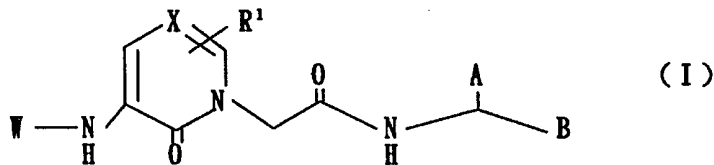




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 213/64, 239/26, 401/12, 417/12, A61K 31/44, 31/505</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/26925</p> <p>(43) 国際公開日 1999年6月3日(03.06.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05280</p> <p>(22) 国際出願日 1998年11月24日(24.11.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/325035 1997年11月26日(26.11.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社(YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 竹内昌弘(TAKEUCHI, Masahiro)(JP/JP) 坂下 弘(SAKASHITA, Hiroshi)(JP/JP) 小野晋市郎(ONO, Shinichiro)(JP/JP) 桑原栄樹(KUWAHARA, Shigeki)(JP/JP) 内藤幸嗣(NAITO, Koji)(JP/JP) 内藤洋一郎(NAITO, Youichiro)(JP/JP) 〒573-1153 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 吉富製薬株式会社 大阪研究所内 Osaka, (JP)</p>	<p>今川 昂(IMAGAWA, Takashi)(JP/JP) 〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社 九州研究所内 Fukuoka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: TRYPTASE INHIBITORS COMPRISING HETEROCYCLIC AMIDE COMPOUNDS

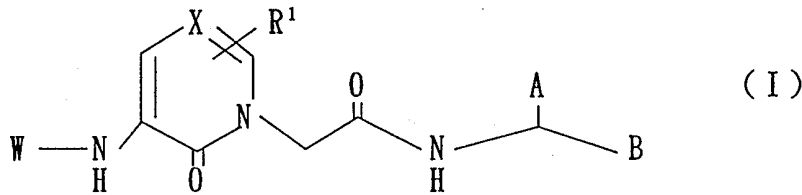
(54)発明の名称 複素環式アミド化合物からなるトリプターゼ阻害剤



(57) Abstract

Tryptase inhibitors containing as the active ingredient compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof; novel compounds involved in the group of the compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof; and medicinal compositions containing the same as the active ingredient, wherein each symbol is as defined in the description. These novel tryptase inhibitors have an excellent tryptase inhibitory activity, which makes them useful in preventing and treating allergic diseases, etc. The above novel compounds have an excellent tryptase inhibitory activity, which makes them useful as tryptase inhibitors.

式 (I)



〔式中、各記号は明細書中に記載のとおりである〕

で表される化合物またはその薬理的に許容されうる塩を有効成分として含有してなるトリプターゼ阻害剤、ならびに式 (I) で表される化合物群に含まれる新規化合物またはその薬理的に許容されうる塩、それらを有効成分として含有してなる医薬組成物。

本発明の新規トリプターゼ阻害剤は、優れたトリプターゼ阻害活性を有し、例えばアレルギー性疾患等の予防、治療に有用である。さらに、本発明の新規化合物は優れたトリプターゼ阻害活性を有し、トリプターゼ阻害剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シエラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB パルバドス	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN キニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW キニア・ビサウ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR キリシヤ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	ML モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ニューギニアラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジーランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

明細書

複素環式アミド化合物からなるトリプターゼ阻害剤

技術分野

本発明は新規なトリプターゼ阻害剤に関する。さらに本発明は毒性が低く、選択的なトリプターゼ阻害活性を有する新規化合物およびその医薬用途にも関する。

背景技術

I g E 関与の即時型アレルギー炎症（I 型反応）は、マスト細胞(Mast cell) や好塩基球等の細胞表面で、アレルゲンとIgE が反応した結果引き起こされる。本炎症の引き金となるのがマスト細胞であり、マスト細胞膜上のIgE レセプターを介して抗原特異的反応が起こると細胞内情報伝達機構が作動し、顆粒膜間および細胞膜と顆粒膜との融合が惹起され、顆粒が細胞外へと放出される。マスト細胞が脱顆粒により遊離させるものとして、ヒスタミン、セロトニン、ロイコトリエン、トロンボキサン、PAF 等のケミカルメディエーターと顆粒内プロテアーゼが挙げられる。マスト細胞からのケミカルメディエーター等の遊離に関する研究を発端に、各種メディエーター遊離抑制薬が数多く開発され、臨床に提供されてきた。しかし、即時型炎症は数多くの因子が関わる反応であり、メディエーター遊離抑制薬のみでは十分な治療効果が得られていないのも現状である。

一方、近年、トリプターゼに関する研究が精力的に行われている。トリプターゼは主としてマスト細胞中のヒスタミン顆粒内に存在する中性セリンプロテアーゼであり、抗原刺激による脱顆粒によりヒスタミン等のケミカルメディエーターと共に細胞外液に放出される。特に肺（気道、肺胞）や鼻腔粘膜組織に存在するマスト細胞には非常に多量のトリプターゼが存在していると報告されている。トリプターゼの生理活性として、マスト細胞からのヒスタミンの放出／気管支収縮の増幅作用、V I P（最も強力な気管支拡張因子）の分解や補体 C 3 から C 3 a への変換促進作用、線維芽細胞／気管支平滑筋の増殖作用等様々な報告があり、即時型アレルギー反応だけでなくアレルギー炎症像の成立に深く関与すると考えられている（K. Sekizawaら, J. Clin. Invest., 1989, 83, pp175-179、S. J. Ruos

s ら, J. Clin. Invest., 1991, 88, pp493-499)。

上記の観点から、トリプターゼ阻害作用に基づく新たな抗アレルギー剤を開発しようとする試みが行われており、既にトリプターゼ阻害活性を有する化合物の特許出願も行われている(例えば特開平5-112598号)。

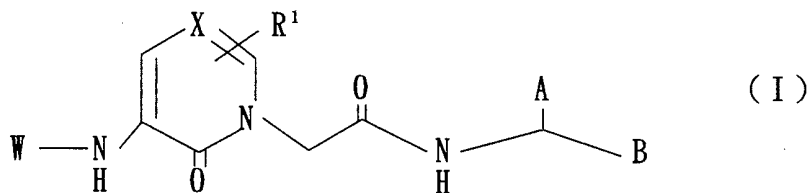
本発明の目的は、トリプターゼに対し選択的で優れた阻害活性を有し、かつ毒性も低い新規化合物およびその医薬用途を提供することにある。さらに本発明の別の目的は、新規のトリプターゼ阻害剤を提供することにある。

発明の開示

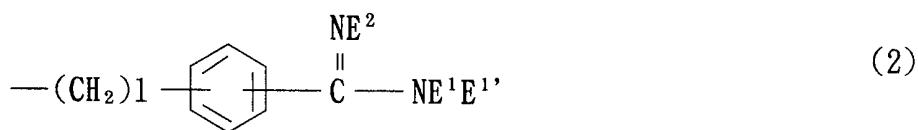
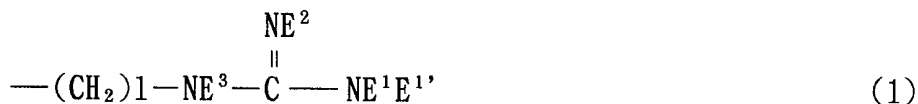
本発明者らは、上記目的を達成するために種々研究を重ねてきたところ、W097/01338にトロンビン阻害剤として開示されている一連の化合物をもとに、トリプターゼに対し選択的で優れた阻害活性を有する化合物を見出して本発明を完成するに至った。

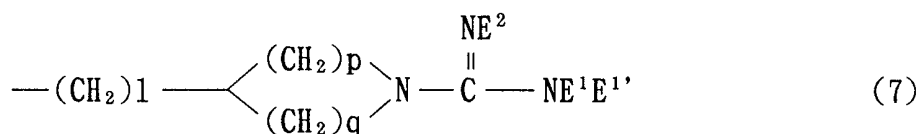
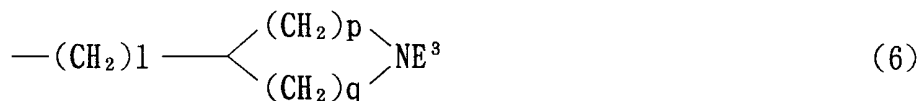
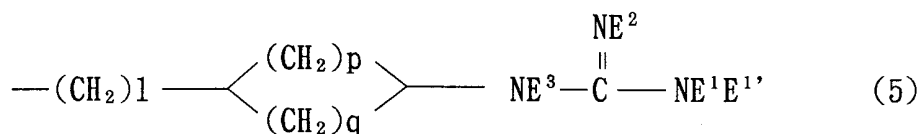
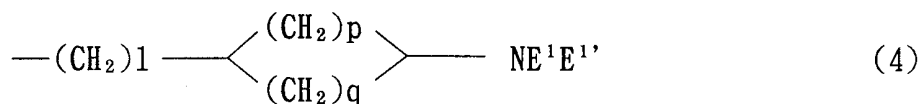
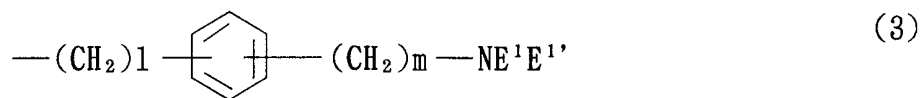
即ち、本発明は以下の通りである。

(1) 下記一般式 (I)



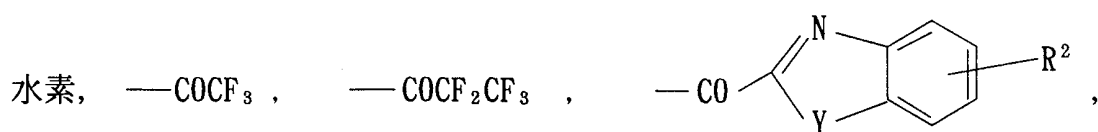
{式中Aは、下記式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)又は(8)}

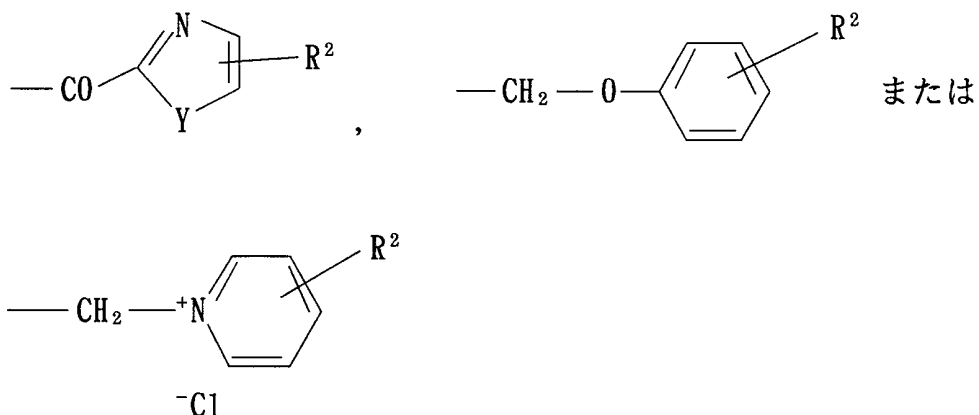




(式中、E¹、E^{1'}、E² および E³ は同一または異なって水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルアルキル、またはアミジノ、グアニジノまたはアミノに対する保護基を示し、-NE¹E^{1'} は一緒になって更にヘテロ原子を含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく；1は0～3の整数を、mは0～2の整数を、nは1～6の整数を、pは1～3の整数を、qは1～3の整数をそれぞれ表す。)を表し；

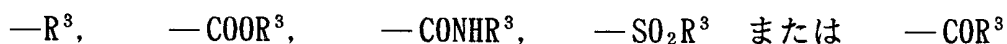
Bは、





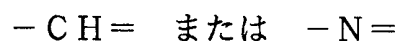
(式中、Yは-O-または-S-を表し； R^2 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。)を表し；

Wは、



(式中、 R^3 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。)を表し；

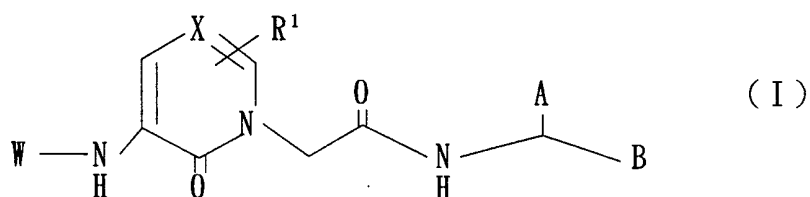
Xは、



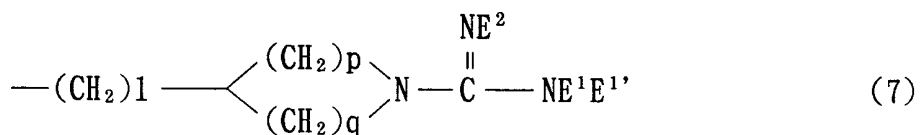
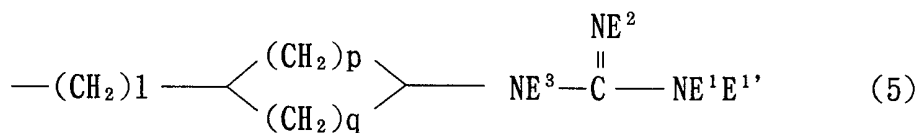
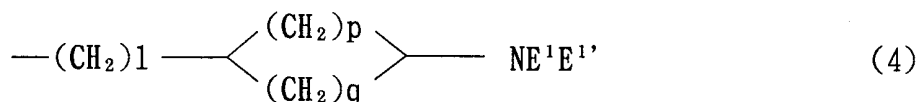
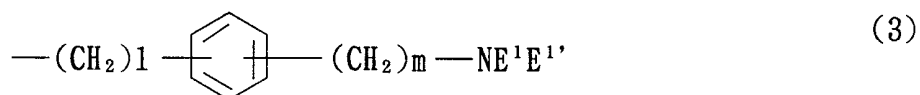
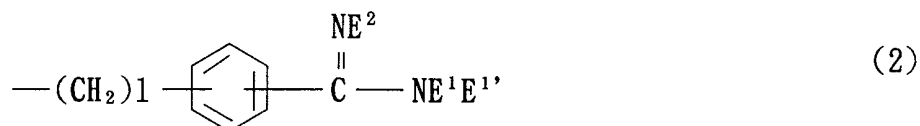
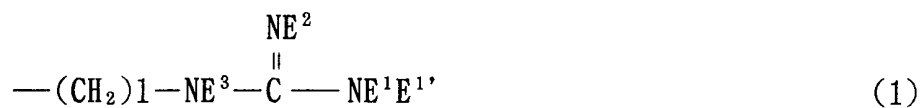
を表し；

R^1 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。)で表される化合物、またはその薬理的に許容されうる塩を有効成分として含有してなるトリプターゼ阻害剤。

(2) 下記一般式 (I)



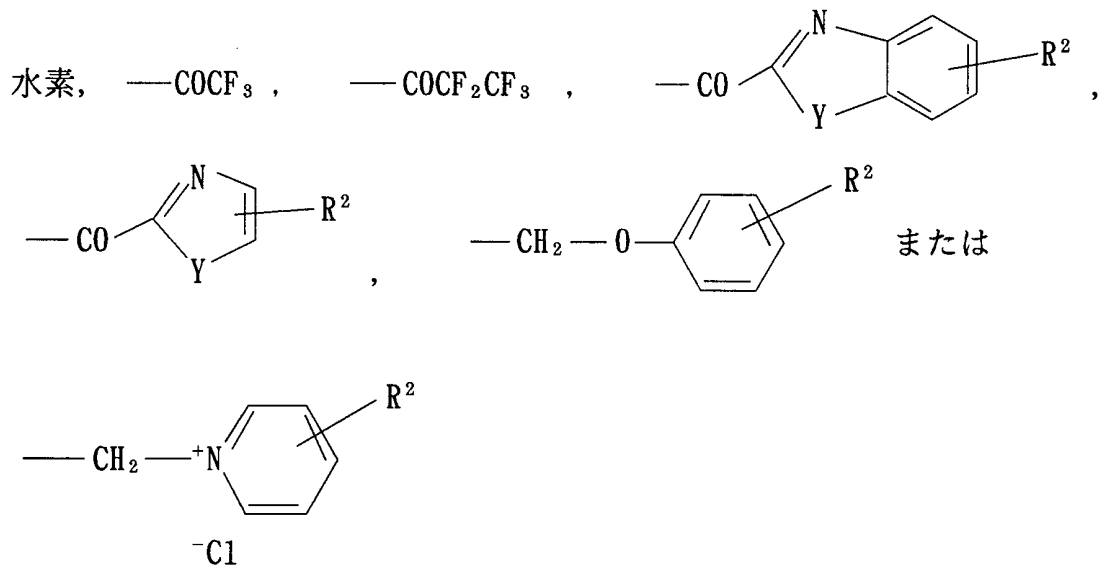
{式中Aは、下記式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)又は(8)}



(式中、E¹、E^{1'}、E² および E³ は同一または異なって水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルアルキル、またはアミノ、グア

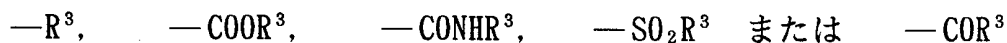
ニジノまたはアミノに対する保護基を示し、 $-NE^1E^1$ は一緒になって更にヘテロ原子を含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく； l は $0 \sim 3$ の整数を、 m は $0 \sim 2$ の整数を、 n は $1 \sim 6$ の整数を、 p は $1 \sim 3$ の整数を、 q は $1 \sim 3$ の整数をそれぞれ表す。) を表し；

Bは、



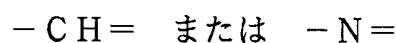
(式中、 Y は $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を表し； R^2 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。) を表し；

Wは、



(式中、 R^3 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。) を表し；

Xは、



を表し；

R^1 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。}

において、Xが $-N=$ の化合物またはその薬理的に許容されうる塩。

(3) 一般式(I)において、Bが $-COCF_3$ の化合物またはその薬理的に許容されうる塩。

(4) 一般式(I)において、Aが式(1)の化合物またはその薬理的に許容されうる塩。

(5) 一般式(I)において、Aが式(2)の化合物またはその薬理的に許容されうる塩。

(6) 一般式(I)において、Aが式(3)の化合物またはその薬理的に許容されうる塩。

(7) 一般式(I)において、Aが式(4)の化合物またはその薬理的に許容されうる塩。但しBが水素である化合物を除く。

(8) 一般式(I)において、Aが式(5)の化合物またはその薬理的に許容されうる塩。

(9) 一般式(I)において、Aが式(6)の化合物またはその薬理的に許容されうる塩。但しBが水素である化合物を除く。

(10) 一般式(I)において、Aが式(7)の化合物またはその薬理的に許容されうる塩。但しBが水素である化合物を除く。

(11) 一般式(I)において、Aが式(8)の化合物またはその薬理的に許容されうる塩。

(12) 上記(2)～(11)のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容されうる塩を有効成分として含有してなる医薬組成物。

発明の実施の形態

本明細書中で使用されている記号について以下に説明する。

$R^1 \sim R^3$ 、 E^1 、 $E^{1'}$ 、 E^2 、 E^3 におけるアルキルとしては、炭素数1～6の低級アルキルであり直鎖状でも分岐鎖状でもよい。具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルプロピル、1,

2, 2-トリメチルプロピル等が挙げられる。好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル等である。またこのアルキルは、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する）、アミノ基、水酸基、アルコキシ（炭素数1~6の低級アルコキシであり、直鎖状でも、分岐鎖状でもよく、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等）等で置換されていてもよい。

$R^1 \sim R^3$ 、 E^1 、 $E^{1'}$ 、 E^2 、 E^3 におけるアルアルキルとしては、そのアルキル部分は前述と同様であり、具体的には、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、ベンズヒドリル、トリチル等が挙げられる。またこのアルアルキルは、アルキル（前述と同様）、ハロゲン（前述と同様）、アミノ基、水酸基、ニトロ、シアノ、アルコキシ（前述と同様）等で置換されていてもよい。

E^1 、 $E^{1'}$ 、 E^2 、 E^3 におけるアミジノ、グアニジノあるいはアミノに対する保護基としては、置換基を有していてもよいアルアルキル（例えば、ベンジル、*p*-クロロベンジル、*p*-フルオロベンジル、*m*-トリフルオロメチルベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、ベンズヒドリル、トリチル等）、アルカノイル（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等）、ハロアルカノイル（例えば、クロロアセチル、トリフルオロアセチル等）、ピペリジニルオキシアルカノイル（例えば、4-ピペリジニルオキシアセチル等）、アルケニルオキシカルボニル（例えば、アリルオキシカルボニル等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等）、アシルオキシアルコキシカルボニル（例えば、アセトキシメチルオキシカルボニル、（1-アセトキシエチル）オキシカルボニル、プロピオニルオキシメチルオキシカルボニル、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニル、ブチリルオキシメチルオキシカルボニル、イソブチリルオキシメチルオキシカルボニル等）、ハロアルコキシカルボニル（例えば、クロロメトキシカルボニル、トリクロロエトキシカ

ルボニル等)、置換基を有していてもよいアロイル(ベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フタロイル等)、置換基を有していてもよいフェニルアルカノイル(例えば、フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、3-(p-メトキシフェニル)プロピオニル、3-(p-クロロフェニル)プロピオニル等)、置換基を有していてもよいヘテロアリアルカルボニル(例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、6-クロロニコチノイル、フロイル等)、ヘテロアリアルアルカノイル(例えば、チエニルアセチル、イミダゾリルアセチル、フリルアセチル、トリアゾリルアセチル、チアジアゾリルプロピオニル等)、置換基を有していてもよいアリアルオキシカルボニル(例えば、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等)、置換基を有していてもよいフェノキシアルカノイル(例えばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等)、置換基を有していてもよいアリアルグリオキシロイル(例えばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイル等)、置換基を有していてもよいフェニルアルコキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル等)、アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等)、ハロアルキルスルホニル(例えば、トリフルオロメチルスルホニル等)、置換基を有していてもよいアルアルキルスルホニル(例えば、ベンジルスルホニル、p-クロロベンジルスルホニル、フェネチルスルホニル、ベンズヒドリルスルホニル等)、置換基を有していてもよいアリアルスルホニル(例えば、フェニルスルホニル、p-クロロフェニルスルホニル、トリルスルホニル、キシリルスルホニル、ナフチルスルホニル等)等が挙げられる。なお、当該各基におけるアルキル部分、アルカノイル部分、アルコキシ部分、アシル部分は炭素数1~6の低級のもので挙げられ、またアルケニル部分は炭素数2~6の低級のもので挙げられる。

好ましくは、フェニルアルコキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アシル

オキシアルコキシカルボニル、アルカノイル、フェニルアルカノイル、ハロアルカノイル、アルアルキル、アルキルスルホニル、アルアルキルスルホニル、アリールスルホニル等であり、さらに好ましくは、ベンジルオキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アセトキシメチルオキシカルボニル、ピバロイルオキシメチルオキシカルボニル、*n*-バレリル、*n*-ヘキサノイル、 β -フェニルプロピオニル、トリフルオロアセチル、ベンジル、フェネチル、トリチル、*n*-ブチルスルホニル、*n*-ヘキシルスルホニル、ベンジルスルホニル、フェニルスルホニル、*p*-トリルスルホニル等である。

また、置換基を有していてもよいアルアルキル、アロイル、フェニルアルカノイル、ヘテロアリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、フェノキシアルカノイル、アリーलगリオキシロイル、フェニルアルコキシカルボニル、アルアルキルスルホニル、アリールスルホニルにおける置換基としては、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル（前述と同様）、フェニル、アルコキシ（前述と同様）、ハロゲン（前述と同様）、アルカノイル（炭素数1~6の低級アルカノイルであり、直鎖状でも分岐鎖状でもよく、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等）等が挙げられる。

本発明における-N E¹ E^{1'}が一緒になって更にヘテロ原子を含んでいてもよいヘテロ環としては、モルホリン、ピペラジン等が挙げられる。

R¹ ~ R³におけるアリールとしては、具体的にはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。またこのアリールは、アルキル（前述と同様）、ハロゲン（前述と同様）、アミノ基、水酸基、ニトロ、シアノ、アルコキシ（前述と同様）等で置換されていてもよい。

一般式(I)で表される化合物〔以下化合物(I)ともいう〕の薬理的に許容されうる塩としては、無機酸付加塩（例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等との塩）、アミノ酸との塩（例えばグルタミン酸、アスパラギン酸等との塩）、有機酸付加塩（例えばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエ

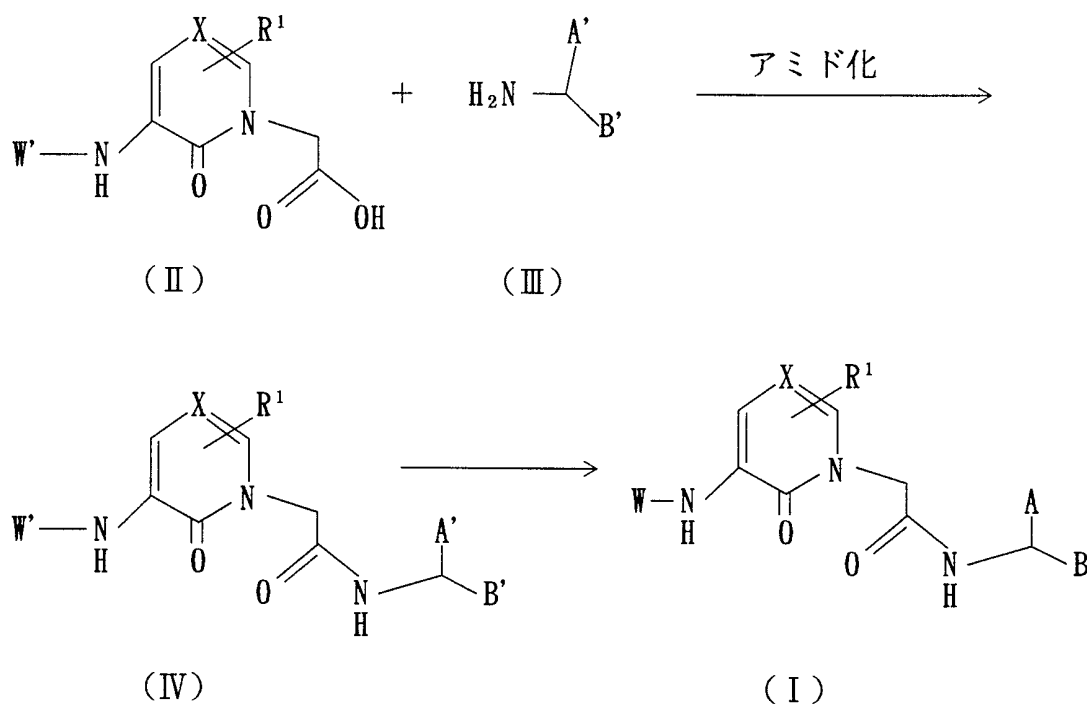
ン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸等との塩) 等が挙げられる。

さらに、化合物 (I) またはその塩に各種異性体が存在するときは、これらも本発明の範囲内である。

特に、化合物 (I) の内、A が式 (4)、(6) 又は (7) である場合、B が水素でないものについては新規の化合物である。

当該化合物 (I) は下記スキーム I に示す方法により合成することができる。

スキーム I



(式中 A' は前記 A と同義のものを示すか、アミノを含む場合はその前駆体であるシアノを含む置換基を示し、式中 B' は前記 B と同義のものを示すか、カルボニル基を含む場合は、その還元体であるヒドロキシル体を含む置換基を示し、式中 W' は前記 W と同義のものを示すか、水素、アミノに対する保護基を示し、R¹、X、W、A、B は前記と同義。)

即ち、化合物 (I) は式 (II) で表されるカルボン酸〔以下、化合物 (II) と

もいう〕と式(Ⅲ)で表される化合物〔以下、化合物(Ⅲ)ともいう〕とを縮合反応(アミド化)させることにより直接的に、またはその前駆体〔以下、化合物(Ⅳ)ともいう〕を経由して合成することができる。

化合物(Ⅱ)は文献記載の化合物(特開平6-56785号、特開平5-286946号、Warnerら, J. Med. Chem., 1994, 37, p3090、Damewoodら, J. Med. Chem., 1994, 37, p3303、Vealeら, J. Med. Chem., 1995, 38, p98、W093/21210、W096/33974、W096/18644等参照)であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製されるものである。

化合物(Ⅲ)は文献記載の化合物(M. R. Wileyら, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1996, 6, p2387、J. D. Prughら, Synthetic Communications, 1992, 22, p2357、T. A. Lyleら, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7, p67、US 5498779、W096/30396、W096/19491、W096/19483等参照)であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製されるものである。

化合物(Ⅱ)をそのまま用いるときは、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン、*o*-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート、PyBOP〔ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート〕、BOP〔ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート〕、PyBroP〔プロモートリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート〕、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドメチオジド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N-シクロヘキシル-N'-(2-モルホリノエチル)カルボジイミド・メト-*p*-トルエンスルホン酸塩等の縮合剤の存在下で反応を行う。

化合物(Ⅱ)は、常法により、酸無水物、活性エステル、酸ハライド等の反応性誘導体に変換したものをを用いてもよい。

酸無水物としては、例えば、ピバル酸との無水物、炭酸イソブチルエステルとの無水物等が用いられる。活性エステルとしては、例えば、p-ニトロフェニルエステル、2, 4, 5-トリクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミドエステル等が用いられる。酸ハライドとしては、例えば、カルボン酸クロリド、カルボン酸ブロミド等が用いられる。

当該アミド化反応の反応溶媒としては、いずれの場合においても、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックトリアミド、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、ジメトキシエタン、ベンゼン、酢酸エチル、スルホラン等、またはこれらの混合溶媒が用いられる。好ましい溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、アセトニトリルが挙げられる。

化合物(II)あるいはこれらの反応性誘導体と化合物(III)の仕込み量は、通常、化合物(II)あるいはこれらの反応性誘導体を化合物(III)に対して1当量以上用いればよい。通常、このアミド化反応の反応温度は約0~100℃であり、反応時間は数時間~3日間である。

なお、上記反応において、縮合剤または化合物(II)の活性エステルを用いるときは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、4-ジメチルアミノピリジン等の反応補助剤を用いることができる。

化合物(II)の酸無水物を用いるときは、4-ジメチルアミノピリジン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等の反応補助剤を用いることができる。

化合物(II)の酸ハライドを用いるときは、ハロゲン化水素捕捉剤として、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、炭酸水素ナトリウム等の存在下で行うことが好ましい。

化合物(III)のA'で表される基には、アミノ、アミジノ、グアニジノ等が含

まれるが、このアミド化反応においては、これらの基は保護された形態で反応に付すのが望ましい。その保護基としては、反応後容易に脱離しアミノ、アミジノあるいはグアニジノ等へ誘導できるもの、例えば、*t*-ブトキシカルボニル基（以下、Boc基ともいう）、ベンジルオキシカルボニル基（以下、Z基ともいう）等が用いられる。

また、このアミド化反応は、アミジノ、グアニジノへ変換可能な置換基（例えばアミジノへ変換可能な置換基としてシアノ等）を有する形態で行い、反応後、アミジノ、グアニジノに変換してもよい。

以下に、化合物（IV）から化合物（I）への工程におけるA'からAへの変換反応について述べる。

方法1)

これは、アミノ、アミジノ、グアニジノ等の保護基（Boc基あるいはZ基等）を脱保護する手法である。

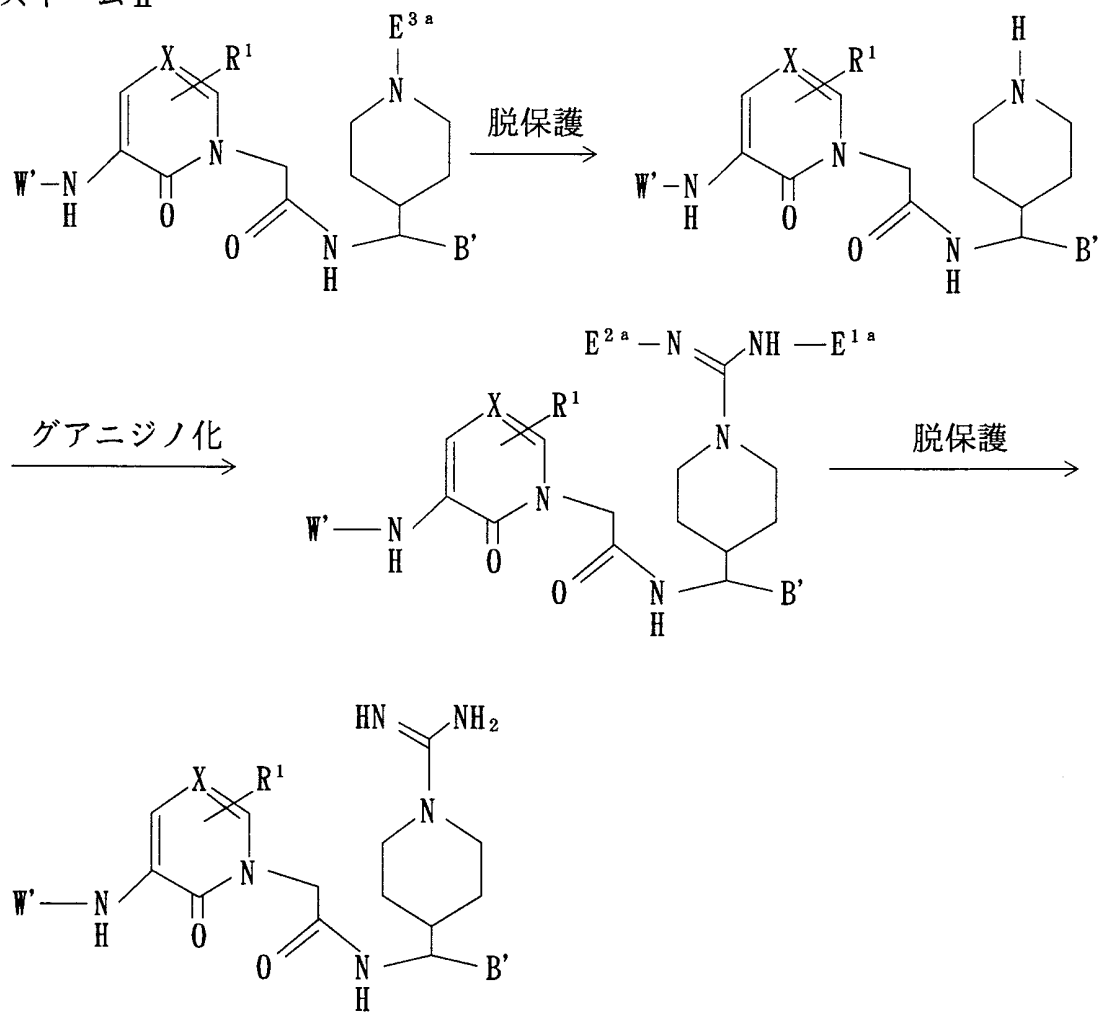
例えばZ基を用いた場合の脱保護の条件としては、水素化分解によるもの、あるいは酸によるもの等がある。水素化分解による脱保護の条件としては、水素雰囲気下、触媒としてパラジウム-炭素あるいはパラジウム-ブラック等を用い、溶媒として、メタノール、エタノール、酢酸、クロロホルムあるいはジオキサン等を用い、必要に応じ塩酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の酸を基質に対して1～10倍当量を用いる。反応温度は約0～100℃、反応時間は数時間～3日間である。また、Z基を用いた場合の酸による脱保護の条件としては、トリフルオロメタンスルホン酸等を用いて、公知の方法に準じて行うことができる（特開平5-286946号）。

また、アミノ、アミジノ、グアニジノの保護基としてBoc基等を用いた場合の脱保護の条件としては、5～40倍当量の塩化水素を用い、溶媒として酢酸エチル、ベンゼン、エタノール、酢酸、ジオキサン等を用いる。反応温度は約0℃～室温、反応時間は約30分間～24時間である。

方法2)

一例として、化合物（IV）から化合物（I）への工程におけるA'の保護されていてもよいピペリジンをAのN-アミジノピペリジンに変換する方法をスキームIIに示す。

スキームII



〔式中、 E^{1a} 、 E^{2a} 、 E^{3a} は同一または異なってアミノ、グアニジノに対する保護基（BocあるいはZ基）を示し、 B' 、 W' 、 X 、 R^1 は前記と同義。〕

まず、アミノ保護基の脱保護は方法1)で示した如く常法により行うことができる。グアニジノ化は、N, N'-ビス-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-1-グアニルピラゾール、N, N'-ビス-(ベンジルオキシカルボニル)-1-グアニルピラゾールあるいはN, N'-ビス-(*t*-ブチルオキシカルボニル)-S-メチルイソチオ尿素等を用いて公知の手法に準じて行うことができる(M.S.

Bernatowicz ら, T.L., 1993, 34, pp3389-3392、Y. Wu ら, Synthetic Communications, 1993, 23, pp3055-3060、US 5498779)。

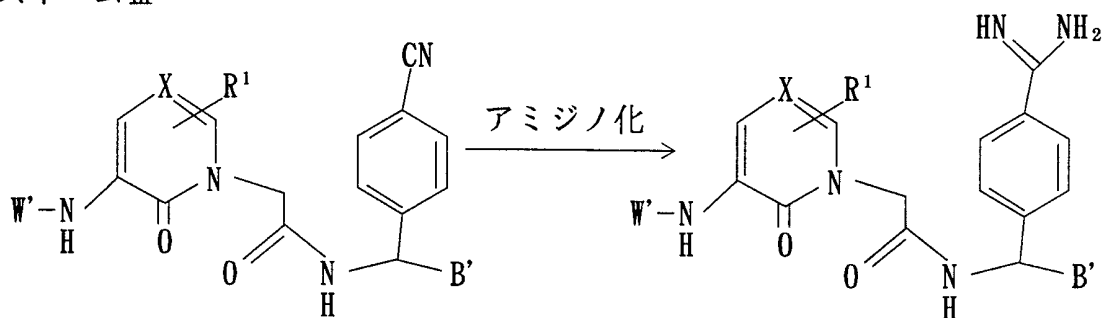
例えば、原料のアミン体に、N, N' -ビス- (ベンジルオキシカルボニル) -1-グアニルピラゾールを反応させて、Z基で保護されたグアニジノ体を得る場合、溶媒としてメタノール、エタノール等のアルコールを用い、反応温度は室温～100℃、反応時間は数時間～3日間である。

得られたグアニジノ体の脱保護は、方法1) で示した如く常法により行うことができる。

方法3)

一例として、化合物(IV)から化合物(I)への工程におけるA'のシアノフェニルをAのアミノフェニルに変換する方法をスキームIIIに示す。

スキームIII



〔式中、B'、W'、X、R¹は前記と同義。〕

アミノ化はイミダート体またはチオカルバモイル体を経る公知の方法に準じて行うことができる (T. Nakayama ら, Chem. Pharm. Bull., 1993, 41(1), pp17-125、Organic Functional Group Preparations, III, Academic, Chapter 6、またはLeo Aligら, Journal of Medicinal Chemistry 1992, 35(23), pp4393-4407を参照)。

チオカルバモイル体を経る方法では、ニトリル体に、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒、またはこれらの混合溶媒中、1当量～大過剰の硫化水素を反応させ、チオカルバモイル体を得る。反応温度は氷

冷下～室温、反応時間は約5時間～1日間、好ましくは室温で約10～20時間である。

次に、得られたチオカルバモイル体に、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、1当量～大過剰のよう化メチル、臭化エチル等のアルキルハライドを反応させる。反応温度は約50～100℃、反応時間は約0.5～10時間である。ここで得られた中間体を単離して、もしくは単離せずに、1～50当量のアンモニア、または酢酸アンモニウム、塩化アンモニウム等のアンモニア誘導体を反応させてアミジンを得る。

溶媒として、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、N, N-ジメチルホルムアミド等を用いる。好ましくはメタノールまたはエタノール溶媒中、酢酸アンモニウムとの反応で行う。反応温度は約50～100℃、反応時間は数時間～10時間である。

イミダート体を経る方法では、ニトリル体に、塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、当量～大過剰のメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコールを反応させることにより、イミダート体を得る。必要に応じてジエチルエーテル等の脂肪族エーテル、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン等の非プロトン性溶媒を用いてもよい。反応温度は約-10～+30℃で、反応時間は数時間～2日間である。好ましくは氷冷下～室温で、約8～15時間である。

次に得られたイミダート体に1～50当量のアンモニアを反応させることにより、アミジン体を得る。溶媒として、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素、ベンゼン等の非プロトン性溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等を用いる。このアンモニアとの反応に塩化アンモニウムを共存させるのが好ましい。反応温度は約-10～+100℃で、反応時間は0.5時間～20時間である。好ましくはメタノール、エタノールまたはプロパノール溶媒中、約50～80℃、数時間の反応で行う。

次に、化合物(Ⅲ)のB'、及び化合物(Ⅳ)のB'について、B'よりBへの変換反応について述べる。

化合物(Ⅲ)及び(Ⅳ)のB'で表される基には、トリフルオロメチルケトンあるいはベンゾチアゾール-2-イルケトン等が含まれるが、これらケトン体の他、容易にケトンに変換できる基、例えば、ヒドロキシル体{2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチルあるいは1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-1-ヒドロキシメチル等}も用いることができる。これらヒドロキシル体を用いた場合、スキームIの化合物(Ⅳ)から化合物(I)への変換反応において酸化反応を用いることにより、目的とする化合物へ誘導することができる。

この酸化反応の好適な方法としては、例えば、約室温にて、トルエン等の不活性溶媒中、ジクロロ酢酸を触媒として、過剰のジメチルスルホキシドと水溶性カルボジイミドを使用する方法がある。有用な他の方法としては、例えば、アルカリ性過マンガン酸カリウム水溶液を使用する方法、オキサリルクロライド、ジメチルスルホキシドおよび3級アミンを使用する方法、無水酢酸およびジメチルスルホキシドを使用する方法、ピリジン三酸化イオウ錯体およびジメチルスルホキシドを使用する方法、塩化メチレン中、酸化クロミウム(VI)ピリジン錯体を使用する方法、1, 1, 1-トリアセトキシー-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズイオドキソール-3(1H)-オン等のパーイオジナンのような超原子価ヨウ素試薬をジクロロメタンやジメチルホルムアミド中で使用する方法、二酸化マンガンを経過してジクロロメタン、クロロホルム中で使用する方法等がある。

なお、この酸化反応を行うにあたって、化合物(Ⅳ)のA'中に存在する、アミノ、アミジノあるいはグアニジノ、およびピリドンあるいはピリミドン骨格に存在するアミンは必要に応じてZ基あるいはBoc基等の保護基で保護を行う。これら保護基の脱保護は方法1)で示した如く常法により行うことができる。

A'からAへの変換、B'からBへの変換、各種のE¹、E^{1'}、E²、E³の変換は上記の工程時にのみ可能というわけではなく、他の反応に影響を与えない範囲において合成の種々の段階で行うことができる。又、W'からWへの変換、各

種Wの相互間の変換についても同様である。

かくして合成される化合物（I）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことにより、任意の純度のものとして採取できる。

また、当該化合物（I）の薬理的に許容されうる塩も、公知の方法により製造できる。

本発明の化合物は、ヒト、イヌ、ウシ、ウマ、マウス、ラットなどの哺乳動物に対して優れたトリプターゼ阻害作用を有するものである。従って、上記動物の、アレルギー性鼻炎、過敏性肺炎、肺繊維症、気管支喘息等の種々の疾患に有用である。

本発明の化合物（I）およびその薬理的に許容されうる塩を医薬品として用いる場合、薬理的に許容されうる担体、賦形剤、希釈剤等の添加剤を製薬上必要な成分と適宜混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、注射剤、軟膏、クリーム等の態様で医薬組成物とし、経口的または非経口的に投与することができる。上記医薬組成物中には、化合物（I）またはその薬理的に許容されうる塩を有効量配合する。

本発明の化合物（I）およびその薬理的に許容されうる塩の投与量は、疾患の種類及びその程度、投与する化合物、投与ルート、患者の症状、体重あるいは年齢等によっても異なり、投与目的に応じて適宜設定することができるが、例えば気管支喘息に対して用いる場合であれば、通常、化合物（I）の量として、成人に経口投与する場合は、 $0.01 \sim 1000 \text{ mg/kg}$ 体重/日、好ましくは $0.05 \sim 500 \text{ mg/kg}$ 体重/日を1日1～数回に分けて投与するのが好ましい。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、 $^1\text{H-NMR}$ の測定は、特に記載のない限りBrucker 社製300 MHz あるいは

500 MHz で行った。

実施例 1 : 2 - (5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1 , 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 1 - ピリミジニル) - N - [4 - (1 - アミノ - 1 - イミノメチルアミノ) - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - オキソエチル) ブチル] アセトアミド 塩酸塩の合成

(1) 6 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 1 - t - ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 3 - ニトロ - 2 - ヘキサノールの合成

US 5498779記載化合物である 4 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 1 - t - ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ) - 1 - ニトロブタン (1.02 g, 2.83 mmol) 、トリフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタール (10% エタノール含有) (715 mg, 4.47 mmol) の 2 - プロパノール (6.0 mL) 懸濁液にフッ化カリウム (165 mg, 2.84 mmol) を加え室温で 28 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残さを酢酸エチルで希釈し、これを 10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後濃縮しオイルを得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸エチル / ヘキサン) により精製し、目的化合物 (1.13 g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.37-1.99 (22H, m), 3.29-3.39 (2H, m), 4.43-4.62 (1H, m), 4.89-4.97 (1H, m), 7.21-7.30 (1H, m), 8.33-8.37 (1H, m), 11.50 (1H, s)

(2) 3 - アミノ - 6 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 1 - t - ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - ヘキサノールの合成

工程 (1) で得られた化合物 (1.89 g, 4.12 mmol) 、ラネーニッケル (2.0 g) のエタノール (40 mL) 懸濁液を加圧水素雰囲気下 (6.0 kg/cm²) 、室温で 13 時間攪拌した。触媒をろ過してろ液を濃縮し目的化合物 (1.71 g, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.34-1.80 (22H, m), 2.79-2.91 (1H, m), 3.29-3.39

(2H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 8.30-8.32 (1H, m), 11.50 (1H, br s)

(3) 2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル)-N-[4-(1-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-1-t-ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ブチル]アセトアミドの合成

工程(2)で得られた化合物(1.35 g, 3.15 mmol)、W096/33974記載化合物である2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル)酢酸(1.10 g, 3.63 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物(HOBt:1.1 g, 7.18 mmol)のジメチルホルムアミド(DMF: 16 mL)溶液に室温で1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSCI:725 mg, 3.78 mmol)を加え、36時間攪拌した。反応溶液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を水、10%クエン酸水溶液、飽和重曹水、および飽和食塩水で洗浄した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メタノール/クロロホルム)により精製し、目的化合物(1.60 g, 62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.39-1.60 (22H, m), 3.23-3.28 (2H, m), 3.85-4.15 (2H, m), 4.57-4.73 (2H, m), 5.16 (2H, s), 6.51-6.60 (1H, m), 7.30-7.44 (5H, m), 8.13-8.14 (1H, m), 8.23-8.43 (3H, m), 8.76 (1H, br s), 11.51 (1H, br s)

(4) 2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル)-N-[4-(1-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-1-t-ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミドの合成

工程(3)で得られた化合物(1.21 g, 1.70 mmol)の塩化メチレン(17 mL)溶液に室温でDess-Martin 試薬(1.44 g, 3.40 mmol)を加え30分間攪拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、100 mL中に25 gのチオ硫酸ナトリウムを含む飽和重曹水を加え1時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽

和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸エチル／クロロホルム）により精製し、目的化合物（809 mg, 67%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ 1.39-1.78 (22H, m), 3.25-3.31 (2H, m), 4.03-4.09 (1H, m), 4.59 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 4.73 (1H, d, $J=15.9$ Hz), 5.17 (2H, s), 7.32-7.41 (5H, m), 8.12 (1H, s), 8.37 (1H, s)

(5) 2 - (5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 1 - ピリミジニル) - N - [4 - (1 - アミノ - 1 - イミノメチルアミノ) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - オキソエチル) ブチル] アセトアミド 塩酸塩の合成

工程(4)で得られた化合物(100 mg, 0.141 mmol)に室温で4 N 塩酸ジオキサンの溶液(4.0 mL, 16 mmol)を室温に加え6時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得た残さを水に溶解した。これを凍結乾燥して標題化合物である淡黄色粉末(57 mg, 74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ 1.42-1.49 (4H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 4.21 (1H, m), 4.61 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 4.74 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 5.18 (2H, s), 7.36-7.42 (5H, m), 8.14 (1H, s), 8.38 (1H, s)

実施例2 : 2 - (5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - ピリミジニル) - N - [4 - (1 - アミノ - 1 - イミノメチルアミノ) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - オキソエチル) ブチル] アセトアミド 塩酸塩の合成

(1) 2 - (5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 2 - メチル - 6 - オキソ - 1 - ピリミジニル) - N - [4 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 1 - t - ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ブチル] アセトアミドの合成

実施例1 - (2)で得られた化合物、W096/33974記載化合物である2 - (5 -

ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 6-ジヒドロ-2-メチル-6-オキソ-1-ピリミジニル) 酢酸、を用い、実施例1-(3)と同様な手法により反応を行い目的化合物を得た(収率77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.39-1.70 (22H, m), 2.32-2.35 (3H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 3.85-4.20 (2H, m), 4.61-4.88 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.52-6.63 (1H, m), 7.31-7.43 (5H, m), 8.22-8.44 (3H, m), 8.65 (1H, br s), 11.51 (1H, s)

(2) 2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 6-ジヒドロ-2-メチル-6-オキソ-1-ピリミジニル)-N-[4-(1-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-1-t-ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ)-1-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミドの合成工程(1)で得られた化合物およびDess-Martin 試薬を用い実施例1-(4)と同様な手法により反応を行い目的化合物を得た(収率54%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 1.39-1.85 (22H, m), 2.33 (3H, s), 3.25-3.29 (2H, m), 4.02-4.11 (1H, m), 4.67 (1H, d, $J=16.9$ Hz), 4.86 (1H, d, $J=16.9$ Hz), 5.15 (2H, s), 7.32-7.43 (5H, m), 8.23 (1H, s)

(3) 2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 6-ジヒドロ-2-メチル-6-オキソ-1-ピリミジニル)-N-[4-(1-アミノ-1-イミノメチルアミノ)-1-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミド 塩酸塩の合成

工程(2)で得られた化合物を用い実施例1-(5)と同様な手法により反応を行ない標題化合物である白色粉末を得た(収率91%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 1.39-1.83 (4H, m), 2.5-2.6 (3H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 4.06-4.12 (1H, m), 4.64 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 4.92 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 5.15 (2H, s), 7.32-7.43 (5H, m), 8.23 (1H, s)

実施例 3 : 2 - (5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1 - ピリミジニル) - N - [4 - (1 - アミノ - 1 - イミノメチルアミノ) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - オキソエチル) ブチル] アセトアミド 塩酸塩の合成

(1) 2 - (5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1 - ピリミジニル) - N - [4 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 1 - t - ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシエチル) ブチル] アセトアミドの合成

実施例 1 - (2) で得られた化合物、W096/33974記載化合物である 2 - (5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1 - ピリミジニル) 酢酸、を用い、実施例 1 - (3) と同様な手法により反応を行い目的化合物を得た (収率78%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$ 1.38-1.70 (22H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.73-4.19 (2H, m), 4.38-4.55 (2H, m), 5.19 (2H, s), 6.48-6.54 (1H, m), 7.31-7.52 (10H, m), 8.04-8.31 (2H, m), 8.46 (1H, s), 8.89 (1H, br s), 11.53 (1H, s)

(2) 2 - (5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1 - ピリミジニル) - N - [4 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 1 - t - ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - オキソエチル) ブチル] アセトアミドの合成

工程 (1) で得られた化合物および Dess-Martin 試薬を用い実施例 1 - (4) と同様な手法により反応を行い目的化合物を得た (収率79%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}) \delta$ 1.39-1.85 (22H, m), 3.25-3.29 (2H, m), 4.05-4.11 (1H, m), 4.48 (1H, d, J=16.8 Hz), 4.56 (1H, d, J=16.8 Hz), 5.20 (2H, s), 7.34-7.54 (10H, m), 8.47 (1H, s)

(3) 2 - (5 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オ

キソ-2-フェニル-1-ピリミジニル)-N-[4-(1-アミノ-1-イミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミド 塩酸塩の合成

工程(2)で得られた化合物を用い実施例1-(5)と同様な手法により反応を行ない標題化合物である淡黄色粉末を得た(収率95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 1.24-1.85 (4H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 4.41 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 4.58 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 5.19 (2H, s), 7.34-7.56 (10H, m), 8.46 (1H, s)

実施例4: 2-(5-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル)-N-[4-(1-アミノ-1-イミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミド 2塩酸塩の合成

(1) 2-(5-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル)-N-[4-(1-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-1-t-ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミドの合成

実施例1-(4)で得られた化合物(144 mg, 0.202 mmol)、パラジウム-ブラック(20 mg)のエタノール(2.0 mL)懸濁液を水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮し目的化合物(115 mg, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 1.38-1.95 (22H, m), 3.18-3.39 (2H, m), 4.02-4.12 (1H, m), 4.49 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 4.66 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.69 (1H, s)

(2) 2-(5-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル)-N-[4-(1-アミノ-1-イミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミド 2塩酸塩の合成

工程(1)で得られた化合物(115 mg, 0.199 mmol)にトリフルオロ酢酸(2.0 mL, 26.0 mmol)を室温に加え30分間攪拌した。反応溶液を濃縮して得た残さに4N塩酸ジオキサン溶液(10 mL, 40 mmol)を室温に加え30分間攪拌した。この

混合物を濃縮し得た残さを水(10 mL)に溶解した。これを凍結乾燥して標題化合物である褐色粉末(62.6 mg, 70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ 1.42-1.59 (4H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 4.06-4.13 (1H, m), 4.65 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 4.79 (1H, d, $J=16.0$ Hz), 7.31 (1H, s), 8.42 (1H, s)

実施例5: 2-(5-アミノ-1,6-ジヒドロ-2-メチル-6-オキソ-1-ピリミジニル)-N-[4-(1-アミノ-1-イミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミド 2塩酸塩の合成

(1) 2-(5-アミノ-1,6-ジヒドロ-2-メチル-6-オキソ-1-ピリミジニル)-N-[4-(1-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-1-t-ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミドの合成

実施例2-(2)で得られた化合物を用い実施例4-(1)と同様な手法により反応を行ない目的化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ 1.40-1.85 (22H, m), 2.23 (3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 4.08-4.11 (1H, m), 4.62 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 4.80 (1H, d, $J=16.8$ Hz), 7.17 (1H, s)

(2) 2-(5-アミノ-1,6-ジヒドロ-2-メチル-6-オキソ-1-ピリミジニル)-N-[4-(1-アミノ-1-イミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミド 2塩酸塩の合成

工程(1)で得られた化合物を用い実施例4-(2)と同様な手法により反応を行ない標題化合物である褐色固体を得た(収率87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ 1.23-1.90 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.07-3.11 (2H, m), 4.07-4.12 (1H, m), 4.75 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 4.98 (1H, d, $J=17.0$ Hz), 7.24 (1H, s)

実施例 6 : 2 - (5 - アミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1 - ピリミジニル) - N - [4 - (1 - アミノ - 1 - イミノメチルアミノ) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - オキソエチル) ブチル] アセトアミド 2 塩酸塩の合成

(1) 2 - (5 - アミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1 - ピリミジニル) - N - [4 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 1 - t - ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - オキソエチル) ブチル] アセトアミドの合成

実施例 3 - (2) で得られた化合物を用い実施例 4 - (1) と同様な手法により反応を行ない目的化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ 1.38-1.74 (22H, m), 3.18-3.38 (2H, m), 4.09-4.12 (1H, m), 4.40 (1H, d, $J=16.3$ Hz), 4.51 (1H, d, $J=16.3$ Hz), 7.37-7.43 (6H, m)

(2) 2 - (5 - アミノ - 1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 2 - フェニル - 1 - ピリミジニル) - N - [4 - (1 - アミノ - 1 - イミノメチルアミノ) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - オキソエチル) ブチル] アセトアミド 2 塩酸塩の合成

工程 (1) で得られた化合物を用い実施例 4 - (2) と同様な手法により反応を行ない標題化合物である黄色粉末を得た (収率79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ 1.07-1.89 (4H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.93-4.13 (1H, m), 4.39 (1H, d, $J=16.5$ Hz), 4.57 (1H, d, $J=16.5$ Hz), 7.38 (1H, s), 7.46-7.56 (5H, m)

実施例 7 : 2 - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル) - N - [4 - (1 - アミノ - 1 - イミノメチルアミノ) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - オキソエチル) ブチル] アセトアミド 塩酸塩の合成

(1) 2 - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オ

キソ-1-ピリジル) 酢酸エチルエステルの合成

W096/18644記載化合物である2-(3-アミノ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル) 酢酸エチルエステル (4.0 g, 20.4 mmol)、2, 4, 6-コリジン(5.4 mL, 40.9 mmol) のテトラヒドロフラン(20 mL) 溶液を窒素雰囲気下で氷冷し、これにベンジルオキシカルボニルクロリド(3.2 mL, 22.4 mmol) のテトラヒドロフラン(20 mL) 溶液を滴下した。滴下後、反応混合物を氷冷下で3時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、これを1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後濃縮して深緑色オイル状の残さ(8.1 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) に付し、薄緑色固体 (4.8 g, 71 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.20 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.14 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.76 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.29-6.33 (1H, m), 7.30-7.44 (6H, m), 7.87 (1H, dd, $J=1.6, 7.4$ Hz), 8.48 (1H, br s)

(2) 2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル) 酢酸の合成

工程(1) で得られた化合物 (4.7 g, 14.2 mmol) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に室温で1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (36.0 mL, 36.0 mmol) を滴下し3時間攪拌した。析出物をろ取り、これを水(200 mL)に加熱しながら溶解した。この水溶液を濃塩酸で酸性にし、懸濁液を氷冷下で1時間攪拌した。白色の析出物をろ取り、乾燥して目的化合物 (4.0 g, 93 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 4.67 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.26-6.31 (1H, m), 7.30-7.44 (6H, m), 7.86 (1H, dd, $J=1.5, 7.4$ Hz), 8.45 (1H, br s), 13.50 (1H, br s)

(3) 2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル) -N-[4-(1-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-1-t-ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ)-1-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル) ブチル] アセトアミドの合成

工程(2)で得られた化合物および実施例1-(2)で得られた化合物を用い、実施例1-(3)と同様な手法により反応を行ない目的化合物を得た(収率65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.39-1.66 (22H, m), 3.26-3.35 (2H, m), 3.83-4.15 (2H, m), 4.51-4.73 (2H, m), 5.16 (2H, s), 6.23-6.29 (1H, m), 6.49-6.57 (1H, m), 7.27-7.43 (6H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.09-8.35 (3H, m), 11.50 (1H, br s)

(4) 2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N-[4-(1-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-1-t-ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミドの合成

工程(3)で得られた化合物およびDess-Martin 試薬を用い、実施例1-(4)と同様な手法により反応を行い目的化合物を得た(収率54%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 1.38-1.85 (22H, m), 3.18-3.32 (2H, m), 4.07-4.09 (1H, m), 4.53 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 4.74 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.28-6.32 (1H, m), 7.27 (1H, dd, $J=1.6, 6.9$ Hz), 7.33-7.42 (5H, m), 7.87 (1H, dd, $J=1.6, 7.3$ Hz)

(5) 2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N-[4-(1-アミノ-1-イミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミド塩酸塩の合成

工程(4)で得られた化合物(129 mg, 0.182 mmol)に室温で4 N 塩酸ジオキサン溶液(15 mL, 60 mmol)を室温に加え41時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得た残さを水(20 mL)に溶解した。これを凍結乾燥して標題化合物である褐色固体(89 mg, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 1.24-1.83 (4H, m), 3.05-3.10 (2H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 4.52 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 4.77 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 5.17 (2H, s), 6.28-6.33 (1H, m), 7.28 (1H, dd, $J=1.7, 6.9$ Hz), 7.31-7.41 (5H, m),

7.87 (1H, dd, J=1.7, 7.4 Hz)

実施例 8 : 2-(3-アミノ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N-[4-(1-アミノ-1-イミノメチルアミノ)-1-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミド 2 塩酸塩の合成

(1) 2-(3-アミノ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N-[4-(1-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-1-t-ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ)-1-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミドの合成

実施例 7-(4) で得られた化合物 (444 mg, 0.625 mmol)、パラジウム-炭素 (95 mg) のエタノール (6.0 mL) 懸濁液を水素雰囲気下、室温で 17 時間攪拌した。触媒をろ過してろ液を濃縮し定量的に目的化合物を得た。

(2) 2-(3-アミノ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N-[4-(1-アミノ-1-イミノメチルアミノ)-1-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミド 2 塩酸塩の合成

工程 (1) で得られた化合物を用い実施例 4-(2) と同様な手法により反応を行ない標題化合物である褐色固体を得た (収率 80%) 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ 1.23-1.58 (4H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 4.55 (1H, d, J=15.7 Hz), 4.75 (1H, d, J=15.7 Hz), 6.22-6.27 (1H, m), 7.16 (1H, dd, J=1.3, 7.1 Hz), 7.31 (1H, dd, J=1.3, 6.8 Hz)

実施例 9 : 2-(3-アセチルアミノ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N-[4-(1-アミノ-1-イミノメチルアミノ)-1-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミド 塩酸塩の合成

(1) 2-(3-アセチルアミノ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)酢酸エチルエステルの合成

W096/18644 記載化合物である 2-(3-アミノ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)酢酸エチルエステル (2.97 g, 15.1 mmol)、2, 4, 6-コリジン (4.0 mL, 30.3 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を窒素雰囲気下

で氷冷し、これに塩化アセチル(1.2 mL, 16.9 mmol) のテトラヒドロフラン(20 mL) 溶液を滴下した。滴下後、反応混合物を氷冷下で1時間攪拌した。析出物をろ過し、テトラヒドロフランで洗浄後、酢酸エチルで懸濁した。この懸濁液を1 N 塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後濃縮し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して灰色結晶 (1.57 g, 44%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.21 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.11 (3H, s), 4.15 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.75 (2H, s), 6.25-6.35 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 9.29 (1H, br s)

(2) 2-(3-アセチルアミノ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル) 酢酸の合成

工程(1) で得られた化合物およびテトラヒドロフラン/メタノール(1:1) 溶液を用い実施例7-(2) と同様な手法により反応を行ない白色固体を得た(収率85%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.11 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.23-6.28 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J=1.8, 6.9$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J=1.6, 7.4$ Hz), 9.27 (1H, br s), 13.10 (1H, br s)

(3) 2-(3-アセチルアミノ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N-[4-(1-t-ブチルオキシカルボニルアミノ-1-t-ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ)-1-(2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ブチル]アセトアミドの合成

工程(2) で得られた化合物および実施例1-(2) で得られた化合物を用い、実施例1-(3) と同様な手法により反応を行ない目的化合物を得た(収率60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.39-1.70 (22H, m), 2.10 (3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 3.83-4.15 (2H, m), 4.53-4.71 (2H, m), 6.17-6.24 (1H, m), 6.48-6.56 (1H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 8.08-8.31 (2H, m), 9.21-9.22 (1H, m), 11.50 (1H, br s)

(4) 2-(3-アセチルアミノ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジ

ル) -N- [4 - (1 - t - ブチルオキシカルボニルアミノ - 1 - t - ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - オキソエチル) ブチル] アセトアミドの合成

工程 (3) で得られた化合物および Dess-Martin 試薬を用い実施例 1 - (4) と同様な手法により反応を行ない目的化合物を得た (収率45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.39-1.80 (22H, m), 2.12 (3H, s), 3.25-3.35 (2H, m), 4.05-4.08 (1H, m), 4.56 (1H, d, J=15.8 Hz), 4.72 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.23-6.28 (1H, m), 7.26 (1H, dd, J=1.7, 6.8 Hz), 8.19 (1H, d, J=7.5 Hz)

(5) 2 - (3 - アセチルアミノ - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル) -N- [4 - (1 - アミノ - 1 - イミノメチルアミノ) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - オキソエチル) ブチル] アセトアミド 塩酸塩の合成

工程 (4) で得られた化合物を用い実施例 1 - (5) と同様な手法により反応を行ない標題化合物である褐色固体を得た (収率61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ 1.40-1.83 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.06-3.11 (2 H, m), 4.07-4.10 (1H, m), 4.55 (1H, d, J=15.8 Hz), 4.75 (1H, d, J=15.8 Hz), 6.26-6.31 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J=1.6, 6.8 Hz), 8.20 (1H, d, J=6.1 Hz)

実施例 10 : 2 - (3 - ベンジルスルホニルアミノ - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル) -N- [4 - (1 - アミノ - 1 - イミノメチルアミノ) - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - オキソエチル) ブチル] アセトアミド 塩酸塩の合成

(1) 2 - (3 - ベンジルスルホニルアミノ - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル) 酢酸エチルエステルの合成

W096/18644記載化合物である 2 - (3 - アミノ - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル) 酢酸エチルエステルおよびベンジルスルホニルクロリドを用い実施例 7 - (1) と同様な手法により反応を行ないクロロホルム - ヘキサンから再結晶して灰色結晶を得た (収率72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.56 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.20 (1H, m), 7.20 (1H, dd, $J=1.7, 7.3$ Hz), 7.30-7.37 (5H, m), 7.44 (1H, dd, $J=1.7, 6.8$ Hz), 8.79 (1H, br s)

(2) 2-(3-ベンジルスルホニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)酢酸の合成

工程(1)で得られた化合物を用い実施例7-(2)と同様な手法により反応を行ない淡褐色固体を得た(収率96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 4.56 (2H, s), 4.68 (2H, s), 6.18 (1H, m), 7.19 (1H, dd, $J=1.7, 7.4$ Hz), 7.31-7.37 (5H, m), 7.44 (1H, dd, $J=1.7, 6.8$ Hz), 8.75 (1H, br s), 13.50 (1H, br s)

(3) 2-(3-ベンジルスルホニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N-[4-(1-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-1-*t*-ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ブチル]アセトアミドの合成

工程(2)で得られた化合物および実施例1-(2)で得られた化合物を用い、実施例1-(3)と同様な手法により反応を行ない目的化合物を得た(収率72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.39-1.67 (22H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.80-4.20 (2H, m), 4.53-4.74 (4H, m), 6.15-6.18 (1H, m), 6.40-6.60 (1H, m), 7.17-7.21 (1H, m), 7.30-7.36 (6H, m), 8.09-8.34 (2H, m), 8.64 (1H, br s), 11.50 (1H, br s)

(4) 2-(3-ベンジルスルホニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N-[4-(1-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-1-*t*-ブチルオキシカルボニルイミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミドの合成

オギザリルクロリド(340 mL, 1.77 mmol)の無水塩化メチレン(13 mL)溶液を窒素雰囲気下で -70°C に冷却し、これに無水ジメチルスルホキシド(0.6 mL, 8.46 mmol)の無水塩化メチレン(0.60 mL)溶液を滴下した。この反応溶液を同温度

で5分間攪拌し、これに工程(3)で得られた化合物(1.30 g, 1.77 mmol)の無水塩化メチレン(5.0 mL)溶液を3分間で滴下した。滴下後反応混合物を同温度で1時間攪拌し、トリエチルアミン(1.2 mL, 8.61 mmol)をゆっくり滴下した。5分間攪拌した後、反応混合物を室温まで昇温した。

反応溶液を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸水溶液を加えた。この混合物に酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル/クロロホルム)に付し目的化合物(269 mg, 21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.39-1.80 (22H, m), 3.23-3.30 (2H, m), 4.06-4.20 (1H, m), 4.53 (2H, s), 4.55 (2H, d, $J=15.6$ Hz), 4.74 (1H, d, $J=15.6$ Hz), 6.14-6.19 (1H, m), 7.19 (1H, dd, $J=1.6, 7.3$ Hz), 7.30-7.37 (6H, m), 8.06 (1H, d, $J=9.7$ Hz), 8.28 (1H, br t, $J=5.4$ Hz), 8.64 (1H br s), 11.50 (1H, br s)

(5) 2-(3-ベンジルスルホニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N-[4-(1-アミノ-1-イミノメチルアミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロ-1-オキソエチル)ブチル]アセトアミド 塩酸塩の合成

工程(4)で得られた化合物を用い実施例4-(2)と同様な手法により反応を行ない標題化合物である淡褐色固体を得た(収率68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 + D_2O) δ 1.40-1.90 (4H, m), 3.06-3.16 (2H, m), 4.08-4.11 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.55 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 4.76 (1H, d, $J=15.7$ Hz), 6.20-6.24 (1H, m), 7.22 (1H, dd, $J=1.5, 7.4$ Hz), 7.34-7.39 (6H, m)

実施例11: 2-[2-[2-(3-アミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)アセチルアミノ]-5-(1-アミノ-1-イミノメチルアミノ)-ペンタノイル]ベンゾチアゾール 2-トリフルオロ酢酸塩の合成

(1) 2-[2-[2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)アセチルアミノ]-1-ヒドロキシ-5-

[1-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニルアミノ)-1-イミノメチルアミノ]ペンチル]ベンゾチアゾールの合成

実施例7-(2)で得られた化合物(350 mg, 1.16 mmol)のテトラヒドロフラン(15 mL)中にWSCl (270 mg, 1.4 mmol)、HOBt(213 mg, 1.4 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.0 mL, 5.7 mmol)を加え室温にて10分間攪拌した。これに、W096/30396記載化合物である2-[2-アミノ-1-ヒドロキシ-5-[1-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニルアミノ)-1-イミノメチル]ペンチル]ベンゾチアゾール 2-トリフルオロ酢酸塩のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液を加え、室温で15時間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、残さをクロロホルムで抽出した。抽出液を5%クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)に付し淡黄色固体(490 mg, 53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-1.80 (4H, m), 2.0-2.1 (3H, m), 2.5-2.9 (6H, m), 3.0-3.4 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.3-4.6 (3H, m), 5.0-5.2 (3H, m), 6.0-6.3 (1H, m), 6.3-6.4 (1H, m), 6.48 (1H, s), 6.6-7.0 (1H, m), 7.2-7.4 (5H, m), 7.6-8.0 (6H, m)

(2) 2-[2-[2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)アセチルアミノ]-5-[1-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニルアミノ)-1-イミノメチルアミノ]ペンタノイル]ベンゾチアゾールの合成

工程(1)で得られた化合物(410 mg, 0.55 mmol)のジクロロメタン(40 mL)中に二酸化マンガン(4 g, 46 mmol)を加え室温で1.5時間攪拌した。反応後、二酸化マンガンをろ去しろ液を濃縮した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)に付し赤白色固体(310 mg, 76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.60-1.80 (2H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.

0-2.2 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.1-3.4 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.52 (1H, d, J=15.4 Hz), 4.83 (1H, d, J=15.4 Hz), 5.17 (2H, s), 5.7-5.9 (1H, m), 6.1-6.3 (3H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.92 (1H, dd, J=6.9, 1.7 Hz), 7.3-7.4 (5H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.81 (1H, s), 7.8-8.0 (1H, m), 8.06 (1H, d, J=7.2 Hz), 8.1-8.2 (1H, m)

(3) 2 - [2 - [2 - (3 - アミノ - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル) アセチルアミノ] - 5 - (1 - アミノ - 1 - イミノメチルアミノ) ペンタノイル] ベンゾチアゾール 2 - トリフルオロ酢酸塩の合成

工程(2)で得られた化合物(150 mg, 0.2 mmol)、チオアニソール(0.15 mL, 1.3 mmol)および95%トリフルオロ酢酸(3 mL)の溶液を室温にて20時間攪拌した。反応後、溶液を濃縮し、得られた残さに水を加え固体を析出化し標題化合物である灰白色固体(30 mg, 24%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.60-1.80 (3H, m), 1.8-2.0 (1H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 4.58 (1H, d, J=15.7 Hz), 4.70 (1H, d, J=15.7 Hz), 5.5-5.6 (1H, m), 5.99 (1H, t, J=7.0 Hz), 6.43 (1H, dd, J=7.0, 1.6 Hz), 6.79 (1H, dd, J=7.0, 1.6 Hz), 7.5-7.7 (1H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 8.2-8.3 (2H, m), 8.94 (1H, d, J=6.8 Hz)

実施例12: N - (4 - アミノベンジル) - 2 - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 - ピリジル) アセトアミド 塩酸塩の合成

(1) 4 - (フタルイミドメチル) ベンゾニトリルの合成

4 - シアノベンジルブロミド(5 g, 25.5 mmol)のDMF(100 mL)溶液に、フタルイミドカリウム(4.72 mg, 25.5 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素カリウム水溶液(250 mL)中に反応液をあげ、析出した白色粉末をろ取した。これを水で洗浄し、真空ポンプで15時間乾燥して、白色粉末(6.9 g, 91%)を得た。

融点 182.0-183.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 4.87 (2H, s), 7.52 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 7.80-8.00 (4H, m)

(2) 4-アミノメチルベンゾニトリル 塩酸塩の合成

工程(1)で得られた化合物(5.95 g, 22.7 mmol)のエタノール(150 mL)懸濁液に、ヒドラジン-水和物(1.14 g, 22.7 mmol)を加え、2時間加熱還流した。反応液を放冷し、エーテル(200mL)を加えた。析出した白色粉末をろ去し、ろ液に4 N 塩化水素ジオキサン溶液(6.24 mL, 25.0 mmol)を加え、析出した白色粉末をろ取して、目的化合物(2.88 g, 75%)を得た。

融点 260-270°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 4.03-4.19 (2H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.91 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.69 (3H, br s)

(3) 2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N-(4-シアノベンジル)アセトアミドの合成

実施例7-(2)で得られた化合物(1 g, 3.31 mmol)のDMF(20 mL)溶液に、工程(2)で得られた化合物(0.61 g, 3.64 mmol)、N-エチルモルホリン(0.42 g, 3.64 mmol)、HOBt(0.894 g, 6.62 mmol)、WSCl(0.761 g, 3.970 mmol)を加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200 mL)中にあげ、酢酸エチルで抽出した。不溶物があったが、有機層に移動した。有機層を10%クエン酸水溶液、飽和食塩水、水で洗浄した。有機層中の不溶物をろ取して、白色粉末の目的化合物(0.64 g, 46%)を得た。

融点 252-255°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 4.39 (2H, s), 4.68 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.28 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 7.30-7.47 (6H, m), 7.48 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J=7.3, 1.6$ Hz), 8.40 (1H, br s), 8.82 (1H, t, $J=6.1$ Hz)

(4) 2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N-(4-チオカルバモイルベンジル)アセトアミドの

合成

工程（３）で得られた化合物(0.56 g, 1.35 mmol)のピリジン／トリエチルアミン(10 mL/1 mL)懸濁液に、室温にて、２時間おきに、硫化水素ガスを１０分間、３回にわけて、吹き込んだ。反応液を室温にて、１８時間攪拌した。反応溶媒を減圧下濃縮し、残留物をクロロホルム／メタノール(5 mL/5 mL)で洗浄して、定量的に黄緑色粉末を得た。

融点 226-228°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 4.34 (2H, d, J=5.8 Hz), 4.67 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.28 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.21-7.48 (8H, m), 7.8-7.9 (3H, m), 8.41 (1H, s), 8.75 (1H, t, J=5.9 Hz), 9.45 (1H, br s), 9.82 (1H br s)

(５) 2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)-N-[4-[イミノ(メチルチオ)メチル]ベンジル]アセトアミド ヨウ化水素酸塩の合成

工程（４）で得られた化合物(0.576 g, 1.28 mmol)のアセトン(30mL)懸濁液に、ヨウ化メチル(10 mL)を加え、１時間加熱還流した。放冷後、エーテル(50 mL)を加え、不溶の粉末をろ取して、黄色粉末の目的化合物(0.648 g, 86%)を得た。

融点 167-171°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.78 (3H, s), 4.41 (2H, d, J=5.9 Hz), 4.69 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.29 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.29-7.50 (6H, m), 7.52 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.39 (1H, br s), 8.85 (1H, t, J=5.6 Hz)

(６) N-(4-アミノベンジル)-2-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)アセトアミド 塩酸塩の合成

工程（５）で得られた化合物(0.593 g, 1.00 mmol)のメタノール(15 mL)懸濁液に、酢酸アンモニウム(0.116 g, 1.50 mmol)を加え、１時間加熱還流した。放

冷後、10% 炭酸カリウム水溶液 (20 mL)を加え、クロロホルム-メタノール (10:1) で抽出した。有機層の溶媒を減圧下濃縮し、残留物をNHコートシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製した。得られた標題化合物の遊離塩基を、クロロホルム-メタノール (1:1, 20 mL)に溶解し、4 N 塩化水素ジオキサン溶液 (1 mL)を加え、10分間攪拌した後、溶媒を減圧下濃縮して、標題化合物である白色粉末 (0.277 g, 59%)を得た。

融点 160-163°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 4.41 (2H, d, J=5.6 Hz), 4.70 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.29 (1H, t, J=7.1Hz), 7.27-7.48 (6H, m), 7.50 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.78 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.86 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.37 (1H, s), 8.89 (1H, t, J=6.1 Hz), 9.04 (2H, br s), 9.33 (2H, br s)

実施例 13 : N-(4-アミノベンジル)-2-(3-アミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)アセトアミド 2塩酸塩の合成

実施例 12-(6)で得られた化合物(0.092 g, 0.196 mmol)のエタノール(4 mL)溶液に、4 N 塩化水素ジオキサン溶液(0.5 mL)、10%パラジウム-炭素触媒を加え、水素雰囲気下、室温にて、5時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を減圧下濃縮して、淡褐色粉末を得た。この粉末をメタノール-エーテルから再結晶して、淡褐色粉末の標題化合物 (0.060 g, 82%)を得た。

融点 190°C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 4.41 (2H, d, J=5.5 Hz), 4.65 (2H, s), 6.13 (1H, t, J=7.1 Hz), 6.75-6.90 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.51 (2H d, J=8.3 Hz), 7.79 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.85 (1H, t, J=6.7 Hz), 9.06 (2H, br s), 9.34 (2H, br s)

実施例 14 : N-(4-アミノベンジル)-2-(5-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル)アセトアミド 塩酸塩の合成

(1) 4-[N-(t-ブチルオキシカルボニル)アミノ]ベンジルアジドの合成

WO96/16671記載化合物である p-アミジノベンジルアジド(17.5 g, 0.1 mol) のテトラヒドロフラン/水 (1/1 ; 300 mL) 溶液中に炭酸カリウム(17.5 g, 0.13 mol) および二炭酸ジ-tert-ブチル(24.5 g, 0.11 mol)を加え室温にて15時間攪拌した。反応後、テトラヒドロフランを留去し水層をクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を水そして飽和食塩水で洗浄し濃縮した。100 mL程度まで濃縮後、エーテルおよびヘキサンを加え生じた白色固体をろ取した(21.8 g, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 (9H, s), 4.40 (2H, s), 7.38 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.87 (2H, d, $J=8.2$ Hz)

(2) 4-[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)アミジノ]ベンジルアミンの合成

工程(1)で得られた化合物(21.8 g, 79 mmol)のテトラヒドロフラン(150 mL)および水(45 mL)中にトリフェニルホスフィン(24.9 g, 95 mmol)を加え室温にて15時間攪拌した。反応後、テトラヒドロフランを留去し得られた水層に水(100 mL)を加え氷冷した。氷冷後、10%クエン酸を加えpHを4としクロロホルムで洗浄した。洗浄後、再び氷冷し炭酸カリウムでpHを9-10としクロロホルムにて抽出した。抽出液を炭酸カリウムで乾燥、濃縮し、白色固体(18.2 g, 92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.41 (2H, brs), 1.55 (9H, s), 3.92 (2H, s), 7.37 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.2$ Hz)

(3) N-[4-[N'-(tert-ブチルオキシカルボニル)アミジノ]ベンジル]-2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル)アセトアミドの合成

WO96/33974記載化合物である2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル)酢酸(5.00 g, 16.5 mmol)、N-メチルモルホリン(2.2 mL, 20 mmol)のDMF(100 mL)溶液に氷冷下、クロロギ酸イソブチル(2.25 g, 16.5 mmol)のTHF(20 mL)溶液を加え、30分間攪拌した。さらに工程(2)で得られたアミン(4.31 g, 17.3 mmol)のTHF(100 mL)溶液を

氷冷下、20分間かけて滴下し、1時間攪拌した。反応液に水(200 mL)を加え、減圧下THFを留去した。得られた懸濁液に水と酢酸エチルを加え、氷冷下、20分間攪拌した。析出固体をろ取り、酢酸エチルと水で洗浄、真空下で乾燥し、目的化合物(6.15 g, 70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.44 (9H, s), 4.38 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.70 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.30-7.45 (7H, m), 7.91 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.8-9.2 (4H, m)

(4) N-[4-[N'-(*t*-ブチルオキシカルボニル)アミノ]ベンジル]-2-(5-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル)アセトアミドの合成

工程(1)で得られた化合物(976 mg, 1.83 mmol)、10%パラジウム炭素触媒(390 mg)のメタノール(70 mL)懸濁液を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応液をろ過し、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メタノール/クロロホルム)により精製し、目的化合物(528 mg, 72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.46 (9H, s), 4.38 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 4.63 (2H, s), 5.07 (2H, brs), 7.22 (1H, s), 7.38 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.89 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.87 (1H, t, $J=5.9$ Hz), 9.26 (2H, brs)

(5) N-(4-アミノベンジル)-2-(5-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-1-ピリミジニル)アセトアミド 塩酸塩の合成

工程(2)で得られた化合物(2.16 g, 5.39 mmol)に4 N 塩酸-ジオキサン溶液(50 mL, 200 mmol)を室温で加え21.5時間攪拌した。析出固体をろ取り、ジエチルエーテル(100 mL)で洗った後、水に溶かし凍結乾燥し、淡黄色粉末(1.67 g, 69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 4.43 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 4.74 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.80 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.33 (1H, s), 9.07 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 9.13 (2H, brs), 9.38 (2H, brs)

実験例1: 本発明化合物のヒトトリプターゼに対する阻害作用

斎藤らの手法 (H. Saitoら, *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995, 107, pp63-65) に乗っ取りヒト臍帯血より分化誘導した培養肥満細胞のライセートを酵素源として用いた (2.5×10^3 cells/mL)。アッセイ手法は、C. M. Kam らの手法 (C. M. Kamら, *Arch. Biochem. Biophys.*, 1995, 316, pp808-814) に乗っ取り行なった。酵素は、2 mM CaCl_2 、20 % グリセロール、50 mg/mL ヘパリンを含む 10 mM MES (2-[N-morpholino]ethansulfonic acid, pH 6.1) 溶液に溶解した。また、アッセイバッファーには 0.1 M NaCl、0.1 % Triton X-100、50 mg/mL ヘパリンを含む 0.05 M Tris-HCl バッファー (pH 8.0) を用いた。

被検化合物は、20% DMSO 溶液にそれぞれ溶解した。96穴マイクロプレートに各被検化合物あるいは20% DMSO 溶液 $20 \mu\text{L}$ 、アッセイバッファー $140 \mu\text{L}$ 、酵素溶液 $20 \mu\text{L}$ を加え 37°C で 10 分間プレインキュベートした。さらに、5 mM の基質 (N-p-Tosyl-Gly-Pro-Lys-pNA, Sigma) $20 \mu\text{L}$ を添加し、サーモマックス (Thermo Max; 登録商標、Molecular Devices 社製) マイクロプレートリーダーを用いて、405 nm の吸収変化を測定した。各種濃度における阻害率から化合物の K_i' 値を求めた。ここで K_i' 値とは、酵素-基質-阻害剤 (ここでは被検化合物) 複合体における阻害物質定数を意味し、該値が小さい程、親和性が高く阻害活性が強いことになる。結果を表 1 に示す。

表 1

	ヒトトリプターゼ阻害作用(Ki')
実施例 1 化合物	8.7×10^{-8} M
実施例 2 化合物	1.7×10^{-7} M
実施例 3 化合物	2.7×10^{-7} M
実施例 4 化合物	5.5×10^{-8} M
実施例 5 化合物	3.0×10^{-7} M
実施例 6 化合物	2.6×10^{-7} M
実施例 7 化合物	7.7×10^{-8} M
実施例 8 化合物	2.2×10^{-7} M
実施例 9 化合物	4.3×10^{-7} M
実施例 10 化合物	2.2×10^{-7} M
実施例 11 化合物	1.5×10^{-8} M
実施例 12 化合物	3.7×10^{-7} M
実施例 13 化合物	3.7×10^{-7} M

実験例 2 : 本発明化合物のヒトトロンビンに対する阻害作用

酵素は、トロンビン—ミドリ（ミドリ十字社製）を 20 mM CaCl₂、0.1% Triton X-100 を含む 10 mM 酢酸バッファー (pH6.5) で 0.04 U/mL に調製したものをを用いた。また、アッセイバッファーには 20 mM CaCl₂、0.1% Triton X-100 を含む 0.1 M Tris-HCl バッファー (pH8.0) をを用いた。被検化合物は 20% DMSO 溶液にそれぞれ溶解した。96穴マイクロプレートに各被検化合物あるいは 20% DMSO 溶液 20 μL、アッセイバッファー 140 μL、酵素溶液 20 μL を加え 37°C で 10 分間プレインキュベートした。さらに、5 mM の基質 (D-Phe-Pip-Arg-pNA、Chromogenix AB) 20 μL を添加し、サーモマックス (Thermo Max; 登録商標、Molecular Devices 社製) マイクロプレートリーダーを用いて、405 nm の吸収変化を測定した。各種濃度におけるトロンビン活性の阻害率から、本発明化合物の Ki' 値を求めた。

結果を表 2 に示す。

表 2

	ヒトロニン 阻害作用(Ki')
実施例 1 化合物	6.5×10^{-6} M
実施例 4 化合物	7.7×10^{-5} M
実施例 6 化合物	2.0×10^{-6} M
実施例 7 化合物	1.1×10^{-6} M
実施例 11 化合物	2.9×10^{-6} M

以上の結果より、一般式 (I) で表される各化合物はトリプターゼに対し選択的で優れた阻害作用を有することが明らかである。

製剤例 1 : 錠剤

(1) 化合物 (I)	10 mg
(2) 直打用微粒 No. 209 (富士化学社製)	46.6 mg
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	20%
トウモロコシデンプン	30%
乳糖	50%
(3) 結晶セルロース	24.0 mg
(4) カルボキシメチルセルロース・カルシウム	4.0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg

(1)、(3) および (4) はいずれも予め 100 メッシュの篩に通す。この (1)、(3)、(4) と (2) とをそれぞれ乾燥して一定含水率にまで下げたのち、上記の重量割合で混合機を用いて混合した。全質均等にした混合末に (5) を添加して短時間 (30 秒) 混合し、混合末を打錠 (杵: 6.3 mm φ、6.0 mm R) して、1 錠 85 mg の錠剤とした。

この錠剤は必要に応じて通常用いられる胃溶性フィルムコーティング剤 (例えば、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート) や食用性着色剤でコーティングしてもよい。

製剤例 2 : カプセル剤

(1) 化合物 (I)	5 0	g
(2) 乳糖	9 3 5	g
(3) ステアリン酸マグネシウム	1 5	g

上記成分をそれぞれ秤量したのち均一に混合し、混合粉末をハードゼラチンカプセルに 2 0 0 m g ずつ充填した。

製剤例 3 : 注射剤

(1) 化合物 (I) の 2 塩酸塩	5	m g
(2) ショ糖	1 0 0	m g
(3) 生理食塩水	1 0	m l

上記の混合液をメンブランフィルターでろ過後、再び除菌ろ過を行い、そのろ過液を無菌的にバイアルに分注し、窒素ガスを充填したのち、密封して静脈内注射剤とした。

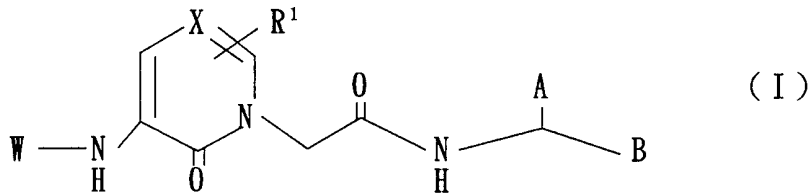
産業上の利用可能性

本発明の新規トリプターゼ阻害剤は、優れたトリプターゼ阻害活性を有し、新しい作用機作の抗アレルギー薬を提供し得る。さらに本発明の新規化合物は優れたトリプターゼ阻害活性を有し、トリプターゼ阻害剤として有効である。

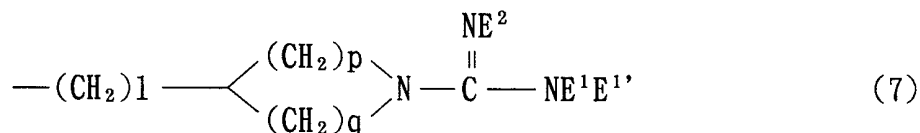
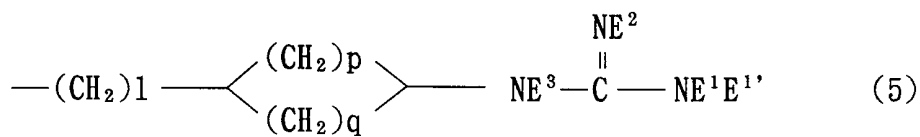
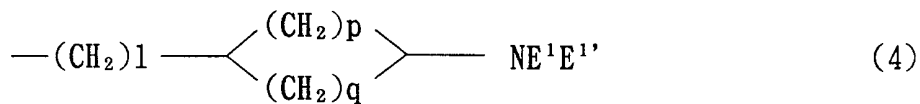
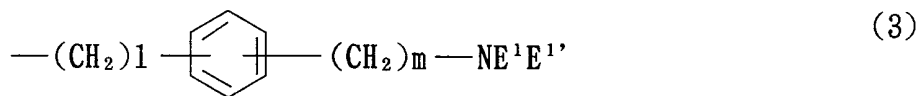
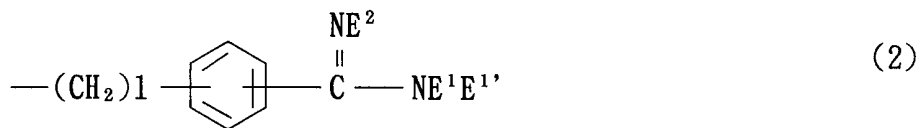
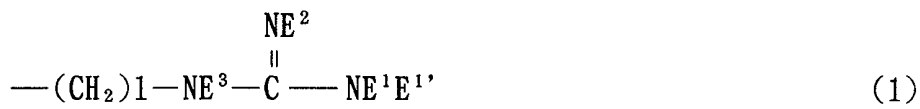
本出願は、日本で出願された平成 9 年特許願第 3 2 5 0 3 5 号を基礎としており、それらの内容は、本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I)

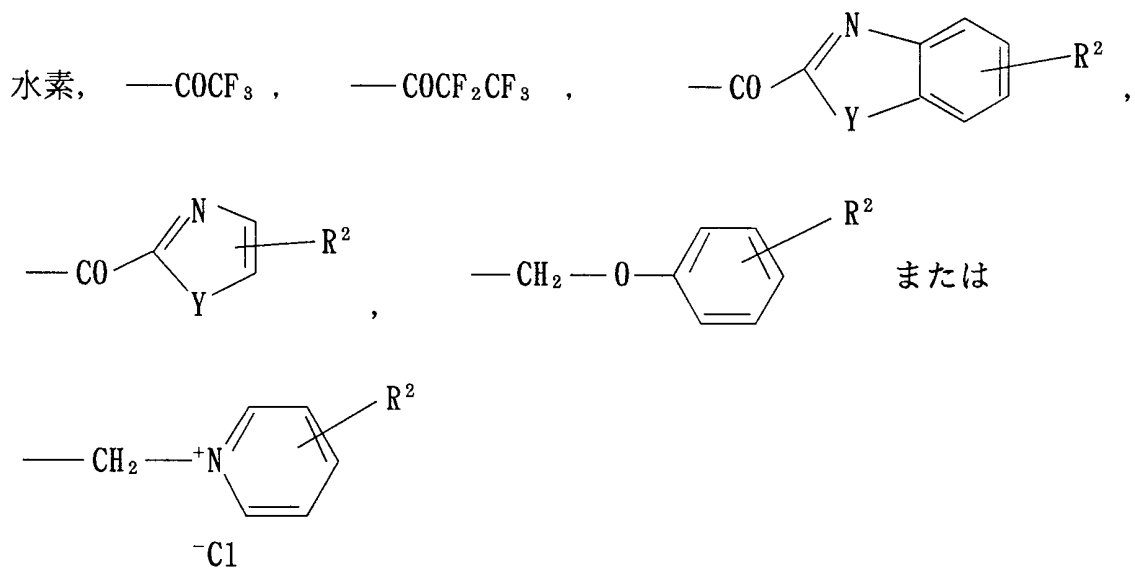


{式中Aは、下記式 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7) 又は (8)}



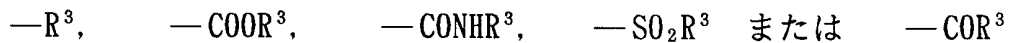
(式中、 E^1 、 $E^{1'}$ 、 E^2 および E^3 は同一または異なって水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルアルキル、またはアミジノ、グアニジノまたはアミノに対する保護基を示し、 $-NE^1E^{1'}$ は一緒になって更にヘテロ原子を含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく； l は 0～3 の整数を、 m は 0～2 の整数を、 n は 1～6 の整数を、 p は 1～3 の整数を、 q は 1～3 の整数をそれぞれ表す。) を表し；

Bは、



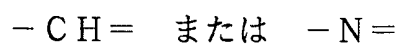
(式中、 Y は $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を表し； R^2 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。) を表し；

Wは、



(式中、 R^3 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。) を表し；

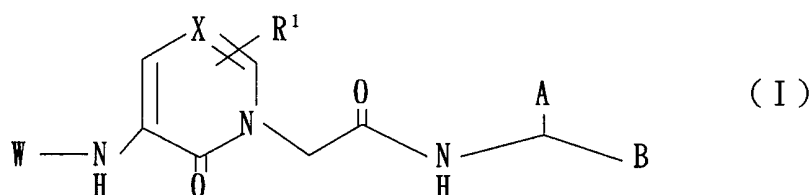
Xは、



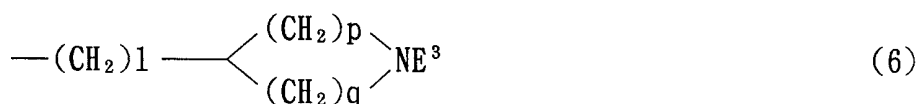
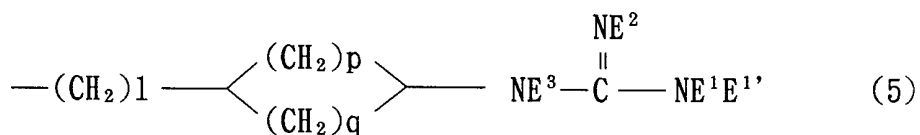
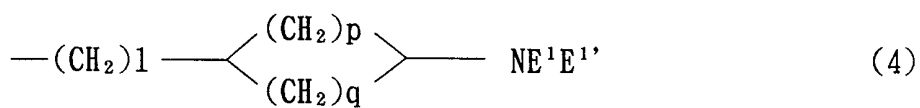
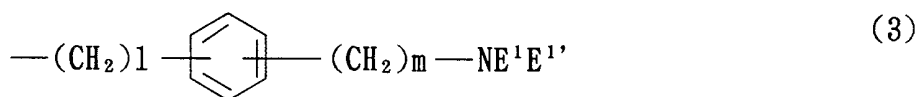
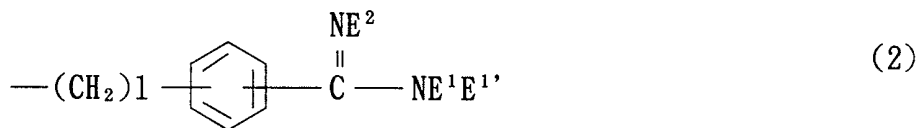
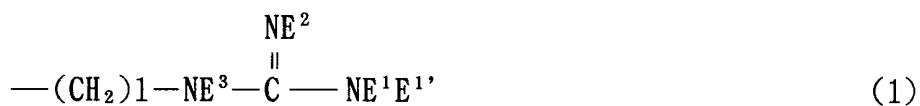
を表し；

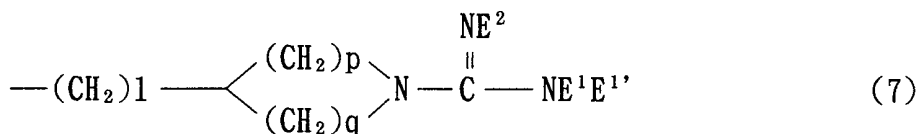
R¹ は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。} で表される化合物、またはその薬理的に許容されうる塩を有効成分として含有してなるトリプターゼ阻害剤。

2. 下記一般式 (I)



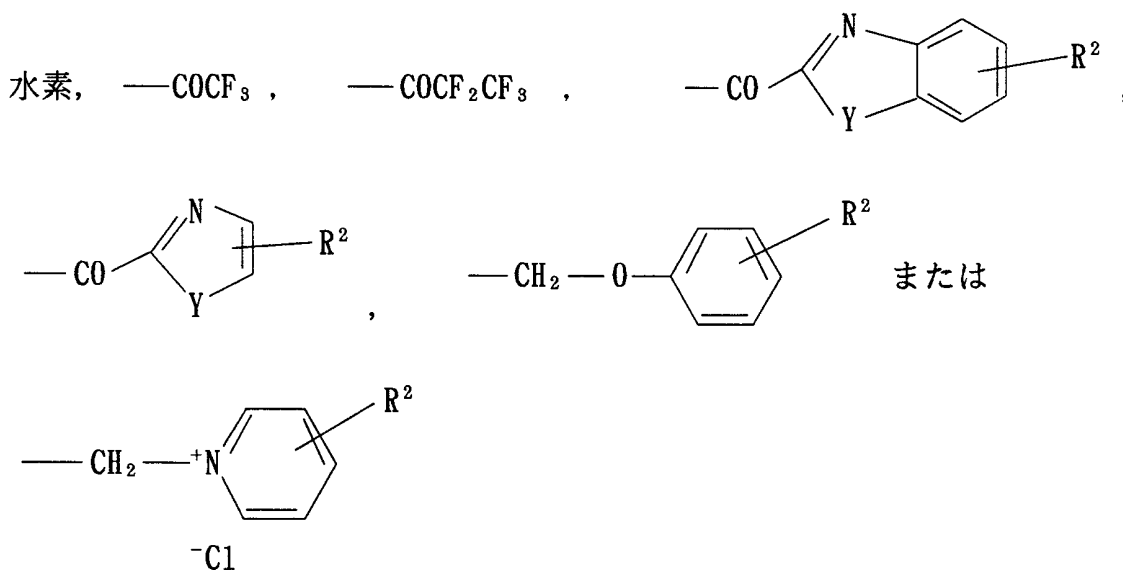
{式中Aは、下記式 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7) 又は (8)}





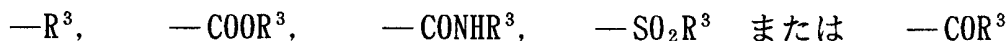
(式中、E¹、E^{1'}、E² および E³ は同一または異なって水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルアルキル、またはアミジノ、グアニジノまたはアミノに対する保護基を示し、-NE¹E^{1'} は一緒になって更にヘテロ原子を含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく； 1 は 0～3 の整数を、m は 0～2 の整数を、n は 1～6 の整数を、p は 1～3 の整数を、q は 1～3 の整数をそれぞれ表す。) を表し；

B は、



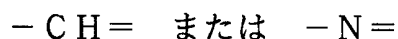
(式中、Y は -O- または -S- を表し； R² は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。) を表し；

W は、



(式中、 R^3 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。) を表し;

Xは、



を表し;

R^1 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。}

において、Xが $-N=$ の化合物またはその薬理学的に許容されうる塩。

3. 一般式 (I) において、Bが $-COCF_3$ の化合物またはその薬理学的に許容されうる塩。

4. 一般式 (I) において、Aが式 (1) の化合物またはその薬理学的に許容されうる塩。

5. 一般式 (I) において、Aが式 (2) の化合物またはその薬理学的に許容されうる塩。

6. 一般式 (I) において、Aが式 (3) の化合物またはその薬理学的に許容されうる塩。

7. 一般式 (I) において、Aが式 (4) の化合物またはその薬理学的に許容されうる塩。但しBが水素である化合物を除く。

8. 一般式 (I) において、Aが式 (5) の化合物またはその薬理学的に許容されうる塩。

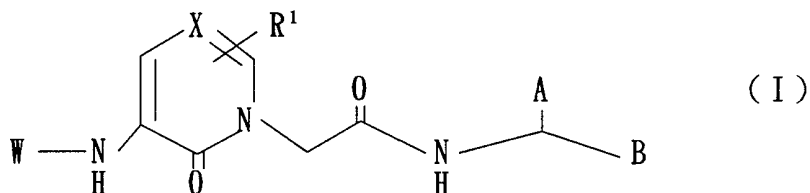
9. 一般式 (I) において、Aが式 (6) の化合物またはその薬理学的に許容されうる塩。但しBが水素である化合物を除く。

10. 一般式 (I) において、Aが式 (7) の化合物またはその薬理学的に許容されうる塩。但しBが水素である化合物を除く。

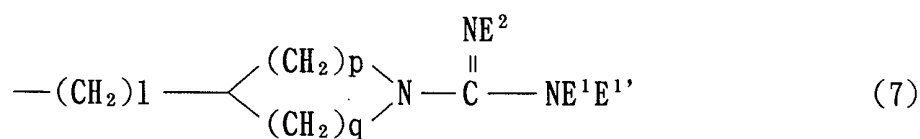
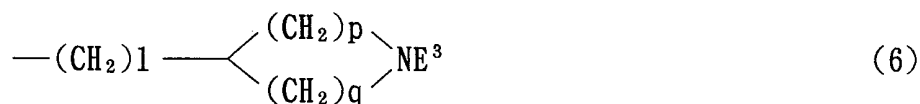
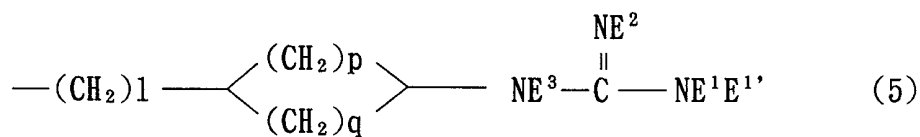
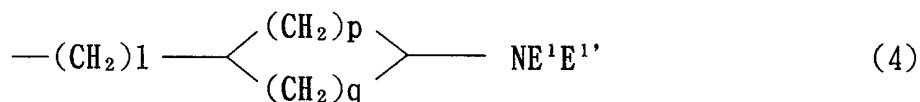
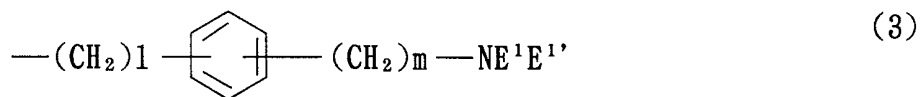
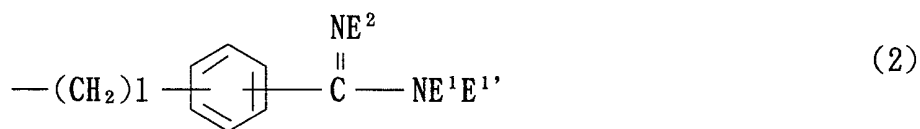
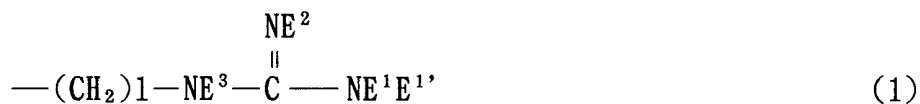
11. 一般式 (I) において、Aが式 (8) の化合物またはその薬理学的に許容されうる塩。

1 2. 請求の範囲 2 ~ 1 1 のいずれかに記載の化合物またはその薬理的に許容されうる塩を有効成分として含有してなる医薬組成物。

1 3. 下記一般式 (I)



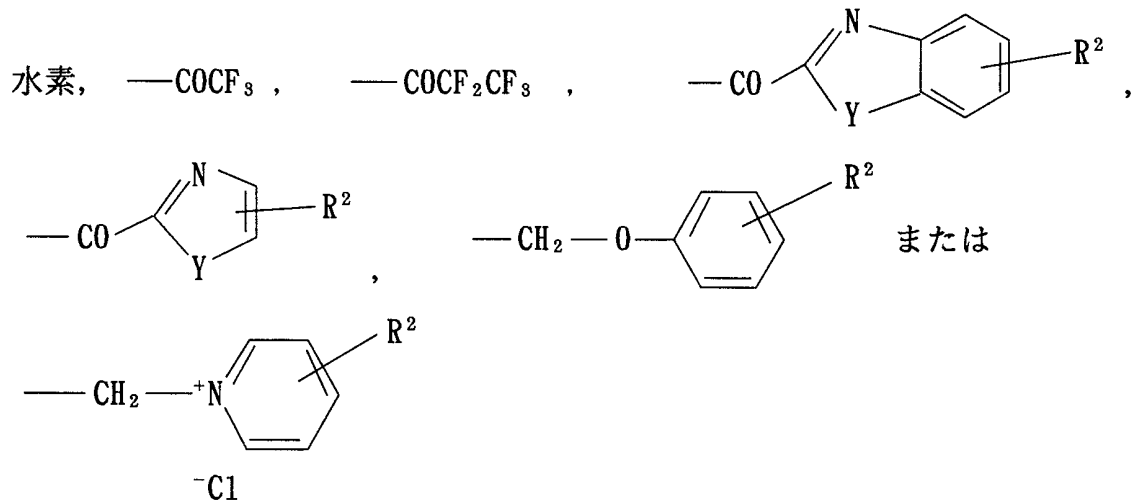
{式中Aは、下記式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)又は(8)}





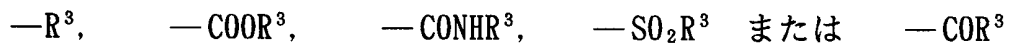
(式中、 E^1 、 $\text{E}^{1'}$ 、 E^2 および E^3 は同一または異なって水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルアルキル、またはアミノ、グアニジノまたはアミノに対する保護基を示し、 $-\text{NE}^1\text{E}^{1'}$ は一緒になって更にヘテロ原子を含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく； l は 0～3 の整数を、 m は 0～2 の整数を、 n は 1～6 の整数を、 p は 1～3 の整数を、 q は 1～3 の整数をそれぞれ表す。) を表し；

Bは、



(式中、 Y は $-\text{O}-$ または $-\text{S}-$ を表し； R^2 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。) を表し；

Wは、



(式中、 R^3 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。) を表し；

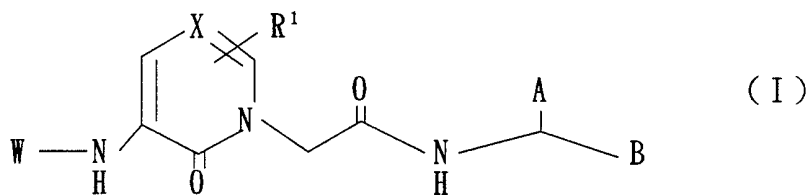
Xは、

-CH= または -N=

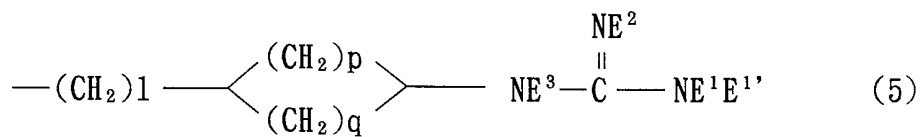
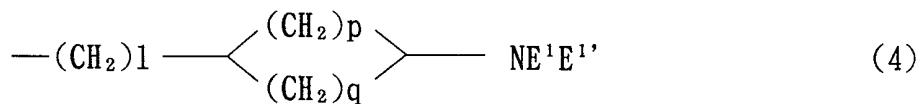
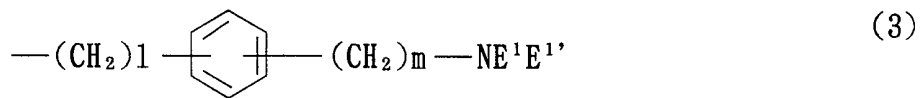
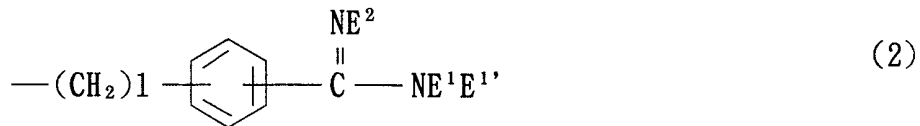
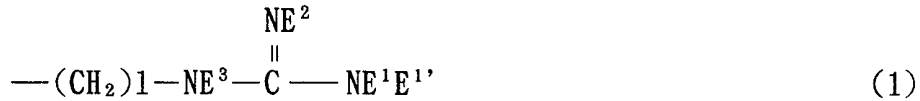
を表し；

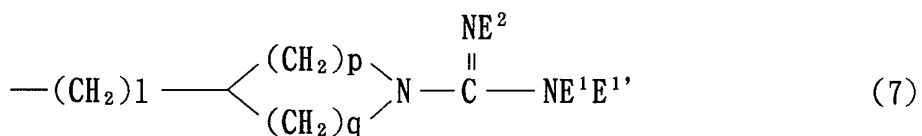
R¹ は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。} で表される化合物、またはその薬理的に許容されうる塩の有効な量を投与することを含むトリプターゼ活性を阻害する方法。

14. 下記一般式 (I)



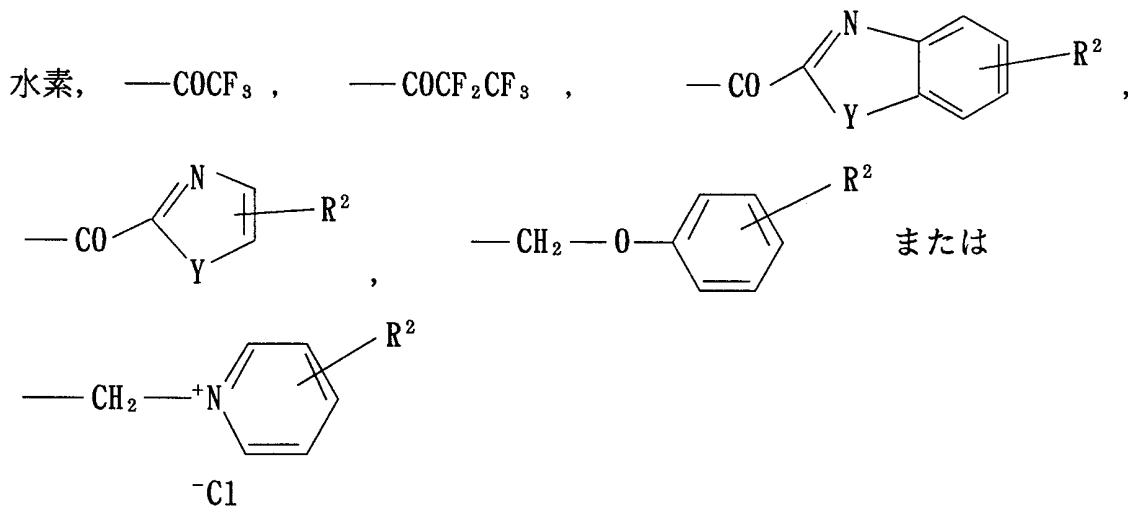
{式中Aは、下記式 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7) 又は (8)}





(式中、E¹、E^{1'}、E² および E³ は同一または異なって水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルアルキル、またはアミノ、グアニジノまたはアミノに対する保護基を示し、-NE¹E^{1'} は一緒になって更にヘテロ原子を含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく；1は0～3の整数を、mは0～2の整数を、nは1～6の整数を、pは1～3の整数を、qは1～3の整数をそれぞれ表す。)を表し；

Bは、



(式中、Yは-O-または-S-を表し；R² は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。)を表し；

Wは、

$-R^3$, $-COOR^3$, $-CONHR^3$, $-SO_2R^3$ または $-COR^3$

(式中、 R^3 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。)を表し;

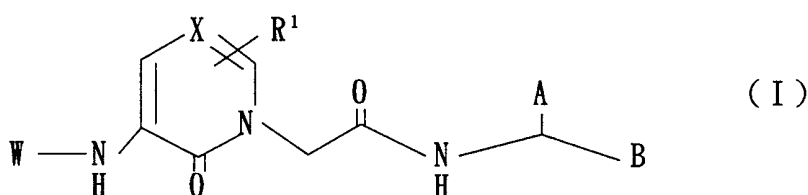
Xは、

$-CH=$ または $-N=$

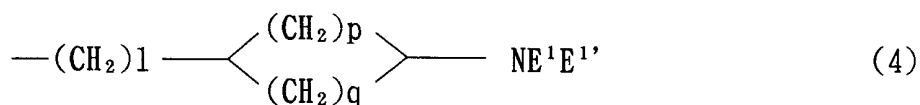
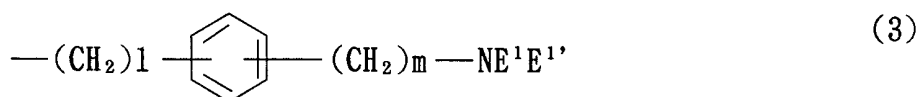
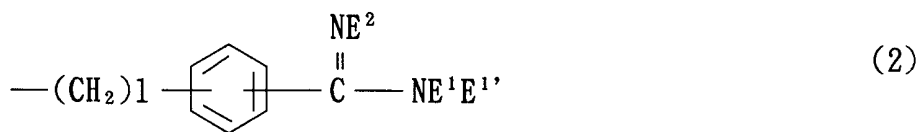
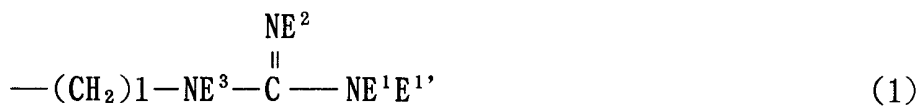
を表し;

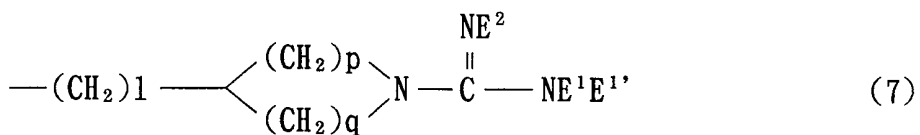
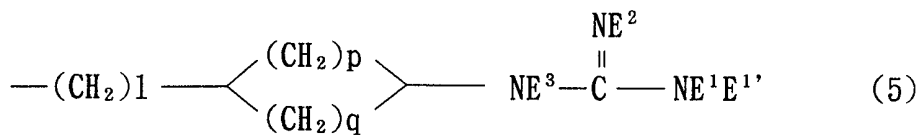
R^1 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。)で表される化合物、またはその薬理的に許容されうる塩の、トリプターゼ阻害剤の製造の為の使用。

15. 下記一般式 (I)



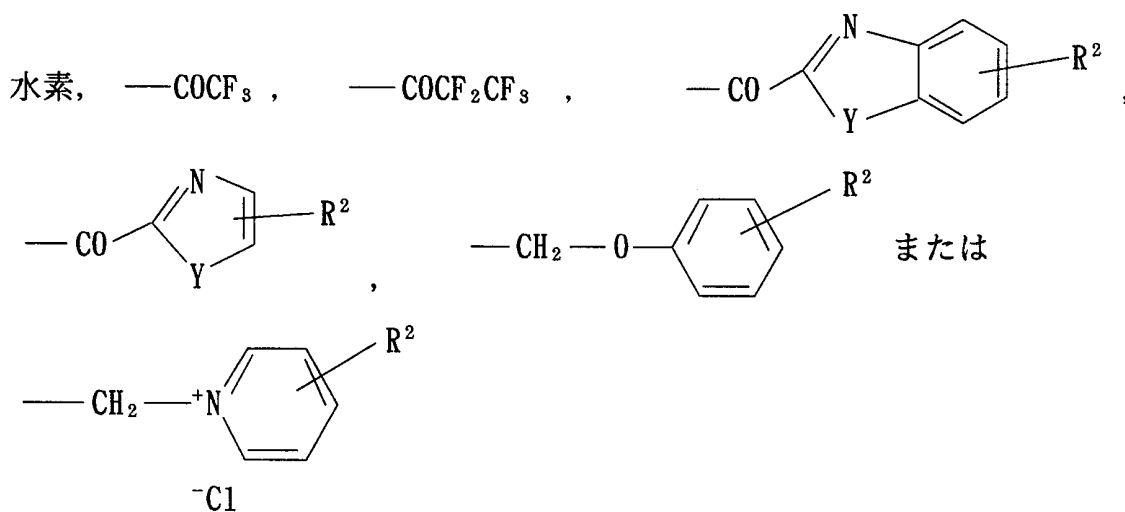
{式中Aは、下記式 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7) 又は (8)}





(式中、E¹、E^{1'}、E² および E³ は同一または異なって水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルアルキル、またはアミジノ、グアニジノまたはアミノに対する保護基を示し、-NE¹E^{1'} は一緒になって更にヘテロ原子を含んでいてもよいヘテロ環を形成してもよく；1は0～3の整数を、mは0～2の整数を、nは1～6の整数を、pは1～3の整数を、qは1～3の整数をそれぞれ表す。)を表し；

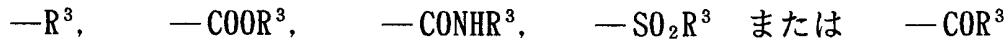
Bは、



(式中、Yは-O-または-S-を表し；R² は、水素、置換されていてもよい

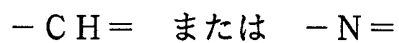
アルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。)を表し;

Wは、



(式中、 R^3 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。)を表し;

Xは、



を表し;

R^1 は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいアルアルキルを表す。)で表される化合物、またはその薬理的に許容されうる塩、および医薬上許容される担体を含有するトリプターゼ阻害活性を有する医薬組成物。

16. 請求の範囲15記載の医薬組成物、および該医薬組成物をトリプターゼ活性を阻害するために使用することができるか、または使用すべきであることを記載した該医薬組成物に関する記載物を含む商業的パッケージ。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05280

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ C07D213/64, C07D239/26, C07D401/12, C07D417/12, A61K31/44, A61K31/505 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ C07D213/00-64, C07D239/00-26, C07D401/00-12, C07D417/00-12, A61K31/00-505 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), WPIDS (STN)												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
A	WO, 96/30396, A1 (MOLECUMETICS LTD), 3 October, 1996 (03. 10. 96) & JP, 10-508035, A & EP, 815123, A1 & AU, 9653729, A	1-12, 14-16										
A	WO, 95/32945, A1 (ARRIS PHARM CORP), 7 December, 1995 (07. 12. 95) & EP, 763016, A1 & AU, 9527644, A & JP, 10-501238, A	1-12, 14-16										
A	WO, 94/20527, A1 (ARRIS PHARM CORP), 15 September, 1994 (15. 09. 94) & AU, 9463647, A & EP, 688337, A1 & JP, 8-507768, A	1-12, 14-16										
PA	US, 5656660, A (ARRIS PHARM CORP), 12 August, 1997 (12. 08. 97) (Family: none)	1-12, 14-16										
A	US, 5525623, A (ARRIS PHARM CORP), 11 June, 1996 (11. 06. 96) (Family: none)	1-12, 14-16										
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.												
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier document but published on or after the international filing date</td> <td>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention											
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 3 February, 1998 (03. 02. 98)		Date of mailing of the international search report 16 February, 1999 (16. 02. 99)										
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer										
Facsimile No.		Telephone No.										

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/05280

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

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

1. Claims Nos.: 13

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

It pertains to methods for treatment of the human body by therapy.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁶ C07D213/64, C07D239/26, C07D401/12, C07D417/12, A61K31/44, A61K31/505		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. ⁶ C07D213/00-64, C07D239/00-26, C07D401/00-12, C07D417/00-12, A61K31/00-505		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/30396, A1 (MOLECUMETICS LTD) 3. 10月. 1996 (03. 10. 96) &JP, 10-508035, A &EP, 815123, A1 &AU, 9653729, A	1-12, 14-16
A	WO, 95/32945, A1 (ARRIS PHARM CORP) 7. 12月. 1995 (07. 12. 95) &EP, 763016, A1 &AU, 9527644, A &JP, 10-501238, A	1-12, 14-16
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 03. 02. 98	国際調査報告の発送日 16.02.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 6439	4C 9164 印

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
人の身体の治療による処置方法である。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

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

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 94/20527, A1 (ARRIS PHARM CORP) 15. 9月. 1994 (15. 09. 94) &AU, 9463647, A &EP, 688337, A1 &JP, 8-507768, A	1-12, 14-16
PA	US, 5656660, A (ARRIS PHARM CORP) 12. 8月. 1997 (12. 08. 97) (ファミリーなし)	1-12, 14-16
A	US, 5525623, A (ARRIS PHARM CORP) 11. 6月. 1996 (11. 06. 96) (ファミリーなし)	1-12, 14-16