

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 2 月 15 日 (15.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/10844 A1(51) 国際特許分類: C07D 239/42, 401/12, 239/12,
239/22, A61K 31/506, A61P 7/02, 9/00区師岡町760 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内
Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05177

(74) 代理人: 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.); 〒100-0005
東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号
協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2000 年 8 月 2 日 (02.08.2000)

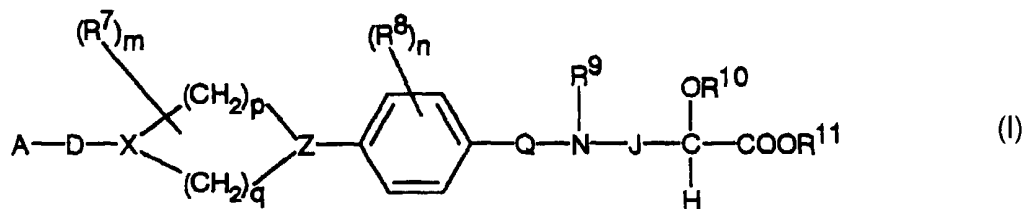
(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/222098 1999 年 8 月 5 日 (05.08.1999) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製
菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒
104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

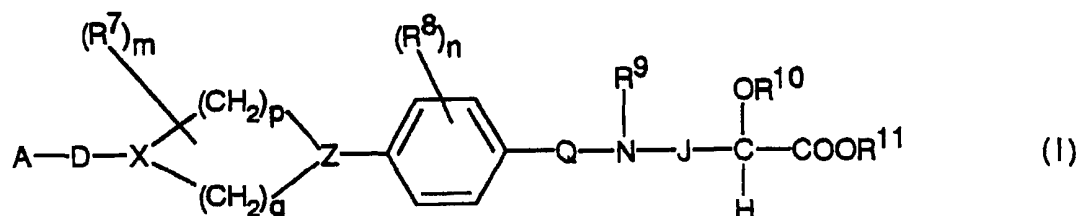
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 味戸慶一 (AJITO,
Keiichi) [JP/JP]. 八幡直和 (YAHATA, Naokazu) [JP/JP].
石川 稔 (ISHIKAWA, Minoru) [JP/JP]. 窪田 大
(KUBOTA, Dai) [JP/JP]. 村上省一 (MURAKAMI,
Shoichi) [JP/JP]. 山本幹夫 (YAMAMOTO, Mikio)
[JP/JP]. 藤島和幸 (FUJISHIMA, Kazuyuki) [JP/JP]. 五
味修一 (GOMI, Shuichi) [JP/JP]. 大内章吉 (OUCHI,
Shokichi) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: ω -AMINO- α -HYDROXYCARBOXYLIC ACID DERIVATIVES HAVING INTEGRIN $\alpha v \beta 3$ ANTAGONISM(54) 発明の名称: インテグリン $\alpha v \beta 3$ 拮抗作用を有する ω -アミノ- α -ヒドロキシカルボン酸誘導体(57) Abstract: Compounds of general formula (I) which are highly soluble in water and have an integrin $\alpha v \beta 3$ antagonism, wherein A represents an optionally substituted 5- to 7-membered heterocyclic group containing 2 nitrogen atoms which may be condensed with other ring(s) or -C(-NR²) (=NR³); D represents a bond, -NR⁴-, -O- or -S-; X and Z represent each CH or N; R⁷ and R⁸ represent each C₁₋₆ alkyl, halogeno, oxygen, etc.; Q represents >C=O, >CHR¹³ or >CHOR¹³; J represents a bond or C₁₋₃ alkylene; R¹ to R⁴, R⁹ to R¹¹ and R¹³ represent each hydrogen, alkyl, etc.; m is an integer of from 0 to 5; n is an integer of from 0 to 4; and p and q are each an integer of from 1 to 3.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、水溶性に優れたインテグリン $\alpha_v \beta_3$ 拮抗作用を有する式 (1) の化合物を提供する。



(式中、Aは二つの窒素原子を含み、さらに他の環と縮合しても良く置換されていても良い飽和または不飽和の5～7員複素環式基、または $-\text{C}(-\text{NR}^2)(=\text{NR}^3)$ を、Dは結合、 $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を、XおよびZはCHまたはNのいずれかを、 R^7 および R^8 は $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、ハロゲン、酸素等を、Qは $>\text{C}=\text{O}$ 、 $>\text{CHR}^{13}$ または $>\text{CHOR}^{13}$ を、Jは結合または炭素数1～3個のアルキレンを、 $\text{R}^1\sim \text{R}^4$ 、 $\text{R}^9\sim \text{R}^{11}$ 及び R^{13} は、水素、アルキル等を、mは0～5の整数を、nは0～4の整数を、pおよびqは1～3の整数を表す。)

明 細 書

インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有する ω -アミノ- α -ヒドロキシカルボン酸誘導体

発明の背景

発明の分野

本発明は、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有する新規な ω -アミノ- α -ヒドロキシカルボン酸誘導体、並びにこれらの少なくとも一種を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

関連技術

生物にとって、生理的な意義と遺伝子発現に関する調節などの観点から、シグナル伝達系は大変重要である。細胞接着に関与し細胞膜を貫通している糖タンパク受容体であるインテグリン類は、創傷治癒や止血、食作用、生体防御、細胞骨格の構築などに関連しているだけではなく、それ自身シグナル伝達分子であることが明らかにされた (Cell, 69, 11, (1992))。それゆえ、インテグリンに関わる有機化学は、薬化学的な観点からは勿論、分子生物学的にも細胞生物学的にも近年にわかに脚光を浴びるようになった。

インテグリンはその立体配座をダイナミックに、かつ複雑に変化させながら様々なリガンドと結合し、細胞内と細胞外の双方向へシグナルを伝達することが解明されつつある (高木淳一ら、第50回日本細胞生物学会、S5-1、1997年)。近年ハーバードメディカルスクールの T. A. Springer は、活性化されたある種のインテグリンが β -プロペラ構造を有し、リガンドとの結合は β -プロペラ上面で行われることを予測した (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 65, 1997)。この仮説の妥当性は我が国の研究者によっても支持され (入江厚ら、第50回日本細胞生物学会、S5-2、1997年)、インテグリンの活性化ならびにリガンドとの結合などに関する分子レベルにおける三次元的な解析が本格的に開始された。

最近 T.A. Springer らは、 β -プロペラドメインに関する仮説を実験的に裏付け、インテグリン α -サブユニットにおける β -プロペラドメインが、インテグ

リン β -サブユニットと重要な相互作用を有していることを提唱した (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 4870, 1998)。

中でもインテグリン $\alpha_v\beta_3$ は多くの種類の細胞外マトリックス、即ちビトロネクチン、フィブリノーゲン、フィブロネクチン、オステオポンチン、トロンプスポンジン、フォンビルブランド因子、およびコラーゲンなど生体機能あるいは疾病の発症などに深く関与するリガンドと結合し複合体を形成することから、創薬の標的として大変興味深い (DN & P, 10, 456, 1997)。実際に $\alpha_v\beta_3$ は、B細胞、マクロファージ、単球、平滑筋、および活性化された内皮細胞などに多く発現している。また $\alpha_v\beta_3$ は休止期の内皮細胞では強く発現しないが、増殖および浸潤の過程において、即ち血管新生、創傷治癒および炎症部位において高度に活性化されていることが知られている。さらに様々な種類の癌細胞において、 $\alpha_v\beta_3$ の発現頻度と癌の浸潤の増加とが相関していることも観察されている。一方米国スクリプス研究所のグループはヒヒのモデルを用いて、中脳動脈を実験的に虚血再灌流した際、微小血管に $\alpha_v\beta_3$ が新たに発現することをコンピュータービデオ映像技術によって明らかにした (Y. Okada et al., Am. J. Pathol., 149, 37, (1996))。

以上述べたように、生体内でインテグリン $\alpha_v\beta_3$ が発現している細胞種と、 $\alpha_v\beta_3$ が活性化される時期ならびに生体防御機構などとの関わりから、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有する分子に、様々な分野への臨床応用が期待されている。実際にインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有する物質を臨床において使用することを指向して、色々な疾病領域において $\alpha_v\beta_3$ 拮抗物質の動物実験に関する結果が報告されている (S. S. Srivatsa 他、第69回米国心臓学会、0231、1996、(デュポンメルク社)、J. F. Gourvest 他、第18回米国骨代謝学会、P228、1996、(ルセルーヘキスト社)、S. B. Rodan 他、同学会、M430、1996、(メルク社)、T. -L. Yue 他、第70回米国心臓学会、3733、1997、(スミスクラインビーチャム社)、A. L. Racanelli 他、同学会、3734、1997、(デュポンメルク社)、M. Friedlander 他、米国 IBC 会議、9月11日、1997、(スクリプス研究所)、W. S. Westlin、米国 IBC 会議、2月23日、1998、(サール社)、M. W. Lark 他、第2回米国骨代謝学会・国際骨代謝学会合同会議、T064、1998、(スミスクラ

インビーチャム社)、R. K. Keenan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 3171, 1998 (スミスクラインビーチャム社)、C. P. Carron et al., Cancer Res., 58, 1930, 1998, (サール社)、W. H. Miller et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 1807, 1999, (スミスクラインビーチャム社))。

インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗物質を化学構造から概観すると、抗体、低分子のペプチドとその類縁物質、および低分子有機化合物に分類される。何れの拮抗物質も、リガンドが結合する際その認識に必須であると考えられているトリペプチドRGD (アルギニン-グリシン-アスパラギン酸)の配列と構造上深い関係がある。低分子のペプチド性拮抗物質には、ヘビの毒液由来のディスインテグリンなどの他に環状ペプチドなどが含まれる。それらのうちの一つGpenGRGDSPCAは、平滑筋の遊走を阻害し、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ をブロックすることによって実際にウサギの血管内膜肥厚を抑制することが報告された(E. T. Choi et al., J. Vasc. Surg., 19, 125, (1994))。またRGDを含む環状ペプチドG4120は、ハムスターの新生血管内膜の生成を阻害した(Circulation, 90, 2203, (1994))。さらに最近、 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有する環状ペプチドが、リウマチ性関節炎の新しい治療薬となる可能性がスクリプス研究所により報告された(C. M. Storgard et al., J. Clin. Invest., 103, 47, (1999))。他方 β -ターンを模倣してデザインされたBTDを含む環状ペプチドは、 $\alpha_v\beta_3$ 受容体に強く結合することも示された(M. Goodman et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 997, (1997))。

ところで着目したアミノ酸配列、ここではRGDを手がかりに低分子有機化合物をデザインしていく方法はいくつか知られている(尾島 巖他、有機合成化学協会誌、52, 413, (1994); 古谷利夫、新タンパク質応用工学、フジテクノシステム)。ペプチド鎖のバックボーンを基本に新しい分子を構築するペプチドミメティックは一般的であるが、アミノ酸側鎖の化学的な構造と空間的な配置に着目した新しいデノボデザインの概念が紹介されたのは90年代に入ってからのものである(R. Hirschman et al., J. Am. Chem. Soc., 115, 12550, (1993))。このアプローチを $\alpha_v\beta_3$ 拮抗物質のデザインと合成に応用する試みも既に開始されている(K. C. Nicolaou et al., Tetrahedron, 53, 8751, (1997))。

$\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有する低分子有機化合物は、現在までに、WO 95/3271

0 (メルク社)、WO 96/37492 (デュボンメルク社)、WO 97/01540 (スミスクラインビーチャム社)、WO 97/08145 (サール社)、WO 97/23451 (メルク社)、WO 97/23480 (デュボンメルク社)、WO 97/24119 (SKB社)、WO 97/26250 (メルク社)、WO 97/33887 (デュボンメルク社)、WO 97/36858 (サール社)、WO 97/36859 (サール社)、WO 97/36860 (サール社)、WO 97/36861 (サール社)、WO 97/36862 (サール社)、WO 97/24336 (スミスクラインビーチャム社)、WO 97/37655 (メルク社)、WO 98/08840 (メルク社)、WO 98/18460 (メルク社)、WO 98/25892 (リリー社)、WO 98/30542 (スミスクラインビーチャム社)、WO 98/31359 (メルク社)、WO 98/35949 (メルク社)、WO 98/43962 (デュボンメルク社)、WO 98/46220 (メルク社)、WO 99/05107 (スミスクラインビーチャム社)、US 5843906 (サール社)、US 5852210 (サール社)、EP 796855 (ヘキスト社)、EP 820988 (ヘキスト社)、EP 820991 (ヘキスト社)、EP 853084 (ヘキスト社)、GB 2326609 (メルク社)、GB 2327672 (メルク社)、R. M. Keenan et al., J. Med. Chem., 40, 2289,(1997)、J. W. Corbett et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 1371,(1997); K. C. Nicolaou et al., Bioorg. Med. Chem., 6, 1185, (1998); R. M. Keenan, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 3165, (1998); A. R. Rockwell et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 937, (1999); R. M. Keenan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 1801, (1999)に開示されている。

しかしながらカルボン酸の α 位に水酸基を有する低分子インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗物質は現在まで報告されていない。

発明の概要

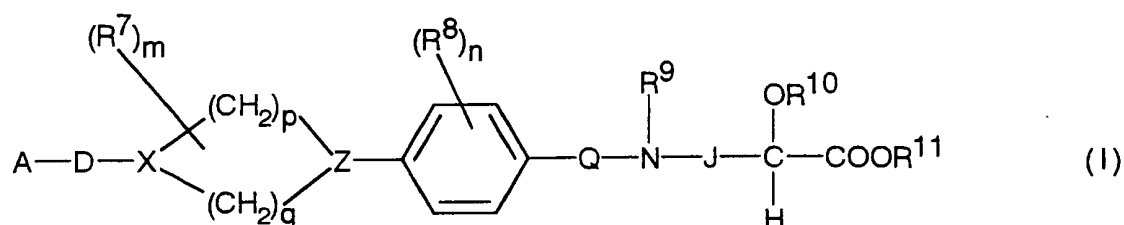
本発明者らは、ある群の誘導体が強いインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有することを見出した。本発明者らは、またある群の誘導体が強いGP IIb/IIIa拮抗作用およびヒト血小板凝集阻害作用を有することを見出した。本発明者らは更に、これらの誘導体が水溶性に優れ、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ と直接関係しない薬理作用がほとんど

ないことを見いだした。

本発明は、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用、GP IIb/IIIa拮抗作用、および／またはヒト血小板凝集阻害作用を有し、かつ水溶性に優れた化合物の提供をその目的とする。

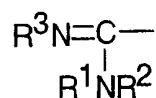
本発明はまた、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ により媒介される疾患、およびGP IIb/IIIa拮抗作用および／または血小板凝集阻害作用が治療上有効である疾患から選択される疾患の治療剤、並びに血小板凝集阻害剤の提供をその目的とする。

本発明による化合物は、式(I)の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。



(上記式中、

Aは、二つの窒素原子を含む飽和または不飽和の5～7員複素環式基（この複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成していてもよく、この複素環式基および二環式基は、C₁₋₆アルキル基、アミノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、またはアラルキル基（このC₁₋₆アルキル基、アミノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基およびアラルキル基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表すか、または下記基：



(上記基中、R¹、R²、およびR³は、同一または異なってもよく、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、アラルキル基、または

ニトリル基を表すか、あるいは R^1 および R^2 が一緒になって基 $-(CH_2)_i-$ (i は4または5を表す) または基 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ を形成していてもよく、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、およびアラルキル基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい)

を表し、

Dは、結合、 $>NR^4$ (R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキル基 (このアルキル基は C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい) を表す)、 $>CR^5R^6$ (R^5 および R^6 はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基 (このアルキル基は C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい) を表す)、 $-O-$ 、または $-S-$ を表し、

XおよびZは、同一または異なってもよく、CHまたはNのいずれかを表し、

R^7 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、水酸基、酸素原子、またはシアノ基を表し、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、

R^8 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、1または2個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、水酸基、酸素原子、またはシアノ基を表し、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、

Qは、 $>C=O$ 、 $>CHR^{13}$ または $>CHOR^{13}$ (R^{13} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す) を表し、

R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、またはアラルキル基を表し、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、およびアラルキル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、

Jは結合または炭素数1～3個のアルキレン基を表し、このアルキレン基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、

R^{10} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アラルキル基、またはアシル基を表し、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アラルキル基、およびアシル基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、

R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアラルキル基を表し、 C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、

mは、0～5の整数を表し、

nは、0～4の整数を表し、

pは、1～3の整数を表し、

qは、1～3の整数を表す。)

本発明による化合物はインテグリン $\alpha_v\beta_3$ により媒介される疾患の治療剤として有用である。

発明の具体的説明

化合物

本明細書において、基または基の一部としての「 C_{1-6} アルキル」および「 C_{1-6} アルコキシ」という語は、基が直鎖状、分枝鎖状、または環状の炭素数1～6、好ましくは1～4、のアルキルおよびアルコキシを意味する。

本明細書において、基または基の一部としての「 C_{2-6} アルケニル」および「C

「 C_{2-6} アルキニル」という語は、基が直鎖状、分枝鎖状、または環状の炭素数2～6、好ましくは2～4、のアルケニルおよびアルキニルを意味する。

C_{1-6} アルキルの例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、シクロペンチル、 n -ヘキシル、シクロヘキシルが挙げられる。

C_{1-6} アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシが挙げられる。

C_{2-6} アルケニルの例としては、アリル基が挙げられる。

C_{2-6} アルキニルの例としては、2-プロピニル基およびエチニル基が挙げられる。

「飽和または不飽和の5～7員炭素環式基」の例としては、フェニル基が挙げられる。

本明細書において、「飽和または不飽和の5～7員複素環」という語は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を一つ以上含む5～7員複素環を意味し、好ましくは一つの窒素原子を含む5～7員複素環、更に好ましくは一つの窒素原子を含む5または6員複素環であることができる。ここで、異種原子とは、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子を意味する。飽和または不飽和の5～7員複素環式基の例としては、ピリミジル基、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジル基、イミダゾリル基、テトラヒドロ-[1, 3]ジアゼピニル基、およびイミダゾリジニル基が挙げられる。

飽和または不飽和の複素環式基は他の飽和または不飽和の複素環と縮合して二環を形成していてもよく、この様な縮合環式基としては、ベンズイミダゾリル基、ナフチル基、アザベンズイミダゾリル基（例えば、イミダゾ[4, 5- b]ピリジル基）が挙げられる。

本明細書において、基または基の一部としての「アラルキル」という語は、飽和または不飽和の5～7員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-6} アルキル、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、を意味する。アラルキル基の例としては、ベンジル基およびフェネチル基が挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

XおよびZの好ましい組み合わせは、XがCHを表し、ZがNを表す場合、およびXおよびZがともにNを表す場合が挙げられる。

Dが結合を表すとき、Xは好ましくはNを表し、より好ましくはXがNを表し、ZがNを表す。

Dが $>NR^4$ を表すとき、Xは好ましくはCHを表し、より好ましくはXがCHを表し、ZがNを表す。

Dが $>CR^5R^6$ を表すとき、Xは好ましくはNを表し、より好ましくはXがNを表し、ZがNを表す。

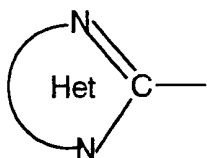
Dが $-O-$ を表すとき、Xは好ましくはCHを表し、より好ましくはXがCHを表し、ZがNを表す。

Dが $-S-$ を表すとき、Xは好ましくはCHを表し、より好ましくはXがCHを表し、ZがNを表す。

Dは、好ましくは、結合または $>NR^4$ を表す。

Aが表す二環性の複素環式基は、好ましくは9または10員複素環式基、更に好ましくは窒素原子を2または3個含有する9または10員複素環式基であることができる。

Aは、好ましくは、下記基を表す。

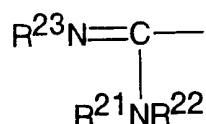


(上記基中、

Hetは二つの窒素原子を含む飽和または不飽和の5～7員複素環式基を表し、この複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成していてもよく、この複素環式基および二環式基は C_{1-6} アルキル基、アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、またはアラルキル基（この C_{1-6} アルキル基、アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびアラルキル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキ

シカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい) により置換されていてもよい)

Aは、更に好ましくは、下記基を表す。



(上記基中、

R^{21} および R^{23} は、同一または異なってもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、またはアラルキル基を表し、

R^{22} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し、あるいは

R^{21} および R^{23} は一緒になって

基- $(\text{CH}_2)_4$ -、

基- $(\text{CH}_2)_3$ -、

基- $\text{CHR}^{24}\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (R^{24} は C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、またはアミノ基を表し、このアルキル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、このアミノ基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、またはアラルキル基により置換されていてもよい)、

基- $\text{CH}_2\text{CHR}^{24}\text{CH}_2$ - (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、

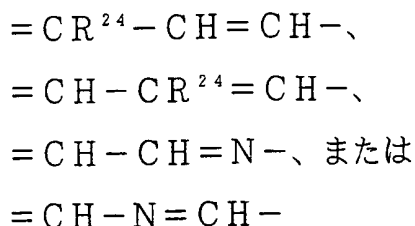
基- CH_2CH_2 -、

基- $\text{CHR}^{24}\text{CH}_2$ - (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、

基- $\text{CR}^{25}=\text{CR}^{26}$ - (R^{25} および R^{26} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表すか、あるいは R^{25} および R^{26} は一緒になって- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、- $\text{CR}^{24}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、- $\text{CH}=\text{CR}^{24}-\text{CH}=\text{CH}-$ (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、- $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または- $\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ を形成してもよい)を形成していてもよく、あるいは

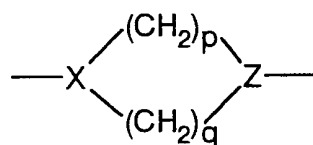
R^{21} および R^{23} は一緒になって、

= $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、



を形成し、かつ R^{22} は R^{21} とそれが結合する窒素原子との間の単結合を表しているもよい)

式(I)の化合物中、下記部分の1以上の水素原子は R^7 により置換されていてもよい。



$m=0$ のとき、 R^7 は存在しない。 $m=1$ のとき、上記部分の1つの水素原子が R^7 により置換されている。 m が2以上のとき、上記部分の2以上の水素原子が R^7 により置換されているが、置換基は同一でも異なってもよい。 R^7 が酸素原子であるときには、 R^7 と上記部分との間の結合は二重結合を表す。 m は好ましくは0~2の整数である。

式(I)の化合物中、フェニレン部分の1以上の水素原子は R^8 により置換されていてもよい。

$n=0$ のとき、 R^8 は存在しない。 $n=1$ のとき、フェニレン部分の1つの水素原子が R^8 により置換されている。 n が2以上のとき、フェニレン部分の2以上の水素原子が R^8 により置換されているが、置換基は同一でも異なってもよい。 n は好ましくは0~2の整数である。

Qは、好ましくは、 $>\text{C}=\text{O}$ または $>\text{CH}_2$ を表す。

Jは、好ましくは置換されていてもよいメチレン鎖またはエチレン鎖を表す。

R^9 は、好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、プロピル、シクロプロピルメチル）、またはアラルキル基（好ましくは、ベンジルまたはフェネチル）を表す。

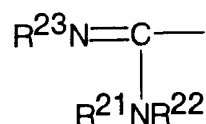
R^{10} は、好ましくは水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアシル基を表し、 C_{1-6} アルキル基およびアシル基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アル

コキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい。

R^{11} は、好ましくは水素原子、非置換 C_{1-6} アルキル基、または非置換アラルキル基を表す。

式(I)の化合物の好ましい化合物としては、

Aが下記基：



(上記基中、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、上記で定義された意味と同様である)を表し、

Dが結合または $>NR^4$ を表し、

XがNまたはCHを表し、

ZがNを表し、

Qが $>C=O$ または $>CH_2$ を表し、

mおよびnが、それぞれ、0または1の整数を表し、

R^7 が、置換されていても良い C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、または酸素原子であり、

R^8 が、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を表し、

R^9 が、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、

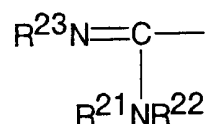
Jが置換されていてもよいメチレン鎖またはエチレン鎖を表し、

R^{10} が、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよいアラルキル基、または置換されていてもよいアシル基を表し、

R^{11} が、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、

pおよびqが、それぞれ、1または2を表す
化合物が挙げられる。

式(I)の化合物の好ましい化合物としてはまた、
Aが下記基：



(上記基中

R^{21} と R^{23} が共に水素原子であるか、あるいは R^{21} と R^{23} が一緒になって
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CHR}^{24}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、
 $-\text{CH}_2\text{CHR}^{24}\text{CH}_2-$ (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、
 $-\text{CHR}^{24}\text{CH}_2-$ (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、または
 $-\text{CR}^{25}=\text{CR}^{26}-$ (R^{25} および R^{26} がともに水素原子を表すか、あるいは一
緒になって $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または
 $\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ を形成する)

を表わし、

R^{22} は水素原子または置換されてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、

ただし、 R^{21} および R^{23} が一緒になって $=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $=\text{CR}^{24}-\text{C}$
 $\text{H}=\text{CH}-$ 、 $=\text{CH}-\text{CR}^{24}=\text{CH}-$ 、 $=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ 、または $=\text{CH}-\text{N}$
 $=\text{CH}-$ を形成するときは R^{22} は結合を表す)

を表し、

Dが、結合または $>\text{NR}^4$ を表し、

XがCHまたはNを表し、

ZがNを表し、

mおよびnが、それぞれ、0または1であり、

R^7 が C_{1-6} アルキル基であり、

R⁸がハロゲン原子であり、

Qが>C=Oであり、

R⁹が水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されていてもよいC₃₋₆アルケニル基、または置換されていてもよいアラルキル基であり、

Jが置換されていてもよいメチレン鎖またはエチレン鎖であり、

R¹⁰が水素原子、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、置換されてもよいC₃₋₆アルケニル基、置換されてもよいアラルキル基、または置換されてもよいアシル基であり、

R¹¹が水素原子、置換されてもよいC₁₋₆アルキル基、または置換されてもよいアラルキル基であり、

pおよびqが、それぞれ、1または2を表す
化合物が挙げられる。

式(I)の化合物のうち特に好ましい化合物は下記の通りである：

(2S)-ヒドロキシ-3-[4-{4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル、

(2S)-ヒドロキシ-3-[4-{4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸、

(2S)-ヒドロキシ-3-[4-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル、

(2S)-t-ブトキシ-3-[4-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル、

(2S)-ヒドロキシ-3-[4-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸、

(2S)-ヒドロキシ-3-[4-{4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸、

(2S)-アセトキシ-3-[4-{4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸、

(2S)- α -ブトキシ-4-[4-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]酪酸 α -ブチルエステル、

(2S)-ヒドロキシ-4-[4-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]酪酸、

(2S)-ヒドロキシ-4-[4-{4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]酪酸、

3-[3-フルオロ-4-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]-(2S)-ヒドロキシプロピオン酸 ベンズヒドリルエステル、

(2S)- α -ブトキシ-3-[3-フルオロ-4-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 α -ブチルエステル、

3-[3-フルオロ-4-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]-(2S)-ヒドロキシプロピオン酸、および

3-[3-フルオロ-4-{4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]-(2S)-ヒドロキシプロピオン酸。

本発明による化合物は、その薬理学的に許容される塩とすることができる。そのような塩としては非毒性塩が挙げられるが、好ましい塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、ピリジン塩、トリエチルアミン塩のような有機アルカリ塩などを挙げることができる。

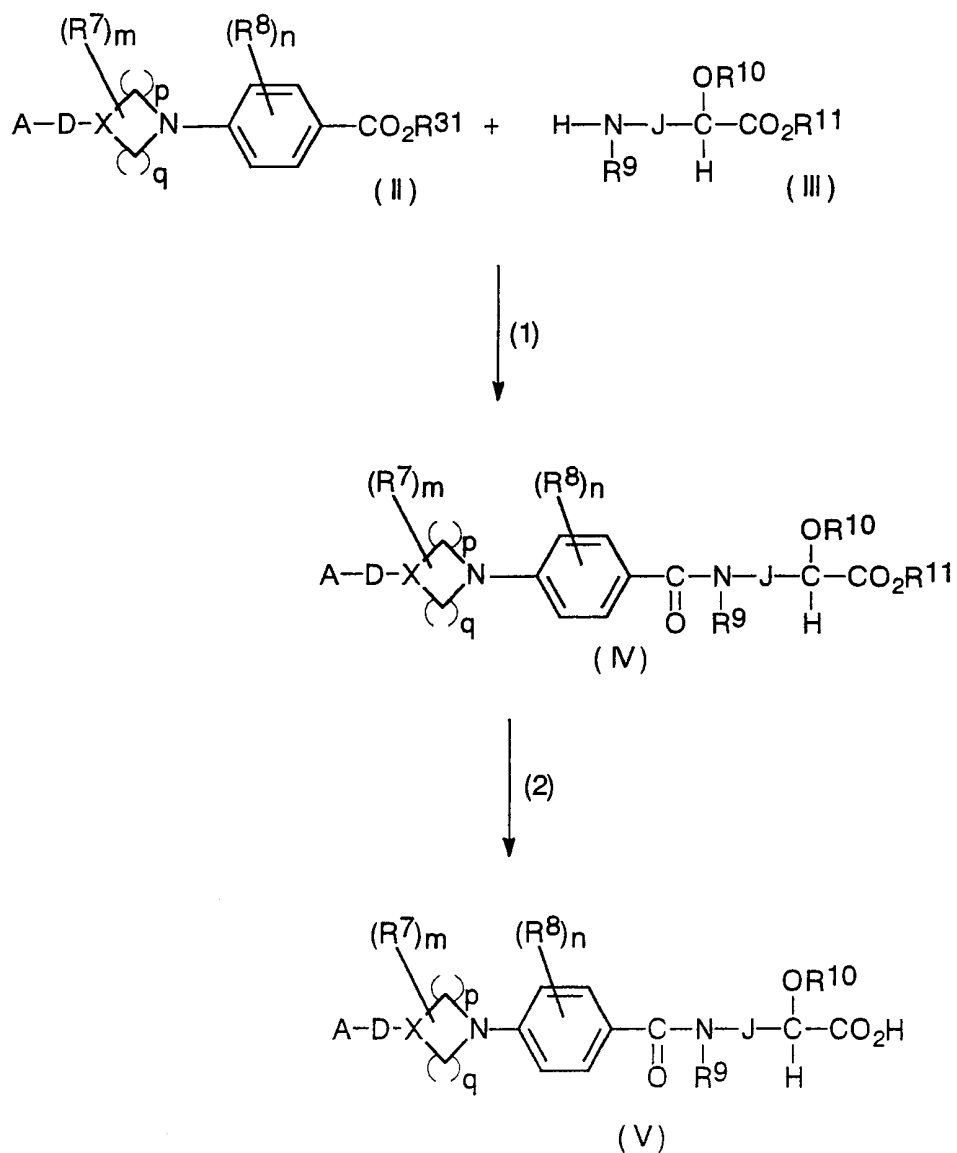
また、本発明による化合物はその溶媒和物（例えば、水和物、メタノール和物やエタノール和物等のアルコール和物、テトラヒドロフラン等のエーテル和物）とす

ることができる。

化合物の製造

本発明による化合物は、スキーム 1 に従って製造できる。スキーム中、A、D、X、J、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、m、n、p、およびqは前記で定義した内容と同義である。

スキーム 1



式 (II) のカルボン酸エステル (R³¹はC₁₋₆アルキルまたはアラルキルを表す) を加水分解してR³¹が水素原子である式 (II) の化合物を得、次いで式(III)の化合物とアミド結合させることにより、式 (IV) の化合物を製造できる。具体

的には、常法によりアルカリ加水分解されて得られた R^{31} が水素原子である式 (II) の化合物の遊離のカルボキシル基に、式 (III) のアミンを脱水縮合により反応させることにより、式 (IV) の化合物を製造できる (工程 1)。

脱水縮合反応においては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、あるいは 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩のような縮合剤を単独で、またはこれら縮合剤と、N-ヒドロキシサクシニミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどを組み合わせて用いることができる。またベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリ (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファートを塩基の存在下単独で用いることができる。これらの試薬を組み合わせることにより、所望とする脱水縮合反応を効率的に進行させることができる。収率の最適化を図るためには、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩またはその遊離塩基を 1~3 当量、並びに 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを 1~2 当量組み合わせて用いるか、あるいはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリ (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファートを 1~2 当量用いることが好ましい。

脱水縮合反応における反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、塩化メチレンが挙げられる。ジメチルホルムアミドおよびジメチルホルムアミドと塩化メチレンの混合溶媒が好ましい。反応は 0~80℃の範囲で実施でき、好ましくは 0~50℃である。

脱水縮合反応においては、収率を向上させるために、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの三級アミンを有機塩基として添加することができる。N-メチルモルホリンあるいはジイソプロピルエチルアミンを 2~5 当量加えることが好ましい。

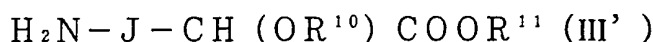
これらの有機塩基を添加しなくとも反応は進行する。その収率の観点から、有機塩基を添加するのが好ましい。

式 (IV) の化合物のうち A が置換されていてもよいピリミジン環である化合物は、必要に応じて相当するテトラヒドロピリミジンへと還元することが可能である。

フェニレン部分に結合している $>C=O$ が $>CH_2$ である式 (IV) の化合物は、

式 (II) のカルボン酸エステル (R^{31} は C_{1-6} アルキルまたはアラルキルを表す) を還元してアルデヒド基に変換し、得られたアルデヒド体を式 (III) のアミンと還元的に反応させることにより製造できる。反応は、WO 99/52872 の実施例 46 の製造例に従って実施できる。

当該還元的アミノ化反応によって得られる式 (IV) の化合物のうち、 R^9 が水素原子以外の基である化合物は、ここに示した方法以外の反応工程によっても製造できる。即ち上記のアルデヒド体に、



(式中、 R^{10} 、 R^{11} 、および J は式 (I) において定義した意味と同様である) のアミンを還元的に反応させて、 R^9 が水素原子である式 (V) の化合物を製造できる。しかる後に、更に還元的なアミノ化反応に付し、 R^9 にアルキル基、アルケニル基、またはアラルキル基を導入することが可能である。 R^9 に位置するアルキル基、アルケニル基、またはアラルキル基の導入は、必ずしもスキームにおける式 (I V) の化合物に対してのみなされるわけではない。即ち R^9 に位置するアルキル基、アルケニル基、またはアラルキル基の導入は、スキームにおける式 (V) の化合物に対してなされてもよい。反応は WO 99/52872 の実施例 49 の製造例に従って実施できる。

また本反応においては、アミンのカルボン酸エステル部に相当する $-COOR^{11}$ の R^{11} は、水素原子でもよい。

工程 1 で用いられる式 (III) のアミンは、通常 1 ないし 2 段階で、市場において入手可能な公知の物質から合成できる。即ち、 ω -アミノ- α -ヒドロキシカルボン酸を適切な反応条件、例えば硫酸の存在下、イソブテンで処理することにより、相当するカルボン酸エステルを得ることができる。また必要であれば水酸基の保護を行ってもよい。具体的には、 ω -アミノ- α -ヒドロキシカルボン酸として、3-アミノ-(2S)-ヒドロキシプロピオン酸 (L-イソセリン) あるいは 4-アミノ-(2S)-ヒドロキシ酪酸 (AHBA) などを用いることができる。

カルボキシル基の保護基としては、低級アルキルエステル、アラルキルエステルなどが挙げられ、例えば、エチルエステル、*t*-ブチルエステル、およびベン

ズヒドリルエステルなどを用いることができる。

3-アミノ- (2 S) -ヒドロキシプロピオン酸あるいは4-アミノ- (2 S) -ヒドロキシ酪酸を α -ブチルエステル化する場合であって、水酸基の一部が α -ブチル (エーテル) 化されることがあるが、工程1の縮合反応においては、 α 位の水酸基は保護されていても、保護されていなくともよい。

3-アミノ- (2 S) -ヒドロキシプロピオン酸あるいは4-アミノ- (2 S) -ヒドロキシ酪酸を α -ブチルエステル化する際は、既存の方法 (例えばWO 95/32710) をそのまま応用するときは、反応溶媒、攪拌効率、酸触媒の種類と量などを調整することで、 α -ブチルエステル化の収率を高めることができる。

また、3-アミノ- (2 S) -ヒドロキシプロピオン酸あるいは4-アミノ- (2 S) -ヒドロキシ酪酸のベンズヒドリルエステル化は、収率的に問題なく進行する。この場合、アミノ基を酸性塩、例えば p -トルエンスルホン酸塩に変換しておくことで収率は改善される。反応溶媒は特に限定されない。反応試薬としては好ましくはジフェニルジアゾメタンを用いることができる。

製造された3-アミノ- (2 S) -ヒドロキシプロピオン酸あるいは4-アミノ- (2 S) -ヒドロキシ酪酸のエステル誘導体、およびその水酸基の保護体のうち、 R^9 が水素原子である化合物は、そのまま工程1の縮合反応に用いることもできるが、アミノ基をさらに修飾してから当該縮合反応に用いてもよい。 ω -アミノ基の化学修飾としては例えばアルキル化などが挙げられる。アルキル化はWO 99/38849やWO 99/52872に記載の方法に従って行うことができる。

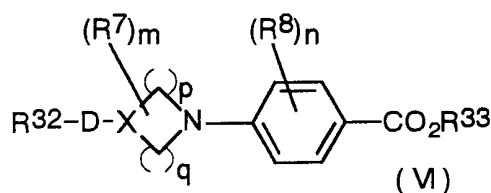
工程2において、式(IV)の化合物のカルボン酸エステル部分($-COOR^{11}$)を必要に応じて遊離のカルボキシル基へと変換し、式(V)の化合物を製造することができる。

式(IV)の化合物のカルボン酸エステル部分は、公知の方法によって、例えばアルカリ加水分解、酸加水分解、あるいは酸分解等によって、目的とする遊離のカルボキシル基へと変換することができる。また当該脱エステル化反応は、新規な方法によって達成されてもよく、その方法を制限または限定するものではない。

式 (IV) の化合物は、それ自身経口投与が可能なインテグリン $\alpha_v\beta_3$ アンタゴニストおよび／または GP IIb/IIIa アンタゴニストである。従って、カルボン酸エステルから遊離のカルボキシル基への当該変換工程は、必ずしも必要ではない。

さらに、式 (V) の化合物のうち A が置換されていてもよいピリミジン環である化合物に関しては、必要に応じて相当するテトラヒドロピリミジンへと還元することができる。還元は慣用方法に従って行うことができる。例えば、パラジウム炭素、ルテニウム炭素、ロジウム炭素、酸化パラジウム、酸化白金、酸化ルテニウム、酸化白金ロジウム錯体、酸化アルミニウムロジウム錯体、ラネーニッケル、パラジウム黒などを触媒に用いた接触還元を行ってもよく、液体アンモニア中で、金属ナトリウムあるいは金属リチウムなどを反応させてもよい。好ましくは酸性溶媒中、例えば塩酸酸性の酢酸中、パラジウム炭素の存在下に、水素を常圧であるいは加圧して反応させればよい。

スキーム 1 中の D が $>NR^4$ である式 (II) の化合物は、式 (VI) の化合物：



(上記式中、D は $>NR^4$ を表し、 R^{32} はアミノ基の保護基を表し、 R^{33} は C_{1-6} アルキルまたはアラルキルを表し、X、 R^7 、 R^8 、p、q は前記で定義した内容と同様である)

の遊離の一級アミンに、基 A を導入することにより製造できる。式 (VI) の化合物と基 A との間の N-C 結合は、式 (VI) の化合物を、修飾あるいは置換されていてもよい 2-ブロモピリミジン、修飾されたあるいは置換された 2-クロロベンゾイミダゾール、または 2-メチルチオ-2-イミダゾリンなどの試薬と、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ピリジン、またはメタノールなどの反応溶媒（好ましくは、ジメチルホルムアミド）の存在下、50～170℃、好ましくは、60～140℃、の温度範囲において反応せさることにより、形成させることができる。

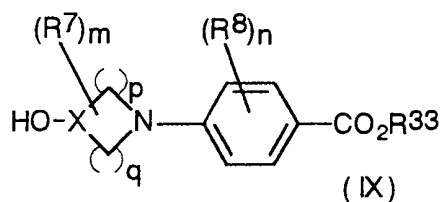
本工程に用いることの出来る試薬はここに列挙されたものに限定されるものでは

なく、結果として、2個の窒素原子と結合した炭素原子がピペリジン誘導体の炭素原子に結合した一級アミンの窒素原子と単結合を形成すればよい。また基質の種類および反応条件を最適化することによって、0価のパラジウム、ホスフィンリガンド、塩基を反応させてN-C結合を形成させることもできる。また、Tetrahedron 51(2), 353, 1995に記載された方法によってもN-C結合を形成させることができる。反応は、例えば、WO 99/52872の中間体26、27、29、39の製造例に従って実施できる。

収率向上の観点からジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基を酸捕捉剤として添加することが好ましい。ジイソプロピルエチルアミンを2~10当量加えることが好ましい。

また、必要に応じて、式(VI)の化合物の一級のアミノ基に対して通常の、または還元的なN-アルキル化の後基Aを導入するか、あるいは基Aを導入した後二級のアミノ基に対してN-アルキル化を行うことによって、R⁴に置換基が導入された式(II)の化合物を製造することもできる。反応はWO 99/52872の中間体30の製造例に従って実施できる。

式(VI)の化合物は、式(IX)の化合物：



(上記式中、X、R⁷、R⁸、R³³、p、qは前記で定義した内容と同様である)とフタリイミドとをアゾ化合物とともに、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドのような反応溶媒（好ましくは、テトラヒドロフラン）中、トリアルキルホスフィン（好ましくはトリブチルホスフィン）の存在下、-40~100℃（好ましくは-10~40℃）の温度下において反応させ、その後フタロイル基を除去することによって製造できる。アゾ化合物としては、1,1'-(アゾジカルボニル)-ジピペリジン、アゾジカルボン酸ジエチル、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)が挙げられ、好ましくは、1,

1' - (アゾジカルボニル) - ジピペリジンである。

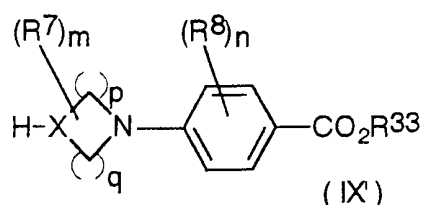
式 (VI) の化合物はまた、式 (IX) の化合物の水酸基を、脱離基、例えば、メタンスルホニルオキシ基などのスルホルニルオキシ基あるいは臭素原子などのハロゲン原子、に変換し、次いでアジ化ナトリウムを作用させるか、あるいはアジ化水素酸をアゾ化合物と共に作用させてアジド基へと変換し、その後アジド基を還元することにより製造できる。反応は、例えば、WO 99/52872 の中間体 35、36、41、42、43、47、48、49、58 の製造例に従って実施できる。

スキーム 1 中の D が $>CR^5R^6$ である式 (II) の化合物は、例えば、2 - (クロロメチル) ベンゾイミダゾールと 4 - (ピペラジン - 1 - イル) 安息香酸 エチルエステルとを、ジメチルスルホキシド中、炭酸カリウム存在下、室温にて反応させることにより製造できる。この反応は WO 99/52872 の実施例 89 および 90 の製造例に従って実施できる。

スキーム 1 中の D が -O- である式 (II) の化合物は、式 (IX) の化合物の水酸基に対してアルキルスルホニル基を有する塩基性原子団、すなわち基 A に相当する化合物、を反応させることにより製造できる。この反応は、例えば、特開平 5 - 97818 号や EP 468766 A1 に記載の条件に従って実施できる。

スキーム 1 中の D が -S- である式 (II) の化合物は、式 (IX) の化合物の水酸基をハロゲン化し、このハロゲン原子に対して -SH 基を有する塩基性原子団、すなわち基 A に相当する化合物、を反応させることにより製造できる。ハロゲン原子と -SH 基との反応は、例えば、Res.Lab., Kohjin Co., Ltd., Japan Chem. Pharm. Bull. (1977), 25(10), 2624-37 に記載の条件に従って実施できる。

スキーム 1 中の D が結合である式 (II) の化合物は、式 (IX') の化合物：



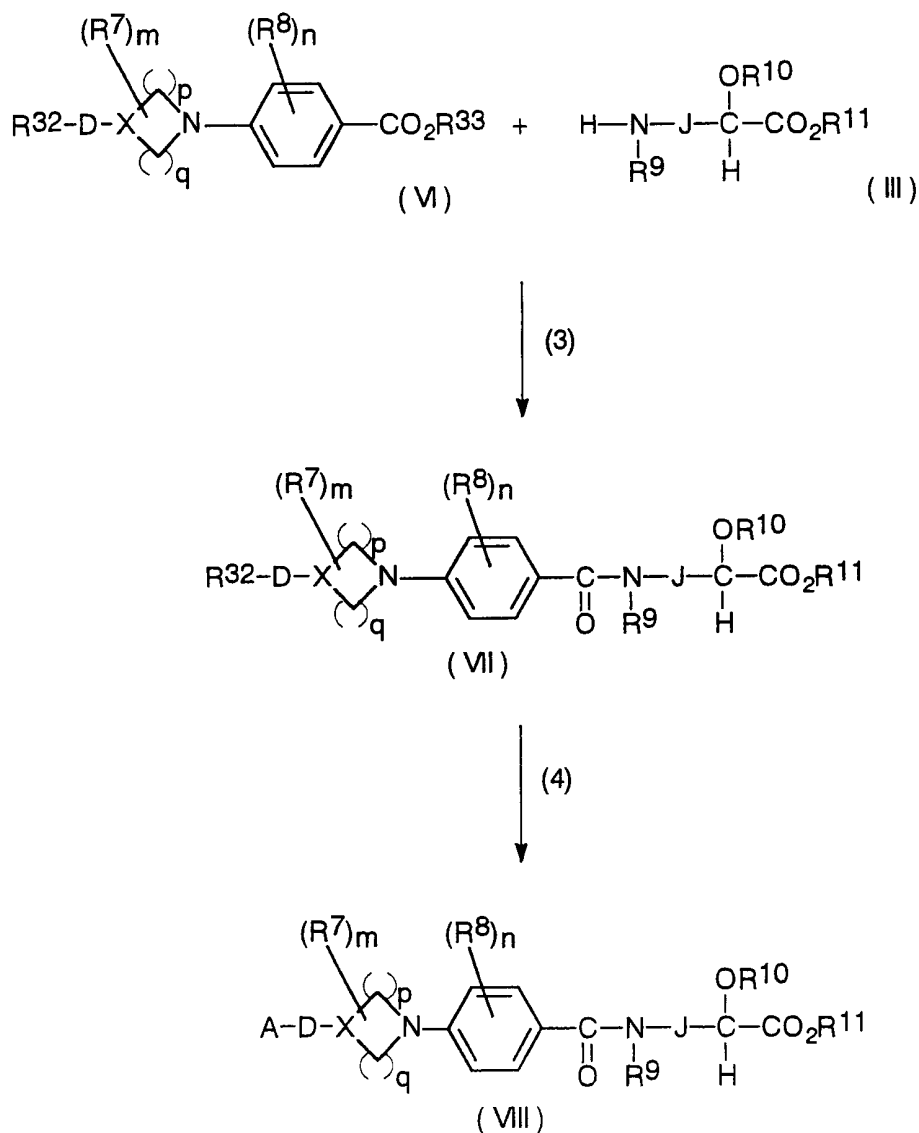
(上記式中、X、 R^7 、 R^8 、 R^{33} 、p、q は前記で定義した内容と同様である) の遊離の二級アミンに基 A を導入することにより製造できる。

式 (IX) および式 (IX') の化合物は、例えば、WO/52872 号、WO

99/38849号に記載の方法に従って製造できる。

本発明による化合物はまた、スキーム2に従って合成できる。スキーム中、A、D、X、J、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、m、n、p、およびqは前記で定義した内容と同義である。

スキーム2



R³³はC₁₋₆アルキルまたはアラルキルを表す式(VI)の安息香酸エステルを加水分解してR³³が水素原子である式(VI)の化合物を得、次いで式(III)の化合物とアミド結合させることにより、式(VII)の化合物を製造できる。具体的には、常法によりアルカリ加水分解されて得られたR³³が水素原子である式(VI)の化合物の遊離のカルボキシル基に、式(III)のアミンを脱水縮合により、反応さ

せることにより、式 (VII) の化合物を製造できる (工程 3)。式 (VII) の化合物中 R^{32} はアミノ基の保護基を表す。アミノ基の保護基としては、Fmoc 基 (9-フルオレニルメトキシカルボニル基)、第三ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基などが挙げられ、好ましくは第三ブチルオキシカルボニル基である。

次いでピペリジン誘導体部分の保護基を除去し、脱保護された当該一級アミンへ、基 A に相当する塩基性原子団、例えば、ピリミジン、ベンゾイミダゾールまたはアミジノ基、を導入した後、必要に応じてカルボン酸エステル部を遊離のカルボキシル基へ変換することにより、式 (V) の化合物を製造できる (工程 4)。反応は WO 99/52872 の中間体 20、21 および 22 並びに実施例 21 および 22 の製造例に従って実施できる。

必要に応じて式 (VIII) の化合物のカルボン酸エステル部 ($-COOR^{11}$) を遊離のカルボキシル基へと変換し、式 (V) の化合物を製造できる。

X が N を表し、Z が CH を表す式 (I) の化合物は、水酸基が保護された 4-ブロモベンジルアルコールから WO 94/12181 に記載された方法に従って製造できる。具体的には、リチウム化した 4-ブロモベンジルアルコール (水酸基が保護されている) を N-Boc-4-ピペリドンと反応させてフェニルピペリジン誘導体を得、生じた水酸基を還元的に除去し、保護された水酸基を脱保護し、脱保護された水酸基をエステル化し、Boc 基を除去することにより式 (IX) に相当するフェニルピペリジン誘導体を製造することができる。このフェニルピペリジン誘導体から、スキーム 1 に従って、X が N を表し、Z が CH を表す式 (I) の化合物を製造できる。

本発明による製造法によれば、本発明による化合物をビルディングブロック合成によって効率的に合成できる。即ち、中間体 1、2、3、4、および 5 を製造するための原材料は、L-イソセリンあるいは AHB A であり、これらは市販されている半合成アミノ配糖体抗生物質、例えばイセパマイシンあるいはアルベカシン、の原材料であるために、既にその効率的製造法および精製法が確立されている。従って、本発明による製造法は信頼ある工程により構成されている点で有利である。

また本発明による製造法は、合成ルートが汎用性である点でも有利である。本発明による化合物のC末端側の α 位は水酸基あるいは保護または修飾された水酸基であるために、これまでに低分子インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗物質として報告されてきた α 位がスルホンアミド型の誘導体とその反応性が異なる。つまり、合成ルートの下流であるC末端側のビルディングブロックにおいて（本発明においては例えばL-イソセリン誘導体を式（VI）の化合物に結合させた後に）、反応条件の厳しい様々な反応を、例えば、工程図中の式（VII）で表される化合物の R^{31} を脱保護した後に実施することができる。これは分子中にスルホンアミド基のような反応性に富む官能基が存在していないためである。すなわち、式（VI I）の化合物から R^{31} を脱保護した化合物は、通常の反応においてアミノ基が優先的に反応するために、式（V）の化合物への化学変換は勿論、種々の化学変換に対して優れた反応選択性が期待できる。このため、式（III）のアミンを用いるインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗物質の合成法に関しては、単に本発明による化合物を製造する際に限らず、式（III）のアミンを用いるあらゆるインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗物質の製造に応用が可能である。

本発明による化合物の合成では、例えばスキーム1のようにアミド結合の生成をはじめに行い、式（V）の化合物のうち、必要に応じて置換されていてもよいピリミジン環の還元を行った。しかしながら、例えば、式（II）の化合物のうち、ピベリジン誘導体の一級アミノ基に結合した塩基性原子団、例えば置換されていてもよいピリミジン環を還元した後に、アミド結合生成反応を実施してもよい。

スキームにおける式（IV）および（V）の化合物においては、分子中に既に構築された原子団、例えば R^7 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} を必要に応じてさらに変換することもできる。

化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は薬理試験1に記載されるように強いインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有する。従って、本発明による化合物はインテグリン $\alpha_v\beta_3$ により媒介される疾患の治療に用いることができる。インテグリン $\alpha_v\beta_3$ は、心血管系疾患（例えば、急性心筋梗塞、血管内膜肥厚、PTCA／ステント術後の再狭窄、不安定狭心症、環動脈症、PTCA／ステント術後の狭心症、動脈硬化症（特にアテローム

性動脈硬化症))、血管新生に関連する疾患(例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病性血管合併症、血管移植)、脳血管疾患(例えば、脳梗塞)、癌(例えば、固形癌)およびその転移、免疫疾患(例えば、関節炎、特にリウマチ関節炎)、骨疾患(例えば、骨粗鬆症、高カルシウム血症、歯根膜炎、上皮小体機能亢進症、関節周囲の爛れ、パジェット病)を媒介している(DN&P,10(8),456(1997))。なお、本明細書において、「治療」というときは予防を含むものとする。

本発明による化合物はまた、薬理試験例2に記載されるように、GP IIb/IIIa拮抗作用およびヒト血小板凝集阻害作用を有する。従って、本発明による化合物は、GP IIb/IIIa拮抗作用およびヒト血小板凝集阻害作用が治療上有効である疾患の治療に用いることができる。具体的には、本発明による化合物は、血栓崩壊治療中および治療後の、並びに冠動脈や他の動脈の血管形成術後および冠動脈バイパス手術後の、血小板血栓症および血栓塞栓症の治療、末梢循環血流の改善、および体外循環時の血液凝固の抑制に用いることができる。本発明による化合物は、更に、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群の治療に用いることもできる(現代医療、29, (11), 2753, (1997))。

本発明による化合物は強いインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有し、かつ水溶性が高いという特性を有していた。従って本発明による化合物は急性期における静脈注射あるいは急性期における点滴静脈内注射、更には点眼による投与に適している点で有利である。

また、本発明による化合物は副作用、すなわち、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ と直接関係しない薬理作用がほとんどない点でも有利である。

本発明による化合物並びにその薬理学的に許容される塩および溶媒和物は、経口または非経口投与(例えば、吸入投与、点鼻、点眼、皮下投与、静注、点滴静注、筋注、直腸投与および経皮投与)することができ、薬剤として経口または非経口投与に適した種々の剤形に処方され、ヒトおよびヒト以外の動物に使用できる。

本発明による化合物は、例えば、その用途に応じて、錠剤、カプセル剤、チュアブル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠、シロップ剤、乳濁剤、懸濁剤、溶液剤などの経口剤、吸入剤、点鼻液、点眼液などの外用液剤、貼付剤、静注、筋注、点滴静注剤などの注射剤、直腸投与剤、油脂性坐剤、水溶性坐剤、軟膏のよう

な塗布剤などのいずれかの製剤形態に処方できる。注射剤、点滴剤などの液体製剤を例えば凍結乾燥形態の粉末状医薬組成物として提供し、使用時に水または他の適当な媒体（例えば生理食塩水、ブドウ糖輸液、緩衝液など）に溶解または懸濁させて用いてもよい。

これらの各種製剤は、通常使用されている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、潤滑剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤、などを用いて常法により製造できる。使用可能な無毒性の上記添加物としては、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、オリーブ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム、アスコルビン酸、シクロデキストリン類が挙げられる。

薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常全組成物中1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%濃度である。

本発明の医薬の投与量および投与回数は特に限定されないが、治療または予防の目的、疾患の種類、患者の年齢、体重、症状などの種々の条件に応じて適宜の投与量および投与回数を決定することが出来る。心疾患などの治療および予防のための投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり約0.1～2000mg、好ましくは5～400mg程度とするのが良く、これを1日1回または数回あるいは数日間に1回に分けて投与することができる。

実施例

以下本発明を下記例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

中間体1：3-アミノ-(2S)-ヒドロキシプロピオン酸 t-ブチルエステル

中間体2：3-アミノ-(2S)-t-ブトキシプロピオン酸 t-ブチルエステル

反応は Fischer-Porter tube 中で行った。3-アミノ- (2S)-ヒドロキシプロピオン酸 (L-イソセリン) 4.0 g にジメトキシエタン 76 ml および濃硫酸 3.2 ml を順次加えた後、-78 °C に冷却した。イソブチレン 38 ml を加え封管し、室温で 48 時間振とうした。ゆっくりと開管し室温でイソブチレンを留去した後、反応混合物を氷水 128 ml に滴下した。これをエーテル 250 ml で 2 回洗浄し、次いで 0 °C に冷却した後 6 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。さらに固体塩化ナトリウムを飽和になるまで加え、クロロホルム 100 ml で 4 回抽出した。クロロホルム層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮して、640 mg の黄色オイルを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (64 g, クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 = 20:1:0.05 → 10:1:0.1) で精製して、中間体 1 191 mg および中間体 2 430 mg を得た。

中間体 1 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色柱状結晶
- (2) 分子式：C₇H₁₃NO₃
- (3) 融点：62 ~ 64 °C
- (4) マススペクトル (FABMS) : m/z 162 (M+H)⁺
- (5) 比旋光度：[α]_D²⁵ -8 ° (c 1.0, CHCl₃)
- (6) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.50 (9H, s, t-Bu), 2.91 (1H, dd, CH₂NH₂), 3.02 (1H, dd, CH₂NH₂), 4.05 (1H, dd, COCH)

中間体 2 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色オイル
- (2) 分子式：C₁₁H₂₃NO₃
- (3) マススペクトル (FABMS) : m/z 218 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度：[α]_D²⁵ -47 ° (c 1.0, CH₂Cl₂)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.22 (9H, s, t-Bu), 1.47 (9H, s, CO₂-t-Bu), 2.82 (1H, dd, CH₂NH₂), 2.89 (1H, dd, CH₂NH₂), 3.85 (1H, dd, COCH)

実施例 1 : (2S)-ヒドロキシ-3-[4-{4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 ト-ブチルエステル

4 - {4 - (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル} 安息香酸 (WO 99/38849) 32.1 mg にジメチルホルムアミド 5.0 ml を加え溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 24.0 mg およびN-メチルモルホリン 0.060 ml を順次加えた。これに中間体 1 17.9 mg のジメチルホルムアミド 5.0 ml 溶液および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 45.6 mg を順次加えて、室温で 24 時間反応させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml を加え、これを酢酸エチル 100 ml で 3 回抽出し合わせた。酢酸エチル層を水 100 ml で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (57 g, 酢酸エチル-メタノール = 15:1) で精製して、表題化合物 37.6 mg を得た。

実施例 1 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{22}H_{29}N_5O_4$
- (3) マススペクトル (TSP (サーモスプレー) MS) : m/z 428 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +8^\circ$ (c 1.0, MeOH)
- (5) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.47 (9H, s, t-Bu), 3.38 (4H, app (apparent) br t, piperazine), 3.76 (1H, ddd, $CONHCH_2$), 3.83 (1H, ddd, $CONHCH_2$), 3.99 (4H, app br t, piperazine), 4.26 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 6.92 (2H, d, C_6H_4), 7.69 (2H, d, C_6H_4), 8.34 (2H, d, pyrimidine)

実施例 2 : (2S) - ヒドロキシ-3 - [4 - {4 - (ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1-イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 1 の化合物 37.6 mg に塩化メチレン 3.0 ml およびトリフルオロ酢酸 3.0 ml を順次加え溶解し、室温で 3 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をメタノール 2.0 ml に溶解し、これを 0℃にてイソプロピルエーテル 200 ml に滴下した。析出した不溶物を濾取し、乾燥して表題化合物の 2 トリフルオロ酢酸塩 15.2 mg を得た。

実施例 2 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体 (2 トリフルオロ酢酸塩)

(2) 分子式: $C_{18}H_{21}N_5O_4$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 372 (M+H)⁺

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -3^\circ$ (c 0.3, MeOH) (2 トリフルオロ酢酸塩)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) (2 トリフルオロ酢酸塩) δ (ppm): 3.38 (4H, app br t, piperazine), 3.60 (1H, dd, CONHCH₂), 3.76 (1H, dd, CONHCH₂), 3.95 (4H, app br t, piperazine), 4.35 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6.61 (1H, t, pyrimidine), 7.02 (2H, d, G_H), 7.76 (2H, d, G_H), 8.34 (2H, d, pyrimidine)

実施例 3 : (2 S) - ヒドロキシ - 3 - [4 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

4 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } 安息香酸 (WO 99/52872) 63.8 mg にジメチルホルムアミド 3.2 ml を加え、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリ (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート 142 mg を加えた。これにジイソプロピルエチルアミン 0.056 ml と塩化メチレン 3.2 ml を加え室温で 2 時間攪拌し透明な反応液を得た。一方で中間体 1 23.0 mg に塩化メチレン 3.2 ml を加え溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.028 ml を加え 0 °C に冷却した。この溶液に、先の反応液を 0 °C で滴下し、室温で 16 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル 20 ml で抽出し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチル層を減圧濃縮して得られた残渣を、分離用薄層クロマトグラフィー (展開系: クロロホルム - メタノール - 濃アンモニア水 = 10:1:0.1) で精製して、表題化合物 32.1 mg を得た。

実施例 3 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状: 無色シロップ

(2) 分子式: $C_{23}H_{31}N_5O_4$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 442 (M+H)⁺

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -12^\circ$ (c 0.9, CHCl₃)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.47 (9H, s, t-Bu), 1.61 (2H, m, piperidine), 2.17 (2H, br d, piperidine), 3.04 (2H, br t, piperidine), 3.75-3.

86 (4H, m, piperidine, CONHCH₂), 4.04 (1H, m, piperidine), 4.26 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 6.89 (2H, d, C₆H₄), 7.66 (2H, d, C₆H₄), 8.28 (2H, d, pyrimidine)

実施例 4 : (2S) - t-ブトキシ-3-[4-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t-ブチルエステル

4-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} 安息香酸 128 mg およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリ (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート 285 mg にジメチルホルムアミド 5.3 ml と塩化メチレン 5.3 ml を加え溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.11 ml を加え室温で 2 時間反応させた。一方で中間体 2 85.0 mg に塩化メチレン 5.3 ml を加え溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.056 ml を加え 0 °C に冷却した。この溶液に、先の反応液を 0 °C で滴下し、室温で 3 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル 60 ml で抽出し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチル層を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20g, クロロホルム-メタノール = 30:1) で精製して、表題化合物 174 mg を得た。実施例 4 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色シロップ
- (2) 分子式：C₂₇H₃₉N₅O₄
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 498 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度：[α]_D²⁵ -4 ° (c 1.0, CHCl₃)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (9H, s, t-Bu), 1.46 (9H, s, CO₂-t-Bu), 1.61 (2H, m, piperidine), 2.17 (2H, br d, piperidine), 3.04 (2H, br t, piperidine), 3.47 (1H, ddd, CONHCH₂), 3.80 (2H, br d, piperidine), 3.81 (1H, ddd, CONHCH₂), 4.05 (1H, m, piperidine), 4.15 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 6.91 (2H, d, C₆H₄), 7.67 (2H, d, C₆H₄), 8.28 (2H, d, pyrimidine)

実施例 5 : (2S) - ヒドロキシ-3-[4-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 4 の化合物 164 mg に塩化メチレン 4.0 ml およびアニソール 0.20 ml を加え 0 °C に冷却した。0 °C でトリフルオロ酢酸 4.0 ml を加え、室温で 2 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトルエン 4.0 ml で 2 回共沸した。これをまずシリカゲルカラムクロマトグラフィー (16 g, クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 = 9:2:0.1) で精製し、次いでセファデックス LH-20 (270 ml, メタノール-濃アンモニア水 = 9:1) で精製して、表題化合物 144 mg を得た。実施例 5 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{19}H_{23}N_5O_4$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 386 ($M+H$)⁺

(4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ -12 ° (c 0.2, 10% c. $NH_4OH/MeOH$)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 1.54 (2H, br q, piperidine), 1.92 (2H, br d, piperidine), 2.90 (2H, br t, piperidine), 3.86 (2H, br d, piperidine), 3.93 (1H, m, piperidine), 6.55 (1H, t, pyrimidine), 6.96 (2H, d, C₆H₄), 7.69 (2H, d, C₆H₄), 8.27 (2H, d, pyrimidine)

実施例 5 の化合物は、実施例 3 の化合物をこれと同様の反応条件に付すことによっても製造することができた。

実施例 6 : (2S) -ヒドロキシ-3-[4-{4-(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 5 の化合物 76.8 mg に 1, 4-ジオキサン 7.0 ml、水 2.0 ml および 1 規定塩酸 1.0 ml を順次加え溶解した。これに 10% パラジウム炭素 24 mg を加え、水素雰囲気下室温で 16 時間反応させた。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 2.0 ml で 2 回洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣を、セファデックス LH-20 (40 ml, 1, 4-ジオキサン-水 = 7:3) で精製して、表題化合物の 2 塩酸塩 47.5 mg を得た。

実施例 6 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体 (2 塩酸塩)

(2) 分子式： $C_{19}H_{27}N_5O_4$

(3) マススペクトル (FABMS) : m/z 390 ($M+H$)⁺

(4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -3^\circ$ (c 1.2, H₂O) (2 塩酸塩)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, D₂O) (2 塩酸塩) δ (ppm) : 1.65 (2 H, m, piperidine), 1.77 (2H, quintet, tetrahydropyrimidin ϵ), 2.03 (2H, br d, piperidine), 3.17 (4H, t, tetrahydropyrimidin ϵ), 3.18 (2H, br t, piperidin ϵ), 3.51 (1 H, m, piperidine), 3.57 (2H, dd, CONHCH₂), 3.61 (2H, brd, piperidine), 4.26 (1H, t, CONHCH₂CH), 7.25 (2H, d, C₆H₄), 7.66 (2H, d, C₆H₄)

実施例 7 : (2S) - アセトキシ - 3 - [4 - { 4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 3 の化合物 28.6 mg に塩化メチレン 0.50 ml およびアニソール 0.025 ml を加え溶解し 0 °C に冷却した。これにトリフルオロ酢酸 0.50 ml を加え室温で 5 時間反応させた。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣をトルエン 2.0 ml で 2 回共沸し、次いでイソプロピルエーテル 4.0 ml で 2 回洗浄した後乾燥して、実施例 5 の化合物のトリフルオロ酢酸塩を未精製の状態で 44.2 mg 得た。このうち 38.6 mg に酢酸 2.5 ml、濃塩酸 0.23 ml を順次加え溶解し、10% パラジウム炭素 23 mg を加え、水素 3 気圧加圧下室温で 2.5 時間振とうしながら接触還元を行った。不溶物を濾過して、酢酸で 2 回洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をトルエンで 2 回共沸した。はじめに分離用薄層クロマトグラフィー (展開系 : 塩化メチレン - エタノール - 水 - 濃アンモニア水 = 8:8:1:1) で精製し、次いでセファデックス LH-20 (30 ml、メタノール) で精製して、表題化合物 3.0 mg を得た。このとき少量の実施例 6 の化合物を単離した。

実施例 7 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状 : 無色固体

(2) 分子式 : C₂₁H₂₉N₅O₅

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 432 ($M+H$)⁺

(4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -23^\circ$ (c 0.1, MeOH)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.57 (2H, br q, piperidine), 1.95 (2H, quintet, tetrahydropyrimidin ϵ), 1.96 (2H, br d, piperidin ϵ), 2.09

(3H, s, Ac), 2.90 (2H, br t, piperidine), 3.36 (4H, t, tetrahydropyrimidine), 3.49 (1H, m, piperidine), 3.74 (1H, dd, CONHCH₂), 3.78 (2H, br d, piperidine), 3.80 (1H, dd, CONHCH₂), 5.06 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6.92 (2H, d, C₆H₄), 7.69 (2H, d, C₆H₄)

中間体 3 : 4-アミノ-(2S)-ヒドロキシ酪酸 ト-ブチルエステル

中間体 4 : 4-アミノ-(2S)-ト-ブトキシ酪酸 ト-ブチルエステル

反応は Fischer-Porter tube 中で行った。4-アミノ-(2S)-ヒドロキシ酪酸 (AHBA) 4.0 g にジメトキシエタン 76 ml および濃硫酸 3.2 ml を順次加えた後、-78 °C に冷却した。イソブチレン 38 ml を加え封管し、室温で 96 時間攪拌した。ゆっくりと開管し室温でイソブチレンを留去した後、反応混合物を氷水 128 ml に滴下した。これをエーテル 250 ml で 2 回洗浄し、次いで 0 °C に冷却した後 6 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和した。さらに固体の塩化ナトリウムを飽和になるまで加え、クロロホルム 100 ml で 4 回抽出した。クロロホルム層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮して、250 mg の黄色オイルを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 = 20:1:0.05 → 9:2:0.1) で精製して、中間体 3 37.9 mg および中間体 4 161 mg を得た。

中間体 3 の理化学的性状

- (1) 色および形状 : 無色オイル
- (2) 分子式 : C₈H₁₇NO₃
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 176 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度 : [α]_D²⁵ -30 ° (c 1.0, CHCl₃)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.49 (9H, s, t-Bu), 1.77 (1H, m, CH₂CH₂NH₂), 1.93 (1H, m, CH₂CH₂NH₂), 2.93 (1H, dd, CH₂NH₂), 2.95 (1H, dd, CH₂NH₂), 4.22 (1H, dd, COCH)

中間体 4 の理化学的性状

- (1) 色および形状 : 無色オイル
- (2) 分子式 : C₁₂H₂₅NO₃
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 232 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度 : [α]_D²⁵ -41 ° (c 1.0, CH₂Cl₂)

(5) $^1\text{H NMR}$ スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20 (9H, s, t-Bu), 1.46 (9H, s, $\text{CO}_2\text{-t-Bu}$), 1.75 (2H, q, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.76 (1H, ddd, CH_2NH_2), 2.83 (1H, ddd, CH_2NH_2), 3.95 (1H, dd, COCH)

実施例 8: (2S) - α -ブトキシ-4-[4-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]酪酸 α -ブチルエステル

4-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}安息香酸 128 mg およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート 285 mg にジメチルホルムアミド 5.3 ml と塩化メチレン 5.3 ml を加え溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.11 ml を加え室温で 2 時間反応させた。一方で中間体 4 90.5 mg に塩化メチレン 5.3 ml を加え溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.056 ml を加え 0 °C に冷却した。この溶液に、先の反応液を 0 °C で滴下し、室温で 3 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル 60 ml で抽出し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチル層を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g, クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 = 90:3:0.1) で精製して、表題化合物 200 mg を得た。

実施例 8 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状: 無色固体

(2) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4$

(3) マススペクトル (TSPMS): m/z 512 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -13^\circ$ (c 1.0, CHCl_3)

(5) $^1\text{H NMR}$ スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.23 (9H, s, t-Bu), 1.46 (9H, s, $\text{CO}_2\text{-t-Bu}$), 1.62 (2H, m, piperidine), 1.96 (2H, m, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$), 2.17 (2H, br d, piperidine), 3.03 (2H, br t, piperidine), 3.51 (1H, dddd, CONHCH), 3.62 (1H, dddd, CONHCH_2), 3.79 (2H, br d, piperidine), 4.04 (1H, m, piperidine), 4.07 (1H, dd, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 6.90 (2H, d, C_6H_4), 7.70 (2H, d, C_6H_4), 8.28 (2H, d, pyrimidine)

実施例 9: (2S) -ヒドロキシ-4-[4-{4-(ピリミジン-2-イルア

ミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ] 酪酸

実施例 8 の化合物 190 mg に塩化メチレン 4.0 ml およびアニソール 0.20 ml を加え 0 °C に冷却した。0 °C でトリフルオロ酢酸 4.0 ml を加え、室温で 6 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトルエン 8.0 ml で 2 回共沸し、イソプロピルエーテル 8.0 ml で 2 回洗浄した。これをまずシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g, クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 = 9:3:0.3) で精製し、次いでセファデックス LH-20 (280 ml, メタノール-濃アンモニア水 = 9:1) で精製して、表題化合物 148 mg を得た。

実施例 9 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{20}H_{25}N_3O_4$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 400 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} -5^\circ$ (c 1.0, MeOH)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.64 (2H, br q, piperidine), 1.86 (1H, m, CONHCH₂CH₂), 2.08 (3H, m, piperidine, CONHCH₂CH₂), 2.98 (2H, br t, piperidine), 3.51 (2H, m, CONHCH₂), 3.88 (2H, br d, piperidine), 3.97 (1H, m, piperidine), 4.03 (1H, br dd, CONHCH₂CH₂CH), 6.59 (1H, t, pyrimidine), 6.98 (2H, d, C₆H₄), 7.72 (2H, d, C₆H₄), 8.26 (2H, d, pyrimidine)

実施例 10 : (2S) -ヒドロキシ-4- [4- {4- (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ] 酪酸

実施例 9 の化合物 132 mg に 1, 4-ジオキサン 12 ml、水 3.4 ml および 1 規定塩酸 1.7 ml を順次加え溶解した。これに 10% パラジウム炭素 43 mg を加え、水素雰囲気下室温で 26 時間反応させた。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 4.0 ml で 2 回洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣を、まずセファデックス LH-20 (50 ml, 1, 4-ジオキサン-水 = 7:3) で精製して、粗表題化合物 100 mg を得た。次いで分離用薄層クロマトグラフィー (展開系：クロロホルム-エタノール-水-濃アンモニア水 = 8:8:1:1) で精製した後、最後にセファデックス LH-20 (60 ml, メタノール-水

—濃アンモニア水 = 8:1:1) で精製して、表題化合物 37.7 mg を得た。

実施例 10 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{20}H_{29}N_5O_4$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 404 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} -7^\circ$ (c 1.0, MeOH-H₂O-c. NH₄OH=8:1:1)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD-20% ND₄OD/D₂O=5:1) δ (ppm) : 1.60 (2H, m, piperidine), 1.86 (1H, ddd, CONHCH₂CH₂), 1.96 (2H, quintet, tetrahydropyrimidine), 2.03 (2H, br d, piperidine), 2.07 (1H, m, CONHCH₂CH₂), 2.98 (2H, br t, piperidine), 3.38 (4H, t, tetrahydropyrimidine), 3.44-3.62 (3H, m, piperidine, CONHCH₂), 3.83 (2H, br d, piperidine), 4.00 (1H, dd, CONHCH₂CH₂CH), 7.00 (2H, d, C₆H₄), 7.73 (2H, d, C₆H₄)

中間体 5 : 3-アミノ-(2S)-ヒドロキシプロピオン酸 ベンズヒドリルエステル

3-アミノ-(2S)-ヒドロキシプロピオン酸 (L-イソセリン) 1.00 g と p-トルエンスルホン酸・1水和物 1.81 g にメタノール 50 ml を加え溶解した。ジフェニルジアゾメタン 16.1 g を室温で 1 時間かけて加えた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルム 100 ml で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, クロロホルム—メタノール = 20:1) で精製して、中間体 5 1.25 g を得た。

中間体 5 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色針状結晶
- (2) 分子式： $C_{16}H_{17}NO_3$
- (3) 融点：65 ~ 66 °C
- (4) マススペクトル (TSPMS) : m/z 272 ($M+H$)⁺
- (5) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} -20^\circ$ (c 1.0, MeOH)
- (6) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.04 (1H, dd, CH₂NH₂), 3.11 (1H, dd, CH₂NH₂), 4.28 (1H, dd, COCH), 6.96 (1H, s, CHPh₂), 7.30-7.38

(10H, m, Ph)

実施例 11 : 3 - [3 - フルオロ - 4 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] - (2S) - ヒドロキシプロピオン酸 ベンズヒドリルエステル

3 - フルオロ - 4 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } 安息香酸 (WO 99/52872) 50.0 mg およびベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリ (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート 55.0 mg にジメチルホルムアミド 2.1 ml と塩化メチレン 2.1 ml を加え溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.041 ml を加え室温で 2 時間反応させた。一方で中間体 5 51.5 mg に塩化メチレン 2.1 ml を加え溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.020 ml を加え 0 °C に冷却した。この溶液に、先の反応液を 0 °C で滴下し、室温で 48 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル 30 ml で抽出し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチル層を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, クロロホルム - メタノール - 濃アンモニア水 = 30:1:0.05) で精製して、表題化合物 90.0 mg を得た。

実施例 11 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状 : 無色固体
- (2) 分子式 : $C_{32}H_{32}N_5O_4F$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 570 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -24^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$)
- (5) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.71 (2H, m, piperidine), 2.18 (2H, br d, piperidine), 2.94 (2H, br t, piperidine), 3.53 (2H, br d, piperidine), 3.79 (1H, ddd, $CONHCH_2$), 3.97 (1H, ddd, $CONHCH_2$), 4.01 (1H, m, piperidine), 4.52 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 6.53 (1H, t, pyrimidine), 6.88 (1H, dd, C_6H_5), 6.92 (1H, s, $CHPh_2$), 7.23-7.35 (12H, m, $CHPh_2$, C_6H_5), 8.28 (2H, d, pyrimidine)

実施例 12 : (2S) - トーブトキシ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 トーブチルエステル

3-フルオロ-4- {4- (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} 安息香酸 100 mg およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリ (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート 210 mg にジメチルホルムアミド 4.2 ml と塩化メチレン 4.2 ml を加え、ジイソプロピルエチルアミン 0.083 ml を加え室温で 2 時間反応させて透明な溶液を得た。一方で中間体 2 68.7 mg に塩化メチレン 4.2 ml を加え溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.041 ml を加え 0 °C に冷却した。この溶液に、先の反応液を 0 °C で滴下し、室温で 16 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル 60 ml で抽出し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチル層を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (40 g, クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水 = 30:1:0.03) で精製して、表題化合物 135 mg を得た。

実施例 12 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{27}H_{38}N_5O_4F$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 516 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} -6^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$)
- (5) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.22 (9H, s, t-Bu), 1.46 (9H, s, CO_2 -t-Bu), 1.72 (2H, m, piperidine), 2.20 (2H, br d, piperidine), 2.95 (2H, br t, piperidine), 3.52 (1H, ddd, $CONHCH_2$), 3.55 (2H, br d, piperidine), 3.77 (1H, ddd, $CONHCH_2$), 4.02 (1H, m, piperidine), 4.14 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 6.95 (1H, dd, C_6H), 7.45 (1H, dd, C_6H), 7.47 (1H, dd, C_6H), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

実施例 13 : 3- [3-フルオロ-4- {4- (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ] - (2S) -ヒドロキシプロピオン酸

実施例 12 の化合物 124 mg に塩化メチレン 3.0 ml およびアニソール 0.15 ml を加え 0 °C に冷却した。0 °C でトリフルオロ酢酸 3.0 ml を加え、室温で 5 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトルエン 4.0 ml で 2 回共沸

し、イソプロピルエーテル 6.0 ml で 2 回洗浄した。これをまず分離用薄層クロマトグラフィー（展開系：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水＝9:4:0.4）で精製し、次いでセファデックス LH-20（190 ml, エタノール－水－濃アンモニア水＝8:1:1）で精製して、表題化合物 87.0 mg を得た。

実施例 13 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{19}H_{22}N_3O_4F$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 404 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} -15^\circ$ (c 0.7, MeOH-H₂O-c. NH₄OH=8:1:1)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.65 (2H, br q, piperidine), 1.96 (2H, br d, piperidine), 2.84 (2H, br t, piperidine), 3.48 (2H, br d, piperidine), 3.80-3.94 (2H, m, piperidine, CONHCH₂CH₂), 6.55 (1H, t, pyrimidine), 7.08 (1H, dd, C₆H₅), 7.58 (1H, br dd, C₆H₅), 7.61 (1H, br d, C₆H₅), 8.27 (2H, d, pyrimidine)

実施例 13 の化合物は、実施例 11 の化合物をこれと同様の反応条件に付すことによっても製造することができた。

実施例 14 : 3- [3-フルオロ-4- {4- (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ] - (2S) -ヒドロキシプロピオン酸

実施例 13 の化合物 82.4 mg に 1, 4-ジオキサン 8.4 ml、水 2.4 ml、および 1 規定塩酸 1.2 ml を順次加え溶解した。これに 10% パラジウム炭素 31 mg を加え、水素雰囲気下室温で 5 時間反応させた。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 4.0 ml で 2 回洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (12 g, エタノール－水－濃アンモニア水＝7:1:1) で精製して 25.9 mg の固体を得た。これを水 2.0 ml で 2 回洗浄した後、五酸化二リン上で加熱乾燥して、表題化合物 19.9 mg を得た。

実施例 14 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式 : $C_{19}H_{26}N_5O_4F$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 408 ($M+H$)⁺

(4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} -8^\circ$ (c 0.4, DMSO-0.04N HCl/H₂O=1:1)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-1N DCl/D₂O=5:1) δ (ppm) : 1.68 (2H, m, piperidine), 1.84 (2H, quintet, tetrahydropyrimidine), 2.03 (2H, br d, piperidine), 3.06 (2H, br t, piperidine), 3.27 (4H, t, tetrahydropyrimidine), 3.48 (1H, dd, CONHCH₂), 3.53 (2H, br d, piperidine), 3.59 (1H, dd, CONHCH₂), 4.23 (1H, dd, CONHCH₂CH), 7.30 (1H, dd, C₆H₃), 7.64 (1H, br dd, C₆H₃), 7.67 (1H, br dd, C₆H₃)

試験例 1 : $\alpha_v\beta_3$ バインディングアッセイ

はじめに Kouns ら (W. C. Kouns, D. Kirchhofer, P. Hadvary, A. Edenhofer, T. Weller, G. Pfenninger, H. R. Baumgartner, L. K. Jennings and B. Steiner ブラッド、80, 2539-2547, 1992) の方法を参考に、ビトロネクチン-ビトロネクチン受容体の結合試験系によりインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を測定した。即ち、ヒト胎盤から Pytela ら (R. Pytela, M. D. Pierschbacher, S. Argraves, S. Suzuki and E. Ruoslahti、メソッドインエンザイモロジー、144, 475-489, 1987) の方法により精製したビトロネクチン受容体 (タンパク濃度 118 mg/ml) を TBS (20 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, pH 7.4) で 50 倍希釈に調製し、プレート (Maxisorp, Nunc 社, 96 well Immuno Plate) に 50 ml/well で分注してコートした。4℃で一日放置した後、TBS 200 ml/well で 2 回洗浄し、1%ウシ血清アルブミン (SIGMA 社) を含む TBS (150 ml/well) で 4℃、一晩ブロッキングした。TBS 200 ml/well で 2 回洗浄した後、0.2 mg/ml に 0.01% の Tween-20 を含む TBS (TBS-Tween) で調製したビトロネクチン (CALBIOCHEM 社) 50 ml と、各濃度に調製した各試験物質 50 ml とを well 内にて混合し、室温で 4 時間反応させた。反応終了後 TBS-Tween で 5 回洗浄し、一次抗体として抗ビトロネクチンウサギ抗血清 (CHEMICON 社) を TBS-Tween で 500 倍に希釈した溶液を 50 ml/well 加え、室温で 1.5 時間反応させた。TBS-Tween 200 ml/well で 5 回洗浄後、二次抗体として TBS-Tween で 500 倍希釈したペルオキシダーゼ (POD) 標識抗ウサギ IgG 抗体溶液 (CAPPEL 社) を 50 ml/well 加え、室温で 1.5 時間反応させた。TBS-Tween 200 ml/well で 5 回洗浄後、10 倍希釈した POD-緩衝液

(ZYMED 社) で ABTS (2, 2'-azino-bis (3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid)、SIGMA 社) を 1 mg/ml に調製し、これを 50 ml/well 加え、5 ～ 10 分間反応させた。反応を 0.05% NaN₃ を含む 0.1 M クエン酸緩衝液 (pH 4.3) 50 ml/well を加えて停止させた後、マイクロプレートリーダー (Corona electric 社、MTP32) を用いて 415 nm の吸光度を測定した (標準: 675 nm)。全結合は被験物質の代わりに TBS-Tween を 50 ml 反応させて得られた吸光度とし、非特異的結合 (100% 阻害) は 2×10^{-3} M の RGDS を含む TBS-Tween 50 ml を反応させて得られた吸光度とした。なお、阻害率は次式により計算した。

阻害率 (%) = $100 - (\text{被験物質存在下での吸光度} - \text{非特異的結合}) / (\text{全結合} - \text{非特異的結合}) \times 100$

IC₅₀ 値は、被試験物質の各濃度の対数と (100 - 阻害率) / 阻害率の対数の一次回帰直線から求めた。

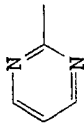
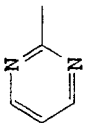
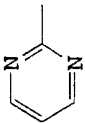
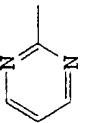
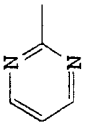
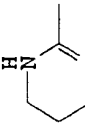
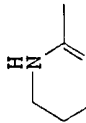
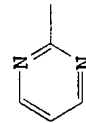
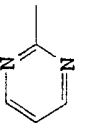
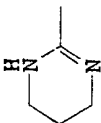
実施例 6 および 14 の化合物のインテグリン $\alpha_v \beta_3$ 拮抗作用はそれぞれ、23 nM および 2.8 nM であった。

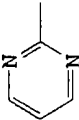
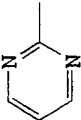
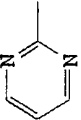
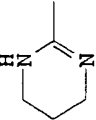
実施例 6 および 14 の化合物は、その 2 塩酸塩が水溶性であった (データ省略)。

薬理試験例 2 : GP IIb/IIIa 拮抗作用およびヒト血小板凝集阻害作用

本願化合物が GP IIb/IIIa 拮抗作用を有するかどうか試験した。GP IIb/IIIa 拮抗作用の測定は WO 94/21599 号に記載される薬理試験 2 の方法に従って実施した。その結果、実施例 6 および 14 の化合物は、いずれも顕著な GP IIb/IIIa 拮抗作用を示し、それらの IC₅₀ 値はそれぞれ 4.8 nM および 12 nM であった。

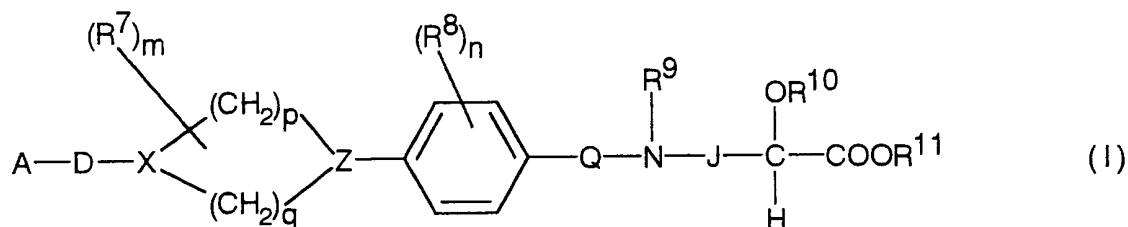
本願化合物がヒト血小板凝集阻害作用を有するかどうか試験した。ヒト血小板凝集作用の測定は、WO 94/21599 号に記載される薬理試験 1 の方法に従って実施した。その結果、実施例 6 および 14 の化合物は実際にヒト血小板凝集作用を抑制した。

	A	D	X	Z	p	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	J	R ¹⁰	R ¹¹
1		結合	N	N	2	2	m=0	n=0	>C=0	H	メチレン	OH	tBu
2		結合	N	N	2	2	m=0	n=0	>C=0	H	メチレン	OH	H
3		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=0	H	メチレン	OH	tBu
4		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=0	H	メチレン	OtBu	tBu
5		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=0	H	メチレン	OH	H
6		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=0	H	メチレン	OH	H
7		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=0	H	メチレン	OAc	H
8		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=0	H	エチレン	OtBu	OtBu
9		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=0	H	エチレン	OH	H
10		>NH	CH	N	2	2	m=0	n=0	>C=0	H	エチレン	OH	H

	A	D	X	Z	p	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	J	R ¹⁰	R ¹¹
11		>NH	CN	N	2	2	m=0	n=1(3-F)	>C=O	H	メチレン	OH	CHPh ₂
12		>NH	CN	N	2	2	m=0	n=1(3-F)	>C=O	H	メチレン	OtBu	tBu
13		>NH	CN	N	2	2	m=0	n=1(3-F)	>C=O	H	メチレン	OH	H
14		>NH	CN	N	2	2	m=0	n=1(3-F)	>C=O	H	メチレン	OH	H

請求の範囲

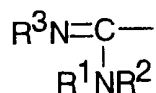
1. 式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物。



(上記式中、

Aは、二つの窒素原子を含む飽和または不飽和の5～7員複素環式基（この複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成していてもよく、この複素環式基および二環式基は、C₁₋₆アルキル基、アミノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、またはアラルキル基（このC₁₋₆アルキル基、アミノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基およびアラルキル基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表すか、または

下記基：



(上記基中、R¹、R²、およびR³は、同一または異なってもよく、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、アラルキル基、またはニトリル基を表すか、あるいはR¹およびR²が一緒になって基-(CH₂)_i-（iは4または5を表す）または基-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-を形成していてもよく、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、およびアラルキル基は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）

を表し、

Dは、結合、 $>NR^4$ (R^4 は水素原子または C_{1-6} アルキル基 (このアルキル基は C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい) を表す)、 $>CR^5R^6$ (R^5 および R^6 はそれぞれ水素原子または C_{1-6} アルキル基 (このアルキル基は C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい) を表す)、 $-O-$ 、または $-S-$ を表し、

XおよびZは、同一または異なってもよく、CHまたはNのいずれかを表し、
 R^7 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、水酸基、酸素原子、またはシアノ基を表し、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、

R^8 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、1または2個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、水酸基、酸素原子、またはシアノ基を表し、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、

Qは、 $>C=O$ 、 $>CHR^{13}$ または $>CHOR^{13}$ (R^{13} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す) を表し、

R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、またはアラルキル基を表し、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、およびアラルキル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、

Jは結合または炭素数1~3個のアルキレン基を表し、このアルキレン基は

C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、

R¹⁰は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、アラルキル基、またはアシル基を表し、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、アラルキル基、およびアシル基は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、

R¹¹は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはアラルキル基を表し、C₁₋₆アルキル基およびアラルキル基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、

mは、0～5の整数を表し、

nは、0～4の整数を表し、

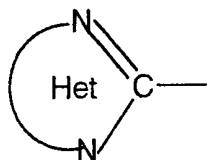
pは、1～3の整数を表し、

qは、1～3の整数を表す。)

2. XがCHを表し、ZがNを表す、請求項1に記載の化合物。

3. XおよびZがともにNを表す、請求項1に記載の化合物。

4. Aが、下記基を表す、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

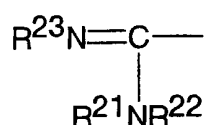


(上記基中、

Hetは二つの窒素原子を含む飽和または不飽和の5～7員複素環式基を表し、この複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成していてもよく、この複素環式基および二環式基はC₁₋₆アルキル基、

アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、またはアラルキル基（この C_{1-6} アルキル基、アミノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基およびアラルキル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）

5. Aが、下記基を表す、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。



（上記基中、

R^{21} および R^{23} は、同一または異なってもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、またはアラルキル基を表し、

R^{22} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し、あるいは

R^{21} および R^{23} は一緒になって

基- $(CH_2)_4$ -、

基- $(CH_2)_3$ -、

基- $CHR^{24}CH_2CH_2$ - (R^{24} は C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、またはアミノ基を表し、このアルキル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、このアミノ基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、またはアラルキル基により置換されていてもよい)、

基- $CH_2CHR^{24}CH_2$ - (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、

基- CH_2CH_2 -、

基- $CHR^{24}CH_2$ - (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、

基- $CR^{25}=CR^{26}$ - (R^{25} および R^{26} は、同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表すか、あるいは R^{25} および R^{26} は一緒になって- $CH=CH-CH=CH$ -、- $CR^{24}=CH-CH=CH$ - (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、- $CH=CR^{24}-CH=CH$ - (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、

—N=CH—CH=CH—、または—CH=N—CH=CH—を形成してもよい)
を形成していてもよく、あるいは

R^{21} および R^{23} は一緒になって、

=CH—CH=CH—、

=CR²⁴—CH=CH—、

=CH—CR²⁴=CH—、

=CH—CH=N—、または

=CH—N=CH—

を形成し、かつ R^{22} は R^{21} とそれが結合する窒素原子との間の単結合を表している
もよい)

6. Dが、結合または $>NR^4$ を表す、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

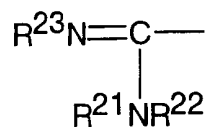
7. Qが、 $>C=O$ または $>CH_2$ を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

8. Jが置換されていてもよいメチレン鎖またはエチレン鎖を表す、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

9. mおよびnが、それぞれ0～2の整数を表す、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

10. pおよびqが、それぞれ、1または2である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

11. Aが下記基：



(上記基中、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、請求項5で定義された意味と同様である)を表し、

Dが結合または $>NR^4$ を表し、

XがNまたはCHを表し、

ZがNを表し、

Qが $>C=O$ または $>CH_2$ を表し、

mおよびnが、それぞれ、0または1の整数を表し、

R^7 が、置換されていても良い C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、または酸素原子であり、

R^8 が、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、シアノ基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を表し、

R^9 が、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、

Jが置換されていてもよいメチレン鎖またはエチレン鎖を表し、

R^{10} が、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換されていてもよいアラルキル基、または置換されていてもよいアシル基を表し、

R^{11} が、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、または置換されていてもよいアラルキル基を表し、

pおよびqが、それぞれ、1または2を表す、

請求項1に記載の化合物。

12. 下記から選択される、請求項1に記載の化合物：

(2S)-ヒドロキシ-3-[4-{4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル、

(2S) - ヒドロキシ - 3 - [4 - {4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸、

(2S) - ヒドロキシ - 3 - [4 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル、

(2S) - t - ブトキシ - 3 - [4 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル、

(2S) - ヒドロキシ - 3 - [4 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸、

(2S) - ヒドロキシ - 3 - [4 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸、

(2S) - アセトキシ - 3 - [4 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸、

(2S) - t - ブトキシ - 4 - [4 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] 酪酸 t - ブチルエステル、

(2S) - ヒドロキシ - 4 - [4 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] 酪酸、

(2S) - ヒドロキシ - 4 - [4 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] 酪酸、

3 - [3 - フルオロ - 4 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] - (2S) - ヒドロキシプロピオン酸 ベンズヒドリルエステル、

(2S) - t - ブトキシ - 3 - [3 - フルオロ - 4 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル、

3 - [3 - フルオロ - 4 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] - (2S) - ヒドロキシプロピオン酸、および

3 - [3 - フルオロ - 4 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン

－2－イルアミノ) ピペリジン－1－イル} ベンゾイルアミノ]－(2S)－ヒドロキシプロピオン酸。

13. 請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含んでなる、医薬組成物。

14. インテグリン $\alpha_v\beta_3$ により媒介される疾患の治療に用いられる、請求項13記載の医薬組成物。

15. インテグリン $\alpha_v\beta_3$ により媒介される疾患が、心血管系疾患、血管新生に関連する疾患、脳血管疾患、癌およびその転移、免疫疾患、および骨疾患からなる群から選択される、請求項14記載の医薬組成物。

16. GP IIb/IIIa拮抗作用および／または血小板凝集阻害作用が治療上有効である疾患の治療に用いられる、請求項13記載の医薬組成物。

17. 血小板血栓症もしくは血栓塞栓症の治療、末梢循環血流の改善、体外循環時の血液凝固の抑制、および血栓性血小板減少性紫斑病もしくは溶血性尿毒症症候群の治療に用いられる、請求項16記載の医薬組成物。

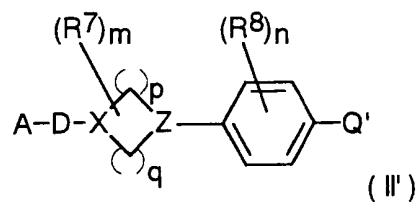
18. 血小板凝集阻害剤として用いられる、請求項13記載の医薬組成物。

19. インテグリン $\alpha_v\beta_3$ により媒介される疾患、およびGP IIb/IIIa拮抗作用および／または血小板凝集阻害作用が治療上有効である疾患からなる群から選択される疾患の治療用薬剤の製造のための、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

20. 有効量の請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学上許容される担体とともにヒトを含

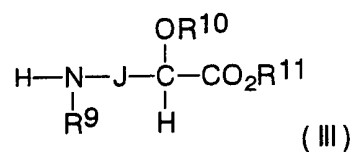
む哺乳類に投与することを含んでなる、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ により媒介される疾患、およびGP IIb/IIIa拮抗作用および／または血小板凝集阻害作用が治療上有効である疾患からなる群から選択される疾患の治療法。

21. 式(II')の化合物：



(上記式中、A、D、X、Z、 R^7 、 R^8 、m、n、p、およびqは請求項1で定義した内容と同義であり、 Q' は $-COOH$ または $-CHO$ を表す)

またはその塩を、式(III)の化合物：



(上記式中、J、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は請求項1で定義した内容と同義である)

と反応させることを含んでなる、請求項1に記載の化合物の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05177

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D239/42, C07D401/12, C07D239/12, C07D239/22,
A61K31/506, A61P7/02, A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D239/42, C07D401/12, C07D239/12, C07D239/22,
A61K31/505, A61P7/02, A61P9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 99/52872, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 21 October, 1999 (21.10.99), Full text (Family: none)	1-19, 21
PA	WO, 99/50249, A2 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY), 07 October, 1999 (07.10.99) (Family: none)	1-19, 21
A	KEEMAN, M. R. et al., "Benzimidazole Derivatives as Arginine Mimetics in 1,4-Benzodiazepine Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha\text{v}\beta 3$) Antagonists", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters; vol.8 (No. 22) pp.3165-3170 (1998)	1-19, 21
A	KEEMAN, M. R. et al., "Discovery of Potent Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha\text{v}\beta 3$) Antagonists", Journal of Medicinal Chemistry; vol.40 (No.15) pp.2289-2292 (1997)	1-19, 21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 30 October, 2000 (30.10.00)	Date of mailing of the international search report 07 November, 2000 (07.11.00)
--	--

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05177

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
It pertain to "methods for treatment of the human body by surgery or therapy"
as specified in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁷ C07D239/42, C07D401/12, C07D239/12, C07D239/22,
 A61K31/506, A61P7/02, A61P9/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/42, C07D401/12, C07D239/12, C07D239/22,
 A61K31/505, A61P7/02, A61P9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 99/52872, A1 (明治製菓株式会社) 21.10月.1999 (21.10.99) 全文献参照。 (ファミリーなし)	1-19, 21
PA	WO, 99/50249, A2 (DU PONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 7.10月.1999 (07.10.99) (ファミリーなし)	1-19, 21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.10.00

国際調査報告の発送日

07.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	KEEMAN, M. R. et.al "Benzimidazole Derivatives as Arginine Mimetics in 1,4-Benzodiazepine Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha v \beta 3$) Antagonists " Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters ; vol.8(No. 22) p3165-3170 (1998)	1-19, 21
A	KEEMAN, M. R. et.al "Discovery of Potent Nonpeptide Vitronectin Receptor ($\alpha v \beta 3$) Antagonists" Journal of Medicinal Chemistry;vol.40(No.15) p2289-2292 (1997)	1-19, 21

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 20 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。