

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3719937号
(P3719937)

(45) 発行日 平成17年11月24日(2005.11.24)

(24) 登録日 平成17年9月16日(2005.9.16)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C O 7 D 401/04

C O 7 D 401/04

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/517

請求項の数 4 (全 45 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-605583 (P2000-605583)
 (86) (22) 出願日 平成12年3月8日(2000.3.8)
 (65) 公表番号 特表2002-539208 (P2002-539208A)
 (43) 公表日 平成14年11月19日(2002.11.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2000/002004
 (87) 国際公開番号 W02000/055154
 (87) 国際公開日 平成12年9月21日(2000.9.21)
 審査請求日 平成13年9月12日(2001.9.12)
 (31) 優先権主張番号 199 11 039.5
 (32) 優先日 平成11年3月12日(1999.3.12)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

前置審査

(73) 特許権者 503137975
 ベーリンガー インゲルハイム ファルマ
 ゲゼルシャフト ミット ベシュレンク
 テル ハフツング ウント コンパニー
 コマンディトゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
 ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
 (74) 代理人 100059959
 弁理士 中村 稔
 (74) 代理人 100067013
 弁理士 大塚 文昭
 (74) 代理人 100082005
 弁理士 熊倉 禎男
 (74) 代理人 100065189
 弁理士 穴戸 嘉一

最終頁に続く

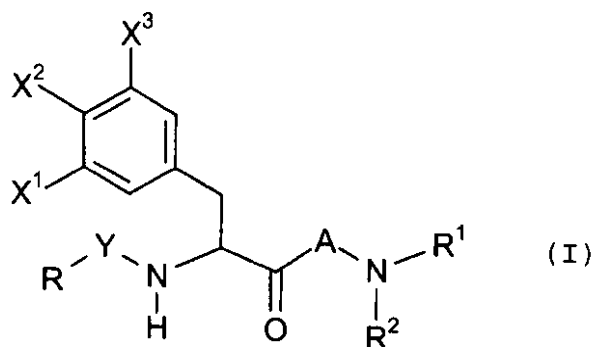
(54) 【発明の名称】 CGRPアンタゴニストとしての修飾アミノ酸アミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式

【化 1】



の修飾アミノ酸アミド、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体又は塩。

〔式中、

Rが1-ピペリジニル基を表し、これは窒素原子を介して結合されたモノ不飽和又はジ不飽和5～7員アザ複素環基、ジアザ複素環基又はトリアザ複素環基により4位で置換され

ており、これは窒素原子に結合された1個又は2個のカルボニル基を含み、

上記複素環基は炭素原子の位置でフェニル基により置換されていてもよく、

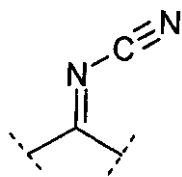
上記不飽和複素環基の一つのオレフィン性二重結合はベンゼン、ピリジン又はキノリン環と縮合されていてもよく、又は上記不飽和複素環基の一つ中の2個のオレフィン性二重結合はベンゾ縮合されていてもよく、

また、上記縮合複素環基は更に炭素骨格中で、かつ／又はこれらの基中に含まれたフェニル基の位置でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、 C_{1-3} -アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_{1-3} -アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、フェニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、ヒドロキシエチルアミノカルボニル基、(4-モルホリニル)カルボニル基、(1-ピペリジニル)カルボニル基又は(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基により一置換、二置換又は三置換されていてもよく、

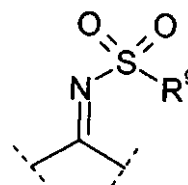
これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよいが、上記縮合複素環基は更に炭素骨格中で、かつ／又はこれらの基中に含まれたフェニル基の位置で、(4-モルホリニル)カルボニル基、(1-ピペリジニル)カルボニル基又は(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基による多置換は除かれ、

Yが2価の基

【化2】



, $-SO_2-$ 又は

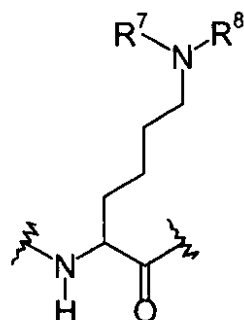


(式中、 R^9 は C_{1-3} -アルキル基又は必要によりフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、又はメチル基もしくはメトキシ基により置換されていてもよいフェニル基を表す)を表し、

X^1 、 X^2 及び X^3 （これらは同じであってもよく、また異なってもよい）が水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、 C_{1-3} -アルキル基、 C_{1-3} -アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基又はアセチルアミノ基を表し、

Aが結合又は式Iの NR^1R^2 基に-CO基を介して結合された2価の基

【化3】



(II)

(式中、

R^7 及び R^8 は夫々の場合に互いに独立に水素原子又はメチル基を表す)

を表し、

R^1 が水素原子又は

1～4個の炭素原子を有するアルキル基（これは必要によりω位でアミノ基、メチルア

R^1 及び R^2 がそれらが結合する窒素原子と一緒になって一般式

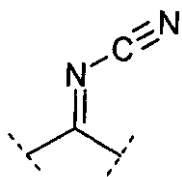
$$\begin{array}{c}
 \text{R}^4 \\
 | \\
 \text{---} \text{Y}^1 \text{---} \text{R}^3 \\
 / \quad \backslash \\
 (\text{CH}_2)_m \quad \text{CR}^5\text{R}^6 \\
 / \quad \backslash \\
 \text{N} \quad (\text{CH}_2)_n \\
 | \\
 \text{---} \text{---}
 \end{array}
 \quad \text{(III)}$$

上記二環式複素環基が炭素骨格中で、かつ／又はこれらの基に含まれたフェニル基の位置でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、フェニル基、フェニルメチル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、ヒドロキシエチルアミノカルボニル基、(4-モルホリニル)カルボニル基、(1-ピペリジニル)カルボニル基又は(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基により一置換、二置換又は三置換されていてもよく、

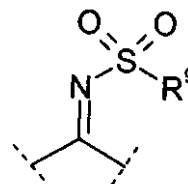
これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよいが、上記縮合複素環基は更に炭素骨格中で、かつ／又はこれらの基中に含まれたフェニル基の位置で、(4-ホルニル)カルボニル基、(1-ピペリジニル)カルボニル基又は(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基による多置換は除かれ、

Yが2価の基

【化5】



, -SO₂- 又は



10

(式中、R⁹はメチル基又はフェニル基を表す)

を表し、

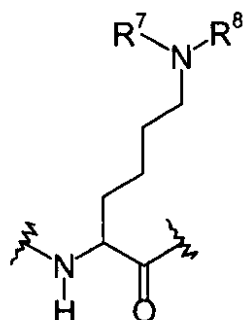
X¹がフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又はメチル基を表し、

X²がフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、メチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基又はアミノ基を表し、

X³がフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又はメチル基を表し、

Aが結合又は式IのNR¹R²基に-CO基を介して結合された2価の基

【化6】



(II)

30

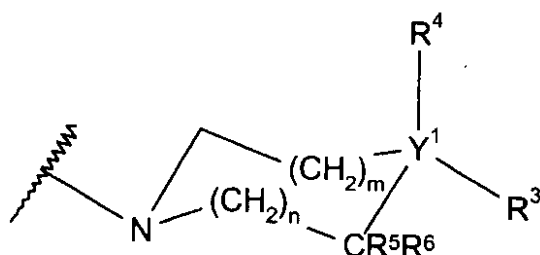
(式中、

R⁷及びR⁸は水素原子を表す)

を表し、

R¹及びR²がそれらが結合する窒素原子と一緒になって一般式

【化7】



(III)

40

(式中、

Y¹は炭素原子を表し、又はR⁴が電子の自由対を表す場合、それはまた窒素を表してもよ

50

く、

mは数1を表し、

nは数1を表し、

R³はフェニル基又はピリジニル基（これらの夫々はその炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、又はメチル基もしくはメトキシ基により置換されていてもよい）

、

1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基又は4-モルホリニル基（4-ピペリジニル基の窒素原子は夫々の場合に1～2個の炭素原子を有するアルキル基により置換されていてもよい）、ヘキサヒドロ-1H-アゼピニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又は4-エチル-1-ピペラジニル基を表し、

10

R⁴は水素原子、1個又は2個の炭素原子を有するアルキル基又はY¹が窒素原子を表す場合には、電子の自由対を表し、かつ

R⁵及びR⁶は夫々の場合に水素原子を表す）の基を表す請求の範囲第1に記載の一般式Iの修飾アミノ酸アミド、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体又は塩。

【請求項3】

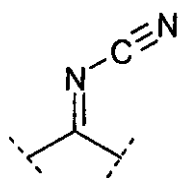
無機又は有機の酸又は塩基との請求の範囲第1項又は第2項の少なくとも一つに記載の化合物の生理学上許される塩。

【請求項4】

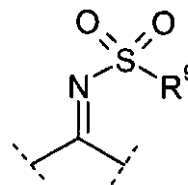
a) Yが2価のイミノメチル基

【化8】

20



又は

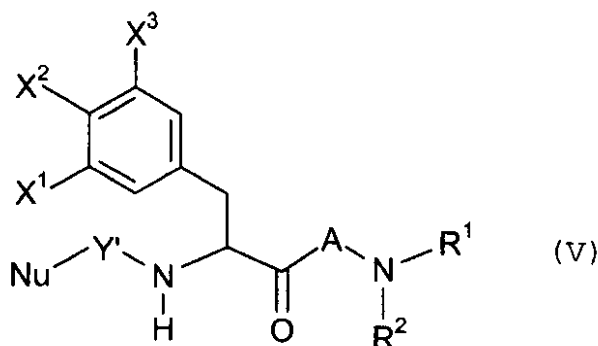


（式中、R⁹は請求の範囲第1項～第2項に定義されたとおりである）
の一つを表す一般式Iの化合物を調製するために、

30

一般式

【化9】



40

（式中、A、R¹、R²、X¹、X²及びX³は請求の範囲第1項～第2項に定義されたとおりであり、Y'は二つの上記イミノメチル基の一つを表し、かつNuは脱離基である）
の化合物を一般式

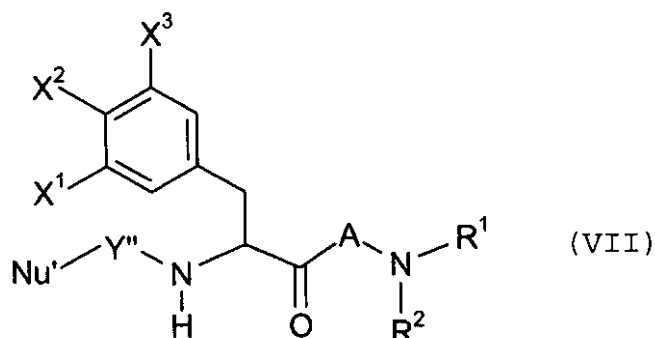
R-H (VI)

（式中、Rは請求の範囲第1項～第2項に定義されたとおりである）
の二級アミンと反応させ、又は

50

b) Yが2価の基-SO₂-を表す一般式 I の化合物を調製するために、
一般式

【化 1 0】



10

(式中、A、R¹、R²、X¹、X²及びX³は請求の範囲第1項～第2項に定義されたとおりであり、Y''はSO₂基を表し、かつNu'は脱離基である)

の化合物を一般式



(式中、Rは請求の範囲第1項～第2項に定義されたとおりである)

20

の二級アミンと反応させ、そして

必要により、上記反応中に使用した保護基を開裂し、かつ／又は

こうして得られた化合物中に使用した前駆体官能基を修飾し、かつ／又は

所望により、こうして得られた一般式 I の化合物をその立体異性体に分割し、かつ／又は

こうして得られた一般式 I の化合物をその塩、特に医薬上の使用のためにその生理学上許される塩に変換することを特徴とする請求の範囲第1項又は第2項の少なくとも一つに記載の一般式 I の化合物の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

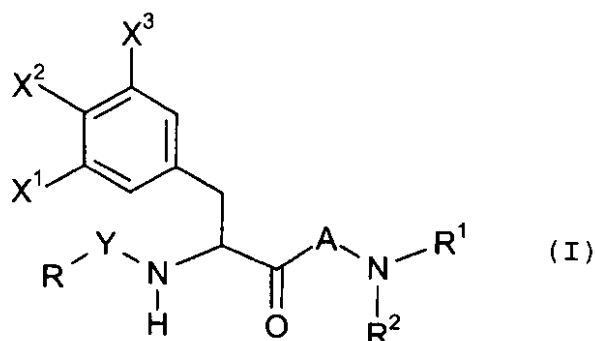
30

(発明の開示)

本発明は一般式

【0002】

【化 1 6】



40

【0003】

の修飾アミノ酸アミド、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及び塩、特に無機又は有機の酸又は塩基とのこれらの生理学上許される塩、これらの化合物を含む医薬組成物、それらの使用並びにそれらの調製方法に関する。

【0004】

50

(発明を実施するための最良の形態)

上記一般式 I において、

R は 1-ピペリジニル基を表し、これは窒素原子を介して結合されたモノ不飽和又はジ不飽和 5～7 員アザ複素環基、ジアザ複素環基又はトリアザ複素環基により 4 位で置換されており、これは窒素原子に結合された 1 個又は 2 個のカルボニル基を含み、

上記複素環基は炭素原子の位置で必要により置換されていてもよいフェニル基により置換されていてもよく、

上記不飽和複素環基の一つのオレフィン性二重結合はベンゼン、ピリジン、ジアジン、1, 3-オキサゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、ピロール、N-メチル-ピロール、キノリン、イミダゾールもしくは N-メチル-イミダゾール環と縮合されていてもよく、又は
10

【0005】

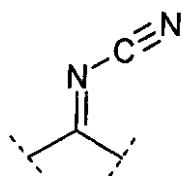
また、上記フェニル基並びにベンゾ縮合複素環基、チエノ縮合複素環基、ピリド縮合複素環基及びジアジノ縮合複素環基は更に炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、アルキル基、3～8 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、ニトロ基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアミノ基、フェニル基、フェニルアルコキシ基、トリフルオロメチル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基、プロピオ
20

ニルアミノ基、ベンゾイル基、ベンゾイルアミノ基、ベンゾイルメチルアミノ基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、ヒドロキシアルキルアミノカルボニル基、(4-モルホリニル)カルボニル基、(1-ピロリジニル)カルボニル基、(1-ピペリジニル)カルボニル基、(ヘキサヒドロ-1-アゼピニル)カルボニル基、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基、メチレンジオキシ基、アミノカルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノアルキル基、アルキルアミノカルボニルアミノ基、アルカノイル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基又はトリフルオロメチルスルホニル基により一置換、二置換又は三置換されていてもよく、これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよく、
30

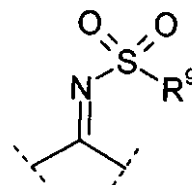
Y は 2 価の基

【0006】

【化 17】



, -SO₂- 又は



【0007】

(式中、R⁹ は 1～4 個の炭素原子を有するアルキル基又は必要によりハロゲン原子もしくはメチル基又はメトキシ基により置換されていてもよいフェニル基を表す)

を表し、

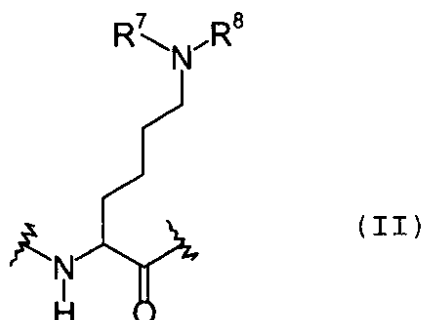
X¹、X² 及び X³ (これらは同じであってもよく、また異なってもよい) は水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、分岐又は非分岐アルキル基、アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ジアルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルコキシ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基、メチルスルホニルオキシ基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルカノ
50

イル基、シアノ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基又はトリフルオロメチルスルホニル基を表し、

Aは結合又は式 I の NR^1R^2 基に -CO 基を介して結合された 2 価の基

【0008】

【化18】



10

【0009】

(式中、

R^7 は水素原子又はメチル基を表し、

R^8 は水素原子、メチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert.ブトキシカルボニル基又はアセチル基を表す)

20

を表し、

R^1 は水素原子、

1～7 個の炭素原子を有するアルキル基（これは ω 位でシクロヘキシル基、フェニル基、ピリジニル基、ジアジニル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルボキシ基、アミノカルボニル基、アミノカルボニルアミノ基、アセチルアミノ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-(1-ピペリジニル)-1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、ヘキサヒドロ-1H-1-アゼピニル基、〔ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)〕アミノ基、4-アルキル-1-ピペラジニル基又は4-(ω -ヒドロキシアルキル)-1-ピペラジニル基により置換されていてもよい)、

30

フェニル基又はピリジニル基を表し、

上記複素環基及びフェニル基は更にその炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、メチル基、アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基、アミノカルボニル基、シアノ基、メチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基又はトリフルオロメチルスルホニル基により一置換、二置換又は三置換されていてもよく、これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよく、

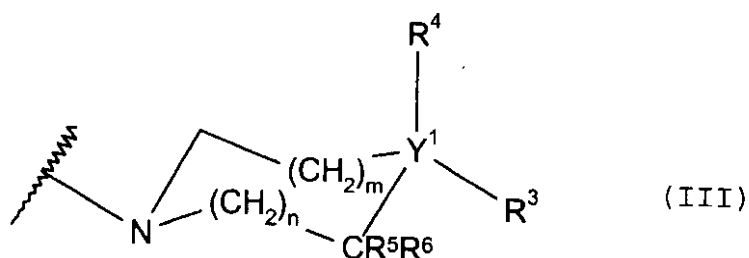
R^2 は水素原子又は必要によりフェニル基もしくはピリジニル基により置換されていてもよい 1～3 個の炭素原子を有するアルキル基を表し、又は

40

R^1 及び R^2 が含まれる窒素原子と一緒になって一般式 III

【0010】

【化19】



(III)

【0011】

〔式中、

Y^1 は炭素原子を表し、又は R^4 が電子の自由対を表す場合、それはまた窒素原子を表してもよく、

m は数0、1又は2を表し、

n は数0、1又は2を表し、

R^3 は水素原子、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキル基、シクロアルキル基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、アミノイミノメチル基、アミノカルボニルアミノ基、アルキルアミノカルボニルアミノ基、シクロアルキルアミノカルボニルアミノ基、フェニルアミノカルボニルアミノ基、アミノカルボニルアルキル基、アミノカルボニルアミノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボキシアルキル基又はカルボキシ基、フェニル基、ピリジニル基、ジアジニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ピリジニルカルボニル基又はフェニルカルボニル基（これらの夫々はその炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、アルキル基、アルコキシ基、メチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基、アミノカルボニル基、アミノカルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノメチル基、シアノ基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアルキル基、カルボアルコキシアルキル基、アルカノイル基、 ω -(ジアルキルアミノ)アルカノイル基、 ω -(ジアルキルアミノ)アルキル基、 ω -(ジアルキルアミノ)ヒドロキシアルキル基、 ω -(カルボキシ)アルカノイル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基又はトリフルオロメチルスルホニル基により一置換、二置換又は三置換されていてもよく、これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよい）、

【0012】

4～10員アザシクロアルキル基、5～10員オキサザ基、チアザ基もしくはジアザシクロアルキル基、又は6～10員アザビシクロアルキル基（上記単環式複素環基及び二環式複素環基は窒素原子又は炭素原子を介して結合されている）、

1-アルキル-4-ピペリジニルカルボニル基又は4-アルキル-1-ピペラジニルカルボニル基

（上記単環式複素環基及び二環式複素環基並びに1-アルキル-4-ピペリジニルカルボニル基及び4-アルキル-1-ピペラジニルカルボニル基は環中で1～7個の炭素原子を有するアルキル基、アルカノイル基、ジアルキルアミノ基、フェニルカルボニル基、ピリジニルカルボニル基、カルボキシアルカノイル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アルキルスルホニル基、シクロアルキル基もしくはシクロアルキルアルキル基；必要により環中でアルキル置換されていてもよいシクロアルキルカルボニル基、アザシクロアルキルカルボニル基、ジアザシクロアルキルカルボニル基又はオキサザシクロアルキルカルボニル基により置換されていてもよく、

これらの置換基中に含まれる脂環式部分は3～10個の環員を含み、またヘテロ脂環式部分は夫々4～10個の環員を含み、また

【0013】

上記フェニル基及びピリジニル基は順にフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、アルキル基、アルコキシ基、メチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基、アセチルアミノ基、アミノカルボニル基、アミノカルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノメチル基、シアノ基、カルボキシ基、カルボアルコキシ基、カルボキシアルキル基、カルボアルコキシアルキル基、アルカノイル基、 ω -(ジアルキルアミノ)アルカノイル基、 ω -(カルボキシ)アルカノイル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルスルフィニル基又はトリフルオロメチルスルホニル基により一置換、二置換又は三置換されていてもよく、これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよい)を表し、又は

R^3 は R^4 及び Y^1 と一緒に4～7員脂環式環(メチレン基は基-NH-又は-N(アルキル)-により置換されていてもよく、

基 R^3 中の窒素原子に結合された水素原子は保護基により置換されていてもよい)

を表し、

R^4 は水素原子、

1～4個の炭素原子を有するアルキル基(非分岐アルキル基は ω 位でフェニル基、ピリジニル基、ジアジニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基、4-モルホリニル基又はヘキサヒドロ-1H-1-アゼピニル基により置換されていてもよい)、

アルコキシカルボニル基、シアノ基もしくはアミノカルボニル基、又は Y^1 が窒素原子を表す場合には、電子の自由対を表し、かつ

R^5 及び R^6 は夫々水素原子を表し、又は

【0014】

Y^1 が炭素原子である場合には、 R^4 は R^6 と一緒にまた別の炭素-炭素結合を表し、 R^3 は先に定義されたとおりであり、かつ R^5 は水素原子を表し、又は

Y^1 が炭素原子である場合には、 R^4 は R^6 と一緒にまた更に別の炭素-炭素結合を表し、かつ R^3 は R^5 及び閉じ込められた二重結合と一緒に部分水素化又は芳香族の5～7員の単環式又は二環式の炭素環式基又は複素環基を表す]の基を表し、

全ての上記アルキル基及びアルコキシ基並びに上記のその他の基中に存在するアルキル基は、特に明記しない限り、1～7個の炭素原子を含んでもよく、また全ての上記シクロアルキル基並びに上記のその他の基中に存在するシクロアルキル基は、特に明記しない限り、5～10個の炭素原子を含んでもよい。

【0015】

例えば、 R^3 は1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基又は4-モルホリニル基(4-ピペリジニル基の窒素原子は夫々の場合に1～4個の炭素原子を有するアルカノイル基もしくはアルキル基又はメチルスルホニル基により置換されていてもよい)、ヘキサヒドロ-1H-アゼピニル基、8-メチル-8-アザビシクロ[3,2,1]オクト-3-イル基、4-アルキル-1-ピペラジニル基、ヘキサヒドロ-4-アルキル-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル基、1-アルキル-4-ピペリジニルカルボニル基又は4-アルキル-1-ピペラジニルカルボニル基を表してもよい。

例えば、Rは4-(1,3-ジヒドロ-4-フェニル-2(2H)-オキソイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジニル基、4-(1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソベンゾイミダゾール-1-イル)-1-ピペリジニル基、4-[2,4(1H,3H)-ジオキソキナゾリン-3-イル]-1-ピペリジニル基、4-(1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル基、4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル基、4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル基、4-(7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル基、4-[2(1H)-オキソキノリン-3-イル]-1-ピペリジニル基、4-(2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル基、4-(1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル)-1-ピペリジニル基又は4-(5,7-ジヒドロ-6-オキソ-ジベンゾ[d,f][1,3]ジアゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル基を表してもよい。

10

20

30

40

50

【0016】

先の定義及び以下の定義に記載される保護基として、ペプチド化学で良く知られている保護基、特に

必要によりフェニル核中でハロゲン原子、ニトロ基もしくはフェニル基、又は1個又は2個のメトキシ基により置換されていてもよい、アルコキシ部分中に1～3個の炭素原子を有するフェニルアルコキシカルボニル基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、2-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル基、4-ニトロ-ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシ-ベンジルオキシカルボニル基、2-クロロ-ベンジルオキシカルボニル基、3-クロロ-ベンジルオキシカルボニル基、4-クロロ-ベンジルオキシカルボニル基、4-ビフェニル- α , α -ジメチル-ベンジルオキシカルボニル基又は3,5-ジメトキシ- α , α -ジメチル-ベンジルオキシカルボニル基、

10

アルキル部分中に合計1～5個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、1-メチルプロポキシカルボニル基、2-メチルプロポキシカルボニル基又は*tert*.ブチルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル基又は9-フルオレニルメトキシカルボニル基又は

ホルミル基、アセチル基又はトリフルオロアセチル基が挙げられる。

【0017】

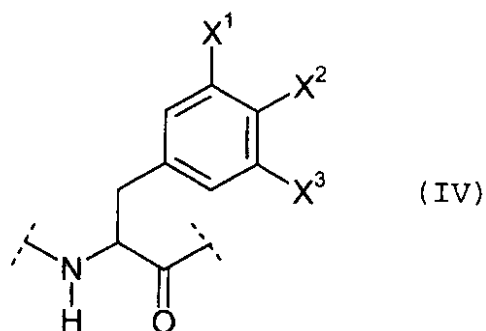
本発明は一般式 I の化合物が唯一のキラル元素を有するラセミ体に関する。しかしながら、本件出願はまた一般式 (I) の化合物中に一つより多いキラル元素がある場合に生じる鏡像体の個々のジアステレオマー対又はそれらの混合物を含む。

20

式

【0018】

【化20】



30

【0019】

の amino 酸部分構造に関して D-配置又は (R)-配置であり、また基 A 中に存在し得る式 II の amino 酸部分構造に関して L-配置又は (S)-配置である一般式 I の化合物が特に好ましい。一般式 I の化合物はそれらの選択的 CGRP 拮抗特性に基づく有益な薬理学的性質を有する。更に、本発明はこれらの化合物を含む医薬組成物、それらの使用及びそれらの調製に関する。

40

上記一般式 I の好ましい化合物は

R が 1-ピペリジニル基を表し、これは窒素原子を介して結合されたモノ不飽和又はジ不飽和 5～7 員アザ複素環基、ジアザ複素環基又はトリアザ複素環基により 4 位で置換されており、これは窒素原子に結合された 1 個又は 2 個のカルボニル基を含み、

上記複素環基は炭素原子の位置でフェニル基により置換されていてもよく、

上記不飽和複素環基の一つのオレフィン性二重結合がベンゼン、ピリジン又はキノリン環と縮合されていてもよく、又は上記不飽和複素環基の一つ中の 2 個のオレフィン性二重結合がベンゾ縮合されていてもよく、

50

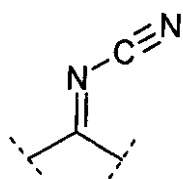
また、上記縮合複素環基は炭素骨格中で、かつ／又はこれらの基中に含まれたフェニル基の位置でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、 C_{1-3} -アルキル基、トリフルオロメチル基、 C_{1-3} -アルコキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、フェニル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アミノカルボニル基、メチルアミノカルボニル基、ヒドロキシエチルアミノカルボニル基、(4-ホルホルニル)カルボニル基、(1-ピペリジニル)カルボニル基又は(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基により一置換、二置換又は三置換されていてもよく、
これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよく、最後の三つの置換基による多置換が除かれ、

また一置換が特に好ましく、また C_{1-3} -アルキル基、 C_{1-3} -アルコキシ基及びフェニル基が置換基として特に好ましく、

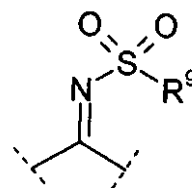
Yが2価の基

【0020】

【化21】



, -SO₂- 又は



20

【0021】

(式中、 R^9 は C_{1-3} -アルキル基又は必要によりフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、又はメチル基もしくはメトキシ基により置換されていてもよいフェニル基を表す)を表し、

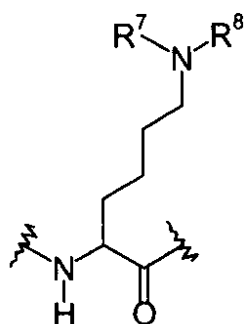
X^1 、 X^2 及び X^3 （これらは同じであってもよく、また異なってもよい）が水素原子、フッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、 C_{1-3} -アルキル基、 C_{1-3} -アルコキシ基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシ基、アミノ基又はアセチルアミノ基を表し、

Aが結合又は式Iの NR^1R^2 基に-CO基を介して結合された2価の基

30

【0022】

【化22】



(II)

40

【0023】

(式中、

R^7 及び R^8 は夫々の場合に互いに独立に水素原子又はメチル基を表す)

を表し、

R^1 が水素原子又は

1～4個の炭素原子を有するアルキル基（これは必要によりω位でアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基又は4-(1-ピペリジニル)-1-ピペリジニル基により置換されてい

50

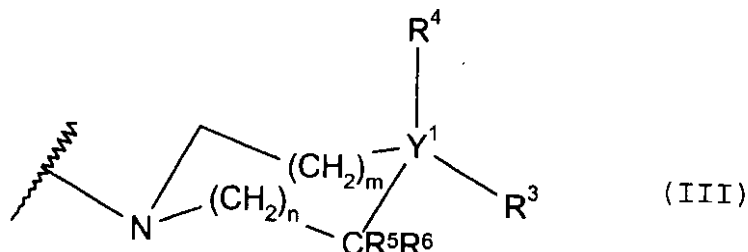
てもよい)を表し、

R^2 が水素原子、メチル基又はエチル基を表し、又は

R^1 及び R^2 が閉じ込められた窒素原子と一緒にあって一般式

【0024】

【化23】



10

【0025】

〔式中、

Y^1 は炭素原子を表し、又は R^4 が電子の自由対を表す場合、それはまた窒素原子を表してもよく、

m は数0又は1を表し、

n は数1又は2を表し、

R^3 は水素原子、

フェニル基、ピリジニル基又はジアジニル基（これらの夫々はその炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又はメチル基もしくはメトキシ基により置換されていてもよい）、

5～7員アザシクロアルキル基、5～7員オキサザ基もしくはジアザシクロアルキル基又は7～9員アザビシクロアルキル基（上記単環式複素環基及び二環式複素環基は窒素原子又は炭素原子を介して結合されており、また1～3個の炭素原子を有するアルキル基、 C_{1-4} -アルカノイル基、ジ- C_{1-3} -アルキルアミノ基又は C_{1-3} -アルキルスルホニル基により置換されていてもよい）を表し、

R^4 は水素原子、

1～3個の炭素原子を有するアルキル基（非分岐アルキル基は ω 位でフェニル基又はピリジニル基により置換されていてもよい）、又は

Y^1 が窒素原子を表す場合には、電子の自由対を表し、かつ

R^5 及び R^6 は夫々の場合に水素原子を表す〕の基を表す化合物、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及び塩である。

【0026】

上記一般式 I の特に好ましい化合物は

R が1-ピペリジニル基であり、これは4位で1,3-ジヒドロ-4-フェニル-2(2H)-オキソイミダゾール-1-イル基、1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソベンゾイミダゾール-1-イル基、2,4(1H, 3H)-ジオキソキナゾリン-3-イル基、1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ〔4,5-b〕ピリジン-3-イル基、3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル基、2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル基、2(1H)-オキソキノリン-3-イル基、2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル基、1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ〔4,5-c〕キノリン-3-イル基又は5,7-ジヒドロ-6-オキソ-ジベンゾ〔d,f〕〔1,3〕ジアゼピン-5-イル基により置換されており、

上記二環式複素環基が炭素骨格中で、かつ／又はこれらの基中に含まれたフェニル基の位置でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基、フェニル基、フェニルメチル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アミノカルボニル基、メチルアミノ

40

50

カルボニル基、ヒドロキシエチルアミノカルボニル基、(4-モルホリニル)カルボニル基、(1-ピペリジニル)カルボニル基又は(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基により一置換、二置換又は三置換されていてもよく、
これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよく、最後の三つの置換基による多置換が除かれ、

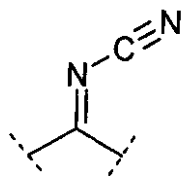
また一置換が特に好ましく、またメチル基、メトキシ基及びフェニル基が置換基として特に好ましく、

Yが2価の基

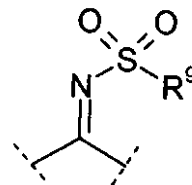
【0027】

【化24】

10



, -SO₂- 又は



【0028】

(式中、R⁹はメチル基又はフェニル基を表す)

20

を表し、

X¹がフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又はメチル基を表し、

X²がフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、メチル基、メトキシ基、ヒドロキシ基又はアミノ基を表し、

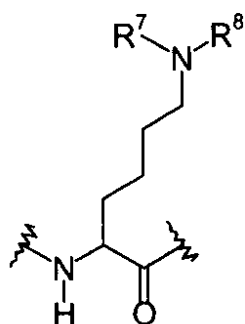
X³がフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子又はメチル基を表し、

Aが結合又は式IのNR¹R²基に-CO基を介して結合された2価の基

【0029】

【化25】

30



(II)

【0030】

40

(式中、

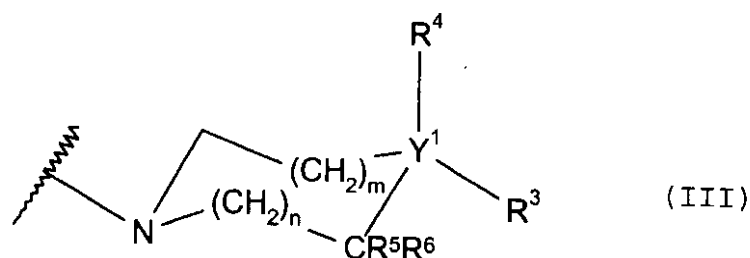
R⁷及びR⁸は水素原子を表す)

を表し、

R¹及びR²が閉じ込められた窒素原子と一緒になって一般式

【0031】

【化26】



10

【0032】

(式中、

Y^1 は炭素原子を表し、又は R^4 が電子の自由対を表す場合、それはまた窒素原子を表してもよく、

m は数1を表し、

n は数1を表し、

R^3 はフェニル基又はピリジニル基（これらの夫々はその炭素骨格中でフッ素原子、塩素原子もしくは臭素原子、又はメチル基もしくはメトキシ基により置換されていてもよい）、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基又は4-モルホリニル基（4-ピペリジニル基の窒素原子は夫々の場合に1～2個の炭素原子を有するアルキル基により置換されていてもよい）、ヘキサヒドロ-1H-アゼピニル基、4-メチル-1-ピペラジニル基又は4-エチル-1-ピペラジニル基を表し、

R^4 は水素原子、1個又は2個の炭素原子を有するアルキル基又は Y^1 が窒素原子を表す場合には、電子の自由対を表し、かつ

R^5 及び R^6 は夫々の場合に水素原子を表す)の基を表す化合物、これらの互変異性体、ジアステレオマー、鏡像体、混合物及び塩である。

【0033】

下記の化合物が特に好ましい化合物の例として挙げられる。

(1) 1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]メチルスルホニルイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン,

(2) 1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン,

(3) 1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]フェニルスルホニルイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン,

(4) 1-[3,5-ジブromo-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン,

(5) 1-[N2-[3,5-ジブromo-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]メチルスルホニルイミノメチル]-D-チロシル]-L-リシル]-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン,

【0034】

(6) 1-[N2-[3,5-ジブromo-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]フェニルスルホニルイミノメチル]-D-チロシル]-L-リシル]-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン,

(7) 1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペリジン,

(8) 1-[4-ブromo-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]

50

]シアノイミノメチル]-3,5-ジメチル-D,L-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン,

(9) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン,

(10) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン,

【0035】

(11) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペリジン, 10

(12) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-[3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル]-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピペリジン,

(13) 1-[4-ブプロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-3,5-ジメチル-D,L-フェニルアラニル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペリジン,

(14) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-[1,3-ジヒドロ-4-フェニル-2(2H)-オキソイミダゾール-1-イル]-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-ピペリジン,

(15) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-ピペリジン, 20

【0036】

(16) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-(2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン,

(17) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン,

(18) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン, 30

(19) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン,

(20) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン,

【0037】

(21) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン, 40

(22) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-(2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン,

(23) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン,

(24) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-4-メチル-D,L-フェニルアラニル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペリジン,

(25) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-4-メチル-D,L-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン,

【0038】

(26) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-4-メチル-D,L-フェニルアラニル]-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン,

(27) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-[1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル]-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)ピペリジン,

(28) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-(7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン,

(29) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-(5,7-ジヒドロ-6-オキソジベンゾ-[d,f][1,3]ジアゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン,

(30) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-(7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン,

【0039】

(31) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-[1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル]-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジン,

(32) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]スルホニル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン,

(33) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン,

(34) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン,

(35) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-[1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ[4,5-c]-キノリン-3-イル]-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-ピペリジニル)ピペリジン,

(36) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-[1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ[4,5-c]-キノリン-3-イル]-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジン,

(37) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-(7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノ-メチル]-D-フェニルアラニル]-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-ピペリジン及び

(38) 1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[[4-[1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル]-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピペリジン並びにこれらの塩。

【0040】

一般式 I の化合物は、ペプチド化学（例えば、Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 15/2巻を参照のこと）に由来する方法を使用して、主として知られている方法により調製される。使用されるアミノ保護基はHouben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 15/1巻に記載されたもの、好ましくはウレタン保護基、例えば、フルオレニルメトキシカルボニル基、フェニルメトキシカルボニル基又はtert.ブチルオキシカルボニル基

10

20

30

40

50

であってもよい。一般式 I の化合物の基 A 又はそれらの前駆体中に存在する官能基が好適な保護基により更に保護されて、副反応を防止する（例えば、G.B. Fieldsら, Int. J. Peptide Protein Res. 35, 161 (1990); T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesisを参照のこと）。この方法でそれらの側鎖中で保護されたアミノ酸の例として、特に、Lys(Boc)、Lys(Cl-Z)及びLys(Teoc)が挙げられ、これらは或る場合にそれらの誘導体の形態で一般に市販されている。

アミノ基を側鎖中で保護することに代えて、前駆体官能基を有し、特にそれらの側鎖中でニトロ又はシアノにより置換されているアミノ酸、又はそれらの誘導体、例えば、5-シアノ-ノルバリンを使用することがまた可能である。

【0041】

N末端置換アミノ酸誘導体及びC末端置換アミノ酸誘導体の合成後に、 α -アミノ酸部分構造の側鎖中に存在する保護基が最後に好適な試薬（これらはまた主として文献により知られている）で水添分解で開裂され、例えば、アリールメトキシカルボニル保護基が例えばパラジウムブラックの存在下で溶媒として氷酢酸を使用して水素で開裂される。

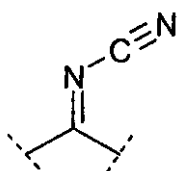
α -アミノ酸の側鎖中に存在する前駆体官能基がまた最後に水添分解により所望のアミノ官能基に変換されてもよい。ニトロアルキル基は化学者に良く知られている条件下でアミノアルキル基を生じ、一方、シアノ基はアミノメチル基に変換される。

下記の方法が本発明の一般式 I の化合物を調製するのに特に適している。

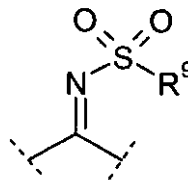
a) Yが2価のイミノメチル基

【0042】

【化27】



又は



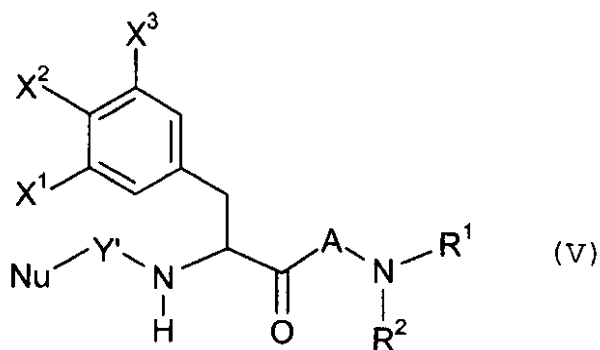
【0043】

（式中、 R^9 は前記のように定義される）

の一つを表す一般式 I の化合物を調製するために、
一般式

【0044】

【化28】



【0045】

（式中、A、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 及び X^3 は先に定義されたとおりであり、 Y' は先に特定された二つの上記イミノメチル基の一つを表し、かつNuは脱離基、例えば、夫々の場合に10個ま

10

20

30

40

50

での炭素原子を有するアルコキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基又はアルキルスルホニル基、例えば、メトキシ基、エトキシ基、フェニルオキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、メチルスルホニル基もしくはエチルスルホニル基、塩素原子もしくは臭素原子、 SO_2H 基、 SO_3H 基又は OPOCl_2 基、好ましくはフェノキシ基である)

の化合物を一般式

R-H (VI)

(式中、Rは先に定義されたとおりである)

の二級アミンと反応させる。

10

これらの反応は文献 (G.B.L. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 51, 476 [1929] ; B. Rathke, Chem. Ber. 17, 297 [1884] ; R. Phillips及びH.T. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. 45, 1755 [1923] ; S.J. Angyal及びW.K. Warburton, J. Amer. Chem. Soc. 73, 2492 [1951] ; H. Lecher及びF. Graf, Chem. Ber. 56, 1326 [1923] ; J. Wityak, S.J. Gould, S.J. Hein及びD.A. Keszler, J. Org. Chem. 52, 2179 [1987] ; T. Teraji, Y. Nakai, G.J. Durant, WO-A-81/00109, Chem. Abstr. 94, 192336z [1981] ; C.A. Maryanoff, R. C. Stanzione, J. N. Plampin 及び J. E. Mills, J. Org. Chem. 51, 1882 - 1884 [1986]);

【0046】

A. E. Miller 及びJ. J. Bischoff, Synthesis 1986, 777; R. A. B. Bannard, A. A. Casselman, W. F. Cockburn 及びG. M. Brown, Can. J. Chem. 36, 1541 [1958]; Aktieselskabet Grea, Copenhagen, DE2826452-C2; K. Kim, Y. T. Lin 及びH. S. Mosher, Tetrah. Letters 29, 31833186 [1988]; H. B. Arzeno ら., Synth. Commun. 20, 34333437 [1990]; H. Brederick 及びK. Brederick, Chem. Ber. 94, 2278 [1961]; H. Eilingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder 及びH. Weidinger, Chem. Ber. 97, 1232 [1964]; P. Pruszyński, Can. J. Chem. 65, 626 [1987]; D. F. Gavin, W. J. Schnabel, E. Kober 及びM. A. Robinson, J. Org. Chem. 32, 2511 [1967]; N. K. Hart, S. R. Johns, J. A. Lambertson 及びR. I. Willing, Aust. J. Chem. 23, 1679 [1970]; CIBA Ltd., ベルギー特許655403; Chem. Abstr. 64, 17481 [1966]; J. P. Greenstein, J. Org. Chem. 2, 480 [1937]; F. L. Scott 及びJ. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4562 [1952]; W. R. Roush 及びA. E. Walts, J. Amer. Chem. Soc. 106, 721 [1984]; M. S. Bernatowicz, Y. Wu 及びG. R. Matsueda, J. Org. Chem. 57, 24972502 [1992]; H. Tsunematsu, T. Imamura 及びS. Makisumi, J. Biochem. 94, 123128 [1983]; R. Mohr, A. Buschauer 及びW. Schunack, Arch. Pharm. 321, 221227 [1988]; K. Atwal, F. N. Ferrara 及びS. Z. Ahmed, Tetrah. Lett. 35, 80858088 [1994]; P. J. Garratt, C. J. Hobbs 及びR. Wrigglesworth, J. Org. Chem. 54, 10621069 [1989]; P. J. Garratt 及びS. N. Thorn, tetrahedron 49, 68856898 [1993]を参照のこと) により知られている方法と同様にして 0°C ~ $+100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $+40^\circ\text{C}$ ~ $+80^\circ\text{C}$ の温度で、不活性溶媒、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、2-ペンタノール、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン又はこれらの混合物を使用して、一般に補助塩基、特にアルカリ金属炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム、又は三級アミン、好ましくはN-エチル-ジイソプロピルアミンもしくはトリエチルアミンの存在下で行われる。

20

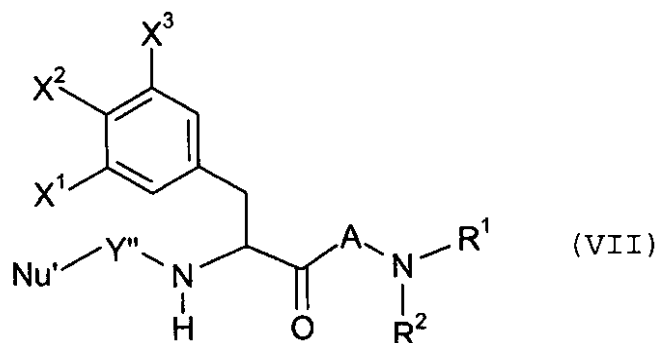
30

40

b) Yが2価の基- SO_2 -を表す一般式 I の化合物を調製するために、
一般式

【0047】

【化29】



10

【0048】

(式中、A、R¹、R²、X¹、X²及びX³は先に定義されたとおりであり、Y''はSO₂基を表し、かつNu'は脱離基、例えば、ハロゲン原子、例えば、塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子、アルキル基もしくはアリールスルホニルオキシ基又は夫々の場合に10個までの炭素原子を有するアルコキシ基、例えば、メトキシ基もしくはエトキシ基、又はフェノキシ基もしくはナフトキシ基(必要により塩素原子もしくは臭素原子又はメチル基、ニトロ基又はヒドロキシ基により一置換、二置換又は三置換されていてもよく、これらの置換基は同じであってもよく、また異なってもよい)である)

の化合物を一般式

20

R-H (VI)

(式中、Rは先に定義されたとおりである)

の二級アミンと反応させ、そして

必要により、続いて前記方法を使用して保護基を開裂し、又は前駆体官能基を修飾する。

【0049】

一般式VII中でNu'がハロゲン原子、アルキル基又はアリールスルホニルオキシ基を表す場合、その反応はショットテン-バウマン条件又はアインホルン条件下で行なわれ、即ち、成分が少なくとも1当量の補助塩基の存在下で-50℃～+120℃、好ましくは-10℃～+100℃の温度で、必要により溶媒の存在下で反応させられる。好適な補助塩基として、好ましくはアルカリ金属水酸化物及びアルカリ土類金属水酸化物、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アルカリ金属炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムもしくは炭酸セシウム、アルカリ金属酢酸塩、例えば、酢酸ナトリウムもしくは酢酸カリウム、並びに三級アミン、例えば、ピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン、キノリン、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミン、N-エチル-ジシクロヘキシルアミン、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン又は1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エンが挙げられ、一方、好適な溶媒として、例えば、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン又はこれらの混合物が挙げられる。アルカリ金属水酸化物もしくはアルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属の炭酸塩又は酢酸塩が補助塩基として使用される場合、水がまた補助溶媒として反応混合物に添加されてもよい。

30

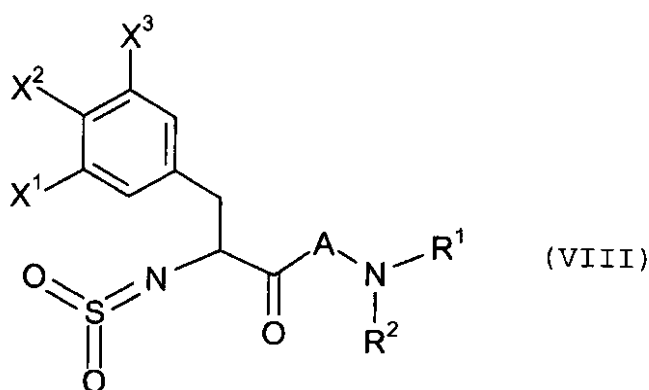
40

一般式VIIの化合物中に使用される脱離基Nu'は2-ヒドロキシフェノキシ基であり、一方、一般式VIのアミンとの反応に使用される好ましい溶媒は沸騰ジオキサンである。

反応の中間体生成物は一般式

【0050】

【化30】



10

【0051】

の単離不能のアザスルフェンである。

本発明の一般式 I の変換アミノ酸は少なくとも一つのキラル中心を含む。基 A がまたキラルである場合、これらの化合物はまた鏡像体の二つのジアステレオマー対の形態で生じ得る。本発明は個々の異性体を含むだけでなく、これらの混合物を含む。

ジアステレオマーはそれらの異なる物理化学的性質に基づいて、例えば、好適な溶媒からの分別結晶化、キラル静止相又は好ましくはアキラル静止相を使用する高圧液体クロマトグラフィー又はカラムクロマトグラフィーにより分離される。

20

一般式 I のラセミ体は、例えば、好適なキラル静止相（例えば、キラルAGP、キラルパックAD）によるHPLCにより分離し得る。塩基性官能基又は酸性官能基を含むラセミ体はまたジアステレオマーの光学活性塩を介して分離でき、これらは光学活性酸、例えば、(+)-又は(-)-酒石酸、(+)-又は(-)-ジアセチル酒石酸、(+)-又は(-)-酒石酸モノメチル又は(+)-ショウノウスルホン酸、或いは光学活性塩基、例えば、(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン、(S)-(-)-1-フェニルエチルアミン又は(S)-ブルシンと反応させることにより生成される。

【0052】

異性体分離の通常の方法によれば、一般式 I の化合物のラセミ体が溶媒中で等モル量の上記光学活性酸又は塩基の一種と反応させられ、得られた結晶性のジアステレオマーの光学活性塩がそれらの異なる溶解性を使用して分離される。この反応はあらゆる種類の溶媒中で行なわれてもよいが、但し、それが塩の溶解性に充分な相違を示すことを条件とする。メタノール、エタノール又は、例えば、50:50の容積比の混合物が使用されることが好ましい。次いで光学活性塩の夫々が水に溶解され、塩基、例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム、水酸化ナトリウム溶液又は水酸化カリウム溶液で中和され、この方法で相当する遊離化合物が(+)形態又は(-)形態で得られる。

30

しかしながら、上記合成方法が夫々の場合に好適な(R)-配置反応成分を用いて行なわれる場合、一般式 I に入る(R)-鏡像体のみ又は2種の光学活性ジアステレオマー化合物の混合物が得られるであろう。

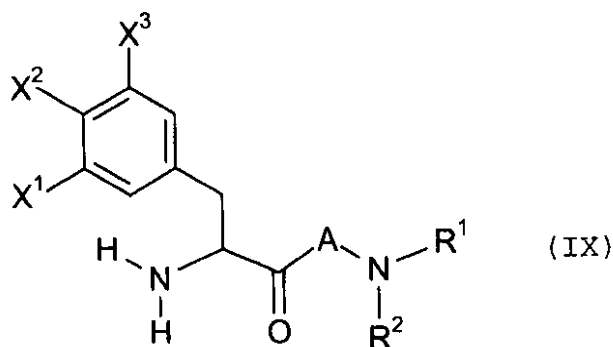
一般式 I の化合物を合成するのに必要とされる一般式 V、VI及びVIIの出発物質は文献により知られている方法と同様にして調製される。

40

一般式 V の出発化合物は、例えば、WO 98/11128に記載された一般式

【0053】

【化31】



10

【0054】

(式中、A、R¹、R²、X¹、X²及びX³は先に定義されたとおりである)のフェニルアラニン誘導体を一般式



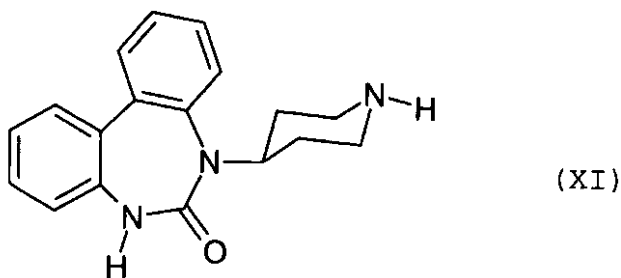
(式中、Nu及びY'は上記a)に定義されたとおりであり、かつNu" (これはNuと異なってもよく、またNuと同じであってもよい)はNuと同じ意味を有してもよい)のイミノカーボネートと反応させることにより得られてもよい。これらの反応はR. Mohr, A. Buschauer及びW. Schunack, Arch. Pharm. 321, 221-227 [1988] もしくはA. Buschauer, Arch. Pharm. 320, 377-380 [1987] 又はP.J. Garratt及びS.N. Thorn, Tetrahedron 49, 6885-6898 [1993] により提供されたデータと同様にして行なわれる。

20

一般式VIの化合物は一般にW0 98/11128に既に記載されていた。一般式VIに入り、既に記載されていない化合物

【0055】

【化32】

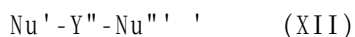


30

【0056】

は2-アミノ-2'-ニトロビフェニルから1-(フェニルメチル)-4-ピペリドンによる還元アミン化、その後の文献により知られている方法によるニトロ基の還元、N,N'-カルボニルジイミダゾールを使用する環化及びベンジル基の水添分解除去により容易に調製し得る。出発化合物として必要とされる一般式VIIの化合物は先に特定された一般式IXのフェニルアラニン誘導体から一般式

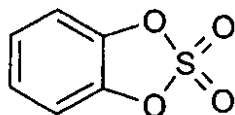
40



(式中、Nu'及びY"は先にb)に定義されたとおりであり、かつN"' (これはNu'と異なってもよく、またNu'と同じであってもよい)はNu'と同じ意味を有してもよい)のスルフェートと反応させることにより得られてもよい。好ましいスルフェートは環状化合物

【0057】

【化33】



(XIII)

【0058】

である（またG.E. DuBois及びR.A. Stephenson, J. Org. Chem. 45, 5371-5373 [1980]を参照のこと）。

得られた一般式 I の化合物は、特に医薬上の使用のために、無機又は有機の酸とのそれらの生理学上許される塩に変換されてもよい。この目的に適した酸として、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、マンデル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸又はマレイン酸が挙げられる。

加えて、得られた式 I の新規化合物が酸官能基、例えば、カルボキシ基を含む場合、それらは所望により無機又は有機の塩基とのそれらの付加塩、特に医薬上の使用に適した生理学上許される付加塩に変換されてもよい。使用し得る塩基として、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミンが挙げられる。

一般式 I の新規化合物及びこれらの生理学上許される塩はCGRP拮抗特性を有し、CGRP-受容体結合研究において良好なアフィニティを示す。これらの化合物は以下に記載される薬理学試験系においてCGRP拮抗特性を示す。

以下の試験を行なってヒトCGRP受容体に関する一般式 I の化合物のアフィニティ及びそれらの拮抗特性を実証した。

【0059】

A. SK-N-MC細胞（ヒトCGRP受容体を発現する）による結合研究

SK-N-MC細胞を“ダルベッコの改良イーグル培地”中で培養する。培地を集密培養液から除去する。細胞をPBS緩衝液（ギブコ041-04190M）で2回洗浄し、0.02%のEDTAと混合したPBS緩衝液の添加により脱着し、遠心分離により単離する。“平衡塩溶液”〔BSS（単位mM）：NaCl 120、KCl 5.4、NaHCO₃ 16.2、MgSO₄ 0.8、NaHPO₄ 1.0、CaCl₂ 1.8、D-グルコース5.5、HEPES30、pH7.40〕20ml中の再懸濁後に、細胞を100xgで2回遠心分離し、BSS中で再懸濁する。細胞カウントを測定した後、ウルトラ-タラックスを使用して細胞を均一にし、3000xgで10分間遠心分離する。上澄みを捨て、ペレットを再度遠心分離し、1%ウシ血清アルブミン及び0.1%バシトラシンで濃縮されたトリス緩衝液（10mMトリス、50mM NaCl、5mM MgCl₂、1mM EDTA、pH 7.40）中で再懸濁する（1ml/1000000個の細胞）。均一にした製剤を-80℃で凍結する。膜製剤はこれらの条件下で6週以上安定である。

【0060】

解凍後に、ホモジネートをアッセイ緩衝液（50mMトリス、150mM NaCl、5mM MgCl₂、1mM EDTA、pH 7.40）で1:10に希釈し、ウルトラ-タラックスで30秒間均一にする。均一にした製剤230μlを180分間にわたって周囲温度で合計容積250μlで50pM ¹²⁵I-ヨードチロシル-カルシトニン-遺伝子関連ペプチド（アメーシム）及び次第に増大する濃度の試験物質とともにインキュベートする。細胞回収器によりポリエチレンイミン（0.1%）で処理されたGF/B-ガラス繊維フィルターを使用してインキュベーションを迅速濾過により終了する。γカウンターを使用して、タンパク質結合放射能を測定する。非特異的結合はヒトCGRP-α 1 μMの存在下でインキュベーション中に結合された放射能と定義される。

コンピュータ補助非線形曲線適合を使用して、濃度-結合曲線を分析する。

一般式 I の化合物は記載された試験で10000nM以下のIC₅₀値を有する。

【0061】

B. SK-N-MC細胞中のCGRP拮抗作用

SK-N-MC細胞（百万の細胞）をインキュベーション緩衝液（ハックスHEPES、1mM 3-イソブ

10

20

30

40

50

チル-1-メチルキサンチン、1%BSA、pH 7.4) 250 μ lで2回洗浄し、37°Cで15分間プレインキュベートする。次第に増大する濃度 ($10^{-11} \sim 10^{-6}$ M) のアゴニストとしてのCGRP (10 μ l)、又は更に3~4種の異なる濃度のその物質の添加後に、混合物を更に15分間インキュベートする。

次いで細胞内cAMPを1M HCl 20 μ lの添加及び遠心分離 (2000xg、15分間で4°C) により抽出する。上澄みを液体窒素中で凍結し、-20°Cで貯蔵する。

サンプルのcAMP含量をラジオイムノアッセイ (アマーシャム社) により測定し、拮抗作用物質のpA₂値をグラフにより測定する。

一般式 I の化合物は $10^{-11} \sim 10^{-5}$ Mの範囲の投与量で記載されたin vitroモデルでCGRP拮抗特性を示す。

10

【0062】

それらの薬理学的性質に基づいて、一般式 I の化合物及び生理学上許される酸又は塩基とのこれらの塩はこうして頭痛、特に片頭痛及び群発性頭痛の急性治療及び予防措置に適している。また、一般式 I の化合物は下記の疾患に有益な効果を有する：非インスリン依存性真性糖尿病 (“NIDDM”)、心血管疾患、皮膚疾患、特に熱及び放射線誘発皮膚損傷 (日焼けを含む)、炎症性疾患、例えば、炎症性関節疾患 (関節炎)、炎症性肺疾患、アレルギー性鼻炎、喘息、過度の血管拡張及びその結果としての組織中の血流の低下により伴われる疾患、例えば、ショック及び敗血症、並びにモルヒネトレランス。加えて、一般式 I の化合物は一般に痛みに対し軽減効果を有し、また月経閉鎖顔面潮紅を治療するのに適している。

20

相当する効果を得るのに必要とされる投薬量は静脈内投与又は皮下投与される場合に体重1kg当たり約0.0001~3mg、好ましくは体重1kg当たり0.01~1mgであり、また経口経路もしくは鼻内経路又は吸入により投与される場合に体重1kg当たり0.01~10mg、好ましくは体重1kg当たり0.1~10mgであり、夫々の場合に毎日1~3回投与される。

【0063】

この目的のために、必要によりその他の活性物質、例えば、鎮吐薬、プロキネチックス、神経弛緩薬、抗鬱剤、ノイロキニンアンタゴニスト、抗痙攣薬、ヒスタミン-H1-受容体アンタゴニスト、抗ムスカリン薬、 β -ブロッカー、 α -アゴニスト及び α -アンタゴニスト、麦角アルカロイド、弱い鎮痛薬、非ステロイド抗炎症薬、コルチコステロイド、カルシウムアンタゴニスト、5-HT_{1D}-アゴニスト、5-HT_{1F}-アゴニスト又はその他の抗片頭痛薬と組み合わせられてもよい、本発明に従って調製された一般式 I の化合物は、一種以上の不活性の通常担体及び/又は希釈剤、例えば、トウモロコシ澱粉、ラクトース、グルコース、微結晶性セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、クエン酸、酒石酸、水、水/エタノール、水/グリセロール、水/ソルビトール、水/ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、セチルステアリルアルコール、カルボキシメチルセルロース又は硬質脂肪の如き脂肪物質又はこれらの好適な混合物と一緒に、通常のガレン製剤、例えば、単純錠剤もしくは被覆錠剤、カプセル、粉末、懸濁液、溶液、計量エアゾール又は座薬にされてもよい。

30

【0064】

こうして、上記の組み合わせのための付加的な活性物質は、例えば、メロキシカム、麦角アミン、ジヒドロ麦角アミン、メトクロプラミド、ドムペリドン、ジフェンヒドラミン、シクリジン、プロメタジン、クロロプロマジン、デキサメタゾン、フルナリジン、デキストロプロポキシフェン、メペリジン、プロプラノロール、ナドロール、アテノロール、クロニジン、インドラミン、カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロエート、アミトリプチリン、リドカイン、ジルチアゼム又はスマトリプタン及びその他の5-HT_{1D}アゴニスト、例えば、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、アビトリプタン、リザトリプタン及びエレトリプタンであってもよい。これらの活性物質に関する投薬量は通常推奨される最小投薬量の1/5から通常推奨される最小投薬量の1/1まで、例えば、スマトリプタンについて20~100mgであることが有益である。

40

【0065】

50

更に、本発明は抗体の産生及び精製（アフィニティークロマトグラフィーによる）に有益なアジュバントととして、そしてまた、例えば、 ^{125}I もしくは ^{131}I による直接標識又は、例えば、ハロゲン原子をトリチウムと交換することによる好適な前駆体のトリチウム化による好適な放射能標識後に、RIAアッセイ及びELISAアッセイにおいて、また神経伝達物質研究における診断助剤又は分析助剤としての一般式 I の化合物の使用に関する。

以下の実施例は本発明を説明することを目的とする。

備考

全ての化合物について、十分な元素分析、IR、UV、 ^1H -NMR及び通常の質量スペクトルを得た。特に明記しない限り、チャンパー飽和しない既製シリカゲルTLCプレート60F₂₅₄（E. Merck, Darmstadt, 連続番号5729）を使用して、R_f値を測定した。配置についての正確な詳細が示されていない場合、化合物が純粋な鏡像体であるか否か又は部分もしくは完全ラセミ化が生じたか否かは明らかではない。クロマトグラフィーについて、下記の溶離剤又は溶離剤の混合物を使用した。

FM1=ジクロロメタン/シクロヘキサン/メタノール/アンモニア7/1.5/1.5/0.2(v/v/v/v)

FM2=ジクロロメタン/メタノール/アンモニア7.5/2.5/0.5(v/v/v)

FM3=ジクロロメタン/メタノール8/2(v/v)

FM4=ジクロロメタン/酢酸エチル/メタノール/シクロヘキサン/濃アンモニア水=59/25/7.5/7.5/1(v/v/v/v/v)

FM5=酢酸エチル/ジクロロメタン=7/3(v/v)

FM6=酢酸エチル/石油エーテル=1/1(v/v)

FM7=ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア水=80/20/1(v/v/v)

【0066】

下記の略号を実験の記載に使用する。

mp.: 融点

(D): (分解)

DIEA: N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン

Boc: (1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル

TBTU: 2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロボレート

HOBT: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

CDT: 1,1'-カルボニルジ-(1,2,4-トリアゾール)

THF: テトラヒドロフラン

DMF: ジメチルホルムアミド

Fmoc: (9-フルオレニルメトキシ)カルボニル

EE: 酢酸エチル

PE: 石油エーテル

Sv: 溶媒

【0067】

(実施例)

実施例 1

1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル] メチルスルホニルイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

a) 1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N-[(フェノキシ) メチルスルホニルイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

N-メタンスルホニルイミノ-ジフェニルカーボネート0.5g(1.716ミリモル)、1-(4-アミノ-3,5-ジブromo-D-フェニルアラニル)-4-(1-ピペリジニル)ピペリジン-ビス-(トリフルオロアセテート)0.72g(1.005ミリモル)、DIEA0.5ml(3.0ミリモル)及びジクロロメタン50mlの混合物を室温で1時間攪拌し、次いで真空中で蒸発により濃縮し、ジクロロメタン50mlにもう一度吸収させ、0.5Nの水酸化ナトリウム溶液及び水で連続して洗浄し、硫酸マグネ

10

20

30

40

50

シウムで乾燥させ、真空で蒸発させた。0.67g (理論値の97%) の収量で得られた粗生成物を更に精製しないで以下の工程に使用した。

【0068】

b) 1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル] メチルスルホニルイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [(フェノキシ) メチルスルホニルイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン0.4g (0.584ミリモル)、3,4-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン0.46g (1.989ミリモル) 及び2-ペンタノール10mlの混合物を14時間還流させた。混合物を真空で蒸発により濃縮し、最初にジクロロメタン、次いでメタノール/濃アンモニア(9/1v/v)を溶離剤として使用して残渣をシリカゲル(MN-シリカゲル60、マチェリイ-ナーゲル、30-60 μ m) によるカラムクロマトグラフィーにより精製した。通常の方法で処理した後、無定形の無色の固体生成物130mg (理論値の27%) を得た。

IR (KBr): 1664 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0.53 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 821/823/825 (Br₂)

【0069】

実施例 2

1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

a) 1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1a)と同様にしてN-シアノ-イミノジフェニルカーボネート及び1-(4-アミノ-3,5-ジブromo-D-フェニルアラニル)-4-(1-ピペリジニル)ピペリジン-ビス-(トリフルオロアセテート)から定量的収率で調製した。得られた粗生成物を更に精製しないで以下の工程に使用した。

b) 1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1b)と同様にして3,4-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン及び1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジンから理論値の43%の収率で調製した。無色の無定形の物質。

IR (KBr): 1664 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.48 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 768/770/772 (Br₂)

【0070】

実施例 3

1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル] フェニルスルホニルイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

a) 1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [(フェノキシ) フェニルスルホニルイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1a)と同様にしてN-ベンゼンスルホニルイミノジフェニルカーボネート及び1-(4-アミノ-3,5-ジブromo-D-フェニルアラニル)-4-(1-ピペリジニル)ピペリジン-ビス-(トリフルオロアセテート)から理論値の60%の収率で調製した。無色の無定形の物質、R_f 0.41 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア9/1/0.1)。

b) 1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イ

10

20

30

40

50

ル)-1-ピペリジニル] フェニルスルホニルイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1b)と同様にして3,4-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン及び1-[4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N-[(フェノキシ)フェニルスルホニルイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジンから理論値の33%の収率で調製した。無色の無定形物質。

IR (KBr): 1664 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0.50 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 883/885/887(Br2)

【0071】

10

実施例 4

1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

a) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[(フェノキシ)シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1a)と同様にしてN-シアノイミノ-ジフェニルカーボネート及び1-(3,5-ジブプロモ-D-チロシル)-4-(1-ピペリジニル)ピペリジン-ビス-(トリフルオロアセテート)から理論値の23%の収率で調製した。t-ブチルメチルエーテル/イソプロパノール(1/1v/v)ですり碎いた後、無色の結晶性物質を得た。

b) 1-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

20

実施例1b)と同様にして3,4-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン及び1-[3,5-ジブプロモ-N-[(フェノキシ)シアノイミノメチル]-D-チロシル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジンから理論値の20%の収率で調製した。無色の無定形の物質。

IR (KBr): 1658 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.28 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 769/771/773(Br2)

【0072】

実施例 5

1-[N²-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]メチルスルホニルイミノメチル]-D-チロシル]-L-リシル]-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン

30

a) 1-[N²-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]メチルスルホニルイミノメチル]-D-チロシル]-N⁶-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-L-リシル]-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン

ジオキサン50ml中の1-[N²-[3,5-ジブプロモ-D-チロシル]-N⁶-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-L-リシル]-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン1.0g (1.402ミリモル)の溶液に、N-(メタンスルホニル)-イミノジフェニルカーボネート0.4g (1.373ミリモル)を添加し、その混合物を室温で2時間攪拌した。反応が完結した後(TLC)、3,4-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン0.33g (1.427ミリモル)を添加し、その混合物を6時間還流させた。その反応混合物を真空で蒸発させ、最初にジクロロメタン、次いでメタノール/濃アンモニア(9/1v/v)を溶離剤として使用して、残っている残渣をシリカゲル(MN-シリカゲル60、マチェリイ-ナーゲル、30-60μm)によるカラムクロマトグラフィーにより精製した。通常の方法で処理した後、無定形の無色の固体生成物590mg(理論値の41%)を得た。

40

IR (KBr): 1655 cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 1045/1047/1049(Br2)

【0073】

b) 1-[N²-[3,5-ジブプロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]メチルスルホニルイミノメチル]-D-チロシル]-L-リシル]-4-(4-ピリ

50

ジニル)-ピペラジン

塩化メチレン20ml中の1-〔N²-〔3,5-ジブromo-N-〔〔4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル〕メチルスルホニルイミノメチル〕-D-チロシル〕-N⁶-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-L-リシル〕-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン0.58g (0.554ミリモル)の混合物に、トリフルオロ酢酸10mlを添加した。その反応混合物を周囲温度で3時間攪拌し、続いて真空中で蒸発により濃縮した。残っている残渣を水50mlに吸収させ、固体炭酸水素ナトリウムで慎重にアルカリ性にした。生成した沈殿を吸引濾過し、十分に水洗し、次いでt-ブチルメチルエーテルで洗浄し、最後に空气中で乾燥させた。無色の無定形の固体0.36g (理論値の69%)を得た。

IR (KBr): 1649 .cm-1 (C=O)

R_f: 0.07 (FM1)

ESI-MS: (M+H)+ = 945/947/949 (Br2)

【0074】

実施例 6

1-〔N²-〔3,5-ジブromo-N-〔〔4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル〕フェニルスルホニルイミノメチル〕-D-チロシル〕-L-リシル〕-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン

a) 1-〔N²-〔3,5-ジブromo-N-〔〔4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル〕フェニルスルホニルイミノメチル〕-D-チロシル〕-N⁶-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-L-リシル〕-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン

実施例5a)と同様にしてN-(ベンゼンスルホニル)-イミノジフェニルカーボネート、3,4-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン及び1-〔N²-(3,5-ジブromo-D-チロシル)-N⁶-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-L-リシル〕-4-(4-ピリジニル)-ピペラジンから理論値の43%の収率で調製した。無色の無定形の物質。

IR (KBr): 1657 .cm-1 (C=O)

ESI-MS: (M+H)+ = 1107/1109/1111 (Br2)

(M+H+Na)++ = 565/566/567 (Br2)

b) 1-〔N²-〔3,5-ジブromo-N-〔〔4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル〕フェニルスルホニルイミノメチル〕-D-チロシル〕-L-リシル〕-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン

実施例5b)と同様にして1-〔N²-〔3,5-ジブromo-N-〔〔4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル〕フェニルスルホニルイミノメチル〕-D-チロシル〕-N⁶-(1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-L-リシル〕-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン及びトリフルオロ酢酸から理論値の91%の収率で調製した。無色の無定形の物質。

IR (KBr): 1649 (C=O) cm-1

R_f: 0.13 (FM1)

ESI-MS: (M+H)+ = 1007/1009/1111(Br2)

【0075】

実施例 7

1-〔4-アミノ-3,5-ジブromo-N-〔〔4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル〕シアノイミノメチル〕-D-フェニルアラニル〕-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン

N-シアノ-イミノジフェニルカーボネート0.35g (1.469ミリモル)、1-〔4-アミノ-3,5-ジブromo-D-フェニルアラニル〕-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン0.75g (1.493ミリモル)及び無水ジクロロメタン30mlの混合物を室温で14時間攪拌した。その反応混合物から最後に真空中で溶媒を除き、残渣を3,4-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン0.35g (1.513ミリモル)及び2-ペンタノール20mlと混合し、24時間還流させた。その混合物を真空中で蒸発により濃縮し、最初にジクロロメタン、次いでメタノール/濃アンモニア(9/1v/v)を溶離剤として使用して残渣をシリカゲル(MN-シリカゲル60、マチェリイナゲル、30-60µm)によるカラムクロマトグラフィーにより精製した。通常の方法で処

10

20

30

40

50

理した後、無定形の無色の固体生成物700mg（理論値の61%）を得た。

IR (KBr): 1668 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.87 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 80/20/2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 782/784/786 (Br₂)

【0076】

実施例 8

1- [4-ブromo-N- [[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -3,5-ジメチル-D,L-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

a) 1- [4-ブromo-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -3,5-ジメチル-D,L-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

10

溶媒としてジオキサンを使用した。実施例1a)と同様にしてN-シアノ-イミノジフェニルカーボネート及び1-(4-ブromo-3,5-ジメチル-D,L-フェニルアラニル)-4-(1-ピペリジニル)ピペリジン-ビス-(トリフルオロアセテート)から理論値の51%の収率で調製した。無色の無定形の物質。

b) 1- [4-ブromo-N- [[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -3,5-ジメチル-D,L-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1b)と同様にして3,4-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン及び1-[4-ブromo-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -3,5-ジメチル-D,L-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジンから理論値の45%の収率で調製した。無色の無定形物質。

20

IR (KBr): 1664 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.37 (溶離剤: ジクロロメタン/酢酸エチル/シクロヘキサン/メタノール/濃アンモニア 60/16/5/5/0.6 v/v/v/v/v)

MS: M⁺ = 702/704 (Br₂)

【0077】

実施例 9

1- [3,5-ジブromo-N- [[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-チロシル] -4-(4-ピリジニル)-ピペラジン

30

実施例1b)と同様にして3,4-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン及び1-[3,5-ジブromo-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-チロシル] -4-(4-ピリジニル)-ピペラジンから理論値の10%の収率で調製した。無色の無定形の物質。

IR (KBr): 1657 (C=O), 2171 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.68 (溶離剤: メタノール)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 764/766/768 (Br₂)

実施例10

1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(4-ピリジニル)-ピペラジン

40

実施例7と同様にしてN-シアノ-イミノジフェニルカーボネート、3,4-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン及び1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-D-フェニルアラニル] -4-(4-ピリジニル)-ピペラジンから理論値の43%の収率で調製した。無色の無定形の物質。

IR (KBr): 1660 (C=O), 2171 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.27 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 9/1/0.1 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 763/765/767 (Br₂)

【0078】

実施例11

1- [3,5-ジブromo-N- [[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(4-ピリジニル)-ピペラジン

50

ニル] シアノイミノメチル] -D-チロシル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペリジン
 実施例 7 と同様にして N-シアノ-イミノジフェニルカーボネート、3,4-ジヒドロ-3-(4-ピ
 ペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン及び 1-[3,5-ジブromo-D-チロシル] -4-(4-ピリジニル)
 -ピペラジンから理論値の 12% の収率で調製した。無色の無定形の物質。

IR (KBr): 2175 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.22 (溶離剤 ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 8/2/0.2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 783/785/787 (Br₂)

実施例 12

1-[3,5-ジブromo-N-[[4-[3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル] -1-ピペリ
 ジニル] シアノイミノメチル] -D-チロシル] -4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピペリジン
 実施例 7 と同様にして N-シアノ-イミノジフェニルカーボネート、3,4-ジヒドロ-3-(4-ピ
 ペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン及び 1-[3,5-ジブromo-D-チロシル] -4-(4-メチル-1-ピ
 ペラジニル)-ピペリジンから理論値の 13% の収率で調製した。無色の無定形の物質。

10

IR (KBr): 1674 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.30 (溶離剤 ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 8/2/0.2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 784/786/788 (Br₂)

【0079】

実施例 13

1-[4-ブromo-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル
] シアノイミノメチル] -3,5-ジメチル-D,L-フェニルアラニル] -4-(1-メチル-4-ピペリ
 ジニル)-ピペリジン

20

実施例 7 と同様にして N-シアノ-イミノジフェニルカーボネート、3,4-ジヒドロ-3-(4-ピ
 ペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン及び 1-[4-ブromo-3,5-ジメチル-D-フェニルアラニル]
 -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペリジンから理論値の 44% の収率で調製した。無色の
 無定形の物質。

IR (KBr): 1666 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.63 (溶離剤: ジクロロメタン/シクロヘキサン/メタノール/濃アンモニア 70/15/15/2 v/v/v/v)

MS: M⁺ = 716/718 (Br₂)

【0080】

30

実施例 14

1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N-[[4-[1,3-ジヒドロ-4-フェニル-2(2H)-オキソ-イミダ
 ゴール-1-イル] -1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(4-
 メチル-1-ピペラジニル)-ピペリジン

a) 1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N-[(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-フェニル
 アラニル] -4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-ピペリジン

実施例 1a) と同様にして N-シアノ-イミノジフェニルカーボネート及び 1-(4-アミノ-3,5-ジ
 ブromo-D-フェニルアラニル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピペリジン-ビス-(トリフル
 オロアセテート)から理論値の 82% の収率で調製した。無色の結晶性物質、R_f 0.56 (FM1)
 。

40

IR (KBr): 1610 (C=O), 2195 (CN) cm⁻¹

ESI-MS: (M+H)⁺ = 646/648/650 (Br₂)

b) 1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N-[[4-[1,3-ジヒドロ-4-フェニル-2(2H)-オキソイミ
 ダゴール-1-イル] -1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(4-
 -メチル-1-ピペラジニル)-ピペリジン

実施例 1b) と同様にして 1,3-ジヒドロ-1-(4-ピペリジニル)-4-フェニル-2(2H)-イミダゾ
 ン及び 1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N-[(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-フェニ
 ルアラニル] -4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-ピペリジンから理論値の 19% の収率で調製
 した。無色の無定形物質。

IR (KBr): 1699 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

50

R_f: 0.15 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 9/1/0.1 v/v/v)
)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 796/798/800 (Br₂)

【0081】

実施例15

1- [4-アミノ-3,5-ジブロモ-N- [[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾ
ジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(
4-メチル-1-ピペラジニル)-ピペリジン

実施例1b)と同様にして3-(1-ピペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピ
ン-2(1H)-オン及び1- [4-アミノ-3,5-ジブロモ-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル
] -D-フェニルアラニル] -4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-ピペリジンから理論値の5%の
収率で調製した。無色の無定形の物質。

IR (KBr): 1653 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.27 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 9/1/0.1 v/v/v)
)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 797/799/801 (Br₂)

【0082】

実施例16

1- [4-アミノ-3,5-ジブロモ-N- [[4-(2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-ト
リアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(
1-ピペリジニル)-ピペリジン

a) 1- [4-アミノ-3,5-ジブロモ-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-フェニル
アラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1a)と同様にしてN-シアノ-イミノジフェニルカーボネート及び1-(4-アミノ-3,5-ジ
ブロモ-D-フェニルアラニル)-4-(1-ピペリジニル)ピペリジンから理論値の93%の収率で
調製した。無色の結晶性物質、

R_f 0.25 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール 9/1 v/v).

IR (KBr): 1616 (C=O), 2197 (CN) cm⁻¹

ESI-MS: (M+H)⁺ = 631/633/635 (Br₂)

b) 1- [4-アミノ-3,5-ジブロモ-N- [[4-(2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,
4-トリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -
4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1b)と同様にして2,4-ジヒドロ-2-(4-ピペリジニル)-5-フェニル-1,2,4-トリアゾ
ール-3(3H)-オン及び1- [4-アミノ-3,5-ジブロモ-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル
] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)-ピペリジンから理論値の31%の収率で調
製した。無色の無定形の物質。

IR (KBr): 1695 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.26 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 9/1/0.1 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 781/783/785 (Br₂)

【0083】

実施例17

1- [4-アミノ-3,5-ジブロモ-N- [[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾ
ジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(
1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1b)と同様にして3-(4-ピペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピ
ン-2(1H)-オン及び1- [4-アミノ-3,5-ジブロモ-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル
] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)ピペリジンから理論値の22%の収率で調製
した。無色の結晶性物質。

IR (KBr): 1658 (C=O), 2171 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.33 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 9/1/0.1 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 782/784/786 (Br₂)

【0084】

実施例18

1-〔3,5-ジブロモ-N-〔〔4-(2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル〕シアノイミノメチル〕-D-チロシル〕-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

a) 1-〔3,5-ジブロモ-N-〔(フェノキシ)シアノイミノメチル〕-D-チロシル〕-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1a)と同様にしてN-シアノイミノジフェニルカーボネート及び1-(3,5-ジブロモ-D-チロシル)-4-(1-ピペリジニル)ピペリジンから理論値の51%の収率で調製した。無色の結晶性物質。

10

R_f 0.86 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 75/25/5 v/v/v).

ESI-MS: (M+H)⁺ = 632/634/636 (Br₂)

(M-H)⁻ = 630/632/634 (Br₂)

b) 1-〔3,5-ジブロモ-N-〔〔4-(2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル〕シアノイミノメチル〕-D-チロシル〕-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1b)と同様にして2,4-ジヒドロ-2-(4-ピペリジニル)-5-フェニル-1,2,4-トリアゾール-3(3H)-オン及び1-〔3,5-ジブロモ-N-〔(フェノキシ)シアノイミノメチル〕-D-チロシル〕-4-(1-ピペリジニル)ピペリジンから理論値の32%の収率で調製した。無色の無定形の物質。

20

IR (KBr): 1695 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.33 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 782/784/786 (Br₂)

【0085】

実施例19

1-〔3,5-ジブロモ-N-〔〔4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル〕シアノイミノメチル〕-D-チロシル〕-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1b)と同様にして3-(4-ピペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2(1H)-オン及び1-〔4-3,5-ジブロモ-N-〔(フェノキシ)シアノイミノメチル〕-D-チロシル〕-4-(1-ピペリジニル)ピペリジンから理論値の40%の収率で調製した。無色の無定形の物質。

30

IR (KBr): 1653 (C=O), 2171 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.44 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 783/785/787 (Br₂)

【0086】

実施例20

1-〔3,5-ジブロモ-N-〔〔4-(2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル〕シアノイミノメチル〕-D-チロシル〕-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン

40

a) 1-〔3,5-ジブロモ-N-〔(フェノキシ)シアノイミノメチル〕-D-チロシル〕-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン

実施例1a)と同様にしてN-シアノイミノジフェニルカーボネート及び1-(3,5-ジブロモ-D-チロシル)-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジンから理論値の44%の収率で調製した。無色の結晶性物質。

R_f 0.50 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 75/25/5 v/v/v).

IR (KBr): 1622 (C=O) cm⁻¹

ESI-MS: (M+H)⁺ = 647/649/651 (Br₂)

(M-H)⁻ = 645/647/649 (Br₂)

50

b) 1- [3,5-ジブプロモ-N- [[4-(2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-チロシル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン

実施例1b)と同様にして2,4-ジヒドロ-2-(4-ピペリジニル)-5-フェニル-1,2,4-トリアゾール-3(3H)-オン及び1- [3,5-ジブプロモ-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-チロシル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジンから理論値の20%の収率で調製した。無色の無定形の物質。

IR (KBr): 1701 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.18 (溶離剤 ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 8/2/0.2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 797/799/801 (Br₂)

10

【0087】

実施例21

1- [3,5-ジブプロモ-N- [[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-チロシル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン

実施例1b)と同様にして3-(4-ピペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2(1H)-オン及び1- [3,5-ジブプロモ-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-チロシル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジンから理論値の32%の収率で調製した。無色の無定形の物質。

IR (KBr): 1653 (C=O), 2171 (CN) cm⁻¹

20

R_f: 0.19 (溶離剤 ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 8/2/0.2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 798/800/802 (Br₂)

(M-H)⁻ = 796/798/800 (Br₂)

【0088】

実施例22

1- [4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N- [[4-(2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン

a) 1- [4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン

30

実施例1a)と同様にしてN-シアノイミノジフェニルカーボネート及び1-(4-アミノ-3,5-ジブプロモ-D-フェニルアラニル)-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジンから理論値の38%の収率で調製した。無色の結晶性物質。

R_f 0.57 (FM1).

IR (KBr): 1689 (C=O) cm⁻¹

ESI-MS: (M+H)⁺ = 646/648/650 (Br₂)

b) 1- [4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N- [[4-(2,4-ジヒドロ-5-フェニル-3(3H)-オキソ-1,2,4-トリアゾール-2-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン

実施例1b)と同様にして2,4-ジヒドロ-2-(4-ピペリジニル)-5-フェニル-1,2,4-トリアゾール-3(3H)-オン及び1- [4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジンから理論値の9%の収率で調製した。無色の無定形の物質。

40

IR (KBr): 1701 (C=O), 2171 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.33 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 796/798/800 (Br₂)

【0089】

実施例23

1- [4-アミノ-3,5-ジブプロモ-N- [[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(

50

1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジン

実施例1b)と同様にして3-(4-ピペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2(1H)-オン及び1-[4-アミノ-3,5-ジブロモ-N-[(フェノキシ)シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジンから理論値の15%の収率で調製した。無色の無定形物質。

IR (KBr): 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.19 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 797/799/801 (Br2)

実施例24

1-[3,5-ジブロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-4-メチル-D,L-フェニルアラニル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン

10

実施例7と同様にしてN-シアノイミノジフェニルカーボネート、3,4-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン及び1-[3,5-ジブロモ-4-メチル-D,L-フェニルアラニル]-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジンから理論値の49%の収率で調製した。無色の結晶性物質。

IR (KBr): 1668 (C=O), 2175 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.5 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 781/783/785 (Br2)

(M-H)⁻ = 779/781/783 (Br2)

20

【0090】

実施例25

1-[3,5-ジブロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-4-メチル-D,L-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペラジン

実施例7と同様にしてN-シアノイミノジフェニルカーボネート、3,4-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン及び1-[3,5-ジブロモ-4-メチル-D,L-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペラジンから理論値の34%の収率で調製した。無色の結晶性物質。

IR (KBr): 1664 (C=O), 2175 (CN) cm⁻¹

30

R_f: 0.55 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 767/769/771 (Br2)

(M-H)⁻ = 765/767/769 (Br2)

実施例26

1-[3,5-ジブロモ-N-[[4-(3,4-ジヒドロ-2(1H)-オキソキナゾリン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-4-メチル-D,L-フェニルアラニル]-4-(4-ピリジニル)-ピペラジン

実施例7と同様にしてN-シアノイミノジフェニルカーボネート、3,4-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-2(1H)-キナゾリノン及び1-[3,5-ジブロモ-4-メチル-D,L-フェニルアラニル]-4-(4-ピリジニル)ピペラジンから理論値の6%の収率で調製した。無色の結晶性物質。

40

IR (KBr): 2171 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.60 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 762/764/766 (Br2)

【0091】

実施例27

1-[4-アミノ-3,5-ジブロモ-N-[[4-[1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ[4,5-c]キノリン-3-イル]-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)ピペラジン

実施例1b)と同様にして1,3-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-イミダゾ[4,5-c]キノリン-2(2H)-オン及び1-[4-アミノ-3,5-ジブロモ-N-[(フェノキシ)シアノイミノメチル]-D-

50

フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)ピペリジンから理論値の9%の収率で調製した。無色の無定形物質。

IR (KBr): 1712 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.45 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 805/807/809 (Br₂)

実施例28

1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N-[4-(7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1b)と同様にして7-メトキシ-3-(4-ピペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2(1H)-オン及び1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N-(フェノキシ)シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)ピペリジンから理論値の51%の収率で調製した。無色の結晶(アセトンから)。

IR (KBr): 1658 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.65 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 812/814/816 (Br₂)

【0092】

実施例29

1-[4-アミノ-3,5-ジブromo-N-[4-(5,7-ジヒドロ-6-オキソジベンゾ[d,f][1,3]ジアゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル]シアノイミノメチル]-D-フェニルアラニル]-4-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

2-ニトロ-2'-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]アミノ]-ビフェニル

ジクロロメタン1200ml中の2-アミノ-2'-ニトロ-ビフェニル30.0g(0.140モル)及び1-(フェニルメチル)-4-ピペリドン111.5g(0.630モル)の溶液に、トリアセトキシホウ水素化ナトリウム合計140.5g(0.630モル)を数回に分けて添加し、その間0℃の反応温度を保ち、次いで混合物を室温で14時間攪拌した。それを水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性にし、ジクロロメタン相を分離して除き、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発により濃縮した。残渣をメタノールで蒸解し、次いで濾過した。濾液を蒸発させ、PE/EE 9/1(v/v)を溶離剤として使用して残っている残渣を酸化アルミニウム(活性度段階3)によるクロマトグラフィーにより精製した。相当する画分を合わせ、溶媒を除き、更に精製しないで次の工程に使用した。収量: 40.0g(理論値の74%)。

2-アミノ-2'-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]アミノ]-ビフェニル

メタノール500ml中の2-ニトロ-2'-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]アミノ]-ビフェニル40.0g(0.103モル)の溶液を5%の水で湿らせたロジウム/木炭の存在下で2時間にわたって水素化した。触媒を濾別し、得られた溶液を蒸発させ、こうして得られた粗生成物を更に精製しないで次の工程に使用した。

収量: 36.0g(理論値の98%)。

【0093】

c) 5,7-ジヒドロ-5-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-ジベンゾ-[d,f][1,3]ジアゼピン-6-オン

ジメチルホルムアミド200ml中の2-アミノ-2'-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]アミノ]-ビフェニル36.0g(0.101モル)の溶液に、N,N'-カルボニル-ジイミダゾール40.5g(0.250モル)を添加し、次いでその混合物を100℃で2時間攪拌し、その後に溶媒を真空で除いた。残渣を水とともに攪拌し、次いでジクロロメタンで徹底的に抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、活性炭で浄化し、蒸発させた。PE/EE 2/1(v/v)を使用して残渣(60g)を活性度段階3の酸化アルミニウムによるクロマトグラフィーにより精製した。所望の化合物を相当する画分から6.2g(理論値の16%)の収量で得た。

IR (KBr): 1676 (C=O) cm⁻¹

R_f: 0.35(溶離剤: ジクロロメタン/メタノール = 9.5/0.5 v/v)

MS: M⁺ = 383

10

20

30

40

50

【0094】

d) 5,7-ジヒドロ-5-(4-ピペリジニル)-ジベンゾ [d,f] [1,3] ジアゼピン-6-オン
 メタノール200ml中の5,7-ジヒドロ-5- [1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル] -ジベンゾ
 [d,f] [1,3] ジアゼピン-6-オン6.0g (0.016モル) の溶液を、水素の吸収が終了するま
 で、10%のパラジウム／木炭1.5gの存在下で50℃で水素化した。触媒及び溶媒の除去後に
 、所望の化合物3.5g (理論値の76%) を得、これを更に精製しないで次の工程に使用した
 。

IR (KBr): 1678 (C=O) cm⁻¹

R_f: 0.15 (FM1)

MS: M⁺ = 293

10

e) 1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [[4-(5,7-ジヒドロ-6-オキソジベンゾ [d,f] [1,3]
ジアゼピン-5-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4
-(1-ピペリジニル)-ピペリジン

実施例1b)と同様にして5,7-ジヒドロ-5-(4-ピペリジニル)-ジベンゾ [d,f] [1,3] ジア
 ゼピン-6-オン及び1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル
] -D-フェニルアラニル] -4-(1-ピペリジニル)ピペリジンから理論値の25%の収率で調製
 した。無色の結晶。

IR (KBr): 1684 (C=O), 2173 (CN) cm⁻¹

R_f: 0.65 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 830/832/834 (Br₂)

20

【0095】

実施例30

1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [[4-(7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-
1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラ
ニル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン

実施例1b)と同様にして7-メトキシ-3-(4-ピペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベン
 ズジアゼピン-2(1H)-オン及び1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [(フェノキシ) シアノイ
 ミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジンから理論
 値の53%の収率で調製した。無色の結晶 (ジイソプロピルエーテル) 。

IR (KBr): 1647 (C=O) cm⁻¹

30

R_f: 0.75 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 70/25/5 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 827/829/831 (Br₂)

(M-H)⁻ = 825/827/829 (Br₂)

実施例31

1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [[4- [1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ [4,5-c] キ
ノリン-3-イル] -1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-
メチル-4-ピペリジニル)ピペラジン

実施例1b)と同様にして1,3-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-イミダゾ [4,5-c] キノリン-2
 (2H)-オン及び1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-
 フェニルアラニル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジンから理論値の13%の収率で
 調製した。無色の結晶性物質。

40

IR (KBr): 1711 (C=O) cm⁻¹

R_f: 0.70 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 70/25/5 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 820/822/824 (Br₂)

(M-H)⁻ = 818/820/822 (Br₂)

【0096】

実施例32

1- [4-アミノ-3,5-ジブromo-N- [[4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾ
ジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル] スルホニル] -D-フェニルアラニル] -4-(1-メチル
-4-ピペリジニル)-ピペラジン

50

a) 1-〔4-アミノ-3,5-ジブromo-N-(2-ヒドロキシフェノキシスルホニル)-D-フェニルアラニル〕-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン

氷で外部冷却しながら、ピロカテコールスルフェート1.377g (7.998ミリモル) をジメチルホルムアミド50ml中の1-(4-アミノ-3,5-ジブromo-D-フェニルアラニル)-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン2.000g (3.974ミリモル) 及びトリエチルアミン0.61ml (0.004ミリモル) の溶液に添加し、次いでその混合物を依然として氷で冷却しながら1時間攪拌し、室温で2時間攪拌した。その反応混合物を真空で+40℃の最高浴温度で蒸発により濃縮し、残渣をジエチルエーテルですり碎き、空気中で乾燥させ、更に精製しないで次の工程に使用した。収量：2.68g (理論値の100%)。R_f：0.30(FM1)。

【0097】

b) 1-〔4-アミノ-3,5-ジブromo-N-〔〔4-(2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル〕スルホニル〕-D-フェニルアラニル〕-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン

1-〔4-アミノ-3,5-ジブromo-N-(2-ヒドロキシフェノキシスルホニル)-D-フェニルアラニル〕-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン2.680g (3.968ミリモル)、3-(4-ピペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2(1H)-オン1.472g (6.00ミリモル) 及びジオキササン100mlの混合物を1時間還流し、次いで真空で蒸発させ、残渣を10%のアンモニア水溶液200ml中で攪拌した。こうして得られた混合物を酢酸エチルで徹底的に抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を除いた。FM1を溶離剤として使用して、残渣をシリカゲル (MN-シリカゲル60、マチェリイ-ナーゲル、30-60 μm) によるクロマトグラフィーにより精製した。適当な画分を合わせ、蒸発させ、残渣をジエチルエーテルですり碎き、吸引濾過し、真空で乾燥させた。所望の化合物0.1g (理論値の3.1%) を無色の結晶の形態で得た。R_f：0.65(FM1)。

IR (KBr): 1657 (C=O) cm⁻¹

ESI-MS: (M+H)⁺ = 809/811/813 (Br2)

【0098】

実施例33

1-〔3,5-ジブromo-N-〔〔4-(7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル〕シアノイミノメチル〕-D-チロシル〕-4-(1-ピペリジニル)-ピペラジン

実施例1b)と同様にして7-メトキシ-3-(4-ピペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2(1H)-オン及び1-〔3,5-ジブromo-N-〔(フェノキシ)シアノイミノメチル〕-D-チロシル〕-4-(1-ピペリジニル)ピペラジンから理論値の24%の収率で調製した。無色の結晶 (ジエチルエーテル)。

IR (KBr): 1653 (C=O) cm⁻¹

R_f: 0.31 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 813/815/817 (Br2)

実施例34

1-〔3,5-ジブromo-N-〔〔4-(7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル〕シアノイミノメチル〕-D-チロシル〕-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-ピペラジン

実施例1b)と同様にして7-メトキシ-3-(4-ピペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2(1H)-オン及び1-〔3,5-ジブromo-N-〔(フェノキシ)シアノイミノメチル〕-D-チロシル〕-4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジンから理論値の23%の収率で調製した。無色の結晶 (ジエチルエーテル)。

IR (KBr): 1647 (C=O) cm⁻¹

R_f: 0.42 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 75/25/5 v/v/v)

ESI-MS: (M-H)⁻ = 826/828/830 (Br2)

【0099】

実施例35

10

20

30

40

50

1- [3,5-ジブロモ-N- [[4- [1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ [4,5-c] キノリン-3-イル] -1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-チロシル] -4-(1-ピペリジニル)ピペリジン

実施例1b)と同様にして1,3-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-イミダゾ [4,5-c] キノリン-2(2H)-オン及び1- [3,5-ジブロモ-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-チロシル] -4-(1-ピペリジニル)ピペリジンから理論値の10%の収率で調製した。無色の結晶性物質。

IR (KBr): 1709 (C=O) cm⁻¹

R_f: 0.21 (FM1)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 806/808/810 (Br₂)

(M-H)⁻ = 804/806/808 (Br₂)

実施例36

1- [3,5-ジブロモ-N- [[4- [1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ [4,5-c] キノリン-3-イル] -1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-チロシル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジン

実施例1b)と同様にして1,3-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-イミダゾ [4,5-c] キノリン-2(2H)-オン及び1- [3,5-ジブロモ-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-チロシル] -4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジンから理論値の31%の収率で調製した。無色の結晶性物質。

IR (KBr): 1635, 1705 (C=O) cm⁻¹

R_f: 0.07 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 80/20/2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 821/823/825 (Br₂)

(M-H)⁻ = 819/821/823 (Br₂)

【0100】

実施例37

1- [4-アミノ-3,5-ジブロモ-N- [[4-(7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-2(1H)-オキソ-1,3-ベンゾジアゼピン-3-イル)-1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-ピペリジン

実施例1b)と同様にして7-メトキシ-3-(4-ピペリジニル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,3-ベンゾジアゼピン-2(1H)-オン及び1- [4-アミノ-3,5-ジブロモ-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピペリジンから理論値の21%の収率で調製した。無色の結晶 (ジエチルエーテル)。

R_f: 0.53 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 80/20/2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 827/829/831 (Br₂)

(M-H)⁻ = 825/827/829 (Br₂)

(M+Na)⁺ = 849/851/853 (Br₂)

【0101】

実施例38

1- [4-アミノ-3,5-ジブロモ-N- [[4- [1,3-ジヒドロ-2(2H)-オキソイミダゾ [4,5-c] キノリン-3-イル] -1-ピペリジニル] シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピペリジン

実施例1b)と同様にして1,3-ジヒドロ-3-(4-ピペリジニル)-イミダゾ [4,5-c] キノリン-2(2H)-オン及び1- [4-アミノ-3,5-ジブロモ-N- [(フェノキシ) シアノイミノメチル] -D-フェニルアラニル] -4-(4-メチル-1-ピペラジニル)ピペリジンから理論値の8%の収率で調製した。無色の結晶性物質 (ジイソプロピルエーテル)。

IR (KBr): 1714 (C=O) cm⁻¹

R_f: 0.43 (溶離剤: ジクロロメタン/メタノール/濃アンモニア 80/20/2 v/v/v)

ESI-MS: (M+H)⁺ = 820/822/824 (Br₂)

(M-H)⁻ = 818/820/822 (Br₂)

【0102】

以下の実施例は一般式 I の化合物を活性物質として含む医薬製剤の調製を記載する。

実施例 I

活性物質1mgを含む粉末の吸入用カプセル

組成：

粉末吸入用の 1 個のカプセルは下記の成分を含む。

活性物質	1.0mg
ラクトース	20.0mg
硬質ゼラチンカプセル	50.0mg
	71.0mg

調製の方法：

活性物質を吸入に必要とされる粒子サイズに粉碎する。粉碎した活性物質をラクトースと均一に混合する。混合物を硬質ゼラチンカプセルに詰める。

【0103】

実施例 II

活性物質1mgを含むレスピマツト（登録商標）吸入用の溶液

組成：

1 回の作動は下記の成分を含む。

活性物質	1.0mg
ベンザルコニウムクロリド	0.002mg
二ナトリウムエデテート	0.0075mg
精製水	15.0 μl まで添加

調製の方法：

活性物質及びベンザルコニウムクロリドを水に溶解し、レスピマツト（登録商標）カートリッジに移す。

【0104】

実施例 III

活性物質1mgを含むネブライザーによる吸入用の溶液

組成：

1 個のバイアルは下記の成分を含む。

活性物質	0.1g
塩化ナトリウム	0.18g
ベンザルコニウムクロリド	0.002g
精製水	20.0ml まで添加

調製の方法：

活性物質、塩化ナトリウム及びベンザルコニウムクロリドを水に溶解する。

【0105】

実施例 IV

活性物質1mgを含む噴射ガス操作計量エアゾール

組成：

1 回のパフは下記の成分を含む。

活性物質	1.0mg
レシチン	0.1%
噴射ガス	50.0 μl まで添加

調製の方法：

微粉碎活性物質をレシチンと噴射ガスの混合物中で均一に懸濁させる。懸濁液を計量バルブを備えた加圧容器に移す。

実施例 V

活性物質1mgを含む鼻内スプレー

組成：

活性物質	1.0mg
------	-------

10

20

30

40

50

塩化ナトリウム	0.9mg
ベンザルコニウムクロリド	0.025mg
二ナトリウムエデテート	0.05mg
精製水	0.1mlまで添加

調製の方法：

活性物質及び賦形剤を水に溶解し、好適な容器に移す。

【0106】実施例VI5ml当り活性物質5mgを含む注射液

組成：

活性物質	5mg
グルコース	250mg
ヒト血清アルブミン	10mg
グリコフロール	250mg
注射用の水	5mlまで添加

10

調製：

グリコフロール及びグルコースを注射用の水(WfI)に溶解する。ヒト血清アルブミンを添加する。活性物質を加熱しながら溶解する。溶液をWfIで特定容積までいっぱいにする。窒素ガスのもとにアンプルに移す。

【0107】

20

実施例VII20ml当り活性物質100mgを含む注射液

組成：

活性物質	100mg
リン酸二水素一カリウム= KH_2PO_4	12mg
リン酸水素二ナトリウム= $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	2mg
塩化ナトリウム	180mg
ヒト血清アルブミン	50mg
ポリソルベート80	20mg
注射用の水	20mlまで添加

30

調製：

ポリソルベート80、塩化ナトリウム、リン酸二水素一カリウム及びリン酸水素二ナトリウムを注射用の水(WfI)に溶解する。ヒト血清アルブミンを添加する。活性物質を加熱しながら溶解する。溶液をWfIで特定容積までいっぱいにする。アンプルに移す。

【0108】実施例VIII活性物質10mgを含む凍結乾燥製剤

組成：

活性物質	10mg
マンニトール	300mg
ヒト血清アルブミン	20mg

40

調製：

マンニトールを注射用の水(WfI)に溶解する。ヒト血清アルブミンを添加する。活性物質を加熱しながら溶解する。溶液をWfIで特定容積までいっぱいにする。バイアルに移す。凍結乾燥する。

凍結乾燥製剤用の溶媒：

ポリソルベート80=トウイーン80	20mg
マンニトール	200mg
注射用の水	10mlまで添加

調製：

50

ポリソルベート80及びマンニトールを注射用の水(WfI)に溶解する。アンプルに移す。

【0109】

実施例IX

活性物質20mgを含む錠剤

組成：

活性物質	20mg
ラクトース	120mg
トウモロコシ澱粉	40mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
ポビドンK25	18mg

10

調製：

活性物質、ラクトース及びトウモロコシ澱粉を均一に混合する。ポビドンの水溶液でグラニュールにする。ステアリン酸マグネシウムと混合する。錠剤プレス中で圧縮する。錠剤の重量200mg。

実施例X

活性物質20mgを含むカプセル

組成：

活性物質	20mg
トウモロコシ澱粉	80mg
高度に分散したシリカ	5mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5mg

20

調製：

活性物質、トウモロコシ澱粉及びシリカを均一に混合する。ステアリン酸マグネシウムと混合する。混合物をカプセル充填機中でサイズ3硬質ゼラチンカプセルに詰める。

【0110】

実施例XI

活性物質50mgを含む座薬

組成：

活性物質	50mg
硬質脂肪（アデプス・ソリダス）充分な量添加	1700mg

30

調製：

硬質脂肪を約38℃で融解する。粉碎した活性物質を融解した脂肪に均一に分散させる。約35℃に冷却した後、それを冷却した金型に注入する。

実施例XII

活性物質10mgを含む鼻用の水溶液

組成：

活性物質	10.0mg
中性塩を生成するのに十分な塩酸	
メチルパラヒドロキシベンゾエート(PHB)	0.01mg
プロピルパラヒドロキシベンゾエート(PHB)	0.005mg
精製水	1.0mlまで添加

40

調製：

活性物質を精製水に溶解する。溶液が透明になるまで、塩酸を添加する。メチルPHB及びプロピルPHBを添加する。その溶液を精製水で特定容積までいっぱいにする。その溶液を無菌濾過し、好適な容器に移す。

【0111】

実施例XIII

活性物質5mgを含む鼻用の水溶液

組成：

活性物質	5mg
------	-----

50

1,2-プロパンジオール	300mg
ヒドロキシエチルセルロース	5mg
ソルビン酸	1mg
精製水	1mlまで添加

調製：

活性物質を1,2-プロパンジオールに溶解する。ソルビン酸を含む精製水中のヒドロキシエチルセルロース溶液を調製し、活性物質の溶液に添加する。その溶液を無菌濾過し、好適な容器に移す。

【0112】

実施例XIV

10

活性物質5mgを含む静脈内投与用の水溶液組成：

活性物質	5mg
1,2-プロパンジオール	300mg
マンニトール	50mg
注射用の水(WfI)	1mlまで添加

調製：

活性物質を1,2-プロパンジオールに溶解する。その溶液にWfIを補給しておよその特定容積にする。マンニトールを添加し、WfIを補給して特定容積にする。その溶液を無菌濾過し、個々の容器に移し、オートクレーブ処理する。

20

実施例XV活性物質7.5mgを含む静脈内注射用のリポソーム製剤組成：

活性物質	7.5mg
卵レシチン、例えば、リポイドE80	100.0mg
コレステロール	50.0mg
グリセロール	50.0mg
注射用の水	1.0mlまで添加

調製：

活性物質をレシチンとコレステロールの混合物に溶解する。その溶液をグリセロールとWfIの混合物に添加し、高圧均一化又は微小流動化装置技術により均一にする。こうして得られたリポソーム製剤を無菌条件下で好適な容器に移す。

30

【0113】

実施例XVI活性物質20mgを含む鼻内投与用の懸濁液組成：

活性物質	20.0mg
カルボキシメチルセルロース(CMC)	20.0mg
リン酸一水素ナトリウム／リン酸	
二水素ナトリウム緩衝液pH 6.8	充分な量
塩化ナトリウム	8.0mg
メチルパラヒドロキシベンゾエート	0.01mg
プロピルパラヒドロキシベンゾエート	0.003mg
精製水	1.0mlまで添加

40

調製：

活性物質をCMC水溶液中で懸濁させる。その他の成分を懸濁液に連続して添加し、懸濁液に精製水を補給して特定容積にする。

【0114】

実施例XVII活性物質10mgを含む皮下投与用の水溶液

50

組成：

活性物質	10.0mg
リン酸一水素ナトリウム／リン酸 二水素ナトリウム緩衝液	pH 7.0になるまで 充分な量添加
塩化ナトリウム	4.0mg
注射用の水	0.5mlまで添加

調製：

活性物質をリン酸塩緩衝液に溶解し、食塩の添加後に、溶液に水を補給して特定容積にする。その溶液を無菌濾過し、好適な容器に移し、オートクレーブ処理する。

10

【0115】

実施例XVIII

活性物質5mgを含む皮下投与用の水性懸濁液

組成：

活性物質	5.0mg
ポリソルベート80	0.5mg
注射用の水	0.5ml

調製：

活性物質をポリソルベート80溶液中で懸濁させ、好適な分散方法（例えば、湿式粉碎、高圧均一化、微小流動化等）を使用して約1 μmの粒子サイズに微粉碎する。その懸濁液を無菌条件下で好適な容器に移す。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/5513	A 6 1 K 31/5513	
A 6 1 K 49/00	A 6 1 K 49/00	A
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 11/06	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 15/00	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 25/00	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 D 401/14	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 471/04	1 0 5 Z
// C 0 7 M 7:00	C 0 7 M 7:00	

(74)代理人 100074228

弁理士 今城 俊夫

(74)代理人 100084009

弁理士 小川 信夫

(74)代理人 100082821

弁理士 村社 厚夫

(74)代理人 100086771

弁理士 西島 孝喜

(74)代理人 100084663

弁理士 箱田 篤

(72)発明者 エバーライン ヴォルフガング

ドイツ連邦共和国 デー— 8 8 4 0 0 ビベラッハ オーベレ アウ 6

(72)発明者 ルドルフ クラウス

ドイツ連邦共和国 デー— 8 8 4 4 7 ヴァルタウゼン エシュヴェッヒ 1 1

(72)発明者 エンゲル ヴォルフハルト

ドイツ連邦共和国 デー— 8 8 4 0 0 ビベラッハ モーツアルトシュトラッセ 1 3

(72)発明者 ドーズ ヘンリ

ドイツ連邦共和国 デー— 8 8 4 4 7 ヴァルタウゼン フライハーラーフォン—ケーニッヒ—
シュトラッセ 6

(72)発明者 ハッラーマイヤー ゲルハルト

ドイツ連邦共和国 デー— 8 8 4 3 7 マーゼルハイム—ズルミンゲン グリュ—ナー ヴェッヒ
8

審査官 胡田 尚則

(56)参考文献 国際公開第 9 8 / 0 1 1 1 2 8 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)

C07D401/04

C07D471/04

REGISTRY(STN)

CA(STN)