

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4101914号
(P4101914)

(45) 発行日 平成20年6月18日(2008.6.18)

(24) 登録日 平成20年3月28日(2008.3.28)

(51) Int.Cl.	F 1
C07K 5/078	(2006.01) C07K 5/078
A61K 38/00	(2006.01) A61K 37/02
A61P 19/02	(2006.01) A61P 19/02
A61P 29/00	(2006.01) A61P 29/00
A61P 1/00	(2006.01) A61P 1/00

請求項の数 8 (全 57 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-329703
(22) 出願日	平成9年11月14日(1997.11.14)
(65) 公開番号	特開平10-158298
(43) 公開日	平成10年6月16日(1998.6.16)
審査請求日	平成16年11月8日(2004.11.8)
(31) 優先権主張番号	19647381:0
(32) 優先日	平成8年11月15日(1996.11.15)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	590000145 ヘキスト・ゲゼルシャフト・ミト・ベシュ レンクテル・ハフツング ドイツ連邦共和国、65926 フランク フルト・アム・マイン(番地なし)
(74) 代理人	100091731 弁理士 高木 千嘉
(74) 代理人	100087930 弁理士 佐藤 辰男
(74) 代理人	100080355 弁理士 西村 公佑
(72) 発明者	ハンス・ウルリヒ・シュティルツ ドイツ連邦共和国65929フランクフルト、ヨハネスアレー18

最終頁に続く

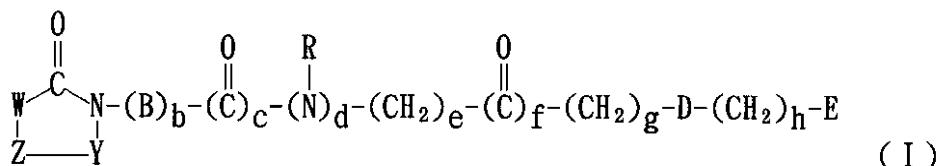
(54) 【発明の名称】白血球接着阻害剤およびVLA-4アンタゴニストとしての新規複素環式化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での式 I

【化 1】



10

[式中、

W は $\text{R}^1 - \text{A} - \text{C}(\text{R}^{13})$ であり；

Y はカルボニル基であり；

Z は $\text{N}(\text{R}^0)$ であり；A はフェニレンまたは($\text{C}_1 - \text{C}_6$) - アルキレン - フェニレンであり；B は非置換のまたは($\text{C}_1 - \text{C}_8$) - アルキルにより置換されたメチレン基であり；D は $\text{C}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ であり；E は R^{10}CO であり；R は水素または($\text{C}_1 - \text{C}_4$) - アルキルであり；

20

R⁰は非置換のまたはアリール基がハロゲン、(C₁ - C₄) - アルキル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルコキシ若しくはシアノにより置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキルであり；

R¹は - N(R²⁸) - C(O) - N(R²¹) - R²⁸、ニトロまたはシアノの基のうちの 1 つであり；

R²は水素であり；

R³は基 CONHR⁴であり；

R⁴はヒドロキシカルボニルと(C₁ - C₄) - アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群より選択される基とにより置換されたメチル、または(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルと(C₁ - C₄) - アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群より選択される基とにより置換されたメチルであり；

R¹⁰はヒドロキシルまたは(C₁ - C₄) - アルコキシであり；

R¹³は(C₁ - C₆) - アルキルであり；

R²¹はフェニルまたはフェニル - (C₁ - C₄) - アルキルであって、ここで、フェニルはハロゲン、(C₁ - C₄) - アルキル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルコキシまたはシアノにより置換されていてもよく；

R²⁸は水素または(C₁ - C₄) - アルキルであり；

b、c および d は 1、そして e、f および g は 0 であり；

h は 1 または 2 である]

の化合物またはその生理学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれらの混合物での、以下の化合物：

((R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-3-(2-ナフチルメチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン；

((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン；

((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン；

((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-(3-ベンジルウレイドメチル)フェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン；

((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-(3-フェニルウレイドメチル)フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン；

((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイドメチル)フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン；および

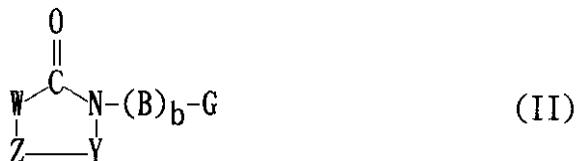
((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-(3-(2-フェニルエチル)ウレイドメチル)フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン

からなる群から選択される請求項 1 に記載の式 I の化合物またはその生理学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

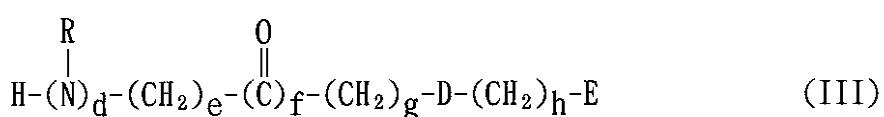
式 II

【化2】



の化合物を式III

【化3】



10

[ここでW、Y、Z、B、D、EおよびR並びにb、d、e、f、gおよびhは請求項1に記載の定義を有し、そしてGはヒドロキシカルボニル、(C₁-C₆) - アルコキシカルボニル、活性化されたカルボン酸誘導体、またはイソシアートである]

の化合物と断片縮合させることからなる請求項1または2に記載の式Iの化合物の製造方法。

【請求項4】

20

全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での請求項1または2に記載の式Iの化合物またはその生理学的に許容し得る塩を含む医薬。

【請求項5】

請求項1または2に記載の式Iの化合物および/またはその生理学的に許容し得る塩を含む炎症抑制剤。

【請求項6】

白血球の接着および/または移動が望ましくない程度を示す疾患、またはVLA-4依存性接着過程がある役割を果たす疾患の治療または予防のための請求項4記載の医薬。

【請求項7】

30

リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、中枢神経系の炎症性疾患、喘息、アレルギー、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄または糖尿病の治療または予防用、臓器移植への損傷予防用、腫瘍増殖または腫瘍転移阻止用、マラリア治療用、または炎症阻止用の請求項4記載の医薬。

【請求項8】

製薬的に無毒な賦形剤および/または添加剤の他に1種以上の請求項1または2に記載の式Iの化合物および/またはそれらの生理学的に許容し得る塩を含有する製剤。

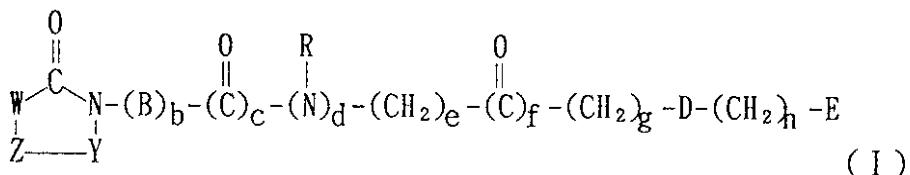
【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は白血球の接着および移動の阻害剤および/またはインテグリン群に属する接着受容体VLA-4のアンタゴニストである式I

40

【化13】



の化合物に関する。本発明はまたそれらの製造方法に関する。本発明はまた望ましくない程度の白血球接着および/または白血球移動により惹起され、またはそれらに関連するか

50

またはVLA-4受容体とそれらのリガンドとの相互作用に基づく細胞-細胞相互作用または細胞-マトリックス相互作用が一定の役割を果たす疾患、例えば炎症性進行、リウマチ様関節炎またはアレルギー性疾患の治療または予防用の式Iの化合物の使用に関する。本発明はまた前記疾患用の医薬を製造するための式Iの化合物の使用に関する。さらに本発明は式Iの化合物を含有する製剤に関する。

【0002】

前記インテグリンは細胞-細胞の結合および細胞-細胞外マトリックスの結合過程で重要な役割を果たす接着受容体の一群である。それらはヘテロダイマー構造を有し、広い細胞分布および高度の進化保存を示す。インテグリンとしては例えば、特にフィブリノーゲンのRGD配列と相互に作用する血小板上のフィブリノーゲン受容体、または特にビトロネクチンまたはオステオポンチンのRGD配列と相互に作用する破骨細胞上のビトロネクチン受容体がある。インテグリンは3種の主要グループ、特に免疫系の細胞-細胞相互作用を請け負う代表的なものLFA-1、Mac-1およびp150/95を有する2サブファミリー、および代表的なものは主として細胞外マトリックスの各成分への細胞接着を媒介する1と3のサブファミリーに分割される(Rouslahti, Annu. Rev. Biomed. 1988, 57, 375)。VLAタンパク質とも呼ばれる1サブファミリーのインテグリンは、リガンドとしてのフィブロネクチン、コラーゲンおよび/またはラミニンと特異的に相互作用する少なくとも6個の受容体からなる。VLAファミリー内において、インテグリンVLA-4(41)は、それが主としてリンパ様細胞および骨髄細胞に制限され、これらで多数の他の細胞との細胞-細胞相互作用を請け負う限りにおいて定型性のものではない。例えば、VLA-4はヒト血漿フィブロネクチン(FN)のヘパリンII結合断片とのTリンパ球およびBリンパ球の相互作用を媒介する。血漿フィブロネクチンのヘパリンII結合断片とのVLA-4のこの結合は特にLDVP配列との相互作用に基づいている。フィブリノーゲンまたはビトロネクチン受容体と対比して、VLA-4は典型的なRGD結合性インテグリンではない(Kilger and Holzmann, J. Mol. Meth. 1995, 73, 347)。

【0003】

血中に循環している白血球は通常、血管を作る血管内皮細胞に関して非常に低い親和力を示すだけである。炎症組織から放出されるサイトカインは、内皮細胞の活性化およびそれによる多数の細胞表面抗原の発現を生起させる。これらは例えばとりわけ好中球を結合する接着分子ELAM-1(内皮細胞接着分子-1; E-セレクチンとも呼ばれる)、白血球上のLFA-1(白血球機能関連抗原1)と相互に作用するICAM-1(細胞間接着分子-1)および種々の白血球とりわけリンパ球を結合するVCAM-1(血管細胞接着分子-1)である(Osborn et al., Cell 1989, 59, 1203)。ICAM-1のようにVCAM-1は免疫グロブリン遺伝子上科の1種である。VCAM-1(最初はINCAM-110として知られた)は例えばTNFないしIL-1およびリポ多糖(LPS)のような炎症性サイトカインによって内皮細胞に生起される接着分子として確認された。Elices氏等(Cell 1990, 60, 577)は、VLA-4およびVCAM-1が活性化された内皮へのリンパ球の接着を媒介する受容体-リガンド対を形成することを示した。ここではVLA-4へのVCAM-1の結合は、RGD配列とのVLA-4の相互作用のため行われない。このようなRGD配列はVCAM-1には含有されていない(Bergelson et al., Current Biology 1995, 5, 615)。しかし、VLA-4はまた他の白血球上に発生し、リンパ球以外の白血球の接着もまたVCAM-1/VLA-4接着機構を介して媒介される。すなわちVLA-4は、リガンドVCAM-1およびフィブロネクチンを介して細胞-細胞相互作用および細胞-細胞外マトリックス相互作用において重要な役割を果たす1インテグリン受容体の特有な例である。

【0004】

サイトカイン生起による接着分子は細胞外組織領域中への白血球の新規補充に重要な役割を果たす。白血球は内皮細胞の表面に発現し、白血球細胞表面タンパク質またはタンパク質複合体(受容体)用のリガンド(リガンドおよび受容体の各用語は逆にも使用され得る

10

20

30

40

50

)として役立つ細胞接着分子によって炎症性組織中に新規補充される。血液からの白血球は、それらが滑膜中に移動する前に、まず内皮細胞に接着しなければならない。V C A M - 1 はインテグリン V L A - 4 (4 1)を担う細胞例えばエオシン好性白血球、T リンパ球およびB リンパ球、単球またはさらに好中球に結合するので、それおよびV C A M - 1 / V L A - 4 機構は血流から感染病巣箇所および炎症病巣箇所へのこの種タイプの新規補充細胞の機能を有する (Elices et al., Cell 1990, 60, 577; Osborn, Cell 1990, 62, 3; Issekutz et al., J. Exp. Med. 1996, 183, 2175)。

【 0 0 0 5 】

V C A M - 1 / V L A - 4 接着機構は多くの生理学的および病理学的過程に関係してきた。サイトカイン生起による内皮細胞とは別に、V C A M - 1 はさらにとりわけ以下の細胞 : 筋原細胞、リンパ様樹枝状細胞および組織マクロファージ、リウマチ様滑膜、サイトカイン刺激による神経細胞、ボーマン嚢の体壁上皮細胞、腎管上皮細胞、心臓および腎臓移植拒絶中の炎症組織により、および移植片対宿主疾患中の腸組織により発現する。V C A M - 1 はまた、ウサギモデルの初期動脈硬化斑に相当する動脈内皮細胞の組織箇所に発現することも分かっている。さらに、V C A M - 1 はヒトリンパ節の濾胞性樹枝状細胞上に発現し、例えばマウスの骨髄基質細胞上に見いだされる。後者の発見はB 細胞発生におけるV C A M - 1 の機能を指摘している。造血源細胞とは別に、V L A - 4 もまた、例えば黒腫細胞系上に見いだされ、V C A M - 1 / V L A - 4 接着機構はこのような腫瘍の転移と関係している (Rice et al., Science 1989, 246, 1303)。

【 0 0 0 6 】

V C A M - 1 が生体内で内皮細胞上に発生しそして生体内では優生形態である主要の形態は、V C A M - 7 D と命名され、7つの免疫グロブリン領域を担っている。領域4、5 および6 はそれらのアミノ酸配列では領域1、2 および3 と同様である。第4 領域はここではV C A M - 6 D と命名される6つの領域からなるさらに別の形態で別のスプライシングにより除去される。V C A M - 6 D もまたV L A - 4 発現細胞を結合することができる。V L A - 4 、V C A M - 1 、インテグリンおよび接着タンパク質に関する更なる詳細は、例えばKilger and Holzmann, J. Mol. Meth. 1995, 73, 347; Elices, Cell Adhesion in Human Disease, Wiley, Chichester 1995, p.79; Kuijpers, Springer Semin. Immunopathol. 1995, 16, 379の各論文中に見いだすことができる。

【 0 0 0 7 】

例えば感染症、炎症またはアテローム性動脈硬化症において重要である細胞接着過程のV C A M - 1 / V L A - 4 機構の役割のために、疾患特に例えば炎症を抑制することはこれらの接着過程への介入により試みられてきた (Osborn et al., Cell 1989, 59, 1203)。これをなす方法はV L A - 4 に対して向けられるモノクロナール抗体の使用である。V L A - 4 アンタゴニストとしてV C A M - 1 とV L A - 4 との間の相互作用を遮断するこの種のタイプのモノクロナール抗体 (m A B) は知られている。すなわち例えば抗V L A - 4 m A B H P 2 / 1 およびH P 1 / 3 は、ヒトへその緒内皮細胞およびV C A M - 1 形質変換されたC O S 細胞へのV L A - 4 発現性Ramos細胞 (B 細胞様細胞) の接着を阻害する。同様に抗V C A M - 1 m A B 4 B 9 も、V C A M - 6 D およびV C A M - 7 D を発現させる遺伝学的構築物で形質変換されたC O S 細胞へのRamos細胞、Jurkat細胞 (T 細胞様細胞) およびH L 6 0 細胞 (顆粒球様細胞) の接着を阻害する。V L A - 4 の 4 サブユニットに対して向けられる抗体に関する生体外データは、リウマチ様関節炎で一定の役割を果たす接着である滑膜内皮細胞へのリンパ球の接着は遮断されるということを示している (van Dinther-Janssen et al., J. Immunol. 1991, 147, 4207)。

【 0 0 0 8 】

生体内実験は実験的自己免疫脳脊髄炎が抗 4 m A B により阻害され得ることを示した。炎症病巣への白血球移動も同様にV L A - 4 の 4鎖に対するモノクロナール抗体により遮断される。抗体によるV L A - 4 依存性接着機構の影響はまた、炎症を起こした肺組織中の白血球の新規補充におけるV L A - 4 の役割を調査するために喘息モデルで調査された (USSN 07 / 821 , 768; EP-A-626861)。抗V L A - 4 抗体の投与はアレルギーのヒツジ

10

20

30

40

50

の後期相反応および呼吸器管過反応を阻害した。

またVLA-4依存性細胞接着機構を炎症性腸疾患（IBD）の靈長類動物モデルで調査した。ヒトの潰瘍性大腸炎に相当するこのモデルでは、抗VLA-4抗体の投与は急性炎症を有意に減少させた。

【0009】

さらに、VLA-4依存性細胞接着が、以下の慢性炎症性過程を包含する以下の慢性病：リウマチ様関節炎（Cronstein and Weismann, *Arthritis Rheum.* 1993, 36, 147; Elices et al., *J. Clin. Invest.* 1994, 93, 405）、糖尿病（Yang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 10494）、全身性エリテマトーデス（Takeuchi et al., *J. Clin. Invest.* 1993, 92, 3008）、遅発性タイプのアレルギー（IV型アレルギー）（Elices et al., *Clin. Exp. Rheumatol.* 1993, 11, p.77）、多発性硬化症（Yednock et al., *Nature* 1992, 356, 63）、マラリア（Ockenhouse et al., *J. Exp. Med.* 1992, 176, 1183）、動脈硬化症（Obrien et al., *J. Clin. Invest.* 1993, 92, 945）、移植（Isobe et al., *Transplantation Proceedings* 1994, 26, 867-868）、種々の悪性腫瘍例えば黒腫（Renkonen et al., *Am. J. Pathol.* 1992, 140, 763）、リンパ腫（Freedman et al., *Blood* 1992, 79, 206）およびその他（Albelda et al., *J. Cell Biol.* 1991, 114, 1059）において役割を果たすということを示すことが可能であった。
10

【0010】

したがって、適当なアンタゴニストによるVLA-4遮断は、特に例えば種々の炎症状態例えば喘息およびIBDの治療に関して有効な治療可能性を提供する。この点でリウマチ様関節炎治療のためのVLA-4アンタゴニストの特別な関連性は、既述したように血液からの白血球が滑膜中に移動することができる前に内皮細胞にまず接着しなければならないという事実およびVLA-4受容体がこの接着において一定の役割を果たすという事実から生じる。VCAM-1が起炎剤により内皮細胞上に誘発されるという事実（Osborn, *Cell* 1990, 62, 3; Stoolman, *Cell* 1989, 56, 907）および感染病巣および炎症病巣の領域中への種々の白血球の新規補充は前記で既に述べた。この点で、T細胞は主としてLFA-1/ICAM-1およびVLA-4/VCAM-1の各接着機構を介して活性化された内皮細胞に接着する（Springer, *Cell* 1994, 76, 301）。大部分の滑膜T細胞上では、リウマチ様関節炎の場合VCAM-1に対するVLA-4の結合能力が増加する（Postigo et al., *J. Clin. Invest.* 1992, 89, 1445）。さらに、フィブロネクチンへの滑膜T細胞の接着増加が観察された（Laffon et al., *J. Clin. Invest.* 1991, 88, 546; Morales-Ducret et al., *J. Immunol.* 1992, 149, 1424）。VLA-4はまたその発現中およびリウマチ様滑膜のTリンパ球上におけるその機能に関してともに無秩序である。VLA-4の生理学的リガンドVCAM-1およびフィブロネクチンへのVLA-4の結合を遮断することで、動脈炎症過程の有効な予防および軽減が可能になる。これはまたアジュバント関節炎のルイスラットに抗体HP2/1を用いた実験により確認され、そこで病気の有効な予防が観察された（Barbadillo et al., *Springer Semin. Immunopathol.* 1995, 16, 427）。すなわちVLA-4は重要な治療標的分子である。
20
30

【0011】

前記VLA-4抗体およびVLA-4アンタゴニストとしての抗体の使用は特許出願WO-A-93/13798、WO-A-93/15764、WO-A-94/16094、WO-A-94/17828およびWO-A-95/19790に記載されている。特許出願WO-A-94/15958、WO-A-95/15973、WO-A-96/00581、WO-A-96/06108およびWO-A-96/20216にはペプチド化合物がVLA-4アンタゴニストとして記載されている。しかし、医薬としての抗体およびペプチド化合物の使用は、例えば経口アベイラビリティーの欠如、容易な分解性または長期使用での免疫原性作用のような不利な点について悩まされる。それ故に治療および予防での使用性の好ましいプロフィルを有するVLA-4アンタゴニストが必要である。
40

【0012】

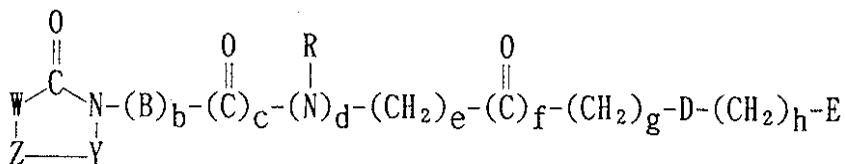
WO - A - 95 / 14008 は分子の N - 末端にアミノ、アミジノ、またはグアニジノ官能基を有し、血小板凝固阻害活性を示す置換された 5 員環の複素環化合物を記載している。ドイツ特許出願第 19635522.2 は骨再吸収の阻害剤であるさらに別の複素環化合物を記載している。WO - A - 96 / 33976 (およびドイツ特許出願第 19515177.1) は、WO - A - 95 / 14008 に記載された活性化合物を製造するための中間体である、ヒダントイン環の 4 - 位に 4 - シアノフェニル基を有するある種のヒダントイン誘導体を記載している。しかし、これらシアノフェニルヒダントイン誘導体の薬理作用は開示されていない。本発明は VLA - 4 アンタゴニストおよび / または白血球接着阻害剤であるさらに別の複素環式化合物に関する。

【0013】

10

本発明は全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での式 I

【化14】



[式中、

20

W は R¹ - A - C (R¹³) または R¹ - A - CH = C であり；

Y はカルボニル、チオカルボニルまたはメチレン基であり；

Z は N (R⁰)、酸素、硫黄またはメチレン基であり；

A は (C₁ - C₆) - アルキレン、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキレン、(C₁ - C₆) - アルキレン - (C₃ - C₁₂) - シクロアルキル、フェニレン、フェニレン - (C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルキレンフェニル、(C₁ - C₆) - アルキレンフェニル - (C₁ - C₆) - アルキル、フェニレン - (C₂ - C₆) - アルケニルからなる群より選択される 2 倍の基であるか、1 もしくは 2 個の窒素原子を含有することができ、そして (C₁ - C₆) - アルキルまたは二重結合の酸素もしくは硫黄によりモノ - またはジ置換され得る 5 または 6 員の飽和または不飽和環の 2 倍の基であるか、または直接結合であり；

30

B は (C₁ - C₆) - アルキレン、(C₂ - C₆) - アルケニレン、フェニレン、フェニレン - (C₁ - C₃) - アルキル、(C₁ - C₃) - アルキレンフェニルからなる群より選択される 2 倍の基であり、ここでその 2 倍の (C₁ - C₆) - アルキレン基は非置換であるかまたは (C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル、(C₃ - C₁₀) - シクロアルキル - (C₁ - C₆) - アルキル、場合により置換された (C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された (C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₆) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールおよびヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₆) - アルキルからなる群より選択される 1 個の基により置換されることができ；

D は C (R²) (R³)、N (R³) または CH = C (R³) であり；

40

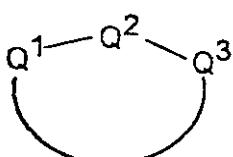
E は テトラゾリル、(R⁸O)₂P(O)、HOS(O)₂、R⁹NHS(O)₂ または R¹⁰CO であり；

R は水素、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換された (C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された (C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールおよびヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₈) - アルキルであり、ここで各アルキル基はフッ素によりモノ - またはポリ置換されることができ；

R⁰ は水素、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ - C₈) - アルキル、(C₆ - C₁₂) - ピシクロアルキル、(C

50

$C_6 - C_{12}$) - ビシクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル、($C_6 - C_{12}$) - トリシクロアルキル、($C_6 - C_{12}$) - トリシクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール、アリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリール、ヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル、 CHO 、($C_1 - C_8$) - アルキル - CO 、($C_3 - C_{12}$) - シクロアルキル - CO 、($C_3 - C_{12}$) - シクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル - CO 、($C_6 - C_{12}$) - ビシクロアルキル - CO 、($C_6 - C_{12}$) - トリシクロアルキル - CO 、($C_6 - C_{12}$) - トリシクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル - CO 、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - CO 、アリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル - CO 、場合により置換されたヘテロアリール - CO 、ヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル - CO 、($C_1 - C_8$) - アルキル - $S(O)_n$ 、($C_3 - C_{12}$) - シクロアルキル - $S(O)_n$ 、($C_3 - C_{12}$) - シクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル - $S(O)_n$ 、($C_6 - C_{12}$) - ビシクロアルキル - $S(O)_n$ 、($C_6 - C_{12}$) - ビシクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル - $S(O)_n$ 、($C_6 - C_{12}$) - トリシクロアルキル - $S(O)_n$ 、($C_6 - C_{12}$) - トリシクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル - $S(O)_n$ 、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - $S(O)_n$ 、アリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル - $S(O)_n$ 、場合により置換されたヘテロアリール - $S(O)_n$ またはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル - $S(O)_n$ であり、ここで n は 1 または 2 であり；
 R^1 は - $S - R^{21}$ 、- $S - S - R^{21}$ 、- $S(O) - R^{22}$ 、- $S(O)_2 - R^{22}$ 、- $S - OR^{21}$ 、
- $S(O) - OR^{21}$ 、- $S(O)_2 - OR^{21}$ 、- $SN(R^{21}) - R^{28}$ 、- $S(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、
- $S(O)_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $S - C(O) - R^{21}$ 、- $S - C(O) - OR^{22}$ 、- $S - C(S) - SR^{22}$ 、
- $S - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $S - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $O - C(O) - R^{21}$ 、
- $O - C(S) - R^{21}$ 、- $O - C(O) - OR^{22}$ 、- $O - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $O - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、
- $O - S(O)_2 - OR^{21}$ 、- $O - S(O) - OR^{21}$ 、- $O - S(O) - OR^{21}$ 、
- $O - S(O)_2 - R^{22}$ 、- $O - P(O)(OR^{21})_2$ 、- $O - P(O)(OR^{21}) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、
- $O - P(O)(N(R^{21}) - R^{28})_2$ 、- $N(R^{29}) - C(O) - OR^{22}$ 、- $N(R^{28}) - C(O) - SR^{22}$ 、
- $N(R^{28}) - C(S) - OR^{22}$ 、- $N(R^{28}) - C(S) - SR^{22}$ 、- $N(R^{28}) - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、
- $N(R^{28}) - C(S) - R^{21}$ 、- $N(R^{28}) - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $N(R^{28}) - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、
- $N(R^{28}) - S(O)_2 - R^{22}$ 、- $N(R^{28}) - S(O) - R^{22}$ 、- $N(R^{28}) - S(O)_2 - OR^{21}$ 、
- $N(R^{28}) - S(O) - OR^{21}$ 、- $N(R^{28}) - S(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $N(R^{28}) - S(O)_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、
- $N(R^{28}) - S(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $N(R^{28}) - P(O)(OR^{21})_2$ 、- $N(R^{28}) - P(O)(OR^{21}) - R^{28}$ 、
- $N(R^{28}) - P(O)(OR^{21}) - R^{28}$ 、- $N(R^{28}) - P(O)(N(R^{21}) - R^{28})_2$ 、- $N(R^{28}) - P(O)(R^{22}) - OR^{21}$ 、
- $N(R^{28}) - P(O)(R^{22}) - OR^{21}$ 、- $N(R^{28}) - P(O)(R^{22}) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $P(O)(R^{22})_2 - OR^{21}$ 、
- $P(O)(R^{22})_2 - OR^{21}$ 、- $P(O)(R^{22}) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $P(O)(R^{22})_2 - C(S) - R^{21}$ 、
- $C(S) - SR^{21}$ 、- $C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、シアノ、ハロゲン、ニトロまたはメチレンジオキシの基のうちの 1 つであるか、または式
【化 15】



[ここでQ¹は-C(R²¹)₂-、=C(R²¹)-、-N(R²⁸)-、-O-または-S-であり；Q²は-S(O)-または-S(O)₂-であり；Q³は-C(R²¹)₂-、=C(R²¹)-、-N(R²⁸)-、-O-、-S-、-C(R²¹)(-)-または-N(-)-である]で表される場合により置換された5～14員の単環または多環式の飽和もしくは不飽和の複素環であり、ここでその複素環はQ³を表す基-C(R²¹)(-)-または-N(-)-中の自由結合を介してまたはいずれか他の所望の環炭素原子を介して基Aに結合され得、ここで複素環が基A中に含まれる環系に結合される場合にはその複素環はさらに基A中の環系に隣接する2個の原子を介して縮合されることができ；

R²は水素、(C₁-C₈)-アルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキルまたは(C₃-C₈)-シクロアルキルであり；

R³は水素、(C₁-C₈)-アルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、(C₂-C₈)-アルケニルカルボニル、(C₂-C₈)-アルキニルカルボニル、ピリジル、R¹¹NH、R⁴CO、COOR⁴、CON(CH₃)R⁴、CONHR⁴、CSNHR⁴、COOR¹⁵、CON(CH₃)R¹⁵またはCONHR¹⁵であり；

R⁴は水素または(C₁-C₂₈)-アルキル[これは場合により、ヒドロキシリ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-またはジ-((C₁-C₁₈)-アルキル)-アミノカルボニル、アミノ-(C₂-C₁₈)-アルキルアミノカルボニル、アミノ-(C₁-C₃)-アルキルフェニル-(C₁-C₃)-アルキルアミノカルボニル、(C₁-C₁₈)-アルキルカルボニルアミノ-(C₂-C₁₈)-アルキルアミノカルボニル、(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルコキシカルボニル(これはさらにアリール基が置換され得る)、アミノ、メルカブト、(C₁-C₁₈)-アルコキシ、(C₁-C₁₈)-アルコキシカルボニル、場合により置換された(C₃-C₈)-シクロアルキル、HO-S(O)₂-(C₁-C₃)-アルキル、R⁹NHS(O)₂-(C₁-C₃)-アルキル、(R⁸O)₂P(O)-(C₁-C₃)-アルキル、テトラゾリル-(C₁-C₃)-アルキル、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチルまたは基R⁵からなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ-またはポリ置換されることができる]であり；

R⁵は場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル、芳香族であるか、部分的にもしくは完全に水素化され、そして窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1、2または3個の同一または相異なるヘテロ原子を含有することができる単環または二環の5～12員複素環式環、基R⁶または基R⁶CO-であり、ここでアリール基およびそれとは別に複素環式基は(C₁-C₁₈)-アルキル、(C₁-C₁₈)-アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびトリフルオロメチルからなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ-またはポリ置換されることができ；

R⁶はR⁷R⁸N、R⁷OまたはR⁷Sまたはアミノ酸側鎖、天然または非天然アミノ酸、イミノ酸、場合によりN-(C₁-C₈)-アルキル化されたまたはN-((C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル化された)アザアミノ酸またはジペプチド基(これらはまたアリール基が置換されそして/またはペプチド結合が-NH-CH₂-に減成され得る)およびそれらのエステルおよびアミドであり、ここで水素またはヒドロキシメチルは場合により遊離官能基の代わりに存在することができ、そして/または遊離官能基はペプチド化学で慣用の保護基により保護されることができ；

R⁷は水素、(C₁-C₁₈)-アルキル、(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₁₈)-アルキルカルボニル、(C₁-C₁₈)-アルコキシカルボニル、(C₆-C₁₄)-アリールカルボニル、(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキルカルボニルまたは(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₁₈)-アルキルオキシカルボニル[ここでアルキル基は場合によりアミノ基で置換されることができ、そして/またはアリール基は(C₁-C₈)-

10

20

30

40

50

アルキル、(C₁ - C₈) - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびトリフルオロメチルからなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ - またはポリ置換、好ましくはモノ置換ができる]であるか、または天然もしくは非天然アミノ酸、イミノ酸、場合によりN - (C₁ - C₈) - アルキル化されたまたはN - ((C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル化された)アザアミノ酸またはジペプチド基(これらはまたアリール基が置換されそして / またはペプチド結合が - NH - CH₂ - に減成され得る)であり; R⁸は水素、(C₁ - C₁₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリールまたは(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル(これはまたアリール基が置換され得る)であり;

R⁹は水素、アミノカルボニル、(C₁ - C₁₈) - アルキルアミノカルボニル、(C₃ - C₈) - シクロアルキルアミノカルボニル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリールアミノカルボニル、(C₁ - C₁₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリールまたは(C₃ - C₈) - シクロアルキルであり;

R¹⁰はヒドロキシリ、(C₁ - C₁₈) - アルコキシ、(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルコキシ(これはまたアリール基が置換され得る)、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリールオキシ、アミノまたはモノ - もしくはジ - ((C₁ - C₁₈) - アルキル)アミノであり;

R¹¹は水素、R^{12a}、R^{12a} - CO、H - CO、R^{12a} - O - CO、R^{12b} - CO、R^{12b} - CS、R^{12a} - S(O)₂またはR^{12b} - S(O)₂であり;

R^{12a}は(C₁ - C₁₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリール、ヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₈) - アルキルまたは基R¹⁵であり;

R^{12b}はアミノ、ジ - ((C₁ - C₁₈) - アルキル)アミノまたはR^{12a} - NHであり;

R¹³は水素、(C₁ - C₆) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、(C₃ - C₈) - シクロアルキルまたは(C₃ - C₈) - シクロアルキル - (C₁ - C₈) - アルキルであり;

R¹⁵はR¹⁶ - (C₁ - C₆) - アルキルまたはR¹⁶であり;

R¹⁶は飽和されているかまたは部分的に不飽和であり、さらに窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1、2、3または4個の同一または相異なるヘテロ原子を含有することもでき、そしてまた(C₁ - C₄) - アルキルおよびオキソからなる群より選択される1個以上の同一または相異なる置換基により置換ができる6 ~ 24員の二環または三環式基であり;

R²¹は水素、(C₁ - C₈) - アルキル、ヒドロキシ - (C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₈) - アルキルであり、ここで各アルキル基はフッ素によりモノ置換またはポリ置換ができる、そして基R²¹はそれらが2回以上生ずる場合には同一または相異なることができ;

R²²は(C₁ - C₈) - アルキル、ヒドロキシ - (C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₈) - アルキルであり、ここで各アルキル基はフッ素によりモノ置換またはポリ置換ができることがで

10

20

30

40

50

き、そして基 R^{22} はそれらが 2 回以上生ずる場合には同一または相異なることができ； R^{28} は $R^{21}-$ 、 $R^{21}N(R^{21})-$ 、 $R^{21}C(O)-$ 、 $R^{22}O-C(O)-$ 、 $R^{21}N(R^{21})-C(O)-$ または $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))-$ の基のうちの 1 つであり；

R^{29} は $R^{22}-$ 、 $R^{21}N(R^{21})-$ 、 $R^{21}C(O)-$ 、 $R^{22}O-C(O)-$ 、 $R^{21}N(R^{21})-C(O)-$ または $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))-$ の基のうちの 1 つであり；

H e t は芳香族であるかまたは部分的に不飽和であるかもしくは飽和され、そして酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される 1、2、3 または 4 個の同一または相異なるさらに別の環ヘテロ原子を含有し、そして炭素原子上およびさらに別の環窒素原子上で場合により置換ができる窒素原子 1 個を介して結合された 5 ~ 10 員の単環または多環式複素環の基であり、ここでさらに別の環窒素原子上の置換基としては同一または相異なる基 R^h 、 R^hCO または R^hO-CO が存在することができ、そして R^h は水素、 $(C_1-C_8)-$ アルキル、 $(C_3-C_8)-$ シクロアルキル、 $(C_3-C_8)-$ シクロアルキル- $(C_1-C_8)-$ アルキル、場合により置換された $(C_6-C_{14})-$ アリールまたはアリール基が場合により置換された $(C_6-C_{14})-$ アリール- $(C_1-C_8)-$ アルキルであり；

b、c、d および f は互いに独立していて 0 または 1 であるが、全て同時に 0 であることはできない；

e、g および h は互いに独立していて 0、1、2、3、4、5 または 6 である] で表される化合物またはその生理学的に許容し得る塩 [しかし、ここで同時に W が 4 - シアノフェニル - C(R^{13}) であり、Y がカルボニル基であり、Z が NR^{0a} であり、B が非置換メチレン基であり、R が R^a であり、b、c および d が 1 でありそして e、f および g が 0 である場合には D は C(R^{2a})(R^{3a}) であることはできない。ここで R^{0a}、R^a および R^{2a} は互いに独立していて、水素、 $(C_1-C_8)-$ アルキル、場合により置換された $(C_6-C_{14})-$ アリール、アリール基が場合により置換された $(C_6-C_{14})-$ アリール- $(C_1-C_8)-$ アルキルまたは $(C_3-C_8)-$ シクロアルキルであり、そして R^{3a} は水素、 $(C_1-C_8)-$ アルキル、場合により置換された $(C_6-C_{14})-$ アリール、アリール基が場合により置換された $(C_6-C_{14})-$ アリール- $(C_1-C_8)-$ アルキル、 $(C_3-C_8)-$ シクロアルキルまたは 2 -、3 - もしくは 4 - ピリジルである] に関する。

【0014】

アルキル基は直鎖または分枝状であることができる。これはまたアルキル基が置換基を担持するか、または他の基例えばアルコキシ、アルコキシカルボニルまたはアラルキル基中の置換基として存在する場合にも適用される。同じことがアルキレン基にも適用される。適當な $(C_1-C_{28})-$ アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、ノナデシル、エイコシル、ドコシル、トリコシル、ペンタコシル、ヘキサコシル、ヘプタコシル、オクタコシル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、ネオペンチル、イソヘキシル、3 - メチルペンチル、2,3,5 - トリメチルヘキシル、sec - ブチル、tert - ブチル、tert - ペンチルを挙げることができる。好ましいアルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec - ブチルおよび tert - ブチルである。アルキレン基の例としてはメチレン、エチレン、トリ - 、テトラ - 、ペンタ - およびヘキサメチレンまたはアルキル基で置換されたメチレン例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、イソブチル基または tert - ブチル基 1 個で置換されたメチレンを挙げることができる。

【0015】

アルケニルおよびアルケニレン基並びにアルキニル基もまた直鎖または分枝状であることができる。アルケニル基の例はビニル、1 - プロペニル、アリル、ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニルである。アルケニレン基の例はビニレンまたはプロペニレンである。アルキニル基の例はエチニル、1 - プロピニルまたはプロパルギルである。

シクロアルキル基は特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル

10

20

30

40

50

およびシクロドデシルであるが、しかしそれらはまた例えは($C_1 - C_4$) - アルキルにより置換されることが可能である。置換シクロアルキル基の例としては4 - メチルシクロヘキシルおよび2, 3 - ジメチルシクロペンチルを挙げることができる。同じことがシクロアルキレン基に適用される。

【0016】

6 ~ 24員の二環式基または三環式基 R^{16} は慣用的には二環式系または三環式系から1個の水素原子を抜き取ることにより得られる。基礎となる二環式系または三環式系は環員子として炭素原子だけを含有する。すなわちそれらはビシクロアルカンまたはトリシクロアルカンであることができる。しかしそれらはまた窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1 ~ 4個の同一または相異なるヘテロ原子を含有することもできる。すなわちそれらはアザ - 、オキサ - およびチア - のビシクロアルカンおよびトリシクロアルカンであることができる。ヘテロ原子を含む場合には、特に窒素または酸素原子を1個または2個含むのが好ましい。ヘテロ原子が二環または三環構造中のいずれか所望の位置を占めることができ、それらは架橋で存在するか、または窒素原子の場合にはまた橋頭に存在することができる。ビシクロアルカンおよびトリシクロアルカンの双方並びにそれらの複素環類似体は完全に飽和されるか、または1個以上の二重結合を含有することができる。それらは1個または2個の二重結合を有するか、または特に完全に飽和されているのが好ましい。ビシクロアルカンないしトリシクロアルカンの双方およびそれらの複素環類似体並びに飽和ないし不飽和の典型は置換されていないか、またはいずれか所望の適当な位置で1個以上のオキソ基および/または1個以上の同一または相異なる($C_1 - C_4$) - アルキル基例えばメチルまたはイソプロピル基好ましくはメチル基により置換されることができる。

二環式基または三環式基の自由結合は分子のいずれか所望の位置に存在することができる。すなわちその基は橋頭または架橋中の原子を介して結合され得る。自由結合はまた、いずれか所望の立体化学位置例えばエキソまたはエンドの位置で存在することができる。

【0017】

二環式基が誘導され得る二環式環系の基本構造の例はノルボルナン(= ビシクロ[2.2.1]ヘプタン)、ビシクロ[2.2.2]オクタンおよびビシクロ[3.2.1]オクタンである。不飽和もしくは置換された系またはヘテロ原子含有系の例は7 - アザビシクロ[2.2.1] - ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタ - 5 - エンおよび樟脑(= 1, 7, 7 - トリメチル - 2 - オキソビシクロ[2.2.1]ヘプタン)である。

三環式基が誘導され得る系の例はツイスタン(= トリシクロ[4.4.0.0³ · ·⁸]デカン)、アダマンタン(= トリシクロ[3.3.1.1³ ·⁷]デカン)、ノルアダマンタン(= トリシクロ[3.3.1.0³ ·⁷]ノナン)、トリシクロ[2.2.1.0² ·⁶]ヘプタン、トリシクロ[5.3.2.0⁴ ·⁹]ドデカン、トリシクロ[5.4.0.0² ·⁹]ウンデカンまたはトリシクロ[5.4.1.0³ ·¹¹]トリデカンである。

【0018】

R^{16} を表す二環式基または三環式基は架橋された二環系または三環系から、すなわち環と一緒に2個以上の原子を有する系から誘導されるのが好ましい。6 ~ 18個の環員子を有する二環式基または三環式基がさらに好ましく、7 ~ 12個の環員子を有するものが特に好ましい。

具体的に特に好ましい二環式基または三環式基は2 - ノルボルニル基、エキソの位置に自由結合を有する該基およびエンドの位置に自由結合を有する該基の双方、2 - ビシクロ[3.2.1]オクチル基、1 - アダマンチル基、2 - アダマンチル基およびノルアダマンチル基例えば3 - ノルアダマンチル基である。1 - アダマンチル基および2 - アダマンチル基がさらに好ましい。

【0019】

($C_6 - C_{14}$) - アリール基は例えはフェニル、ナフチル、ビフェニリル、アンスリルまたはフルオレニルであり、ここで1 - ナフチル、2 - ナフチルおよび特にフェニルが好ましい。アリール基特にフェニル基は($C_1 - C_8$) - アルキル特に($C_1 - C_4$) - アルキル、($C_1 - C_8$) - アルコキシ特に($C_1 - C_4$) - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ

10

20

30

40

50

、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、シアノ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、(R⁸O)₂P(O)、(R⁸O)₂P(O) - O - 、テトラゾリルからなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ - またはポリ置換、好ましくはモノ - 、ジ - またはトリ置換されることが可能である。同じことは例えばアラルキルまたはアリールカルボニルのような基に適用される。アラルキル基は特にベンジル並びに1 - および2 - ナフチルメチル、2 - 、3 - および4 - ビフェニルメチルおよび9 - フルオレニルメチルであって、これらもさらに置換され得る。置換アラルキル基は例えばそのアリール部分が1個以上の(C₁ - C₈) - アルキル基特に(C₁ - C₄) - アルキル基により置換されたベンジルおよびナフチルメチル例えば2 - 、3 - および4 - メチルベンジル、4 - イソブチルベンジル、4 - tert-ブチルベンジル、4 - オクチルベンジル、3, 5 - ジメチルベンジル、ペンタメチルベンジル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - および8 - メチル - 1 - ナフチルメチル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - および8 - メチル - 2 - ナフチルメチル、またはそのアリール部分が1個以上の(C₁ - C₈) - アルコキシ基特に(C₁ - C₄) - アルコキシ基で置換されたベンジルおよびナフチルメチル例えば4 - メトキシベンジル、4 - ネオペンチルオキシベンジル、3, 5 - ジメトキシベンジル、3, 4 - メチレンジオキシベンジル、2, 3, 4 - トリメトキシベンジル、さらに2 - 、3 - および4 - ニトロベンジル、ハロベンジル例えば2 - 、3 - および4 - クロロ - および2 - 、3 - および4 - フルオロベンジル、3, 4 - ジクロロベンジル、ペンタフルオロベンジル、トリフルオロメチルベンジル例えば3 - および4 - トリフルオロメチルベンジルまたは3, 5 - ピス(トリフルオロメチル)ベンジルである。しかし、置換アラルキル基もまた種々の置換基を有することができる。ピリジルの例は2 - ピリジル、3 - ピリジルおよび4 - ピリジルである。

【0020】

モノ置換フェニル基においてその置換基は2 - 、3 - または4 - 位に存在することができるが、3 - および4 - 位が好ましい。フェニルがジ置換されている場合、その置換基はお互いに関して1, 2 - 、1, 3 - または1, 4 - 位に存在することができる。すなわちジ置換フェニルはその結合部位に関して2, 3 - 位、2, 4 - 位、2, 5 - 位、2, 6 - 位、3, 4 - 位または3, 5 - 位で置換され得る。ジ置換フェニル基ではその2個の置換基はその結合部位に関して3 - 位および4 - 位に配置されるのが好ましい。トリ置換フェニル基では置換基は、例えば2, 3, 4 - 位、2, 3, 5 - 位、2, 4, 5 - 位、2, 4, 6 - 位、2, 3, 6 - 位または3, 4, 5 - 位に配置され得る。上記のこととはフェニレン基にも適用し、例えばそれは1, 4 - フェニレンまたは1, 3 - フェニレンとして存在することができる。

【0021】

フェニレン - (C₁ - C₆) - アルキルは特にフェニレンメチル(-C₆H₄-CH₂-)およびフェニレンエチルである。(C₁ - C₆) - アルケレンフェニルは特にメチレンフェニル(-CH₂-C₆H₄-)である。フェニレン - (C₂ - C₆) - アルケニルは特にフェニレンエテニルおよびフェニレンプロペニルである。

ヘテロアリールは環員子として1 ~ 5個のヘテロ原子を含有し、5 ~ 14個の環員子を有する単環または多環式の芳香族基である。ヘテロ原子の例はN、OおよびSである。いくつかのヘテロ原子を含有する場合、これらは同一または相異なることができる。ヘテロアリール基はまた(C₁ - C₈) - アルキル特に(C₁ - C₄) - アルキル、(C₁ - C₈) - アルコキシ特に(C₁ - C₄) - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、メチレンジオキシ、シアノ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、(R⁸O)₂P(O)、(R⁸O)₂P(O) - O - 、テトラゾリルからなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ - またはポリ置換好ましくはモノ - 、ジ - またはトリ置換されることが可能である。ヘテロアリールはN、OおよびSからなる群より選択される同一または相異なるヘテロ原子1、2、3または4個好ましくは1 ~ 3個を含有し、そして(C₁ - C₆) - アルキル、(C₁ - C₆) - アルコキシ、フッ素、塩素、ニトロ、アミノ、ト

10

20

30

40

50

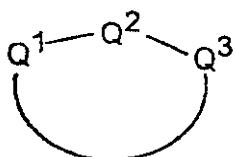
リフルオロメチル、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシおよびベンジルからなる群より選択される同一または相異なる置換基1、2、3または4個特に1~3個により置換され得る単環または二環式芳香族基であるのが好ましい。ヘテロアリールはN、OおよびSからなる群より選択される1~3個のヘテロ原子を含有し、そして(C₁ - C₄) - アルキル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシおよびベンジルからなる群より選択される置換基1~2個により置換され得る5~10個の環員子を有する単環または二環式芳香族基特に5~6員の単環式芳香族基であるのが特に好ましい。

【0022】

基R¹を表すことができる式

10

【化16】

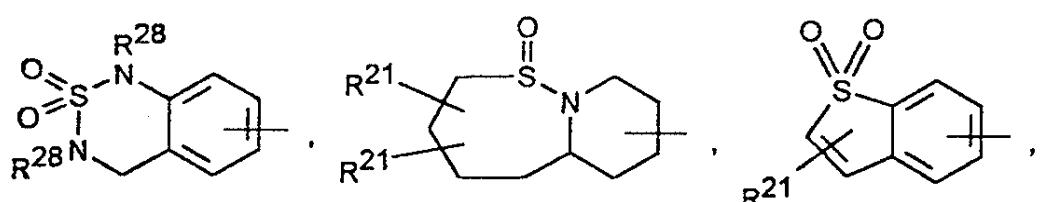


の複素環式環は、環が完全に飽和され得るかまたは1個以上の二重結合を含有することができる。基Q¹およびQ³における置換基の外に、これらの複素環式環はさらに1個以上のさらに別の同一または相異なる基R²¹および/またはハロゲン原子を置換基としてもつことができる。Q³の定義に含まれる-C(R²¹)(-) - および-N(-) - の意味は、炭素原子または窒素原子の3個の自由結合のうち2個が隣接環員子に向けられそして第3の自由原子が基Aに向けられ、すなわちこの場合には複素環式環が基Q³を介して基Aに結合することを意味するものとして理解されるべきである。複素環式環が環系の2個の隣接原子を介して基A中の環系に縮合する場合には1個の縮合環系が存在する。この縮合は基Q³およびその隣接炭素原子を介してまたはいずれか2個の所望の隣接炭素原子を介して行われる。このタイプの縮合環系の例は下記の基

20

【化17】

30

であり、それらは次いで式Iにおける基R¹ - Aを表す。

【0023】

R⁵の定義に述べた単環または二環式の5~12員複素環式基を示す複素環は、芳香族であるかまたは部分的にもしくは完全に飽和されることができ、そして特に窒素原子上で(C₁ - C₇) - アルキル例えばメチルまたはエチル、フェニルまたはフェニル-(C₁ - C₄) - アルキル例えばベンジルにより置換され得るか、および/または1個以上の炭素原子上で(C₁ - C₄) - アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシ例えばメトキシ、フェニル-(C₁ - C₄) - アルコキシ例えばベンジルオキシ、またはオキソにより置換され得る。

40

ヘテロアリール、H e t または単環または二環式の5~12員複素環式環の各基が基本となし得る複素環の例としてはピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、インドール、イソインドール、インダゾール、フタラジン、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、-カルボリンまた

50

はこれら複素環のベンゾ縮合、シクロペンタ - 、シクロヘキサ - またはシクロヘプタ縮合誘導体を挙げることができる。窒素複素環はまたN - オキシドとして存在することもできる。

【 0 0 2 4 】

ヘテロアリールまたは単環もしくは二環式の5 ~ 12員複素環式基を表すことができる基の例としては、2 - または3 - ピロリル、フェニルピロリル例えば4 - または5 - フェニル - 2 - ピロリル、2 - フリル、2 - チエニル、4 - イミダゾリル、メチルイミダゾリル例えば1 - メチル - 2 - 、 - 4 - または - 5 - イミダゾリル、1, 3 - チアゾール - 2 - イル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - 、 3 - または4 - ピリジル - N - オキシド、2 - ピラジニル、2 - 、 4 - または5 - ピリミジニル、2 - 、 3 - または5 - インドリル、置換された2 - インドリル例えば1 - メチル - 、 5 - メチル - 、 5 - メトキシ - 、 5 - ベンジルオキシ - 、 5 - クロロまたは4, 5 - ジメチル - 2 - インドリル、1 - ベンジル - 2 - または3 - インドリル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 - インドリル、シクロヘプタ [b] - 5 - ピロリル、2 - 、 3 - または4 - キノリル、1 - 、 3 - または4 - イソキノリル、1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - イソキノリル、2 - キノキサリニル、2 - ベンゾフラニル、2 - ベンゾチエニル、2 - ベンゾキサゾリルまたはベンゾチアゾリルを挙げることができる。部分的にもしくは完全に水素化された複素環の基としては例えばさらにジヒドロピリジニル、ピロリジニル例えば2 - または3 - (N - メチルピロリジニル)、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロチエニル、ベンゾジオキソラニルを挙げることができる。

【 0 0 2 5 】

基H e tを表す複素環式基は、炭素原子および / または窒素原子上において非置換であるか、または同一もしくは相異なる置換基によりモノ置換またはポリ置換例えばジ置換、トリ置換、テトラ置換もしくはペンタ置換ができる。炭素原子は例えば(C₁ - C₈) - アルキル特に(C₁ - C₄) - アルキル、(C₁ - C₈) - アルコキシ特に(C₁ - C₄) - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、オキソ、メチレンジオキシ、シアノ、ヒドロキシルカルボニル、アミノカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキカルボニル、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、(R⁸O)₂P(O)、(R⁸O)₂P(O) - O - 、テトラゾリルにより置換され得る。硫黄原子はスルホキシドまたはスルホンに酸化ができる。基H e tの例としては1 - ピロリル、1 - イミダゾリル、1 - ピラゾリル、1 - テトラゾリル、1 - ジヒドロピリジン - 1 - イル、テトラヒドロピリジン - 1 - イル、1 - ピロリジニル、1 - ピペリジニル、1 - ピペラジニル、4 - 置換された1 - ピペラジニル、4 - モルホリニル、4 - チオモルホリニル、1 - オキソ - 4 - チオモルホリニル、1, 1 - ジオキソチオモルホリニル、ペルヒドロアゼピン、2, 5 - ジメチル - 1 - ピロリル、2, 6 - ジメチル - 1 - ピペリジニル、3, 3 - ジメチル - 4 - モルホリニル、4 - イソプロピル - 2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1 - ピペラジニル、4 - アセチル - 1 - ピペラジニル、4 - エトキシカルボニル - 1 - ピペラジニルを挙げができる。

【 0 0 2 6 】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、特にフッ素または塩素である。キラルの場合には、天然または非天然アミノ酸は全ての立体化学形態例えばD型またはL型でもしくは立体異性体混合物形態例えばラセミ体で存在することができる。 - アミノ酸および - アミノ酸が好ましいが、特に - アミノ酸が好ましい。挙げができる適当なアミノ酸の例 (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Method of organic chemistry], Volume 15/1 and 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974参照) は下記のとおりである。

Aad, Abu, Abu, ABz, Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, Aib, Ala, Ala, Ala, Alg, AlI, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, h

10

20

30

40

50

Met, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lan, Lcn, Leu, Lsg, Lys, Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pa, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, tert-ブチルグリシン (Tbg), ネオベンチルグリシン (Npg), シクロヘキシリグリシン (Chg), シクロヘキシリアラニン (Cha), 2-チエニルアラニン (Thia), 2,2-ジフェニルアミノ酢酸, 2-(p-トリル)-2-フェニルアミノ酢酸, 2-(p-クロロフェニル)-アミノ酢酸。

【0027】

ペプチド化学で慣用であるように、アミノ酸、イミノ酸またはアザアミノ酸またはジペプチドの基は対応するアミノ酸、イミノ酸またはアザアミノ酸またはジペプチドから、N-末端アミノ基もしくはイミノ基から水素原子を慣用的に除去することによりまたはカルボン酸基からヒドロキシリ基を慣用的に除去することにより得られる。アミノ酸側鎖は天然または非天然アミノ酸の側鎖を意味するものと解される。アザアミノ酸はCH単位が窒素原子により置き換えられた、例えば -アミノ酸において中心单位

【化18】



10

20

により置換された天然または非天然のアミノ酸である。

【0028】

イミノ酸の適当な基は特に以下の基：

ピロリジン-2-カルボン酸；ピペリジン-2-カルボン酸；1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸；デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸；オクタヒドロインドール-2-カルボン酸；デカヒドロキノリン-2-カルボン酸；オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボン酸；2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸；2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボン酸；2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸；2-アザビシクロ[4.4]ノナン-3-カルボン酸；2-アザビシクロ[4.5]デカン-3-カルボン酸；スピロ(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン)-2,3-ピロリジン-5-カルボン酸；スピロ(ビシクロ[2.2.2]オクタン)-2,3-ピロリジン-5-カルボン酸；2-アザトリシクロ[4.3.0.1^{6,9}]デカン-3-カルボン酸；デカヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボン酸；デカヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボン酸；オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-カルボン酸；オクタヒドロイソインドール-1-カルボン酸；2,3,3a,4,6a-ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボン酸；2,3,3a,4,5,7a-ヘキサヒドロインドール-2-カルボン酸；テトラヒドロチアゾール-4-カルボン酸；イソオキサゾリジン-3-カルボン酸；ピラゾリジン-3-カルボン酸；ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸

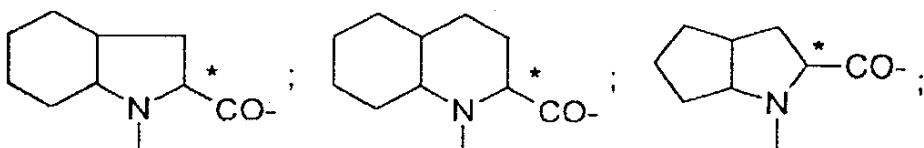
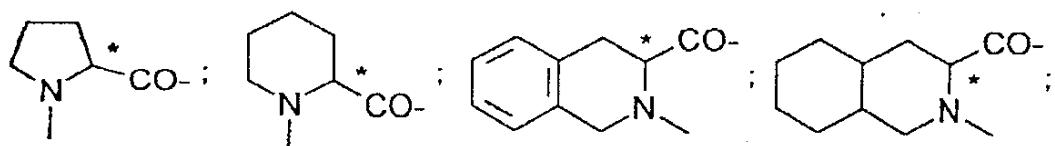
30

40

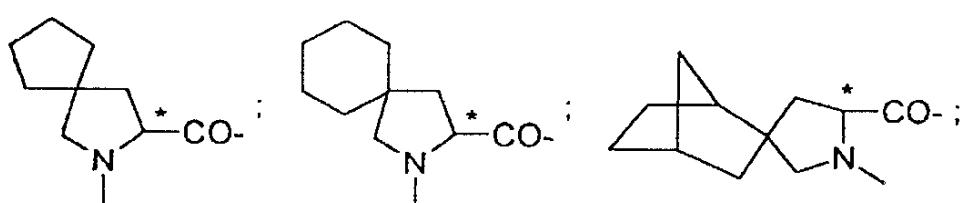
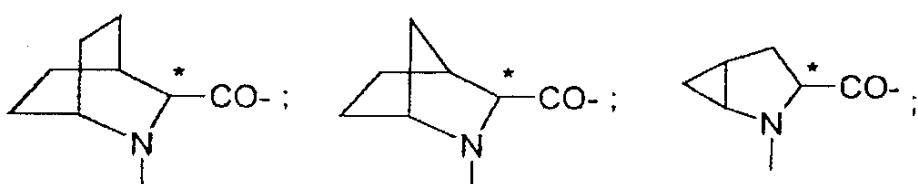
であり、これらの全ては場合により置換され得る（下記式参照）。

【0029】

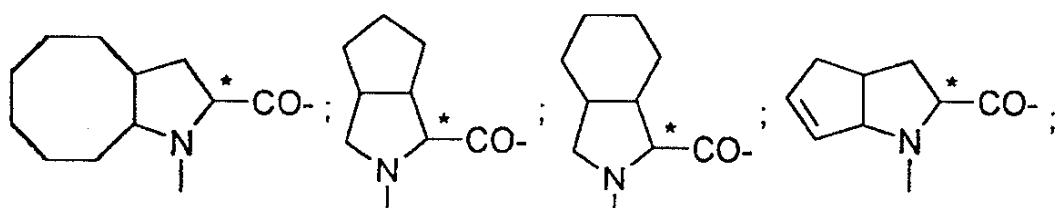
【化19】



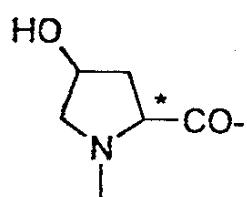
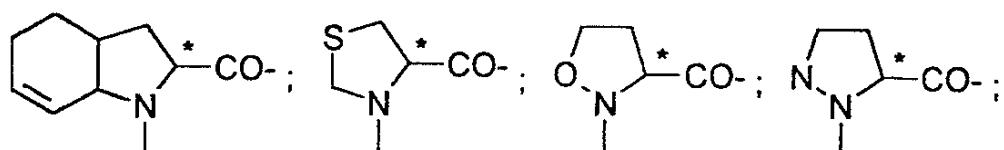
10



20



30



40

【0030】

上記基が基本となる複素環は例えば U S - 4 , 3 4 4 , 9 4 9 ; U S - A - 4 , 3 7 4 , 8 4 7 ; U S - A - 4 , 3 5 0 , 7 0 4 ; E P - A - 2 9 , 4 8 8 ; E P - A - 3 1 , 7 4 1 ; E P - A - 4 6 , 9 5 3 ; E P - A - 4 9 , 6 0 5 ; E P - A - 4 9 , 6 5 8 ; E P - A - 5 0 , 8 0 0 ; E P - A - 5 1 , 0 2 0 ; E P - A - 5 2 , 8 7 0 ; E P - A - 7 9 , 0 2 2 ; E P - A - 8 4 , 1 6 4 ; E P - A - 8 9 , 6 3 7 ; E P - A - 9 0 , 3 4 1 ; E P - A - 9 0 , 3 6 2 ; E P - A - 1 0 5 , 1 0 2 ; E P - A - 1 0 9 , 0 2 0 ; E P - A - 1 1 1 , 8 7 3 ; E P - A - 2 7 1 , 8 6 5 および E P - A - 3 4 4 , 6 8 2 に開示されている。

50

【0031】

ジペプチドは構造単位として天然または非天然アミノ酸、イミノ酸並びにアザアミノ酸を含有することができる。天然または非天然アミノ酸、イミノ酸並びにアザアミノ酸およびジペプチドはさらにエステルまたはアミド例えばメチルエステル、エチルエステル、イソプロピルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、ベンジルエステル、非置換アミド、エチルアミド、セミカルバジドまたは -アミノ-(C₂-C₈)-アルキルアミドとして存在することができる。

アミノ酸、イミノ酸およびジペプチドの官能基は保護された形態で存在することができる。例えばウレタン保護基、カルボキシル保護基および側鎖保護基のような適当な保護基はHubbuch, Kontakte (Merck) 1979, No.3, pages 14 to 23およびBuellesbach, Kontakt e (Merck) 1980, No.1, pages 23 to 35に記載されている。特にAloc、Pyoc、Fmoc、Tcbo c、Z、Boc、Ddz、Bpoc、Adoc、Msc、Moc、Z(NO₂)、Z(Hal_n)、Bobz、Iboc、Adroc、Mboc、Acm、tert-ブチル、OBzl、ONbzl、OMBzl、Bzl、Mob、Pic、Trtを挙げることができる。10

【0032】

式Iの化合物の生理学的に許容し得る塩は特に医薬的に使用可能かまたは無毒の塩である。。

そのような塩は例えば、酸性基例えばカルボン酸基、スルホン酸基またはホスホン酸基を含有する式Iの化合物から、無機塩基例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の化合物またはアンモニアを用いて形成される。すなわち式Iの化合物の塩は例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩またはアンモニウム塩であることができる。生理学的に許容し得る有機塩基による式Iの化合物の塩もまた、例えばトリエチルアミン、エタノールアミンまたはトリス(2-ヒドロキシエチル)アミンのような生理学的に許容し得る有機アミンを用いて形成され得る。20

【0033】

塩基性基例えばアミノ基またはグアニジノ基を含有する式Iの化合物は無機酸例えば塩酸、硫酸またはリン酸および有機カルボン酸またはスルホン酸例えば酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸で塩を形成する。

塩は式Iの化合物から、当業者に知られた慣用の方法で例えば溶媒または分散剤中で有機酸もしくは無機酸または塩基と組み合わせることにより、あるいはまた他の塩から陰イオン交換または陽イオン交換により得ることができる。30

式Iの化合物は立体異性形態で存在することができる。式Iの化合物が1個以上の不斉中心を含有する場合には、これらは互いに独立してS配置またはR配置を有する。本発明は全ての可能な立体異性体例えばエナンチオマーおよびジアステレオマー並びに全割合における2種以上の立体異性体の混合物例えばエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物を包含する。すなわち本発明は左旋性および右旋性対掌体の双方としてのエナンチオマー的に純粋な形態、ラセミ体形態および全割合における2種のエナンチオマーの混合物形態でのエナンチオマーに関する。40

【0034】

本発明による式Iの化合物はさらに移動性水素原子を含有することができる。すなわちそれらは種々の互変異性体で存在することができる。本発明はまた全てのこれらの互変異性体に関する。本発明はさらに式Iの化合物の全溶媒和物例えば水和物またはアルコールとの付加物並びに式Iの化合物のように作用する式Iの化合物の誘導体例えばエステル、プロドラッグおよび代謝産物を包含する。

式Iにおける個々の構造要素は下記の意味を有するのが好ましい。

WはR¹-A-C(R¹³)であるのが好ましい。

Aはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、シクロヘキシレン、フェニレン、メチレンフェニル、メチレンフェニルメチル、フェニレンメチルまたはフェニレンエチルであるのが好ましい。50

Yはカルボニル基であるのが好ましい。

ZはN(R⁰)であるのが好ましい。

【0035】

Bはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ビニレン、フェニレンまたは置換されたメチレンまたはエチレンであるのが好ましい。Bは特に2価のメチレン基またはエチレン基(=1, 2 - エチレン)(ここでこれら基のそれぞれは非置換または置換され得るが、置換されている方法が好ましい)が好ましい。非常に好ましいのはBが置換または非置換メチレン基であるが、特に置換メチレン基である。Bを表す2価のメチレン基またはエチレン基(=1, 2 - エチレン)が置換されている場合には、それは(C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、(C₃ - C₈) - シクロアルキル特に(C₅ - C₆) - シクロアルキル、(C₃ - C₈) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキル特に(C₅ - C₆) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₀) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₄) - アルキルからなる群より選択される基により置換されるのが好ましい。それは(C₁ - C₈) - アルキルすなわち1、2、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を有する直鎖または分枝状アルキル基により置換されるのが特に好ましい。10

【0036】

DはC(R²)(R³)であるのが好ましい。

20

EはR¹⁰COであるが好ましい。

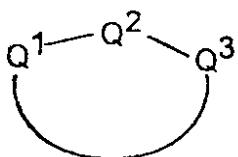
Rは水素、(C₁ - C₆) - アルキルまたはベンジル特に水素、メチルまたはエチルであるのが好ましい。

R⁰は(C₁ - C₈) - アルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₈) - アルキルであり、特に好ましくは(C₁ - C₈) - アルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₄) - アルキルであり、極めて特に好ましいのは場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリールまたはアリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキルであり、さらに好ましいのはアリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキルである。R⁰がビフェニルメチル、ナフチルメチルまたはベンジルである場合それらの各々は置換されていないかまたはそのアリール基がモノ - またはポリ置換されているのが特に好ましい。30

【0037】

R¹は-S(O) - N(R²¹) - R²⁸、-S(O)₂ - N(R²¹) - R²⁸、-O - C(O) - R²¹、-O - C(O) - OR²²、-O - C(O) - N(R²¹) - R²⁸、-O - C(S) - N(R²¹) - R²⁸、-O - S(O)₂ - N(R²¹) - R²⁸、-O - S(O) - N(R²¹) - R²⁸、-N(R²⁹) - C(O) - OR²²、-N(R²⁸) - C(S) - OR²¹、-N(R²⁸) - C(O) - N(R²¹) - R²⁸、-N(R²⁸) - C(S) - N(R²¹) - R²⁸、-N(R²⁸) - S(O)₂ - OR²¹、-N(R²⁸) - S(O) - OR²¹、-N(R²⁸) - S(O)₂ - N(R²¹) - R²⁸、-N(R²⁸) - S(O) - N(R²¹) - R²⁸、-C(S) - SR²¹、-C(S) - N(R²¹) - R²⁸またはシアノの基のうちの1つであるか、または式40

【化20】



[ここでQ¹は-C(R²¹)₂-、=C(R²¹)-、-N(R²⁸)-、-O-または-S-であり；Q²は-S(O)-または-S(O)₂-であり；Q³は-C(R²¹)₂-、=C(R²¹)-、-N(R²⁸)-、-O-、-S-、-C(R²¹)(-)または-N(-)-である]で表される場合により置換された5～14員の単環または多環式の飽和もしくは不飽和の複素環(ここでその複素環はQ³を表す基-C(R²¹)(-)または-N(-)-中の自由結合を介してまたはいずれか他の所望の環炭素原子を介して基Aに結合され得、ここで複素環が基A中に含まれる環系に結合される場合にはその複素環はさらに基A中の環系に隣接する2個の原子を介して縮合されることができる)であるのが好ましい。特に好ましいR¹は-O-C(O)-R²¹、-O-C(O)-OR²²、-O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸、-N(R²⁹)-C(O)-OR²²、-N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸、-N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸またはシアノである。

【0038】

R²は水素または(C₁-C₈)-アルキルであるのが好ましい。

R³は(C₁-C₈)-アルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、ピリジル、R¹¹NH、R⁴CO、COOR⁴、CON(CH₃)R⁴、CONHR⁴、CSNHR⁴、COOR¹⁵、CON(CH₃)R¹⁵またはCONHR¹⁵であるのが好ましいが、特に好ましいのは場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール、R¹¹NH、CON(CH₃)R⁴またはCONR⁴である。

R⁴は(C₁-C₈)-アルキル(これは場合によりR⁴の定義に示されたように置換され得る)であるのが好ましい。特にR⁴の定義に示された1個または2個の基により置換された(C₁-C₈)-アルキルが好ましい。

【0039】

R¹¹は好ましくは水素、R^{12a}、R^{12a}-CO、H-CO、R^{12a}-O-CO、R^{12b}-CO、R^{12b}-CSまたはR^{12a}-S(O)₂であり、さらに好ましくは水素、R^{12a}、R^{12a}-CO、R^{12a}-O-CO、R^{12b}-CO、R^{12b}-CSまたはR^{12a}-S(O)₂であり、特に好ましくは水素、(C₁-C₁₈)-アルキル、R^{12c}CO、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-S(O)₂、(C₁-C₁₈)-アルキル-S(O)₂、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル、R⁹NHS(O)₂およびR¹⁵からなる群より選択される基である。ここでR^cは水素、(C₁-C₁₈)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール、(C₁-C₁₈)-アルコキシ、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルコキシ、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリールオキシ、アミノ、モノ-もしくはジ-((C₁-C₁₈)-アルキル)-アミノ、基R¹⁵または基R¹⁵-O-である。極めて特に好ましいR¹¹はR^{12a}、R^{12a}-CO、R^{12a}-O-CO、R^{12b}-CO、R^{12b}-CSまたはR^{12a}-S(O)₂であり、さらに特に好ましいのはR^{12a}、R^{12a}-CO、R^{12a}-O-CO、R^{12b}-COまたはR^{12a}-S(O)₂である。

【0040】

R^{12a}は(C₁-C₁₀)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、(C₃-C₁₂)-シクロアルキル、(C₃-C₁₂)-シクロアルキル-(C₁-C₈)-アルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル、場合により置換されたヘテロアリール、ヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール-(C₁-C₈)-アルキルまたは基

10

20

30

40

50

R^{15} であるのが好ましい。

R^{12b} は R^{12a} -NHであるのが好ましい。

R^{13} は好ましくは水素、(C₁-C₆)-アルキル、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキルまたは(C₃-C₈)-シクロアルキルであり、特に好ましくは水素、または(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキルもしくはベンジルである。 R^{13} を表す特に好ましいアルキル基はメチル基である。

【0041】

R^{15} は好ましくは R^{16} -(C₁-C₃)-アルキルまたは R^{16} であり、特に好ましくは R^{16} -(C₁)-アルキルまたは R^{16} である。さらにR³がCOOR¹⁵である場合、 R^{15} はエキソ-2-ノルボルニル基、エンド-2-ノルボルニル基またはビシクロ[3.2.1]オクチル基である。R³がCONHR¹⁵である場合、 R^{15} はエキソ-2-ノルボルニル基、エンド-2-ノルボルニル基、3-ノルアダマンチル基、そして特に1-アダマンチル基、2-アダマンチル基、1-アダマンチルメチル基または2-アダマンチルメチル基である。 R^{16} は飽和されているかまたは部分的に不飽和であり、さらに窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1~4個の同一または相異なるヘテロ原子を含有することができ、そしてまた(C₁-C₄)-アルキルおよびオキソからなる群より選択される1個以上の同一または相異なる置換基により置換されることもできる7~12員の架橋された二環または三環式基であるのが好ましい。

【0042】

Hetは酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される1個または2個の同一または相異なるさらに別のヘテロ原子を含有し、そして炭素原子および環窒素原子上で場合により置換されることができる窒素原子1個を介して結合された5~10員の飽和した单環または多環式複素環の基であるのが好ましい。ここでさらに別の環窒素原子上の置換基としては同一または相異なる基R^h、R^hCOまたはR^hO-COが存在することができる。特に好ましいHetはさらに別の環へテロ原子を全く含有しないか、または窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1個のさらに別の環へテロ原子を含有するタイプの複素環である。極めて特に好ましいHetはさらに別の環へテロ原子を全く含有しないかまたは窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1個のさらに別の環へテロ原子を含有する、1個の窒素原子を介して結合された5、6または7員の飽和单環式複素環の基である(これらの場合もまた基Hetは炭素原子および/またはさらに別の還窒素原子上で非置換であるかまたは置換され得る)。

b、cおよびdは互いに独立していて1であるのが好ましい。

e、gおよびhは互いに独立していて0、1、2または3であるのが好ましい。

【0043】

好ましい式Iの化合物は式中、同時に

WはR¹-A-C(R¹³)またはR¹-A-C H=Cであり;

Yはカルボニル、チオカルボニルまたはメチレン基であり;

ZはN(R⁰)、酸素、硫黄またはメチレン基であり;

Aは(C₁-C₆)-アルキレン、(C₃-C₁₂)-シクロアルキレン、(C₁-C₆)-アルキレン-(C₃-C₁₂)-シクロアルキル、フェニレン、フェニレン-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキレンフェニル、(C₁-C₆)-アルキレンフェニル-(C₁-C₆)-アルキル、フェニレン-(C₂-C₆)-アルケニルからなる群より選択される2価の基であるか、1もしくは2個の窒素原子を含有することができ、そして(C₁-C₆)-アルキルまたは二重結合の酸素もしくは硫黄によりモノ-またはジ置換され得る5または6員の飽和または不飽和環の2価の基であるか、または直接結合であり;

Bは(C₁-C₆)-アルキレン、(C₂-C₆)-アルケニレン、フェニレン、フェニレン-(C₁-C₃)-アルキル、(C₁-C₃)-アルキレンフェニルからなる群より選択される2価の基であり;

DはC(R²)(R³)、N(R³)またはCH=C(R³)であり;

Eはテトラゾリル、(R⁸O)₂P(O)、HOS(O)₂、R⁹NHS(O)₂またはR¹⁰COであ

10

20

30

40

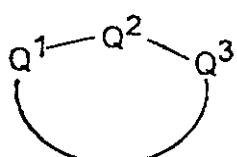
50

り；

R および R⁰ は互いに独立していて水素、(C₁ - C₈) - アルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₈) - アルキルであり、ここで各アルキル基はフッ素によりモノ - またはポリ置換することができ；

R¹ は - S - R²¹、- S - S - R²¹、- S(O) - R²²、- S(O)₂ - R²²、- S - OR²¹、- S(O) - OR²¹、- S(O)₂ - OR²¹、- SN(R²¹) - R²⁸、- S(O) - N(R²¹) - R²⁸、- S(O)₂ - N(R²¹) - R²⁸、- S - C(O) - R²¹、- S - C(O) - OR²²、- S - C(S) - SR²²、- S - C(O) - N(R²¹) - R²⁸、- S - C(S) - N(R²¹) - R²⁸、- O - C(O) - R²¹、- O - C(S) - R²¹、- O - C(O) - OR²²、- O - C(O) - N(R²¹) - R²⁸、- O - C(S) - N(R²¹) - R²⁸、- O - S(O)₂ - OR²¹、- O - S(O) - OR²¹、- O - S(O)₂ - N(R²¹) - R²⁸、- O - S(O) - N(R²¹) - R²⁸、- O - P(O)(OR²¹)₂、- O - P(O)(OR²¹) - N(R²¹) - R²⁸、- O - P(O)(N(R²¹) - R²⁸)₂、- N(R²⁹) - C(O) - OR²²、- N(R²⁸) - C(O) - SR²²、- N(R²⁸) - C(S) - R²¹、- N(R²⁸) - C(O) - N(R²¹) - R²⁸、- N(R²⁸) - C(S) - N(R²¹) - R²⁸、- N(R²⁸) - S(O)₂ - R²²、- N(R²⁸) - S(O) - R²²、- N(R²⁸) - S(O)₂ - OR²¹、- N(R²⁸) - S(O) - OR²¹、- N(R²⁸) - S(O)₂ - N(R²¹) - R²⁸、- N(R²⁸) - S(O) - N(R²¹) - R²⁸、- N(R²⁸) - P(O)(OR²¹)₂、- N(R²⁸) - P(O)(OR²¹) - N(R²¹) - R²⁸、- N(R²⁸) - P(O)(N(R²¹) - R²⁸)₂、- N(R²⁸) - P(O)(R²²) - OR²¹、- N(R²⁸) - P(O)(R²²) - N(R²¹) - R²⁸、- N(R²⁸) - P(O)(R²²)₂、- P(O)(OR²¹)₂、- P(O)(OR²¹) - N(R²¹) - R²⁸、- P(O)(N(R²¹) - R²⁸)₂、- P(O)(R²²) - OR²¹、- P(O)(R²²) - N(R²¹) - R²⁸、- P(O)(R²²)₂、- C(S) - R²¹、- C(S) - SR²¹、- C(S) - N(R²¹) - R²⁸、シアノ、ハロゲン、ニトロまたはメチレンジオキシの基のうちの 1 つであるか、または式

【化 21】



30

[ここで Q¹ は - C(R²¹)₂ - 、= C(R²¹) - 、- N(R²⁸) - 、- O - または - S - であり；Q² は - S(O) - または - S(O)₂ - であり；Q³ は - C(R²¹)₂ - 、= C(R²¹) - 、- N(R²⁸) - 、- O - 、- S - 、- C(R²¹)(-) - または - N(-) - である] で表される場合により置換された 5 ~ 14 員の単環または多環式の飽和もしくは不飽和の複素環であり、ここでその複素環は Q³ を表す基 - C(R²¹)(-) - または - N(-) - 中の自由結合を介してまたはいずれか他の所望の環炭素原子を介して基 A に結合され得、ここで複素環が基 A 中に含まれる環系に結合される場合にはその複素環はさらに基 A 中の環系に隣接する 2 個の原子を介して縮合することができ；

R² は水素、(C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキルまたは(C₃ - C₈) - シクロアルキルであり；

R³ は水素、(C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、(C₃ - C₈) - シクロアルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₂ - C₈) - アルケニルカルボニル、(C₂ - C₈) - アルキニルカルボニル、ピリジル、R¹¹NH、R

40

50

R^4 は水素または $(C_1 - C_{28})$ - アルキル [これは場合により、ヒドロキシル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ - またはジ - $((C_1 - C_{18})$ - アルキル) - アミノカルボニル、アミノ - $(C_2 - C_{18})$ - アルキルアミノカルボニル、アミノ - $(C_1 - C_3)$ - アルキルフェニル - $(C_1 - C_3)$ - アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 - C_{18})$ - アルキルカルボニルアミノ - $(C_1 - C_3)$ - アルキルフェニル - $(C_1 - C_3)$ - アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 - C_{18})$ - アルキルカルボニルアミノ - $(C_2 - C_{18})$ - アルキルアミノカルボニル、 $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_8)$ - アルコキシカルボニル (これはさらにアリール基が置換され得る) 、アミノ、メルカプト、 $(C_1 - C_{18})$ - アルコキシ、 $(C_1 - C_{18})$ - アルコキシカルボニル、場合により置換された $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル、 $HOS(O)_2 - (C_1 - C_3)$ - アルキル、 $R^9NH(SO_2 - (C_1 - C_3))$ - アルキル、 $(R^8O)_2P(O) - (C_1 - C_3)$ - アルキル、テトラゾリル - $(C_1 - C_3)$ - アルキル、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチルまたは基 R^5 からなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ - またはポリ置換されることができる] であり ;

R^5 は場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリール、アリール基が場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキル、芳香族であるか、部分的にもしくは完全に水素化され、そして窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される 1、2 または 3 個の同一または相異なるヘテロ原子を含有することができる单環または二環の 5 ~ 12員複素環式環、基 R^6 または基 R^6CO - であり、ここでアリール基およびそれとは別に複素環式基は $(C_1 - C_{18})$ - アルキル、 $(C_1 - C_{18})$ - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびトリフルオロメチルからなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ - またはポリ置換される能够 ;

R^6 は R^7R^8N 、 R^7O または R^7S またはアミノ酸側鎖、天然または非天然アミノ酸、イミノ酸、場合により $N - (C_1 - C_8)$ - アルキル化されたまたは $N - ((C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキル化された) アザアミノ酸またはジペプチド基 (これらはまたアリール基が置換されそして / またはペプチド結合が - NH - CH₂ - に減成され得る) およびそれらのエステルおよびアミドであり、ここで水素またはヒドロキシメチルは場合により遊離官能基の代わりに存在することができ、そして / または遊離官能基はペプチド化学で慣用の保護基により保護される能够 ;

R^7 は水素、 $(C_1 - C_{18})$ - アルキル、 $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキル、 $(C_1 - C_{18})$ - アルキルカルボニル、 $(C_1 - C_{18})$ - アルコキシカルボニル、 $(C_6 - C_{14})$ - アリールカルボニル、 $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキルカルボニルまたは $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_{18})$ - アルキルオキシカルボニル [ここでアルキル基は場合によりアミノ基で置換される能够、そして / またはアリール基は $(C_1 - C_8)$ - アルキル、 $(C_1 - C_8)$ - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびトリフルオロメチルからなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ - またはポリ置換、好ましくはモノ置換される能够] であるか、または天然もしくは非天然アミノ酸、イミノ酸、場合により $N - (C_1 - C_8)$ - アルキル化されたまたは $N - ((C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキル化された) アザアミノ酸またはジペプチド基 (これらはまたアリール基が置換されそして / またはペプチド結合が - NH - CH₂ - に減成され得る) であり ;

R^8 は水素、 $(C_1 - C_{18})$ - アルキル、場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリールまたは $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキル (これはまたアリール基が置換され得る) であり ;

R^9 は水素、アミノカルボニル、 $(C_1 - C_{18})$ - アルキルアミノカルボニル、 $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキルアミノカルボニル、場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリールアミノカルボニル、 $(C_1 - C_{18})$ - アルキル、場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリールまたは $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキルであり ;

R^{10} はヒドロキシル、 $(C_1 - C_{18})$ - アルコキシ、 $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_8)$ -

10

20

30

40

50

アルコキシ(これはまたアリール基が置換され得る)、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリールオキシ、アミノまたはモノ - もしくはジ - (($C_1 - C_{18}$) - アルキル)アミノであり;

R^{11} は水素、($C_1 - C_{18}$) - アルキル、 $R^{12} - CO$ 、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - $S(O)_2$ 、($C_1 - C_{18}$) - アルキル - $S(O)_2$ 、アリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル、 $R^9NHSS(O)_2$ または基 R^{15} であり;

R^{12} は水素、($C_1 - C_{18}$) - アルキル、($C_2 - C_8$) - アルケニル、($C_2 - C_8$) - アルキニル、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール、($C_1 - C_{18}$) - アルコキシ、アリール基がさらに置換され得る($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリールオキシ、アミノ、モノ - もしくはジ - (($C_1 - C_{18}$) - アルキル)アミノ、基 R^{15} または基 $R^{15} - O$ - あり;

R^{13} は水素、($C_1 - C_6$) - アルキル、アリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキルまたは($C_3 - C_8$) - シクロアルキルであり;

R^{15} は $R^{16} - (C_1 - C_6)$ - アルキルまたは R^{16} であり;

R^{16} は飽和されているかまたは部分的に不飽和であり、さらに窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1 ~ 4個の同一または相異なるヘテロ原子を含有することもでき、そしてまた($C_1 - C_4$) - アルキルおよびオキソからなる群より選択される1個以上の同一または相異なる置換基により置換されることができる6 ~ 24員の二環または三環式基であり;

R^{21} は水素、($C_1 - C_8$) - アルキル、ヒドロキシ - ($C_1 - C_8$) - アルキル、($C_2 - C_8$) - アルケニル、($C_3 - C_{12}$) - シクロアルキル、($C_3 - C_{12}$) - シクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール、アリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - ($C_1 - C_8$) - アルキルであり、ここで各アルキル基はフッ素によりモノ置換またはポリ置換ができ、そして基 R^{21} はそれらが2回以上生ずる場合には同一または相異なることができ;

R^{22} は($C_1 - C_8$) - アルキル、ヒドロキシ - ($C_1 - C_8$) - アルキル、($C_2 - C_8$) - アルケニル、($C_3 - C_{12}$) - シクロアルキル、($C_3 - C_{12}$) - シクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール、アリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - ($C_1 - C_8$) - アルキルであり、ここで各アルキル基はフッ素によりモノ置換またはポリ置換ができ、そして基 R^{22} はそれらが2回以上生ずる場合には同一または相異なることができ;

R^{28} は $R^{21} -$ 、 $R^{21}N(R^{21}) -$ 、 $R^{21}C(O) -$ 、 $R^{22}O - C(O) -$ 、 $R^{21}N(R^{21}) - C(O) -$ または $R^{21}N(R^{21}) - C(=N(R^{21})) -$ の基のうちの1つであり;

R^{29} は $R^{22} -$ 、 $R^{21}N(R^{21}) -$ 、 $R^{21}C(O) -$ 、 $R^{22}O - C(O) -$ 、 $R^{21}N(R^{21}) - C(O) -$ または $R^{21}N(R^{21}) - C(=N(R^{21})) -$ の基のうちの1つであり;

b、c、dおよびfは互いに独立していて0または1であるが、全て同時に0であることはできない;

e、gおよびhは互いに独立していて0、1、2、3、4、5または6であって、全ての立体異性体およびいすれかの割合のそれら混合物での式Iの化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩[しかし、ここで同時にWが4 - シアノフェニル - $C(R^{13})$ であり、Yがカルボニル基であり、Zが NR^{0a} であり、Bが非置換メチレン基であり、Rが R^a であり、b、cおよびdが1でありそしてe、fおよびgが0である場合にはDは $C(R^{2a})(R^{3a})$ であることはできない。ここで R^{0a} 、 R^a および R^{2a} は互いに独立していて、水素、($C_1 - C_8$) - アルキル、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール、アリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキルまたは($C_3 - C_8$) - シクロアルキルであり、そして R^{3a} は水素、($C_1 - C_8$) - アルキル、場合により置換さ

10

20

30

40

50

れた($C_6 - C_{14}$) - アリール、アリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル、($C_3 - C_8$) - シクロアルキルまたは2 - 、3 - もしくは4 - ピリジルである]である。

【0044】

特に好ましい式Iの化合物は式中、同時に

Wは $R^1 - A - CH = C$ (ここでAはフェニレン基またはメチレンフェニル基である)または $R^1 - A - C(R^{13})$ (ここでAはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、シクロヘキシレン、フェニレン、フェニレンメチル、メチレンフェニル、メチレンフェニルメチルからなる群より選択される2価の基である)であり;

Bはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ビニレン、フェニレン、または置換されたメチレンもしくはエチレンからなる群より選択される2価の基であり;

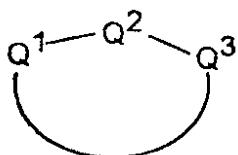
Eは $R^{10}CO$ であり;

Rは水素、($C_1 - C_6$) - アルキルまたはベンジルであり;

R^0 は($C_1 - C_8$) - アルキル、($C_3 - C_8$) - シクロアルキル、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリールまたはアリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキルであり;

R^1 は- $S(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $S(O)_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $O - C(O) - R^{21}$ 、- $O - C(O) - OR^{22}$ 、- $O - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $O - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $O - S(O)_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $O - S(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $N(R^{29}) - C(O) - OR^{22}$ 、- $N(R^{28}) - C(S) - R^{21}$ 、- $N(R^{28}) - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $N(R^{28}) - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $N(R^{28}) - S(O)_2 - R^{22}$ 、- $N(R^{28}) - S(O) - R^{22}$ 、- $N(R^{28}) - S(O)_2 - OR^{21}$ 、- $N(R^{28}) - S(O) - OR^{21}$ 、- $N(R^{28}) - S(O)_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $N(R^{28}) - S(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $C(S) - R^{21}$ 、- $C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ またはシアノの基のうちの1つであるか、または式

【化22】



30

[ここで Q^1 は- $C(R^{21})_2$ - 、= $C(R^{21})$ - 、- $N(R^{28})$ - 、- O - または- S - であり ; Q^2 は- $S(O)$ - または- $S(O)_2$ - であり ; Q^3 は- $C(R^{21})_2$ - 、= $C(R^{21})$ - 、- $N(R^{28})$ - 、- O - 、- S - 、- $C(R^{21})(-)$ - または- $N(-)$ - である]で表される場合により置換された5 ~ 14員の単環または多環式の飽和もしくは不飽和の複素環であり、ここでその複素環は Q^3 を表す基- $C(R^{21})(-)$ - または- $N(-)$ - 中の自由結合を介してまたはいざれか他の所望の環炭素原子を介して基Aに結合され得、ここで複素環が基A中に含まれる環系に結合される場合にはその複素環はさらに基A中の環系に隣接する2個の原子を介して縮合されることができる ;

R^2 は水素または($C_1 - C_8$) - アルキルであり;

R^3 は($C_1 - C_8$) - アルキル、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール、($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル、($C_3 - C_8$) - シクロアルキル、($C_2 - C_8$) - アルケニル、($C_2 - C_8$) - アルキニル、ピリジル、 $R^{11}NH$ 、 R^4CO 、 $COOR^4$ 、 $CONH$ R^4 、 C_5NHR^4 、 $COOR^{15}$ および $CONHR^{15}$ であり ; そして

e、gおよびhは互いに独立していて0、1、2または3である、

全ての立体異性体およびいざれかの割合のそれら混合物での該化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩である。

【0045】

極めて特に好ましい式Iの化合物は、式中Wが $R^1 - A - C(R^{13})$ であり、そして R^{13} が(

40

50

$C_1 - C_6$) - アルキル、アリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキルまたは($C_3 - C_8$) - シクロアルキルである、全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での該化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩である。

一連の特に好ましい式Iの化合物は、式中 R^3 が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール、 $COOR^4$ 、 $R^{11}NH$ または $CONHR^4$ であり、ここで $-NHR^4$ は - アミノ酸、その - アミノ - ($C_2 - C_8$) - アルキルアミド、その($C_1 - C_8$) - アルキルエステル、その($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_4$) - アルキルエステルまたはカルボン酸基が基H e t - COに変換されるその誘導体であって、全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での該化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩である。 - アミノ酸の基 - NHR^{14} は慣習的にはアミノ酸のアミノ基から水素原子を引き抜くことにより得られる。この系で R^3 が $CONHR^4$ の場合には、 - NHR^{14} は - アミノ酸のバリン、リジン、フェニルグリシン、フェニルアラニンまたはトリプトファンの基、またはそれらの($C_1 - C_8$) - アルキルエステル、($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_4$) - アルキルエステルまたはH e t - CO誘導体であるのが特に好ましい。

【0046】

この系でさらに好ましい式Iの化合物は式中、同時に

Wは $R^1 - A - C(R^{13})$ であり；

Yはカルボニル基であり；

Zは $N(R^0)$ であり；

Aはエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、シクロヘキシレン、フェニレン、フェニレンメチル、メチレンフェニルまたはメチレンフェニルメチルであり；Bは非置換または置換されたメチレン基であり；

Dは $C(R^2)(R^3)$ であり；

Eは $R^{10}CO$ であり；

Rは水素または($C_1 - C_4$) - アルキル、特に水素、メチルまたはエチルであり；

R^0 は($C_1 - C_8$) - アルキル、($C_3 - C_8$) - シクロアルキル、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリールまたはアリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキルであり；

R^1 は - $O - C(O) - R^{21}$ 、 - $O - C(O) - OR^{22}$ 、 - $O - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 - $N(R^{29}) - C(O) - OR^{22}$ 、 - $N(R^{28}) - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 - $N(R^{28}) - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ またはシアノの基のうちの1つであり；

R^2 は水素であり；

R^3 は基 $CONHR^4$ であり；

R^4 はヒドロキシカルボニルにより置換されたメチル、および($C_1 - C_4$) - アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群より選択される基、または($C_1 - C_8$) - アルコキシカルボニル好ましくは($C_1 - C_4$) - アルコキシカルボニルにより置換されたメチル、および($C_1 - C_4$) - アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群より選択される基、またはH e t - COおよび、($C_1 - C_4$) - アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群より選択される基により置換されたメチルであり；

R^{10} はヒドロキシルまたは($C_1 - C_8$) - アルコキシ好ましくは($C_1 - C_4$) - アルコキシであり；

R^{13} は($C_1 - C_6$) - アルキル、($C_3 - C_7$) - シクロアルキルまたはベンジル特にメチルであり；

b、cおよびdは1、そしてe、fおよびgは0であり；

hは1または2好ましくは1である。

全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での該化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩である。

【0047】

- NHR^4 が - アミノ酸の($C_1 - C_8$) - アルキルエステルであるか、または R^4 がアルコ

10

20

30

40

50

キシカルボニル基を含有する場合には、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチルまたはtert-ブチルのエステルが好ましい。-NHR⁴が-アミノ酸の(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₄)-アルキルエステルである場合にはベンジルが好ましい。

【0048】

さらに別の系特に好ましい式Iの化合物は式中、同時に

WはR¹-A-CH=C(ここでAはフェニレン基またはメチレンフェニル基である)またはR¹-A-C(R¹³)(ここでAはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペントメチレン、シクロヘキシン、フェニレン、フェニレンメチル、メチレンフェニル、メチレンフェニルメチルからなる群より選択される2価の基である)であり;

Bはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ビニレン、フェニレンまたは置換されたメチレンもしくはエチレンからなる群より選択される2価の基であり; 10

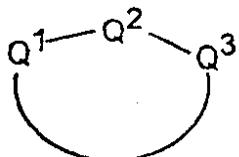
EはR¹⁰COであり;

Rは水素または(C₁-C₆)-アルキルであり;

R⁰は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリールまたはアリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキルであり;

R¹は-S(O)-N(R²¹)-R²⁸、-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸、-O-C(O)-R²¹、-O-C(O)-OR²²、-O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸、-O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸、-O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸、-N(R²⁹)-C(O)-OR²²、-N(R²⁸)-C(S)-R²¹、-N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸、-N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸、-N(R²⁸)-S(O)₂-R²²、-N(R²⁸)-S(O)-R²²、-N(R²⁸)-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸、-N(R²⁸)-S(O)-N(R²¹)-R²⁸、-C(S)-R²¹、-C(S)-N(R²¹)-R²⁸またはシアノの基のうちの1つであるか、または式 20

【化23】



30

[ここでQ¹は-C(R²¹)₂、=C(R²¹)-, -N(R²⁸)-、-O-または-S-であり; Q²は-S(O)-または-S(O)₂-であり; Q³は-C(R²¹)₂、=C(R²¹)-, -N(R²⁸)-、-O-、-S-、-C(R²¹)(-)または-N(-)-である]で表される場合により置換された5~14員の単環または多環式の飽和もしくは不飽和の複素環であり、ここでその複素環はQ³を表す基-C(R²¹)(-)または-N(-)-中の自由結合を介してまたはいずれか他の所望の環炭素原子を介して基Aに結合され得、ここで複素環が基A中に含まれる環系に結合される場合にはその複素環はさらに基A中の環系に隣接する2個の原子を介して縮合できること;

R²は水素または(C₁-C₈)-アルキルであり;

R³はCONHR¹⁵またはCONHR⁴であり、ここでR⁴は非置換または1個以上の(C₆-C₁₄)-アリール基で置換された(C₁-C₈)-アルキル基であり;

R¹⁵はR¹⁶-(C₁-C₆)-アルキルまたはR¹⁶であり、ここでR¹⁶は飽和または部分的に不飽和であり、さらに窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1~4個の同一または相異なるヘテロ原子を含有することができ、そしてまた(C₁-C₄)-アルキルおよびオキソからなる群より選択される1個以上の同一または相異なる置換基により置換されることができる7~12員の架橋された二環または三環式基であり、そして特にR¹⁵はアダマンチル基またはアダマンチルメチル基であり;そして

e、gおよびhは互いに独立していて0、1、2または3であり、b、cおよびdは1である,

40

50

全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での該化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩である。

【0049】

この系のさらに好ましい式Iの化合物は式中、同時に

WはR¹-A-C(R¹³)であり；

Yはカルボニル基であり；

ZはN(R⁰)であり；

Aはエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、シクロヘキシレン、フェニレン、フェニレンメチル、メチレンフェニルまたはメチレンフェニルメチルであり；

Bは非置換または置換されたメチレン基であり；

10

DはC(R²)(R³)であり；

EはR¹⁰COであり；

Rは水素または(C₁-C₄)-アルキル、特に水素、メチルまたはエチルであり；

R⁰は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリールまたはアリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキルであり；

R¹は-O-C(O)-R²¹、-O-C(O)-OR²²、-O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸、-N(R²⁹)-C(O)-OR²²、-N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸、-N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸またはシアノの基のうちの1つであり；

R²は水素であり；

20

R³はCONHR¹⁵またはCONHR⁴であり、ここでR⁴は非置換または1個以上の(C₆-C₁₀)-アリール基で置換された(C₁-C₆)-アルキル基であり；

R¹⁰はヒドロキシルまたは(C₁-C₈)-アルコキシ好ましくは(C₁-C₄)-アルコキシであり；

R¹³は(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはベンジル特にメチルであり；

R¹⁵はアダマンチル基またはアダマンチルメチル基であり；

b、cおよびdは1であり、そしてe、fおよびgは0であり；

hは1または2好ましくは1である、

全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での該化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩である。

30

【0050】

さらに、一連の特に好ましい式Iの化合物は式中、同時に

WはR¹-A-C(R¹³)であり；

Yはカルボニル基であり；

ZはN(R⁰)であり；

Aはエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、シクロヘキシレン、フェニレン、フェニレンメチル、メチレンフェニルまたはメチレンフェニルメチルであり；

Bは非置換または置換されたメチレン基またはエチレン基であり；

DはC(R²)(R³)であり；

40

EはR¹⁰COであり；

Rは水素または(C₁-C₄)-アルキル、特に水素、メチルまたはエチルであり；

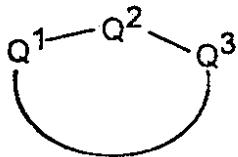
R⁰は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリールまたはアリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキルであり；

R¹は-S(O)-N(R²¹)-R²⁸、-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸、-O-C(O)-R²¹、-O-C(O)-OR²²、-O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸、-O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸、-O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸、-O-S(O)-N(R²¹)-R²⁸、-N(R²⁹)-C(O)-OR²²、-N(R²⁸)-C(S)-R²¹、-N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸、-N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸、-N(R²⁸)-S(O)₂-R²²、-N(R²⁸)-S(O)-R²²、-N(R²⁸)-S(O)-R²²

50

、 - N(R²⁸) - S(O)₂ - OR²¹、 - N(R²⁸) - S(O) - OR²¹、 - N(R²⁸) - S(O)₂ - N(R²¹) - R²⁸、 - N(R²⁸) - S(O) - N(R²¹) - R²⁸、 - C(S) - R²¹、 - C(S) - N(R²¹) - R²⁸またはシアノの基のうちの1つであるか、または式

【化24】



10

[ここでQ¹は-C(R²¹)₂-、=C(R²¹)-、-N(R²⁸)-、-O-または-S-であり；Q²は-S(O)-または-S(O)₂-であり；Q³は-C(R²¹)₂-、=C(R²¹)-、-N(R²⁸)-、-O-、-S-、-C(R²¹)(-)-または-N(-)-である]で表される場合により置換された5~14員の単環または多環式の飽和もしくは不飽和の複素環であり、ここでその複素環はQ³を表す基-C(R²¹)(-)-または-N(-)-中の自由結合を介してまたはいずれか他の所望の環炭素原子を介して基Aに結合され得、ここで複素環が基A中に含まれる環系に結合される場合にはその複素環はさらに基A中の環系に隣接する2個の原子を介して縮合することができ；

R²は水素であり；

20

R³は非置換のフェニルまたはナフチル基、(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ヒドロキカルボニル、(C₁-C₄)-アルコキカルボニル、アミノカルボニル、シアノ、フェニル、フェノキシおよびベンジルオキシからなる群より選択される1、2または3個の同一または相異なる基により置換されたフェニル基またはナフチル基、ピリジル基、(C₁-C₄)-アルキル基、(C₂-C₄)-アルケニル基、(C₂-C₄)-アルキニル基または(C₅-C₆)-シクロアルキル基であり、特にR³は非置換または置換されたフェニル基またはナフチル基であり；

R¹⁰はヒドロキシルまたは(C₁-C₈)-アルコキシ特に(C₁-C₄)-アルコキシであり、好ましくはR¹⁰はヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびイソプロポキシからなる群より選択される基であり；

30

R¹³は(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはベンジル特にメチルであり；

b、cおよびdは1であり、そしてe、fおよびgは0であり；

hは1または2好ましくは1である。

全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での該化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩である。

【0051】

最後に、一連の特に好ましい式Iの化合物は式中、同時に

WはR¹-A-C(R¹³)であり；

40

Yはカルボニル基であり；

ZはN(R⁰)であり；

Aはエチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、シクロヘキシレン、フェニレン、フェニレンメチル、メチレンフェニルまたはメチレンフェニルメチルであり；

Bは非置換または置換されたメチレン基またはエチレン基であり；

DはC(R²)(R³)であり；

EはR¹⁰C Oであり；

Rは水素または(C₁-C₄)-アルキル、特に水素、メチルまたはエチルであり；

R⁰は(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリールまたはアリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(

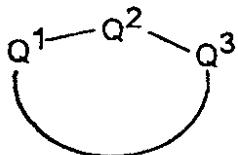
50

$C_1 - C_8$) - アルキルであり；

R^1 は好ましくは - $S(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 - $S(O)_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 - $O - C(O) - R^{21}$ 、 - $O - C(O) - O R^{22}$ 、 - $O - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 - $O - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 - $O - S(O)_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 - $O - S(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 - $N(R^{29}) - C(O) - O R^{22}$ 、 - $N(R^{28}) - C(S) - R^{21}$ 、 - $N(R^{28}) - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 - $N(R^{28}) - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 - $N(R^{28}) - S(O)_2 - R^{22}$ 、 - $N(R^{28}) - S(O) - R^{22}$ 、 - $N(R^{28}) - S(O)_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 - $N(R^{28}) - S(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 - $C(S) - R^{21}$ 、 - $C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ またはシアノの基のうちの 1 つであるか、または式

【化 25】

10



[ここで Q^1 は - $C(R^{21})_2$ - 、 = $C(R^{21})$ - 、 - $N(R^{28})$ - 、 - O - または - S - であり； Q^2 は - $S(O)$ - または - $S(O)_2$ - であり； Q^3 は - $C(R^{21})_2$ - 、 = $C(R^{21})$ - 、 - $N(R^{28})$ - 、 - O - 、 - S - 、 - $C(R^{21})(-)$ - または - $N(-)$ - である] で表される場合により置換された 5 ~ 14 員の単環または多環式の飽和もしくは不飽和の複素環であり、ここでその複素環は Q^3 を表す基 - $C(R^{21})(-)$ - または - $N(-)$ - 中の自由結合を介してまたはいずれか他の所望の環炭素原子を介して基 A に結合され得、ここで複素環が基 A 中に含まれる環系に結合される場合にはその複素環はさらに基 A 中の環系に隣接する 2 個の原子を介して縮合されることが可能；

R^2 は水素であり；

R^3 は $R^{11}NH$ であり；

R^{10} はヒドロキシルまたは $(C_1 - C_8)$ - アルコキシ特に $(C_1 - C_4)$ - アルコキシであり、好ましくは R^{10} はヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびイソプロポキシからなる群より選択される基であり；

R^{13} は $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルまたはベンジル特にメチルであり；

b、c、d および e は 1 であり、そして f および g は 0 であり；

h は 0 である。

全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での該化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩である。

【0052】

この系においてさらに好ましい式 I の化合物は、式中

R^{11} が R^{12a} 、 $R^{12a} - CO$ 、 $R^{12a} - O - CO$ 、 $R^{12b} - CO$ 、 $R^{12b} - CS$ または $R^{12a} - S(O)_2$ 、特に R^{12a} 、 $R^{12a} - CO$ 、 $R^{12a} - O - CO$ 、 $R^{12b} - CO$ または $R^{12a} - S(O)_2$ であり；

R^{12a} が $(C_1 - C_{10})$ - アルキル、 $(C_2 - C_8)$ - アルケニル、 $(C_2 - C_8)$ - アルキニル、 $(C_3 - C_{12})$ - シクロアルキル、 $(C_3 - C_{12})$ - シクロアルキル - $(C_1 - C_8)$ - アルキル、場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリール、アリール基が場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキル、場合により置換されたヘテロアリール、ヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキルまたは基 R^{15} であり；

R^{12b} が $R^{12a} - NH$ である、全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での該化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩である。

【0053】

20

30

40

50

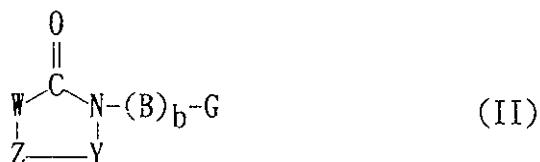
極めて特に好ましい式 I の化合物は式中、基 B を表す置換メチレン基または置換エチレン基が、置換基として (C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₆) - アルケニル、(C₂ - C₆) - アルキニル、(C₃ - C₈) - シクロアルキル特に (C₅ - C₆) - シクロアルキル、(C₃ - C₈) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキル特に (C₅ - C₆) - シクロアルキル - (C₁ - C₄) - アルキル、場合により置換された (C₆ - C₁₀) - アリール、アリール基が場合により置換された (C₆ - C₁₀) - アリール - (C₁ - C₄) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールおよびヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₄) - アルキルからなる群より選択される基を有する、全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩である。さらにおよび特に好ましい式 I の化合物は式中、B が非置換メチレン基または (C₁ - C₈) - アルキル基特に好ましくは (C₁ - C₆) - アルキルで置換されたメチレン基である、全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での該化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩である。

一般に、キラル中心で、例えば D を表すキラル炭素原子および式 I 中の 5 員環の複素環における中心 W で一定の配置を有する式 I の化合物が好ましい。

【0054】

式 I の化合物は例えば式 II

【化26】

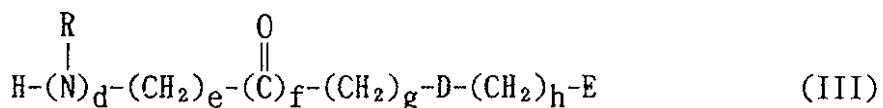


10

20

の化合物と式 III

【化27】



30

[ここで W、Y、Z、B、D、E、R 並びに b、d、e、f、g および h は前述の定義を有し、G はヒドロキシカルボニル、(C₁ - C₆) - アルコキシカルボニル、活性カルボン酸誘導体例えば酸クロリドまたは活性エステル、またはイソシアナートである] の化合物との断片縮合により製造することができる。

【0055】

式 II の化合物と式 III の化合物との縮合に関して、それ自体知られたペプチド化学の結合法 [例えは Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Method of organic chemistry], Volume 15/1 and 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974 , 参照] を使用するのが有利である。これを行うには原則として、縮合中、存在する非反応性アミノ基を可逆性保護基で保護することが必要である。同じことは反応に関与しないカルボキシリ基にも適用され、該基は (C₁ - C₆) - アルキル、ベンジルまたは tert - プチルのエステルとして存在するのが好ましい。生成すべきアミノ基が、ニトロ基またはシアノ基として存在しそして例えば結合後にのみ水素化により生成する場合にはアミノ基保護は不要である。結合後に、存在する保護基は適当な方法で除去される。例えば N O₂ 基 (グアニジノ保護) 、ベンジルオキシカルボニル基およびベンジルエステルは水素化により除去され得る。tert - プチル型の保護基は酸性条件下で除去され、一方 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル基は第 2 級アミンにより除去される。

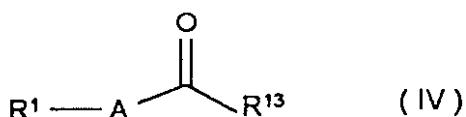
40

50

【0056】

WがR¹-A-C(R¹³)であり、Yがカルボニル基でありそしてZがNR⁰である式IIの化合物は例えば、最初に式IV

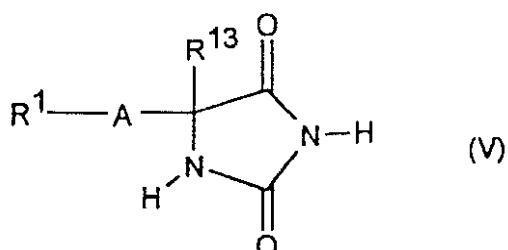
【化28】



10

の化合物をピュフェレル(Bucherer)反応で反応させて式V

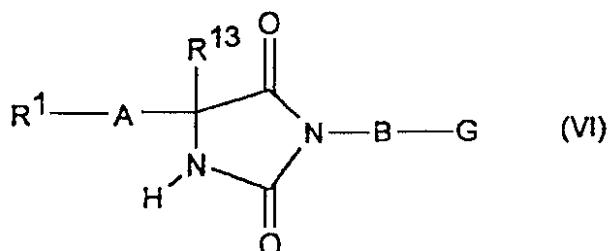
【化29】



20

(ここで式IV中の場合も同じようにR¹、R¹³およびAは前述の定義を有する)の化合物を得ることにより製造することができる(H. T. Bucherer, V. A. Leb, J. Prakt. Chem. 1 41 (1934), 5参照)。次に式Vの化合物をまず例えば、分子中に基-B-G-を導入させるアルキル化試薬で反応させることにより式VI

【化30】



30

(ここでR¹、R¹³、A、BおよびGは前述の定義を有する)の化合物が得られる。式VIの化合物と式R⁰-LG [ここでR⁰は前述の意味を有し、LGは求核的に置換可能な脱離基例えはハロゲン特に塩素または臭素、(C₁-C₄)-アルコキシ、場合により置換されたフェノキシまたは複素環式脱離基例えはイミダゾリルである]の第2試薬との反応から式IIの化合物が得られる。これらの反応は当業者に周知の方法と類似の手法で実施することができる。ここでは式Iの化合物の合成での全工程において個々の場合によるが、副反応または望ましくない反応をもたらす官能基を、当業者に知られたことであるが、その合成問題に適合する保護基戦略を用いることにより一時的に遮断することが適切である場合がある。

40

【0057】

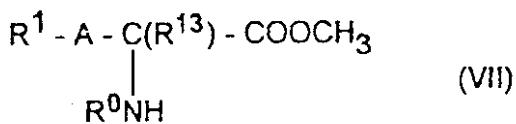
WがR¹-A-C=Cである場合、この構造要素は例えば知られた方法と類似の手法でアルデヒドを基Wに対応する位置にメチレン基を含有する5員環の複素環と縮合することにより導入され得る。

5員環の複素環が、WがR¹-A-C(R¹³)であるジオキソ-またはチオキソ-オキソ-置換イミダゾリジン環である式Iの化合物はまた、以下のようにして得ることができる。

50

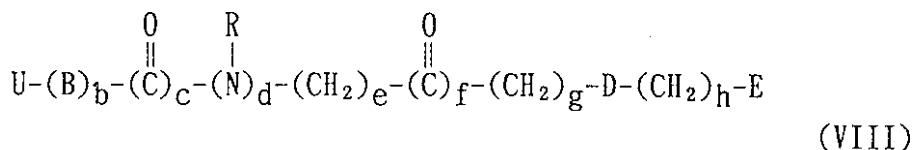
- アミノ酸またはN - 置換された - アミノ酸または好ましくはそれらのエステル例えば式VII

【化31】



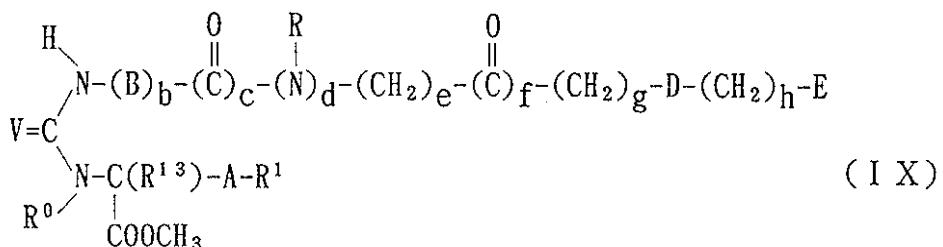
(式中 R^0 、 R^1 、 R^{13} および A は前述の定義を有する) の化合物の例えはメチル、エチル
、tert - ブチルまたはベンジルのエステルと例えれば式VIII

【化32】



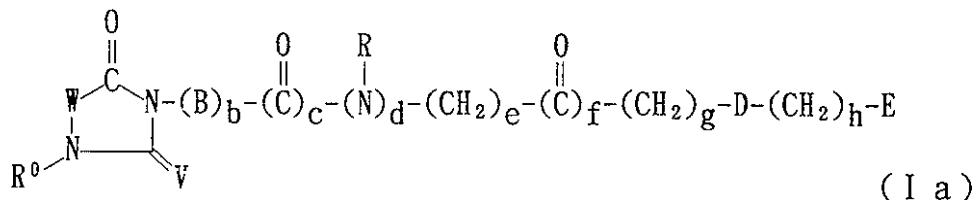
(式中 B 、 D 、 E および R 並びに b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g および h は前述の定義を有し、
 U はイソシアナートまたはイソチオシアナートである) のイソシアナートまたはイソチオシアナートとの反応により例えれば式IX

【化33】



(ここでも前述の各定義が適用され、 V は酸素または硫黄である) の尿素またはチオ尿素誘導体が得られ、それは酸での加熱によりエステル官能基の加水分解とともに環化して式I a

【化34】



[式中 V は酸素または硫黄であり、 W は $R^1 - A - C(R^{13})$ でありそしてその他については前記の意味が適用される] の化合物になる。式I a の化合物への式IXの化合物の環化はまた、不活性溶媒中の塩基による処理例えはジメチルホルムアミドのような非プロトン性溶媒中の水素化ナトリウムでの処理により実施することができる。

【0058】

10

20

30

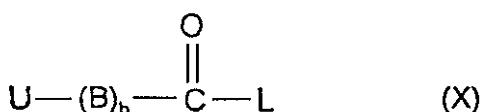
40

50

環化中、グアニジノ基は保護基例えは NO_2 により遮断され得る。アミノ基は保護された形態で、または NO_2 もしくはシアノ官能基として存在することができ、 NO_2 もしくはシアノ官能基は後に還元されてアミノ基になり、またはシアノ基の場合にはさらにホルムアミジノ基に変換され得る。

5員環の複素環がWは $\text{R}^1 - \text{A} - \text{C} (\text{R}^{13})$ でありそしてcは1であるジオキソ - またはチオキソ - オキソ - 置換イミダゾリジン環である式Iの化合物はまた、式VIIの化合物を式X

【化35】

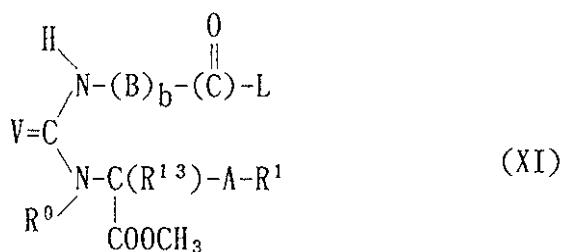


10

[式中B、Uおよびbは式VIIIについて前述した定義を有し、そしてLはアルコキシ基例えは($\text{C}_1 - \text{C}_4$) - アルコキシ基例えはメトキシ、エトキシまたはtert - ブトキシ、($\text{C}_6 - \text{C}_{14}$) - アリールオキシ基例えはフェノキシ、($\text{C}_6 - \text{C}_{14}$) - アリール - ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) - アルコキシ基例えはベンジルオキシである]のイソシアナートまたはイソチオシアナートと反応させることにより得ることができる。この場合、式XI

20

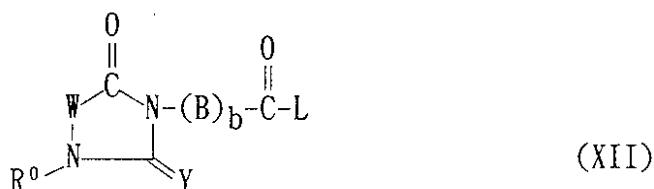
【化36】



30

(式中A、B、V、L、 R^0 、 R^1 、 R^{13} およびbは式IXおよび式Xについて前述した定義を有する)の化合物が得られ、次いでそれを式IXの化合物の環化について前述したように酸または塩基の影響下で環化すると式XII

【化37】



40

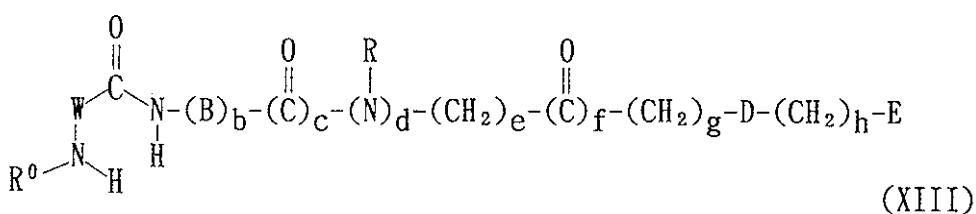
(式中B、L、V、W、 R^0 およびbは式Iaおよび式Xについて前述した定義を有する)の化合物になる。次に式XIIの化合物から、基CO-Lの加水分解によりカルボン酸COOHを得、引き続き式IIおよびIIIの化合物の結合について前述したように式IIIの化合物と結合させることにより式Iaが得られる。ここでもまた、環化中、官能基は保護された形態またはプレカーサの形態で存在することができる。例えはグアニジノ基は NO_2 により遮断することができるし、あるいはアミノ基は保護された形態で存在するか、または後にアミノ基に還元され得るかまたはシアノ基の場合にはさらにホルムアミジノ基に変換され得る NO_2 もしくはシアノ基として存在することができる。

50

【0059】

式Iaの化合物のさらに別の製造方法は例えば式XIII

【化38】



10

[式中WはR¹-A-C(R¹³)であり、その他に関しては前述の定義を適用される]の化合物とホスゲン、チオホスゲンまたは対応する同等物との反応である(S. Goldschmidt and M. Wick, Liebigs Ann. Chem. 575(1952), 217-231 and C. Tropp, Chem. Ber. 61(1928), 1431-1439参照)。

アミノ官能のグアニジノ官能への変換は下記の試薬を用いて実施することができる。

【0060】

1. O - メチルイソ尿素 (S. Weiss and H. Krommer, Chemiker Zeitung 98(1974), 617-618)

2. S - メチルイソチオ尿素 (R.F. Borne, M.L. Forrester and I.W. Waters, J. Med. Chem. 20(1977), 771-776) 20

3. ニトロ - S - メチルイソチオ尿素 (L.S. Hafner and R.E. Evans, J. Org. Chem. 24(1959), 57)

4. ホルムアミジノスルホン酸 (K. Kim, Y.-T. Lin and H.S. Mosher, Tetrah. Lett. 29(1988), 3183-3186)

5. 3,5 -ジメチル - 1 - ピラゾリルホルムアミジニウムナイトレート (F.L. Scott, D. G. O'Donovan and J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75(1953), 4053-4054)

6. N,N - ジ - tert - ブチルオキシカルボニル - S - メチルイソチオ尿素 (R.J. Bergner and J.S. McManis, J. Org. Chem. 52(1987), 1700-1703)

7. N - アルコキシカルボニル - 、 N,N - ジアルコキシカルボニル - 、 N - アルキルカルボニル - および N,N - ジアルキルカルボニル - S - メチルイソチオ尿素 (H. Wool Iweber, H. Koelling, E. Niemers, A. Widdig, P. Andrews, H.-P. Schulz and H. Thomas, Arzneim. Forsch./Drug Res. 34(1984), 531-542)。 30

【0061】

式Iの化合物の製造に関しては文書: WO - A - 95 / 14008、ドイツ特許出願 19515177.1 およびそれに対応する WO - A - 96 / 33976、およびドイツ特許出願 1963552.2 およびそれに対応する特許出願例えばヨーロッパ特許出願 97103712.2 および米国特許出願 08 / 821,253 に包含された分子構造の合成についての詳述が参考により十分ここに組み入れられる。

R¹が - S - R²¹である式Iの化合物の製造の場合、使用する出発物質は式IVにおいて R¹が - S - R²¹である対応する化合物であることができる。R¹が保護された SH 基である式IVの化合物をビュフェレル反応で用いる場合には、保護基の除去後に R¹が - SH である式Iの化合物が得られる。次いでこれらの化合物は基 R²¹の導入により R¹が - S - R²¹ (水素以外の R²¹ の意味を有する) である式Iの化合物に変換されるか、あるいはまた基 R²¹の基 A に結合する原子が硫黄原子である式Iの他の化合物を製造するための中間体として利用され得る。 40

【0062】

R¹が - S(O)₂ - R²¹である式Iの化合物は、例えば文献 (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Vol. E12/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, p.1058ff. 参照) で知られた方法により R¹が - S - R²¹である式 50

Iの化合物を酸化してスルホン、すなわちR¹が-S(O)₂-R²¹である式Iの化合物にすることにより製造することができる。相応じて、R¹が-S-R²¹である式Iの化合物はそれ自体知られた方法(Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol.E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, p.702ff. 参照)により、当業者に周知の適当な反応条件の下で酸化してスルホキシド、すなわちR¹が-S(O)-R²¹である式Iの化合物にすることができる。必要により、スルホキシドまたはスルホンへの酸化において酸化を実施する前に分子中の酸化感受性基を適当な保護基により保護する。

【0063】

R¹が-S(O)₂-OR²¹または-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸である式Iの化合物は、例えばスルホン酸誘導体の製造に関する文献(Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol.E12/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, p.1058ff. 参照)で知られた方法により、R¹が-SHである式Iの化合物を酸化してR¹が-S(O)₂-OHである式Iの化合物にすることにより製造することができる。次いでR¹が-S(O)₂-OR²¹または-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸である式Iの化合物は、これらのスルホン酸から直接的にまたは対応するスルホニルハライドを介してのエステル化またはアミド結合の結合により得られる。

【0064】

R¹が-S(O)₂-OR²¹または-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸である式Iの化合物は、例えばR¹が-SHである式Iの化合物を対応するスルフィド、すなわちR¹が-S-でありそして対イオンが例えばアルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンである塩に変換し、次いで例えばm-クロロ過安息香酸を用いてこれらの塩を酸化してスルフィン酸、すなわちR¹が-S(O)-OHである式Iの化合物にすることにより製造することができる(Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol.E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, p.618ff. 参照)。対応するスルフィン酸エステルおよびスルフィンアミド、すなわちR¹が-S(O)-OR²¹または-S(O)-N(R²¹)-R²⁸である式Iの化合物は、それ自体知られた方法によりスルフィン酸から製造することができる。

必要により、スルホン酸誘導体およびスルフィン酸誘導体を酸化により製造する際にも、酸化を実施する前に分子中の酸化感受性基を適当な保護基により保護する。

【0065】

前記の方法とは別に、R¹が-S(O)-R²²、-S(O)₂-R²²、-S(O)-R²¹、-S(O)₂-R²¹、-S(O)-N(R²¹)-R²⁸または-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸である式Iの化合物の製造に関しては、このようなタイプの化合物の製造に関する文献に記載のその他の方法を一般に用いることもできる(Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Vol. E11/1, 1985, p.618ff. またはVol. E11/2, 1985, p.1055ff. 参照)。

R¹がさらに別の硫黄含有基例えは-N(R²⁸)-C(S)-OR²²、-N(R²⁸)-C(S)-SR²²、-N(R²⁸)-C(S)-R²¹、-N(R²⁸)-S(O)₂-R²²、-N(R²⁸)-S(O)-R²²、-N(R²⁸)-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸、-N(R²⁸)-S(O)-N(R²¹)-R²⁸、-O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸、-O-S(O)₂-OR²¹、-O-S(O)-OR²¹、-O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸、-O-S(O)-N(R²¹)-R²⁸、-O-S(O)₂-R²²、-O-S(O)-R²²、-C(S)-R²¹、-C(S)-N(R²¹)-R²⁸である式Iの化合物は、それ自体知られておりそして文献(Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. E11/1およびE11/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985参照)に記載の方法により、適当なプレカーサから合成することができる。選択した合成法を個々の対象分子に適応させるのは当業者に全く問題がない。このことはまた、R¹が-S-R²¹である式Iの化合物のさらに別の製造方法にも適用される。

【0066】

後者はまたR¹が、R¹の定義で述べたリン含有基の一つ、例えばホスホン酸誘導体またはリン酸誘導体である式Iの化合物の製造にも適用される。これらの化合物は適当なプレカ

10

20

40

50

— サからのこのような化合物の製造に関して文献 (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. E1およびE2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982参照) で知られている方法と類似の方法で合成することができる。

R^1 が - $N(R^{28})$ - $C(O)$ - NH - R^{28} である式Iの化合物は例えば、文献 (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol.VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, P.132参照) で知られている方法と類似の方法により、 R^1 が - NHR^{28} である式Iの化合物を式 $O = C = N - R^{28}$ のイソシアナートと反応させることにより製造することができる。同様にして、 R^1 が - $N(R^{28})$ - $C(S)$ - NH - R^{28} である式Iの化合物は例えば、 R^1 が - NHR^{28} である式Iの対応する化合物を式 $S = C = N - R^{28}$ のイソチオシアナートと反応させることにより製造することができる。一般に、 R^1 が - $N(R^{28})$ - $C(O)$ - $N(R^{21})$ - R^{28} または - $N(R^{28})$ - $C(S)$ - $N(R^{21})$ - R^{28} である式Iの化合物の製造については、尿素またはチオ尿素の製造に関して文献で知られた方法を用いることができる (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol.VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952参照)。 10

【0067】

R^1 が - $N(R^{29})$ - $C(O)$ - OR^{22} である式Iの化合物は例えば、文献 (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol.VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, P.138参照) で知られている方法により、 R^1 が - NHR^{29} である式Iの化合物を式 $C_1 - C(O) - OR^{22}$ のクロロ口炭酸エステルと反応させることにより製造することができる。一般に、 R^1 が - $N(R^{29})$ - $C(O)$ - OR^{22} である式Iの化合物の製造の場合には、文献で知られた他の方法を使用することもできる (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol.VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952参照)。 R^1 が - $N(R^{28})$ - $C(O)$ - SR^{22} である式Iの化合物は類似の方法で製造することができる。 20

【0068】

R^1 が - $O - C(O) - NH - R^{28}$ である式Iの化合物は例えば、文献 (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol.VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, P.141参照) で知られている方法により、 R^1 が - OH である式Iの化合物を式 $O = C = N - R^{28}$ のイソシアナートと反応させることにより製造することができる。同様にして、 R^1 が - $S - C(O) - NH - R^{28}$ である式Iの化合物は例えば、 R^1 が - SH である式Iの化合物を式 $O = C = N - R^{28}$ のイソチオシアナートと反応させることにより製造することができる。同様に式 $S = C = N - R^{28}$ のイソチオシアナートを反応させることができます。一般に、 R^1 が - $O - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ または - $S - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ である式Iの化合物の製造のためには、このような炭酸エステル誘導体の製造に関して文献で知られた方法、例えばカルバモイルハライドとの反応を使用することができる。 30

R^1 が - $O - C(O) - R^{21}$ である式Iの化合物は例えば、それ自体知られておりそして文献 (Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol.VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, P.508ff. 参照) に記載の方法により、 R^1 が - OH である式Iの化合物を例えば反応性カルボン酸誘導体と反応させることにより製造することができる。相応じて、例えば R^1 が - $O - C(O) - OR^{22}$ である式Iの化合物は、適当な炭酸誘導体例えばクロロ口炭酸エステルを用いて R^1 が - OH である式Iの化合物から得ることができる。 40

。

【0069】

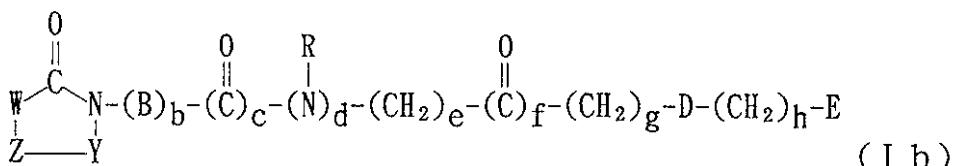
前記詳述に従って、基W、Z、Y、B、R、D、E および b、c、d、e、f、g および h が最初に述べた意味を有する式Iの化合物はまた、他の化合物特に例えば基または官能基の修飾または導入によって式Iの化合物から得ることができるさらに薬学的に活性な化合物を製造するための中間体として用いることができる。

W、Z、Y、B、R、D、E 並びに b、c、d、e、f、g および h が最初に述べた定義を有する式Iの化合物は接着受容体 V L A - 4 のアンタゴニストおよび / または白血球接着阻害剤である。これはある程度は WO - A - 96 / 33976 に既述の化合物にも適用されるが、それらの化合物は本願では請求化合物それ自体の最初に述べた定義によれば除 50

外されており、しかもそれらの化合物についてはWO-A-96/33976には薬理作用も医薬用途も全く記載されていない。薬理作用および用途についての下記の詳細はまた最後に述べた化合物に適用される。最後に述べた化合物の製造に関しては、WO-A-96/33976ないしドイツ特許出願19515177.1が参照され、その内容は本発明開示の1部分である。すなわち、化合物の用途および製剤に関して本発明は一方ではW、Z、Y、B、R、D、E並びにb、c、d、e、f、gおよびhが最初に述べた定義を有する式Iの化合物に関するが、しかし他方ではまた最初に記載の請求化合物によって除外されておりそしてWO-A-96/33976に記載されている化合物にも関する。すなわち下記に記載の用途および製剤に関して、本発明は医薬として使用するための全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれら混合物での式I b

10

【化39】



[式中、

WはR¹-A-C(R¹³)またはR¹-A-C H=Cであり；

20

Yはカルボニル、チオカルボニルまたはメチレン基であり；

Aは(C₁-C₆)-アルキレン、(C₃-C₁₂)-シクロアルキレン、(C₁-C₆)-アルキレン-(C₃-C₁₂)-シクロアルキル、フェニレン、フェニレン-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキレンフェニル、(C₁-C₆)-アルキレンフェニル-(C₁-C₆)-アルキル、フェニレン-(C₂-C₆)-アルケニルからなる群より選択される2価の基であるか、または1もしくは2個の窒素原子を含有することができ、そして(C₁-C₆)-アルキルまたは二重結合の酸素もしくは硫黄によりモノ-またはジ置換され得る5または6員の飽和または不飽和環の2価の基であり；

Bは(C₁-C₆)-アルキレン、(C₂-C₆)-アルケニレン、フェニレン、フェニレン-(C₁-C₃)-アルキル、(C₁-C₃)-アルキレンフェニルからなる群より選択される2価の基であり、ここで2価の(C₁-C₆)-アルキレン基は非置換であるかまたは(C₁-C₈)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、(C₃-C₁₀)-シクロアルキル、(C₃-C₁₀)-シクロアルキル-(C₁-C₆)-アルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₆)-アルキル、場合により置換されたヘテロアリールおよびヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール-(C₁-C₆)-アルキルからなる群より選択される基により置換されることが；

DはC(R²)(R³)、N(R³)またはC H=C(R³)であり；

Eはテトラゾリル、(R⁸O)₂P(O)、HOS(O)₂、R⁹NHS(O)₂またはR¹⁰COであり；

40

Rは水素、(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₁₂)-シクロアルキル、(C₃-C₁₂)-シクロアルキル-(C₁-C₈)-アルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール-(C₁-C₈)-アルキルであり、ここで各アルキル基はフッ素によりモノ-またはポリ置換されることができ；

R⁰は水素、(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₁₂)-シクロアルキル、(C₃-C₁₂)-シクロアルキル-(C₁-C₈)-アルキル、(C₆-C₁₂)-ビシクロアルキル、(C₆-C₁₂)-ビシクロアルキル-(C₁-C₈)-アルキル、(C₆-C₁₂)-トリシクロアルキル、(C₆-C₁₂)-トリシクロアルキル-(C₁-C₈)-アルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)

50

- アリール、アリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリール、ヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル、 CHO 、($C_1 - C_8$) - アルキル - CO 、($C_3 - C_{12}$) - シクロアルキル - CO 、($C_3 - C_{12}$) - シクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル - CO 、($C_6 - C_{12}$) - ビシクロアルキル - CO 、($C_6 - C_{12}$) - ビシクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル - CO 、($C_6 - C_{12}$) - トリシクロアルキル - CO 、($C_6 - C_{12}$) - トリシクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル - CO 、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル - CO 、場合により置換されたヘテロアリール - CO 、ヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル - CO 、($C_1 - C_8$) - アルキル - $S(O)_n$ 、($C_3 - C_{12}$) - シクロアルキル - $S(O)_n$ 、($C_3 - C_{12}$) - シクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル - $S(O)_n$ 、($C_6 - C_{12}$) - ビシクロアルキル - $S(O)_n$ 、($C_6 - C_{12}$) - ビシクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル - $S(O)_n$ 、($C_6 - C_{12}$) - トリシクロアルキル - $S(O)_n$ 、($C_6 - C_{12}$) - トリシクロアルキル - ($C_1 - C_8$) - アルキル - $S(O)_n$ 、場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - $S(O)_n$ 、アリール基が場合により置換された($C_6 - C_{14}$) - アリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル - $S(O)_n$ 、場合により置換されたヘテロアリール - $S(O)_n$ またはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - ($C_1 - C_8$) - アルキル - $S(O)_n$ であり、ここで n は 1 または 2 であり；
 R^1 は - $S - R^{21}$ 、- $S - S - R^{21}$ 、- $S(O) - R^{22}$ 、- $S(O)_2 - R^{22}$ 、- $S - OR^{21}$ 、
 - $S(O) - OR^{21}$ 、- $S(O)_2 - OR^{21}$ 、- $SN(R^{21}) - R^{28}$ 、- $S(O) - N(R^{21}) - R^2$
 8 、- $S(O)_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $S - C(O) - R^{21}$ 、- $S - C(O) - OR^{22}$ 、- $S - C(S) - SR^{22}$ 、
 - $S - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $S - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $O - C(O) - R^{21}$ 、
 - $O - C(S) - R^{21}$ 、- $O - C(O) - OR^{22}$ 、- $O - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、
 - $O - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $O - S(O)_2 - OR^{21}$ 、- $O - S(O) - OR^{21}$ 、
 - $O - S(O)_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $O - S(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $O - S(O)_2 - R^{22}$ 、
 - $O - S(O) - R^{22}$ 、- $O - P(O)(OR^{21})_2$ 、- $O - P(O)(OR^{21})_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、
 - $O - P(O)(N(R^{21}) - R^{28})_2$ 、- $N(R^{29}) - C(O) - OR^{22}$ 、- $N(R^{28}) - C(O) - SR^{22}$ 、
 - $N(R^{28}) - C(S) - OR^{22}$ 、- $N(R^{28}) - C(S) - SR^{22}$ 、- $N(R^{28}) - C(S) - R^{21}$ 、
 - $N(R^{28}) - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $N(R^{28}) - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、
 - $N(R^{28}) - S(O)_2 - R^{22}$ 、- $N(R^{28}) - S(O) - R^{22}$ 、- $N(R^{28}) - S(O)_2 - OR^{21}$ 、
 - $N(R^{28}) - S(O) - OR^{21}$ 、- $N(R^{28}) - S(O)_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $N(R^{28}) - S(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、
 - $N(R^{28}) - S(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $N(R^{28}) - P(O)(OR^{21})_2$ 、- $N(R^{28}) - P(O)(OR^{21}) - R^{28}$ 、
 - $N(R^{28}) - P(O)(N(R^{21}) - R^{28})_2$ 、- $N(R^{28}) - P(O)(OR^{21}) - R^{28}$ 、- $N(R^{28}) - P(O)(R^{22}) - OR^{21}$ 、
 - $N(R^{28}) - P(O)(R^{22}) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $N(R^{28}) - P(O)(R^{22}) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、
 - $P(O)(R^{22}) - OR^{21}$ 、- $P(O)(R^{22}) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $P(O)(R^{22})_2$ 、- $P(O)(R^{22}) - P(O)(N(R^{21}) - R^{28})_2$ 、
 - $P(O)(R^{22}) - P(O)(OR^{21})_2$ 、- $P(O)(OR^{21}) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $P(O)(N(R^{21}) - R^{28})_2$ 、
 - $P(O)(R^{22}) - P(O)(R^{22}) - OR^{21}$ 、- $P(O)(R^{22}) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、- $P(O)(R^{22})_2$ 、
 - $C(S) - R^{21}$ 、- $C(S) - SR^{21}$ 、- $C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、シアノ、ハロゲン、ニトロまたはメチレンジオキシの基のうちの 1 つであるかまたは式

【化 4 0】

[ここで Q^1 は $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり； Q^2 は $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり； Q^3 は $-C(R^{21})_2-$ 、 $=C(R^{21})-$ 、 $-N(R^{28})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(R^{21})(-)-$ または $-N(-)-$ である]で表される場合により置換された5～14員の単環または多環式の飽和もしくは不飽和の複素環であり、ここでその複素環は O^3 を表す基 $-C(R^{21})(-)-$ または $-N(-)-$ 中の自由結合を介して

またはいずれか所望の環炭素原子を介して基 A に結合され得、ここで複素環が基 A 中に含まれる環系に結合される場合にはその複素環はさらに基 A 中の環系に隣接する 2 個の原子を介して縮合されることができ；

R²は水素、(C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキルまたは(C₃ - C₈) - シクロアルキルであり；

R³は水素、(C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、(C₃ - C₈) - シクロアルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₂ - C₈) - アルケニルカルボニル、(C₂ - C₈) - アルキニルカルボニル、ピリジル、R¹¹NH、R⁴CO、COOR⁴、CON(CH₃)R⁴、CONHR⁴、CSNHR⁴、COOR¹⁵、CON(CH₃)R¹⁵またはCONHR¹⁵であり；

R⁴は水素または(C₁ - C₂₈) - アルキル [これは場合により、ヒドロキシル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ - またはジ - ((C₁ - C₁₈) - アルキル) - アミノカルボニル、アミノ - (C₂ - C₁₈) - アルキルアミノカルボニル、アミノ - (C₁ - C₃) - アルキルフェニル - (C₁ - C₃) - アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₁₈) - アルキルカルボニルアミノ - (C₁ - C₃) - アルキルフェニル - (C₁ - C₃) - アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₁₈) - アルキルカルボニルアミノ - (C₂ - C₁₈) - アルキルアミノカルボニル、(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルコキシカルボニル (これはさらにアリール基が置換され得る)、アミノ、メルカプト、(C₁ - C₁₈) - アルコキシ、(C₁ - C₁₈) - アルコキシカルボニル、場合により置換された(C₃ - C₈) - シクロアルキル、HO S(O)₂ - (C₁ - C₃) - アルキル、R⁹NHS(O)₂ - (C₁ - C₃) - アルキル、(R⁸O)₂P(O) - (C₁ - C₃) - アルキル、テトラゾリル - (C₁ - C₃) - アルキル、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチルおよび基 R⁵からなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ - またはポリ置換されることができる]であり；

R⁵は場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、芳香族であるか、部分的にもしくは完全に水素化され、そして窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される 1、2 または 3 個の同一または相異なるヘテロ原子を含有することができる単環または二環の 5 ~ 12 頃複素環式環、基 R⁶または基 R⁶CO - であり、ここでアリール基およびそれとは別に複素環式基は(C₁ - C₁₈) - アルキル、(C₁ - C₁₈) - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびトリフルオロメチルからなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ - またはポリ置換されることができ；

R⁶はR⁷R⁸N、R⁷O または R⁷S またはアミノ酸側鎖、天然または非天然アミノ酸、イミノ酸、場合により N - (C₁ - C₈) - アルキル化されたまたは N - ((C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル化された) アザアミノ酸またはジペプチド基 (これらはまたアリール基が置換されそして / またはペプチド結合が - NH - CH₂ - に減成され得る) およびそれらのエステルおよびアミドであり、ここで水素またはヒドロキシメチルは場合により遊離官能基の代わりに存在することができ、そして / または遊離官能基はペプチド化学で慣用の保護基により保護されることができ；

R⁷は水素、(C₁ - C₁₈) - アルキル、(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、(C₁ - C₁₈) - アルキルカルボニル、(C₁ - C₁₈) - アルコキシカルボニル、(C₆ - C₁₄) - アリールカルボニル、(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキルカルボニルまたは(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₁₈) - アルキルオキシカルボニル [ここでアルキル基は場合によりアミノ基で置換されることができ、そして / またはアリール基は(C₁ - C₈) - アルキル、(C₁ - C₈) - アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびトリフルオロメチルからなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ - またはポリ置換、好ましくはモノ置換されるができる] であるか、または天然もしくは非天然アミノ酸、イミノ酸、場合により N - (C₁ - C₈) - アルキル化されたまたは N - ((C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル化された) アザアミノ酸またはジペプチド基 (これらはまたアリ

10

20

30

40

50

ール基が置換されそして / またはペプチド結合が - N H - C H₂ - に減成され得る) であり ;

R⁸は水素、(C₁ - C₁₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリールまたは(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル (これはまたアリール基が置換され得る) であり ;

R⁹は水素、アミノカルボニル、(C₁ - C₁₈) - アルキルアミノカルボニル、(C₃ - C₈) - シクロアルキルアミノカルボニル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリールアミノカルボニル、(C₁ - C₁₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリールまたは(C₃ - C₈) - シクロアルキルであり ;

R¹⁰はヒドロキシル、(C₁ - C₁₈) - アルコキシ、(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルコキシ (これはまたアリール基が置換され得る) 、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリールオキシ、アミノまたはモノ - もしくはジ - ((C₁ - C₁₈) - アルキル)アミノであり ;

R¹¹は水素、R^{12a}、R^{12a} - CO、H - CO、R^{12a} - O - CO、R^{12b} - CO、R^{12b} - CS、R^{12a} - S(O)₂またはR^{12b} - S(O)₂であり ;

R^{12a}は(C₁ - C₁₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₂ - C₈) - アルキニル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリール、ヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₈) - アルキルまたは基 R¹⁵であり ;

R^{12b}はアミノ、ジ - ((C₁ - C₁₈) - アルキル)アミノまたはR^{12a} - NHであり ;

R¹³は水素、(C₁ - C₆) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、(C₃ - C₈) - シクロアルキルまたは(C₃ - C₈) - シクロアルキル - (C₁ - C₈) - アルキルであり ;

R¹⁵はR¹⁶ - (C₁ - C₆) - アルキルまたはR¹⁶であり ;

R¹⁶は飽和されているかまたは部分的に不飽和であり、さらに窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1、2、3または4個の同一または相異なるヘテロ原子を含有することができ、そしてまた(C₁ - C₄) - アルキルおよびオキソからなる群より選択される1個以上の同一または相異なる置換基により置換することができる6 ~ 24員の二環または三環式基であり ;

R²¹は水素、(C₁ - C₈) - アルキル、ヒドロキシ - (C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₈) - アルキルであり、ここで各アルキル基はフッ素によりモノ置換またはポリ置換ができ、そして基 R²¹はそれらが2回以上生ずる場合には同一または相異なることができ ;

R²²は(C₁ - C₈) - アルキル、ヒドロキシ - (C₁ - C₈) - アルキル、(C₂ - C₈) - アルケニル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル、(C₃ - C₁₂) - シクロアルキル - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール、アリール基が場合により置換された(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₈) - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - (C₁ - C₈) - アルキルであり、ここで各アルキル基はフッ素によりモノ置換またはポリ置換でき、そして基 R²²はそれらが2回以上生ずる場合には同一または相異なることができ ;

R²⁸はR²¹ - 、R²¹N(R²¹) - 、R²¹C(O) - 、R²²O - C(O) - 、R²¹N(R²¹) - C(O) - またはR²¹N(R²¹) - C(=N(R²¹)) - の基のうちの1つであり ;

R²⁹はR²² - 、R²¹N(R²¹) - 、R²¹C(O) - 、R²²O - C(O) - 、R²¹N(R²¹) - C(O) -

10

20

30

40

50

O) - または $R^{21}N(R^{21}) - C (= N(R^{21}))$ - の基のうちの 1 つであり；

H e t は芳香族であるかまたは部分的に不飽和であるかもしくは飽和され、そして酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される 1、2、3 または 4 個の同一または相異なるさらに別の環ヘテロ原子を含有し、そして炭素原子上でおよびさらに別の環窒素原子上で場合により置換されることができる窒素原子 1 個を介して結合された 5 ~ 10 員の単環または多環式複素環の基であり、ここでさらに別の環窒素原子上の置換基としては同一または相異なる基 R^h 、 R^hCO または $R^hO - CO$ が存在することができ、そして R^h は水素、 $(C_1 - C_8)$ - アルキル、 $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル、 $(C_3 - C_8)$ - シクロアルキル - $(C_1 - C_8)$ - アルキル、場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリールまたはアリール基が場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキルであり；

b、c、d および f は互いに独立していて 0 または 1 であるが、全て同時に 0 であることはできない；

e、g および h は互いに独立していて 0、1、2、3、4、5 または 6 である] で表される化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩に関する。

例えばアルキル基、アリール基に関する式 I の化合物についての前記説明の全ては、対応して式 I b の化合物に適用される。本発明では全ての立体異性体も包含される。同様に、前記で明瞭に指摘した全ての好ましい意味および好ましい化合物もまた対応して式 I b の化合物に適用される。すなわち使用および製剤に関して、式 I b の好ましい化合物は例えば式中、

W は $R^1 - A - C(R^{13})$ または $R^1 - A - CH = C$ であり；

Y はカルボニル、チオカルボニルまたはメチレン基であり；

Z は $N(R^0)$ 、酸素、硫黄またはメチレン基であり；

A は $(C_1 - C_6)$ - アルキレン、 $(C_3 - C_{12})$ - シクロアルキレン、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレン - $(C_3 - C_{12})$ - シクロアルキル、フェニレン、フェニレン - $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレンフェニル、 $(C_1 - C_6)$ - アルキレンフェニル - $(C_1 - C_6)$ - アルキル、フェニレン - $(C_2 - C_6)$ - アルケニルからなる群より選択される 2 倍の基であるか、1 もしくは 2 個の窒素原子を含有することができ、そして $(C_1 - C_6)$ - アルキルまたは二重結合の酸素もしくは硫黄によりモノ - またはジ置換され得る 5 または 6 員の飽和または不飽和環の 2 倍の基であるかまたは直接結合であり；

B は $(C_1 - C_6)$ - アルキレン、 $(C_2 - C_6)$ - アルケニレン、フェニレン、フェニレン - $(C_1 - C_3)$ - アルキル、 $(C_1 - C_3)$ - アルキレンフェニルからなる群より選択される 2 倍の基であり；

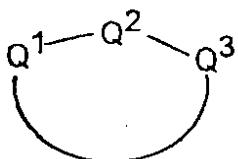
D は $C(R^2)(R^3)$ 、 $N(R^3)$ または $CH = C(R^3)$ であり；

E はテトラゾリル、 $(R^8O)_2P(O)$ 、 $HOS(O)_2$ 、 $R^9NHSS(O)_2$ または $R^{10}CO$ であり；

R および R^0 は互いに独立していて水素、 $(C_1 - C_8)$ - アルキル、 $(C_3 - C_{12})$ - シクロアルキル、 $(C_3 - C_{12})$ - シクロアルキル - $(C_1 - C_8)$ - アルキル、場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリール、アリール基が場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキルであり、ここで各アルキル基はフッ素によりモノ - またはポリ置換することができ；

R^1 は $-S - R^{21}$ 、 $-S - S - R^{21}$ 、 $-S(O) - R^{22}$ 、 $-S(O)_2 - R^{22}$ 、 $-S - OR^{21}$ 、 $-S(O) - OR^{21}$ 、 $-S(O)_2 - OR^{21}$ 、 $-SN(R^{21}) - R^{28}$ 、 $-S(O) - N(R^{21}) - R^8$ 、 $-S(O)_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 $-S - C(O) - R^{21}$ 、 $-S - C(O) - OR^{22}$ 、 $-S - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 $-O - C(O) - R^{21}$ 、 $-O - C(S) - R^{21}$ 、 $-O - C(O) - OR^{22}$ 、 $-O - C(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 $-O - C(S) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 $-O - S(O)_2 - OR^{21}$ 、 $-O - S(O) - OR^{21}$ 、 $-O - S(O)_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 $-O - S(O) - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 $-O - S(O)_2 - R^{22}$ 、 $-O - S(O) - R^{22}$ 、 $-O - P(O)(OR^{21})_2$ 、 $-O - P(O)(OR^{21})_2 - N(R^{21}) - R^{28}$ 、 $-O - P(O)(N(R^{21}) - R^{28})_2$ 、 $-N(R^{29}) - C(O) - OR^{22}$ 、 $-N(R^{28}) - C(O) - OR^{22}$ 、

O) - S R²²、 - N(R²⁸) - C(S) - O R²²、 - N(R²⁸) - C(S) - S R²²、 - N(R²⁸)
 - C(S) - R²¹、 - N(R²⁸) - C(O) - N(R²¹) - R²⁸、 - N(R²⁸) - C(S) - N(R²¹)
 - R²⁸、 - N(R²⁸) - S(O)₂ - R²²、 - N(R²⁸) - S(O) - R²²、 - N(R²⁸) - S(O)₂
 - O R²¹、 - N(R²⁸) - S(O) - O R²¹、 - N(R²⁸) - S(O)₂ - N(R²¹) - R²⁸、 - N(R²⁸)
 - S(O) - N(R²¹) - R²⁸、 - N(R²⁸) - P(O)(O R²¹)₂、 - N(R²⁸) - P(O)(O R²¹)
 - N(R²¹) - R²⁸、 - N(R²⁸) - P(O)(N(R²¹) - R²⁸)₂、 - N(R²⁸) - P(O)(R²²)
 - O R²¹、 - N(R²⁸) - P(O)(R²²) - N(R²¹) - R²⁸、 - N(R²⁸) - P(O)(R²²)₂、
 - P(O)(O R²¹)₂、 - P(O)(O R²¹) - N(R²¹) - R²⁸、 - P(O)(N(R²¹) - R²⁸)₂、
 - P(O)(R²²) - O R²¹、 - P(O)(R²²) - N(R²¹) - R²⁸、 - P(O)(R²²)₂、 - C(S) - R²¹、
 - C(S) - S R²¹、 - C(S) - N(R²¹) - R²⁸、 シアノ、 ハロゲン、 ニトロまたはメチレンジオキシの基のうちの1つであるかまたは式
 【化41】



[ここでQ¹は-C(R²¹)₂-、 =C(R²¹)-、 -N(R²⁸)-、 -O-または-S-であり；Q²は-S(O)-または-S(O)₂-であり；Q³は-C(R²¹)₂-、 =C(R²¹)-、 -N(R²⁸)-、 -O-、 -S-、 -C(R²¹)(-)-または-N(-)-である]で表される場合により置換された5～14員の単環または多環式の飽和もしくは不飽和の複素環であり、ここでその複素環はQ³を表す基-C(R²¹)(-)-または-N(-)-中の自由結合を介してまたはいざれか所望の環炭素原子を介して基Aに結合され得、ここで複素環が基A中に含まれる環系に結合される場合にはその複素環はさらに基A中の環系に隣接する2個の原子を介して縮合されることが可能；

R²は水素、(C₁-C₈)-アルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキルまたは(C₃-C₈)-シクロアルキルであり；

R³は水素、(C₁-C₈)-アルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル、(C₃-C₈)-シクロアルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、(C₂-C₈)-アルケニルカルボニル、(C₂-C₈)-アルキニルカルボニル、ピリジル、R¹¹NH、R⁴CO、COOR⁴、CON(CH₃)R⁴、CONHR⁴、CSNHR⁴、COOR¹⁵、CON(CH₃)R¹⁵またはCONHR¹⁵であり；

R⁴は水素または(C₁-C₂₈)-アルキル[これは場合により、ヒドロキシル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ-またはジ-((C₁-C₁₈)-アルキル)-アミノカルボニル、アミノ-(C₂-C₁₈)-アルキルアミノカルボニル、アミノ-(C₁-C₃)-アルキルフェニル-(C₁-C₃)-アルキルアミノカルボニル、(C₁-C₁₈)-アルキルカルボニルアミノ-(C₁-C₃)-アルキルフェニル-(C₁-C₃)-アルキルアミノカルボニル、(C₁-C₁₈)-アルキルカルボニルアミノ-(C₂-C₁₈)-アルキルアミノカルボニル、(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルコキシカルボニル(これはさらにアリール基が置換され得る)、アミノ、メルカプト、(C₁-C₁₈)-アルコキシ、(C₁-C₁₈)-アルコキシカルボニル、場合により置換された(C₃-C₈)-シクロアルキル、HO S(O)₂-(C₁-C₃)-アルキル、R⁹NHS(O)₂-(C₁-C₃)-アルキル、(R⁸O)₂P(O)-(C₁-C₃)-アルキル、テトラゾリル-(C₁-C₃)-アルキル、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチルおよび基R⁵からなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ-またはポリ置換ができる]であり；

R⁵は場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル、芳香族であるか、部分的にもしくは完

全に水素化され、そして窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1、2または3個の同一または相異なるヘテロ原子を含有することができる単環または二環の5～12員複素環式環、基R⁶または基R⁶CO-であり、ここでアリール基およびそれとは別に複素環式基は(C₁-C₁₈)-アルキル、(C₁-C₁₈)-アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびトリフルオロメチルからなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ-またはポリ置換でき；

R⁶はR⁷R⁸N、R⁷OまたはR⁷Sまたはアミノ酸側鎖、天然または非天然アミノ酸、イミノ酸、場合によりN-(C₁-C₈)-アルキル化されたまたはN-((C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル化された)アザアミノ酸またはジペプチド基(これらはまたアリール基が置換されそして/またはペプチド結合が-NH-CH₂-に減成され得る)およびそれらのエステルおよびアミドであり、ここで水素またはヒドロキシメチルは場合により遊離官能基の代わりに存在することができ、そして/または遊離官能基はペプチド化学で慣用の保護基により保護することができ；

R⁷は水素、(C₁-C₁₈)-アルキル、(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₁₈)-アルキルカルボニル、(C₁-C₁₈)-アルコキシカルボニル、(C₆-C₁₄)-アリールカルボニル、(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキルカルボニルまたは(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₁₈)-アルキルオキシカルボニル[ここでアルキル基は場合によりアミノ基で置換することができ、そして/またはアリール基は(C₁-C₈)-アルキル、(C₁-C₈)-アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノおよびトリフルオロメチルからなる群より選択される同一または相異なる基によりモノ-またはポリ置換、好ましくはモノ置換することができる]であるか、または天然もしくは非天然アミノ酸、イミノ酸、場合によりN-(C₁-C₈)-アルキル化されたまたはN-((C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル化された)アザアミノ酸またはジペプチド基(これらはまたアリール基が置換されそして/またはペプチド結合が-NH-CH₂-に減成され得る)であり；

R⁸は水素、(C₁-C₁₈)-アルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリールまたは(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル(これはまたアリール基が置換され得る)であり；

R⁹は水素、アミノカルボニル、(C₁-C₁₈)-アルキルアミノカルボニル、(C₃-C₈)-シクロアルキルアミノカルボニル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリールアミノカルボニル、(C₁-C₁₈)-アルキル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリールまたは(C₃-C₈)-シクロアルキルであり；

R¹⁰はヒドロキシリル、(C₁-C₁₈)-アルコキシ、(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルコキシ(これはまたアリール基が置換され得る)、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリールオキシ、アミノまたはモノ-もしくはジ-((C₁-C₁₈)-アルキル)アミノであり；

R¹¹は水素、(C₁-C₁₈)-アルキル、R¹²CO、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-S(O)₂、(C₁-C₁₈)-アルキル-S(O)₂、場合によりアリール基が置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキル、R⁹NHS(O)₂または基R¹⁵であり；

R¹²は水素、(C₁-C₁₈)-アルキル、(C₂-C₈)-アルケニル、(C₂-C₈)-アルキニル、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール、(C₁-C₁₈)-アルコキシ、(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルコキシ(これはまたアリール基が置換され得る)、場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリールオキシ、アミノ、モノ-またはジ-((C₁-C₁₈)-アルキル)アミノ、基R¹⁵または基R¹⁵-O-であり；

R¹³は水素、(C₁-C₆)-アルキル、アリール基が場合により置換された(C₆-C₁₄)-アリール-(C₁-C₈)-アルキルまたは(C₃-C₈)-シクロアルキルであり；

R¹⁵はR¹⁶-(C₁-C₆)-アルキルまたはR¹⁶であり；

R¹⁶は飽和または部分的に不飽和であり、さらに窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1～4個の同一または相異なるヘテロ原子を含有することができ、そしてまた(

10

20

30

40

50

$C_1 - C_4$) - アルキルおよびオキソからなる群より選択される 1 個以上の同一または相異なる置換基により置換することができる 6 ~ 24 員の二環または三環式基であり;

R^{21} は水素、 $(C_1 - C_8)$ - アルキル、ヒドロキシ - $(C_1 - C_8)$ - アルキル、 $(C_2 - C_8)$ - アルケニル、 $(C_3 - C_{12})$ - シクロアルキル、 $(C_3 - C_{12})$ - シクロアルキル - $(C_1 - C_8)$ - アルキル、場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリール、アリール基が場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキルであり、ここで各アルキル基はフッ素によりモノ置換またはポリ置換ができ、そして基 R^{21} はそれらが 2 回以上生ずる場合には同一または相異なることができ;

10

R^{22} は $(C_1 - C_8)$ - アルキル、ヒドロキシ - $(C_1 - C_8)$ - アルキル、 $(C_2 - C_8)$ - アルケニル、 $(C_3 - C_{12})$ - シクロアルキル、 $(C_3 - C_{12})$ - シクロアルキル - $(C_1 - C_8)$ - アルキル、場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリール、アリール基が場合により置換された $(C_6 - C_{14})$ - アリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキル、場合により置換されたヘテロアリールまたはヘテロアリール基が場合により置換されたヘテロアリール - $(C_1 - C_8)$ - アルキルであり、ここで各アルキル基はフッ素によりモノ置換またはポリ置換ができ、そして基 R^{22} はそれらが 2 回以上生ずる場合には同一または相異なることができ;

R^{28} は $R^{21} -$ 、 $R^{21}N(R^{21}) -$ 、 $R^{21}C(O) -$ 、 $R^{22}O - C(O) -$ 、 $R^{21}N(R^{21}) - C(O) -$ または $R^{21}N(R^{21}) - C(=N(R^{21})) -$ の基のうちの 1 つであり;

R^{29} は $R^{22} -$ 、 $R^{21}N(R^{21}) -$ 、 $R^{21}C(O) -$ 、 $R^{22}O - C(O) -$ 、 $R^{21}N(R^{21}) - C(O) -$ または $R^{21}N(R^{21}) - C(=N(R^{21})) -$ の基のうちの 1 つであり;

20

b、c、d および f は互いに独立して 0 または 1 であるが、全て同時に 0 であることはできない;

e、g および h は互いに独立して 0、1、2、3、4、5 または 6 である、全ての立体異性体およびいずれかの割合のそれらの混合物での該化合物およびそれらの生理学的に許容し得る塩である。

【0070】

前記定義による式 I b の化合物は、接着受容体 VLA - 4 を阻害しあつそれらは VLA - 4 とそのリガンドとの間の相互作用が一定の役割を果たす細胞 - 細胞および細胞 - マトリックスの相互作用過程を阻害し得る能力を有する。式 I b の化合物の能力は例えば、VLA - 4 受容体を含有する細胞（例えば白血球）の、この受容体のリガンド（例えば VCAM - 1）への結合を測定するアッセイにおいて証明され得る。このための VCAM - 1 はまた有利には遺伝子工学により調製され得る。このようなアッセイの詳細は後述されるとおりである。特に、式 I b の化合物は白血球の接着および移動例えば前記で説明したように VCAM - 1 / VLA - 4 - 接着機能を介して制御される白血球の内皮細胞への接着を阻害することができる。

30

【0071】

すなわち、式 I b の化合物およびそれらの生理学的に許容され得る塩は VLA - 4 とそのリガンドとの間の相互作用に基づくかまたはこの相互作用の阻害により影響され得る疾患の治療および予防に適しており、特にそれらは少なくとも部分的には望ましくない程度の白血球接着および / または白血球移動により惹起されるか、またはそれらに関与する疾患の治療および予防に適しており、そしてその予防、軽減または治療のためには白血球の接着および移動は減少されるべきである。すなわち、それらは例えば非常に種々の原因を有する炎症性症状の場合の抗炎症剤として用いることができる。本発明の式 I b の化合物は、例えばリウマチ様関節炎、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎）、全身性エリテマトーデス、または中枢神経系の炎症性疾患例えば多発性硬化症、または喘息もしくはアレルギー例えば遅発性タイプのアレルギー（IV型アレルギー）、さらにまた心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、糖尿病の各治療または予防、臓器移植に対する損傷予防、種々の悪性腫瘍の腫瘍増殖または腫瘍転移の阻止、マラリア治療、およびまたインテグリン VLA - 4 の遮断および / または白血球活性の作用が予防、軽減または治癒のために適切であると思わ

40

50

れるその他の疾患の治療に使用することができる。式 I b の化合物およびそれらの塩はさらに、細胞 - 細胞または細胞 - マトリックスの相互作用に関する VLA - 4 の遮断または作用に向けられる例えば生体外診断のような診断用および生化学的調査でのツールとして使用され得る。

【 0 0 7 2 】

式 I b の化合物およびそれらの生理学的に許容され得る塩は、本発明により治療または予防用製剤として動物好ましくは哺乳動物および特にヒトに投与することができる。それらはそれ自体で、お互いの混合物として投与されるか、または慣用の製薬上無毒の賦形剤および / または添加剤の外に活性成分としての少なくとも 1 種の式 I b の化合物および / またはその生理学的に許容し得る塩の有効量を含有する経口または非経口用製剤の形態で投与され得る。この製剤は通常、約 0.5 ~ 90 重量 % の治療上活性な式 I b の化合物および / またはそれらの生理学的に許容し得る塩を含有する。

10

【 0 0 7 3 】

本発明は医薬として使用するための式 I b の化合物および / またはそれらの生理学的に許容し得る塩；白血球の接着および / または移動の阻害用または VLA - 4 受容体の阻害用の医薬すなわち白血球接着および / または白血球移動が望ましくない程広範囲である疾患または VLA - 4 依存性接着過程が一定の役割を果たす疾患の治療または予防用医薬の製造、特に炎症阻止用医薬の製造のための該化合物および / または塩の使用；およびまたこのタイプの疾患の治療および予防における式 I b の化合物および / またはそれらの生理学的に許容し得る塩の使用に関する。本発明はさらに慣用の製薬上無毒の賦形剤および / または添加剤の外に少なくとも 1 種の式 I b の化合物および / またはその生理学的に許容し得る塩の有効量を含有する製剤に関する。

20

【 0 0 7 4 】

これらの医薬は例えば丸剤、錠剤、フィルムコーティング錠剤、糖コーティング錠剤、顆粒、ハードないしソフトゼラチンカプセル、溶液、シロップ剤、乳液または懸濁液の形態で経口投与され得る。しかし、投与はまた例えば坐薬の形態で直腸に、または例えば注射液もしくは注入液、マイクロカプセルもしくはロッドの形態で非経口的に、または例えば軟膏もしくはチンキの形態で経皮的に、または例えば点鼻噴霧剤もしくはエーロゾル混合物の形態でその他の経路によっても実施され得る。

30

【 0 0 7 5 】

本発明により用いられる製剤はそれ自体知られた方法で調製される。式 I の化合物および / またはその / それらの生理学的に許容し得る塩の外に製薬的に不活性な無機および / または有機の賦形剤を使用する。丸剤、錠剤、糖コーティング錠剤およびハードゼラチンカプセルの調製には、例えばラクトース、コーンスタークまたはそれらの誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩等を使用することが可能である。ソフトゼラチンカプセルおよび坐薬用の賦形剤は例えば脂肪、ワックス、半固体および液体のポリオール、天然油もしくは硬化油等である。溶液例えば注射液または乳液もしくはシロップの調製用に適当な賦形剤は例えば水、アルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油等である。マイクロカプセル、インプラントまたはロッド用に適当な賦形剤は例えばグリコール酸と乳酸とのコポリマーである。

40

【 0 0 7 6 】

活性化合物および賦形剤の外に、製剤はさらに添加剤例えば充填剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、保存剤、甘味剤、着色剤、香味剤または芳香剤、濃厚剤、希釈剤、緩衝物質、さらに溶剤もしくは溶解剤またはデボ作用を得るために剤並びに浸透圧を変えるための塩、コーティング剤または抗酸化剤を含有することができる。それらはまた 2 種以上の式 I の化合物および / またはそれらの生理学的に許容し得る塩を含有することもできる。少なくとも 1 種の式 I の化合物および / またはその生理学的に許容し得る塩の外に、それらはさらに 1 種以上の他の治療上または予防上活性な物質例えば抗炎症作用を有する物質を含有することができる。

【 0 0 7 7 】

50

投与量は広範囲で変更可能であり、それぞれ個々の場合に個々の条件に適応させるべきである。一般に、有効な結果を得るには経口投与の場合で体重1kg当たり1日の投与量0.01～100mg好ましくは0.1～10mg特に好ましくは0.3～2mgが適当である。静脈投与の場合では体重1kg当たり1日の投与量は一般に0.01～50mg好ましくは0.01～10mgが適当である。この1日の投与量は、特に比較的多量の投与の場合には多数回例えは2、3または4回の部分投与に細分され得る。適切ならば、個々の作用によるが、指示された1日当たりの投与量より多いかまたは少なくすることが必要な場合もある。製剤は通常、1投与当たり式Iの活性化合物および/またはその生理学的に許容し得る塩を0.2～500mg好ましくは1～100mgを含有する。

【0078】

10

【実施例】

生成物は質量スペクトル(MS)および/またはNMRスペクトルにより同定した。例えは酢酸またはトリフルオロ酢酸を含有する溶離剤を用いるクロマトグラフィーにより精製し次いで凍結乾燥した化合物は、その凍結乾燥法によるが、その溶離剤中に含有された酸をまだ部分的に含んでおり、そのため該化合物は使用する酸の塩形態例えは酢酸塩またはトリフルオロ酢酸塩の形態で部分的または完全に得られた。

下記の略記の意味は次のとおりである。

D M F N,N-ジメチルホルムアミド

T H F テトラヒドロフラン

D C C N,N-ジシクロヘキシリカルボジイミド

20

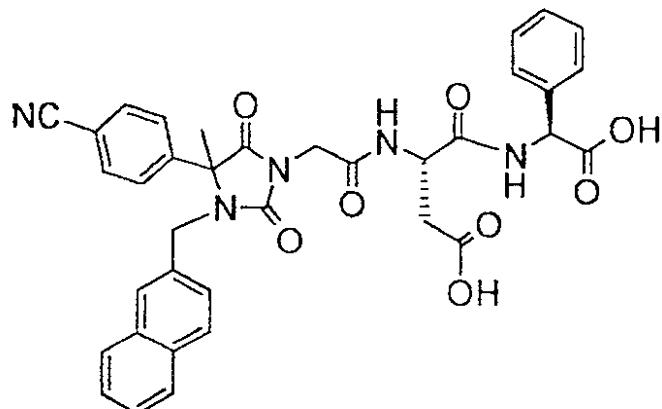
H O B t 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

【0079】

実施例1

((R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-3-(2-ナフチルメチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン

【化42】



30

1a) (R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン

p-アセチルベンゾニトリル20g(138ミリモル)、炭酸アンモニウム115.6g(1.21ミリモル)およびシアン化カリウム11.6g(178ミリモル)をエタノール50%および水50%の混合物600mlに溶解した。混合物を55℃で5時間攪拌し、そして室温で一夜放置した。6N HClを用いて、溶液をpH=6.3に調整し、次に室温で2時間攪拌した。沈殿を吸引濾去し、水で洗浄し、高真空で五酸化りんで乾燥した。収量：22.33g(75%)。

FAB-MS: 216.1 (M+H)⁺

【0080】

40

50

1 b) メチル((R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート

ナトリウム1.068g(46.47ミリモル)を窒素下に無水メタノール110mlに溶解した。透明な溶液を(R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン10g(46.47ミリモル)で処理し、混合物を2時間加熱還流した。ヨウ化カリウム7.75g(46.68ミリモル)を加え、そしてメタノール5ml中のクロロ酢酸メチル4.53ml(51.3ミリモル)の溶液を1時間かけて滴加した。混合物を6時間加熱沸騰させ、室温で一夜放置し、そして濃縮した。油性残渣を塩化メチレン/酢酸エチル(9:1)を用いてシリカゲルでクロマトグラフィー処理した。収量：8.81g(66%)。

FAB-MS: 288 (M+H)⁺

【0081】

1 c) メチル((R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-3-(2-ナフチルメチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート

メチル((R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート5g(17.4ミリモル)をアルゴン下無水DMF20mlに溶解した。鉱油中の水素化ナトリウム分散液920mg(19.14ミリモル)をアルゴン向流中で加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌した。無水DMF10ml中の2-ブロモメチルナフタレン3.85g(19.14ミリモル)の溶液を加えた。混合物を室温で4時間攪拌し、次に室温で一夜放置した。溶液を濃縮した。精製のために、物質を塩化メチレン/酢酸エチル(9.75:0.25)を用いてシリカゲルでクロマトグラフィー処理した。純粋な物質を含むフラクションを濃縮した。収量：油として5.15g(69%)。

FAB-MS: 428.3 (M+H)⁺

【0082】

1 d) ((R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-3-(2-ナフチルメチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)酢酸

メチル((R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-3-(2-ナフチルメチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート1.1g(2.57ミリモル)を6NHC1の20mlとジオキサン10mlとの混合物に溶解した。溶液を70で3時間攪拌し、次に濃縮した。収量：粗製生成物1.2g。

FAB-MS: 414.2 (M+H)⁺

【0083】

1 e) ((R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-3-(2-ナフチルメチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシンジ-t-ブチルエステル

DCCの515mg(2.3ミリモル)を0でDMF25ml中の((R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-3-(2-ナフチルメチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)酢酸(粗製生成物)1.2g、H-Asp(OBu^t)-Phg-OBu^t塩酸塩0.97g(2.34ミリモル)およびHOButの320mg(2.34ミリモル)の溶液に加えた。混合物を0で1時間、そして室温で3時間攪拌した。次に、バッヂを室温で一夜放置し、沈殿を吸引濾去し、そして濾液を濃縮した。精製のために、物質をまず塩化メチレン/メタノール/氷酢酸(95:0.5:0.05)次に塩化メチレン/酢酸エチル(8:2)でシリカゲルでのクロマトグラフィー処理した。収量：油として620mg(34.4%)。

FAB-MS: 774.3 (M+H)⁺

【0084】

1 f) ((R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-3-(2-ナフチルメチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン

10

20

30

40

50

((R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-3-(2-ナフチルメチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシンジ-t-ブチルエステルの250mgをトリクロロ酢酸2.25mlと水0.25mlとの混合物に溶解した。混合物を室温で1時間放置し、そして水流による真空で濃縮した。精製のために、物質を氷酢酸、n-ブタノールおよび水の混合物を用いてSephadex LH-20でクロマトグラフィー処理した。純粋な物質を含むフラクションを濃縮した。残渣を水に溶解し、凍結乾燥し、さらに精製するために塩化メチレン/メタノール/氷酢酸/水(9:1:0.01:0.1)を用いてシリカゲルでクロマトグラフィー処理した。収量: 78mg(36.8%)。

FAB-MS: 662.2 (M+H)⁺

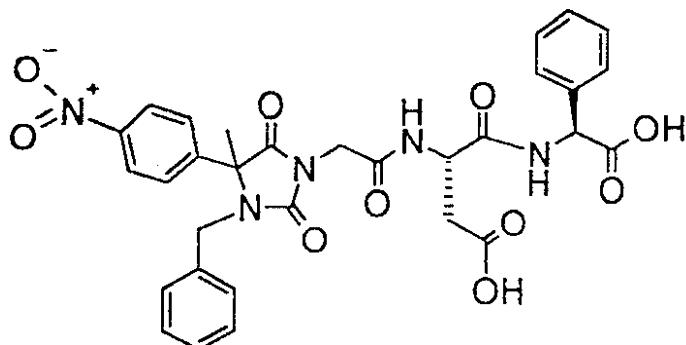
10

【0085】

実施例2

((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン

【化43】



20

2a) ((R,S)-4-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン

エタノール/水(1:1)400ml中の4-ニトロアセトフェノン20g(121ミリモル)、炭酸アンモニウム101.65g(1.06モル)およびシアン化カリウム10.2g(156ミリモル)の混合物を5時間50℃に加熱した。次に、溶液を6N塩酸を用いてpH=6.3に調節し、室温で2時間攪拌した。沈殿を吸引濾去し、水で洗浄し、高真空で五酸化りんで乾燥した。収量:無色固体として27.37g(96%)。

30

【0086】

2b) ((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)酢酸

この化合物は、(R,S)-4-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジンをプロモ酢酸メチルと次に臭化ベンジル(2-プロモメチルナフタレンに代わって)と反応させ、そして6N塩酸でメチルエステルを開裂することにより、実施例1と同様にして製造した。

40

【0087】

2c) ((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン

無水DMF5ml中の((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)酢酸383mg(1ミリモル)、H-Acsp(O^tBu)-Phg-(O^tBu)₂HC1の414mg(1ミリモル)およびHOBTの135mg(1ミリモル)の溶液を0℃でDCCの220mg(1.1ミリモル)で処理した。0℃で60分間次に室温で60分間攪拌した後、沈殿を吸引濾去し、濾液を濃縮し、そして残渣を酢酸エチルに溶解した。濾過後、酢酸エチル溶液を飽和NaHCO₃溶液、K

50

$\text{H}_2\text{SO}_4 / \text{K}_2\text{SO}_4$ 溶液、飽和 NaHCO_3 溶液および水で順次洗浄した。相分離後、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、溶媒を真空で除去し、そして残渣をジクロロメタン / 酢酸エチル (9 : 1) を用いてシリカゲルでクロマトグラフィー処理した。生成物フラクションを濃縮した後、残渣を濃度 90 % のトリフルオロ酢酸 10 ml で処理した。室温で 1 時間後、トリフルオロ酢酸を真空除去し、そしてジクロロメタン / メタノール / 氷酢酸 / 水 (9 : 1 : 0.1 : 0.1) を用いてシリカゲルで、次に水 / ブタノール / 酢酸 (43 : 4.3 : 3.5) を用いて Sephadex LH 20 でクロマトグラフィー処理した。生成物フラクションを凍結乾燥すると、標記化合物 23 mg (4 %) が得られた。

ES (+)-MS : 632 ($\text{M} + \text{H}$)⁺

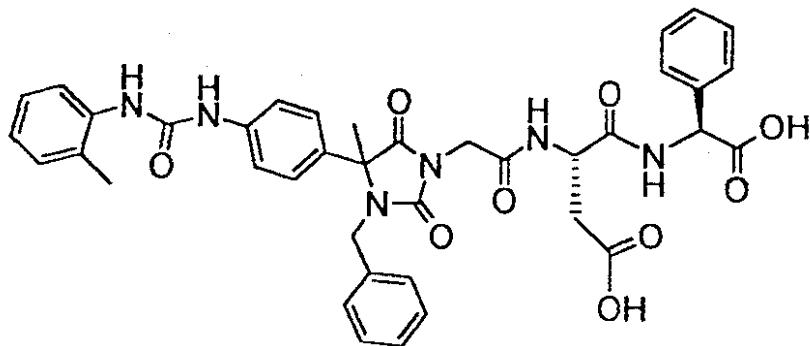
【0088】

10

実施例 3

((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン

【化44】



20

3 a) メチル((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート

実施例 1 と同様にして、この化合物は (R,S)-4-メチル-(4-ニトロフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン (実施例 2 に記載の如く 4-ニトロアセトフェノンから合成) から製造した。

30

3 b) メチル((R,S)-4-(4-アミノフェニル)-3-ベンジル-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート

無水メタノール 280 ml 中のメチル((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-ニトロフェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート 8.92 g (22.45 ミリモル) の溶液を塩化スズ 1.7 g (9.0 ミリモル) および酢酸 3 滴で処理し、50 °C で加熱した。HPLC チェックによって出発物質がもはや検出できなくなった後、反応混合物を真空濃縮し、残渣をメタノールを用いてシリカゲルを通して濾過した。濃縮後、標記化合物 6.39 g (78 %) が得られた。

40

3 c) メチル((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-(3-メチルフェニル)ウレイド)フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート THF 2 ml 中のオルト-トリルイソシアネート 0.91 g (6.8 ミリモル) を THF 20 ml 中のメチル((R,S)-4-(4-アミノフェニル)-3-ベンジル-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート 2.5 g (6.8 ミリモル) の溶液に加えた。5 時間加熱還流した後、反応混合物を一夜室温に放置し、さらにオルト-トリルイソシアネート 0.18 g (1.36 ミリモル) を加え、そして反応混合物を 3 時間加熱還流させた。反応混合物を濃縮し、残渣をヘプタン / 酢酸エチル (1 : 1) を用いる MPLC によりシリカゲルで精製した。生成物フラクションを濃縮すると、標記化合物 1.35 g (40 %) が得られた。

50

3 b) ((R,S)-3-ベンジル-4-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン

((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)酢酸(実施例1と同様にしてメチル((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテートを6N塩酸で開裂することによって製造)をH-Asp(O^tBu)-Phg-(O^tBu)×HCl1と結合させることによって、合成は実施例2と同様に実施した。t-ブチルエステルを90%濃度のトリフルオロ酢酸で開裂した後、粗製生成物をRP-18での調製用HPLCにより精製した。

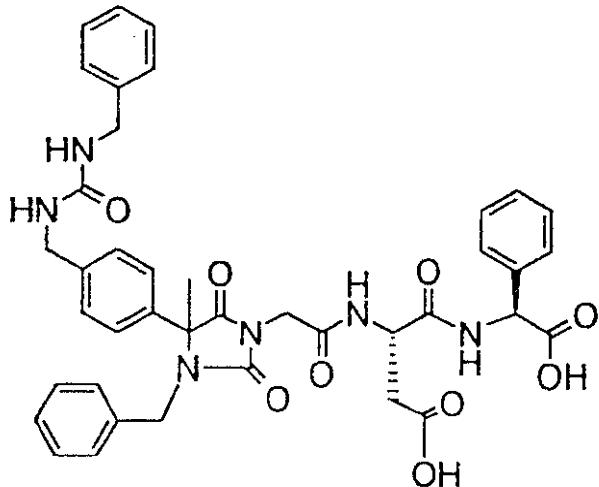
ES(+)-MS: 735 (M+H)⁺。

【0089】

実施例4

((R,S)-3-ベンジル-4-(4-(3-ベンジルウレイドメチル)フェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン

【化45】



4 a) メチル((R,S)-3-ベンジル-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート

メチル((R,S)-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート28.7g(100ミリモル)をアルゴン下に無水DMF160mgに溶解した。NaH5.28g(110ミリモル)を0°で攪拌しながら小量ずつ加えた。混合物を0°で30分間攪拌した。次に、臭化ベンジル13mlをゆっくりと滴加した。混合物を5時間室温で攪拌し、室温で一夜放置した。ほとんど透明な溶液を吸引濾過し、高真空で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、溶液を水で洗浄し、そして水相を酢酸エチルで洗浄した。合した有機相を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。精製のために、粗製生成物をn-ヘプタン/酢酸エチル(1:1)中シリカゲル(70~200μm)でクロマトグラフィー処理した。標記化合物35.7g(94.6%)が油として得られた。

4 b) メチル((R,S)-4-(4-シアノメチル)フェニル)-3-ベンジル-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート

メチル((R,S)-3-ベンジル-4-(4-シアノフェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート(4a)15.2g(40ミリモル)をエタノールと50%濃度の酢酸との混合物(8:2)160mlに溶解し、Pd/炭素3gで処理し、オートクレーブ中3バールのH₂で7時間水素添加した。触媒を吸引濾去し、

10

20

30

40

50

濾液を濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、そしてジクロロメタン、次いでジクロロメタン / メタノール (8 : 2) を用いてシリカゲル ($70 \sim 200 \mu\text{m}$) でクロマトグラフィー処理した。標記化合物 15.3 g (100%) が得られた。

4 c) メチル ((R,S)-3-ベンジル-4-(4-(3-ベンジルウレイドメチル)フェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) アセテート
 メチル ((R,S)-4-(4-(アミノメチル)フェニル)-3-ベンジル-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) アセテート (4 b) 3.80 g (10ミリモル) をアルゴン下に無水ジクロロメタン 20 ml に溶解した。ベンジルイソシアネート 1.85 ml (2 g; 15ミリモル) およびトリエチルアミン 2 滴を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、そして溶液を多少濃縮した。このものを酢酸エチルで稀釈し、5% 濃度クエン酸で 2 回、飽和 NaHCO_3 溶液で 2 回および水 / NaCl 溶液で 1 回洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。標記化合物 5.09 g (98.9%) が油として得られた。
 10 4 d) ((R,S)-3-ベンジル-4-(4-(3-ベンジルウレイドメチル)フェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 酢酸メチル ((R,S)-3-ベンジル-4-(4-(3-ベンジルウレイドメチル)-フェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) アセテート (4 c) 1 g (1.94ミリモル) を濃塩酸 20 ml と共に 5 時間還流させた。次に、混合物を濃縮した。残渣を水と共に磨碎し、冷却し、そして吸引濾去した。標記化合物 700 mg (72%) が得られた。

4 e) ((R,S)-3-ベンジル-4-(4-(3-ベンジルウレイドメチル)フェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) アセチル - L - アスパルチル - L - フェニルグリシンジ - t - プチルエステル
 ((R,S)-3-ベンジル-4-(4-(3-ベンジルウレイドメチル)フェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) 酢酸 (4 d) 500 g (1ミリモル)、 $\text{H-Asp(O}^{\text{t}}\text{Bu)-Phg-(O}^{\text{t}}\text{Bu)} \times \text{HCl}$ 1414.9 mg (1ミリモル) および HOBT 135 mg (1ミリモル) を無水 DMF 10 mg に溶解した。N - エチルモルホリン 0.13 ml (1ミリモル) および DCC 220 mg (1.1ミリモル) を 0° で加えた。混合物を 0° で 1 時間、次に室温で 3 時間攪拌した。このものを室温で一夜放置し、尿素の沈殿を吸引濾去し、濾液を高真空で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和 NaHCO_3 溶液、 $\text{KHSO}_4 / \text{K}_2\text{SO}_4$ 溶液および水 / NaCl 溶液で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮しそして油状残渣を高真空で乾燥した。標記化合物 800 mg (92.9%) が得られた。
 20

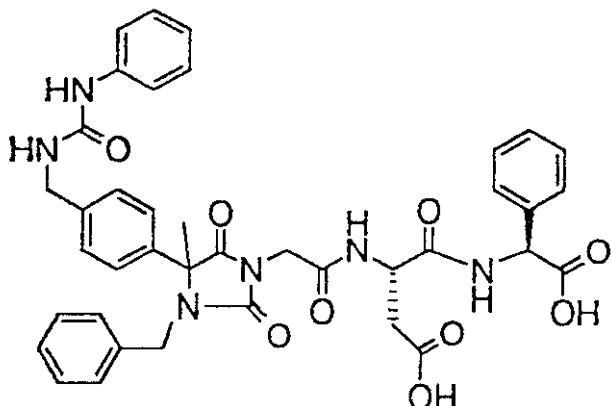
4 f) ((R,S)-3-ベンジル-4-(4-(3-ベンジルウレイドメチル)フェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) アセチル - L - アスパルチル - L - フェニルグリシン
 ((R,S)-3-ベンジル-4-(4-(3-ベンジルウレイドメチル)フェニル)-4-メチル-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) アセチル - L - アスパルチル - L - フェニルグリシンジ - t - プチルエステル (4 e) 800 mg (0.93ミリモル) を 90% 濃度のトリフルオロ酢酸 8 ml に溶解し、室温で 1 時間放置した。次に、混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルと共に磨碎した。粗製生成物をジクロロメタン / メタノール / 酢酸 / 水 (9 : 1 : 0.1 : 0.1) を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製した。標記化合物 527 mg (76%) が得られた。
 30

【0090】

実施例 5

((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-(4-(3-フェニルウレイドメチル)フェニル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル) アセチル - L - アスパルチル - L - フェニルグリシン

【化46】



10

合成は実施例4と同様にして実施した。90%濃度のトリフルオロ酢酸を用いてt-ブチルエステルを開裂した後、粗製生成物をジクロロメタン/メタノール/酢酸/水(9:1:0.1:0.1)を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製した。

ES(+) - MS : 735.2 (M + H)⁺

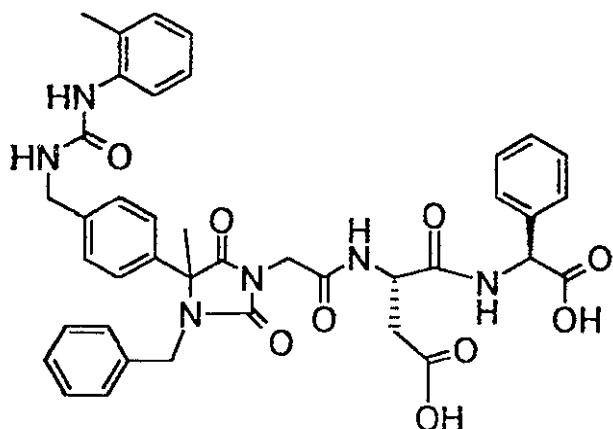
【0091】

実施例6

((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-[4-[(3-(2-メチルフェニル)ウレイドメチル)フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン

20

【化47】



30

合成は実施例4と同様にして実施した。90%濃度のトリフルオロ酢酸を用いてt-ブチルエステルを開裂した後、粗製生成物をジクロロメタン/メタノール/酢酸/水(9:1:0.1:0.1)を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製した。

40

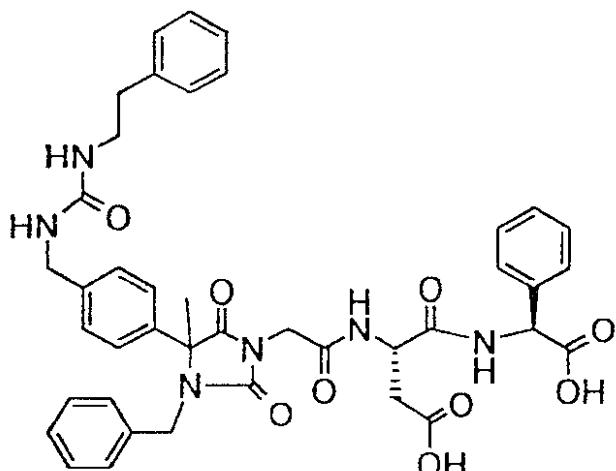
ES(+) - MS : 749.3 (M + H)⁺

【0092】

実施例7

((R,S)-3-ベンジル-4-メチル-4-[4-[(3-(2-フェニルエチル)ウレイドメチル)フェニル]-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル]アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン

【化48】



10

合成は実施例4と同様にして実施した。90%濃度のトリフルオロ酢酸を用いてt-ブチルエステルを開裂した後、粗製生成物をジクロロメタン/メタノール/酢酸/水(9:1:0.1:0.1)を用いてシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製した。

ES(+)-MS: 763.3 (M+H)⁺.

【0093】

20

生物活性の調査

V C A M - 1とV L A - 4との相互作用における式Iの化合物の活性についての試験方法として、この相互作用に特異的なアッセイを使用する。細胞結合成分すなわちV L A - 4 - インテグリンは、白血球グループに属するヒトU937細胞(ATCC CRL 1593)上の表面分子としてそれらの天然形態で提供される。特異的結合成分として、遺伝子工学により調製されそしてヒトV C A M - 1の細胞質外領域およびサブクラスIgG1のヒト免疫グロブリンの定常部からなる組換え体の可溶性融合タンパク質を使用する。

【0094】

30

試験方法

h V C A M - 1(1-3)-IgGへのU937細胞(ATCC CRL 1593)の接着を測定するアッセイ

1. ヒトV C A M - 1(1-3)-IgGおよびヒトCD4-IgGの調製

Dr. Brian Seed, Massachusetts General Hospital, Boston, USA から入手したヒト免疫グロブリンIgG1(ヒンジ、CH2領域およびCH3領域)のH鎖の遺伝子配列と結合する、ヒトV C A M - 1の細胞外領域の発現用遺伝子構築物を用いた。この可溶性融合タンパク質h V C A M - 1(1-3)-IgGはヒトV C A M - 1のアミノ末端細胞外免疫グロブリン様領域3つを含有した(Damle and Aruffo, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 6403)。CD4-IgG(Zettlmeissl et al., DNA and Cell Biology 1990, 9, 347)は負の調節用融合タンパク質として利用した。これらの組換えタンパク質は、標準法(Ausubel et al., Current protocols in molecular biology, John Wiley & Sons, Inc., 1994)によりCOS細胞(ATCC CRL 1651)でのDEAE/デキストラン媒介によるDNAトランスフェクションの後に可溶性タンパク質として発現した。

【0095】

40

2. h V C A M - 1(1-3)-IgGへのU937細胞の接着を測定するアッセイ

2.1 96-ウエルのマイクロタイター試験プレート(Nunc Maxisorb社製)を100μl/ウエルのヤギ抗ヒトIgG抗体溶液(50mM Tris中の10μg/ml、pH9.5)とともに室温で1時間インキュベートした。抗体溶液の除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

2.2 150μl/ウエルの遮断バッファー(PBS中の1%BSA)をプレート上で室温において0.5時間インキュベートした。遮断バッファーの除去後に、PBSで1回

50

洗浄を実施した。

2.3 100 μl / ウエルの、トランスフェクトしたCOS細胞の細胞培養上澄み液をプレート上で室温において1.5時間インキュベートした。それらのCOS細胞を、VCAM-1のN-末端免疫グロブリン様領域3つをコードするプラスミドでトランスフェクトし、ヒトIgG₁(hVCAM-1(1-3)-IgG)のFc部分に結合した。hVCAM-1(1-3)-IgGの含量は約0.5-1 μg/mlである。培養上澄み液の除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

【0096】

2.4 これらのプレートを100 μl / ウエルのFc受容体遮断バッファー(1 mg/mlのIgG、100 mMのNaCl、100 μMのMgCl₂、100 μMのMnCl₂、100 μMのCaCl₂、50 mM HEPES中のBSA 1 mg/ml, pH 7.5)で室温において20分間インキュベートした。Fc受容体遮断バッファーの除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。10

2.5 20 μlの結合バッファー(100 mMのNaCl, 100 μMのMgCl₂, 100 μMのMnCl₂, 100 μMのCaCl₂, 50 mM HEPES中のBSA 1 mg/ml, pH 7.5)を最初に導入し、試験すべき物質を10 μlの結合バッファー中に加え、その混合物を20分間インキュベートした。対照としてVCAM-1に対する抗体(BB1, No. BB16)およびVLA-4に対する抗体(Immunotech, No. 0764)を使用した。

2.6 U937細胞をFc受容体遮断バッファー中で20分間インキュベートし、次いで1 × 10⁶/mlの濃度および100 μl / ウエルの量で、ピペットで取った(最終容量125 μl / ウエル)。20

【0097】

2.7 これらのプレートを停止バッファー(100 mMのNaCl, 100 μMのMgCl₂, 100 μMのMnCl₂, 25 mM Tris中の100 μMのCaCl₂, pH 7.5)中に45°の角度で徐々に浸し、次いで震盪した。この操作を繰り返した。

2.8 50 μl / ウエルの染料液(16.7 μg/mlのヘキスト染料33258, 4%ホルムアルデヒド, PBS中の0.5%Triton X-100)を次にプレート上で15分間インキュベートした。

2.9 これらのプレートを震盪し、停止バッファー(100 mMのNaCl, 100 μMのMgCl₂, 100 μMのMnCl₂, 25 mM Tris中の100 μMのCaCl₂, pH 7.5)中に45°の角度で徐々に浸した。この操作を繰り返した。次いでその液体について、細胞蛍光定量計(Millipore社製)で測定を行った(感度: 5; フィルター: 励起波長: 360 nm, 発光波長: 460 nm)。30

染色したU937細胞により発光された光線の強度が、hVCAM-1(1-3)-IgGに接着しそしてプレート上に残留するU937細胞の数の測定値であり、すなわちこの接着を阻害し得る添加試験物質の能力の測定値である。試験物質の種々の濃度での接着阻害から、50%接着阻害をもたらす濃度IC₅₀を計算した。

【0098】

得られた試験結果は下記のとおりであった。

【表1】

U937/V CAM-1の細胞接着試験
実施例

	I C ₅₀ (μ M)	10
1	30	
2	27.7	
3	2.8	
4	14	10
5	9	
6	6.5	
7	20	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61 P 19/00 (2006.01)	A 61 P 19/00
A 61 P 25/00 (2006.01)	A 61 P 25/00
A 61 P 11/06 (2006.01)	A 61 P 11/06
A 61 P 37/08 (2006.01)	A 61 P 37/08
A 61 P 9/00 (2006.01)	A 61 P 9/00
A 61 P 9/10 (2006.01)	A 61 P 9/10
A 61 P 3/10 (2006.01)	A 61 P 3/10
A 61 P 37/06 (2006.01)	A 61 P 37/06
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 35/00
A 61 P 33/06 (2006.01)	A 61 P 33/06

(72)発明者 フォルクマル・ヴエーナー

ドイツ連邦共和国 9 7 6 5 7 ザントベルク . リンデンシユトラーセ 1

(72)発明者 クリストフ・ヒュルス

ドイツ連邦共和国 5 5 2 6 3 ヴァケルンハイム . ラインブリク 1 9

(72)発明者 デイルク・ザイフゲ

ドイツ連邦共和国 5 5 2 4 6 マインツ - コストハイム . コストハイマーラントシユトラーセ 1 1

審査官 内藤 伸一

(56)参考文献 国際公開第 9 5 / 0 1 4 0 0 8 (WO , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07K 5/078

A61K 38/00

CA(STN)

BIOSIS(STN)

MEDLINE(STN)

REGISTRY(STN)

WPIDS(STN)