

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4588209号
(P4588209)

(45) 発行日 平成22年11月24日(2010.11.24)

(24) 登録日 平成22年9月17日(2010.9.17)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 233/52 (2006.01)

C O 7 D 233/52 C S P

C O 7 C 65/40 (2006.01)

C O 7 C 65/40

C O 7 C 69/94 (2006.01)

C O 7 C 69/94

C O 7 D 233/50 (2006.01)

C O 7 D 233/50

C O 7 D 235/30 (2006.01)

C O 7 D 235/30

請求項の数 20 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-512814 (P2000-512814)
 (86) (22) 出願日 平成10年9月23日(1998.9.23)
 (65) 公表番号 特表2001-517656 (P2001-517656A)
 (43) 公表日 平成13年10月9日(2001.10.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR1998/002038
 (87) 国際公開番号 WO1999/015506
 (87) 国際公開日 平成11年4月1日(1999.4.1)
 審査請求日 平成17年9月5日(2005.9.5)
 (31) 優先権主張番号 97/11858
 (32) 優先日 平成9年9月24日(1997.9.24)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者 301014948
 アベンティス・ファーマ・ソシエテ・アノ
 ニム
 フランス国92160アントニー・アヴェ
 ニュー・レモン・アロン20
 (73) 特許権者 509012625
 ジェネンテック, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
 ス サンフランシスコ ディーエヌエー
 ウェイ 1
 (74) 代理人 100067817
 弁理士 倉内 基弘
 (74) 復代理人 110000523
 アクシス国際特許業務法人

最終頁に続く

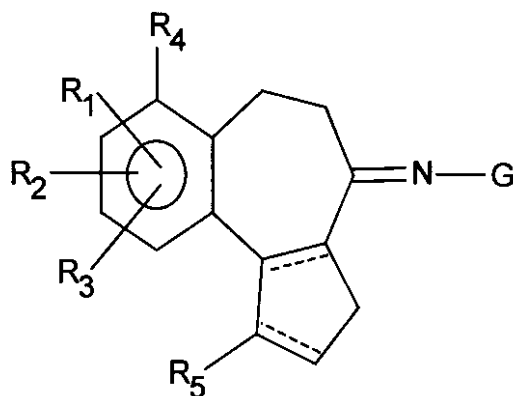
(54) 【発明の名称】 三環式化合物、それらの製造方法及びこの方法の中間体、それらの薬剤としての使用並びにそれらを含む製薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

次の一般式 (I) :

【化1】



(I)

10

[ここで、

R₁は、三環の8の位置にあり、次式：-CONH-[A]-[B]-COR₆

{ここで、

20

—[A]—は1～6個の炭素原子を含有し、非置換であるか又は(Z)基により置換された非環式の線状又は分岐状の飽和又は不飽和の炭化水素の2価の基を表わし、

[B]はCH(Z)基又は単結合を表わし、ここで、(Z)は水素原子、下記の基：

(D)₀₋₆—NRaRb、(D)₀₋₆—NH—SO₂—Rc、

(D)₀₋₆—NH—CO₂—Rc、(D)₀₋₆—NH—CO—Rc、

(D)₀₋₆—NH—SO₂—NH—Rc、(D)₀₋₆—NH—CO—NH—Rc又は(D)₀₋₆—Rc

(ここで、(D)₀₋₆は0～6個の炭素原子を含有する線状又は分岐状の飽和又は不飽和の非環式炭化水素の2価の基であり、

Ra、Rb及びRcは水素原子、(CH₂)₀₋₃—Ar基(ここで、Arは6～18個の炭素原子を含有する炭素環式アリール基を表わす)、(CH₂)₀₋₃—Het基(ここで、Hetは1～9個の炭素原子を含有し且つ酸素、窒素又は硫黄原子から選択される1～5個の複素原子を含有する飽和又は不飽和の芳香族又は非芳香族複素環の基を表わす)、(CH₂)₀₋₃—Alk基(ここで、Alkは1～12個の炭素原子を含有する飽和又は不飽和の線状、分岐状又は環状の非芳香族炭化水素の基を表わす)(Het、Ar及びAlkは非置換でも又は置換されていてもよい)を表わし、

或いはRa及びRbはそれらが結合している窒素原子と共に飽和又は不飽和の芳香族又は非芳香族の含窒素複素環(これは酸素、窒素又は硫黄原子から選択される1個以上の複素原子を含有し得る。この基は置換又は非置換であってよい)を表わす)

を表わし、

R₆はヒドロキシル基、O—Alk、O—Ar、NH₂、NH—Alk又はN(Alk)₂基(ここで、Alk及びArは上で定義した通りであり、置換又は非置換であってよい)を表わす}

の基を表わし、

R₂及びR₃は、同一であっても異なってもよく、水素原子、ヒドロキシル基又はO—Alk基(ここで、Alkは上で定義した通りである)を表わし、

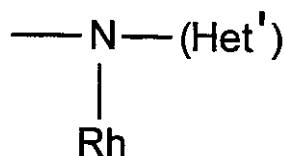
R₄は水素原子を表わし、

R₅は水素原子を表わし、

Gは

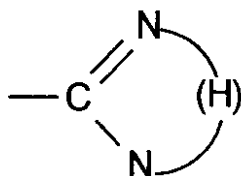
・次式G1：

【化2】



(ここで、Rhは水素原子又は前記のような(Alk)基を表わし、(Het')は次式：

【化3】



(ここで、(H)は、N=C—NH—単位と一緒に1～9個の炭素原子を含有し且つ酸素、窒素及び硫黄原子から選択される2～5個の複素原子を含有する飽和又は不飽和の単環式又は二環式の芳香族又は非芳香族複素環の残基を形成する。この基は置換又は非

10

20

30

40

50

置換であってよい)

の複素環である)

の基を表わし、

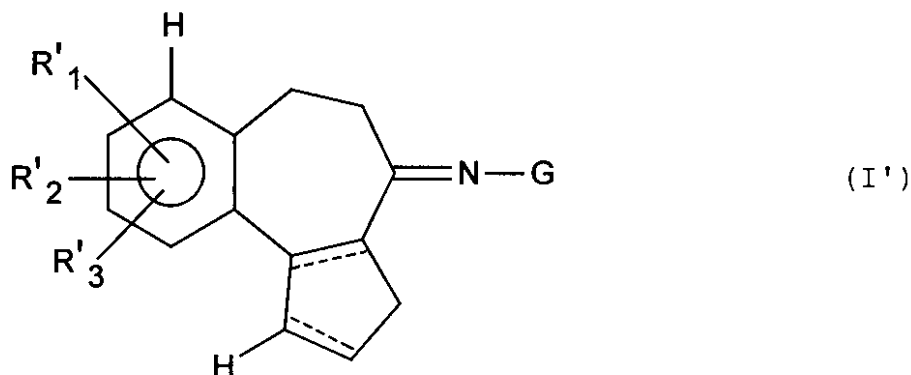
点線は、随意の第二の結合を表わし、

R_2 及び R_3 は三環の 9 又は 10 の位置にあることができる]
の化合物又はそれらの酸若しくは塩基との付加塩。

【請求項 2】

次の一般式 (I') :

【化 4】



[ここで、

R'_1 は、三環の 8 の位置にあり、次式：

$-\text{CONH}-[\text{A}']-[\text{B}']-\text{COR}'_6$

{ここで、 $-\text{[A]'}$ は 1~6 個の炭素原子を含有し、非置換であるか又は基 (Z') により置換された 2 価のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレン基を表わし、 $[\text{B}']$ は $\text{CH}(\text{Z}')$ 基又は単結合を表わし、ここに (Z') は水素原子、次の基：

$(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NRaRb}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Rc}$ 、

$(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{Rc}$ 、

$(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Rc}$ 、

$(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{Rc}$ 又は $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{Rc}$

(Ra 、 Rb 及び Rc は請求項 1 に記載の通りである)

を表わし、 R'_6 は OH 、アミノ又は 1~8 個の炭素原子を含有するアルコキシ基 (ヒドロキシル、アミノ、フェニル、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基から選択される 1 個以上の基により置換されていてよい) を表わす}

の基を表わし、

R'_2 及び R'_3 は水素原子又はメトキシ基を表わし、

G は請求項 1 に記載の通りであり、

点線は随意の第二の結合を表わす]

に相当する請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物又はそれらの酸若しくは塩基との付加塩。

【請求項 3】

R_6 が $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{O}-(\text{CH}_2)-\text{フェニル}$ を表わす請求項 1 又は 2 に記載の一般式 (I) の化合物又はそれらの酸若しくは塩基との付加塩。

【請求項 4】

R_1 が $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{Z}')-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 又は $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Z}')-\text{CO}_2\text{H}$ 基を表わし、 Z' は請求項 2 に記載の通りである請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物又はそれらの酸若しくは塩基との付加塩。

【請求項 5】

(Z') が置換された又は非置換のアリール又はヘテロアリール基である請求項 4 に記載の一般式 (I) の化合物又はそれらの酸若しくは塩基との付加塩。

【請求項 6】

(Z') が $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ 又は $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{Rb}$ 基 (ここで、Rb 及び Rc は請求項 1 に記載の通りである) を表わす請求項 4 に記載の一般式 (I) の化合物又はそれらの酸若しくは塩基との付加塩。

【請求項 7】

Rb 及び Rc が $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Ar}$ 又は $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Alk}$ 基 (ここで、Ar 及び Alk は請求項 1 に記載の通りであり、置換又は非置換であってよい) を表わす請求項 6 に記載の一般式 (I) の化合物又はそれらの酸若しくは塩基との付加塩。

10

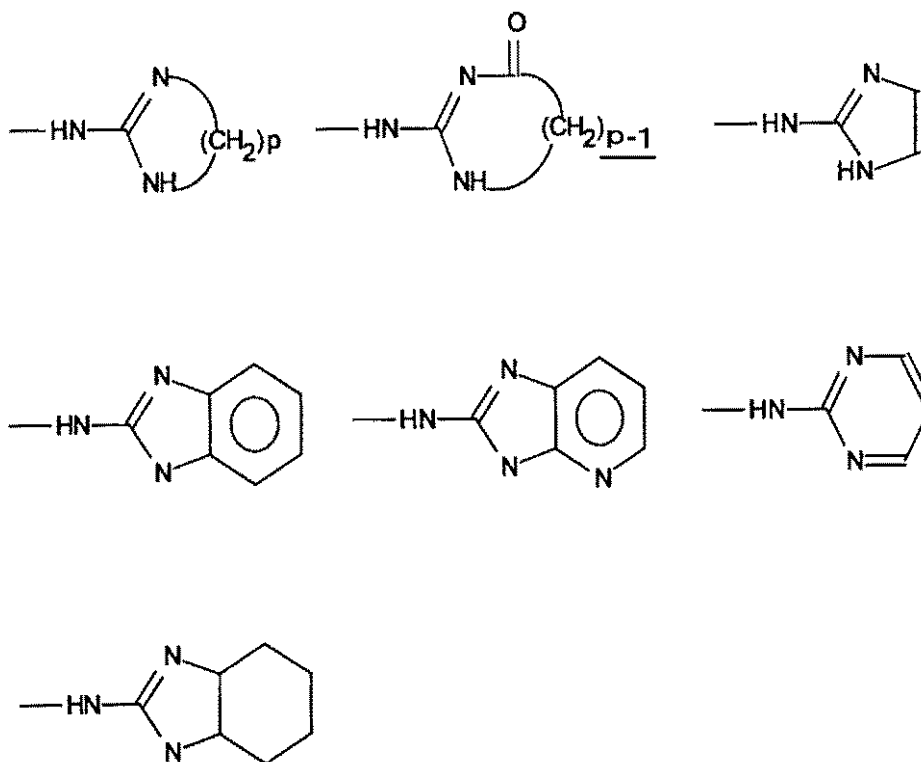
【請求項 8】

G が $\text{NH}-(\text{Het}')$ 基 (ここで、(Het') は請求項 1 に記載の通りである) である請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の一般式 (I) の化合物又はそれらの酸若しくは塩基との付加塩。

【請求項 9】

G が下記の複素環：

【化 5】



20

30

40

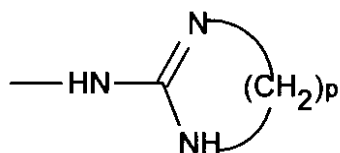
(ここで、p は 2、3 又は 4 の整数である。これらの複素環は置換又は非置換であってよい)

を表わす請求項 8 に記載の一般式 (I) の化合物又はそれらの酸若しくは塩基との付加塩。

【請求項 10】

G が次式：

【化 6】



(ここで、 p は 2、3 又は 4 の整数である)
 の基である請求項 8 又は 9 に記載の一般式 (I) の化合物又はそれらの酸若しくは塩基との付加塩。

10

【請求項 11】

化合物名が下記：

- ・ 3- [[[4- [(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) ヒドラゾノ]-9, 10-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8-ベンゾ [e] アズレニル] カルボニル] アミノ] -N- [(フェニルメトキシ) カルボニル] -DL-アラニン、
 - ・ 3- [[[9, 10-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-4- [(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)] ヒドラゾノ]-8-ベンゾ [e] アズレニル] カルボニル] アミノ] -N- [(フェニルメトキシ) カルボニル] -DL-アラニン、
 - ・ β - [[[4- [(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) ヒドラゾノ]-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8-ベンゾ [e] アズレニル] カルボニル] アミノ] -3-ピリジン-3-イルプロパン酸、
 - ・ β - [[[4- [(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) ヒドラゾノ]-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-4-オキソ-8-ベンゾ [e] アズレニル] カルボニル] アミノ] -3-(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) プロパン酸
- のいずれかである、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

20

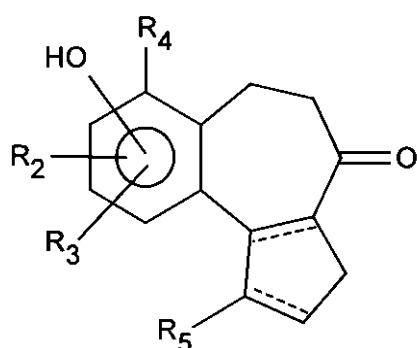
【請求項 12】

請求項 1 に記載の一般式 (I) の化合物を製造するにあたり、下記の工程：

a) 次式 (II)：

30

【化 7】



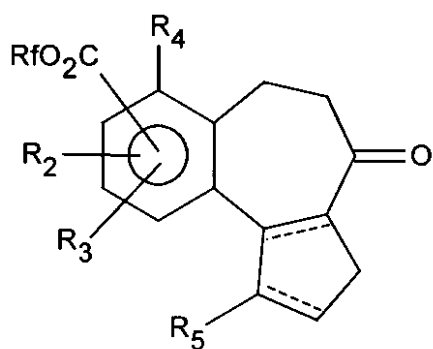
(II)

40

(ここで、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、ヒドロキシルの意味を除いて請求項 1 に記載の通りである)

の化合物にアルコール官能基の活性化剤を作用させ、次いでカルボニル化反応を行なって次式 (III a)：

【化 8】



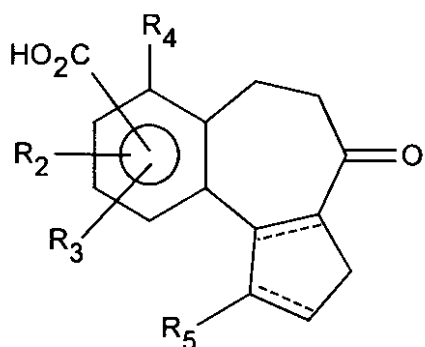
(IIIa)

10

(ここで、R f は 1 ～ 4 個の炭素原子を含有するアルキルである)
の化合物を得、

b) 式 (III a) のエステルのかん化反応を行なって次式 (III b) :

【化 9】

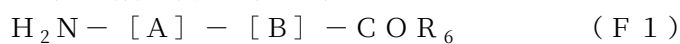


(IIIb)

20

の相当する酸を得、

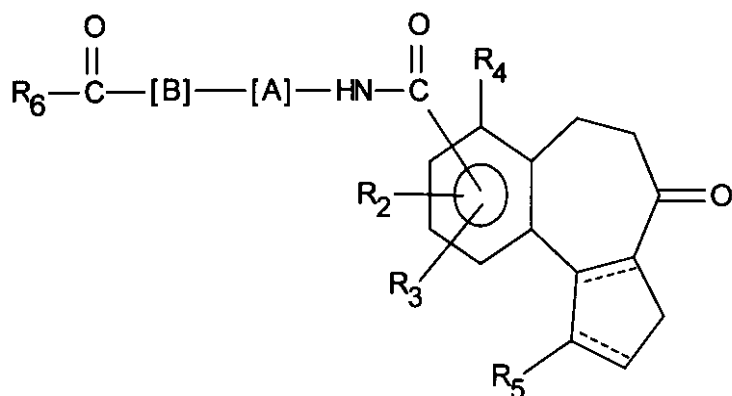
c) 式 (III b) の酸を次式 (F 1) :



(ここで、[A]、[B] 及び R₆ は請求項 1 に記載の通りである)

の (要すれば塩の形の) 化合物の作用によりアミド化反応に付して次式 (III c) :

【化 10】



(IIIc)

40

の化合物を得、

d) 式 (III c) の化合物に次式 (F 2) :

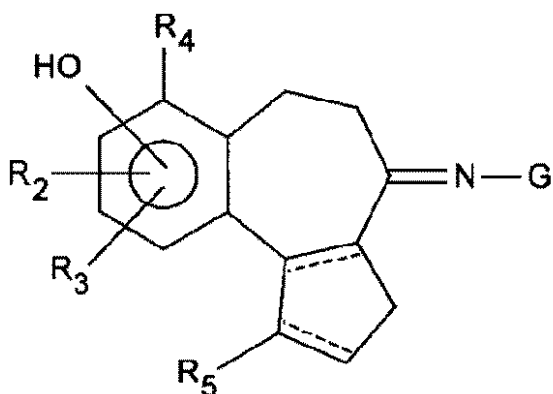
50



(ここで、Gは請求項1に記載の通りである)
 の化合物を作用させて式(I)の化合物を得
 ることを特徴とする一般式(I)の化合物の製造方法。

【請求項13】

(II)の化合物に予め式(F2)の化合物を作用させて次式(III d) :
 【化11】



(III d)

10

の化合物を得、次いで式(III d)の化合物を請求項12に記載の工程a)、b)、及び
 c)の反応に使用することを特徴とする請求項1に記載の式(I)の化合物の製造方法。

20

【請求項14】

請求項1～10のいずれかに記載の式(I)の化合物又はそれらの製薬上許容できる付
 加塩からなる薬剤。

【請求項15】

請求項11に記載の式(I)の化合物からなる薬剤。

【請求項16】

請求項14又は15に記載の薬剤の少なくとも1種を活性成分として含有する製薬組成
 物。

【請求項17】

請求項12に記載の一般式(III a)の化合物。

30

【請求項18】

請求項12に記載の一般式(III b)の化合物。

【請求項19】

請求項12に記載の一般式(III c)の化合物。

【請求項20】

請求項13に記載の一般式(III d)の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

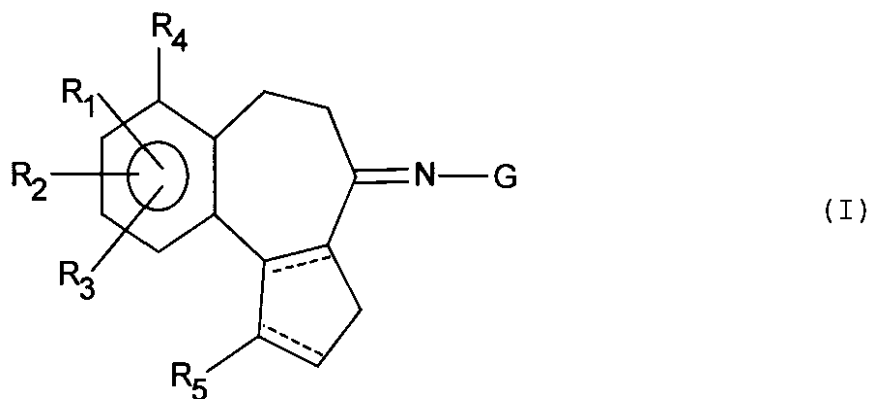
本発明は、新規な三環式化合物、それらの製造方法及びこの方法の中間体、それらの薬剤
 としての使用並びにそれらを含有する製薬組成物に関する。

40

【0002】

本発明の主題は、次の一般式(I)：

【化12】



10

[ここで、

R_1 は次式：

$-\text{CONH}-[\text{A}]-[\text{B}]-\text{COR}_6$

{ここで、

$-\text{[A]}-$ は1～12個の炭素原子を含有し、非置換であるか又は(Z)基により置換された非環式の線状又は分岐状の飽和又は不飽和の炭化水素から誘導される2価の基を表わし、

$[\text{B}]$ はフェニル基、 $\text{CH}(\text{Z})$ 基又は単結合を表わし、ここで、(Z)は水素原子、下記の基：

20

$(\text{D})_{0-6}-\text{NRaRb}$ 、 $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Rc}$ 、

$(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ 、 $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{Rc}$ 、

$(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Rc}$ 、 $(\text{D})_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{Rc}$ 、

$(\text{D})_{0-6}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ 、 $(\text{D})_{0-6}-\text{SO}_2-\text{Rc}$ 、 $(\text{D})_{0-6}-\text{CO}-\text{Rc}$ 又は $(\text{D})_{0-6}-\text{Rc}$

(ここで、 $(\text{D})_{0-6}$ は0～6個の炭素原子を含有する線状又は分岐状の飽和又は不飽和の非環式炭化水素から誘導される2価の基であり、

Ra 、 Rb 及び Rc は水素原子、 $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Ar}$ 基(ここで、 Ar は6～18個の炭素原子を含有する炭素環式アリール基を表わす)、 $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Het}$ 基(ここで、 Het は1～9個の炭素原子を含有し且つ酸素、窒素又は硫黄原子から選択される1～5個の複素原子を含有する飽和又は不飽和の芳香族又は非芳香族複素環から誘導される基を表わす)、 $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Alk}$ 基(ここで、 Alk は1～12個の炭素原子を含有する飽和又は不飽和の線状、分岐状又は環状の非芳香族炭化水素から誘導される基を表わす)(Het 、 Ar 及び Alk は非置換でも又は置換されていてもよい)を表わし、

30

或いは Ra 及び Rb はそれらが結合している窒素原子と共に飽和又は不飽和の芳香族又は非芳香族の含窒素複素環(これは酸素、窒素及び硫黄原子から選択される1個以上の複素原子を含有し得る。この基は置換又は非置換であってよい)を表わす)

を表わし、

R_6 はヒドロキシル基、 $\text{O}-\text{Alk}$ 、 $\text{O}-\text{Ar}$ 、 NH_2 、 $\text{NH}-\text{Alk}$ 、 $\text{N}(\text{Alk})_2$ 基又は L 若しくはD-アミノ酸の残基(ここで、 Alk 及び Ar は上で定義した通りであり、置換又は非置換であってよい)を表わす}

40

の基を表わし、

R_2 及び R_3 は、同一であっても異なってもよく、水素原子、ヒドロキシル基、 $\text{O}-\text{Alk}$ 基又は $\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Ar}$ 基(ここで、 Alk 及び Ar は上で定義した通りである)を表わすか、或いは R_2 及び R_3 は一緒になって $-\text{O}-(\text{CRdRe})_n-\text{O}-$ 型(ここで、 n は1～5にの整数であり、 Rd 及び Re は互いに独立して水素原子、1～6個の炭素原子を含有するアルキル基又はフェニル基を表わす)の環を形成し、

R_4 は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 CF_3 、1～12個の炭素原子を含有するアシル若しくはアシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキ

50

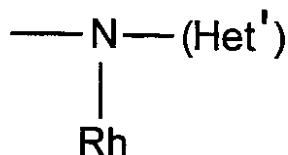
ニル、アルキルチオ、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキル又はジアルキルアミノアルキルオキシ基（これらの基で、アルキル基は1～6個の炭素原子を含有する）を表わし、

R_5 は水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、 $O-Alk$ 基又は $O-(CH_2)_{0-3}-Ar$ 基（ここで、 Alk 及び Ar は上で定義した通りである）を表わし、

Gは

・次式G1：

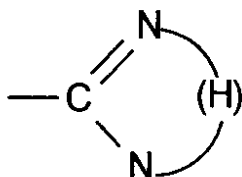
【化13】



10

（ここで、 Rh は水素原子又は前記のような（ Alk ）基を表わし、（ Het' ）は次式：

【化14】



20

（ここで、（H）は、 $N=C-NH-$ 単位と一緒にあって1～9個の炭素原子を含有し且つ酸素、窒素及び硫黄原子から選択される2～5個の複素原子を含有する飽和又は不飽和の単環式又は二環式の芳香族又は非芳香族複素環の残基を形成する。この基は置換又は非置換であってよい）

の複素環である）

の基か、又は

30

・ $-NRaRb$ 基（基G2）（ここで、 Ra 及び Rb は上で定義した通りである）か、又は

・前記のような（ Het ）基（基G3）か、又は

・ $-NRh-C(=X)-NHRc$ 基（基G4）（ここで、 X は硫黄若しくは酸素原子又は NH であり、 Rh 及び Rc は上で定義した通りである）か、又は

・ $-NRh-SO_2Rc$ 基（基G5）（ここで、 Rh 及び Rc は上で定義した通りである）

のいずれかを表わし、

点線は、随意の第二の結合を表わし、

R_1 、 R_2 及び R_3 は三環の8、9又は10の位置にあることができる]

40

の化合物並びにそれらの酸及び塩基との付加塩並びにそれらのエステルにある。

【0003】

式（I）の化合物とは、個々に独立して又は混合物として取り得る全ての可能な幾何学的異性体及び立体異性体を意味する。

【0004】

－[A]－が1～12個の炭素原子を含有する飽和又は不飽和の線状又は分岐状の非環式炭化水素から誘導される2価の基を表わすときは、これは、特に、式 $-(CH_2)_n-$ （ここで、 n は1～12の整数である）のアルキレン基、例えば $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 又は $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、或いはアルケニレン基又はアルキニレン基、例えば $-CH=CH-CH_2-$ 又は $-C\equiv C-CH_2-$ を意味する。

50

【0005】

これらの2価の基が分岐状であるときは、それらは、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{Me})_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Me})_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Et})-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CH})-$ 又は $-\text{C}(\text{C}\equiv\text{CH})(\text{Et})-$ のような基であることができる。

【0006】

〔B〕が2価基 $-\text{Ph}-$ を表わすときは、 COR_6 基は $o-$ 、 $m-$ 又は $p-$ 位置にあることができる。それは好ましくは $p-$ 位置にある。

【0007】

(D)₀₋₆が0～6個の炭素原子を含有する飽和又は不飽和の線状又は分岐状の非環式炭化水素から誘導される2価の基を表わすときは、(D)₀₋₆は前記の〔A〕の意味のうちから選択される。(D)₀とは、この基の不存在を意味し、これは単一の共有結合を有することに帰する。(D)は、好ましくは単結合又は $(\text{CH}_2)_n$ 基(ここで、 n は1、2又は3の整数である)である。

10

【0008】

Ra、Rb及びRcが $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Ar}$ 基、 $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Het}$ 基、 $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Alk}$ 基を表わすときは、 $(\text{CH}_2)_{0-3}$ は $(\text{CH}_2)_0$ の場合の単結合或いは $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 又は $-(\text{CH}_2)_3-$ を表わす。

【0009】

6～18個の炭素原子を含有する炭素環式アリール基を表わす用語(Ar)とは、芳香族環式炭化水素から誘導される基、例えばフェニル、ナフチル、フェナントレニル基、或いはベンゼン環を含有する縮合二環式又は三環式炭化水素から誘導される基、例えばインダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル又はフルオレニル基を意味する。接合はベンゼン環のレベルで起こる。これは好ましくはフェニル基である。

20

【0010】

1～9個の炭素原子を含有し且つ酸素、窒素及び硫黄原子から選択される1～5個の複素原子を含有する飽和又は不飽和の芳香族又は非芳香族複素環から誘導される基を表わす用語(Het)とは、特に下記のものを意味する。

・単環式複素環式基、例えば、下記の基：チエニル、フリル、ピラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアゾリル、オキサゾリル、フラザニル、ピロリニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、チアゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル器、

30

・縮合複素環式環、例えば、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフト〔2, 3-b〕チエニル、チアントレニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサントニル、フェノキサチイニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、インドリニル、イソインドリニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、或いはまた上で定義したような単環式複素環式基より構成される縮合多環式基、例えばフロ〔2, 3-b〕ピロール又はチエノ〔2, 3-b〕フラン、

40

・飽和複素環式基、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン。

【0011】

さらに、この用語(Het)は上で定義したような(Het')の意味を包含する。

【0012】

飽和又は不飽和の線状、分岐状又は環状の非芳香族炭化水素から誘導される基を表わす用語(Alk)とは、非環式炭化水素の場合には、アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、2-メチルペンチル、2, 3-ジメチルブチル、 n -ヘプチル、2-メチルヘキシル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、3-エチルペンチル、 n -オク

50

チル、2, 2-ジメチルヘキシル、3, 3-ジメチルヘキシル、3-メチル-3-エチルペンチル、ノニル、2, 4-ジメチルヘプチル又はn-デシル、アルケニル基、例えばビニル、プロペニル、イソプレニル、アリル、2-メチルアリル、ブテニル又はイソブテニル、或いはアルキニル基、例えばエチニル、プロピニル、プロパルギル、ブチニル又はイソブチニル、そして環状の基の場合にはシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はアダマンチルを意味する。

【0013】

R_a及びR_bがそれらが結合している窒素原子と一緒にあって含窒素複素環を表わすときは、それらは特に次の飽和複素環：モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、或いは不飽和複素環、例えばピリミジン、ピリジン又はピラジンである。

10

【0014】

R₂、R₃、R₄及びR₅が1~12個の炭素原子を含有するO-(Alk)基を表わすときは、それらは好ましくはメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、アレニルオキシ又はプロパルギルオキシである。R₂、R₃、R₄及びR₅がO-(CH₂)₀₋₃-Ar基を表わすときは、それらは好ましくはフェニルエトキシ及びフェニルプロピルオキシ基である。

【0015】

R₂及びR₃が一緒になって-O-(CRdRe)_n-O-型(ここで、nは1~5の整数である)の環を形成するときは、それは特に-O-CH₂-O-、-O-C(Me₂)-O-、-O-C(Ph₂)-O-、-O-(CH₃)(Ph)-O-基である。

20

R₂及びR₃はそれぞれo-位置になければならない。

【0016】

R₆がO-Alk又はO-Ar基(ここで、Alk及びArは置換又は非置換であってよい)を表わすときは、それは、特に次の基の一つ：(C₁~C₈)アルコキシ、(C₆~C₁₄)アリール(C₁~C₈)アルコキシ、(C₆~C₁₄)アリールオキシ、(C₁~C₈)アルキルカルボニルオキシ、(C₁~C₈)アルキルアミノカルボニルメトキシ、(C₁~C₈)ジアルキルアミノカルボニルメトキシ、(C₆~C₁₄)アリール(C₁~C₈)ジアルキルアミノカルボニルメトキシである。

R₆がNH-Alk、NH(Alk)₂又はNH-Ar基を表わすときは、それは、特に次の基の一つ：(C₁~C₈)アルキルアミノ、ジ(C₁~C₈)アルキルアミノ、(C₆~C₁₄)アリール(C₂~C₈)アルキルアミノ、(C₆~C₁₄)アリールアミノである。

30

【0017】

R₆がアミノ酸の残基を表わすときは、それはL又はD-アミノ酸であってよい。

L又はD-アミノ酸は天然型又は非天然型であってよい。好ましくはα-アミノ酸である。例えば、オーベン-ウエイル著「有機化学の方法」第XV/1及び2、ジョージ・チエム・フェルラーク、シュタットガルト、1974年に記載のもの：Aad、Abu、γAbu、Abz、2Abz、εAca、Ach、Acp、Adpd、Ahb、Aib、βAib、Ala、βAla、ΔAla、Alg、All、Ama、Amt、Ape、Apm、Apr、Arg、Asn、Asp、Asu、Aze、Azi、Bai、Bph、Can、Cit、Cys、(Cys)₂、Cyta、Daad、Dab、Dadd、Dap、Dapm、Dasu、Djen、Dpa、Dtc、Fel、Gln、Glu、Rly、Guv、hAla、hArg、hCys、hGln、hGlu、His、hIle、hLeu、hLys、hMet、hPhe、hPro、hSer、hThr、hTrp、hTyr、Hyl、Hyp、3Hyp、Ile、Ise、Iva、Kyn、Lant、Lcn、Leu、Lsg、Lsy、ΔLsy、Met、Mim、Min、nArg、Nle、Nva、Oly、Orn、Pan、Pec、Pen、Phe、Phg、Pic、Pro、ΔPro、Pse、Pya、Pyr、Pza、Qin、Ros、Sar、Sec、Sem、Ser、Thi、βThi、Thr、Thy、Thx、Tia、Tle、Tly、Trp、Trta、Tyr、Val、t-ブチルグリシン(Tbg)、ネオペンチルグリシン(Npg)、シクロヘキシルグリシン(Chg)、シクロヘキシルアラニン(Cha)、2-チエ

40

50

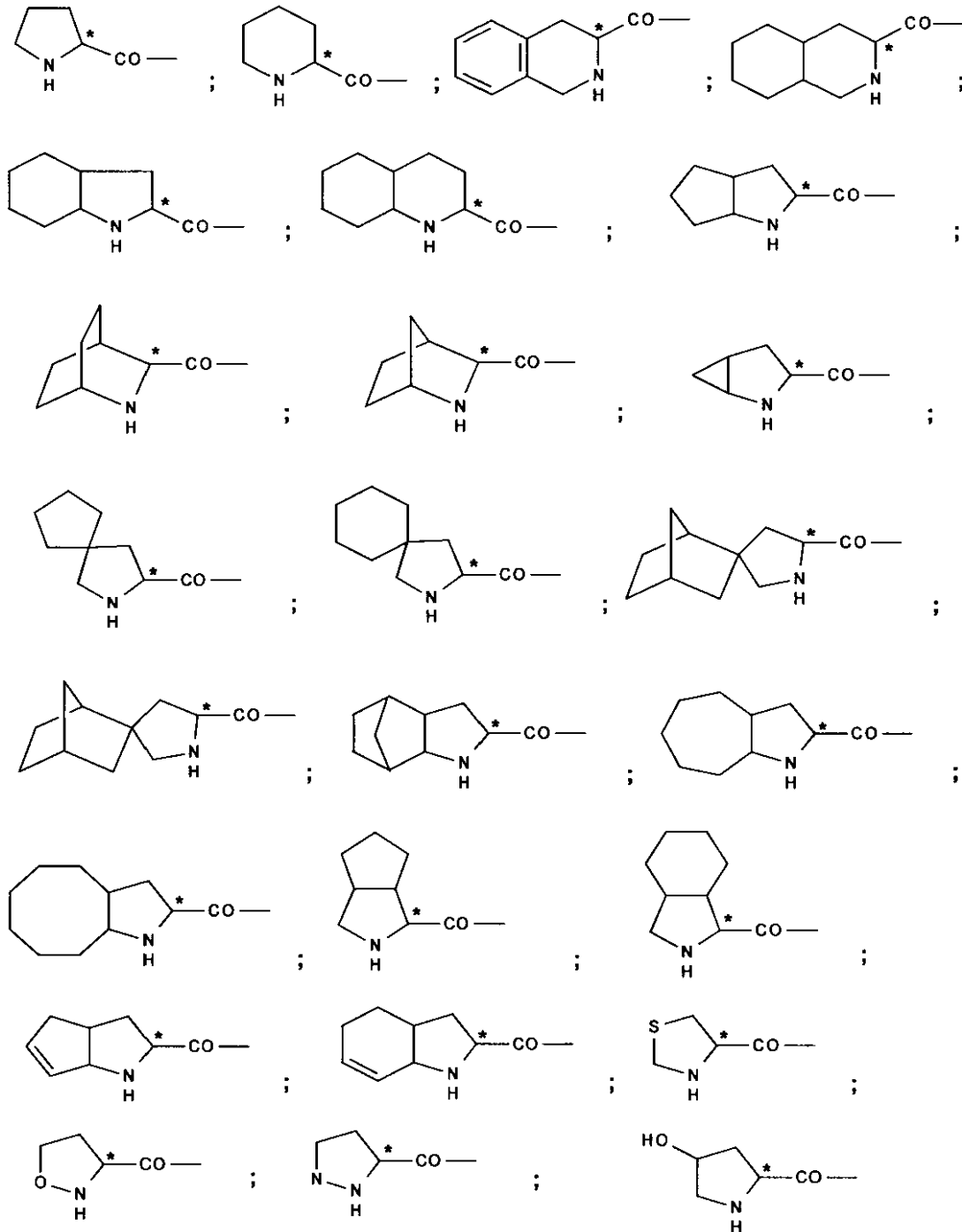
ニルアラニン (Thia)、2, 2-ジフェニルアミノ酢酸、2-(p-トリル)-2-
 フェニルアミノ酢酸、2-(p-クロルフェニル)アミノ酢酸、
 或いはまた2-ピロリジン酢酸、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-酢酸
 、デカヒドロイソキノリン-3-酢酸、オクタヒドロイソインドール-2-酢酸、デカヒ
 ドロキノリン-2-酢酸、オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-2-カルボン酸、
 2-アザビシクロ [2, 2, 2] オクタン-3-カルボン酸、2-アザビシクロ [2, 2
 , 1] ヘプタン-3-カルボン酸、2-アザビシクロ [3, 1, 0] ヘキサン-3-カル
 ボン酸、2-アザスピロ [4, 4] ノナン-3-カルボン酸、2-アザスピロ [4, 5]
 デカン-3-カルボン酸、スピロ (ビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン) -2, 3-ピロリ
 ジン-5-カルボン酸、スピロ (ビシクロ [2, 2, 2] オクタン) -2, 3-ピロリジ
 ン-5-カルボン酸、2-アザトリシクロ [4, 3, 0, 1^{6,9}] デカン-3-カルボン
 酸、デカヒドロシクロヘプタ [b] ピロール-2-カルボン酸、デカヒドロシクロオクタ
 [c] ピロール-2-カルボン酸、オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-2-カル
 ボン酸、オクタヒドロイソインドール-1-カルボン酸、2, 3, 3a, 4, 6a-ヘキ
 サヒドロシクロペンタ [b] ピロール-2-カルボン酸、2, 3, 3a, 5, 7a-ヘキ
 サヒドロインドール-2-カルボン酸、テトラヒドロチアゾール-4-カルボン酸、イソ
 オキサゾリン-3-カルボン酸、ピラゾリジン-3-カルボン酸、ヒドロキシピロリジン
 -2-カルボン酸。これらは適当ならば置換されていてよい (下記の式を参照)。

【0018】

【化15】

10

20



10

20

30

【0019】

上記のような複素環の残基は、例えば下記の特許又は特許出願：US-A-4, 344, 949；US-A-4, 374, 847；US-A-4, 350, 704；EP-A-29, 488；EP-A-31, 741；EP-A-46, 953；EP-A-49, 605；EP-A-49, 658；EP-A-50, 800；EP-A-51, 020；EP-A-52, 870；EP-A-79, 022；EP-A-84, 164；EP-A-89, 637；EP-A-90, 341；EP-A-90, 362；EP-A-105, 102；EP-A-109, 020；EP-A-111, 873；EP-A-271, 865及びEP-A-344, 682から既知である。

【0020】

さらに、アミノ酸は、エステル又はアミドの形態、例えばメチルエステル、エチルエステ

40

50

ル、イソプロピルエステル、イソブチルエステル、t-ブチルエステル、ベンジルエステル、エチルアミド、セミカルバジド又は ω -アミノ ($C_2 \sim C_8$) アルキルアミドであってよい。

【 0 0 2 1 】

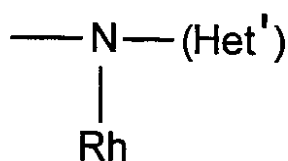
最後に、これらのアミノ酸の官能基は、保護することができる。ウレタンの保護基、カルボキシの保護基又は側鎖の保護基のような好適な保護基は、ヒューブッフにより K o n t a k t e (M e r c k) 1 9 7 9 , N o . 3 , p . 1 4 - 2 3 に及びビュレスバッハにより K o n t a k t e (M e r c k) 1 9 8 0 , N o . 1 , p . 2 3 - 3 5 に記載されている。

例えば、下記のもものが挙げられる。A l o c、P y o c、F m o c、T c b o c、Z、B o c、D d z、B p o c、A d o c、M s c、M o c、Z (N O₂)、Z (H a l_n)、B o b z、I b o c、A d p o c、M b o c、A c m、t e r t - ブチル、O b z l、O n b z l、O m b z l、B z l、M o b、P i c、T r t。

【 0 0 2 2 】

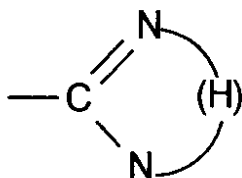
G が次式 G 1 :

【化 1 6】



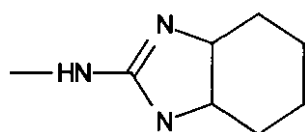
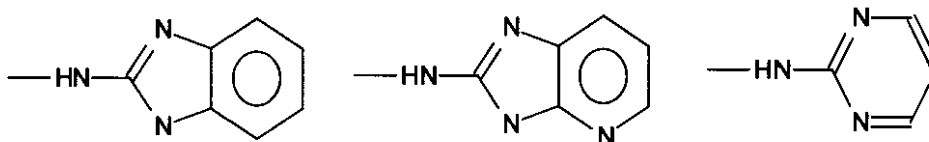
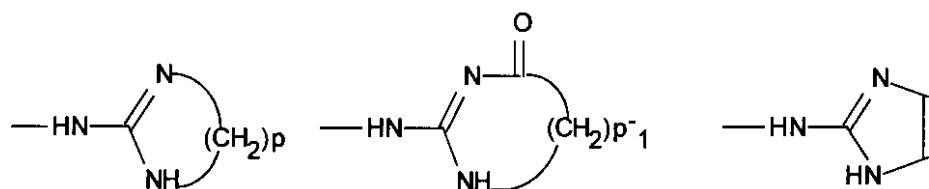
の基であり且つ (H e t') が一般式:

【化 1 7】



(ここで、(H)は $\text{N}=\text{C}-\text{NH}-$ と共に1～9個の炭素原子を含有し且つ酸素、窒素及び硫黄原子から選択される2～5個の複素原子を含有する飽和又は不飽和の単環又は二環式の芳香族又は非芳香族複素環(この基は置換又は非置換であつてよい)を形成する)の複素環であるときは、G1は、特に下記の複素環:

【化 1 8】



(ここで、 p は 1 ~ 4 の整数である)
である。

【0023】

・ G が $-NRaRb$ 基 ($G2$ という) であるときは、 Ra 及び Rb は水素原子、 $(CH_2)_{0-3}-Ar$ 、 $(CH_2)_{0-3}-Het$ 又は $(CH_2)_{0-3}-Alk$ であることができる。 Ar 、 Het 及び Alk 基は、以下に定義するような基により置換されることができる。 $G2$ は、特に、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $NHet$ のような $NH-Alk$ 基、 NMe_2 、 NEt_2 、 $NMeEt$ のような $N(Alk)_2$ 、 $NHPh$ 、 $NHCH_2Ph$ のような $NH-(CH_2)_{0-1}-Ar$ 又は $NHCH_2$ -ピロール-2-イルのような $NHCH_2Het$ 基であることができる。

Ra が水素原子又は (Alk) 基であり且つ Rb が (Het') 基であるときは、 $G1$ の意味が見出される。

Ra 及び Rb がそれらが結合している窒素原子と共に含窒素複素環を形成するときは、それは特に前記のような複素環式基 (これらは置換又は非置換であってよい) である。

【0024】

・ G が (Het) 基 (基 $G3$) (この基は置換又は非置換であってよい) であるときは、それは特に前記したような複素環、詳しくは前記のような一般式 (Het') の複素環である。この複素環がその窒素原子のレベルで接続しているときは、 Ra 及び Rb がそれらを持っている窒素原子と共に複素環を形成する $G2$ の意味が見出される。

【0025】

・ G が $-NRh-C(=X)-NHRc$ 基 (基 $G4$) 又は $NRhSO_2Rc$ 基 (基 $G5$) (ここで、 X は前記のように硫黄若しくは酸素原子又は NH であり、 Rh 及び Rc は上記の通りである) であるときは、それは特に次の基の一つである。 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-NH_2$ 又は $-NH-C(=S)-NH_2$ 、 $-NH-C(=NH)-NHCH_2-Ar$ 、例えば $-NH-C(=NH)-NHCH_2-Ph$ 、 $-NH-C(=NH)-NHCH_2-Het$ 、 $-NH-C(=NH)-NHCH_2-Het'$ 、 $-NH-C(=NH)-NH-Alk$ 、例えば $-NH-C(=NH)-NHCH_3$ 又は $-NH-SO_2-Ph$ (ここで、 Ar 、 Het 、 Het' 又は Alk は置換又は非置換であってよい)

。

【0026】

(Alk)、(Ar)、(Het)、(Het') 又は複素環を形成するNRaRb基の可能な置換基は、好ましくは下記の基である。

- ・ハロゲン：弗素素、塩素、臭素、沃素。
- ・1～12個の炭素原子を含有するアルキル、アルケニル、アルキニル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ビニル又はアレニル。これらの基は、それ自体1個以上のハロゲン原子、例えば弗素により置換されていてよく、例えばトリフルオルメチルである。
- ・オキソ、シアノ、ニトロ、ホルミル、カルボキシ及び1～6個の炭素原子を含有するカルボキシアルキル、カルボキサミド。
- ・1～12個の炭素原子を含有するアルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ。
- ・1～12個の炭素原子を含有するアルキルチオ、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ。
- ・アミノ、1～12個の炭素原子を含有するアルキルアミノ、例えばメチルアミノ又はエチルアミノ、2～24個の炭素原子を含有するジアルキルアミノ、例えばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ（これらのジアルキルアミノ基のそれぞれは酸化された形であってよい）。
- ・1～12個の炭素原子を含有するアミノアルキル、例えばアミノメチル又はアミノエチル。
- ・3～25個の炭素原子を含有するジアルキルアミノアルキル、例えばジメチルアミノメチル又はエチル。
- ・3～25個の炭素原子を含有するジアルキルアミノアルキルオキシ、例えばジメチルアミノエチルオキシ。
- ・1～12個の炭素原子を含有するアシル化されていてよいヒドロキシル、例えばアセトキシ。
- ・1～12個の炭素原子を含有するアシル、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、スクシニル、ピバロイル、ベンゾイル。これらは例えば塩素、臭素又は弗素原子により置換されていてよく、クロルアセチル、ジクロルアセチル、トリクロルアセチル、ブロムアセチル又はトリフルオルアセチル基が挙げられる。
- ・炭素環式又は複素環式アリール、例えばフェニル、フリル、チエニル、ピリジニル、或いはアラルキル、例えばベンジル。これらの基は、それ自体、前記のようなハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル又はジアルキルアミノにより置換されていてよい。

【0027】

Arがフェニルを表わすときは、これは上記のようなO-(CRdRe)_n-O基により置換されていてよい。

【0028】

もちろん、1種以上の同一又は異なった置換基が存在できる。(Het)の場合には、置換基は、NH基又は炭素原子のレベルにあることができる。

また、これらの置換基は、R₄の定義を例示する。

【0029】

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、Ra、Rb及びRcが前記のようなアルキル、アリール又は複素環式基を含有するときは、それらは互いに同一であっても異なってもよい。

【0030】

本発明は、当然に、式(I)の化合物の塩類、例えば、式(I)の化合物がアミノ又はアミノグアニジン官能基を含有するときは、次の酸：塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、磷酸、酢酸、トリフルオル酢酸、ギ酸、プロピオン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、こ

10

20

30

40

50

はく酸、酒石酸、くえん酸、しゅう酸、グリオキシル酸、アスパラギン酸、アルカンモノスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、プロパンスルホン酸、アリールモノスルホン酸、例えばベンゼンスルホン酸及び p-トルエンスルホン酸、アリールカルボン酸により形成された塩類、或いは式 (I) の化合物が酸官能基を含有するときは、アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩或いはまた置換されていてよいアンモニウム塩まで及ぶ。

【0031】

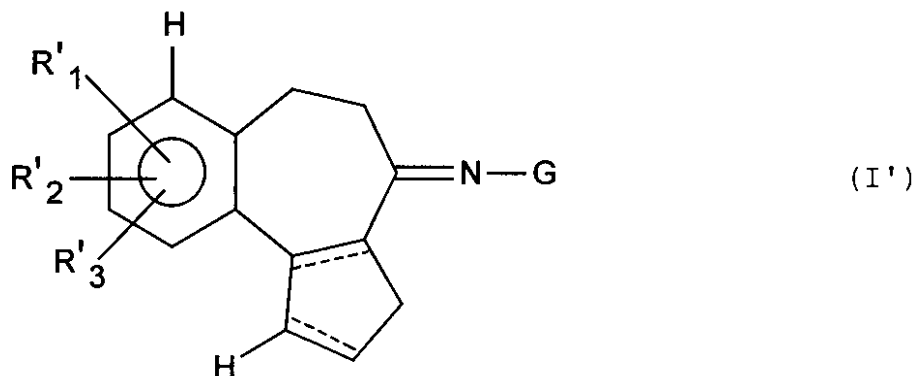
また、本発明は、式 (I) の化合物のエステルまで及ぶ。

【0032】

第一の好ましいグループとして、本発明の主題は、次の一般式 (I') :

10

【化19】



20

[ここで、

R'_1 は次式 :

$-\text{CONH}-[A']-[B']-\text{COR}'_6$

{ここで、 $-[A']-$ は 1~6 個の炭素原子を含有し、非置換であるか又は基 (Z') により置換された 2 価のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレン基を表わし、 $[B']$ は CH (Z') 基又は単結合を表わし、ここに (Z') は水素原子、次の基 :

$(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NRaRb}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Rc}$ 、

30

$(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{Rc}$ 、

$(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{Rc}$ 、

$(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{Rc}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ 、

$(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{SO}_2-\text{Rc}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{CO}-\text{Rc}$ 又は

$(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{Rc}$

(Ra、Rb 及び Rc は上で定義した通りである)

を表わし、 R'_6 は OH、アミノ又は 1~8 個の炭素原子を含有するアルコキシ基 (ヒドロキシル、アミノ、フェニル、アルキルアミノ又はジアルキルアミノ基から選択される 1 個以上の基により置換されていてよい) を表わす}

の基を表わし、

40

R'_2 及び R'_3 は水素原子又はメトキシ基を表わし、

G は上で定義した通りであり、

点線は随意の第二の結合を表わす]

に相当する前記の一般式 (I) の化合物並びにそれらの酸及び塩基との付加塩並びにそれらのエステルにある。

【0033】

第二の好ましいグループとして、本発明の主題は、 R_6 が $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{O}-(\text{CH}_2)$ -フェニルを表わす前記の一般式 (I) の化合物並びにそれらの酸及び塩基との付加塩並

50

びにそれらのエステルにある。

【0034】

第三の好ましいグループとして、本発明の主題は、 R_1 が $-\text{CONH}-\text{CH}(\text{Z}')$ $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 又は $-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Z}')$ $-\text{CO}_2\text{H}$ 基を表わす前記の一般式 (I) の化合物並びにそれらの酸及び塩基との付加塩並びにそれらのエステルにある。

【0035】

第四の好ましいグループとして、本発明の主題は、 (Z') が置換された又は非置換のアリール又はヘテロアリール基である前記の一般式 (I) の化合物並びにそれらの酸及び塩基との付加塩並びにそれらのエステルにある。

【0036】

第五の好ましいグループとして、本発明の主題は、 (Z') が $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{CO}_2-\text{Rc}$ 又は $(\text{CH}_2)_{0-6}-\text{NH}-\text{Rb}$ 基 (ここで、 Rb 及び Rc は上で定義した通りである) を表わす前記の一般式 (I) の化合物並びにそれらの酸及び塩基との付加塩並びにそれらのエステルにある。

【0037】

第六の好ましいグループとして、本発明の主題は、 Rb 及び Rc が $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Ar}$ 又は $(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{Alk}$ 基 (ここで、 Ar 及び Alk は上で定義した通りであり、置換又は非置換であってよい) を表わす前記の一般式 (I) の化合物並びにそれらの酸及び塩基との付加塩並びにそれらのエステルにある。

【0038】

第七の好ましいグループとして、本発明の主題は、 G が式: $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHRc}$ (ここで、 Rc は上で定義した通りである) の基 $\text{G}4$ である前記の一般式 (I) の化合物並びにそれらの酸及び塩基との付加塩並びにそれらのエステルにある。

【0039】

第八の好ましいグループとして、本発明の主題は、 G が式: $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ である前記の一般式 (I) の化合物並びにそれらの酸及び塩基との付加塩並びにそれらのエステルにある。

【0040】

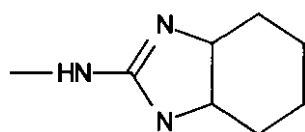
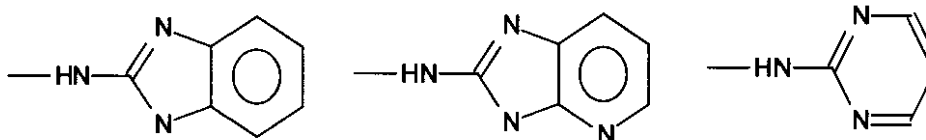
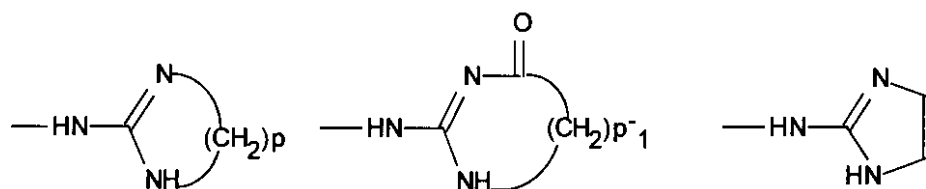
第九の好ましいグループとして、本発明の主題は、 G が前記の $-\text{NH}-(\text{Het}')$ 基、特に下記の複素環:

【化20】

10

20

30



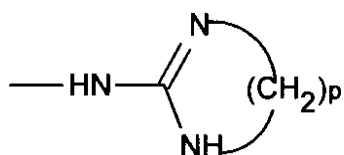
(ここで、 p は 2、3 又は 4 の整数である。これらの複素環は置換又は非置換であってよい)

である前記の一般式 (I) の化合物並びにそれらの酸及び塩基との付加塩並びにそれらのエステルにある。

【0041】

第十の好ましいグループとして、本発明の主題は、 G が次式：

【化 2 1】



(ここで、 p は 2、3 又は 4 の整数である)

の基である前記の一般式 (I) の化合物並びにそれらの酸及び塩基との付加塩並びにそれらのエステルにある。

【0042】

第十一の好ましいグループとして、本発明の主題は、化合物名が下記：

・ 3-[[[4-[(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) ヒドラゾノ]-9, 10-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8-ベンゾ[e]アズレニル]カルボニル]アミノ]-N-[(フェニルメトキシ)カルボニル]-DL-アラニン、

・ 3-[[[9, 10-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-4-[(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)]ヒドラゾノ]-8-ベンゾ[e]アズレニル]カルボニル]アミノ]-N-[(フェニルメトキシ)カルボニル]-DL-アラニン、

・ β -[[[4-[(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) ヒドラゾノ]-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8-ベンゾ[e]アズレニル]カルボニル]

10

20

30

40

50

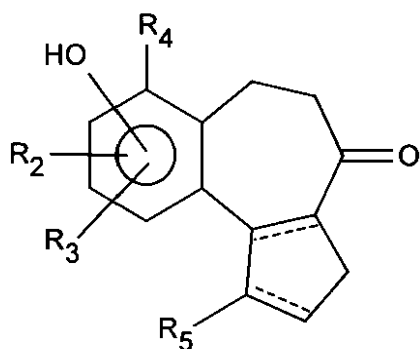
アミノ] - 3 - ピリジン - 3 - イルプロパン酸、
 ・ β - [[[4 - [(4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ヒドラゾノ]
 - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ヘキサヒドロ - 4 - オキソ - 8 - ベンゾ [e] アズレニル]
 カルボニル] アミノ] - 3 - (1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) プロパン酸
 のいずれかである、前記の式 (I) の化合物にある。

【 0 0 4 3 】

また、本発明の主題は、一般式 (I) の化合物を製造するにあたり、下記の工程：

a) 次式 (II) ；

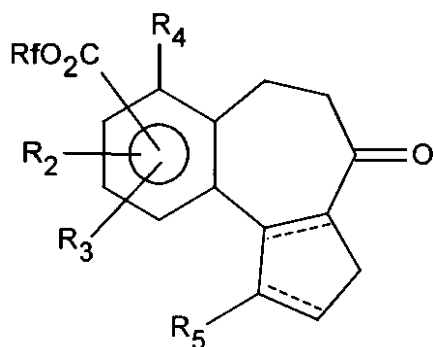
【 化 2 2 】



(II)

(ここで、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_5 は、ヒドロキシルの意味を除いて戦記した通りである)
 の化合物にアルコール官能基の活性化剤を作用させ、次いでカルボニル化反応を行なって
 次式 (III a) ；

【 化 2 3 】

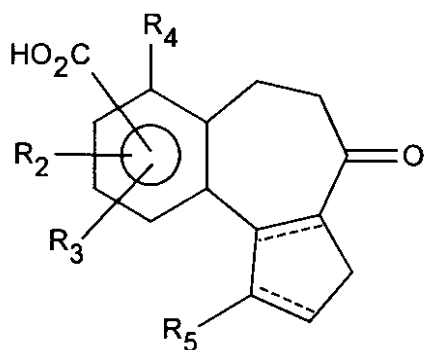


(III a)

(ここで、 R_f は 1 ~ 4 個の炭素原子を含有するアルキルである)
 の化合物を得、

b) 式 (III a) のエステルのけん化反応を行なって次式 (III b) ；

【 化 2 4 】

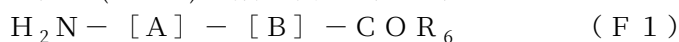


(IIIb)

10

の相当する酸を得、

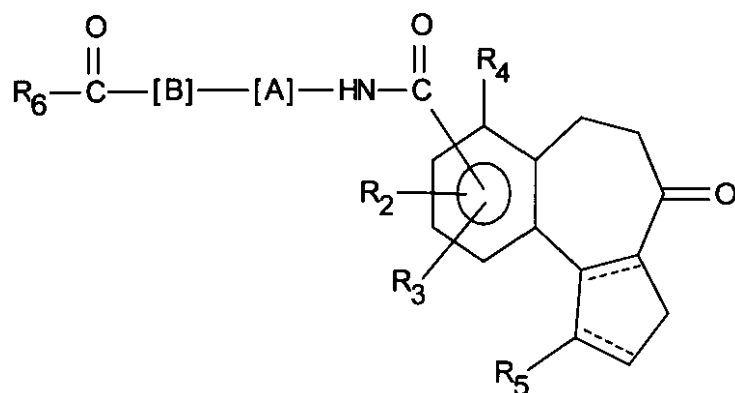
c) 式(IIIb)の酸を次式(F1) :



(ここで、[A]、[B] 及び R_6 は前記した通りであり、[A] 又は [B] は $-\text{CH}-\text{NHP}$ 基を表わすこともでき、P はアミン官能基の保護基である)

の (要すれば塩の形の) 化合物の作用によりアミド化反応に付して次式(IIIc) :

【化25】



(IIIc)

30

の化合物を得、

d) 式(IIIc)の化合物に次式(F2) :



(ここで、G は前記した通りである)

の化合物を作用させて式(I)の化合物を得、

e) 要すれば、式(I)の化合物を、下記の反応 :

- ・エステルを解裂させ相当する酸を得るため塩基又は酸の作用、
- ・脱アルキル剤の作用、
- ・[A] 又は [B] が $\text{CH}-\text{NHP}$ 基を表わすときの $\text{CO}-\text{R}_6$ の β -位置の $\text{NH}-\text{P}$ 官能基の脱保護剤の作用、
- ・相当するアミンから $\text{NH}-\text{SO}_2\text{R}_c$ 、 $\text{NH}-\text{CO}_2\text{R}_c$ 、 $\text{NH}-\text{COR}_c$ 、 $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{R}_c$ 、 $\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}_c$ 基の形成、
- ・相当する塩類を得るため酸又は塩基の作用、或いは
- ・相当するエステルを得るためエステル化剤の作用

に適当な順序で付することを特徴とする一般式(I)の化合物の製造方法にある。

【0044】

カルボニル化反応は、特に、P. プリンズ、D. リチャード及びD. ガンドウルにより Synlett (1991) 405 に並びに R. F. ヘク編 “有機合成におけるパラジウム

40

50

試薬”（アカデミック・プレス社、N. Y.）第8章（1995）に記載された方法に従って実施される。

アルコールの活性化は、特に、ピリジンのような塩基の存在下に式： $(CF_3SO_2)_2O$ のトリフル酸無水物を使用して実施して式： (OSO_2CF_3) の相当するトリフル酸エステルを形成させることができる。

【0045】

式： $H_2N-[A]-[B]-COR_6$ （F2）の化合物の作用は、好ましくは、ジメチルホルムアミドのような溶媒中で塩基性媒体中で実施される。

【0046】

NH_2-G （F3）の作用は、溶媒なしに、或いはエタノール又はブタノールのようなアルコール溶媒中で行われる。シント NH_2-G は、要すれば、塩酸塩又は臭化水素酸塩のような塩の形で使用される。

10

【0047】

エステル官能基のけん化反応は、例えば、テトラヒドロフラン又はメタノール若しくはエタノールのような低級アルコール中で苛性ソーダ又はカリのようなアルカリ塩基の作用により行われる。また、エステルは、当業者に知られた方法により酸媒体中で解裂させることができる。

【0048】

R_2 、 R_3 、 R_4 又は R_5 がヒドロキシル基を表わす式（I）の化合物を得るのを可能にさせる脱アルキル反応は、塩化アルミニウム又は三臭化硼素の存在下に行われる。

20

【0049】

Bが $CH(NH_2)$ 又は $CH(NH_2 \cdot HCl)$ を表わすときの COR_6 の NH_2 の官能基化は、有機化学において知られた標準的な方法により行われる。

【0050】

相当するアミンから $NHSO_2R_c$ の形成は、好ましくは、例えばトリエチルアミンのような塩基の存在下に R_cSO_2H の作用により行われる。

相当するアミンからの $NHCO_2R_c$ の形成は、好ましくは、中間でイソシアネートを得るために重炭酸ナトリウムの存在下にトリホスゲンを予め反応させた後にJ. Org. Chem., 61, 3929-3934に記載の方法に従って R_cOH を反応させることによって行われる。

30

【0051】

塩形成反応は、通常の条件下で行うことができる。例えば、 R_1 の末端 CO_2H 基を塩形成させるためには、操作は、炭酸ナトリウムのようなナトリウム塩又は炭酸水素ナトリウム若しくはカリウムの存在下に行われる。

同様に、Gにより表され得るアミン又はアミノグアジニンの酸による塩形成は、通常の条件下で行われる。その操作は、例えば塩酸により例えばエタノール溶液中で行われる。

【0052】

場合により行う化合物のエステル化は、当業者に知られた標準的な条件下で行われる。この操作は、一般的には、式（I）の酸又はその官能性誘導体を、エステル基の導入剤であってそのリストを先の R_6 の定義で示したものと反応させることによって行われる。

40

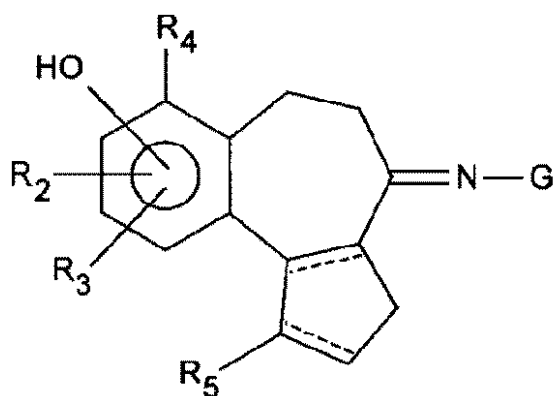
【0053】

一般式（F1）又は（F2）の化合物は、既知であるか又は当業者に知られた方法に従って製造される。

【0054】

また、種々の反応剤をグラフト化させる順序は、逆にすることができる。即ち、式（II）の化合物には、式F2の化合物を作用させて中間で次式（III d）：

【化26】



(IIIId)

10

の化合物を得、次いでこの化合物は工程 a)、b)、c) 及び要すれば e) の反応に使用して式 (I) の化合物が得られる。

【0055】

この場合においては、式 (III d) の化合物の G 基を保護し、次いで式 (F 1) 又は (F 2) を導入した後に当業者に知られた方法に従って脱保護することが必要であろう (T. W. グリーン、「有機合成における保護基」ジョン・ Wiley & ソンズ社、1991)。

【0056】

また、[A] 又は [B] が $\text{CH}-\text{NHP}$ 基を表わすときの $\text{CO}-\text{R}_6$ の β 位の $\text{NH}-\text{P}$ 基の脱保護反応は、当業者に知られた方法により、特に、P が CO_2tBu 基を表わすときは、例えば塩酸の作用のような脱炭酸反応によって行われる。

20

【0057】

骨は、骨吸収及び骨形成を含む動的な課程に常に付される。これらの課程は、専門化された細胞によって媒介される。骨形成は骨芽細胞による鉱物基質の沈積の結果であり、骨吸収は破骨細胞によるこの骨基質の溶解の結果である。骨粗鬆症は、この骨基質のドライな損失を特徴とする。活性化された成熟破骨細胞が、付着帯域内の蛋白分解酵素及びプロトンの分泌によって骨基質に付着した後の骨を吸収し、破骨細胞自体が骨を離れる時点で現れる骨の表面に窪み又は孔をもたらす。

【0058】

式 (I) の化合物並びにそれらの製薬上許容できる付加塩は、有用な薬理的性質を有する。これらの化合物は、破骨細胞により媒介される骨吸収を抑止させる。

30

従って、本発明の化合物は、骨基質の損失に起因する疾病、特に骨粗鬆症、悪性高カルシウム血症、骨転移に起因する骨減少症、歯周炎、上皮小体亢進症、慢性関節リュウマチにおける関節周囲浸食、パージェット病、固定化、グルココルチコイド治療又は男性若しくは女性の性ホルモンの欠乏により誘発される骨減少症の治療に有用である。

【0059】

それらは、また、炎症性、癌性の障害並びにアテローム硬化症、狭窄の再発を含めて心臓血管障害の治療に使用することができる。

最後に、それらは脈管形成の阻害剤として、従ってその新生血管形成の阻害により腫瘍の治療に、糖尿病性網膜症及びネフロパシーの治療に使用することができる。

40

【0060】

最近の研究は、骨への破骨細胞の固定が受容体：インテグリン (integrines) によって媒介されることが示された。

インテグリンは、細胞／細胞の付着過程、詳しくいえば、特に血小板受容体としての $\alpha_{2b}\beta_3$ (フィブリノーゲン) 並びにビテロネクチン及び骨シアロプロテイン例えばオステオポンチン及びトロンスポンジンの受容体としての $\alpha_v\beta_3$ を含めて、細胞／基質付着課程を媒介する受容体のスーパーファミリーである。

2 個のサブユニット α 及び β からなる蛋白質ヘテロダイマーであるこれらの受容体は、特に Ca^{2+} のような 2 価イオンのための固定部位並びにこれらのサブユニットの特質により予め決定されたそれらのリガンドのための認識部位を持っている。

50

$\alpha_v\beta_3$ 受容体は、内皮細胞、平滑筋細胞、破骨細胞及び癌細胞を含めて多数の細胞内に発現される経膜糖蛋白であって、しかしてこれが本発明の化合物の多可能性に通じる。

破骨細胞膜のレベルで発現した $\alpha_v\beta_3$ 受容体は、付着／吸収課程の基礎であり、細胞骨格の構築に寄与し、骨粗鬆症に関係がある（ローズ他、J. Biol. Chem., 1887, 262, 7703）。

大動脈の平滑筋細胞のレベルで発現した $\alpha_v\beta_3$ 受容体は、新生内膜へそれらが移動するのを刺激し、これがアテローム硬化の生成及び血管形成後の狭窄の再発をもたらす（ブラウン他、Cardiovascular Res., (1994), 28, 1815）。

【0061】

内皮細胞は、内皮のためのミトゲンであって、新たな血管の形成（脈管形成）に寄与し得る成長因子を分泌する。血管形成の刺激は新たな血管の形成の原因となる。従って、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ の拮抗薬は、脈管形成性血管のアポプトシスを誘発させることにより癌性腫瘍の後退をもたらす（ブルック他、Cell, (1994), 79, 1157）。

インテグリン $\alpha_v\beta_3$ の天然リガンドは、全てRGDユニット（Arg-Gly-Asp）を含有する。このRGDユニット並びに抗 $\alpha_v\beta_3$ 抗体を含有するペプチドは、それらが象牙質の吸収を阻害し、無機化した基質への破骨細胞の付着を防止する能力について知られている（ホートン他、Exp. Cell. Res., (1991), 195, 368）。

また、RGDユニットをも含有する蛇毒から単離されたペプチドのエキスタチンは、骨への破骨細胞の付着の阻害剤として記載されており、従ってインビトロで培養された組織における（佐藤他、J. Cell. Biol., (1990), 111, 1713）並びにラットでインビボにおける（フィッシャー他、Endocrinology, (1993), 132, 1441）骨吸収の強力な阻害剤である。

【0062】

式（I）の化合物並びにそれらの製薬上許容できる付加塩及びそれらのエステルは、特に、天然リガンドに対する結合を阻害させることによって、ビトロネクチン受容体 $\alpha_v\beta_3$ に対する親和性又はビトロネクチンをリガンドとして有するその他のインテグリン（ $\alpha_v\beta_1$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 、 $\alpha_{2b}\beta_3$ ）に対する親和性を有することができる。

従って、この性質は、本発明の化合物をその根底にある病因がビトロネクチン受容体と相互作用するリガンド又は細胞にある疾病の予防又は治療に有用ならしめるものである。

【0063】

また、これらの化合物は、これらの受容体と関連する病状を治療するのに使用できる薬理的性質を付与するRGDトリペプチド配列によりそれらのリガンドと相互作用するその他のインテグリンに対する活性も有することができる。

従って、インテグリンに対するこの活性は、本発明の化合物を、上記したような又はダーモット・コックスによりDN&P, 8 (4), May 1995, 197-205に概説されている多くの疾病の治療に使用せしめるものである。

【0064】

従って、本発明の主題は、薬剤としての式（I）の化合物並びにそれらの製薬上許容できる付加塩及びそれらのエステルにある。

本発明の化合物のうちでも、特に実験の部に記載する化合物が挙げられる。

これらの化合物のうちでも、本発明の特定の主題は、特に上でリストした式（I）の化合物からなる薬剤である。

薬量は、治療すべき疾病及び投与方法によって変わる。例えば、それは成人について経口投与で1日当たり1mgから1000mgであろう。

本発明は、上記のような薬剤の少なくとも1種を活性成分として含有する製薬組成物まで及ぶ。

【0065】

本発明の化合物は、消化器経路、非経口的又は局所経路で、例えば経皮的に使用される。これらの製薬組成物は、無味の若しくは被覆錠剤、ゼラチンカプセル、顆粒、座薬、ペッサリー、注射用調合剤、軟膏、クリーム、ゲル、マイクロビーズ、ナノビーズ、インプラ

10

20

30

40

50

ント、パッチの形状で製剤化できる。それら通常の方法により製造される。

活性成分は、これらの製薬組成物に通常使用される補助剤、例えばタルク、アラビアゴム、ラクトース、でんぷん、ステアリン酸マグネシウム、ココアバター、水性若しくは非水性のビヒクル、動物性若しくは植物性の脂肪物質、パラフィン誘導体、グリコール類、各種の湿潤、分散若しくは乳化剤、保存剤と配合することができる。

【0066】

ヒドロキシル基が10位置にあり、8位置の R_2 及び9位置の R_3 がO- (Alk)又はO- (CH₂)₀₋₃-Ar基を表わし、 R_4 及び R_5 が水素原子である式(II)の化合物は、ヨーロッパ特許出願第0729933号並びに国際特許出願97/34865に記載の方法(製造例2)に従って製造される。

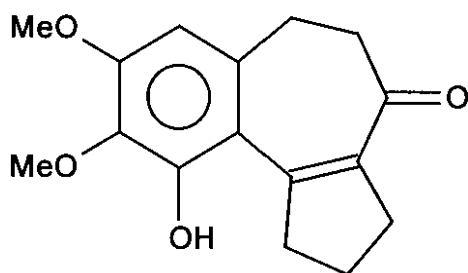
10

【0067】

二つの他の位置異性体は、次の方法で製造することができる。

次式(IIA)：

【化27】

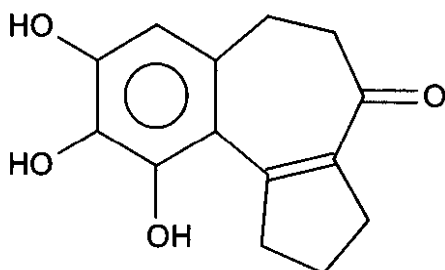


(IIA)

20

の化合物に脱アルキル試薬を作用させて次式(IIB)：

【化28】



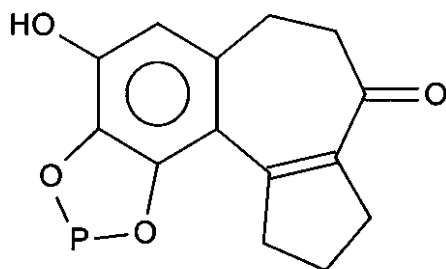
(IIB)

30

の化合物を得、次いで式(IIB)の化合物に

・塩基性媒体中でジオールの保護試薬を作用させて次式(IIC)：

【化29】



(IIC)

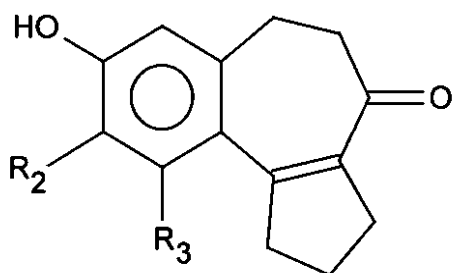
40

(ここで、Pはジオールの保護試薬の残基を表わす)

の化合物を選択的に得、この化合物にフェノールの保護試薬、ジオールの脱保護試薬、次いでアルキル化剤、次いでフェノールの脱保護試薬を続けて作用させて、8位置にOHを有する式(II)の三置換化合物に相当する次式(IID)：

50

【化 3 0】



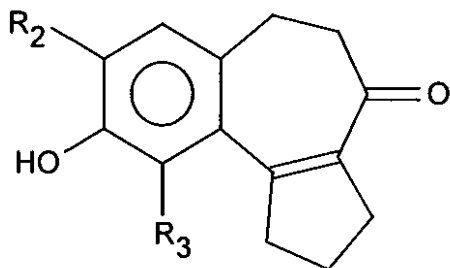
(IID)

10

の化合物を得るか、或いは

・フェノールの保護試薬、アルキル化剤、次いで脱保護試薬を続けて作用させて、9位置にOHを有する式(II)の三置換化合物に相当する次式(II E)：

【化 3 1】



(IIE)

20

の化合物を得る。

【0068】

脱アルキル試薬とは、好ましくは、三臭化硼素又は塩化アルミニウムのような試薬を意味する。

式(II B)の化合物に反応させるジオールの保護試薬は、硼酸、硼酸トリアルキル、例えば硼酸トリメチル若しくはトリエチル、又は硼砂のような硼素誘導体であることができる。

30

フェノールの保護試薬とは、特に、塩化又は臭化メシル又はトシルのようなハロゲン化物或いはまたベンジルトシレート又はメシレートのようなベンジル化誘導体を意味する。

ジオールの脱保護試薬とは、特に強酸、例えば塩酸、硫酸又はp-トルエンスルホン酸或いはまた酸化剤、例えば硼素誘導体による保護の場合の過酸化水素を意味する。

アルキル化剤とは、フェノールのアルキル化のために当業者に知られた任意の標準的な試薬を意味する。例えば、塩化メチル又はエチルのようなハロゲン化アルキル、硫酸メチル又はエチルのような硫酸アルキル或いはジアゾメタンなどが挙げられる。

脱保護試薬とは、苛性ソーダ、苛性カリ或いはまた炭酸ナトリウム又はカリウムのような塩基を意味する。

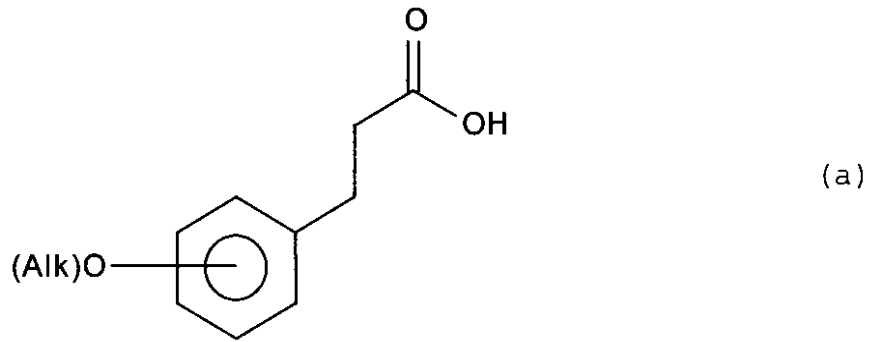
40

【0069】

R₂、R₃、R₄及びR₅が水素原子を表わす式(II)の一置換化合物は、ヨーロッパ特許出願第0729933号に記載された方法と類似の方法に従って製造される。

(i)次式(a)：

【化 3 2】



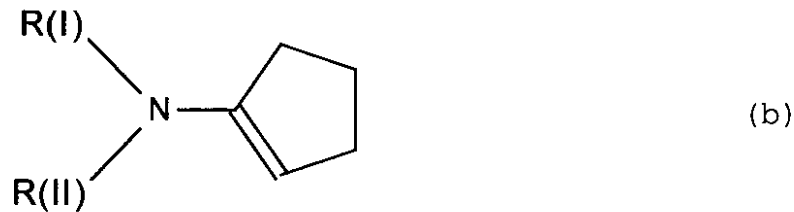
10

(ここで、O-(Alk) はアルキルカルボン酸の m- または p- 位置にあり、(Alk) は前記の通りである)

の化合物にハロゲン化剤を作用させて相当するハロゲン化アシルを得、

(ii) この化合物に次式 (b) :

【化 3 3】

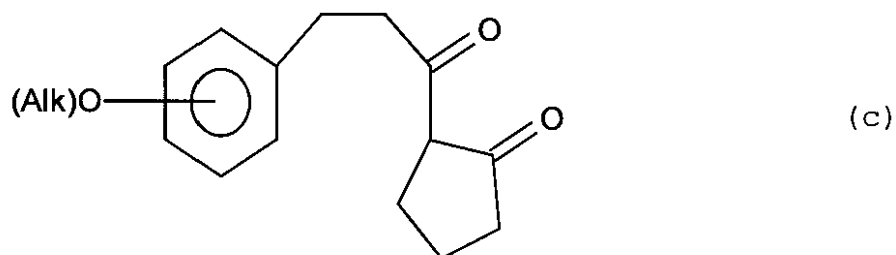


20

(ここで、R(I) 及び R(II) は同一であっても異なってもよく、1~6 個の炭素原子を含有するアルキル基を表わすか、或いは R(I) 及び R(II) はそれらが結合している窒素原子と共に O 及び N から選択される別の複素原子を含有し得る 5 または 6 員の飽和又は不飽和の複素環を表わす)

の試薬を作用させて次式 (c) :

【化 3 4】

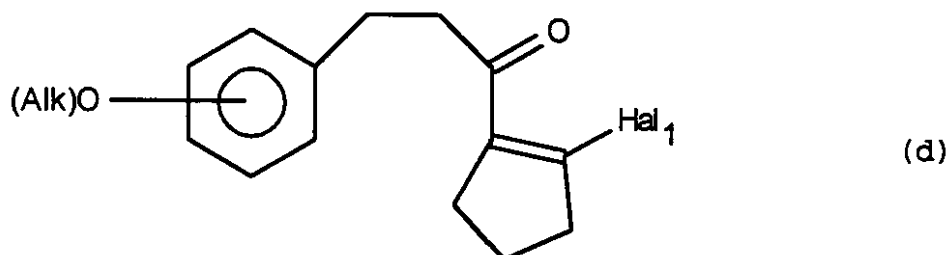


30

の化合物を得、

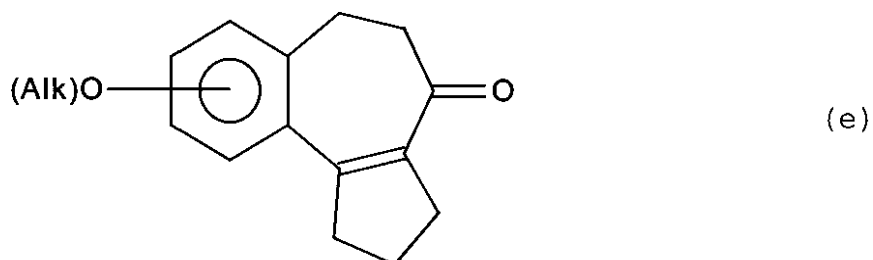
(iii) この化合物にハロゲン化剤を作用させて次式 (d) :

【化 3 5】



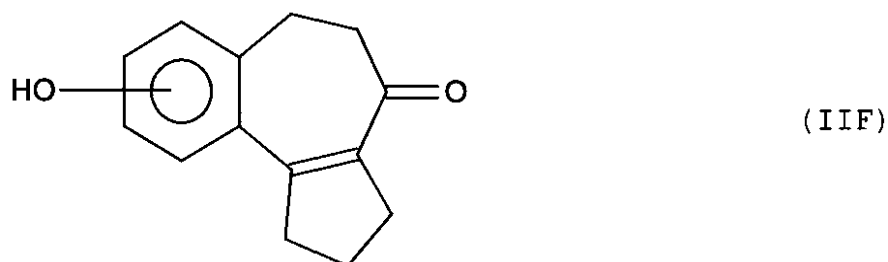
50

(ここで、Hal₁はハロゲン原子を表わす)
 の化合物を得、
 (iv) この化合物にルイス酸を作用させて次式 (e) :
 【化 3 6】



10

の化合物を得、
 (v) この化合物に脱アルキル試薬を作用させて、所期の式 (II) の一置換化合物に相当する次式 (IIF) :
 【化 3 7】

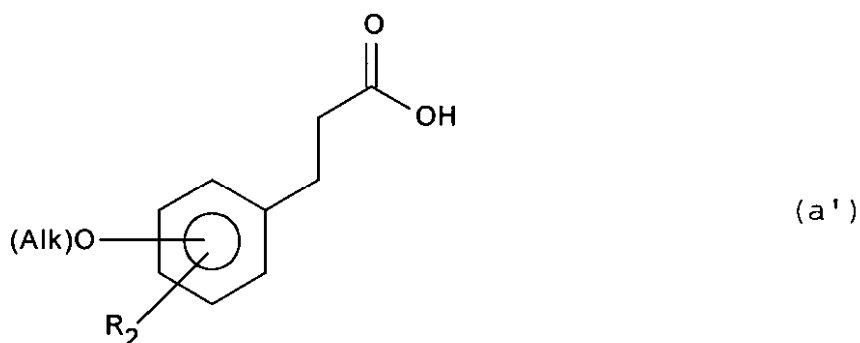


20

の化合物を得る。
 【0070】

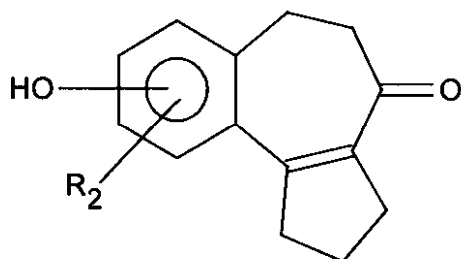
R₂がO-(Alk)又はO-(CH₂)₀₋₃-Arを表わし、R₃、R₄及びR₅が水素原子であり、OH及びR₂が8、9又は10位置にある式 (II) の二置換化合物は、前記のような方法に従って、次式 (a') :
 【化 3 8】

30



40

(ここで、O-(Alk)及びR₂はアルキルカルボン酸のm-又はp-位置にあり、R₂はO-(Alk)又はO-(CH₂)₀₋₃-Ar基を表わす)
 の化合物から出発し、この化合物を前記の反応(i)、(ii)、(iii)、(iv)及び(v)に続けて付して、所期の式 (II) の二置換化合物に相当する次式 (IIG) :
 【化 3 9】



(IIG)

の化合物を得る。

10

【0071】

式 (a) 又は (a') の化合物に反応させるハロゲン化剤は、例えば、塩化チオニル、塩化オキサリル又は酸ハロゲン化物の形成のために当業者に知られた任意のその他の試薬である。

式 (b) の試薬は、シクロペンタノンと第二アミン、例えばジエチルアミン、ピペリジン、ピペラジン、又は好ましくはモルホリンとから出発して製造される。この操作は、強酸触媒、例えば、p-トルエンスルホン酸の存在下に行われる。

酸ハロゲン化物に対する式 (b) のエナミンの作用は、好ましくは、トリエチルアミン又はピリジンのような第三アミンの存在下に行われる。

式 (c) の化合物又は式 (c') のその二置換均等物に反応させるハロゲン化剤は、例えば塩化チオニル、ホスゲン、オキシ塩化リン又は好ましくは塩化オキサリルであってよい。

20

式 (d) の化合物又は式 (d') のその二置換均等物を環化させるのに使用されるルイス酸は、例えば塩化アルミニウム、四塩化チタン又は好ましくは塩化第二鉄若しくは四塩化錫である。その反応は、上記の反応と同じように、例えば、塩化メチレン、クロロホルム又はジクロルエタンのようなハロゲン化溶媒中で行うことができる。

式 (e) の化合物又は式 (e') のその二置換均等物を脱アルキルして相当するフェノールを得るための試薬は、好ましくは塩化アルミニウム又は三臭化硼素である。

【0072】

R_4 が水素原子と異なる式 (II) の化合物は、当業者に知られた標準的な芳香族親電子性及び求核性置換によって製造される。

30

R_5 が水素原子と異なる式 (II) の化合物は、当業者に知られた方法に従って、特にヨーロッパ特許出願第 0 7 2 9 9 3 3 号に記載された方法に従って、即ちハロゲン化、次いで水又は適当なアルコールの作用によって製造される。

R_5 が水素原子であり且つ 1-2 位置に二重結合が存在する式 (II) の化合物は、当業者に知られた方法に従って、特にヨーロッパ特許出願第 0 7 2 9 9 3 3 号に記載された方法に従って、即ち無水酸媒体中の脱水又は脱アルコキシルによって製造される。

5 位置の環と 7 位置の環との間の接合が飽和である式 (II) の化合物は、特に、パラジウム担持チャコールの存在下に相当する二重結合に対する標準的な水素化方法によって製造される。

R_4 及び R_5 の導入並びに水素化反応は、好ましくは、式 (IIA)、(IID)、(IIE)、(IIF) 又は (IIG) の化合物について行われる。

40

互いにオルト位置にある R_2 及び R_4 が前記のような $-O-(CR_dRE)_n-O$ 型の環を形成する式 (II) の化合物も、当業者に知られた方法に従って、特に後記の実験の部に記載の方法によって製造される。

【0073】

また、本発明の主題は、中間体化合物としての一般式 (IIIa)、(IIIb)、(IIIc) 及び (IIId) の化合物にある。

【0074】

以下の実施例は本発明を例示するものであって、それを何ら制限するものではない。

【0075】

50

例 1: 3-[[[4-[(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ヒドラゾノ]-9,10-ジメトキシ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-8-ベンゾ[e]アズレニル]カルボニル]アミノ]-N-[(フェニルメトキシ)カルボニル]-DL-アラニン

【0076】

工程 A: 9,10-ジメトキシ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-4-オキソベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸メチル

活性化(トリフル酸エステルの形成)、次いでカルボニル化

2.74gの9,10-ジメトキシ-8-ヒドロキシ-2,3,5,6-テトラヒドロベンゾ[e]アズレン-4(1H)-オン(国際特許出願WO97/34865の製造例3に示されたように製造した)を20mlのピリジンに溶解してなる溶液に2.7mlのトリフル酸無水物を0~5℃で添加し、この温度で3時間攪拌する。反応媒体を水に注ぎ入れ、抽出し、乾燥し、減圧下に蒸発させて、4.58gの粗生成物を得た。

上記で得た1.374gのトリフル酸エステル、84mgのPd(OAc)₂、156mgの1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(フルカ社)、0.82mlのトリエチルアミン、9.1mlのジメチルスルホキシド、4.1mlの1,2-ジクロロエタンを一緒に混合し、反応媒体をCO雰囲気下に置き、80℃で5時間、次いで周囲温度に16時間もたす。反応媒体を水に注ぎ入れ、抽出し、乾燥し、シクロヘキサン/酢酸エチル混合物を溶離剤として使用してクロマトグラフィーすることによって精製する。

420mgの所期の純化合物を得た。

IR (CHCl₃)

C=O 1723 cm⁻¹ メチルエステル

1650 cm⁻¹ 共役ケトン

C=Cと 1578 cm⁻¹、1550 cm⁻¹

芳香族

【0077】

工程 B: 3-[[[9,10-ジメトキシ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-4-オキソ-8-ベンゾ[e]アズレニル]カルボニル]アミノ]-N-[(フェニルメトキシ)カルボニル]-DL-アラニン酸メチル

けん化(酸の形成)、次いでアミド化

上記工程で得た382mgのエステルを5mlのメタノールに溶解してなる溶液に2.4mlの1N苛性ソーダを添加し、1時間攪拌する。メタノールを蒸発させ、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した後、1N塩酸によりpH1~2まで酸性化し、次いで酢酸エチルにより抽出し、乾燥する。348gの粗生成物を得た。

上で得た338mgの酸、10mlのジメチルホルムアミド、540mgのテトラフルオロ硼酸O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム(フルカ社)、0.62mlのジイソプロピルエチルアミン及び330mgのN-α-(CO₂-CH₂-フェニル)-α,β-ジアミノプロピオン酸のメチルエステル(田村憲和によりChem. Phar. Bull. 39(5), 1199(1991)に記載された方法に従って得た)を周囲温度で不活性雰囲気下に終夜攪拌する。酢酸エチルで希釈し、洗浄し、乾燥し、減圧下に蒸発させた後、622mgの所期の化合物を得た。

IR (CHCl₃)

=C-NH 3423 cm⁻¹、3376 cm⁻¹

C=O 1721 cm⁻¹、1672 (sh)、1655 (max) cm⁻¹

C=Cと 1625 cm⁻¹

アミドII 1600、1587、1528、1512 cm⁻¹

NH/NH₂ 1534 cm⁻¹、1491 cm⁻¹

【0078】

工程 C: 3-[[[4-[(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ヒドラゾノ]-9,10-ジメトキシ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-8-ベンゾ[e]

e] アズレニル] カルボニル] アミノ] -N- [(フェニルメトキシ) カルボニル] -D
L-アラニン酸メチル

Gの導入

300mgの工程Bで得たアミド、304mgの2-ヒドラジノ-2-イミダゾリン臭化水素酸塩及び2.5mlのブタノールを120℃で16時間混合する。減圧下に蒸発させて、600mgの粗生成物を得た。これをジクロルメタン/メタノール/水酸化アンモニウム混合物(90/10/2)を溶離剤として使用してクロマトグラフィーすることによって精製する。293mgの所期の純化合物を得た。

IR (CHCl₃)

-NH 3444 cm⁻¹、3320 cm⁻¹

C=O 1742 cm⁻¹ (sh)、1721 cm⁻¹ (max)

C=Cと 1625 cm⁻¹

C=N 1648 (sh)、1625、1512 cm⁻¹ (max, F)

共役系と 1595 (sh)、1530、1510 cm⁻¹

芳香族

【0079】

工程D: 3-[[[4-[(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ヒドラゾノ]-9,10-ジメトキシ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-8-ベンゾ[e]アズレニル]カルボニル]アミノ]-N-[(フェニルメトキシ)カルボニル]-DL-アラニン

メチルエステルのけん化

262mgの工程Cで得たエステル、3mlのメタノール及び0.45mlの2N苛性ソーダを周囲温度で1時間30分攪拌する。

5mlの水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、水性相を1N塩酸によりpH6まで酸性化し、ろ過し、乾燥した後、166mgの所期の純化合物を得た。

NMR (CDCl₃)

1.86 2位のCH₂

2.02

2.70~3.85 =C-CH₂及び=N-CH₂

3.61(s)、3.68(s) Ph-O-CH₃

3.75(s)

4.02(m)、4.10 -C(O)-CH-NHC(O)-

5.04(AB) CO₂-CH₂-Ph

7.60 芳香族H

7.48(s)、7.50(s) Ph-H、7位のH

7.88 易動性のH

8.44 CONH-CH₂

【0080】

例2: 3-[[[9,10-ジメトキシ-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-4-[(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)]ヒドラゾノ]-8-ベンゾ[e]アズレニル]カルボニル]アミノ]-N-[(フェニルメトキシ)カルボニル]-DL-アラニン

操作は、例1の工程A、B、C及びDにおけるようにするが、ただし、2-ヒドラジノ-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン(アクロス社)臭化水素酸塩を環状アミノグアニジンとして使用することにより実施する。

NMR (CDCl₃)

1.87 中央のCH₂

2.40~3.00 =C-CH₂

3.40~3.77 =C-N-CH₂

4.20(m) -C(O)-CH-NHC(O)-

10

20

30

40

50

3. 71 (s) Ph-OMe
 5. 04 (AB) CO₂-CH₂-Ph
 約7. 30 (m)、7. 44 (bs) 芳香族H
 7. 51 (m)
 8. 30~8. 43 易動性のH

【0081】

例3: β-[[[4- [(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) ヒドラゾ
 ノ] -1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8-ベンゾ [e] アズレニル] カルボニ
 ル] アミノ] -3-ピリジン-3-イルプロパン酸

【0082】

工程A: 1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-4-オキソベンゾ [e] アズレン-8
 -カルボン酸メチル

活性化 (トリフル酸エステルの形成)、次いでカルボニル化

操作は、例1の工程Aにおけるようにするが、ただし、1. 3 gの8-ヒドロキシ-2,
 3, 5, 6-テトラヒドロベンゾ [e] アズレン-4 (1H)-オン (国際特許出願WO
 97/34865の製造例7に示されたように製造した) を使用して実施する。678 m
 gの所期の化合物を得た。Mp = 126~128℃。

IR (CHCl₃)

C=O 1719 cm⁻¹、1645 cm⁻¹

C=Cと 1608、1594、1560、1497 cm⁻¹

芳香族

CO₂Me 1438 cm⁻¹

【0083】

工程B: 3- [[[9, 10-ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-4
 -オキソ-8-ベンゾ [e] アズレニル] カルボニル] アミノ] -3-ピリミジン-3-
 イルプロパン酸エチル

エステルのけん化、次いでアミド化

操作は、例1の工程Bにおけるようにするが、ただし、670 mgの上記工程で得た化
 合物から出発し、0. 188 gの3-アミノ-3-ピリジン-3-イルプロパン酸エチル塩
 酸塩 (セカーによりJ. Org. Chem. NY, 3136-8 (1979) に記載の方
 法に従って得た) を使用することによって、実施する。

271. 2 mgの所期の純化合物を得た。

【0084】

工程C: β-[[[4- [(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) ヒドラ
 ズノ] -1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8-ベンゾ [e] アズレニル] カルボ
 ニル] アミノ] -3-ピリジン-3-イルプロパン酸エチル

Gの導入

操作は、例1の工程Cにおけるようにして、271. 2 mgの上記工程で得た化合物から
 出発して、実施する。93. 7 mgの所期の化合物を得た。

IR (CHCl₃)

NH 3452 cm⁻¹

C=O 1723 cm⁻¹

C=C、C=N 1644、1622 (Max、F)、1547、151 C=C、

芳香族 4、1487 cm⁻¹

【0085】

工程D: β-[[[4- [(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) ヒドラ
 ズノ] -1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-8-ベンゾ [e] アズレニル] カルボ
 ニル] アミノ] -3-ピリジン-3-イルプロパン酸

エステルのけん化

操作は、例1の工程Dにおけるようにして、90 mgの上記工程で得た化合物から出発し

10

20

30

40

50

て、実施する。

67. 6mgの所期の純化合物を得た。Mp = 218℃。

Rf (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 40/20/2) = 0.25

NMR

1. 85 (m) 2位のCH₂
 2. 65~3.01 10H = C-CH₂
 3. 44 (s) = N-CH₂
 5. 42 (q) = C-CH-NHCO
 7. 33 (m) 2H; 7.70 (m) 2H; 7.18 (m) H'₅
 8. 46 (dd) H'₆; 8.60 (d) 芳香族H'₂
 8.94 (d) 易動性のH CONH-CH

10

【0086】

例4: β-[[[4- [(4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル) ヒドラゾ
 ノ] -1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-4-オキソ-8-ベンゾ [e] アズレニ
 ル] カルボニル] アミノ] -3- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) プロパン酸
 操作は、例3の工程A、B、C及びDにおけるようにするが、ただし、工程Bにおいて3
 -アミノ-3- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) プロパン酸エチル塩酸塩 (A.
 ザブロチにより J. Med. Chem. 38 (13), 2378-2394 (1995)
 に記載の方法に従って得た) を使用することにより実施する。

NMR (DMSO)

20

1. 83 (m) 2位のCH₂
 2. 60~2.95 10H = C-CH₂
 3. 42 = N-CH₂
 5. 32 (q) -C(O)-NH-CH-(Ph)-CH₂
 5.96 (bs) -O-CH₂-O-
 6. 82 [AB] H'₄及びH'₅
 6.99 (bs) H'₇
 7. 65 (bs) 7位の芳香族H
 7.35 (d) 10位の芳香族H
 7.69 (d) 9位の芳香族H
 8. 78 (d) = C-NH-CH

30

【0087】

製薬組成物

下記の処方に相当する錠剤を調製した。

- ・例1の化合物・・・50mg
- ・補助剤 (タルク、でんぷん、ステアリン酸マグネシウム)・・・1錠120mgとするに要する量

【0088】

本発明の化合物の薬理学的研究

1. 結合: ビトロネクチン/ビトロネクチン受容体 (α_vβ₃) の置換についての本発明の化合物の研究

40

プロトコール

MaxiSorp 96-ウエルプレートに100μlのヒトビトロネクチン (ヤトーゴ他、Cell., Structure and fraction 13:281-292 (1988) を参照) を2μg/mlの量で4℃で終夜コーティングする (コーティング用緩衝液で希釈)。

翌日、ウエルを空にし、次いでリガンド (ビトロネクチン) を穏やかに攪拌しながら周囲温度で1時間固定させる (固定用緩衝液を参照)。

ウエルを6回洗浄し (洗浄用緩衝液を参照)、次いで下記の物質を各ウエルにその順序で添加する。

50

- ・ 40 μ l のインキュベーション用緩衝液、
- ・ 10 μ l の被検化合物の希釈液（化合物を DMSO-H₂O の 50/50 混合物で希釈する）、
- ・ 50 μ l のヒト $\alpha_v\beta_3$ 受容体（ピテラ他、Methods Enzymol. (1987), 144:475 を参照）（受容体のバッチに従って及びリガンドに従って適合するようにインキュベーション用緩衝液で希釈）。

リガンド、ヒト $\alpha_v\beta_3$ 受容体及び被検化合物を穏やかに攪拌しながら周囲温度で 3 時間インキュベーションする。

ウエルを再び 6 回洗浄し、次いで、100 μ l の、ペルオキシダーゼに結合させた抗-受容体である 4B12-HRP 抗体の存在下に穏やかに攪拌しながら周囲温度で 2 時間インキュベーションする（この 4B12-HRP 抗体はインキュベーション用緩衝液で希釈する。希釈は、受容体のバッチに従って適合されるべきである）。

次いで、ウエルを 6 回洗浄してから、リガンド-受容体の結合をペルオキシダーゼ・デベロッパークット（TMB マイクロウエル・ペルオキシダーゼ・基質システム・カークガード：Ref. cat. 50-76-00）により測定する。

このキットは、基質（3, 3', 5', 5'-テトラメチルベンジジン、0.4 g/l）のフラスコ A 及びフラスコ B（くえん酸塩/くえん酸緩衝液中 0.02% の H₂O₂）を含む。即座に、A の容量を B の容量と混合し、次いで反応混合物を 100 μ l/ウエルの割合で分配する。酵素反応をビトロネクチン/ $\alpha_v\beta_3$ のために 12 時間にわたり発現させ、その発現を 100 μ l の 1M 燐酸の添加により停止させる。

光学密度を 450 nm で測定する。

【0089】

緩衝液

- ・ コーティング用緩衝液：炭酸塩 0.05 M、NaOH pH 9.6、
- ・ 固定用緩衝液：0.5% の BSA を含有する PBS（pH 7.4）、
- ・ 洗浄用緩衝液：0.05% のツイーン 20 を含有する PBS（pH 7.4）、・ 下記の物質を含有するインキュベーション用緩衝液：

50 mM の TRIS pH 7.4

0.5% の BSA

0.05% のツイーン 20

1 mM の MnCl₂

50 μ M の CaCl₂

50 μ M の MgCl₂

100 mM の NaCl

【0090】

結果の表出

次の曲線：各被検化合物の濃度の対数の関数としてのヒトビトロネクチンの結合率%を引く。

各化合物について、IC₅₀ を次式：

$$IC_{50} = (BO + Bmin) / 2$$

（ここで、BO = 化合物の不存在下での最大の結合、Bmin = 最高濃度の化合物の存在下での最小の結合）

に従って決定する。

【0091】

結果：

【表 1】

10

20

30

40

例	結合競合試験 $V_n/V_R (\alpha, \beta)$ $I_{C_{50}} \mu M$
例1	0.016
例2	0.019
例3	0.10
例4	0.062

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D 239/14	(2006.01)	C 0 7 D 239/14
C 0 7 D 239/18	(2006.01)	C 0 7 D 239/18
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12
A 6 1 K 31/4164	(2006.01)	A 6 1 K 31/4164
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/505	(2006.01)	A 6 1 K 31/505
A 6 1 P 19/08	(2006.01)	A 6 1 P 19/08
A 6 1 P 19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10

- (72)発明者 ドニ カルニアトー
フランス国 エフ 9 1 4 6 0 マルクーシ、アブニュ ド レタンヌフ、1 0
- (72)発明者 トマス アール、ガデック
アメリカ合衆国 9 4 6 1 1 カリフォルニア、オークランド、チェルシー ドライブ 2 8 3 8
- (72)発明者 ジャンフランソワ グールベスト
フランス国 エフ 7 7 4 1 0 クレイ スイイ、リュ ド ラ ビブロンヌ、1 2
- (72)発明者 ヨッヘン クノル
ドイツ連邦共和国 デー 6 5 8 3 0 クリフテル、ホーヒステル シュトラーセ 2 1
- (72)発明者 ロバート マクダウエル
アメリカ合衆国 9 4 1 1 4 カリフォルニア、サンフランシスコ、チャーチ ストリート 1 2 6 4
- (72)発明者 アヌシルヴァン ペイマン
ドイツ連邦共和国 デー 6 5 7 7 9 ケルクハイム、ツァイルシェイマーシュトラーセ 4 6

審査官 熊谷 祥平

- (56)参考文献 国際公開第 9 6 / 0 0 6 0 8 7 (WO, A 1)
特開平 0 9 - 0 6 7 3 2 6 (JP, A)
米国特許第 0 4 9 9 7 8 3 5 (US, A)
国際公開第 9 7 / 0 3 4 8 6 5 (WO, A 1)
国際公開第 8 0 / 0 0 2 4 2 4 (WO, A 1)
特公昭 4 2 - 0 0 5 5 3 7 (JP, B 1)
国際公開第 9 9 / 0 1 5 5 0 7 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 233/52
C07C 65/40
C07C 69/94
C07D 233/50
C07D 235/30
C07D 239/14
C07D 239/18
C07D 401/12
C07D 405/12
CAplus(STN)

REGISTRY (STN)