

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3793242号  
(P3793242)

(45) 発行日 平成18年7月5日(2006.7.5)

(24) 登録日 平成18年4月14日(2006.4.14)

(51) Int. Cl.

F I

**C O 7 D 233/72 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/415 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/42 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/425 (2006.01)**  
**C O 7 D 233/76 (2006.01)**

C O 7 D 233/72  
A 6 1 K 31/415  
A 6 1 K 31/42  
A 6 1 K 31/425  
C O 7 D 233/76

請求項の数 5 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-98098  
(22) 出願日 平成5年4月23日(1993.4.23)  
(65) 公開番号 特開平6-116245  
(43) 公開日 平成6年4月26日(1994.4.26)  
審査請求日 平成12年4月21日(2000.4.21)  
(31) 優先権主張番号 P42 13 634:2  
(32) 優先日 平成4年4月24日(1992.4.24)  
(33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 591004593  
カセラ・アクチエンゲゼルシャフト  
ドイツ連邦共和国、60386 フランク  
フルト・アム・マイン、ハナウエル・ラン  
トストラーセ、526  
(74) 代理人 100069556  
弁理士 江崎 光史  
(74) 代理人  
三原 恒男  
(74) 代理人 100097814  
弁理士 萩原 益雄  
(72) 発明者 ゲルハルト・ツォラー  
ドイツ連邦共和国、シエーネック、ヘーエ  
ンストラーセ、8

最終頁に続く

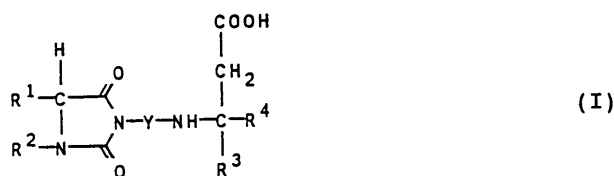
(54) 【発明の名称】 2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 I

【化1】

{ 式中、Y は -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - CO - ( 式中mは1の整数である。 ) を示す ;

10

R<sup>1</sup> は -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NH - X ( 式中nは3の整数である。 ) 又は -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> - C(=NH) - NH<sub>2</sub> ( 式中pは1を示す。 ) を示す ; X は式 I I

【化2】



の残基を示し、この際 R' 及び R'' は相互に無関係に水素である ;

R<sup>2</sup> は水素を示す ;R<sup>3</sup> は水素を示す ;R<sup>4</sup> は -CO - NH - R<sup>5</sup> を示す ;-NH - R<sup>5</sup> はバリン - 、リジン - 、フェニルアラニン - 又はフェニルグリシン - 残基

20

の化合物並びにその生理学に許容し得る塩。

- NH- R<sup>5</sup> は、バリン-、リジン-、フェニルアラニン- 又はフェニルグリシン- 残基の 4- アミノブチルアミドを示す、請求項 1 記載の化合物。

一般式 I I I

$$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{R}^1 - \text{C} = \text{C} = \text{O} \\ | \quad \quad \quad \backslash \\ \text{R}^2 - \text{N} = \text{C} \quad \quad \text{N} - \text{Y} - \text{O} - \text{H} \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array} \quad (\text{III})$$

10

【化 4】



【請求項4】

請求項 1 又は 2 記載の一般式 I の化合物又はその生理学的に相容な塩 1 又は数種を薬学的に妥当な担体・及び添加物質及び場合により更に他の薬理学的に有効な物質 1 又は数種と共に含有することを特徴とする、血小板凝集阻害用薬学的調製物。

請求項 1 又は 2 記載の一般式 I の化合物又はその生理学的に相容な塩 1 又は数種を薬学的に妥当な担体・及び添加物質及び場合により更に他の薬理学的に有効な物質 1 又は数種と共に適する投薬形となすことを特徴とする、上記化合物又はその塩を含有する血小板凝集阻害用薬学的調製物の製造方法。

30

## 【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【産業上の利用分野】

本発明は、2，4 - ジオキソ - イミダゾリジン - 誘導体、その製造方法及びこれを血小板凝集阻害物質として使用する方法に関する。

【 0 0 0 2 】

### 【従来の技術】

ヨーロッパ特許公開第 4 4 9 , 0 7 9 号公報並びに公開されていないドイツ特許出願第 4 1 2 6 2 7 7 . 8 号明細書中に、血小板凝集阻害作用を有するヒダントイン誘導体が記載されている。別の研究では、本発明の化合物が血小板凝集の著しい阻害物質であることも示す。

40

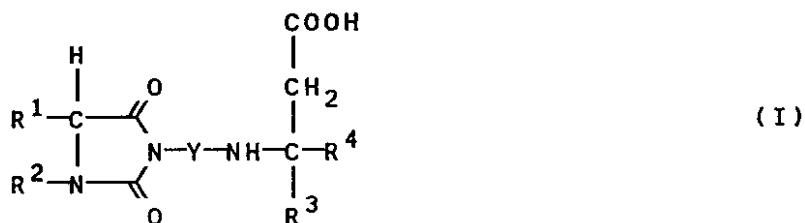
【 0 0 0 3 】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、一般式 I

【 0 0 0 4 】

【化 8】



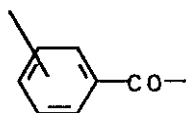
【 0 0 0 5 】

〔式中 Y は  $-(\text{CH}_2)_m - \text{CO}-$  (式中 m は 1 ~ 4 の整数である。)、又は

10

【 0 0 0 6 】

【化 9】



【 0 0 0 7 】

を示す；

$\text{R}^1$  は  $-(\text{CH}_2)_n - \text{NH} - \text{X}$  (式中 n は 1 ~ 6 の整数である。)、  
 $-(\text{CH}_2)_p - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{X}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}(=\text{NH}) - \text{NH}_2$  又は  $-(\text{CH}_2)_p - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{X}$  (式中 p は夫々 1 又は 2 を示す。

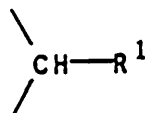
20

【 0 0 0 8 】

) を示す；この際

【 0 0 0 9 】

【化 9】

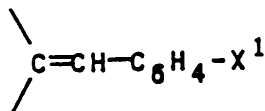


30

【 0 0 1 0 】

の代りに

【化 1 0】



を示すことができ、

 $\text{X}^1$  は  $-\text{NHX}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHX}$  又は  $-\text{C}(=\text{NH}) - \text{NH}_2$  を示す；
X は水素、 $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキル又は式 I I

40

【 0 0 1 1 】

【化 1 1】



【 0 0 1 2 】

の残基を示し、この際  $\text{R}'$  及び  $\text{R}''$  は相互に無関係に水素又は  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$  - アルキルである；

 $\text{R}^2$  は水素又は  $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -アルキルを示す；

50

$R^3$  は水素又はフェニルを示す；

$R^4$  は  $-COOR^5$ 、 $-CO-N(CH_3)-R^5$  又は  $-CO-NH-R^5$  を示す；

$R^5$  は  $(C_1-C_{28})$ -アルキルを示す；これは

a) モノ- 又はジ- $(C_1-C_{18})$ -アルキルアミノカルボニル、アミノ- $(C_2-C_{14})$ -アルキルアミノカルボニル、アミノ- $(C_1-C_3)$ -アルキルフェニル- $(C_1-C_3)$ -アルキルアミノカルボニル、 $(C_1-C_{18})$ -アルキルカルボニルアミノ- $(C_1-C_3)$ -アルキルフェニル- $(C_1-C_3)$ -アルキルアミノカルボニル又は $(C_1-C_{18})$ -アルキルカルボニルアミノ- $(C_2-C_{14})$ -アルキルアミノカルボニルによって置換されている、但しアルキル基は一方でヒドロキシ、アミノ、メルカプト、 $(C_1-C_{18})$ -アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、 $(C_6-C_{14})$ -アリール又は $(C_6-C_{14})$ -アリール- $(C_1-C_8)$ -アルキルによって置換されていてよく、これは

b) 場合により更に加えてヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、アミノ、メルカプト、 $(C_1-C_{18})$ -アルコキシ、 $(C_1-C_{18})$ -アルコキシカルボニル、 $(C_6-C_{14})$ -アリール- $(C_1-C_3)$ -アルコキシカルボニル、 $(C_3-C_8)$ -シクロアルキル、ハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル又は $R^6$ の群から選ばれた同一又は異なる基によって1-又は数回置換されている；

$R^6$  は $(C_6-C_{14})$ -アリール、 $(C_6-C_{14})$ -アリール- $(C_1-C_8)$ -アルキル、単-又は二環状5-~12-員成ヘテロ環状環これは芳香族で、部分的に水素化又は完全に水素化されていてよく、ヘテロ元素として1、2又は3個の同一又は異なる窒素-、酸素-又はイオウ-原子を含有することができる、又は残基 $R^7$ を示し、この際アリール-及びこれとは無関係にヘテロ環状-残基は、 $(C_1-C_{18})$ -アルキル、 $(C_1-C_{18})$ -アルコキシ、ハロゲン、ニトロ及びトリフルオロメチルより成る群から選ばれた同一又は異なる残基によって場合により1-又は数回置換されていてよい；

$R^7$  は $-NR^8$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、アミノ酸側鎖、天然又は非天然アミノ酸-、イミノ酸-、場合により $N-(C_1-C_8)$ -アルキル化された又は $(C_6-C_{14})$ -アリール- $(C_1-C_8)$ -アルキル化されたアザアミノ酸-又はジペプチド-残基この場合ペプチド結合を還元して $NH-CH_2$ となすことができる、並びにそのエステル及びアミドこの際遊離官能基は場合により水素又はヒドロキシメチルによって置換されてよい又はペプチド化学に於て通常の保護基によって保護されていてよい、あるいは $-COR^{7'}$ 式中 $R^{7'}$ は $R^7$ と同一の意味を有する。)を示す；

$R^8$  は水素、 $(C_2-C_{18})$ -アルキル、 $(C_6-C_{14})$ -アリール- $(C_1-C_8)$ -アルキル、 $(C_1-C_{18})$ -アルキルカルボニル、 $(C_1-C_{18})$ -アルコキシカルボニル、 $(C_6-C_{14})$ -アリールカルボニル、 $(C_6-C_{14})$ -アリール- $(C_1-C_8)$ -アルキルカルボニル、 $(C_6-C_{14})$ -アリール- $(C_1-C_{18})$ -アルコキシカルボニルこの際アルキル基は場合によりアミノ基によって置換されていてよい、天然又は非天然アミノ酸-、イミノ酸-、場合により $N-(C_1-C_8)$ -アルキル化された又は $(C_6-C_{14})$ -アリール- $(C_1-C_8)$ -アルキル化されたアザアミノ酸-又はジペプチド-残基この場合ペプチド結合を還元して $NH-CH_2$ となすことができる、を示す；

$R^9$  は水素、 $(C_1-C_{18})$ -アルキル、 $(C_6-C_{14})$ -アリール又は $(C_6-C_{14})$ -アリール- $(C_1-C_8)$ -アルキルを示す。]

の化合物並びにその薬理学的に相容な塩に関する。

#### 【0013】

アルキル基は直鎖状又は分枝状であってよい。好ましいアルキル基は、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル及び*t*-ブチルである。同じことがアルコキシ、アルコキシカルボニル又はアラルキルのような残基に対していえる。

#### 【0014】

$(C_3-C_8)$ -シクロアルキル基は、特にシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルであり、しかしこれらはたとえば $(C_1-C_4)$ -アルキルによって置換されていてよい。置換されたシクロアルキル基の例は

10

20

30

40

50

、4 - メチルシクロヘキシル及び2, 3 - ジメチルシクロペンチルである。

【0015】

(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-アルキル基は、たとえばフェニル、ナフチル、ピフェニル又はフルオレニルであり、この際フェニル及びナフチルが好ましい。同じことがアラルキル又はアリールカルボニルの様な残基に対してもいえる。アラルキル基は、特にベンジル並びに1 - 及び2 - ナフチルメチルであり、これらは置換されていてもよい。置換されたアラルキル基は、たとえばハロベンジル又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシベンジルである。

【0016】

フェニルが2回置換されている場合、置換基は1, 2 - 、1, 3 - 又は1, 4 - 位で相互に存在する。1, 3 - 及び1, 4 - 位が好ましい。

前記定義の範囲のヘテロ環は、たとえばピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、イソインドゾリル、フタラジニル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、キノリニル又はベンゾ-融合されたシクロペンタ-、シクロヘキサ- 又はシクロヘプタ- 融合された、これらの残基の誘導体である。

【0017】

これらのヘテロ環は、窒素原子がオキシド、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-アルキル、たとえばメチル又はエチル、フェニル又はフェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、たとえばベンジルによって及び(又は)1又は数個の炭素原子が(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシ、たとえばメトキシ、フェニル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルコキシ、たとえばベンジルオキシ又はオキソによって置換されている、そして一部又は完全に飽和してよい。

【0018】

このような残基は、たとえば2 - 又は3 - ピロリル、フェニル-ピロリル、たとえば4 - 又は5 - フェニル - 2 - ピロリル、2 - フリル、2 - チエニル、4 - イミダゾリル、メチル - イミダゾリル、たとえば1 - メチル - 2 - 、4 - 又は5 - イミダゾリル、1, 3 - チアゾール - 2 - イル、2 - 、3 - 又は4 - ピリジル、2 - 、3 - 又は4 - ピリジル - N - オキシド、2 - ピラジニル、2 - 、4 - 又は5 - ピリミジニル、2 - 、3 - 又は5 - インドリル、置換された2 - インドリル、たとえば1 - メチル - 、5 - メチル - 、5 - メトキシ - 、5 - ベンジルオキシ - 、5 - クロル - 又は4, 5 - ジメチル - 2 - インドリル、1 - ベンジル - 2 - 又は3 - インドリル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 2 - インドリル、シクロヘプタ[b] - 5 - ピロリル、2 - 、3 - 又は4 - キノリル、1 - 、3 - 又は4 - イソキノリル、1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 3 - イソキノリル、2 - キノキサリニル、2 - ベンゾフラニル、2 - ベンゾチエニル、2 - ベンゾオキサゾリル又はベンゾチアゾリルである。一部水素化された又は完全に水素化されたヘテロ環状環は、たとえばジヒドロピリジニル、ピロリジニル、たとえば2 - 、3 - 又は4 - N - メチルピロリジニル、ピラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロチエニル、ベンゾジオキソラニルである。

【0019】

ハロゲンはフルオル、クロル、ブロム又はヨード、特にフルオル又はクロルを示す。

天然及び非天然アミノ酸は、キラルである場合D - 又はL - 型で存在することができる。

- アミノ酸が好ましい。たとえば次のものが挙げられる(ハウベン-ヴェイル、有機化学の方法、第XV / 1 及び2、シュツットガルト、1974 参照) ;

Aad、Abu Abu、ABz、2ABz、Aca、Ach、Acp、  
Adpd、Ahb、Aib、Aib、Ala、Ala、Ala、Alg、  
All、Ama、Amt、Ape、Apm、Apr、Arg、Asn、Asp、  
Asu、Aze、Azi、Bai、Bph、Can、Cit、Cys、  
(Cys)<sub>2</sub>、Cyta、Daad、Dab、Dadd、Dap、Dapm、  
Dasu、Djen、Dpa、Dtc、Fel、Gln、Glu、Gly、  
Guv、hAla、hArg、hCys、hGln、hGlu、His、

10

20

30

40

50

hIle、hLeu、hLys、hMet、hPhe、hPro、hSer、  
 hThr、hTrp、hTyr、Hyl、Hyp、3Hyp、Ile、Ise、  
 Iva、Kyn、Lant、Lcn、Leu、Lsg、Lys、Lys、  
 Lys、Met、Mim、Min、nArg、Nle、Nva、Oly、  
 Orn、Pan、Pec、Pen、Phe、Phg、Pic、Pro、  
 Pro、Pse、Pya、Pyr、Pza、Qin、Ros、Sar、  
 Sec、Sem、Ser、Thi、Thi、Thr、Thy、Thx、  
 Tia、Tle、Tly、Trp、Trta、Tyr、Val、Tbg、  
 Npg、Chg、Cha、Thia、2,2-ジフェニルアミノ酢酸、2-(p-トリル)-  
 2-フェニルアミノ酢酸、2-(p-クロルフエニル)アミノ酢酸。

10

## 【0020】

アミノ酸側鎖とは、天然又は非天然アミノ酸の側鎖を意味する。アザアミノ酸は、天然又は非天然アミノ酸であり、この際中央成分 -CHR- 又は -CH<sub>2</sub>- を -NR- 又は -NH- に代える。

## 【0021】

イミノ酸の残基として、特に次の群から選ばれるヘテロ環の残基が挙げられる：

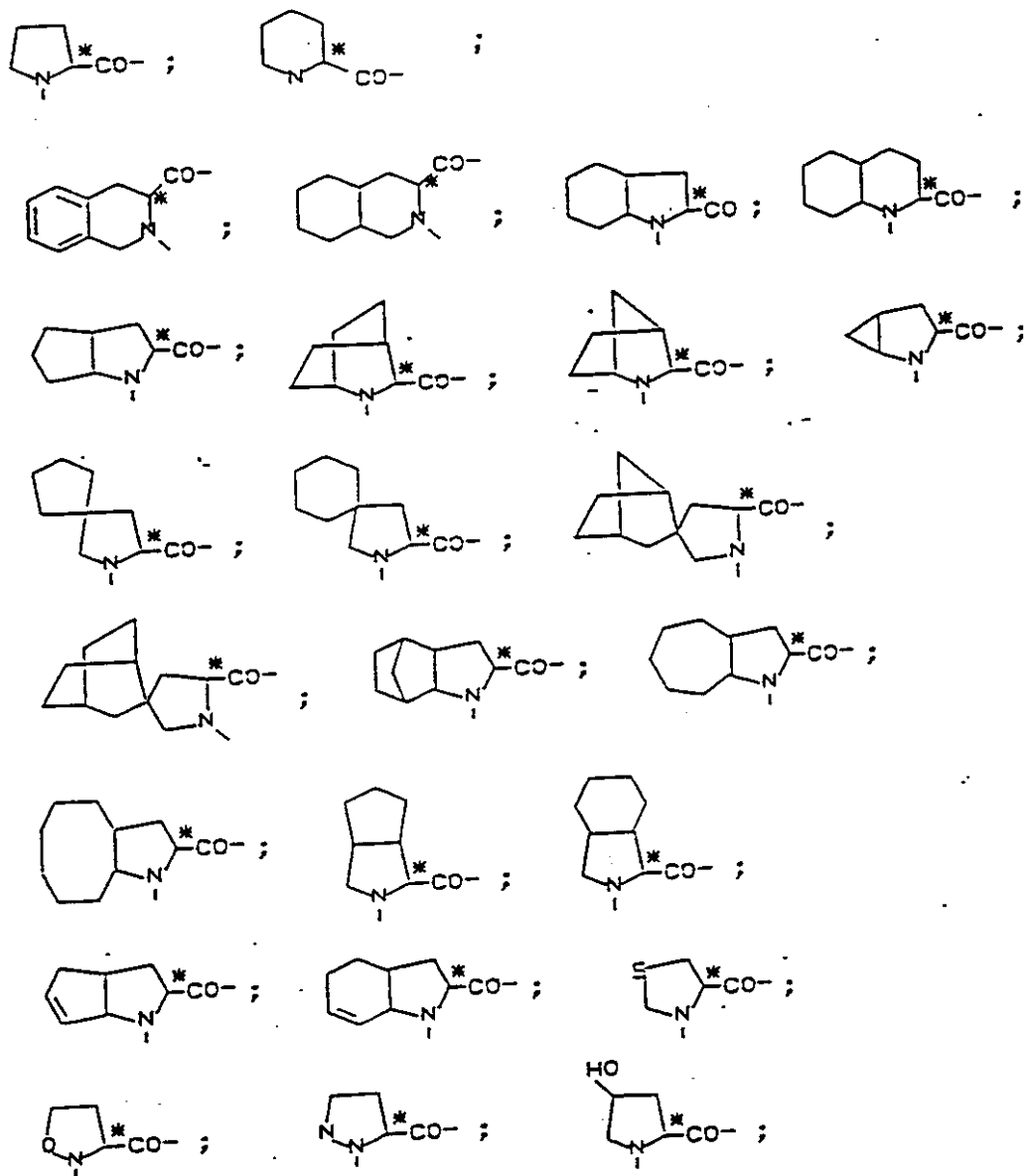
ピロリジン -2- カルボン酸；ピペリジン -2- カルボン酸；テトラ-ヒドロイソキノリン -3- カルボン酸；デカヒドロイソキノリン -3- カルボン酸；オクタヒドロインドール -2- カルボン酸；デカヒドロキノリン -2- カルボン酸；オクタヒドロシクロペンタ〔b〕ピロール -2- カルボン酸；2-アザ-ビシクロ〔2.2.2〕オクタン -3- カルボン酸；2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン -3- カルボン酸；2-アザビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン -3- カルボン酸；2-アザスピロ〔4.4〕ノナン -3- カルボン酸；2-アザスピロ〔4.5〕デカン -3- カルボン酸；スピロ（ビシクロ〔2.2.1〕-ヘプタン）-2,3-ピロリジン -5- カルボン酸；スピロ（ビシクロ〔2.2.2〕オクタン）-2,3-ピロリジン -5- カルボン酸；2-アザトリシクロ〔4.3.0.1<sup>6,9</sup>〕-デカン -3- カルボン酸；デカヒドロシクロヘプタ〔b〕ピロール -2- カルボン酸；デカヒドロシクロオクタ〔c〕ピロール -2- カルボン酸；オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロール -2- カルボン酸；オクタヒドロ-イソインドール -1- カルボン酸；2,3,3a,4,6a-ヘキサ-ヒドロシクロペンタ〔b〕ピロール -2- カルボン酸；2,3,3a,4,5,7a-ヘキサヒドロインドール -2- カルボン酸；テトラヒドロ-チアゾール -4- カルボン酸；イソオキサゾリジン -3- カルボン酸；ピラゾリジン -3- カルボン酸；ヒドロキシピロリン -2- カルボン酸；これらすべては場合により置換されていてよい（次式参照）：

20

30

## 【0022】

## 【化12】



10

20

30

## 【0023】

上記残基に基づくヘテロ環は、たとえば米国特許第4344949号、第4,374,847号及び第4,350,704号明細書；ヨーロッパ特許公開第29,488号、第31,741号、第46,953号、第49,605号、第49,658号、第50,800号、第51,020号、第52,870号、第79,022号、第84,164号、第89,637号、第90,341号、第90,362号、第105,102号、第109,020号、第111,873号、第271,865号及び第344,682号公報から公知である。

40

## 【0024】

ジペプチドは、成分として天然又は非天然アミノ酸、イミノ酸及びアザアミノ酸を含有することができる。更に、天然又は非天然アミノ酸、イミノ酸、アザアミノ酸及びジペプチドは、エステル又はアミドとして、たとえばメチルエステル、エチルアミド、セミカルバジド又は - アミノ-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)- アルキルアミドとしても存在することができる。

## 【0025】

アミノ酸、イミノ酸及びジペプチドの官能基を保護することができる。適する保護基、たとえばウレタン保護基、カルボキシル保護基及び側鎖保護基は、

Hubbuch, Kontakte(メルク) 1979, No. 3, 第14~23頁、及び

50

Buellesbach, Kontakte(メルク) 1980、No. 1、第23～35頁に記載されている。  
特に次のものが挙げられる：A l o c、P y o c、F m o c、  
T c b o c、Z、B o c、D d z、B p o c、A d o c、M s c、M o c、  
Z ( N O<sub>2</sub> )、Z ( H a l<sub>n</sub> )、B o b z、I b o c、A d p o c、M b o c、  
A c m、t . - ブチル、O B z l、O N b z l、O M b z l、B z l、M o b、P i c、  
T r t .

一般式 I の化合物の生理学的に相容な塩は、特に薬学的に使用可能な又は非毒性塩である。

【0026】

このような塩は、たとえば酸性基、たとえばカルボキシを含有する一般式 I の化合物から、  
アルカリ- 又はアルカリ土類金属、たとえば N a、K、M g 及び C a と共に、並びに生理  
学的に相容な有機アミン、たとえばトリエチルアミン及びトリス-(2- ヒドロキシ- エチ  
ル)-アミンと共に形成する。

10

【0027】

塩基性基、たとえばアミノ基又はグアニジノ基を含有する一般式 I の化合物は、無機酸、  
たとえば塩酸、硫酸又はリン酸と共に及び有機カルボン- 又はスルホン酸、たとえば酢酸  
、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸及び p - トルオールスルホン酸  
塩と共に形成する。

【0028】

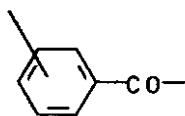
一般式 I の化合物は、式中

20

Y は -( C H<sub>2</sub> )<sub>m</sub> - C O - ( 式中 m は 1 又は 2 を示す。 )、又は

【0029】

【化13】



【0030】

を示す；

30

R<sup>1</sup> は - C H<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - N H - C ( = N H ) - N H<sub>2</sub> ； - C H<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - C ( = N H ) - N H<sub>2</sub>  
又は - C H<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> H<sub>4</sub> - C H<sub>2</sub> - N H<sub>2</sub> を示す；

R<sup>2</sup> は水素又はメチルを示す；

R<sup>3</sup> は水素を示す；

R<sup>4</sup> は - C O - N H - R<sup>5</sup> を示し、その際 - N H - R<sup>5</sup> は - アミノ酸残基の - アミ  
ノ-( C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> )- アルキルアミドを示すものが好ましい。

【0031】

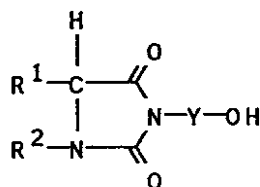
- N H - R<sup>5</sup> は、バリン- 、リジン- 、フェニルアラニン- 又はフェニルグリシン- 残基  
の 4 - アミノブチルアミドであるのが特に好ましい。

本発明による一般式 I の化合物を、一般式 I I I

40

【0032】

【化14】



( I I I )

【0033】

50



の化合物と一般式 I V

【 0 0 3 4 】

【 化 1 5 】



10

【 0 0 3 5 】

の化合物とのフラグメント縮合によって製造することができ、この際上記式中  $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$  及び Y は上述の意味を有する。

一般式 I I I の化合物と一般式 I V の化合物との縮合に、ペプチド化学の公知方法を使用するのが有利である（たとえばハウベン-ヴェイル、有機化学の方法、第 15 / 1 及び 15 / 2 巻、シュツットガルト、1974）。

【 0 0 3 6 】

更に、一般に  $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^4$  に生じるアミノ基を可逆的な保護基によって保護することが必要である。同じことが一般式 I V の化合物のカルボキシル基に対してもいえる。これはベンジル-又は t . -ブチルエステルとして存在するのが好ましい。生じうるアミノ基がニトロ-又はシアノ基として存在し、カップリング後初めて水素化によって形成される場合、アミノ基-保護は不必要である。

20

【 0 0 3 7 】

カップリング後、存在する保護基を適する方法で離脱する。たとえば NO - 基（グアニジノ保護）、ベンジルオキシカルボニル基及びベンジルエステルを、水素化除去することができる。t . -ブチルタイプの保護基を、酸性離脱し、一方で 9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル残基を第二アミンによって除去する。

【 0 0 3 8 】

一般式 I I I の出発化合物を、次の様に得ることができる：

アミノ酸、N - アルキルアミノ酸又は好ましくはそのメチル-、エチル-、ベンジル-又は t . -ブチルエステル、たとえば一般式 V

30

【 0 0 3 9 】

【 化 1 6 】



【 0 0 4 0 】

（式中  $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は上述の意味を有する。）

の化合物とたとえば一般式 V I

40

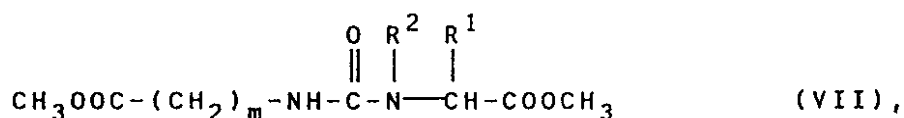


（式中 m は上述の意味を有する。）

イソシアナートアルカンカルボン酸エステルとの反応によって、一般式 V I I

【 0 0 4 1 】

【 化 1 7 】



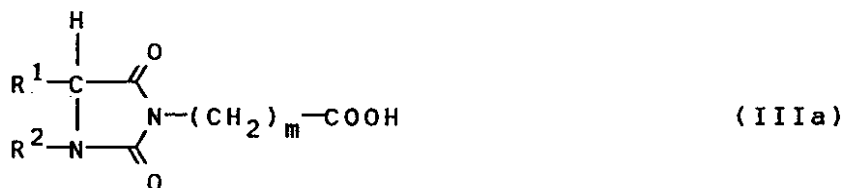
50

【 0 0 4 2 】

の尿素誘導体を得られ、これを酸と加熱してエステル官能基のけん化下に閉環して、一般式 I I I a

【 0 0 4 3 】

【 化 1 8 】



10

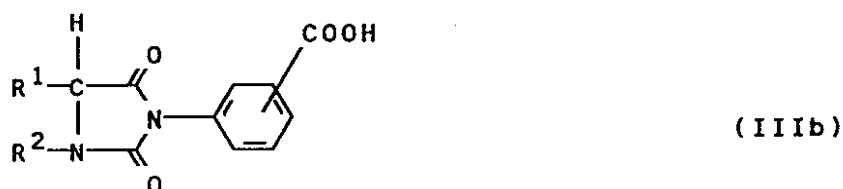
【 0 0 4 4 】

の化合物となす。

尿素合成の間、グアニジノ基を保護基、たとえば  $\text{NO}_2$  又は  $\text{Mtr}$  によってブロックすることができる。同様にアミノ基は側鎖中に保護された形で（たとえば  $\text{Boc}$  - 又は  $\text{Z}$  - 誘導体として）又は更に  $\text{NO}_2$  - 又はシアノ官能基として存在しなければならない。これはその後還元してアミノ基へ、あるいはシアノ基の場合ホルムアミジノ基に変わることができる。一般式 I I I b

【 0 0 4 5 】

【 化 1 9 】



20

【 0 0 4 6 】

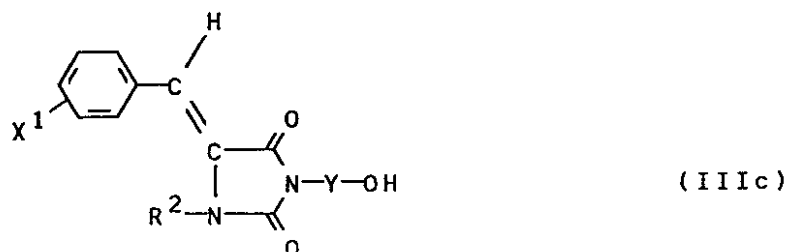
の化合物が、イソシアナートアルカンカルボン酸エステルの代りにアミノ安息香酸エステルのイソシアナートを使用する場合に同様に得ることができる。

一般式 I I I c

30

【 0 0 4 7 】

【 化 2 0 】



40

【 0 0 4 8 】

の化合物が、一般式 V I I I

【 0 0 4 9 】

【 化 2 1 】



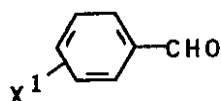
50

【 0 0 5 0 】

のヒダントインと一般式 I X

【 0 0 5 1 】

【 化 2 2 】



(IX)

【 0 0 5 2 】

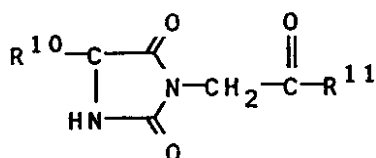
のアルデヒドとの反応によってグラナッハ - (Graenacher) 及びランドルト (Landolt) 、 He 10  
lve. Chim. Acta 10 ( 1927 ) 808 と同様にして得ることができる。

【 0 0 5 3 】

そうでなければ一般式 X a

【 0 0 5 4 】

【 化 2 3 】



(Xa)

20

【 0 0 5 5 】

( 式中 R<sup>10</sup> 及び R<sup>11</sup> は上述の意味を有し、R<sup>12</sup> はベンジル又は t . - ブチルを示す。 )  
のアルキルオキシカルボニル - 又はアラルキルオキシカルボニルペプチドの塩基性処理に  
よって極めて一般に生じる ( J . S . フルトン (Fruton) 及び M . ベルグマン (Bergmann) ,  
J. Biol. Chem. 145 (1942) 253-265 ; C. A. デッカー (Dekker) 、 S . P . タイラー (Taylor)  
、 j r . 及び J . S . Fruton 、 J . Biol. Chem. 180 ( 1949 ) 155 - 173 ; M  
. E . コックス (Cox) 、 H . G . カーク (Carg) 、 J . ハロウッド (Hollowood) 、 J . M .  
ヒューゴ (Hugo) 、 P . M . スコープス (Scopes) 及び G . T . ヤング (Young) 、 J . Chem.  
Soc. ( 1965 ) 6806 - 6813 ; W . ヴォルター (Voelter) 及び A . アルテンブル 30  
グ (Altenburg) 、 Liebigs Ann. Chem. ( 1983 ) 1641 - 1655 ; B . シュベンザ  
ー (Schwenzer) 、 E . ヴェバー (Weber) 及び G . ロス (Losse) 、 J. Prakt. Chem. 327  
( 1985 ) 479 - 486 ) 。 その際しかし N - 末端アミノ酸をラセミ化し及びヒダン  
トインを加水分解して、



の尿素誘導体となす (W. Voelter 及び A. Altenburg, Liebigs Ann. Chem.

( 1983 ) 1641 - 1655 ) 。

【 0 0 5 6 】

これに対して、穏やかな方法は、一般式 X の化合物からヒダントインへの環化をテトラヒ  
ドロフラン中で還流下にテトラブチルアンモニウムフルオリドで処理して行う ( J . プレ 40  
ス (Pless) 、 J. Org. Chem. 39 ( 1974 ) 2644 - 2646 ) 。

【 0 0 5 7 】

穏やかな環化の他の可能性は、N - 末端アミノ酸と次のグリシンとの間のペプチド結合を  
アセトニトリル中でビストリメチルシリルトリフルオロアセトアミドを用いてトリメチル  
シリル化することである ( 還流下に 4 時間 ) ( J . S . デイヴィース (Davies) 、 R . K .  
メリット (Merritt) 及び R . C . トレッドゴールド (Treadgold) 、 J. Chem. Soc. Perkin  
Trans. I ( 1982 ) 2939 - 2947 ) 。

【 0 0 5 8 】

アミノ官能基のグアニジル化を、次の試剤を用いて実施することができる：

1 . O - メチルイソチオ尿素 ( S . ワイス (Weiss) 及び H . クラマー (Krommer) 、 化学新 50

間 9 8 ( 1 9 7 4 ) 6 1 7 - 6 1 8 ) ;

2 . S - メチルイソチオ尿素 ( R . F . ボーン (Borne) 、 M.L.ホレスター ( For-rester) 及び I.w.ウォーターズ (Waters)、 J. Med. Chem. 2 0 ( 1 9 7 7 ) 7 7 1 - 7 7 6 ) ;

3 . ニトロ - S - メチルイソチオ尿素 ( L . S . ハフナー (Hafner) 及び R . E . エバンス (Evans) 、 J. Org. Chem. 2 4 ( 1 9 5 9 ) 1 1 5 7 ) ;

4 . ホルムアミジノスルホン酸 ( K . キム (Kim) 、 Y . T . リン (Lin) 及び H . S . モシヤー (Mosher)、 テトラヘドロソレター 2 9 ( 1 9 8 8 ) 3 1 8 3 - 3 1 8 6 ) ;

5 . 3 , 5 - ジメチル - 1 - ピラゾリル - ホルムアミジニウム - ニトラート ( F . L . スカット (Scott) 、 D . G . オダノヴエン (O' Donovan) 及び J . ライリー (Reilly)、 J. Amer. Chem. Soc. 7 5 ( 1 9 5 3 ) 4 0 5 3 - 4 0 5 4 ) 。

10

#### 【 0 0 5 9 】

ホルムアミジンを、対応するシアノ化合物から酸性無水媒体 (たとえばジオキサン、メタノール又はエタノール) 中でアルコール (たとえばメタノール又はエタノール) の付加によって及びアルコール (たとえばイソプロパノール、メタノール又はエタノール) 中でアンモニアで引き続き処理して、製造することができる ( G . ワーグナー (Wagner)、 P . リッチー (Richter) 及び C h . ガルベ (Garbe) 、 Pharmazie 2 9 ( 1 9 7 4 ) 1 2 - 5 5 ) 。

#### 【 0 0 6 0 】

ホルムアミジンを製造する他の方法は、  $H_2S$  のシアノ基への付加、次いで生じるチオアミドのメチル化、次いでアンモニアとの反応である (ドイツ民主共和国特許第 2 3 5 8 6 6 号明細書) 。

20

#### 【 0 0 6 1 】

一般式 I V の出発ペプチドを、一般に C - 末端から段階的に合成する。ペプチド結合を、ペプチド化学の公知カップリング方法を実施することができる。

式 I の化合物及びその生理学的に相容な塩を、ヒトに薬剤として単独で、相互に混合して又は薬学的調製物の形で投与することができ、これは経口又は非経口使用を可能にし、そして有効成分として少なくとも 1 個の式 I の化合物又はその塩の有効薬用量を、 1 又は数種の慣用の薬学的に申し分のない担体物質及び添加物質を含有する。調製物は一般に治療上有効な化合物約 0 . 5 ~ 9 0 重量 % を含有する。

#### 【 0 0 6 2 】

30

薬剤は、たとえば丸剤、錠剤、ラック錠剤、糖衣錠 (糖衣丸) 、顆粒、硬 - 及び軟ゼラチンカプセル、溶液、シロップ、エマルジョン又は懸濁液又はエアゾール混合物の形で経口投与することができる。しかし投与を直腸に、たとえば坐剤の形で、又は腸管外に、たとえば注射溶液又はマイクロカプセルの形で、又は経皮に、たとえば軟膏又はチンキ又は鼻腔内に、たとえば鼻スプレーの形で行うことができる。

薬学的調製物を公知方法で薬学的に不活性な無機又は有機担体物質の使用下に製造することができる。丸剤、錠剤、糖衣錠及び硬ゼラチンカプセルの製造に、乳糖、とうもろこしでんぷん又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩等々を使用することができる。軟ゼラチンカプセル及び坐剤に対する担体は脂質、ロウ、半固体の及び液状ポリオール、天然又は硬化油等々である。溶液及びシロップの製造に対する担体物質としてはたとえば水、ショ糖、転化糖、ブドウ糖、ポリオール等々が適当である。注射溶液の製造に対する担体物質としてはたとえば水、アルコール、グリセリン、ポリオール、植物油等々が適当である。マイクロカプセル又はインプラントに対する担体物質としては、たとえばグリコール酸及び乳酸から成るコポリマーが適当である。

40

#### 【 0 0 6 3 】

薬学的調製物は有効物質及び担体物質と共に更に添加物質、たとえば充填物質、増量剤、砕解剤、結合剤、滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、保存剤、甘味料、着色料、嗜好料又は香料、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、更に溶剤又は溶解媒体、溶解促進剤、蓄積効果を生じるための剤、並びに浸透圧の変化のための塩、被覆剤又は酸化防止剤等を含有することができる。この調製物は 2 個又は数種の一般式 I なる化合物又はその生理学的に相容な塩

50

及び更にその他の1種又は数種の治療上有効な物質を含有することもできる。

【0064】

この様なその他の治療上有効な物質はたとえば血流促進剤、たとえばジヒドロエルゴクリスチン、ニセルゴリン、プフェニン、ニコチン酸及びそのエステル、ピリジルカルピノール、ベンシクラン、シンナリジン、ナフチドロフリル、ラウバシン及びピンカミン；筋変力作用陽性化合物、たとえばジゴキシン、アセチルジゴキシン、メチルジゴキシン及びランタノ-グリコシド；冠状動脈拡張剤、たとえばカルボクロメン、ジピリダモール、ニフェジピン及びペルヘキシリン；抗狭心性化合物、たとえばイソソルビットジニトラート、イソソルビットモノニトラート、グリセロールニトラート、モルシドミン及びグエラパミル； - 受容体遮断剤、たとえばプロプラノロール、オキシプレノロール、アテノロール、メトプロロール及びペンブトロールである。更にこの化合物はその他の脳代謝賦活物質、たとえばピラセタム又はCNS-活性物質、たとえばピルリンドール、スルピリット等々と組合せることができる。

10

【0065】

薬用量は広い範囲内で変化することができ、夫々個々の場合に個人の適用性に適合する。一般に経口投与で一日薬用量約0.1~1mg/kg体重、好ましくは0.3~0.5mg/kg体重が有効な結果を生じるために適切である。静脈内適用に於て一日薬用量は一般に約0.01~0.3mg/kg体重、好ましくは0.05~0.1mg/kg体重である。一日薬用量は一般に、特により多くの量を適用する場合、数回、たとえば2, 3又は4回の投与に分ける。

20

【0066】

場合により各個の作用に応じて記載された一日薬用量から上下にはずれることができる。薬学的調製物は一般に薬用量あたり一般式(I)又はその薬学的に妥当な塩の有効物質を0.2~50mg、好ましくは0.5~10mgを含有する。

【0067】

本発明の式Iの化合物は、細胞-細胞接着の能力 これはArg-Gly-Asp-含有タンパク質、たとえばフィブロネクチン、フィブリノーゲンの又はいわゆるインテグリンとのフォンヴィレブランド(von Willebrand)-ファクターの相互作用を惹起する を阻害する。インテグリンは細胞膜-糖タンパク質、Arg-Gly-Asp-含有細胞マトリックス-糖タンパク質に関するレセプターである(E.ルオスラーチ(Ruoslahti)及びM.D.ピールシュバッハ(Pierschbacher)、サイエンス238(1987)491-497; D.R.フィリップス(Phillips)、I.F.チャロ(Charo)、L.V.パリス(Parise)及びL.A.フィッツゲラルド(Fitzgerald)、血液71(1988)831-843)。更にこれは他の接着性タンパク質、たとえばヴトロネクチン、コラーゲン及びラミニンの対応するレセプターへの結合を種々の細胞タイプの表面上で阻害する。

30

【0068】

本発明による一般式Iの化合物は、血小板凝集、癌細胞の転移並びに骨表面での食骨細胞形成を阻害する。

一般式Iのヒダントイン誘導体は、急性的に血栓症の危険で及び慢性的に動脈硬化症及び血栓症の予防で、たとえば動脈血管疾患、たとえば急性心筋梗塞、心筋梗塞の第二予防、溶解及び拡張後の再咬合予防(PTCA)、不安定な狭心性、一過性虚血性発作、脳卒中、冠状バイパス手術及びバイパスの再咬合予防、肺動脈塞栓症、末梢動脈閉塞性疾患、解剖する動脈瘤の予防及び治療で；静脈及びマイクロ循環血管障害、たとえば極度の静脈血栓症、伝染された静脈内血餅、術後及び分娩後の外傷、外科又は感染ショック、敗血症の治療で又は反応異常血小板を有する疾患、血栓性血小板減少紫斑病、子かん前症、生理前症候群、透析又は体外循環の治療で使用され、更に癌手術の間及び癌で予防的に使用される。また骨粗しょう症を骨表面での食骨細胞の結合阻害によって抑制することができる。

40

【0069】

化合物を特に血小板凝集及び血小板へのフィブリノーゲンの付着に於けるその阻害作用について試験する。ゲル濾過された血小板を、ADP又はトロンピンで活性化されたヒト、

50

ドナー血液から使用する。

【 0 0 7 0 】

【実施例】

以下に本発明を例によって説明する。

生成物をマスペクトル及び（又は）NMR - スペクトルによって同定する。

【 0 0 7 1 】

〔例 1〕

( 5 - ( S ) - ( 3 - グアニジノプロピル ) - 2 , 4 - ジオキソ - イミダゾリジン - 3 - イル ) - アセチル - L - アスパルチル - L - フェニルアラニン - ( 4 - アミノブチル ) - アミド - アセタート

1 a : Z - P h e - N H - ( C H <sub>2</sub> )<sub>4</sub> - N H - B o c

N - ベンジルオキシカルボニル - L - フェニルアラニン 5 . 9 8 g ( 2 0 m m o l ) 及び 4 - ( t - ブチルオキシカルボニルアミノ ) - ブチルアミン - ヒドロクロリド 4 . 4 9 g ( 2 0 m m o l ) を、ジメチルホルムアミド 1 0 0 m l 中に溶解し、氷浴中で 0 に冷やす。ヒドロキシベンゾトリアゾール 2 . 7 g ( 2 0 m m o l ) 、 D C C I 4 . 4 g ( 2 0 m m o l ) 及び N - エチルモルホリン 2 . 5 4 m l ( 2 0 m m o l ) の添加後、反応を一晩撹拌する。沈殿した尿素を吸引濾取し、溶液を高減圧で蒸発する。残留物を、酢酸エチルエステル 2 0 0 m l 中に取り、有機相を水、炭酸水素ナトリウム溶液及び硫酸水素カリウム溶液で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥する。濾過及び蒸発後、無定形生成物 8 . 2 g ( 8 7 % ) が得られる。

1 b : H - P h e - N H - ( C H <sub>2</sub> )<sub>4</sub> - N H - B o c - ヒドロクロライド

Z - P h e - N H - ( C H <sub>2</sub> )<sub>4</sub> - N H - B o c 8 . 2 g ( 1 7 . 5 m m o l ) を、メタノール 3 0 0 m l 中で溶解し、P d / C 1 . 5 g を加える。次いで水素を導入し、p H - 値をメタノール性塩酸の添加によって p H 4 に保つ。反応の終了後、濾過し、濾液を蒸発する。エーテルで粉碎後、無定形生成物 6 . 5 g ( 1 0 0 % ) が得られる。

1 c : H - L - アスパルチル ( O t B u ) - L - フェニルアラニン - N H - ( C H <sub>2</sub> )<sub>4</sub> - N H - B o c ヒドロクロライド

Z - A s p ( O t B u ) - O H 5 . 6 g ( 1 7 . 4 m m o l ) 及び H - P h e - N H - ( C H <sub>2</sub> )<sub>4</sub> - N H - B o c ヒドロクロライド 6 . 5 g ( 1 7 . 5 m m o l ) を、ジメチルホルムアミド 1 0 0 m l 中に溶解する。ヒドロキシベンゾトリアゾール 2 . 3 g ( 1 7 m m o l ) 、 D C C I 4 . 4 g ( 2 1 . 3 m m o l ) 及び N - エチルモルホリン 2 . 2 m l ( 1 7 . 3 m m o l ) の添加後、反応を一晩撹拌する。反応の終了後、減圧で蒸発する。残留物を、酢酸エチルエステル中に取り、有機相を水及び炭酸水素ナトリウム溶液で抽出し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥する。濾過及び蒸発後、クロマトグラフィーによって精製された粗生成物 9 . 7 g が得られる。

【 0 0 7 2 】

一緒にされた分画を、1 b に記載した様に水素化する。水素化の残留物を酢酸エチルエステル 5 0 m l 中に溶解し、石油エーテルで沈殿させる。4 . 9 g が得られる。F A B - M S 5 0 7 . 3 ( M + H )<sup>+</sup>

1 d : 5 - ( S ) - ( 3 - グアニジノプロピル ) - 2 , 4 - ジオキソ - イミダゾリジン - 3 - イル ) - アセチル - L - アスパルチル ( O t B u ) - L - フェニルアラニン - ( 4 - B o c - アミノブチル ) - アミド

H - L - アスパルチル ( O t B u ) - L - フェニルアラニン - N H - ( C H <sub>2</sub> )<sub>4</sub> - N H - B o c - ヒドロクロリド 9 7 7 m g ( 1 . 8 m m o l ) 及び 5 - ( S ) - ( 3 - グアニジノプロピル ) - 2 , 4 - ジオキソ - イミダゾリジン - 3 - イル ) - 酢酸 5 0 0 m g を、ジメチルホルムアミド 5 m l 中に溶解する。溶液にヒドロキシベンゾトリアゾール 2 4 3 m g ( 1 . 8 m m o l ) 及び D C C I 4 1 2 m g ( 2 m m o l ) を加え、一晩撹拌する。反応の終了後溶液を蒸発し、残留物を更に処理することなくシリカゲルでクロマトグラフィー分離する（展開剤：C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 、C H <sub>3</sub> O H、酢酸、水 = 8 5 : 1 0 : 2 . 5 : 2 . 5）。生成物 1 . 0 3 g ( 7 6 % ) を単離する。F A B - M S 7 4 6 . 6 ( M + H )<sup>+</sup>

10

20

30

40

50

1 e : (5-(S)-(3-グアニジノプロピル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン-(4-アミノブチル)-アミドアセタート

5-(S)-(3-グアニジノプロピル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-アセチル-L-アスパルチル(OtBu)-L-フェニルアラニン-(4-Boc-アミノブチル)-アミド 1 g (1.38 mmol) を、90%水性トリフルオール酢酸 15 ml 中に 1 時間室温で撹拌する。次いで溶液を蒸発し、残留物を水中に取り、イオン交換体 IRA-93 で 4 の pH-値になるまで処理する。溶液を、凍結乾燥し、残留物を 1 M 酢酸でセファデックス LH 20 でクロマトグラフィー分離する。蒸発及び凍結乾燥後、生成物 735 mg (90%) が得られる。FAB-MS 590.1 (M+H)<sup>+</sup>

10

〔例 2〕

(5-(S)-(3-グアニジノプロピル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン-(6-アミノヘキシル)-アミド-アセタート

この化合物を、例 1 に記載した方法と同様に製造する。

FAB-MS 618.1 (M+H)<sup>+</sup>

〔例 3〕

(5-(S)-(3-グアニジノプロピル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン-(8-アミノオクチル)-アミド-アセタート

20

この化合物を、例 1 に記載した方法と同様に製造する。

FAB-MS 646 (M+H)<sup>+</sup>

〔例 4〕

(5-(R,S)-(4-ホルムアミジノベンジル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン-(4-アミノブチル)-アミド-アセタート

この化合物を、例 1 に記載した方法と同様に製造する。

FAB-MS 623 (M+H)<sup>+</sup>

〔例 5〕

(5-(R,S)-(4-ホルムアミジノベンジル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン-(6-アミノヘキシル)-アミド-アセタート

30

この化合物を、例 1 に記載した方法と同様に製造する。

FAB-MS 651 (M+H)<sup>+</sup>

〔例 6〕

(5-(R,S)-(4-ホルムアミジノベンジル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルアラニン-(8-アミノオクチル)-アミド-アセタート

この化合物を、例 1 に記載した方法と同様に製造する。

FAB-MS 679 (M+H)<sup>+</sup>

40

〔例 7〕

(5-(R,S)-(4-ホルムアミジノ-ベンジル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-アセチル-L-アスパルチル-L-リジン-(4-アミノブチル)-アミド

7 a : H-アスパルチル(OtBu)-L-リジン(Boc)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-Boc-ヒドロクロリド

ジメチルホルムアミド 20 ml 中に H-Lys(Boc)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-Boc-トシラート 5.3 g、Z-Asp(OtBu)-OH 2.91 g、ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.21 g を含有する溶液に、0 で N-エチルモルホリン 1.17 ml 及び DCC 1.98 g を加える。1 時間 0 で、4 時間室温で撹拌し、次いで一晩室温で放置する。沈殿を吸引濾取し、濾液を減圧蒸発する。残留物を、酢酸エチルエステルと水に分

50

配する。有機相を炭酸水素ナトリウム溶液、硫酸水素カリウム溶液及び水で抽出し、硫酸ナトリウムを介して乾燥し、蒸発する。残留物をエーテルで粉碎し、吸引濾取する。得られた生成物(5.2 g)を、メタノール150 ml中に溶解し、オートブレットでメタノール性塩酸を用いてpH 4.5でPd/炭を介して水素化する。反応の終了後、触媒を吸引濾取し、濾液を蒸発する。

収量: 4.12 g 無定形物質

$[\alpha]_D^{24} = +3.9^\circ$  (c = 1、メタノール)

7b: (5-(R, S)-(4-ホルムアミジノベンジル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-アセチル-L-アスパルチル(OtBu)-L-リジン(Boc)-(4-Boc-アミノブチル)-アミド

ジメチルホルムアミド20 ml中に、(5-(R, S)-(4-ホルムアミジノベンジル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-酢酸1.54 g、H-アスパルチル(OtBu)-L-リジン(Boc)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH-Boc-ヒドロクロリド3.1 g及びヒドロキシベンゾトリアゾール675 mgを有する懸濁液に0でDCCI 1.1 gを加える。1時間0で、次いで4時間室温で攪拌し、室温で一晩放置する。沈殿を吸引濾取し、濾液を減圧で蒸発する。精製のために物質をシリカゲル上でメチレンクロリド/メタノール/水/酢酸 = 8.5 : 1.5 : 0.2 : 0.2中でクロマトグラフィー分離する。

収量: 3.26 g 無定形物質

$[\alpha]_D^{24} = -28.7^\circ$  (c = 1、メタノール)

7c: (5-(R, S)-(4-ホルムアミジノベンジル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-アセチル-L-アスパルチル-L-リジン-(4-アミノブチル)-アミド-ジアセタート

(5-(R, S)-(4-ホルムアミジノベンジル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-アセチル-L-アスパルチル(OtBu)-L-リジン(Boc)-(4-Boc-アミノブチル)-アミド3.15 gを、90%水性トリフルオル酢酸30 ml中に溶解する。室温で1時間後、減圧で蒸発し、残留物を水とジエチルエーテルに分画する。水性相(30 ml)を、展開剤としてアンバーライトIR93(アセタートの形で)50 ml及び水を介してクロマトグラフィー分離する。溶出液を凍結乾燥し、物質2.42 gを生じる。精製のために、物質をセファデックスLH20(200 x 4 cm)で酢酸、n-ブタノール及び水から成る混合物でクロマトグラフィー分離する。純粋な物質を有する分画を蒸発し、水に溶解し、凍結乾燥する。

収量: 2.27 g

$[\alpha]_D^{24} = -35.2^\circ$  (c = 1、水)

【例8】

(5-(R, S)-(3-グアニジノプロピル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-アセチル-L-アスパルチル-L-バリン-(4-アミノブチル)-アミド

この化合物を、例1に記載した方法と同様に製造する。

FAB-MS 541 (M + H)<sup>+</sup>

【0073】

【例9】

(5-(R, S)-(4-ホルムアミジノベンジル)-2, 4-ジオキソ-イミダゾリジン-3-イル)-アセチル-L-アスパルチル-L-フェニルグリシン-(4-アミノブチル)-アミド

この化合物を、例1に記載した方法と同様に製造する。

FAB-MS 608 (M + H)<sup>+</sup>

例A

5 mlあたり有効物質3 mgを有するエマルジョンは次の処方によって製造することができる:

有効物質

0.06 g

10

20

30

40

50



中性油	適宜
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0 . 6 g
ポリオキシエチレンステアレート	適宜
純粋グリセリン	0 . 6 ~ 2 g
芳香物質	適宜
水（脱塩された又は蒸留された）	全量 1 0 0 m l

**例 B**

次の組成に従って錠剤を製造することができる：

有効物質	2 m g	10
ラクトース	6 0 m g	
トウモロコシでんぷん	3 0 m g	
可溶性でんぷん	4 m g	
ステアリン酸マグネシウム	<u>4 m g</u>	
	1 0 0 m g	

**例 C**

1 カプセルあたり有効物質 5 m g を有する軟ゼラチンカプセルの製造にあたり次の組成が 20  
適当である：

有効物質	5 m g
ココヤシ油から成るトリグリセリドの混合物	<u>1 5 0 m g</u>
カプセル内容量	1 5 5 m g

**例 D**

糖衣丸の製造に対して次の組成が適当である。

【 0 0 7 4 】

有効物質	3mg
トウモロコンでんぷん	100mg
ラクトース	55mg
第二リン酸カルシウム	30mg
可溶性でんぷん	3mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg
コロイドケイ酸	4mg
	<hr/>
	200mg

10

## 例E

本発明による有効物質及びその他の治療上有効な物質を含有する糖衣丸：

有効物質	6mg
プロパノール	40mg
乳糖	90mg
トウモロコシでんぷん	90mg
第二リン酸カルシウム	34mg
可溶性でんぷん	3mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
コロイドケイ酸	4mg
	<hr/>
	270mg

20

## 例F

本発明による有効物質及びその他の治療上の有効物質を含有する糖衣丸：

有効物質	5mg
ビルリンドール	5mg
乳糖	60mg
トウモロコシでんぷん	90mg
第二リン酸カルシウム	30mg
可溶性でんぷん	3mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
コロイドケイ酸	4mg
	<hr/>

30

40

200mg

## 例G

本発明による有効物質及びその他の治療上の有効物質を含有するカプセル：

有効物質	5mg
ニセルゴリン	5mg
トウモロコシでんぷん	185mg
	<hr/>
	195mg

10

## 例H

1mlあたり有効物質1mgを有する注射用溶液は次の処方によって製造することができる：

有効物質	1.0mg
ポリエチレングリコール400	0.3mg
塩化ナトリウム	2.7mg

注射用水で1mlとなす。

【0075】

薬理学的データ：

20

本発明による化合物によるフィブリノーゲンのそのレセプター（糖タンパク質IIb / IIa）への結合の阻害を、ゲル濾過された完全なヒト-血小板上で試験する。<sup>125</sup>I-フィブリノーゲンの結合阻害のK<sub>i</sub>-値を、ADP（10μM）による刺激後に記載する。

文献：J. S. ベネット(Bennett) 及び G. ビラリー(Vilaire)、

J. Clin. Invest. 64、(1979)、1393 - 1401

E. コルネキ(Kornecki)等、J. Biol. Chem.

256 (1981)、5695 - 5701.

G. A. マーグエリー(Marguerie) 等、J. Biol. Chem. 254 (1979)、

5357 - 5363.

30

G. A. マーグエリー等、J. Biol. Chem. 255 (1980)、

154 - 161.

例 K<sub>i</sub> (μM)、ADP - 刺激

1 2.50

2 2.44

3 3.21

4 0.32

7 0.17

官能テストとして、本発明の化合物によるADP - 又はトロンビン - 刺激後のゲル濾過されたヒト-血小板の凝集阻害を測定する。

40

阻害のIC<sub>50</sub>-値を記載する。

文献：

G. A. マーグエリー等、J. Biol. Chem. 254 (1979)、

5357 - 5363.

例	I C <sub>50</sub> (μM)	
	ADP- 刺激	トロンビン- 刺激
1	1. 5	2. 0
2	3. 0	3. 5
3	5. 0	3. 0
4	0. 4 5	1. 0
7	0. 2 5	0. 6

## 【 0 0 7 6 】

## 【 発 明 の 効 果 】

本発明の化合物は、血小板凝集、癌細胞の転移及び骨表面での食骨細胞形成の阻害物質として有効である。

---

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I  
**C 0 7 D 403/12 (2006.01)** C 0 7 D 403/12  
**A 6 1 P 7/02 (2006.01)** A 6 1 P 7/02

- (72)発明者 ウォルフガング・ケーニッヒ  
ドイツ連邦共和国、ホーフハイム、エップシユタイナー・ストラーセ、25  
(72)発明者 ヨッヒエン・クノ－レ  
ドイツ連邦共和国、クリフテル、ヘーヒスター・ストラーセ、21  
(72)発明者 メリタ・ユウスト  
ドイツ連邦共和国、ランゲン、テオドール－ホイス－ストラーセ、80  
(72)発明者 ベルント・ヤブロンカ  
ドイツ連邦共和国、パート・ゾーデン、ダッハベルクストラーセ、19アー

審査官 渡辺 仁

(56)参考文献 欧州特許出願公開第00449079(E P, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

C07D233/72  
C07D233/76  
C07D403/12  
CA(STN)  
CAPLUS(STN)  
REGISTRY(STN)