

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4199307号
(P4199307)

(45) 発行日 平成20年12月17日(2008.12.17)

(24) 登録日 平成20年10月10日(2008.10.10)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 D 2 3 3 / 6 4	(2006. 01)	C O 7 D 2 3 3 / 6 4	1 0 5
A 6 1 K 3 1 / 4 1 6 4	(2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 1 6 4	
A 6 1 K 3 1 / 4 2 6	(2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 2 6	
A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5	(2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5	
A 6 1 P 3 5 / 0 0	(2006. 01)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	

請求項の数 31 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-529596
(86) (22) 出願日	平成9年2月14日(1997.2.14)
(65) 公表番号	特表2001-500838 (P2001-500838A)
(43) 公表日	平成13年1月23日(2001.1.23)
(86) 国際出願番号	PCT/US1997/002651
(87) 国際公開番号	W01997/030053
(87) 国際公開日	平成9年8月21日(1997.8.21)
審査請求日	平成15年1月28日(2003.1.28)
(31) 優先権主張番号	08/602,438
(32) 優先日	平成8年2月16日(1996.2.16)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	08/752,546
(32) 優先日	平成8年11月20日(1996.11.20)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者

ソシエテ デ コンセイルズ デ リサー
 チェス エト デュ' アプリケーションズ
 サイエントフィクス, エス. エー. エ
 ス,
 フランス, 7 5 0 1 6 パリ, リュー デ
 ユ ドクトール ブランシェ 5 1 - 5 3

(74) 代理人

弁理士 八田 幹雄

(74) 代理人

弁理士 野上 敦

(74) 代理人

弁理士 奈良 泰男

(74) 代理人

弁理士 齋藤 悦子

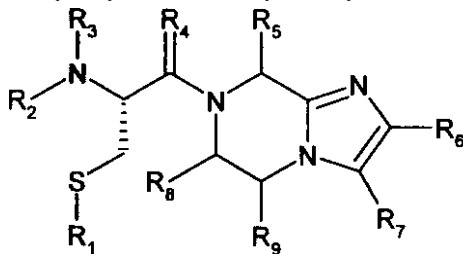
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤

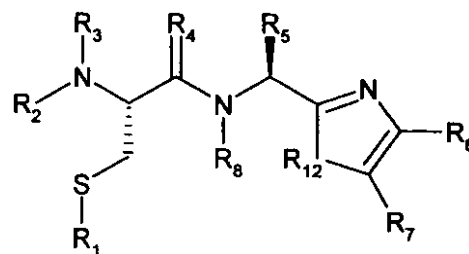
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)または式(II)を有する化合物:



I



II

ここにおいて、

R₁が、水素原子、低級アルキル、シクロアルキルチオまたは低級アルキルチオであり、
 または R₂と共に、-CH₂-、-CO- または -C(CH₃)₂- を形成し、

各 R₂ および R₃ は、それぞれ水素原子または低級アルキルであり、

R₄ は、H₂ または O であり、

R₅ は、水素原子または置換されたか非置換の低級アルキル、低級アルケニル、低級アル
 キニル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、シクロアルケニル、シクロアル

ケニル低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル低級アルキルであり、ここにおいて、置換基は、低級アルキル、 $-O-R_{10}$ 、 $-S(O)_m R_{10}$ (m は、0、1または2)、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N-C(O)-R_{10}$ 、 $-NH-(SO_2)-R_{10}$ 、 $-CO_2-R_{10}$ 、 $-C(O)-N(R_{10})(R_{11})$ または $-(SO_2)-N(R_{10})(R_{11})$ であり、

R_6 は、水素原子、 $-C(O)NHCHR_{13}CO_2R_{14}$ 、もしくは置換されたか非置換の低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、シクロアルケニル(cycloalkenyl)、シクロアルケニル低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル低級アルキルであり、ここにおいて、置換基は、水酸基、低級アルキル、低級アルコキシ、アリールオキシ、アリール低級アルコキシ、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)-N(R_{10})(R_{11})$ またはハ口であり、

10

R_7 は、 R_6 と独立して、水素原子、 $-C(O)NHCHR_{13}CO_2R_{14}$ 、もしくは置換されたか非置換の低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、シクロアルケニル(cycloalkenyl)、シクロアルケニル低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル低級アルキルまたはハ口であり、ここにおいて、置換基は、水酸基、低級アルキル、低級アルコキシ、アリールオキシ、アリール低級アルコキシ、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)-N(R_{10})(R_{11})$ またはハ口であり、

各々の R_8 および R_9 は、それぞれ水素原子または非置換の低級アルキルであり、および、各々の R_{10} および R_{11} は、それぞれ水素原子、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル低級アルキルであり、

20

R_{12} は、 NR_9 、 S または O であり、

R_{13} は、置換されたか非置換の低級アルキルであり、ここにおいて置換基は低級アルキル、 $-OR_{10}$ 、 $-S(O)_m R_{10}$ (m は、0、1または2)もしくは $-N(R_{10})(R_{11})$ であり、および、

R_{14} は、水素原子または低級アルキルであり、または製剤学的に許容されるそれらの塩である、

ただし、前記式(II)において、 R_1 がメチル基であり、 R_2 および R_3 が水素原子であり、 R_4 が O であり、 R_5 がイソブチル基であり、 R_6 および R_7 が水素原子であり、 R_8 が水素原子であり、かつ R_{12} が NR_9 (R_9 は水素原子)である場合を除き、

30

また、前記式(II)において、 R_1 が、水素原子、低級アルキル、シクロアルキルチオまたは低級アルキルチオであり、または R_2 と共に、 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-C(CH_3)_2-$ を形成し、各 R_2 および R_3 がそれぞれ水素原子または低級アルキルであり、 R_4 が O であり、 R_5 が水素原子であり、 R_6 および R_7 が独立して、低級アルコキシまたはハ口で置換されたアリールであり、 R_8 が水素原子または非置換の低級アルキルであり、 R_{12} が S である場合を除く。

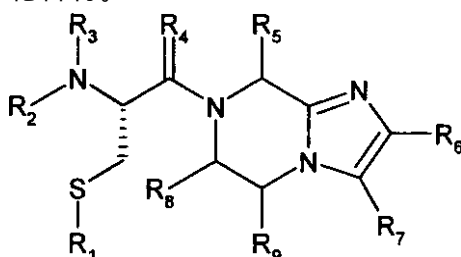
【請求項2】

R_{12} は、 NR_9 または O である、請求の範囲第1項記載の化合物。

40

【請求項3】

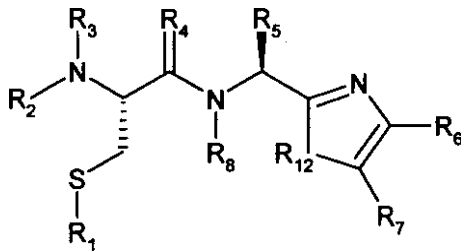
該化合物が下記式または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第1項記載の化合物。



50

【請求項 4】

該化合物が下記式または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第 1 項記載の化合物。



10

【請求項 5】

各々 R₈ および R₉ が、それぞれ水素原子である化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第 3 項記載の化合物。

【請求項 6】

各々 R₇ が、水素原子である化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第 5 項記載の化合物。

【請求項 7】

R₆ が、置換されたか非置換のアリールもしくはシクロアルキルであり、R₅ が、置換されたか非置換の低級アルキル、シクロアルキルもしくはシクロアルキル低級アルキルである化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第 6 項記載の化合物。

20

【請求項 8】

各々の R₁、R₂ および R₃ が、それぞれ水素原子である化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第 7 項記載の化合物。

【請求項 9】

R₆ が、フェニル、1 - ナフチル、またはハロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されたフェニルであり、R₅ が、低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキルもしくは - O - R₁₀ (R₁₀ は、アリール) で置換した低級アルキルである化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第 8 項記載の化合物。

【請求項 10】

R₆ が、水素原子である化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第 5 項記載の化合物。

30

【請求項 11】

R₇ が、置換されたか非置換のアリールもしくはシクロアルキルであり、R₅ が、置換されたか非置換の低級アルキル、シクロアルキルもしくはシクロアルキル低級アルキルである化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第 10 項記載の化合物。

【請求項 12】

各々 R₁、R₂ および R₃ が、それぞれ水素原子である化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第 11 項記載の化合物。

【請求項 13】

R₇ が、フェニル、1 - ナフチル、またはハロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されたフェニルであり、R₅ が、低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、もしくは - O - R₁₀ (R₁₀ はアリール) で置換された低級アルキルである化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第 12 項記載の化合物。

40

【請求項 14】

R₈ が、水素原子もしくは非置換の低級アルキルである化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第 4 項記載の化合物。

【請求項 15】

R₆ が、水素原子もしくは - C(O)NHCHR₁₃CO₂R₁₄ である化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第 14 項記載の化合物。

50

【請求項 16】

R₇が、置換されたか非置換のアリールもしくはシクロアルキルであり、R₅が、水素原子もしくは置換されたか非置換の低級アルキル、シクロアルキルもしくはシクロアルキル低級アルキルである化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第15項記載の化合物。

【請求項 17】

各々のR₁、R₂およびR₃が、それぞれ水素原子であり、R₁₂がSである化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第16項記載の化合物。

【請求項 18】

R₇が、フェニル、またはハロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されたフェニルであり、R₈が、水素原子もしくは低級アルキルであり、R₅が、低級アルキル、シクロアルキルもしくはシクロアルキル低級アルキルであり、R₆が、水素原子もしくは - C (O) N H C H (C H ₂ C H ₂ S C H ₃) C O ₂ R ₁₄ である化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第17項記載の化合物。

10

【請求項 19】

R₇が、水素原子または - C (O) N H C H R ₁₃ C O ₂ R ₁₄ である化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第14項記載の化合物。

【請求項 20】

R₆が、置換されたか非置換のアリールまたはシクロアルキルであり、R₅が、水素原子または置換されたか非置換の低級アルキル、シクロアルキルもしくはシクロアルキル低級アルキルである化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第19項記載の化合物。

20

【請求項 21】

各々のR₁、R₂およびR₃が、それぞれ水素原子であり、R₁₂がSである化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第20項記載の化合物。

【請求項 22】

R₆が、フェニル、またはハロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されたフェニルであり、R₈は水素原子もしくは低級アルキルであり、R₇が、水素原子もしくは - C (O) N H C H R ₁₃ C O ₂ R ₁₄ である化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第21項記載の化合物。

30

【請求項 23】

R₅が、置換されたか非置換の低級アルキル、シクロアルキルもしくはシクロアルキル低級アルキルであり、R₆は、置換されたか非置換のシクロアルキルまたはアリール、R₇が、ハロもしくは置換されたか非置換のシクロアルキルもしくはアリールであるを請求の範囲第5項記載の化合物。

【請求項 24】

各々のR₁、R₂およびR₃が、それぞれ水素原子である化合物、または製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第23項記載の化合物。

【請求項 25】

R₅が、低級アルキル、シクロアルキルもしくはシクロアルキル低級アルキルであり、R₆が、フェニル、ナフチル、またはハロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されたフェニルであり、R₇はハロ、フェニル、1-ナフチル、またはハロ、低級アルキルもしくは低級アルコキシで置換されたフェニルである請求の範囲第24項記載の化合物。

40

【請求項 26】

式の化合物が、

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオ - プロピル) - 8 - ブチル - 2 - フェニル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1 , 2 a] - ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオ - プロピル) - 8 - ブチル - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1 , 2 a] - ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオ - プロピル) - 8 - ブチル - 2 - (2 - メトキ

50

- シ - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1, 2 a] - ピラジン ;
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオ - プロピル) - 8 - ブチル - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1, 2 a] - ピラジン ;
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオ - プロピル) - 8 - ブチル - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1, 2 a] - ピラジン ;
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオ - プロピル) - 8 - (2 - ヒドロキシ - メチル) - 2 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1, 2 a] - ピラジン ;
 ;
 7 - (2 - アミノ - 3 - チオ - プロピル) - 8 - ブチル - 3 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1, 2 a] - ピラジン ; 10
 2 - (1 - (N - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - N - メチル) - アミノ) - ペンチル) - 5 - フェニルイミダゾール ;
 2 - ((2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - メルカプト - プロピル) - アミノ) - メチル) - 5 - フェニル - チアゾール - 4 - カルボニル - メチオニン ;
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオ - プロピル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - (2 - メチルプロピル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオ - プロピル) - 8 - ブチル - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1, 2 a] - ピラジン ;
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオ - プロピル) - 8 - ブチル - 2 - (2 - ヒドロキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1, 2 a] - ピラジン ; 20
 2 - (1 - (N - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - N - メチル) - アミノ) - ペンチル - 5 - (2 - メトキシフェニル) - イミダゾール ;
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (2 - メチルプロピル) - 2 - (1 - ナフチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (1 - メチルプロピル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;
 S - (ジメチルエチル) - s ' - [2 - アミノ - 3 - オキソ - 3 (8 - ブチル - 2 - (2 - メトキシフェニル ;) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン - 7 - イル) プロピル] ジスルフィド ; 30
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - ブチル - 2 - (2 - メチルフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (1 - メチルプロピル) - 2 - (2 - (フェニルメトキシ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ; 40
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - (1 - メチルエチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - ブチル - 2 (2 - ヒドロキシ - 6 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ [1, 2 a] ピラジン ;
 2 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - (1 - メチルプロピル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 7 - ((チアゾリジン - 4 - イル) カルボニル) - イミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;
 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 3 - ブロモ - 8 - ブチル - 2 - (50

2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - ブチル - 2, 3 - ジフェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ - [1, 2 a] ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 3 - プロモ - 8 - ブチル - 2 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 2 - シクロヘキシル - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - ヘキシル - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (シクロヘキシルエチル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (シクロヘキシル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (2 - (4 - メトキシシクロヘキシル) - メチル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

7 - ((2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (4 - メトキシシクロヘキシル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

[S - [(2 - アミノ - 3 - オキソ - 3 - (8 - シクロヘキシルメチル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 a] ピラジン - 7 - イル) - プロピル] - S ' - シクロヘキシル] ジスルフィド ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (4 - メトキシシクロヘキシル) メチル - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン (シス異性体) ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - (4 - ピペリジニルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - (2 - ピペリジニルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - (3 - ピペリジニルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - (1 - ナフチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

[S - [(2 - アミノ - 3 - オキソ - 3 - (8 - シクロヘキシルメチル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 a] ピラジン - 7 - イル) - プロピル] - S ' - エチル] ジスルフィド ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - (2 - メチルチオ) - エチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (3 - インドリニルメチル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン ;

10

20

30

40

50

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (1 - メチルイミダゾール - 3 - イル)メチル - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン;

8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 7 - (2 - オキソ - チアゾリジン - 4 - カルボニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン; または

7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - (2 - フェノキシエチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジンまたは製剤学的に許容されるそれらの塩である請求の範囲第 1 項記載の化合物。

【請求項 27】

請求の範囲第 1 項に記載の前記式 (I) および前記式 (II) よりそれぞれ独立して選択される第 1 の化合物と第 2 の化合物とが、それぞれの有する R₁ を介してジスルフィド結合した化合物または製剤学的に許容されるそれらの塩。

【請求項 28】

該第 1 および第 2 の化合物が同一である化合物または製剤学的に許容されるそれらの塩である、請求の範囲第 27 項記載の化合物。

【請求項 29】

該化合物が、

ビス - 1, 1' - [2 - アミノ - 3 - (7 - ブチル - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 a] ピペラジン - 6 - イル) - 3 - オキソ] プロピルジスルフィド; または

ビス - 1, 1' - [2 - アミノ - 3 - (2 - (2 - メトキシフェニル) - 7 - (2 - メチルプロピル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 a] ピペラジン - 6 - イル) - 3 - オキソ] プロピルジスルフィド;

ビス - 1, 1' - [2 - (1 - (N - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - N - メチルアミノ) - ベンチル) - 5 - (2 - メトキシフェニル) イミダゾール] ジスルフィド;

ビス - 1, 1' - 7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - (2 - (1 - ナフチル) - 8 - (2 - メチルプロピル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン - 7 - イル) ジスルフィド;

ビス - 1, 1' - [7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 2 - (メトキシフェニル) - 8 - (1 - メチルプロピル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン] ジスルフィド;

ビス - 1, 1' - [7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - ブチル - 2 - (2 - メチルフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン] ジスルフィド;

ビス - 1, 1' - [7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - (1 - メチルエチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン] ジスルフィド;

ビス - 1, 1' - [7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン] ジスルフィド;

ビス - 1, 1' - [2 - アミノ - 3 - (8 - ブチル - 2 - シクロヘキシル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ - [1, 2 a] ピラジン - 7 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] ジスルフィド;

ビス - 1, 1' - [2 - アミノ - 3 - (3 - プロモ - 8 - ブチル - 2 - フェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 a] - ピラジン - 7 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] ジスルフィド;

ビス - 1, 1' - [7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - ブチル - 2, 3 - ジフェニル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン] ジ

10

20

30

40

50

スルフィド；

ビス - 1, 1' - [7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (1 - メチルプロピル) - 2 - (2 - (フェニルメトキシ) フェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン] ジスルフィド；

ビス - 1, 1' - [2 - アミノ - 3 - (2 - シクロヘキシル - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 a] ピラジン - 7 - イル) - 3 - オキソ - プロピル] ジスルフィド；

ビス - 1, 1' - [7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (シクロヘキシルメチル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン] ジスルフィド；

ビス - 1, 1' - [7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - ヘキシル - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 a] ピラジン] ジスルフィド；

ビス - 1, 1' - [7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (シクロヘキシルエチル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン] ジスルフィド；

ビス - 1, 1' - [7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (シクロヘキシル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン] ジスルフィド；

ビス - 1, 1' - [7 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - チオプロピル) - 8 - (2 - (4 - メトキシシクロヘキシル) - メチル) - 2 - (2 - メトキシフェニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 a] ピラジン] ジスルフィド；または

ビス - 1, 1' - [2 - アミノ - 3 - (2 - (2 - メトキシフェニル) - 8 - (2 - フェノキシエチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - イミダゾ [1, 2 a] ピラジン - 7 - イル) - 3 - オキソプロピル] - ジスルフィド、または製剤学的に許容されるこれらの塩である請求の範囲第 2 8 項記載の化合物。

【請求項 3 0】

請求の範囲第 1 項記載の化合物またはその塩の治療に有効な量を被験者に投与することを目的とする、腫瘍の治療用薬剤。

【請求項 3 1】

請求の範囲第 2 7 項記載の化合物またはその塩の治療に有効な量を被験者に投与することを目的とする、腫瘍の治療用薬剤。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

ラス癌遺伝子は、正常な細胞増殖のための細胞情報伝達経路において重要な 21,000 の分子量タンパク質である。このタンパク質は、リボソームにおいて生産され、細胞質ゾルに放出され、および翻訳後修飾を受ける。翻訳後修飾系の最初のステップは、ファルネシル転移酵素による触媒反応におけるファルネシルピロリン酸 (farnesyl pyrophosphate) による Cys¹⁶⁸ のアルキル化である (Hancock, JF, et al., Cell 57:1167-1177 (1989))。続いて、3 つの C 末端のアミノ酸が解裂され (Gutierrez, L, ほか (EMBO J. 8:1093-1098 (1989)))、および末端の Cys¹⁶⁸ がメチルエステル化される (Clark, S, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 85:4643-4647 (1988))。あるラス癌遺伝子は、システイン残基上で直接的に N 末端基 Cys¹⁶⁸ を可逆的にパルミトイル化される (Buss, JE, et al., Mol. Cell. Biol. 6:116-122 (1986))。これらの修飾は、それが細胞膜の表面に局所するためラス癌遺伝子の C 末端の部位の疎水性を増やす。細胞膜におけるラス癌遺伝子の局在は、正常な機能に必要である (Willumsen, BM, et al., Science 310:583-586 (1984))。

ラス癌遺伝子の腫瘍原的な形態は、50 パーセント以上の大腸癌、30 パーセント以上の肺癌および 90 パーセント以上の膵臓癌を含む比較的多数の癌において観察される (Bos, JL, Cancer Research 49:4682-4689 (1989))。これらの観察は、細胞情報伝達を介するラス

10

20

30

40

50

癌遺伝子の機能の関与が、癌の治療に役立ち得ることを示唆する。

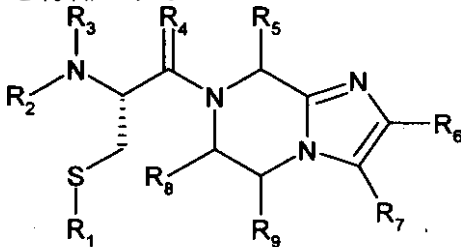
先に、ラス癌遺伝子のC末端テトラペプチドが「CAAX」モチーフを有することが示されている（ここにCはシステインであり、Aは脂肪族のアミノ酸およびXはアミノ酸である。）

。この構造を有するテトラペプチドは、ファルネシル転移酵素の阻害剤であることが示されている（Reiss, et al., Cell 62:81-88 (1990)）。これらの初期のファルネシル・トランスフェラーゼ阻害剤の効力が貧弱であることが、より有利な薬物動態的動態を有する新しい阻害剤の検索を促進させた（James, GL, et al., Science 260:1937-1942 (1993) ; Kohl, NE, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 91:9141-9145 (1994) ; deSolms, SJ, et al., J. Med. Chem. 38:3967-3971 (1995) ; Nagasu, T, et al., Cancer Research 55:5310-5314 (1995) ; Lerner, EC, et al., J. Biol. Chem. 270:26802-26806 (1995)）。

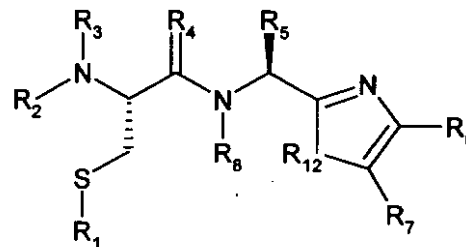
最近、ファルネシル・トランスフェラーゼ阻害剤がヌードマウスのラス癌遺伝子依存性腫瘍の成長をブロックすることを示している（Kohl, NE, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA) 91:9141-9145 (1994)）。加えて、非転移性上皮細胞上の選択性に関し、腫瘍株系列の70パーセント以上の大量のサンプルが、ファルネシル・トランスフェラーゼ阻害剤によって抑制されることが明らかにされた（Sepp-Lorenzino, I, et al., Cancer Research, 55:5302-5309 (1995)）。

発明の要旨

一の概念において、本発明は式(I)または式(II)の構造を有する化合物であることを特徴とする：



I



II

ここにおいて、

R_1 は水素原子、低級アルキル、シクロアルキルチオ(cycloalkylthio)または低級アルキルチオ、または R_2 と共に、 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、または $-C(CH_3)_2-$ を形成し、

各々の R_2 および R_3 は、それぞれ水素原子、低級アルキルおよびシクロアルキルであり、 R_4 は、 H_2 または O であり、

R_5 は、水素原子または置換されたか非置換の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニル低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ヘテロサイクリル、またはヘテロサイクリル低級アルキルであり、ここにおいて置換基が、低級アルキル、 $-O-R_{10}$ 、 $-S(O)_m R_{10}$ (m は0、1または2である)、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N-C(O)-R_{10}$ 、 $-NH-(SO_2)-R_{10}$ 、 $-CO_2-R_{10}$ 、 $-C(O)-N(R_{10})(R_{11})$ または $-(SO_2)-N(R_{10})(R_{11})$ であり、

R_6 は、水素原子、 $-C(O)NHCHR_{13}CO_2R_{14}$ 、もしくは置換されたか非置換の低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、シクロアルケニル(cycloalkenyl)、シクロアルケニル低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル低級アルキルであり、ここにおいて、置換基は、水酸基、低級アルキル、低級アルコキシ、アリールオキシ、アリール低級アルコキシ、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)-N(R_{10})(R_{11})$ またはハロであり、

R_7 は、 R_6 と独立して、水素原子、 $-C(O)NHCHR_{13}CO_2R_{14}$ 、もしくは置換さ

れたか非置換の低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、シクロアルケニル (cycloalkenyl)、シクロアルケニル低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル低級アルキルまたは八口であり、ここにおいて、置換基は、水酸基、低級アルキル、低級アルコキシ、アリールオキシ、アリール低級アルコキシ、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)-N(R_{10})(R_{11})$ または八口であり、および、

各々の R_{10} および R_{11} は、それぞれ水素原子、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、ヘテロサイクリルまたはヘテロサイクリル低級アルキルであり、

R_{12} は、 NR_9 、 S または O であり、

R_{13} は、置換されたか非置換の低級アルキルであり、ここにおいて、置換基は低級アルキル、 $-OR_{10}$ 、 $-S(O)_mR_{10}$ (m は 0 、 1 または 2) または $-N(R_{10})(R_{11})$ であり、および

R_{14} は、水素原子または低級アルキルであり、または製剤学的許容範囲内であるその塩である、

ただし、前記式 (II) において、 R_1 がメチル基であり、 R_2 および R_3 が水素原子であり、 R_4 が O であり、 R_5 がイソブチル基であり、 R_6 および R_7 が水素原子であり、 R_8 が水素原子であり、かつ R_{12} が NR_9 (R_9 は水素原子) である場合を除き、

また、前記式 (II) において、 R_1 が、水素原子、低級アルキル、シクロアルキルチオまたは低級アルキルチオであり、または R_2 と共に、 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ または $-C(CH_3)_2-$ を形成し、各 R_2 および R_3 がそれぞれ水素原子または低級アルキルであり、 R_4 が O であり、 R_5 が水素原子であり、 R_6 および R_7 が独立して、低級アルコキシまたは八口で置換されたアリールであり、 R_8 が水素原子または非置換の低級アルキルであり、 R_{12} が S である場合を除く。

本発明の例には、以下の化合物が含まれる。

7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-8-ブチル-2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物1) (7-(2-amino-1-oxo-3-thio-propyl)-8-butyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2a]-pyrazine)

7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-8-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物2) (7-(2-amino-1-oxo-3-thio-propyl)-8-butyl-2-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2a]-pyrazine)

7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-8-ブチル-2-(2-メトオキシ-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物3) (7-(2-amino-1-oxo-3-thio-propyl)-8-butyl-2-(2-methoxy-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2a]-pyrazine)

7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-8-ブチル-2-(3-メトオキシ-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物4) (7-(2-amino-1-oxo-3-thio-propyl)-8-butyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2a]-pyrazine)

7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-8-ブチル-2-(4-メトオキシ-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物5) (7-(2-amino-1-oxo-3-thio-propyl)-8-butyl-2-(4-methoxy-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2a]-pyrazine)

7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-8-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物6) (7-(2-amino-1-oxo-3-thio-propyl)-8-(2-hydroxy-ethyl)-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2a]-pyrazine)

7-(2-アミノ-3-チオ-プロピル)-8-ブチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物7) (7-(2-amino-3-thio-propyl)-8-butyl-3-phenyl-5,6,

10

20

30

40

50

- 7,8-tetrahydro-imidazo- [1,2a] -pyrazine)
 2- (1- (N- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -N-メチル) -アミノ-ペンチル) -5-フェニルイミダゾール (化合物8) (2- (1- (N- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -N-methyl) -amino-pentyl-5-phenyl-imidazole))
 2- (((2-アミノ-1-オキソ-3-メルカプト-プロピル) -アミノ) -メチル) -5-フェニルチアゾール-4-カルボニル-メチオニン (化合物9) (2- (((2-amino-1-oxo-3-mercapto-propyl) -amino) -methyl) -5-phenyl-thiazole-4-carbonyl-methionine))
 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル) -2- (2-メトキシフェニル) -8- (2-メチルプロピル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物11) (7- (2-amino-1-oxo-3-thio-propyl) -2- (2-methoxyphenyl) -8- (2-methylpropyl) -5,6,7,8-tetrahydro-imidazo [1,2a] pyrazine) 10
 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル) -8-ブチル-2- (2-エトキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ- [1,2a] -ピラジン (化合物13) (7- (2-amino-1-oxo-3-thio-propyl) -8-butyl-2- (2-ethoxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydro-imidazo- [1,2a] -pyrazine))
 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル) -8-ブチル-2- (2-ヒドロキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ- [1,2a] -ピラジン (化合物14) (7- (2-amino-1-oxo-3-thio-propyl) -8-butyl-2- (2-hydroxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydro-imidazo- [1,2a] -pyrazine))
 2- (1- (N- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -N-メチル) -アミノ-ペンチル-5- (2-メトキシフェニル) -イミダゾール (化合物15) (2- (1- (N- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -N-methyl) -amino-pentyl-5- (2-methoxyphenyl-imidazole))) 20
 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8- (2-メチルプロピル) -2- (1-ナフチル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物17) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (2-methylpropyl) -2- (1-naphthyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine))
 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8- (1-メチルプロピル) -2- (2-メトキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物18) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (1-methylpropyl) -2- (2-methoxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine)) 30
 S- (ジメチルエチル) -s' - [2-アミノ-3-オキソ-3 (8-ブチル-2- (2-メトキシフェニル ;) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン-7-イル) プロピル] ジスルフィド (化合物21) (S- (dimethylethyl) -s' - [2-amino-3-oxo-3 (8-butyl-2- (2-methoxyphenyl ;) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazin-7-yl) propyl] disulfide))
 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8-ブチル-2- (2-メチルフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物22) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8-butyl-2- (2-methylphenyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine))
 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8- (1,1-ジメチルエチル) -2- (2-メトキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物24) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (1,1-dimethylethyl) -2- (2-methoxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine)) 40
 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8- (1-メチルプロピル) -2- (2-フェニルメトキシ) フェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物25) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (1-methylpropyl) -2- (2- (phenylmethoxy) phenyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine))
 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8- (シクロヘキシルメチル) -2- (2-メトキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物26) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (cyclohexylmethyl) -2- (2-methoxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine))
 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -2- (2-メトキシフェニル) -8- (1-メチルエチ 50

- ル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a]] ピラジン (化合物27) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -2- (2-methoxyphenyl) -8- (1-methylethyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a]] pyrazine)
- 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8-ブチル-2 (2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロ [1,2a] ピラジン (化合物29) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8-butyl-2 (2-hydroxy-6-methoxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydro [1,2a] pyrazine)
- 2- (2-メトキシフェニル) -8- (1-メチルプロピル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-7- ((チアゾリジン-4-イル) カルボニル) -イミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物31) (2- (2-methoxyphenyl) -8- (1-methylpropyl) -5,6,7,8-tetrahydro-7- ((thiazolidin-4-yl) carbonyl) -imidazo [1,2a] pyrazine) 10
- 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -3-ブromo-8-ブチル-2- (2-メトキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物32) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -3-bromo-8-butyl-2- (2-methoxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydro-imidazo [1,2a] pyrazine)
- 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8-ブチル-2,3-ジフェニル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ- [1,2a] ピラジン (化合物34) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8-butyl-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo- [1,2a] pyrazine)
- 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -3-ブromo-8-ブチル-2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物36) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -3-bromo-8-butyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo [1,2a] pyrazine) 20
- 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -2-シクロヘキシル-8- (シクロヘキシルメチル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物37) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -2-cyclohexyl-8- (cyclohexylmethyl) -5,6,7,8-tetrahydro-imidazo [1,2a] pyrazine)
- 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8-ヘキシル-2- (2-メトキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物42) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8-hexyl-2- (2-methoxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydro-imidazo [1,2a] pyrazine) ;
- 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8- (シクロヘキシルエチル) -2- (2-メトキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物44) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (cyclohexylethyl) -2- (2-methoxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine) 30
- 7- (2-アミノ-1-オキソ-3チオプロピル) -8- (シクロヘキシル) -2- (2-メトキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物46) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (cyclohexyl) -2- (2-methoxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine)
- 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8- (2- (4-メトキシシクロヘキシル) -メチル) -2- (2-メトキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物47) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (2- (4-methoxycyclohexyl) -methyl) -2- (2-methoxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine) 40
- 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8- (シクロヘキシルメチル) -2-フェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物49) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (cyclohexylmethyl) -2-phenyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine)
- 7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8- (4-メトキシシクロヘキシル) -2- (2-メトキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物51) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (4-methoxycyclohexyl) -2- (2-methoxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine)
- [S- [2-アミノ-3-オキソ-3- (8-シクロヘキシルメチル) -2- (2-メトキシフェニル) -5,

6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ [1,2a] ピラジン-7-イル) -プロピル] -S' -シクロヘキシル]ジスルフィド (化合物52) ([S- [2-amino-3-oxo-3- (8-cyclohexylmethyl) -2- (2-methoxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydro-imidazo [1,2a] pyrazin-7-yl) -propyl] -S' -cyclohexyl] disulfide)

7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8- (4-メトキシシクロヘキシル) メチル-2- (2-メトキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (シス異性体) (化合物53) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (4-methoxycyclohexyl) methyl-2- (2-methoxyphenyl) -5,6,7,8-terahydroimidazo [1,2a] pyrazine (cis isomer))

7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -2- (2-メトキシフェニル) -8- (4-ピペリジニルメチル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物54) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -2- (2-methoxyphenyl) -8- (4-piperidinylmethyl) -5,6,7,8-terahydroimidazo [1,2a] pyrazine) 10

7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -2- (2-メトキシフェニル) -8- (2-ピペリジニルメチル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物55) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -2- (2-methoxyphenyl) -8- (2-piperidinylmethyl) -5,6,7,8-terahydroimidazo [1,2a] pyrazine)

7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -2- (2-メトキシフェニル) -8- (3-ピペリジニルメチル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物56) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -2- (2-methoxyphenyl) -8- (3-piperidinylmethyl) -5,6,7,8-terahydroimidazo [1,2a] pyrazine) 20

7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8- (シクロヘキシルメチル) -2- (1-ナフチル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物57) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (cyclohexylmethyl) -2- (1-naphthyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine)

[S- [2-アミノ-3-オキソ-3- (8-シクロヘキシルメチル) -2- (2-メトキシフェニル) -5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ [1,2a] ピラジン-7-イル) -プロピル] -S' -エチル]ジスルフィド (化合物58) ([S- [2-amino-3-oxo-3- (8-cyclohexylmethyl) -2- (2-methoxyphenyl) -5,6,7,8-tetrahydro-imidazo [1,2a] pyrazin-7-yl) -propyl] -S' -ethyl] disulfide)

7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -2- (2-メトキシフェニル) -8- (2-メチルチオ) -エチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物59) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -2- (2-methoxyphenyl) -8- (2-methylthio) -ethyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine) 30

7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8- (3-インドリニルメチル) -2- (2-メトキシフェニル) -8-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物60) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (3-indolinylmethyl) -2- (2-methoxyphenyl) -8-5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine) および

7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -8- (1-メチルイミダゾル-3-イル) メチル-2- (2-メトキシフェニル) -8-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物61) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -8- (1-methylimidazol-3-yl) methyl-2- (2-methoxyphenyl) -8-5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine) 40

8- (シクロヘキシルメチル) -2- (2-メトキシフェニル) -7- (2-オキソ-チアゾリジン-4-カルボニル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物62) (8- (cyclohexylmethyl) -2- (2-methoxyphenyl) -7- (2-oxo-thiazolidin-4-carbonyl) 5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine) および

7- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -2- (2-メトキシフェニル) -8- (2-フェノキシエチル) -5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ [1,2a] ピラジン (化合物63) (7- (2-amino-1-oxo-3-thiopropyl) -2- (2-methoxyphenyl) -8- (2-phenoxyethyl) -5,6,7,8-tetrahydroimidazo [1,2a] pyrazine)

別の概念においては、本発明は上記の2つの同じまたは異なる化合物 (モノマー) からな 50

る二量体、または製剤学的に許容されるそれらの塩であることを特徴とする。このモノマーは、ジスルフィド結合を介する二量体を形成するために互いをリンクされる。より詳しくは、第1のモノマーのR₁とおよび第2のモノマーのR₁とは、組み合わせによりジスルフィド結合を形成する。

本発明の二量体の例には、以下の化合物が含まれる。

ビス-1,1'-[2-アミノ-3-(8-ブチル-2-(2-メトキシフェニル))-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2a]ピペラジン-7-イル)-3-オキソ]プロピルジスルフィド(化合物10)
(bis-1,1'-[2-amino-3-(8-butyl-2-(2-methoxyphenyl))-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2a]piperazine-7-yl)-3-oxo]propyl disulfide)

ビス-1,1'-[2-アミノ-3-(2-(2-メトキシフェニル))-8-(2-メチルプロピル))-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2a]ピペラジン-7-イル)-3-オキソ]プロピルジスルフィド(化合物12)
(bis-1,1'-[2-amino-3-(2-(2-methoxyphenyl))-8-(2-methylpropyl))-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2a]piperazine-7-yl)-3-oxo]propyl disulfide)

ビス-1,1'-[2-(1-(N-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル))-N-メチルアミノ)-ペンチル]-5-(2-メトキシフェニル)イミダゾール]ジスルフィド(化合物16)
(bis-1,1'-[2-(1-(N-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl))-N-methylamino)-pentyl]-5-(2-methoxyphenyl)imidazole]disulfide)

ビス-1,1'-7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-(2-(1-ナフチル))-8-(2-メチルプロピル))-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン-7-イル]ジスルフィド(化合物19)
(bis-1,1'-7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-(2-(1-naphthyl))-8-(2-methylpropyl))-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazin-7-yl]disulfide)

ビス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-2-(メトキシフェニル))-8-(1-メチルプロピル))-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド(化合物20)
(bis-1,1'-[7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(methoxyphenyl))-8-(1-methylpropyl))-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazine]disulfide)

ビス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル))-8-ブチル-2-(2-メチルフェニル))-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド(化合物23)
(bis-1,1'-[7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl))-8-butyl-2-(2-methylphenyl))-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazine]disulfide)

ビス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-2-(2-メトキシフェニル))-8-(1-メチルエチル))-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド(化合物28)
(bis-1,1'-[7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-2-(2-methoxyphenyl))-8-(1-methylethyl))-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazine]disulfide)

ビス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル))-8-(1,1-ジメチルエチル))-2-(2-メトキシフェニル))-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド(化合物30)
(bis-1,1'-[7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl))-8-(1,1-dimethylethyl))-2-(2-methoxyphenyl))-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazine]disulfide)

ビス-1,1'-[2-アミノ-3-(8-ブチル-2-シクロヘキシル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2a]ピラジン-7-イル)-3-オキソ-プロピル]ジスルフィド(化合物33)
(bis-1,1'-[2-amino-3-(8-butyl-2-cyclohexyl)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2a]pyrazin-7-yl)-3-oxo-propyl]disulfide)

ビス-1,1'-[2-アミノ-3-(3-ブロモ-8-ブチル-2-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2a]ピラジン-7-イル)-3-オキソ-プロピル]ジスルフィド(化合物35)
(bis-1,1'-[2-amino-3-(3-bromo-8-butyl-2-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2a]pyrazin-7-yl)-3-oxo-propyl]disulfide)

ビス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル))-8-ブチル-2,3-ジフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド(化合物38)
(bis-1,1'-[7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl))-8-butyl-2,3-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazine]disulfide)

10

20

30

40

50

ビス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-(1-メチルプロピル)-2-(2-(フェニルメトキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド(化合物39)(bis-1,1'-[7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(1-methylpropyl)-2-(2-(phenylmethoxy)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazine]disulfide)

ビス-1,1'-[2-アミノ-3-(2-シクロヘキシル-8-(シクロヘキシルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2a]ピラジン-7-イル)-3-オキソ-プロピル]ジスルフィド(化合物40)(bis-1,1'-[2-amino-3-(2-cyclohexyl-8-(cyclohexylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazin-7-yl)-3-oxopropyl]disulfide)

ビス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-(シクロヘキシルメチル)-2-(2-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド(化合物41)(bis-1,1'-[7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylmethyl)-2-(2-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazine]disulfide)

ビス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-ヘキシル-2-(2-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド(化合物43)(bis-1,1'-[7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-hexyl-2-(2-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazine]disulfide)

ビス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-(シクロヘキシルエチル)-2-(2-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド(化合物45)(bis-1,1'-[7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexylethyl)-2-(2-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazine]disulfide)

ビス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-(シクロヘキシル)-2-(2-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド(化合物48)(bis-1,1'-[7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(cyclohexyl)-2-(2-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazine]disulfide)および

ビス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-(2-(4-メトキシシクロヘキシル)-メチル)-2-(2-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド(化合物50)(bis-1,1'-[7-(2-amino-1-oxo-3-thiopropyl)-8-(2-(4-methoxycyclohexyl)-methyl)-2-(2-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazine]disulfide)

ビス-1,1'-[2-アミノ-3-(2-(2-メトキシフェニル)-8-(2-フェノキシエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2a]ピラジン-7-イル)-3-オキソプロピル]-ジスルフィド(化合物64)(bis-1,1'-[2-amino-3-(2-(2-methoxyphenyl)-8-(2-phenoxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2a]pyrazin-7-yl)-3-oxopropyl]-disulfide)。

これらの化合物の構造を、下記表 I に示す。

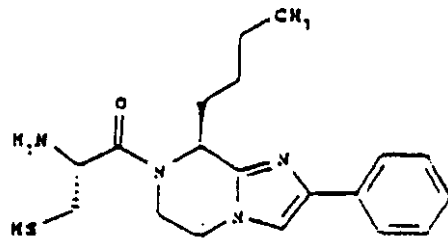
表 I

10

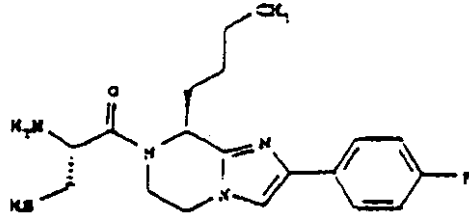
20

30

化合物 1

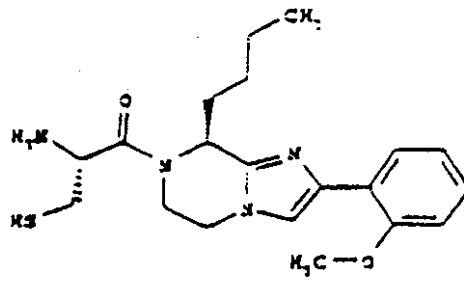


化合物 2



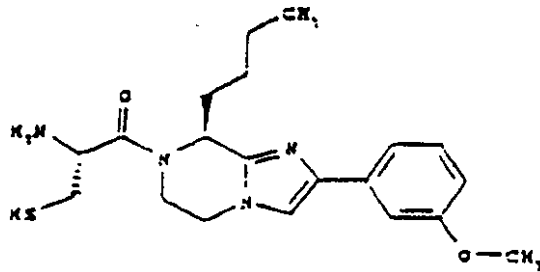
10

化合物 3



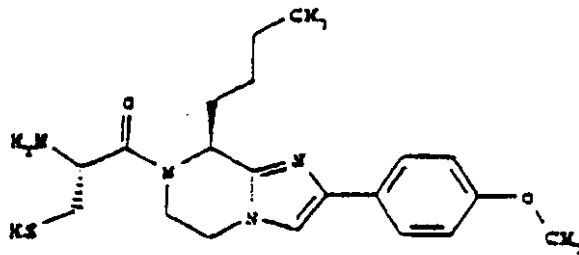
20

化合物 4



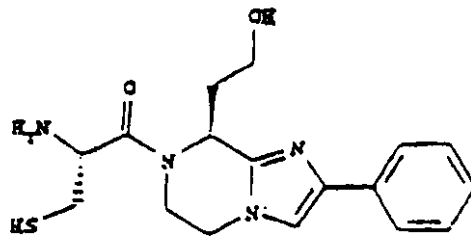
30

化合物 5

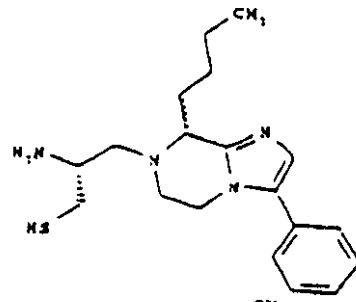


40

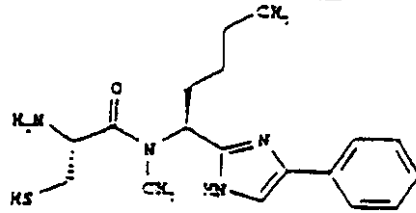
化合物 6



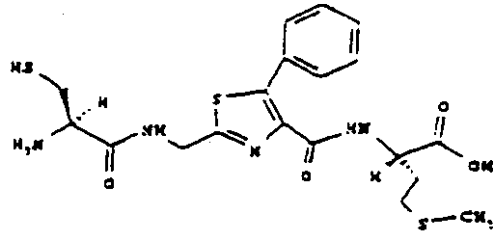
化合物 7



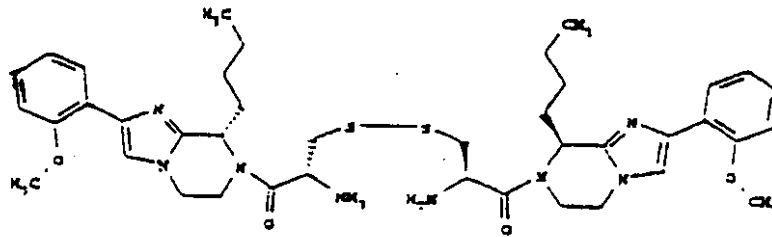
化合物 8



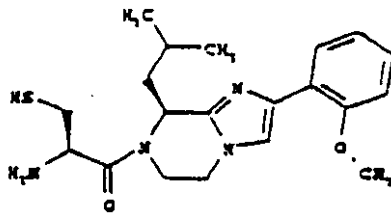
化合物 9



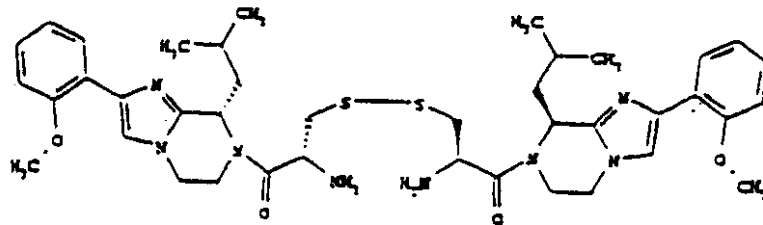
化合物 10



化合物 11



化合物 12

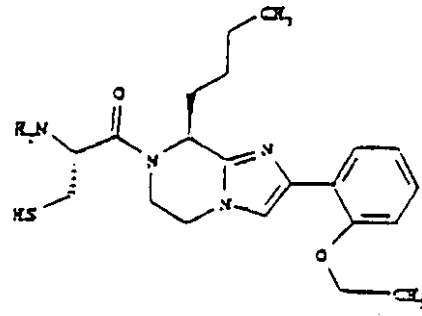


10

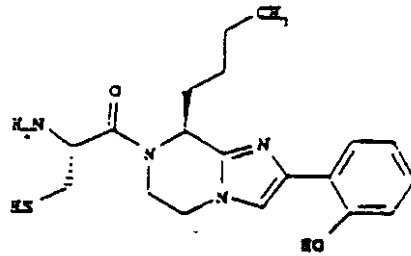
20

30

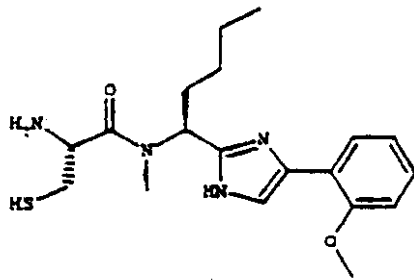
化合物 1 3



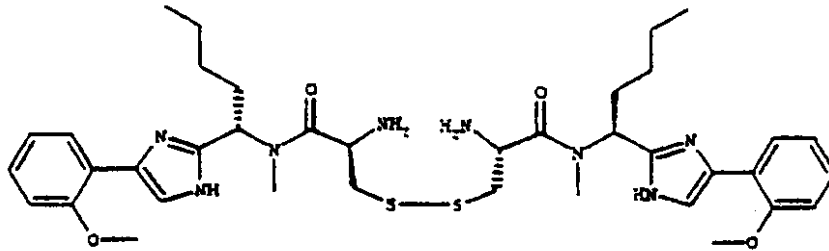
化合物 1 4



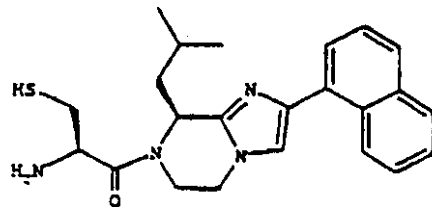
化合物 1 5



化合物 1 6



化合物 1 7

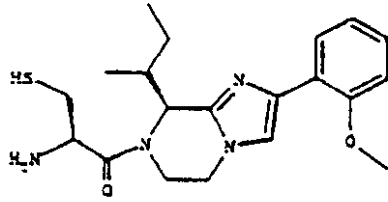


10

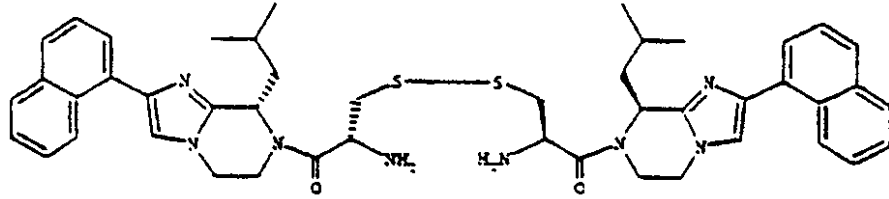
20

30

化合物 18

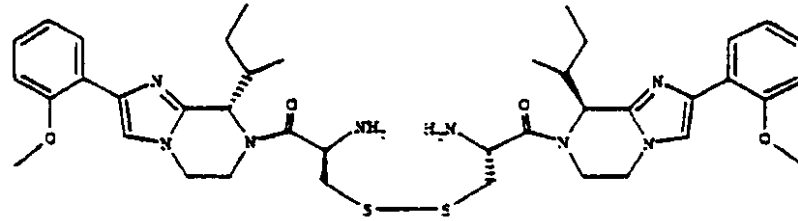


化合物 19



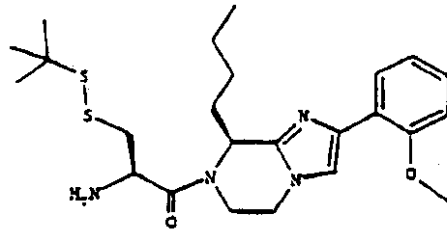
10

化合物 20

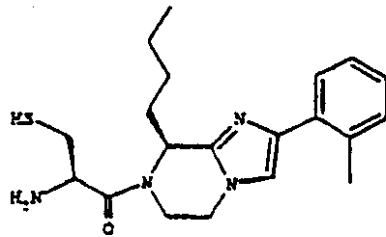


20

化合物 21

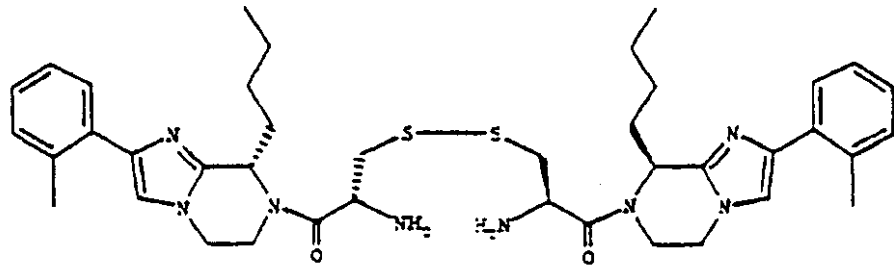


化合物 22

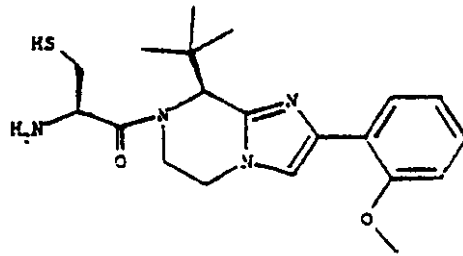


30

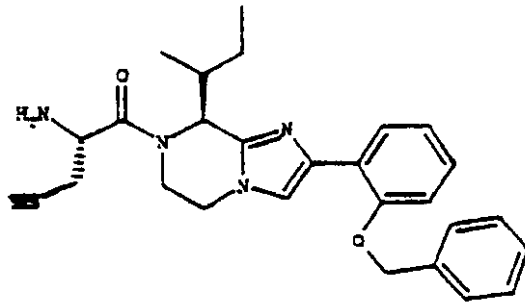
化合物 2 3



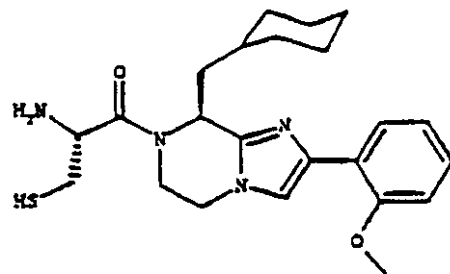
化合物 2 4



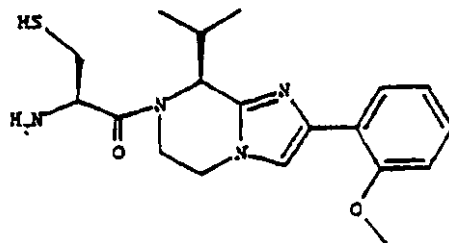
化合物 2 5



化合物 2 6



化合物 2 7



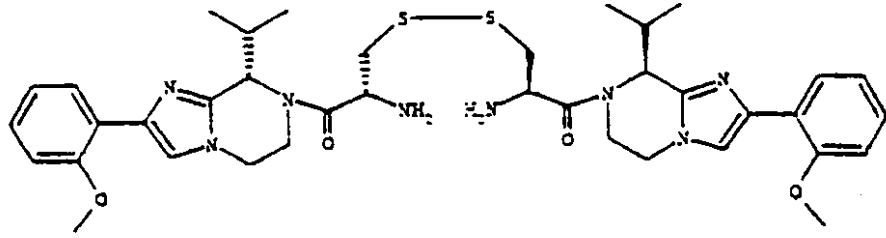
10

20

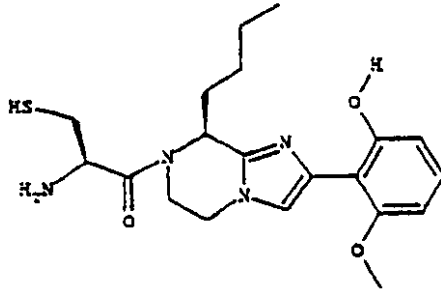
30

40

化合物 28

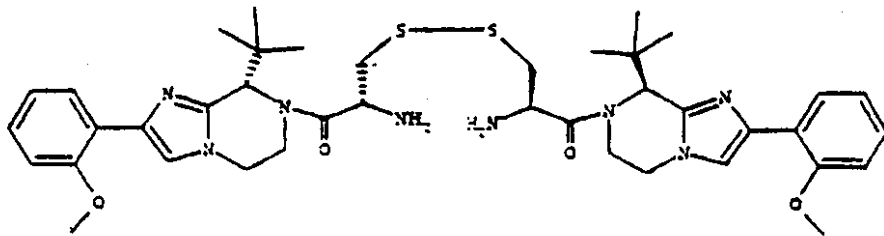


化合物 29



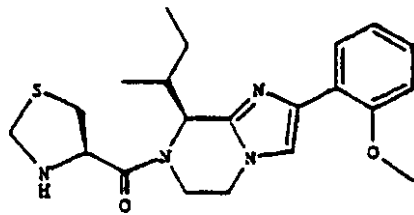
10

化合物 30



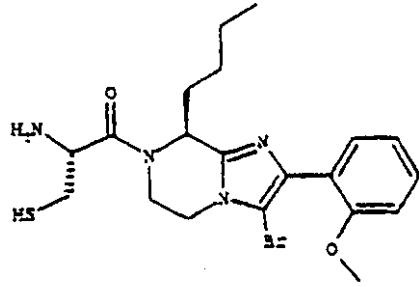
20

化合物 31

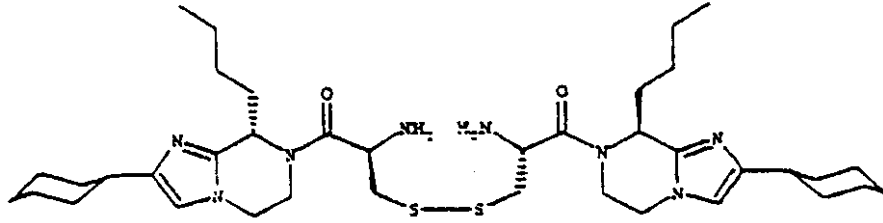


30

化合物 3 2

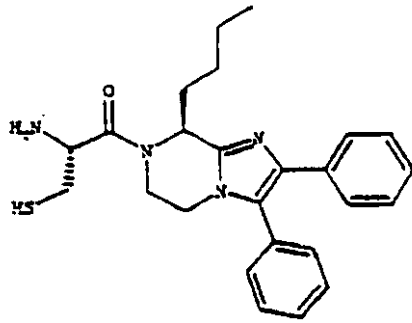


化合物 3 3



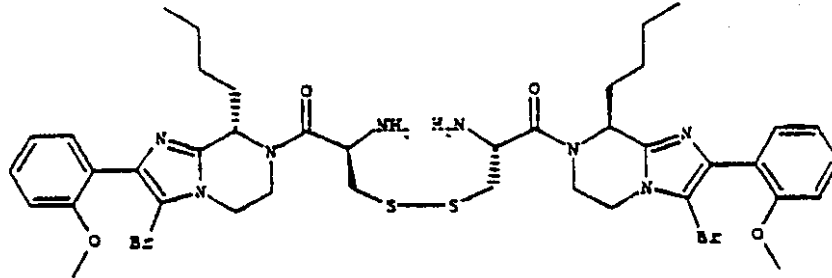
10

化合物 3 4



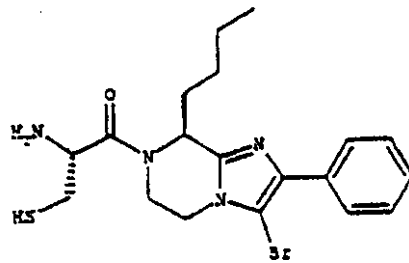
20

化合物 3 5

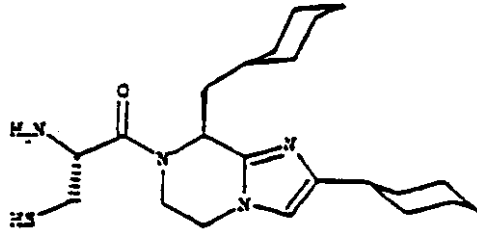


30

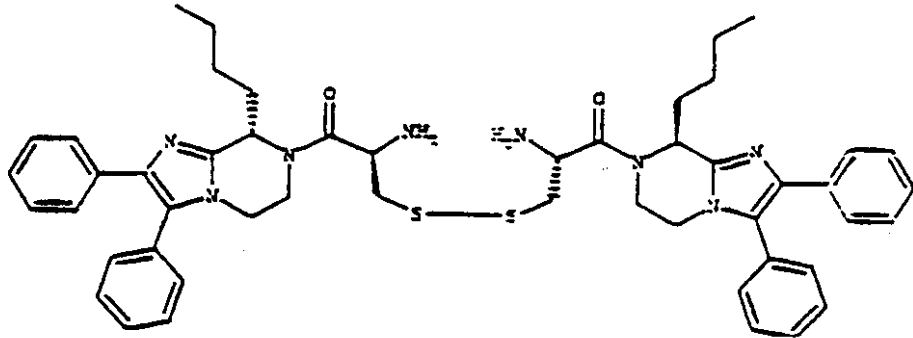
化合物 3 6



化合物 37

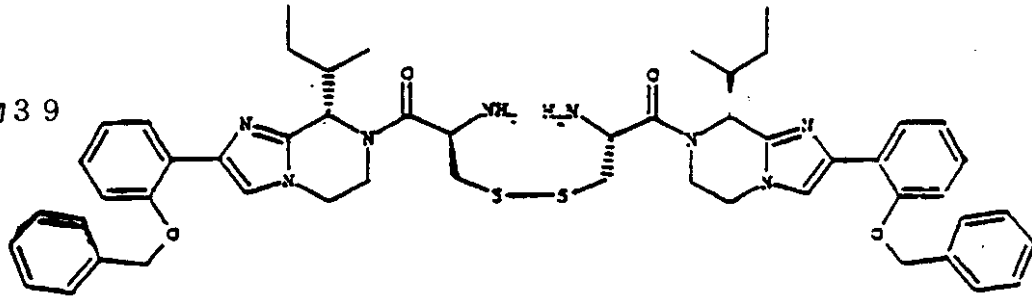


化合物 38



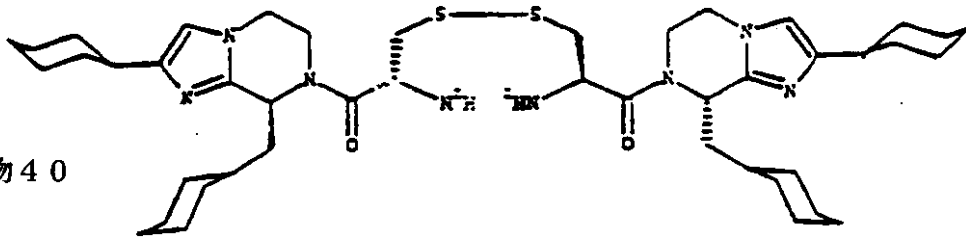
10

化合物 39



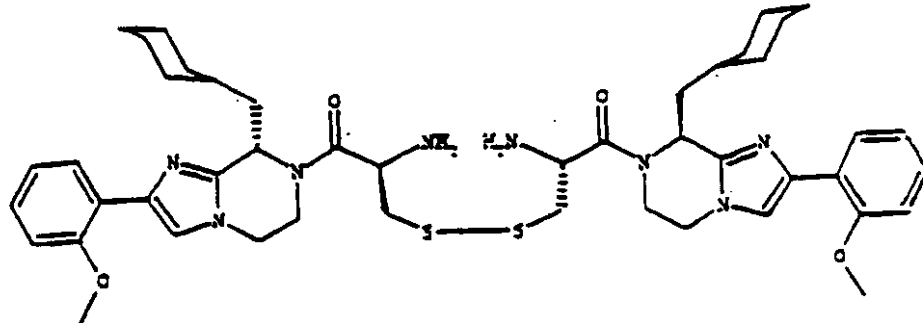
20

化合物 40



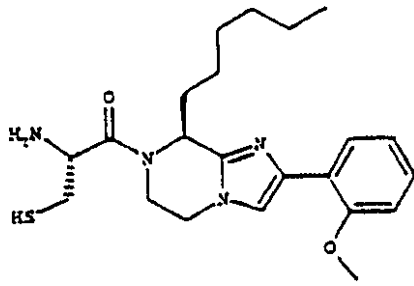
30

化合物 41

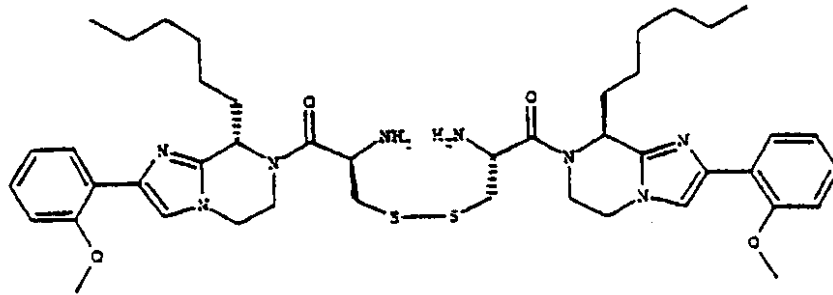


40

化合物 4 2

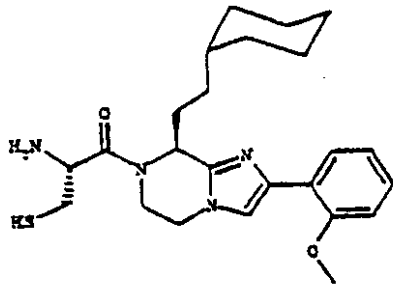


化合物 4 3



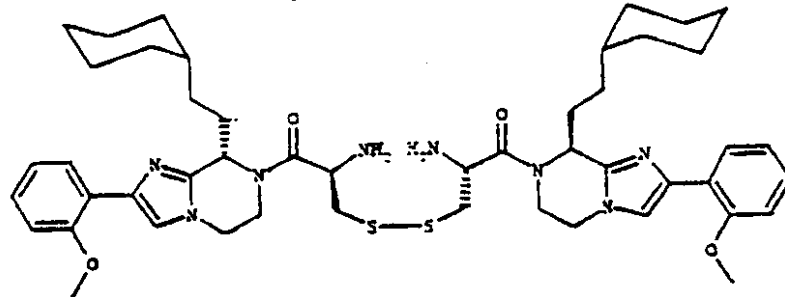
10

化合物 4 4



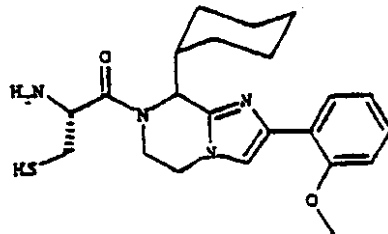
20

化合物 4 5

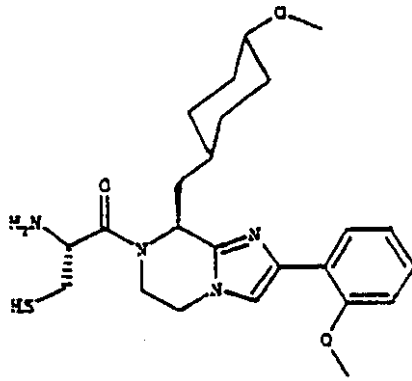


30

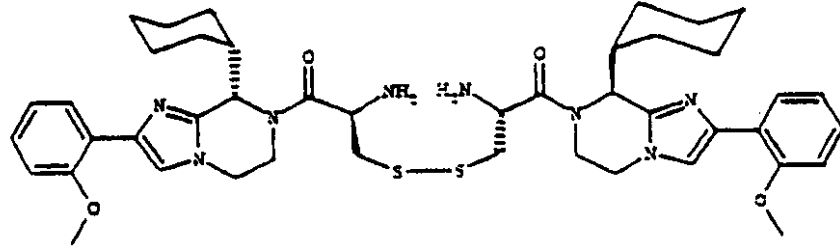
化合物 4 6



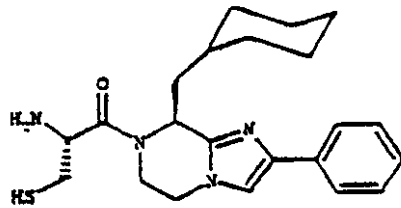
化合物 4 7



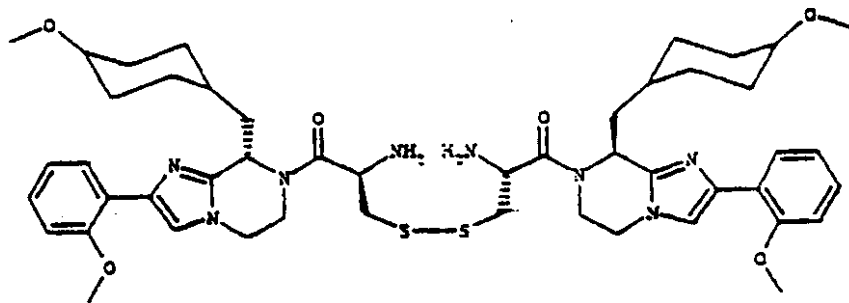
化合物 4 8



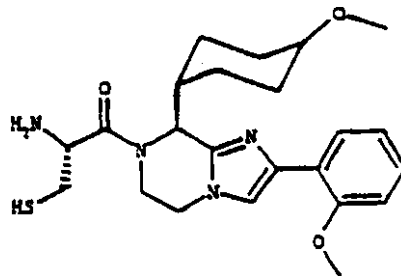
化合物 4 9



化合物 5 0



化合物 5 1



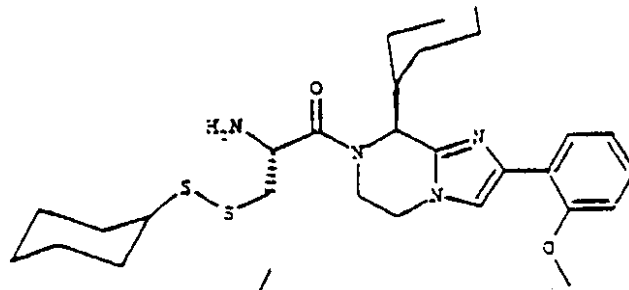
10

20

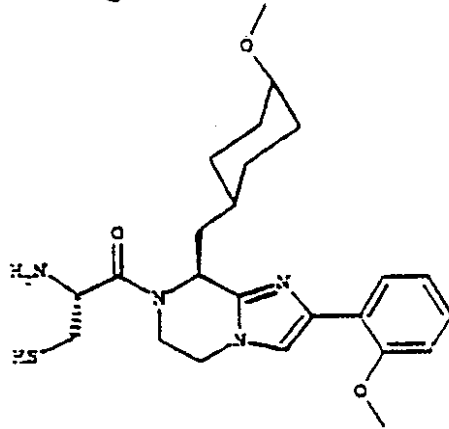
30

40

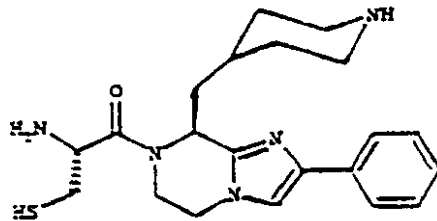
化合物 5 2



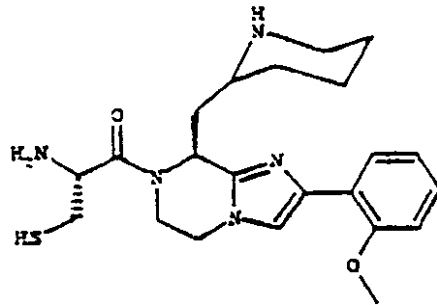
化合物 5 3



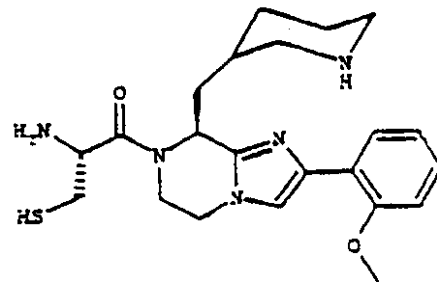
化合物 5 4



化合物 5 5



化合物 5 6



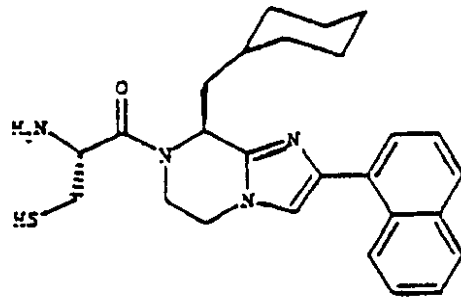
10

20

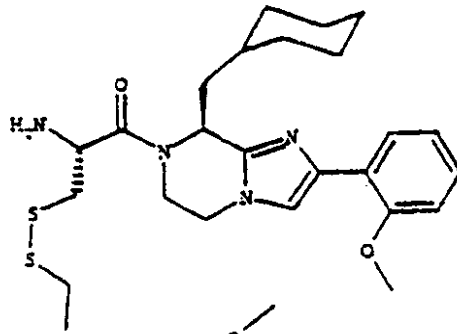
30

40

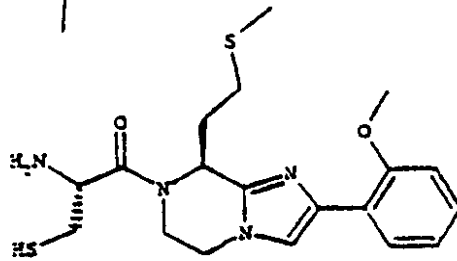
化合物 5 7



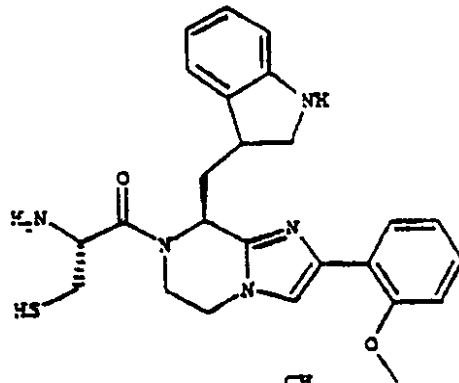
化合物 5 8



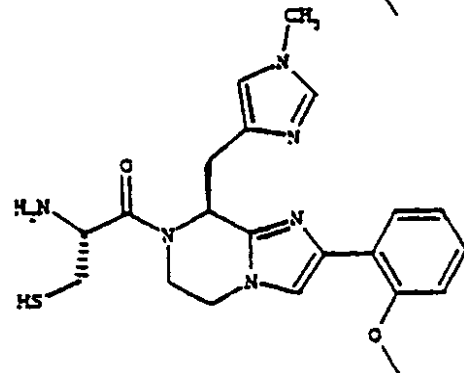
化合物 5 9



化合物 6 0



化合物 6 1

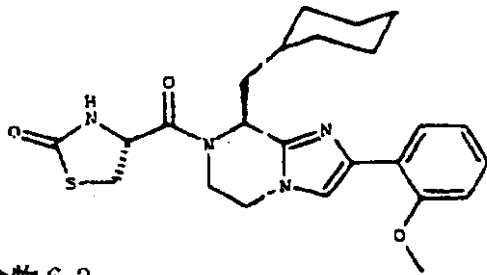


10

20

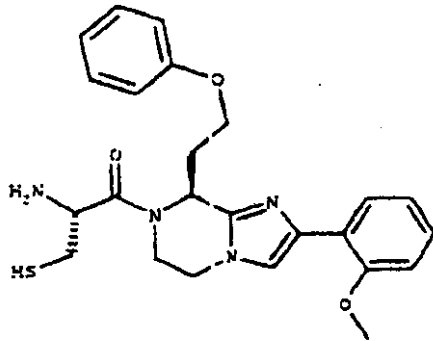
30

40



化合物 6 2

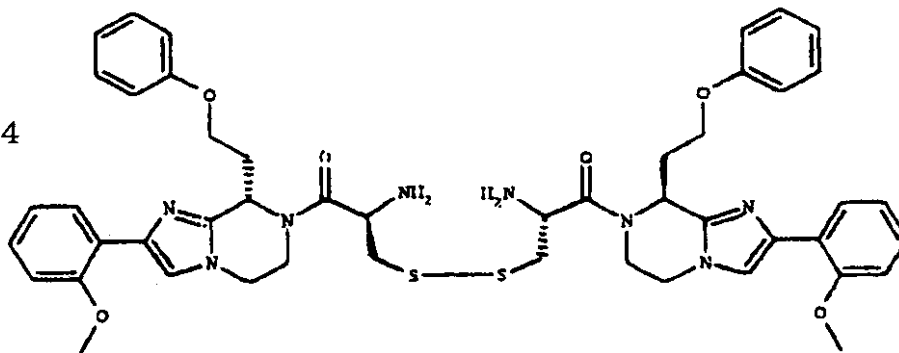
10



化合物 6 3

20

化合物 6 4



30

本発明の化合物は不斉中心を有してもよく、およびラセミ化合物、ラセミ混合物、および本発明に含まれる光学異性体を含む全ての可能な異性体の個々のジアステレオマーであってもよい。簡便のため特定の構造は構造式で示さないが、全てのエナンチオメトリックな形態およびその混合物が含まれる。

40

ここにおいて、「低級アルキル (lower alkyl)」は1-6の炭素原子を有する分岐されたおよび直鎖の飽和脂肪族の炭化水素基を含むものとする。低級アルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチルなどを含む。「低級アルケニル (Lower alkenyl)」基には、2-6の炭素原子を有し、および1または数個の二重結合を有する基を含む。アルケニル基には、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、イソプレニルなどを含む。「アルキニル基 (Alkynyl group)」には、2-6の炭素原子を有し、および1または数個の三重結合を有するそれらの基を含む。アルキニル基には、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、s-ブチニルなどを含む。全てのアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、非環化合物である。

50

ここにおいて、「シクロアルキル (cycloalkyl)」は、3-10の炭素原子を有する非芳香族の環式炭化水素基を含むものとする。シクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロベンジルなどを含むものとする。「シクロアルケニル (Cycloalkenyl)」は、3-10の炭素原子を有し、および1または数個の二重結合を有する非芳香族の炭化水素環基を含むものとする。シクロアルケニル基には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニルおよびシクロヘキシルなどを含む。

ここにおいて、「アリール (aryl)」は、各環が最高7つの部分からなる安定した単環、二環または三環の炭素環も含むものとし、ここにおいて少なくとも一つの環は芳香環である。アリール基には、フェニル、ナフチル、アントラセニル、ピフェニル、テトラヒドロナフチル、インダニル、フェナントレニルなどを含む。

ここにおいてヘテロサイクリルの語は、安定な5~7の部分からなる単環、安定な8~11の部分からなる二環、または安定な11~15の部分からなる三環の複素環式の環を表し、飽和または不飽和のいずれかであり、および、炭素原子およびN、OおよびSからなる群から選ばれる1~4の異種原子からなり、および前記いずれかの複素環がベンゼン環と融合された二環式の基も含む。この複素環式の環は、安定した構造を構成しうるいずれかのヘテロ原子または炭素原子に付加されてもよい。この種の複素環式の元素には、これらに制限されるものではないが、アゼピニル (azepinyl)、ベンジミダゾリル (benzimidazolyl)、ベンゾイソキサゾリル (benzisoaxazolyl)、ベンゾフラザニル (benzofurazanyl)、ベンゾピラニル (benzopyranyl)、ベンゾチオピラニル (benzothiopyranyl)、ベンゾフリル (benzofuryl)、ベンゾチアゾリル (benzothiazolyl)、ベンゾチエニル (benzothienyl)、ベンゾオキサゾリル (benzoxazolyl)、クロマニル (chromanyl)、シンノリニル (cinnolinyl)、ジヒドロベンゾフリル (dihydrobenzofuryl)、ジヒドロベンゾチエニル (dihydrobenzothienyl)、ジヒドロベンゾチオピラニル (dihydrobenzothiopyranyl)、ジヒドロベンゾチオピラニル・スルホン (dihydrobenzothio-pyranyl sulfone)、フリル (furyl)、イミダゾリジニル (imidazolidinyl)、イミダゾリニル (imidazolyl)、インドリニル (indolinyl)、インドリル (indolyl)、イソクロマニル (isochromanyl)、イソインドリニル (isoindolinyl)、イソキノリニル (isoquinolinyl)、イソチアゾリジニル (isothiazolidinyl)、イソチアゾリル (isothiazolyl)、イソチアゾリジニル (isothiazolidinyl)、モルホリニル (morpholinyl)、ナフチリジニル (naphthyridinyl)、オキサジアゾリル (oxadiazolyl)、2-オキソアゼピニル (2-oxoazepinyl)、2-オキソピペラジニル (2-oxopiperazinyl)、2-オキソピペリジニル (2-oxopiperidinyl)、2-オキソピロリジニル (2-oxopyrrolidinyl)、ピペリジル (piperidyl)、ピペラジニル (piperazinyl)、ピリジル (pyridyl)、ピリジルN-オキサイド (pyridyl N-oxide)、キノキサリニル (quinoxalinyl)、テトラヒドロフリル (tetrahydrofuryl)、テトラヒドロイソキノリニル (tetrahydroisoquinolinyl)、テトラヒドロキノリニル (tetrahydro-quinolinyl)、チアモルホリニル (thiamorpholinyl)、チアモルホリニル・スルホキシド (thiamorpholinyl sulfoxide)、チアゾリル (thiazolyl)、チアゾリニル (thiazolinyl)、チエノフリル (thienofuryl)、チエノチエニル (thienothienyl)、チエニル (thienyl) などが含まれる。

八口の語は、フルオロ、クロル、プロモおよびヨードを含む。

「置換される」の語は、1~4の例示された置換基 (例えば、八口、水酸基、低級アルキルその他) で置換された化学基 (例えば低級アルキル、ヘテロ環、アリール、シクロアルキルその他) を含む。置換基は、化学基内のいずれの原子を付加してもよい。

本発明の化合物は、製剤学的に許容される塩として提供されるてもよい。許容される塩には、これらに制限されるものではないが、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、水素酸塩および硝酸塩などの無機酸の付加塩や、例えば酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、スクシナート、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パルメート、オキサレート、ステアリン酸塩などの有機酸の塩を含む。また、本発明の範囲内において、可能であれば、例えば水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム等の塩基から形成される塩も使用できる。製剤学的に許容される塩の更なる例として

10

20

30

40

50

、「製剤学的塩 (Pharmaceutical Salts, " J. Pharm. Sci. 66:1 (1977))」を参照のこと。

他の概念において、本発明は例えばヒトのような哺乳類のある患者に、式 (I) または式 (I I) の化合物の治療に効果的な量を投与することによって、ファルネシル転移酵素を抑制する方法を特徴とする。特に、本発明はまた、患者に化合物またはその塩の治療に有効な量を投与することによって、患者における再狭窄または組織増殖性疾患 (すなわち腫瘍) を治療する方法を含む。組織増殖性疾患には、例えば線維症、前立腺肥大症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄等の良性 (非悪性) の細胞増殖、および癌 (例えばファルネシル転移酵素を発現している腫瘍) などの悪性腫瘍細胞増殖に関連するもの双方が含まれる。治療可能な腫瘍には、胸部、結腸、膵臓、前立腺、肺、卵巣性、上皮性および造血性癌がある (Sepp-Lorenzino, I, et al., Cancer Research 55:5302 (1995))。

本発明の化合物の治療に有効な量、製剤学的に許容される担体物質 (例えば炭酸マグネシウム、乳糖または治療化合物とミセルを形成しうるリン脂質) は、化合物を必要とする被検者に投与 (例えば、経口的に、静脈内に、経皮的にまたは皮下に) するための治療組成物 (例えばピル、タブレット、カプセルまたは液体) を形成する。ピル、タブレットまたはカプセルは、化合物を被検者の小腸で消化されずに通過するに十分な時間被検者の胃の胃酸や小腸酵素から組成物を保護することができる物質で被覆してもよい。

上述の疾患または障害を治療するための本発明の化合物の服用量は、投与の方法、年齢、体重、および処理される被検者の状態によって変化し、最終的に医師または獣医師によって決定される。医師または獣医師によって定められる化合物のこの量を、「治療に有効な量」とする。

また、本発明の範囲内のものとして期待されるのは、式 (I) または式 (I I) の化合物を調製する方法、およびこれらの合成において使用される新規中間体である。

本発明の他の特徴および効果は、発明の詳細な説明からおおよそ請求の範囲から明らかである。

本発明の説明

当業者は、本記述に基づいて本発明の最も広い範囲を利用することができると考えられる。以下の特定の実施例は単に例示であり、類似のいずれの方法における開示のものを制限するものではない。

その一方、定義がなければ、ここで使用される全ての技術および科学的用語は、当業者により一般に解されると同じ意味を有する。更に、全ての刊行物、特許出願、特許およびここで引用される他の引用物は、引用したものとする。

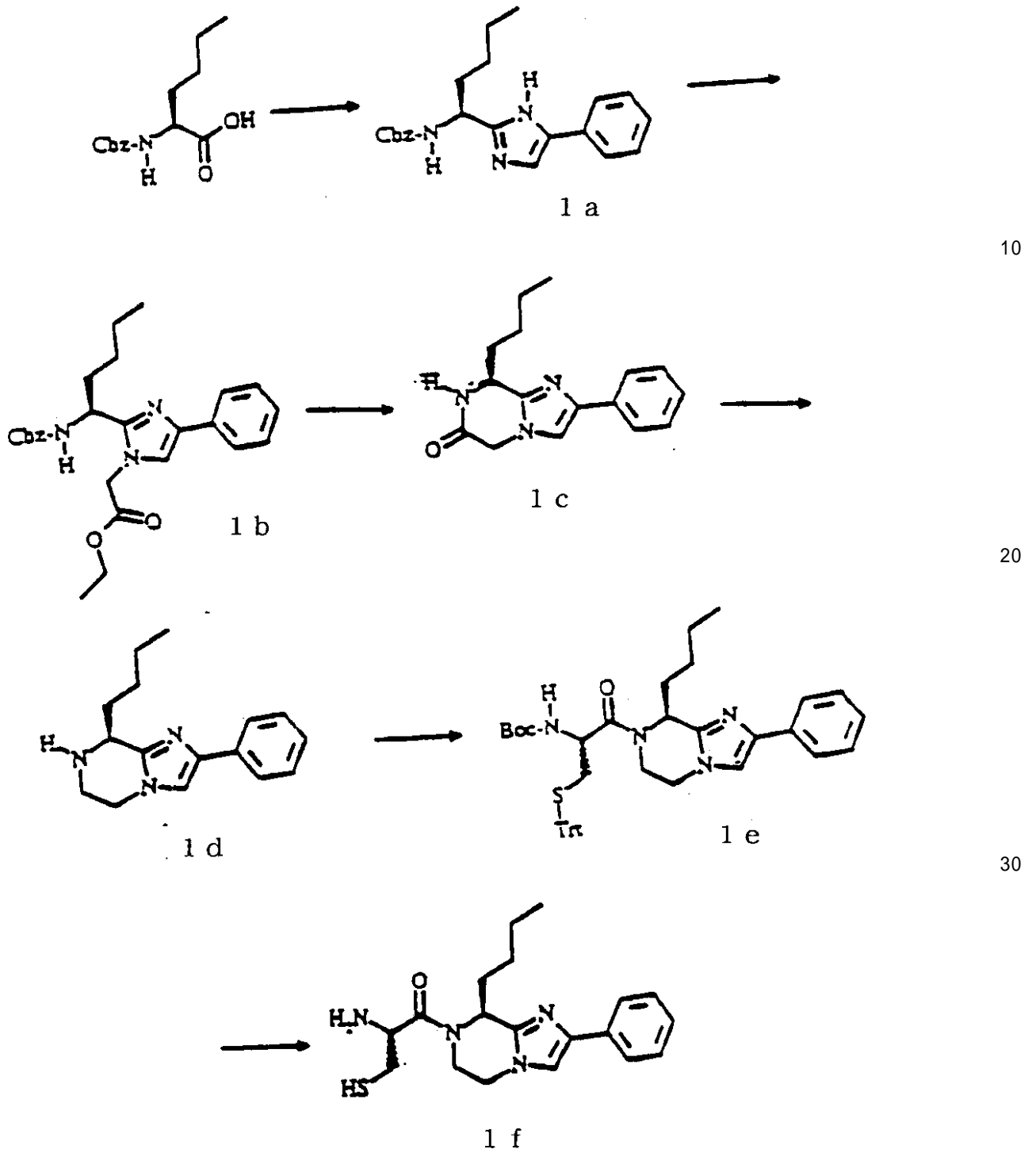
合成

以下に、化合物1~31の合成について説明する。本発明の他の化合物は、当業者による類似の方法で調製することができる。ここにおいて、Cbzの語は、カルボベンジロキシ (carbobenzyloxy) を意味し、DMFは、ジメチルホルムアミドを意味し、EtOAcは、酢酸エチルを意味し、NH₄OAcは、アンモニウムアセテートを意味し、LAHは、水素化アルミニウムリチウムを意味し、THFは、テトラヒドロフランを意味し、BOCは、t-ブトキシカルボニルを意味し、Trtは、トリチルを意味し、Tfaは、トリフルオロ酢酸を意味し、Et₂Oは、エチルエーテルを意味し、NMRは、核磁気共鳴を意味し、マス・スペックは、質量分析を意味し、DMSO-d₆は、メチル・スルホキシドを意味し、DCCは、ジシクロヘキシル・カルボジイミドを意味し、NMMは、4-メチルモルホリンを意味し、iPr₃SiHは、トリイソプロピルシランを意味し、HPLCは、高速液体クロマトグラフィを意味し、DICは、ジイソプロピルカルボジイミドを意味し、MeOHは、メタノールを意味し、KOtBuは、t-ブトキサイドカリウムを意味し、HOSUは、N-ヒドロキシスクシンイミドを意味し、および、iBuOCOCIはイソブチル・クロロホルメートを意味する。

実施例1: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-8-ブチル-2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物1)

化合物1は、以下に示すように合成スキーム1に従って合成された。

スキーム1



a. 2- [1- (S) - ((フェニルメトキシ) カルボニル) アミノ) -ペンチル] -4-フェニル-イミダゾール (2- [1- (S) - ((Phenylmethoxy) carbonyl) amino) -pentyl] -4-phenyl-imidazole) 40

Cbz- (L) -ノルロイシン (10.0g、37.7mM) およびCs₂CO₃ (6.14g、18.9mM) を、1 : 1/DMF : H₂O (75ml) 中で合わせ、および混合物を均一な混合物が得られるまでかき混ぜた。溶媒を真空にして取り除いた。残渣をDMF (50ml) に溶かし、残りのH₂Oを取り除くために再び溶媒を真空にして取り除いた。残渣をDMF (50ml) に溶かし、2 - プロモアセトフェノン (7.5g、37.7mM) DMF (25ml) 溶液をこれに加えた。溶液を15分間室温で攪拌し、真空で濃縮した。結果物たるケトエステルを、EtOAc (75ml) に溶かし、CsBrをろ過して取り除き、溶液を真空で濃縮した。NH₄OAc (50.0g、0.65モル) およびキシレン (150ml) をこの溶液に加え、溶液を1.5時間還流にて加熱した。溶液を冷却し、溶媒を真空で取り除い 50

た。残渣をEtOAc (75ml) に溶解し、および2回飽和NaHCO₃溶液 (50ml) で洗浄した。EtOAc層をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、次いでヘキサンを懸濁物に加えた。結果物たる結晶質生産物をろ過して取り除き、生産物を乾燥し、10.04g (73%) の生産物を得た。m.r. = 136 - 138C、マス・スペック (MH⁺364.3)、NMR (300MHz、CD₃CO₂D) 7.7 (3H、m)、7.4 (3H、m)、7.3 (5H、m)、5.1 (3H、m)、2.1 (2H、m (溶媒により不明瞭))、1.4 (4H、M)、0.9 (3H、t)。

b. エチル、2-[1-(S)-((フェニルメトキシ)カルボニル)アミノ]-ペンチル]-4-フェニル-1-イミダゾールアセテート (Ethyl, 2-[1-(S)-((Phenylmethoxy) carbonyl) amino]-pentyl]-4-phenyl-1-imidazoleacetate

プロモ酢酸エチル (2.64ml、24mM)、K₂CO₃ (1.93g、14.0mM) および中間体1a (4.36g、12.0mM) を、DMF (25ml) 中で混合し、この混合物を60℃で4時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残渣をEtOAc (50ml) 中に溶解した。この溶液を、飽和NaHCO₃溶液 (25ml) および飽和NaCl溶液 (25ml) で洗浄した。溶液をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を真空で取り除いた。残渣を更に、80:20/ヘキサン:EtOAcを溶離液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィで精製した。純粋な生産物分画を結合し、真空で濃縮し、結晶化した油状物3.09g (57%) を得た。m.r.=85-87℃、マス・スペック450.2 (MH⁺)、472.2 (MNa⁺)。NMR (300MHz、CD₃CO₂D) 7.7 (2H、d)、7.5 (1H、s)、7.2-7.45 (8H、m)、5.25 (2H、dd)、5.1 (2H、dd)、5.1 (1H、m)、2.15 (2H、m)、1.4 (7H、m)、0.9 (3H、t)。

c. (S)-8-ブチル-6-オキソ-2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン ((S)-8-Butyl-6-oxo-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2a]-pyrazine)

中間体1c (2.89g、6.44mM) を、10%プラチナ含有炭素290mgを含有する50ml酢酸に溶かした。混合物を、8時間室温で水素化した。この触媒をセライトによる濾過で取り除いた。ラクタミゼーションは、70℃、3時間の加熱なされた。生産物を減圧下に濃縮し、残渣をEtOAcおよび飽和NaHCO₃溶液間に分配した。EtOAc層を、MgSO₄で乾燥し、濾過した。生産物を、EtOAc/ヘキサンから結晶化し、生産物1.37g (79%) を得た。m.r.=208-211℃、マス・スペック270.2 (MH⁺)、292.2 (MNa⁺)。NMR (300MHz、CD₃CO₂D) 7.75 (2H、d)、7.5 (1H、s)、7.3-7.45 (3H、m)、5.25 (1H、m)、4.95 (2H、s)、2.1 (2H、m (溶媒ピークによって不明瞭))、1.4 (4H、m)、0.9 (3H、t)。

d. (S)-8-ブチル-2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン ((S)-8-Butyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2a]-pyrazine)

20ml THF中の中間体1c (1.25g、4.65mM) 溶液を、撹拌した1MのLAHのTHF (16ml) 溶液にドロップワイズで加えた。混合物を、1時間還流して加熱し、一晚室温で撹拌した。3gのセライトと飽和K₂CO₃溶液2mlの混合液へゆっくりと添加し、この混合物を抑制した。この混合物を1時間撹拌し、濾別された固形物を25ml EtOAcで3回抽出した。溶媒を減圧下に取り除き、酢酸エチル:酢酸:ピリジン:水/900:54:16:30を溶離液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィで精製した。生産物分画をオイル状に濃縮し、酢酸エチル中に入れた。この溶液を、25mlの飽和NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。生産物を、真空ポンプで乾燥し、190mg (16%) の生産物を得た。マス・スペック256.2 (MH⁺) (278.2 (MNa⁺))。

e. 7-[2-((1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル)アミノ]-1-オキソ-3-((トリフェニルメチル)チオ)プロピル]-8-ブチル-2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (7-[2-((1,1-dimethylethoxy) carbonyl) amino]-1-oxo-3-((triphenylmethyl) thio) propyl]-8-Butyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2a]-pyrazine)

ジシクロヘキシルカルボジイミド (155mg、0.75mM) およびBoc-Cys (Trt)-OH (アドバンストケミテック) を、8ml THFに溶解し、5分間撹拌した。結果物たるジシクロヘキシルウレアをろ過して取り除き、中間体1dに濾液を加えた。この混合物を、6時間、室温で撹拌し、ガムに濃縮し、7:3/ヘキサン:EtOAcを溶離液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィで精製した。生産物分画を結合し、濃縮し、500mg (95%) のガラス状生産物を得

10

20

30

40

50

た。マス・スペック701.5 (MH+) 723.5 (MNa+)。NMR (300MHz、CD₃CO₂D)、7.7 (2H、d)、7.5 (1H、s)、7.2-7.45 (18H、m)、6.05 (1H、d)、4.6 (1H、t) 4.2 (2H、t)、3.95 (1H、t)、3.8 (1H、m)、2.6 (2H、m)、2.0 (2H、m (溶媒によって不明瞭))、1.4 (9H、s)、1.2-1.4 (4H、m)、0.9 (3H、t)。

f. 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-8-ブチル-2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物 1)

中間体1e (322mg、0.46mM) を窒素下で15分間、試薬B (Tfa:フェノール:(iPr₃SiH):H₂O/8.8:0.5:0.2:0.5) 10mlで攪拌した。溶媒を減圧下に取り除き、残渣を25ml H₂Oに加え、および2回25ml Et₂Oで洗浄した。水層を、逆相カラムクロマトグラフィで精製し、白い凍結乾燥粉末である化合物1の9mg (5%)を得た。マス・スペック:359.1 (MH+)

10

実施例 2: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-8-ブチル-2-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物 2)

化合物 2 は、ステップ a において、2-ブromo-4'-フルオロ-アセトフェノンが、2-ブromoアセトフェノンに代えて使用されることを除いて実施例 1 の類似の方法で調製された。マス・スペック377.2MH+。NMR (300MHz、CD₃CO₂D)、(観察された型のおよそ2対1の混合物)7.8-8.0 (2H、m)、7.6-7.8 (1H、s)、7.1-7.3 (12H、m)、5.8-6.3 (1H、m)、3.5-5.3 (5H、t)、3.0-3.4 (2H、m)、2.1-2.6 (2H、m)、1.3-1.7 (4H、m)、0.8-1.0 (3H、m)。

実施例 3: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-8-ブチル-2-(2-メトキシ-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物 3)

20

化合物 3 は、ステップ a において、2-ブromo-2'-メトキシ-アセトフェノンが、2-ブromoアセトフェノンに代えて使用されることを除いて実施例 1 の類似の方法で調製された。マス・スペック389.3MH+、NMR (300MHz、DMSO-d₆)、8.2-8.8 (3H、s)、7.7-8.0 (2H、m)、7.2-7.4 (1H、m)、6.8-7.2 (2H、m)、5.4-5.8 (1H、t)、4.5-4.8 (1H、t)、3.7-4.5 (4H、m)、3.9 (3H、s)、2.7-3.1 (2H、m)、1.8-2.1 (2H、m) 1.3-1.6 (4H、m)、0.8-1.0 (3H、t)。

実施例 4: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-8-ブチル-2-(3-メトキシ-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物 4)

化合物 4 は、ステップ a において、2-ブromo-3'-メトキシ-アセトフェノンが、2-ブromoアセトフェノンに代えて使用されることを除いて実施例 1 の類似の方法で調製された。マス・スペック389.3MH+。NMR (300MHz、DMSO-d₆)、(観察された型のおよそ4対1の混合物)8.2-8.7 (3H、s)、7.7-8.0 (1H、s)、7.2-7.5 (3H、m)、6.8-7.0 (2H、d)、5.4-5.8 (1H、t)、4.5-4.8 (1H、t)、3.7-4.5 (4H、m)、3.8 (3H、s)、2.7-3.1 (2H、m)、1.8-2.1 (2H、m) 1.2-1.6 (4H、m)、0.8-1.0 (3H、t)。

30

実施例 5: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-8-ブチル-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物 5)

化合物 5 は、ステップ a において、2-ブromo-4'-メトキシ-アセトフェノンが、2-ブromoアセトフェノンに代えて使用されることを除いて実施例 1 の類似の方法で調製された。マス・スペック389.2MH+。NMR (300MHz、DMSO-d₆)、(観察された型のおよそ6対1の混合物)8.2-8.8 (3H、s)、7.7-8.0 (1H、s)、7.5-7.8 (2H、d)、6.9-7.2 (2H、d)、5.4-5.8 (1H、t)、4.5-4.8 (1H、t)、3.7-4.5 (4H、m)、3.8 (3H、s)、2.7-3.2 (2H、m)、1.8-2.1 (2H、m) 1.2-1.6 (4H、m)、0.8-1.0 (3H、t)。

40

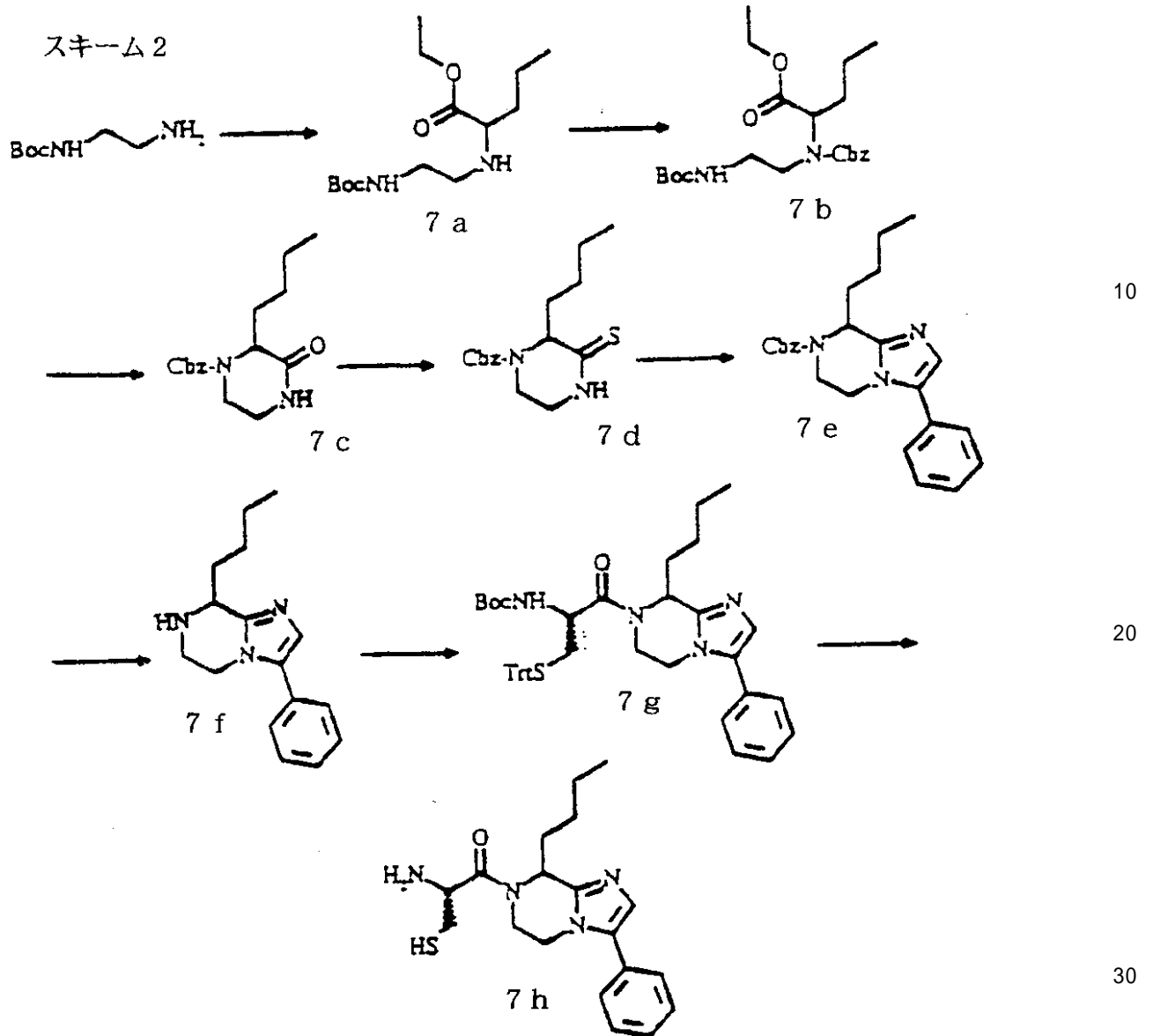
実施例 6: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-8-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物 6)

化合物 6 は、ステップ a において、2-ブromo-4'-メトキシ-アセトフェノンが、2-ブromoアセトフェノンに代えて使用されることを除いて実施例 1 の類似の方法で調製された。マス・スペック347.1MH+。

実施例 7: 7-(2-アミノ-3-チオ-プロピル)-8-ブチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物 7)

50

化合物 7 は、以下に示すように合成スキーム 2 に従って合成された。



a. エチル、2-((2-((1,1-ジメチルエトキシ-)カルボニル-)アミノ-)エチル-)アミノ-)ヘキサノエート (Ethyl, 2-((2-((1,1-dimethylethoxy-)carbonyl-)amino-)ethyl-)amino-)hexanoate)

Boc-NHCH₂CH₂NH₂は、エーピークラッチョ (A.P. Krapcho) およびシーエスクエル (C.S. Kuehl) が、Syn. Comm. 20 (16):2559-2564 (1990) に記載したように調製した。Boc-NHCH₂CH₂NH₂ (5.00g, 31.25mM)、エチル 2-プロモヘキサノエート (5.71ml, 31.25mM)、および K₂CO₃ (4.31g, 31.25mM) を 75ml DMF 中で混合し、40 °C で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に取り除き、残渣を Et₂O および H₂O 間に分配した。エーテル層を MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に取り除き、7.48g (79%) の油状物を得た。マス・スペクトク 303.0MH⁺、NMR (CDCl₃)、4.9-5.1 (1H, S br)、4.1-4.4 (2H, M)、3.0-3.6 (2H, M)、2.5-3.0 (2H, M)、1.9-2.2 (1H, S br)、1.3-1.8 (2H, M)、1.5 (9H, S)、1.2-1.5 (7H, M)、0.8-1.0 (3Ht)。

40

b. エチル、2-(N-(2-((1,1-ジメチルエトキシ-)カルボニル-)アミノ-)エチル)-N-[(フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ-)ヘキサノエート (Ethyl, 2-(N-(2-((1,1-dimethylethoxy-)carbonyl-)amino-)ethyl)-N-[(phenylmethoxy)carbonyl]-amino-hexanoate)

中間体 7a (7.40g, 24.5mM) を 40ml THF に溶解し、10ml の H₂O を添加した。混合液を 5 °C に冷却し、この混合液に Cbz-Cl を 4 部添加した。混合物の pH を、8-9 との間に 2.5N NaOH の付

50

加によって維持した。反応を完了するとき、溶媒を減圧下に取り除き、残渣をEtOAcに加えおよび5%クエン酸溶液で洗浄した。溶媒を、減圧下に取り除いた。残渣をヘキサンに溶解し、結晶性不純物を取り除くために濾過し、乾燥し、油状物の7.34g (69%)を得た。マス・スペック337.2 (M-Boc) H⁺、459.3M Na⁺. NMR (CDCl₃)、7.2-7.6 (5H, M)、5.1-5.4 (3H, M)、3.9-4.4 (3H, M)、3.5-3.8 (1H, M)、3.1-3.5 (3H, M)、1.6-2.2 (2H, M)、1.4-1.5 (9H, S)、1.1-1.5 (7H, M)、0.8-1.0 (3Ht)。

c. 3-ブチル-2-オキソ-4-((フェニルメトキシ)-カルボニル)-ピペラジン (3-Butyl-2-oxo-4-(phenylmethoxy)-carbonyl)-piperazine)

中間体7b (7.10g、16.3mM)を、9:1/Tfa:H₂Oの25mlに溶解し、15分間窒素下に撹拌した。溶媒を減圧下に取り除き、残渣をEtOAcに入れた。溶液を飽和NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に取り除いた。10ml酢酸および10mlピリジンを残渣に加え、1時間、窒素下に還流した。溶媒を減圧下に取り除き、残渣をEtOAc中に溶解し、5%クエン酸で2回洗浄した。溶液をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に取り除いた。生産物は、EtOAc/ヘキサン溶液にて結晶化させ、白い粉末2.40g (51%)を得た。m.r. = 107-108、マス・スペック291.2MH⁺、313.2M Na⁺. NMR (CDCl₃)、7.3-7.5 (5H, S)、7.0-7.2 (1H, S br)、5.1-5.3 (2H, Q)、4.5-4.8 (1H, S br)、4.1-4.4 (1H, S br)、3.4-3.6 (1H, T)、3.1-3.4 (2H, D)、1.7-2.1 (2H, M)、1.2-1.5 (4H, M)、0.8-1.0 (3H S br)。

10

d. 3-ブチル-4-((フェニルメトキシ)-カルボニル)-2-チオ-ピペラジン (3-Butyl-4-(phenylmethoxy)-carbonyl)-2-thio-piperazine)

20

中間体7c (2.85g、9.83mM)およびローソン (Lawsson) 試薬 (2.02g、5.00mM)を、20ml THFに溶解し、還流で1.5時間の窒素下に加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下に取り除いた。残渣を、50ml Et₂Oに溶解し、25mlの1N NaOHで3回洗浄した。溶液をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下に取り除いた。残渣を、65:35/ヘキサン:EtOAcを溶離液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィで精製した。生産物分画を濃縮し、結晶化した油状物2.19g (73%)を得た。m.r.=94-96、マス・スペック307.2MH⁺、329.2M Na⁺. NMR (CDCl₃)、8.5-8.8 (1H, S)、7.3-7.5 (5H, S br)、4.9-5.4 (3H, M)、4.0-4.5 (1H, M)、1.1-3.6 (3H, M)、3.4-3.6 (1H, T)、2.2-2.4 (2H, S br)、1.7-2.0 (2H, M)、1.2-1.6 (4H, S br)、0.7-1.0 (3H S br)。

e. 8-ブチル-3-フェニル-7-((フェニルメトキシ)-カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (8-Butyl-3-phenyl-7-(Phenylmethoxy)-carbonyl)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2a]-pyrazine)

30

中間体7d (1.07g、3.5mM)を、10ml THFに溶解した。ヨウ化メチル (2.18ml、35.0mM)を添加し、室温で8時間撹拌した。溶媒を減圧下に取り除いた。残渣を10ml THFに溶解し、4-メチルモルホリン (771μl、7.0mM)および2-アミノアセトフェノン塩酸塩 (686mg、4.00mM)を溶液に加えた。溶液を、一晚室温で撹拌し、次いで2時間還流した。酢酸15mlを添加し、溶媒15mlを留去した。溶液を1時間還流し、減圧下に濃縮した。残渣を、70:30/ヘキサン:EtOAcを溶離液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィで精製した。生産物分画を濃縮し、油状物0.97g (71%)を得た。マス・スペック390.3MH⁺、412.2M Na⁺. NMR (CD₃CO₂D)、(およそ1:1混合物)7.2-7.6 (11H, M)、5.6-5.8 (1H, M)、5.0-5.4 (2H, M)、4.4-4.8 (1H, M)、4.1-4.4 (1H, M)、3.9-4.1 (1H, M)、3.3-3.6 (1H, S br)、1.8-2.2 (溶媒によって不明瞭) (2H, M)、1.7-2.0 (2H, M)、1.1-1.6 (4H, S br)、0.7-0.9 (3H S br)。

40

f. 8-ブチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (8-butyl-3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2a]-pyrazine)

中間体7e (1.08g、2.78mM)を、4mlのTHFに溶解した。4N HClの10mlを加え、混合物を4時間、窒素下に環流し加熱した。溶媒を減圧下に取り除き、固体生産物を得、これをエーテルで洗浄し、740mgに乾燥した。マス・スペック256MH⁺。

g. 8-ブチル-7-(2-((1,1-ジメチルエトキシ)-カルボニル-)アミノ-1-オキソ-3-(トリフェニルメチル-チオ)-プロピル)-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1

50

,2a]-ピラジン (8-butyl-7- (2- ((1,1-dimethylethoxy-) carbonyl-) amino-1-oxo-3- (triphenylmethyl-thio) -propyl) -3-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2a]-piperazine)

Boc-Cys (Trt) -OH (2.32g、5.00mM; アドマンストケミテク) を、20ml の THF に溶解した。DCC (515mg、2.50mM) を、この溶液に添加した。溶液を 15 分間放置し、DCC をろ過して取り除いた。濾液を、中間体 7f (700mg、2.4mM) および NMM (655 μ l、4.80mM) 20ml THF 溶液に加えた。溶液を 2 時間室温で攪拌し、溶媒を減圧下に取り除いた。生産物を、70 : 30/ヘキサン : EtOAc を溶離液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィで精製した。生産物分画をあわせ、泡状に濃縮し、乾燥し、生産物 1.47g (87.5%) を得た。マス・スペック 701.4MH⁺、NMR (CD₃CO₂D)、7.1-7.7 (21H、M)、6.0-6.2 (1H、M)、6.5-6.7 (1H、T)、3.4-4.4 (4H、M)、2.4-2.8 (2H、M)、1.8-2.4 (2H、M) (部分的に、溶媒シグナルによって不明瞭)、1.4 (9H、S)、1.1-1.4 (4H、M)、0.7-1.0 (3H、M)。

h. 7-ブチル-6- (2- (ジメチルエトキシ)-カルボニル-) アミノ-3- (トリフェニルメチル-チオ)-プロピル-) -3-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]ピペラジン (7-butyl-6- (2- (dimethylethoxy) -carbonyl-) amino-3- (triphenylmethyl-thio) propyl) -3-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-imidazo-[1,2a]-piperazine)

中間体 7g (350mg、0.50mM) を THf (3ml) に溶解し、1M BH₃/THf (7ml、7.0mM) を添加した。反応液を、2hr、還流下で N₂ 下に加熱した。溶液を室温で冷却し、過剰の試薬を MeOH (8ml) および酢酸 (2ml) 溶液を注意深く添加することによって破壊した。粗生産物を減圧下に濃縮し、および 3 : 1/酢酸 : H₂) に 1 時間再溶解した。減圧下に溶媒を取り除いた後に、残渣を 1% HOAc/ETOAc を溶離液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィで精製した。生産物分画をあわせ、濃縮し、100mg (29%) に乾燥した。MH⁺ 687.5。

i. 7- (2-アミノ-3-チオ-プロピル) -8-ブチル-3-フェニル-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物 7)

中間体 7h (100mg、0.146mM) を、Tfa : H₂O : iPr₃SiH/93 : 5 : 2 (10ml) の混合物で 15 分間、窒素下に処理した。溶媒を減圧下に取り除き、結果物たる固体を H₂O の 4ml で 8 回粉末にし濾別した。濾液を、調製 HPLC で精製し、HPLC 分析により 1 : 1 の異性体混合物である凍結乾燥された化合物 745mg (74%) を得た。マス・スペック 345.2MH⁺、NMR (CD₃CO₂D)、7.4-7.7 (6H、M)、6.0-6.4 (1H、M)、3.8-5.3 (5H、M)、3.0-3.4 (2H、M)、2.0-2.4 (2H、M)、1.2-1.7 (4H、M)、0.9-1.0 (3H、M)。

実施例 8 : 2- (1- (N- (2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル) -N-メチル) -アミノ-ペンチル) (5-フェニルイミダゾール (化合物 8))

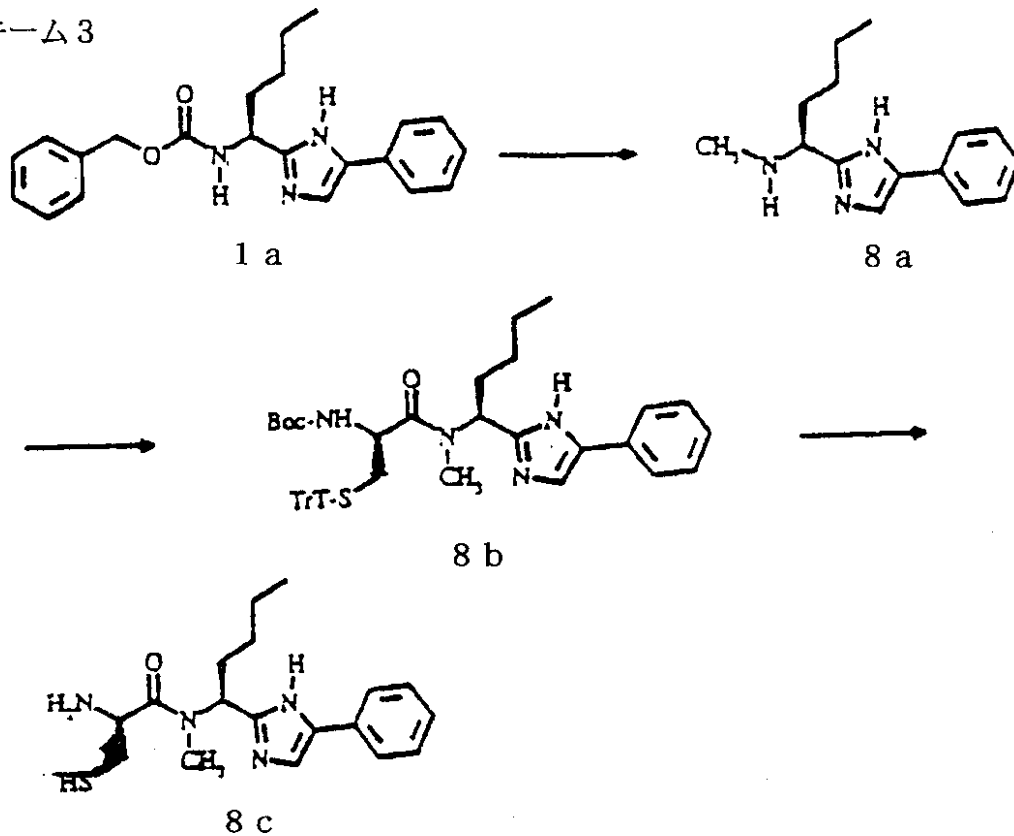
化合物 8 を以下に示す合成スキーム 3 に従って合成した。

10

20

30

スキーム 3



10

20

a. 5-(1-(メチルアミノ)-ペンチル)-2-フェニル-イミダゾール (5-(1-(Methylamino)-pentyl)-2-phenyl-imidazole)

中間体1a (1.50g、4.10mM) および L A H (50%中; アルファプロダクツ、ダンバース、M A) (1.25g、16.4mM) を窒素下にトルエン (10ml) および THF (5ml) 中に合わせ、この混合物を 55 で 4 時間加熱した。混合物を EtOAc (100ml) へ注ぎ、湿らせたセライトを混合物に加えた。固体をろ過し、濾液を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮した。粗生産物を、更なる精製なしで使用した。

30

b. 5-((N-(2-(((1,1-ジメチルエトキシ-) カルボニル-) -アミノ) -1-オキソ-3-(トリフェニルメチル-チオ)-プロピル) -N-メチル-アミノ) -ペンチル) -2-フェニルイミダゾール (5-((N-(2-(((1,1-dimethylethoxy-) carbonyl-) -amino) -1-oxo-3-(triphenylmethyl-thio) -propyl) -N-methyl-amino) -pentyl) -2-phenyl-imidazole) Boc-Cys (Trt) -OH (3.8g、8.2mM) および DIC (643 μl、4.1mM) を、CH₂Cl₂ (50ml) 中に合わせ、0.5 時間室温で攪拌した。中間体 8a (1.00g、4.1mM) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。固体を濾別し、100ml の CH₂Cl₂ で希釈した。溶液を飽和 NaHCO₃ (3 × 50ml) および飽和 NaCl (1 × 50ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を、最初 CH₂Cl₂、次いで 1% MeOH/CH₂Cl₂ を溶離液とするシリカゲル (120g) のフラッシュクロマトグラフィで精製した。生産物分画を合わせ、濃縮し、生産物 1.36g (46%) を得た。

40

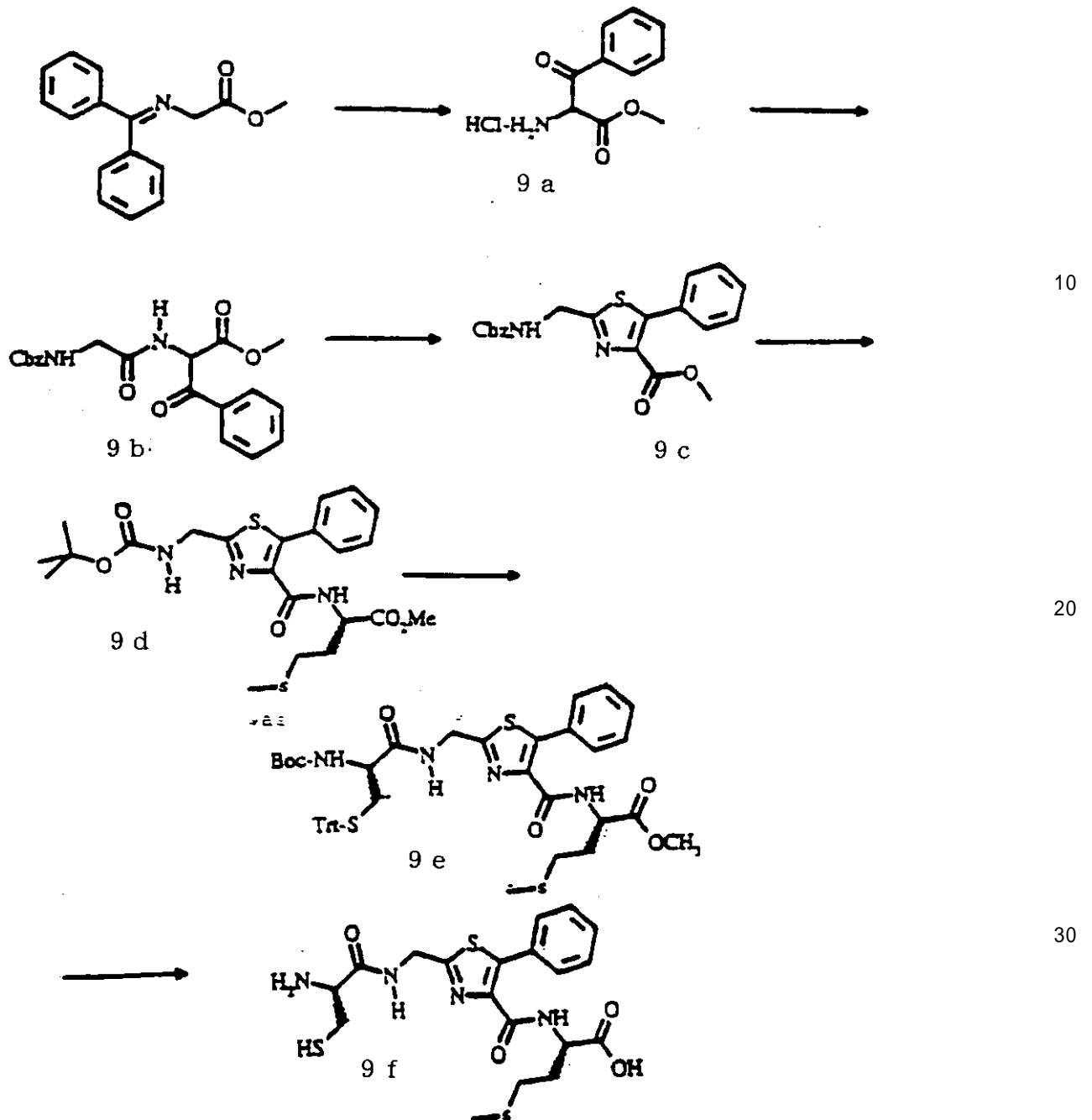
c. 2-(1-(N-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-N-メチル)-アミノ-ペンチル)-5-フェニル-イミダゾール (化合物 8)

中間体 8b を試薬 B の 10ml に窒素下に溶解し、溶液を 0.5 時間攪拌した。固体を濾別し、溶媒を窒素流下に取り除いた。残渣を、エチルエーテルで粉末にし、逆相 HPLC で精製し、凍結乾燥後、白い固体である化合物 8 (74.1mg、49%) を得た。マス・スペック: 347.2MH+.

実施例 9: 2-(((2-アミノ-1-オキソ-3-メルカプト-プロピル) -アミノ) -メチル) -5-フェニル-チアゾール-4-カルボニル-メチオニン (化合物 9)

化合物 9 は、以下に示すように合成スキーム 4 に従って合成した。

スキーム4



a. メチル、2-アミノ-3-オキソ-3-フェニルプロピオネート (Methyl, 2-amino-3-oxo-3-phenylpropionate)

シッフ塩基 (10.0g、39.5mM) をオードナル等 (O' Donnell, et al.,) が J. Org. Chem. 47:2663 (1982) に記載したように調製した。シッフ塩基を THF (60ml) に溶解し、KOtBu (4.43g、39.5mM) の窒素下 -70 に冷却された THF (30ml) 攪拌混合液にドロップワイズで添加した。溶液を10分間 -70 で攪拌し、陰イオンを、塩化ベンゾイル (4.59ml、39.5mM) の窒素下 -70 に冷却された THF (50ml) 攪拌混合溶液に移した。溶液を45分間、-70 で攪拌し、4N HCl (30ml) の添加により抑制させた。THFを減圧下に取り除き、水層を50mlのエチルエーテルで2回洗浄した。溶液を濃縮し固体とし、生産物を MeOH (30ml) に溶解し、KClをろ過して取り除いた。生産物を濁度の点においてエーテルの付加により結晶化した。生産物をろ過して取り除き、乾燥し生産物 2.89g (32%) を得た。マス・スペック 194.1 (MH⁺) .

b. メチル、2-((1,1-ジメチルエトキシ-)カルボニル-)グリコリル)-アミノ-3-オキソ-3-フェニルプロピオネート (Methyl, 2-((1,1-dimethylethoxy-) carbonyl-) g

lycyl)-amino-3-oxo-3-phenylpropionate)

Boc-Gly-OH (3.15g、18.0mM) およびNMM (1.98ml、18.0mM) をTHF (50ml) 中で合わせ、溶液を-20 に冷却した。iBuCOCl (2.34ml、18.0mM) を、この溶液に添加し、混合物を-20、5分間攪拌した。中間体9a (4.13g、18.0mM) およびNMM (1.98ml、18.0mM) を、室温になるまでしっかり攪拌されたこの溶液に加えた。溶液を減圧下に濃縮し、残渣をEtOAc (50ml) に溶解し、H₂Oで一度洗浄し、5%くえん酸溶液で一度洗浄し、および飽和NaCl溶液で一度洗浄した。溶液をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。更に、1:1/ヘキサン:EtOAcを溶離液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィで精製した。生産物分画を合わせ、濃縮し、3.28g (52%) の生産物を得た。マス・スペック373.2MNa+

c. メチル、2-((1,1-ジメチルエトキシ-)カルボニル-) -アミノ) -メチル-5-フェニル-チアゾール-4-カルボキシレート (Methyl, 2-((1,1-dimethylethoxy-) carbonyl-) -amino) -methyl-5-phenyl-thiazole-4-carboxylate)

中間体9b (3.10g、8.86mM) およびローソン試薬 (3.6g、8.9mM; アルドリッチケム(株)、セントルイス、MO) を、THF (30ml) 中に合わせ、1時間環流し加熱した。溶媒を窒素流下に取り除き、残渣を1:1/ヘキサン:EtOAcを溶離液とするシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィで精製した。生産物分画を合わせ、減圧下に濃縮し、2.21g (72%) の生産物を得た。マス・スペック 349.0MH+ (371.2MNa+).

d. 2-((1,1-ジメチルエトキシ-)カルボニル-) -アミノ) -メチル-5-フェニル-チアゾール-4-カルボニル-メチオニンメチルエステル (2-((1,1-dimethylethoxy-) carbonyl-) -amino) -methyl-5-phenyl-thiazole-4-carbonyl-methionine methyl ester)

中間体9cをメタノール (5ml) に溶解し、最小量のH₂O中のNaOH (344mg、8.61mM) の水溶液をこの溶液に加えた。溶液を40 で1時間攪拌し、溶媒を減圧下に取り除いた。残渣を、EtOAc (20ml) と5%クエン酸 (20ml) との間に分配した。EtOAc層を、MgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をTHF (10ml) に溶解し、HOSu (330mg、2.87mM)、HCl-Met-OMe (573mg、2.87mM)、NMM (316mg、2.87mM) およびDCC (591mg、2.87mM) を溶液に添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をEtOAc (25ml) に加え、5%くえん酸溶液で一回洗浄し、飽和NaHCO₃溶液で二回洗浄した。溶液をMgSO₄で乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮し、生産物590mg (43%) を得た。マス・スペック 502.2MNa+ (480.4MH+).

e. 2-((2-((1,1-ジメチルエトキシ-)カルボニル-) -アミノ) -1-オキソ-3-(トリフェニルメチル-チオ) -プロピル) -アミノ) -メチル) -5-フェニル-チアゾール-4-カルボニル-メチオニンメチルエステル (2-((2-((1,1-dimethylethoxy) -carbonyl) -amino) -1-oxo-3-(triphenylmethyl-thio) -propyl) -amino) -methyl) -5-phenyl-thiazole-4-carbonyl-methionine methyl ester)

中間体9d (590mg、1.23mM) を、15分間、試薬B (10ml) で室温で窒素下に処理した。溶媒を減圧下に取り除いた。残渣を、二回25ml Et₂Oで粉末にし、デカントした。残渣をTHF (10ml) に溶解し、およびBoc-Cys (Trt) -OH (570mg、1.23mM) から得た無水物、NMM (135 μl、1.23mM) およびiBuCOCl (160 μl、1.23mM) に-20 で窒素下に5分間かけて添加した。NMM (135 μl、1.23mM) を室温に温めた混合物に添加した。溶媒を、減圧下に取り除いた。残渣を、EtOAc (25ml) に加え、H₂O 25mlおよび5%くえん酸溶液の25mlで洗浄した。溶液をMgSO₄で乾燥し、濃縮し、白い泡状物1.01g (100%) を得た。

f. 2-((2-アミノ-1-オキソ-3-メルカプト-プロピル) -アミノ) -メチル) -5-フェニル-チアゾール-4-カルボニル-メチオニン (化合物9)

中間体9e (250mg、0.30mM) を、MeOH (2ml) に溶解した。H₂Oの最小量に溶解されたNaOH (40mg) を、この溶液に加えた。溶液を、一晩室温で攪拌した。溶媒を減圧下に取り除き、残渣を試薬B (10ml) に溶解した。溶液を窒素下に室温で15分間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣を、逆相HPLCによって精製した。生産物分画を合わせ、凍結乾燥し、白い固体として化合物9の32mg (20%) を得た。マス・スペック 469MH+.

実施例10: ピス-1,1'-[2-アミノ-3-(8-ブチル-2-(2-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2a]ピラジン-6-イル)-3-オキソ]プロピルジスルフィド (化合

10

20

30

40

50

物10)

中間体3e (300mg、0.41mM) をメタノールに溶解し、H₂O (0.3ml) を添加した。ヨウ素 (104mg、0.41mmol) のメタノール (3ml) 溶液を添加し、混合物を2時間攪拌した。溶媒を減圧下に取り除き、残渣をヘキサン (2×5ml) で粉末にした。残渣を、EtOAc (5ml) に溶解し、5% Na₂S₂O₃ 溶液 (10ml) で洗浄した。有機層を、Na₂SO₄ で乾燥し、ガラス状に濃縮した。ガラス状物を、93:5:2/Tfa:H₂O:iPr₃SiHでN₂下に15分間処理した。溶媒を減圧下に取り除き、残渣を調製HPLCによって精製し、凍結乾燥した。収率 = 48mg (25%)、マス・スペック 775.4MH⁺、388.5M^{2H++}、NMR (DMSO-d₆)、(約5:1型の混合物) 8.5-9.0 (3H,S)、8.0-8.2 (1H,d)、7.5-7.7 (1H,S)、7.1-7.3 (1H,t)、7.0-7.1 (1H,d)、6.9-7.1 (1H,t)、5.2-5.6 (1H,t)、4.8-5.0 (1H,t)、3.6-4.7 (1H,M)、3.8-4.0 (3H,S)、3.2-3.5 (2H,M)、1.8-2.2 (2H,M)、1.2-1.7 (4H,M)、0.8-1.0 (3H,t)。

10

実施例11: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオ-プロピル)-2-(2-メトキシフェニル)-8-(2-メチルプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ-[1,2a]-ピラジン (化合物11)
化合物11は、ステップ a において、Boc-L-ロイシンが、Cbz-(L)-ノルロイシンに代えて使用されること、ステップ c において、接触水素化に代えて、Boc基が9:1/Tfaに:H₂混合物で開裂されることを除いて実施例3の類似の方法で調製された。マス・スペック 389.1MH⁺。NMR (300MHz、DMSO-d₆) 8.6-8.8 (3H,s)、8.1-8.2 (1H,d)、7.9-8.1 (1H,S)、7.3-7.5 (1H,t)、7.1-7.3 (1H,d)、7.0-7.1 (1H,T)、5.9-6.1 (1H,d)、4.7-4.8 (1H,S)、4.5-4.7 (1H,d)、4.3-4.4 (1H,d)、4.1-4.3 (1H,t)、3.9-4.0 (3H,S)、3.8-4.0 (1H,T)、3.3-3.5 (1H,t)、2.8-3.1 (2H,M)、1.9-2.2 (2H,M)、1.7-1.8 (1H,M)、1.0-1.2 (3H,t)、0.8-1.0 (3H,t)。

20

実施例12: ビス-1,1'-[2-アミノ-3-(2-(2-メトキシフェニル)-8-(2-メチルプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-イミダゾ[1,2a]ピペラジン-7-イル)-3-オキソ]プロピルジスルフィド (化合物12)

化合物12は、中間体11eを、中間体3eに代えて使用したことを除いて実施例10の類似の方法で調製された。マス・スペック 388.5M^{2H++}、775.4MH⁺。NMR (300MHz、DMSO-d₆) 8.7-9.2 (3H,S)、8.1-8.2 (1H,d)、7.9-8.1 (1H,S)、7.3-7.5 (1H,t)、7.1-7.3 (1H,d)、7.0-7.2 (1H,t)、5.9-6.1 (1H,d)、4.8-5.0 (1H,S)、4.5-4.7 (1H,d)、4.3-4.5 (1H,d)、4.1-4.4 (1H,t)、3.8-4.1 (1H,M)、3.8-4.0 (3H,S)、3.2-3.5 (2H,M)、1.8-2.2 (2H,M)、1.7-1.9 (1H,M)、1.0-1.2 (3H,d)、0.8-1.0 (3H,d)。

30

実施例13: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-ブチル-2-(2-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン (化合物13)。

a. 中間体3c (2.54g、8.50mM) を、THF (15ml) と1MのボランTHF (34.0ml、34.0mM) 溶液に室温で、10分かけてドロップワイズで添加した。混合物を、室温で2時間還流し、一晚室温で放置した。4N HCl (25ml) 溶液をドロップワイズで添加し、混合物を1時間、還流下に加熱した。混合物をH₂Oに濃縮し、固体NaHCO₃に注意深く添加して塩基にし、EtOAc (2×25ml) で抽出した。EtOAc層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、油状に濃縮した。5% HCl (25ml) 溶液を添加し、混合物を固体に濃縮した。固体を、メタノールおよびエチルエーテルで再結晶し、二塩化水素化物塩2.72g (89.5%) を得た。マス・スペック 286.2。M.R.=242-247。

40

b. 中間体13a (850mg、2.37mM) をCH₂Cl₂および飽和したNaHCO₃溶液間に分配し、CH₂Cl₂層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過した。1MのBBr₃のCH₂Cl₂溶液を添加し、混合物を1時間、還流下に加熱した。反応液を冷却し、飽和NaHCO₃溶液 (25ml) に注いだ。CH₂Cl₂層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過した。ジ-(tert)-ブチルジカーボネート (523mg、2.40mM) を添加し、混合物を室温で週末をかけて攪拌した。溶媒を蒸留し、結果物たる油を70:30/ヘキサン:酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルのカラムクロマトグラフィで精製した。収率 = 700mg (80%) 透明な油状物、マス・スペック 372.2 (MH⁺)。NMR

c. 保護された中間体 (13b) (600mg、1.62mM) を、THF (10ml) に溶解し、NaH (60% 油中、120mg、3.0mM) のTHF (10ml) 溶液にドロップワイズで室温、N₂下に添加した。反応

50

液を15分攪拌し、ヨウ化エチル (400 μ l、5.00mM) を添加した。混合物を、減圧下に室温で一晩攪拌し、減圧下に濃縮した。飽和NaHCO₃溶液 (10ml) を添加し、生産物をエチルエーテル (2 \times 20ml) で抽出した。エーテルを留去し、残渣を3:1/ヘキサン:酢酸エチルを溶離液とするシリカゲルのカラムクロマトグラフィによって精製した。収率=エーテルの410mg (64%)、マス・スペック 400.3 (MH⁺)。M.R.=103-109。

d. 中間体 (13c) を、0.5時間の90% TFA/H₂O (2ml) で処理し、BOC基を取り除くために濃縮した。Boc- (L) -Cys (Trt) -OHのカップリングと脱保護とは、それぞれ実施例 1 e と 1 f の類似の方法で化合物 1 3 を得るために行った。マス・スペック 403.2 (MH⁺)。NMR (300MHz、DMSO-d₆) 8.4-8.7 (3H、broad s)、7.9-8.0 (1H、s)、7.75-7.9 (1H、d)、7.15-7.3 (1H、t)、7.0-7.1 (1H、d)、6.85-7.0 (1H、t)、5.7-5.85 (1H、m)、4.65-4.8 (1H、broad s)、4.45-4.6 (1H、d)、4.3-4.4 (1H、d,d)、4.1-4.25 (1H、m)、3.75-3.95 (1H、m)、3.1-3.3 (1H、m)、2.8-3.1 (2H、m)、1.9-2.15 (2H、m)、1.2-1.5 (4H、m)、0.8-1.0 (3H、t)。

実施例14: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-ブチル-2-(2-ヒドロキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン (化合物14)。

a. 中間体13a (179mg、0.50mM) をCH₂Cl₂および飽和NaHCO₃溶液間に分配し、CH₂Cl₂層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過した。1 MのBBr₃のCH₂Cl₂溶液を添加し。混合物を1時間、還流下に加熱した。反応液を冷却し、飽和NaHCO₃溶液 (25ml) に注いだ。CH₂Cl₂層を、Na₂SO₄で乾燥し、濾過しはぎ取り脱メチル化された粗生成物を得た。この物質を、更なる精製なしに使用した。

b. Boc- (L) -Cys (Trt) -OHのカップリングおよび脱保護は、それぞれ実施例 1 e と 1 f の類似の方法で化合物 1 4 を得るために行った。マス・スペック 403.2 (MH⁺)。NMR (300MHz、DMSO-d₆) 8.55-8.8 (3H、broad s)、8.1-8.2 (1H、d)、7.85-7.95 (1H、s)、7.35-7.45 (1H、t)、7.15-7.25 (1H、d)、7.0-7.15 (1H、t)、5.85-6.0 (1H、d,d)、4.65-4.8 (1H、broad s)、4.55-4.7 (1H、d,d)、4.15-4.3 (2H、q)、4.1-4.2 (1H、m)、3.8-3.95 (1H、m)、3.3-3.5 (1H、t)、2.15-2.3 (1H、m)、1.95-2.15 (1H、m)、1.4-1.5 (3H、t)、1.2-1.5 (4H、m)、0.8-1.0 (3H、t)。

実施例15: 2-(1-(N-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-N-メチル)-アミノ-ペンチル)-5-(2-メトキシフェニル)-イミダゾール (化合物15)

化合物15は、ステップ 1 a において、2-プロモ-2'-メトキシアセトフェノンが、2-プロモアセトフェノンに代えて使用されることを除いて実施例 8 の類似の方法で調製された。マス・スペック 377.1MH⁺。NMR (300MHz、CD₃CO₂D) 7.8-7.9 (1H、s)、7.65-7.75 (1H、d,d)、7.4-7.55 (1H、m)、7.14-7.2 (1H、d)、7.05-7.14 (1H、t)、5.6-5.8 (1H、t)、4.8-4.9 (1H、t)、3.9-4.0 (3H、s)、3.25-3.35 (3H、s)、3.05-3.25 (2H、m)、2.2-2.4 (2H、m)、1.2-1.6 (4H、m)、0.8-1.0 (3H、t)。

実施例16: ビス-1,1'-[2-(1-(N-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-N-メチルアミノ)-ペンチル]-5-(2-メトキシフェニル)イミダゾール]ジスルフィド (化合物16)

化合物16は、中間体 3 e に代えて化合物15を使用することを除いて実施例 1 0 の類似の方法で調製された。マス・スペック 751.5MH⁺。NMR (300MHz、CD₃CO₂D) 7.75-7.85 (1H、s)、7.65-7.75 (1H、d,d)、7.35-7.5 (1H、m)、7.1-7.2 (1H、d)、7.0-7.1 (1H、t)、5.5-5.6 (1H、t)、4.8-4.95 (1H、t)、3.9-4.1 (3H、s)、3.3-3.5 (2H、m)、3.2-3.3 (1H、s)、2.2-2.4 (2H、m)、2.0-2.2 (アセテート・シグナル)、1.2-1.6 (4H、m)、0.8-1.0 (3H、t)。

実施例17: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-(2-メチルプロピル)-2-(1-ナフチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン (化合物17)。

a. 1'-アセトナフトン (1'-Acetonaphthone) (10.2g、60.0mM) および0.1mlの濃HClを酢酸 (100ml) に溶解し、臭素 (9.6g、60.0mM) を3時間かけて攪拌しながらドロップワイズで添加した。反応液を、減圧下に濃縮し、恒量まで乾燥した。生産物を更なる精製なしで使用した。

b. 化合物17は、ステップ 1 a においてCbz- (L) -ロイシンをCbz- (L) -ノルロイシンに

10

20

30

40

50

代えて使用し、中間体 17a を 2 - プロモアセトフェノンに代えて使用し、およびステップ d において、1M BH₃/THF がラクタム中間体の還元のために使用されるのを除いて、実施例 1 の類似の方法で調製した。マス・スペック 409.2MH⁺. NMR (300MHz、DMSO-d₆) 8.5-8.9 (3H、s)、8.1-8.25 (1H、d)、7.9-8.15 (3H、m)、7.7-7.8 (1H、d)、7.5-7.7 (3H、m)、5.8-6.1 (1H、d)、4.7-4.85 (1H、s)、4.55-4.75 (1H、d)、4.2-4.45 (2H、m)、3.85-4.05 (1H、m)、3.0-3.4 (10H、H₂O)、2.9-3.1 (2H、q)、1.9-2.2 (1H、t)、1.7-1.9 (2H、m)、1.0-1.2 (3H、d)、0.8-1.0 (3H、d)。

実施例 18: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-(1-メチル-プロピル)-2-(2-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン (化合物 18)。

化合物 18 は、ステップ a において Cbz-(L)-イソソイシンを Cbz-(L)-ノルロイシンに代えて使用するのを除いて実施例 3 と類似の方法により調製した。マス・スペック 389.3MH⁺. NMR (300MHz、DMSO-d₆) 8.5-8.9 (3H、s)、8.05-8.2 (1H、d)、7.9-8.05 (1H、s)、7.35-7.5 (1H、t)、7.15-7.25 (1H、d)、7.0-7.15 (1H、t)、5.65-5.85 (1H、d)、4.65-4.8 (1H、s)、4.5-4.65 (1H、d,d)、4.3-4.45 (1H、d,d)、3.9-4.0 (3H、s)、3.8-4.0 (1H、m)、3.2-3.7 (8H、H₂O)、2.8-3.0 (2H、m)、2.2-2.4 (1H、m)、1.4-1.6 (1H、m)、1.15-1.35 (1H、m)、1.0-1.15 (3H、d)、0.8-0.95 (3H、t)。

実施例 19: ビス-1,1'-7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル-(2-(1-ナフチル)-8-(2-メチルプロピル))-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン-7-イル)ジスルフィド (化合物 19)。

化合物 19 は、化合物 17 を中間体 3e の代わりに使用するのを除いて実施例 10 と類似の方法で調製した。マス・スペック 815.5MH⁺. NMR (300MHz、DMSO-d₆) 8.7-9.2 (3H、s)、8.15-8.3 (1H、s)、8.0-8.1 (2H、m)、7.85-8.0 (1H、s)、7.7-7.8 (1H、d)、7.5-7.7 (3H、m)、5.8-6.0 (1H、s)、4.8-5.0 (1H、s)、4.5-4.54 (1H、d)、4.4-4.5 (1H、d)、4.2-4.4 (1H、t)、3.9-4.1 (1H、t)、3.0-3.9 (12H、m H₂Oシグナル不明瞭)、2.0-2.2 (1H、t)、1.7-2.0 (2H、m)、1.0-1.2 (3H、d)、0.85-1.0 (3H、d)。

実施例 20: ビス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-2-(メトキシフェニル)-8-(1-メチルプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド (化合物 20)。

化合物 20 は、化合物 18 が中間体 3e の代わりに使用されたのを除いて、実施例 10 と類似の方法で調製した。マス・スペック 775.5MH⁺. NMR (300MHz、DMSO-d₆) 8.7-9.0 (3H、s)、8.05-8.15 (1H、d)、7.9-8.1 (1H、s)、7.35-7.5 (1H、t)、7.15-7.25 (1H、d)、7.0-7.15 (1H、t)、5.65-5.85 (1H、d)、4.8-5.0 (1H、s)、4.45-4.6 (1H、d)、4.35-4.5 (1H、d)、4.2-4.35 (1H、m)、3.8-4.1 (1H、m)、3.8-3.9 (3H、s)、3.4-3.8 (10H、H₂O)、3.2-3.4 (2H、d)、2.2-2.4 (1H、m)、1.4-1.65 (1H、m)、1.15-1.35 (1H、m)、1.0-1.15 (3H、d)、0.8-0.95 (3H、t)。

実施例 21: S-(ジメチルエチル)-S'-[2-アミノ-3-オキソ-3(8-ブチル-2-(2-メトキシフェニル))-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン-7-イル)プロピル]ジスルフィド (化合物 21)。

化合物 21 は、ステップ e において Fmoc-(L)-Cys(tBuS-)OH が使用され、最終的な脱保護が室温、0.5 時間で、トリス(アミノエチル)アミン (1.5ml/mM) の CH₂Cl₂ (10ml/mM) 溶液で処理されるのを除いて、実施例 3 と類似の方法で調製した。生産物を、調整用逆相カラムクロマトグラフィで精製し、純粋化合物 21 を得た。マス・スペック 477.3MH⁺. NMR (300MHz、DMSO-d₆、90 °) 8.0-8.1 (1H、d)、7.4-7.5 (1H、s)、7.1-7.3 (1H、t)、7.0-7.1 (1H、d)、6.9-7.0 (1H、t)、5.4-5.55 (1H、s)、4.3-4.7 (1H、m)、4.1-4.3 (1H、d)、3.8-4.1 (7H、m)、3.0-3.2 (2H、m+H₂O)、2.8-2.9 (1H、d,d)、2.1-2.3 (2H、m)、1.7-2.1 (2H、m)、1.2-1.7 (13H、m)、0.8-1.0 (3H、t)。

実施例 22: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-ブチル-2-(2-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン (化合物 22)

a. 2'-メチルアセトフェノン (25.0g、186mM) を氷酢酸 (250ml) に溶解し、濃 HCl (250 μl) を添加し、次いで 15 分かけて臭素 (9.6ml、186mM) をドロップワイズで添加した

10

20

30

40

50

。混合物を、3時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残渣を、エチルエーテルに加えて飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。エーテル層を、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、濃縮し、収量38.0g (96%)の更なる精製なしで使用される粗2-プロモ-2'-メチルアセトフェノンを得た。

b. 化合物22は、ステップaにおいて2-プロモ-2'-メチルアセトフェノンが2-プロモ-2'-メトキシアセトフェノンの代わりに使用されるのを除いて、実施例3と類似の方法で調製した。マス・スペック 373.2MH⁺. NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.6-8.8 (3H, s)、7.9-8.0 (1H, s)、7.6-7.75 (1H, d)、7.3-7.5 (3H, m)、5.8-6.0 (1H, d,d)、4.7-4.8 (1H, s)、4.55-4.7 (1H, d)、4.3-4.44 (1H, d,d)、4.1-4.3 (1H, m)、3.8-4.0 (1H, m)、3.4-3.55 (1H, t)、2.85-3.1 (2H, m)、2.4-2.5 (3H, s)、2.0-2.3 (2H, m)、1.2-1.6 (4H, m)、0.8-1.0 (3H, t) .

10

実施例23: 7-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-ブチル-2-(2-メチルフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド (化合物23)

化合物23は、化合物23が中間体3eの代わりに使用されるのを除いて実施例10の類似の方法で調製した。マス・スペック 743.4MH⁺. NMR (300MHz, DMSO-d₆, 90 °) 7.6-7.8 (1H, d)、7.2-7.3 (1H, s)、7.0-7.2 (3H, m)、5.3-5.6 (1H, broad s) (4.3-4.8 (1H, broad s)) 3.5-4.2 (4H, m)、3.0-3.3 (2H, broad s)、2.8-3.0 (1H, m)、2.4-2.5 (3H, s)、2.1-2.4 (2H, broad s)、1.7-2.1 (2H, m)、1.2-1.7 (4H, m)、0.8-1.0 (3H, t) .

実施例24: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-(1,1-ジメチルエチル)-2-(2-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ-[1,2a]ピラジン (化合物24)

20

化合物24は、ステップaにおいて、Boc-(L)-t-ロイシンがCbz-(L)-ノルロイシンの代わりに使用されたこと、ステップcにおいて脱保護が0.5時間のトリフルオロ酢酸処理によることを除いて、実施例3の類似の方法で調製した。マス・スペック 389.3MH⁺. NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.5-8.8 (3H, broad s)、7.95-8.1 (1H, d)、7.9-8.0 (1H, s)、7.3-7.5 (1H, t)、7.1-7.25 (1H, d)、7.0-7.15 (1H, t)、5.55-5.7 (1H, s)、4.65-4.8 (1H, broad s)、4.5-4.6 (1H, m)、4.35-4.5 (1H, m)、4.1-4.3 (1H, m)、3.9-4.1 (1H, m)、3.85-3.95 (3H, s)、3.3-3.4 (1H, t)、2.7-3.1 (2H, m)、1.0-1.2 (9H, s) .

実施例25: 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-(1-メチル-プロピル)-2-(2-(フェニルメトキシ)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン (化合物25)

30

a. 中間体18d (3.36g, 11.8mM)を10ml CH₂Cl₂に溶解し、1 MのBBr₃のCH₂Cl₂ (47ml)溶液をドロップワイズで添加した。混合物を2時間の還流で加熱し、冷却し、飽和NaHCO₃溶液 (25ml)に注いだ。水層をCH₂Cl₂ (60ml)で3回抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、30mlに濃縮した。ジ-(tert)-ブチルジカーボネート (2.57g, 11.8mM)を添加し、反応液を室温で一晩攪拌した。粗生産物を、1:1/酢酸エチル:ヘキサンを溶離液とするシリカゲルのカラムクロマトグラフィで精製した。生成物は、白い固形生産物3.31g (75%)であった。

b. 中間体25a (850mg, 2.29mM)をナトリウムヒドライド (96.1mg, 2.4mM)を含有するTHF (20ml)に溶解し、混合物を臭化ベンジル (292 μl, 2.4mM)でN₂下に室温で処理した。反応液を一晩室温で攪拌し濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂ (30ml)およびH₂O (15ml)間に分割した。CH₂Cl₂層を、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し濃縮した。エチルエーテルおよびヘキサンから得た結晶は、887mg (83.7%)であった。

40

c. 中間体25b (887mg, 1.92mM)を90% Tfa/H₂O (50ml)で室温、N₂下、15分間処理した。溶媒を減圧下に取り除き、残渣をCH₂Cl₂および飽和NaHCO₃溶液間に分配した。CH₂Cl₂層を、Na₂SO₄溶液で乾燥し、濾過し濃縮した。粗中間体を、実施例1、ステップ1eの類似した方法でアセチル化し、実施例1、ステップfの類似した方法で脱保護した。マス・スペック 465.3MH⁺. NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.3-8.8 (3H, broad s)、8.0-8.1 (1H, d,d)、7.8-8.0 (1H, s)、7.45-7.55 (2H, m)、7.3-7.45 (4H, m)、7.15-7.3 (1H, d)、7.0-7.15 (1H, t)、5.6-5.8 (1H, d)、5.3-5.4 (2H, s)、4.65-4.8 (1H, broad s)、

50

4.45-4.6 (1H, m)、4.25-4.4 (1H, m)、4.1-4.25 (1H, m)、3.75-3.95 (1H, m)、3.25-3.4 (1H, t)、2.8-3.0 (2H, m)、2.15-2.4 (1H, m)、1.4-1.6 (1H, m)、1.1-1.35 (1H, m)、0.95-1.1 (3H, d)、0.8-1.0 (3H, t)。

実施例26： 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-(シクロヘキシル-メチル)-2-(2-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン(化合物26)。

a. H-(L)-Phe-OH(10.0g、60.6mM)の酢酸(60ml)溶液と5% HCl(60ml)水溶液を水素がもはや消費されなくなるまでPtO₂(430mg)で水素化した。溶媒を減圧下に取り除き、残渣をメタノール(50ml)およびH₂O(20ml)に溶解した。10%ソーダ溶液を、pH=4.4にしっかり攪拌して添加し、溶液を冷却し、生産物をろ過して取り除きH₂Oで洗浄した。

b. 粗中間体26a(60.6mM)をK₂CO₃(8.36g、60.6mM)を含有する100ml H₂O中に懸濁し、Cbz-Osu(15.1g、60.6mM)のCH₃CN(150ml)溶液を室温で45分間、しっかり攪拌して添加した。CH₃CNを減圧にて留去し、水層をエチルエーテルで洗浄した。水層を、濃HClでpH=1にし、生産物を酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。酢酸エチル層を、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下に濃縮し、Cbz-(L)-シクロヘキシルalanine(26b)の17.27g(93%)を得た。

c. 化合物26は、ステップaにおいてCbz-(L)-シクロヘキシルアラニン(26b)が、Cbz-(L)-ノルロイシンの代わりに使用されたのを除いて、実施例3と類似の方法で調製した。マス・スペック 429.3(MH⁺)。NMR(300MHz、DMSO-d₆) 8.6-8.9(3H, s)、8.1-8.3(1H, d, d)、7.9-8.1(1H, s)、7.35-7.5(1H, m)、7.15-7.25(1H, d)、7.05-7.15(1H, t)、6.0-6.1(1H, t)、4.7-4.8(1H, m)、4.55-4.7(1H, m)、4.3-4.45(1H, m)、4.1-4.3(1H, m)、3.9-4.0(3H, s)、3.8-3.95(1H, m)、3.35-3.5(1H, t)、2.8-3.1(2H, m)、2.05-2.2(1H, d)、1.9-2.1(2H, t)、0.8-1.7(10H, m)。

実施例27： 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-2-(2-メトキシフェニル)-8-(1-メチルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン(化合物27)。

化合物27は、ステップaにおいてCbz-(L)-バリンがCbz-(L)-ノルロイシンの代わりに使用されたのを除いて、実施例3と類似の方法で調製した。マス・スペック 375.1MH⁺。NMR(300MHz、DMSO-d₆) 8.6-8.8(3H, broad s)、8.1-8.3(1H, d)、8.0-8.1(1H, s)、7.35-7.5(1H, t)、7.15-7.25(1H, d)、7.05-7.15(1H, t)、5.6-5.8(1H, d)、4.65-4.8(1H, broad s)、4.5-4.7(1H, m)、4.3-4.45(1H, m)、4.1-4.3(1H, m)、3.9-4.0(3H, s)、3.8-3.95(1H, m)、3.35-3.5(1H, t)、2.8-3.05(2H, m)、2.5-2.7(1H, m)、1.1-1.2(3H, d)、0.9-1.05(3H, d)。

実施例28： ビス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-2-(2-メトキシフェニル)-8-(1-メチルエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド(化合物28)。

化合物28は、化合物27が中間体3eの代わりに使用されたのを除いて、実施例10と類似の方法で調製した。マス・スペック747.4MH⁺。NMR(300MHz、DMSO-d₆) 8.8-9.0(3H, broad s)、8.05-8.2(1H, d)、7.9-8.1(1H, s)、7.35-7.5(1H, t)、7.15-7.25(1H, d)、7.0-7.15(1H, t)、5.55-5.75(1H, broad s)、4.8-5.0(1H, broad s)、4.45-4.65(1H, m)、4.35-4.5(1H, m)、4.2-4.35(1H, m)、3.85-3.95(3H, s)、3.9-4.05(1H, m)、3.2-3.4(2H, d)、2.45-2.65(1H, m溶媒によって部分的に不明瞭)、1.05-1.2(3H, d)、0.9-1.05(3H, d)。

実施例29： 7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-ブチル-2-(2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2a]ピラジン(化合物29)。

a. 臭素(3.19ml、61.9mM)を、2',6'-ジメトキシアセトフェノン(11.15g、61.9mM)、濃HCl(100μl)および酢酸(50ml)の混合物に20分かけてドロップワイズで添加した。反応液を2時間、室温で攪拌し、溶媒を減圧下に蒸留した。残渣を、酢酸エチル(100ml)に溶解し、飽和NaHCO₃溶液(100)と飽和NaCl溶液(100ml)で洗浄した。酢酸エチル層を、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、油状(14.9g)に濃縮した。酢酸エチルおよびヘキサンからの結晶化で、2-ブromo-2',6'-ジメトキシアセトフェノン(29a)を4.87g(30%)得た。

10

20

30

40

50

b. 化合物29は、ステップ a において2-ブromo-2',6'-diメトキシアセトフェノン (29a) を2-ブromoアセトフェノンの代わりに使用したのを除いて、実施例3と類似した方法で調製した。1つのメチル・エーテル基を、ラクタム29dのBH₃還元で効率的に開裂した。マス・スペック 405.3.

実施例30: ピス-1,1'-[7-(2-アミノ-1-オキソ-3-チオプロピル)-8-(1,1-ジメチルエチル)-2-(2-メトキシフェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2a]ピラジン]ジスルフィド (化合物30)

化合物30は、化合物24を中間体3eの代わりに使用したのを除いて実施例10と類似した方法で調製した。マス・スペック 775.5 (MH⁺). NMR (300MHz, DMSO-d₆) 8.7-9.1 (3H, broad s)、8.0-8.1 (1H, d)、7.8-8.0 (1H, s)、7.3-7.5 (1H, t)、7.1-7.2 (1H, d)、7.0-7.1 (1H, t)、5.55-5.65 (1H, s)、4.8-5.0 (1H, s)、4.4-4.6 (2H, m)、4.2-4.4 (1H, m)、3.9-4.1 (1H, m)、3.8-4.0 (3H, s)、3.2-3.4 (2H, d)、1.0-1.2 (9H, s).

10

実施例31: 2-(2-メトキシフェニル)-8-(1-メチルプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-7-((チアゾリジン-4-イル)カルボニル)-イミダゾ[1,2a]ピラジン (化合物31)

化合物31は、ステップeにおいてBoc-(L)-チアプロリンをカップリングのために使用したのを除いて実施例18に類似した方法で調製した。マス・スペック 401.3 (MH⁺). NMR (300MHz, DMSO-d₆, 90 °C) 8.0-8.2 (1H, d)、7.85-8.0 (1H, s)、7.3-7.5 (1H, t)、7.15-7.25 (1H, d)、7.05-7.15 (1H, t)、5.7-5.85 (1H, d)、4.75-5.0 (1H, s)、4.45-4.7 (1H, m)、4.3-4.45 (2H, m)、4.15-4.3 (2H, m)、3.9-4.0 (3H, s)、3.8-3.95 (1H, m)、3.4-3.6 (1H, t)、3.1-3.25 (1H, m)、2.25-2.45 (1H, m)、1.4-1.6 (1H, m)、1.15-1.4 (1H, m)、1.0-1.23 (3H, t)、0.8-1.0 (3H, t).

20

ヒト腫瘍性細胞におけるファルネシル-トランスフェラーゼ阻害剤の増殖抑制活性

アッセイは、A-427肺癌腫 (突然変異Ki-ras遺伝子を発現)、HT-29結腸腺癌 (野生型ラス遺伝子を発現)、Calu-1肺癌腫 (突然変異Ki-ras遺伝子を発現) およびMIA-PaCa膵臓癌細胞 (突然変異Ki-ras遺伝子を発現) のいずれかを使用して行った。0日に、これらの腫瘍性細胞を96ウェルプレートに撒き、5% CO₂大気中、37 °Cに維持した。一日目に、細胞を0から100 μMに濃度を変化させた試験化合物で96時間処理した。最終時に、細胞増殖の定量化をホルマザン形成 (細胞増殖試薬WST-1キット、ベーリンガーマンハイム、ドイツ) による生細胞におけるミコトンドリア脱水素酵素によるテトラゾリウム塩WST-1開裂に基づく比色分析によって評価した。これら8個1組の実験を、二回繰り返した。表Iに、試験化合物を添加しない対照細胞と比較した、分芽増殖抑制に要求される試験化合物の濃度範囲 (μM) の結果を示す。

30

表 I

化合物	細胞型			
	A-427	HT-29	Calu-1	MIA PaCa-2
3	6.25 - 12.5	12.5	10 - 30	12.5 - 25
4	12.5 - 25	50 - 100	10 - 30	
5	6.25 - 25	50 - 100	12.5 - 25	
6		50 - 100		
8	12.5 - 25	25 - 50	25 - 50	
10	3.12 - 125	25 - 50	3 - 10	
11	6.25 - 12.25	50 - 100	30 - 100	
12	3.12 - 6.25	50	10 - 30	
13	6.25 - 12.5	25 - 50	12.5 - 50	
14	3.12 - 12.5	50 - 100	10 - 30	
15	6.25 - 12.5	25 - 50	12.5 - 25	
16	3.12 - 12.5	25 - 50	12.5 - 25	
17	6.25 - 12.5	6 - 12.5	12.5 - 25	
18	6.25	50 - 100	12.5 - 25	
19	0.78 - 1.56		6.25 - 12.5	
20	0.78	50 - 100	6.25 - 12.5	12.5
21	12.5 - 25	25 - 50	25 - 50	
22	6.25 - 12.5		12.5 - 25	
23	3.12 - 6.25	12.5 - 25	6.25 - 12.5	
24	6.25 - 12.5	50 - 100		25 - 50
25	0.78 - 1.56	12.5 - 25	12.5 - 25	6.25 - 12.5
26	0.39 - 1.56	12.5	12.5 - 25	6.25 - 12.5
27	6.25	50 - 100	12.5 - 25	
28	12.5 - 25		50 - 100	
29	3.12 - 6.25	25 - 50		6.25 - 12.5
30	3.12 - 6.25	25 - 50		12.5 - 25
31		25 - 50		

他の実施例

本発明は、その詳細な説明と共に記載されるが、前述の説明は例示であり本発明を限定するものでなく、添付の請求項の範囲によって限定されるものである。他の概念、効果および修正は、請求項の範囲に含まれる。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 1
C 0 7 D 277/20	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 277/56	(2006.01)	C 0 7 D 277/56	
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4

(74)代理人

弁理士 宇谷 勝幸

(74)代理人

弁理士 藤井 敏史

(72)発明者 ゴードン, トーマス, デー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 0 5 3, ミッドウェイ, レインボー ドライブ 6

(72)発明者 モーガン, バリー, エー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 0 3 8, フランクリン, プロスペクト ストリート
2 3 7

審査官 關 政立

(56)参考文献 特開平03 - 014569 (JP, A)

国際公開第97/019075 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D233/64

A61K 31/4164

A61K 31/426

A61K 31/4985

C07D277/20

C07D277/56

C07D487/04

REGISTRY(STN)

CAplus(STN)