(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4898091号
(P4898091)
(45)発行日　平成24年3月14日(2012.3.14)　(24)登録日　平成24年1月6日(2012.1.6)

(51)Int.Cl.　F I
C07C 311/13 (2006.01)　C07C 311/13　CSP
A61K 9/02 (2006.01)　A61K 9/02
A61K 9/06 (2006.01)　A61K 9/06
A61K 9/08 (2006.01)　A61K 9/08
A61K 9/10 (2006.01)　A61K 9/10

請求項の数 6　(全 37 頁)　最終頁に続く

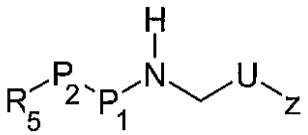
(21)出願番号　特願2003-574613 (P2003-574613)
(86)(22)出願日　平成15年3月11日 (2003.3.11)
(65)公表番号　特表2005-526762 (P2005-526762A)
(43)公表日　平成17年9月8日 (2005.9.8)
(86)国際出願番号　PCT/EP2003/002489
(87)国際公開番号　WO2003/076391
(87)国際公開日　平成15年9月18日 (2003.9.18)
審査請求日　平成18年3月9日 (2006.3.9)
(31)優先権主張番号　102 10 592.8
(32)優先日　平成14年3月11日 (2002.3.11)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)
(31)優先権主張番号　102 45 059.5
(32)優先日　平成14年9月26日 (2002.9.26)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

(73)特許権者　510066363
ザ　メディシンズ　カンパニー　(ライプツィヒ)　ゲーエムベーハー
ドイツ連邦共和国　ライプツィヒ　ドイッチャー　プラッツ　５ディー
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100089705
弁理士　社本　一夫
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100080137
弁理士　千葉　昭男
(74)代理人　100096013
弁理士　富田　博行

最終頁に続く

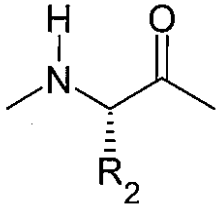
(54)【発明の名称】ウロキナーゼの阻害剤、それらの製造および使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般式Ｉ
【化１】



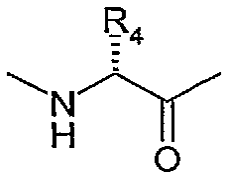
(I)

［式中、P_1＝
【化２】



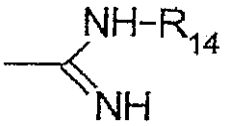
および
P_2＝

【化３】



であり、
Ｒ$_{2}$は、Ｈ；分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～８個のＣ原子を有するもの；または
－（ＣＨ$_{2}$）$_{c}$ＣＯＯＲ$_{8}$
（式中、ｃ＝１、２、３または４であり、Ｒ$_{8}$は、Ｈである）；または
－（ＣＨ$_{2}$）$_{d}$－ＯＲ$_{9}$
（式中、ｄ＝１、２、３または４であり、Ｒ$_{9}$はＨである）；または
－（ＣＨ$_{2}$）$_{e}$Ｒ$_{10}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{e}$－ＯＲ$_{10}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{e}$－グアニジノ、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{e}$ＮＨＲ$_{10}$'
（式中、ｅ＝１、２、３、４または５であり、
Ｒ$_{10}$は、Ｈ；分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～１６個のＣ原子を有するもの；または、フェニル基またはベンジル基であり、
Ｒ$_{10}$'は、Ｒ$_{10}$、－ＣＯ$_{2}$－（ポリまたはオリゴエチレングリコール）－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、または、－ＣＯ－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－ＣＯＮＨ－（ポリまたはオリゴエチレングリコール）－Ｃ$_{1-4}$アルキレン－ＮＨ$_{2}$であり）、そしてＰ$_{1}$は、式ＩにおいてＬ立体配置で存在していて；
Ｒ$_{4}$は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{f}$ＯＲ$_{11}$
（式中、ｆ＝１であり、Ｒ$_{11}$はＨである）
であり、そしてＰ$_{2}$は、式ＩにおいてＤ立体配置で存在していて；
Ｒ$_{5}$は、－ＳＯ$_{2}$Ｒ$_{12}$
（式中、Ｒ$_{12}$はベンジルである）であり、
但し、Ｒ$_{5}$は、未荷電のまたは陰イオン性の－（ＣＨ$_{2}$）$_{j}$ＣＯＯＲ$_{13}$または未荷電のまたは陽イオン性の－（ＣＨ$_{2}$）$_{j}$ＮＨ$_{2}$
（式中、ｊ＝０、１または２であり、Ｒ$_{13}$は、Ｈ、またはアルキル基であって１～６個のＣ原子を有するものである）
で修飾されることがあり；
Ｕは、フェニル基であり；
Ｚは、３位または４位にあり、アミジノ基

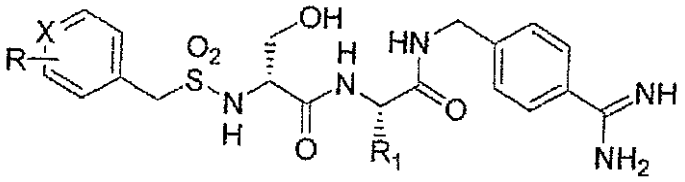
【化４】



（式中、Ｒ$_{14}$はＨまたはＯＨである）である］
を有する化合物；または、その塩の形の一般式Ｉの化合物。

【請求項２】
一般式Ｉの化合物が、次の構造

【化５】

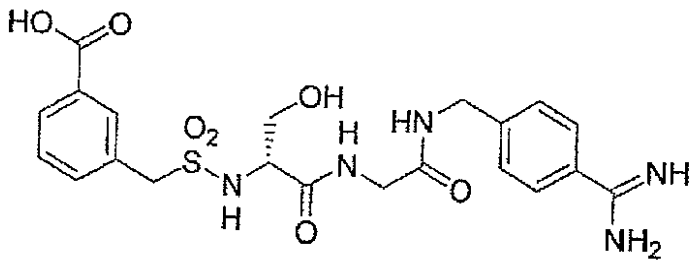


［式中、Ｒは、オルト、メタまたはパラの、ＣＯＯＨ、ＨＯＯＣ－（ＣＨ$_2$）$_p$－若しくはＲ$_{18}$ＯＯＣ－（ＣＨ$_2$）$_p$－
（式中、ｐ＝１および２、そしてＲ$_{18}$＝メチルまたはエチルである）
、またはＣＯＯＭｅ、またはＨであり、ＸはＣＨであり、そしてＲ$_1$はＨであり；または
Ｒは、４－ＣＯＯＨまたは３－ＣＯＯＨであり、ＸはＣＨであり、そしてＲ$_1$は、Ｈ、ＣＨ$_3$またはＣＨ$_2$－ＯＨであり；または
Ｒは４－ＣＮであり、ＸはＣＨであり、そしてＲ$_1$はＣＨ$_3$であり；または
Ｒは４－（ＮＨ$_2$－ＣＨ$_2$）であり、ＸはＣＨであり、そしてＲ$_1$はＨであり；または
Ｒは４－ＣＯＯＭｅであり、ＸはＣＨであり、そしてＲ$_1$はＣＨ$_2$－ＯＨである］
を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

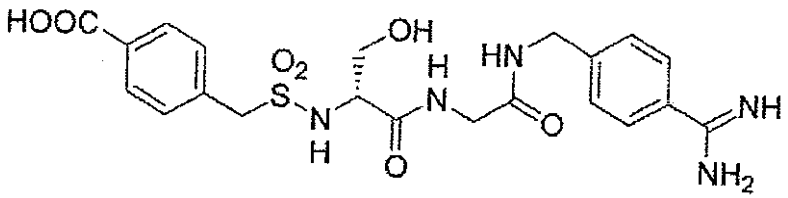
一般式Ｉの化合物が、次の構造

【化６】



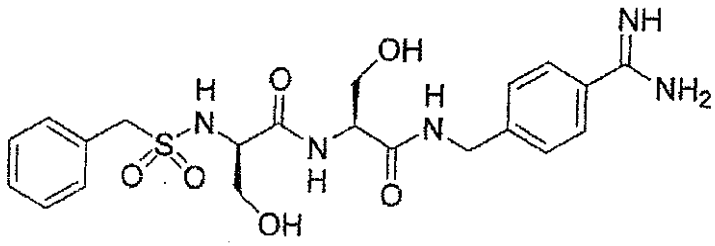
または

【化７】



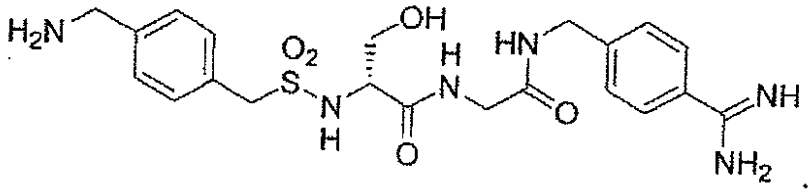
または

【化８】



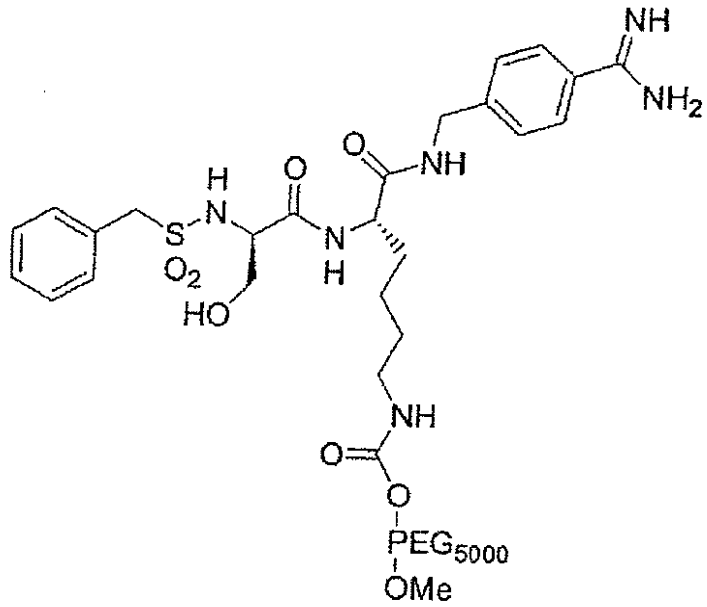
または

【化９】



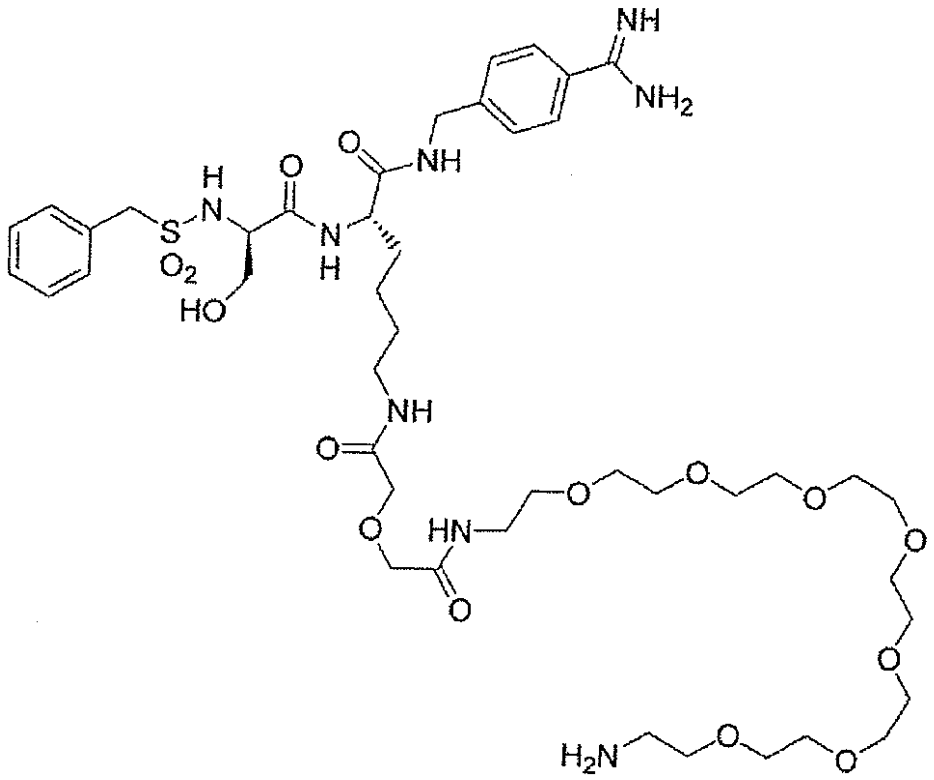
または

【化１０】



または

【化１１】



を有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
請求項１に記載の化合物を製造する方法であって、
P_2についてアミノ酸Ｄ－Ｓｅｒを、そして、
P_1についてＬ立体配置のアミノ酸であって、Ｇｌｙ、Ａｌａ、Ｓｅｒ、ホモＡｌａ、ホモＳｅｒ、Ｌｙｓ、ホモＬｙｓ、Ｏｒｎ、及びＡｌａ－（３－グアニジノ）から選ばれるアミノ酸を、４－アセチルオキサミジノベンジルアミンに、基R_5を既に有しているＮ末端アミノ酸でかまたはそれに後で結合されるこの基で、逐次的にカップリングすることを特徴とする方法。
【請求項５】
請求項１に記載の化合物、そして更に、薬学的に適当な補助物質および／または添加剤を含む医薬であり、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、ペレット剤、坐剤、液剤、特に、注射用液剤または注入用液剤、点眼剤、点鼻剤および点耳剤、ジュース剤、カプセル剤、乳剤または懸濁剤、小球剤、棒状剤（ｓｔｙｌｕｓ）、エアゾル剤、散剤、ペースト剤、クリーム剤または軟膏剤の形で用いる、前記医薬。
【請求項６】
腫瘍の治療または予防のための、腫瘍転移の形成を減少させるための、請求項５に記載の医薬であり、経口、皮下、静脈内または経皮用の形であり、および／または、腫瘍を診断するための、前記医薬。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ウロキナーゼの新規な阻害剤、それらの製造、および腫瘍の治療、予防および診断のための、特に、腫瘍転移の形成を減少させるための使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
充実性腫瘍の周囲組織における拡散および転移は、腫瘍細胞の環境中で細胞外マトリックスを分解するまたは基底膜に浸透するそれら腫瘍の能力によって可能になる。種々のマトリックスメタロプロテイナーゼおよびカテプシンを除けば、この過程で最も重要であるのは、特に、プラスミノーゲンアクチベーターウロキナーゼ（ｕＰＡ）である（Ｐ．Ｍｉｇｎａｔｔｉ ａｎｄ Ｄ．Ｂ．Ｒｉｆｋｉｎ，Ｐｈｙｓｉｏｌ．Ｒｅｖ．７３，１６１－１９５，１９９３）。例えば、ｕＰＡはプラスミノーゲンを活性化し、形成されるプラスミンは、細胞外マトリックスの成分（特に、フィブリン、フィブロネクチン、ラミニンおよびプロテオグリカン）を分解することができ、そして更に、メタロプロテアーゼおよびプロウロキナーゼを活性化してｕＰＡを形成する（Ｕ．Ｒｅｕｎｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｏｎｃｏｌ．１３，８９８－９０６，１９９８）。
【０００３】
プロウロキナーゼもｕＰａも、細胞表面上にある特異的受容体であるｕＰＡ受容体（ｕＰＡＲ）に結合する。それによってこれが、腫瘍細胞の直接的環境中で、ｕＰＡの活性と、したがってプラスミノーゲン活性化を、増大させ且つ集中させる。腫瘍の成長および拡散についてのこの細胞関連プラスミノーゲンアクチベーターシステムの重要性は、細胞生物学研究においても動物モデルにおいても示されている。したがって、天然阻害剤ＰＡＩ－１およびＰＡＩ－２によるｕＰＡの酵素活性の阻害は、腫瘍細胞の浸潤可能性を減少させる（Ｊ．－Ｆ．Ｃａｊｏｔ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７，６９３９－６９４３，１９９０； Ｍ．Ｂａｋｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５０，４８７６－４６８４，１９９０）。ニワトリ胚では、ヒト癌腫細胞によって引き起こされる肺転移の形成が、ｕＰＡに対して向けられた抗体を加えることによってほぼ完全に妨げられた（Ｌ．Ｏｓｓｏｗｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ ３５，６１１－６１９，１９８３）。
【０００４】

プラスミノーゲンアクチベーターシステムの因子（ｕＰＡ、ｕＰＡＲ、ＰＡＩ－１およびＰＡＩ－２）は、近年、充実性悪性腫瘍を有する患者の予後についてのそれらの臨床的関連性に関して集中的に研究されている。特に、いろいろな腫瘍の組織中のｕＰＡ含量は、予後因子であることが証明されている。したがって、高ｕＰＡレベルを有する患者は、腫瘍中に低濃度のｕＰＡを有する患者より悪い予後を有する（Ｍ．Ｓｃｈｍｉｔｔ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｒｏｍｂ．Ｈａｅｍｏｓｔ．７８，２８５－２９６，１９９７；Ｒ．Ｗ．Ｓｔｅｐｈｅｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．Ｔｒｅａｔ．５２，９９－１１１，１９９８）。腫瘍組織中の高濃度のｕＰＡＲも、思わしくない予後に相関している（Ｈ．Ｐｅｄｅｒｓｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５４，４６７１－４６７５，１９９４；Ｃ．Ｄｕｇｇａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ ６１，５９７－６００，１９９５）。

【０００５】

腫瘍組織中のｕＰＡ含量およびｕＰＡＲ含量の予後値に関する知見により、合成ｕＰＡ阻害剤は、腫瘍細胞による浸潤およびその拡散を抑制することができるであろうということが考えられる。しかしながら、従来知られているｕＰＡ阻害剤の数は、比較的少ない。大多数は、種々のベンズアミジンおよびβ－ナフタミジン誘導体の場合のように、低い特異性および力価を有するにすぎない（Ｊ．Ｓｔｕｒｚｅｂｅｃｈｅｒ ａｎｄ Ｆ．Ｍａｒｋｗａｒｄｔ，Ｐｈａｒｍａｚｉｅ ３３，５９９－６０２，１９７８）。Ｖａｓｓａｌｌｉ ａｎｄ Ｂｅｌｉｎ（ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２１４，１８７－１９１，１９９７）によってｕＰＡ阻害剤であると記載されたアミロリドは、実際に、ｕＰＡの特異的阻害剤であるが、それは弱いものにすぎない（K_i＝７μＭ）。

【０００６】

４－置換ベンゾチオフェン－２－カルボキサミジンは、より強く活性なｕＰＡ阻害剤であることが判明した（化合物Ｂ－６２３の場合、K_i＝０．１６μＭ）。このタイプの阻害剤も、ｕＰＡＲに結合しているｕＰＡを失活させる（Ｍ．Ｊ．Ｔｏｗｌｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５３，２５５３－２５５９，１９９３）。それらベンゾチオフェン誘導体は、きわめて特異的であるが、プラスミンおよび組織プラスミノーゲンアクチベーター（ｔＰＡ）へのそれらの阻害作用は低い。しかしながら、このタイプの化合物を合成するのは、きわめて複雑なことである。

【０００７】

４－アミノメチルフェニルグアニジン誘導体は、ｕＰＡへの阻害作用は比較的弱いが（最も活性な化合物の場合、K_i＝２．４μＭ）、比較しうる特異性を有する（Ｓ．Ｓｐｅｒｌ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９７，５１１３－５１１８，２０００）。

【０００８】

対照的に、Ｎα－トリイソプロピルフェニルスルホニル－３－アミジノフェニルアラニン誘導体は、マイクロモルのK_i値（最も活性な化合物の場合、０．４１μＭ）に達するが、きわめて非特異的なｕＰＡ阻害剤であり、トリプシン、トロンビンおよびプラスミンを同程度にまたは一層強力に阻害する（Ｊ．Ｓｔｕｒｚｅｂｅｃｈｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｌｅｔｔｅｒｓ ９，３１４７－３１５２，１９９９）。ＷＯ９９／０５０９６号およびＷＯ０１／８１３１４号は、改良されたβ－ナフタミジンの形のきわめて活性なｕＰＡ阻害剤を開示している。ナノモル領域のIC_{50}値が報告されているが、選択性および生物学的活性へのデータは与えられていない。

【０００９】

これまで、基質配列から誘導される数種類のペプチドだけが、ｕＰＡ阻害剤であると報告されてきた。Ｋｅｔｔｎｅｒ ａｎｄ Ｓｈａｗ（Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，８０，８２６－８４２，１９８１）は、クロロメチルケトンを記載しているが、それは、ｕＰＡを不可逆的に阻害するが、ｉｎ ｖｉｖｏ 使用には不適当である。

【００１０】

ＥＰ１８３２７１号は、リシン誘導体を開示しているが、それは、ｕＰＡに若干の阻害

作用を有するが、他の比較しうる酵素も阻害するので、結果として、医学的目的には、きわめて特異的なまたは限定された方式で用いることができるにすぎない。同様のことが、ＷＯ９５／１７８８５号にｕＰＡ阻害剤であると記載されている低分子量ポリペプチド（約５０アミノ酸）に当てはまるが、それは、天然阻害剤から誘導される。それらペプチドの特性および分子サイズは、それらのｉｎ　ｖｉｖｏ使用を大いに制限する。最近、ＷＯ００／０５２４５号は、Ｃ末端にアルギナルおよびＰ３にＤ－セリンを含有するペプチジルアルデヒドを開示したが、それは、ｕＰＡをきわめて有効に阻害した。Ｄ－Ｓｅｒヒドロキシルのアシル化後、鍵化合物ｉＢｕＯＣＯ－Ｄ－Ｓｅｒ－Ａｌａ－Ａｒｇ－Ｈは、皮下投与後に８７％の相対バイオアベイラビリティーを有することが認められた（Ｓ．Ｙ．Ｔａｍｕｒａ　ｅｔ　ａｌ．Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１０，９８３－９８７，２０００）。ＰＣＴ／ＥＰ　ＷＯ０１／９６２８６号は、アシル化アミジノベンジルアミンから誘導される阻害剤を開示しているが、それは、Ｐ２の天然アミノ酸に加えて、Ｄ－セリンまたは比較しうる非天然アミノ酸をＰ３に含有する。このタイプの化合物は、ウロキナーゼ（最も活性な化合物の場合、K_i＝３６ｎＭ）をきわめて有効に阻害する。しかしながら、このタイプの化合物は、いずれのｉｎ　ｖｉｖｏ使用にも不適当である薬物動態学的性質を有するにすぎないので、それらは、経口投与後にきわめて限られた程度に吸収されるだけであり、実験動物の場合、静脈内投与後の循環からきわめて速やかに脱離される（Ｋｕｎｚｅｌ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．１２，６４５－６４８(２００２)）。ＷＯ０２／１４３４９号は、更に非共有結合しているウロキナーゼ阻害剤を記載しているが、それは、ＷＯ０１／９６２８６号に既に記載されたアシル化アミジノベンジルアミンの他に、例えば、アシル化グアニジノベンジルアミン、２－アミジノ－５－アミノメチルチオフェンおよび他のアルギニン模擬体をＰ１残基として有する。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【００１１】

したがって、本発明は、ウロキナーゼを高度の活性で阻害し、治療的用途にも適していて、しかも静脈内または皮下に投与された後に、できるだけ長く体内を循環する活性化合物を規定する目的に基づいている。

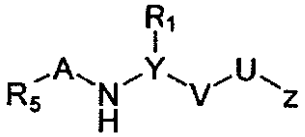
【課題を解決するための手段】

【００１２】

驚くべきことに、請求項１に記載の一般式Ｉ

【００１３】

【化１】



(I)

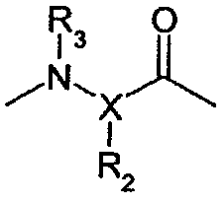
【００１４】

［式中、Ａは、P_2-P_1

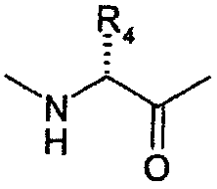
（式中、P_1＝

【００１５】

【化２】



【００１６】
および
P_2＝
【００１７】
【化３】

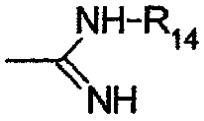


【００１８】
である）
である］
によるアシル化アミジノベンジルアミン、特に、Ｘ、R_2、R_3およびR_4が、天然および／または非天然アミノ酸である４－アミジノベンジルアミンの化合物は、ウロキナーゼをきわめて有効に阻害するし、アミノ官能基に加えて、他の荷電した基、好ましくは、カルボキシル、アミノ、アミジノ、ヒドロキシアミジノ、アミドラゾノ（ａｍｉｄｒａｚｏｎｏ）またはグアニジノを導入された場合、特に、静脈内または皮下投与後に、循環から徐々に脱離されもするということが判明した。カルボキシル基は、それらのエステルの形で保護されることもでき、好ましくは、エチルエステルが用いられる。若干のこれらエステルは、ｉｎ ｖｉｖｏ で遊離酸に変換される。
【００１９】
上に述べられたことは、同様に、アシル化グアニジノベンジルアミンに当てはまる。
一般式Ｉの構造セグメントＡ中の残基P_2およびP_1の表示は、Ｓｃｈｅｃｈｔｅｒ ａｎｄ Ｂｅｒｇｅｒ（Ｓｃｈｅｃｈｔｅｒ ａｎｄ Ｂｅｒｇｅｒ，Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｉｏｐｈｙｓ．Ｒｅｓ．Ｃｏｍｍ．２７，１５７－１６２(１９６７)）によって紹介されたような、セリンプロテアーゼのペプチド基質およびそれから誘導される阻害剤中のアミノ酸残基についての、それ以外の場合には慣例的に用いられる命名法には当てはまらない。次の定義は、本発明の全ての部分、すなわち、明細書および請求の範囲の双方に当てはまる。
【００２０】
標準字体の１～３の数字を連結した文字Ｐ、すなわち、Ｐ１、Ｐ２またはＰ３は、Ｓｃｈｅｃｈｔｅｒ ａｎｄ Ｂｅｒｇｅｒの命名法に対応して、アミノ酸残基およびそれらの誘導体に用いられる。もう一方において、１または２の下付き文字を連結した文字Ｐ、すなわち、P_1またはP_2は、本発明の式Ｉ中の構造Ａの成分としてのアミノ酸残基およびそれらの誘導体を表す。これに関連して、構造Ａ中の置換または未置換の天然または非天然アミノ酸P_1は、アミノ酸がＬ立体配置で存在していて、Ｓｃｈｅｃｈｔｅｒ ａｎｄ ＢｅｒｇｅｒによるＰ２に対応し、そして構造Ａ中の置換または未置換の天然または非天然アミノ酸P_2は、アミノ酸がＤ立体配置で存在していて、Ｓｃｈｅｃｈｔｅｒ ａｎｄ ＢｅｒｇｅｒによるＰ３に対応する。
【００２１】
式Ｉにおいて、
R_1は、Ｈまたは－（CH_2）$_a$$COOR_6$
（式中、ａ＝０、１、２、３、４または５、好ましくは、ａ＝０、１または２であり、
R_6は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、好ましくは、１～６個のＣ原子、特に、１～３個のＣ原子を有するもの、具体的にはエチルである）
であり；
R_2は、Ｈ；分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～８個のＣ原子を有する、好ましくは、１～３個のＣ原子を有するもの；または
－（CH_2）$_c$$COOR_8$

（式中、ｃ＝１、２、３または４であり、
　Ｒ$_{8}$は、Ｈ、または分岐状または未分岐のアルキル基であって、好ましくは、１～６個のＣ原子、特に、１～３個のＣ原子を有するもの、具体的にはエチルである）
；または－（ＣＨ$_{2}$）$_{d}$－ＯＲ$_{9}$
（式中、ｄ＝１、２、３または４であり、
　Ｒ$_{9}$はＨである）
；または－（ＣＨ$_{2}$）$_{e}$－ＯＲ$_{10}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{e}$－ＳＲ$_{10}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{e}$－グアニジノ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{e}$－イミダゾールまたは－（ＣＨ$_{2}$）$_{e}$ＮＨＲ$_{10}$
（式中、ｅ＝１、２、３、４または５であり、
　Ｒ$_{10}$は、Ｈ；分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～１６個、特に、１～８個、具体的には、１～３個のＣ原子を有するもの；または置換または未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基であり、但し、このアルキル基は、好ましくは、１～１６個、特に、１～８個、具体的には、１～３個のＣ原子を有し、そしてアリール基またはヘテロアリール基は、好ましくは、４～１４個、特に、６～１０個、具体的には、６個のＣ原子と、好ましくは、ヘテロ原子として１～３個のＮを有する）
；または－（ＣＨ$_{2}$）$_{k}$Ｏ－ＣＯ－ＯＲ$_{16}$
（式中、ｋ＝１、２、３、４、５、６、７または８であり、
　Ｒ$_{16}$は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～１６個、好ましくは、１～８個、特に、１～４個、具体的には、１～２個のＣ原子を有するもの；置換または未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基；またはアダマンチル、ショウノウまたはシクロヘキシルメチル基、好ましくは、ベンジルである）
であり；
　Ｒ$_{3}$は、Ｈまたは－（ＣＨ$_{2}$）$_{b}$Ｒ$_{7}$
（式中、ｂ＝１、２、３、４、５、６、７または８、好ましくは、ｂ＝２または３であり、
　Ｒ$_{7}$は、Ｈ；分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～１０個のＣ原子、好ましくは、１～３個のＣ原子を有するもの；または荷電した基、好ましくは、－（ＣＨ$_{2}$）$_{j}$ＣＯＯＲ$_{13}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{j}$ＳＯ$_{2}$Ｒ$_{13}$または－（ＣＨ$_{2}$）$_{j}$ＮＨ$_{2}$、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{j}$－アミジノ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{j}$－ヒドロキシアミジノまたは－（ＣＨ$_{2}$）$_{j}$－グアニジノ基
（式中、ｊ＝０、１または２であり、
　Ｒ$_{13}$は、Ｈ、またはアルキル基であって、好ましくは、１～６個のＣ原子、特に、１～４個のＣ原子を有するもの、具体的にはエチルである）
である）
であり；
　Ｒ$_{4}$は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～８個、好ましくは、１～３個のＣ原子を有するもの、－（ＣＨ$_{2}$）$_{f}$ＯＲ$_{11}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{f}$ＳＲ$_{11}$または－（ＣＨ$_{2}$）$_{f}$ＮＨＲ$_{11}$
（式中、ｆ＝１、２、３、４、５、６、７または８であり、
　Ｒ$_{11}$は、Ｈまたは－ＣＯ－ＯＲ$_{17}$
（式中、Ｒ$_{17}$は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～１６個、好ましくは、１～８個、特に、１～４個、具体的には１～２個のＣ原子を有するもの；置換または未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基；またはアダマンチル、ショウノウまたはシクロヘキシルメチル基、好ましくは、ベンジルである）
である）
であり；
　Ｒ$_{5}$は、－（ＣＨ$_{2}$）$_{g}$（ＣＨ$_{3}$）$_{h}$、－（ＣＨ$_{2}$）$_{i}$－アリール（式中、ｇ＋ｈ＝ｉ＝０、１、２または３である）、－ＳＯ$_{2}$Ｒ$_{12}$、－ＣＯＲ$_{12}$または－ＣＯＯＲ$_{12}$

（式中、R_{12}は、分岐状または未分岐のアルキルであって、１～１６個、好ましくは、１～８個、特に、１～４個、具体的には、１～２個のＣ原子を有するもの；置換または未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基；またはアダマンチル、ショウノウまたはシクロヘキシルメチル基、好ましくは、ベンジルである）
であり、但し、R_5は、荷電したまたは未荷電の基、好ましくは、－$(CH_2)_j$ＣＯＯR_{13}、－$(CH_2)_j SO_2R_{13}$、－$(CH_2)_j NH_2$、－$(CH_2)_j$－アミジノ、－$(CH_2)_j$－ヒドロキシアミジノまたは－$(CH_2)_j$－グアニジノ基
（式中、ｊ＝０、１または２であり、
R_{13}は、Ｈ、またはアルキル基であって、好ましくは、１～６個のＣ原子を有するもの、特に、エチルである）
で修飾されることがあり；
Ｕは、フェニル基またはシクロヘキシル基；またはヘテロフェニル基またはヘテロシクロヘキシル基であって、好ましくは、ヘテロ原子として少なくとも１個のＮ、ＳまたはＯを有するもの、特に、ピリジン、ピペリジンまたはピリミジンであり；
Ｖは、$(CH_2)_n$（式中、ｎ＝０、１、２または３、好ましくは、０である）であり；
Ｘは、ＮまたはＣＨ、好ましくは、ＣＨであり；
Ｙは、Ｎまたは$(CH)_m$（式中、ｍ＝０または１である）、好ましくは、ＣＨであり；
Ｚは、３位または４位にあり、アミノメチル基、グアニジノ基またはアミジノ基

【００２２】
【化４】



【００２３】
（式中、R_{14}は、Ｈ、ＯＨ、NH_2、－COR_{15}または－$COOR_{15}$であり、ここにおいて、
R_{15}は、分岐状または未分岐のアルキル基であって、１～１６個、好ましくは、１～８個、特に、１～４個、具体的には、１～２個のＣ原子を有するもの；または置換または未置換のアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基であり、但し、このアルキル基は、好ましくは、１～１６個、特に、１～８個、具体的には、１～４個、特に好ましくは、１～２個のＣ原子を有し、そしてアリール基またはヘテロアリール基は、好ましくは、４～１４個、特に、６～１０個、具体的には、６個のＣ原子と、好ましくは、ヘテロ原子として１～３個のＮを有する）
であり；
但し、好ましくは、－ＣＯＯＨ、－$CH(COOH)_2$、－SO_2H、NH_2、またはアミジノ、ヒドロキシアミジノ、アミドラゾノ（ａｍｉｄｒａｚｏｎｏ）またはグアニジノ基から誘導される１個またはそれを超える荷電した基は、基R_1、R_2、R_3またはR_5中に存在し；
プロドラッグの形またはその塩の形の一般式Ｉの化合物も選択される。

【００２４】
本発明の意味の範囲内で、プロドラッグは、一般式Ｉによるアシル化されたアミジノベンジルアミンまたはグアニジノベンジルアミンであって、該当する薬学的に活性な物質の薬学的に不活性な誘導体として存在し、経口投与された後に、自発的にまたは酵素的に生物変換されて、薬学的に活性な物質を放出するものである。

【００２５】
特に徐々に脱離される他の特に好ましいウロキナーゼ阻害剤は、アミノ基で官能化され

たまたはカルボキシル基で官能化されたオリゴ－またはポリアルキレングリコール鎖、特に、ポリ－またはオリゴエチレングリコール鎖またはポリ－またはオリゴプロピレングリコール鎖が、R_2の官能基に直接的に、特に、－ＮＨ基または－ＣＯ基によって、R_2におけるアミド結合の形成で更にカップリングしていて、そのオリゴ－またはポリアルキレングリコール鎖は、官能基、特に、置換または未置換のアミノ基および／またはカルボキシル基を少なくとも両端に有し、またはそのオリゴ－またはポリアルキレングリコール鎖は、官能基、特に、置換または未置換のアミノ基および／またはカルボキシル基を一端に有し、そしてもう一端には、１～４個のＣ原子を有するアルキルエーテルとして、特に、メチルエーテルとして存在していて、R_2が、好ましくは、－$(CH_2)_n$－NH_2（式中、ｎは１～５、好ましくは、４である）または－$(CH_2)_n$－ＣＯＯＨ（式中、ｎは１～５、好ましくは、１～３である）である、一般式Ｉによる４－アミジノベンジルアミン誘導体である。

【００２６】

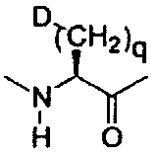
一般式Ｉを有する二つの分子は、官能基、特に、置換または未置換のアミノ基および／またはカルボキシル基を少なくとも両端に有するオリゴ－またはポリアルキレングリコール鎖にカップリングさせることができる。

【００２７】

本発明による４－アミジノベンジルアミンの誘導体が、オリゴ－またはポリアルキレングリコール鎖にカップリングしている場合、一般式Ｉの構造Ａ中のＰ１は、好ましくは、次の一般式ＩＩ

【００２８】

【化５】



【００２９】

{式中、ｑは、０、１、２、３、４または５であり、

Ｄは、一般式ＩＩＩ

Ｅ－Ｆ－Ｇ－　　（ＩＩＩ）

［式中、Ｅが、H_2N、ＨＯＯＣ－$(CH_2)_n$－ＣＯ－ＮＨ、ＨＯＯＣ、H_2N－$(CH_2)_n$－ＮＨ－ＣＯまたはＨＳ基である場合、Ｆは、一般式

－$(CH_2)_d$－［Ｏ－CH_2－CH_2］$_v$Ｏ－$(CH_2)_m$－（ＮＨ－ＣＯ－CH_2－Ｏ－CH_2）$_k$－または

－$(CH_2)_d$－［Ｏ－ＣＨ（CH_3）－CH_2］$_v$Ｏ－$(CH_2)_m$－（ＮＨ－ＣＯ－CH_2－Ｏ－CH_2）$_k$－

（式中、ｄ＝１、２、３または４、ｖ＝１～１０００、好ましくは、２～２５０の整数、ｍ＝０、１、２、３または４、そしてｋ＝０または１である）

を有するオリゴ－またはポリアルキレングリコールであり、またはＥがCH_3－Ｏ基である場合、Ｆは、一般式

－$(CH_2)_d$－［Ｏ－CH_2－CH_2］$_v$Ｏ－$(CH_2)_m$－（ＮＨ－ＣＯ－CH_2－Ｏ－CH_2）$_k$－または

－$(CH_2)_d$－［Ｏ－ＣＨ（CH_3）－CH_2］$_v$－Ｏ－$(CH_2)_m$－（ＮＨ－ＣＯ－CH_2－Ｏ－CH_2）$_k$－

（式中、ｄ＝１、２、３または４、ｖ＝１～１０００、好ましくは、１～２５０の整数、ｍ＝０、１、２、３または４、そしてｋ＝０または１である）

を有するオリゴ－またはポリアルキレングリコール鎖であり；そして

Ｇは、－ＣＯ－ＮＨ－または－ＮＨ－ＣＯ－である］

である}

を有する。

【００３０】
本発明によるウロキナーゼ阻害剤のオリゴ－および／またはポリアルキレングリコール誘導体の具体的な利点は、全身投与後の循環中におけるそれらの延長された半減期にある。
【００３１】
他の特に適当な化合物は、Ｕが、好ましくは、１位、２位または３位に、ハロゲン、特に、フッ素または塩素、またはメチル基、エチル基、プロピル基、メトキシ基、エトキシ基またはプロポキシ基で置換されている一般式Ｉによる化合物である。
【００３２】
他の特に適当な化合物は、カルボキシル基が、エステルとして、好ましくは、エチルエステルとして保護されている一般式Ｉによる化合物である。
他の特に適当な化合物は、化合物がプロドラッグの形で存在していて、ここにおいて、R_9および／またはR_{11}が、この場合、アルキルカルボニル基、アラルキルカルボニル基、アルキルオキシカルボニル基またはアラルキルオキシカルボニル基であり、但し、直鎖または分岐状のアルキル基は、好ましくは、１～６個、特に、１～４個のＣ原子を有し、そしてアリール基は、好ましくは、５～８個、特に、６個のＣ原子を有する、一般式ＩまたはＩＩによる化合物である。
【００３３】
他の特に好ましい化合物は、アミジノベンジルアミド基中において、アミジノ基が４位にあり、そしてP_2が、アミノ酸Ｄ－Ｓｅｒから誘導され、そしてP_1が、グリシン、アラニン、セリン、アスパラギン酸またはグルタミン酸から誘導され、そしてR_5が、未置換のまたはカルボキシル基が与えられたアリール－またはアラルキルスルホニル基であって、アルキル基中に１～１６個、好ましくは、１～８個、特に、１～４個、具体的には、１～２個のＣ原子およびアリール基中に６～１４個、好ましくは、６～１０個、特に、６個のＣ原子を有するものである、一般式ＩまたはＩＩによる化合物である。
【００３４】
他の特に適当な化合物は、アミジノベンジルアミド基中において、アミジノ基が４位にあり、そしてP_2がアミノ酸Ｄ－Ｓｅｒであり、そしてP_1が、天然のまたは人工の、未置換のまたは置換されたＬ立体配置の塩基性アミノ酸、例えば、Ｌｙｓ、ホモＬｙｓ、Ａｒｇ、ノルＡｒｇ、ホモＡｒｇ、Ｈｉｓ、Ｏｒｎ、Ｏｒｎ（２－イミダゾリニル）、Ｄａｂ、４－［（２－アミノ）ピリミジニル］酪酸、Ｄａｐ、Ａｌａ［３－（２－ピロリジニル）］、Ａｌａ［３－ピロリジニル－（２－Ｎ－アミジノ）］、Ａｌａ［３－（Ｎ－ピペラジン－４－Ｎ－アミジノ］、Ａｌａ（４－Ｐｉｐ）、Ａｌａ［４－Ｐｉｐ（Ｎ－アミジノ）］、ホモＡｌａ（４－Ｐｉｐ）、Ａｌａ［３－Ｐｉｐ（Ｎ－アミジノ）］、ホモＡｌａ（３－Ｐｉｐ）、ホモＡｌａ［４－Ｐｉｐ（Ｎ－アミジノ）］、Ａｌａ－（３－グアニジノ）、Ｐｈｅ（３－アミジノ）、Ｐｈｅ（４－アミジノ）、Ｐｈｅ（３－NH_2）、Ｐｈｅ（４－NH_2）、Ｐｈｅ（３－グアニジノ）、Ｐｈｅ（４－グアニジノ）、Ｐｈｅ［４－（２－イミダゾリニル）］、Ｐｈｅ［３－CH_2－（グアニジノ）］、Ｐｈｅ［４－CH_2－（グアニジノ）］、ホモＰｈｅ（３－アミジノ）、ホモＰｈｅ（４－アミジノ）、ｈＰｈｅ（３－NH_2）、ｈＰｈｅ（４－NH_2）、ｈＰｈｅ（３－グアニジノ）、ｈＰｈｅ（４－グアニジノ）、シス－Ｃｈａ（４－NH_2）、トランス－Ｃｈａ（４－NH_2）、シス－ホモＣｈａ（４－NH_2）、トランス－ホモＣｈａ（４－NH_2）、トランス－Ｃｈａ（４－CH_2NH_2）およびトランス－ホモＣｈａ（４－CH_2NH_2）であり、そしてR_5が、スルホニル基が与えられたアリール－またはアラルキルスルホニル基であって、アルキル基中に１～１６個、好ましくは、１～８個、特に、１～４個、具体的には、１～２個のＣ原子およびアリール基中に６～１４個、好ましくは、６～１０個、特に、６個のＣ原子を有するものであり、Ｄ－Ｓｅｒのアミノ基に結合していて、きわめて特に好ましくは、P_1が、アミノ酸リシンまたはアルギニンである、一般式ＩまたはＩＩの化合物である。
【００３５】

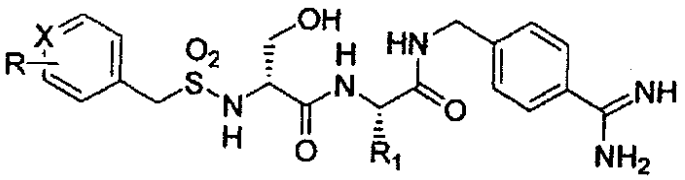
他の特に適当な化合物は、置換されたアリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基またはヘテロアラルキル基における置換基が、ハロゲン、好ましくは、フッ素、塩素または臭素、特に、フッ素または塩素である、一般式ＩまたはＩＩによる化合物である。

【００３６】

他の特に適当な化合物は、一般式Ｉの化合物が、次の構造

【００３７】

【化６】



【００３８】

［式中、Ｒは、オルト、メタまたはパラのＣＯＯＨ若しくはＣＯＯＭｅ、またはＨであり、ＸはＣＨであり、そしてＲ$_1$はＨであり；または

Ｒは、４－ＣＯＯＨまたは３－ＣＯＯＨであり、ＸはＣＨであり、そしてＲ$_1$は、Ｈ、ＣＨ$_3$またはＣＨ$_2$－ＯＨであり；または

Ｒは４－ＣＮであり、ＸはＣＨであり、そしてＲ$_1$はＣＨ$_3$であり；または

Ｒは４－（ＮＨ$_2$－ＣＨ$_2$）であり、ＸはＣＨであり、そしてＲ$_1$はＨであり；または

ＲはＨであり、ＸはＣＨであり、そしてＲ$_1$は、Ｈ、ＣＨ$_2$－ＯＨ、ＣＨ$_2$－Ｏ（Ｂｚｌ）、ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_3$またはＣＨ（ＯＢｚｌ）ＣＨ$_3$であり；または

Ｒは４－ＣＯＯＭｅであり、ＸはＣＨであり、そしてＲ$_1$はＣＨ$_2$－ＯＨであり；または

Ｒは、４－ＣＬ、４－Ｍｅ、４－Ｆまたは３，４－ジ－Ｃｌであり、ＸはＣＨであり、そしてＲ$_1$はＨであり；または

ＲはＨであり、ＸはＮであり、そしてＲ$_1$はＨである］

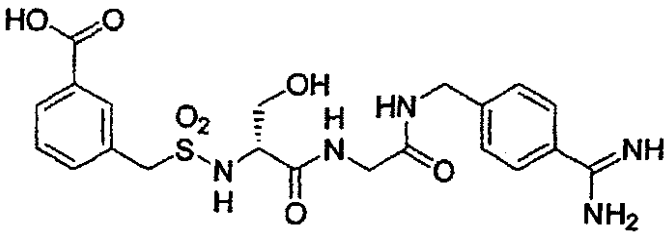
を有する、一般式ＩまたはＩＩによる化合物である。

【００３９】

他の特に適当な化合物は、一般式Ｉの化合物が、次の構造

【００４０】

【化７】

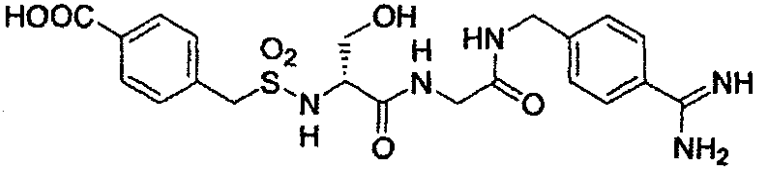


【００４１】

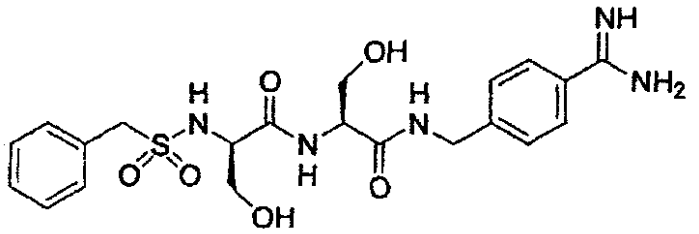
または

【００４２】

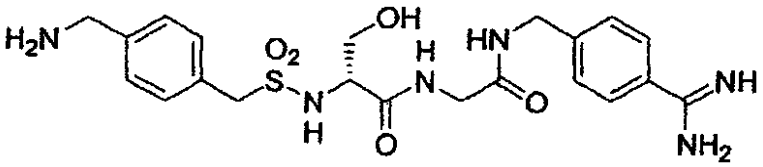
【化８】



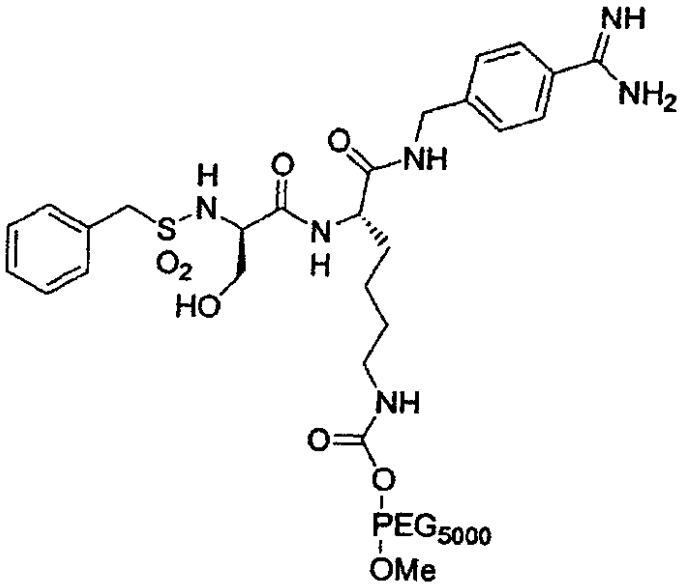
【００４３】
または
【００４４】
【化９】



【００４５】
または
【００４６】
【化１０】

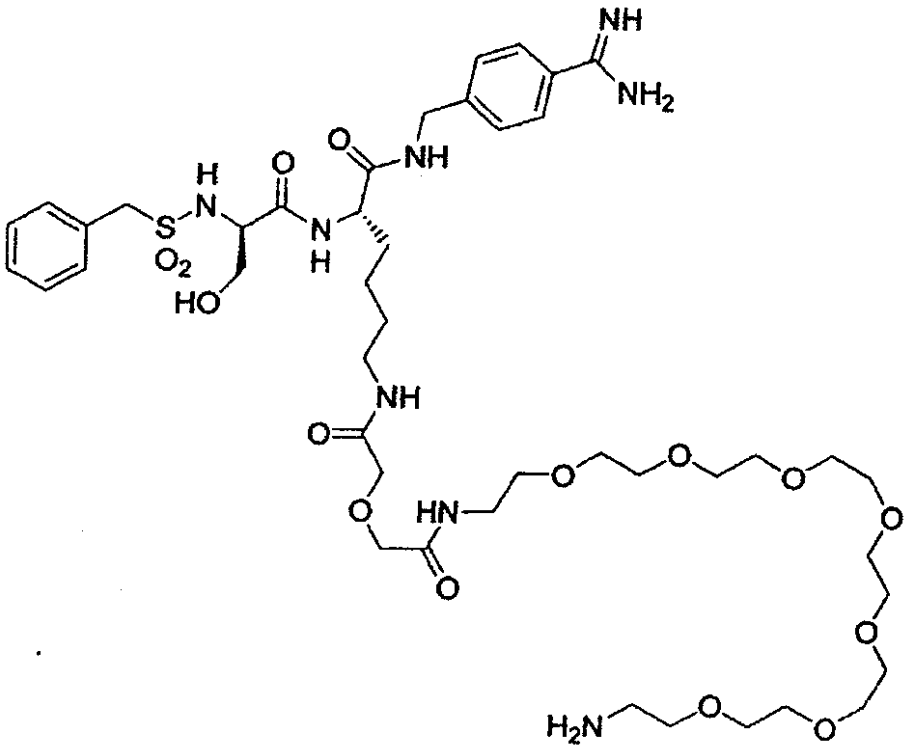


【００４７】
の一つを有する、一般式ＩまたはＩＩによる化合物である。
他の特に適当な化合物は、一般式ＩまたはＩＩの化合物が、次の構造
【００４８】
【化１１】

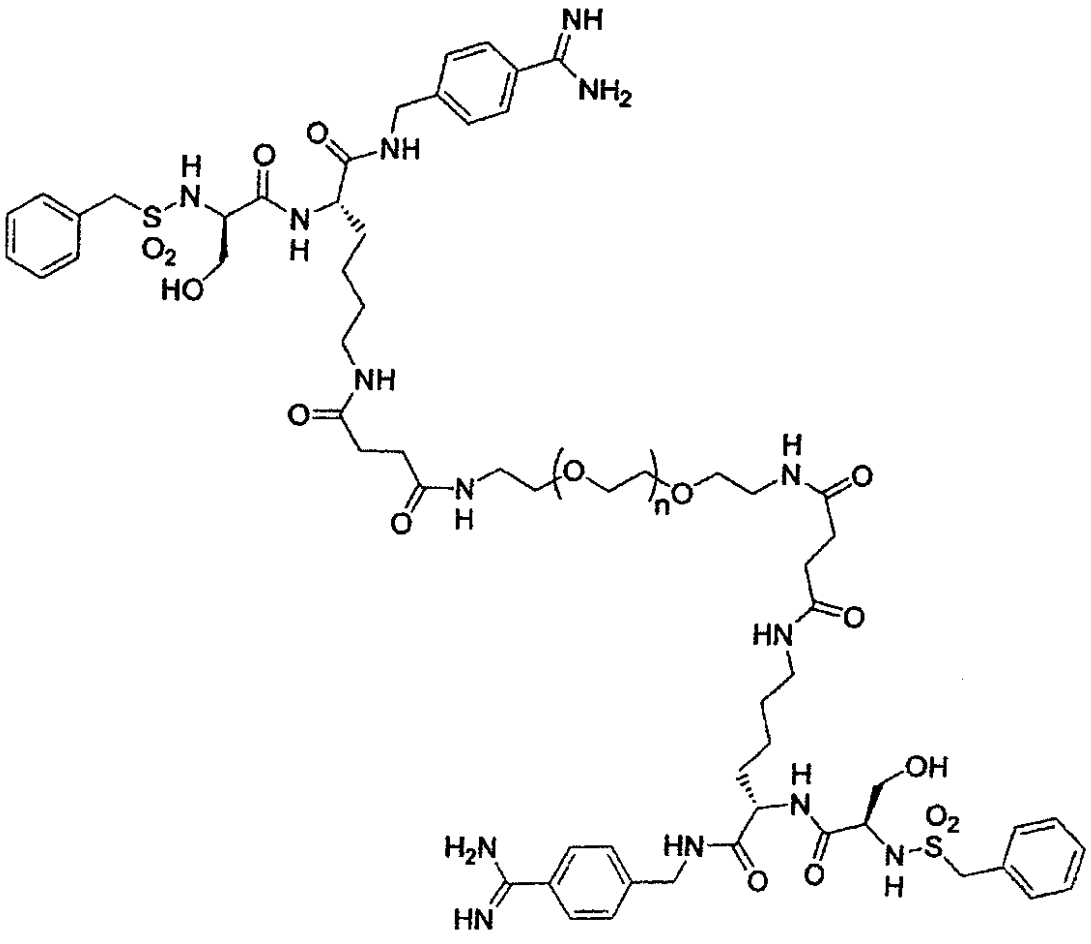


【００４９】
（式中、PEG_{5000}は、５０００Ｄａの平均分子量を有するポリエチレングリコール鎖であり、１００～２００００Ｄａの平均分子量を有するポリエチレングリコール鎖を用いることも可能である）
または
【００５０】

【化１２】



【００５１】
または
【００５２】
【化１３】



【００５３】
（式中、ｎ＝２～２５０）
の一つを有する、一般式ＩまたはＩＩによる化合物である。
ウロキナーゼを一層強力に失活させると同時に、更に荷電した４－アミジノベンジルアミン誘導体は、好都合に且つ驚くべきことに、きわめて徐々に脱離されるので、本発明による化合物は、きわめて活性なウロキナーゼ阻害剤の新規な群を構成する。
【００５４】
これら化合物の例は、具体的な態様に挙げられたものに加えて、
（３－ピリジルメチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミド
（３－ピリジルメチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ－４－アミジノベンジルアミド
（３－ピリジルメチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミド
（３－ピリジルメチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｒｏ－４－アミジノベンジルアミド
（４－ピリジルメチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ－４－アミジノベンジルアミド
（４－ピリジルメチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミド
（４－ピリジルメチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｒｏ－４－アミジノベンジルアミド
（２－ピリジルメチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミド
（２－ピリジルメチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ－４－アミジノベンジルアミド
（２－ピリジルメチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミド
（２－ピリジルメチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｒｏ－４－アミジノベンジルアミド
（（３－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミド
（（３－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ－４－アミジノベンジルアミド
（（３－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミド
（（３－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｒｏ－４－アミジノベンジルアミド
（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミド
（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ－４－アミジノベンジルアミド
（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミド
（（４－（トリフルオロメチル）フェニル）メチル）スルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｒｏ－４－アミジノベンジルアミド
２－Ｃｌ－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミド
２－Ｃｌ－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ－４－アミジノベンジルアミド
２－Ｃｌ－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｒｏ－４－アミジノベンジルアミド
２－Ｃｌ－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミド
３－Ｃｌ－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミド
３－Ｃｌ－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ－４－アミジノベンジルアミド
３－Ｃｌ－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｒｏ－４－アミジノベンジルアミド
３－Ｃｌ－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミド
４－Ｃｌ－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ－４－アミジノベンジルアミド
４－Ｃｌ－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｒｏ－４－アミジノベンジルアミド
４－Ｃｌ－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミド
２－メチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミド
２－メチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ－４－アミジノベンジルアミド
２－メチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｒｏ－４－アミジノベンジルアミド
２－メチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミド

３－メチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミド
３－メチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ－４－アミジノベンジルアミド
３－メチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｒｏ－４－アミジノベンジルアミド
３－メチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミド
４－メチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ－４－アミジノベンジルアミド
４－メチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｒｏ－４－アミジノベンジルアミド
４－メチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミド
である。

【００５５】

P_1（P_2）アミノ酸として、天然のまたは人工の、未置換のまたは置換されたＬ立体配置の塩基性アミノ酸、特に好ましくは、アルギニンまたはリシンを有するアシル化４－アミジノベンジルアミンは、Ｄ－セリンがP_2（Ｐ３）残基として結合している場合に形成し、そしてその化合物が、アリール－またはアラルキルスルホニル基から構成されるＮ末端保護基R_5を有する場合、高親和性を有する且つ特に徐々に脱離されもする特に好ましいウロキナーゼ阻害剤である。

【００５６】

ウロキナーゼを強力に失活させると同時に、更に荷電した４－アミジノベンジルアミン誘導体は、好都合に且つ驚くべきことに、きわめて徐々に脱離されるので、本発明による化合物は、きわめて活性なウロキナーゼ阻害剤の新規な群を構成する。

【００５７】

これら化合物の例は、既に挙げられたものに加えて、
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－ホモＬｙｓ－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－ノルＡｒｇ－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－ホモＡｒｇ－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｏｒｎ－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｏｒｎ（２－イミダゾリニル）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｈｉｓ－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｄａｂ－４－アミジノベンジルアミド
Ｎ－（４－アミジノベンジル）ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－４－［（２－アミノ）ピリミジニル］ブチルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｄａｐ－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ［３－（２－ピロリジニル）］－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ［３－ピロリジニル－（２－Ｎ－アミジノ）］－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ［３－（Ｎ－ピペラジン－４－Ｎ－アミジノ］－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ（４－Ｐｉｐ）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ［４－Ｐｉｐ（Ｎ－アミジノ）］－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－ホモＡｌａ（４－Ｐｉｐ）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ［３－Ｐｉｐ（Ｎ－アミジノ）］－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－ホモＡｌａ（３－Ｐｉｐ）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－ホモＡｌａ［４－Ｐｉｐ（Ｎ－アミジノ）］－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｌａ－（３－グアニジノ）－４－アミジノベンジル

アミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｈｅ（３－アミジノ）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｈｅ（４－アミジノ）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｈｅ（３－NH_2）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｈｅ（４－NH_2）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｈｅ（３－グアニジノ）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｈｅ（４－グアニジノ）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｈｅ［４－（２－イミダゾリニル）］－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｈｅ［３－CH_2－（グアニジノ）］－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｐｈｅ［４－CH_2－（グアニジノ）］－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－ホモＰｈｅ（３－アミジノ）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－ホモＰｈｅ（４－アミジノ）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－ｈＰｈｅ（３－NH_2）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－ｈＰｈｅ（４－NH_2）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－ｈＰｈｅ（３－グアニジノ）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－ｈＰｈｅ（４－グアニジノ）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－シス－Ｃｈａ（４－NH_2）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－トランス－Ｃｈａ（４－NH_2）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－シス－ホモＣｈａ（４－NH_2）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－トランス－ホモＣｈａ（４－NH_2）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－トランス－Ｃｈａ（４－CH_2NH_2）－４－アミジノベンジルアミド
ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－トランス－ホモＣｈａ（４－CH_2NH_2）－４－アミジノベンジルアミド
である。

【００５８】
これら化合物は、通常は、好ましくは、鉱酸との塩として、好ましくは、塩酸塩として、または好ましくは、適当な有機酸との塩として存在している。硫酸塩も、好ましい鉱酸塩である。適当な有機酸の例は、酢酸、ギ酸、メチルスルホン酸、コハク酸、リンゴ酸またはトリフルオロ酢酸であり、酢酸塩が好ましい有機酸塩である。

【００５９】
一般式Ｉの化合物は、原則として、下記のような既知の方法で、例えば、次のように製造することができる。

当業者に知られている方法（Ｊｕｄｋｉｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｙｎｔｈ．Ｃｏｍｍｕｎ． ２６，４３５１(１９９６)）を用いて、商業的に入手可能な４－シアノベンジルアミン（Ｓｈｏｗａ Ｄｅｎｋｏ，Ｊａｐａｎ）から、Ｂｏｃで保護している４－アセチルオキサミジノベンジルアミンを得る。Ｂｏｃ保護基を脱離した後、標準的なカップリング法を用いて、他のアミノ酸および保護基$Ｒ_5$に、Ｎ末端保護基としてＢｏｃを用いてカップリングする。$Ｐ_2$（Ｐ３）アミノ酸も、Ｎ－アリールスルホニルまたは Ｎ－アラルキルスルホニルで保護されたアミノ酸として直接的にカップリングさせることができる。これらペプチド類似体を、逐次的に、アセチルオキサミジノベンジルアミンで開始して構築する。大部分の中間体は、充分に結晶化するので、容易に精製することができる。最後の工程で、それら阻害剤を、好ましくは、分離用逆相ＨＰＬＣによって最終精製する。

【００６０】

本発明は、更に、一般式ＩまたはＩＩの化合物を製造する方法であって、適当なアミノ酸を４－アセチルオキサミジノベンジルアミンに、基$Ｒ_5$を既に有しているＮ末端アミノ酸でかまたはそのアミノ酸に後で結合されるこの基で、逐次的にカップリングすることを含む方法に関する。

【００６１】

本発明は、更に、本発明による阻害剤、更には、追加の薬学的に適当な補助物質および／または添加剤を含む薬剤に関する。適当な補助物質および／または添加剤は、例えば、薬剤を安定化させるおよび／または保存するのに用いられ、当業者に周知である（例えば、Ｓｕｃｋｅｒ Ｈ．ｅｔ ａｌ．，（１９９１） Ｐｈａｒｍａｚｅｕｔｉｓｃｈｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅ，[Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ]，$２^{ｎｄ}$ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ）。それらには、例えば、生理的塩化ナトリウム溶液、リンガーデキストロース、リンガーラクテート、脱ミネラル水、安定化剤、酸化防止剤、金属イオン封鎖剤、抗微生物性化合物、プロテイナーゼ阻害剤および／または不活性ガスが含まれる。

【００６２】

この薬剤は、例えば、非経口使用の形で、特に、動脈内、静脈内、筋肉内または皮下用の形で；経腸使用の形で、特に、経口または直腸使用に；または局所使用の形で、特に、皮膚処置剤として用いられる。静脈内または皮下使用が好適である。

【００６３】

本発明の一つの態様において、薬剤は、例えば、錠剤、糖衣錠、カプセル剤、ペレット剤、坐剤、液剤、特に、注射用液剤または注入用液剤、点眼剤、点鼻剤および点耳剤、ジュース剤、カプセル剤、乳剤または懸濁剤、小球剤、棒状剤（ｓｔｙｌｕｓ）、エアゾル剤、散剤、ペースト剤、クリーム剤または軟膏剤の形で用いられる。

【００６４】

本発明によるウロキナーゼ阻害剤または上述の薬剤は、好ましくは、腫瘍の診断、治療または予防のために、特に、腫瘍転移の形成を減少させるために、好ましくは、経口、皮下、静脈内または経皮用の形で用いられる。

【実施例】

【００６５】

本発明を、制限することなく、１４の具体的な態様を用いて下に明らにする。

方法

分析用ＨＰＬＣ：Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ－１０Ａシステム、カラム：Ｖｙｄａｃ $Ｃ_{１８}$，５μｍ（２５０ｘ４ｍｍ）、溶媒Ａ：水中０．１％ＴＦＡ、Ｂ：ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ、勾配：５０分で１０％Ｂ～６０％Ｂ、１ｍｌ／分の流速、２２０または２１５ｎｍで検出。

【００６６】

分離用ＨＰＬＣ：Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ－８Ａシステム、カラム：Ｋｎａｕｅｒ $Ｃ_{１８}$，５μｍ（２５０ｘ３２ｍｍ）、溶媒Ａ：水中０．１％ＴＦＡ、Ｂ：ＡＣＮ中０．１％ＴＦＡ、勾配：１２０分で１０％Ｂ～５５％Ｂ、１０ｍｌ／分の流速、２２０ｎｍで検

出。

【００６７】

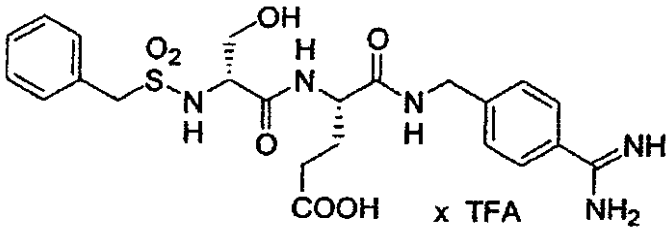
質量分光分析：質量スペクトルを、Ｋｒａｔｏｓ Ｃｏｍｐａｃｔ Ｐｒｏｂｅ（Ｍａｎｃｈｅｓｔｅｒ，Ｅｎｇｌａｎｄ）で、飛行時間測定検出器およびマトリックスとしてのα－シアノヒドロキシケイ皮酸を用いて、さもなければ、Ｆｉｎｎｉｇａｎ ＥＳＩ－ＭＳ ＬＣＱ（Ｂｒｅｍｅｎ，Ｇｅｒｍａｎｙ）で測定した。

【００６８】

実施例１：ベンジルスルホニル－Ｄ－Ｓｅｒ－Ｇｌｕ－４－アミジノベンジルアミドｘＴＦＡを合成すること

【００６９】

【化１４】



【００７０】

１（ａ） Ｂｏｃ－４－シアノベンジルアミド

２０ｇ（０．１５１ｍｏｌ）の４－シアノベンジルアミンを、３００ｍｌのH_2O、１５０ｍｌのジオキサンおよび１５０ｍｌの１Ｎ ＮａＯＨ中に溶解させた。氷で冷却しながら、３７．５ｍｌのジ炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチルを滴加し、その混合物を、０℃で１時間撹拌後、室温で更に２４時間撹拌した。ジオキサンを真空中で除去し、そして生成物を、酢酸エチルおよび５％$KHSO_4$溶液中に入れた。酢酸エチル相を、５％$KHSO_4$溶液で３回およびＮａＣｌ飽和溶液で３回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で蒸発させた（白色結晶）。ＨＰＬＣ：アセトニトリル／H_2O、４４．１％アセトニトリルで溶離；収量：３０．４８ｇ（０．１３１ｍｏｌ）、８７％。

【００７１】

１（ｂ） Ｂｏｃ－４－アセチルオキサミジノベンジルアミド

Ｊｕｄｋｉｎｓ ｅｔ ａｌ．（Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｃｏｍｍ．２６，４３５１－４３６７，１９９６）にしたがって、３０．４８ｇ（０．１３１ｍｏｌ）のＢｏｃ－４－シアノベンジルアミド、１３．６５（０．１９７ｍｏｌ）のヒドロキシルアミンｘＨＣｌおよび３４ｍｌ（０．１９７ｍｏｌ）のＤＩＥＡを、３００ｍｌの無水エタノール中に溶解させた。その混合物を、還流下で２時間沸騰させ、室温で一晩撹拌した。その後、混合物を真空中で蒸発させ、残留物を、約２００ｍｌの酢酸中に溶解させ；次に、１８．６７ｍｌ（０．１９７ｍｏｌ）の無水酢酸をこの溶液に加えた。１時間後、混合物をもう１回蒸発させ、残留物を酢酸エチル中に溶解させ；次に、この溶液を、０℃において、５％ＫＨＳＯ４溶液およびＮａＣｌ飽和溶液でそれぞれ３回ずつ洗浄した。Na_2SO_4上での乾燥および真空中での濃縮後、白色粉末が生じた。ＨＰＬＣ：アセトニトリル／H_2O、３２．０％アセトニトリルで溶離；収量：３１．３ｇ（０．１０２ｍｏｌ）７８％。

【００７２】

１（ｃ） ４－アセチルオキサミジノベンジルアミンｘＨＣｌ

５ｍｍｏｌのＢｏｃ－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドを、２０ｍｌの氷酢酸中１Ｎ ＨＣｌ中に溶解させ、その混合物を室温で４５分間放置する。次に、それを真空中で充分に蒸発させた後、生成物を乾燥ジエチルエーテルで沈殿させ、シンターフィルター上に濾去し、新しいエーテルでもう１回洗浄し、真空中で乾燥させる。定量的反応ゆえに、その生成物を、全く更に精製することなく次の合成工程に用いた。

【００７３】

１（ｄ） Ｂｏｃ－Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミド

Ｂｏｃ－Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）－ＯＨ（Ｏｒｐｅｇｅｎ，　Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ）を、４－アセチルオキサミジノベンジルアミンｘＨＣｌに、Ｆｒｅｒｏｔ　ｅｔ　ａｌ．（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　４７，２５９　ｆｆ．，１９９１）にしたがってカップリングさせた。このために、２．２７ｇ（９．３ｍｍｏｌ）の４－アセチルオキサミジノベンジルアミンｘＨＣｌおよび３．１３８ｇ（９．３ｍｍｏｌ）のＢｏｃ－Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）－ＯＨを、約２５ｍｌのＤＭＦ中に溶解させた。４．８４ｇ（９．３ｍｍｏｌ）のＰｙＢＯＰおよび３．８７８ｍｌ（２７．９ｍｍｏｌ）のＴＥＡを０℃で加え、そのｐＨを、ＴＥＡを用いて９に調整した。混合物を室温で１時間撹拌した後、それを真空中で蒸発させ、残留物を酢酸エチル中に入れ；次に、この溶液を、酸性溶液、アルカリ性溶液および中性溶液でそれぞれ３回ずつ洗浄後、Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で蒸発させた。収量：４．１ｇ（７．８ｍｍｏｌ）８４％。

【００７４】

１（ｅ）　Ｈ－Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドｘＨＣｌ

４．１ｇのＢｏｃ－Ｇｌｕ（Ｂｚｌ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドを、１００ｍｌの氷酢酸中１Ｎ　ＨＣｌ中に溶解させ、その溶液を室温で４５分間放置した。次に、それを充分に真空中で蒸発させ、残留物を乾燥ジエチルエーテルで沈殿させ；その後、生成物をシンターフィルター上に濾去し、新しいエーテルでもう１回洗浄した。生成物を真空中で乾燥させた後、それを、更に精製することなく、項目１（ｇ）による合成に用いた。

【００７５】

１（ｆ）　ベンジルスルホニル－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－ＯＨ

２２９ｍｇ（１．１７３ｍｍｏｌ）のＨ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－ＯＨおよび４０８μｌ（２．３４５ｍｍｏｌ）のＤＩＥＡを、５０ｍｌの５０％アセトニトリル中に溶解させた。次に、３３５ｍｇ（１．７６ｍｍｏｌ）のベンジルスルホニルクロリドを加え、その混合物を室温で１２時間撹拌した。それを真空中で蒸発させ、残留物を酢酸エチル中に入れ；次に、この溶液を、酸性溶液および中性溶液でそれぞれ３回ずつ洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥後、それを真空中で蒸発させた。収量：２８９ｍｇ（０．８２７ｍｍｏｌ）７１％。

【００７６】

１（ｇ）　ベンジルスルホニル－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミド

１５１ｍｇ（０．４３３ｍｍｏｌ）のベンジルスルホニル－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－ＯＨおよび１９４ｍｇ（０．４３３ｍｍｏｌ）のＨ－Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドｘＨＣｌを、５ｍｌの無水ＤＭＦ中に溶解させた。氷で冷却しながら、２２５ｍｇ（０．４３３ｍｍｏｌ）のＰｙＢＯＰおよび２３０μｌ（１．３２ｍｍｏｌ）のＤＩＥＡを加えた。２時間後、その混合物を真空中で蒸発させ、残留物を酢酸エチル中に入れ；この溶液を、酸性溶液、アルカリ性溶液および中性溶液でそれぞれ３回ずつ洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥後、それを真空中で蒸発させ、そして残留物を、全く更に処理することなく、項目１．８によって水素化した。収量：２７０ｍｇ（０．３６４ｍｍｏｌ）８４％。

【００７７】

１（ｈ）　ベンジルスルホニル－Ｄ－Ｓｅｒ－Ｇｌｕ－４－アミジノベンジルアミドｘＴＦＡ

２７０ｍｇ（０．３６４ｍｍｏｌ）のＢｚｌｓ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－Ｇｌｕ（ＯＢｚｌ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドを、３０ｍｌの９０％酢酸中に溶解させた。その後、２０ｍｇの１０％活性炭上パラジウムを加え、アルゴンを加えた。そのアルゴンを水素雰囲気と交換し、混合物を激しく撹拌しながら２４時間水素化した。触媒を濾去し、濾液を真空中で蒸発させ；次に、生成物を、分離用逆相ＨＰＬＣ（アセトニトリル／H_2O、０．１％トリフルオロ酢酸、２２．６％アセトニトリルで溶離）によって精

製した。

【００７８】

実施例２：選択された４－アミジノベンジルアミド化合物でウロキナーゼを阻害すること

【００７９】

【表１】

表１

R_5	立体配置 R_4	R_4	R_3	$X-R_2$	$Y-R_1$	K_i, μM
$Bzl-SO_2$	D	CH_2-OH	H	CH_2	CH_2	0.036
$Bzl-SO_2$	D	CH_2-OH	H	$CH-CH_3$	CH_2	0.0077
$Bzl-SO_2$	D	CH_2-OH	H	$CH-CH_2-COOH$	CH_2	0.86
$Bzl-SO_2$	D	CH_2-OH	H	$CH-(CH_2-)_2-COOH$	CH_2	0.16

【００８０】

阻害作用を決定すること

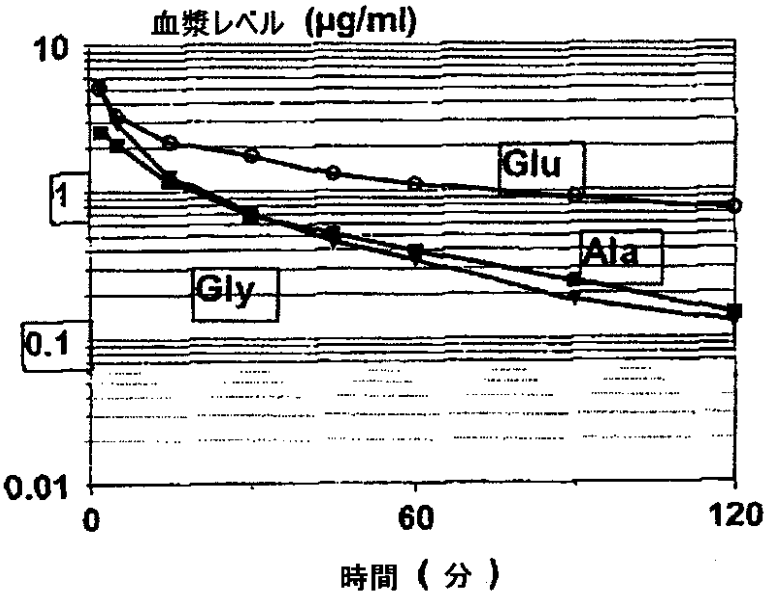
阻害作用を決定するために、２００μｌのトリス緩衝液（０．０５Ｍ，０．１５４ＭＮａＣｌ，５％エタノール，ｐＨ８．０；阻害剤を含有する）、２５μｌの基質（H_2O中のＢｚｌ－βＡｌａ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－ｐＮＡ）および５０μｌのｓｃウロキナーゼを、２５℃でインキュベートした。３分後、２５μｌの酢酸（５０％）を加えることによって反応を止め、４０５ｎｍでの吸収を、Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ　Ｒｅａｄｅｒ（Ｄｙｎａｔｅｃｈ　ＭＲ５０００）を用いて決定した。K_i値は、Ｄｉｘｏｎ（Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｊ．　５５，１７０－１７１，１９５３）にしたがって、計算機プログラムを用いて線型回帰によって決定した。K_i値は、少なくとも３回の測定値の平均である。

【００８１】

実施例３：Ｐ２位にＡｌａまたは Ｇｌｕを有するベンジルスルホニル－Ｄ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミド誘導体のラットへの１ｍｇ／ｋｇ体重の割合で静脈内投与後の脱離

【００８２】

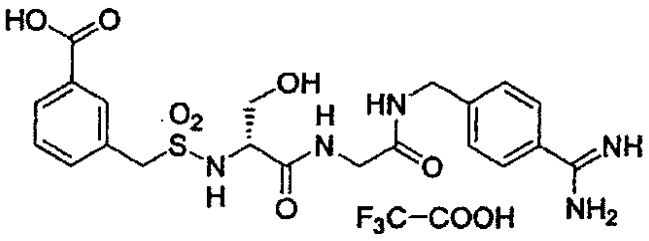
【化１５】



【００８３】
動物実験
雌Ｗｉｓｔａｒラット（２４０～３００ｇ体重）に麻酔し（エチルウレタン、ＮａＣｌ中２．５ｇ／ｍｌ、０．５ｍｌ／１００ｇラット）、その後、頸部にある頸動脈を露出させた。この血管に挿入されたカテーテルは、指定した時間に採血することを可能にした。投与された容量は０．５ｍｌであり、０．９％ＮａＣｌを投与溶液として用いた。５００μｌの血液試料（１９＋１の比率で１．０４Ｍクエン酸ナトリウムで処理される）を、次の時点に抜き取った。２分、５分、１５分、３０分、４５分、６０分、９０分、１２０分、１５０分、１８０分、２１０分、２４０分および２７０分。結果として生じた血液減量を、試料採取直後に、５００μｌの０．９％ＮａＣｌ溶液で補った。クエン酸塩加血漿は、血液を１２００ｘｇで１０分間遠心分離することによって得た。血漿中の活性化合物の濃度は、ＨＰＬＣによって決定した。

【００８４】
実施例４：３－（ＨＯＯＣ）ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミドｘＴＦＡ

【００８５】
【化１６】



【００８６】
４（ａ）　３－（ＣＯＯＭｅ）－ベンジルスルホン酸ナトリウム塩
５ｇ（２１．１ｍｍｏｌ）の３－（ブロモメチル）安息香酸メチル（Ｌａｎｃａｓｔｅｒ）を、３５ｍｌの水中に懸濁させ、そして２．９４ｇ（２３．３ｍｍｏｌ）のNa_2SO_3を加えた後、その全体を還流下で８時間沸騰させた。その混合物を熱い内に濾過し、そして結晶化が始まるまで、水を真空中で蒸発除去した。混合物を冷蔵庫中に一晩貯蔵し、その後、結晶を吸引で濾去し、もう１回水から再結晶させた。それら結晶を吸引で濾去し、真空中で乾燥させた。

【００８７】
収量：３．９ｇ（１５．４６ｍｍｏｌ）ＨＰＬＣ：２２．３％Ｂ
４（ｂ）　３－（ＣＯＯＭｅ）－ベンジルスルホニルクロリド
２．５ｇ（９．９１ｍｍｏｌ）の３－（ＣＯＯＭｅ）－ベンジルスルホン酸ナトリウム塩を、約１０ｍｌのホスホリルクロリドで湿潤させた後、２．２７ｇ（１０．９ｍｍｏｌ）のPCl_5を加え、その全体を氷浴中で１５分間撹拌した。その後、混合物を８０℃で４時間加熱した。次に、それを氷上に注ぎ、全体を激しく３０分間撹拌した後、生成物を氷上に白色結晶の形で析出した。その氷を部分融解させた後、シンターフィルターを介して混合物を濾過し、残った生成物／氷混合物を水で数回洗浄した。残った結晶を真空中で乾燥させた。

【００８８】
収量：１．６ｇ（６．４３ｍｍｏｌ）６５％（白色結晶）
４（ｃ）　３－（ＣＯＯＭｅ）－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ
０．７５ｇ（４．６５ｍｍｏｌ）のＨ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ（Ｂａｃｈｅｍ）を、６０ｍｌの乾燥ＤＣＭ中に懸濁させた後、１．２３ｍｌ（９．７６５ｍｍｏｌ）のトリメチルシリルクロリドおよび１．７６ｍｌ（９．７６５ｍｍｏｌ）のＤＩＥＡを加えた。その混合物を還流下で１．０時間沸騰させ、その後、氷浴中で冷却した。次に、１．２７ｇ（５．１２ｍｍｏｌ）の３－（ＣＯＯＭｅ）－ベンジルスルホニルクロリドおよび１．

０４ｍｌ（６ｍｍｏｌ）のＤＩＥＡを、３０分の間に数回で加えた。混合物を、氷で冷却しながら更に１５分間撹拌し、その後、室温で３時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を水（１Ｎ　ＮａＯＨでｐＨ８．５～９にされる）中に溶解させ、エーテルで２回抽出した。水性相を、５％ＫＨＳＯ$_4$溶液で酸性にし、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた酢酸エチル相を、５％ＫＨＳＯ$_4$溶液およびＮａＣｌ飽和溶液でそれぞれ３回ずつ洗浄後、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。その後、溶媒を真空中で除去した。

【００８９】

収量：１．３ｇ（３．４８ｍｍｏｌの固体）、ＨＰＬＣ：５１％Ｂ

４（ｄ）　Ｈ－Ｇｌｙ－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドｘＨＣｌ

３０ｍｌの氷酢酸中１Ｎ　ＨＣｌを、２ｇ（５．４９ｍｍｏｌ）のＢｏｃ－Ｇｌｙ－４－アセチルオキサミジノベンジルアミド（ＷＯ０１／９６２８６Ａ２号に記載のように製造される）に加えた。その混合物を時々振とうした。４５分後、溶媒をある程度まで蒸発除去し、そしてジエチルエーテルを加えることによって生成物を沈殿させ；その後、それをフリット上に吸引で濾去し、エーテルで洗浄し、真空中で乾燥させた。

【００９０】

収量：１．５５ｇ（５．１５ｍｍｏｌ）、白色固体

４（ｅ）　３－（ＣＯＯＭｅ）－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－４－アセチルオキサミジノベンジルアミド

１ｇ（２．６８ｍｍｏｌ）の３－（ＣＯＯＭｅ）－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨおよび０．８４ｇ（２．８ｍｍｏｌ）のＨ－Ｇｌｙ－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドｘＨＣｌを、１５ｍｌのＤＭＦ中に、撹拌し且つ氷で冷却しながら溶解させた後、１．３９ｇ（２．６８ｍｍｏｌ）のＰｙＢｏｐおよび１．２６ｍｌ（７．２３６ｍｍｏｌ）のＤＩＥＡを加えた。３０分後、氷浴を除去し、混合物を室温で更に４時間撹拌した。ＤＭＦを真空中で蒸発除去し、残った残留物を酢酸エチル中に溶解させ；次に、この溶液を、５％ＫＨＳＯ$_4$、ＮａＣｌ飽和水、ＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液でそれぞれ３回ずつ洗浄し、もう１回ＮａＣｌ飽和水で洗浄した。酢酸エチル相をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた後、溶媒を真空中で除去した。その粗生成物を、全く更に精製することなく、次の合成工程に用いた。

【００９１】

収量：１．３５ｇ（２．１８ｍｍｏｌ）の油状物、ＨＰＬＣ：４７．８９％Ｂ

４（ｆ）　３－（ＣＯＯＭｅ）－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミドｘ酢酸塩

１ｇ（１．６１ｍｍｏｌ）の３－（ＣＯＯＭｅ）－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドを、６４ｍｌの９０％酢酸中に溶解させた後、１５０ｍｇの触媒（１０％活性炭上Ｐｄ）を加え、その混合物を水素で一晩水素化した。触媒を濾去し、溶媒を真空中で蒸発させた。残った残留物にトルエンを加え、その後、溶媒をもう１回真空中で除去した。この手順をもう１回繰り返した。残った残留物を、次の反応工程に直接的に用いた。

【００９２】

収量：０．９ｇ（１．４４ｍｍｏｌ）の固体、ＨＰＬＣ：３９．７５％Ｂ

約５０ｍｇの粗生成物を、分離用逆相ＨＰＬＣによって精製し、凍結乾燥させた。

ＭＳ：理論値５６１．２（単一同位体）、実測値５６２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

４（ｇ）　３－（ＣＯＯＨ）－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミドｘＴＦＡ

７５０ｍｇ（１．２ｍｍｏｌ）の３－（ＣＯＯＭｅ）－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミドｘ酢酸塩を、２０ｍｌのメタノールおよび１０ｍｌの水中に溶解させ、４ｍｌの１Ｎ　ＬｉＯＨを加えた。その混合物を一晩撹拌し、約１５時間後に、５％ＫＨＳＯ$_4$で中和し（ｐＨ６～７）；次に、溶媒を真空中で除去した。その粗生成物を、分離用逆相ＨＰＬＣによって精製し、凍結乾燥させた。

【００９３】

ＨＰＬＣ：３４．１６％Ｂ（白色固体）

４（ｈ）　３－（ＣＯＯＨ）－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミド

０．５ｍｌの水および４．５ｍｌのトリフルオロ酢酸を、１００ｍｇ（０．１５１ｍｍｏｌ）の３－（ＣＯＯＨ）－ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミドに加えた。その混合物を室温で６０分間放置し、その後、溶媒を真空中で蒸発させた。残留物を水中に溶解後、凍結乾燥させた。

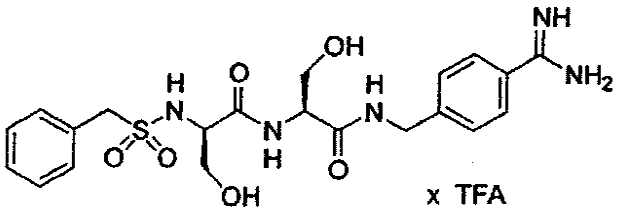
【００９４】

収量：９１ｍｇ（白色固体）ＨＰＬＣ：２３．４７％Ｂ

実施例５：ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミドｘＴＦＡ

【００９５】

【化１７】



【００９６】

５（ａ）　Ｂｏｃ－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミド

４．８４７ｇ（１６．４１ｍｍｏｌ）のＢｏｃ－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－ＯＨを、５０ｍｌのＴＨＦ中に溶解させた後、１．８０５ｍｌ（１６．４１ｍｍｏｌ）のＮＭＭおよび２．１３３ｍｌのＩＢＣＣを－１５℃で加えた。その混合物を－１５℃で１０分間撹拌した後、４ｇ（１６．４１ｍｍｏｌ）の４－（アセチルオキサミジノ）ベンジルアミンｘＨＣｌ（ＷＯ０１／９６２８６Ａ２号に記載のように製造される）と、もう１回、１．８０５ｍｌ（１６．４１ｍｍｏｌ）のＮＭＭを加えた。その混合物を－１５℃で更に１時間撹拌後、室温で一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去し、混合物を酢酸エチル中に入れ；次に、この溶液を、５％$KHSO_4$、ＮａＣｌ飽和水、$NaHCO_3$飽和溶液でそれぞれ３回ずつ、そしてもう１回ＮａＣｌ飽和水で洗浄した後、それをNa_2SO_4で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、生成物を酢酸エチルから結晶化した。

【００９７】

収量：５．８ｇ（１１．９８ｍｍｏｌ）の白色結晶、ＨＰＬＣ：５０．７８％Ｂ

５（ｂ）　Ｈ－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドｘＨＣｌ

３０ｍｌの氷酢酸中１Ｎ　ＨＣｌを、２ｇ（４．１２ｍｍｏｌ）のＢｏｃ－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドに加えた。室温で４５分放置後、溶媒を一部分蒸発除去し、そしてジエチルエーテルを加えることによって生成物を沈殿させ；次に、それを吸引で濾去し、ジエチルエーテルでもう１回洗浄した。生成物を真空中で乾燥させた。

【００９８】

収量：１．６ｇ（３．８ｍｍｏｌ）の白色固体、ＨＰＬＣ：２８．５１％Ｂ

５（ｃ）　Ｂｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミド

０．７５ｇ（２．３７６ｍｍｏｌ）のＢｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨおよび１ｇ（２．３７６ｍｍｏｌ）のＨ－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドｘＨＣｌを、２０ｍｌのＤＭＦ中に溶解させた後、１．２３６ｇ（２．３７６ｍｍｏｌ）のＰｙＢｏｐおよび１．０３３ｍｌ（５．９４ｍｍｏｌ）のＤＩＥＡを０℃で加えた。その混合物を０℃で３０分間、そして室温で更に４時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル中に入れ；次に、この溶液を、５％$KHSO_4$、ＮａＣｌ飽和水、$NaHCO_3$飽和溶液でそれぞれ３回ずつ、そしてもう１回ＮａＣｌ飽和水で洗浄後、

Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を真空中で除去した。次に、油状粗生成物が残り、それを次の合成工程に直接的に用いた。

【００９９】

収量：１．１５ｇ（１．６９ｍｍｏｌ）の油状物、ＨＰＬＣ：６０．４８％Ｂ

５（ｄ）　Ｂｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－４－アミジノベンジルアミドｘ酢酸塩

１ｇ（１．４６７ｍｍｏｌ）のＢｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドを、５０ｍｌの９０％酢酸中に溶解させた後、１５０ｍｇの触媒（１０％Ｐｄ／Ｃ）を加えた。その混合物を、室温および標準圧下において水素で６時間水素化した。次に、触媒を濾去し、溶媒を真空中で蒸発除去し；トルエンを残留物に加えた。溶媒を真空中で除去し、その手順を更に２回繰り返した。残った残留物を真空中で乾燥させ、そして全く更に精製することなく、次の合成工程に用いた。

【００１００】

収量：０．９ｇ（１．３１６ｍｍｏｌ）の油状物、ＨＰＬＣ：４９．９１％Ｂ

５（ｅ）　Ｂｚｌｓ－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミドｘＴＦＡ

５ｍｌのＴＦＡを、０．２ｇのＢｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｓｅｒ（Ｂｚｌ）－４－アミジノベンジルアミドｘ酢酸塩粗生成物に、氷で冷却しながら加えた。１０分後、５００μｌのトリフルオロメタンスルホン酸を加えた。更に５分後、氷浴を除去し、混合物を室温で２０分間放置した。ジエチルエーテルを加えることによって生成物を沈殿させ、遠心除去した。その沈殿に、ジエチルエーテルをもう１回加え、この混合物を振とうさせ、もう１回遠心分離した。沈殿を、分離用逆相ＨＰＬＣによって精製した。

【００１０１】

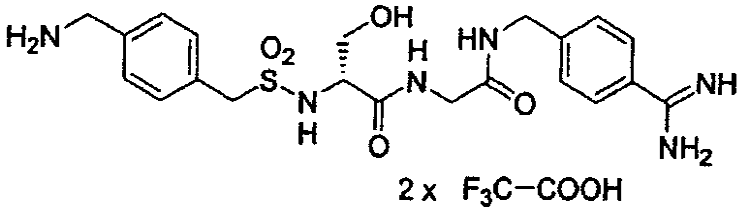
収量：７５ｍｇ、ＨＰＬＣ：２４．６４％Ｂ。

ＭＳ：理論値４７７．１７（単一同位体）、実測値４７８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

実施例６：４－（アミノメチル）ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミドｘ２ＴＦＡ

【００１０２】

【化１８】



【００１０３】

６（ａ）　４－シアノベンジルスルホン酸ナトリウム塩

３０ｇ（１５３ｍｍｏｌ）の４－シアノベンジルブロミド（Ａｌｄｒｉｃｈ）を、１５０ｍｌの水中に懸濁させ、そして２１．２ｇ（１６８．３ｍｍｏｌ）のNa_2SO_3を加えた後、還流下で８時間沸騰させた。その混合物を熱い内に濾過し、若干の水を真空中で蒸発除去した。混合物を冷蔵庫中に一晩貯蔵して結晶化を生じさせ；その後、結晶を吸引で濾去し、もう１回水から再結晶させた。それら結晶を吸引で濾去し、真空中で乾燥させた。

【００１０４】

収量：１７．１ｇ（７８ｍｍｏｌ）、ＨＰＬＣ：１８．２４％Ｂ

６（ｂ）　４－シアノベンジルスルホニルクロリド

５ｇ（２２．８３ｍｍｏｌ）の４－シアノベンジルスルホン酸ナトリウム塩を、約２０ｍｌのホスホリルクロリドで湿潤させた後、５．２ｇ（２５．１１ｍｍｏｌ）のPCl_5を加え、その混合物を氷で冷却しながら１５分間撹拌した。次に、混合物を８０℃で４時間加熱した。その後、混合物を氷上に注ぎ、この新しい混合物を激しく３０分間撹拌し；次に、生成物を氷上に白色固体として析出した。その氷を部分融解させた後、フリットを

介して混合物を濾過し、残った生成物／氷混合物を水で数回洗浄した。残った結晶を真空中で乾燥させ、次の合成工程に直接的に用いた。

【０１０５】

収量：３．４ｇ（１５．７６ｍｍｏｌ）

６（ｃ）　４－シアノベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨ

１ｇ（６．２ｍｍｏｌ）のＨ－ｄＳｅｒ（ｔｂＵ）－ＯＨ（Ｂａｃｈｅｍ）を、５０ｍｌの乾燥ＤＣＭ中に懸濁させた後、１．６５ｍｌ（１３ｍｍｏｌ）のトリメチルシリルクロリドおよび２．２６ｍｌ（１３ｍｍｏｌ）のＤＩＥＡを加えた。その混合物を還流下で１時間沸騰させた後、氷浴中で冷却した。次に、１．４７ｇ（６．８２ｍｍｏｌ）の４－シアノベンジルスルホニルクロリドおよび１．１９ｍｌ（６．８２ｍｍｏｌ）のＤＩＥＡを、３０分の間に加えた。混合物を、氷で冷却しながら更に１５分間撹拌し、その後、室温で更に3時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を水（１Ｎ　ＮａＯＨでｐＨ８．５～９にされる）中に溶解させ；この溶液をエーテルで２回抽出した。その後、水性相を５％ＫＨＳＯ$_4$溶液で酸性にし、酢酸エチルで３回抽出した。合わせた酢酸エチル相を、５％ＫＨＳＯ$_4$溶液およびＮａＣｌ飽和溶液でそれぞれ３回ずつ洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。溶媒を真空中で除去した。

【０１０６】

収量：１．４ｇ（４．１１ｍｍｏｌの固体）、ＨＰＬＣ：４８．８９％Ｂ

６（ｄ）　４－シアノベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－４－アセチルオキサミジノベンジルアミド

１ｇ（２．９４ｍｍｏｌ）の４－シアノベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨおよび０．８８４ｇ（２．９４ｍｍｏｌ）のＨ－Ｇｌｙ－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドｘＨＣｌ（実施例１ｄを参照されたい）を、１５ｍｌのＤＭＦ中に、撹拌し且つ氷で冷却しながら溶解させた後、１．５３ｇ（２．９４ｍｍｏｌ）のＰｙＢｏｐおよび１．３８ｍｌ（７．９４ｍｍｏｌ）のＤＩＥＡを加えた。３０分後、氷浴を除去し、混合物を室温で更に４時間撹拌した。ＤＭＦを真空中で蒸発除去し、残った残留物を酢酸エチル中に溶解させ；次に、この溶液を、５％ＫＨＳＯ$_4$、ＮａＣｌ飽和水、ＮａＨＣＯ$_3$飽和溶液でそれぞれ３回ずつ洗浄し、そしてもう１回ＮａＣｌ飽和水で洗浄した後、それをＮａ$_2$ＳＯ$_4$を用いて乾燥させた。溶媒を真空中で除去した。その粗生成物を、全く更に精製することなく、次の合成工程に用いた。

【０１０７】

収量：１．４ｇ（２．３８６ｍｍｏｌ）の油状物、ＨＰＬＣ：４６．０５％Ｂ

６（ｅ）　４－シアノベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミドｘ酢酸塩

１ｇ（１．７ｍｍｏｌ）の４－シアノベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドを、７０ｍｌの９０％酢酸中に溶解させた後、１５０ｍｇの触媒（１０％活性炭上Ｐｄ）を加え、その混合物を水素で５時間水素化した。触媒を濾去し、溶媒を蒸発させた。残った残留物をトルエンで処理した後、溶媒を真空中で除去した。この手順をもう１回繰り返した。残った残留物を、次の反応工程に直接的に用いた。

【０１０８】

収量：０．８５ｇ（酢酸塩として１．４４ｍｍｏｌ）の固体

ＨＰＬＣ：３７．５５％Ｂ

約６０ｍｇのこの粗生成物を、分離用ＨＰＬＣによって精製した。

【０１０９】

ＭＳ：理論値５２８．２（単一同位体）、実測値５３０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

６（ｆ）　４－アミノメチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミドｘ２ＴＦＡ

２００ｍｇの４－シアノベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミドｘ酢酸塩粗生成物を、５０ｍｌの９０％酢酸および５ｍｌの１Ｎ　Ｈ

Ｃｌ中に溶解させた後、４０ｍｇの触媒（１０％活性炭上Ｐｄ）を加え、その混合物を４０℃において水素で一晩水素化した。触媒を濾去し、溶媒を真空中で蒸発させた。残った残留物を、分離用逆相ＨＰＬＣによって精製した。

【０１１０】

収量：７５ｍｇ（２ｘＴＦＡ塩として）の固体、ＨＰＬＣ：２６．０５％Ｂ

ＭＳ：理論値５３２．２５（単一同位体）、実測値５３３．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

６（ｇ）　４－アミノメチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミドｘ２ＴＦＡ

０．２ｍｌの水および１．８ｍｌのＴＦＡを、２５ｍｇ（０．０３３ｍｍｏｌ）の４－アミノメチルベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミドｘ２ＴＦＡに加えた。その混合物を室温で６０分間放置し、溶媒を真空中で蒸発除去した。残留物を、約１０ｍｌの水で処理し、凍結乾燥させた。

【０１１１】

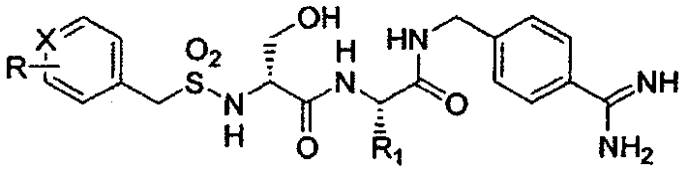
収量：２０ｍｇ（の帯薄黄色固体）、ＨＰＬＣ：１５．４％Ｂ

ＭＳ：理論値４７６．１８（単一同位体）、実測値４７７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

表２：一般的な構造を有する阻害剤について、ラットに１ｍｇ／ｋｇの割合で静脈内投与後の阻害定数（μＭでのK_i）および脱離（β相）半減期（時間での$t_{1/2}$）。ｕＰＡについての阻害定数（K_iおよび$t_{1/2}$）は、Ｓｔｕｒｚｅｂｅｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９７)Ｊ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ　Ｖｏｌ．４０，３０９１－３０９９に記載のように決定したが、プラスミン、トリプシンおよびトロンビンについての阻害定数は、それから類推して決定した。

【０１１２】

【化１９】

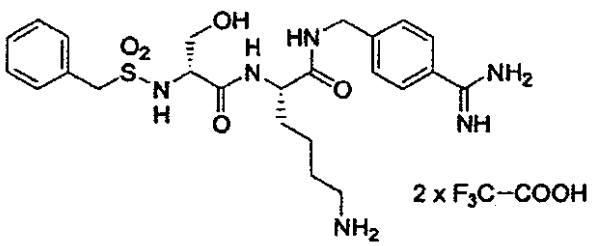


【０１１３】

【表２】
*ｎ．ｄ．＝測定せず

R	X	R1	K_i (μM)				$t_{1/2}$ (時)
			uPA	プラスミン	トリプシン	トロンビン	
H	CH	H	0.036	11	0.15	13	0.29
3-COOMe	CH	H	0.12	28	0.29	42	n.d.*
3-COOH	CH	H	0.16	59	0.72	150	1.3
4-COOMe	CH	H	0.62	17	0.18	9.4	n.d.
4-COOH	CH	H	0.15	35	0.48	170	2.0
2-COOMe	CH	H	0.083	38	0.40	4.0	n.d.
2-COOH	CH	H	0.37	220	2.4	56	n.d.
4-COOH	CH	CH_3	0.038	3.0	0.013	2.3	0.66
3-COOH	CH	CH_3	0.030	4.7	0.021	8.3	0.42
4-CN	CH	CH	0.089	27	0.34	8.5	n.d.
4-(NH_2-CH_2)	CH	H	0.12	7.4	0.28	8.0	n.d.
H	CH	CH_2-OH	0.025	0.75	0.022	14	0.50
H	CH	CH_2-O(Bzl)	0.028	0.27	0.0068	0.48	n.d.
H	CH	CH_2-NH_2	0.036	0.81	0.021	0.78	0.40
H	CH	CH(OH)CH_3	0.11	1.4	0.03	4.0	n.d.
H	CH	CH(OBzl)CH_3	0.061	1.1	0.011	0.10	n.d.
3-COOH	CH	CH_2-OH	0.075	4.2	0.058	200	0.43
4-COOH	CH	CH_2-OH	0.23	6.2	0.10	120	0.43
4-COOMe	CH	CH_2-OH	0.23	0.96	0.020	4.2	n.d.
4-Cl	CH	H	0.032	32	0.35	7.9	n.d.
4-Me	CH	H	0.058	18	0.21	8.0	n.d.
4-F	CH	H	0.031	20	0.11	7.9	n.d.
3,4-di-Cl	CH	H	0.11	32	0.60	8.3	n.d.
H	N	H	0.10	37	0.41	1.6	n.d.

【０１１４】
実施例７：ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｌｙｓ－４－アミジノベンジルアミドｘ２ＴＦＡ
【０１１５】
【化２０】



【０１１６】
７（ａ）　Ｂｏｃ－Ｌｙｓ（Ｔｆａ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミド
５ｇ（１４．６１ｍｍｏｌ）のＢｏｃ－Ｌｙｓ（Ｔｆａ）－ＯＨを、１００ｍｌのＴＨＦ中に溶解させた後、１．７６７ｍｌ（１６．１０ｍｍｏｌ）のＮＭＭおよび１．８９９ｍｌ（１４．６１ｍｍｏｌ）のＩＢＣＣを－１５℃で加えた。その混合物を－１５℃で１０分間撹拌した後、３．７４ｇ（１５．３３ｍｍｏｌ）の４－（アセチルオキサミジノ）ベンジルアミンｘＨＣｌ（ＷＯ０１／９６２８６Ａ１号に記載のように製造される）と、もう１回、１．７６７ｍｌ（１６．１０ｍｍｏｌ）のＮＭＭを加えた。その混合物を－１５℃で更に１時間撹拌後、室温で一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル中に入れ；この溶液を、５％$KHSO_4$、ＮａＣｌ飽和水、$NaHCO_3$飽和溶液でそれぞれ３回ずつ、そしてもう１回ＮａＣｌ飽和水で洗浄し、そしてNa_2SO_4で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、生成物を酢酸エチルから結晶化した。
【０１１７】
収量：６．８２ｇ（１２．８３ｍｍｏｌ）の白色結晶、ＨＰＬＣ：４３．８７％Ｂ
７（ｂ）　Ｈ－Ｌｙｓ（Ｔｆａ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドｘＨＣｌ
５ｇ（９．４１ｍｍｏｌ）のＢｏｃ－Ｌｙｓ（Ｔｆａ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドを、少量の氷酢酸中に溶解させた後、１００ｍｌの氷酢酸中１Ｎ　ＨＣｌを加えた。その混合物を室温で４５分間放置した後、溶媒を一部分蒸発除去し、そしてジエチルエーテルを加えることによって生成物を沈殿させ、吸引で濾去し、そしてもう１回ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を真空中で乾燥させた。
【０１１８】
収量：４．６５ｇ（１０．７８ｍｍｏｌ）の白色固体、ＨＰＬＣ：２５．５２％Ｂ
７（ｃ）　Ｂｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｙｓ（Ｔｆａ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミド
１．９３ｇ（６．１０７ｍｍｏｌ）のＢｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨおよび３ｇ（６．４１２ｍｍｏｌ）のＨ－Ｌｙｓ（Ｔｆａ）－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドｘＨＣｌを、３０ｍｌのアセトニトリル中に溶解させた後、３．３３７ｇ（６．４１２ｍｍｏｌ）のＰｙＢｏｐおよび３．１８７ｍｌ（１８．３２ｍｍｏｌ）のＤＩＥＡを０℃で加えた。その混合物を０℃で３０分間撹拌後、室温で更に４時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル中に入れ；この溶液を、５％$KHSO_4$、ＮａＣｌ飽和水、$NaHCO_3$飽和溶液でそれぞれ３回ずつ、そしてもう１回ＮａＣｌ飽和水で洗浄後、Na_2SO_4で乾燥させた。溶媒を真空中で除去した。次に、僅かに黄色の非晶質粗生成物が残り、それを、全く更に精製することなく、次の合成工程に直接的に用いた。
【０１１９】
収量：５．８８ｇ（粗生成物）、ＨＰＬＣ：５２．９３％Ｂ
７（ｄ）　Ｂｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｙｓ（Ｔｆａ）－４－アミジノベンジルアミドｘ酢酸塩
５．８８ｇのＢｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｙｓ（Ｔｆａ）－４－（アセチルオキサミジノ）ベンジルアミド（粗生成物）を、１５０ｍｌの９０％酢酸中に溶解させ、そして５００ｍｇの触媒（１０％Ｐｄ／Ｃ）をこの溶液に加えた。その混合物を、室温および標準圧下において水素で６時間水素化した。次に、触媒を濾去し、溶媒を一部分蒸発させ；次に、ジエチルエーテルを加えることによって生成物を沈殿させ、吸引で濾去し、もう１回ジエチルエーテルで洗浄した。白色結晶性沈殿を真空中で乾燥させた。
【０１２０】
収量：４．３６ｇ（５．９６２ｍｍｏｌ）、ＨＰＬＣ：４３．５０％Ｂ
７（ｅ）　Ｂｚｌｓ－ｄＳｅｒ－Ｌｙｓ－４－アミジノベンジルアミドｘ２ＴＦＡ
５ｍｌの１Ｍピペリジン水溶液を、０．２ｇのＢｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｌｙｓ（Ｔｆａ）－４－アミジノベンジルアミドｘ酢酸塩粗生成物に、氷で冷却しながら加え、その混合物を３時間撹拌した。次に、４５ｍｌのＴＦＡを加えた。混合物を室温で１時間撹拌した後、溶媒を真空中で蒸発除去し、トルエンを残留物に加え；次に、溶媒をもう１

回真空中で除去した。この手順を更に２回繰り返した。残った残留物を真空中で乾燥させ、そして全く更に精製することなく、分離用逆相ＨＰＬＣによって精製した。

【０１２１】

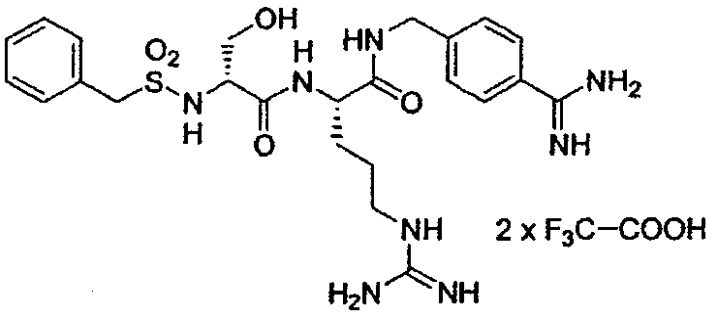
収量：６５ｍｇ、ＨＰＬＣ：２１．１９％Ｂ。

ＭＳ：理論値５７４．２６（単一同位体）、実測値５７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

実施例８：ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ａｒｇ－４－アミジノベンジルアミドｘ２ＴＦＡ

【０１２２】

【化２１】



【０１２３】

８（ａ）　Ｂｏｃ－Ａｒｇ（Ｂｏｃ）$_{2}$－４－アセチルオキサミジノベンジルアミド

０．５ｇ（１．０５ｍｍｏｌ）のＢｏｃ－Ａｒｇ（Ｂｏｃ）$_{2}$－ＯＨを、２５ｍｌのＴＨＦ中に溶解させた後、１２２μｌ（１．１１ｍｍｏｌ）のＮＭＭおよび１３７μｌ（１．０５ｍｍｏｌ）のＩＢＣＣを－１５℃で加えた。その混合物を－１５℃で１０分間撹拌した後、０．２７４ｇ（１．１１ｍｍｏｌ）の４－（アセチルオキサミジノ）ベンジルアミンｘＨＣｌ（ＷＯ０１／９６２８６Ａ２号に記載のように製造される）と、もう１回、１２２μｌ（１．１１ｍｍｏｌ）のＮＭＭを加えた。その混合物を、－１５℃で更に１時間、そして室温で一晩撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル中に入れ；次に、この溶液を、５％ＫＨＳＯ$_{4}$、ＮａＣｌ飽和水、ＮａＨＣＯ$_{3}$飽和溶液でそれぞれ３回ずつ、そしてもう１回ＮａＣｌ飽和水で洗浄し、そしてＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、生成物を白色非晶質として生じた。

【０１２４】

収量：０．６５４ｇ（０．９８５ｍｍｏｌ）、ＨＰＬＣ：４８．８９％Ｂ

８（ｂ）　Ｈ－Ａｒｇ－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドｘＨＣｌ

０．６５ｇ（０．９７９ｍｍｏｌ）のＢｏｃ－Ａｒｇ（Ｂｏｃ）$_{2}$－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドを、少量の氷酢酸中に溶解させた後、１００ｍｌの氷酢酸中１ＮＨＣｌを加えた。その混合物を室温で４５分間放置した後、溶媒を一部分蒸発除去し、そしてジエチルエーテルを加えることによって生成物を沈殿させ、吸引で濾去し、そしてもう１回ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を真空中で乾燥させた。

【０１２５】

収量：０．４５９ｇ（０．９７１ｍｍｏｌ）の白色固体、ＨＰＬＣ：１７．０１％Ｂ

８（ｃ）　Ｂｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ａｒｇ－４－（アセチルオキサミジノ）ベンジルアミド

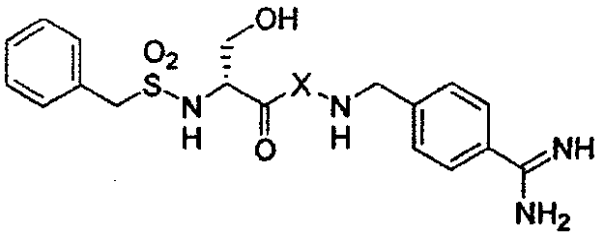
０．２ｇ（０．６３４ｍｍｏｌ）のＢｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－ＯＨおよび０．３ｇ（０．６３４ｍｍｏｌ）のＨ－Ａｒｇ－４－アセチルオキサミジノベンジルアミドｘＨＣｌを、３０ｍｌのＤＭＦ中に溶解させた後、０．３３ｇ（０．６３４ｍｍｏｌ）のＰｙＢｏｐおよび３３１μｌ（１．９０２ｍｍｏｌ）のＤＩＥＡを０℃で加えた。その混合物を０℃で３０分間、そして室温で更に４時間撹拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物を酢酸エチル中に入れ；次に、この溶液を、５％ＫＨＳＯ$_{4}$およびＮａＣｌ飽和水でそれぞれ２回ずつ洗浄後、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させた。溶媒を真空中で除去した。次に、僅かに黄色の油状物が残り、それを、次の合成工程に直接的に用いた。

【０１２６】
収量：０．７２４ｇ（油状物）、ＨＰＬＣ：３８．８８％Ｂ
８（ｄ）　Ｂｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ａｒｇ－４－アミジノベンジルアミドｘ２酢酸塩
０．７２４ｇのＢｚｌｓ－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ａｒｇ－４－アセチルオキサミジノベンジルアミド（粗生成物）を、３０ｍｌの９０％酢酸中に溶解させ；次に、１００ｍｇの触媒（１０％Ｐｄ／Ｃ）をこの溶液に加えた。その混合物を、室温および標準圧下において水素で６時間水素化した。次に、触媒を濾去した後、溶媒を一部分蒸発除去し、そしてジエチルエーテルを加えることによって生成物を沈殿させ、吸引で濾去し、もう１回ジエチルエーテルで洗浄した。白色結晶性沈殿を真空中で乾燥させた。

【０１２７】
収量：０．３６７ｇ（０．５０８ｍｍｏｌ）、ＨＰＬＣ：３１．６６％Ｂ
８（ｅ）　Ｂｚｌｓ－ｄＳｅｒ－Ａｒｇ－４－アミジノベンジルアミドｘ２ＴＦＡ
５ｍｌの９０％ＴＦＡを、１４０ｍｇ（０．１９４ｍｍｏｌ）のベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ（ｔＢｕ）－Ｇｌｙ－４－アミジノベンジルアミドｘ２ＡｃＯＨに加えた。その混合物を室温で６０分間放置した後、溶媒を一部分蒸発除去し、そしてジエチルエーテルを加えることによって生成物を沈殿させ、吸引で濾去し、もう１回ジエチルエーテルで洗浄した。白色結晶性沈殿を真空中で乾燥させ、分離用逆相ＨＰＬＣによって精製した。

【０１２８】
収量：７４ｍｇ（０．０５５ｍｍｏｌ）ＨＰＬＣ：２２．１５％Ｂ。
ＭＳ：理論値５４６．６５（単一同位体）、実測値５４７．３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
表３：一般的な構造を有する阻害剤について、ラットに１ｍｇ／ｋｇの静脈内投与後の阻害定数（μＭでのK_i）および脱離（β相）半減期（時間での$t_{1/2}$）。ｕＰＡについての阻害定数（K_iおよび$t_{1/2}$）は、Ｓｔｕｒｚｅｂｅｃｈｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，（１９９７）　Ｖｏｌ．４０，３０９１－３０９９に記載のように決定したが、プラスミン、トリプシンおよびトロンビンについての阻害定数は、それから類推して決定した。

【０１２９】
【化２２】

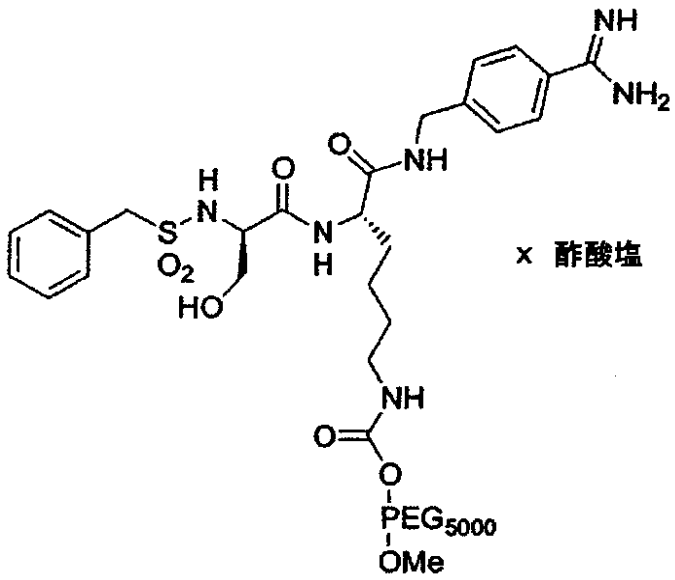


【０１３０】
【表３】

X	K_i (μm) uPA	プラスミン	トリプシン	トロンビン	$t_{1/2}$ (時)
Lys	0.024	0.36	0.0068	4.3	0.7
Arg	0.0089	0.2	0.007	4.7	0.6

【０１３１】
実施例９：ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｌｙｓ（ＣＯ－Ｏ－ＰＥＧ５０００－ＯＭｅ）－４－アミジノベンジルアミドｘ酢酸塩
【０１３２】

【化２３】



【０１３３】

２２４ｍｇ（０．３ｍｍｏｌ）のベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｌｙｓ－４－アミジノベンジルアミドｘ２ＴＦＡを、２０ｍｌのＤＭＦ中に溶解させた後、１ｇ（０．２ｍｍｏｌ）のメトキシポリエチレングリコールｐ－ニトロフェニルカーボネート（分子量５０００Ｄａ，Ｓｉｇｍａ）および５２μｌ（０．３ｍｍｏｌ）のＤＩＥＡを室温で加えた。１時間後、更に２０μｌのＤＩＥＡを加えた。４時間後、ＤＭＦを真空中で除去し、残留物を、少量のメタノール中に溶解させ；次に、多量のイソプロパノールをこの溶液に加えた後、それを氷中で貯蔵した。析出した生成物を、吸引で濾去し、そしてフリット上において充分な量のイソプロパノールで、次にジエチルエーテルでも洗浄した。粗生成物（約１ｇ）を真空中で乾燥させ、イオン交換体を用いて精製した。このために、粗生成物を水中に溶解させ、その溶液をカラム（５ｃｍｘ２０ｃｍ，Ｆｒａｃｔｏｇｅｌ　ＥＭＤ　ＣＯＯ－，水で平衡される）に充填した。そのカラムを、まず最初に、１０００ｍｌの水で洗浄し、その後、２ｍＭ酢酸アンモニウム溶液を用いて生成物を溶離した。生成物含有画分（ＨＰＬＣ対照、４４．９６％Ｂで溶離）をプールし、水を一部分蒸発除去した。生成物を、水から合計３回凍結乾燥させた。

【０１３４】

収量：５９０ｍｇ、ＨＰＬＣ：４４．９６％Ｂ

【０１３５】

【表４】

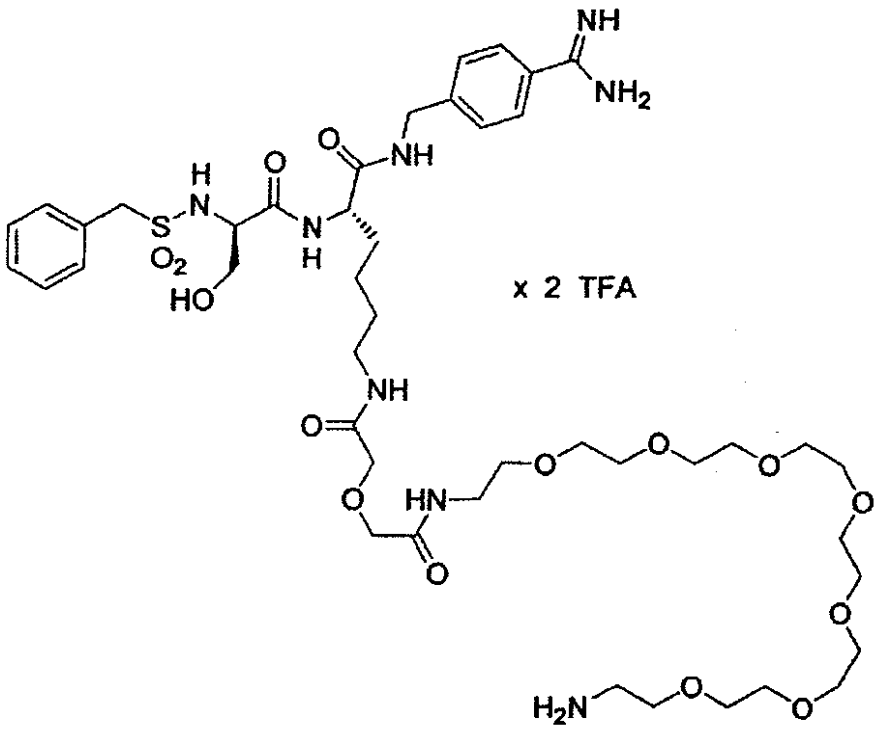
K_i (μm)				$t_{1/2}$ (時)
uPA	プラスミン	トリプシン	トロンビン	
0.095	0.73	0.034	1.7	1.2

【０１３６】

実施例１０：Ｂｚｌｓ－ｄＳｅｒ－Ｌｙｓ（ＣＯ－CH_2－Ｏ－CH_2－ＣＯ－ＮＨ－CH_2－CH_2－ヘキサエチレングリコール－CH_2－CH_2－NH_2）－４－アミジノベンジルアミドｘ２ＴＦＡ

【０１３７】

【化２４】



【０１３８】

０．３９２ｇ（約０．４７８ｍｍｏｌ）のＢｚｌｓ－ｄＳｅｒ－Ｌｙｓ－４－アミジノベンジルアミドｘ２ＴＦＭＳＡおよび２８０ｍｇ（０．４７８ｍｍｏｌ）のＯ－（Ｎ－Ｂｏｃ－２－アミノエチル）－０’－（Ｎ－ジグリコリル）－２－アミノエチル）－ヘキサエチレングリコール（Ｎｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ）を、１５ｍｌのＤＭＦ中に溶解させた。０．２４９ｇ（０．４７８ｍｍｏｌ）のＰｙＢｏｐおよび２５０μｌ（１．４３４ｍｍｏｌ）のＤＩＥＡを、氷で冷却しながら加えた。その混合物を、氷で冷却しながら１５分間、そして室温で更に４時間撹拌した。その後、溶媒を真空中で蒸発除去し、２ｍｌの水および１８ｍｌのＴＦＡを残留物に加えた。その混合物を、室温で１時間撹拌し、その後、溶媒を真空中で除去した。トルエンを残留物に加え、溶媒を再度真空中で除去した。この手順をもう１回繰り返した。残留物を少量のメタノール中に溶解させ、そしてジエチルエーテルを加えることによって生成物を沈殿させ、吸引で濾去し、分離用ＨＰＬＣによって精製した。

【０１３９】

収量：２４５ｍｇ、ＨＰＬＣ：２６．８７％Ｂ

ＭＳ：理論値９８４．４８（単一同位体）、実測値９８５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１４０】

【表５】

K_i (μm)				$t_{1/2}$ (時)
uPA	プラスミン	トリプシン	トロンビン	
0.042	0.53	0.0047	1.4	0.88

【０１４１】

実施例１１：ベンジルスルホニル－ｄＤａｐ－Ｇｌｙ－４－Ａｍｂａ

当業者に知られている標準法を用いて、化合物を合成する。阻害定数は次の通りである。

【０１４２】

【表６】

K_i (μm)				$t_{1/2}$ (時)
uPA	プラスミン	トリプシン	トロンビン	
0.18	9.6	0.18	10	n.d.

【０１４３】

実施例１２：ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｈｉｓ－４－Ａｍｂａ

当業者に知られている標準法を用いて、化合物を合成する。阻害定数は次の通りである。

【０１４４】

【表７】

K_i (μm)				$t_{1/2}$ (時)
uPA	プラスミン	トリプシン	トロンビン	
0.11	0.40	0.025	8.5	n.d.

【０１４５】

実施例１３：４（ＨＯＯＣ－CH_2）ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｇｌｙ－４－Ａｍｂａ

当業者に知られている標準法を用いて、化合物を合成する。阻害定数は次の通りである。

【０１４６】

【表８】

K_i (μm)				$t_{1/2}$ (時)
uPA	プラスミン	トリプシン	トロンビン	
0.13	27	0.3	60	n.d.

【０１４７】

実施例１４：動物モデルでの転移を阻害すること

阻害剤ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミドの転移への影響を、雌マウス（ＣＤ１　ｎｕ／ｎｕ系統、約２５ｇ体重、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ，　Ｓｕｌｚｆｅｌｄ）で調べた。ｌａｃＺ標識ヒト線維肉腫細胞系（ＨＴ１０８０　ＡＮＰＫＺ１２　Ｋ１５－１、２００μｌのＰＢＳ中に溶解させる）からの１０６個の細胞を、マウスに静脈内投与した（Ｋｒｕｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｍｅｔａｓｔａｓｉｓ　Ｒｅｖ．１９９８－９９，１７，２８５－２９４　ａｎｄ　Ｋｒｕｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　１９９８，１６，２４１９－２４２３）。被処置群のマウス（ｎ＝１７）に、２回の腹腔内用量（それぞれ１．５ｍｇ／ｋｇずつ）の阻害剤を、－１日（腫瘍細胞摂取の１日前）～２１日目まで毎日（合計２３日）与えた。対照群のマウス（ｎ＝１０）には、対応して、５％（ｖ／ｖ）のエタノールを含有する２００μｌの発熱物質不含水を与えた。２２日目に、それらマウスを屠殺し、肺を、２％ホルマリンおよび０．２％グルタルアルデヒド中で固定し；その後、それら肺をＸ－Ｇａｌ（５－Ｂｒ－４－Ｃｌ－３－インドリル－β－Ｄ－ガラクトシド）で染色し、肺転移の数を決定した。

【０１４８】

結果：

阻害剤ベンジルスルホニル－ｄＳｅｒ－Ｓｅｒ－４－アミジノベンジルアミドで処置された群の肺転移の数は、対照群（１００％）と比較したところ、４．６％に減少した。

【０１４９】

【表９】

用いられた略語：

Ａｃ	アセチル
Ｂｏｃ	ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル
Ｂｚｌ	ベンジル
Ｂｚｌｓ	ベンジルスルホニル
Ｄａｂ	α，γ－ジアミノ酪酸
Ｄａｐ	α，β－ジアミノプロピオン酸
ＤＩＥＡ	ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＦ	Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ｄＳｅｒ	Ｄ－セリン
ＩＢＣＣ	イソブチルクロロカーボネート
Ｂｕ	イソブチル
ｉ．ｖ．	真空中
ｎ．ｄ．	決定されなかった
ＮＭＭ	Ｎ－メチルモルホリン
ＢｙＢＯＰ	ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ－オキシトリス（ピロリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩
ＴＥＡ	トリエチルアミン
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
Ｔｆａ	トリフルオロアセチル
ＴＦＭＳＡ	トリフルオロメタンスルホン酸
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
A61K 9/12	***(2006.01)***	A61K	9/12	
A61K 9/16	***(2006.01)***	A61K	9/16	
A61K 9/20	***(2006.01)***	A61K	9/20	
A61K 9/28	***(2006.01)***	A61K	9/28	
A61K 9/48	***(2006.01)***	A61K	9/48	
A61K 38/00	***(2006.01)***	A61K	37/02	
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00	
A61P 35/04	***(2006.01)***	A61P	35/04	
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	43/00	111
C07C 311/35	***(2006.01)***	C07C	311/35	

(31)優先権主張番号 102 61 435.0
(32)優先日 平成14年12月28日(2002.12.28)
(33)優先権主張国 ドイツ(DE)

(74)代理人 100133765
弁理士 中田 尚志
(72)発明者 シュテュルツェベヒャー, イェルク
ドイツ連邦共和国 ９９０９４ エアフルト, フーベルタスシュトラーセ ３８
(72)発明者 シュヴァイニッツ, アンドレア
ドイツ連邦共和国 ０７７５４ イェーナ, ミューレンシュトラーセ ４３
(72)発明者 シュタインメッツァー, トルステン
ドイツ連邦共和国 ０７７４３ イェーナ, リカルダーハフーヴェーク ２３

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第０２／０１４３４９（WO, Ａ１）
国際公開第０１／０９６３６６（WO, Ａ１）
国際公開第０１／０９６２８６（WO, Ａ１）
国際公開第０２／０６２８２９（WO, Ａ１）
特開２０００－２９７０７４（ＪＰ, Ａ）
特表２００２－５２１３６７（ＪＰ, Ａ）
特表２００２－５０２８５２（ＪＰ, Ａ）
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , ２００２年 ２月２５日, 12(4), p.645-648

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07C 311/00
A61K 9/00
A61K 38/00
CA/REGISTRY(STN)