

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4482277号
(P4482277)

(45) 発行日 平成22年6月16日(2010.6.16)

(24) 登録日 平成22年3月26日(2010.3.26)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 233/74	(2006.01)	C07D 233/74
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/12
A61K 31/4166	(2006.01)	A61K 31/4166
A61K 31/4439	(2006.01)	A61K 31/4439
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 1/04

請求項の数 10 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-571489 (P2002-571489)
(86) (22) 出願日	平成14年2月23日 (2002.2.23)
(65) 公表番号	特表2004-523574 (P2004-523574A)
(43) 公表日	平成16年8月5日 (2004.8.5)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2002/001917
(87) 國際公開番号	W02002/072573
(87) 國際公開日	平成14年9月19日 (2002.9.19)
審査請求日	平成17年2月18日 (2005.2.18)
(31) 優先権主張番号	101 11 877.5
(32) 優先日	平成13年3月10日 (2001.3.10)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

前置審査

(73) 特許権者	397056695 サノフィーアベンティス・ドイチュラント ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング ドイツ連邦共和国デー- 6 5 9 2 9 フラン クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ ユトラーセ 50
(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

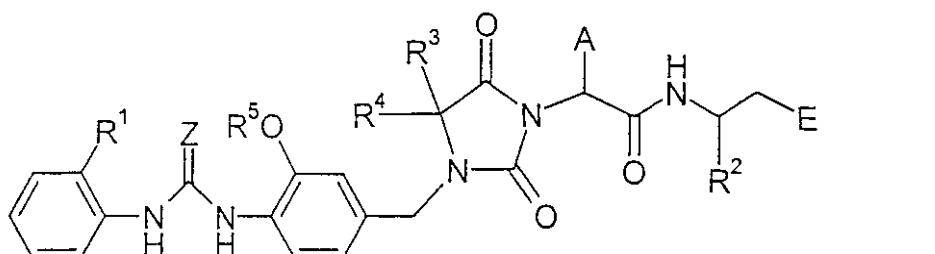
(54) 【発明の名称】イミダゾリジン誘導体、それらの製造法、および抗炎症剤としてのそれらの使用。

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

すべての立体異性体およびすべての比率のその混合物としての式 I

【化 1】



10

[式中、A は シクロプロピルメチル であり ;E は - CO - R⁶ であり ;Z は 酸素 であり ;R¹ は メチル であり ;R² は 3 - ピリジルまたはメチル であり ;R³ および R⁴ は メチル であり ;R⁵ は メチル であり ;R⁶ は ヒドロキシルまたは(C₁ - C₄) - アルコキシ である] の化合物またはその生理学的に

20

許容しうる塩。

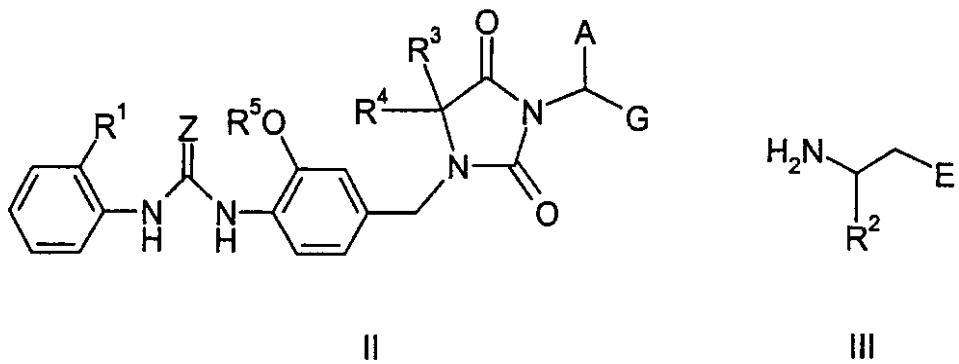
【請求項 2】

Eは-COOH、-COOC₂H₅または-COOiC₃H₇である、すべての立体異性体およびすべての比率のその混合物としての請求項1に記載の式Iの化合物またはその生理学的に許容しうる塩。

【請求項 3】

式IIの化合物を式III

【化 2】



[式IIおよびIIIにおいて、A、E、Z、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は請求項1または2で定義された通りであるか、あるいは官能基は保護形態で存在してもよく、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または活性カルボン酸誘導体である]の化合物と反応させ、さらに前記官能基が保護形態にある場合、脱保護することからなる請求項1または2に記載の式Iの化合物の製造法。

【請求項 4】

薬剤として使用される請求項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うる塩。

【請求項 5】

1種またはそれ以上の請求項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うる塩および薬学的に許容しうる担体を含有する医薬製剤。

【請求項 6】

抗炎症剤として使用される請求項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うる塩。

【請求項 7】

関節炎、リウマチ性関節炎、多発性関節炎、炎症性腸疾患、全身紅斑性狼瘡、多発性硬化症または中枢神経系の炎症性疾患の治療に使用される医薬の製造のための請求項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うる塩の使用。

【請求項 8】

喘息またはアレルギーの治療に使用される医薬の製造のための請求項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うる塩の使用。

【請求項 9】

心臓血管の疾患、アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、急性冠症候群、卒中、再狭窄症、糖尿病、臓器移植による損傷、免疫疾患、自己免疫疾患、腫瘍成長、腫瘍転移またはマラリアの治療、あるいは心臓保護または卒中の二次的予防に使用される医薬の製造のための請求項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うる塩の使用。

【請求項 10】

白血球の接着および/または移動の阻害剤として、またはVLA-4受容体を阻害するために使用される請求項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うる塩。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

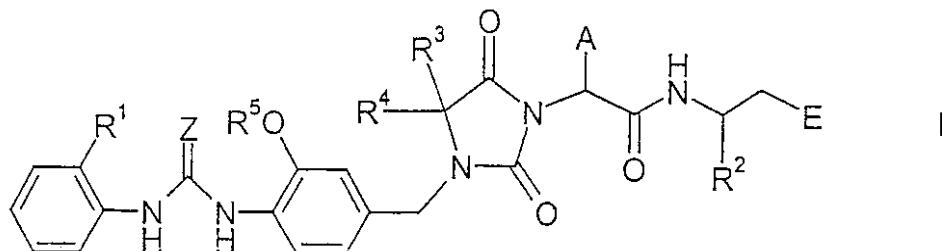
50

【技術分野】

【0001】

本発明は式 I

【化1】



10

(式中、A、E、Z、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は下記で定義された意味を有する)の新規イミダゾリジン誘導体に関する。式Iの化合物は例えばリウマチ性関節炎またはアレルギー性疾患のような炎症性疾患の治療に適した有用な薬理活性化合物である。式Iの化合物は白血球の接着および遊走の阻害剤および/またはインテグリングループに属する接着受容体VLA-4の拮抗物質である。これらは一般に望ましくない程度の白血球接着および/または白血球遊走により引き起こされる、あるいはそれに伴なう、あるいは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-細胞または細胞-マトリックス相互作用がある役割を果たす病気の治療に適している。さらに、本発明は式Iの化合物の製造法、それらの使用、および式Iの化合物を含有する医薬製剤に関する。

20

【背景技術】

【0002】

インテグリンは細胞-細胞結合および細胞-細胞外マトリックス結合プロセスにおいて重要な役割を果たす接着受容体の1つである。これらはヘテロダイマー構造を有し、幅広い細胞分布および高度の進化的維持を示す。インテグリンには、例えば特にフィブリノーゲンのRGD配列と相互作用する血小板のフィブリノーゲン受容体、あるいは特にビトロネクチンまたはオステオポンチンのRGD配列と相互作用する破骨細胞のビトロネクチン受容体がある。インテグリンは3つの主要なグループ、すなわち特に免疫系の細胞-細胞相互作用において重要な役割を果たすサブファミリー2、例えばLFA-1、Mac-1およびp150/95、並びにその代表的なものは主に細胞外マトリックスの成分との細胞接着に参与するサブファミリー1および3に分けられる(RuoslahtiのAnnu. Rev. Biochem. 57, 375 (1988年))。VLAタンパク質(非常に遅い(活性化)抗原)とも呼ばれるサブファミリー1のインテグリンには、特にリガンドとしてのフィブロネクチン、コラーゲンおよび/またはラミニンと相互作用する少なくとも6種の受容体がある。VLAファミリーの中で、インテグリンVLA-4(4-1)は主にリンパ球および骨髄細胞に制限され、これらと多数の他の細胞との細胞-細胞相互作用で重要な役割を果たす限りにおいて非定型である。例えば、VLA-4はTおよびBリンパ球とヒト血漿フィブロネクチン(FN)のヘパリンII-結合フラグメントとの相互作用に参与する。VLA-4と血漿フィブロネクチンのヘパリンII-結合フラグメントとの結合は特に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照的に、VLA-4は典型的なRGD-結合インテグリンではない(KilgerおよびHolzmannのJ. Mol. Meth. 73, 347 (1995年))。

30

【0003】

血中を循環する白血球は通常、血管の内張りをなす血管内皮細胞に対して低い親和性を示すにすぎない。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、したがって多数の細胞表面抗原の発現を引き起こす。これらには、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(白血球機能と関係がある抗原1)と相互作用するICAM-1(細胞間接着分子-1)、および様々な白血球、とりわけリンパ球を結合するVCAM-1(血管細胞接着分子-1)がある(OsbornらのCell, 59, 1203 (1989年))。ICAM-1のようなVCAM-1は免疫グロブリン遺伝子スーパー

40

50

ーファミリーの一員である。VCAM - 1(最初はINCAM - 110として知られていた)は内皮細胞でTNFおよびIL - 1のような炎症性サイトカインとリポ多糖(LPS)により誘導される接着分子として確認された。Elicesら(Cell, 60, 577 (1990年))はVLA - 4およびVCAM - 1がリンパ球と活性化した内皮の接着に関する受容体・リガンド対を形成することを明らかにした。VLA - 4とRGD配列の相互作用によるVCAM - 1とVLA - 4の結合は起こらない; RGD配列はVCAM - 1に含まれない(BergelsonらのCurrent Biology, 5, 615 (1995年))。しかしながら、VLA - 4は他の白血球にも存在し、リンパ球以外の白血球の接着もまた、VCAM - 1 / VLA - 4接着機構が関与する。したがって、VLA - 4はリガンドのVCAM - 1およびフィブロネクチンを通して細胞・細胞の相互作用および細胞・細胞外マトリックスの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一例である。

10

【 0 0 0 4 】

サイトカインが誘導する接着分子は血管外組織領域への白血球の補充において重要な役割を果たす。内皮細胞の表面で発現し、白血球の細胞表面タンパク質またはタンパク質複合体(受容体)のリガンドとして役に立つ細胞接着分子により白血球が炎症性組織領域に補充される(「リガンド」および「受容体」なる用語は逆に使用することもできる)。血中の白血球は初めに内皮細胞に接着してから滑膜中に移動することができる。VCAM - 1はインテグリンVLA - 4(4 1)を有する細胞、例えば好酸球、TおよびBリンパ球、単球または好中球と結合するため、それとVCAM - 1 / VLA - 4機構はこの種の細胞を血流から感染領域および炎症部位に補充する機能を有する(ElicesらのCell, 60, 577 (1990年); OsbornらのCell, 62, 3 (1990年); IssekutzらのJ. Exp. Med. 183, 2175 (1996年))。

20

【 0 0 0 5 】

VCAM - 1 / VLA - 4接着機構は幾つかの生理学的および病理学的プロセスと関連している。サイトカインが誘導する内皮の他に、VCAM - 1はさらに、とりわけ次の細胞により発現する: 筋芽細胞、リンパ球様樹状細胞および組織大食細胞、リウマチ性滑膜、サイトカインが刺激する神経性細胞、ボーマン膜の壁在上皮細胞、尿細管の上皮、心臓および腎臓の移植拒絶反応による炎症組織、並びに対宿主移植片反応を示す腸組織。VCAM - 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の組織領域で発現することがわかった。さらに、VCAM - 1はヒトリンパ節の小胞樹状細胞で発現し、また例えばマウスの骨髄の基質細胞に存在する。この存在はB - 細胞の発達におけるVCAM - 1の関与を示唆している。造血に関わる細胞の他に、VLA - 4は例えば黒色腫細胞系でも存在し、VCAM - 1 / VLA - 4接着機構はこのような腫瘍の転移と関連している(RiceらのScience, 246, 1303 (1989年))。

30

【 0 0 0 6 】

VCAM - 1が生体内で内皮細胞に存在し、生体内で優勢である主な形態はVCAM - 7Dと呼ばれ、7個の免疫グロブリンドメインを有する。ドメイン4、5および6はそれらのアミノ酸配列がドメイン1、2および3と似ている。VCAM - 6Dと呼ばれる6個のドメインからなる別の形態では、第4ドメインが選択的スプライシングにより除去される。VCAM - 6DはVLA - 4が発現する細胞を結合することもできる。

【 0 0 0 7 】

さらに、VLA - 4、VCAM - 1、インテグリンおよび接着タンパク質についての詳細は例えばKilgerおよびHolzmannのJ. Mol. Meth. 73, 347 (1995年); ElicesのCell Adhesion in human Disease, Wiley, Chichester, 第79頁(1995年); KuijpersのSpringer Semin. Immunopathol. 16, 379 (1995年)などの文献に記載されている。

40

【 0 0 0 8 】

例えば感染症、炎症またはアテローム性動脈硬化症では、細胞接着プロセスにおけるVCAM - 1 / VLA - 4機構の役割は重要であるため、これらの接着プロセスに介在して病気、特に例えば炎症を抑制する試みがなされている(OsbornらのCell, 59, 1203 (1989年))。これを行なう方法はVLA - 4に対する单クローニング抗体を使用することからなる。VLA - 4アンタゴニストとしてVCAM - 1およびVLA - 4の相互作用をブロックする、このタイプの单クローニング抗体(mAB_S)は知られている。このように、例えば抗 - VLA - 4 mABs HP2 / 1およびHP

50

1/3はVLA - 4が発現するラモス細胞(B - 細胞様細胞)とヒト臍帯内皮細胞との、またVCAM - 1がトランスフェクトされたCOS細胞との接着を阻害する。同様に、抗 - VCAM - 1 mAB 4B9はラモス細胞、ジャーカット細胞(T - 細胞様細胞)およびHL60細胞(顆粒球様細胞)とVCAM - 6DおよびVCAM - 7Dの発現を引き起こす遺伝子構成体をトランスフェクトさせたCOS細胞との接着を阻害する。VLA - 4の4サブユニットに対する抗体についての試験管内データはリウマチ性関節炎に関する接着、すなわちリンパ球と滑膜の内皮細胞との接着がブロックされることを示している(van Dinther - JanssenらのJ. Immunol. 147, 4207 (1991年))。

【 0 0 0 9 】

生体内実験は実験的自己免疫脳脊髄炎が抗 - 4 mABにより阻害されることを示した。白血球の炎症部位への遊走もまた、VLA - 4の4鎖に対する単クローニング抗体によりブロックされる。炎症を起こした肺組織への白血球の補充におけるVLA - 4の役割を調べるために、喘息モデルで抗体を使用してVLA - 4依存型接着機構の影響について研究が行なわれた(WO - A - 93 / 13798)。抗 - VLA - 4抗体の投与はアレルギーを起こしたヒツジの後期の反応および気道の過剰反応を阻害した。喘息の治療におけるターゲットとしてのVLA - 4の重要性はMetzgerのSpringer Semin. immunopathol, 16, 467 (1995年)で詳しく検討されている。

10

【 0 0 1 0 】

VLA - 4依存型細胞接着機構はまた、炎症性腸疾患(IBD)の靈長類モデルにおいて研究された。ヒトの潰瘍性大腸炎に相当するこのモデルでは、抗 - 4抗体の投与は急性炎症の有意な減少をもたらした。

20

【 0 0 1 1 】

さらに、VLA - 4依存型細胞接着は次の慢性炎症プロセスを含む臨床状態に関与することを証明することができた：リウマチ性関節炎(CronsteinおよびWeismannのArthritis Rheum. 36, 147 (1993年)；ElicesらのJ. Clin. Invest. 93, 405 (1994年))、糖尿病(YangらのProc. Natl. Acad. Sci. 米国, 90, 10494 (1993年))、全身紅斑性狼瘡(TakeuchiらのJ. Clin. Invest. 92, 3008 (1993年))、遅延型アレルギー(IV型アレルギー)(ElicesらのClin. Exp. Rheumatol. 11, S77 (1993年))、多発性硬化症(YednockらのNature, 356, 63 (1992年))、マラリア(OckenhouseらのJ. Exp. Med. 176, 1183 (1992年))、アテローム性動脈硬化症(O'BrienらのJ. Clin. Invest. 92, 945 (1993年)；ShihらのCirc. Res. 84, 345 (1999年))、移植(IsobeらのTransplantation Proceedings, 26, 867 (1994年))、様々な悪性腫瘍、例えば黒色腫(RenkonenらのAm. J. Pathol. 140, 763 (1992年))、リンパ腫(FreedmanらのBlood, 79, 206 (1992年))、および他のもの(AlbeldaらのJ. Cell Biol. 114, 1059 (1991年))。

30

【 0 0 1 2 】

VLA - 4とVCAM - 1およびフィブロネクチンとの相互作用は心臓血管疾患の幾つかの病態生理学的プロセスに関係している。試験管内の細胞系では、浸潤した好中球は心筋細胞の細胞収縮を35%まで阻害する(負の変力)。この好中球の負の変力作用は抗 - 4抗体によって阻害できるが、抗 - CD18抗体によってはできない(PoonらのCirc. Res. 84, 1245 (1999年))。アテローム性動脈硬化症の病因におけるVLA - 4の重要性はアテローム性動脈硬化症のマウスモデルにおいて証明された。フィブロネクチン上のVLA - 4の結合部位に向けられたCS - 1ペプチドは大動脈における白血球の補充および脂肪の蓄積を阻害し、したがってアテローム形成を引き起こすように飼養されたLDL受容体ノックアウトマウスにおける動脈硬化斑の形成を阻害する(ShihらのCirc. Res. 84, 345 (1999年))。さらに、同じCS - 1ペプチドを使用して、ウサギの異所的心臓移植モデルにおいて移植血管障害の形成はVLA - 4およびフィブロネクチンの相互作用をブロックすることにより有意に減少させることができることを証明できた(MolossiらのJ. Clin. Invest. 95, 2601 (1995年))。

40

【 0 0 1 3 】

したがって、適当なアンタゴニストによりVLA - 4をブロックすることは例え特に喘息およびIBDを含む様々な炎症状態の有効な治療可能性をもたらす。上記したように、血中

50

の白血球は初めに内皮細胞に接着してから滑膜中に移動することができ、VLA - 4受容体はこの接着に関与するという事実から、リウマチ性関節炎の治療にVLA - 4アンタゴニストが関連する。内皮細胞で炎症剤によりVCAM - 1が誘導されるという事実(OsbornのCell, 62, 3 (1990年) ; StoolmanのCell, 56, 907 (1989年))、並びに種々の白血球の感染領域および炎症部位への補充はすでに上記で論じている。T細胞は主にLFA - 1 / ICAM - 1 およびVLA - 4 / VCAM - 1接着機構により活性化した内皮に接着する(SpringerのCell, 76, 301 (1994年))。リウマチ性関節炎では、殆んどの滑膜T細胞においてVLA - 4のVCAM - 1に対する結合能力が増加する(PostigoらのJ. Clin. Invest. 89, 1445 (1992年))。さらに、滑膜T細胞とフィブロネクチンの増大した接着が観察されている(LaffonらのJ. Clin. Invest. 88, 546 (1991年) ; Morales - DucretらのJ. Immunol. 149, 1424 (1992年))。

従ってVLA - 4はリウマチ性滑膜のTリンパ球上でのその発現に関して、またその機能において上方調節される。VLA - 4とその生理学的リガンドVCAM - 1およびフィブロネクチンとの結合をブロックすることにより関節の炎症過程の有効な予防または軽減を可能にする。このことはアジュバント関節炎のルイスラットにおいて抗体HP2 / 1を用いた実験によっても確認され、病気の有効な予防が観察された(BarbadilloらのSpringer Semin. Immunopathol. 16, 427 (1995年))。分子中にアスパラギン酸単位またはその誘導体を含有し、VLA - 4とマトリックスタンパク質フィブロネクチンのCS - 1配列との結合を阻害するCS - 1ペプチド模倣物はWO - A - 00 / 02903を開示している。したがって、VLA - 4は重要な治療的ターゲット分子である。

【0014】

10

上記VLA - 4抗体およびこれらの抗体のVLA - 4アンタゴニストとしての使用は特許出願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はVLA - 4アンタゴニストとしてのペプチド化合物を開示している。しかしながら、抗体およびペプチド化合物の薬剤としての使用は幾つかの欠点、例えば経口利用性の不足、容易な分解性または長期間投与における免疫原性作用を有するため、様々な疾患状態の治療および予防に使用するのに好ましい特性プロファイルを有するVLA - 4アンタゴニストが必要とされる。

【0015】

20

WO - A - 95 / 14008、WO - A - 93 / 18057、US - A - 5658935、US - A - 5686421、US - A - 5389614、US - A - 5397796、US - A - 5424293およびUS - A - 5554594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、血小板の凝集を阻害する作用を示す置換された5 - 員環の複素環を開示している。EP - A - 796 855は骨吸収の阻害剤である別の複素環を開示している。EP - A - 842 943、EP - A - 842 945およびEP - A - 842 944はこれらの系列の化合物と驚くべきことに白血球の接着を阻害し、VLA - 4アンタゴニストである別の化合物を開示している。

【0016】

30

EP - A - 903 353、EP - A - 905 139、EP - A - 918 059、WO - 99 / 23063、WO - A - 99 / 24398、WO - A - 99 / 54321およびWO - A - 99 / 60015は白血球の接着を阻害し、VLA - 4 - アンタゴニストである別の化合物を開示している。しかしながら、これらの化合物の特性は様々な点でまだ不満足であり、さらに改善された特性プロファイルを有する化合物が必要とされる。EP - A - 918 059はとりわけ、イミダゾリジン環がその1 - 位で2 - (シクロアルキルアルキル)アセチルアミノ単位または2 - イソブチルアセチルアミノ単位の2 - 位の炭素原子に結合しているイミダゾリジン誘導体を開示している。しかしながら、有利な特性プロファイル、特に著しく増大した効力を特徴とする本発明の式Iのイミダゾリジン誘導体は特に開示されていない。

【発明の開示】

40

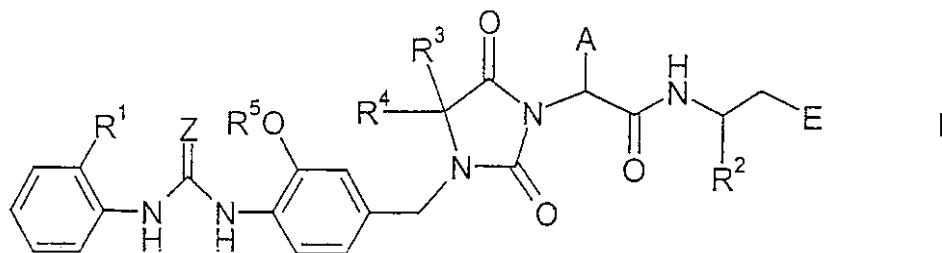
【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明はすべての立体異性体およびすべての比率のその混合物としての式I

50

【化2】



[式中、Aはシクロプロピルメチル-またはイソブチルであり；

10

Eは-CO-R⁶、-CO-Hまたは-CH₂-O-R⁷であり；

Zは酸素または硫黄であり；

R¹は水素またはメチルであり；

R²はフェニル、ピリジルまたは(C₁-C₄)-アルキルであり、ここでアルキル基は1個またはそれ以上のフッ素原子により置換されてもよく、またフェニル基は(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₄)-アルコキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ハロゲン、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシからなる群より選択される1個またはそれ以上の同一または異なる置換基により置換されてもよく；

R³およびR⁴はメチルまたはトリフルオロメチルであり；

R⁵は水素または(C₁-C₄)-アルキルであり、ここでアルキル基は1個またはそれ以上のフッ素原子により置換されてもよく；

20

R⁶はヒドロキシリル、(C₁-C₁₀)-アルコキシ、フェニル-(C₁-C₈)-アルコキシ、フェニルオキシ、(C₁-C₈)-アルキルカルボニルオキシ-(C₁-C₆)-アルコキシ、フェニルカルボニルオキシ-(C₁-C₆)-アルコキシ、フェニル-(C₁-C₆)-アルキルカルボニルオキシ-(C₁-C₆)-アルコキシ、(C₁-C₈)-アルコキシカルボニルオキシ-(C₁-C₆)-アルコキシ、フェニルオキシカルボニルオキシ-(C₁-C₆)-アルコキシ、フェニル-(C₁-C₆)-アルコキシカルボニルオキシ-(C₁-C₆)-アルコキシ、アミノ、モノ((C₁-C₁₀)-アルキル)アミノまたはジ((C₁-C₁₀)-アルキル)アミノであり；

R⁷は水素または(C₁-C₄)-アルキルである]の化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩に関する。

30

【0018】

アルキル基は直鎖状または分枝状である。これはまた、それらが置換基を有するか、または他の基の置換基として存在する場合に、例えばフルオロアルキル基、アルコキシ基またはアルコキシカルボニル基に適用される。アルキル基の例はメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル(=1-メチルエチル=iC₃H₇)、n-ブチル、イソブチル(=2-メチルブロピル)、sec-ブチル(=1-メチルブロピル)、t-ブチル(=1,1-ジメチルエチル)、n-ペンチル、イソペンチル、t-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシリル、3-メチルペンチル、イソヘキシリル、ネオヘキシリル、n-ヘプチル、2,3,5-トリメチルヘキシリル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルである。好ましいアルキル基はメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチルである。アルキル基において、1個またはそれ以上、例えば1、2、3、4または5個の水素原子がフッ素原子により置換されうる。このようなフルオロアルキル基の例はトリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロイソブロピルである。置換アルキル基、例えばフェニルアルキル基またはフルオロアルキル基は何れかの所望の位置で置換されうる。

40

【0019】

フェニル基は未置換であるか、あるいは同一または異なる置換基により単置換または多置換、例えば単置換、二置換、三置換、四置換または五置換されうる。フェニル基が置換される場合、それは好ましくは1個または2個の同一または異なる置換基を有する。これはまた、フェニルアルキル、フェニルカルボニルなどのような基の置換フェニル基に適用

50

される。フェニルアルキル基は例えばベンジル、1-フェニルエチルまたは2-フェニルエチル、特にベンジルであり、それらもまたすべて置換されうる。

【0020】

単置換フェニル基において、置換基は2-位、3-位または4-位に位置することができる。二置換フェニル基は2,3-位、2,4-位、2,5-位、2,6-位、3,4-位または3,5-位で置換されうる。三置換フェニル基において、置換基は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-位に位置することができる。フェニル基がメチレンジオキシ(-O-CH₂-O-)およびエチレンジオキシ(-O-CH₂-CH₂-O-)からなる群より選択される置換基を有する場合、それは好ましくは(所望により他の置換基に加えて)この群から1個の置換基のみ有する。

10

【0021】

R²である置換フェニル基の例は2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2,3-ジメチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2,5-ジメチルフェニル、2,6-ジメチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2,4,5-トリメチルフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、3,4,5-トリメチルフェニル、2-(n-ブチル)フェニル、3-(n-ブチル)フェニル、4-(n-ブチル)フェニル、2-イソブチルフェニル、3-イソブチルフェニル、4-イソブチルフェニル、3-t-ブチルフェニル、4-t-ブチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,5-ジメトキシフェニル、2,6-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、2,4,5-トリメトキシフェニル、2,4,6-トリメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、2-(n-ブトキシ)フェニル、3-(n-ブトキシ)フェニル、4-(n-ブトキシ)フェニル、2-イソブトキシフェニル、3-イソブトキシフェニル、4-イソブトキシフェニル、2-t-ブトキシフェニル、3-t-ブトキシフェニル、4-t-ブトキシフェニル、2,3-メチレンジオキシフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、2,3-エチレンジオキシフェニル、3,4-エチレンジオキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、2,4,5-トリフルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、2,3,5,6-テトラフルオロフェニル、2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,5-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3,4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニルなどである。しかしながら、置換フェニル基では、異なる置換基が所望の組合せで存在することができ、例えば3-メトキシ-4-メチルフェニル、4-フルオロ-3-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4,5-メチレンジオキシフェニル、3-フルオロ-4,5-エチレンジオキシフェニル、2-クロロ-3-メチルフェニル、3-クロロ-4-メチルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニルなどの基である。

20

【0022】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素または沃素、好ましくはフッ素または塩素である。

【0023】

ピリジルは2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジルである。ピリジル基において、窒素原子は酸化されてもよく、その相当する式Iの化合物はピリジンN-オキシドとして存在し、これもまた本発明に含まれる。

【0024】

40

50

式 I の化合物の生理学的に許容しうる塩は特に非毒性または薬学的に利用できる塩である。酸性基、例えば E 基を表すカルボン酸基を含有する式 I の化合物は例えばアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩として、あるいはアンモニウム塩、例えば生理学的に許容しうる第 4 アンモニウムイオンとの塩、並びにアンモニアおよび生理学的に許容しうる有機アミン、例えばメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、2 - ヒドロキシエチルアミン、トリス(2 - ヒドロキシエチル)アミン、, , - トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン(トロメタミン)またはアミノ酸、特に塩基性アミノ酸との酸付加塩として存在する。式 I の酸性化合物と有機アミンの塩は 1 : 1 または約 1 : 1 の比率、あるいは他の比率、例えば約 1 : 0.5 ~ 約 1 : 4 の比率(1 モルの式 I に対して 0.5 ~ 4 モルのアミン)、特に約 1 : 0.5 ~ 約 1 : 2 の比率(1 モルの式 I に対して 0.5 ~ 2 モルのアミン)で 2 種の成分を含有することができる。
10

【 0025 】

塩基性基、例えばピリジル基を含有する式 I の化合物は酸付加塩として、例えば塩酸、硫酸またはリン酸のような無機酸との塩、あるいは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との塩として存在する。酸性基および塩基性基の両方を含有する化合物はまた分子内塩、両性イオンまたはベタインの形態で存在することができ、これらもまた本発明に含まれる。

【 0026 】
20

塩は当業者に知られている慣用の方法に従って、例えば溶媒または希釈剤中で有機または無機酸または塩基と化合させることにより式 I の化合物から、さらにアニオン交換またはカチオン交換により他の塩から得ることができる。

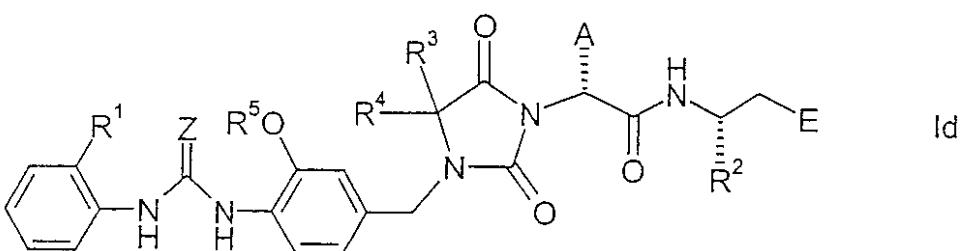
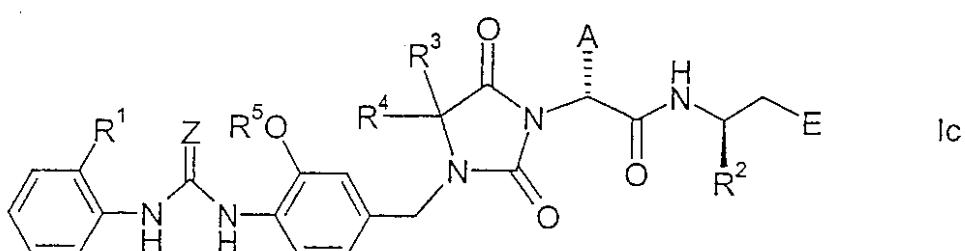
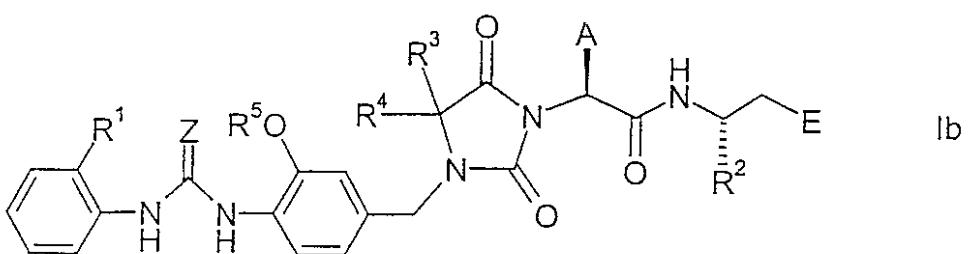
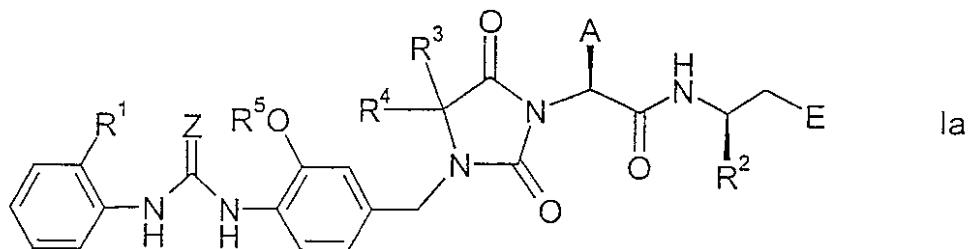
【 0027 】

式 I の化合物は立体異性形態として存在することができる。式 I の化合物の各不斉中心に関して、互いに独立して S 配置または R 配置が存在することができ、あるいは R / S 混合物が存在することができる。したがって、R² 基が結合している不斉炭素原子は R 配置または S 配置を有することができ、あるいは式 I の化合物はこの炭素原子に関して R / S 混合物として存在することができる。同様に、A 基およびイミダゾリジン環が結合している不斉炭素原子は R 配置または S 配置を有することができ、あるいは式 I の化合物はこの炭素原子に関して R / S 混合物として存在することができる。他のすべての不斉炭素原子もまた R 配置または S 配置を有することができ、あるいは式 I の化合物はこれらの炭素原子に関して R / S 混合物として存在することができる。R / S 混合物において、個々の立体異性体は 1 : 1 の比率を含む何れかの比率で存在することができる。
30

【 0028 】

本発明は式 I の化合物のすべての可能な立体異性体、例えば純粋またはほぼ純粋なエナンチオマーおよび純粋またはほぼ純粋なジアステレオマーおよびすべての比率の 2 種またはそれ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。したがって、本発明は左旋性および右旋性の対掌体としてエナンチオマー的に純粋な形態、ラセミ化合物の形態およびすべての比率の 2 種のエナンチオマーの混合物の形態のエナンチオマーに関する。同様に、本発明はジアステレオマー的に純粋な形態およびすべての比率の混合物の形態のジアステレオマーに関する。本発明により構成される個々の立体異性体の例は式 I a、I b、I c および I d
40

【化3】



の化合物である。

【0029】

個々の立体異性体の製造は所望により、合成において立体化学的に均一な出発物質を使用することにより、立体選択的合成により、あるいは慣用の方法に従って、例えばクロマトグラフィーまたは結晶化により、エナンチオマーの場合は例えばキラル相のクロマトグラフィーにより混合物を分離することにより行なうことができる。適切な場合、立体異性体を分離する前に誘導化を行なうことができる。立体異性体混合物の分離は式Iの化合物の段階で、あるいは出発物質または合成中間体の段階で行なうことができる。

【0030】

本発明の式Iの化合物は移動性の水素原子を含有することができる、すなわち様々な互変異性形態として存在することができる。本発明は式Iの化合物のすべての互変異性形態を包含する。本発明はまた、式Iの化合物の溶媒和物および付加化合物または付加物、例えば水との付加物、すなわち水和物、あるいはアルコールまたはアミンとの付加物を包含する。さらに、本発明は式Iの化合物の誘導体、例えばエステル、アミド、プロドラッグおよび他の生理学的に許容しうる誘導体、並びに式Iの化合物の活性代謝物を包含する。

本発明は特にまた、生体外では必ずしも薬理学的に活性ではないが、生体内では生理学的条件下で式Iの活性化合物に変換される式Iの化合物のプロドラッグに関する。式Iの化合物の適当なプロドラッグ、すなわち望ましく改善された特性を有する式Iの化合物の化学的に改質した誘導体は当業者に知られている。プロドラッグに関するより詳細な情報は例えばFleisherらのAdvanced Drug Delivery Reviews、19、115(1996年) ; H. Bundgaard編のDesign of Prodrugs、Elsevier(1985年) ; H. BundgaardのDrugs of the Future、16、443(1991年)に記載されている。式Iの化合物の適当なプロドラッグは特にカルボン酸基、例えばE基を表すカルボン酸基のエステルプロドラッグ、アミドプロドラッグ、アルデヒドプロドラッグおよびアルコールプロドラッグである。したがって、E基がヒドロキシメチル、アルコキシメチルまたはホルミルであり、生体内でVLA-4拮抗作用を示す式Iの化合物はまた、E基がヒドロキシカルボニルである式Iの化合物のプロドラッグである。エステルプロドラッグおよびアミドプロドラッグの例として(C₁ - C₄) - アルキルエステル、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；置換アルキルエステル、例えばヒドロキシアルキルエステル、アシルオキシアルキルエステル、アミノアルキルエステル、アシルアミノアルキルエステル、ジアルキルアミノアルキルエステル；未置換アミドまたはN - (C₁ - C₄) - アルキルアミド、例えばメチルアミドまたはエチルアミドが挙げられる。
10

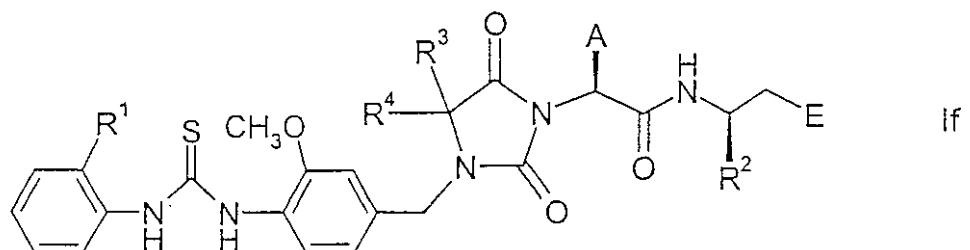
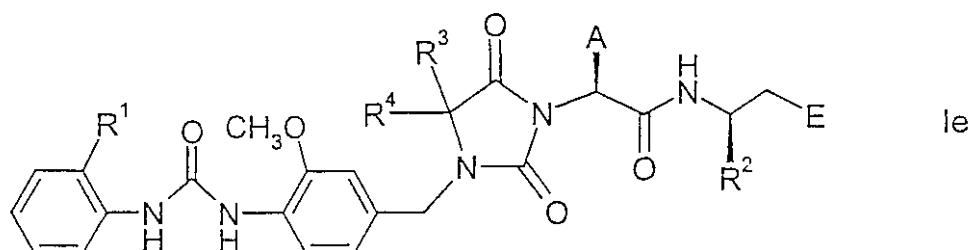
【0031】

本発明の式Iの化合物の例としてA基を有する炭素原子はS配置を有し、R²がフェニルまたはピリジルである場合、R²基を有する炭素原子はS配置を有し、そしてR²がメチルである場合、R²基を有する炭素原子はR配置を有する次の式IeおよびIfの化合物が挙げられる。本発明はまた、式IeおよびIfの化合物の生理学的に許容しうる塩、例えばカルボン酸基を含有する式IeおよびIfの化合物の金属塩または有機アンモニウムカチオンとの塩、あるいはピリジル基を含有する式IeおよびIfの化合物の酸付加塩、例えば塩酸塩に関する。
20

【0032】

式IeおよびIfの化合物：

【化4】



【0033】

【表1】

R ¹	R ³	R ⁴	A	R ²	E
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	フェニル	COOH
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	フェニル	COONa
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	フェニル	COOC ₂ H ₅
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	フェニル	COOIC ₃ H ₇
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	フェニル	CH ₃ OH
10					
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	COOH
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	COONa
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	COOC ₂ H ₅
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	COOIC ₃ H ₇
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	CH ₃ OH
20					
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	フェニル	COOH
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	フェニル	COONa
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	フェニル	COOC ₂ H ₅
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	フェニル	COOIC ₃ H ₇
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	フェニル	CH ₃ OH
30					
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	2-ピリジル	COOH
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	2-ピリジル	COONa
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	2-ピリジル	COOC ₂ H ₅
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	2-ピリジル	COOIC ₃ H ₇
40					
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	2-ピリジル	COOH
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	2-ピリジル	COONa
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	2-ピリジル	COOC ₂ H ₅
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	2-ピリジル	COOIC ₃ H ₇
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	2-ピリジル	COOH
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	2-ピリジル	COONa
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	2-ピリジル	COOC ₂ H ₅
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	2-ピリジル	COOIC ₃ H ₇

【0034】

【表2】

R ¹	R ³	R ⁴	A	R ²	E	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル-	2-ピリジル	COOH	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル-	2-ピリジル	COONa	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル-	2-ピリジル	COOC ₂ H ₅	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル-	2-ピリジル	COOIC ₃ H ₇	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	3-ピリジル	COOH	10
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	3-ピリジル	COONa	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	3-ピリジル	COOC ₂ H ₅	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	3-ピリジル	COOIC ₃ H ₇	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロピルメチル-	3-ピリジル	COOH	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロピルメチル-	3-ピリジル	COONa	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロピルメチル-	3-ピリジル	COOC ₂ H ₅	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロピルメチル-	3-ピリジル	COOIC ₃ H ₇	20
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	3-ピリジル	COOH	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	3-ピリジル	COONa	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	3-ピリジル	COOC ₂ H ₅	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	3-ピリジル	COOIC ₃ H ₇	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル-	3-ピリジル	COOH	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル-	3-ピリジル	COONa	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル-	3-ピリジル	COOC ₂ H ₅	30
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル-	3-ピリジル	COOIC ₃ H ₇	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	4-ピリジル	COOH	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	4-ピリジル	COONa	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	4-ピリジル	COOC ₂ H ₅	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	4-ピリジル	COOIC ₃ H ₇	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロピルメチル-	4-ピリジル	COOH	40
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロピルメチル-	4-ピリジル	COONa	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロピルメチル-	4-ピリジル	COOC ₂ H ₅	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロピルメチル-	4-ピリジル	COOIC ₃ H ₇	

【0035】

【表3】

R ¹	R ³	R ⁴	A	R ²	E	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	4-ピリジル	COOH	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	4-ピリジル	COONa	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	4-ピリジル	COOC ₂ H ₅	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	イソブチル	4-ピリジル	COOIC ₃ H ₇	
						10
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル	4-ピリジル	COOH	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル	4-ピリジル	COONa	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル	4-ピリジル	COOC ₂ H ₅	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル	4-ピリジル	COOIC ₃ H ₇	
						20
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	メチル	COOH	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	メチル	COONa	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	メチル	COOC ₂ H ₅	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	メチル	COOIC ₃ H ₇	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	イソブチル	メチル	CH ₃ OH	
						30
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロピルメチル	メチル	COOH	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロピルメチル	メチル	COONa	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロピルメチル	メチル	COOC ₂ H ₅	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロピルメチル	メチル	COOIC ₃ H ₇	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	シクロプロピルメチル	メチル	CH ₃ OH	
						40
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル	メチル	COOH	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル	メチル	COONa	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル	メチル	COOC ₂ H ₅	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル	メチル	COOIC ₃ H ₇	
CH ₃	CF ₃	CF ₃	シクロプロピルメチル	メチル	CH ₃ OH	

【0036】

【表4】

R ¹	R ³	R ⁴	A	R ²	E
H	CH ₃	CH ₃	イソブチル	フェニル	COOH
H	CH ₃	CH ₃	イソブチル	フェニル	COONa
H	CH ₃	CH ₃	イソブチル	フェニル	COOC ₂ H ₅
H	CH ₃	CH ₃	イソブチル	フェニル	COOIC ₃ H ₇
H	CH ₃	CH ₃	イソブチル	フェニル	CH ₃ OH
10					
H	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	COOH
H	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	COONa
H	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	COOC ₂ H ₅
H	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	COOIC ₃ H ₇
H	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	CH ₃ OH
20					
H	CF ₃	CF ₃	イソブチル	フェニル	COOH
H	CF ₃	CF ₃	イソブチル	フェニル	COONa
H	CF ₃	CF ₃	イソブチル	フェニル	COOC ₂ H ₅
H	CF ₃	CF ₃	イソブチル	フェニル	COOIC ₃ H ₇
H	CF ₃	CF ₃	イソブチル	フェニル	CH ₃ OH
30					
H	CF ₃	CF ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	COOH
H	CF ₃	CF ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	COONa
H	CF ₃	CF ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	COOC ₂ H ₅
H	CF ₃	CF ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	COOIC ₃ H ₇
H	CF ₃	CF ₃	シクロプロビルメチル	フェニル	CH ₃ OH
40					
H	CH ₃	CH ₃	イソブチル	メチル	COOH
H	CH ₃	CH ₃	イソブチル	メチル	COONa
H	CH ₃	CH ₃	イソブチル	メチル	COOC ₂ H ₅
H	CH ₃	CH ₃	イソブチル	メチル	COOIC ₃ H ₇
H	CH ₃	CH ₃	イソブチル	メチル	CH ₃ OH
H	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	メチル	COOH
H	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	メチル	COONa
H	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	メチル	COOC ₂ H ₅
H	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	メチル	COOIC ₃ H ₇
H	CH ₃	CH ₃	シクロプロビルメチル	メチル	CH ₃ OH

【表5】

R ¹	R ³	R ⁴	A	R ²	E
H	CF ₃	CF ₃	イソブチル	メチル	COOH
H	CF ₃	CF ₃	イソブチル	メチル	COONa
H	CF ₃	CF ₃	イソブチル	メチル	COOC ₂ H ₅
H	CF ₃	CF ₃	イソブチル	メチル	COOIC ₃ H ₇
H	CF ₃	CF ₃	イソブチル	メチル	CH ₃ OH
10					
H	CF ₃	CF ₃	シクロプロビルメチル	メチル	COOH
H	CF ₃	CF ₃	シクロプロビルメチル	メチル	COONa
H	CF ₃	CF ₃	シクロプロビルメチル	メチル	COOC ₂ H ₅
H	CF ₃	CF ₃	シクロプロビルメチル	メチル	COOIC ₃ H ₇
H	CF ₃	CF ₃	シクロプロビルメチル	メチル	CH ₃ OH

【0038】

本発明の式Iの化合物の個々の構造要素は好ましくは互いに独立して次の意味を有する。

【0039】

R²は好ましくは1個またはそれ以上のフッ素原子により置換されうる(C₁ - C₄) - アルキル、ピリジル、未置換フェニル、メチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基により置換されるフェニル、1個または2個の(C₁ - C₄) - アルコキシ基により置換されるフェニルである。R²を表し、場合によりフッ素により置換されうるアルキル基は特にメチル、エチル、イソブロピル、トリフルオロメチルおよび2,2,2-トリフルオロエチル基の何れかである。R²を表すフェニル基のアルコキシ置換基は特にメトキシ基である。特に好ましくは、R²はメチル、ピリジル、未置換フェニル、メチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基により置換されるフェニル、1個または2個のメトキシ基により置換されるフェニルである。非常に特に好ましくは、R²はメチル、未置換フェニルまたはピリジルである。

【0040】

R³およびR⁴は同一であるか、または異なっている。好ましくは、2つの基R³およびR⁴は同一である。本発明の一態様において、R³およびR⁴は共にメチルである。本発明の別の態様において、R³およびR⁴は共にトリフルオロメチルである。

【0041】

R⁵を表し、1個またはそれ以上のフッ素原子により置換されうるアルキル基は好ましくはメチル基、エチル基またはトリフルオロメチル基である。好ましくは、R⁵は1個またはそれ以上のフッ素原子により置換されうる(C₁ - C₄) - アルキルである。特に好ましくは、R⁵はメチルまたはトリフルオロメチル、非常に特に好ましくはメチルである。

【0042】

R⁶は好ましくはヒドロキシル、(C₁ - C₆) - アルコキシ、フェニル - (C₁ - C₄) - アルコキシ、フェニルオキシまたはアミノ(NH₂)、特に好ましくはヒドロキシル、(C₁ - C₆) - アルコキシまたはアミノ、非常に特に好ましくはヒドロキシルまたは(C₁ - C₆) - アルコキシ、とりわけ好ましくはヒドロキシルまたは(C₁ - C₄) - アルコキシ、特にヒドロキシルである。

【0043】

R⁷は好ましくは水素または(C₁ - C₃) - アルキル、特に好ましくは水素またはメチル、非常に特に好ましくは水素である。

【0044】

Eは好ましくは-CO-R⁶、-CO-H、-CH₂-OHまたは-CH₂-OCH₃、特に好ましくは-CO-R⁶、-CH₂-OHまたは-CH₂-OCH₃、非常に特に好ましくは-CO-R⁶または-CH₂-OH、

20

30

40

50

さらに好ましくは - COOH、 - COOC₂H₅、 - COOIC₃H₇または - CH₂-OH、特に - COOHである。

【0045】

本発明の一態様においてZは硫黄であり、他の態様においてZは酸素である。

【0046】

本発明の一態様においてAはイソブチル基(2-メチルプロピル基；(CH₃)₂CH-CH₂-)であり、他の態様においてAはシクロプロピルメチル基(シクロプロピル-CH₂-)である。さらに、本発明の一態様においてR¹は水素であり、他の態様においてR¹はメチルである。

【0047】

好ましい式Iの化合物は1個またはそれ以上のキラルな中心、例えばR²基を有する炭素原子、および/またはA基およびイミダゾリジン基を有する炭素原子が均一な配置を有する化合物である。すなわち、1個またはそれ以上のキラルな中心が均一または本質的に均一な配置で存在し、R配置またはS配置の何れかであるがR/S混合物ではない化合物が好ましい。しかしながら、説明したように、これらの式Iの化合物の個々のキラルな中心は互いに独立してR配置またはS配置を有し、同一または異なる配置を有することができる。特に好ましい式Iの化合物はA基およびイミダゾリジン基を有する炭素原子がS配置、すなわち式IaおよびIbで示したこの立体中心に関する配置で存在する化合物である。また、特に好ましい式Iの化合物はR²基を有する炭素原子が式IaおよびIcで示した配置で存在する化合物である。これらの特に好ましい化合物において、R²が例えればフェニル、置換フェニルまたはピリジルである場合、R²基を有する炭素原子はS配置を有し、R²がメチル、エチルまたはイソブチルである場合、それはR配置を有する。非常に特に好ましい式Iの化合物は2個の上記立体中心が式Iaで示した配置で存在する化合物である。

【0048】

好ましい式Iの化合物は1個またはそれ以上の基が列挙した意味のうち好ましい意味または特定の意味を有する化合物であり、本発明はこれらの基の好ましい意味および/または特定の意味のすべての組合せに関する。好ましい化合物の例は同時にR¹、R³、R⁴およびR⁵がメチルであり、Aがイソブチルである化合物、または同時にR¹、R³、R⁴およびR⁵がメチルであり、Aがシクロプロピルメチルである化合物、または同時にR¹がメチルであり、R³およびR⁴がトリフルオロメチルであり、R⁵がメチルであり、Aがイソブチルである化合物、または同時にR¹がメチルであり、R³およびR⁴がトリフルオロメチルであり、R⁵がメチルであり、Aがシクロプロピルメチルである化合物、または同時にR¹が水素であり、R³、R⁴およびR⁵がメチルであり、Aがイソブチルである化合物、または同時にR¹が水素であり、R³、R⁴およびR⁵がメチルであり、Aがシクロプロピルメチルである化合物、または同時にR¹が水素であり、R³およびR⁴がトリフルオロメチルであり、R⁵がメチルであり、Aがイソブチルである化合物、または同時にR¹が水素であり、R³およびR⁴がトリフルオロメチルであり、R⁵がメチルであり、Aがシクロプロピルメチルである化合物であり、そして他の基は上記式Iの化合物で定義された一般の意味を有するか、またはそれぞれの定義のうち好ましい意味または特定の意味を有する。

【0049】

特に好ましい化合物は例えばAはシクロプロピルメチル-またはイソブチルであり；

Eは-CO-R⁶または-CH₂-OHであり；

Zは酸素であり；

R¹は水素またはメチルであり；

R²はピリジル、未置換フェニル、メチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基により置換されるフェニル、1個または2個の(C₁-C₄)-アルコキシ基により置換されるフェニル、あるいは1個またはそれ以上のフッ素原子により置換されうる(C₁-C₄)-アルキルであり；

R³およびR⁴はメチルであり；

R⁵はメチルであり；

R⁶はヒドロキシル、(C₁-C₆)-アルコキシ、フェニル-(C₁-C₄)-アルコキシ、フェニルオキシまたはアミノである、すべての立体異性体およびすべての比率のその混合物とし

10

20

30

40

50

ての式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩である。

【 0 0 5 0 】

非常に特に好ましい化合物は例えば A はシクロプロピルメチル - またはイソブチルであり；

E は - COOH、 - COOC₂H₅、 - COOIC₃H₇ または - CH₂ - OH であり；

Z は酸素であり；

R¹ はメチルであり；

R² はピリジル、未置換フェニル、メチレンジオキシ基またはエチレンジオキシ基により置換されるフェニル、1 個または 2 個のメトキシ基により置換されるフェニル、あるいは 1 個またはそれ以上のフッ素原子により置換されうる(C₁ - C₄) - アルキルであり；

R³ および R⁴ はメチルであり；

R⁵ はメチルである、すべての立体異性体およびすべての比率のその混合物としての式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩である。

【 0 0 5 1 】

とりわけ好ましい化合物は例えば A はシクロプロピルメチル - またはイソブチルであり；

E は - COOH、 - COOC₂H₅、 - COOIC₃H₇ または - CH₂ - OH であり；

Z は酸素であり；

R¹ はメチルであり；

R² は未置換フェニル、ピリジル、メチルまたは 2,2,2 - トリフルオロエチルであり；

R³ および R⁴ はメチルであり；

R⁵ はメチルである、すべての立体異性体およびすべての比率のその混合物としての式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩である。

【 0 0 5 2 】

特にとりわけ好ましい化合物は例えば A はシクロプロピルメチル - またはイソブチルであり；

E は - COOH、 - COOC₂H₅、 - COOIC₃H₇ または - CH₂ - OH であり；

Z は酸素であり；

R¹ はメチルであり；

R² は未置換フェニル、ピリジルまたはメチルであり；

R³ および R⁴ はメチルであり；

R⁵ はメチルである、すべての立体異性体およびすべての比率のその混合物としての式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩である。

【 0 0 5 3 】

式 I の化合物のサブグループの上記定義はすべて、R³ および R⁴ が共にメチルの代わりにトリフルオロメチルである式 I の化合物にも同様に適用される。したがって、例えば特にとりわけ好ましい化合物はさらに A はシクロプロピルメチル - またはイソブチルであり；

E は - COOH、 - COOC₂H₅、 - COOIC₃H₇ または - CH₂ - OH であり；

Z は酸素であり；

R¹ はメチルであり；

R² は未置換フェニル、ピリジルまたはメチルであり；

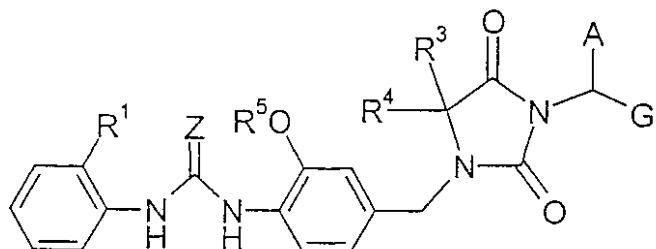
R³ および R⁴ はトリフルオロメチルであり；

R⁵ はメチルである、すべての立体異性体およびすべての比率のその混合物としての式 I の化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩である。

【 0 0 5 4 】

式 I の化合物は例えば式 II

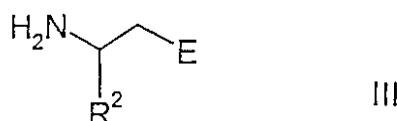
【化5】



の化合物を式III

10

【化6】



の化合物（式IIおよびIIIにおいて、A、E、Z、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵基は上記で定義された通りであり、あるいはこれらの基の官能基は保護形態または前駆体の形態で存在することができ、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または活性カルボン酸誘導体、例えば酸塩化物または活性エステルである）と縮合させることにより製造することができる。

20

【0055】

式IIおよびIIIの化合物の縮合では通常、存在しても縮合反応に関与しないカルボン酸基は可逆性保護基により保護され、例えばt - プチルエステルのような適当な(C₁ - C₆) - アルキルエステル、またはベンジルエステルの形態で存在する必要がある。E基が例えばヒドロキシカルボニル、またはヒドロキシカルボニル基から製造される基である式Iの化合物を製造する場合、式IIIの化合物において、例えばE基は最初、保護形態で存在するヒドロキシカルボニル基であってよく、式IIおよびIIIの化合物の縮合反応後に1つまたはそれ以上の別工程でヒドロキシカルボニル基を遊離させ、そして/または所望の最終基Eを合成することができる。

30

【0056】

官能基の前駆体は当業者に知られている慣用の合成法により所望の官能基に変換されうる基である。例えば、加水分解によりカルボン酸基に変換されうるシアノ基はこの基の前駆体と呼ばれる。アルデヒド基に酸化されうるアルコール基はこの基の前駆体と呼ばれる。反応または連続反応を行なう前に導入され、後で除去される保護基の例はすでに挙げてある。

【0057】

式IIおよびIIIの化合物の縮合では、当業者によく知られているペプチド化学のカップリング方法が有利に使用される（例えばHouben - Weylの Methoden der Organischen Chemie「有機化学の方法」、15 / 1および15 / 2巻、Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974年) を参照）。適当な縮合剤またはカップリング試薬は例えばカルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)またはジイソプロピルカルボジイミドのようなカルボジイミド、0 - ((シアノ(エトキシカルボニル)メチレン)アミノ) - N,N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TOTU)または無水プロピルホスホン酸(PPA)である。縮合は当業者によく知られている標準条件下で行なうことができる。一般に、これらは不活性溶媒または希釀剤、例えばN,N - ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N - メチル - 2 - ピロリドン(NMP)、テトラヒドロフラン(THF)またはジメトキシエタン(DME)のような非プロトン性溶媒中で行なわれる。それぞれ行なわれる縮合に応じて、第3アミンのような塩基または補助試薬、例えば1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)のようなN - ヒドロキシ化合物を加えることが有利であり得る。反応混合物の後

40

50

処理および生成物の精製は慣用の標準法により行なうことができる。縮合後、存在する保護基は適当な方法で除去される。例えば、ベンジルエステルのベンジル基は接触水素添加により除去することができ、またt-ブチル型の保護基は適当な酸で処理することにより除去することができる。式Iの化合物の製造はまた、例えば慣用の方法に従って固相上で段階的に化合物を合成することにより行なうことができ、分子の個々の構造要素を異なる順序で導入することが可能である。

【0058】

式IIIのアミノ化合物は商業的に入手でき、あるいはよく知られている標準法により、またはそれと同様にして出発化合物から合成することができ、その出発化合物もまた商業的に入手でき、あるいは文献記載の方法により、またはそれと同様にして得られる。例えば、光学的に活性な式IIIの3-置換3-アミノプロピオン酸またはそれらのエステル、特に3-フェニル-3-アミノプロピオン酸エステルは相当する3-置換アクリル酸から製造することができ、後者は相当するアルデヒドから得られる。3-置換アクリル酸は塩化オキサリルを使用して酸塩化物に変換され、これらはアルコールを使用してエステルに、例えばt-ブタノールを使用してt-ブチルエステルに変換される。アミノ基を導入する場合、そのエステルを光学的に活性なアミンのリチウム塩、例えば(R)-(+)-N-ベンジル-N-(1-フェニルエチル)アミンのリチウム塩と反応させ、次に得られた3-置換t-ブチル3-(N-ベンジル-N-(1-フェニルエチル)アミノ)プロピオネートのベンジル基およびフェニルエチル基を接触水素添加により除去する。Eがヒドロキシメチル基CH₂OH、またはエーテル化ヒドロキシメチル基である式IIIの化合物を製造する場合、酸基またはエステル基の還元により3-置換3-アミノプロピオン酸またはそれらのエステルから、例えば水素化リチウムアルミニウムまたは水素化リチウムアルミニウム/三塩化アルミニウムを使用してエチルエステルまたはt-ブチルエステルから得られる3-置換3-アミノプロパンールまたはそれらのエーテルを縮合反応で使用することができる。

【0059】

式IIの化合物は例えば、最初に式IV

【化7】



10

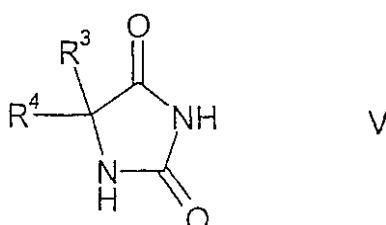
20

30

の化合物をブッヘラー反応で例えば炭酸アンモニウムおよびシアン化カリウムと反応させて式V

【0060】

【化8】

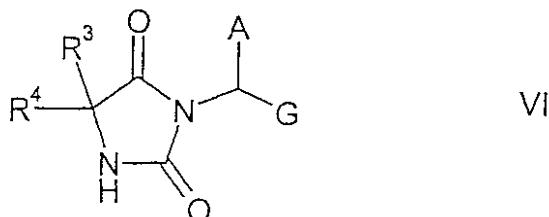


40

の化合物を得、次にそれを式-CHA-Gの基を分子中に導入する式LG-CHA-Gのアルキル化試薬と反応させて式VI

【0061】

【化9】

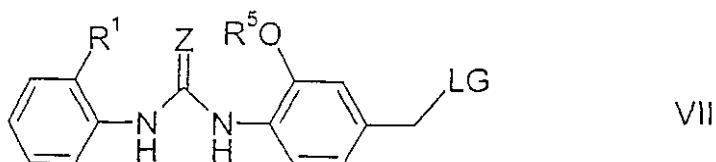


(式中、A、R³、R⁴およびGは上記で定義された通りである)の化合物を得ることにより
製造することができる。式VIの化合物を式VII

10

【0062】

【化10】



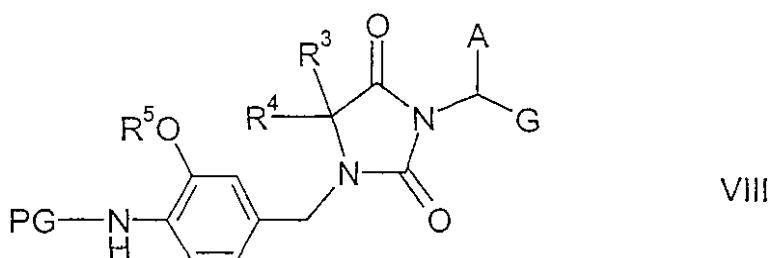
(式中、Z、R¹およびR⁵は上記で定義された通りである)の第2アルキル化試薬と反応させると相当する式IIの化合物が得られる。LG基は求核的に置換できる脱離基、例えばハロゲン、特に塩素または臭素、あるいはトリルオキシ、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシのようなスルホニルオキシである。

20

【0063】

式IIの化合物はまた、例えば式VIの化合物を最初に式4 - (PG - NH) - C₆H₃(OR⁵) - CH₂ - LG (式中、LGは上記のような求核的に置換できる脱離基である)の試薬と反応させて式VIII

【化11】



30

(式中、A、G、R³、R⁴およびR⁵は上記の意味を有し、PGはアミノ保護基、例えばt-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニルである)の化合物を得ることにより製造することができる。保護基PGを除去した後、得られたアミノ基H₂Nをフェニルイソシアネート、フェニルイソチオシアネート、2-メチルフェニルイソシアネートまたは2-メチルフェニルイソチオシアネートと反応させることにより式IIの化合物が得られる。式VIIIの化合物のように、式VIIIのPG - NH - 基がアミノ基の前駆体である基により置換され、次の反応工程でアミノ基に変換される合成で化合物を製造し、使用することができる。例えば、式VIの化合物を最初に式4 - O₂N - C₆H₃(OR⁵) - CH₂ - LGのニトロ化合物と反応させて式VIIIの化合物に相当する化合物を得、次にニトロ基を例えば接触水素添加によりアミノ基に変換し、次にフェニルイソシアネート、フェニルイソチオシアネート、2-メチルフェニルイソシアネートまたは2-メチルフェニルイソチオシアネートを使用してアミノ基を所望の式IIの化合物に変換することができる。

40

【0064】

一般に、式Iの化合物の製造の各工程は当業者に知られている方法に従って、またはそれと同様にして行なうことができる。すでに述べたように、それぞれの場合に応じて、式

50

Iの化合物の合成の何れかの工程で副反応または望ましくない反応をもたらす官能基を特定の合成上の問題に適合した保護基により一時的にブロックすることが適切であり、その方法は当業者に知られている。

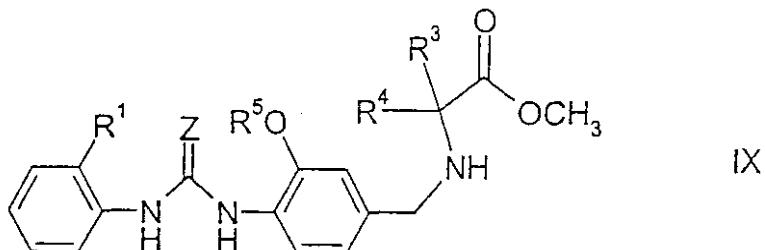
【0065】

式Iの化合物はまた、次のようにして得ることもできる。標準法により得られるN-置換アミノ酸または好ましくはそれらのエステル、例えばメチルエステル、エチルエステル、t-ブチルエステルまたはベンジルエステル、例えば式IX

【0066】

【化12】

10

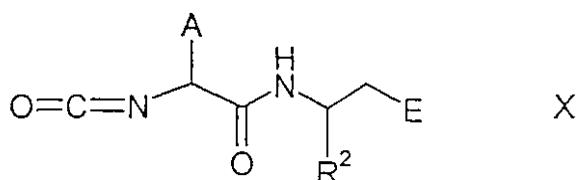


(式中、Z、R¹、R³、R⁴およびR⁵は上記で定義された通りである)の化合物を式X

【0067】

【化13】

20

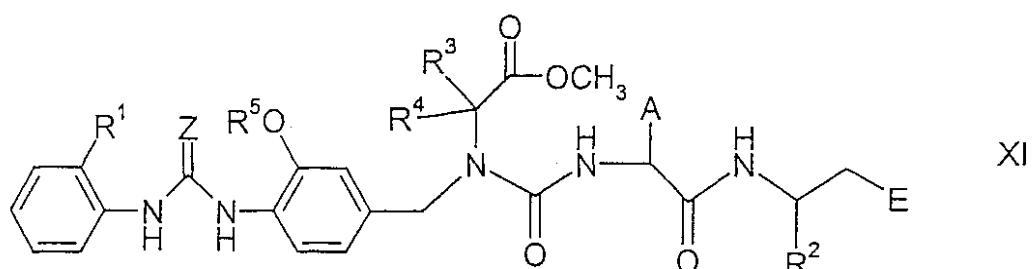


(式中、A、EおよびR²について上記の定義が適用され、イソシアネート基の代わりにH₂N基を含有する相当する化合物から標準法に従って得られる)のイソシアネートと反応させることにより、尿素誘導体、例えば上記の定義が適用される式XI

【0068】

【化14】

30



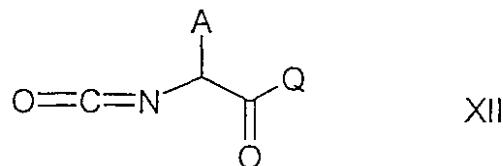
の化合物が得られる。次に、式XIの化合物を酸と一緒に加熱することにより式Iの化合物に環化することができる。式XIの化合物から式Iの化合物への環化は不活性溶媒中の塩基で処理することにより、例えばジメチルホルムアミドのような非プロトン性溶媒中の水素化ナトリウムで処理することにより行なうこともできる。上記で説明したように、反応の間、官能基は保護形態で存在することができる。

【0069】

式Iの化合物はまた、式IXの化合物を式XII

40

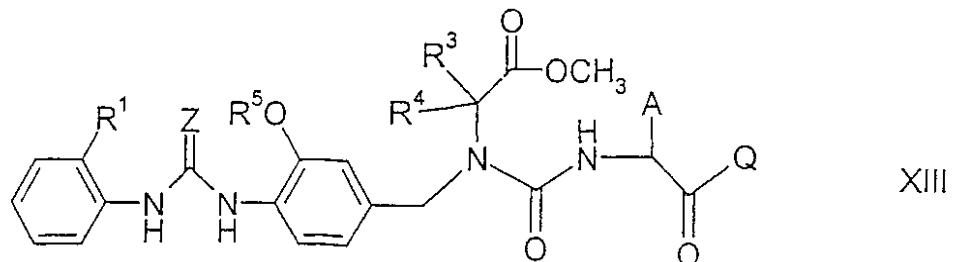
【化15】



(式中、Aは上記の意味を有し、Qは例えばアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシまたはt-ブトキシのような(C₁-C₄) - アルコキシ基、あるいはベンジルオキシのような(C₆-C₁₄) - アリール - (C₁-C₄) - アルコキシ基である)のイソシアネートと反応させることにより得ることができる。この反応では、式XIII

【0070】

【化16】



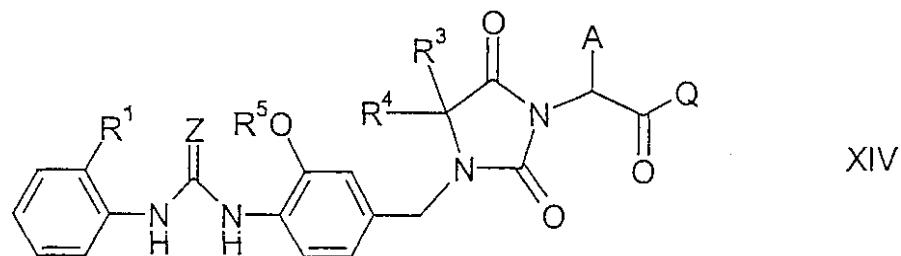
10

20

(式中、A、Q、Z、R¹、R³、R⁴およびR⁵は上記で定義された通りである)の化合物が得られ、次にそれは上記の式XIの化合物の環化と同様にして酸または塩基の存在下で式XIV

【0071】

【化17】



30

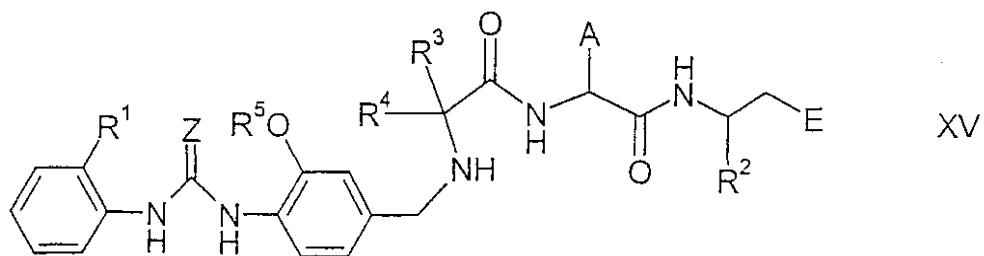
(式中、A、Q、Z、R¹、R³、R⁴およびR⁵は上記で定義された通りである)の化合物に環化される。式XIVの化合物において、例えば加水分解によりCO-Q基をカルボン酸基COOHに変換することができる。式XIIIの化合物から式XIVの化合物への環化が酸を使用して行なわれる場合、CO-Q基からCOOH基への変換を環化と同時に行なうこともできる。次に、上記の式IIおよびIIIの化合物のカップリングと同様にして式IIIの化合物とカップリングさせることにより、式Iの化合物が得られる。この合成工程においても、官能基は保護形態または前駆体の形態で存在することができる。

40

【0072】

式Iの化合物を製造するための別法は例えば上記の定義が適用される式XV

【化18】

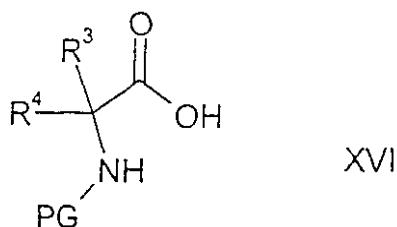


の化合物とホスゲンまたはその等価体との反応である(S.GoldschmidtおよびM.WickのLiebig's Ann. Chem. 575, 217 (1952年)、並びにC. TroppのChem. Ber. 61, 1431 (1928年)と同様にして)。 10

【0073】

式Iの化合物はまた、最初に式XVI

【化19】

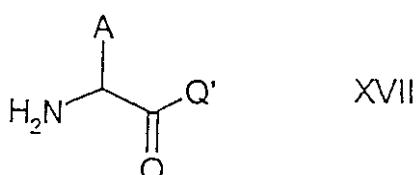


20

(式中、R³およびR⁴は上記の意味を有し、PGは例えばベンジルオキシカルボニル基のようなアミノ保護基である)の化合物を式XVII

【0074】

【化20】

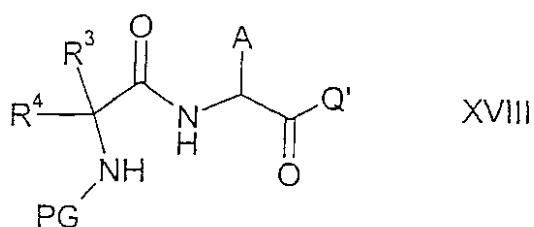


30

(式中、Aは上記の意味を有し、Q'は保護されたカルボン酸ヒドロキシ基、例えばt-ブトキシのようなアルコキシ基である)の化合物とカップリングさせて式XVIII

【0075】

【化21】

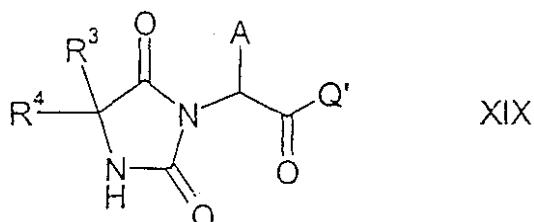


40

(式中、A、R³、R⁴、PGおよびQ'は上記の意味を有する)の化合物を得ることにより製造することができる。式XVIIIの化合物において、例えばベンジルオキシカルボニル基の場合は水素化により、アミノ基から保護基PGを選択的に除去することができ、またCO基の導入により閉環を行なって式XIX

【0076】

【化22】



(式中、A、R³、R⁴およびQ'は上記の意味を有する)の化合物を得ることができる。カルボニル基を導入するために、(上記の式XVの化合物の反応と同様にして)例えばホスゲンまたはホスゲン等価体を使用することができる。式XVIIIの化合物から式XIXの化合物への変換において、例えばイソシアネートが中間体として発生するか、または特定的に中間体として製造することができる。式XVIIIの化合物から式XIXの化合物への変換は1つまたはそれ以上の工程で行なうことができる。例えば、最初にカルボニル基を導入し、別の工程で上記の環化方法のように水素化ナトリウムのような塩基の存在下で環化を行なうことができる。PGがベンジルオキシカルボニル基である式XVIIIの化合物はまた、カルボニル基の導入に使用されるホスゲンのような追加の合成成分なしに式XIXの化合物に直接変換することができる。PGがベンジルオキシカルボニルである式XVIIIの化合物を水素化ナトリウムのような塩基で処理すると、式XIXの化合物が直接得られる。

【0077】

10

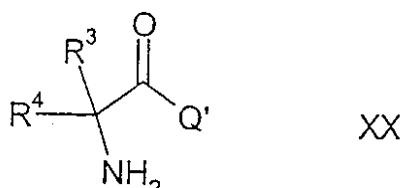
次に、式XIXの化合物を上記の式VIの化合物と同様にして、式VIIの試薬を使用してNH基でアルキル化し、保護されたカルボン酸基CO-Q'をカルボン酸基COOHに変換した後、所望の式Iの化合物を上記の式VIおよびIIの化合物と同様にして合成することができる。この合成工程においても、官能基は保護形態または前駆体の形態で存在することができる。

【0078】

20

さらに、式Iの化合物は最初に式XX

【化23】

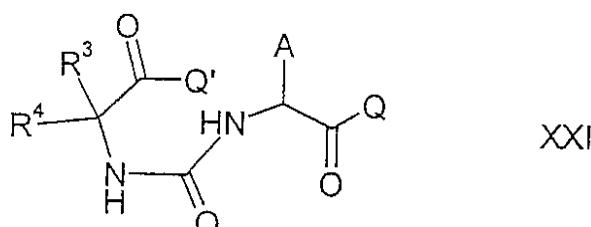


30

(式中、R³、R⁴およびQ'は上記の意味を有する)の化合物を式XIIのイソシアネートと反応させて式XXI

【0079】

【化24】

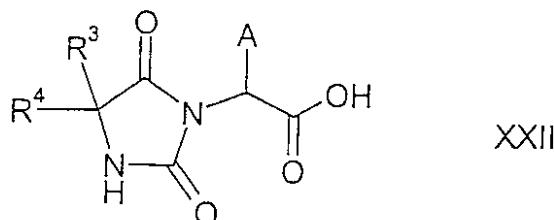


40

(式中、A、R³、R⁴、QおよびQ'は上記の意味を有する)の化合物を得ることにより製造することができる。次に、式XXIの化合物は強酸、例えば半濃塩酸で処理することにより式XXII

【0080】

【化25】



の化合物に環化される。

【0081】

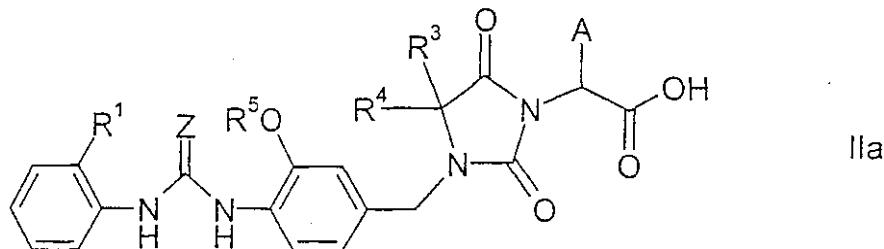
式XXIIの化合物はまた、最初に式XVIII（式中、A、R³、R⁴およびQ'は上記の意味を有し、PGは(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルのようなアルコキシカルボニル基、フェニル - (C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルのような(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル基、またはフェニルオキシカルボニルのような(C₆ - C₁₄) - アリールオキシカルボニル基である）の化合物を製造し、この化合物を保護されたカルボン酸基CO - Q'を遊離させることにより式XVIII（式中、CO - Q'は遊離カルボン酸基CO - OHであり、PGは(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルまたは(C₆ - C₁₄) - アリールオキシカルボニルであり、そしてA、R³およびR⁴は上記の意味を有する）の化合物に変換し、この化合物を例えれば炭酸ナトリウムのような塩基で式XXIIの化合物に環化することにより製造することができる。

10

【0082】

式IIa

【化26】



20

30

（式中、A、Z、R¹、R³、R⁴およびR⁵は上記の意味を有する）の化合物は式XXIIの化合物を式VIIのアルキル化試薬と過剰の塩基の存在下、例えば過剰のn - ブチルリチウムの存在下で反応させ、次に酸性にすることにより得ることができる。式VIIIの化合物およびそれから得られる式IIの化合物の製造と同様にして、4 - (3 - アリールウレイド)ベンジル基または4 - (3 - アリールチオウレイド)ベンジル基を式XXIIの化合物に段階的に導入することもできる。

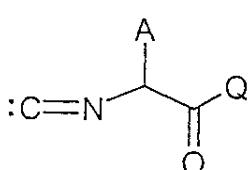
【0083】

R³およびR⁴基がトリフルオロメチルである式Iの化合物は式XXIIIのイソニトリルを式X XIVの2 - t - プトキシ - 4,4 - ビス(トリフルオロメチル) - 1,3 - オキサザブタ - 1,3 - ジエンと反応させて式XXVの化合物を得ることにより有利に製造することができる。

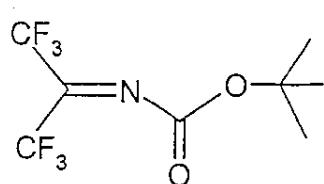
40

【0084】

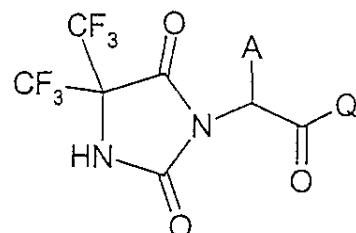
【化27】



XXIII



XXIV



XXV

10

【0085】

式XXIIIおよびXXVにおいて、AおよびQは上記の意味を有する。すなわち、例えばC(=O) - Q基はエステル基であり、Qは例えばメトキシ、エトキシおよびt-ブトキシを含む(C₁ - C₄) - アルコキシ、またはベンジルオキシを含む(C₆ - C₁₄) - アリール - (C₁ - C₄) - アルコキシのようなアルコキシである。式XXVの化合物を得るために式XXIIIおよびXXIVの化合物の反応は有利には溶媒として炭化水素またはエーテル、例えばベンゼンまたはトルエン中で例えば約40 ~ 約80 の温度、例えば約60 に加温して行なわれる。

【0086】

式XXIIIのイソニトリル(イソシアニド)は当業者に知られている標準法に従って式H₂N - CHA - C(=O) - Q(式中、AおよびQは上記の意味を有する)の相当するアミノカルボン酸エステルから得ることができる。有利には、式H₂N - CHA - C(=O) - Qのアミノカルボン酸エステルは最初に反応性ギ酸エステル、例えばギ酸シアノメチルと反応させることにより式HC(=O) - NH - CHA - C(=O) - QのN - ホルミルアミノ酸エステルに変換され、それは次に例えばトリエチルアミンのような第3アミンの存在下でホスゲンまたはホスゲン等価体、例えばジホスゲンまたはトリホスゲンと反応させることにより式XXIIIのイソシアニドに変換される。式XXIVの2 - t - ブトキシ - 4,4 - ビス(トリフルオロメチル) - 1,3 - オキサザブタ - 1,3 - ジエンはSteglichらのChemische Berichte, 107, 1488(1974年)に記載の方法に従ってt - ブチルカルバメート((CH₃)₃C - O - CO - NH₂)および無水ヘキサフルオロアセトンから出発し、最初に得られた2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 1,1,1,3,3,3 - ヘキサフルオロプロパンをキノリンのような塩基の存在下、無水トリフルオロ酢酸で処理することにより得られる。

【0087】

次に、式XXVの化合物を例えば式VIIの化合物によりNH基でアルキル化して式XIVの化合物を得、それを所望によりエステル基CO - Qをカルボン酸基CO - OHに変換した後、上記のようにして式IIIの化合物と反応させることにより式Iの化合物が得られる。式XXVの化合物において、最初にエステル基CO - Qを標準法に従ってカルボン酸基CO - OHに変換することができ、また上記のようにして得られた式XXIIの化合物を過剰の塩基の存在下、式VIIのアルキル化試薬で式IIaの化合物に変換することができ、それを式IIIの化合物と反応させることにより式Iの化合物が得られる。上記の式VIIの化合物およびそれから得られる式IIまたはIIaの化合物の製造と同様にして、4 - (3 - アリールウレイド)ベンジル基または4 - (3 - アリールチオウレイド)ベンジル基を式XXVの化合物に段階的に導入することもできる。これらの反応においても、官能基は保護形態または前駆体の形態で存在することができる。

【0088】

Eが例えばヒドロキシカルボニルまたはヒドロキシメチルである式Iの化合物は標準法に従ってEが他の意味を有する式Iの化合物、あるいは他の式Iの化合物のプロドラッグまたは誘導体に変換することができる。したがって、エステルを製造する場合、Eがヒドロキシカルボニルである式Iの化合物を例えばDCCのような縮合試薬の存在下、適当なアルコールを使用してエステル化することができ、あるいはEがヒドロキシカルボニルであ

20

30

40

50

る式Iの化合物を塩化アルキルまたは臭化アルキルのようなハロゲン化アルキル、例えばハロゲン化アシルオキシアルキルでアルキル化してEがアシルオキシアルコキシ-CO-である式Iの化合物を得ることができる。Eがヒドロキシカルボニルである式Iの化合物は縮合試薬の存在下でアンモニアまたは有機アミンを使用してアミドに変換することができる。有利には、EがCO-NH₂である式Iの化合物はEがCOOHである化合物をTOTUのような縮合剤の存在下でリンク(Rink)アミド樹脂とカップリングさせ、トリフルオロ酢酸を使用して再びそれを樹脂から除去することにより固相上で得ることもできる。Eがヒドロキシメチル基CH₂OHである式Iの化合物は標準法に従ってヒドロキシメチル基上でエーテル化することができる。例えば4-アセトアミド-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル(4-アセトアミド-TEMPO)の存在下で次亜塩素酸ナトリウムを使用して選択的にアルコールをアルデヒドに酸化する標準法に従って、EがCH₂OHである式Iの化合物をEがアルデヒド基CO-Hである式Iの化合物に変換することができる。10

【0089】

R⁵が水素である式Iの化合物はR⁵がメチルである式Iの化合物のエーテル分解を行なうことにより製造することもできる。例えば、R⁵Oを表すメトキシ基を三臭化ホウ素で処理してヒドロキシル基に変換することができる。

【0090】

式Iの化合物は例えば炎症性疾患、アレルギー性疾患または喘息の治療に適した有用な薬理活性化合物である。本発明の式Iの化合物、それらの生理学的に許容しうる塩および誘導体は病気を治療するための薬剤として動物、好ましくは哺乳動物、特にヒトに投与することができ、治療は一般に急性または慢性の疾患症状の治療、および疾患症状の予防または防止、すなわち例えば急性のアレルギー性または喘息性疾患症状の発生の予防、あるいは心筋梗塞または適当な患者の心筋梗塞の再発の予防を意味すると理解される。式Iの化合物、それらの塩および誘導体は単独で、互いに混合して、あるいは経腸的または非経口的投与を可能にし、活性成分として有効量の少なくとも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うる塩および/または誘導体および薬学的に許容しうる担体を含有する医薬製剤の形態で投与することができる。20

【0091】

したがって、本発明はさらに医薬(または薬剤)として使用される式Iの化合物および/またはそれらの生理学的に許容しうる塩および/または誘導体；上記または下記で挙げた病気の治療、例えば炎症性疾患の治療のための医薬の製造における式Iの化合物および/またはそれらの生理学的に許容しうる塩および/または誘導体の使用；並びにこれらの病気の治療における式Iの化合物および/またはそれらの生理学的に許容しうる塩および/または誘導体の使用に関する。さらに、本発明は有効量の少なくとも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うる塩および/または誘導体および薬学的に許容しうる担体、すなわち1種またはそれ以上の薬学的に無毒のビヒクルおよび/または添加剤を含有する医薬製剤(または医薬組成物)に関する。30

【0092】

薬剤は全身または局所投与することができる。それらは例えば丸剤、錠剤、フィルムコーティング錠、糖衣錠、顆粒剤、硬質および軟質ゼラチンカプセル剤、粉剤、液剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤または他の薬剤の形態で経口的に投与することができる。投与はまた、例えば坐剤の形態で経腔的にまたは直腸的に、あるいは例えば注射液、注入液、マイクロカプセル剤またはロッド剤の形態で非経口的にまたは移植錠として、あるいは例えばクリーム剤、軟膏剤、粉剤、液剤、乳剤またはチンキ剤の形態で局所的にまたは経皮的に、あるいは例えば鼻内噴霧剤またはエアゾル混合物の形態で他の方法により行なうことができる。液剤の非経口的投与は例えば静脈的に、筋肉的に、皮下的に、関節的に、滑液囊内に、または他の方法により行なうことができる。40

【0093】

本発明の医薬製剤は知られている方法で製造され、式Iの化合物および/またはそれらの生理学的に許容しうる塩および/または誘導体は薬学的に不活性な無機および/または50

有機ビヒクルおよび／または添加剤と混合され、適当な剤形および投与形態にされる。丸剤、錠剤、糖衣錠および硬質ゼラチンカプセル剤を製造する場合、例えばラクトース、コーンスタークまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩、ポリエチレングリコールなどを使用することができる。軟質ゼラチンカプセル剤および坐剤の場合は例えば脂肪、ろう剤、半固体および液体のポリオール、ポリエチレングリコール、天然油または硬化油などを使用することができる。液剤、例えば注射液剤、あるいは乳剤またはシロップ剤を製造するのに適したビヒクルは例えば水、アルコール、グリセロール、ジオール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油などである。マイクロカプセル剤、移植錠またはロッド剤に適したビヒクルは例えばグリコール酸および乳酸のコポリマーである。医薬製剤は通常、約0.5～約90重量%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うる塩および／または誘導体を含有する。医薬製剤中における式Iの活性化合物および／またはその生理学的に許容しうる塩および／または誘導体の量は通常、約0.2～約1000mg、好ましくは約1～約500mgである。しかしながら、医薬製剤の性質に応じて活性化合物の量をより多くすることもできる。

【0094】

活性化合物およびビヒクルの他に、医薬製剤はさらに添加剤または混和剤、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、矯味矯臭剤、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、溶剤、可溶化剤、デポー効果を達成するための物質、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。これらは2種またはそれ以上の式Iの化合物および／またはそれらの生理学的に許容しうる塩および／または誘導体を含有することもできる。さらに、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うる塩および／または誘導体の他に、これらは1種またはそれ以上の他の薬理活性化合物、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。

【0095】

式Iの化合物またはそれらを含有する医薬製剤がエアゾル剤として、例えば鼻内エアゾル剤として、または吸入により投与される場合、これは例えば噴霧器、ネブライザー、ポンプネブライザー、吸入装置、計量吸入器または乾燥粉末吸入器を使用して行なうことができる。エアゾル剤として式Iの化合物を投与するための薬剤は当業者によく知られている方法により製造することができる。それらの製造において、例えば水、水／アルコール混合物または適当な塩水中における式Iの化合物の溶液または分散液は慣用の混和剤、例えばベンジルアルコールまたは他の適当な保存剤、生体利用性を高めるための吸収促進剤、可溶化剤、分散剤および他の混和剤、適当ならば慣用の噴射剤、例えばクロロフルオロカーボンおよび／またはフルオロカーボンを使用することができる。

【0096】

本発明の医薬製剤において式Iの化合物の他に含有することができ、併用治療に関して別の方法で式Iの化合物と組み合わせることもできる他の薬理活性化合物は特にその治療において式Iの化合物が適当である上記または下記で挙げた病気の治療、すなわち予防を含む治療に適した活性化合物である。このタイプの活性化合物のクラス例としてはステロイド、非ステロイド系抗炎症物質、非ステロイド系抗炎症酢酸誘導体、非ステロイド系抗炎症プロピオン酸誘導体、非ステロイド系抗喘息剤、サリチル酸誘導体、ピラゾロン、オキシカム、ロイコトリエンアンタゴニスト、ロイコトリエン生合成の阻害剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、シクロオキシゲナーゼ-2阻害剤(COX-2阻害剤)、抗ヒスタミン剤、H1-ヒスタミンアンタゴニスト、非鎮静抗ヒスタミン剤、金化合物、2アゴニスト、抗コリン作用薬、ムスカリーンアンタゴニスト、脂質低下薬、コレステロール降下薬、HMG-C_oAレダクター阻害剤、スタチン、ニコチン酸誘導体、免疫抑制剤、シクロスボリン、-インターフェロン、腫瘍治療剤、細胞増殖抑制剤、転移阻害剤、代謝拮抗物質、5-アミノサリチル酸誘導体、抗糖尿病薬、インシュリン、スルホニル尿素、ビグアニド、グリタゾン、-グルコシダーゼ阻害剤などが挙げられる。適当な活性化合物の例としてはアセチルサリチル酸、ベノリレート、スルファサラジン、フェニルブタゾン、オキシフェン

10

20

30

40

50

ブタゾン、メタミゾール、モフェブタゾン、フェプラゾン、セレコキシブ、ロフェコキシブ、ジクロフェナク、フェンチアザク、スリンダク、ゾメピラク、トルメチン、インドメタシン、アセメタシン、イブプロフェン、ナプロキセン、カルプロフェン、フェンブフェン、インドブロフェン、ケトブロフェン、ビルブロフェン、チアブロフェン酸、ジフルニサール、フルフェナミン酸、メクロフェナミン酸、メフェナミン酸、ニフルミン酸、トルフェナミン酸、ピロキシカム、イソキシカム、テノキシカム、ニコチニン酸、プレドニソン、デキサメタソン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニソロン、ベータメタソン、ベクロメタソン、ブデソニド、モンテルカスト、ブランルカスト、ザフィルルカスト、ジロイトン、シクロスボリン、シクロスボリンA、ラパマイシン、タクロリムス、メトレキセート、6-メルカプトプリン、アザチオプリン、インターフェロン-ベータ-1a、インターフェロン-ベータ-1b、5-アミノサリチル酸、レフルノミド、D-ペニシラミン、クロロキン、グリベンクラミド、グリメピリド、トログリタゾン、メトフォルミン、アカルボース、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、シムバスタチン、プラバスタチン、コレステポール、コレステラミン、プロブコール、クロフィブレート、フェノフィブレート、ベザフィブレート、ゲムフィブロジル、イバトロピウムプロミド、クレンブテロール、フェノテロール、メタプロテレノール、ピルブテロール、ツロブテロール、サルブタモール、サルメテロール、テルブタリン、イソエタリン、ケトチフェン、エフェドリン、オキシトロピウムプロミド、アトロピン、クロモグリシン酸、テオフィリン、フェキソフェナジン、テルフェナジン、セチリジン、ジメチンドン、ジフェンヒドラミン、ジフェニルピラリン、フェニラミン、プロモフェニラミン、クロルフェニラミン、デキシクロルフェニラミン、アリメザイン、アンタゾリン、アステミゾール、アザタジン、クレマスチン、サイプロヘプタジン、ヒドロキシジン、ロラチジン、メピラミン、プロメタジン、トリペレナミン、トリプロリジンなどが挙げられる。
10

【0097】

式Iの化合物および/またはそれらの生理学的に許容しうる塩および/または誘導体が1種またはそれ以上の他の活性化合物と一緒に単一の医薬製剤として併用治療で使用される場合、これは上記したようにすべての活性化合物と一緒に単一の医薬製剤、例えば錠剤またはカプセル剤として投与することにより行なうことができる。明らかに、本発明は上記の説明がすべてあてはまるこのタイプの医薬製剤にも関する。これらの医薬製剤中における活性化合物の量は一般に有効量の各活性化合物が存在するように選択される。しかしながら、併用治療は單一パックまたは2個またはそれ以上の別々のパック中に入れることができる2種またはそれ以上の別々の医薬製剤として存在する活性化合物により行なうこともできる。式Iの化合物および/またはそれらの生理学的に許容しうる塩および/または誘導体および他の活性化合物の投与は共にまたは別々に行なうことができ、そして同時にまたは何れかの順番で逐次的に行なうことができる。投与は異なる方法で行なうこともでき、例えば一方の活性化合物を経口的に、他方を注射、吸入または局所適用により投与することができる。このような治療はすべて本発明に包含される。
30

【0098】

式Iの化合物は例えばVLA-4およびそのリガンドの相互作用が関与する細胞-細胞相互作用プロセスおよび細胞-マトリックス相互作用プロセスを阻害する能力を有する。式Iの化合物の活性は例えばVLA-4受容体を含有する細胞、例えば白血球とこの受容体のリガンド、例えばこの目的のために遺伝子工学により有利に調製することもできるVCAM-1との結合が測定されるアッセイで証明することができる。このようなアッセイの詳細を下記に示す。特に、式Iの化合物は白血球の接着および移動、例えば上記で説明したようにVCAM-1/VLA-4接着機構により制御される白血球と内皮細胞の接着を阻害する能力を有する。したがって、抗炎症物質としてだけでなく、式Iの化合物およびそれらの生理学的に許容しうる塩および誘導体は一般にVLA-4受容体およびそのリガンドの相互作用に基づく、またはこの相互作用の阻害に影響される病気の治療、すなわち予防を含む治療に適しており、またこれらは特に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少なくとも部分的に引き起こされる、あるいはそれと関係がある、あるいはその予防、軽
40
50

減または治癒のために白血球の接着および / または移動を減少させるべきである病気の治療に適している。

【 0 0 9 9 】

したがって、本発明は白血球の接着および / または移動の阻害、あるいはVLA - 4受容体の阻害に使用される式 I の化合物および / またはそれらの生理学的に許容しうる塩および / または誘導体；このための薬剤、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度である病気を治療するための、あるいはVLA - 4依存型接着プロセスが関与する病気を治療するための薬剤の製造における式 I の化合物および / またはそれらの生理学的に許容しうる塩および / または誘導体の使用；並びにこのタイプの病気の治療における式 I の化合物および / またはそれらの生理学的に許容しうる塩および / または誘導体の使用に関する。 10

【 0 1 0 0 】

原因が非常に異なる炎症性症状の場合、炎症の望ましくない、または有害な続発症を予防、減少または抑制するために式 I の化合物を抗炎症剤として使用することができる。これらは例えば関節炎、リウマチ性関節炎、多発性関節炎、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)、全身紅斑性狼瘡、中枢神経系の炎症性疾患、例えば多発性硬化症、あるいは喘息またはアレルギー、例えば遅延型アレルギー(IV型アレルギー)の治療、すなわち予防を含む治療において使用される。さらに、これらは心臓保護、卒中保護および卒中の二次予防；心臓血管の疾患、動脈硬化症、心筋梗塞、心筋梗塞の再発、急性冠症候群、卒中、再発狭窄症、糖尿病、臓器移植による損傷、免疫疾患、自己免疫疾患、様々な悪性腫瘍における腫瘍成長または腫瘍転移、マラリア、並びにインテグリンVLA - 4をブロックすること、および / または白血球の活性に影響を与えることが予防、軽減または治癒するのに適当である病気の治療、すなわち予防を含む治療に適している。好ましい使用は心筋梗塞または心筋梗塞の再発の予防である。 20

【 0 1 0 1 】

式 I の化合物を使用する場合の投与量は広範囲で変動し、また慣用的に、医者に知られているように個々の症例のそれぞれの症状に適合させることができる。それは例えば治療する病気の性質および程度、患者の症状、使用する化合物、あるいは急性または慢性の疾患状態が治療されるのか、予防が行なわれるのかどうか、あるいは式 I の化合物の他に活性化合物が投与されるのかどうかに依存する。一般に、経口投与の場合、効果的な結果を得るには体重が約75kgの成人では適当な1日の投与量は約0.01～約100mg / kg、好ましくは約0.1～約10mg / kg(それぞれ体重1kgあたりのmg数)である。静脈内投与の場合、1日の投与量は一般に約0.01～約50mg / kg、好ましくは約0.01～約10mg / kg(それぞれ体重1kgあたりのmg数)である。1日の投与量は特に比較的多量が投与される場合、数回、例えば2、3または4回の部分投与に分けて投与される。適当ならば、個々の反応性に応じて、指示された1日の投与量を多めまたは少なめに変更する必要があり得る。 30

【 0 1 0 2 】

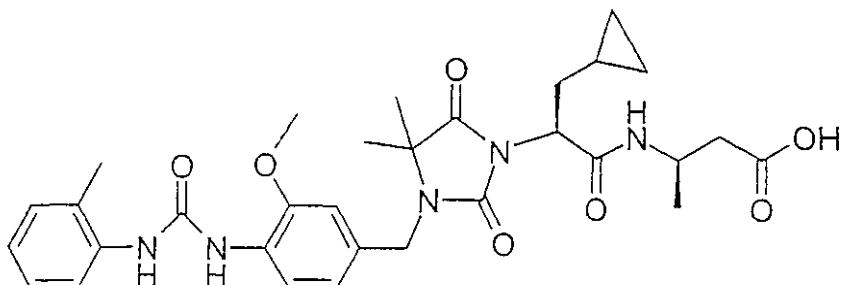
人間医学および獣医学における薬理活性化合物としてだけでなく、所望の使用に適した式 I の化合物およびそれらの塩および誘導体はさらに診断目的で、例えば細胞試料または組織試料の試験管内診断で、そしてVLA - 4をブロックすること、あるいは細胞 - 細胞または細胞 - マトリックス相互作用に影響を与えることが要求される生化学研究において補助物質または科学的ツールとして使用することができる。さらに、式 I の化合物およびそれらの塩は他の化合物、特に例えば残基または官能基の修飾または導入により、例えば官能基のエステル化、還元、酸化または他の変換により式 I の化合物から得られる他の薬理活性化合物の製造において中間体として使用することができる。 40

【 実施例 1 】

【 0 1 0 3 】

(R) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - メチルプロピオン酸 50

【化28】



10

【0104】

1a) 4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジルアルコール

15 g (81.8ミリモル)の3 - メトキシ - 4 - ニトロベンジルアルコールを氷冷しながら500 mlのメチルt - ブチルエーテル中の1.3 g のパラジウム / 炭素(10%濃度; 50%水)上で水素化した。水素の吸収が終了した後、触媒をろ去し、10.14ml (81.8ミリモル)の2 - メチルフェニルイソシアネートを攪拌しながら30分間ろ液に加えた。反応混合物を一晩放置し、沈殿した固体を吸引ろ過し、メチルt - ブチルエーテルで洗浄した。収量: 20.5 g (88%)。

【0105】

1b) 4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジルクロライド

20

7.65ml (104.8ミリモル)の塩化チオニルを氷冷しながら300mlのジクロロメタン中における15 g (52.4ミリモル)の実施例1aの化合物の懸濁液に滴加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、一晩放置し、1000mlのヘプタンに注いだ。ヘプタンを分離した油状物からデカントし、残留物をヘプタン中で再び懸濁し、ヘプタンをデカントした。この工程をさらに2回繰り返した。次に、残留物をジクロロメタンに溶解し、800mlの氷冷ジイソプロピルエーテルに注いだ。混合物を氷冷しながら2時間攪拌し、生成物を吸引ろ過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、五酸化リン上で乾燥した。収量: 12 g (75%)。

【0106】

1c) ベンジル(S) - 2 - アミノ - 3 - シクロプロピルプロピオネート

30

1 N 水酸化ナトリウム溶液を0°で160mlのジオキサン中における10 g (77.5ミリモル)の(S) - 2 - アミノ - 3 - シクロプロピルプロピオン酸の懸濁液に加えてpH 8 ~ 9とした。次に、16.9 g (77.5ミリモル)のジ - t - ブチルジカルボネートを加え、氷浴を取り除き、さらに1 N 水酸化ナトリウム溶液を加えてpHを8 ~ 9に維持した。一晩放置した後、ジオキサンを真空下で除去し、酢酸エチルを水相に加え、相を分離した。1 N 塩酸を使用して水相をpH 4.5に調整し、酢酸エチルで抽出した。得られた酢酸エチル相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、硫酸ナトリウムをろ去し、ろ液を真空下で濃縮した。残留物を1000mlのジクロロメタンに溶解し、53.4mlのベンジルアルコール、8.37 g の4 - ジメチルアミノピリジンおよび18.8 g のDCCで処理した。6時間攪拌し、一晩放置した後、混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、残留物を300mlの90%トリフルオロ酢酸で処理した。室温で10分間攪拌した後、トリフルオロ酢酸を真空下で除去し、残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより2回処理した(ジクロロメタン / メタノール、95 / 5)。収量: 11.48 g (68%)。

40

【0107】

1d) (S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)酢酸

321mgのHOBTおよび4.75 g (23.7ミリモル)のDCCを100mlのTHF中における3.82 g (23.7ミリモル)の2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオン酸(2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸およびメチルクロロホルムから製造した)および5.2 g (23.7ミリモル)の実施例1cの化合物の溶液に加え、混合物を室温で4時間攪拌した。一晩放置し、ろ過した後、THFを真空下で除去し、残留物をメチルt - ブチルエーテルに取り、溶液を飽和NaHCO₃溶液およびKHSO₄ / K₂SO₄水溶液でそれぞれ2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上

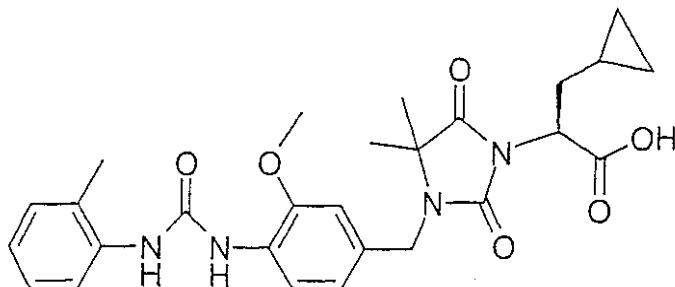
50

で乾燥し、ろ過した後、溶媒を真空下で除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、パラジウム / 炭素(10%濃度 ; 50%水)の存在下で水素化した。触媒をろ去し、500mlの水および1.01gの炭酸ナトリウムを有機相に加えた。振騰により抽出し、相を分離した後、水相を100mlで24時間攪拌した。一晩放置した後、500mlの6N塩酸を加え、水相をメチルt-ブチルエーテルで3回抽出した。合一した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した後、真空下で濃縮した。ジイソプロピルエーテルを使用して残留物を結晶させ、生成物をろ過した。収量 : 2.88g (51%)。

【0108】

1e) (S)-2-(4,4-ジメチル-3-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(シクロプロピルメチル)酢酸

【化29】



10

20

9.44mlのn-ブチルリチウム溶液(2.5M、ヘキサン中)をアルゴン下、-40℃で60mlの無水THF中における2.85g (11.8ミリモル)の実施例1dの化合物の溶液に加えた。-40℃で30分間攪拌した後、反応混合物を0℃まで加温し、20mlのN-メチル-2-ピロリドン中における3.6g (11.8ミリモル)の実施例1bの化合物の溶液を加えた。反応混合物を0℃まで加温し、次に0℃で2時間攪拌した。15mlの1N塩酸を加え、THFを真空下で除去した。残留物を300mlのメチルt-ブチルエーテルに注いだ。相を分離し、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した後、真空下で濃縮した。残留物を分取用HPLCにより精製した。生成物フラクションを濃縮し、凍結乾燥した後、1.33g (22%)の表題化合物を得た。

30

【0109】

1f) t-ブチル(R)-3-((S)-2-(4,4-ジメチル-3-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-3-メトキシ-ベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(シクロプロピルメチル)アセチルアミノ)-3-メチルプロピオネート

626mg (1.91ミリモル)のTOTUおよび308μl (1.81ミリモル)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンを氷冷しながら10mlの無水DMF中における974mg (1.91ミリモル)の実施例1eの化合物および305mg (1.91ミリモル)のt-ブチル(R)-3-アミノ-ブタノエートの溶液に連続して加えた。室温で2時間攪拌した後、溶媒を真空下で除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、酢酸エチル溶液をKHSO₄ / K₂SO₄水溶液、飽和NaHCO₃溶液および水でそれぞれ2回連続して洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した後、溶媒を真空下で除去し、残留物を酢酸エチル / ヘプタン(1/1)を使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより処理した。生成物フラクションを濃縮した後、880mg (71%)の表題化合物を得た。

40

【0110】

1g) (R)-3-((S)-2-(4,4-ジメチル-3-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(シクロプロピルメチル)アセチルアミノ)-3-メチルプロピオン酸

880mg (1.35ミリモル)の実施例1fの化合物を10mlの90%トリフルオロ酢酸で処理した。室温で15分後、反応混合物を真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに取り、真空下で濃縮した。この工程を2回繰り返した。次に、得られた残留物をジクロロメタンに取り

50

、ジクロロメタン相を水で3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過し、真空下で濃縮した後、残留物をアセトニトリル／水に取り、凍結乾燥した。収量：730mg (91%)。ES(+) - MS : 594.2 ($M+H$)⁺

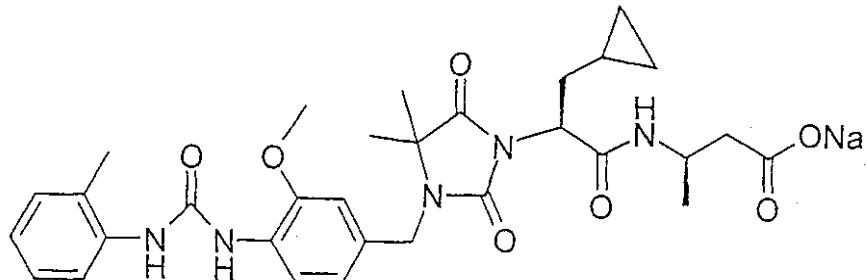
【実施例2】

【0111】

(R) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - メチルプロピオン酸ナトリウム塩

【化30】

10



1.64mlの0.1N水酸化ナトリウム溶液を攪拌しながら10mlの水中における100mg (0.168ミリモル)の実施例1の化合物の懸濁液に少しずつ加え、混合物を室温で1時間攪拌した。ろ過し、ろ液を凍結乾燥した後、104mg (100%)の表題化合物を得た。

20

ES(+) - MS : 594.3 ((R) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - メチルプロピオン酸 + H)⁺、616.2 (M^+)。

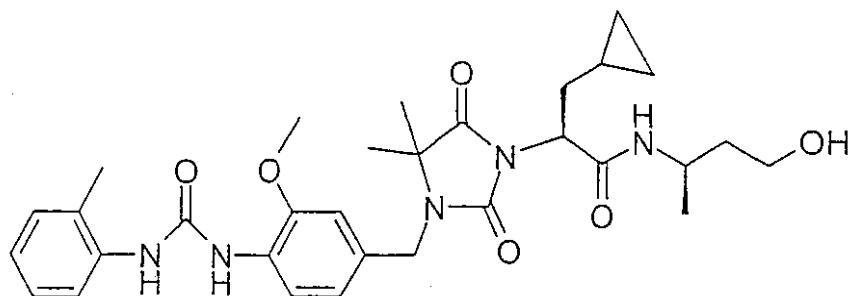
【実施例3】

【0112】

(R) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - メチルプロパノール

【化31】

30



15mlの無水DMF中、535mg (1.05ミリモル)の実施例1eの化合物を氷冷しながら140mg (1.05ミリモル)のHOBTおよび260mg (1.26ミリモル)のDCCで処理した。混合物を氷冷しながら45分間攪拌し、次に112mg (1.26ミリモル)の(R) - 3 - アミノ - 3 - メチルプロパノールを加え、混合物を室温で2時間攪拌した。一晩放置した後、混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、酢酸エチル相をKHSO₄ / K₂SO₄水溶液で2回洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、濃縮した後、残留物を酢酸エチルを使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより処理した。生成物フラクションを濃縮した後、423mg (70%)の表題化合物を得た。

40

ES(+) - MS : 580.3 ($M+H$)⁺。

【0113】

(R) - 3 - アミノ - 3 - メチルプロパノールの製造

50

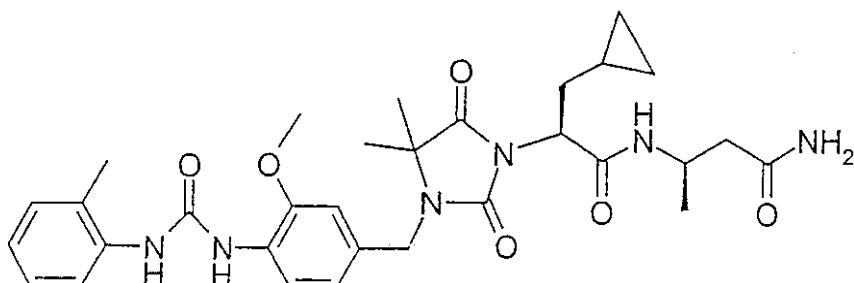
5.68 g (149ミリモル)の水素化リチウムアルミニウムをアルゴン下、250mlの無水ジエチルエーテル中における19.9 g (149ミリモル)の三塩化アルミニウムの溶液に少しづつ加え、混合物を30分間加熱還流した。50mlの無水ジエチルエーテル中の6 g (37.7ミリモル)のt - ブチル(R) - 3 - アミノブタノエートをゆっくりと滴加し、反応混合物を2時間加熱還流した。次に、10.8mlの水および43mlの水に溶解した25.3 g の水酸化カリウムを氷冷しながら注意して滴加した。混合物を室温で一晩放置し、エーテル相をデカントし、残留物をジクロロメタンと一緒に3回煮沸した。合一した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過し、真空下で溶媒を除去した後、2.5 g (75%)の表題化合物を得た。

【実施例4】

【0114】

(R) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - メチルプロピオンアミド

【化32】



10

20

131mg (0.636ミリモル)のDCCを5mlの無水DMF中における330mg (0.555ミリモル)の実施例1の化合物および125mg (0.926ミリモル)のHOBTの溶液に加え、混合物を室温で1時間攪拌し、次に47 μl (0.555ミリモル)の25%アンモニア水溶液を加えた。混合物を室温で一晩放置し、さらに16 μlの25%アンモニア水溶液を加え、混合物を4時間攪拌した。ろ過した後、ろ液を真空下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、酢酸エチル相をKHSO₄ / K₂SO₄水溶液、飽和NaHCO₃溶液および水でそれぞれ2回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した後、溶媒を真空下で除去し、残留物を酢酸エチルを使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより処理した。生成物フラクションを濃縮し、凍結乾燥した後、272mg (82%)の表題化合物を得た。

30

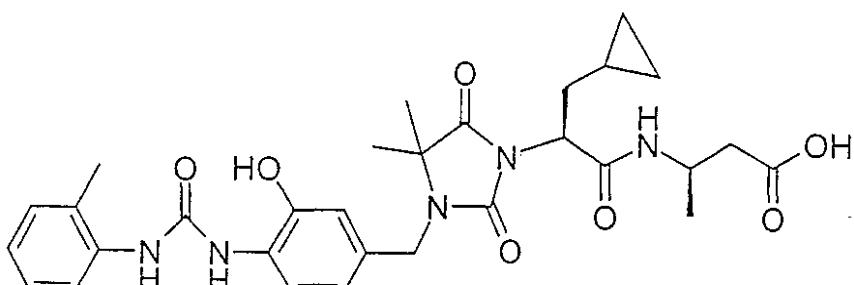
ES(+) - MS : 593.3

【実施例5】

【0115】

(R) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - ヒドロキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - メチルプロピオン酸

【化33】



40

211 μlの三臭化ホウ素をアルゴン下、-78 ℃で20mlの無水ジクロロメタン中における100mg (0.169ミリモル)の実施例1の化合物の溶液に加え、反応混合物を氷冷しながら0

50

まで加温した。0で30分後、水を注意して加えた。相を分離し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過し、真空下で溶媒を除去し、分取用HPLCによるクロマトグラフィーにより精製し、生成物フラクションを凍結乾燥した後、35mg (36%)の表題化合物を得た。

ES(+) - MS : 580.2 ($M+H$)⁺。

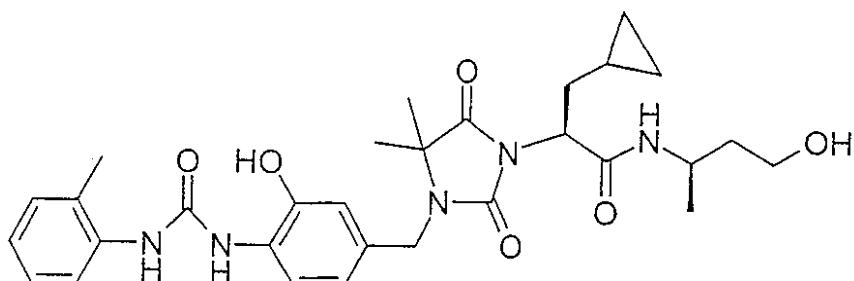
【実施例6】

【0116】

(R) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - ヒドロキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - メチルプロパノール

10

【化34】



20

488 μlの三臭化ホウ素をアルゴン下、-78で40mlの無水ジクロロメタン中における220mg (0.39ミリモル)の実施例3の化合物の溶液に加え、反応混合物を氷冷しながら0まで加温した。0で30分後、水を注意して加えた。相を分離し、有機相を水で4回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過し、真空下で溶媒を除去し、分取用HPLCによりクロマトグラフィー精製し、生成物フラクションを凍結乾燥した後、81mg (37%)の表題化合物を得た。

ES(+) - MS : 566.3 ($M+H$)⁺。

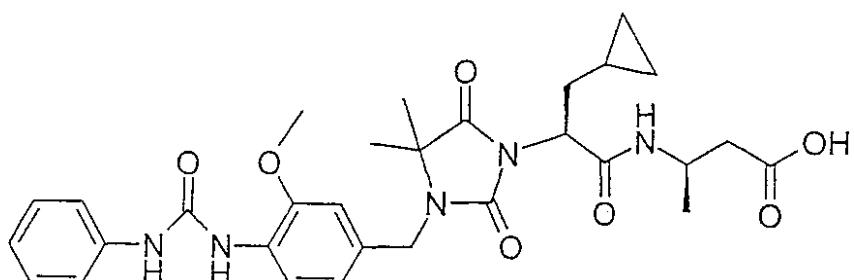
【実施例7】

【0117】

(R) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - フェニルウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - メチルプロピオン酸

30

【化35】



40

【0118】

7a) 4 - (3 - フェニルウレイド) - 3 - メトキシベンジルクロライド

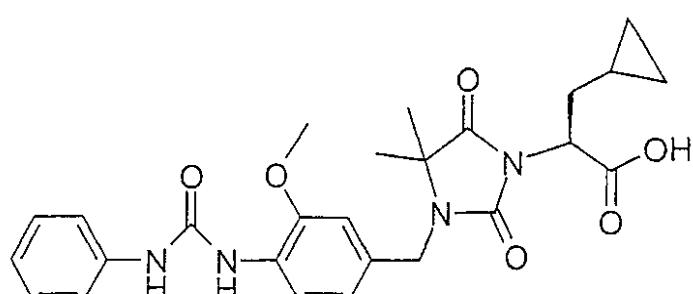
7.55ml (103.4ミリモル)の塩化チオニルを200mlのジクロロメタン中における14.07g (51.7ミリモル)の4 - (3 - フェニルウレイド) - 3 - メトキシベンジルアルコール(2 - メチルフェニルイソシアネートの代わりにフェニルイソシアネートを使用して実施例1に記載のようにして製造した)の懸濁液に滴加した。次に、混合物を室温で2時間攪拌し、一晩放置し、800mlのヘプタンに注いだ。ヘプタンを分離した油状物からデカントし、残留物をヘプタン中で数回懸濁し、それぞれヘプタンをデカントした。残留物を100mlのジクロロ

50

メタンに溶解し、800mlのジイソプロピルエーテルに滴加した。混合物を氷冷しながら1時間攪拌し、生成物を吸引ろ過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥した。

【0119】

7b) (S)-2-(4,4-ジメチル-3-(4-(3-フェニルウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(シクロプロピルメチル)酢酸
【化36】



10

9.32mlのn-ブチルリチウム溶液(2.5M、ヘキサン中)をアルゴン下、-40°で60mlの無水THF中における2.8g (11.6ミリモル)の実施例1dの化合物の溶液に加えた。-40°で30分間攪拌した後、反応混合物を0°まで加温し、20mlのN-メチル-2-ピロリドン中における5.07g (17.4ミリモル)の実施例7aの化合物の溶液を加えた。反応混合物を0°まで加温し、次にそれを0°で2時間攪拌した。15mlの1N塩酸を加え、THFを真空下で除去し、残留物を300mlのメチルt-ブチルエーテルに注いだ。相を分離し、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した後、真空下で濃縮した。残留物を分取用HPLCにより精製した。生成物フラクションを濃縮し、続いて凍結乾燥した後、484mg (8%)の表題化合物を得た。

20

【0120】

7c) (R)-3-((S)-2-(4,4-ジメチル-3-(4-(3-フェニルウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(シクロプロピルメチル)アセチルアミノ)-3-メチルプロピオン酸

120mg (0.242ミリモル)の実施例7bの化合物および38mg (0.242ミリモル)のt-ブチル(R)-3-アミノ-ブタノエートから実施例1と同様にしてカップリングさせ、クロマトグラフィーにより精製し、t-ブチルエステルを分解し、凍結乾燥することにより本化合物を得た。収量: 113mg (81%)。

30

ES(+)-MS: 580.2 ($M+H$)⁺。

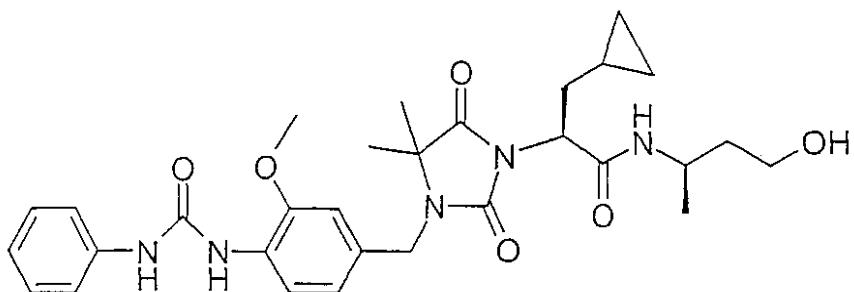
【実施例8】

【0121】

(R)-3-((S)-2-(4,4-ジメチル-3-(4-(3-フェニルウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(シクロプロピルメチル)アセチルアミノ)-3-メチルプロパノール

【化37】

40



172mg (0.348ミリモル)の実施例7bの化合物および31mg (0.417ミリモル)の(R)-3-ア

50

ミノ - 3 - メチルプロパノール(実施例 3 を参照)から実施例 3 と同様にしてカップリングさせ、クロマトグラフィー(酢酸エチル / ヘプタン、9 / 1)により精製し、生成物フラクションを濃縮し、凍結乾燥することにより本化合物を製造した。収量 : 117mg (59%)。

ES(+) - MS : 566.3 ($M+H$)⁺

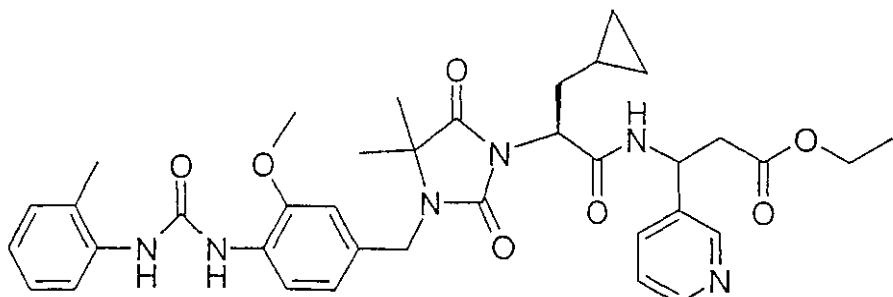
【実施例 9】

【0122】

エチル3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - (3 - ピリジル)プロピオネート

【化38】

10



129mg (0.393ミリモル)のTOTUおよび64μl (0.374ミリモル)のN,N - ジイソプロピルエチルアミンを氷冷しながら5mlの無水DMF中における200mg (0.393ミリモル)の実施例1dの化合物および76.4mg (0.393ミリモル)のエチル3 - アミノ - 3 - (3 - ピリジル)プロピオネート(製造についてはJ. G. RicoらのJ. Org. Chem. 58, 7948 (1993年)を参照)の溶液に加えた。室温で30分間攪拌した後、溶媒を真空下で除去し、残留物を酢酸エチルに取った。酢酸エチル溶液を飽和NaHCO₃溶液および水でそれぞれ2回連続して洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した後、溶媒を真空下で除去し、残留物を酢酸エチルを使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより処理した。生成物フラクションを濃縮した後、195mg (72%)の表題化合物を得た。

ES(+) - MS : 685.4 ($M+H$)⁺。

【実施例 10】

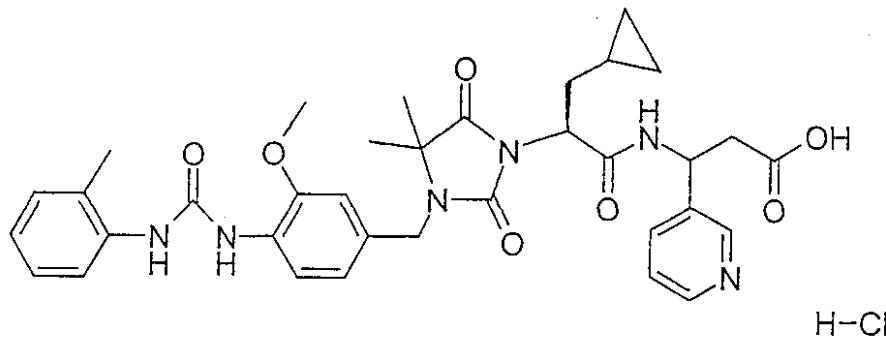
20

【0123】

3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - (3 - ピリジル)プロピオン酸塩酸塩

【化39】

30



40

0.82ml (0.82ミリモル)の1M水酸化リチウム水溶液を7.25mlのメタノール中における141mg (0.206ミリモル)の実施例9の化合物の溶液に加え、反応混合物を室温で一晩放置した。次に、メタノールを真空下で除去し、残留物を1N塩酸でpH 2に調整し、混合物を真空下で濃縮した。残留物をジクロロメタン / メタノール / 氷酢酸 / 水(95 / 5 / 0.5 / 0.5)を使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより処理した。生成物フラクションを濃

50

縮した後、残留物を1.1当量の1N塩酸で処理し、凍結乾燥した。収量：120mg (89%)。

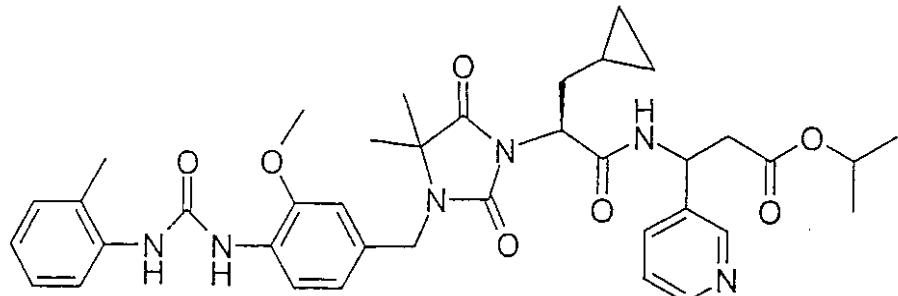
ES(+) - MS : 657.4 ($M+H$)⁺。

【実施例11】

【0124】

イソプロピル3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - (3 - ピリジル)プロピオネート

【化40】



10

56 μl (0.731ミリモル)のイソプロパノールおよび23.6mg (0.193ミリモル)の4 - ジメチルアミノピリジンを3mlのジクロロメタン中における80mg (0.122ミリモル)の実施例11の化合物の懸濁液に加えた。次に、1mlのジクロロメタンに溶解した38mg (0.183ミリモル)のDCCを得られた透明な溶液に加えた。室温で2時間攪拌した後、混合物を室温で一晩放置した。ろ過した後、ろ液を真空下で濃縮し、残留物をヘプタン / 酢酸エチル(3 / 1)および酢酸エチル / ヘプタン(20 / 1)を使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより処理した。生成物フラクションを濃縮した後、70mg (82%)の表題化合物を得た。

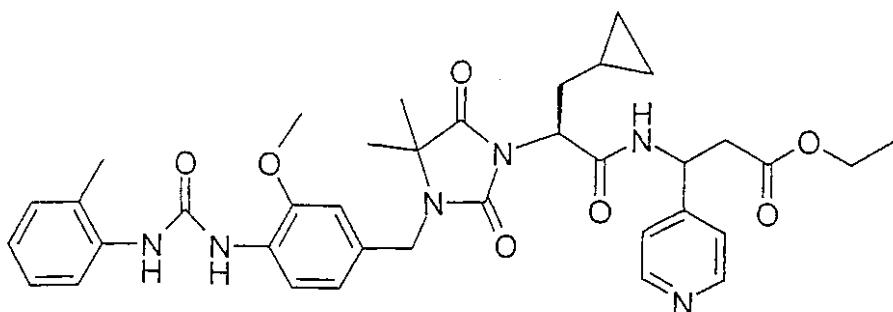
ES(+) - MS : 699.4 ($M+H$)⁺。

【実施例12】

【0125】

エチル3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - (4 - ピリジル)プロピオネート

【化41】



20

30

200mg (0.393ミリモル)の実施例1dの化合物および76.4mg (0.393ミリモル)のエチル3 - アミノ - 3 - (4 - ピリジル)プロピオネート(製造についてはJ. G. RicoらのJ. Org. Chem. 58, 7948 (1993年)を参照)から実施例9と同様にして本化合物を製造した。収量：199mg (74%)。

ES(+) - MS : 685.4 ($M+H$)⁺。

【実施例13】

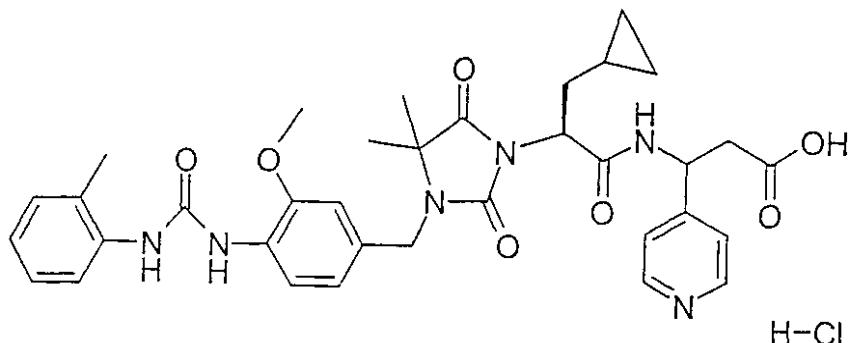
【0126】

3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - (4 - ピリジル)プロピオン酸塩酸塩

40

50

【化42】



143mg (0.209ミリモル)の実施例12の化合物から実施例10と同様にして本化合物を製造した。収量：126mg (87%)。

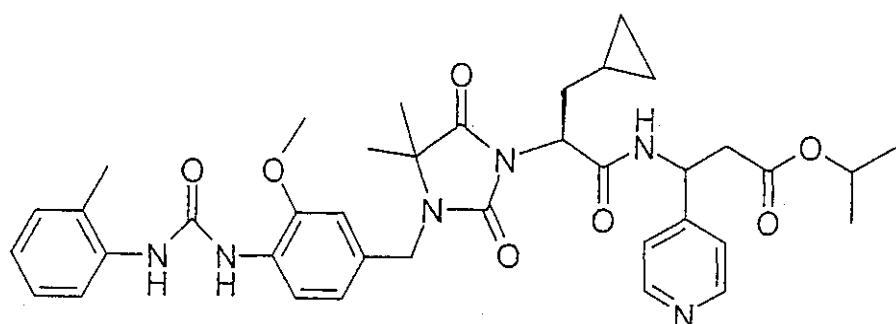
ES(+) - MS : 657.2 ($M+H$)⁺。

【実施例14】

【0127】

イソプロピル3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - (4 - ピリジル)プロピオネート

【化43】



20

83mg (0.126ミリモル)の実施例13の化合物から実施例11と同様にして本化合物を製造した。収量：34.6mg (39%)。

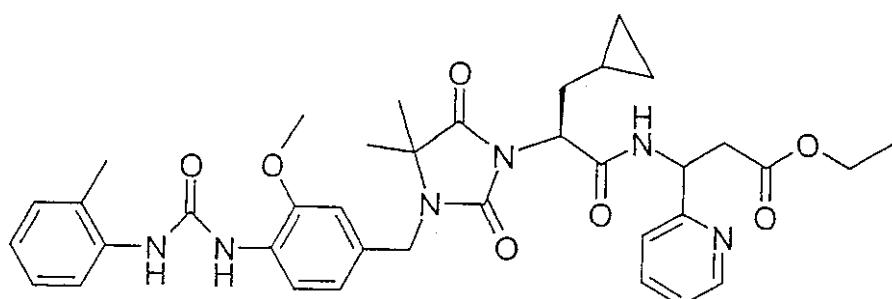
ES(+) - MS : 699.4 ($M+H$)⁺。

【実施例15】

【0128】

エチル3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - (2 - ピリジル)プロピオネート

【化44】



40

200mg (0.393ミリモル)の実施例1dの化合物および76.4mg (0.393ミリモル)のエチル3 - アミノ - 3 - (2 - ピリジル)プロピオネート(製造についてはJ. G. RicoらのJ. Org. Chem.

50

58,7948 (1993年) を参照)から実施例9と同様にして本化合物を製造した。収量: 226mg (84%)。

ES(+) - MS: 685.4 ($M+H$)⁺。

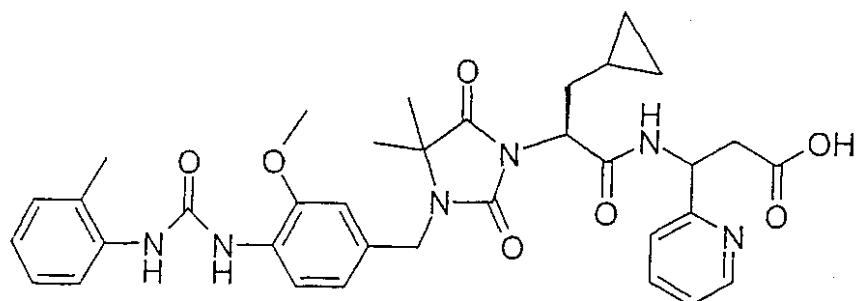
【実施例16】

【0129】

3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - (2 - ピリジル)プロピオン酸

【化45】

10



塩酸を加えて塩酸塩に変換することを除いた実施例10と同様にして170mg (0.248ミリモル)の実施例15の化合物から本化合物を製造した。収量: 160mg (98%)。

20

ES(+) - MS: 657.4 ($M+H$)⁺。

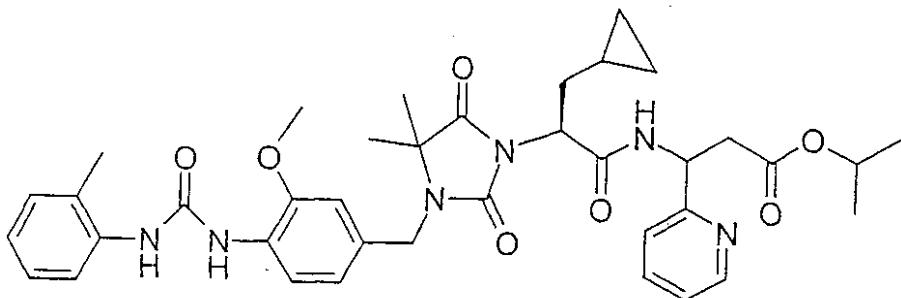
【実施例17】

【0130】

イソプロピル3 - ((S) - 2 - (4,4 - ジメチル - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - (2 - ピリジル)プロピオネート

【化46】

30



90mg (0.137ミリモル)の実施例16の化合物から実施例11と同様にして本化合物を製造した。収量: 39mg (41%)。

ES(+) - MS: 699.4 ($M+H$)⁺。

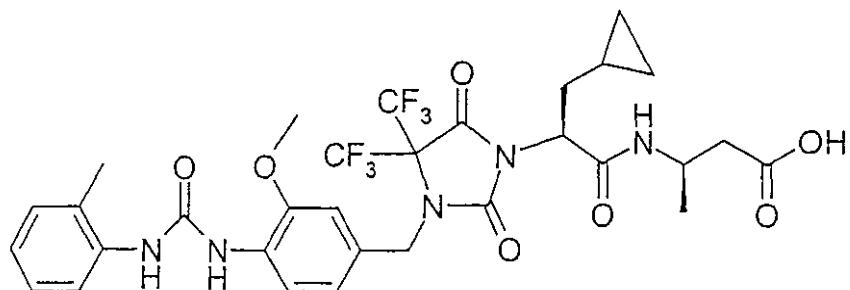
【実施例18】

【0131】

(R) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ピス(トリフルオロメチル) - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - メチルプロピオン酸

40

【化47】



10

【0132】

18a) 2 - t - プトキシ - 4,4 - ビス(トリフルオロメチル) - 1,3 - オキサザブタ - 1,3 - ジエン W. Steglich らの Chem. Ber. 107, 1488 ~ 1498 (1974年) と同様にして本化合物を製造した。無水ヘキサフルオロアセトン(HFA)を製造するために、HFA三水和物を80 ℃まで加温した濃硫酸に滴加した。得られた気体を濃硫酸でもう1回洗浄し、反応フラスコの気体空間に入れた。アセトン / ドライアイスで満たした還流冷却器をフラスコの気体流出口に取り付けた。

【0133】

上記のように、150mlのジクロロメタン中における20g (170ミリモル)のt - プチルカルバメートの溶液を反応溶液が飽和するまで無水HFA気体と反応させた。溶媒を真空下で除去し、得られた粗製2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 1,1,1,3,3,3 - ヘキサフルオロプロパン(収量 : 48.3g、100%)を次の反応工程に使用した。

20

【0134】

13.6g の無水トリフルオロ酢酸、次に5滴のキノリンを0 ℃で300mlのジエチルエーテル中における50.05g (176ミリモル)の2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 2 - ヒドロキシ - 1,1,1,3,3,3 - ヘキサフルオロプロパンの溶液に滴加した。0 ℃で10分間攪拌した後、さらに27.2g の無水トリフルオロ酢酸を滴加した。反応混合物を0 ℃(外部温度)で30分間攪拌すると、混合物の内部温度は8 ~ 10 ℃まで上昇した。0 ℃まで冷却した後、50.01g (388ミリモル)のキノリンを加えると、キノリンのトリフルオロ酢酸塩が結晶し始めた。0 ℃で2時間攪拌した後、混合物をろ過した。ろ液を真空下で蒸留してアセトン / ドライアイスで冷却した受け器に入れることにより残留する塩を除去した。次に、蒸留物をVigreuxカラムを通して蒸留した。36.2g (77%) の表題化合物を得た。沸点 : 126 ~ 130 ℃。

30

【0135】

18b) (S) - - - シクロプロピルアラニンt - プチルエステル
3.5g (27.1ミリモル)の(S) - - - シクロプロピルアラニンを室温で50mlのジオキサンおよび5mlの濃硫酸の混合物(5 ℃で酸をジオキサンに注意して滴加することにより製造した)に加えた。溶液を密封管に移し、40mlのイソブチレンを-78 ℃で縮合させた。次に、密封した管を振騰器において室温で24時間振騰した。密封した管を(冷却しながら)開けた後、反応混合物を注意して30mlのトリエチルアミンおよび50mlの水の0 ℃まで冷却した攪拌混合物に入れた。過剰のイソブチレンを除去した後、生成物をエーテル(2 × 50ml)で抽出した。エーテル相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で溶媒を除去した後、得られた粗生成物(淡黄色の油状物)をさらに精製することなく次の反応に使用した。収量4.2g (84%)。

40

【0136】

18c) (S) - N - ホルミル - - - シクロプロピルアラニンt - プチルエステル
100mlのジクロロメタン中における10g (54ミリモル)の(S) - - - シクロプロピルアラニンt - プチルエステルおよび4.7g (55.2ミリモル)のシアノメチルホルメートの混合物を室温で一晩攪拌した。真空下で溶媒を除去した後、得られた残留物を真空下で蒸留した。収量 : 8.8g (76%)。沸点120 ℃ / 40 Pa (0.3トル)。

【0137】

50

18d) t - ブチル(S) - 2 - (4,4 - ビス(トリフルオロメチル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセテート

2.4 g (12.1ミリモル)のジホスゲンを - 30 度で100mlの乾燥ジクロロメタン中における2.5 g (11.7ミリモル)の(S) - N - ホルミル - - - シクロプロピルアラニンt - ブチルエステルおよび2.5 g (24.7ミリモル)のトリエチルアミンの溶液に加えた。反応溶液を1時間にわたって - 15 度まで加温し、反応が終了するまで攪拌をこの温度で続けた。次に、反応溶液を室温で7%炭酸水素ナトリウム溶液により2回洗浄し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過した後、溶媒を真空中で除去し、残留物を70mlのベンゼンに取った。この溶液に10mlのベンゼン中の3.05g (11.5ミリモル)の2 - t - ブトキシ - 4,4 - ビス(トリフルオロメチル) - 1,3 - オキサザブタ - 1,3 - ジエンを室温で滴加した。反応溶液を60 度まで一晩加熱し、ベンゼンを真空中で除去した。残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル = 8 / 1)により処理した。収量 : 3.7 g (78%)。融点 : 76 ~ 77 度。[]²⁰ = - 28 度 (c = 1、CHCl₃)。

【0138】

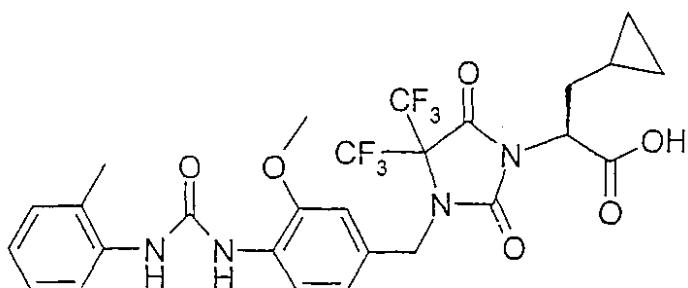
18e) (S) - 2 - (4,4 - ビス(トリフルオロメチル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)酢酸

20mlのジクロロメタン中における7 g (17.3ミリモル)の実施例18dの化合物の溶液を10度で30mlのトリフルオロ酢酸および50mlのジクロロメタンの混合物に加え、その混合物を室温で16時間攪拌した。真空中でトリフルオロ酢酸およびジクロロメタンを除去した後、5.9 g (98%)の表題化合物を得た。融点 : 123 ~ 125 度。[]²² = - 26 度 (c = 2、メタノール)。

【0139】

18f) (S) - 2 - (4,4 - ビス(トリフルオロメチル) - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)酢酸

【化48】



3.2mlのn - ブチルリチウム溶液(2.5M、ヘキサン中)をアルゴン下、 - 40 度で40mlの無水THF中における1.39 g (4ミリモル)の実施例18eの化合物の溶液に加えた。反応混合物を攪拌しながら0 度まで加温し、20mlの無水THF中における2.43 g (8ミリモル)の4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジルクロライドの溶液を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。20mlの1N塩酸を加え、THFを真空中で除去した。水相をメチルt - ブチルエーテルで2回抽出した。合一した有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した後、真空中で濃縮した。残留物を分取用HPLCにより精製した。生成物フラクションを濃縮し、凍結乾燥した後、1.41 g (57%)の表題化合物を得た。

【0140】

18g) (R) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ビス(トリフルオロメチル) - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - メチルプロピオン酸

実施例18fの化合物およびt - ブチル(R) - 3 - アミノブタノエートから実施例1fおよび1gに記載のようにしてカップリングさせ、次にt - ブチルエステルを分解することにより表題化合物を得ることができる。

10

20

30

40

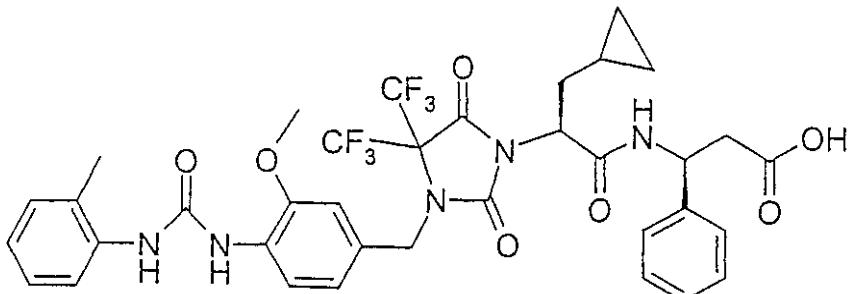
50

【実施例 19】

【0141】

(S) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ピス(トリフルオロメチル) - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - フェニルプロピオン酸

【化49】



10

【0142】

19a) エチル(S) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ピス(トリフルオロメチル) - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - フェニルプロピオネート

748mg(2.28ミリモル)のTOTU(0 - ((シアノ(エトキシカルボニル)メチレン)アミノ) - N,N',N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)および368 μlのN,N - ジイソブロピル - エチルアミンを0 ℃で20mlの無水ジメチルホルムアミド(DMF)中における1.41g(2.28ミリモル)の実施例18fの化合物および442mg(2.28ミリモル)のエチル(S) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオネートの溶液に加えた。室温で1時間攪拌した後、DMFを真空下で除去し、残留物を酢酸エチルに取り、酢酸エチル溶液をKHSO₄ / K₂SO₄水溶液、飽和NaHCO₃溶液および水で連続して洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した後、溶媒を真空下で除去し、残留物をヘプタン / 酢酸エチル(3 / 2)を使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより処理した。生成物フラクションを濃縮することにより、1.48g(82%)の表題化合物を得た。

20

【0143】

30

19b) (S) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ピス(トリフルオロメチル) - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (シクロプロピルメチル)アセチルアミノ) - 3 - フェニルプロピオン酸

40mlのN - メチル - 2 - ピロリドンおよび20mlの6 N 塩酸中における1.46g(1.84ミリモル)の実施例19aの化合物の溶液を60 ℃で6時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を300mlの水に注ぎ、沈殿物を吸引ろ過し、水で洗浄し、五酸化リン上で乾燥した。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィーにより2回処理した(溶離剤:ジクロロメタン / メタノール / 酢酸 / 水 = 95 / 5 / 0.5 / 0.5)。生成物フラクションを濃縮した後、残留物をジクロロメタンに取り、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。ろ過し、真空下で溶媒を除去し、凍結乾燥した後、1.19g(85%)の表題化合物を得た。

40

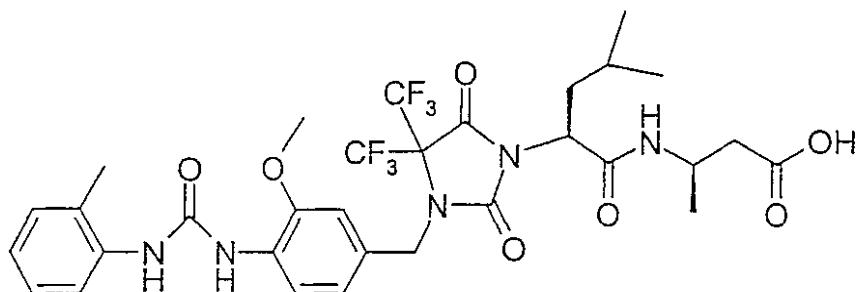
ES(+)-MS : 764.2 (M+H)⁺

【実施例 20】

【0144】

(R) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ピス(トリフルオロメチル) - 3 - (4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルプロピル)アセチルアミノ) - 3 - メチルプロピオン酸

【化50】



10

【0145】

20a) N - ホルミル - L - ロイシン t - プチルエステル

W. DuczekらのSynthesis, 37~38 (1996年)と同様にして製造を行なった。10mlのジクロロメタン中における4.04 g (40ミリモル)のトリエチルアミンの溶液を0℃で60mlのジクロロメタン中における8.94 g (40ミリモル)のL - ロイシン t - プチルエステル塩酸塩および3.4 g (40ミリモル)のシアノメチルホルムエートの溶液に加えた。反応溶液を室温まで加温し、室温で一晩攪拌し、飽和NaCl溶液で2回洗浄した。相を分離し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過し、真空下で溶媒を除去した後、得られた残留物を真空下で蒸留した。収量：7.5 g (87%)。沸点：118℃ / 2.7 Pa (0.02トル)。

【0146】

20

20b) t - プチル(S) - 2 - (4,4 - ビス(トリフルオロメチル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルプロピル)アセテート

2.4 g (12.1ミリモル)のジホスゲンを-30℃で100mlの乾燥ジクロロメタン中における2.5 g (11.6ミリモル)のN - ホルミル - L - ロイシン t - プチルエステルおよび2.5 g (24.7ミリモル)のトリエチルアミンの溶液に加えた。反応溶液を1時間にわたって-10℃まで加温し、反応が終了するまで攪拌をこの温度で続けた。次に、反応溶液を室温で7%炭酸水素ナトリウム溶液により2回洗浄した。相を分離し、有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過した後、溶媒を真空下で除去し、残留物を70mlのベンゼンに取った。10mlのベンゼン中の3 g (11.3ミリモル)の2 - t - プトキシ - 4,4 - ビス(トリフルオロメチル) - 1,3 - オキサザブタ - 1,3 - ジエンを室温でこの溶液に滴加した。反応溶液を一晩60℃まで加熱し、ベンゼンを真空下で除去した。残留物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶離剤：石油エーテル / 酢酸エチル=10 / 1)により処理した後、3.7 g (80%)の表題化合物を得た。融点：105~106℃。[α]²⁰ = -24° (c=1, CHCl₃)。

30

【0147】

20c) (S) - 2 - (4,4 - ビス(トリフルオロメチル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルプロピル)酢酸

20mlのジクロロメタン中における7 g (17.2ミリモル)の実施例20bの化合物の溶液を10mlで30mlのトリフルオロ酢酸および50mlのジクロロメタンの混合物に加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。真空下でトリフルオロ酢酸およびジクロロメタンを除去した後、6.0 g (99%)の表題化合物を得た。融点：154~156℃。[α]²² = -23° (c=2, メタノール)。

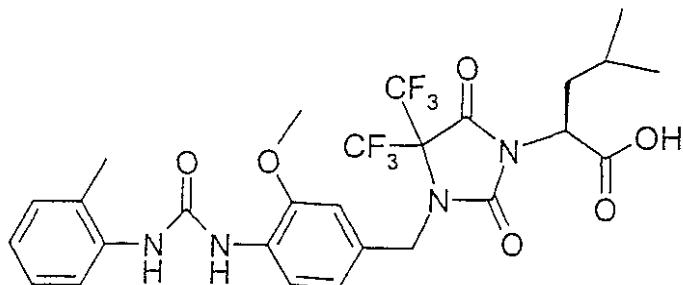
40

【0148】

20d) (R) - 3 - ((S) - 2 - (4,4 - ビス(トリフルオロメチル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルプロピル)アセチルアミノ) - 3 - メチルプロピオン酸

実施例18fに記載のようにして(S) - 2 - (4,4 - ビス(トリフルオロメチル) - 2,5 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチルプロピル)酢酸および4 - (3 - (2 - メチルフェニル)ウレイド) - 3 - メトキシベンジルクロライドから製造した500mg (0.809ミリモル)の式

【化51】



10

の(S)-2-(4,4-ビス(トリフルオロメチル)-3-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(2-メチルプロピル)酢酸、および128mg (0.809ミリモル)のt-ブチル(R)-3-アミノブタノエートから実施例1fおよび1gに記載のようにして表題化合物を製造した。カップリングさせ、シリカゲル上のクロマトグラフィー(溶離剤：ヘプタン / 酢酸エチル = 3 / 2)により精製し、t-ブチルエステルを分解した後、299mg (53%)の表題化合物を得た。

ES(+) - MS : 704.5 ($M+H$)⁺

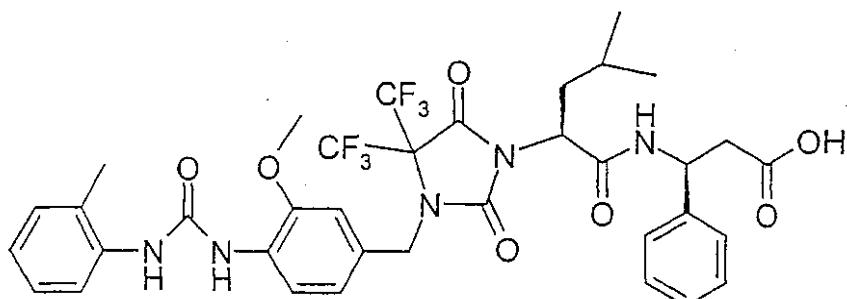
【実施例21】

【0149】

(S)-3-((S)-2-(4,4-ビス(トリフルオロメチル)-3-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(2-メチルプロピル)アセチルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸

20

【化52】



30

【0150】

21a) エチル(S)-3-((S)-2-(4,4-ビス(トリフルオロメチル)-3-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(2-メチルプロピル)アセチルアミノ)-3-フェニルプロピオネート

1.89 g (5.77ミリモル)のTOTUおよび932 μlのN,N-ジイソプロピルエチルアミンを0で30mlの無水DMF中における3.57 g (5.77ミリモル)の(S)-2-(4,4-ビス(トリフルオロメチル)-3-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(2-メチルプロピル)酢酸(実施例18fに記載のようにして(S)-2-(4,4-ビス(トリフルオロメチル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(2-メチルプロピル)酢酸および4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-3-メトキシベンジルクロライドから製造した)および1.11 g (5.77ミリモル)のエチル(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオネートの溶液に加えた。室温で1時間攪拌した後、DMFを真空中で除去し、残留物を酢酸エチルに取り、酢酸エチル溶液をKHSO₄ / K₂SO₄水溶液、飽和NaHCO₃溶液および水で連続して洗浄した。有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過した後、溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル / ヘプタン(2 / 3)を使用するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより処理した。生成物フラクションを濃縮した後、3.26 g (71%)の表題化合物を得た。

40

【0151】

50

21b) (S)-3-((S)-2-(4,4-ビス(トリフルオロメチル)-3-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(2-メチルプロピル)アセチルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸

45mlの6N塩酸を90mlのN-メチル-2-ピロリドン中における3.25g (4.09ミリモル)の実施例21aの化合物の溶液に加え、混合物を60まで6時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を600mlの水に注いだ。沈殿物を吸引ろ過し、水で洗浄し、五酸化リン上で乾燥した。粗生成物をシリカゲル上のクロマトグラフィー(溶離剤：ジクロロメタン/メタノール/酢酸/水=95/5/0.5/0.5)により2回精製し、生成物フラクションを濃縮した後、残留物をジクロロメタンに取った。有機相を水で2回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。ろ過し、濃縮し、凍結乾燥した後、2.7g (86%)の表題化合物を得た。

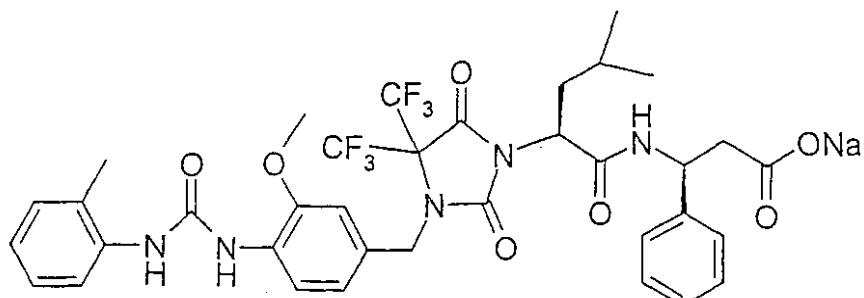
ES(+)-MS : 766.2 ($M+H$)⁺

【実施例22】

【0152】

(S)-3-((S)-2-(4,4-ビス(トリフルオロメチル)-3-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(2-メチルプロピル)アセチルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸ナトリウム塩

【化53】



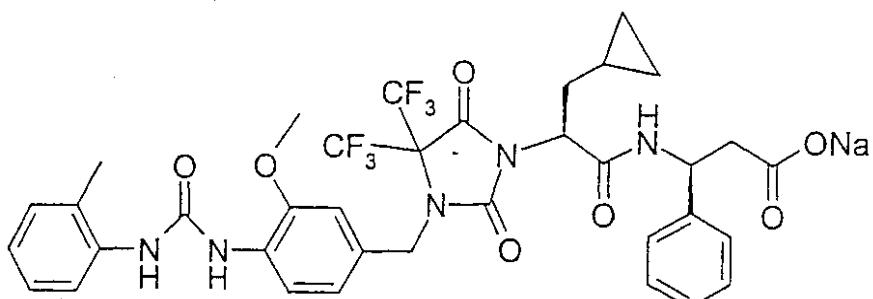
1.24mlの1N水酸化ナトリウム溶液(20mlの水で希釈した)を攪拌しながら100mlのアセトニトリルおよび200mlの水中における1g (1.3ミリモル)の実施例21の化合物の懸濁液に加えた。溶液を凍結乾燥した後、1.01g (79%)の表題化合物を得た。ES(+)-MS : 766.2。 (3-((S)-2-(4,4-ビス(トリフルオロメチル)-3-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(2-メチルプロピル)アセチルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸+H)⁺

【実施例23】

【0153】

(S)-3-((S)-2-(4,4-ビス(トリフルオロメチル)-3-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)-2-(シクロプロピルメチル)アセチルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸ナトリウム塩

【化54】



実施例22に記載の方法に従って、720mgの実施例19bの化合物から720mg (99%)の表題化合物を得た。ES(+)-MS : 764.3。 ((S)-3-((S)-2-(4,4-ビス(トリフルオロメチル)-3-(4-(3-(2-メチルフェニル)ウレイド)-3-メトキシベンジル)-2,5-ジオキソイ

10

20

30

40

50

ミダゾリジン-1-イル)-2-(シクロプロピルメチル)アセチルアミノ)-3-フェニルブロピオン酸+H)⁺。

【0154】

生物学的活性の試験

A) U937 / VCAM-1細胞接着試験

VCAM-1およびVLA-4の相互作用における式Iの化合物の活性について使用される試験法はこの相互作用について特異的な下記のアッセイである。細胞結合成分、すなわちVLA-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)の表面分子として天然形態で供給される。特異的結合成分として、ヒトVCAM-1の細胞質外ドメインおよびサブクラスIgG1のヒト免疫グロブリンの不变部からなる遺伝子工学により作製した組換え可溶性融合タンパク質が使用される。

10

【0155】

U937細胞(ATCC CRL 1593)とhVCAM-1(1-3)-IgGの接着を測定するためのアッセイ

1. ヒトVCAM-1(1-3)-IgGおよびヒトCD4-IgGの調製

ヒト免疫グロブリンIgG1の重鎖の遺伝子配列(ヒンジ、CH2およびCH3領域)と組み合せたヒトVCAM-1の細胞質外ドメインを発現する遺伝子構成体(Dr. Brian Seed、マサチューセツ総合病院、ボストン(米国)から入手した; DamleおよびAruffoのProc. Natl. Acad. Sci.米国, 88, 6403 (1991年)を参照)を使用した。可溶性融合タンパク質hVCAM-1(1-3)-IgGは3つのヒトVCAM-1のアミノ末端細胞質外免疫グロブリン様ドメインを含有した(DamleおよびAruffoのProc. Natl. Acad. Sci.米国, 88, 6403 (1991年))。CD4-IgG (ZettlmeisslらのDNA and Cell Biology, 9, 347 (1990年))は陰性のコントロールのための融合タンパク質として用いた。組換えタンパク質は標準法(AusubelらのCurrent protocols in molecular biology, John Wiley & Sons社, 1994)に従ってDEAE / デキストランが媒介するCOS細胞(ATCC CRL 1651)のDNAトランスフェクション後に可溶性タンパク質として発現した。

20

【0156】

2. U937細胞とhVCAM-1(1-3)-IgGの接着を測定するためのアッセイ

2.1 96ウェルのマイクロタイター試験プレート(Nunc Maxisorb)を100 μl / ウェルのヤギ抗-ヒトIgG抗体溶液(10 μg / ml、50mMトリス中、pH9.5)と一緒に室温で1時間インキュベートした。抗体溶液を除いた後、洗浄をPBSで1回行なった。

30

【0157】

2.2 150 μl / ウェルのプロッキング緩衝液(1 % BSA、PBS中)をプレートにおいて室温で0.5時間インキュベートした。プロッキング緩衝液を除いた後、洗浄をPBSで1回行なった。

【0158】

2.3 100 μl / ウェルのトランスフェクションしたCOS細胞の細胞培養上澄みをプレートにおいて室温で1.5時間インキュベートした。COS細胞をヒトIgG₁のFc部分と結合した3つのVCAM-1のN-末端免疫グロブリン様ドメイン(hVCAM-1(1-3)-IgG)をコード化するプラスミドでトランスフェクションした。hVCAM-1(1-3)-IgGの含量は約0.5 ~ 1 μg / mlであった。培養上澄みを除いた後、洗浄をPBSで1回行なった。

40

【0159】

2.4 プレートを100 μl / ウェルのFc受容体プロッキング緩衝液(1 mg / mlの - グロブリン、100mMのNaCl、100 μMのMgCl₂、100 μMのMnCl₂、100 μMのCaCl₂、1 mg / mlのBSA、50mMのHEPES中、pH7.5)と一緒に室温で20分間インキュベートした。Fc受容体プロッキング緩衝液を除いた後、洗浄をPBSで1回行なった。

【0160】

2.5 20 μlの結合緩衝液(100mMのNaCl、100 μMのMgCl₂、100 μMのMnCl₂、100 μMのCaCl₂、1 mg / mlのBSA、50mMのHEPES中、pH7.5)を入れ、10 μlの結合緩衝液中の試験物質を加え、20分間インキュベートした。VCAM-1に対する抗体(BBT, No.BBA6)およびVLA-4に対する抗体(Immunotech, No.0764)をコントロールとして使用した。

50

【0161】

2.6 U937細胞をFc受容体ブロッキング緩衝液中で20分間インキュベートし、次にピペットにより 1×10^6 / mlの濃度および100 µl / ウェルの量(最終容量125 µl / ウェル)で加えた。

【0162】

2.7 プレートをゆっくりと45°の角度で停止緩衝液(100mMのNaCl、100 µMのMgCl₂、100 µMのMnCl₂、100 µMのCaCl₂、25mMのトリス中、pH7.5)中に浸漬し、振騰した。この工程を繰り返した。

【0163】

2.8 次に、50 µl / ウェルの染料溶液(16.7 µg / mlのヘキスト染料33258、4 % ホルムアルデヒド、0.5% トリトンX-100、PBS中)をプレート上で15分間インキュベートした。

10

【0164】

2.9 プレートを振騰し、ゆっくりと45°の角度で停止緩衝液(100mMのNaCl、100 µMのMgCl₂、100 µMのMnCl₂、100 µMのCaCl₂、25mMのトリス中、pH7.5)中に浸漬した。この工程を繰り返した。次に、存在する液体(停止緩衝液)と共にプレートを細胞蛍光計(Millipore)で測定した(感度：5、フィルター：励起波長：360nm、発光波長：460nm)。

【0165】

染色したU937細胞から発せられる光の強さはプレート上に残留するhVCAM-1(1-3)-IgGに接着したU937細胞の数の尺度であり、したがって加えた試験物質のこの接着を阻害する能力の尺度である。様々な濃度の試験物質で接着を阻害することにより、50%の接着阻害をもたらす濃度IC₅₀を計算した。

20

【0166】

3. 結果

U937 / VCAM-1細胞接着試験において次の結果を得た(IC₅₀値はnM(ナノモル / リットル)で表す)。

化合物の実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	0.3
2	0.5
7	2.1
10	0.6
13	1.8
16	0.9
19	4.4

30

【0167】

式Iの化合物の薬理学的特性はまた、次のモデルで調べることができる。

【0168】

B) ラットの白血球接着

ラットの白血球接着モデルでは、ラットの小静脈において白血球接着に対する式Iの化合物の効果が調べられる。後毛細血管細静脈の内皮と白血球の接着は炎症反応において重要な段階であると考えられている(J.M.HarlanのBlood, 65, 513(1985年))。血液から炎症領域への白血球の補充において、走化性サイトカインおよび細胞接着分子が積極的役割を果たす十分に調整が図られた動的な一連の事象が起こる。VCAM-1 / VLA-4相互作用は白血球の接着および移出、並びに種々の媒介物質およびサイトカインにより誘導される高分子に関する血管の増大した透過性において重要な役割を果たすことがわかっている(D.SeiffgeのInt.J.Microcirc. 15, 301 (1995年))。本モデルでは、白血球の接着および臓器の患部へのそれらの移出をもたらす全身性の炎症またはリウマチ性関節炎は内毒素、例えばザイモサン；リポ多糖類(LPS)またはフロインドアジュバントのような細菌毒素の局所または全身注射により引き起こされる。内毒素により起こる小静脈の内皮との増大した接着が測定される。

40

【0169】

白血球の接着を測定するために、ビデオシステムを備えたカメラ倒立顕微鏡(Zeiss)が

50

使用される。雄のSprague-Dawleyラット(体重約250 g)に軽いハロタンを前投薬し、ザイモサンまたは細菌内毒素を注射する。コントロールの動物に同量の0.9%塩水を与える。次に、試験物質を単独投与または多数回投与として皮下的または経口的に動物に投与する。測定を行なうために、1.25 g / kgのウレタンの筋肉内注射によりラットに麻酔をかける。それらに気管チューブを通して自発呼吸させる。調節した加熱パッドにより体温を37に維持する。顕微鏡載物台の温度調節した(37)ウインドー上で下腹部切開により注意して腸間膜を露出させ、37の液体パラフィンでカバーする。3個の鈍針および模型製作粘土を使用して腸間膜の回盲部を所定の位置に固定する。その間に組織を安定させる30分の平衡時間後、直径20~30 μmおよび長さ約100 μmの後毛細血管細静脈において小静脈の2~3つのセグメントを10分間隔で1時間カウントすることにより白血球の接着を測定する。白血球が30秒以上静止している場合、それは内皮に接着しているとみなされる。実験後、全身の白血球数および血中のフィブリノーゲン含量を求める。試験物質による白血球接着の阻害はコントロールの動物と比較した処置動物の接着した白血球の数の減少(%)により表わされる。

【0170】

C) マウスの遅延型過敏症

遅延型過敏症(DTH)のモデルにおいて、式Iの化合物の抗アレルギーまたは抗炎症作用が調べられる。DTHは抗原物質での感作により誘発される皮膚の炎症反応である。相当する炎症反応および生体内の炎症領域への白血球補充を測定するために、各物質を下記のマウスDTHモデルで試験する(T.B. IssekutzのJ. Immunol. 147, 4178(1991年)を参照)。

【0171】

雌のBALB/cマウス(体重約20 g)グループを皮膚の毛を剃った部分に強い炎症性DTH反応を誘発する150 μlの3%オキサザロン溶液で上皮的に感作する。6日後、動物の右耳に20 μlの1%オキサザロン溶液を投与することにより反応を誘発する。試験物質を反応の誘発前44時間、誘発前20時間および誘発後4時間に皮下的または経口的に投与する。反応の誘発直前および誘発後24時間に、耳の炎症性腫脹により変化した耳の厚さをミツトヨエンジニアリングマイクロメーターを使用して右耳について測定する。これらの2つの測定値の差を動物グループのそれぞれについて求める。試験物質で処置した動物グループの差の平均値を未処置のコントロールグループと比較する。耳腫脹の阻害率は試験物質の効果の測定値として表わされる。

【0172】

D) モルモットの抗喘息作用

式Iの化合物の肺機能における効果および抗喘息作用はG.MoacevicのArch. Toxicol. 34, 1 (1975年)に記載の方法に従ってモルモットモデルで測定することができる。試験のための技術的な調製はMoacevicの方法に従って行なわれる。体重が300~500 gの雄のアルビノモルモットを使用する。動物をプレチスマグラフ(FMI)に入れ、パラメーターの呼吸数および呼吸幅の3つの初期値を記録する。このモデルでは、喘息の呼吸は呼吸幅の減少(=気管支収縮による呼吸容量の低下)および呼吸数の増加(=反射反応)を特徴とする。この症状は喘息患者に呼吸困難として知られている。

【0173】

試験開始の22日前に、アルビノモルモットを1 ml / 動物の0.1%卵白アルブミン溶液で連続2日間感作する。実験上の喘息発作は0.3%卵白アルブミン溶液を1分間の吸入により与えて誘発させる。40~60分間の回復期の後、動物に試験物質を水溶液として吸入させる。その後に0.3%卵白アルブミン溶液を1分間投与する。次の回復期の30分間、動物に通常の空気を吸わせる。この工程を2回繰り返す。喘息発作が生命を脅かす場合、酸素を動物に投与する。

【0174】

ヒツジの抗喘息作用は例えばAbrahamらのJ.Clin.Invest. 93, 776(1994年)に記載のようにして測定することができる。

【0175】

10

20

30

40

50

E) 抗アテローム性動脈硬化症作用は次の動物モデルで調べることができる。
新生内膜形成のカフモデル

C57BL / 6J系の野生型マウスはCharles River Wiga GmbH(Sulzfeld,FRG)の繁殖サービスから供給され、またC57BL / 6J-ApoE tm1Unc系の同型KOマウス(ApoE KO)はJackson研究所(メイン州,米国)から供給される。すべてのマウスは実験開始時に10~12週齢であり、22度の温度で完全に空調管理された部屋に入れて飼育する。昼/夜期間の制御された照明プログラムを12時間に調整する。最初に、体重1kgあたり60mgのペントバルビタールナトリウム(腹腔内)でマウスに麻酔をかける。次に、各動物に体重10gあたり0.01mgのキシラジン(筋肉内)をさらに与える。

【0176】

10

マウスを仰臥位で固定し、両後足の内側の毛を剃り、消毒する。次に、左大腿部の内側の皮膚を長さ約1cmの縦切開により開き、大腿動脈を周囲の組織、大腿静脈および坐骨神経から単離する。次に、1個のポリエチレン管(内径0.58mm, 外径0.965mm, BectonDickinson, Sparks, MD, 米国)を約2mmの長さに切断し、大腿動脈付近に配置し、プロレン糸(7/0, 0.5メートル, Ethicon社製, Norderstedt, FRG)で固定する。続いて、皮膚を連続縫合により再び閉じる。右後足を同様に手術するが、カフは大腿動脈付近に配置しない。その後、動物を再びケージに戻す。手術から毎日、動物を試験物質で処置する。

【0177】

実験の最後に、体重1kgあたり60mgのペントバルビタールナトリウム(腹腔内)および体重10gあたり0.01mgのキシラジン(筋肉内)でマウスに再び麻酔をかける。血管をその場に固定するために、各マウスの腹大動脈に4%ホルマリン溶液を注射する。次に、右および左の大動脈を取り出す。カフの近位部にあり、カフそのものに囲まれた約1mmの区域および遠位部の1mmの血管区域を含む左側の動脈部分を取り出す。右側のこの部分は手術中に単離しただけで、カフにより囲まれていない区域に相当する。

20

【0178】

4%ホルマリン溶液で固定した左および右の大動脈部分をパラフィンに包埋する。カフにより囲まれた左大動脈の区域およびコントロールの右大動脈の相当する区域から、幾つかの組織断面を作製し、それをソフトウェア支援(Leica Imaging Systems社製のLeicaQWin、ケンブリッジ、英国)形態計測解析のためにヘマトキシリソイドおよびエオジンで染色する。

30

【0179】

マウス1匹につき、カフにより囲まれた左大動脈の領域からの3つの組織断面およびコントロールの右大動脈の相当する領域からの3つの組織断面を評価する。外弾性板、内弾性板、内腔と内皮の境界に印を付けた後、次の面積：内腔、新生内膜および中膜を解析プログラムにより計算する。これらの面積の大きさを μm^2 単位で表示する。化合物の効果をコントロールグループと比較した新生内膜/中膜の比の減少により表示する。

【0180】

心臓移植

同種心臓移植のモデルにおいて、遺伝学的に合わない2種の系統のラット間で移植を行なう。このために、Wistar-Furth ラットをドナーの動物として、Lewisラットを移植を受ける動物として使用する。動物はCharles River Wiga GmbH(Sulzfeld,FRG)の繁殖サービスから入手する。体重が270~330gで2.5~3月齢の雄のLewisラット、および体重が200~250gで1.5~2月齢の雄のWistar-Furthラットを一定の制御された条件下(温度19~22度；相対湿度50~55%；昼/夜期間の制御された照明プログラムを12時間に調整する)で飼育する。

40

【0181】

手術するために、ラットに3.3mg/kg体重のキシラジンおよび115mg/kg体重のケタミンを併用投与する。麻酔作用の発現後、被移植者の腹部を正中切開により開く。腹部大動脈および下大静脈を腎動脈および静脈と腸骨腰部血管の間で互いに分離する。次に、血管クリップを使用して大動脈を頭部で閉じる。尾部の両血管を蚕糸でしっかり縛る。第2の蚕

50

糸で下大静脈の頭蓋端部をゆるく縛る。腹腔を開いた後、大きい腹腔血管を切断することによりドナーの動物を致死させる。この時点をドナー臓器の虚血期間の開始とみなす。次に、隔膜を開き、心臓を露出させる。上大静脈および下大静脈を結紮し、心臓から遠い位置にある結紮糸の側部を切り開く。蚕糸を使用して肺静脈の大量結紮を行なう。次に、大動脈および肺動脈を鉗子で持ち上げ、切り開く。移植する器官を脈管系の残留血液から遊離させる。心臓を持ち上げ、大量結紮糸と一緒に肺から取り除き、冷生理的NaCl溶液中に1～2分間保存する。次に、ドナー臓器の大動脈および肺動脈とそれぞれ移植を受ける動物の腹動脈および下大静脈との端側吻合を行なう。血管吻合が終了した後、静脈循環、次に動脈循環を続けて開放する。最後に、腹膜／筋肉縫合糸および皮膚縫合糸を使用して腹腔を再び閉じる。血液循環の開放および短い回復期間の後、移植された心臓は約100～120拍動／分の洞調律で拍動する。免疫抑制のためのシクロスボリンA(CSA)を飲料水により皮下的(s.c.)または経口的に投与する。急性拒絶反応期間を乗り越えた後、その投与量を手術後第15日から25mg/kg体重から5mg/kg体重まで減らすことができる。1日に1回、朝に動物の首部分に注射する。

【0182】

無事に急性拒絶反応期間を乗り越えるために、CSA皮下投与からCSA経口投与への切り替えを手術後第22日に行なう。調査する物質を手術から100日間投与する。観察期間(100日間)の終了後、動物に麻酔をかけ、腹腔を開ける。次に、腹部血管の断端を保護して心臓を取り出し、薄切りにして4%ホルマリン溶液中で保存する。心臓の薄片を固定した後、これらをパラフィンに包埋し、標準化ワンギーソン組織学的方法に従ってエラスチカで染色する。新生内膜増殖およびそれと関係がある血管腔狭窄の区別はAdamsらのTransplantation, 56, 794(1993年)に従って行なう。内弾性板および内皮の接着を区別する。選択的にエラスチカ線維を強調するワンギーソン法による特有の着色は評価を容易にする。化合物の効果はコントロールグループと比較した新生内膜増殖、したがって移植されたアテローム性動脈硬化の減少により表される。

【0183】

ApoEノックアウト(KO)マウスのアテローム性動脈硬化症モデル

C57BL/6J-ApoE tm1Unc系の同型KOマウス(ApoE KO)はJackson研究所(メイン州、米国)から供給される。すべてのマウスは実験開始時に10～12週齢であり、22℃の温度で完全に空調管理された部屋に入れて実験動物用標準リター(Altromin, Lage, FRG)上で飼育する。昼夜期間の制御された照明プログラムを12時間に調整する。動物を試験物質で4ヶ月間処置する。実験の最後に、体重1kgあたり60mgのペントバルビタールナトリウム(腹腔内)および体重10gあたり0.01mgのキシラジン(筋肉内)でマウスに麻酔をかける。次に、心臓、大動脈弓および下行胸大動脈を取り出し、4%ホルマリン溶液中で固定する。下行大動脈を脂肪病変の染色のためにOil Red Oで処理する。それに制御ユニット(CF15MCC型、Kappa Me technik, Gleichen)およびコンピューター(Leica, Bensheim)を有するカメラが取り付けられた顕微鏡(Leica製、Leitz DM RBE型、Bensheim)を使用して脂肪病変の形態計測解析を行なう。測定は画像解析用コンピュータープログラム(Leica Imaging Systems社製のLeicaQWin、ケンブリッジ、英国)を使用して行なう。心臓および大動脈弓を縦方向に切り、形態計測解析のためにヘマトキシリンおよびエオジンで染色する。それぞれ15～20個の切片を分析する。さらに、マクロファージおよびTリンパ球について切片を免疫組織化学的に調べる。化合物の効果はコントロールグループと比較した大動脈のブラーク形成の減少により表される。

【0184】

F) 心臓保護作用は例えば次の動物モデルで調べることができる。

ラットの心筋梗塞壞死域

体重が270～330gで2.5～3月齢の雄のWistarラットをCharles River Wiga GmbH(Sulzfeld, FRG)の繁殖サービスから入手する。動物を一定の制御された条件下(温度19～22℃；相対湿度50～55%；昼夜期間の制御された照明プログラムを12時間に調整する)で飼育する。手術するために、ラットに3.3mg/kg体重のキシラジンおよび115mg/kg体重のケ

タミンを併用投与する。次に、動物に挿管し、30%酸素で換気する。胸部の毛を剃り、消毒し、左外側開胸術により開く。左冠動脈を左心耳の2~3mm下で不可逆的に48時間または4週間結紮し、あるいは30分間結紮して、再び47.5時間または4週間灌流させる。

【0185】

手術後、胸部を再び閉じ、自発呼吸を開始した後に動物から抜管する。結紮の30分後または再灌流の直前に試験物質を投与する。次に、動物を試験物質で毎日処置する。実験の最後に、3.3mg / kg体重のキシラジンおよび115mg / kg体重のケタミンで動物に再び麻酔をかける。壁運動分析のために、心臓を再灌流させた動物を“核磁気共鳴画像法”により調べる。左心腔の心室圧および収縮性を測定するために、心臓を再灌流させていない動物に尖端カテーテルを右頸動脈を通して導入する。次に、解剖学的に危険な領域および非虚血性領域を測定するために、心臓をすべての動物から取り出し、ランゲンドルフ装置において37℃で温1%エバンスブルー溶液により大動脈を通して逆行的に灌流させる。生きたおよび死んだ心臓組織を測定するために、心臓を5~6個の薄切りにし、2,3,5-トリフェニルテトラゾリウムクロライド溶液中で15分間インキュベートする。カメラ(Leica, Bensheim)および解析ソフトウェアを有する付属コンピュータユニット(Leitz, Bensheim)を使用して危険な領域および梗塞領域の面積測定を行なう。危険な領域は中隔を加えた左心室に基づく百分率で表し、また梗塞領域は危険な領域に基づく百分率で表す。化合物の効果はコントロールグループと比較した危険な領域に基づく梗塞領域の減少により表される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	33/06	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
			A 6 1 P	37/08	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(72)発明者 フォルクマール・ヴェーナー
ドイツ連邦共和国 9 7 6 5 7 ザントベルク . リンデンシュトラーセ 1

(72)発明者 ホルスト・ブルム
ドイツ連邦共和国 6 0 1 3 8 フランクフルト . エッケンハイマーラントシュトラーセ 1 1 8

(72)発明者 ハルトムート・リュッテン
ドイツ連邦共和国 6 5 5 1 0 イートシュタイン . ファルケンヴェーク 2 5

(72)発明者 ハンス・ウルリッヒ・シュティルツ
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 9 フランクフルト . ヨハネスアレー 1 8

審査官 關 政立

(56)参考文献 國際公開第 0 0 / 0 6 9 8 3 1 (WO , A 1)
特開平 1 1 - 2 4 6 5 3 1 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 233/74
C07D 401/12
A61K 31/4166
A61K 31/4439
CA/REGISTRY(STN)