(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4522586号
(P4522586)

(45)発行日　平成22年8月11日(2010.8.11)　(24)登録日　平成22年6月4日(2010.6.4)

(51)Int.Cl.　F I

C07D 307/81	(2006.01)	C07D 307/81
A61K 31/343	(2006.01)	A61K 31/343
A61K 31/4525	(2006.01)	A61K 31/4525
A61K 31/5377	(2006.01)	A61K 31/5377
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 9/00

請求項の数 18　(全 43 頁)　最終頁に続く

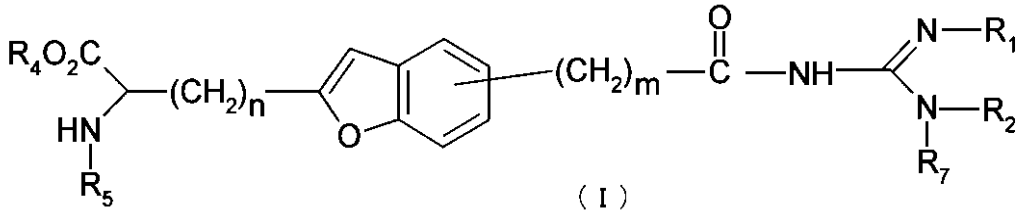
(21)出願番号　特願2000-583898(P2000-583898)
(86)(22)出願日　平成11年11月23日(1999.11.23)
(65)公表番号　特表2002-530403(P2002-530403A)
(43)公表日　平成14年9月17日(2002.9.17)
(86)国際出願番号　PCT/FR1999/002879
(87)国際公開番号　WO2000/031070
(87)国際公開日　平成12年6月2日(2000.6.2)
審査請求日　平成18年10月17日(2006.10.17)
(31)優先権主張番号　98/14779
(32)優先日　平成10年11月24日(1998.11.24)
(33)優先権主張国　フランス(FR)

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

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規のベンゾフラン誘導体、それらの製造方法及び薬剤としてのそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
次式（Ｉ）：
【化１】



（Ｉ）

［ここで、R_1及びR_2は、それぞれが互いに独立的に水素原子又は１～６個の炭素原子を有する非置換の若しくはR_3で置換されたアルキル基を表わすか、或いはR_1とR_2とが一緒になって２～９個の炭素原子を有する飽和又は不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、

前記二価アルキレン基は、非置換であってもよく、ハロゲン、(C_1～C_6)－アルキル、(C_1～C_6)－アルコキシ、(C_6～C_{14})－アリール、(C_6～C_{14})－アリール－(C_1～C_6)－アルキル、(C_5～C_{14})－ヘテロアリール、(C_5～C_{14})－ヘテロアリール－(C_1～C_6)－アルキル、(C_3～C_{12})－シクロアルキル、(C_3～C_{12})－シクロアルキル－(C_1～C_6)－アルキル及びオキソから選択される１種以上の基で置換されていてもよく、

R_3は(C_1～C_8)－アルキル、(C_1～C_8)－アルコキシ、(C_5～C_{14})－アリール、(C_5～C_{14})－アリール－(C_1～C_4)－アルキル、ハロゲン、トリフルオルメチル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、ＮＨ－((C_1～C_4)－アルキル)、Ｎ((C_1～C_4)アルキル)$_2$、ＮＨＣＯ－(C_1～C_4)－アルキル又はＣＯ－(C_1～C_4)－アルキル基を表わし、

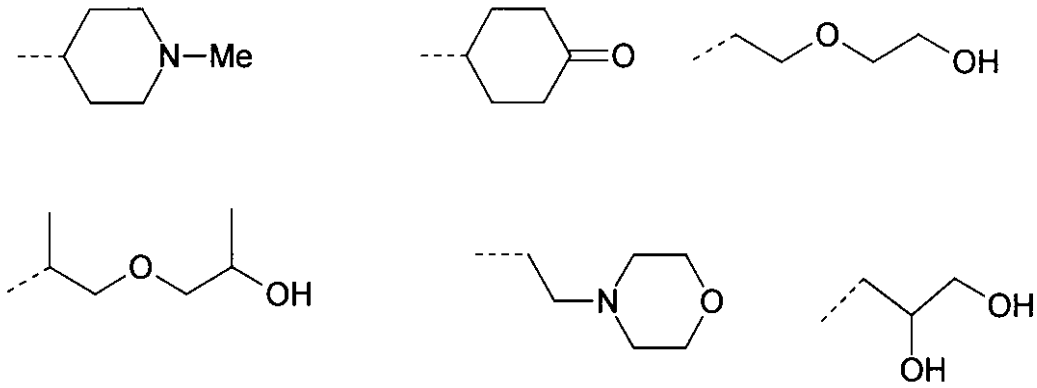
R_4は、水素原子、又は非置換の若しくはヒドロキシル、(C_1～C_4)－アルコキシ、(C_1～C_4) －アルキル－SO_2、NR_9R_9'及び$N^+R_9R_9'R_9''Q^-$

（ここで、R_9、R_9'及びR_9''は互いに独立的に水素、(C_1～C_6)－アルキル、(C_5～C_{14})－アリール若しくは(C_5～C_{14})－アリール－(C_1～C_6)－アルキル基を表わし、

Q^-は生理学上許容できるアニオンである）

から選択される基で置換された(C_1～C_6)－アルキル－ＣＯ－Ｏ－(C_1～C_4)－アルキル若しくは(C_1～C_6)－アルキル基、又は次の基の内の１種：

【化２】



（ここで、破線は結合の位置を表わす）

を表わし、

R_5は水素原子又はCOR_6、CO_2R_6、SO_2R_6、SO_2NHR_6、SO_2NHCOR_6、$SO_2NHCO_2R_6$、$CONH_2$及び$CONHR_6$

（ここで、R_6は(C_1～C_8)－アルキル、(C_6～C_{14})－アリール、(C_6～C_{14})－アリール－(C_1～C_6)－アルキル、(C_5～C_{14})－ヘテロアリール、(C_5～C_{14})－ヘテロアリール－(C_1～C_6)－アルキル、(C_3～C_{20})(モノ－、ビ－若しくはトリ－)－シクロアルキル又は(C_3～C_{20})(モノ－、ビ－若しくはトリ－)－シクロアルキル－(C_1～C_6)－アルキルを表わし、これらアリール又はヘテロアリール基は非置換であっても１、２又は３個のR_3基で置換されていてもよい）

から選択される基を表わし、

R_7は水素原子、(C_1～C_6)－アルキル－Ｏ－ＣＯ－、ヒドロキシル、(C_1～C_6)－アルキル－Ｏ－ＣＯ－Ｏ－又はニトロを表わし、

ｍは０、１、２又は３であり、

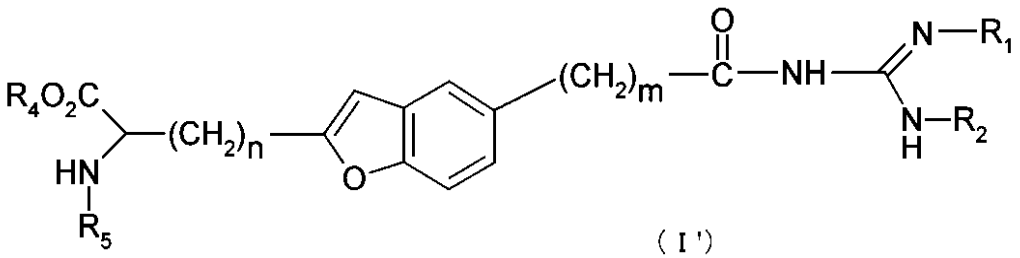
ｎは整数１、２又は３である］

の化合物（この式（I）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にあり、フェニルに隣接したアシルグアニジン基はベンゾフランの酸素に対してパラ位若しくはメタ位にある）又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項２】

次式（I'）：

【化３】



（Ｉ'）

［ここで、R_1及びR_2は、水素原子を表わすか又は一緒になって２～５個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、

前記アルキレン基は、非置換であってもよく、ハロゲン、(C_1～C_6)－アルキル、(C_1～C_6)－アルコキシ、(C_6～C_{14})－アリール、(C_6～C_{14})－アリール－(C_1～C_6)－アルキル、(C_5～C_{14})－ヘテロアリール、(C_5～C_{14})－ヘテロアリール－(C_1～C_6)－アルキル、(C_3～C_{12})－シクロアルキル、(C_3～C_{12})－シクロアルキル－(C_1～C_6)－アルキル及びオキソから選択される１個の基又は２個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、

R_3は１～６個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、

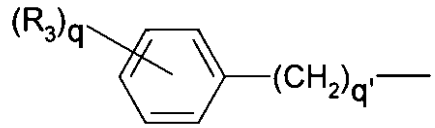
R_4は、水素原子、又は１～６個の炭素原子を有する非置換の若しくは(C_1～C_4)－アルコキシ、(C_1～C_4) －アルキル－SO_2及びNR_9R_9'

（ここで、R_9及びR_9'は互いに独立的に水素若しくは(C_1～C_6)－アルキルを表わす）から選択される基で置換されたアルキル基を表わし、

R_5は水素原子、CO_2R_6、SO_2R_6、SO_2NHR_6又は$SO_2NHCO_2R_6$基

｛ここで、R_6は(C_1～C_8)－アルキル基、非置換の若しくはR_3で置換されたナフチル基、３～１２個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は(C_3～C_{12})－シクロアルキル－(C_1～C_6)－アルキル又は次式（II）：

【化４】



（II）

（ここで、R_3基は同一であっても異なっていてもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、

ｑ及びｑ'は０又は１である）

の基である｝

を表わし、

ｍは整数１、２又は３であり、

ｎは整数１、２又は３であり、

この式（Ｉ'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある］

に相当する請求項１記載の式（Ｉ）の化合物又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項３】

前記R_1及びR_2が形成するアルキレン基が－(CH_2)$_p$－基（ここで、ｐは２、３、４若しくは５である）である、請求項２記載の式（Ｉ'）の化合物（この式（Ｉ'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項４】

前記R_1及びR_2が形成するアルキレン基が－(CH_2)$_p$－基（ここで、ｐは２、３若しくは４である）である、請求項３記載の式（Ｉ'）の化合物（この式（Ｉ'）の化合物は、単独

の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項５】

前記R_1及びR_2が形成するアルキレン基が－$(CH_2)_p$－基（ここで、ｐは２若しくは３である）である、請求項４記載の式（I'）の化合物（この式（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項６】

R_1及びR_2が水素原子を表わすか又は一緒になって２～４個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、

前記アルキレン基は、非置換であってもよく、ハロゲン、$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_1～C_6)$－アルコキシ、$(C_6～C_{14})$－アリール、$(C_6～C_{14})$－アリール－$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_5～C_{14})$－ヘテロアリール、$(C_5～C_{14})$－ヘテロアリール－$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_3～C_{12})$－シクロアルキル、$(C_3～C_{12})$－シクロアルキル－$(C_1～C_6)$－アルキル及びオキソから選択される１個の基又は２個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、

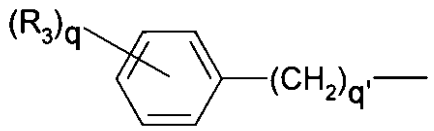
R_3は１～６個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、

R_4は水素原子又は１～６個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、

R_5は水素原子、CO_2R_6、SO_2R_6、SO_2NHR_6又は$SO_2NHCO_2R_6$基

{ここで、R_6は$(C_1～C_8)$－アルキル基、非置換の若しくはR_3で置換されたナフチル基、３～１２個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は$(C_3～C_{12})$－シクロアルキル－$(C_1～C_6)$－アルキル又は次式（II）：

【化５】



（II）

（ここで、R_3基は同一であっても異なっていてもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、

ｑ及びｑ'は０又は１である）

の基である}

を表わし、

ｍは整数１、２又は３であり、

ｎは整数１、２又は３である、

請求項２～５のいずれかに記載の式（I'）の化合物（この式（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項７】

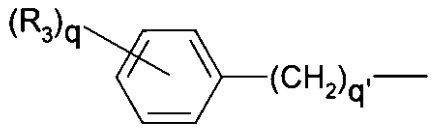
前記R_1及びR_2が形成するアルキレン基が－$(CH_2)_p$－基（ここで、ｐは２、３若しくは４である）である、請求項６記載の式（I'）の化合物（この式（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩。

【請求項８】

R_1及びR_2が水素原子を表わすか又は一緒になって２～３個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、

前記アルキレン基は、非置換であってもよく、ハロゲン、$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_1～C_6)$－アルコキシ、$(C_6～C_{14})$－アリール、$(C_6～C_{14})$－アリール－$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_5～C_{14})$－ヘテロアリール、$(C_5～C_{14})$－ヘテロアリール－$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_3～C_{12})$－シクロアルキル、$(C_3～C_{12})$－シクロアルキル－$(C_1～C_6)$－ア

ルキル及びオキソから選択される１個の基又は２個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、
R_3は１～６個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、
R_4は水素原子又は１～６個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、
R_5は水素原子、CO_2R_6、SO_2R_6、SO_2NHR_6又は$SO_2NHCO_2R_6$基
{ここで、R_6は(C_1～C_8)－アルキル基、非置換の若しくはR_3で置換されたナフチル基、３～１２個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は(C_3～C_{12})－シクロアルキル－(C_1～C_6)－アルキル又は次式（II）：
【化６】

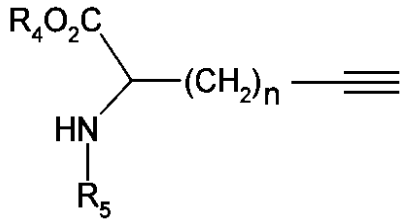


（II）

（ここで、R_3基は同一であっても異なっていてもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、
ｑ及びｑ'は０又は１である）
の基である}
を表わし、
ｍは整数２であり、
ｎは整数１である、
請求項２～７のいずれかに記載の式（I'）の化合物（この式（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩。
【請求項９】
前記R_1及びR_2が形成するアルキレン基が－(CH_2)$_p$－基（ここで、ｐは２若しくは３である）である、請求項８記載の式（I'）の化合物（この式（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩。
【請求項１０】
R_5がCO_2R_6基であり、R_6が請求項１記載の通りである、請求項１～９のいずれかに記載の式（I）若しくは（I'）の化合物（この式（I）若しくは（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩。
【請求項１１】
R_5がSO_2R_6基であり、R_6が請求項１記載の通りである、請求項１～９のいずれかに記載の式（I）若しくは（I'）の化合物（この式（I）若しくは（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩。
【請求項１２】
R_5がSO_2NHCOR_6又は$SO_2NHCO_2R_6$基であり、R_6が請求項１記載の通りである、請求項１～９のいずれかに記載の式（I）若しくは（I'）の化合物（この式（I）若しくは（I'）の化合物は、単独の若しくは任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）又はそれらの生理学上許容できる塩。
【請求項１３】
名称が
・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミ

ノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸１－メチルエチル、
・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸エチル、
・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［（トリシクロ［３．３．１．$1^{3,7}$］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［［（トリシクロ［２．３．１．$1^{3,7}$］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］スルホニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］スルホニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・α－［［［（フェニルメチル）アミノ］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・α－［［［４－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・α－［［［４－（１－メチルエチル）フェニル］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［（プロピルスルホニル）アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・α－［（メチルスルホニル）アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・α－［（１－ナフタレニルスルホニル）アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・α－［（１－ナフタレニルスルホニル）アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸１－メチルエチル
である請求項１～１２のいずれかに記載の式（I）若しくは（I'）の化合物又はそれらの生理学上許容できる塩。

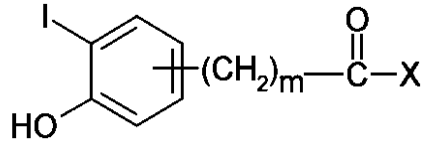
【請求項１４】
（ａ）次式（V）：
【化７】



(V)

（ここで、R_4、R_5及びｎは式（I）について請求項１に記載した通りであり、
官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある）
のアミノエステルに触媒の存在下で且つ塩基性媒体中で次式（VI）：

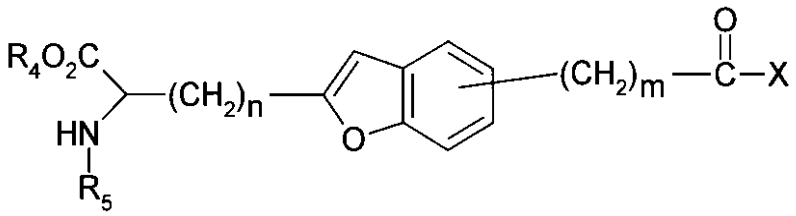
【化８】



(VI)

（ここで、ｍは式（Ｉ）について請求項１に記載した通りであり、
Ｘは求核性基又は原子で置換されていてよい離脱性基であり、
官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある）
のカルボン酸又はカルボン酸誘導体を作用させることによって次式（ＩＩＩ）：

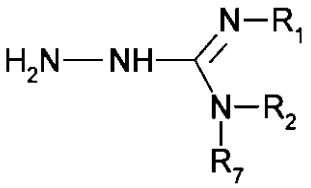
【化９】



(III)

（ここで、R_4、R_5、ｎ、ｍ及びＸは前記の通りであり、
官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある）
のカルボン酸又はカルボン酸誘導体を生成させ、前記の随意に前駆体の形又は保護された形で存在する官能基を次いで式（Ｉ）の化合物中に存在する基に転化させる工程；
（ｂ）前記の式（ＩＩＩ）のカルボン酸又はカルボン酸誘導体と次式（ＩＶ）：

【化１０】



(IV)

（ここで、R_1、R_2及びR_7は式（Ｉ）について請求項１に記載した通りであり、
官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある）
のグアニジン又はグアニジン誘導体と結合させ、前記の随意に前駆体の形又は保護された形で存在する官能基を次いで式（Ｉ）の化合物中に存在する基に転化させる工程：
を実施することを含む、請求項１～１３のいずれかに記載の式（Ｉ）の化合物の製造方法。

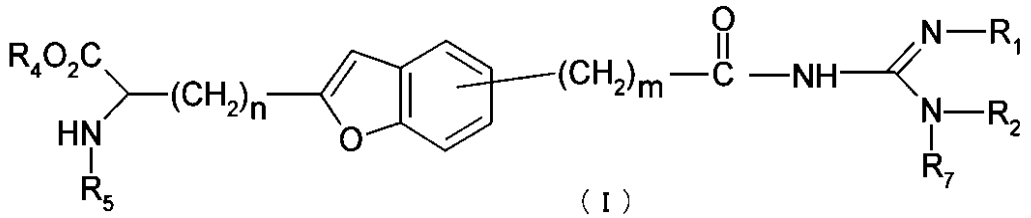
【請求項１５】
請求項１～１３のいずれかに記載の式（Ｉ）の化合物及び／又はその生理学上許容できる塩から成る、ビトロネクチン受容体拮抗剤。

【請求項１６】
請求項１～１３のいずれかに記載の式（Ｉ）の化合物及び／又はその生理学上許容できる塩から成る、骨吸収に対する阻害活性を有する薬剤又は骨粗鬆症の治療若しくは予防のための薬剤。

【請求項１７】
請求項１５に記載のビトロネクチン受容体拮抗剤並びに１種以上の通常の製薬上不活性な担体及び適宜に１種以上の通常の添加剤を含む製薬組成物。

【請求項１８】
請求項１６に記載の骨吸収に対する阻害活性を有する薬剤又は骨粗鬆症の治療若しくは予防のための薬剤並びに１種以上の通常の製薬上不活性な担体及び適宜に１種以上の通常の添加剤を含む製薬組成物。

【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明の主題は、新規のベンゾフラン誘導体、それらの製造方法、それらの薬剤（医薬）としての使用及びそれらを含有する製薬組成物にある。
【０００２】
本発明の主題は、次式（Ｉ）：
【化１１】



（Ｉ）

（ここで、R_1、R_2、R_4、R_5及びR_7は下に示す意味を有する）
の化合物、それらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにある。式（Ｉ）の化合物は薬理学的活性を有し、従って薬剤として用いることができる。これらは、ビトロネクチン受容体の拮抗薬及び細胞接着の阻害剤であり、破骨細胞によって媒介される骨吸収を阻害する。従ってこれらは少なくとも部分的に望ましくない骨吸収の増加によって引き起こされる病気（例えば骨粗鬆症）の治療及び予防に好適である。
本発明の主題はまた、式（Ｉ）の化合物の製造方法、それらの特に薬剤としての使用及びそれらを含有する製薬組成物にもある。
【０００３】
骨は骨吸収と骨形成とを含む動的再生プロセスを始終受けている。これらのプロセスは、それを専門とする細胞によって媒介される。骨形成は骨芽細胞によって無機基質が付着することの結果であり、骨吸収はこの骨基質が破骨細胞によって溶解することの結果である。大部分の骨障害は、骨形成と骨吸収との間の均衡が乱れることによって引き起こされる。骨粗鬆症は、この骨基質の乾式損失によって特徴付けられる。活性化された成熟破骨細胞は、骨基質に接着した後に、接着した帯域の内側における蛋白質分解酵素及びプロトンの分泌によって骨を吸収し、破骨細胞が骨から取れたときに骨の表面上に現れる凹み又は穴を結果としてもたらす。
【０００４】
過去の研究から、骨への破骨細胞の接着は受容体であるインテグリンによって媒介されることが示されている。インテグリンは、細胞／細胞及びより特定的には細胞／基質の接着プロセスを媒介する受容体の上科であり、特に血小板受容体としての$\alpha_{IIb}\beta_3$（フィブリノゲン）及びビトロネクチン受容体としての$\alpha_V\beta_3$を包含する。
【０００５】
ＲＧＤ単位を含有するペプチド及び抗$\alpha_V\beta_3$は、象牙質の吸収を阻害して無機物化基質上への破骨細胞の接着を阻害することができることが知られている（Hortonら、Exp. Cell. Res.、1991、195、368）。蛇毒から単離されたペプチドであるエキスタチン（Echistatin）もまたＲＧＤ単位を含有し、骨への破骨細胞の接着の阻害剤として報告されており、生体外で培養された組織（Satoら、J. Cell. Biol.、1990、111、1713）及びラットの生体内で培養された組織（Fischerら、Endocrinology、1993、132、1411）における骨吸収の強力な阻害剤である。
【０００６】
$\alpha_V\beta_3$受容体は膜貫通糖蛋白質であり、内皮細胞、平滑筋細胞、破骨細胞及び癌細胞を含む数多くの細胞中に発現し、かくして本発明に従う式（Ｉ）の化合物の多能性をもたらす。
【０００７】
実際、破骨細胞の膜に発現する$\alpha_V\beta_3$受容体は、接着／吸収プロセスの基礎となるもので

あり、細胞骨格の構築に寄与し、骨粗鬆症に関与する。大動脈の平滑筋細胞中に発現する$\alpha_V\beta_3$受容体は、新生内膜に向けてのそれらの移動を刺激し、これが動脈硬化症の形成及び血管形成術後の再狭窄の発生をもたらす（Brownら、Cardiovascular Res.、1994、28、1815）。

【０００８】

内皮細胞は、内皮についての分裂促進物質である成長因子を分泌し、新たな血管の形成（血管形成）に寄与することができる。

【０００９】

従って、$\alpha_V\beta_3$インテグリンの拮抗薬は、血管形成の血管のアポトーシスを引き起こすことによって癌細胞の退縮をもたらすことができる（Brookら、Cell、1994、79、1157）。

【００１０】

Chereshら（Science、1995、270、1500）は、ラットの目におけるｂＦＧＦ誘発血管形成プロセスを阻害する抗$\alpha_V\beta_3$抗体又は$\alpha_V\beta_3$受容体の拮抗薬を報告している。この性質は、網膜症、特に糖尿病におけるものの治療に用いることができる。

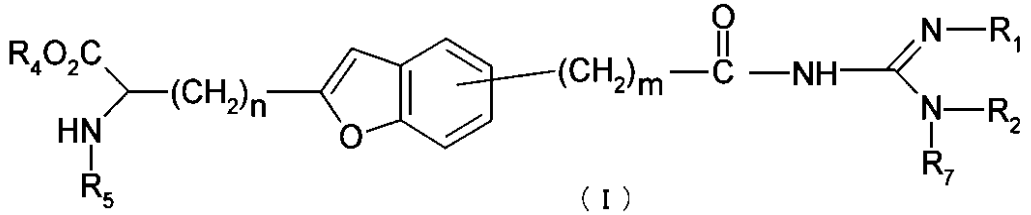
【００１１】

国際公開ＷＯ９４／１２１８１号パンフレットには芳香族又は非芳香族置換系が、そして国際公開ＷＯ９４／０８５７７号パンフレットには置換ヘテロ環が、フィブリノゲン受容体拮抗薬及び血小板凝集の阻害剤として記載されている。ヨーロッパ特許公開第５２８５８６号公報及び同第５２８５８７号公報には、アミノアルキル又はヘテロ環で置換されたフェニルアラニン誘導体が、そして国際公開ＷＯ９５／３２７１０号パンフレットにはアリール誘導体が、破骨細胞による骨吸収の阻害剤としての記載されている。国際公開ＷＯ９６／００５７４号パンフレットにはベンゾジアゼピンが、そして国際公開ＷＯ９６／００７３０号パンフレットにはフィブリノゲン受容体を阻害する化合物、特に窒素含有５員環に結合したベンゾジアゼピンが、ビトロネクチン受容体の拮抗薬として記載されている。ドイツ国特許公開第１９６５４４８３号公報にはビトロネクチン受容体のチロシン誘導拮抗薬が記載されている。ドイツ国特許公開第１９６２９８１６．４号公報にはビトロネクチン受容体の拮抗薬としてのシクロアルキル誘導体が特許請求されている。さらなる研究から、式（Ｉ）のベンゾフラン誘導体がビトロネクチン受容体の阻害剤として及び破骨細胞によって媒介される骨吸収の阻害剤として顕著な活性を示すことを示すことができた。

【００１２】

本発明の主題は、次式（Ｉ）の単独の又は任意の比の混合物状のすべての異性体の形にある化合物並びにそれらの生理学上許容できる塩、及びそれらのプロドラッグにある：

【化１２】



（Ｉ）

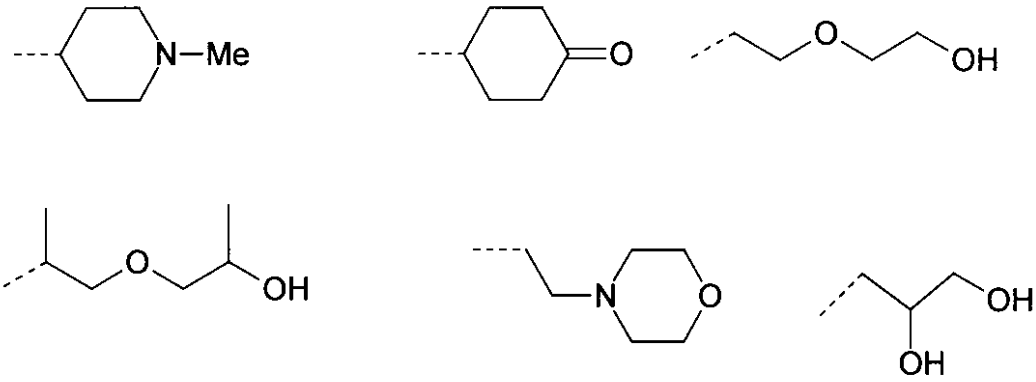
［ここで、R_1及びR_2は、それぞれが互いに独立的に水素原子又は１～６個の炭素原子を有する非置換の若しくはR_3で置換されたアルキル基を表わすか、或いはR_1とR_2とが一緒になって－$(CH_2)_p$－

（ここで、ｐは２、３、４、５、６、７、８又は９である）

のような２～９個の炭素原子を有する飽和又は不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれかであり、

前記二価アルキレン基は、非置換であってもよく、ハロゲン、$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_1～C_6)$－アルコキシ、$(C_6～C_{14})$－アリール、$(C_6～C_{14})$－アリール－$(C_1～C_6)$－アルキル、$(C_5～C_{14})$－ヘテロアリール、$(C_5～C_{14})$－ヘテロアリール－$(C_1～C_6)$

－アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル及びオキソから選択される１種以上の基で置換されていてもよく、
前記二価アルキレン基は、５～７員炭素環又は１若しくは２個の窒素原子を含有する５～７員ヘテロ環に炭素－炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても１又は２個のＲ$_3$基で置換されていてもよく、
Ｒ$_3$は(Ｃ$_1$～Ｃ$_8$)－アルキル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_8$)－アルコキシ、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－アリール、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－アリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_4$)－アルキル、ハロゲン、トリフルオルメチル、ヒドロキシル、ニトロ、アミノ、ＮＨ－((Ｃ$_1$～Ｃ$_4$)－アルキル)、Ｎ((Ｃ$_1$～Ｃ$_4$)アルキル)$_2$、ＮＨＣＯ－(Ｃ$_1$～Ｃ$_4$)－アルキル又はＣＯ－(Ｃ$_1$～Ｃ$_4$)－アルキル基を表わし、
Ｒ$_4$は、水素原子、又は非置換の若しくはヒドロキシル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_4$)－アルコキシ、(Ｃ$_1$～Ｃ$_4$) －アルキル－ＳＯ$_2$、ＮＲ$_9$Ｒ$_9$'及び$N^+R_9R_9'R_9''Q^-$
（ここで、Ｒ$_9$、Ｒ$_9$'及びＲ$_9$''は互いに独立的に水素、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－アリール若しくは(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－アリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル基を表わし、
Ｑ$^-$は生理学上許容できるアニオンである）
から選択される基で置換された(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル－ＣＯ－Ｏ－(Ｃ$_1$～Ｃ$_4$)－アルキル若しくは(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル基、又は次の基の内の１種：
【化１３】



（ここで、破線は結合の位置を表わす）
を表わし、
Ｒ$_5$は水素原子又はＣＯＲ$_6$、ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、ＳＯ$_2$ＮＨＲ$_6$、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯＲ$_6$、ＳＯ$_2$ＮＨＣＯ$_2$Ｒ$_6$、ＣＯＮＨ$_2$及びＣＯＮＨＲ$_6$
（ここで、Ｒ$_6$は(Ｃ$_1$～Ｃ$_8$)－アルキル、(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール、(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{20}$)(モノ－、ビ－若しくはトリ－)－シクロアルキル又は(Ｃ$_3$～Ｃ$_{20}$)(モノ－、ビ－若しくはトリ－)－シクロアルキル－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキルを表わし、これらアリール又はヘテロアリール基は非置換であっても１、２又は３個のＲ$_3$基で置換されていてもよい）
から選択される基を表わし、
Ｒ$_7$は水素原子、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル－Ｏ－ＣＯ－、ヒドロキシル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル－Ｏ－ＣＯ－Ｏ－又はニトロを表わし、
ｍは０、１、２又は３であり、
ｎは整数１、２又は３であり、
フェニルに隣接したアシルグアニジン基は酸素のパラ位又はメタ位にある］。
【００１３】
式（Ｉ）の化合物中に複数回見出すことができるすべての基、例えばＲ$_3$基は、互いに独立的であり、同一であっても異なっていてもよい。
【００１４】
前記アルキル基は、直鎖状又は分枝鎖状であってよく、飽和又は一不飽和若しくは多不飽

和であってよい。このことはまた、それらアルキル基が置換基を有する場合又はそれらが例えばアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルアルキル若しくはヘテロアリールアルキル基のような基中に含まれる場合にも当てはまる。

【００１５】

(Ｃ$_1$～Ｃ$_8$)－アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル基、これらの基のｎ－異性体、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、ネオペンチル、イソヘキシル、３－メチルペンチル、２，３，４－トリメチルヘキシル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｔ－ペンチルを意味する。好ましい基の中では、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル及びｔ－ブチルを挙げることができる。

【００１６】

前記の一価基に対応する二価アルキレン基は、例えばメチレン、エチレン、１，３－プロピレン、１，２－プロピレン（＝１－メチルエチレン）、２，３－ブチレン（＝１，２－ジメチルエチレン）、１，４－ブチレン又は１，６－ヘキシレンである。

【００１７】

不飽和アルキル基は、例えば、ビニル、１－プロペニル、アリル、ブテニル若しくは３－メチル－２－ブテニルのようなアルケニル基、又はエチニル、１－プロピニル若しくはプロパルギルのようなアルキニル基である。

【００１８】

不飽和二価アルキレン基とは、アルケニレン及びアルキニレン基を意味し、これらもまた直鎖状であっても分枝鎖状であってもよい。これらは例えばビニレン、プロペニレン、エチニレン又はプロピニレン基である。

【００１９】

シクロアルキル基は、単環式、二環式又は三環式であることができる。これらは例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、シクロテトラデシル又はシクロオクタデシル基であり、これらは適宜に１～４個の炭素原子を有するアルキルで置換されていてよい。置換シクロアルキル基としては、４－メチルシクロヘキシル及び２，３－ジメチルシクロヘキシルを挙げることができる。

【００２０】

ビシクロアルキル及びトリシクロアルキル基は、非置換であってもよく、任意の位置において例えば１個以上のオキソ基及び／或いは１個の又は２個以上の同一の若しくは異なるアルキル基、例えばメチル若しくはイソプロピル、好ましくはメチルで置換されていてもよい。二又は三環式基の結合は、分子中のすべての位置に配置されることができる。この結合は、橋渡し炭素原子又はその他の炭素原子の内の１つに配置されることができる。この結合はまた、立体化学的観点からも任意の位置、例えばエキソ又はエンドを取ることができる。ビシクロアルキル又はトリシクロアルキル基としては、カンファニル、ボルニル、アダマンチル（例えば１－アダマンチル若しくは２－アダマンチル）、カラニル、エピイソボルニル、エピボルニル、ノルボルニル又はノルピナニルを挙げることができる。

【００２１】

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素又は沃素を意味する。

【００２２】

用語(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－アリールとは、

・環炭素原子が窒素、酸素若しくは硫黄のようなヘテロ原子に置き換えられたヘテロ環式(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－アリール基（＝(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール基）、又は・炭素環式(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール基

を意味する。

【００２３】

炭素環式(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール基の中では、フェニル、ナフチル、ビフェニリル、アントリル又はフルオレニル、特に１－ナフチル、２－ナフチル及びフェニルを挙げることが

できる。

【００２４】

別途記載がない限り、アリール基、特にフェニル基は、非置換であってもよく、(Ｃ$_1$～Ｃ$_8$)－アルキル（特に(Ｃ$_1$～Ｃ$_4$)－アルキル）、(Ｃ$_1$～Ｃ$_8$)－アルコキシ、ハロゲン（例えばフッ素、塩素及び臭素）、ニトロ、アミノ、トリフルオルメチル、ヒドロキシル、メチレンジオキシ、シアノ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_4$)－アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシ、ベンジル並びにベンジルオキシから選択される１個の又は２個以上の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよい。一般的に、本発明に従う式（I）の化合物中にニトロ基は２個まで用いることができる。

【００２５】

一置換フェニルの場合、置換基は２位、３位又は４位に配置させることができ、３位及び４位が好ましい。フェニルが二置換されている場合、置換基は２，３位、２，４位、２，５位、２，６位、３，４位又は３，５位にあることができる。二置換フェニル基においては、２個の置換基が３，４位にあるのが好ましい。

【００２６】

このフェニルが三置換されている場合、それらの位置は２，３，４位、２，３，５位、２，３，６位、２，４，５位、２，４，６位又は３，４，５位である。同様に、ナフチル基又はその他のアリール基は、任意の位置において置換されることができ、例えば１－ナフチル基は２、３、４、５、６、７及び８において、２－ナフチル基は１、３、４、５、６及び７において、置換されることができる。

【００２７】

(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－アリール基はまた、１、２、３、４又は５個の環炭素原子がヘテロ原子、特に窒素、酸素及び硫黄より成る群からの同一の又は異なるヘテロ原子で置き換えられた単環式又は多環式芳香環系であることもできる。ヘテロ環式(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－アリール基（＝(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール基）の中では、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、フタラジニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、β－カルボリニル基、又はこれらの基のベンゾ縮合、シクロペンタ縮合、シクロヘキサ縮合若しくはシクロヘプタ縮合誘導体を挙げることができる。これらヘテロ環系は、炭素環系について前記したのと同じ置換基で置換されていることができる。

【００２８】

これらのヘテロアリール基の中では、Ｎ、Ｏ及びＳから選択される１、２又は３個のヘテロ原子、特に１又は２個のヘテロ原子を有する単環式又は二環式芳香族系（これらは非置換であってもよく、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルコキシ、フッ素、塩素、ニトロ、アミノ、トリフルオルメチル、ヒドロキシル、(Ｃ$_1$－Ｃ$_4$)－アルコキシカルボニル、フェニル、フェノキシ、ベンジルオキシ及びベンジルのような基で置換されていてもよい）が好ましい。特に好ましくは、Ｎ、Ｏ及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子（特に１又は２個のヘテロ原子）を有する単環式又は二環式５員～１０員芳香族系（これらは、(Ｃ$_1$－Ｃ$_4$)－アルキル、(Ｃ$_1$－Ｃ$_4$)－アルコキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジル及びベンジルオキシのような１又は２個の置換基で置換されていてもよい）を挙げることができる。

【００２９】

Ｒ$_1$とＲ$_2$とが一緒になって２～９個の炭素原子を有する二価アルキレン基を形成する場合、Ｒ$_1$及びＲ$_2$はそれらが結合している２個の窒素原子及びこれら２個の窒素原子が結合しているグアニジンの中央の炭素原子と一緒になって、２位において基(ＣＨ$_2$)$_m$－Ｃ＝Ｎ－ＮＨ基中の窒素原子に結合した単環式１，３－ジアザヘテロ環を形成する。

【００３０】

この１，３－ジアザヘテロ環は、(Ｃ$_2$～Ｃ$_9$)－アルキレン基又はグアニジンの窒素原子に

おいて前記のように置換されていてもよく、かかる１，３－ジアザヘテロ環の例には、２－イミダゾリル基、４，５－ジヒドロ－２－イミダゾリル基、１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル基又は４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－１，３－ジアゼピン－２－イル基を挙げることができる。

【００３１】

$(C_2 \sim C_9)$－アルキレン基の炭素－炭素結合において５～７員環が縮合する場合、R_1及びR_2は、それらが結合している２個の窒素原子及びこれら２個の窒素原子が結合しているグアニジンの中央の炭素原子と一緒になって、基$(CH_2)_m$－ＣＯ－ＮＨ基の窒素原子に結合した二環式ヘテロ環を形成し、この環は前記のように置換されていてもよい。これらの$(C_2 \sim C_9)$－アルキレン基の炭素－炭素結合において縮合した５～７員環は、飽和、一不飽和、二不飽和又は芳香族であることができる。これらは、例えばシクロプロパン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン又はベンゼンであることができる。

【００３２】

$(CH_2)_m$－ＣＯ－ＮＨ基の窒素原子に結合する二環式芳香族系の中では、１，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－１，３－ジアザペンタレン－２－イル基、１Ｈ－２－ベンゾイミダゾリル基、３ａ，４，５，６，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル基、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル基、４，７－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－２－イル基又は１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－２－イル基を挙げることができる。

【００３３】

縮合環が置換され且つ／又は$(C_2 \sim C_9)$－アルキレン基が置換されている場合、これらは互いに独立的に同一の又は異なるR_3基で一置換又は二置換されているのが好ましい。

R_1及び／又はR_2が置換アルキル基である場合、これらは互いに独立的に同一の又は異なるR_3基で一置換又は二置換されているのが好ましい。

【００３４】

式（Ｉ）の化合物中に含有される光学活性炭素原子は、互いに独立的にＲ配置又はＳ配置を示すことができる。

式（Ｉ）の化合物は、純粋なエナンチオマー若しくは純粋なジアステレオマーの形、又はエナンチオマー混合物の形（例えばラセミ体の形）若しくはジアステレオマー混合物の形で存在することができる。

従って、本発明の主題は、純粋なエナンチオマー、これらエナンチオマーの混合物、純粋なジアステレオマー及びこれらジアステレオマーの混合物にある。

【００３５】

本発明は、式（Ｉ）の２種以上の立体異性体の混合物及び該混合物中のすべての比のこれら立体異性体に関する。

式（Ｉ）の化合物は、適宜にＥ異性体又はＺ異性体の形で存在することができる。

従って、本発明の主題は、純粋なＥ異性体、純粋なＺ異性体及び任意の比のＥ／Ｚ混合物にある。

【００３６】

本発明はまた、式（Ｉ）の化合物のすべての互変異性形態にも関し、例えば式（Ｉ）で示される形に加えて、アシルグアニジンが－ＣＯ－Ｎ＝Ｃ(NHR_1)－NR_2R_7基の形で存在する形及び水素原子の様々な位置によって異なるすべての別の形が考えられる。

【００３７】

最後に、本発明は、ベンゾフランの酸素原子のパラ又はメタ位に$(CH_2)_m$－ＣＯＮＨ－Ｃ$(=NHR_1)(NR_2R_7)$基が結合した様々なレジオ異性体に関する。

【００３８】

Ｅ／Ｚ異性体を含むジアステレオマーは、例えばクロマトグラフィーによって個々の異性体に分離することができる。ラセミ体は、キラル相クロマトグラフィーのような標準的な方法又は分割法によって２種のエナンチオマーに分離することができる。

【００３９】
式（Ｉ）の化合物の生理学上許容できる塩は、特に製薬上用いることができる塩、即ち無毒性の塩、又は生理学上用いることができる塩である。
【００４０】
式（Ｉ）の化合物がカルボン酸のような酸基を含有する場合、これらは例えばアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩又はカルシウム塩）並びに生理学上許容できる第四級アンモニウムイオンと共に形成される塩並びにアンモニア及び生理学上許容できる有機アミン（例えばトリエチルアミン、エタノールアミン又はトリス－（２－ヒドロキシエチル）アミン）との酸付加塩である。
【００４１】
式（Ｉ）の化合物が塩基性基を含有する場合、これらは、酸付加塩、例えば塩酸、硫酸若しくは燐酸のような無機酸又は酢酸、トリフルオル酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸若しくはｐ－トルエンスルホン酸のような有機カルボン酸若しくはスルホン酸との付加塩を形成することができる。
【００４２】
塩基性基及び酸性基（例えばグアニジノ基及びカルボキシル基）を含む式（Ｉ）の化合物はツヴィッターイオン（双性イオン）（ベタイン）の形で存在することができ、これらも同様に本発明に包含される。
【００４３】
R_4が電荷を帯びたアンモニウム基で置換されたアルキル基である場合に式（Ｉ）の化合物中に含有される生理学上許容できるアニオンQ^-は、無毒性の生理学上及び特に製薬上許容できる有機又は無機酸の一価アニオン又は多価アニオン同等物、例えば前記の付加塩の形成について用いることができる前記の酸の内の１つのアニオン又はアニオン同等物であるのが好ましい。Q^-は例えば塩素アニオン、硫酸アニオン、燐酸アニオン、酢酸アニオン、トリフルオル酢酸アニオン、クエン酸アニオン、安息香酸アニオン、マレイン酸アニオン、フマル酸アニオン、酒石酸アニオン、メタンスルホン酸アニオン及びｐ－トルエンスルホン酸アニオンから選択される群のアニオン（又はアニオン同等物）の内の１種であることができる。
【００４４】
式（Ｉ）の化合物の塩は、当業者に周知の標準的な方法によって、例えば式（Ｉ）の化合物を溶剤若しくは分散剤中で有機若しくは無機酸若しくは塩基と一緒にすることによって、又は別の塩からカチオン交換若しくはアニオン交換によって、得ることができる。
【００４５】
本発明はまた、生理学上の許容性が低いために医薬中に直接用いることはできないが式（Ｉ）の化合物の化学的変性を後に実施するための中間体物質として又は生理学上許容できる塩の製造のための出発物質として用いることはできる式（Ｉ）の化合物のすべての塩をも包含する。
【００４６】
本発明はまた、式（Ｉ）の化合物のすべての溶媒和物、例えば水和物又はアルコールと共に形成される溶媒和物、並びに式（Ｉ）の化合物のすべての誘導体、例えばエステル、プロドラッグ及びその他の生理学上許容できる誘導体、並びに式（Ｉ）の化合物の代謝物質をも包含する。
【００４７】
本発明のより一層特定的な主題は、生体内で生理学的条件下において式（Ｉ）の化合物に転化させることができる式（Ｉ）の化合物のプロドラッグにある。式（Ｉ）の化合物のプロドラッグ、即ち所望の態様において改善された性質を得るために式（Ｉ）の化合物が化学的に変性された誘導体は、当業者に周知である。
【００４８】
本発明において構想されるプロドラッグのタイプに関するもっと多くの情報については、次の文献を挙げることができる：Fleicherら、Advanced Drug Delivery Reviews、19、(1

996)、115～130；Design of Prodrugs、H. Bundgaard編集、Elsevier、1985；H. Bundgaard、Drugs of the Future、16、(1991)、443；Saulnierら、Bioorg. Med. Chem. Lett.、4、(1994)、1985；Safadiら、Pharmaceutical Res.、10、(1993)、1350。

【００４９】

式（I）の化合物の様々な好適なプロドラッグの中では、好ましくは次のもの：

・カルボキシル基（特に基ＣＯＯＲ$_4$中のＲ$_4$が水素である場合のＣＯＯＨ基）のエステルの形のプロドラッグ；

・アミノ基及び特にグアニジン基のようなアシル化可能な窒素を含有する基についてのアシル及びカルバメートの形のプロドラッグ：

を挙げることができる。

【００５０】

アシル化プロドラッグ又はカルバメートの形のプロドラッグにおいては、窒素原子上に配置される水素原子が１回以上、例えば２回、アシル基又はカルバメート基で置換される。好ましいアシル又はカルバメート基の中では、基Ｒ$_{10}$ＣＯ－及びＲ$_{11}$ＯＣＯ－を挙げることができる：

｛ここで、Ｒ$_{10}$は水素、(Ｃ$_1$～Ｃ$_{18}$)－アルキル基、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{14}$)－シクロアルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{14}$)－シクロアルキル－(Ｃ$_1$～Ｃ$_8$)－アルキル－、(Ｃ$_5$－Ｃ$_{14}$)－アリール基（その中の１～５個の炭素原子がＮ、Ｏ若しくはＳのようなヘテロ原子で置き換えられていてよい）又は(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－アリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_8$)－アルキル（そのアリール部分中の１～５個の炭素原子がＮ、Ｏ若しくはＳのようなヘテロ原子で置き換えられていてよい）であり、Ｒ$_{11}$はＲ$_{10}$について示した意味の内の水素以外のものを有する｝。

【００５１】

式（I）の化合物において基Ｒ$_1$及びＲ$_2$は、水素原子を表わすか又は一緒になって２～５個の炭素原子、特に２～４個の炭素原子、より特定的には２個若しくは３個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基

（これらアルキレン基は、非置換であってもよく、ハロゲン、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルコキシ、(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール、(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル及びオキソから選択される１個の基又は２個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、これら二価アルキレン基は、５～７員炭素環又は１若しくは２個の窒素原子を含有する５～７員ヘテロ環に炭素－炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても１又は２個のＲ$_3$基で置換されていてもよい）

を形成するかのいずれかであるのが好ましい。

【００５２】

式（I）の化合物の中で、基Ｒ$_1$及びＲ$_2$は水素を表わすか又は一緒になって－(ＣＨ$_2$)$_p$－基

（ここで、ｐは２、３、４若しくは５、好ましくは２、３若しくは４、より特定的には２若しくは３である）

（この基は、非置換であってもよく、ハロゲン、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルコキシ、(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール、(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル及びオキソから選択される１個の基又は２個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、

この－(ＣＨ$_2$)$_p$－基は、５～７員炭素環又は１若しくは２個の窒素原子を含有する５～７員ヘテロ環に炭素－炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であっても１又は２個のＲ$_3$基で置換されていてもよく）

を形成するかのいずれかであるのが好ましい。

【００５３】

R_3は１～４個の炭素原子を有するアルキル又はアルコキシ基を表わすのが好ましい。

R_4は、水素原子、又は１～６個の炭素原子を有する非置換の若しくは(C_1～C_4)－アルコキシ、(C_1～C_4)－アルキル－SO_2及びNR_9R_9'

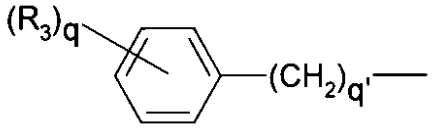
（ここで、R_9及びR_9'は互いに独立的に水素若しくは(C_1～C_4)－アルキルを表わす）から選択される基で置換されたアルキル基であるのが好ましい。R_4は全く特定的には水素原子又は１～４個の炭素原子を有する非置換の若しくは前記の基で置換されたアルキル基である。

R_5は水素原子又はCO_2R_6、SO_2R_6、SO_2NHR_6若しくは$SO_2NHCO_2R_6$基であるのが好ましい。

【００５４】

R_6は、(C_1～C_8)－アルキル基、非置換の若しくはR_3で置換されたナフチル基、３～１２個の炭素原子を有する（モノ－、ビ－若しくはトリ－）－シクロアルキル基又は(C_3～C_{12})－（モノ－、ビ－若しくはトリ－）－シクロアルキル－(C_1～C_6)－アルキル又は次式（II）：

【化１４】



(II)

（ここで、R_3基は同一であっても異なっていてもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、

ｑは０、１、２又は３、好ましくは０又は１、より特定的には０であり、

ｑ'は０又は１である）

の基であるのが好ましい。R_6は、より特定的は、１～４個の炭素原子を有するアルキル基、(C_1～C_6)－アルキル基で一置換、二置換若しくは三置換されたフェニル基、ナフチル基、アダマンチルメチル基又は式（II）においてｑが０若しくは１である基を表わす。

R_6は、特に、式（II）においてｑが０又は１であり且つｑ’が１である基、即ち非置換の又はオルト位、メタ位若しくはパラ位においてR_3で一置換されたベンジル基を表わす。

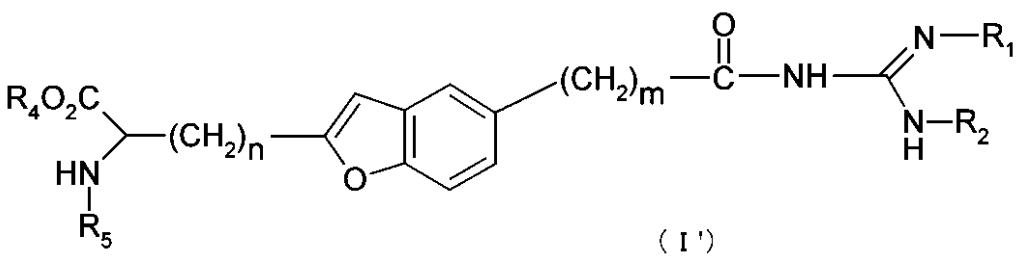
【００５５】

R_7は、水素原子又は２～７個の炭素原子を有するアルキルオキシカルボニル基であるのが好ましく、より特定的には水素又は２～５個の炭素原子を有するアルキルオキシカルボニル、特に水素である。

【００５６】

式（I）の好ましい化合物は、１つ以上の基が好ましい意味を持つ化合物である。本発明の特定的な主題は、次式（I'）：

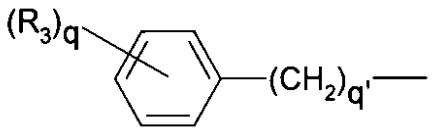
【化１５】



(I')

［ここで、R_1及びR_2は、水素原子を表わすか又は一緒になって２～５個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれか、より特定的には水素原子を表わすか又は－(CH_2)$_p$－基

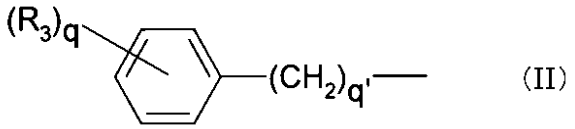
（ここで、ｐは２、３、４若しくは５、好ましくは２、３若しくは４、より特定的には２若しくは３である）
を形成するかのいずれかであり、
前記アルキレン基又は－(ＣＨ$_2$)$_p$－基は、非置換であってもよく、ハロゲン、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルコキシ、(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール、(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル及びオキソから選択される１個の基又は２個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、
前記アルキレン基又は－(ＣＨ$_2$)$_p$－基は、５～７員炭素環又は１若しくは２個の窒素原子を含有する５～７員ヘテロ環に炭素－炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であってもＲ$_3$基、特に１又は２個のＲ$_3$基で置換されていてもよく、
Ｒ$_3$は１～６個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、
Ｒ$_4$は、水素原子、又は１～６個の炭素原子を有する非置換の若しくは(Ｃ$_1$～Ｃ$_4$)－アルコキシ、(Ｃ$_1$～Ｃ$_4$) －アルキル－ＳＯ$_2$及びＮＲ$_9$Ｒ$_9$'
（ここで、Ｒ$_9$及びＲ$_9$'は互いに独立的に水素若しくは(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキルを表わす）
から選択される基で置換されたアルキル基を表わし、
Ｒ$_5$は水素原子、ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、ＳＯ$_2$ＮＨＲ$_6$又はＳＯ$_2$ＮＨＣＯ$_2$Ｒ$_6$基｛ここで、Ｒ$_6$は１～８個の炭素原子を有するアルキル基、非置換の若しくは(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)アルキルで置換されたナフチル基、３～１２個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル又は次式（II）：
【化１６】



（II）

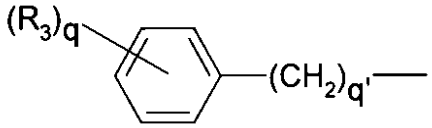
（ここで、Ｒ$_3$基は同一であっても異なっていてもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、
ｑ及びｑ'は０又は１である）
の基である｝
を表わし、
ｍは整数１、２又は３であり、
ｎは整数１、２又は３である］
の化合物（この式（I'）の化合物は、単独の又は任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにある。
【００５７】
本発明のより特定的な主題は、式（I'）において
Ｒ$_1$及びＲ$_2$が水素原子を表わすか又は一緒になって２～４個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれか、より特定的には水素原子を表わすか又は－(ＣＨ$_2$)$_p$－基
（ここで、ｐは２、３若しくは４である）
を形成するかのいずれかであり、
前記アルキレン基又は－(ＣＨ$_2$)$_p$－基は、非置換であってもよく、ハロゲン、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルコキシ、(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール、(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル及びオキソから選択される１個の基又は２個の同一の若しくは異

なる基で置換されていてもよく、
前記アルキレン基又は－(ＣＨ$_2$)$_p$－基は、５～７員炭素環又は１若しくは２個の窒素原子を含有する５～７員ヘテロ環に炭素－炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であってもＲ$_3$基、特に１又は２個のＲ$_3$基で置換されていてもよく、
Ｒ$_3$は１～６個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、
Ｒ$_4$は水素原子又は１～６個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、
Ｒ$_5$は水素原子、ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、ＳＯ$_2$ＮＨＲ$_6$又はＳＯ$_2$ＮＨＣＯ$_2$Ｒ$_6$基｛ここで、Ｒ$_6$は(Ｃ$_1$～Ｃ$_8$)－アルキル基、非置換の若しくはＲ$_3$で置換されたナフチル基、３～１２個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル又は次式（II）：
【化１７】



（II）

（ここで、Ｒ$_3$基は同一であっても異なっていてもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、
ｑ及びｑ'は０又は１である）
の基である｝
を表わし、
ｍは整数１、２又は３であり、
ｎは整数１、２又は３である
化合物（この式（I'）の化合物は、単独の又は任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにある。
【００５８】
本発明のより特定的な主題は、式（I'）において
Ｒ$_1$及びＲ$_2$が水素原子を表わすか又は一緒になって２～３個の炭素原子を有する飽和若しくは不飽和二価アルキレン基を形成するかのいずれか、より特定的には水素原子を表わすか又は－(ＣＨ$_2$)$_p$－基
（ここで、ｐは２若しくは３である）
を形成するかのいずれかであり、
前記アルキレン基又は－(ＣＨ$_2$)$_p$－基は、非置換であってもよく、ハロゲン、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルコキシ、(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール、(Ｃ$_6$～Ｃ$_{14}$)－アリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール、(Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$)－ヘテロアリール－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル及びオキソから選択される１個の基又は２個の同一の若しくは異なる基で置換されていてもよく、
前記アルキレン基又は－(ＣＨ$_2$)$_p$－基は、５～７員炭素環又は１若しくは２個の窒素原子を含有する５～７員ヘテロ環に炭素－炭素結合において結合することができ、これら炭素環及びヘテロ環は、飽和であっても不飽和であってもよく、非置換であってもＲ$_3$基、特に１又は２個のＲ$_3$基で置換されていてもよく、
Ｒ$_3$は１～６個の炭素原子を有するアルキル又はアルキルオキシ基を表わし、
Ｒ$_4$は水素原子又は１～６個の炭素原子を有するアルキル基を表わし、
Ｒ$_5$は水素原子、ＣＯ$_2$Ｒ$_6$、ＳＯ$_2$Ｒ$_6$、ＳＯ$_2$ＮＨＲ$_6$又はＳＯ$_2$ＮＨＣＯ$_2$Ｒ$_6$基｛ここで、Ｒ$_6$は(Ｃ$_1$～Ｃ$_8$)－アルキル基、非置換の若しくはＲ$_3$で置換されたナフチル基、３～１２個の炭素原子を有するシクロアルキル基又は(Ｃ$_3$～Ｃ$_{12}$)－シクロアルキル－(Ｃ$_1$～Ｃ$_6$)－アルキル又は次式（II）：
【化１８】



(II)

（ここで、R_3基は同一であっても異なっていてもよく、フェニル基の任意の位置に配置されることができ、
ｑ及びｑ'は０又は１である）
の基である}
を表わし、
ｍは整数２であり、
ｎは整数１である
化合物（この式（I'）の化合物は、単独の又は任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにある。

【００５９】

式（I）又は（I'）の好ましい化合物の中には、CO_2R_4及びNHR_5基を有する不斉炭素がＳ配置にある化合物がある。

【００６０】

本発明の全く特定的な主題は、前記の式（I）又は（I'）においてR_5がCO_2R_6基であり、R_6が前記の通り、特に－CH_2Ph、－$C(CH_3)_3$又はCH_2－アダマンチルである化合物（この式（I）又は（I'）の化合物は、単独の又は任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにある。

【００６１】

本発明の全く特定的な主題は、前記の式（I）又は（I'）においてR_5がSO_2R_6基であり、R_6が前記の通り、特に１～６個の炭素原子を有するアルキル、又は１～６個の炭素原子を有するアルキル基１個以上若しくはCF_3基で置換されたナフチル若しくはフェニルである化合物（この式（I）又は（I'）の化合物は、単独の又は任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにある。

【００６２】

本発明のより特定的な主題は、前記の式（I）又は（I'）においてR_5がSO_2NHR_6又は$SO_2NHCO_2R_6$基であり、R_6が前記の通り、特に－CH_2Ph、－$C(CH_3)_3$又はCH_2－アダマンチルである化合物（この式（I）又は（I'）の化合物は、単独の又は任意の比の混合物状のすべての可能な異性体の形にある）並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにある。

【００６３】

本発明の主題はまた、名称が
・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸１－メチルエチル、
・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸エチル、
・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［（トリシクロ［３．３．１．$1^{3,7}$］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、

・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［［（トリシクロ［２．３．１．$1^{3,7}$］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］スルホニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］スルホニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・α－［［［（フェニルメチル）アミノ］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・α－［［［４－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・α－［［［４－（１－メチルエチル）フェニル］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［（プロピルスルホニル）アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・α－［（メチルスルホニル）アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・α－［（１－ナフタレニルスルホニル）アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸、
・α－［（１－ナフタレニルスルホニル）アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸１－メチルエチル
である式（I）の化合物並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグにもある。

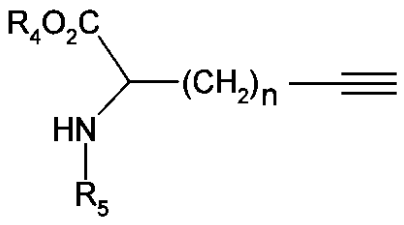
【００６４】

本発明の主題はまた、式（I）の化合物の製造方法にもある。この化合物は一般的に、例えば収束性合成において、式（I）の化合物の逆行合成によって誘導することができる２個以上のフラグメントを結合させることによって製造することができる。合成のそれぞれの段階において官能基が望ましくない反応若しくは副反応をもたらすのを回避するために、式（I）の化合物の合成の際に、これら官能基を前駆体の形で導入してこれを次いで所望の官能基に転化させるか、又は合成のために適した当業者に周知の保護基方策（例えばGreene、Wuts Protective Groups in Organic Synthesis、Wiley、1991を参照されたい）を用いることによって官能基を一時的に保護するか、のいずれかが有利であったり必要であったりすることがある。

【００６５】

従って、式（I）の化合物は、例えば、
（ａ）次式（V）：

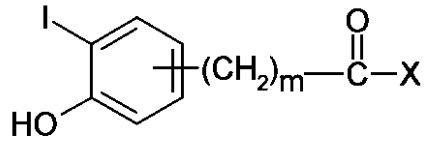
【化１９】



(V)

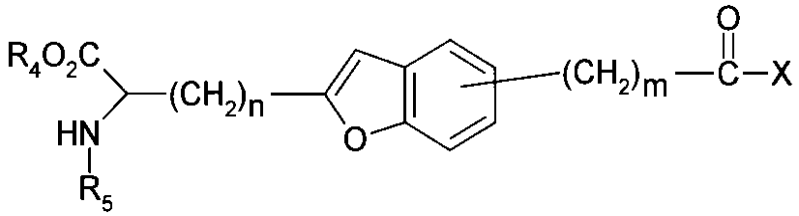
（ここで、R_4、R_5及びｎは式（I）について上で定義した通りであり、

官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある）
のアミノエステルに触媒の存在下で且つ塩基性媒体中で次式（VI）：
【化２０】



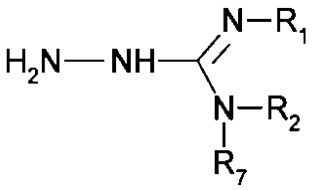
(VI)

（ここで、mは式（I）について上で定義した通りであり、
Xは求核性基又は原子で置換されていてよい離脱性基であり、
官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある）
のカルボン酸又はカルボン酸誘導体を作用させることによって次式（III）：
【化２１】



(III)

（ここで、R_4、R_5、n、m及びXは前記の通りであり、
官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある）
のカルボン酸又はカルボン酸誘導体を生成させ、前記の随意に前駆体の形又は保護された形で存在する官能基を次いで式（I）の化合物中に存在する基に転化させる工程；
（ｂ）前記の式（III）のカルボン酸又はカルボン酸誘導体と次式（IV）：
【化２２】



(IV)

（ここで、R_1、R_2及びR_7は式（I）について上で定義した通りであり、
官能基は適宜に前駆体の形又は保護された形にある）
のグアニジン又はグアニジン誘導体と結合させ、前記の随意に前駆体の形又は保護された形で存在する官能基を次いで式（I）の化合物中に存在する基に転化させる工程：
を実施することによって調製することができる。
【００６６】
式（V）のアミノエステルに式（VI）のカルボン酸又はカルボン酸誘導体を作用させることによる式（III）のカルボン酸又はカルボン酸誘導体の生成は、Cu_2Oのような酸化銅の存在下でピリジンのような溶媒中で実施するのが好ましい。
【００６７】
式（III）又は式（VI）中のＣＯＸ基は、カルボン酸基又はカルボン酸の活性化誘導体であるのが好ましい。Xは例えばヒドロキシル又はハロゲン（特に塩素若しくは臭素）、アルコキシ（好ましくはメトキシ若しくはエトキシ）、アリールオキシ（例えばフェノキシ若しくはペンタフルオルフェノキシ）、フェニルチオ、メチルチオ、２－ピリジルチオ又は水素原子を介して結合した窒素系複素環、特に１－イミダゾリルのようなアゾールである。Xはまた、例えば（（C_1～C_4）－アルキル）－Ｏ－ＣＯ－Ｏ－又はトリルスルホニルオキシであることもでき、活性化酸誘導体は混合酸無水物であることができる。
【００６８】
Xがヒドロキシルである場合、従って式（IV）のグアニジンを式（III）のカルボン酸と

反応させる場合には、最初にこのカルボン酸を活性化させる。活性化は、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣＩ）を用いて又はＯ－（（シアノ（エトキシカルボニル）メチレン）アミノ）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（ＴＯＴＵ）｛Konigら、Proc. 21st Europ. Peptide Symp. 1990 (Giralt、Andreu編集)、Escom、Leiden 1991、243頁｝又はその他のペプチド合成において一般的に用いられている活性化剤によって実施することができる。

【００６９】

式（IV）の遊離のグアニジンに加えて、グアニジン塩も式（III）の化合物との反応において用いることができる。この場合、遊離のグアニジンは、その場で又は別工程で塩基を用いて生成される。

【００７０】

式（III）の活性化カルボン酸誘導体と式（IV）のグアニジン（又は誘導体）との反応は、それ自体周知の態様で、有機プロトン系又は非プロトン系（しかし不活性）溶媒中で実施される。この場合、特にメチル又はエチルエステル（Ｘがメトキシ又はエトキシである）とグアニジンとの反応の際に、メタノール、イソプロパノール、ｔ－ブタノール、ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランのような溶媒が０℃～これらの溶媒の還流温度の範囲の温度において用いられる。

【００７１】

ＣＯＸタイプの化合物と遊離のグアニジンとの反応は、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン又はジオキサンのような不活性非プロトン系溶媒中で、適宜に例えばカリウムｔ－ブトキシド又はナトリウムメトキシドのような塩基を添加することによって実施するのが有利である。しかしながら、式（III）の化合物と式（IV）のグアニジンとの例えば水酸化ナトリウムのような塩基を用いることによる反応においては、水を溶媒として用いることもできる。

【００７２】

Ｘが塩素である場合、この反応は酸トラップ、例えば塩基又は過剰量のグアニジン（誘導体）を添加することによって実施するのが好ましいだろう。この反応混合物は次いで処理され、必要ならば反応生成物は当業者に周知の方法に従って精製される。

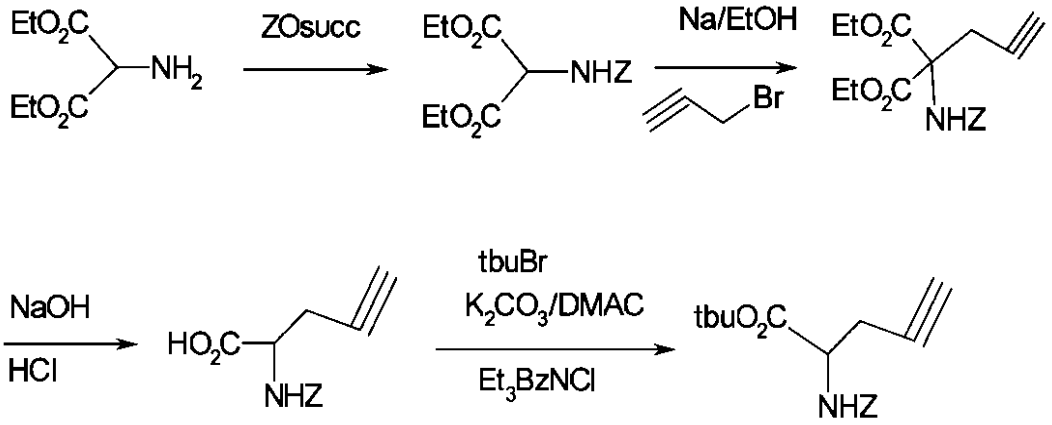
【００７３】

式（V）、（VI）、（III）及び（IV）の化合物から得られる化合物中に随意に存在する保護基は次いで標準的な方法によって除去される。例えばｔ－ブチルエステル基はトリフルオル酢酸で処理することによってカルボン酸に転化され、ベンジル基は水素化によって取り除かれ、フルオレニルメトキシカルボニル基もまた第２アミンの存在下で取り除かれ、その他の反応、例えばアシル化反応は、標準的な方法によって実施される。必要ならば、生理学上許容できる塩への転化が当業者に周知の方法によって実施される。

【００７４】

R_5が水素原子を表わす場合、アミンの式（I）の化合物中に存在する基への官能化（即ち特にR_5がCO_2R_6、SO_2R_6、SO_2NHR_6又は$SO_2NHCO_2R_6$基を表わす場合）は、式（V）、（III）又は（I）の化合物の所で実施され、式（III）の化合物の所で実施するのが好ましい。例えば、式（III）においてR_5がCO_2R_6である化合物を対応するアミンから得るためには、式Ｘ'－CO_2R_6（ここで、Ｘ'は離脱性基、特にＯ－スクシン基又はハロゲンである）の化合物を反応させる。式（III）においてR_5がSO_2R_6である化合物を対応するアミンから得るためには、式R_6SO_2X'（ここで、Ｘ'は特にハロゲンである）の化合物を反応させる。式（III）においてR_5が$SO_2NHCO_2R_6$である化合物を対応するアミンから得るためには、式Ｘ'$SO_2NHCO_2R_6$（ここで、Ｘ'は特にハロゲンである）の化合物を反応させるか、又は好ましくはR_6－ＯＨアルコールの存在下で式ＣｌＳＯ$_2$ＮＣＯのイソシアネートを作用させる。最後に、式（III）においてR_5がSO_2NHR_6である化合物を対応するアミンから得るためには、最初にＣｌＳＯ$_2$ＮＣＯタイプのイソシアネートをｔ－ブチルアルコールの存在下で反応させ、次いで式R_6Xのハロゲン化物を反応させ、最後にＢＯＣ基の脱保護剤を作用させる。

【００７５】
式（IV）の化合物は、商品として入手することもでき、また、当業者には容易に到達可能である。式（VI）の化合物もまた周知であり、当業者には、特に下記の調製例３に記載した方法に従って、容易に到達可能である。
【００７６】
式（V）の化合物は、国際公開ＷＯ９７／４００５２号パンフレットに記載された方法に従って調製することもでき、また、その類似形によって到達可能でもある。この方法を下記の反応式に図示するが、本発明はこれらの合成やこれら出発物質に限定されるものではないと理解すべきである。本発明に従う式（I）の別の化合物の製造のために本明細書に記載された合成に対して変更を構想することは当業者にとって大して困難なことではない。
【００７７】
【化２３】



【００７８】
式（I）の化合物は薬理学的活性を有する化合物であり、従って例えば骨の障害、腫瘍の病気及び心臓血管の障害の治療又は予防における医薬として用いることができる。
【００７９】
式（I）の化合物並びにそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグは、動物、好ましくは哺乳類、特に人間に、治療又は予防用の医薬として投与することができる。これらは、それら単独で若しくは式（I）の１種以上の別の化合物との混合物状で、又は製薬製剤（製薬組成物）の形で、投与することができる。前記製薬製剤は、活性成分としての有効量の式（I）の少なくとも１種の化合物及び／又はその生理学上許容できる塩及び／又はそのプロドラッグ並びに慣用の製薬上不活性な担体及び／又は添加剤を含有する、腸内又は非経口投与を可能にするものである。
【００８０】
従って、本発明の主題は、医薬としての式（I）の化合物及び／又はそれらの生理学上許容できる塩及び／又はそれらのプロドラッグにある。
本発明の主題はまた、前記の又は後記の病気の予防又は治療、例えば骨障害の治療又は予防のための医薬の製造のための式（I）の化合物及び／又はそれらの生理学上許容できる塩及び／又はそれらのプロドラッグの使用にもある。
本発明の主題はまた、活性成分としての有効量の式（I）の少なくとも１種の化合物及び／又はその生理学上許容できる塩及び／又はそのプロドラッグ並びに１種以上の通常の製薬上不活性な担体及び適宜に１種以上の通常の添加剤を含有する、腸内又は非経口投与を可能にする製薬組成物にもある。
【００８１】
これら医薬は、例えば丸薬、錠剤、被覆錠剤、フィルム包み、顆粒、ゼラチンカプセル及びソフトカプセル、溶液、シロップ剤、乳剤、懸濁液又はエアロゾル混合物の形で経口投与することができる。

しかしながら、直腸経路で例えば坐薬の形で、又は非経口で例えば注射溶液若しくは点滴、マイクロカプセル若しくは植込み剤（体内埋植剤）の形で、又は皮膚経路で例えば軟膏、溶液、顔料若しくは着色料の形で、又はその他の経路で例えばエアロゾル若しくは鼻スプレーの形で、投与を行うこともできる。

【００８２】

本発明に従う製薬製剤は、それ自体周知の方法に従って調製され、式（I）の化合物及び／又はそれらの生理学上許容できる塩及び／又はそれらのプロドラッグに、製薬上不活性な有機又は無機担体が添加される。丸薬、錠剤、被覆錠剤及びハードゼラチンカプセルの製造のためには、例えばラクトース、トウモロコシ澱粉又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等を用いることができる。ソフトゼラチンカプセル又は坐薬用の好適な担体は、例えば脂肪、ワックス、半固体状又は液状ポリオール、天然又は変性油等である。溶液（例えば注射用溶液）、乳剤又はシロップ剤の製造のための好適なビヒクルは、例えば水、アルコール、グリセロール、ポリオール、ショ糖、転化糖、グルコース、植物油等である。

【００８３】

マイクロカプセル又は植込み剤用の好適な担体は、例えばグリオキシル酸と乳酸とのコポリマーである。製薬製剤は通常、式（I）の化合物及び／又はそれらの製薬上許容できる塩を０．５～９０重量％含有する。

【００８４】

活性成分及び担体に加えて、製薬製剤には、例えば希釈剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、保存料、甘味料、着色料、風味剤若しくは芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝剤及び溶剤若しくは可溶化剤又は遅延放出効果を得るための添加剤、並びに浸透圧を変えるための塩、コーティング剤、又は酸化防止剤のような添加剤を含有させることができる。

【００８５】

また、これらには２種以上の式（I）の化合物及び／又はそれらの生理学上許容できる塩及び／又はそれらのプロドラッグを含有させることもできる。さらに、少なくとも１種の式（I）の化合物及び／又はそれらの生理学上許容できる塩及び／又はそれらのプロドラッグに加えて、治療又は予防用途に用いることができる１種以上のその他の活性成分をそれらに含有させることもできる。

【００８６】

製薬組成物には、式（I）の化合物及び／又はそれらの生理学上許容できる塩及び／又はそれらのプロドラッグを０．２～５００ｍｇ含有させるのが一般的であり、１～２００ｍｇ含有させるのが好ましい。

【００８７】

式（I）の化合物は全く特定的にはビトロネクチン受容体の拮抗薬であり、従って例えば破骨細胞が骨表面に接着するのを阻害し、従って破骨細胞による骨吸収を阻害することができる。式（I）の化合物の活性は、例えば、ビトロネクチン受容体を含有する細胞に対するビトロネクチンの結合の阻害を測定する試験において、示すことができる。この試験についてのさらなる詳細は後に与える。

【００８８】

ビトロネクチン受容体の拮抗薬としての式（I）の化合物及びそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグは、細胞－細胞若しくは細胞－基質相互作用のプロセスにおけるビトロネクチン受容体とそれらのリガンドとの間の相互作用に関連した病気又はこのタイプの相互作用の阻害によって影響を受け得る病気の治療及び予防に、或いはこのタイプの相互作用の阻害が望まれる場合の緩和又は治療に、一般的に好適である。最初に説明したように、かかる相互作用は骨吸収、血管形成又は血管平滑筋細胞の増殖において重要な役割を果たす。

【００８９】

治療及び予防のために式（I）の化合物の使用を必要とする骨の病気は、特に骨粗鬆症、

高カルシウム血症、骨減少症（例えば骨性転移によって引き起こされるもの）、歯の障害、例えば歯周炎、上皮小体機能亢進症、慢性関節リウマチにおける関節周囲のびらん及びパジェット病である。さらに、式（I）の化合物は、グルココルチコイドによる治療、ステロイド若しくはコルチコステロイド摂取に関連した療法又は男性若しくは女性ホルモンの欠乏によって引き起こされる骨障害を緩和、予防又は治療するために用いることができる。これらのすべての障害は、骨の損失によって特徴付けられ、これは、骨形成と骨破壊との間の均衡の欠如によって引き起こされ、破骨細胞による骨吸収を阻害することによって有利に影響を及ぼすことができる。

【００９０】

この破骨細胞によって媒介される骨吸収の阻害剤としての用途に加えて、式（I）の化合物及びそれらの生理学上許容できる塩及びそれらのプロドラッグは、腫瘍成長や癌転移の阻害剤として、炎症の治療剤として、動脈硬化症や再狭窄のような心臓血管障害の治療若しくは予防用に、又は腎症若しくは例えば糖尿病性網膜症のような網膜症の治療若しくは予防用にも用いられる。

【００９１】

本発明に従う化合物はまた、トリペプチド配列ＲＧＤ（$\alpha_V\beta_1$、$\alpha_V\beta_5$、$\alpha_{IIb}\beta_3$）を介してそれらのリガンドと相互作用する別のインテグリンに対する活性をも有することができ、このことが本発明に従う化合物にこれらの受容体に関連した病状を処置するために用いることができる薬理学的特性を与える。

【００９２】

従って、インテグリンに対するこの活性は、前記のもの又はDermot Coxによる文献、DNSP、8(4)、1995年５月、197～205（必要ならばこの文献の内容を参照されたい）に挙げられたもののような数多くの病気の予防又は治療に式（I）の化合物を用いさせる。

【００９３】

式（I）の化合物を用いる場合、その薬量は広い範囲内で変えることができ、処置されるべき人に応じて設定されなければならない。この薬量は、例えば、用いる化合物や、処置されるべき病気の性状及び重さ、病気が重症又は慢性であるかどうか、又は予防的処置を行うのかどうかということ等に依存する。

【００９４】

経口投与の場合、１日の薬量は、一般的には０．０１～１００ｍｇ／ｋｇの範囲、好ましくは０．１～５０ｍｇ／ｋｇの範囲、特に０．１～５ｍｇ／ｋｇの範囲にする。例えば、体重７５ｋｇの成人に対しては、１日の薬量を０．３～０．５ｍｇ／ｋｇにすることを構想することができる。

【００９５】

静脈内経路による投与の場合、１日の薬量はほぼ０．０１～１００ｍｇ／ｋｇの範囲、好ましくは０．０５～１０ｍｇ／ｋｇにする。

【００９６】

１日の薬量は、特に多量の活性成分を投与する場合には、数回、例えば２、３又は４回に分けて投与することができる。個々の挙動に応じて、適宜に薬量を多くしたり少なくしたりすることが必要なことがある。

【００９７】

医薬としての用途の他に、式（I）の化合物はまた、別の活性成分を特異的態様でターゲットに輸送するためにこの別の活性成分のビヒクル又はキャリヤーとしても用いられる（標的薬剤：Targeted Drug Delivery、R. C. Juliano、Handbook of Experimental Pharmacology、第100巻、G. V. R. Bornら編集、Springer Verlagを参照されたい）。輸送することができる活性成分は特に、前記の病気の治療又は予防のために用いられるものである。

【００９８】

式（I）の化合物及びそれらの塩はまた、診断剤として、例えば生体外法のための診断剤として、或いはビトロネクチン受容体をブロックし又は細胞－細胞若しくは細胞－基質相

互作用に影響を及ぼすことが望まれる生化学的調査における助剤として、用いることができる。これらはさらに、式（I）の化合物から例えば基又は官能基の変性又は導入によって得ることができるその他の化合物、特にその他の活性成分を調製するための中間体としても用いることができる。

【００９９】

実施例

生成物は質量分析（ＭＳ）、赤外分光分析（ＩＲ）及び／又はＮＭＲ分光分析によって同定した。これらの化合物は、例えば酢酸又はトリフルオル酢酸を含有する溶離剤を用いたクロマトグラフィーによって精製し、次いで乾燥させた場合や、例えばｔ－ブチル保護基を除去するためにトリフルオル酢酸を用いた場合には、生成物を乾燥させた時の態様によっては溶離剤又は合成の最後の段階から由来する酸を含有する場合があり、従ってその一部又は全部が用いた酸の塩の形、例えば酢酸又はトリフルオル酢酸の塩の形にある場合がある。これらはまた、多少なりとも水和されていることができる。

【０１００】

随意に用いた略語／化学名：

ＰＣＣ＝ピリジンクロロクロメート；

ＤＭＦ＝ジメチルホルムアミド；

ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン；

ＭｅＯＨ＝メタノール；

ＡｃＯＥｔ＝酢酸エチル

ＴＦＡ＝トリフルオル酢酸；

ＴＥＡ＝トリエチルアミン；

ＢＴＥＡＣ＝ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド；

ＤＭＡＣ＝ジメチルアセトアミド；

ｓｈ＝ショルダー；

Ｓ＝強い

ｓ＝シングレット；

ｄ＝ダブレット；

ｔ＝トリプレット；

ｂ＝幅広；

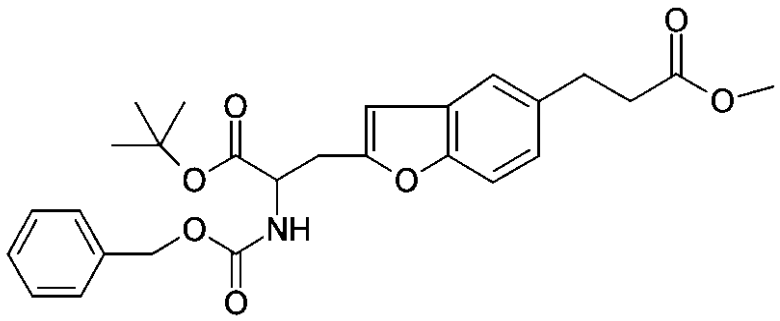
ｍ＝マルチプレット。

【０１０１】

調製例１（Ｐ１）

５－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸１，１－ジメチルエチル

【化２４】



【０１０２】

工程ａ：アルキル化

２－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－プロピニルプロパン二酸ジエチル

エタノール３０ミリリットル中に２－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］プ

ロパン二酸ジエチル（C. M. Bladon、J. Chem. Soc. Perkin. Trans Ｉ 9、1151～1158（1990））６ｇを含有させたものに、前もってエタノール２０ミリリットル中のナトリウム５００ｍｇから調製したナトリウムエチラートの溶液を添加し、次いで３０分後にトルエン中に８０％の臭化プロパルギル３ｇを添加し、この反応混合物を１時間加熱還流する。次いでこの反応混合物を周囲温度に戻し、次いで減圧下で蒸発させ、ジクロルメタン中に取り出し、洗浄し、乾燥させる。減圧下で蒸発させた後に、所期の物質６ｇが得られ、これをクロマトグラフィーにかけてシクロヘキサン／酢酸エチルの比８５／１５の混合物で溶離させることによって精製する。精製された物質２．８２ｇが得られた。

【０１０３】

工程ｂ：鹸化＋脱カルボキシル

２－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－４－ペンチン酸

メタノール４５ミリリットル中に前の工程で得られた生成物４．５ｇを含有させたものに苛性ソーダ６．７５ミリリットルを添加し、この反応媒体を４時間撹拌し、次いで２Ｎ塩酸を添加することによってｐＨを４．２～４．３に調整し、次いで酢酸エチルで抽出し、洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗製生成物（中間体の二酸）４．７ｇを得る。次いでジオキサン４０ミリリットルを添加し、この反応媒体を１時間還流し、次いで減圧下で蒸発させて、所期の脱カルボキシル化合物３．５１ｇが得られた。

ＭＳ：246^-＝［Ｍ－Ｈ］$^-$；138^-＝［Ｍ－ＯＣＨ$_2$Ｐｈ］$^-$。

【０１０４】

工程ｃ：エステル化

２－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－４－ペンチン酸１，１－ジメチルエチル

ＤＭＡＣ６５ミリリットル中に前の工程で得られた酸２．６ｇを含有させたものに、炭酸カリウム２５．７５ｇ、塩酸トリエチルベンジルアンモニウム（ＢＴＥＡＣ）１．６６ｇ及び臭化ｔ－ブチル３０ミリリットルを添加し、６０℃において１６時間４５分撹拌する。周囲温度に冷ました後に、この反応媒体を濾過し、洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させる。所期の物質２．７５ｇが得られた。

【０１０５】

ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）

ＮＨ　３４２９ｃｍ$^{-1}$；Ｃ≡ＣＨ　３３０９ｃｍ$^{-1}$；Ｃ＝Ｏ　１７１９ｃｍ$^{-1}$；アミドII及びＰｈ－ＣＨ$_2$－　１５０８ｃｍ$^{-1}$。

【０１０６】

工程ｄ：ベンゾフランの生成

５－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸１，１－ジメチルエチル

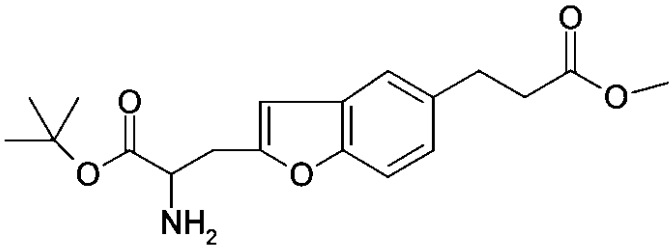
前の工程で調製したエステル２．３８ｇに、沃化Ｐ３誘導体２．３ｇ、Ｃｕ$_2$Ｏ８００ｍｇ、ピリジン２５ミリリットルを添加し、次いで１４時間還流する。周囲温度に戻した後に、この反応媒体を濾過し、酢酸エチルで濯ぎ、減圧下で蒸発させ、残留ピリジンをトルエンとの同時蒸留によって除去する。この反応媒体をクロマトグラフィーにかけてジクロルメタン／酢酸エチルの比９５／５の混合物、次いで比９７／３の混合物で溶離させることによって精製し、生成物を酢酸エチル中に取り出し、洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて、所期の物質３．３ｇを得て、これを再びクロマトグラフィーにかけてシクロヘキサン／酢酸エチルの比８／２の混合物で溶離させることによって精製する。純粋な所期の物質２．８６ｇが得られた。

【０１０７】

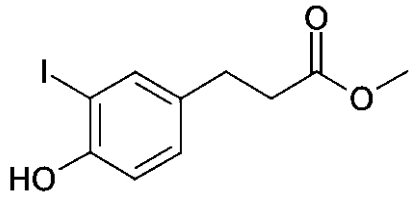
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

１．４４（ｓ、Ｂｏｃ）；２．６５（ｔ、２Ｈ）；３．０１（ｔ、２Ｈ）、３．２９（ｂｄ、２Ｈ）；４．６０（ｍ、１Ｈ）；５．４３（ｄ、１Ｈ）；３．６７（ｓ、３Ｈ）；５．１０（ＡＢ、２Ｈ）；６．３９（ｓ、１Ｈ）；７．０５（ｄｄ、１Ｈ）；７．２５～７．４０（ｍ、芳香族７Ｈ）。

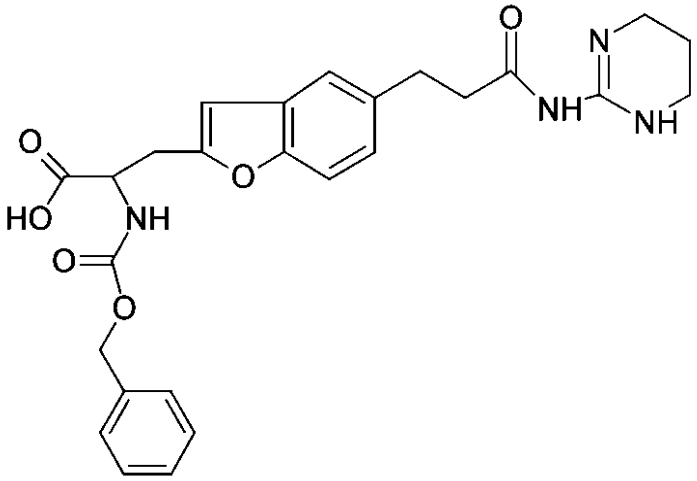
【０１０８】
調製例２（Ｐ２）：Ｐ１の脱保護
α－アミノ－５－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－２－ベンゾフランプロパン酸１，１－ジメチルエチル
【化２５】



メタノール５０ミリリットル中に調製例１の保護されたアミン１．０５ｇを含有させたものに炭素上のパラジウム７００ｍｇを添加し、アルゴンでパージし、水素流を通し、次いで濾過した後に、この溶液を減圧下で蒸発させて、所期の脱保護化合物６２６ｍｇが得られた。
【０１０９】
調製例３（Ｐ３）
４－ヒドロキシ－３－ヨードベンゼンプロパン酸メチル
【化２６】

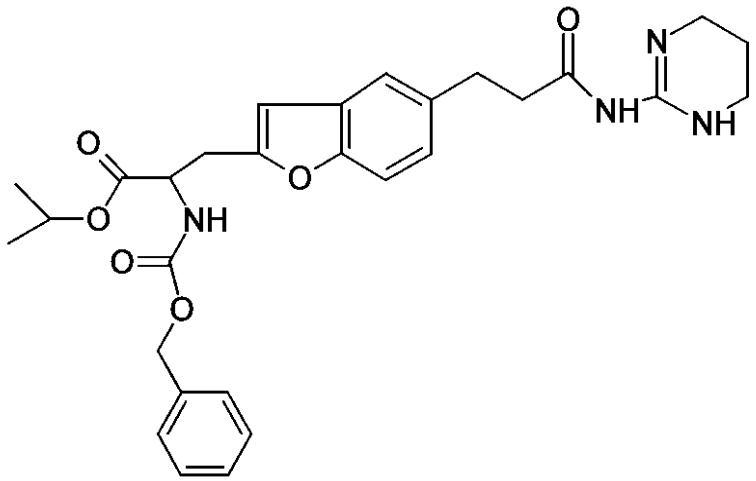


【０１１０】
この化合物は、F. G. Schreiberら（Chem. Lett. （1975）、1257～1258；J. Chem. Soc. Perkin Trans（1976）、1514～1518）若しくはB. Loevら（Tet. Lett.（1974）、13、1101～1103）によって報告された方法に従って、又は対応する非沃素化４－ヒドロキシベンゼンプロパン酸メチル誘導体に次亜塩素酸ナトリウムの存在下で沃素を作用させ、次いでメタノール中の苛性ソーダを作用させることによる求電子沃素化によって、調製される。
【０１１１】
例１：５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸
【化２７】

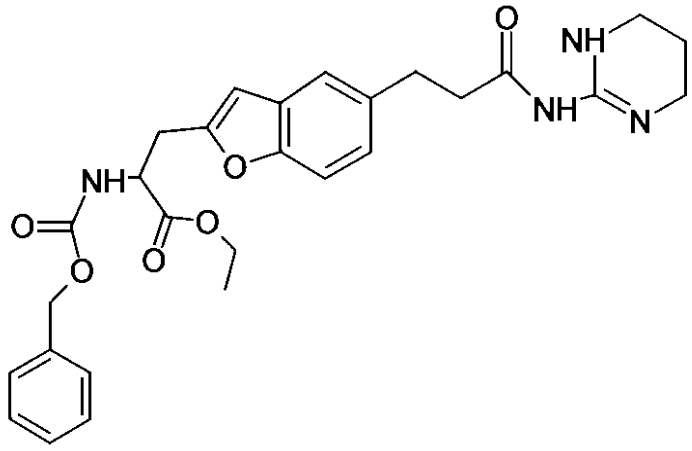


【０１１２】
工程ａ：アシルグアニジンの生成
５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸１，１－ジメチルエチル
ＴＨＦ１０ミリリットル中に調製例１において得られた化合物（Ｐ１）１．５ｇを含有させたものに環状グアニジン（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジンアミン）６２０ｍｇを添加し、窒素雰囲気下で周囲温度において４時間３０分撹拌する。減圧下で蒸発させた後に、粗製生成物４．２ｇ（２回の実験で得られたものを組み合わせた）をクロマトグラフィーにかけて溶剤Ａ／酢酸エチルの比１／１の混合物で溶離させることによって精製する（溶剤Ａ：$CHCl_3$７０、ＭｅＯＨ３０、ＡｃＯＨ６、H_2O３）。所期の物質１．１ｇが得られた。Ｒｆ＝０．２５（溶剤Ａ／酢酸エチル、１／１中）。
【０１１３】
工程ｂ：エステルの加水分解
５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸
ジクロルメタン１２ミリリットル中に前の工程で得られたエステル１．０９ｇを含有させたものに無水トリフルオル酢酸１２ミリリットルを添加し、この反応媒体を周囲温度において３時間撹拌し、減圧下で蒸発させて所期の物質１．０６ｇを得て、これをクロマトグラフィーにかけて溶剤Ａ／酢酸エチルの比１．５／０．５の混合物で溶離させることによって精製して非晶質物質８９３ｍｇを得て、これを$CH_2Cl_2$１０ミリリットル及びＴＨＦ１０ミリリットル中に取り出す。減圧下で蒸発させた後に、純粋な所期の物質９５３ｍｇが得られた。
【０１１４】
ＮＭＲ（$CDCl_3$）
１．９１（ｍ、５'位のCH_2）；２．８０（ｂｔ）、３．０２（ｍ）＝Ｃ－CH_2－CH_2－Ａｒ；３．３７（ｍ、６Ｈ、４'位及び６'位のCH_2並びに＝Ｃ－$\underline{CH}_2$－ＣＨ－ＮＨＣＯ）；４．７５（ｍ、＝Ｃ－CH_2－$\underline{CH}$－ＮＨＣＯ）；５．１３（ｂｓ、－$CO_2\underline{CH}_2$Ｐｈ）；５．６０（ｄ、＝Ｃ－CH_2－ＣＨ－ＮＨＣＯ）；７．０１（ｂｄ）、７．１７（ｂｄ）、７．２４（マスクされた）ベンゾフランのフェニル；７．３５（ｂｓ、ベンジルのフェニル）；９．９５（ｂｓ、移動性Ｈ）。
ＭＳ：$493^+=MH^+$；$985^+=2MH^+$
【０１１５】
例２：５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾ

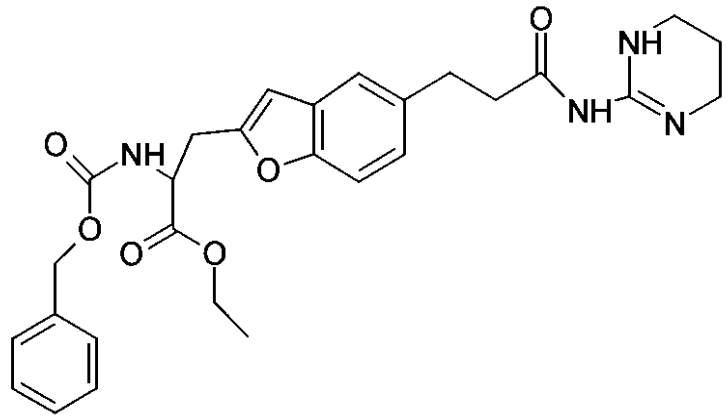
フランプロパン酸１－メチルエチル
【化２８】



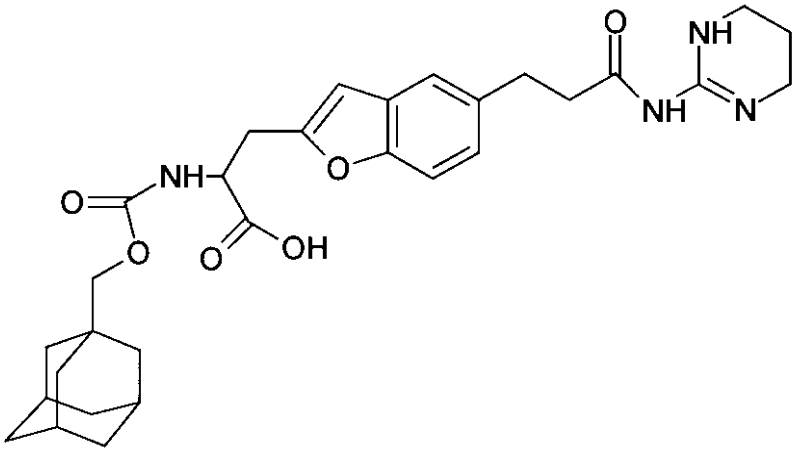
【０１１６】
例１のｔ－ブチルエステル７００ｍｇにイソプロパノール２５ミリリットル及び硫酸１００ｍｇを添加し、この反応媒体を１４時間還流し、次いで再び硫酸１００ｍｇを添加し、還流を２４時間続ける。減圧下で蒸発させた後に、この反応媒体を酢酸エチル中に取り出し、次いで洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させ、クロマトグラフィーにかけて溶剤Ａ／酢酸エチルの比１／１の混合物で溶離させることによって精製し、得られた生成物４９３ｍｇをＴＨＦ及び塩酸２ミリリットル中に取り出す。この反応媒体をトルエンを添加しながら減圧下で蒸発させ、エーテルから再結晶する。純粋な物質４７６ｍｇが得られた。
【０１１７】
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）
１．２４（ｍ、($C\underline{H}_3)_2CHOCO-$）；５．０６（ｍ、$(CH_3)_2C\underline{H}OCO-$）；２．０２（ｍ、５'位の$CH_2$）；２．９０（ｂｔ）、３．０２（ｍ）$=C-CH_2-CH_2-Ar$；３．４６（ｍ、４'位及び６'位の$CH_2$）；３．３１（ｄ、$=C-C\underline{H}_2-CH-NHCO$）；４．６８（ｍ、$=C-CH_2-C\underline{H}-NHCO$）；５．４９（ｄ、$=C-CH_2-CH-N\underline{H}CO$）；５．１０（ＡＢ、$-CO_2C\underline{H}_2Ph$）；６．４０（ｓ、Ｈ３）；７．０８～７．４０（ｍ、芳香族Ｈ）；９．４１（ｓ、２Ｈ）、１２．８１（ｓ、１Ｈ）移動性Ｈ。
【０１１８】
例３：５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸エチル
【化２９】



【０１１９】
例２におけるように、しかしイソプロパノールの代わりにエタノール１０ミリリットルの存在下で、操作を実施する。所期の物質３９２ｍｇが得られた。
【０１２０】
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）
１．２３（ｍ、C$\underline{H}_3$CH$_2$OCO－）；４．１３（ｑ）、４．２３（ｍ）CH$_3$C$\underline{H}_2$OCO－；１．９３（ｍ、５'位のCH$_2$）；２．６４（ｍ）、３．００（ｍ）＝C－C$\underline{H}_2$－CH$_2$－Ｐｈ；４．４８（ｑ）、４．７１　CO－C$\underline{H}$－ＮＨＣＯ）；５．１０（ｍ、CH$_2$O）；５．５１（ｂｓ）、５．７３（ｄ）、５．８６（ｄ）ＮＨ－；６．３８（ｓ、Ｈ３）；７．０９（ｄｄ、Ｈ６）；７．２４～７．３５（芳香族Ｈ、Ｈ４、Ｈ７）；７．８５　移動性Ｈ。
ＭＳ：５２１$^+$＝［Ｍ＋Ｈ］$^+$；１０４１$^+$＝［２Ｍ＋Ｈ］$^+$；５１９$^-$＝［Ｍ－Ｈ］$^-$；４１１$^-$＝ＭＨ$^-$－ＯＣＨ$_2$Ｐｈ。
【０１２１】
例４：５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸エチルのモノ塩酸塩
【化３０】

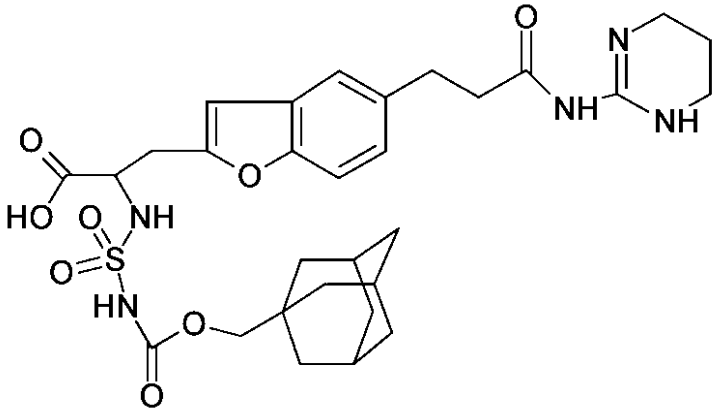


【０１２２】
ＴＨＦ２０ミリリットル中に例３のエチルエステル３３９ｍｇを含有させたものに２Ｎ塩酸３ミリリットルを添加し、この反応媒体を１０分間撹拌し、トルエンを添加しながら減圧下で蒸発させる。エーテル及びイソプロピルエーテルで処理した後に、所期の塩酸塩３１２ｍｇが得られた。
【０１２３】
例５：５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［（トリシクロ［３．３．１．１^{3,7}］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸のモノ（トリフルオル酢酸塩）
【化３１】



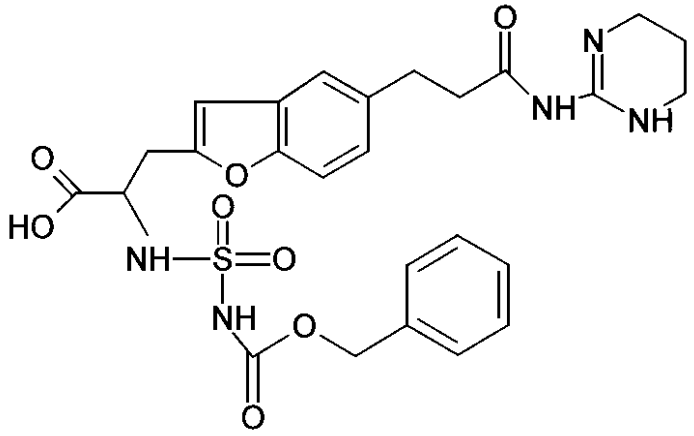
【０１２４】
工程ａ：α－［［［（トリシクロ［３．３．１．１^{3,7}］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］－５－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－２－ベンゾフランプロパン酸１，１－ジメチルエチル
ジクロルメタン１０ミリリットル中にＰ２アミン１５０ｍｇを含有させたものにアルゴン雰囲気下で０℃においてトリエチルアミン７８マイクロリットル及び１－［［［（トリシクロ［３．３．１．１^{3,7}］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］オキシ］－２，５－ピロリジンジオン｛J．Chem．Soc．Chem．Comm．(1992)、1308を参照されたい｝１６４ｍｇを添加し、温度を周囲温度まで上昇させながら１８時間撹拌する。洗浄し、乾燥させた後に、この反応媒体を減圧下で蒸発させて、所期の物質２８８ｍｇが得られた。
【０１２５】
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）
ＮＨ　３４３４ｃｍ$^{-1}$；Ｃ＝Ｏ　１７４３ｃｍ$^{-1}$（Max）；共役系＋アミドII　１６００、１５０７ｃｍ$^{-1}$。
【０１２６】
工程ｂ：アミド化
５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［（トリシクロ［３．３．１．１^{3,7}］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸１，１－ジメチルエチル
工程ａで調製したエステル２２０ｍｇ及び１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジンアミン８０ｍｇから出発して、例１におけるように操作を実施する。所期の物質１２０ｍｇが得られた。
【０１２７】
ＩＲ（ＣＨＣｌ$_3$）
ＮＨ　３４３３、３２６５ｃｍ$^{-1}$；複合Ｃ＝Ｏ　１７１２ｃｍ$^{-1}$（Max）；Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｎ　１６５８ｃｍ$^{-1}$；芳香族＋Ｃ＝Ｃ＋アミドII　１６０１、１５７４、１５０８ｃｍ$^{-1}$。
【０１２８】
工程ｃ：ｔ－ブチルエステルの加水分解
５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［（トリシクロ［３．３．１．１^{3,7}］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸のモノ（トリフルオル酢酸塩）
ジクロルメタン１ミリリットル中に前の工程で調製したエステル１２０ｍｇを含有させた溶液にトリフルオル酢酸２ミリリットルを添加し、周囲温度において４時間撹拌する。この反応媒体を減圧下で蒸発させ、水／酢酸の混合物中に取り出し、凍結乾燥させて、所期の物質６５ｍｇが得られた。
ＭＳ：５５１　Ｄａ＝ＭＨ$^+$。

【０１２９】
例６：５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［［［（トリシクロ［２．３．１．$1^{3,7}$］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］スルホニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸
【化３２】



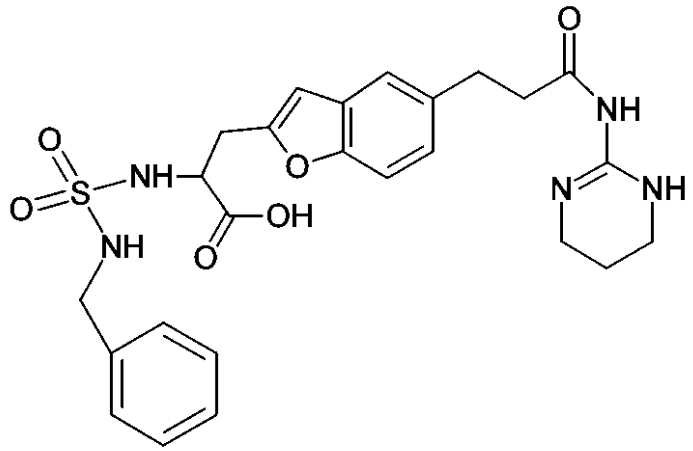
【０１３０】
工程ａ：クロルスルホニルの付加
５－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－α－［［［［［（トリシクロ［２．３．１．$1^{3,7}$］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］スルホニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸１，１－ジメチルエチル
ジクロルメタン５ミリリットル中にクロルスルホニルイソシアネート２５０ｍｇを含有させた溶液にジクロルメタン５ミリリットル中のトリシクロ［３．３．１．$1^{3,7}$］デカン－１－メタノール２９２ｍｇを添加し、この反応媒体を０℃において１時間３０分撹拌する。次いでＰ２アミン６９２ｍｇを添加し、次いでＴＥＡ４９０マイクロリットルを添加する。１Ｎ塩酸／$NaHCO_3$溶液で洗浄し、次いで乾燥させた後に、この反応媒体を減圧下で蒸発させ、ジクロルメタンで洗浄しながら濾過によって精製する。精製後に、所期の物質０．８８ｇが得られた。
【０１３１】
ＩＲ（$CHCl_3$）
ＮＨ　３３９１cm^{-1}；Ｃ＝Ｏ　１７３６cm^{-1}；共役系＋芳香族　１６００、１４７３cm^{-1}。
【０１３２】
工程ｂ：アミド化
（３α，５β，７α）－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［［［（トリシクロ［２．３．１．$1^{3,7}$］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］スルホニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸１，１－ジメチルエチル
前の工程で調製したエステル０．８８ｇ及び１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジンアミン２８０ｍｇから出発して、例１におけるように操作を実施する。所期の物質２２０ｍｇが得られた。
【０１３３】
ＮＭＲ（$CDCl_3$）
１．４３（ｓ、ＢＯＣ）；１．５０～２．０５（アダマンチル）；１．９５（５'位のCH_2）；２．８３（ｔ）、３．０１（ｔ）Ａｒ－CH_2－CH_2－ＣＯ）；３．２７（ｍ、$CO_2C\underline{H_2}$－アダマンチル）；３．４１（ｔ、４Ｈ、４'位及び６'位のCH_2）；３．６７（ＡＢ、＝Ｃ－$\underline{CH_2}$－ＣＨ）；４．４７（ｔ、$SO_2NHC\underline{H}CH_2$－Ｃ＝）；６．４７（ｓ、Ｈ３）；７．０７（ｄｄ、Ｈ６）；７．２４（ｄ、Ｈ７）；７．３３（ｂｓ、Ｈ４）。

【０１３４】
工程ｃ：加水分解
５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［［（トリシクロ［２．３．１．$1^{3,7}$］－１－デシル）メトキシ］カルボニル］アミノ］スルホニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸
前の工程で調製したｔ－ブチルエステル２２０ｍｇ及び無水トリフルオル酢酸１．５ミリリットルから出発して、例５の工程ｃにおけるように操作を実施する。所期の物質２１０ｍｇが得られた。
【０１３５】
ＮＭＲ（ＤＭＳＯ、d_6）
１．４３～１．９１（アダマンチル）；２．７７（ｔ、Ｊ＝７．５）、２．９６（ｔ、Ｊ＝７．５）Ａｒ－CH_2－CH_2－ＣＯ；３．３９（ｄ）、３．４７（ｄ、J_{AB}＝１０．５）CO_2CH_2－Ｃ）；１．８６（ｍ、５'位のCH_2）；３．３６（ｌ、４Ｈ、４'位及び６'のCH_2）；９．３２（ｓ、ＮＨ）；６．５８（ｓ、Ｈ３）；７．４０（ｄ、Ｊ＝１．５、Ｈ４）；７．１１（ｄｄ、Ｊ＝１．５～８．５、Ｈ６）；７．３８（ｄ、Ｊ＝８．５、Ｈ７）；８．２４（ｄ、Ｊ＝８．５、ＮＨ）；４．３１（ｔｄ、Ｊ＝８．５～１５．５、SO_2NHCHCH_2－Ｃ＝）；３．０９（ｄｄ、Ｊ＝８．５～１５．５）、３．２０（ｄｄ、Ｊ＝８．５～１５．５、SO_2）ＮＨＣＨＣH_2－Ｃ＝。
【０１３６】
例７：５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［［［［（フェニルメトキシ）カルボニル］アミノ］スルホニル］アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸
【化３３】



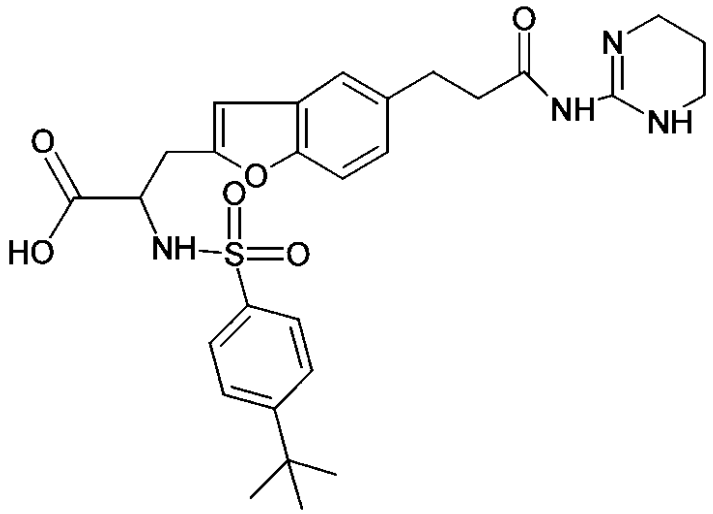
【０１３７】
例６の工程ａ、ｂ及びｃにおけるように、しかし工程ａについてはトリシクロ［３．３．１．$1^{3,7}$］デカン－１－メタノールの代わりにベンジルアルコールから出発して、操作を実施する。
【０１３８】
ＮＭＲ（$CDCl_3$）
１．８４（ｍ、５'位のCH_2）；２．７５（ｔ）、２．９４（ｔ）Ａｒ－CH_2－CH_2－Ｃ＝Ｏ；３．０７（ｄｄ）、３．２０（ｄｄ）＝Ｃ－CH_2－ＣＨ－$NHSO_2$；４．３１（ｍ、＝Ｃ－CH_2－CH－$NHSO_2$）；４．８７（ｓ、CO_2CH_2Ｐｈ）；６．５９（ｓ、Ｈ３）；７．１０（ｄｄ、Ｈ６）；８．４３（ｄ、Ｈ７）；７．２９～７．４３（ベンジル、Ｈ４）；９．１９（ｂｓ、２Ｈ）、１１．３０（ｓ、１Ｈ）、１１．８２（ｓ、１Ｈ）移動性Ｈ。
【０１３９】
例８：α－［［［（フェニルメチル）アミノ］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２

－ベンゾフランプロパン酸のモノ（トリフルオル酢酸塩）
【化３４】



【０１４０】
工程ａ：クロルスルホニルの付加
α－［［［［（１，１－ジメチルエトキシ）カルボニル］アミノ］スルホニル］アミノ］－５－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－２－ベンゾフランプロパン酸１，１－ジメチルエチル
ジクロルメタン５ミリリットル中にクロルスルホニルイソシアネート１５８マイクロリットルを含有させた溶液にジクロルメタン５ミリリットル中のｔ－ブチルアルコール１３１ｍｇを添加し、この反応媒体を０℃において１時間３０分撹拌する。次いでＰ２アミン６９２ｍｇを添加し、次いでＴＥＡ４９０マイクロリットルを添加する。洗浄し、次いで乾燥させた後に、この反応媒体を減圧下で蒸発させ、クロマトグラフィーにかけてジクロルメタン／アセトンの比９５／５の混合物で溶離させることによって精製する。精製後に、所期の物質６３０ｍｇが得られた。
【０１４１】
ＩＲ（$CHCl_3$）
ＮＨ　３３９５cm^{-1}；Ｃ＝Ｏ　１７３６cm^{-1}；共役系＋芳香族　１６００cm^{-1}。
【０１４２】
工程ｂ：アミンのアルキル化
α－［［［［（１，１－ジメチルエトキシ）カルボニル］（フェニルメチル）アミノ］スルホニル］アミノ］－５－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－２－ベンゾフランプロパン酸１，１－ジメチルエチル
ジクロルメタン８ミリリットル中に前の工程で得られたスルホニル尿素６３０ｍｇを含有させたものを周囲温度においてベンジルアルコール１８５マイクロリットル及びベタイン（（Ｔ－４）－［（３，３－ジメチル）－１，２，５－チアジアゾリジン－κＮ５）１，１－ジオキシダト（２－）］トリフェニル燐）｛J. Org. Chem.（1994）、59、2289に従って調製｝７３６ｍｇと３０分間混合し、次いで洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させた後に、クロマトグラフィーにかけてジクロルメタン／アセトンの比９５／５の混合物で溶離させることによって精製する。所期の物質３１０ｍｇが得られた。
【０１４３】
ＩＲ（$CHCl_3$）
ＮＨ　３３２０cm^{-1}；Ｃ＝Ｏ　１７３２cm^{-1}；Ｃ＝Ｃ＋芳香族　１６０２、１４９６cm^{-1}。
【０１４４】
工程ｃ：アシルグアニジンの生成
α－［［［［（１，１－ジメチルエトキシ）カルボニル］（フェニルメチル）アミノ］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－

ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸１，１－ジメチルエチル
前の工程で調製したエステル及び４当量の１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジンアミンから出発して、例１におけるように操作を実施する。所期の物質２２０ｍｇが得られた。
【０１４５】
ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）
１．３９（ｓ）、１．４７（ｓ）２個のＢＯＣ；１．９５（ｍ、５'位のＣＨ$_2$）；３．４０（ｍ、４'位及び６'位のＣＨ$_2$）；２．８５（ｔ）、３．０１（ｔ）Ａｒ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＯ；３．１３（ｍ、＝Ｃ－Ｃ<u>Ｈ</u>$_2$－ＣＨ－ＮＨＣＯ）；３．８１（ｍ、＝Ｃ－ＣＨ$_2$－Ｃ<u>Ｈ</u>－ＮＨＣＯ）；６．０４（ｍ、＝Ｃ－ＣＨ$_2$－ＣＨ－Ｎ<u>Ｈ</u>ＣＯ）；４．７３（ｄ、Ｊ＝１５．５）、４．９４（ｄ、Ｊ＝１５．５）Ｘ－ＣＨ$_2$－Ｐｈ；６．４３（ｓ、Ｈ３）；７．１０（ｄｄ、Ｈ６）；７．２０～７．４０（ｍ、芳香族７Ｈ）。
【０１４６】
<u>工程ｄ</u>：加水分解及び次いで脱保護
α－［［［（フェニルメチル）アミノ］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸のモノ（トリフルオル酢酸塩）
前の工程で得られたｔ－ブチルエステル３０６ｍｇ及びトリフルオル酢酸２ミリリットルから出発して、例５の工程ｃにおけるように操作を実施する。所期の物質２５０ｍｇが得られた。
【０１４７】
ＮＭＲ（ＤＭＳＯ、ｄ$_6$）
１．８４（ｍ、５'位のＣＨ$_2$）；３．３４（ｍ、４'位及び６'位のＣＨ$_2$）；２．７７（ｔ）、２．９５（ｔ）Ａｒ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＣＯ；３．０４（ｄｄ）、３．１７（ｄｄ）＝Ｃ－Ｃ<u>Ｈ</u>$_2$－ＣＨ－ＮＨＳＯ$_2$；４．１２（ｍ）＝Ｃ－ＣＨ$_2$－Ｃ<u>Ｈ</u>－ＮＨＳＯ$_2$；７．５９（ｄ）＝Ｃ－ＣＨ$_2$－ＣＨ－Ｎ<u>Ｈ</u>ＳＯ$_2$；３．６７（ｄｄ）、３．８３（ｄｄ）Ｐｈ－ＣＨ$_2$－ＮＨ；７．４０（マスクされた、Ｐｈ－ＣＨ$_2$－Ｎ<u>Ｈ</u>）；６．６４（ｓ、Ｈ３）；７．１１（ｍ、芳香族３Ｈ）；７．２３（ｍ、芳香族３Ｈ）；７．４０（ｍ、芳香族２Ｈ）；８．９８（ｓ、移動性２Ｈ）；１１．５３（ｓ、移動性１Ｈ）；１２．９０（幅広、移動性１Ｈ）。
【０１４８】
<u>例９</u>：α－［［［４－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸
【化３５】



【０１４９】
工程ａ：α－［［［４－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］スルホニル］アミノ］－５－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）－２－ベンゾフランプロパン酸１，１－ジメチルエチル
ピリジン３ミリリットル中にＰ２を３４７ｍｇ含有させたものに窒素雰囲気下で４－ジメチルアミノピリジン２４ｍｇ及び４－ｔ－ブチルベンゼンスルホニルクロリド４６６ｍｇを添加し、この反応媒体を還流下で１６時間撹拌する。冷却後、この反応媒体を次いで水１０ミリリットル中に注ぎ、次いでジクロルメタンで抽出し、洗浄し、乾燥させ、減圧下で蒸発させて、得られた生成物５９０ｍｇをクロマトグラフィーにかけてシクロヘキサン／酢酸エチルの比７．３の混合物で溶離させることによって精製する。純粋な所期の物質５００ｍｇが得られた。Ｒｆ（シクロヘキサン／酢酸エチル、比７／３）＝０．３１。
【０１５０】
ＩＲ（$CHCl_3$）
ＮＨ　３３４０cm^{-1}；Ｃ＝Ｏ　１７３３cm^{-1}；芳香族Ｃ＝Ｃ　１５９７cm^{-1}；SO_2　１３４８、１１５６cm^{-1}。
【０１５１】
工程ｂ：アシルグアニジンの生成
α－［［［４－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸１，１－ジメチルエチル
ＴＨＦ４ミリリットル中に前の工程で調製したエステル５００ｍｇを含有させたものと１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジンアミン２００ｍｇとを周囲温度において３時間混合する。次いでこの反応媒体を減圧下で蒸発させて粗製生成物６００ｍｇを得て、これをクロマトグラフィーにかけて溶剤Ａ／酢酸エチルの比１／１の混合物で溶離させることによって精製する。精製された所期の物質３１２ｍｇが得られた。
【０１５２】
ＩＲ（$CHCl_3$）
複合ＮＨ　３２６９cm^{-1}；Ｃ＝Ｏ　１７３１、１６８９cm^{-1}；共役系＋芳香族　１６６３、１５９７、１５７６、１４９６cm^{-1}；SO_2　１３４９、１１５５cm^{-1}。
【０１５３】
工程ｃ：加水分解
α－［［［４－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸
ジクロルメタン３ミリリットル中に前の工程で調製したアシルグアニジン３０５ｍｇを含

有させたものに無水トリフルオル酢酸３ミリリットルを添加し、この反応媒体を周囲温度において３時間撹拌し、次いでトルエンを添加しながら減圧下で蒸発させて、トリフルオル酢酸塩の形の粗製生成物３００ｍｇを得る。これをクロマトグラフィーにかけて溶剤Ａ／ＡｃＯＥｔの比１．５：０．５の混合物で溶離させることによって精製する。得られた残渣を水１０ミリリットル中に取り出し、CH_2Cl_2／ＴＦＡの比１：１の混合物を混合し、次いでこの溶液を減圧下で蒸発させ、トルエン中に取り出し、再び濃縮乾固させる。所期の物質２５４ｍｇが得られた。

【０１５４】

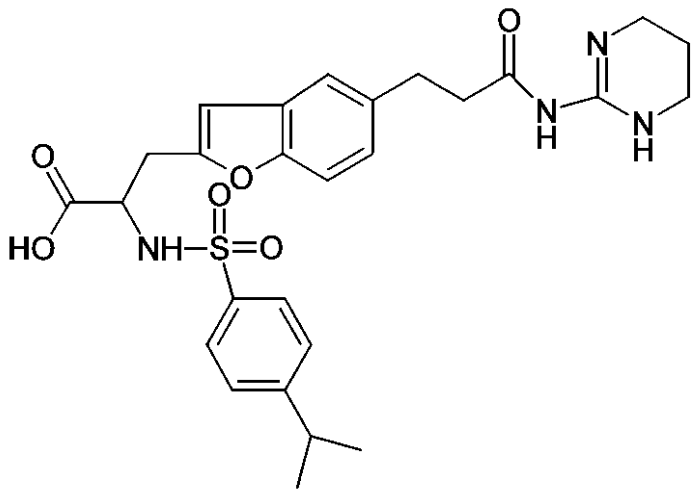
ＮＭＲ（$CDCl_3$）

１．２９（ｓ、Ｐｈ－ｔＢｕ）；１．８８（ｍ、5'位のCH_2）；３．３３（ｍ、４'位及び６'位のCH_2）；２．７６（ｍ）、２．９８（ｍ）Ａｒ－CH_2CH_2－ＣＯ；３．２１（ｄｄ、＝Ｃ－$C\underline{H}_2$－ＣＨ－ＮＨ）；４．３０（ｍ、＝Ｃ－CH_2－$C\underline{H}$－ＮＨ）；５．２０（ｍ、移動性２Ｈ）；５．７３（ｍ、移動性Ｈ）；６．３７（ｂｓ、Ｈ３）；６．９９（ｂｄ）、７．２０（ｍ）、Ｈ４、Ｈ６、Ｈ７；７．３９～７．７０（ＡＡ'ＢＢ'、フェニル）；９．８２（幅広ｓ、移動性２Ｈ）；１２．６４（ｓ、移動性１Ｈ）。

【０１５５】

例１０：α－［［［４－（１－メチルエチル）フェニル］スルホニル］アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸

【化３６】



【０１５６】

例９におけるように、しかし４－イソプロピルベンゼンスルホニルクロリドから出発して、操作を実施する。

【０１５７】

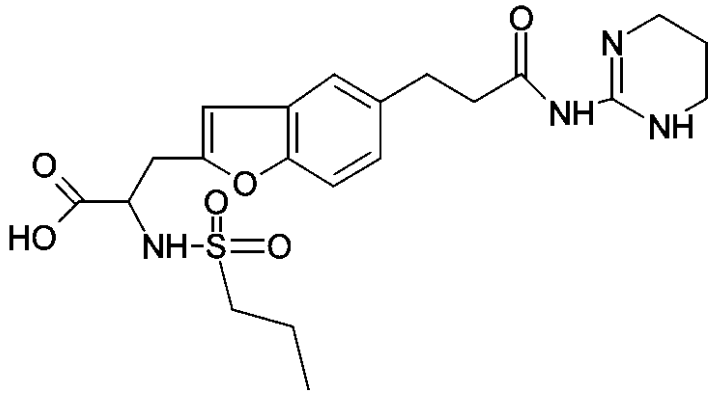
ＮＭＲ（$CDCl_3$）

１．２２（ｄ、$(C\underline{H}_3)_2CH$）；２．９０（ｍ、$(CH_3)_2C\underline{H}$）；（ｓ、Ｐｈ－ｔＢｕ）；１．８８（ｍ、5'位のCH_2）；３．３３（ｍ、４'位及び６'位のCH_2）；２．７７、２．９８　Ａｒ－CH_2CH_2－ＣＯ；３．１９（＝Ｃ－$C\underline{H}_2$－ＣＨ－$NHSO_2$）；６．３７（ｓ、Ｈ３）；６．９９（ｄ、１Ｈベンゾフラン）；７．１８（２Ｈ、ベンゾフラン）；７．２１及び７．６８（フェニル）；９．８４（NH_2^+　３．３３に結合）；１２．６７（ｓ、移動性１Ｈ）。

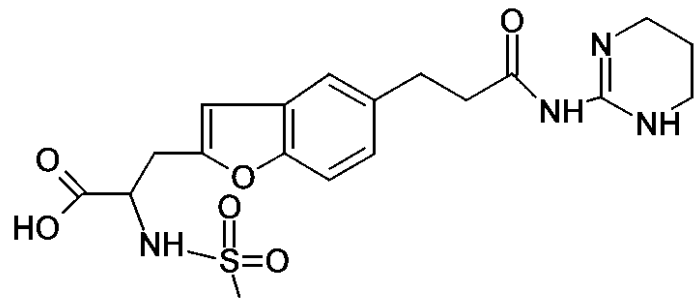
【０１５８】

例１１：５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－α－［（プロピルスルホニル）アミノ］－２－ベンゾフランプロパン酸

【化３７】



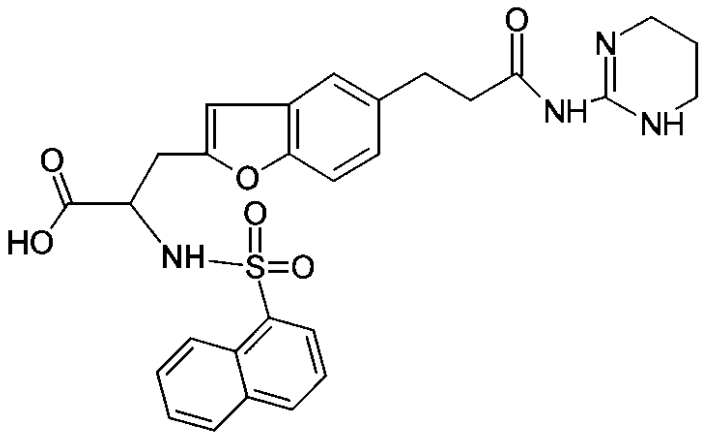
【０１５９】
例９におけるように、しかし４－ｎ－プロピルスルホニルクロリドから出発して、操作を実施する。
【０１６０】
ＮＭＲ（ＤＭＳＯ、d_6）
０．６７（ｔ）、１．４７（ｍ）、２．７５（ｍ）$CH_3-CH_2-CH_2-SO_2$；１．８５（ｍ、５'位のCH_2）；２．５０（マスクされた、$=N-CH_2-C\underline{H}_2$）；３．３５（ｍ、４'位及び６'位のCH_2）；２．７５、２．９５（ｍ、４Ｈ、$Ar-CH_2CH_2-CO$）；４．２３（ｍ、$=C-CH_2-C\underline{H}-NHSO_2$）；６．６４（ｓ、Ｈ３）；７．１２（ｄ、１Ｈ、Ｈ７）；７．４２（ｍ、２Ｈ、Ｈ４及びＨ６）；９．２９（ｂｓ、移動性２Ｈ）；１１．９６（ｓ、移動性１Ｈ）；１３．１４（ｂ、移動性１Ｈ）。
【０１６１】
例１２：α－［（メチルスルホニル）アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸
【化３８】



【０１６２】
例９におけるように、しかし４－メチルスルホニルクロリドから出発して、操作を実施する。
【０１６３】
ＮＭＲ（$CDCl_3$）
１．８５（ｍ、５'位のCH_2）；２．５０（マスクされた、$=N-CH_2-C\underline{H}_2$）；３．３５（ｍ、４'位及び６'位のCH_2）；２．７５（ｔ）、２．９５（ｔ）$Ar-CH_2CH_2-CO$；３．０９（ｄｄ）、３．２４（ｄｄ）$=C-C\underline{H}_2-CH-NHSO_2$；４．２８（ｍ、$=C-CH_2-C\underline{H}-NHSO_2$）；７．７９（ｄ、$=C-CH_2-CH-N\underline{H}SO_2$）；６．６４（ｓ、Ｈ３）；７．１２（ｄ、１Ｈ、Ｈ７）；７．４２（ｍ、２Ｈ、Ｈ４及びＨ６）；９．３０（ｓ）、１１．９６（ｓ）、１３．１４（ｌ）移動性Ｈ。
【０１６４】
例１３：α－［（１－ナフタレニルスルホニル）アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（

１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸

【化３９】



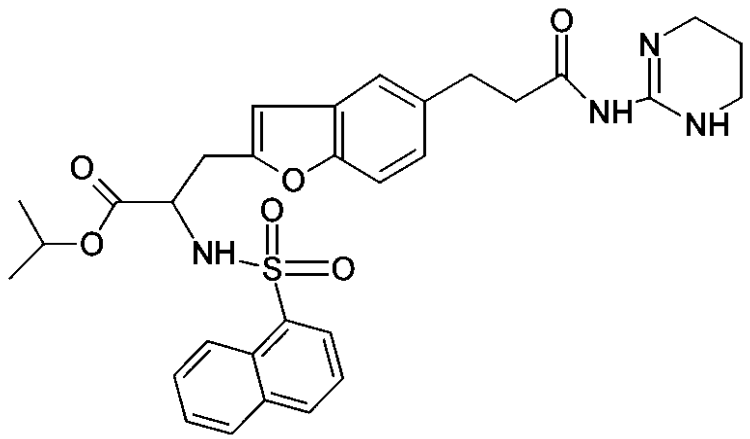
【０１６５】

例９におけるように、しかしスルホニル－１－ナフタレンクロリドから出発して、操作を実施する。

【０１６６】

例１４：α－［（１－ナフタレニルスルホニル）アミノ］－５－［３－オキソ－３－［（１，４，５，６－テトラヒドロ－２－ピリミジニル）アミノ］プロピル］－２－ベンゾフランプロパン酸１－メチルエチル

【化４０】



【０１６７】

例１３で調製した酸６４８ｍｇ及びイソプロパノール２０ミリリットルから出発して、例２におけるように操作を実施する。

【０１６８】

ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）

０．９８（ｄ、(C$\underline{H}_3$)$_2$ＣＨ）；４．７７（ｍ、(C$\underline{H}_3$)$_2$ＣＨ）；２．０２（ｍ、５'位のＣＨ$_2$）；３．４８（ｍ、４'位及び６'位のＣＨ$_2$）；２．８９（ｔ）、３．０６（ｔ）Ａｒ－Ｃ$\underline{H}_2$ＣＨ$_2$－ＣＯ；３．０５（ｄｄ）、３．１５（ｄｄ）＝Ｃ－Ｃ$\underline{H}_2$－ＣＨ－ＮＨＳＯ$_2$；４．２８（ｍ、＝Ｃ－ＣＨ$_2$－Ｃ$\underline{H}$－ＮＨＳＯ$_2$）；５．７０（ｄ、＝Ｃ－ＣＨ$_2$－ＣＨ－Ｎ$\underline{H}$ＳＯ$_2$）；６．３５（ｓ、Ｈ３）；７．０～７．２０（３Ｈ、ベンゾフラン）；７．４４（ｔ、ナフタレンＨ３）；８．００（ｄ）及び８．２１（ｄ）ナフタレンＨ２及びＨ４；７．５７（ｍ、ナフタレンＨ６及びＨ７）；７．８７、８．５６（ナフタレンＨ５及びＨ８）；９．４０（ｂｓ、移動性２Ｈ）；１２．８４（ｓ、移動性１Ｈ）。

【０１６９】

薬理学的試験：キストリン／ビトロネクチン受容体（$\alpha_V\beta_3$）ＥＬＩＳＡ試験
プロトコル：
９６個のウェル（孔）を有するMaxiSorpプレートを、１μｇ／ミリリットルキストリン１００マイクロリットル｛コーティング用緩衝液：０．５Ｍ（炭酸塩）／ＮａＯＨ（ｐＨ９．６）中に希釈｝で４０℃において一晩コーティングする。次の日に、ウェルを空にし、次いでリガンド（キストリン）を１２５ｒｐｍの穏やかな撹拌下で周囲温度において１時間固着させる｛固着用緩衝液：０．５％ＢＳＡ含有ＰＢＳ（ｐＨ＝７．４）｝。これらのウェルを６回洗浄し｛洗浄用緩衝液：０．０５％Tween 20含有ＰＢＳ（ｐＨ７．７）｝、次いで各ウェルに次のものをこの順序で添加する：
・インキュベーション緩衝液４０マイクロリットル
・試験すべき物質の希釈溶液（この物質は、５０：５０のＤＭＳＯ／水混合物中に希釈した）１０マイクロリットル
・ヒト$\alpha_V\beta_3$受容体｛Pytelら、Methods Enzymol.（1987）、144を参照されたい｝（受容体のバッチに応じて及びリガンドに応じて適合させたインキュベーション緩衝液中に希釈）５０マイクロリットル。
このリガンド、$\alpha_V\beta_3$受容体及び研究すべき物質を１２５ｒｐｍの穏やかな撹拌下で周囲温度において３時間インキュベートする。
【０１７０】
再びウェルを６回洗浄し、次いでペルオキシダーゼに結合した抗受容体抗体１００マイクロリットルの存在下で１２５ｒｐｍの穏やかな撹拌下で周囲温度において２時間インキュベートする｛４Ｂ１２－ＨＲＰ抗体をインキュベーション緩衝液（５０ｍＭのトリス、ｐＨ７．４；０．５％のＢＳＡ；０．０５％のTween 20；１ｍＭの$MnCl_2$；５０μＭの$CaCl_2$；５０μＭの$MgCl_2$；１００ｍＭのＮａＣｌ）中に希釈する｝。この希釈溶液は、受容体のバッチに応じて適合するようにする。
【０１７１】
次いでウェルを６回洗浄し、次いでペルオキシダーゼ顕色剤キット（TBM Microwell Peroxidase Substrate System Kirkegaard；Ref cat 50-76-00）を用いてリガンド－受容体結合の測定を実施する。
このキットは、基質のフラスコＡ（０．４ｇ／リットル３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン）及びフラスコＢ（クエン酸塩／クエン酸中０．０２％までのH_2O_2）を含有する。即時的に１容量のＡを１容量のＢと混合し、次いでこの反応混合物を１００マイクロリットル／ウェルの割合で分配する。
キストリン／$\alpha_V\beta_3$について酵素反応を６～１０分間進展させ、次いで１Ｍ燐酸１００マイクロリットルを添加することによってその進展を停止させる。４５０ｎｍにおいて光学密度を測定する。
【０１７２】
結果の表示
それぞれの試験物質の濃度の対数の関数としての結合率の曲線をプロットする。
各物質について、式$IC_{50}=(B_0+B_{min})/2$に従ってIC_{50}を決定する。ここで、B_0は物質が何ら存在しない下での最大結合であり、B_{min}は最も高い濃度で物質が存在する下での最少結合である。
【０１７３】
【表１】

化合物	K/VnR IC_{50}(μM)
例1	0.09
例5	0.045
例7	0.01
例6	0.065
例8	0.0087
例13	0.0055
例14	3.7
例9	0.015
例10	0.0091
例11	0.0057
例12	0.0067

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61P 9/10	***(2006.01)***	A61P 9/10	
A61P 13/12	***(2006.01)***	A61P 13/12	
A61P 19/10	***(2006.01)***	A61P 19/10	
A61P 27/02	***(2006.01)***	A61P 27/02	
A61P 31/00	***(2006.01)***	A61P 31/00	
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
C07D 405/12	***(2006.01)***	C07D 405/12	

(72)発明者 ドニ カルニアトー
フランス国 エフ０６８００ カニェ スール メル、シュマン デュ ヴァル フルリ、２４、レズィダンス ル サモア アントレ ベ
(72)発明者 トマス アール．ガデック
アメリカ合衆国 ９４６１１ カリフォルニア、オークランド、チェルシー ドライブ ２８３８
(72)発明者 ジャンフランソワ グールベスト
フランス国 エフ７７４１０ クレイスイイ、リュ ド ラ ビブロンヌ、１２
(72)発明者 ヨッヘン クノル
ドイツ連邦共和国 デー６５８３０ クリフテル、ヘーヒステルシュトラーセ ２１
(72)発明者 アヌシルヴァン ペイマン
ドイツ連邦共和国 デー６５７７９ ケルクハイム、ツァイルスハイマーシュトラーセ ４６
(72)発明者 セイラ シー．ボダリー
アメリカ合衆国 ９４０６６ カリフォルニア、サン ブルーノー、クレストムーア ドライブ ３５３０

審査官 荒木 英則

(56)参考文献 欧州特許出願公開第００８２０９９１（ＥＰ，Ａ１）
特表平０９－５１２７９５（ＪＰ，Ａ）
特開平０９－１２４６３３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９８／００１４３６（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D 307/00-307/81
C07D 401/00-421/14
A61K 31/00- 31/80
A61P 1/00- 43/00
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)