

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4583751号
(P4583751)

(45) 発行日 平成22年11月17日 (2010.11.17)

(24) 登録日 平成22年9月10日 (2010.9.10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 217/06 (2006.01)
C O 7 D 217/02 (2006.01)
C O 7 D 217/08 (2006.01)
C O 7 D 401/06 (2006.01)
C O 7 D 413/06 (2006.01)

C O 7 D 217/06
 C O 7 D 217/02
 C O 7 D 217/08
 C O 7 D 401/06
 C O 7 D 413/06

請求項の数 35 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-501465 (P2003-501465)	(73) 特許権者	500184637
(86) (22) 出願日	平成14年6月5日 (2002.6.5)		アベンティス・ファーマ・リミテッド
(65) 公表番号	特表2005-500276 (P2005-500276A)		イギリス国ケント州エム・イー19・4エ
(43) 公表日	平成17年1月6日 (2005.1.6)		イ・エイチ・ウェストモーリング・キング
(86) 国際出願番号	PCT/GB2002/002517		ズビル・キングズビルアベニュー50、ア
(87) 国際公開番号	W02002/098426		ベンティス・ハウス
(87) 国際公開日	平成14年12月12日 (2002.12.12)	(74) 代理人	100127926
審査請求日	平成17年3月16日 (2005.3.16)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	0113708.2	(74) 代理人	100091731
(32) 優先日	平成13年6月6日 (2001.6.6)		弁理士 高木 千嘉
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(72) 発明者	ガリー・フェントン
(31) 優先権主張番号	60/311,502		イギリス国ケント・エム・イー19・4エ
(32) 優先日	平成13年8月10日 (2001.8.10)		イ・エイチ・ウェストモーリング・キング
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ズビルアベニュー50、アベンティスハウ
前置審査			ス、アベンティス・ファーマ・リミテッド
			最終頁に続く

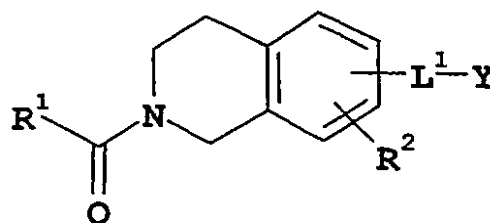
(54) 【発明の名称】 炎症性疾患の治療に使用するための置換されたテトラヒドロイソキノリン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 1】



(I)

[式中 :

R^1 は、場合により置換されたヘテロアリール、 $R^3NH - Ar^1 - L^2$ - 又は $R^3 - NH - C(=O) - NH - Ar^2 - L^2$ - を表し ;

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルコキシを表し ;

R^3 は、場合により置換されたアリール又は場合により置換されたヘテロアリールを表し ;

R^4 は、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロシクロ

アルキル、又はアリール、カルボキシル、ヒドロキシ、メルカプト、イミダゾール、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-C(=O)-NY^3Y^4$ もしくは $-NY^3Y^4$ によって置換されたアルキルであり；

R^5 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルケニル、シクロアルキルアルキニル、シクロアルケニル、シクロアルケニルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルを表し；

R^6 は、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルであり；

R^7 は、水素、 R^5 、又はアルコキシ、シクロアルキル、ヒドロキシ、メルカプト、アルキルチオもしくは $-NY^3Y^4$ によって置換されたアルキルであり；

R^8 は、水素又は C_{1-4} アルキルであり；

R^9 及び R^{11} は、それぞれ独立して水素、又はカルボキシル、ヒドロキシ、メルカプト、イミダゾール、 R^5 、 $-C(=O)-R^5$ もしくは $-C(=O)-NY^3Y^4$ 、又はカルボキシル、ヒドロキシ、メルカプト、イミダゾールによってもしくは R^5 、 $-NY^3Y^4$ 、 $-NH-C(=O)-R^5$ 、 $-C(=O)-R^{12}-NH_2$ 、 $-C(=O)-Ar^2-NH_2$ 、 $-C(=O)-R^{12}-CO_2H$ もしくは $-C(=O)-NY^3Y^4$ によって置換されたアルキルからなる群より選ばれるか；

又は R^7 及び R^9 は、それらが付いている原子と共に3～6員ヘテロシクロアルキル環を形成し；

R^{10} は、場合により R^4 によって置換された C_{1-6} アルキレンを表し；

R^{12} は、アルキレン鎖、アルケニレン鎖又はアルキニレン鎖であり；

R^{13} は、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルであり；

Ar^1 は、O、S又はNから選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を含み、場合により1個以上のアリール基の置換基によって置換された飽和、部分的に飽和又は完全に不飽和の8～10員二環式環系を表し；

Ar^2 は、アリールジイル又はヘテロアリールジイルを表し；

L^1 は、それぞれ場合により、(a) カルボキシ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、オキソ、 $-S(O)_mR^4$ 、 R^5 、 $-C(=O)-R^5$ 、 $-C(=O)-OR^5$ 、 $-N(R^6)-C(=O)-R^4$ 、 $-N(R^6)-C(=O)-OR^4$ 、 $-N(R^6)-SO_2-R^4$ 、 $-NY^3Y^4$ もしくは $-[C(=O)-N(R^7)-C(R^8)(R^9)]_p-C(=O)-NY^3Y^4$ によって、又は(b) カルボキシ、ヒドロキシ、メルカプト、イミダゾール、 $S(O)_mR^4$ 、 $-C(=O)-NY^3Y^4$ 又は $-NY^3Y^4$ によって置換されたアルキルによって置換されたアルケニレン又はアルキレン結合を表し；

L^2 は、アルキレン鎖を表し；

L^3 及び L^5 は、それぞれ独立して、直接結合又はアルキレン鎖を表し；

L^4 は、シクロアルキレン又はヘテロシクロアルキレン結合を表し；

Y^1 及び Y^2 は、独立して水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであるか；又は、基 $-NY^1Y^2$ は、環状アミンを形成することができ；

Y^3 及び Y^4 は、独立して水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルケニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、又はアルコキシ、アリール、シアノ、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-NY^1Y^2$ もしくは1個以上の CO_2R^6 もしくは $-C(=O)-NY^1Y^2$ 基によって置換されたアルキルであるか；又は基 $-NY^3Y^4$ は5～7員環状アミンを形成することができ、これは(i) 場合により、アルコキシ、カルボキシアミド、カルボキシ、

10

20

30

40

50

ヒドロキシ、オキシ（又は、その 5、6 又は 7 員環状アセタール誘導体）及び R^7 からなる群より選ばれる 1 個以上の置換基で、置換されることができ；(ii) O、S、 SO_2 又は NY^5 から選ばれるさらなるヘテロ原子を含むこともでき；そして(iii) さらなるアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はシクロアルキル環と縮合して二環式又は三環式環系を形成することもでき；

Y^5 は、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、 $-C(=O)-R^{13}$ 、 $-C(=O)-OR^{13}$ 又は $-SO_2-R^{13}$ であり；

Z^1 は、O、 $S(O)_n$ 、 NR^8 、 SO_2NR^8 、 $C(=O)NR^8$ 又は $C(=O)$ であり；

Y は、カルボキシ基であり；

m は、整数 1 又は 2 であり；

n は、ゼロ又は整数 1 もしくは 2 であり；そして、

p は、ゼロ又は整数 1 ~ 4 であり；

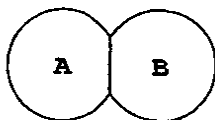
q は、整数 1 ~ 4 であるが；

但し、酸素、窒素又は硫黄原子がアルケニレン又はアルキニレン残基の炭素炭素多重結合に直接付いた化合物は除く] の化合物、又はこのような化合物の医薬上許容しうる塩若しくは溶媒和物。

【請求項 2】

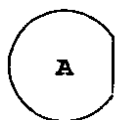
R^1 は、基 $R^3-NH-Ar^1-L^2$ - を表し、その際、 L^2 は、直鎖又は分枝 C_{1-6} アルキレン鎖であり； Ar^1 は、8 ~ 10 員ピシクロ系

【化 2】



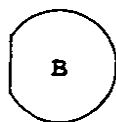
であり、ここで (i) 環

【化 3】



は、5 又は 6 員の場合により置換された複素環であり、(ii) 環

【化 4】

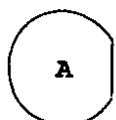


は、5 又は 6 員の場合により置換された複素環又は場合により置換されたベンゼン環であり、そして(iii) 2 つの環は、炭素 - 炭素結合又は炭素 - 窒素結合によって共に結合されており、そして

R^3 は、場合により置換されたアリールである、請求項 1 記載の化合物。

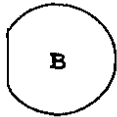
【請求項 3】

【化 5】



は、5 員の場合により置換された複素環であり、環

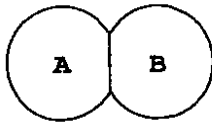
【化 6】



は、場合により置換されたベンゼン環であり、そして 2 つの環は、炭素 - 炭素結合によって共に結合されている、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】

【化 7】



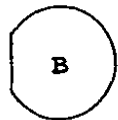
10

は、場合により置換されたベンゾオキサゾリル又は場合により置換されたベンズイミダゾリルであり、それぞれベンゼン環は任意の置換基を含む、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 5】

環

【化 8】



20

は、場合により C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、ニトロ又はトリフルオロメチルの一つによって置換されたベンゼン環である、請求項 2 記載の化合物。

【請求項 6】

R^3 が 2 - 置換されたフェニルを表す、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】

R^3 が 2 - メチルフェニルを表す、請求項 6 記載の化合物。

30

【請求項 8】

R^1 が、基 $R^3 - NH - C(=O) - NH - Ar^2 - L^2$ を表し、その際、

L^2 は、直鎖又は分枝 C_{1-6} アルキレン鎖であり；

Ar^2 は、場合により置換されたフェニレン又は場合により置換されたヘテロアリールジイルであり；そして

R^3 は場合により置換されたアリール基又は場合により置換されたヘテロアリール基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

Ar^2 が、場合により置換された m - 又は p - フェニレンである請求項 8 記載の化合物

40

【請求項 10】

Ar^2 が、3 - 置換された p - フェニレンであり、その際、置換基が $R^3 - NH - C(=O) - NH -$ 基に対してオルトである請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】

Ar^2 が、場合により置換されたアザヘテロアリールジイルである請求項 8 記載の化合物。

【請求項 12】

Ar^2 が、ピリジン - 2, 5 - ジイルであり、その際、 $R^3 - NH - C(=O) - NH -$ 基は、ピリジル窒素原子に隣接しており、そして 4 又は 6 位においてメチル又はメトキシ基

50

で置換されている請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

R^3 が、2 - 又は 3 - メチル（又はメトキシ）フェニルである請求項 8 ~ 12 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 14】

R^3 が、場合により置換されたピリジルである請求項 8 ~ 12 のいずれか一項記載の化合物。

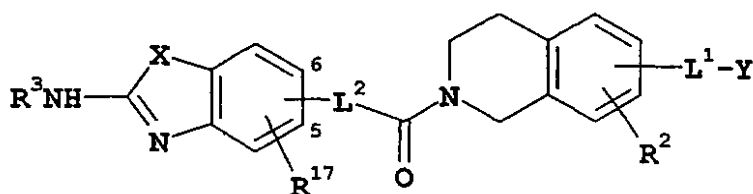
【請求項 15】

R^3 が、3 - メチル - 2 - ピリジルである請求項 14 記載の化合物。

【請求項 16】

式 (Ia) :

【化 9】



(Ia)

(式中、 R^2 、 R^3 、 L^1 、 L^2 及びYは、請求項 1 ~ 15 のいずれかに定義された通りであり、Xは、O又は NR^{18} であり、ここで R^{18} は水素又は C_{1-4} アルキルであり、そして R^{17} は水素又はアリール基の置換基である)の請求項 1 記載の化合物、又はこのような化合物の医薬上許容しうる塩若しくは溶媒和物。

【請求項 17】

R^3 が、場合により置換されたアリールを表す請求項 16 記載の化合物。

【請求項 18】

R^{17} が、水素、ハロ、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルコキシを表す請求項 16 又は 17 記載の化合物。

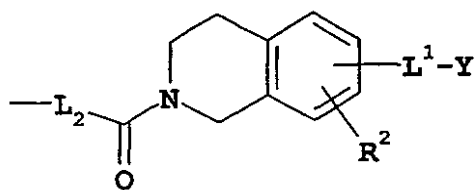
【請求項 19】

L^2 が直鎖又は分枝 C_{1-6} アルキレン鎖を表す請求項 16 ~ 18 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 20】

基

【化 10】



が、環の 6 位、又はXが NR^{18} であり、そして R^{18} が C_{1-4} アルキルである時は環の 5 又は 6 位に付いている請求項 16 ~ 19 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 21】

基 - L^1 - Y が、テトラヒドロイソキノリン環の 6 又は 7 位に付いている請求項 16 ~ 20 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 22】

式 (Ib) :

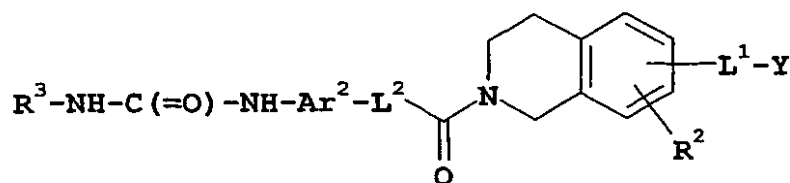
10

20

30

40

【化 1 1】



(Ib)

(式中、 R^2 、 R^3 、 Ar^2 、 L^1 、 L^2 及び Y は、請求項1～21のいずれかに定義された通りである)の請求項1記載の化合物、又はこのような化合物の医薬上許容しうる塩若しくは溶媒和物。

10

【請求項23】

R^3 が、場合により置換されたアリール基又は場合により置換されたヘテロアリール基を表す請求項22による化合物。

【請求項24】

R^3 が、2-メチルフェニル又は3-メチル-2-ピリジルを表す請求項23記載の化合物。

【請求項25】

Ar^2 が、場合により置換されたフェニレン又は場合により置換されたヘテロアリールジイルを表す請求項22～24のいずれか一項記載の化合物。

20

【請求項26】

Ar^2 が、p-フェニレン又は3位においてハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル又は C_{1-4} アルキルスルホニルによって置換されたp-フェニレンである請求項25記載の化合物。

【請求項27】

Ar^2 が、ピリジン-2,5-ジイルであり、その際、 $R^3-NH-C(=O)-NH-$ 基が、ピリジル窒素原子と隣接しており、そして4又は6位においてメチル又はメトキシ基で置換されている請求項25記載の化合物。

【請求項28】

30

L^2 が直鎖又は分枝 C_{1-6} アルキレン鎖を表す請求項22～27のいずれか一項記載の化合物。

【請求項29】

L^1 が、場合により、 C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-N(R^6)-C(=O)-R^4$ 、 $-N(R^6)-C(=O)-OR^4$ 、 $-N(R^6)-SO_2-R^4$ 、 $-NY^3Y^4$ もしくは $-[C(=O)-N(R^7)-C(R^8)(R^9)]_p-C(=O)-NY^3Y^4$ 、又はカルボキシ、ヒドロキシ、メルカプト、イミダゾリル、 $-C(=O)-NY^3Y^4$ もしくは $-NY^3Y^4$ によって置換されたアルキルによって置換された C_{1-4} アルキレン結合を表す、請求項1～28のいずれか一項記載の化合物。

【請求項30】

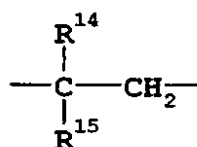
40

C_{1-4} アルキレン結合がエチレン結合である請求項29記載の化合物。

【請求項31】

L^1 は、基

【化 1 2】



を表し、その際、 R^{14} は、水素又は C_{1-4} アルキルであり、そして R^{15} は、水素又は C_{1-4}

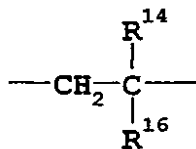
50

アルキルを表すか；又は R^{14} は、水素であり、そして R^{15} は、アリール、ヘテロアリール、 $-N(R^6)-C(=O)-R^4$ 、 $-N(R^6)-C(=O)-OR^4$ 、 $-N(R^6)-SO_2-R^4$ 、 $-NY^3Y^4$ もしくは $-[C(=O)-N(R^7)-C(R^8)(R^9)]_p-C(=O)-NY^3Y^4$ 、又はカルボキシ、ヒドロキシ、メルカプト、イミダゾリル、 $-C(=O)-NY^3Y^4$ もしくは $-NY^3Y^4$ によって置換されたアルキルを表す請求項 30 記載の化合物。

【請求項 32】

L^1 は、基

【化 13】



10

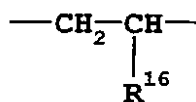
を表し、その際、 R^{14} は水素又は C_{1-4} アルキルであり、そして R^{16} は C_{1-4} アルキルを表すか；又は R^{14} は水素であり、そして R^{16} は、アリール、ヘテロアリール、 $-N(R^6)-C(=O)-R^4$ 、 $-N(R^6)-C(=O)-OR^4$ 、 $-N(R^6)-SO_2-R^4$ 、 $-NY^3Y^4$ もしくは $-[C(=O)-N(R^7)-C(R^8)(R^9)]_p-C(=O)-NY^3Y^4$ 又はカルボキシ、ヒドロキシ、メルカプト、イミダゾリル、 $-C(=O)-NY^3Y^4$ もしくは $-NY^3Y^4$ によって置換されたアルキルを表す、請求項 30 記載の化合物。

【請求項 33】

20

L^1 が、基

【化 14】



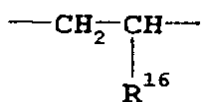
であり、 R^{16} が、 $-N(R^6)-C(=O)-R^4$ 又は $-N(R^6)-SO_2-R^4$ を表す、請求項 32 記載の化合物。

【請求項 34】

基

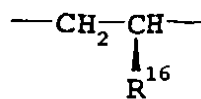
30

【化 15】



が

【化 16】



40

である請求項 33 記載の化合物。

【請求項 35】

3 - { ((4 - メチル - 2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - ブタン酸；

3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - ブタン酸；

3 - フェニル - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - プロパン酸；

3 - シクロヘキシル - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イ

50

ル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル} - プロパン酸 ;

3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル} - プロパン酸 ;

3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル} - ブタ - 2 - エン酸 ;

3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル} - ブタン酸 ;

3 - { 2 - [(2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - カルボニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル} - ブタン酸 ;

{ 5 - (3 - メトキシ - 4 - [3 - (2 - メチルフェニル) ウレイド] - フェニルアセチルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル} - ブタン酸 ;

2 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 3 - [2 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル] - プロピオン酸 ;

3 - フェニル - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル} - プロパン酸 ;

3 - { (2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル} - ブタン酸 ;

3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル} - プロパン酸、鏡像異性体 A ;

3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル} - プロパン酸、鏡像異性体 B ;

から選ばれる請求項 1 記載の化合物、又はこのような化合物の医薬上許容しうる塩若しくは溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、テトラヒドロイソキノリン誘導体、その製造、その化合物を含んでなる医薬組成物、及び細胞接着の阻害によって調節することができる疾病状態の治療におけるその医薬的使用に関する。

【背景技術】

【0002】

細胞接着は、細胞が相互に会合し、特定の対象へ移動し、又は細胞外マトリックス内で局在化するプロセスである。細胞 - 細胞及び細胞 - 細胞外マトリックスの相互作用の多くは、タンパク質リガンド (例えばフィブロネクチン、VCAM - 1 及びビトロネクチン) 及びそれらのインテグリン受容体 [例えば 5 1 (VLA - 5)、4 1 (VLA - 4) 及び V 3] が介在している。最近の研究では、これらの相互作用は、多くの生理学的状態 (例えば胚発生及び創傷治癒) 及び病的状態 (例えば腫瘍 - 細胞浸潤及び転移、炎症、アテローム性動脈硬化症及び自己免疫疾患) において重要な役割を果たすことがわ

【0003】

様々なタンパク質がインテグリン受容体のリガンドとして役立つ。一般に、インテグリンによって認識されるタンパク質は、細胞外マトリックスタンパク質、血漿タンパク及び細胞表面タンパク質の 3 種類に分類される。コラーゲンフィブロネクチン、フィブリノーゲン、ラミニン、トロネスポンジン及びビトロネクチンのような細胞外マトリックスタンパク質は、多くのインテグリンに結合する。また、接着性タンパク質の多くは、血漿中に循環して、活性化された血液細胞に結合する。インテグリンのリガンドである血漿中の

10

20

30

40

50

さらなる成分としては、フィブリノーゲン及び第X因子が含まれる。細胞結合補体C3b及びいくつかの膜貫通タンパク質、例えばIg様細胞接着分子(ICAM-1, 2, 3)及び血管細胞接着分子(VCAM-1)は、Igスーパーファミリーの構成員であり、いくつかのインテグリンの細胞-表面リガンドとしても役立つ。

【0004】

インテグリンは、 α 及び β と称する2つのサブユニットからなるヘテロ二量体細胞表面受容体である。少なくとも15個の異なる α -サブユニット(α 1- α 9、 α -L、 α -M、 α -X、 α -IIb、 α -V及び α -E)及び少なくとも7個の異なる β (β 1- β 7)サブユニットがある。インテグリンファミリーは、 α サブユニットに基づいて種類分けすることができ、これらは1つ以上の β -サブユニットと会合することができる。最も一般的なインテグリンは、 α 1種に属し、最晩期抗原(VLA)としても知られている。2番目の種類のインテグリンは、白血球に特異的な受容体であり、3つの α -サブユニット(α -L、 α -M又は α -X)の一つが2タンパク質と複合体形成して構成される。細胞接着因子 α -IIb β 3及び α -V β 3は、3番目の種類のインテグリンを構成する。

【0005】

本発明は、主としてリガンドVCAM-1と、多くの造血細胞及び株化細胞系、例えば造血性前駆体、末梢性の及び細胞毒性のTリンパ球、Bリンパ球、単核細胞、胸腺細胞及び好酸球において発現されるそのインテグリン受容体 α 4 β 1(VLA-4)との相互作用を調節する薬剤に関する。

【0006】

インテグリン α 4 β 1は、細胞-細胞及び細胞-マトリックス相互作用の両方に介在する。 α 4 β 1を発現する細胞は、細胞外マトリックスタンパク質フィブロネクチンのカルボキシ末端の細胞結合ドメイン(CS-1)に結合し、サイトカイン-誘導性の内皮細胞表面タンパク質VCAM-1に結合し、そして相互に結合してホモタイプ凝集を促進する。内皮細胞によるVCAM-1の発現は、炎症誘発性サイトカイン(例えばINF- γ 、TNF- α 、IL-1及びIL-4)によって上方制御される。

【0007】

α 4 β 1が介在する細胞接着の調節は、T-細胞増殖、B-細胞の胚中心への局在化及び活性化T-細胞及び好酸球の内皮細胞への接着を含めた多くの生理学的なプロセスにおいて重要である。種々の疾患プロセス、例えば転移における黒色腫細胞分裂、慢性関節リウマチにおける滑膜のT-細胞浸潤、自己免疫性糖尿病、大腸炎及び実験的な自己免疫性脳脊髄炎における血液-脳関門の白血球浸透、アテローム性動脈硬化症、末梢性血管疾患、心臓血管疾患及び多発性硬化症においてVLA-4/VCAM-1の相互作用が関与する証拠は、ペプチドCS-1(α 4 β 1が配列Leu-Asp-Valを経て結合するフィブロネクチンの可変領域)並びに炎症の種々の生体外及び生体内実験モデルにおいてVLA-4又はVCAM-1に特異的な抗体の役割を調査することによって蓄積されている。例えば、ラットにおける関節炎の溶連菌細胞壁誘発性実験モデルにおいて、関節炎の開始時にCS-1を静脈内投与すると急性及び慢性炎症の両方が抑制された(S. M. Wahl 等, J. Clin. Invest., 1994, 94, 第655-662頁)。マウスにおける炎症(接触過敏症反応)のオキサザロン感作モデルにおいて、抗 α 4特異的モノクローナル抗体を静脈内投与すると、輸出反応がかなり阻害された(耳膨潤反応において50~60%減少した)(P. L. Chisholm 等, J. Immunol., 1993, 23, 第682-688頁)。アレルギー性の気管支収縮のヒツジモデルにおいて、静脈内に又はエアゾル剤によって投与されたHP1/2、抗 α 4モノクローナル抗体は、気道過敏の遅延反応及び発生を抑制した(W. M. Abraham 等 J. Clin. Invest., 1994, 93 第776-787頁)。

【発明の開示】

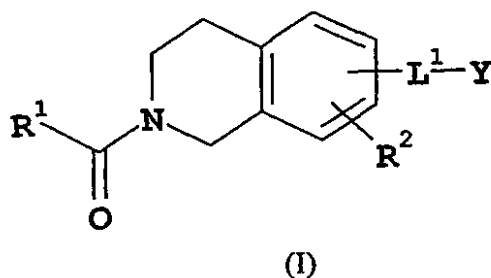
【0008】

ここで、本発明者らは、有益な医薬性質、特にVCAM-1及びフィブロネクチンとインテグリンVLA-4(α 4 β 1)との相互作用を調節する能力を有するテトラヒドロイソキノリンの新規なグループを見出した。

【 0 0 0 9 】

従って、一態様において、本発明は、一般式 (I) :

【化 1】



10

(式中 :

R^1 は、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、 R^3N
 $H - Ar^1 - L^2 -$ 又は $R^3 - NH - C(=O) - NH - Ar^2 - L^2 -$ を表し ;

R^2 は、水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルコキシを表し ;

R^3 は、場合により置換されたアリール又は場合により置換されたヘテロアリールを表
 し ;

R^4 は、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロシクロ
 アルキル、又はアリール、酸性官能基、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロ
 アルキル、 $-S(O)_mR^5$ 、 $-C(=O)-NY^3Y^4$ もしくは $-NY^3Y^4$ によって置換された
 アルキルであり ;

20

R^5 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリール
 アルケニル、アリールアルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロア
 ルキルアルケニル、シクロアルキルアルキニル、シクロアルケニル、シクロアルケニルア
 ルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロ
 アリールアルキニル、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルアルキルを表し ;

R^6 は、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアル
 キルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル又はヘ
 テロシクロアルキルアルキルであり ;

R^7 は、水素、 R^5 、又はアルコキシ、シクロアルキル、ヒドロキシ、メルカプト、アル
 キルチオもしくは $-NY^3Y^4$ によって置換されたアルキルであり ;

30

R^8 は、水素又は C_{1-4} アルキルであり ;

R^9 及び R^{11} は、それぞれ独立して水素、又はアミノ酸側鎖、酸性官能基、 R^5 、 $-C(=O)-R^5$ もしくは $-C(=O)-NY^3Y^4$ 、又は酸性官能基によってもしくは R^5 、 $-NY^3Y^4$ 、 $-NH-C(=O)-R^5$ 、 $-C(=O)-R^{12}-NH_2$ 、 $-C(=O)-Ar^2-NH_2$ 、 $-C(=O)-R^{12}-CO_2H$ もしくは $-C(=O)-NY^3Y^4$ によって置換されたアルキ
 ルからなる群より選ばれるか ;

又は R^7 及び R^9 は、それらが付いている原子と共に3 ~ 6員ヘテロシクロアルキル環を
 形成し ;

R^{10} は、場合により R^4 によって置換された C_{1-6} アルキレンを表し ;

40

R^{12} は、アルキレン鎖、アルケニレン鎖又はアルキニレン鎖であり ;

R^{13} は、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルア
 ルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクロアルキル又はヘテロシ
 クロアルキルアルキルであり ;

Ar^1 は、O、S又はNから選ばれる少なくとも一つのヘテロ原子を含み、場合により
 1個以上のアリール基の置換基によって置換された飽和、部分的に飽和又は完全に不飽和
 の8 ~ 10員二環式環系を表し ;

Ar^2 は、アリールジイル又はヘテロアリールジイルを表し ;

【 0 0 1 0 】

L^1 は、

50

(i) それぞれ場合により、(a) 酸性官能基、シアノ、オキソ、 $-S(O)_mR^4$ 、 R^5 、 $-C(=O)-R^5$ 、 $-C(=O)-OR^5$ 、 $-N(R^6)-C(=O)-R^4$ 、 $-N(R^6)-C(=O)-OR^4$ 、 $-N(R^6)-SO_2-R^4$ 、 $-NY^3Y^4$ もしくは $-[C(=O)-N(R^7)-C(R^8)(R^9)]_p-C(=O)-NY^3Y^4$ によって、又は(b)酸性官能基によってもしくは $S(O)_mR^4$ 、 $-C(=O)-NY^3Y^4$ 又は $-NY^3Y^4$ によって置換されたアルキル；によって置換されたアルケニレン、アルキレン又はアルキニレン結合；

(ii) $-[C(=O)-N(R^7)-C(R^8)(R^9)]_q$ - 結合；

(iii) $-Z^1-R^{10}$ - 結合；

(iv) $-R^{10}-Z^1-R^{10}$ - 結合；

(v) $-C(R^8)(R^{11})-[C(=O)-N(R^7)-C(R^8)(R^9)]_p$ - 結合；又は

(vii) $-L^3-L^4-L^5$ - 結合を表し；

L^2 は、アルキレン鎖を表し；

L^3 及び L^5 は、それぞれ独立して、直接結合又はアルキレン鎖を表し；

L^4 は、シクロアルキレン又はヘテロシクロアルキレン結合を表し；

Y^1 及び Y^2 は、独立して水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアリールアルキルであるか；又は、基 $-NY^1Y^2$ は、環状アミンを形成することができ；

Y^3 及び Y^4 は、独立して水素、アルケニル、アルキル、アルキニル、アリール、シクロアルケニル、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、又はアルコキシ、アリール、シアノ、シクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、オキソ、 $-NY^1Y^2$ もしくは1個以上の CO_2R^6 もしくは $-C(=O)-NY^1Y^2$ 基によって置換されたアルキルであるか；又は基 $-NY^3Y^4$ は5～7員環状アミンを形成することができ、これは(i) 場合により、アルコキシ、カルボキシアミド、カルボキシ、ヒドロキシ、オキソ(すなわち、その5、6又は7員環状アセタール誘導体)、 R^7 から選ばれる1個以上の置換基で、置換されることができ；(ii) O、S、 SO_2 又は NY^5 から選ばれるさらなるヘテロ原子を含むこともでき；そして(iii) さらなるアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル又はシクロアルキル環と縮合して二環式又は三環式環系を形成することもでき；

Y^5 は、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、 $-C(=O)-R^{13}$ 、 $-C(=O)-OR^{13}$ 又は $-SO_2-R^{13}$ であり；

Z^1 は、O、 $S(O)_n$ 、 NR^8 、 SO_2NR^8 、 $C(=O)NR^8$ 又は $C(=O)$ であり；

Yは、カルボキシ又は酸生物同配体であり；

mは、整数1又は2であり；

nは、ゼロ又は整数1もしくは2であり；そして、

pは、ゼロ又は整数1～4であり；

qは、整数1～4であるが；

しかし、酸素、窒素又は硫黄原子がアルケニレン又はアルキニレン残基の炭素炭素多重結合に直接付いた化合物は除く)のアザ-ピシクル、及び対応するN-オキシド及びそのプロドラッグ；並びにこのような化合物及びそのN-オキシド及びプロドラッグの医薬上許容しうる塩及び溶媒和物(例えば水和物)に関する。

【0011】

本明細書において、用語「本発明の化合物」及び同等の表現は、上記一般式(I)の化合物を包含するものとし、この表現には、可能ならばプロドラッグ、1個以上の酸性官能基及び/又はアミノ酸側鎖を含む式(I)の化合物の保護された誘導体、医薬上許容しうる塩及び溶媒和物(例えば水和物)が含まれる。同様に中間体への参照は、それ自体請求されるかどうかにかかわらず、可能ならば、その塩及び溶媒和物を包含することを意味する。明確にするために、可能な場合、特定の場合を明細書に記載したが、これらの例は、単に説明するためのものであって、可能な他の場合を排除するものではない。

【0012】

上記及び本発明の説明の全体にわたって使用する通り、以下の用語は、特に明記しない

10

20

30

40

50

限り、以下の意味を有するものとして理解される。

【 0 0 1 3 】

「患者」は、ヒト及び他の哺乳動物の両方を含む。

【 0 0 1 4 】

「酸生物同配体」は、広くカルボキシ基と同様の生物学的性質を生じる化学的及び物理的類似性を有する基を意味する (Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, 第283頁 “Bioisosterism In Drug Design”; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, 第576-579頁 “Application Of Bioisosterism To New Drug Design”; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, 第34-38頁 “Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design”; Graham, Theochem, 1995, 343, 第105-109頁 “Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres”を参照のこと)。適切な酸生物同配体の例には、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-CH_2OH$ 、 $-C(=O)-CH_2SH$ 、 $-C(=O)-NH-CN$ 、スルホ、ホスホノ、アルキルスルホニルカルバモイル、テトラゾリル、アリールスルホニルカルバモイル、ヘテロアリールスルホニルカルバモイル、N - メトキシカルバモイル、3 - ヒドロキシ - 3 - シクロブテン - 1, 2 - ジオン、3, 5 - ジオキソ - 1, 2, 4 - オキサジアゾリジニル又は複素環式フェノール、例えば3 - ヒドロキシイソオキサゾリル及び3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピラゾリルが含まれる。

【 0 0 1 5 】

「酸性官能基」は、その中に酸性水素を有する基を意味する。「対応する保護された誘導体」は、酸性水素原子が適切な保護基で置換されたものである。適切な保護基については、T.W. Greene and P.G.M. Wuts in “Protective Groups in Organic Chemistry” John Wiley and Sons, 1991.を参照のこと。典型的な酸性官能基には、カルボキシル (及び酸生物同配体)、ヒドロキシ、メルカプト及びイミダゾールが含まれる。典型的な保護された誘導体には、カルボキシ基のエステル (すなわち $-CO_2R^{13}$)、ヒドロキシ基のエーテル (すなわち $-OR^{13}$)、メルカプト基のチオエーテル (すなわち $-SR^{13}$) 及びイミダゾールのN - ベンジル誘導体が含まれる。

【 0 0 1 6 】

「アシル」は、 $H-CO-$ 又はアルキル - $CO-$ 基のことであり、アルキル基は、本明細書に記載された通りである。

【 0 0 1 7 】

「アシルアミノ」は、アシル - $NH-$ 基であり、アシルは、本明細書に定義された通りである。

【 0 0 1 8 】

「アルケニル」は、炭素 - 炭素二重結合を含む脂肪族炭化水素基を意味し、これは直鎖又は分枝であることができ、鎖中に約2 ~ 約15個の炭素原子を有する。好ましいアルケニル基は、鎖中に2 ~ 約12個の炭素原子、そしてより好ましくは、鎖中に約2 ~ 約4個の炭素原子を有する。本明細書の全体にわたって使用される「分枝」は、1個以上の低級アルキル基、例えばメチル、エチル又はプロピルが、線状鎖、ここでは直鎖状アルケニル鎖に付いていることを意味する。「低級アルケニル」は、直鎖又は分枝でありうる鎖中に約2 ~ 約4個の炭素原子を有する。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、n - ブテニル、i - ブテニル、3 - メチルブタ - 2 - エニル、n - ペンテニル、ヘプテニル、オクテニル、シクロヘキシルブテニル及びデセニルが含まれる。

【 0 0 1 9 】

「アルケニレン」は、直鎖又は分枝アルケニル基から誘導される脂肪族二価基を意味し、アルケニル基は、本明細書に記載された通りである。アルケニレン基の例には、ビニレン及びプロピレンが含まれる。

【 0 0 2 0 】

「アルコキシ」は、アルキル - $O-$ 基を意味し、アルキル基は、本明細書に記載された通りである。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポ

10

20

30

40

50

キシ、*n*-ブトキシ及びヘプトキシが含まれる。

【0021】

「アルコキシカルボニル」は、アルキル-O-CO-基を意味し、アルキル基は、本明細書に記載された通りである。アルコキシカルボニル基の例には、メトキシ及びエトキシカルボニルが含まれる。

【0022】

「アルキル」は、特に明記しない限り、場合により、アルコキシ又は1個以上のハロゲン原子によって置換された鎖中に約1～約15個の炭素原子を有する直鎖又は分枝であることができる脂肪族炭化水素基を意味する。特にアルキル基は、1～6個の炭素原子を有する。基又は低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニルもしくは低級アルキルスルホニル基の一部としての「低級アルキル」は、特に明記しない限り、鎖中に約1～約4個の炭素原子を有し、直鎖又は分枝であることができる脂肪族炭化水素基を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、3-ペンチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル及びドデシルが含まれる。

【0023】

「アルキレン」は、直鎖又は分枝アルキル基から誘導された脂肪族二価基を意味し、アルキル基は本明細書に記載された通りである。アルキレン基の例には、メチレン、エチレン及びトリメチレンが含まれる。

【0024】

「アルキレンジオキシ」は、-O-アルキル-O-基を意味し、アルキル基は上記定義された通りである。アルキレンジオキシ基の例には、メチレンジオキシ及びエチレンジオキシが含まれる。

【0025】

「アルキルスルフィニル」は、アルキル-SO-基を意味し、アルキル基は、先に記載された通りである。好ましいアルキルスルフィニル基は、アルキル基がC₁₋₄アルキルであるものである。

【0026】

「アルキルスルホニル」は、アルキル-SO₂-基を意味し、アルキル基は、先に記載された通りである。好ましいアルキルスルホニル基は、アルキル基がC₁₋₄アルキルであるものである。

【0027】

「アルキルスルホニルカルバモイル」は、アルキル-SO₂-NH-C(=O)-基を意味し、アルキル基は先に記載された通りである。好ましいアルキルスルホニルカルバモイル基は、アルキル基がC₁₋₄アルキルであるものである。

【0028】

「アルキルチオ」は、アルキル-S-基を意味し、アルキル基は、先に記載された通りである。アルキルチオ基の例には、メチルチオ、エチルチオ、イソプロピルチオ及びヘプチルチオが含まれる。

【0029】

「アルキニル」は、炭素-炭素三重結合を含む脂肪族炭化水素基を意味し、これは直鎖又は分枝であることができ、鎖中に約2～約15個の炭素原子を有する。好ましいアルキニル基は、鎖中に2～約12個の炭素原子、より好ましくは鎖中に約2～約4個の炭素原子を有する。アルキニル基の例には、エチニル、プロピニル、*n*-ブチニル、*i*-ブチニル、3-メチルブタ-2-イニル及び*n*-ペンチニルが含まれる。

【0030】

「アルキニレン」は、直鎖又は分枝アルキニル基から誘導された脂肪族二価基を意味し、アルキニル基は、本明細書に記載された通りである。アルキニレン基の例には、エチニレン及びプロピニレンが含まれる。

【0031】

10

20

30

40

50

「アミノ酸側鎖」は、 α -アミノ酸中のアミノ基とカルボキシ基との間の炭素上に見られる置換基を意味する。アミノ酸側鎖の「対応する保護された誘導体」の例については、T.W. Greene and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991を参照のこと。

【0032】

「アロイル」は、アリール - CO - 基を意味し、アリール基は、本明細書に記載された通りである。アロイル基の例には、ベンゾイル及び1 - 及び2 - ナフトイルが含まれる。

【0033】

「アロイルアミノ」は、アロイル - NH - 基であり、アロイルは、先に定義された通りである。

【0034】

基又は基の一部としての「アリール」は、(i) 約6 ~ 約14個の炭素原子の場合により置換された単環式又は多環式芳香族炭素環式部分、例えばフェニル又はナフチル；又は(ii) アリール及びシクロアルキル又はシクロアルケニル基が、一緒になって縮合して環状構造を形成する、場合により置換された、部分的に飽和の多環式芳香族炭素環式部分、例えばテトラヒドロナフチル、インデニル又はインダニル環を示す。アリール基は、同じか又は異なることができる1個以上のアリール基の置換基で置換されていてもよく、その際、「アリール基の置換基」には、例えばアシル、アシルアミノ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキレンジオキシ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルチオ、アロイル、アロイルアミノ、アリール、アリールアルキルオキシ、アリールアルキルオキシカルボニル、アリールアルキルチオ、アリールオキシ、アリールオキシカルボニル、アリールスルフィニル、アリールスルホニル、アリールチオ、カルボキシ、シアノ、ハロ、ヘテロアロイル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルオキシ、ヘテロアロイルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヒドロキシ、ニトロ、トリフルオロメチル、 $Y^1 Y^2 N$ - 、 $Y^1 Y^2 NCO$ - 、 $Y^1 Y^2 NSO_2$ - 、 $Y^1 Y^2 N - C_{2-6}$ アルキレン - Z^2 - (ここで、 Z^2 はO、 NR^8 又は $S(O)_n$ である)、アルキル $C(=O) - Y^1 N$ - アルキル $SO_2 - Y^1 N$ - 、又は場合によりアリール、ヘテロアリール、ヒドロキシもしくは $Y^1 Y^2 N$ - で置換されたアルキルが含まれる。

【0035】

「アリールアルケニル」は、アリール - アルケニル - 基を意味し、アリール及びアルケニルは先に記載された通りである。好ましいアリールアルケニルは、低級アルケニル部分を含む。典型的なアリールアルケニル基には、スチリル及びフェニルアリルが含まれる。

【0036】

「アリールアルキル」は、アリール - アルキル - 基を意味し、アリール及びアルキル部分は、先に記載された通りである。好ましいアリールアルキル基は、 C_{1-4} アルキル部分を含む。アリールアルキル基の例には、ベンジル、2 - フェネチル及びナフチレンメチルが含まれる。

【0037】

「アリールアルキルオキシ」は、アリールアルキル - O - 基を意味し、アリールアルキル基は、先に記載された通りである。アリールアルキルオキシ基の例には、ベンジルオキシ及び1 - 又は2 - ナフトレンメトキシが含まれる。

【0038】

「アリールアルキルオキシカルボニル」は、アリールアルキル - O - CO - 基を意味し、アリールアルキル基は、先に記載された通りである。アリールアルキルオキシカルボニル基の例は、ベンジルオキシカルボニルである。

【0039】

「アリールアルキルチオ」は、アリールアルキル - S - 基を意味し、アリールアルキル基は、先に記載された通りである。アリールアルキルチオ基の例は、ベンジルチオである。

【0040】

「アリールアルキニル」は、アリール - アルキニル - 基を意味し、アリール及びアルキニルは、先に記載された通りである。アリールアルキニル基の例には、フェニルエチニル及び3 - フェニルブタ - 2 - イニルが含まれる。

【0041】

「アリールジイル」は、アリール基から誘導された場合により置換された二価基を意味する。アリーレン基の例には、場合により置換されたフェニレン、ナフチレン及びインダニレンが含まれる。 Ar^2 がアリーレンである時、これは、特に場合により置換されたフェニレンを表すことができる。適切な置換基には、上記定義された1個以上の「アリール基の置換基」、特にハロゲン、メチル又はメトキシが含まれる。

【0042】

「アリールオキシ」は、アリール - O - 基を意味し、アリール基は、先に記載された通りである。アリールオキシ基の例には、場合により置換されたフェノキシ及びナフトキシが含まれる。

【0043】

「アリールオキシカルボニル」は、アリール - O - C(=O) - 基を意味し、アリール基は、先に記載された通りである。アリールオキシカルボニル基の例には、フェノキシカルボニル及びナフトキシカルボニルが含まれる。

【0044】

「アリールスルフィニル」は、アリール - SO - 基を意味し、アリール基は、先に記載された通りである。

【0045】

「アリールスルホニル」は、アリール - SO₂ - 基を意味し、アリール基は、先に記載された通りである。

【0046】

「アリールスルホニルカルバモイル」は、アリール - SO₂ - NH - C(=O) - 基を意味し、アリール基は先に記載された通りである。

【0047】

「アリールチオ」は、アリール - S - 基を意味し、アリール基は先に記載された通りである。アリールチオ基の例には、フェニルチオ及びナフチルチオが含まれる。

【0048】

「アザヘテロアリール」は、環構成員の一つが窒素であり、そして他の環員が炭素、酸素、イオウ又は窒素から選ばれる、約5～約10個の環構成員の芳香族炭素環式部分を意味する。アザヘテロアリール基の例には、ピリジル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、イミダゾリル及びベンゾイミダゾリルが含まれる。

【0049】

「アザヘテロアリールジイル」は、アザヘテロアリール基から誘導された、場合により置換された二価基を意味する。

【0050】

「環状アミン」は、環炭素原子の一つが、窒素によって置換され、そして(i) 場合によりO、S又はNY⁶ (ここで、Y⁶は、水素、アルキル、アリールアルキル及びアリールである) から選ばれるさらなるヘテロ原子を含むことができ、そして(ii) さらなるアリール又はヘテロアリール環と縮合して二環式環系を形成することができる; 3～8員の単環式シクロアルキル環系を意味する。環状アミンの例には、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、インドリン及びピリンドリンが含まれる。

【0051】

「シクロアルケニル」は、少なくとも一つの炭素 - 炭素二重結合を含み、約3～約10個の炭素原子を有する非芳香族単環式又は多環式環系を意味する。単環式シクロアルケニル環の例には、シクロペンテニル、シクロヘキセニル又はシクロヘプテニルが含まれる。

【0052】

「シクロアルケニルアルキル」は、シクロアルケニル - アルキル - 基を意味し、シクロ

10

20

30

40

50

アルケニル及びアルキル部分は、先に記載された通りである。シクロアルケニルアルキル基の例には、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル又はシクロヘプテニルメチルが含まれる。

【 0 0 5 3 】

「シクロアルケニレン」は、環の 2 つの異なる炭素原子からそれぞれ水素原子を除去することによって、約 3 ～ 約 1 0 個の炭素原子の不飽和単環式炭化水素から誘導された二価基を意味する。シクロアルケニレン基の例は、シクロペンテニレン及びシクロヘキセニレンが含まれる。

【 0 0 5 4 】

「シクロアルキル」は、場合によりオキソによって置換された約 3 ～ 約 1 0 個の炭素原子の飽和単環式又は二環式環系を意味する。単環式シクロアルキル環の例には、 C_{3-8} シクロアルキル環、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが含まれる。

【 0 0 5 5 】

「シクロアルキルアルケニル」は、シクロアルキル - アルケニル - 基を意味し、シクロアルキル及びアルケニル部分は、先に記載された通りである。単環式シクロアルキルアルケニル基の例には、シクロペンチルビニレン及びシクロヘキシルビニレンが含まれる。

【 0 0 5 6 】

「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル - アルキル - 基を意味し、シクロアルキル及びアルキル部分は、先に定義された通りである。単環式シクロアルキルアルキル基の例には、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル及びシクロヘプチルメチルが含まれる。

【 0 0 5 7 】

「シクロアルキルアルキニル」は、シクロアルキル - アルキニル - 基を意味し、シクロアルキル及びアルキニル部分は、先に記載された通りである。単環式シクロアルキルアルキニル基の例には、シクロプロピルエチニル、シクロペンチルエチニル及びシクロヘキシルエチニルが含まれる。

【 0 0 5 8 】

「シクロアルキレン」は、環の 2 つの異なる炭素原子からそれぞれ水素原子を除去することによって、約 3 ～ 約 1 0 個の炭素原子の飽和単環式炭化水素から誘導された二価基を意味する。シクロアルケニレン基の例には、シクロペンチレン及びシクロヘキシレンが含まれる。

【 0 0 5 9 】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。フルオロ又はクロロが、好ましい。

【 0 0 6 0 】

「ヘテロアロイル」は、ヘテロアリール - $C(=O)$ - 基を意味し、ヘテロアリール基は、本明細書に記載された通りである。基の例には、ピリジルカルボニルが含まれる。

【 0 0 6 1 】

「ヘテロアロイルアミノ」は、ヘテロアロイル - NH - 基を意味し、ヘテロアリール部分は、先に定義された通りである。

【 0 0 6 2 】

基又は基の一部としての「ヘテロアリール」は、(i) 環構成員の 1 個又は 2 個以上が、炭素以外の元素、例えば窒素、酸素又は硫黄である、約 5 ～ 約 1 0 個の環構成員の、場合により置換された芳香族単環式又は多環式有機部分（このような基の例には、場合により上記定義された 1 個以上のアリール基の置換基によって置換されたベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、フリル、イミダゾリル、インドリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル及びトリアゾリル基が含まれる）；(ii)

10

20

30

40

50

ヘテロアリーール及びシクロアルキル又はシクロアルケニル基と一緒に縮合して環状構造を形成する場合により置換された部分的に飽和の多環式ヘテロ炭素環式部分（このような基の例にはピリダニル基が含まれる）；を示す。任意の置換基には、上記定義された 1 個以上の「アリーール基の置換基」が含まれる。

【0063】

「ヘテロアリーールアルケニル」は、ヘテロアリーール - アルケニル - 基を意味し、ヘテロアリーール及びアルケニル部分は、先に記載された通りである。好ましいヘテロアリーールアルケニル基には、低級アルケニル部分が含まれる。ヘテロアリーールアルケニル基の例には、ピリジルエチニル及びピリジルアリルが含まれる。

【0064】

「ヘテロアリーールアルキル」は、ヘテロアリーール - アルキル基を意味し、ヘテロアリーール及びアルキル部分は、先に記載された通りである。好ましいヘテロアリーールアルキル基には、 C_{1-4} アルキル部分が含まれる。ヘテロアリーールアルキル基の例には、ピリジルメチルが含まれる。

【0065】

「ヘテロアリーールアルキルオキシ」は、ヘテロアリーールアルキル - O - 基を意味し、ヘテロアリーールアルキル基は、先に記載された通りである。ヘテロアリーールオキシ基の例には、場合により置換されたピリジルメトキシが含まれる。

【0066】

「ヘテロアリーールアルキニル」は、ヘテロアリーール - アルキニル基を意味し、ヘテロアリーール及びアルキニル部分は、先に記載された通りである。ヘテロアリーールアルケニル基の例には、ピリジルエチニル及び 3 - ピリジルブタ - 2 - イニルが含まれる。

【0067】

「ヘテロアリーールジイル」は、1 個又は 2 個以上の環員が炭素以外の元素、例えば窒素、酸素又は硫黄であり、場合により上記定義された「アリーール基の置換基」によって置換された、約 5 ~ 約 10 個の環構成員の芳香族単環式又は多環式有機部分から誘導された二価基を意味する。 Ar^2 が、場合により置換されたヘテロアリーールジイル基である時、これは、特に場合により置換された「アザヘテロアリーールジイル」基を表すことができる。

【0068】

「ヘテロアリーールオキシ」は、ヘテロアリーール - O - 基を意味し、ヘテロアリーール基は、先に記載された通りである。ヘテロアリーールオキシ基の例には、場合により置換されたピリジルオキシが含まれる。

【0069】

「ヘテロアリーールスルホニルカルバモイル」は、ヘテロアリーール - SO_2 - NH - C(=O) - 基を意味し、ヘテロアリーール基は、先に記載された通りである。

【0070】

「ヘテロシクロアルキル」は、(i) O、S 又は NY^6 から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を含み、そして場合によりオキソによって置換されることができる約 3 ~ 7 個の環構成員のシクロアルキル基；(ii) アリーール（又はヘテロアリーール環）及びヘテロシクロアルキル基が一緒になって縮合して環状構造を形成する場合により置換された部分的に飽和の多環式ヘテロ炭素環式部分（このような基の例には、クロマニル、ジヒドロベンゾフラニル、インドリニル及びピリンドリニル基が含まれる）；を意味する。

【0071】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」は、ヘテロシクロアルキル - アルキル - 基を意味し、ヘテロシクロアルキル及びアルキル部分は、先に記載された通りである。

【0072】

「ヘテロシクロアルキレン」は、約 5 ~ 約 7 個の原子の飽和単環式炭化水素から誘導された二価基を意味し、これは、O、S 又は NY^6 から選ばれる 1 個以上のヘテロ原子を含み、そして場合により、環の 2 つの異なる炭素原子からそれぞれ水素原子を除去することによって、又は NY^6 が NH である時、環の一つの炭素原子から水素原子を、そして NH

10

20

30

40

50

から水素原子をを除去することによって、又は環が2つの NY^6 ヘテロ原子を含み、 NY^6 が NH ある時、両方の窒素原子から水素原子を除去することによって、オキソにより置換されている。 L^1 が、ヘテロシクロアルキレン基である時、これは、特にピロリジンから誘導された二価基、特に3,4-ピロリジンジイルを表すことができる。

【0073】

「プロドラッグ」は、代謝手段（例えば、加水分解）によって、生体内で式(I)の化合物（そのN-オキシドを含む）に変換できる化合物を意味する。例えばヒドロキシ基を含む式(I)の化合物のエステルは、生体内の加水分解によって親分子に変換することができる。別法として、カルボキシ基を含む式(I)の化合物のエステルは、生体内の加水分解によって親分子に変換することができる。

10

【0074】

ヒドロキシ基を含む式(I)の化合物の適切なエステルは、例えば酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス- -ヒドロキシナフトエート、ゲンチシン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル及びキナ塩酸エステルである。

【0075】

カルボキシ基を含む式(I)の化合物の適切なエステルは、例えばF. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 第379頁に記載されたものである。

20

【0076】

部分-L¹-Y内にカルボキシ基及びヒドロキシ基の両方を含む式(I)の化合物の適切なエステルには、前記カルボキシ基とヒドロキシ基との間の水の損失によって形成されたラクトンが含まれる。ラクトンの例には、カプロラクトン及びブチロラクトンが含まれる。

【0077】

ヒドロキシ基を含む式(I)の化合物のエステルの特に有用な種類は、Bundgaard 等, J. Med. Chem., 1989, 32, 第2503-2507頁によって記載されたものから選ばれた酸性部分から形成することができ、そして置換された(アミノメチル)ベンゾエート、例えばジアルキルアミノ-安息香酸メチル（ここで、2つのアルキル基が一緒になって結合することができ、及び/又は酸素原子によってもしくは場合により置換された窒素原子、例えばアルキル化された窒素原子によって中断されていてもよい）、より具体的には(モルホリノ-メチル)ベンゾエート、例えば3-又は4-(モルホリノメチル)-ベンゾエート及び、例えば(4-アルキルピペラジン-1-イル)ベンゾエート3-又は4-(4-アルキルピペラジン-1-イル)ベンゾエートが含まれる。

30

【0078】

本発明の化合物が、カルボキシ基又は十分な酸生物同配体を含む場合、塩基付加塩を形成することができ、これは、単に使用するためのより都合のよい形態であって、そして実際には、塩形態の使用は、本質的に遊離酸形態の使用に等しい。塩基付加塩を製造するために使用することができる塩基は、好ましくは、遊離酸と合わせたときに医薬上許容しうる塩、すなわち遊離塩基に固有の有益な阻害作用がカチオンに起因する副作用によって損なわれず、カチオンが塩の医薬用量において患者に対して非毒性である塩を生じるものが含まれる。アルカリ及びアルカリ土類金属塩から誘導されたものを含めた本発明の範囲内の医薬上許容しうる塩には、以下の塩基：水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化リチウム、水酸化マグネシウム、水酸化亜鉛、アンモニア、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、リシン、アルギニン、オルニチン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、テトラメチルアンモニウムヒド

40

50

ロキシド等から誘導されたものが含まれる。

【0079】

本発明のいくつかの化合物は、塩基性であり、このような化合物は、遊離塩基の形態又はその医薬上許容しうる酸性付加塩の形態で有用である。

【0080】

酸付加塩は、使用のためにより都合のよい形態であり、実際には、塩形態での使用は、本質的に遊離塩基形態での使用に等しい。酸付加塩を製造するために使用することができる酸には、好ましくは、遊離塩基と合わせた時に、医薬上許容しうる塩、すなわち、遊離塩基に固有の有益な阻害作用がアニオンに起因する副作用によって損なわれず、アニオンが塩の医薬用量で患者に対して非毒性である塩を生じるものが含まれる。前記塩基性の化合物の医薬上許容しうる塩は好ましいが、特定の塩が、それ自体で中間生成物としてのみ望まれる場合、例えば塩が精製及び確認のためにだけ形成される場合、又はイオン交換方法によって医薬上許容しうる塩を製造する際、中間体として使用される場合でも、全ての酸性付加塩は遊離塩基形態の供給源として有用である。本発明の範囲内の医薬上許容しうる塩には、無機酸及び有機酸から誘導されたものが含まれ、そしてヒドロハライド、例えば塩酸塩及び臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルファミン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、メチレン - ビス - b - ヒドロキシナフトエート、ゲンチシン酸塩、イセチオン酸塩、ジ - p - トルオイル酒石酸塩、メタン - スルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩及びキナ塩酸塩が含まれる。

【0081】

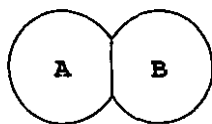
本発明の化合物の塩は、活性化合物としてそれ自体有用なだけでなく、例えば塩及び親化合物、副生成物及び/又は出発物質の間の溶解度の差を利用することによって、当業者によく知られている技術によって化合物の精製の目的に有用である。

【0082】

上記式(I)に関して、以下は、特定の好ましい群である：

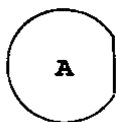
R^1 は、特に基 $R^3 - NH - Ar^1 - L^2$ - を表すことができ、その際： L^2 は、直鎖又は分枝 C_{1-6} アルキレン鎖、とりわけ直鎖 C_{1-4} アルキレン鎖、例えばメチレン又はエチレン、好ましくはメチレンであり； Ar^1 は、8 ~ 10員ビシクロ系

【化2】



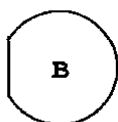
であり、ここで(i)環

【化3】



は、5又は6員の場合により置換された複素環、好ましくは5員ヘテロアリール環であり、(ii)環

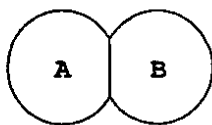
【化4】



は、5又は6員の場合により置換された複素環又は場合により置換されたベンゼン環、好ましくはベンゼン環であり、(iii)それぞれの環は、場合により上記定義された1個以上

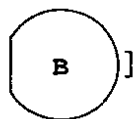
の「アリール基の置換基」によって置換され、(iv) 2つの環は、炭素 - 炭素結合又は炭素 - 窒素結合によって共に結合されており、そして

【化5】



は、好ましくは場合により置換されたベンゾオキサゾリル又は場合により置換されたベンゾイミダゾリルであり、それぞれ [とりわけ、

【化6】



は、場合により上記定義された1個以上の「アリール基の置換基」[特定のアリール基の置換基の例には、 C_{1-4} アルキル（例えばメチル）、 C_{1-4} アルコキシ（例えばメトキシ）、アミノ、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、ニトロ又はトリフルオロメチルが含まれる] によって置換されており；そして R^3 は、場合により置換されたアリール、例えば2 - 置換されたフェニル、[特定のアリール基置換基の例には、 C_{1-4} アルキル（例えばメチル）、 C_{1-4} アルコキシ（例えばメトキシ）、ハロ（例えばフルオロ又はクロロ）及び $Y^1 Y^2 N$ （例えばジメチルアミノ）が含まれる] であり、そして好ましくは2 - メチルフェニルである。

【0083】

また、 R^1 は、特に基 $R^3 - NH - C(=O) - NH - Ar^2 - L^2$ - を表すことができ、その際、 L^2 は、直鎖又は分枝 C_{1-6} アルキレン鎖、とりわけ直鎖 C_{1-4} アルキレン鎖、例えばメチレン又はエチレン、好ましくはメチレンであり； Ar^2 は、場合により置換されたフェニレン、例えば場合により置換されたm - 又はp - フェニレン、好ましくは場合により置換されたp - フェニレン、より好ましくは、3 - 置換されたp - フェニレンであり、その際、置換基は、 $R^3 - NH - C(=O) - NH -$ 基に対してオルトであり（好ましい任意の置換基には、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル及び C_{1-4} アルキルスルホニル、特にクロロ、メチル、エチル、メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル及びメチルスルホニルが含まれる）、又は Ar^2 は、場合により置換されたヘテロアリールジイル、例えば場合により置換されたアザヘテロアリールジイル（例えば、場合により置換されたピリジンジイル、好ましくはp - ピリジンジイル）であり、その際、任意の置換基には、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} アルコキシ、特にメチル及びメトキシ、より好ましくはピリジン - 2, 5 - ジイルが含まれ、そして $R^3 - NH - C(=O) - NH -$ 基は、ピリジン窒素原子に隣接しており、これは4 - 又は6 - 位においてメチル又はメトキシ基で置換されており；そして R^3 は、場合により置換されたアリール基（例えば、場合により置換されたフェニル）又は場合により置換されたヘテロアリール（例えば、場合により置換されたピリジル）であり、そして好ましくは2 - 又は3 - メチル（又はメトキシ）フェニル、より好ましくは2 - メチルフェニル又は3 - メチル - 2 - ピリジルである。

【0084】

R^2 は、特に水素を表すことができる。

【0085】

L^1 は、特に場合により置換されたアルキレン結合、特に場合により置換されたエチレン又はプロピレン、好ましくは場合により置換されたエチレンを表すことができる。

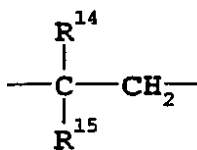
【0086】

好ましい任意の置換基には、 C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-N(R^6) - C(=O) - R^4$ 、 $-N(R^6) - C(=O) - OR^4$ 、 $-N(R^6) - SO_2 - R^4$ 、 $-NY^3Y^4$ 及び

- [C(=O) - N(R⁷) - C(R⁸)(R⁹)]_p - C(=O) - NY³Y⁴、又は酸性官能基、- C(=O) - NY³Y⁴もしくは - NY³Y⁴によって置換されたアルキルが含まれる。一つの好ましい実施態様において、L¹は、基

【0087】

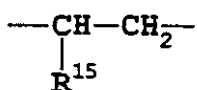
【化7】



10

[式中、R¹⁴は、水素又はC₁₋₄アルキル（例えばメチル）であり、そしてR¹⁵は、水素又はC₁₋₄アルキルを表すか、又はR¹⁴は水素であり、そしてR¹⁵は、アリール、ヘテロアリール、- N(R⁶) - C(=O) - R⁴、- N(R⁶) - C(=O) - OR⁴、- N(R⁶) - SO₂ - R⁴、- NY³Y⁴又は - [C(=O) - N(R⁷) - C(R⁸)(R⁹)]_p - C(=O) - NY³Y⁴、又は酸性官能基、- C(=O) - NY³Y⁴もしくは - NY³Y⁴によって置換されたアルキルを表す]であり、そしてより好ましくは、基

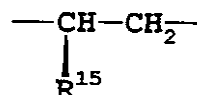
【化8】



20

特に

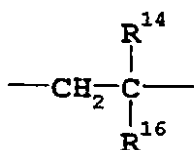
【化9】



[式中、R¹⁵は水素、C₁₋₄アルキル、アリール、ヘテロアリール、- N(R⁶) - C(=O) - R⁴、- N(R⁶) - C(=O) - OR⁴、- N(R⁶) - SO₂ - R⁴もしくは - NY³Y⁴、又はカルボキシ、- OH、- OR¹³もしくは - C(=O) - NY³Y⁴によって置換されたアルキルを表す]である。別の好ましい実施態様において、L¹は、基

【化10】

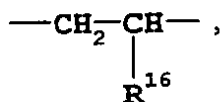
30



[式中、R¹⁴は、水素又はC₁₋₄アルキル（例えばメチル）であり、そしてR¹⁶は、C₁₋₄アルキルであるか、又はR¹⁴は水素であり、そしてR¹⁶は、アリール、ヘテロアリール、- N(R⁶) - C(=O) - R⁴、- N(R⁶) - C(=O) - OR⁴、- N(R⁶) - SO₂ - R⁴、- NY³Y⁴もしくは - [C(=O) - N(R⁷) - C(R⁸)(R⁹)]_p - C(=O) - NY³Y⁴、又は酸性官能基、- C(=O) - NY³Y⁴もしくは - NY³Y⁴によって置換されたアルキルを表す]であり、そしてより好ましくは、基

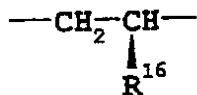
40

【化11】



特に

【化 1 2】



[式中、 R^{16} は、 $-\text{N}(\text{R}^6) - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^4$ 又は $-\text{N}(\text{R}^6) - \text{SO}_2 - \text{R}^4$ を表す] である。

【 0 0 8 8 】

Y は、特にカルボキシを表すことができる。

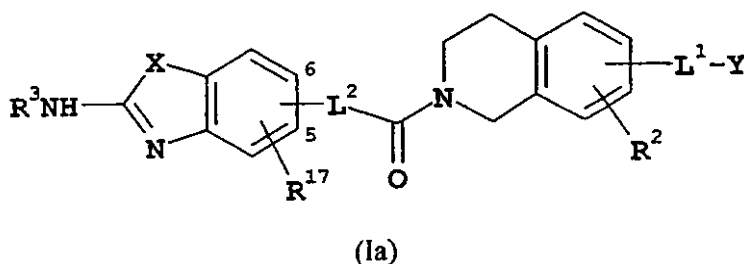
【 0 0 8 9 】

本発明は、本明細書に引用された特定の及び好ましい群の全ての適当な組合せを包含することは理解すべきである。 10

【 0 0 9 0 】

本発明化合物の特定のグループは、式 (I a) :

【化 1 3】



20

[式中、 R^2 、 R^3 、 L^1 、 L^2 及びYは、上記定義された通りであり、Xは、O又は NR^{18} (式中、 R^{18} は水素又は C_{1-4} アルキルである) であり、そして R^{17} は、水素又はアリール基の置換基である] の化合物、及びその対応するN - オキシド及びプロドラッグ ; 並びにこのような化合物の医薬上許容しうる塩及び溶媒和物 (例えば水和物) 及びそれらのN - オキシド及びプロドラッグである。

【 0 0 9 1 】

R^3 が場合により置換されたアリール、特に2 - 置換されたフェニルを表す式 (I a) の化合物は、好ましい。好ましい任意の置換基には、 C_{1-4} アルキル (例えばメチル)、 C_{1-4} アルコキシ (例えばメトキシ)、ハロ (例えばフルオロ又はクロロ) 及び $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}$ - (例えばジメチルアミノ) が含まれる。 R^3 は、特にオルト - トリルを表す。 30

【 0 0 9 2 】

R^{17} が水素、ハロ (例えばクロロ)、 C_{1-4} アルキル (例えばメチル又はエチル) 又は C_{1-4} アルコキシ (例えばメトキシ) を表す式 (I a) の化合物は、好ましい。

【 0 0 9 3 】

L^2 が直鎖又は分枝 C_{1-6} アルキレン鎖、特に直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキレン鎖、とりわけメチレンを表す式 (I a) の化合物は、好ましい。

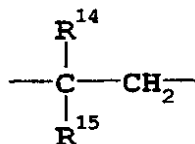
【 0 0 9 4 】

R^2 が水素を表す式 (I a) の化合物は、好ましい。 40

【 0 0 9 5 】

L^1 が、場合により置換されたアルキレン結合、特に、場合により置換されたエチレン又は場合により置換されたプロピレン、特に、場合により C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{C}(=\text{O}) - \text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{SO}_2 - \text{R}^8$ 、 $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ もしくは $-\text{[C}(=\text{O}) - \text{N}(\text{R}^9) - \text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^{10})]_p - \text{C}(=\text{O})\text{N} - \text{Y}^1\text{Y}^2$ 、又は酸性官能基、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{NY}^1\text{Y}^2$ もしくは $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ によって置換されたアルキルで置換されたエチレンを表す、式 (I a) の化合物は好ましい。一つの好ましい実施態様において L^1 は、基

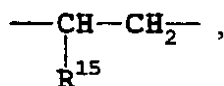
【化 1 4】



[式中、 R^{14} は、水素又は C_{1-4} アルキル（例えばメチル）であり、そして R^{15} は水素又は C_{1-4} アルキルを表す、又は R^{14} は水素であり、そして R^{15} は、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{SO}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ もしくは $-\text{[C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^{10})]_p-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ 、又は酸性官能基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ もしくは $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ によって置換されたアルキルを表す] であり、そしてより好ましくは、基

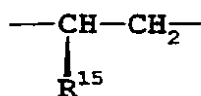
10

【化 1 5】



特に

【化 1 6】

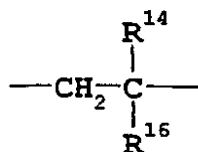


20

[式中、 R^{15} は水素、 C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{SO}_2-\text{R}^8$ もしくは $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ 又はカルボキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ もしくは $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ によって置換されたアルキルを表す] である。別の好ましい実施態様において、 L^1 は、基

【0096】

【化 1 7】

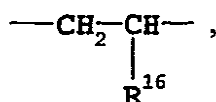


30

[式中、 R^{14} は、水素又は C_{1-4} アルキル（例えばメチル）であり、そして R^{16} は、 C_{1-4} アルキルを表す、又は R^{14} は水素であり、そして R^{16} は、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{SO}_2-\text{R}^8$ 、 $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ もしくは $-\text{[C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^{10})]_p-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ 、又は酸性官能基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ もしくは $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ によって置換されたアルキルを表す] であり、そしてより好ましくは、基、

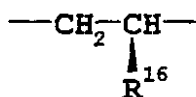
【化 1 8】

40



特に

【化 1 9】



[式中、 R^{16} は、 $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^4$ 又は $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^4$ を表す] である

50

。

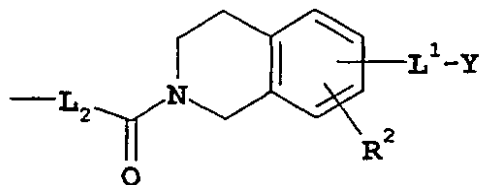
【 0 0 9 7 】

Y がカルボキシを表す式 (I a) の化合物は、好ましい。

【 0 0 9 8 】

基

【 化 2 0 】



10

は、好ましくは環の 6 位、又は X が NR^{18} であり、 R^{18} が C_{1-4} アルキルである時は、環の 5 もしくは 6 位に付くことができる。

【 0 0 9 9 】

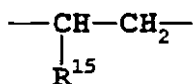
基 - $\text{L}^1 - \text{Y}$ は、好ましくはテトラヒドロイソキノリン環の 6 又は 7 位に付くことができる。

【 0 1 0 0 】

本発明の化合物の好ましいグループは、 R^2 が、水素であり； R^3 は、場合により置換されたアリール（特にオルト - トリル）であり； R^{17} は、水素、クロロ、メチル、エチル又はメトキシであり； L^1 は、

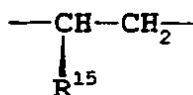
20

【 化 2 1 】



基、特に

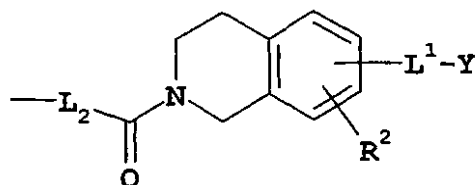
【 化 2 2 】



30

基（式中、 R^{15} は、水素、 C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{C}(=\text{O}) - \text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{SO}_2 - \text{R}^8$ もしくは $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ 、又はカルボキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{Z}^1\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{NY}^1\text{Y}^2$ もしくは $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ によって置換されたアルキルを表す）であり； L^2 は、直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキレン鎖（特にメチレン）であり；X は、O であり；Y は、カルボキシであり；基

【 化 2 3 】



40

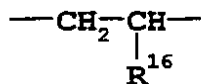
は、環の 6 位に付き；そして基 - $\text{L}^1 - \text{Y}$ は、テトラヒドロイソキノリン環の 6 又は 7 位に付いている式 (I a) の化合物；及びその対応する N - オキシド及びプロドラッグ；並びにこのような化合物の医薬上許容しうる塩及び溶媒和物（例えば水和物）及びそれらの N - オキシド及びプロドラッグである。

【 0 1 0 1 】

本発明化合物の別の好ましいグループは、 R^2 が、水素であり； R^3 は、場合により置換されたアリール（特にオルト - トリル）であり； R^{17} は、水素、クロロ、メチル、エチル又はメトキシであり； L^1 は、基、

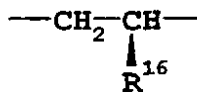
50

【化 2 4】



特に

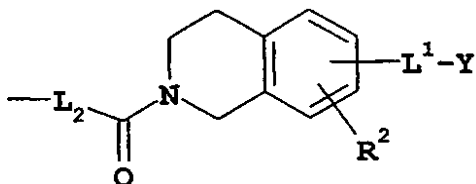
【化 2 5】



[式中、 R^{16} は、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^8$ 又は $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{SO}_2 - \text{R}^8$ を表す] であり
 ; L^2 は、直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキレン鎖、特にメチレンであり ; X は、 O であり ; Y は、カルボキシであり ; 基

10

【化 2 6】



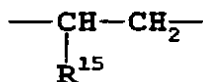
は、環の 6 位に付いており ; そして基 $-\text{L}^1 - \text{Y}$ は、テトラヒドロイソキノリン環の 6 又は 7 位に付いている式 (I a) の化合物 ; 及びその対応する N - オキシド及びプロドラッグ ; 並びにこのような化合物の医薬上許容しうる塩及び溶媒和物 (例えば水和物) 及びそれらの N - オキシド及びプロドラッグである。

20

【 0 1 0 2】

本発明化合物の別の好ましいグループは、 R^2 が、水素であり ; R^3 は、場合により置換されたアリール (特にオルト - トリル) であり ; R^{17} は、水素、クロロ、メチル、エチル又はメトキシであり ; L^1 は、

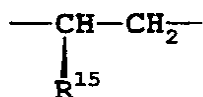
【化 2 7】



30

基、特に

【化 2 8】

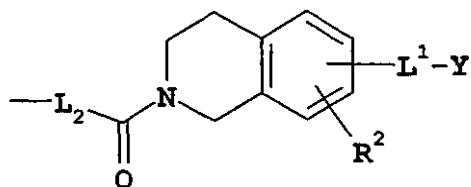


基 (式中、 R^{15} は、水素、 C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{C}(=\text{O}) - \text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{SO}_2 - \text{R}^8$ もしくは $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ 、又はカルボキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{NY}^1\text{Y}^2$ もしくは $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ によっ

40

て置換されたアルキルを表し ; L^4 は、直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキレン鎖 (特にメチレン) であり ; X は、 NR^{18} (特に NH) であり ; Y は、カルボキシであり ; 基

【化 2 9】



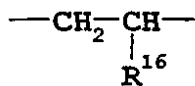
50

は、環の 5 又は 6 位に付いており；そして基 - L^1 - Y は、テトラヒドロイソキノリン環の 6 又は 7 位に付いている式 (I a) の化合物；及びその対応する N - オキシド及びプロドラッグ；並びにこのような化合物の医薬上許容しうる塩及び溶媒和物（例えば水和物）及びそれらの N - オキシド及びプロドラッグである。

【0103】

本発明の化合物の別の好ましいグループは、 R^2 が、水素であり； R^3 は、場合により置換されたアリール（特にオルト - トリル）であり； R^{17} は、水素、クロロ、メチル、エチル又はメトキシであり； L^1 は、

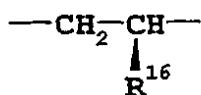
【化30】



10

基、特に

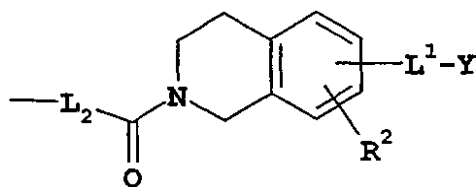
【化31】



基 [式中、 R^{16} は、 $-N(R^7)-C(=O)-R^8$ 又は $-N(R^7)-SO_2-R^8$ を表す] であり； L^2 は、直鎖又は分枝 C_{1-4} アルキレン鎖（特にメチレン）であり；X は、 NR^{18} （特に NH）であり；Y は、カルボキシであり；基

20

【化32】



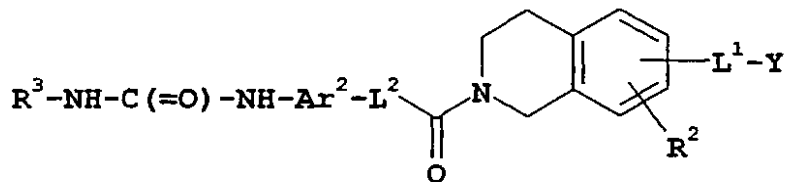
は、環の 5 又は 6 位に付いており；そして基 - L^1 - Y は、テトラヒドロイソキノリン環の 6 又は 7 位に付いている式 (I a) の化合物；及びその対応する N - オキシド及びプロドラッグ；並びにこのような化合物の医薬上許容しうる塩及び溶媒和物（例えば水和物）及びそれらの N - オキシド及びプロドラッグである。

30

【0104】

本発明の化合物の別の特定グループは、 R^2 、 R^3 、 Ar^2 、 L^1 、 L^2 及び Y が、上記定義された通りである式 (I b)

【化33】



40

(Ib)

の化合物；及びその対応する N - オキシド及びプロドラッグ；並びにこのような化合物の医薬上許容しうる塩及び溶媒和物（例えば水和物）及びそれらの N - オキシド及びプロドラッグである。

【0105】

R^3 が、場合により置換されたアリール基、特に場合により置換されたフェニル基、例えば 2 - 置換されたフェニル、特に 2 - メチルフェニルを表す式 (I b) の化合物が好ましい。

50

【0106】

また、 R^3 が、場合により置換されたヘテロアリール基、特に場合により置換されたピリジル、例えば場合により置換された2 - ピリジル、特に3 - メチル - 2 - ピリジルを表す式 (I b) の化合物が好ましい。

【0107】

Ar^2 が、場合により置換されたフェニレン、特に場合により置換されたm - 又はp - フェニレン、より具体的には場合により置換されたp - フェニレンを表す式 (I b) の化合物が好ましい。 Ar^2 が3 - 置換されたp - フェニレンを表し、その際、置換基が $R^3 - NH - C(O) - NH -$ 基に対してオルトである式 (I b) の化合物は、特に好ましい。好ましい任意の置換基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル及び C_{1-4} アルキルスルホニル、特にクロロ、メチル、エチル、メトキシ、メチルチオ、メチルスルフィニル及びメチルスルホニルが含まれる。

10

【0108】

Ar^2 が、場合により置換されたヘテロアリールジイル、例えば場合により置換されたピリジンジイル、特にp - ピリジンジイル、とりわけピリジン - 2, 5 - ジイルであり、 $R^3 - NH - C(=O) - NH -$ 基がピリジル窒素原子に隣接しており、そして4 - 又は6 - 位において置換されている式 (I b) の化合物も、また好ましい。好ましい任意の置換基には、 C_{1-4} アルキル及び C_{1-4} アルコキシ、特にメチル及びメトキシが含まれる。

【0109】

L^2 が直鎖又は分枝 C_{1-6} アルキレン鎖、とりわけ直鎖 C_{1-4} アルキレン鎖、例えばメチレン又はエチレン、特にメチレンを表す式 (I b) の化合物は、好ましい。

20

【0110】

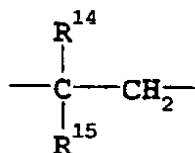
R^2 が水素を表す式 (I b) の化合物は、好ましい。

【0111】

L^1 が、場合により置換されたアルキレン結合、特に場合により置換されたエチレン又は場合により置換されたプロピレン、特に場合により、 C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-N(R^7) - C(=O) - R^8$ 、 $-N(R^7) - C(=O) - OR^8$ 、 $-N(R^7) - SO_2 - R^8$ 、 $-NY^1Y^2$ もしくは $-[C(=O) - N(R^9) - C(R^5)(R^{10})]_p - C(=O) - NY^1Y^2$ 、又は酸性官能基、 $-C(=O) - NY^1Y^2$ もしくは $-NY^1Y^2$ によって置換されたアルキルで置換されたエチレンを表す式 (I b) の化合物が好ましい。一つの好ましい実施態様において、 L^1 は、基

30

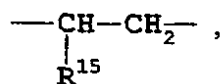
【化34】



[式中、 R^{14} は水素又は C_{1-4} アルキル (例えばメチル) であり、そして R^{15} は、水素又は C_{1-4} アルキルを表す、又は R^{14} が水素であり、そして R^{15} は、アリール、ヘテロアリール、 $-N(R^7) - C(O) - R^8$ 、 $-N(R^7) - C(=O) - OR^8$ 、 $-N(R^7) - SO_2 - R^8$ 、 $-NY^1Y^2$ もしくは $-[C(=O) - N(R^9) - C(R^5)(R^{10})]_p - C(=O) - NY^1Y^2$ 、又は酸性官能基、 $-C(O) - NY^1Y^2$ もしくは $-NY^1Y^2$ によって置換されたアルキルを表す]であり、そしてより好ましくは、基

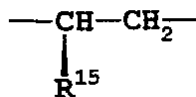
40

【化35】



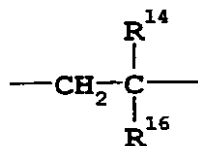
特に

【化 3 6】



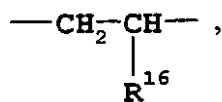
[式中、 R^{15} は、水素、 C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{C}(=\text{O}) - \text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{SO}_2 - \text{R}^8$ もしくは $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ 、又はカルボキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ もしくは $-\text{C}(=\text{O}) - \text{NY}^1\text{Y}^2$ によって置換されたアルキルを表す] である。別の好ましい実施態様において、 L^1 は基

【化 3 7】



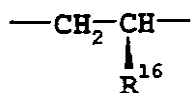
[式中、 R^{14} は水素又は C_{1-4} アルキル（例えばメチル）であり、そして R^{16} は、 C_{1-4} アルキルを表すか、又は R^{14} は、水素であり、そして R^{16} は、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{C}(=\text{O}) - \text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{SO}_2 - \text{R}^8$ 、 $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ もしくは $-\text{[C}(=\text{O}) - \text{N}(\text{R}^9) - \text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^{10})]_p - \text{C}(=\text{O}) - \text{NY}^1\text{Y}^2$ 、又は酸性官能基、 $-\text{C}(=\text{O}) - \text{NY}^1\text{Y}^2$ もしくは $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ によって置換されたアルキルを表す] であり、そしてより好ましくは、基

【化 3 8】



特に

【化 3 9】



[式中、 R^{16} は、 $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{C}(=\text{O}) - \text{R}^8$ 、又は $-\text{N}(\text{R}^7) - \text{SO}_2 - \text{R}^8$ を表す] である。

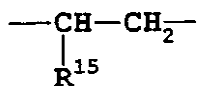
【0 1 1 2】

Y がカルボキシを表す式 (I b) の化合物は、好ましい。

【0 1 1 3】

本発明の化合物の好ましいグループは、 R^2 が、水素であり； R^3 は、2 - 置換されたフェニル[特に 2 - メチル（又はメトキシ）フェニル]であり； Ar^2 は、場合により置換された m - 又は p - フェニレン（特に 3 - クロロ - p - フェニレン、3 - メチル - p - フェニレン、3 - エチル - p - フェニレン、3 - メトキシ - p - フェニレン、3 - メチルチオ - p - フェニレン、3 - メチルスルフィニル - p - フェニレン及び 3 - メチルスルホニル - p - フェニレンである）又は場合により置換された p - ピリジンジイル[特に 4（又は 6） - メチル（又はメトキシ） - p - ピリジン - 2, 5 - ジイル]であり； L^1 は、

【化 4 0】



基、特に基

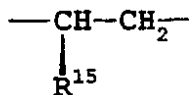
10

20

30

40

【化 4 1】



(式中、 R^{15} は、水素、 C_{1-4} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{SO}_2-\text{R}^8$ もしくは $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ 、又はカルボキシ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ によって置換されたアルキルを表す)であり； L^2 は、直鎖又は分枝 C_{1-6} アルキレン鎖、特にメチレンを表し；そして Y はカルボキシを表す式(I b)の化合物及びその対応するN - オキシド及びプロドラッグ；並びにこのような化合物の医薬上許容しうる塩及び溶媒和物(例えば水和物)及びそれらのN - オキシド及びプロドラッグである。

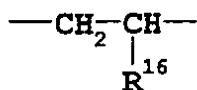
10

【0 1 1 4】

本発明の化合物の別の好ましいグループは、 R^2 が、水素であり； R^3 が、2 - 置換されたフェニル[特に2 - メチル(又はメトキシ)フェニル]であり； Ar^2 は、場合により置換されたm - 又はp - フェニレン(特に3 - クロロ - p - フェニレン、3 - メチル - p - フェニレン、3 - メトキシ - p - フェニレン、3 - メチルチオ - p - フェニレン、3 - メチルスルフィニル - p - フェニレン及び3 - メチルスルホニル - p - フェニレン)又は場合により置換されたp - ピリジンジイル[特に4(又は6) - メチル(又はメトキシ) - p - ピリジン - 2, 5 - ジイルである]であり； L^1 は、

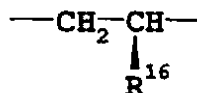
20

【化 4 2】



基、特に

【化 4 3】



[式中、 R^{16} は、 $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^8$ 又は $-\text{N}(\text{R}^7)-\text{SO}_2-\text{R}^8$ を表す]であり； L^2 は、直鎖又は分枝 C_{1-6} アルキレン鎖、特にメチレンを表し；そして Y はカルボキシを表す式(I b)の化合物及びその対応するN - オキシド及びプロドラッグ；並びにこのような化合物の医薬上許容しうる塩及び溶媒和物(例えば水和物)及びそれらのN - オキシド及びプロドラッグである。

30

【0 1 1 5】

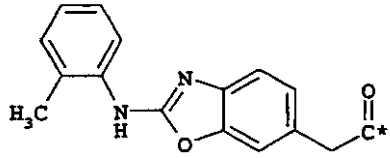
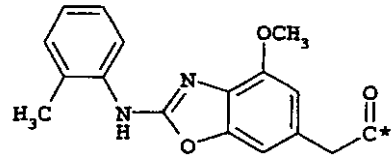
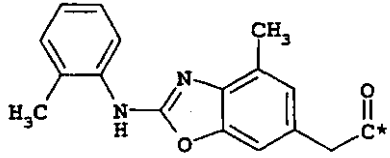
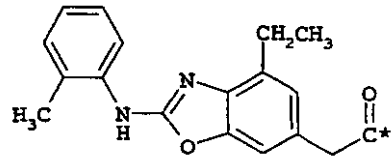
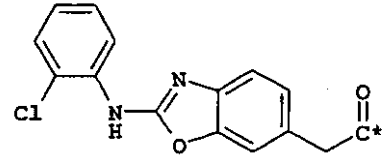
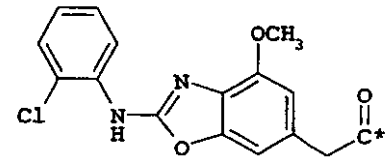
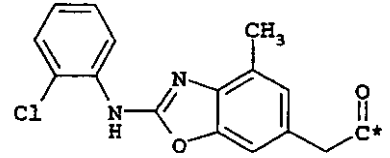
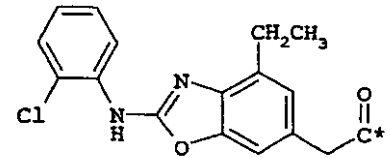
本発明の特定の化合物は、表1に示したフラグメント(A1~A18)の一つのアシル炭素原子(C^*)を、表2に示したテトラヒドロイソキノリンフラグメント(B1~B3)の一つの窒素原子(N^*)に結合させ、そして表2に示したテトラヒドロイソキノリンフラグメントの一つのフェニル環の炭素原子(C^*)(B1~B3)を、表3に示した酸フラグメントの一つの炭素原子(C^*)(C1~C28)に結合させることによって形成される化合物から選ばれる。

40

【0 1 1 6】

【表 1】

表 1

A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	
A7		A8	

10

20

【 0 1 1 7 】

【表 2】

A9		A10	
A11		A12	
A13		A14	
A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	

【 0 1 1 8 】

【表 3】

表 2

B1		B2	
B3			

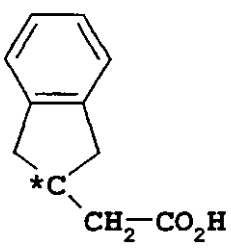
【 0 1 1 9 】

【表 4】

表 3

C1	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ CH_3 \end{array}$	C2	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ CH_2CH_3 \end{array}$
C3	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ CH(CH_3)_2 \end{array}$	C4	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ CH_2CH(CH_3)_2 \end{array}$
C5	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ C(CH_3)_3 \end{array}$	C6	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
C7	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ F \end{array}$	C8	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array}$
C9	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array}$	C10	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array}$
C11	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_4\text{H}_3\text{O} \end{array}$	C12	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_4\text{H}_3\text{O} \end{array}$
C13	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_4\text{H}_3\text{S} \end{array}$	C14	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_4\text{H}_3\text{S} \end{array}$
C15	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_5\text{H}_9\text{N} \end{array}$	C16	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{C}_5\text{H}_9\text{O} \end{array}$
C17	$\begin{array}{c} *CH-CH-CO_2H \\ \\ C \\ \\ H_2 \end{array}$	C18	$\begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_7 \\ \\ *C-CH_2-CO_2H \end{array}$

【表 5】

C19		C20	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ CH_2CO_2H \end{array}$
C21	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ CH_2 \\ \\ C=O \\ \\ N \\ \\ \text{Cyclopentyl} \end{array}$	C22	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ OMe \end{array}$
C23	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ HN \\ \\ C=O \\ \\ \text{Phenyl} \end{array}$	C24	$\begin{array}{c} *CH_2-CH-CO_2H \\ \\ HN \\ \\ C=O \\ \\ \text{2,6-dichlorophenyl} \end{array}$
C25	$\begin{array}{c} *CH_2-CH-CO_2H \\ \\ HN \\ \\ C=O \\ \\ \text{2-chloro-3-methylphenyl} \end{array}$	C26	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ HN \\ \\ C=O \\ \\ \text{Pyridine-2-yl} \end{array}$
C27	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ HN \\ \\ C=O \\ \\ \text{Thiophene-2-yl} \end{array}$	C28	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ HN \\ \\ C=O \\ \\ \text{4-methylisoxazole-3-yl} \end{array}$
C29	$\begin{array}{c} *CH-CH_2-CO_2H \\ \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	C30	$\begin{array}{c} *C=CH-CO_2H \\ \\ CH_3 \end{array}$

【0121】

本発明の化合物は、上記の「A」、「B」及び「C」フラグメントのいずれかの組合せのからなる。

【0122】

従って、例えば A1 - B1 - C1 と示された化合物は、表1の基 A1 及び表2の B1 及

10

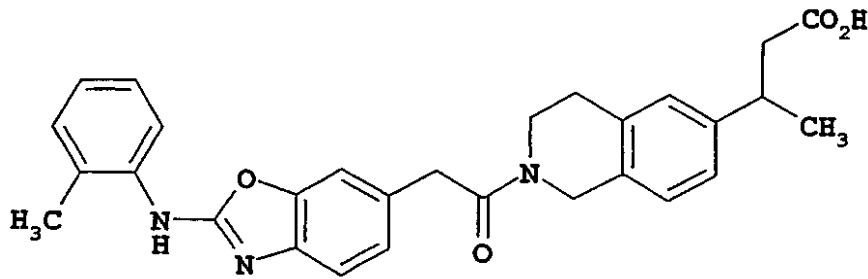
20

30

40

50

び表 3 の C 1 を組合た生成物、すなわち
【化 4 4】



10

である。

【0123】

本発明の特定の化合物は、下に例示したように、以下：

3 - { ((4 - メチル - 2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル } - ブタン酸、実施例 1 (a) [A 3 - B 1 - C 1] ;

3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - ブタン酸、実施例 1 (b) [A 1 - B 2 - C 1] ;

3 - フェニル - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - プロパン酸、実施例 1 (c) [A 1 - B 1 - C 6] ;

20

3 - シクロヘキシル - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - プロパン酸、実施例 1 (d) [A 1 - B 1 - C 2 9] ;

3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸、実施例 1 (e) [A 1 - B 2 - C 1 0] ;

3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル } - ブタ - 2 - エン酸、実施例 1 (f) [A 1 - B 3 - C 3 0] ;

30

3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル } - ブタン酸、実施例 1 (g) [A 1 - B 3 - C 1] ;

3 - { 2 - [(2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - カルボニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - ブタン酸、実施例 1 (h) [A 1 9 - B 1 - C 1] ;

{ 5 - (3 - メトキシ - 4 - [3 - (2 - メチルフェニル) ウレイド] - フェニルアセチルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル } - ブタン酸、実施例 1 (i) [A 1 8 - B 3 - C 1] ;

40

2 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 3 - [2 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル] - プロピオン酸、実施例 1 (j) [A 2 0 - B 2 - C 2 4] ;

3 - フェニル - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸、実施例 1 (k) [A 1 - B 2 - C 6] ;

3 - { (2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - ブタン酸、実施例 1 (l) [A 1 - B 1 - C 1] ;

3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール -

50

6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル} - プロパン酸、鏡像異性体 A、実施例 1 (m) [A 1 - B 2 - C 1 0];

3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - {(2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル} - プロパン酸、鏡像異性体 B、実施例 1 (n) [A 1 - B 2 - C 1 0]; 及びそれらの対応する N - オキシド及びプロドラッグ; 並びにこのような化合物の医薬上許容しうる塩及び溶媒和物 (例えば水和物) 及びそれらの N - オキシド及びプロドラッグから選ばれる。

【0124】

これらの中で、本発明の好ましい化合物には、

3 - {(2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル} - ブタン酸、実施例 1 (b) [A 1 - B 2 - C 1];

3 - フェニル - 3 - {(2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル} - プロパン酸、実施例 1 (c) [A 1 - B 1 - C 6];

3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - {(2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル} - プロパン酸、実施例 1 (e) [A 1 - B 2 - C 1 0]; 及びそれらの対応する N - オキシド及びプロドラッグ; 並びにこのような化合物の医薬上許容しうる塩及び溶媒和物 (例えば水和物) 及びそれらの N - オキシド及びプロドラッグが含まれる。

【0125】

本発明の化合物は、有用な薬理活性を示し、このため医薬組成物に配合され、ある種の医学的障害で苦しむ患者の治療に使用される。従って、本発明は、さらなる態様によれば、本発明の化合物及び治療に使用するための本発明の化合物を含んでなる組成物を提供する。

【0126】

本発明の範囲内の化合物は、文献に記載され、そして生体外及び生体内の方法として下に記載された試験によれば、リガンド V C A M - 1 とそのインテグリン受容体 V L A - 4 (4 1) との相互作用を妨げ、その試験結果は、ヒト及び他の哺乳動物において薬理活性と相関関係があると考えられる。従って、さらなる実施態様において、本発明は、4 1 が介在する細胞接着の阻害剤を投与することによって改善することができる状態で苦しんでいる又はかかっている患者の治療に使用するための本発明の化合物及び本発明の化合物を含んでなる組成物を提供する。例えば、本発明の化合物は、炎症性疾患、関節の炎症、例えば関節炎、慢性関節リウマチ及び他の関節炎状態、例えばリウマチ様脊椎炎、痛風性関節炎、外傷性の関節炎、風疹関節炎、乾癬性関節炎及び骨関節炎を含めた関節の炎症の治療に有用である。さらに、化合物は、急性滑膜炎、自己免疫性糖尿病、自己免疫性脳脊髄炎、大腸炎、アテローム性動脈硬化症、末梢性血管疾患、心臓血管疾患、多発性硬化症、喘息、乾癬再狭窄、心筋炎、炎症性腸疾患及び転移における黒色腫細胞分裂の治療に有用でありうる。

【0127】

本発明の治療方法の特定実施態様は、喘息の治療である。

【0128】

本発明の治療方法の別の特定実施態様は、関節の炎症の治療である。

【0129】

本発明の治療方法の別の特定実施態様は、炎症性腸疾患の治療である。

【0130】

本発明のさらなる特徴によれば、本発明の化合物又は本発明の化合物を含んでなる組成物の有効量を患者に投与することからなる、リガンド V C A M - 1 とそのインテグリン受容体 V L A - 4 (4 1) との相互作用の阻害剤を投与することによって改善できる状態、例えば前記状態で苦しんでいる又はかかっているヒト又は動物の患者の治療方法が提

供される。「有効量」は、リガンドVCAM-1とそのインテグリン受容体VLA-4(4-1)との相互作用を阻害し、これにより所望の治療効果を得るのに有効な本発明の化合物の量を意味する。

【0131】

本明細書における治療の基準は、所定の状態の治療だけでなく予防治療を含むものとして理解すべきである。

【0132】

また、本発明は、その範囲内に、少なくとも一つの本発明の化合物を、医薬上許容しうる担体又は賦形剤と会合して含んでなる医薬組成物を包含する。

【0133】

本発明の化合物は、いずれかの適切な手段によって投与することができる。実際には、本発明の化合物は、一般に非経口的に、局所的に、直腸に、経口的に又は吸入によって、特に経口用経路によって投与することができる。

【0134】

本発明による組成物は、慣用の方法に従って1つ以上の医薬上許容しうる補助剤又は賦形剤を用いて製造することができる。補助剤には、とりわけ希釈剤、滅菌水性媒体及び種々の非毒性有機溶媒が含まれる。組成物は、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤、水性液剤又は懸濁剤、注射溶液、エリキシル剤又はシロップ剤の形態で提示することができ、そして医薬上許容しうる製剤を得るため、甘味剤、香味料、着色剤又は安定剤からなる群より選ばれる1個以上の剤を含むことができる。ビヒクルの選択及びビヒクル中の活性物質含量は、一般に、活性化合物の溶解度及び化学的性質、特定の投与方式並びに薬務規定に従って決定される。例えば賦形剤、例えばラクトース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、ニカルシウムホスフェート及び崩壊剤、例えばデンプン、アルギン酸並びにステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム及びタルクといったような潤滑剤と合わせたある種の複合体シリケートは、錠剤を製造するために使用することができる。カプセル剤を製造するには、ラクトース及び高分子量ポリエチレングリコールを使用することが有益である。水性懸濁剤を使用する場合、乳化剤又は懸濁を促進する剤を含むことができる。また、希釈剤、例えばスクロース、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール及びクロロホルム又はそれらの混合物を使用することができる。

【0135】

非経口投与では、植物油、例えば胡麻油、ラッカセイ油又はオリーブ油又は水性有機溶液、例えば水及びプロピレングリコール、注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチル、並びに医薬上許容しうる塩の滅菌水溶液中の本発明生成物の乳剤、懸濁剤又は液剤が使用される。本発明生成物の塩の液剤は、筋内又は皮下注射による投与に特に有用である。また、純粋な蒸留水中の塩の溶液からなる水性液剤は、静脈内投与に使用することができるが、但し、そのpHは、適切に調整され、適切に緩衝化されており、十分な量のグルコース又は塩化ナトリウムで等張性になっており、そして加熱、照射又は精密濾過によって滅菌されている。

【0136】

局所投与では、本発明の化合物を含むゲル剤(水又はアルコールベース)、クリーム又は軟膏を使用することができる。また、貼付剤の施用では、本発明の化合物をゲル剤又はマトリックススペース中に配合することができ、これにより経皮的な障壁を通して化合物を徐放することができる。

【0137】

吸入による投与では、本発明の化合物を、噴霧器又は懸濁剤もしくは液剤エアゾル剤に使用するための適切な担体中に溶解又は懸濁することができ、又は乾燥粉末吸入器に使用するための適切な固体担体上へ吸収又は吸着させることができる。

【0138】

直腸投与のための固体組成物には、知られている方法に従って処方された、少なくとも一つの本発明の化合物を含有する坐剤が含まれる。

10

20

30

40

50

【0139】

本発明の組成物中の活性成分のパーセンテージ変化することができ、適切な用量が得られる比率を構成する必要がある。いくつかの単位剤形を、ほぼ同じ時間に投与することができることは明らかである。使用する用量は、医師によって決定され、所望の治療効果、投与経路及び治療期間、並びに患者の状態により左右される。成人における用量は、一般に、吸入では1日当たり約0.001～約50mg/kg体重、好ましくは約0.001～約5mg/kg体重、経口投与では1日当たり約0.01～約100mg/kg体重、好ましくは0.1～70mg/kg体重、さらに特別には0.5～10mg/kg体重、そして静脈内投与では1日当たり約0.001～約10mg/kg体重、好ましくは0.01～1mg/kg体重である。それぞれ特定の場合、用量は、治療する患者に特有の因子、例えば年齢、体重、健康の一般的な状態及び医薬生成物の有効性に影響を与えうる他の特性に従って決定される。

10

【0140】

本発明の化合物は、所望の治療効果を得るため、必要な頻度で投与することができる。一部の患者は、より高い又はより低い用量に急速に反応することができ、より低い維持用量で十分であることがわかった。他の患者については、それぞれ特定の患者の生理学的な必要に従って、1日当たり1～4用量の割合で長期治療をする必要があるかもしれない。一般に、活性生成物は、1日当たり1～4回、経口的に投与することができる。当然、一部の患者については、1日当たり1又は2用量を超えない処方が必要となる。

【0141】

20

本発明の化合物は、知られている方法を適用又は適合させることによって製造することができ、知られている方法とは、以前に使用された又は文献に記載された方法のことであり、例えばR.C.Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989に記載されたものである。

【0142】

以下に記載する反応において、最終生成物中に望まれる反応性官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ又はカルボキシ基を保護して、反応中にそれらが望ましくない関与するのを回避する必要がある。慣用の保護基は、標準作業方法に従って使用することができ、例えばT.W. Greene and P.G.M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991を参照のこと。

30

【0143】

式(I) (式中、 R^1 、 R^2 及び L^1 は、上記定義された通りであり、そしてYはカルボキシである)の化合物は、式(I) (式中、 R^1 、 R^2 及び L^1 は、上記定義された通りであり、そしてYは $-CO_2R^{19}$ 基(ここで、 R^{19} はアルキル、アルケニル又はアリーラルキルである)である)のエステルの加水分解によって製造することができる。加水分解は、周囲温度付近から還流温度付近で有機溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン又はメタノールを用いて水性/有機溶媒混合物の存在下で、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム又はアルカリ金属炭酸塩、例えば炭酸カリウムといったような塩基を用いたアルカリ加水分解によって都合よく実施することができる。また、エステルの加水分解は、約50～約80の温度で、有機溶媒、例えばジオキサン又はテトラヒドロフランを用いて水性/不活性有機溶媒混合物の存在下で、無機酸、例えば塩酸を用いた酸加水分解によって実施することができる。

40

【0144】

別の例として、式(I) (式中、 R^1 、 R^2 及び L^1 は、上記定義された通りであり、そしてYは、カルボキシである)の化合物は、室温付近の温度で、標準反応条件、例えばトリフルオロ酢酸との反応を用いて式(I) (式中、 R^1 、 R^2 及び L^1 は、上記定義された通りであり、そしてYは $-CO_2R^{19}$ 基(ここで、 R^{19} はtert-ブチルである)である)のtert-ブチルエステルのtert-ブチル基を酸触媒により除去することによって製造することができる。

【0145】

50

別の例として、式(I)〔式中、 R^1 、 R^2 及び L^1 は、上記定義された通りであり、そしてYは、カルボキシである〕の化合物は、式(I)〔式中、 R^1 、 R^2 及び L^1 は、上記定義された通りであり、そしてYは $-CO_2R^{19}$ 基(ここで、 R^{19} は、アリールメチル、例えばベンジルである)である〕の化合物を水素化することによって製造することができる。反応は、ギ酸アンモニウム及び適切な金属触媒、例えば炭素のような不活性担体に支持されたパラジウムの存在下で、好ましくは溶媒、例えばメタノール又はエタノール中、還流温度付近の温度で実施することができる。別法として、反応は、適切な金属触媒、例えば場合により炭素のような不活性担体に支持された白金又はパラジウムの存在下で、好ましくは溶媒、例えばメタノール又はエタノール中で実施することができる。この反応は、 L^1 が炭素-炭素多重結合を含まない式(I)の化合物に最も適している。

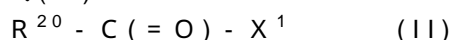
10

【0146】

方法Aにおいて、アミド結合を含む式(I)の化合物は、後述する標準ペプチドカップリング法を用いて酸〔又は酸性ハライド(又は無水物)〕をアミンとカップリングさせてアミド結合を得ることによって製造することができる。

【0147】

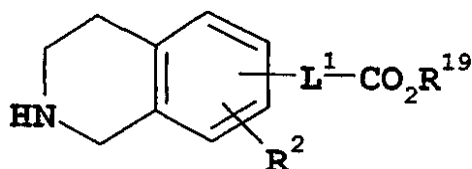
方法Aの例として、式(I)〔式中、 R^1 、 R^2 及び L^1 は、上記定義された通りであり、そしてYは $-CO_2R^{19}$ 基(ここで、 R^{19} は上記定義された通りである)である〕のエステルは、式(II)：



(式中、 R^{20} は、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、 $R^3NH-Ar^1-L^2$ -又は $R^3-NH-C(=O)-NH-Ar^2-L^2$ -であり、そして X^1 は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、好ましくは塩素又は $-O-C(=O)-R^{20}$ -である)の化合物を式(III)：

20

【化45】



(III)

30

(式中、 R^2 、 R^{19} 及び L^1 は、上記定義された通りである)のアミンと反応させることによって製造することができる。 X^1 がヒドロキシ基である場合、標準ペプチドカップリング法、例えば室温でテトラヒドロフラン(又はジメチルホルムアミド)中、 $O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3$ -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート及びトリエチルアミン(又はジイソプロピルエチルアミン)の存在下でのカップリングを用いて反応を実施することができる。 X^1 がハロゲン原子である場合、アシル化反応は、塩基、例えばピリジンを用いて、好ましくはテトラヒドロフランのような溶媒中で室温付近の温度で実施することができる。 X^1 が $-O-C(=O)-R^{20}$ である場合、反応は、不活性溶媒、例えばジクロロメタン中で、場合により塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で、室温付近の温度で実施することができる。

40

【0148】

式(I)〔式中、 R^1 及び R^2 は上記定義された通りであり、Yは $-CO_2R^{19}$ 基(ここで、 R^{19} は上記定義された通りである)であり、そして L^1 は、 $-N(R^6)-C(=O)-R^4$ 基(ここで、 R^4 及び R^6 は、上記定義された通りである)を含む〕のエステルは、式(I)〔式中、 L^1 は $-NHR^6$ 基(ここで、 R^6 は上記定義された通りである)を含む〕の対応するエステルから、式 $R^4-C(=O)-X^1$ (式中、 R^4 及び X^1 は、上記定義された通りである)の化合物との反応によって同様に製造することができる。

【0149】

式(I)〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記定義された通りであり、Yは、 $-CO_2R^{19}$ 基(ここで、 R^{19} は上記定義された通りである)であり、そして L^1 は、 $-N(R^6)-SO_2-R^4$

50

基（ここで、 R^4 及び R^6 は、上記定義された通りである）を含む）のエステルは、式(I)〔式中、 L^1 は $-NHR^6$ 基（ここで、 R^6 は上記定義された通りである）である〕の対応するエステルから、式 R^4-SO_2Cl （式中、 R^4 は上記定義された通りである）の塩化スルホニルとの反応によって製造することができる。反応は、塩基、例えば第三級アミン、例えばトリエチルアミンを用いて、好ましくはテトラヒドロフランのような溶媒中、0～室温付近の温度で実施するのが好ましい。

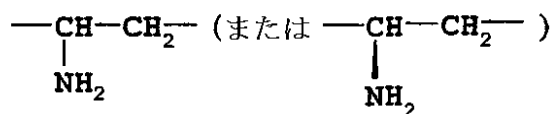
【0150】

式(I)〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記定義された通りであり、 Y は、 $-CO_2R^{19}$ 基（ここで、 R^{19} は上記定義された通りである）であり、そして L^1 は、 $-N(R^6)-C(=O)-OR^4$ 基（ここで、 R^4 及び R^6 は、上記定義された通りである）を含む）のエステルは、適切な塩基、例えばトリエチルアミン又はピリジンの存在下、約0～室温付近の温度で、式(I)〔式中、 L^1 は、 $-NHR^6$ 基（ここで、 R^6 は上記定義された通りである）を含む〕の対応する誘導体から、式 $R^4O-C(=O)-X^1$ （式中、 R^4 及び X^1 は、上記定義された通りである）の化合物との反応によって製造することができる。

【0151】

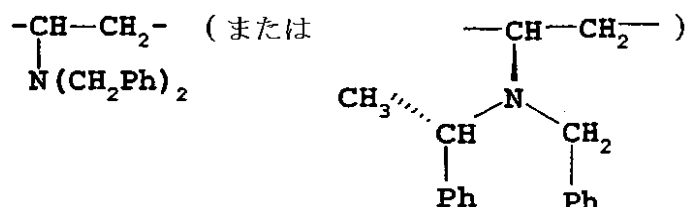
式(I)〔式中、 R^1 及び R^2 は上記定義された通りであり、 Y は $-O_2R^{19}$ 基（ここで、 R^{19} はアルキルである）であり、そして L^1 は、

【化46】



である）のエステルは、対応する式(I)〔式中、 L^1 は、

【化47】



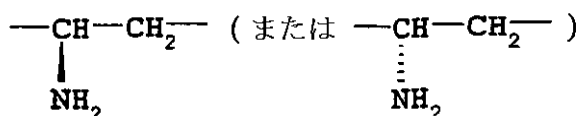
である）の誘導体を水素化することによって製造することができる。反応は、適切な金属触媒、例えば炭素のような不活性担体に支持されたパラジウムの存在下、約60

の温度で実施することができる。反応は、適切な金属触媒、例えば場合により炭素のような不活性担体に支持された白金又はパラジウムの存在下で、好ましくは溶媒、例えばメタノール又はエタノール中で都合よく実施することができる。

【0152】

また、式(I)〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記定義された通りであり、 Y は、 $-CO_2R^{19}$ 基（ここで、 R^{19} は上記定義された通りである）であり、そして L^1 は、

【化48】

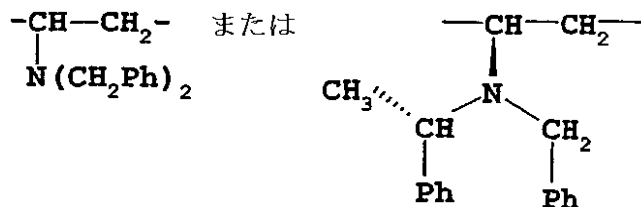


結合である）のエステルは、ラセミ混合物から、適切な塩の標準的な再結晶（例えば酒石酸塩の再結晶）に従って、又は標準酵素分解法（例えばSoloshonok, V. A., 等, Tetrahedron: Asymmetry 6 (1995)7, 1601-1610に記載されたもの）を適用することによって得られる。

【0153】

式(I)〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記定義された通りであり、 Y は、 $-CO_2R^{19}$ 基（ここで、 R^{19} は上記定義された通りである）であり、そして L^1 は、

【化 4 9】



結合である)のエステルは、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン中、室温付近の温度で、式(I)〔式中、 R^1 及び R^2 は上記定義された通りであり、 Y は $-\text{CO}_2R^{19}$ 基(ここで、 R^{19} は上記定義された通りである)であり、そして L^1 は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 結合である)のエステルを、アルカリ金属水素化物、例えば水素化ナトリウムと反応させ、続いてジベンジルアミン又は(S)-N-ベンジル-メチルベンジルアミンをブチルリチウムで処理して誘導されたアニオンと約-78の温度で反応させることによって製造することができる。

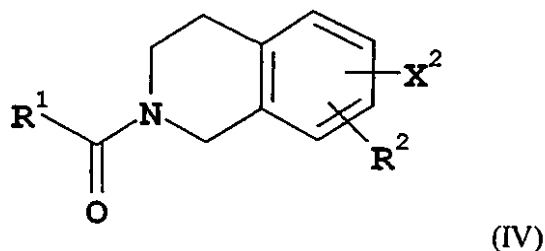
10

【0154】

式(I)〔式中、 R^1 及び R^2 は、上記定義された通りであり、 Y は、 $-\text{CO}_2R^{19}$ 基(ここで、 R^{19} は上記定義された通りである)であり、そして L^1 は、アルケニレン、アルキニレン又はシクロアルケニレンであり、その際、脂肪族炭素-炭素多重結合が、式(I)のフェニル部分に直接付いている)のエステルは、式(IV)：

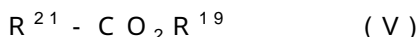
【化 5 0】

20



(式中、 R^1 及び R^2 は、上記定義された通りであり、そして X^2 は、ハロゲン、好ましくは臭素又はヨウ素、原子である)の化合物を、式(V)：

30



(式中、 R^{19} は上記定義された通りであり、そして R^{21} はアルケニル、アルキニル又はシクロアルケニルである)の化合物とカップリングさせることによって製造することができる。 X^2 が、臭素又はヨウ素原子である場合、反応は、酢酸パラジウム、トリアリールホスフィン、例えばトリ-*o*-トリルホスフィン及び第三級アミン、例えばトリブチルアミンの存在下で、約110までの温度で都合よく実施することができる。この反応は、特に L^1 がビニレンである式(I)のエステルの製造に適している。 X^2 が、塩素原子である場合、反応は、ヨウ化ナトリウム、臭化ニッケル、パラジウム(0)ビス(ジベンジリデンアセトン)、トリアリールホスフィン、例えばトリ-*o*-トリルホスフィン及び第三級アミン、例えばトリブチルアミンの存在下、約110以下の温度で都合よく実施することができる。

40

【0155】

本発明のさらなる特徴によれば、本発明の化合物は、本発明の他の化合物を相互転換することによって製造することができる。

【0156】

例えば、式(I)〔式中、 R^1 、 R^2 及び L^1 は、上記定義された通りであり、そして Y が基 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}\text{OH}$ である)の化合物は、標準ペプチドカップリング法、例えばトリエチルアミンの存在下で、不活性溶媒、例えばジクロロメタン又はテトラヒドロフラン中、室温付近の温度で、カルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドによる処理を用いて、式(I)〔式中、 R^1 、 R^2 及び L^1 は、上記定義された通りであり、 Y はカル

50

ボキシである)の化合物をヒドロキシルアミンと反応させることによって製造することができる。また、カップリングは、室温でジクロロメタン中の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドを用いて実施することもできる。また、製造は、O-保護されたヒドロキシルアミン、例えばO-(トリメチルシリル)ヒドロキシルアミン、O-(t-ブチルジメチルシリル)-ヒドロキシルアミン又はO-(テトラヒドロピラニル)ヒドロキシルアミンを用い、続いて酸で処理して実施することもできる。

【0157】

相互転換法の別の例として、スルホキシド結合を含む式(I)の化合物は、対応するS-結合を含む化合物の酸化により製造することができる。例えば、酸化は、好ましくは室温又はその付近で、好ましくは不活性溶媒、例えばジクロロメタン中のペルオキシ酸、例えば3-クロロ過安息香酸との反応によって、又は別法として、約0~室温の温度でpH5に緩衝化された媒体、例えば水性メタノール中のペルオキソー硫酸水素カリウムによって都合よく実施することができる。この後者の方法は、酸に不安定な基を含む化合物にとって好ましい。

10

【0158】

相互転換法の別の例として、スルホン結合を含む式(I)の化合物は、-S-又はスルホキシド結合を含む対応する化合物を酸化することによって製造することができる。例えば、酸化は、好ましくは室温又はその近くで、好ましくは不活性溶媒、例えばジクロロメタン中でペルオキシ酸、例えば3-クロロ過安息香酸との反応により都合よく実施することができる。

20

【0159】

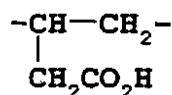
相互転換法の別の例として、式(I)(式中、 R^1 、 R^2 及びYは、上記定義された通りであり、そして L^1 は、場合により置換されたアルキレンである)の化合物は、式(I)(式中、 L^1 は、対応する場合により置換されたアルケニレンである)の対応する化合物を水素化することによって製造することができる。水素化は、適切な金属触媒、例えば場合により炭素のような不活性担体に支持された白金又はパラジウムの存在下で、好ましくは溶媒、例えばメタノール又はエタノール中、室温付近の温度で、水素(場合により圧力下)を用いて実施することができる。

【0160】

30

相互転換法の別の例として、式(I)(式中、 R^1 及び R^2 は上記定義された通りであり、 L^1 は

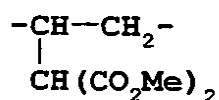
【化51】



結合であり、そしてYは、カルボキシである)の化合物は、(i)式(I)(式中、 R^1 及び R^2 は上記定義された通りであり、 L^1 は-CH=CH-結合であり、そしてYは、-CO₂R¹⁹(ここで、 R^{19} は上記定義された通りである)である)のエステルを、アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシドの存在下、メタノール中、還流温度付近の温度でマロン酸ジメチルと反応させ、(ii)得られた式(I)(式中、 R^1 及び R^2 は上記定義された通りであり、 L^1 は、

40

【化52】



結合であり、そしてYは-CO₂R¹⁹である)の化合物を還流温度で塩酸により処理することによって製造することができる。

【0161】

相互転換法の別の例として、ヘテロ原子が窒素原子である複素環式基を含む本発明の化

50

合物は、その対応するN - オキシドに酸化することができる。酸化は、好ましくは室温で又はそれより上の温度、例えば約60～90の温度で、過酸化水素及び有機酸、例えば酢酸の混合物を用いた反応によって都合よく実施することができる。別法として、酸化は、室温付近から還流温度で、好ましくは高められた温度で、不活性溶媒、例えばクロロホルム又はジクロロメタン中で過酸、例えば過酢酸又はm - クロロペルオキシ安息香酸を用いた反応によって実施することができる。別法として、酸化は、室温から約60の温度でタングステン酸ナトリウムの存在下で過酸化水素との反応によって実施することができる。

【0162】

本発明の化合物が不斉中心を含むことができることは周知のことである。これらの不斉中心は、独立してR又はS配置であることができる。また、本発明のある種の化合物が幾何異性を示すことができることは当業者には明らかである。本発明が、上記式(I)の化合物の個々の幾何異性体及び立体異性体及びラセミ混合物を含めたそれらの混合物を包含することは理解すべきである。このような異性体は、知られている方法、例えばクロマトグラフィ技術及び再結晶技術を適用又は適合させることによってそれらの混合物から分離することができ、又はこのような異性体は、それらの中間体の適当な異性体から別々に製造される。

【0163】

さらなる本発明の特徴によれば、本発明の化合物の酸付加塩は、知られている方法を適用又は適合させることによって遊離塩基を適当な酸と反応させることによって製造することができる。例えば、本発明の化合物の酸付加塩は、遊離塩基を適当な酸を含む水もしくは水性アルコール溶液もしくは他の適切な溶媒中に溶解し、溶液を蒸発させて塩を単離するか、又は遊離塩基及び酸を有機溶媒中で反応させることによって製造することができ、この場合、塩を直接分離するか、又は溶液を濃縮することによって得ることができる。

【0164】

本発明の化合物の酸付加塩は、知られている方法を適用又は適合させることによって塩から再生することができる。例えば、本発明の親化合物は、アルカリ、例えば炭酸水素ナトリウム水溶液又はアンモニア水溶液で処理することによってその酸付加塩から再生することができる。

【0165】

本発明の化合物は、知られている方法を適用又は適合させることによってその塩基付加塩から再生することができる。例えば、本発明の親化合物は、酸、例えば塩酸で処理することによってその塩基付加塩から再生することができる。

【0166】

本発明の化合物は、溶媒和物（例えば水和物）として都合よく製造することができ、又は本発明の工程中に形成される。本発明の化合物の水和物は、有機溶媒、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン又はメタノールを用いて水性／有機溶媒混合物から再結晶によって都合よく製造することができる。

【0167】

さらなる本発明の特徴によれば、本発明の化合物の塩基付加塩は、知られている方法を適用又は適合させることによって遊離酸と適当な塩基との反応によって製造することができる。例えば、本発明の化合物の塩基付加塩は、遊離酸を水もしくは水性アルコール溶液もしくは適当な塩基を含む他の適切な溶媒に溶解し、溶液を蒸発させることによって塩を単離するか、又は有機溶媒中で遊離酸及び塩基を反応させることによって製造することができ、この場合、塩は、直接分離するか又は溶液を濃縮することによって得ることができる。

【0168】

出発物質及び中間体は、知られている方法、例えば参考実施例又はそれらと明らかに化学的に同等なものに記載された方法を適用又は適合させることによって製造することができる。

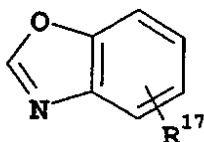
【 0 1 6 9 】

式(II)〔式中、 R^{20} は、 $R^3 - NH - C(=O) - NH - Ar^2 - L^2$ -基(ここで、 R^3 、 Ar^2 及び L^2 は、上記定義された通りである)である〕の化合物は、国際特許出願公開第WO 96/22966号の明細書に記載された方法を適用又は適合させることによって製造することができる。

【 0 1 7 0 】

式(II)〔式中、 R^{20} は、 $R^3 - NH - Ar^1 - L^2$ -〔ここで、 R^3 及び L^4 は上記定義された通りであり、 Ar^1 は、

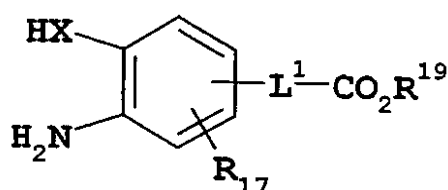
【化53】



10

(ここで、 R^{17} は上記定義された通りである)である〕であり、そして X^1 は、ヒドロキシ基である}の酸は、式(1)：

【化54】



(1)

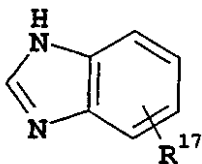
20

(式中、 R^{17} 及び L^1 は上記定義された通りであり、 R^{16} は C_{1-4} アルキルであり、そして X は、 O である)の化合物を、エタノール中、室温で、式 $R^3 - N = S = O$ (ここで、 R^3 は上記定義された通りである)のイソチオシアネートと反応させ、続いてエタノール中、室温から還流温度の温度で、カルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド又はジイソプロピルカルボジイミドと反応させ、続いて標準条件、例えば上記のものを用いて加水分解することによって製造することができる。

【 0 1 7 1 】

式(II)〔式中、 R^{18} は、 $R^3 - NH - Ar^1 - L^2$ -〔ここで、 R^3 及び L^2 は、上記定義された通りであり、 Ar^1 は、

【化55】



(ここで、 R は上記定義された通りである)である〕であり、そして X^1 は、ヒドロキシである}の酸は、式(1)(式中、 R^{17} 、 L^1 及び R^{19} は上記定義された通りであり、そして X は NH である)の化合物から同様に製造することができる。

40

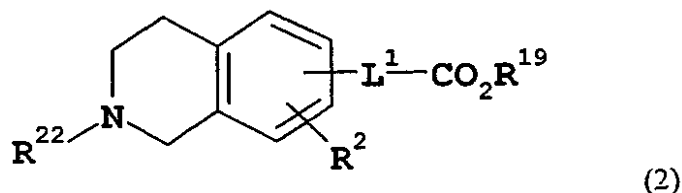
【 0 1 7 2 】

式(II)(式中、 R^{20} は上記定義された通りであり、そして X^1 は塩素原子である)の酸塩化物は、酸を酸塩化物に転化する標準方法を適用することによって、例えば塩化オキサリルとの反応によって、式(II)(式中、 R^{20} は上記定義された通りであり、そして X^1 は、ヒドロキシである)の対応する酸から製造することができる。

【 0 1 7 3 】

式(III)(式中、 R^2 、 R^{19} 及び L^1 は、上記定義された通りである)の化合物は、式(2)：

【化56】



(式中、 R^2 、 R^{19} 及び L^1 は、上記定義された通りであり、そして R^{22} は、適切な保護基、例えば $-COO^tBu$ 又は $-C(=O)-CF_3$ である)の化合物中の保護基を酸触媒により除去して製造することができる。 R^{22} が $-COO^tBu$ である場合、反応は、不活性溶媒、例えばジクロロメタン中、トリフルオロ酢酸を用いて約0の温度で都合よく実施することができる。 R^{22} が $-C(=O)-CF_3$ である場合、反応は、エタノール中、塩基、例えばナトリウムエトキシドを用いて、室温付近の温度で都合よく実施することができる。

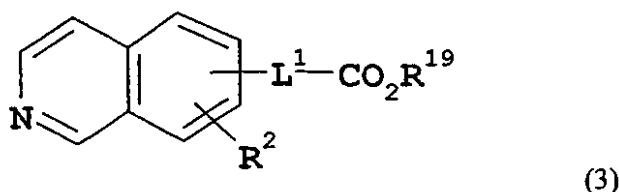
【0174】

式(III)(式中、 R^2 は、上記定義された通りであり、 R^{19} は、アルキルであり、そして L^1 は、アルキレン又はシクロアルキレンである)の化合物は、式(2){式中、 R^2 は、上記定義された通りであり、 R^{19} は、アルキルであり、 R^{22} は、H[又は水素化中に都合よく除去される保護基(例えばベンジル)]であり、そして L^1 は、アルケニレン、アルキニレン又はシクロアルケニレンである}の化合物を水素化することによって製造することができる。水素化は、水素(場合により圧力下)を用いて、適切な触媒、例えば炭素のような不活性担体に支持されたパラジウムヒドロキシドの存在下、酢酸中、そして場合により共存溶媒、例えばメタノール又はエタノールの存在下、室温付近の温度で実施することができる。

【0175】

式(III)(式中、 R^2 は、上記定義された通りであり、 R^{19} は、アルキルであり、そして L^1 は、アルキレンである)の化合物は、式(3)：

【化57】



(式中、 R^2 は、上記定義された通りであり、 R^{19} はアルキルであり、そして L^1 は、アルケニレンである)のイソキノリンを水素化することによって製造することができる。水素化は、水素(場合により圧力下)を用いて適切な触媒、例えば酸化白金の存在下、エタノール中、そして酸、例えば塩酸の存在下、室温付近の温度で実施することができる。

【0176】

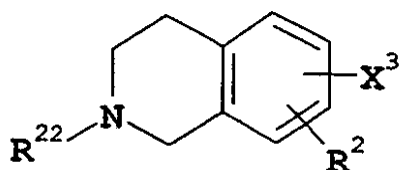
式(2)(式中、 R^2 は、上記定義された通りであり、 R^{19} はアルキルであり、 R^{22} は適切な保護基、例えば第三級ブチロキシカルボニルであり、そして L^1 は、アルキレン又はシクロアルキレンである)の化合物は、式(2)(式中、 R^2 は、上記定義された通りであり、 R^{19} はアルキルであり、 R^{22} は適切な保護基、例えば第三級ブチロキシカルボニルであり、そして L^1 はアルケニレン、アルキニレン又はシクロアルケニレンである)の化合物を還元することによって製造することができる。還元は、ギ酸アンモニウム及び適切な金属触媒、例えば炭素のような不活性担体に担持されたパラジウムの存在下、好ましくは溶媒、例えばメタノール又はエタノール中、そして還流温度付近の温度で実施することができる。

【0177】

式(2)(式中、 R^2 は、上記定義された通りであり、 R^{19} は、アルキルであり、 R^{22} は

保護基、例えばベンジル又は第三級ブチロキシカルボニルであり、そして L^1 は、場合により置換されたアルケニレン、場合により置換されたアルキニレン又はシクロアルケニレンであり、その際、炭素 - 炭素多重結合は、式(2)のフェニル部分に直接付いている)の化合物は、標準ヘック反応条件、例えば酢酸パラジウム、トリフェニルホスフィン及びトリブチルアミンの存在下で、不活性溶媒、例えばジメチルホルムアミド中、そして約155 までの温度での反応を用いて、式(4)：

【化58】



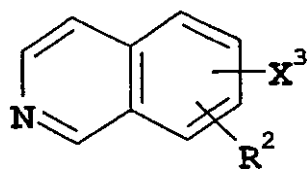
(4)

(式中、 R^2 及び R^{22} は、ちょうど定義された通りであり、そして、 X^3 は、ヨウ素又は好ましくは臭素原子である)の化合物を、式(V)(式中、 R^{19} 及び R^{21} は、上記定義された通りである)の化合物と反応させることによって製造することができる。

【0178】

式(3)(式中、 R^2 及び R^{19} は、上記定義された通りであり、そして L^1 は、場合により置換されたアルケニレンであり、その際、炭素 - 炭素二重結合は、式(3)のフェニル部分に直接付いている)の化合物は、式(5)：

【化59】



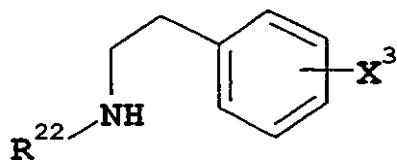
(5)

(式中、 R^2 及び X^3 は、上記定義された通りである)の化合物から同様に製造することができる。

【0179】

式(4)(R^2 は、水素であり、 X^3 は、先に定義された通りであり、そして R^{22} は、適切な保護基{例えば $CF_3C(=O)-$ }である)の化合物は、式(6)：

【化60】



(6)

(式中、 R^{22} 及び X^3 は、上記定義された通りである)の化合物を、酢酸及び硫酸の存在下、室温付近の温度でパラホルムアルデヒドと反応させることによって製造することができる。

【0180】

式(6)(式中、 R^{22} は、 $CF_3C(=O)-$ であり、そして X^3 は、先に定義された通りである)の化合物は、対応する式(6)(式中、 R^{22} は、水素である)の化合物を、塩基、例えば2,6-ルチジンの存在下、不活性溶媒、例えばジクロロメタン中、そして室温でトリフルオロ酢酸無水物と反応させることによって製造することができる。

【0181】

式(6)(式中、 R^{22} は、水素であり、そして X^3 は、上記定義された通りである)の化合物は、式(7)：

10

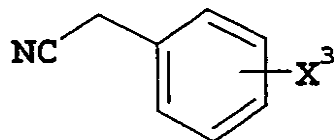
20

30

40

50

【化 6 1】



(7)

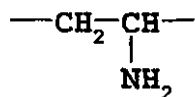
(式中、 X^3 は、上記定義された通りである)の化合物の還元によって製造することができる。還元は、塩化コバルトの存在下、不活性溶媒(例えばメタノール)中、そして約0

10

【0182】

式(111)、(2)又は(3)(式中、 L^1 は、

【化 6 2】



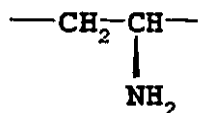
である)の化合物は、-アミノ酸を製造するための標準方法論、例えばOrganic Syntheses Based On Name Reactions and Unnamed Reactions, A.Hassner and C.Stumer, Pergamon, 第275頁及び第374頁に記載されたものによって製造することができる。

20

【0183】

式(2)(式中、 L^1 は、

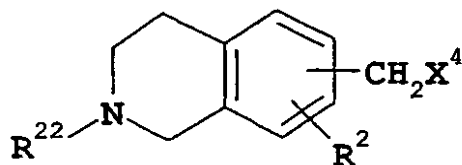
【化 6 3】



である)の化合物は、D. L. Boger and D. Yohannes, J. Org. Chem. [JOCEAH], 1990, 55, 化合物31の製造については第6010頁に記載された方法に従って、式(8)

【化 6 4】

30



(8)

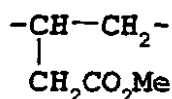
(式中、 R^2 及び R^{22} は、上記定義された通りであり、そして X^4 は、臭素又は塩素原子である)の化合物を、(2R)-(2,5-ジヒドロ-3,6-ジメトキシ-2-イソプロピルピラジンとブチルリチウムとの反応から誘導されたアニオンと反応させることによって製造することができる。

40

【0184】

式(2)(L^1 は、

【化 6 5】



結合である)の化合物は、式(2)(式中、 L^1 は、-CH=CH-結合である)の化合物を、アルカリ金属アルコキシド、例えばナトリウムメトキシドの存在下、メタノール中、そして還流温度付近の温度でマロン酸ジメチルと反応させることによって製造することが

50

できる。

【0185】

本発明を、さらに説明するが、以下の具体的な実施例及び参考実施例によって限定されない。

【0186】

保持時間 (R_T) を測定するための高圧液体クロマトグラフィ / 質量分析法 (LCIMS) 条件は、以下の通りである：3 ミクロン Luna C18 (2) HPLC カラム (30 mm × 4.6 mm)、(A) 0.1 % ギ酸を含む水及び (B) 0.1 % ギ酸を含むアセトニトリルの混合物を用いて勾配溶出条件下で運転、移動相の勾配：0.00 分、95 % A : 5 % B ; 0.50 分、95 % A : 5 % B ; 4.50 分、5 % A : 95 % B ; 5.00 分、5 % A : 95 % B ; 5.50 分、95 % A : 5 % B ; 質量分析器へ約 200 μ l / 分 スプリットで流速 2 ml / 分 ; 注射体積 10 ~ 40 μ l ; インラインダイオードアレイ (220 ~ 450 nm) 、インライン蒸気化光散乱 (ELS) 、検出 ELS - 温度 50 、ゲイン 8 - 1.8 ml / 分 ; 供給源温度 150

10

【実施例 1】

【0187】

(a) 3 - { ((4 - メチル - 2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - ブタン酸

アルゴン下、室温でエタノール (20 mL) 中の 3 - { ((4 - メチル - 2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - ブタン酸エチルエステル [0.1 g, 参考実施例 1(a)] の攪拌溶液を、水酸化ナトリウム溶液 (1 mL, 1 M) で処理し、次いで還流温度で 2.5 時間加熱した。反応混合物を蒸発させて低体積 (約 2 mL) にし、次いで水 (12 mL) で処理した。この混合物に塩酸 (1.75 mL, 1 M) を添加して pH 1 に酸性化し、氷中で冷やした。得られた固形物を濾過し、次いで水 (3 mL) で 3 回洗浄し、それから真空下 60 で乾燥し、白色固形物として標題化合物を得た。LC - MS : R_T = 3.53 分 ; MS (ES) = 498 (M + H)⁺

20

(b) 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - ブタン酸エチルエステル { 参考実施例 1 (b) } を用いる他は、実施例 1 (a) と同様の方法で実施して 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - ブタン酸を白色固形物として製造した。LC - MS : R_T = 3.36 分 ; MS (ES) = 484 (M + H)⁺

30

(c) 3 - フェニル - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - プロパン酸エチルエステル { 参考実施例 1 (c) } を用いる他は、実施例 1 (a) と同様の方法で実施して、3 - フェニル - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - プロパン酸を白色固形物として製造した。LC - MS : R_T = 3.57 分 ; MS (ES) = 546 (M + H)⁺

40

【0188】

(d) 3 - シクロヘキシル - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - プロパン酸エチルエステル [参考実施例 1 (d)] を用いる他は、実施例 1 (a) と同様の方法で実施して、3 - シクロヘキシル - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - プロパン酸を白色固形物として製造した。LC - MS : R_T = 3.98 分 ; MS (ES) = 552 (M + H)⁺

(e) 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸エチルエステルトリフルオロアセテート及び 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3

50

- { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸メチルエステルトリフルオロアセテート { 参考実施例 1 (e) } の混合物を用い、そしてアセトニトリル及び 0.1 % トリフルオロ酢酸を含む水の混合物 (最初に 1 : 4、次に 1 % アセトニトリル / 分の勾配) を用いた勾配溶出条件下で生成物を分取 H P L C にかけた他は、実施例 1 (a) と同様の方法で実施して、3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { (2 - o - トリル - アミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル } - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸を白色固形物として製造した。LC - MS : $R_T = 2.45$ 分 ; $MS(E S) = 547(M + H)^+$

(f) 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル } - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル { 参考実施例 1 (f) } を用いる他は、実施例 1 (a) と同様の方法で実施して、3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル } - ブタ - 2 - エン酸を白色固形物として製造した。LC - MS : $R_T = 3.38$ 分 ; $MS(E S) = 482(M + H)^+$

【 0 1 8 9 】

(g) 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル } - ブタン酸エチルエステル { 参考実施例 1 (g) } を用い、アセトニトリル及び 0.1 % トリフルオロ酢酸を含む水の混合物 (最初に 3 : 10、それから 1 % アセトニトリル / 分の勾配) を用いた勾配溶出条件下、5 mL / 分の流速で、生成物を Hypersil Elite カラム (10 cm x 2.1 cm) の分取 H P L C にかけた他は、実施例 1 (a) と同様の方法で実施して、3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル } - ブタン酸を白色固形物として製造した。LC - MS : $R_T = 3.42$ 分 ; $MS(E S) = 484(M + H)^+$

(h) 3 - { 2 - [(2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - カルボニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - ブタン酸エチルエステル { 参考実施例 1 (h) } を用いる他は、実施例 1 (a) と同様の方法で実施して、3 - { 2 - [(2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - カルボニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - ブタン酸を白色固形物として製造した。LC - MS : $R_T = 3.36$ 分 ; $MS(E S) = 470(M + H)^+$ 、 $468(M - H)^-$

(i) { 5 - (3 - メトキシ - 4 - [3 - (2 - メチルフェニル) ウレイド] フェニルアセチルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル } - ブタン酸エチルエステル { 参考実施例 1 (i) } を用いる他は、実施例 1 (a) と同様の方法で実施して、{ 5 - (3 - メトキシ - 4 - [3 - (2 - メチルフェニル) ウレイド] - フェニルアセチルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル } - ブタン酸を白色固形物として製造した。

【 0 1 9 0 】

(j) 2 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 3 - [2 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロピオン酸メチルエステル (参考実施例 9) を用いる他は、実施例 1 (a) と同様の方法で実施して、2 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイルアミノ) - 3 - [2 - (2, 6 - ジクロロ - ベンゾイル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル] - プロピオン酸を淡黄色固形物として製造した。

(k) 3 - フェニル - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸エチルエステル { 参考実施例 1 (j) } を用いる他は、実施例 1 (a) と同様の方法で実施して 3 - フェニル - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸を白色固形物として製造した。LC - MS : $R_T = 3.62$ 分、 $MS(E S) = 546(M + H)^+$ 、

5 4 4 (M - H)⁻

(1) 3 - { (2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - ブタン酸エチルエステル { 参考実施例 1 (k) } を用いる他は、実施例 1 (a) と同様の方法で実施して 3 - { (2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - ブタン酸を白色固形物として製造した。融点は 100 から軟化し、123 ~ 140 で融解した。

【0191】

(m) 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸エチルエステル、鏡像異性体 A { 参考実施例 16 (a) } を用いる他は、実施例 1 (a) と同様の方法で実施して 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸、鏡像異性体 A を製造した。LC - MS : R_T = 2.45 分、MS (ES) = 547 (M + H)⁺、545 (M - H)⁻

10

(n) 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - プロパン酸エチルエステル、鏡像異性体 B { 参考実施例 16 (b) } を用いる他は、実施例 1 (a) と同様の方法で実施して 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸、鏡像異性体 B を製造した。LC - MS : R_T = 2.45 分、MS (ES) = 547 (M + H)⁺、545 (M - H)⁻

20

【0192】

[参考実施例 1]

(a) 3 - { ((4 - メチル - 2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル } - ブタン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気下、乾燥ジメチルホルムアミド (7.5 mL) 中の (4 - メチル - 2 - (2 - o - トリルアミノ) - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 酢酸 (0.3 g、国際特許出願公開第 WO 00 / 49005 号の参考実施例 9 (b) に記載された方法に従って製造) の攪拌溶液を、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト (0.7 g)、次にジ - イソプロピルエチルアミン (0.8 mL) で処理した。室温で 10 分間攪拌した後、混合物を、乾燥ジメチルホルムアミド (7.5 mL) 中のエチル 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - ブタノエート塩酸塩 { 0.38 g、参考実施例 2 (a) } の溶液、続いてジ - イソプロピルエチルアミン (0.4 mL) で処理した。得られた黒ずんだ溶液を、室温で一夜で攪拌し、次いで蒸発させた。残留物の黒ずんだ油状物を、水 (20 mL) で処理し、混合物に塩酸 (5 mL, 1 M) を添加して pH 1 に酸性化し、次いで酢酸エチル (25 mL) で抽出した。有機抽出物は、食塩水 (15 mL)、次に水 (20 mL) で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムを乾燥させてから蒸発させた。残留物を、アセトニトリル及び 0.1 % トリフルオロ酢酸を含む水の混合物 (最初に 45 : 55、1 % アセトニトリル / 分の速度で上昇) を用いた勾配溶出条件下、5 mL / 分の流速で Hypersil Elite カラム (10 cm x 2.1 cm) の分取 HPLC にかき、琥珀色ガラスとして標題化合物を得た。LC - MS : R_T = 4.14 分 ; MS (ES) = 526 (M + H)⁺、MS (ES) = 526 (M - H)⁻

30

40

【0193】

(b) 2 - o - トリルアミノベンゾオキサゾール - 6 - 酢酸 (国際特許出願公開第 WO 00149005 号の参考実施例 4 に記載された方法に従って製造) 及びエチル 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - ブタノエート { 参考実施例 4 (a) } を用いる他は、参考実施例 1 (a) と同様の方法で実施して 3 - { ((2 - o - トリルア

50

ミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル} - ブタン酸エチルエステルを透明な油状物として製造した。LC - MS : $R_T = 3.93$ 分 ; $MS(E S) = 512 (M + H)^+$ 、 $MS(E S^-) = 510 (M - H)^-$

【0194】

(c) 及び (d) 2 - o - トリルアミノベンゾオキサゾール - 6 - 酢酸並びに 3 - フェニル - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - プロパン酸エチルエステル塩酸塩及び 3 - シクロヘキシル - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - プロパン酸エチルエステル塩酸塩 { 参考実施例 2 (b) } の混合物を用い、アセトニトリル及び 0.1 % トリフルオロ酢酸を含む水の混合物 (最初に 50 : 50、1 % アセトニトリル / 分の速度で上昇) を用いた勾配溶出条件下、5 mL / 分の流速で、生成物を Hypersil Elite カラム (10 cm × 2.1 cm) の分取クロマトグラフィにかける他は、参考実施例 1 (a) と同様の方法で実施して 3 - フェニル - 3 - { (2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル} - プロパン酸エチルエステル、参考実施例 1 (c) を淡黄色ゴム状物 { LC - MS : $R_T = 4.11$ 分 ; $MS(E S) = 574 (M + H)^+$ } として、そして 3 - シクロヘキシル - 3 - { (2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル} - プロパン酸エチルエステル、参考実施例 1 (d) を淡黄色ゴム状物 { LC - MS : $R_T = 4.61$ 分 ; $MS(E S) = 580 (M + H)^+$ } として製造した。

【0195】

(e) 2 - o - トリルアミノベンゾオキサゾール - 6 - 酢酸並びに 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - プロパン酸メチルエステル及び 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - プロパン酸エチルエステル { 参考実施例 4 (b) } の混合物を用いる他は、参考実施例 1 (a) と同様の方法で実施して、3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { (2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル} - プロパン酸エチルエステルトリフルオロアセテート及び 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { (2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル} - プロパン酸メチルエステルトリフルオロアセテート { 参考実施例 1 (e) } の混合物を製造した。

【0196】

(f) 及び (g) 2 - o - トリルアミノベンゾオキサゾール - 6 - 酢酸並びに 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 8 - イル) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル塩酸塩及び 3 - メチル - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 8 - イル) - プロパン酸エチルエステル塩酸塩 { 参考実施例 2 (c) } の混合物を用い、そしてアセトニトリル及び 0.1 % トリフルオロ酢酸を含む水の混合物 (最初に 35 : 65、1 % アセトニトリル / 分の速度で上昇) を用いた勾配溶出条件下、5 mL / 分の流速で生成物を Hypersil Elite カラム (10 cm × 2.1 cm) の分取クロマトグラフィにかける他は、参考実施例 1 (a) と同様の方法で実施して 3 - { (2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル} - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル、参考実施例 1 (f) { LC - MS : $R_T = 3.98$ 分 ; $MS(E S) = 510 (M + H)^+$ } 及び 3 - { (2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル} - ブタン酸エチルエステル、参考実施例 1 (g) { LC - MS : $R_T = 3.92$ 分 ; $MS(E S) = 512 (M + H)^+$ } を製造した。

【0197】

(h) 2 - o - トリルアミノベンゾオキサゾール - 6 - カルボン酸を用いる他は、参考実施例 1 (a) と同様の方法で実施して 3 - { 2 - [(2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサ

ゾール - 6 - イル) - カルボニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル} - ブタン酸エチルエステルを淡琥珀色ガラスとして製造した。LC - MS: $R_T = 3.97$ 分; $MS(ES) = 498 (M + H)^+$ 、 $496 (M - H)^-$

(i) { 5 - (3 - メトキシ - 4 - [3 - (2 - メチルフェニル) ウレイド] フェニル酢酸 (国際特許出願公開第 WO 96 / 22966 号の実施例 21 に記載された通り製造) を用いる他は、参考実施例 1 (a) と同様の方法で実施して { 5 - (3 - メトキシ - 4 - [3 - (2 - メチルフェニル) ウレイド] フェニルアセチルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 8 - イル} - ブタン酸エチルエステルを淡黄褐色ガラスとして製造した。TLC: $R_F = 0.08$ (シリカプレート, シクロヘキサン: 酢酸エチル, 1:1)

10

【0198】

(j) 2 - o - トリルアミノベンゾオキサゾール - 6 - 酢酸及び 3 - フェニル - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - プロパン酸エチルエステル { 参考実施例 4 (c) } を用いる他は、参考実施例 1 (a) と同様の方法で実施して 3 - フェニル - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル} - プロパン酸エチルエステルを淡黄色ゴム状物として製造した。LC - MS: $R_T = 4.17$ 分; $MS(ES) = 574 (M + H)^+$ 、 $572 (M - H)^-$

(k) 2 - o - トリルアミノベンゾオキサゾール - 6 - 酢酸を用いる他は、参考実施例 1 (a) と同様の方法で実施して 3 - { (2 - o - トリルアミノベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル} - ブタン酸エチルエステルを透明なゴム状物として製造した。

20

【0199】

〔参考実施例 2〕

(a) 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) - ブタン酸エチルエステル塩酸塩

エタノール (30 mL) 中の 3 - (イソキノリン - 6 - イル) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル { 0.5 g, 参考実施例 3 (a) } の溶液を、濃塩酸 (1.7 mL) で処理した。この攪拌溶液を窒素でフラッシュし、次いで酸化白金 (0.07 g) で処理し、それから水素存在下、2 bar で 19 時間水素化した。反応混合物を Hyflo supercel を通して濾過し、

30

フィルタパッドをエタノール (20 mL) で 3 回洗浄した。合わせた濾液と洗浄液を蒸発させて薄緑色固形物として標題化合物を得た。 $MS(ES) = 248 (M + H)^+$
(b) 3 - (イソキノリン - 6 - イル) - 3 (フェニル - プロパ - 2 - エン酸エチルエステル { 参考実施例 3 (b) }) を用いる他は、参考実施例 2 (a) と同様の方法で実施して 3 - フェニル - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - プロパン酸エチルエステル塩酸塩 { LC - MS: $R_T = 2.36$ 分; $MS(ES) = 310 (M + H)^+$ } 及びエチル 3 - シクロヘキシル - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - プロパノエート塩酸塩 { LC - MS: $R_T = 2.73$ 分; $MS(ES) = 316 (M + H)^+$ } の混合物を琥珀色油状物として製造し、これをさらに精製することなく用いた。

(c) 3 - (イソキノリン - 8 - イル) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル塩酸塩 { 参考実施例 3 (c) } を用いる他は、参考実施例 2 (a) と同様の方法で実施して 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 8 - イル) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル塩酸塩及び 3 - メチル - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 8 - イル) - プロパン酸エチルエステル塩酸塩の混合物を緑色ガラスとして製造した。

40

【0200】

〔参考実施例 3〕

(a) 3 - (イソキノリン - 6 - イル) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル

アルゴン下、乾燥ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の 6 - プロモイソキノリン (1.75 g) の攪拌溶液をクロトン酸エチル (1.7 mL)、次に酢酸パラジウム(II) (0.14 g)、次いでトリ - (o - トリル) ホスフィン (0.3 g)、それからトリブチルア

50

ミン (8 m L) で処理した。アルゴン下、140 で3.5時間、懸濁液を攪拌し、次いで室温で3日放置してから蒸発させた。残留した黒ずんだ油状物を酢酸エチル (50 m L) で処理し、得られた溶液を水 (30 m L) 、次いで食塩水 (25 m L) で2回洗浄してから硫酸マグネシウムで乾燥、次いで蒸発した。残留物を、最初にシクロヘキサン、次いでシクロヘキサン及び酢酸エチル (9 : 1, v / v) の混合物で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、琥珀色の油状物として標題化合物を得、これを冷やすと凝固した。MS (ES) = 242 (M + H)⁺

(b) エチルトランス - ケイ皮酸エステルを用いる他は、参考実施例 3 (a) と同様の方法で実施して、3 - (イソキノリン - 6 - イル) - 3 - フェニル - プロパ - 2 - エン酸エチルエステルを粘性琥珀色油状物として製造した。MS (ES) = 304 (M + H)⁺

10

(c) 8 - プロモイソキノリンを用いる他は、参考実施例 3 (a) と同様の方法で実施して3 - (イソキノリン - 8 - イル) - ブタ - 2 - エン酸エチルエステル塩酸塩を製造した。LC - MS : R_T = 2.243分 ; MS (ES) = 242 (M + H)⁺

【 0201 】

〔 参考実施例 4 〕

(a) 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - ブタン酸エチルエステル

アルゴン下、エタノール (30 m L) 中の3 - (2 - トリフルオロアセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - ブタン酸エチルエステル { 0.5 g, 参考実施例 5 (a) } の攪拌溶液を、ナトリウムエトキシド (0.25 g) で処理した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を蒸発させた。残留物を酢酸エチル (30 m L) で処理し、得られた溶液を飽和塩化アンモニウム溶液 (15 m L) で2回洗浄し、次に硫酸マグネシウムで乾燥、次いで蒸発させて黄色ゴム状物として標題化合物を得た。MS (ES) = 248 (M + H)⁺

20

(b) 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - (2 - トリフルオロアセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - プロパン酸メチルエステル { 参考実施例 5 (b) }、メタノール及びナトリウムメトキシドを用いる他は、参考実施例 4 (a) と同様の方法で実施して3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - プロパン酸メチルエステル及び3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - プロパン酸エチルエステルの混合物を黄色油状物として製造し、これをさらに精製することなく用いた。

30

(c) 3 - フェニル - 3 - (2 - トリフルオロアセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - プロパン酸エチルエステル { 参考実施例 5 (c) } を用いる他は、参考実施例 4 (a) と同様の方法で実施して3 - フェニル - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - プロパン酸エチルエステルを淡黄褐色有色のゴム状物として製造した。LC - MS : R_T = 2.21分 ; MS (ES) = 310 (M + H)⁺

【 0202 】

〔 参考実施例 5 〕

(a) 3 - (2 - トリフルオロアセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - ブタン酸エチルエステル

40

3 - (2 - トリフルオロアセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - アクリル酸エチルエステル { 1.5 g, 参考実施例 6 (a) }、工業用メタノール変性アルコール (80 m L) 及び炭素 (0.15 g, 10%) 上のパラジウムの混合物を水素下で18時間攪拌した。反応混合物を珪藻土を通して濾過し、フィルタパッドを工業用メタノール変性アルコールで洗浄した。合わせた濾液及び洗浄液を蒸発させ、無色油状物として標題化合物を得た。

(b) 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - (2 - トリフルオロアセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - プロパ - 2 - エン酸メチルエステル { 参考実施例 6 (b) } を用いる他は、参考実施例 5 (a) と同様の方法で実施して3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - (2 - トリフルオロアセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7

50

-イル)-プロパン酸メチルエステルを製造した。LC-MS: $R_T = 2.33$ 分; MS(ES) 393 (M+H)⁺

(c) 3-フェニル-3-(2-トリフルオロアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-プロパ-2-エン酸エチルエステル{参考実施例6(c)}を用いる他は、参考実施例5(a)と同様の方法で実施して3-フェニル-3-(2-トリフルオロアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-プロパン酸エチルエステルを黄色ゴム状物として製造した。LC-MS: $R_T = 4.20$ 分; MS(ES) = 406 (M+H)⁺、428 (M+Na)⁺

【0203】

[参考実施例6]

(a) 3-(2-トリフルオロアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アクリル酸エチルエステル

アルゴン下、乾燥ジメチルホルムアミド(25 mL)中の7-プロモ-2-トリフルオロアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(2.6 g, 参考実施例7)、トリ-*o*-トリルホスフィン(0.37 g)、酢酸パラジウム(II)、アクリル酸エチル(1.6 mL)及びトリブチルアミン(8.01 mL)の溶液を155 で3時間加熱し、それから室温で一夜で放置した。反応混合物を蒸発させ、得られた黒油状物を、酢酸エチル(200 mL)及び塩酸(200 mL, 2 M)の間で分配させた。有機相を塩酸(200 mL, 2 M)、次に水(100 mL)、次に食塩水(100 mL)で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥させてから蒸発した。残留黄色油状物を、酢酸エチル及びペンタン(3:97~10:90, v/v)の混合物を用いた勾配溶出条件下でシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにかけて標題化合物を得た。LC-MS: $R_T = 4.05$ 分; 分子イオンは観察されなかった。

【0204】

(b) 3-(ピリド-4-イル)-プロパ-2-エン酸メチルエステルを用い、アセトニトリル及び0.1%トリフルオロ酢酸を含む水の混合物(最初に25:75、1%アセトニトリル/分の速度で上昇)を用いた勾配溶出条件下で、生成物をHypersil Elite C18カラム(10 cm x 2.1 cm)の逆相クロマトグラフィにかける他は、参考実施例6(a)と同様の方法で実施して3-(ピリド-4-イル)-3-(2-トリフルオロアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-プロパ-2-エン酸メチルエステルを製造した。LC-MS: $R_T = 2.63$ 分; MS(ES) = 391 (M+H)⁺

(c) エチルトランス-ケイ皮酸エステルを用い、生成物を、最初にシクロヘキサン、次いでシクロヘキサン及び酢酸エチルの混合物(9:1, v/v)で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにかける他は、参考実施例6(a)と同様の方法で実施して3-フェニル-3-(2-トリフルオロアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-プロパ-2-エン酸エチルエステルを琥珀色油状物として製造し、これを放置すると凝固した。

【0205】

[参考実施例7]

7-プロモ-2-トリフルオロアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

攪拌及び氷冷しながら、濃硫酸(35 mL)を氷酢酸(45 mL)に加えた。30分間攪拌した後、混合物をN-2-(4-プロモフェニル)エチルトリフルオロアセトアミド(10.4 g, 参考実施例8)、次いでパラホルムアルデヒド(1.75 g)で処理した。この混合物を室温に加温させ、さらに24時間攪拌した後、淡褐色溶液を、パラホルムアルデヒド(0.8 g)のさらなるアリコートで処理した。さらに24時間攪拌した後、反応混合物を氷冷した水(500 mL)で処理し、次いで酢酸エチル(200 mL)で3回抽出した。合わせた抽出物を、水(200 mL)で2回、次に炭酸水素ナトリウム水溶液(200 mL)で4回、それから水(200 mL)で2回洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥してから蒸発させた。残留黄色油状物を、酢酸エチル及びペンタン(3:97, v/v)の混合物で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、白色結晶質

10

20

30

40

50

固形物として標題化合物を得た。LC-MS: $R_T = 4.76$ 分; 分子イオンは観察されなかった。

【0206】

〔参考実施例 8〕

N-2-(4-ブロモフェニル)エチルトリフルオロアセトアミド

氷浴中で冷やした乾燥ジクロロメタン (150 mL) 中の 2-(4-ブロモフェニル)エチルアミン (7.9 g, J.Org.Chem., 1990, 第4530頁に記載された方法に従って製造) 及び 2,6-ルチジン (10.2 mL) の攪拌溶液を、トリフルオロ酢酸無水物 (6.21 mL) で滴下処理した。2時間攪拌し、室温で72時間放置した後、反応混合物を水 (100 mL) で処理し、次いでさらに20分間攪拌した。有機相を分離し、それから塩酸 (150 mL) で2回、次に水 (100 mL)、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして水 (100 mL) で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥してから蒸発させて黄色固形物として標題化合物を得た。MS(ES) 294 及び 296 (M-H) ⁻

10

【0207】

〔参考実施例 9〕

(a) 2-(2,6-ジクロロ-ベンゾイルアミノ)-3-[2-(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-プロピオン酸メチルエステル

窒素下、室温で、乾燥ピリジン (50 mL) 中の 2-アミノ-3-[2-(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-プロピオン酸メチルエステル (1.18 g, 参考実施例 10) の攪拌溶液を、2,6-ジクロロベンゾイル塩化物 (0.67 g) で滴下処理した。混合物を室温で25分間、次いで65で40分間攪拌した。得られた暗赤色溶液を室温に冷ましてから蒸発させた。残留赤色油状物をジクロロメタンに溶解し、この溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液 (5%)、次に水で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥してから蒸発させた。ジクロロメタンを用いて残留物をシリカ (8.5 g) 上へ被覆し、次いで酢酸エチル及びヘプタンの混合物 (1:1, v/v) で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにかけて標題化合物を得た。

20

(b) 2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-プロピオン酸メチルエステル {参考実施例 11(a)} を用いる他は、参考実施例 9(a) と同様の方法で実施して 2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-3-[2-(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-プロピオン酸メチルエステルを淡黄色固形物として製造した。

30

【0208】

〔参考実施例 10〕

2-アミノ-3-[2-(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-プロピオン酸メチルエステル

窒素下、トリフルオロ酢酸 (10 mL) 及びジクロロメタン (30 mL) の混合物中の、2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-3-[2-(2,6-ジクロロ-ベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-プロピオン酸メチルエステル {1.7 g, 参考実施例 9(b)} の溶液を室温で1.5時間攪拌してから蒸発させた。残留物をジクロロメタン中に溶解し、この溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液、次に水で洗浄し、そして硫酸マグネシウムで乾燥してから蒸発させて標題化合物 (1.18 g) を得、これをさらに精製することなく用いた。

40

【0209】

〔参考実施例 11〕

(a) 2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-プロピオン酸メチルエステル

メタノール (120 mL) 中の 2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-3-[2-トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル]-プロ

50

ピオン酸メチルエステル (286 g, 参考実施例 12) の溶液を室温で、炭酸カリウム溶液 (10 mL, 1%) で処理した。1.5 時間攪拌した後、反応混合物をさらなるアリコート (10 mL, 1%)、次に 2.5 時間後、さらなるアリコート (10 mL) それから 5.5 時間後、さらなるアリコート (30 mL) で処理した。次いで、反応混合物を室温で一夜攪拌してから蒸発させた。残留物をジクロロメタン及び水で処理し、水性相をジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機物を水で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥してから蒸発させて標題化合物 (2.14 g) を得た。

(b) 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - (2 - トリフルオロアセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - プロパン酸メチルエステル { 参考実施例 5 (b) } を用いる他は、参考実施例 11 (a) と同様の方法で実施して 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - プロパン酸メチルエステルを黄色油状物として製造した。LC - MS : $R_T = 0.64$ 分 ; MS (ES) = 297 (M + H)⁺

【0210】

[参考実施例 12]

2 - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 3 - [2 - トリフルオロアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル - プロピオン酸メチルエステル

窒素下、工業用メタノール変性アルコール (200 mL) 中の 2 - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 3 - [2 - トリフルオロアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル] - アクリル酸メチルエステル (2.8 g, 参考実施例 13) の溶液を炭素上のパラジウム (0.38 g, 10%)、次いで水素で処理した。2 時間後、炭素上のパラジウムの追加アリコート (0.4 g, 10%) を反応混合物に加え、この混合物を室温で一夜攪拌してからセライトを通して濾過した。濾液を蒸発させて無色ゴム状物として標題化合物 (2.86 g) を得た。LC - MS : 430 (M)⁺

【0211】

[参考実施例 13]

2 - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 3 - [2 - トリフルオロアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル] - アクリル酸メチルエステル

窒素下、7 - ブロモ - [2 - トリフルオロアセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン (4.29 g, 参考実施例 7)、N - (tert - ブチルオキシカルボニル) - デヒドロアラニンメチルエステル (3.64 g, 参考実施例 14)、ビス (トリ - o - トリルホスフィン) パラジウム (II) 塩化物 0.109 g)、トリ - o - トリルホスフィン (0.212 g)、トリエチルアミン (7.7 mL) 及びジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を、97 で 4 時間加熱し、次いで室温で 3 日間放置してから蒸発させた。残留赤橙色シロップを、酢酸エチル及び水の間で分配した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥、蒸発させた。残留物を、酢酸エチル及びヘプタンの混合物 (1 : 2, v / v) で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにかけて固体黄色として標題化合物 (2.9 g) を得た。

【0212】

[参考実施例 14]

N - (tert - ブチルオキシカルボニル) - デヒドロアラニンメチルエステル

テトラヒドロフラン (60 mL) 中の N - (tert - ブチルオキシカルボニル) - DL - セリンメチルエステル { 5.48 g, 参考実施例 15 (a) } の溶液をトリエチルアミン (3.48 mL)、続いてカルボニルジイミダゾール (4.05 g) で処理した。混合物を室温で一夜攪拌してから蒸発させた。残留物を tert - ブチルメチルエーテルで数回抽出した。合わせた抽出物を蒸発させて無色油状物を得、これをトルエンで溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、無色油状物として標題化合物 (3.64 g) を得た。

【0213】

[参考実施例 15]

(a) N - (tert - ブチルオキシカルボニル) - DL - セリンメチルエステル

乾燥ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の DL - セリンメチルエステル塩酸塩 (10 g) の溶液を、トリエチルアミン (18 mL)、続いて乾燥ジメチルホルムアミド (50 mL) 中のジ - tert - ブチルジカーボネート (14 g) の溶液で処理した。室温で一夜攪拌した後、反応混合物を蒸発させた。残留物を酢酸エチルに溶解し、この溶液を水で2回洗浄してから蒸発させた。得られた無色油状物 (14 g) を酢酸エチルに溶解し、この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥してから蒸発させた。残留物を、酢酸エチル及びヘプタンの混合物 (2 : 3, v / v) で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィにかけて無色油状物として標題化合物 (6.55 g) を得た。

(b) 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - プロピオン酸メチルエステル { 参考実施例 11 (b) } を用い、テトラヒドロフラン中で反応を実施する他は、参考実施例 15 (a) と同様の方法で実施して 3 - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル] - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸メチルエステルを赤色油状物として製造した。LC - MS : $R_T = 2.61$ 分、 $MS(E S) = 397 (M + H)^+$

【0214】

[参考実施例 16]

(a) 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸エチルエステル、鏡像異性体 A

ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の 2 - o - トリルアミノベンゾオキサゾール - 6 - 酢酸 (0.124 g) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.17 g) の溶液を、ジメチルホルムアミド中の O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト (0.183 g) の溶液で処理した。室温で10分後、この黄色溶液を、ジメチルホルムアミド中の 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸エチルエステル、鏡像異性体 A { 0.219 mmol, 参考実施例 17 (a) } の急速に攪拌された溶液に滴加した。室温で2.5時間攪拌した後、反応混合物を蒸発させた。残留油状物を、アセトニトリル、水及びトリフルオロ酢酸 (25 : 75 : 0.1) の混合物に溶解し、そしてジメチルホルムアミド及びトリフルオロ酢酸で処理して pH 2 にした。この混合物を分取 HPLC [Hypersil Elite C18 カラム (10 cm x 2.1 cm)、移動相としてアセトニトリル、水及びトリフルオロ酢酸 (25 : 75 : 0.1) の混合物、続いて 1 % アセトニトリル / 分の勾配を用いる] にかけて標題化合物を得た。LC - MS : $MS(E S) = 575 (M + H)^+$ 、 $573 (M - H)^-$

(b) 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸エチルエステル、鏡像異性体 B { 参考実施例 17 (b) } を用いる他は、参考実施例 16 (a) と同様の方法で実施して 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸エチルエステル、鏡像異性体 B を製造した。LC - MS : $MS(E S) = 575 (M + H)^+$ 、 $573 (M - H)^-$

【0215】

[参考実施例 17]

(a) 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸エチルエステル、鏡像異性体 A

エタノール (50 mL) 中の 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸、鏡像異性体 A { 参考実施例 18 (a) } の溶液を、濃塩酸 (2 滴) で処理し、室素下、還流温度で8時間加熱した。炭酸水素ナトリウム溶液 (5 %) の滴加して反応混合物の pH を ~ 5 に調整し、次いでこの混合物を蒸発させて標題化合物を得、これをさらに精製することなく用いた。

(b) 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸、鏡像異性体 B { 参考実施例 18 (b) } を用いる他は、参考実

10

20

30

40

50

施例 17(a)と同様の方法で実施して 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸エチルエステル、鏡像異性体 B を製造し、これをさらに精製することなく用いた。

【0216】

〔参考実施例 18〕

3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸、鏡像異性体 A

窒素下、塩酸 (10 mL, 6 N) 中の 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸 (S) - (-) - - メチルベンジルアミド、ジアステレオ異性体 A { 0.092 g, 参考実施例 19(a) } の溶液を、還流温度で 5 時間加熱し、次いで室温で 3 日放置し、そして還流温度で 6.5 時間加熱し、次に 100 で一夜放置してから蒸発させて無色固形物として標題化合物を得た。この物質をさらに精製することなく用いた。

10

(b) 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸 (S) - (-) - - メチルベンジルアミド、ジアステレオ異性体 B { 参考実施例 19(b) } を用いる他は、参考実施例 16(a)と同様の方法で実施して 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸エチルエステル、鏡像異性体 B を製造した。

【0217】

〔参考実施例 19〕

20

(a) 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸 (S) - (-) - - メチルベンジルアミド、ジアステレオ異性体 A、及び

(b) 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸 (S) - (-) - - メチルベンジルアミド、ジアステレオ異性体 B

アルゴン雰囲気下、乾燥ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の 3 - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル] - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸 (0.6 g, 参考実施例 20) の溶液を、ジ - イソプロピルエチルアミン (0.61 g)、次に O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェイト (0.66 g) で処理した。室温で数分間攪拌した後、混合物を、(S) - (-) - - メチルベンジルアミン (0.19 g) で処理し、攪拌を室温で一夜で続けた。反応混合物を蒸発させ、残留物をジクロロメタン及び炭酸ナトリウム水溶液 (2%) の間で分配した。有機相を水で洗浄してから蒸発させた。残留物 (0.952 g) を、分取逆相 HPLC [Hypersil Elite C18 カラム、移動相としてアセトニトリル 20% 及び 0.1% トリフルオロ酢酸を含む水 80% の混合物を用い、1% アセトニトリル / 分の勾配で勾配溶出する}、続いて分取 HPLC {Dynamax シリカカラム (30 cm x 1.14 cm)、60 / 8 µm、15 mL / 分の流速で、メタノール、1, 2 - ジクロロエタン、n - ヘプタン及びトリエチルアミン (1 : 650 : 350 : 0.25) の混合物を用いる} にかけて、第 1 溶出物として 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノ - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸エチルエステル、ジアステレオ異性体 A { 106 mg, 参考実施例 19(a) } 及び第 2 溶出物として 3 - (ピリド - 4 - イル) - 3 - { ((2 - o - トリルアミノベンゾオキサゾール - 6 - イル) アセチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル } - プロパン酸エチルエステル、ジアステレオ異性体 B { 92 mg, 参考実施例 19(b) } を得た。

30

40

【0218】

〔参考実施例 20〕

3 - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソ

50

キノリン - 7 - イル] - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸

エタノール (1 0 0 m L) 中の 3 - [2 - (tert - ブチルオキシカルボニルアミノ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル] - 3 - (ピリド - 4 - イル) - プロピオン酸メチルエステル { 1 . 4 6 g , 参考実施例 1 5 (b) } の溶液を、水酸化ナトリウム溶液 (6 m L , 1 N) で処理した。この混合物を 8 0 ° で 9 時間加熱してから蒸発させた。残留物を酢酸エチル及び水の間で分配し、これに希塩酸を添加して p H 6 に調整した。水性相を酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機物を水で洗浄し、次いで蒸発させて標題化合物 (0 . 6 g) を得、これをさらに精製することなく用いた。

【 0 2 1 9 】

生体外及び生体内の試験方法

10

1 . フィブロネクチン及び V C A M への V L A 4 依存性細胞接着における化合物の阻害作用

1 . 1 RAMOS細胞の代謝の標識化

RAMOS細胞 (E C A C C からのプレ - B 細胞系、Porton Down, UK) を、 5 % ウシ胎仔血清 (FCS, Gibco, UK) を補充した R P M I 培地 (Gibco, UK) 中で培養した。アッセイ前に、細胞を 0.5×10^6 細胞 / m l の R P M I 濃度で懸濁し、 $400 \mu\text{Ci} / 100 \text{ m l}$ の $[^3\text{H}]$ - メチオニン (Amersham, UK) を用いて 3 7 ° で 1 8 時間標識化した。

【 0 2 2 0 】

1 . 2 接着アッセイのための 9 6 穴プレート標品

Cytostar プレート (Amersham, UK) を、 $3 \mu\text{g} / \text{m l}$ のヒト可溶性 V C A M - 1 (R&D Systems Ltd, UK) 又は $28.8 \mu\text{g} / \text{m l}$ のヒト組織フィブロネクチン (Sigma, UK) のいずれか $50 \mu\text{l} /$ 穴で覆った。対照の非特異的結合穴には、 $50 \mu\text{l}$ リン酸緩衝食塩水を加えた。次いで、プレートをインキュベータ中、 2 5 ° で一夜乾燥させた。翌日、 1 % B S A (Sigma, UK) を補充したバック緩衝液 (Gibco, UK) $200 \mu\text{l} /$ 穴でプレートを覆った。プレートを暗所中、室温で 2 時間置いた。次いで阻止緩衝液 (blocking buffer) で処理し、プレートをひっくり返してちり紙上で穏やかに軽くたたいてプレートを乾燥させた。 5 m M 塩化マンガン (インテグリン受容体を活性化するため, Sigma, UK) 及び 0 . 2 % B S A (Sigma, UK) を補充したバック緩衝液中の 3 . 6 % ジメチルスルホキシド $50 \mu\text{l} /$ 穴を、プレート中の適当な対照試験結合及び非特異的結合アッセイ穴に加えた。 5 m M 塩化マンガン及び 0 . 2 % B S A を補充されたバック緩衝液中の 3 . 6 % ジメチルスルホキシドで希釈された適当な濃度の試験化合物 $50 \mu\text{l} /$ 穴を試験穴に加えた。代謝的に標識化された細胞を、上記のように塩化マンガン及び B S A で補充されたバック緩衝液中 4×10^6 細胞 / m l で懸濁した。バック緩衝液及び補充物中 3 . 6 % ジメチルスルホキシド中の細胞 $50 \mu\text{l} /$ 穴を全てのプレート穴に加えた。V C A M - 1 又はフィブロネクチンで被覆されたプレートについては、同じ手順で行い、データは両基質への細胞結合の化合物阻害について測定した。

20

30

【 0 2 2 1 】

1 . 3 アッセイ及びデータ分析の性能

対照又は化合物試験穴中に細胞を含むプレートを暗所にて室温で 1 時間培養した。次いで、Wallac Microbeta シンチレーションカウンタ (Wallac, UK) でプレートを計数し、得られたデータをマイクロソフトエクセル (Microsoft, US) で処理した。データは、 IC_{50} 、すなわち対照結合の 5 0 % が生じる阻害剤の濃度として表示した。結合パーセンテージは、式：

40

$$\{[(C_{TB} - C_{NS}) - (C_I - C_{NS})] / (C_{TB} - C_{NS})\} \times 100 = \% \text{結合}$$

から決定され、式中、 C_{TB} は、阻害剤なしでフィブロネクチン (又は V C A M - 1) で被覆された穴に結合した総数であり、 C_N は、基質のない穴中に存在する総数であり、そして C_I は細胞接着阻害剤を含む穴中に存在する総数である。本発明の化合物のデータは、フィブロネクチン及び V C A M - 1 の両方に対する細胞接着の阻害について IC_{50} で示した。本発明の特定の化合物は、 1 0 0 マイクロモル ~ 7 7 ナノモルの範囲の IC_{50} でフィブロネクチン及び V C A M - 1 への細胞接着を阻害する。本発明の好ましい化合物は、 1

50

0.0ナノモル未満のIC₅₀でフィブロネクチンへの細胞接着を阻害する。

【0222】

2. マウス及びラットにおける抗原誘発された気道炎症の阻害

2.1 動物の感作

ラット(Brown Norway, Harland Olac, UK)を、生理食塩水(1ml, i.p.)中の水酸化アルミニウムアジュバント(100mg, i.p., Sigma, UK)と共に投与されたオバルブミン(100µg, 腹膜内に[i.p.] Sigma, UK)により日0、12及び21に感作させた。さらに、マウス(C57)を、日0及び12に、生理食塩水(0.2ml, i.p.)中の水酸化アルミニウムアジュバント(20mg, i.p.)と共に投与されたオバルブミン(10µg, i.p.)により感作させた。

10

【0223】

2.2 抗原のチャレンジ

ラットは、日28～38のいずれか一日にチャレンジさせ、一方、マウスは、日20～30のいずれか一日にチャレンジさせた。動物を、超音波ネブライザ(deVilbiss Ultrane b, US)によって生成されたオバルブミンのエアゾル剤(10g/l)に30分(ラット)又は1時間(マウス)曝露することによってチャレンジさせ、曝露室を通過させた。

【0224】

2.3 治療プロトコール

抗原投与のチャレンジの前又は後に必要に応じて動物を治療する。本発明の水溶性の化合物は、水(経口用、p.o.投薬)又は生理食塩水(気管内用、i.t.投薬)中に製造することができる。非可溶性化合物は、固形物を粉碎し、水(p.o.投薬)又は生理食塩水(i.t.投薬)中の0.5%メチルセルロース/0.2%ポリソルベート80(いずれもMerck UK Ltd.,

20

UK)中で超音波処理することによって懸濁剤として製造される。用量体積は、ラットについては、1ml/kg(p.o.)又は0.5ml/kg(i.t.)であり、マウスについては、10ml/kg(p.o.)又は1ml/kg(i.t.)である。

【0225】

2.4 気道炎症の評価

肺中の細胞蓄積を、チャレンジ後24時間(ラット)又はチャレンジ後48～72時間(マウス)評価した。動物を、ナトリウムペントバルビトン(200mg/kg, i.p., Pasteur Merieux, France)で安楽死させ、直ちに気管にカニューレを挿入した。細胞を、以下のようにして気管支肺泡洗浄(BAL)によって気道内腔から、そして酵素(コラゲナーゼ, Sigma, UK)解離により肺組織から回収した。BALは、10%ウシ胎仔血清(FCS, Serotec Ltd., UK)を含む2つのアリコート(各10ml/kg)RPMI 1640培地(Gibco, UK)で気道をフラッシュすることによって実施した。回収したBALアリコートを貯め、下記のように細胞計数を行った。BAL直後に、肺血管系をRPMI 1640/FCSでフラッシュし、細胞の血液プールを除去した。肺葉を除去し、0.5mm片に切断した。均質な肺組織の試料(ラット: 400mg; マウス: 150mg)をコラゲナーゼ入りのRPMI 1640/FCS中で培養(2時間20U/ml、次いで37℃、1時間60U/ml)して組織から細胞を解離させた。回収した細胞を、RPMI 1640/FCS中で洗浄した。気道内腔及び肺組織から回収された全白血球の計数を、自動化された細胞カウンタ(Cobas Argos, US)で行った。好酸球、好中球及び単核細胞の示差計数は、Wright - Giemsaステイン(Sigma, UK)で染色された細胞遠心標品の光学顕微鏡法によって行った。T細胞は、CD2(全T細胞を定量化するために使用する全T細胞マーカー)、CD4、CD8及びCD25(活性化T細胞のマーカー)に対するフルオホル-標識抗体を用いてフローサイトメトリ(EPICS XL, Coulter Electronics, US)によって計数した。全ての抗体は、Serotec Ltd., UKによって供給された。

30

40

【0226】

2.5 データ分析

細胞データは、チャレンジしなかった群、チャレンジした群及びビヒクル治療した群、

50

並びにチャレンジした群及び化合物で治療した群の平均細胞数として平均値の標準誤差を含めて示した。治療群における差分の統計的分析は、マン - ホイットニー試験を経て一元配置分散分析法を用いて評価した。 $p < 0.05$ の場合、統計的有意性は、存在しなかった。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/472	(2006.01)	A 6 1 K 31/472	
A 6 1 K 31/4725	(2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
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	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/04	
		A 6 1 P 43/00	1 2 3

(72)発明者 ニール・ヴィクター・ハリス

イギリス国ケント・エム・イー１９・４エイ・エイチ・ウェストモーリング・キングズヒルアベニ
ュー５０・アベンティスハウス・アベンティス・ファーマ・リミテッド

審査官 岡部 佐知子

(56)参考文献 国際公開第００／０１５６１２（WO，A１）

国際公開第０１／０２１５８４（WO，A１）

国際公開第００／０００４７７（WO，A１）

Journal of Organic Chemistry，１９８４年，vol.49，4033-4044

(58)調査した分野(Int.Cl.，D B名)

C07D 217/06

C07D 217/02

C07D 217/08

C07D 401/06

C07D 413/06

C07D 413/14

A61K 31/472

A61K 31/4725

A61P 1/04

A61P 9/00

A61P 9/10

A61P 11/06

A61P 17/02

A61P 17/06

A61P 19/02

A61P 25/00

A61P 29/00

A61P 35/04

A61P 37/04

A61P 43/00

WPI

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)