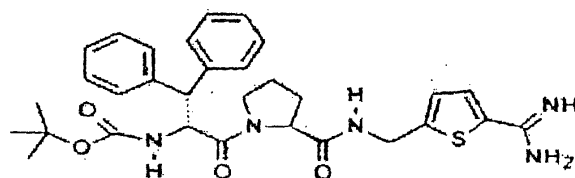
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 1.46(m,1H), 1.62(m,1H), 1.82(m,2H), 3.00(m,1H), 3.78(m,1H), 4.03(m,1H), 4.12(s,2H), 4.32(d,1H), 4.59(s,2H), 5.12(d,1H), 7.09(m,1H), 7.15-7.45(m,15H), 7.57(m,1H)

FAB MS:630[M+1]⁺

実施例7: N-t-ブトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0112】

【化22】



【0113】

A) N-t-ブトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミド

N-t-ブトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリン(2g, 4.8mmol)をジメチルホルムアミド(DMF, 20ml)に溶かした後、ここに実施例1の段階Bから収得した5-(アミノメチル)チオフェン-2-カルボニトリル塩酸塩(1g, 5.7mmol), 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC, 1.4g, 7.2mmol), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT, 0.8g, 6.2mmol), トリエチルアミン(2ml, 14.4mmol)を加えて室温で一日間攪拌した。溶媒を真空状態で除去して、収得された残留物を酢酸エチルに溶解させて、飽和酸性炭酸ナトリウム水溶液、1N塩酸及び塩水で順次に洗滌した。残留物を管クロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)で精製して表題化合物2.3g(収率86%)を収得した。

【0114】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.44(m,2H), 7.21(m,1H), 4.98(s,2H), 4.40(m,2H), 3.79(m,1H), 3.10-2.97(m,3H), 2.17-1.88(m,3H), 1.74(m,1H)

FAB MS:558[M+1]⁺

B) N-t-ブトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩

段階Aから収得した化合物に対して実施例1の段階F)と同方法で反応を行って表題化合物

を収得した。(収率54%)

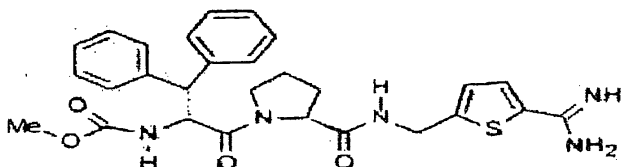
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.78(d,1H), 7.45(m,2H), 7.22(m,1H), 7.16(d, 1H), 4.94(s,2H), 4.59(s,2H), 4.40(m,2H), 3.81(m,1H), 3.09(m, 1H), 2.96(m,2H), 1.98

FAB MS:576[M+1]⁺

実施例8: N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0115】

【化23】



10

【0116】

A) D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミド塩酸塩

実施例7の段階Aから得た化合物N-t-ブトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミド(0.2g, 0.37mmol)をメタノール(20ml)に溶解させて、塩化アセチル2mlを静かに落としてから室温で3時間攪拌した。溶液を乾燥して白色の表題化合物0.271g(収率100%)を収得した。

20

【0117】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.52(m,1H), 7.55-7.12(m,11H), 6.84(d, 1H), 4.77(d,1H), 4.57(d,1H), 4.50(dd,1H), 4.23(d,1H), 4.18(dd,1H), 3.77(t,1H), 2.43(q,1H), 1.94(m,1H), 1.62(m,1H), 1.48(m,1H), 1.30(m,1H)

FAB MS:459[M+1]⁺

B) N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミド

D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミド塩酸塩(0.271g)をジクロロルメタン(2ml)に溶解させ、溶液を0℃に冷却させた。ここにトリエチルアミン(0.22ml, 1.59mmol)とメチルクロロホルム酸(0.04ml, 0.67mmol)を加えて室温に温度を高めて2時間攪拌した。溶液を濃縮させて残留物を管クロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)で精製して表題化合物0.18g(収率67%)を収得した。

30

【0118】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.50(m,1H), 1.67(m,1H), 1.88(m, 2H), 3.01(m,1H), 3.20(s,3H), 3.81(m,1H), 4.09(m,1H), 4.29(d,1H), 4.55(m,1H), 4.63(m,1H), 4.93(m,1H), 5.18(m,1H), 7.12-7.54(m,11H), 7.68(m,1H)

FAB MS:516[M+1]⁺

C) N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド

段階Bから収得した表題化合物に対して実施例1の段階Fと同方法で反応を行って表題化合物を収得した(収率63%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 1.49(m,1H), 1.65(m,1H), 1.85(m,2H), 2.91(m, 1H), 3.30(s,3H), 3.84(m,1H), 4.07(m,1H), 4.36(m,1H), 4.52(m, 1H), 4.66(m,1H), 5.14(m,1H), 7.18-7.52(m,11H), 7.81(m,1H)

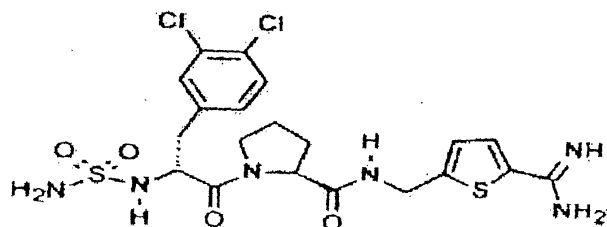
FAB MS:533[M+1]⁺

参考例9: N-アミノスルホニル-D-3,4-ジクロロフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0119】

50

【化 2 4】



【0120】

10

A) N-アミノスルホニル-D-3,4-ジクロロフェニルアラニル-L-プロリン

D-3,4-ジクロロフェニルアラニル-L-プロリンメチルエステル (参照 J. Med. Chem. 1997, 40, 3726) に対して実施例1の段階C)及びD)と同一な方法で反応を行って表題化合物を収得した (収率60%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 1.30(m,1H), 1.74(m,1H), 1.88-1.93(m,2H), 2.78(m, 3H), 3.71(m,1H), 4.30-4.42(m,2H), 5.23(m,1H), 7.11-7.42(m,3H)

FAB MS:410[M+1]⁺

B) N-アミノスルホニル-D-3,4-ジクロロフェニルアラニル-L-プロリン-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩

段階A)から収得した表題化合物に対して実施例1の段階E)及びF)と同じ方法で反応を行って表題化合物を収得した (収率32%)

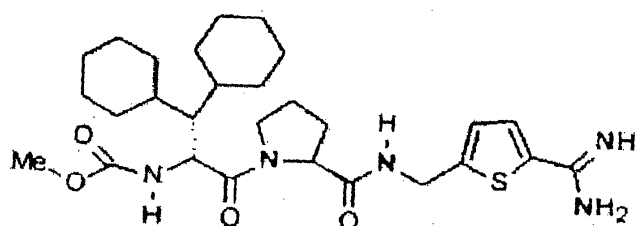
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 1.38(m,1H), 1.67(m,1H), 1.84-2.01(m,2H), 2.84(m, 2H), 3.02(m,1H), 3.88(m,1H), 4.25-4.52(m,4H), 7.18-7.62(m,5H)

FAB MS:547[M+1]⁺

実施例10: N-メトキシカルボニル-D-ジシクロヘキシルアラニル-L-プロリン-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0121】

【化 2 5】



30

【0122】

D-ジシクロヘキシルアラニル-L-プロリンメチルエステル塩酸塩 (参照 J. Med. Chem. 1997, 40, 3726) に対して実施例7の段階A)及び実施例8と同一な方法で反応を行って表題化合物を収得した (収率24%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 1.09-2.18(m,27H), 3.19-3.34(m,4H), 3.92(m,1H), 4.21-4.52(m, 3H), 5.05(m,1H), 7.47(m,1H), 7.71(m,1H)

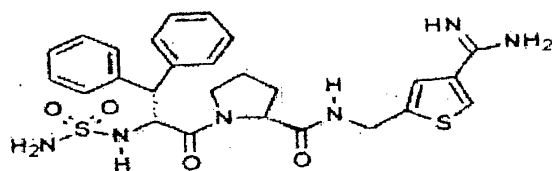
FAB MS:546[M+1]⁺

実施例11: N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリン-[(4-アミノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0123】

【化 2 6】

40



【0124】

A) 4- ブロム -2- (ヒドロキシメチル) チオフェン

4- ブロムチオフェン-2- カルボンアルデヒド(carboxaldehyde;4g, 18.8mmol) をジクロロメタン/メタノールの混合物(100ml, 9/1, 嵩比) に溶かしてこの溶液を 0℃に冷却させた後、水素化硼素ナトリウム(0.35g, 9.4mmol)を少しずつ加えた。室温に徐々に昇温させた後、3 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸水溶液を加えて中和させて、ジクロロメタンで抽出した後、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して真空状態で濃縮させた。残留物を管クロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン=1：4)で精製して表題化合物 3.5g(収率97%)を収得した。

10

【0125】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 4.52(s,2H), 7.19(m,1H), 7.42(m, 1H)

FAB MS:194[M+1]⁺

B) 2- (ヒドロキシメチル) チオフェン- 4- カルボニトリル

4-ブロム -2- (ヒドロキシメチル) チオフェン(3.5g, 18.1mmol)とシアン化銅(2.5g, 28.2mmol) の混合物をジメチルホルムアミド(DMF,100ml)に加えて6時間加熱還流させた。反応混合物をジクロロメタン(100ml)で希釈させて、アンモニア水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、真空状態で濃縮させた。残留物を管クロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2)で精製して表題化合物1.88g(収率75%)を収得した。

20

【0126】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 4.46(s,2H), 7.12(m,1H), 7.46(m, 1H)

FAB MS:140[M+1]⁺

C) 2-(ブロムメチル) チオフェン- 4- カルボニトリル

2- (ヒドロキシメチル) チオフェン- 4- カルボニトリル(1.14g,8.2mmol) をジクロロメタン(50ml)に溶解させて、この溶液を 0℃に冷却させた後トリフェニルホスフィン(tri phenylphosphine, 2.8g, 10.6mmol)と四臭化炭素(3.3g, 9.9mmol)を加えた。反応液を室温に徐々に昇温させた後、3 時間攪拌させた後、溶媒を真空状態で除去して残留物を管クロマトグラフィー(酢酸エチル：n-ヘキサン=1：4)で精製して表題化合物1.6g(収率96%)を収得した。

30

【0127】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 4.38(s,2H), 7.15(m,1H), 7.40(m, 1H)

FAB MS:230[M+1]⁺

D) 2- (アミノメチル) チオフェン- 4- カルボニル(1.6g, 8.0mmol) に対して実施例 1 の段階 B と同方法で反応を行って化合物を収得した。(収率 80%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ sm δ (m,1H)

FAB MS:139[M+1]⁺

40

E) N-アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩

2- (アミノメチル) チオフェン- 4- カルボニトリル塩酸塩と n- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリンに対して実施例 1 の段階 E) 及び F) の同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率40%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 1.47(m,1H), 1.65(m,1H), 1.74(m,1H), 1.89(m, 1H), 2.92(m,1H), 3.86(m,1H), 4.15(m,1H), 4.31(m,1H), 4.61(m, 2H), 4.99(m,1H), 7.25-7.51(m,1H), 7.77(m,1H)

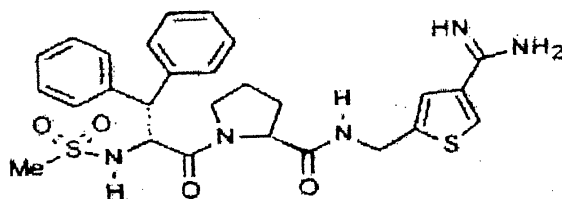
FAB MS:555[M+1]⁺

50

実施例 12: N-メチルスルホニル- D- フェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミノ- 2- チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0128】

【化27】



10

【0129】

実施例 3 の段階 A) から取得した D- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリンと実施例 11 の段階 D) から取得した 2- (アミノメチル) チオフェン- 4- カルボニトリル塩酸塩から取得した化合物から実施例 1 の段階 E) 及び F) と同方法で反応を行って表題化合物を取得した。(収率 59%)

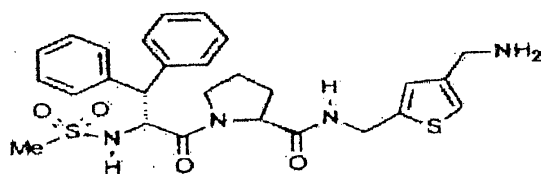
¹H NMR(CDCl₃) δ 1.51(m,1H), 1.64(m,1H), 1.92(m, 2H), 2.91-3.01(m,4H), 3.72(m,1H), 4.12(m, 1H), 4.28(d,1H), 4.55(m,2H), 5.07(m, 1H), 7.18-7.52(m,11H), 7.74(m,1H)

FAB MS:554[M+1]⁺

実施例 13: N- メチルスルホニル- D- フェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミノメチル- 2- チエニル) メチル] アミド塩酸塩の製造

【0130】

【化28】



20

【0131】

実施例 12 から取得した N-メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- シアノ- 2- チエニル) メチル] アミドを実施例 2 と同方法で反応を行って表題化合物を取得した。(収率 38%)

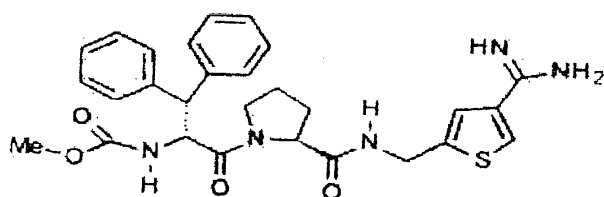
¹H NMR(CD₃OD) δ 1.42(m,1H), 1.65(m,1H), 1.81(m, 2H), 2.78(s,3H), 2.90(m,1H), 3.82(m, 1H), 4.11(m,1H), 4.35(m,3H), 4.45(m, 2H), 5.02(m,1H), 7.20-7.55(m,12H)

FAB MS:541[M+1]⁺

実施例 14: N- メトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミノ- 2- チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0132】

【化29】



30

40

【0133】

N- t- ブトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリンと実施例 11 の段階 D) から取得した 2- (アミノメチル) チオフェン- 4- カルボニトリル塩酸塩に対し

50

て実施例 1 の段階 E) 及び段階 F) と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率 32%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \quad \delta \quad 1.49(\text{m}, 1\text{H}), 1.65(\text{m}, 1\text{H}), 1.82(\text{m}, 2\text{H}), 2.92(\text{m}, 1\text{H}), 3.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.83(\text{m}, 1\text{H}), 4.07(\text{m}, 1\text{H}), 4.36(\text{m}, 2\text{H}), 4.59(\text{m}, 1\text{H}), 5.14(\text{m}, 1\text{H}), 7.18-7.48(\text{m}, 11\text{H}), 7.75(\text{m}, 1\text{H})$

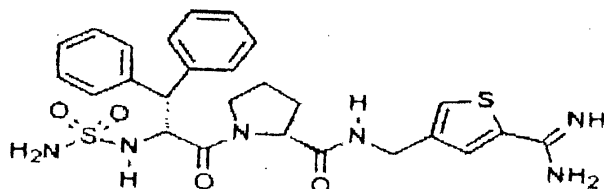
FAB MS: 516[M+1]⁺

実施例 15: N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-3-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0134】

【化30】

10



【0135】

A) 2-ヨードチオフェン-4-カルボスアルデヒド(carboxaldehyde)

3-チオフェンカルボスアルデヒド(500mg, 4.46mmol)を酢酸と水を1:1に混合した溶液(10ml)に溶解させた後95%の硫酸(0.31ml)を加えた。ここに過ヨード酸(HIO4, 305mg, 1.34mmol)と沃素(iodine, 680mg, 2.67mmol)を連続的に加えて60℃で3時間攪拌した。反応完結後亜硫酸水素ナトリウム(NaHSO3)水溶液(6ml)を加えて10N水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH12に至るまで塩基性化させた後、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、真空状態で濃縮した。残留物を管クロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=3:97)で精製して表題化合物390mg(収率37%)を収得した。

20

【0136】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \quad \delta \quad 9.76(\text{s}, 1\text{H}), 8.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 1\text{H})$

FAB MS: 239[M+1]⁺

30

B) 4-(ヒドロキシメチル)-2-ヨードチオフェンの製造

2-ヨードチオフェン-4-カルボキシアルデヒド(5g, 21mmol)をメタノール(100ml)に溶かして0℃に冷却させた。ここに水素化硼素ナトリウム(1.2g, 31.5mmol)を加えて0℃で30分間攪拌した。反応物に飽和塩化アンモニウム水溶液で冷却ささせて(quenched)濃縮した。残留物をエチル酢酸で溶かして塩水で清浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥、真空状態で濃縮させた。残留物を管クロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)で精製して表題化合物4.53g(収率90%)を収得した。

【0137】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \quad \delta \quad 7.15(\text{s}, 2\text{H}), 4.52(\text{s}, 2\text{H})$

FAB MS: 241[M+1]⁺

40

C) 4-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-カルボニトリル

4-(ヒドロキシメチル)-2-ヨードチオフェン(1.2g, 5mmol)に対して実施例11の段階A)と同方法で行って化合物536mg(収率77%)を収得した。

【0138】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \quad \delta \quad 7.58(\text{s}, 1\text{H}), 7.48(\text{s}, 1\text{H}), 4.47(\text{s}, 2\text{H})$

FAB MS: 140[M+1]⁺

D) 4-(ブロムメチル)チオフェン-2-カルボニトリル

4-(ブロムメチル)チオフェン-2-カルボニトリル(536mg, 3.85mmol)に対して実施例11の段階C)と同方法で反応を行って化合物754mg(収率97%)を収得した。

【0139】

50

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.59(s,1H), 7.49(s,1H), 4.89(s,2H)

FAB MS:203[M+1]⁺

E) 4 - (アミノメチル) チオフェン - 2 - カルボニトリル塩酸塩

4 - (ブロムメチル) チオフェン - 2 - カルボニトリル(188mg, 4.7mmol)に対して実施例 1 の段階 B) と同方法で反応を行って化合物231mg(収率95%)を収得した。

【0140】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.75(s,1H), 7.64(s,1H), 4.65(s,2H)

FAB MS:139[M+1]⁺

F) N - アミノスルホニル - D - ジフェニルアラニル - L - プロリル - [(5 - アミジノ - 3 - チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩

4 - (アミノメチル) チオフェン - 2 - カルボニトリル塩酸塩と N - アミノスルホニル - D - ジフェニルアラニル - L - プロリンを使用して実施例 1 の段階 E 及び F と同方法で反応を行って化合物を収得した。(収率41%)

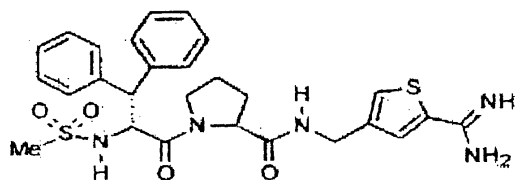
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.83(d,1H), 7.82(d,1H), 7.43(m, 2H), 7.36(m,2H), 7.24(m, 6 H), 4.45(dd,1H), 4.32(d,1H), 4.21(dd, 1H), 4.04(m,1H), 3.76(m,1H), 2.88(m,1H), 1.83-1.45(m,4H)

FAB MS:555[M+1]⁺

実施例 16 : N - メチルスルホニル - D - ジフェニルアラニル - L - プロリル - [(5 - アミジノ - 3 - チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0141】

【化31】



【0142】

A) N - メチルスルホニル - D - ジフェニルアラニル - L - プロリル - [(5 - シアノ - 3 - チエニル) メチル] アミド

実施例 3 の段階 A から収得した化合物 N - メチルスルホニル - D - ジフェニルアラニル - L - プロリンと実施例 15 の段階 E から収得した化合物 4 - (アミジノメチル) チオフェン - 2 - カルボニトリル塩酸塩に対して実施例 1 の段階 E と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率89%)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.60(d,1H), 7.38(m,5H), 7.23(m, 6H), 4.81(dd,1H) 4.39-4.36(m,3H), 4.23(m, 1H), 3.58(m,1H), 2.83(s,3H), 2.55(m, 1H), 1.70(m,2H), 1.41(m,2H)

FAB MS:537[M+1]⁺

B) N - メチルスルホニル - D - ジフェニルアラニル - L - プロリル - [(5 - アミジノ - 3 - チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩

段階 A から収得した化合物に対して実施例 1 の段階 F と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率53%)

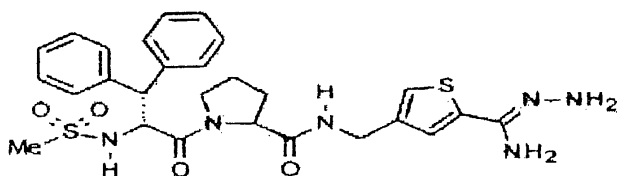
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.62(d,1H), 7.51(d,1H), 7.54-7.23(m, 10H), 4.99(d,1H), 4.39(m,4H), 4.11(dd, 1H), 3.78(m,1H), 2.95(m,1H), 2.90(s, 3H), 1.82-1.43(m,4H)

FAB MS:554[M+1]⁺

実施例 17 : N - メチルスルホニル - D - ジフェニルアラニル - L - プロリル - [(5 - アミドラゾノ - 3 - チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0143】

【化32】



【0144】

実施例16の段階Aから取得したN-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-3-チエニル)メチル]アミドに対して実施例4と同方法で反応を行って表題化合物を取得した。(収率63%)

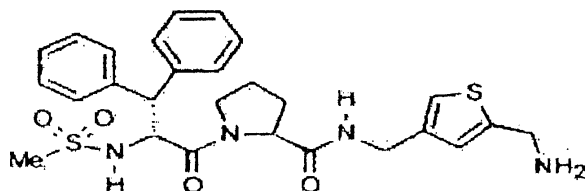
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.52(d,1H), 7.42(d,1H), 7.34-7.10(m, 10H), 4.99(d,1H), 4.29(m,3H), 4.00(dd, 1H), 3.68(m,1H), 3.27(m,1H), 2.91(m, 1H), 2.80(s,3H), 1.79-1.32(m,4H)

FAB MS:569[M+1]⁺

実施例18:N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノメチル-3-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0145】

【化33】



【0146】

実施例16の段階Aから取得したN-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-3-チエニル)メチル]アミドの対して実施例2と同方法で反応を行って表題化合物を取得した。(収率75%)

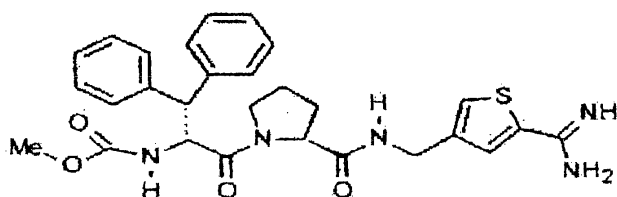
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.47(d,2H), 7.36(m,2H), 7.26(m, 6H), 6.93(d,1H), 6.87(d,1H), 5.00(d, 1H), 4.44(s,2H), 4.30(m,2H), 4.12(s,2H), 3.79(m,1H), 2.92(m,1H), 2.85(s,3H), 1.78-1.32(m,4H)

FAB MS:541[M+1]⁺

実施例19:N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-3-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0147】

【化34】



【0148】

N-t-ブトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリンと実施例15の段階Eから取得した4-(アミノメチル)チオフエン-2-カルボニトリル塩酸塩に対して実施例7の段階A及び実施例8と同方法で反応を行って表題化合物を取得した。(収率47%)

10

20

30

40

50

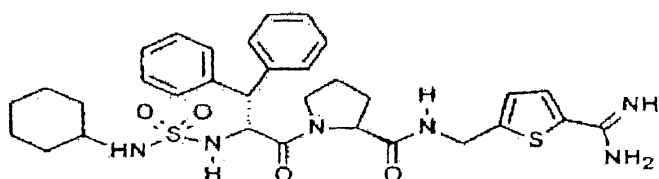
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 1.48(m,1H), 1.61(m,1H), 1.83(m, 2H), 2.92(m,1H), 3.45(s, 3H), 3.81(m, 1H), 4.08(m,1H), 4.37(d,1H), 4.55(q,2H), 5.15(m,1H), 7.15-7.49(m,12H)

FAB MS:516[M+1]⁺

実施例 20 : N- シクロヘキシルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0149】

【化35】



10

【0150】

A) シクロヘキシルスルファモイルクロライド

シクロヘキシルスルファン酸(cyclohexysulfamic acid)をベンゼン(30ml)に溶解させた溶液に五塩化リン(6.4g, 30.7mmol)を少しずつ加えて4時間加熱還流させた。反応後溶媒を除去し、残留物を減圧して表題化合物5gを収得した。(収率91%)

B) N- シクロヘキシルスルファモイル- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸

シクロヘキシルスルファモイルクロライドを使用して実施例3と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率41%)

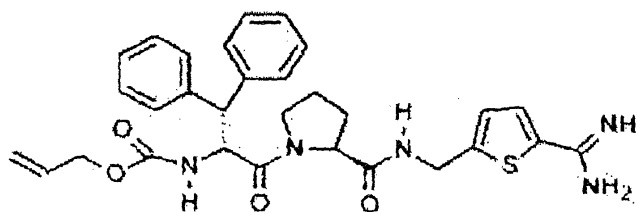
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.76(d,1H), 7.49-7.10(m,10H), 7.03(d, 1H), 4.97(m,1H), 4.60(dd,1H), 4.50(dd, 1H), 4.30(d,1H), 4.04(m,1H), 3.85(m,1H), 3.05(m,1H), 2.73(m, 1H), 1.86(m,3H), 1.75(m,2H), 1.55(m,3H), 1.28-1.00(m,6H)

FAB MS:637[M+1]⁺

実施例 21 : アリルオキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0151】

【化36】



30

【0152】

アリルクロロホルム酸に対して実施例8と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率56%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.79(d,1H), 7.41-7.18(m,10H), 7.12(d, 1H), 5.74(m,1H), 5.15(d,2H), 5.08(d, 1H), 4.86(dd,1H), 4.65(m,1H), 4.53(dd,1H), 4.36(d,2H), 4.23(dd, 1H), 4.09(dd,1H), 3.81(m,1H), 2.92(m,1H), 1.85-1.49(m,4H)

FAB MS:560[M+1]⁺

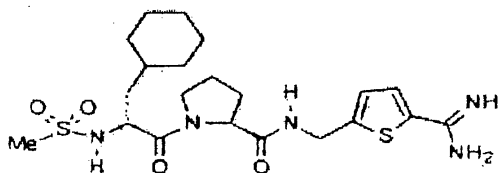
参考例 22 : N-メチルスルホニル- D- シクロヘキシルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0153】

【化37】

40

50



【0154】

D-シクロヘキシルアラニル-L-プロリンメチルエステル塩酸塩に対して実施例3と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率41%)

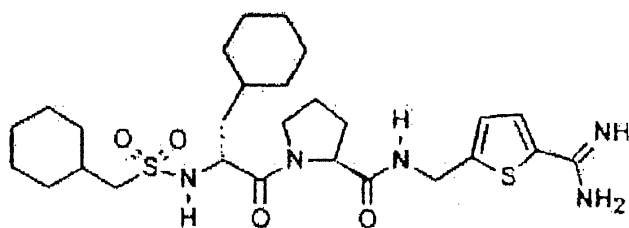
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \quad \delta \quad 7.77(\text{d}, 1\text{H}), 7.18(\text{d}, 1\text{H}), 5.05(\text{m}, 1\text{H}), 4.58(\text{m}, 2\text{H}), 4.41(\text{dd}, 1\text{H}), 4.30(\text{dd}, 1\text{H}), 3.85(\text{m}, 1\text{H}), 3.39(\text{m}, 1\text{H}), 2.85(\text{s}, 3\text{H}), 2.23(\text{m}, 1\text{H}), 2.12-1.15(\text{m}, 15\text{H}), 1.10(\text{m}, 2\text{H})$

FAB MS: 484[M+1]⁺

参考例23: N-ベンジルスルホニル-D-シクロヘキシルアラニル-L-プロリン-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0155】

【化38】



【0156】

D-シクロヘキシルアラニル-L-プロリンメチルエステル塩酸塩とベンジルスルホニルクロライドを使用して実施例3と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率45%)

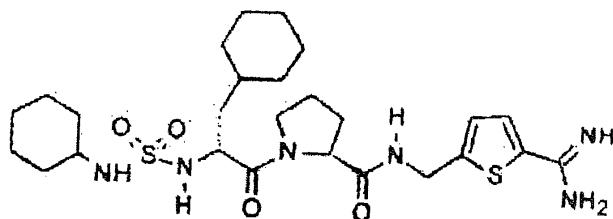
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \quad \delta \quad 7.68(\text{d}, 1\text{H}), 7.52-7.30(\text{m}, 5\text{H}), 7.12(\text{d}, 1\text{H}), 4.98(\text{m}, 1\text{H}), 4.56(\text{s}, 2\text{H}), 4.42(\text{d}, 1\text{H}), 4.32(\text{d}, 1\text{H}), 4.22(\text{d}, 1\text{H}), 4.12(\text{m}, 1\text{H}), 3.77(\text{m}, 1\text{H}), 3.46(\text{m}, 1\text{H}), 2.21(\text{m}, 1\text{H}), 2.04(\text{m}, 3\text{H}), 1.92-1.12(\text{m}, 11\text{H}), 0.95(\text{m}, 2\text{H})$

FAB MS: 560[M+1]⁺

参考例24: N-シクロヘキシルスルファモイル-D-シクロヘキシルアラニル-L-プロリン-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0157】

【化39】



【0158】

D-シクロヘキシルアラニル-L-プロリン塩酸塩とシクロヘキシルスルファモイルクロライドを使用して実施例3と同方法で反応を行って化合物を収得した。(収率39%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \quad \delta \quad 7.43(\text{d}, 1\text{H}), 6.95(\text{d}, 1\text{H}), 4.62(\text{m}, 3\text{H}), 4.45(\text{dd}, 1\text{H}), 4.27(\text{m}, 1\text{H}), 4.12(\text{m}, 1\text{H}), 3.42(\text{m}, 1\text{H}), 3.22(\text{m}, 1\text{H}), 2.37(\text{m}, 1\text{H}), 2.20-1.10(\text{m}, 24\text{H}), 0.91(\text{m}, 2\text{H})$

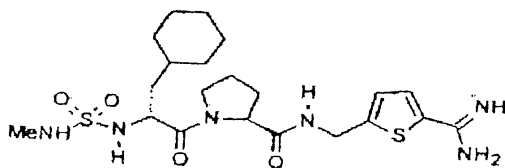
)

FAB MS:567[M+1]⁺

参考例 25 : N-メチルスルファモイル-D-シクロヘキシルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0159】

【化40】



10

【0160】

A) メチルスルファモイルクロライド

メチルスルファン酸(5g, 45.9mmol)を実施例20の段階Aと同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率70%)

B) N-メチルスルファモイル-D-シクロヘキシルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩

D-シクロヘキシルアラニル-L-プロリリン酢酸塩とメチルスルファモイルクロライドを使用して実施例3と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率30%)

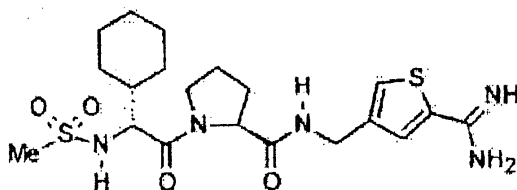
¹H NMR(CD₃OD) δ 7.84(d,1H), 7.20(d,1H), 4.59(m, 2H), 4.42(m,1H), 4.18(m,1H), 3.92(m, 1H), 3.55(m,1H), 2.53(s,3H), 2.22(m,1H), 2.02(m,3H), 1.91-1.15(m,11H), 1.01(m,2H)

FAB MS:499[M+1]⁺

参考例 26 : N-メチルスルホニル-D-シクロヘキシルグリシン-L-プロリル-[(5-アミジノ-3-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0161】

【化41】



30

【0162】

D-シクロヘキシルグリシン-L-プロリンメチルエステル塩酸塩と実施例15の段階Fから収得した4-(アミノメチル)チオフェン-2-カルボニトリル塩酸塩を使用して実施例3と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率46%)

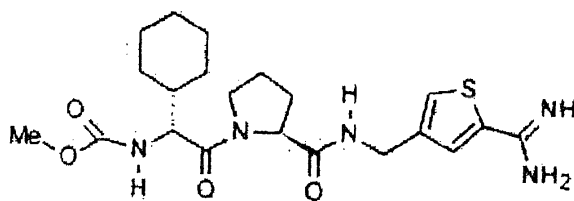
¹H NMR(CD₃OD) δ 7.85(s,1H), 7.84(s,1H), 4.45(dd,1H), 4.37(d,2H), 4.01(d,1H), 3.89(m,1H), 3.68(m,1H), 2.90(s,3H), 2.24-1.05(m,14H)

FAB MS:470[M+1]⁺

参考例 27 : N-メトキシカルボニル-D-シクロヘキシルグリシン-L-プロリル-[(5-アミジノ-3-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0163】

【化42】



【0164】

N - t - ブトキシカルボニル - D - シクロヘキシルグリシン - L - プロリンと実施例15の段階Fから収得した4 - (アミノメチル) チオフェン - 2 - カルボニトリル塩酸塩に対して実施例7の段階Aと実施例8と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率 10 42%)

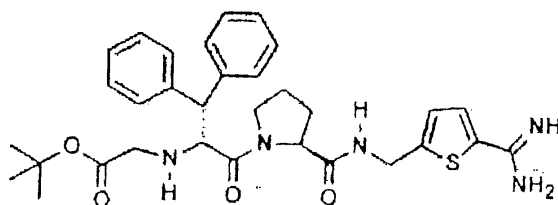
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.82(s,1H), 7.75(s,1H), 4.55(d,2H), 4.48(d,1H), 4.33(d,1H), 4.14(d,1H), 4.02(m,1H), 3.69(m,1H), 3.39(s,3H), 2.40-1.05(m,14H)

FAB MS:450[M+1]⁺

実施例28: N-(t-ブトキシカルボニル)メチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド酢酸(N-t-butoxycarbonyl)methyl-D-diphenylalanyl-L-prolyl-[(5-amidino-2-thienyl)methyl]amide.2AcOHの製造

【0165】

【化43】



【0166】

A) N-(t-ブトキシカルボニル)メチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミド

実施例8の段階Aから収得した化合物D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミド塩酸塩(3.03g, 6.06mmol)をアセトニトリル(60ml)に溶解させて0℃に冷却させた。ここにジイソプロピルエチルアミン(4.22ml, 24.24mmol)及びt-ブチルブROMアセテート(4.22ml, 9.09mmol)を加えて室温で48時間攪拌した。反応完結後真空状態で濃縮させて、残留物を管クロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=7:3)で精製して表題化合物.2.51g(収率72%)を収得した。

【0167】

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.12(t,1H), 7.37(m,5H), 7.19(m,5H), 6.93(d,1H), 4.61(dd,1H), 4.49(dd,1H), 4.25(d,2H), 4.12(dd,1H), 3.24(s,2H), 2.67(m,1H), 2.07(m,1H), 1.67(m,1H), 1.43(m,2H), 1.37(s,9H), 1.25(m,1H)

FAB MS:573[M+1]⁺

B) N-(t-ブトキシカルボニル)メチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-ヒドロキシアミジノ-2-チエニル)メチル]アミド

段階Aから収得した化合物(2.31g, 4.03mmol)をエタノールと水の4:1の混合液(60ml)に溶かしてヒドロキシアミン塩化水素(1.04g, 14.91mmol)と炭酸ナトリウム(726mg, 6.85mmol)を加えて1時間加熱還流させた。反応後加圧蒸留して濃縮させて、残留液を酢酸エチルで希釈して、塩水で清浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、減圧濃縮して表題化合物2.36gを収得した。(収率96%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8.13(t,1H), 7.42-7.35(m,4H), 7.27-7.11(m,6H), 7.01(d,1H), 6.83(d,1H), 4.87(s,1H), 4.56(dd,1H), 4.44(dd,1H), 4.27(m,3H), 3.32(m,1H), 3.25(dd,1H), 2.73(m,2H), 1.80-1.42(m,4H), 1.41(s,9H).

10

20

30

40

50

FAB MS:606[M+1]⁺

C) N- (t- ブトキシカルボニル) メチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド酢酸(N-t-butoxycarbonyl)methyl-D-diphenylalanyl-L-prolyl-[(5-amidino-2-thienyl)methyl]amide.2AcOH)

段階Bから準備された化合物(2.36g, 3.89mmol) をメタノール45mlに溶かした。この溶液に10% パラジウム- 炭素(240mg) と酢酸無水物(0.74ml, 7.78mmol)を加えて水素1気圧下で8時間攪拌させた。この反応混合物をセライト(Celite)で濾過して、濾過液は減圧して濃縮させた。残留物はHPLC(水-メタノール、勾配)で精製して表題化合物1.6gを収得した。(収率70%)

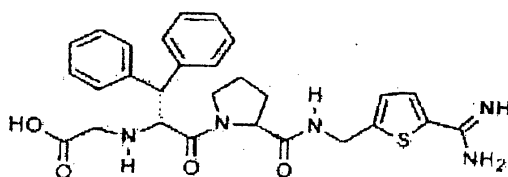
¹H NMR(CD₃OD) δ 7.81(d,1H), 7.59(d,2H), 7.44(t, 2H), 7.35-7.16(m,7H), 4.98(d,1H), 4.61(s, 2H), 4.44(d,1H), 4.06(m,1H), 3.62(q,2H), 3.62(dd,1H), 2.91(m,1H), 1.77(m,3H), 1.47(s,9H), 1.35(m,1H)

FAB MS:590[M+1]⁺

実施例29: N- カルボキシメチル- ジフェニルアラニル- L- プロリル- [(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩(N-carboxymethyl-D-diphenylalanyl-L-prolyl-[(5-amidino-2-thienyl)methyl]amide.2TFA) の製造

【0168】

【化44】



【0169】

N- (t- ブトキシカルボニル) メチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミド酢酸 ((N-(t-butoxycarbonyl)methyl-D-diphenylalanyl-L-prolyl-[(5-amidino-2-thienyl)methyl]amide.2AcOH, 1.4g, 2.37mmol, 実施例28参考) を0℃に冷却させてクロロメタン(15ml)とトリフルオロ酢酸(15ml)の混合物に溶かして3時間30分の間攪拌させた。反応完結後、減圧蒸留し、残留物はHPLC(0.1% トリフルオロ酢酸- 水- メタノール、勾配)で精製して表題化合物1.2gを収得した。(収率80%)

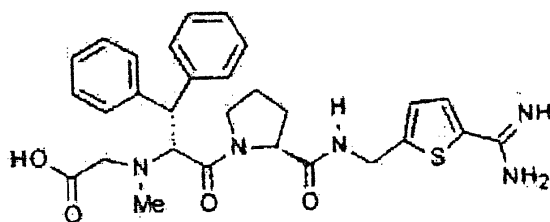
¹H NMR(CD₃OD) δ 7.80(d,1H), 7.62(d,2H), 7.48(m, 2H), 7.39-7.22(m,6H), 7.18(d,1H), 5.32(d, 1H), 4.60(dd,2H), 4.58(d,1H), 4.06(m,1H), 3.84(dd,2H), 3.49(m,1H), 2.84(m,1H), 1.80(m,3H), 1.30(m,1H)

FAB MS:534[M+1]⁺

実施例30: N- メチル- N- カルボキシメチル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル[(5- アミジノ- 2- チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩(N-methyl-N-carboxymethyl-D-diphenylalanyl-L-prolyl-[(5-amidino-2-thienyl)methyl]amide.2TFA) の製造

【0170】

【化45】



【0171】

20

30

40

50

A) N-メチル-N-(t-ブトキシカルボニル)メチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩(N-methyl-N-(t-butoxycarbonyl)methyl-D-diphenylalanyl-L-prolyl-[(5-amidino-2-thienyl)methyl]amide.2TFA)

実施例28の段階Aから取得した化合物N-(t-ブトキシカルボニル)メチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミド(0.18g, 0.32mmol)をピリジン(2ml)に溶かした溶液に硫化水素で飽和させた後1日室温で放置した。反応完結後減圧して溶媒を除去して黄色固体にチオアミドを得た。ここにアセトニトリル(2ml)とヨードメタン(0.2ml, 3.15mmol)を一緒に加えて4時間加熱還流させた。これを又減圧蒸留して溶媒を除去して真空ポンプで乾燥させた後、得られた残留物メチルチオアミデート(methylthioamidate)をアセトニトリル(2ml)に溶かして攪拌した。ここにアンモニウムアセテート(0.24g, 3.15mmol)を加えて2時間加熱還流させた。反応完結後、溶液を冷やして濃縮して残留物は分取用HPLC(0.1%トリフルオロ酢酸が含まれた水-メタノール、勾配)で精製して表題化合物0.14gを取得した。(収率64%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \quad \delta \quad 7.79(\text{d}, 1\text{H}), 7.50(\text{m}, 2\text{H}), 7.41-7.10(\text{m}, 9\text{H}), 5.01(\text{d}, 1\text{H}), 4.70-4.40(\text{m}, 3\text{H}), 4.02(\text{m}, 1\text{H}), 3.59(\text{m}, 1\text{H}), 3.37(\text{s}, 2\text{H}), 3.20(\text{m}, 1\text{H}), 2.91(\text{s}, 3\text{H}), 1.78(\text{m}, 3\text{H}), 1.56(\text{m}, 10\text{H})$

FAB MS:604[M+1]⁺

B) N-メチル-N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩(N-methyl-N-carboxymethyl-D-diphenylalanyl-L-prolyl-[(5-amidino-2-thienyl)methyl]amide.2TFA)の製造

段階A)から取得した化合物に対して実施例29と同方法で反応を行って表題化合物を取得した。(収率64%)

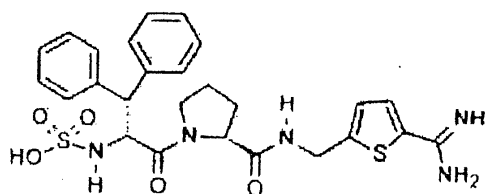
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \quad \delta \quad 7.81(\text{d}, 1\text{H}), 7.62(\text{d}, 1\text{H}), 7.43-7.12(\text{m}, 10\text{H}), 5.52(\text{d}, 1\text{H}), 4.69(\text{d}, 1\text{H}), 4.61(\text{m}, 2\text{H}), 3.93(\text{m}, 1\text{H}), 3.71(\text{s}, 2\text{H}), 3.50(\text{m}, 1\text{H}), 3.13(\text{m}, 1\text{H}), 2.84(\text{s}, 3\text{H}), 1.81(\text{m}, 3\text{H})$

FAB MS:548[M+1]⁺

実施例31: N-ヒドロキシスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0172】

【化46】



【0173】

A) N-ヒドロキシスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミドジイソプロピルエチルアミン(DIPA)

N-ジフェニルアラニル-L-プロリル[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミド塩酸塩(175mg, 0.344mmol)をジクロロメタン(10ml)に溶解させて0℃に冷却させた。ここにクロルスルホン酸(0.033ml, 0.5mmol)とジイソプロピルエチルアミン(DIPEA, 0.226ml, 1.3mmol)を順次に加えて3時間室温で攪拌した。反応完結後反応混合液をジクロロメタンで希釈した。1Nの塩酸及び塩水を利用して順次に清浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、真空状態で濃縮させて表題化合物230gを取得した。(収率99%)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \quad \delta \quad 1.20-1.35(\text{m}, 15\text{H}), 1.44(\text{m}, 2\text{H}), 1.63(\text{m}, 1\text{H}), 2.00(\text{m}, 1\text{H}), 2.62(\text{m}, 1\text{H}), 2.91(\text{m}, 2\text{H}), 3.44(\text{m}, 2\text{H}), 3.80(\text{m}, 1\text{H}), 4.24(\text{d}, 1\text{H}), 4.29(\text{d}, 1\text{H}), 4.40-4.58(\text{m}, 2\text{H}), 4.83(\text{d}, 1\text{H}), 6.97(\text{d}, 1\text{H}), 7.12-7.45(\text{m}, 9\text{H}), 7.39(\text{d}, 1\text{H}), 7.47(\text{m}, 2\text{H})$

FAB MS:538[M+1]⁺

B) N- ヒドロキシスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル[(5- アミノ- 2- チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩

段階Aから取得した化合物をエタノール(5ml) に溶かした後ヒドロキシルアミンヒドロクロライド(74mg, 1.03mmol) とジイソプロピルアミン(195mg, 1.4mmol)を加えて一晩室温で攪拌した。反応混合物を真空状態で濃縮して白色固体380mg を取得した。この固体をメタノール(5ml) に溶かしてここに10% パラジウム- 炭素(120mg) と酢酸(0.5ml) を加えた後3 6時間水素気体(1atm)下で攪拌した。生成された溶液をセライト(Celite)で濾過して濾過液は真空状態で濃縮させた。生成された残留物をHPLC(トリフルオロ酢酸0.1%が含まれた水- メタノール、勾配) で精製して表題化合物130mg を取得した。(収率57%)

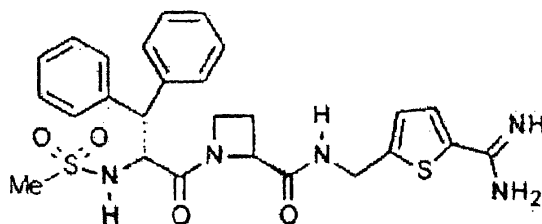
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \quad \delta \quad 1.45\text{-}90(\text{m}, 4\text{H}), 2.88(\text{m}, 1\text{H}), 3.86(\text{m}, 1\text{H}), 4.06(\text{m}, 1\text{H}), 4.23(\text{d}, 1\text{H}), 4.43(\text{m}, 1\text{H}), 4.64(\text{m}, 1\text{H}), 5.00(\text{d}, 1\text{H}), 7.11\text{-}7.40(\text{m}, 9\text{H}), 7.45(\text{m}, 2\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H})$ 10

FAB MS:556[M+1]⁺

実施例 3 2 : N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- アゼチジン- 2- カルボキシル-[(5- アミノ- 2- チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0174】

【化47】



20

【0175】

A) N- t- ブトキシカルボニル- L- アゼチジン- カルボキシル-[(5- シアノ- 2- チエニル) メチル] アミド

N- t- ブトキシカルボニル- L- アゼチジンカルボキシル酸(0.5g, 4.94mmol)をジメチルホルムアミド (DMF、3ml) に溶解させて0℃に冷却させた後、5- (アミノメチル) チオフェン- 2- カルボニトリル塩酸塩(0.48g, 2.74mmol) とEDC(0.62g, 3.24mmol), HOBT(0.40g, 2.99mmol) とトリメチルアミン(1.04ml, 7.47mmol)を加えて2 時間室温で攪拌した。溶媒は真空状態で除去し、エチル酢酸に溶解させ、飽和炭酸ナトリウム水溶液と1 Nの塩酸溶液と塩水で順次に洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、真空状態で濃縮させた。残留物を管クロマトグラフィー (酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1) で精製して表題化合物0.54g(収率68%)を取得した。

【0176】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \quad \delta \quad 7.46(\text{d}, 1\text{H}), 6.97(\text{d}, 1\text{H}), 4.75\text{-}4.50(\text{m}, 3\text{H}), 3.92(\text{m}, 1\text{H}), 3.79(\text{m}, 1\text{H}), 2.52\text{-}2.40(\text{m}, 2\text{H}), 1.42(\text{s}, 9\text{H})$

FAB MS:322[M+1]⁺

40

B) N- t- ブトキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル- L- アゼチジン- 2- カルボキシル-[(5- シアノ- 2- チエニル) メチル] アミド

段階Aから取得した化合物(1.4g, 2.37mmol)をジクロロメタン(15ml)に溶解させた溶液を0℃に冷却した。ここにトリフルオロ酢酸(15ml)を加えて3 時間室温で攪拌した。その結果得た溶液を真空状態で濃縮してt-ブチルオキシカルボニルが脱着された(Boc-deprotected) トリフルオロ酢酸塩(0.52g, 93%)を得た。この生成物(0.2g, 0.6mmol) をDMF(6ml) に溶かして、この溶液にt- ブチルオキシカルボニル- D- ジフェニルアラニル(0.18g, 0.54mmol) と1- (3-ジメチルアミノプロピル)- 3- エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC, 0.13g, 0.7mmol)、1- ヒドロキシベンゾトリアゾール水化物(HOBT, 0.09g, 0.54mmol)を加えて完全に溶けるまで攪拌した。混合物を0℃に冷却させ、トリエチルアミン(0.3ml, 2.1 50

6mmol)を加えてから室温で徐々に昇温させて2時間攪拌した。溶媒は真空状態で除去し、残留液をエチル酢酸で希釈させた後、炭酸水素ナトリウム溶液、1 N塩酸及び塩水を用いて順次に清浄した。無水硫酸スマグネシウムで乾燥させ、真空状態で濃縮させてから、残留物を管クロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝2：1）で精製して表題化合物0.2g（収率69%）を収得した。

【0177】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8.30(bs,1H), 7.45-7.14(m,1H), 6.96(d, 1H), 4.83(bs,1H), 4.67-4.48(m,3H), 4.43(m, 1H), 4.32(m,1H), 4.04(m,1H), 2.97(m, 1H), 2.21(m,1H), 1.28(s,9H)

FAB MS:545[M+1]⁺

10

C) N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-アゼチジン-2-カルボキシル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミド トリフルオロ酢酸塩

段階Bから収得した化合物に対してメチルクロロホルメートを使用する代わりにメタンスルホニルクロライドを使用して実施例8と同方法で反応を行って収率47%の化合物を収得した。

【0178】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.78(d,1H), 7.45-7.18(m,11H), 4.65(d, 1H), 4.61(s,2H), 4.34-4.19(m,3H), 3.48(m, 1H), 2.81(s,3H), 2.09(m,2H)

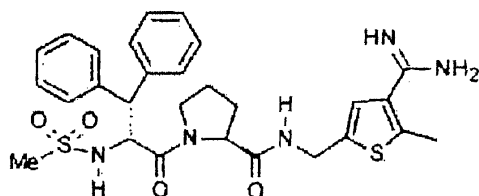
FAB MS:540[M+1]⁺

実施例33：N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミノ-5-メチル-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

20

【0179】

【化48】



【0180】

30

A) 5-アミノメチル-2-メチルチオフエン-3-カルボニトリル塩酸塩

4-ブロム-5-メチルチオフエン-2-カルボアルデヒドから実施例11の段階A及びDと同方法で反応を行って表題化合物を収得した。（収率22%）

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 2.59(s,3H), 4.52(s,2H), 7.00(s, 1H), 7.25(s,1H)

FAB MS:153[M+1]⁺

B) N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミノ-5-メチル-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩

実施例3の段階Aから収得した化合物N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリンと2-アミノメチル-5-メチルチオフエン-4-カルボニトリル塩酸塩に対して実施例1の段階E及びFと同方法で反応を行って表題化合物を収得した。（収率38%

40

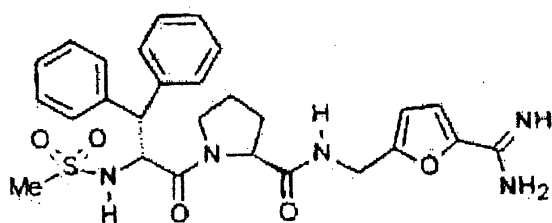
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 1.48(m,1H), 1.62(m,1H), 1.90(m, 2H), 2.65(s,2H), 2.90-3.03(m,4H), 3.62(m, 1H), 4.02(m,1H), 4.34(d,1H), 4.52(m,2H), 5.11(m,1H), 7.19-7.56(m, 11H)

FAB MS:568[M+1]⁺

実施例34：N-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-フランイル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0181】

【化49】



【0182】

実施例3から収得したN-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリンと5-(アミノメチル)フラン-2-カルボニトリル塩酸塩に対して実施例1の段階E及びFと同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率20%)

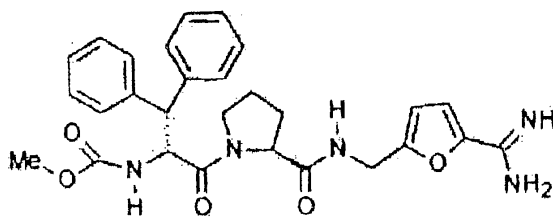
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.48(m, 3H), 7.35(m, 2H), 7.25(m, 6H), 6.62(d, 1H), 5.02(d, 1H), 4.44(m, 2H), 4.32(d, 2H), 4.02(dd, 1H), 3.71(m, 1H), 2.93(m, 1H), 2.85(s, 3H), 1.79-1.39(m, 4H)

FAB MS: 538[M+1]⁺

実施例35: N-メトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリン-[(5-アミノ-2-メチル-フラン)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0183】

【化50】



【0184】

N-t-ブトキシカルボニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリンと5-(アミノメチル)フラン-2-カルボニトリル塩酸塩に対して実施例7の段階A及び実施例8と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率35%)

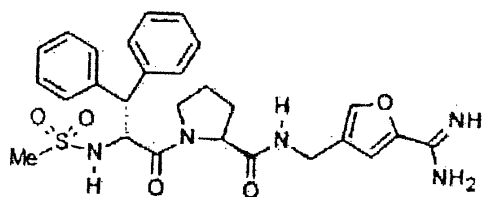
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.49(d, 1H), 7.39(d, 2H), 7.34(t, 2H), 7.25(m, 6H), 6.57(d, 1H), 5.15(d, 1H), 4.59(d, 1H), 4.37(dd, 2H), 4.05(dd, 1H), 3.85(m, 1H), 3.39(s, 3H), 2.89(m, 1H), 1.82-1.46(m, 4H)

FAB MS: 518 [M+1]⁺

実施例36: N-アミノスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリン-[(5-アミノ-3-フラン)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0185】

【化51】



【0186】

A) 4-(アミノメチル)フラン-2-カルボニトリル塩酸塩

2-ブロム-4-(ヒドロキシメチル)フラン(参照: Acta. Chemica. Scandinavica. 1991, 45, 914)に対して実施例11の段階B'段階Dと同方法で反応を行って化合物を収得した。(収率61%)

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.54(s, 1H), 7.12(s, 1H), 4.32(s, 2H)

FAB MS: 159 $[\text{M}+1]^+$

B) N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 3- フラン) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩

実施例1 の段階Dから取得した化合物N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリンと4- (アミノメチル) フラン- 2- カルボニトリル塩酸塩に対して実施例1 の段階E、段階Fと同方法で反応を行って表題化合物を取得した。(収率36%)

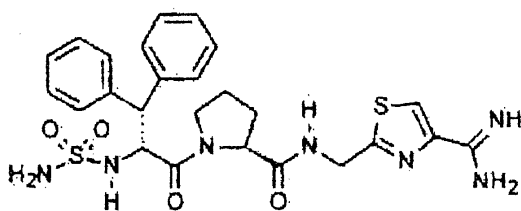
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.83(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.43(d, 2H), 7.35(t, 2H), 7.25(m, 6H), 4.93(d, 1H), 4.31(d, 2H), 4.11(dd, 1H), 4.02(dd, 1H), 3.75(m, 1H), 2.88(m, 1H), 1.84-1.45(m, 4H)

FAB MS: 539 $[\text{M}+1]^+$

実施例37: N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミジノ- 2- チアゾイル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0187】

【化52】



【0188】

A) 2- (アミノメチル) チアゾイル- 4- カルボニトリル塩酸塩

2- (N-Boc- アミノメチル) チアゾル- 4- カルボキシラアミド (200mg, 0.78mmol, 参照: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1996, 35, 1503) をジクロロメタン(7ml) に溶かして0℃に冷却させた。ここにトリエチルアミン (0.32ml, 2.34mmol) と酢酸無水物(0.22ml, 1.56mmol)を加えて1時間攪拌した。反応完結後、溶媒を除去して、残留物を管クロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン=3:7) で精製した。取得された2- (N-Boc- アミノメチル) チアゾル- 4- カルボニトリル(150mg, 0.627mmol)をメタノール(10ml)に溶かしてから0℃に冷却させた。ここにアセチルクロライド(30 当量)を徐々に加えた後、室温に温度を高めて1時間攪拌した。真空状態で溶媒を除去して表題化合物90mg(収率81%)を取得した。

【0189】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.94(s, 1H), 5.44(s, 1H), 4.59(s, 2H)

FAB MS: 176 $[\text{M}+1]^+$

B) N- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(4- アミジノ- 2- チアゾル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩

実施例1 の段階Dから取得したN- アミノスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリンと2- (アミノメチル) チアゾル- 4カルボニトリル塩酸塩に対して実施例1 の段階E及びFと同方法で反応を行って表題化合物を取得した。(収率48%)

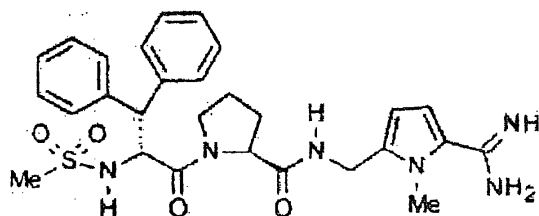
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8.56(s, 1H), 7.45(d, 2H), 7.35(t, 2H), 7.25(m, 6H), 4.95(d, 1H), 4.67(m, 2H), 4.34(d, 1H), 4.11(dd, 1H), 3.78(m, 1H), 2.89(m, 1H), 1.90-1.45(m, 4H)

FAB MS: 556 $[\text{M}+1]^+$

実施例38: N- メチルスルホニル- D- ジフェニルアラニル- L- プロリル-[(5- アミジノ- 1- メチル- 2- ピロリル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0190】

【化53】



【0191】

実施例3の段階Aから取得したN-メチルスルホニル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリンと5-(アミノメチル)-1-メチルピロル-2-カルボニトリルに対して実施例1の段階E及びFと同方法で反応を行って表題化合物を取得した。(収率17%)、1,5-ジメチル-ピロル-2-カルボニトリルに対して実施例1の段階AとBと同方法で反応を行って5-(アミノメチル)-1-メチル-ピロル-2-カルボニトリルを取得した。

10

【0192】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 1.40(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.84(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.97(m, 1H), 3.69(s, 3H), 3.78(m, 1H), 4.02(m, 1H), 4.30(d, 1H), 4.56(m, 2H), 5.00(m, 1H), 6.22(d, 1H), 6.88(d, 1H), 7.23-7.50(m, 9H), 7.65(m, 1H)

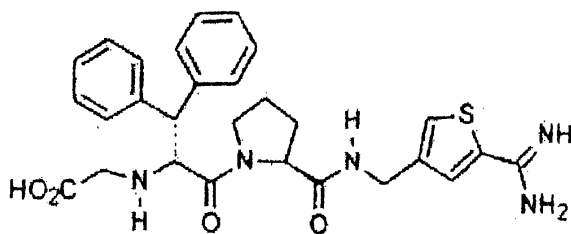
FAB MS: 551 $[\text{M}+1]^+$

実施例39: N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-3-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

20

【0193】

【化54】



30

【0194】

実施例19から取得した化合物D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-3-チエニル)メチル]アミド塩酸塩に対して実施例28及び29と同方法で反応を行って表題化合物を取得した。(収率41%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.91(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.67(d, 2H), 7.50(t, 2H), 7.38-7.25(m, 6H), 5.34(d, 1H), 4.58(d, 2H), 4.42(dd, 2H), 4.07(dd, 1H), 3.78(dd, 2H), 3.53(m, 1H), 2.89(m, 1H), 1.83-1.72(m, 3H), 1.31(m, 1H)

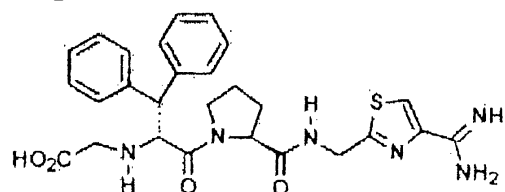
FAB MS: 534 $[\text{M}+1]^+$

実施例40: N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミノ-2-チアゾリル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩(N-carboxymethyl-D-diphenylalanyl-L-prolyl-[(4-amidino-2-thiazolyl)methyl]amide.2TFA)の製造

40

【0195】

【化55】



【0196】

50

A) D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-シアノ-2-チアゾリル)メチル]アミド塩酸塩

2-(アミノメチル)チオゾル-4-カルボニトリル塩酸塩(参照実施例37の段階A)に対して実施例7の段階A及び実施例8の段階Aと同方法で反応を行って表題化合物を収得した。

【0197】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8.56(s, 1H), 7.54-7.23(m, 10H), 4.77(d, 1H), 4.57(d, 2H), 4.55(dd, 1H), 4.23(m, 2H), 3.77(m, 2H), 2.41(m, 1H), 1.94(m, 1H), 1.62-1.35(m, 3H)

FAB MS: 460[M+1]⁺

B) N-カルボキシメチル-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(4-アミジノ-2-チアゾリル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩(N-carboxymethyl-D-diphenylalanyl-L-prolyl-[(4-amidino-2-thiazoly)methyl]amide.2TFA)

段階Aから収得した化合物に対して実施例28及び29と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。(収率35%)

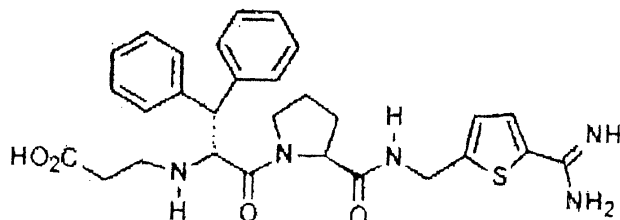
$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 8.63(s, 1H), 7.65(d, 2H), 7.52(t, 2H), 7.45-7.23(m, 6H), 5.31(d, 1H), 4.74(s, 2H), 4.55(d, 1H), 4.13(m, 1H), 3.78(dd, 2H), 3.52(m, 1H), 2.86(m, 1H), 1.81(m, 3H), 1.37(m, 1H)

FAB MS: 535[M+1]⁺

実施例41: N-(2-カルボキシエチル)-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩(N-(2-carboxymethyl-D-diphenylalanyl-L-prolyl-[(5-amidino-2-thienyl)methyl]amide.2TFA)の製造

【0198】

【化56】



【0199】

A) N-[2-(メトキシカルボニル)エチル]-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミド

実施例8の段階Aから準備されたD-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-シアノ-2-チエニル)メチル]アミド塩酸塩(400mg, 0.81mmol)と炭酸ナトリウム(690mg, 6.5mmol)、沃化ナトリウム(609mg, 4.065mmol)、テトラブチルアンモニウムブロマイド(79mg, 0.244mmol)とメチル-3-ブロムプロピオン酸(0.2ml, 1.626mmol)をトルエン(8ml)に溶かして、5時間加熱還流させた。反応後得た混合物を真空状態で濃縮し、残留物を管クロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=7:3)で精製して表題化合物180gを収得した。(収率41%)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.97(t, 1H), 7.42(d, 1H), 7.38-7.13(m, 10H), 6.93(d, 1H), 4.52(dd, 2H), 4.31(d, 1H), 4.22(dd, 1H), 4.14(dd, 1H), 3.61(s, 1H), 3.44(m, 1H), 2.87(m, 1H), 2.70(m, 2H), 2.34(m, 2H), 2.23(m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.53(m, 1H), 1.24(m, 1H)

FAB MS: 545[M+1]⁺

B) N-[2-(メトキシカルボニル)エチル]-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミジノ-2-チエニル)メチル]アミド酢酸(N-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-D-diphenyl-L-prolyl-[(5-amidino-2-thienyl)methyl]amide.2AcOH)

段階Aから製造された化合物(160mg)に対して実施例28の段階B及び段階Cと同方法で反応を行って化合物を収得した。(収率54%)

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.74(d, 1H), 7.35-7.11(m, 10H), 6.98(d, 1H), 4.72(dd, 1H),

4.30(dd, 1H), 4.17(s, 2H), 4.16(dd, 1H), 3.53(s, 3H), 3.52(m, 1H), 2.89(m, 2H), 2.75(m, 1H), 2.38(m, 2H), 1.89(m, 2H), 1.62(m, 1H), 1.40(m, 1H)

FAB MS: 562[M+1]⁺

C) N-(2-カルボキシルエチル)-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩(N-2-(carboxyethyl)-D-diphenyl-L-prolyl-[(5-amidino-2-thienyl)methyl]amide.2TFA) 段階Bから製造した化合物(91mg, 0.16mmol)と0.5Nの水酸化リチウム(10ml)を水(3ml)に溶かして室温で3時間攪拌した。反応混合物を1Nの塩酸で中和させて、真空状態で濃縮させた。残留物は分取用HPLC(TFA(0.1%))が含まれている水-メタノール勾配)で清浄して表題化合物55mgを収得した。(収率44%)

10

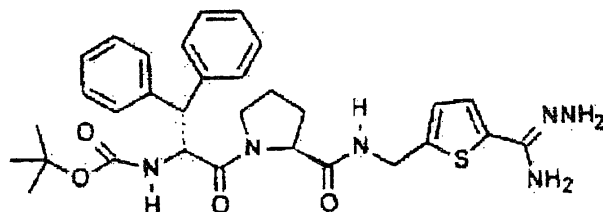
¹H NMR(CD₃OD) δ 7.81(d, 1H), 7.62(d, 2H), 7.50(t, 2H), 7.42-7.32(m, 6H), 7.21(d, 1H), 5.12(d, 1H), 4.61(dd, 2H), 4.50(d, 1H), 4.11(m, 1H), 3.60(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.68(m, 2H), 1.83(m, 3H), 1.30(m, 1H)

FAB MS: 548[M+1]⁺

実施例42: N-Boc-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミドラゾノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【0200】

【化57】



20

【0201】

実施例7の段階Aから収得した化合物N-Boc-D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミノ-2-チエニル)メチル]アミドに対して実施例4と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。

【0202】

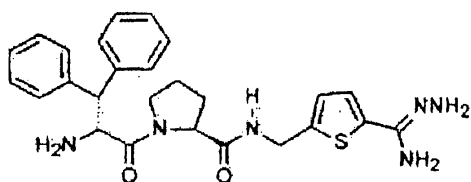
¹H NMR(CD₃OD) δ 7.67(d, 1H), 7.49-7.17(m, 10H), 7.12(d, 1H), 5.10(d, 1H), 4.60(dd, 2H), 4.33(d, 1H), 4.07(m, 1H), 3.80(m, 1H), 2.93(m, 1H), 1.89-1.73(m, 2H), 1.58(m, 1H), 1.47(m, 1H), 1.29(s, 9H)

30

実施例43: D-ジフェニルアラニル-L-プロリル-[(5-アミドラゾノ-2-チエニル)メチル]アミドトリフルオロ酢酸塩(D-diphenylalanyl-L-prolyl-[(5-amidrazono-2-thienyl)methyl]amide.2TFA)製造

【0203】

【化58】



40

【0204】

段階Aから収得した化合物(0.05g, 0.071mmol)をメタノール(9ml)に溶解させ、ここに0.4Nの塩酸溶液を加えて2時間攪拌させた。溶媒は真空状態で除去させて残留物は分取用HPLC(TFA(0.1%))が含まれている水-メタノール、勾配)で清浄して表題化合物45mgを収得した。(収率88%)

¹H NMR(CD₃OD) δ 7.69(d, 1H), 7.59(m, 2H), 7.47(m, 2H), 7.40(m, 2H), 7.30(

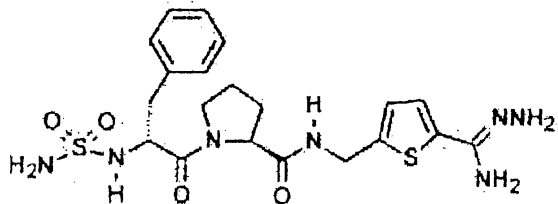
50

m, 4H), 7.19(d, 1H), 5.10(d, 1H), 4.61(dd, 2H), 4.45(d, 1H), 4.07(m, 1H), 3.58(m, 1H), 2.82(m, 1H), 1.78(m, 3H), 1.33(m, 1H)

参考例 4 4 : N - メチルスルホニル - D - フェニルアラニル - L - プロリン - [(5 - アミドラゾノ - 2 - チエニル) メチル] アミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【 0 2 0 5 】

【 化 5 9 】



10

【 0 2 0 6 】

D - フェニルアラニル - L - プロリンメチルエステル塩酸塩に対して実施例 7 の段階 A と B 及び実施例 4 と同方法で反応を行って表題化合物を収得した。

【 0 2 0 7 】

^1H NMR(CD₃OD) δ 8.52(m, 1H), 7.72(m, 1H), 7.19(d, 1H), 4.58(m, 2H), 4.41(d, 1H), 4.31(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.58(m, 1H), 2.87(s, 3H), 2.28-0.85(m, 17H)

実施例 4 5 : 抑制常数を決めるための生体外酵素実験

20

トロンビンの活性は基質としてトシル - グリシン - プロリン - アルギニン - パラ - ニトロアニリン - アセテート (tosyl-Gly-Pro-Arg-p-nitroanilide acetate, Chromozym TH, Boehringer Mannheim) を使用して分光学的方法によって測定された。この実験に使用されたトロンピンはナガイ (Nagai) とチャン (Chang) (参照 : Biochem, J. 1991, 280, 805) の実験順序に従って人の血清から準備された。各化合物はジメチルスルホキサイド (DMSO) に溶解させて 1mM の貯蔵溶液を作った後、試験緩衝溶液 (0.1M トリス塩化水素 (TrisHCl), 0.15M 塩化ナトリウム (NaCl), 0.1% ポリエチレングリコール (polyethylene glycol) 8000, pH7.8) を使用して希釈した。多様な濃度の抑制剤を緩衝溶液 0.8ml にトロンピン 0.3NIH 単位と混合した。室温で 10 分間反応させた後、0.2ml の基質をさせた後最終濃度を 20 μM とした。基質の加水分解によってできるパラ - ニトロアニリン (p-nitroaniline) の放出は UV2100 光学系 (Shimadzu) を用いて 381nm の波長で光学密度 (optical density) の増加を測定して検査した。抑制剤濃度に対する初期速度の相対的数値 (reciprocal value) に対するグラフは線形回帰プログラム (Line regressuib program) に資料を適用することによってプログレッシブカーブ (progressive curve) から得てから、抑制常数 (K_i) はジソンプロト (Dixon Plat) 方程式 (Biochen. J. 1953, 55, 170) を用いて得た。このような条件下で、基質の加水分解に対する K_m 値がミチェル - メンテン (Michaelis-Menten) 方程式で考慮された初期速度の非線型回帰分析から得られた 5.2 μM だった。

30

【 0 2 0 8 】

トロンピン抑制の程度が高い強力な抑制剤を使用した研究にはもっと敏感な実験が導入された。この実験において、トロンピンとクロモジム (Chromozym) TH の濃度は 80 μM と 1.5mU/ml に各々決めておき、加水分解反応は 1.5 時間モニタリングした。

40

【 0 2 0 9 】

表 1 は本発明の例示物質を使用して得たトロンピン抑制剤の活性を示す。又本発明の化合物がトロンピンに対して非常に優秀な抑制能力を示すことが確認できる。

【 0 2 1 0 】

実施例 4 6 : 経口服用利用可能性 (oral bioavailability) を測定するための薬力学的の研究 (pharmacokinetic studies)

体重が 250 ~ 300g の雄スプラグ - ダウレイ (Sprague-Dawley) ねずみを手術台 (Dae Jong Instrument Company, Seoul, Korea) の上に仰向けて固定した。ねずみの大腿静脈と大腿動脈は薄いエーテル麻酔剤の存在下でポリエチレン管で配管を作った。ねずみが麻酔

50

状態から完全に回復された後、水に溶かした実験化合物30mg/kg を口を通して注入するか血管を通す効果を調べるため、大腿静脈(iv)を通して10mg/kg を注入し、注入後0 (対照群), 1(iv only), 5, 15, 30, 60, 90(iv only), 120, 180、又240 分に各々大腿動脈から血液0.25mlを採取した。

【0211】

体重が7～10kgの雄ビーグル犬 (Hazleton Research Product Inc., Kalamaxoo, MI, USA)は血清性質研究 (Plasma disposition study) のため栄養保護室 (metabolic cage) で個別的に保管された。犬には蒸留水に溶かした10mg/kg の実験化合物をチューブを通して経口注入させたり、イントロケン (INTROCANR) を用いて頭部動脈を通して2mg/0.2ml/kg を注入した。血液標本は頭部動脈を通して投薬後、各々1 (対照群), 5(iv only), 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 360(po only), 480(po only) 分に採取した。

10

【0212】

血液標本はヘパリンが入っているチューブに入れて(25 U/mL), 血液の2倍量のメタノールを用いて蛋白質を除去して遠心分離した。上層液(60 μ l)はHPLCで分析し、0.1%のトリフルオロ酢酸水溶液とアセトニトリルを81:19の比率として混合した混合液を用いて抽出した。実験化合物の血清濃度は薬力学的指標 (pharmacokinetic parameters)、即ち実験化合物の最高血清濃度(C_{max})、最高血清濃度に至る時間(T_{max})、曲線底の面積(AUC)、そして吸収された実験化合物の比率(F) を計算するために使用された。

【0213】

本発明の化合物は一般的に家のねずみと犬の場合に良い口腔吸収を見せた。特に、D-ジフェニルアライン単位体(D-diphenylalaine moiety) を含んでいる化合物はD-シクロヘキシルアラニン(D-cyclohexylalanine) 単位体を含んでいる対応化合物と比べて高い吸収を見せた。

20

【0214】

実施例47：請求された化合物の生体内研究は次の過程によって進行された。雄のねずみ (Sprague-Dawley; 体重250`300g, 3`4/集団) をウレタン溶液 (urethane solution) を内部腹膜注入 (intraperitoneal injection) で麻酔させた。腹部の中を分けて下部静脈 (inferior venae cava) を慎重しく連結組織から分離した。

【0215】

腸骨及び腰椎と睾丸をシルク糸で縛った。血栓形成は0.5mL/kg/ minの速度で左側大腿部動脈を通して注入ポンプ (Model 100, IITC Life Science, USA) を用いてトロンボプラスチン調剤の注入から始まった。シムプラスチン (Simplastin) (Organon Teknika, USA) は4ml 蒸留水で再構成された後、蒸留水で1:2.5 の比率に希釈した。30秒の間注入が始まる時、大静脈が腎臓静脈の下に結着された。

30

【0216】

注入末期以後に大静脈も前記の結着部位から16mm離れている部位の外腸骨静脈上に結着された。15分の血流静止状態以後から血管内に形成された血栓は慎重しく除去し、重さを測定した。重さを測定する前ワトマン (Whatman) フィルター紙の上に血液かたまりを乗せて十分な量の血液が吸収されるようにした (see, Millet, J.; Theveniaux, J.; Brown, N, L. Thromb. Haemost. 1992, 67, 176)。

40

【0217】

含塩物 (Saline, 対照群) と実験化合物 (1mg/kg) はトロンボプラスチン注入前5分から大腿部静脈を通して丸薬 (bolus) として注入され、注入された丸薬の嵩は0.5mL/kgだった。抗トロンビン活性は次のようにパーセントで示した。

【0218】

抗トロンビン活性 (Antithrombotic activity) = $100 \times (A - B) / A$

A = 対照群の平均血液かたまりの重さ

B = 実験に使用された化合物群の平均血液かたまりの重さ

前記の結果は本発明の化合物が血栓閉鎖 (thrombotic occlusion) を防ぐことに効果的であることを示す。特に、D-フェニルアラニルとアミジンを含有している化合物は抗トロ

50

ンビン活性(Antithrombotic activity)を示すことが分かる。例えば、実施例1、3、11、15、19、29と41の化合物1mg/kgの量は血管血栓症を有する、ねずみで血栓形成を抑制することに100%の効果を有することが分かる。

【0219】

【表1】

表1

実施例	K _i (nM)	実施例	K _i (nM)
1	0.003	23	0.03
2	4.7	24	0.024
3	0.004	25	0.053
4	0.53	26	4.6
5	5.80	27	13.7
6	0.021	28	0.062
7	0.007	29	0.015
8	0.014	30	0.003
9	0.065	31	0.10
10	0.052	32	0.053
11	0.022	33	0.12
12	0.040	34	1.4
13	0.073	35	4.6
14	0.17	36	0.013
15	0.056	37	0.12
16	0.045	38	0.23
17	0.41	39	0.20
18	6.21	40	0.60
19	0.060	41	0.011
20	0.011	42	84
21	0.017	43	9.1
22	0.02	44	395

【0220】

【表2】

10

20

30

40

表 2: ねずみの経口服用(oral dosage)後測定された薬力学的指標。

実施例	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (min)	AUC (μg·min/mL)
1	2.2	60	253
5	1.8	32	280
8	9.6	60	1615
11	2.1	45	254
14	4.5	80	850
19	5.2	80	1297
29	9.5	15	1390
35	7.1	45	965
39	4.6	15	212
40	11.1	25	1126
41	4.9	20	503

10

20

【0221】

外国の優先権書類 (Foreign priority document) を含んでここに提示された全ての書類は参考資料に添付されている。

【0222】

前記説明は実際に自然に存在する例示と理解できる。普通日常的な実験を通して実験者は本発明の概念から分離されない違いと変異を認識する。従ってこの発明は前記説明を定義することではなく次の主張とこれに相応することを定義することを目的とする。

フロントページの続き

- (72)発明者 リー, ク
大韓民国, 305-380 テジョン, ユソング, ドリョンドン, エルジー アパートメント
, 9-505
- (72)発明者 ジョン, ウォン, ヒョク
大韓民国, 425-143 キョンギード, アンサンーシ, ソンブ 3-ドン, 1107-4
- (72)発明者 パク, チョル, ウォン
大韓民国, 120-122 ソウル, ソデムング, ナムガジュア 2-ドン, 175-66
- (72)発明者 リー, サン, クー
大韓民国, 305-380 テジョン, ユソング, ドリョンドン, エルジー アパートメント
, 8-103
- (72)発明者 リー, ソン, ファ
大韓民国, 305-380 テジョン, ユソング, ジョンミン-ドン, エキスポ アパートメン
ト, 406-905
- (72)発明者 パク, ヒー, ドン
大韓民国, 302-122 テジョン, ソーグ, ドゥンサン 2-ドン, ヒャンチョン アパート
メント, 115-801

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 特表平09-509937 (JP, A)
特表2002-501044 (JP, A)
特表2002-501081 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K 38/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)