

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4328387号
(P4328387)

(45) 発行日 平成21年9月9日(2009.9.9)

(24) 登録日 平成21年6月19日(2009.6.19)

(51) Int. Cl.		F I
C07D 211/60	(2006.01)	C07D 211/60
A61K 31/445	(2006.01)	A61K 31/445
A61K 31/4545	(2006.01)	A61K 31/4545
A61K 31/4709	(2006.01)	A61K 31/4709
A61K 31/496	(2006.01)	A61K 31/496

請求項の数 8 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-539134
(86) (22) 出願日	平成9年4月29日(1997.4.29)
(65) 公表番号	特表2000-510111(P2000-510111A)
(43) 公表日	平成12年8月8日(2000.8.8)
(86) 国際出願番号	PCT/US1997/007130
(87) 国際公開番号	W01997/041102
(87) 国際公開日	平成9年11月6日(1997.11.6)
審査請求日	平成16年3月15日(2004.3.15)
(31) 優先権主張番号	60/016, 675
(32) 優先日	平成8年5月1日(1996.5.1)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	オーソーマクニール・ファーマシューチカル・インコーポレーテッド アメリカ合衆国ニュージャージー州08869-0602ラリタン・ユーエスルート ナンバー202
(74) 代理人	弁理士 特許業務法人小田島特許事務所
(74) 代理人	弁理士 小田嶋 平吾
(72) 発明者	コスタンゾ, マイケル・ジエイ アメリカ合衆国ペンシルベニア州18974アイビーランド・ブレッケンリツジドラ イブ14

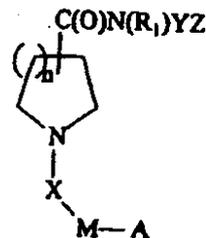
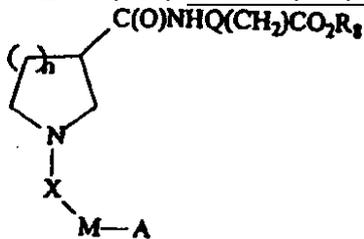
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血栓形成疾患の処置のためのピロリジン、ピペリジン及びヘキサヒドロアゼピンのカルボキサミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)または(2)

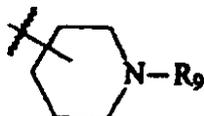


(1)

(2)

上式中、Mは(CH₂)_mまたはピペリジン-1-イルであり；

Aはピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、NHR₂または



であり、

R₉はH、アルキル、CH(NH)、CCH₃(NH)またはアセチルであり、

R_1 はHまたはシクロアルキルであり、

R_2 はH、アルキルまたはアシルであり、

QはCH-ヘテロアリールであり、かつ、該ヘテロアリールはアルキル基で置換されていてもよいピリジル、チエニル、フラニルまたはキノリニル基であり、

R_8 はH、アルキルまたはアラルキルであり、

mは整数1、2または3であり、

XはC(O)、C(O)O、C(O)NH、CH₂またはSO₂であり、

nは整数1、2または3であり、

YはCH(R₃)CH₂またはCH₂CH(R₃)であり、

R_3 はヘテロアリールであり、かつ、該ヘテロアリールはアルキル基で置換されていてもよいピリジル、チエニル、フラニルまたはキノリニル基であり、そして

ZはCO₂H、CO₂アルキル、SO₃H、PO₃H₂または5-テトラゾールである、により表される化合物またはその鏡像異性体もしくは製薬学的に許容しうる塩。

【請求項2】

一般式(2)で表される請求項1記載の化合物であって、Aがピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イルまたはNHR₂である、化合物。

【請求項3】

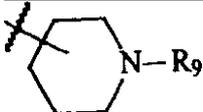
一般式(2)で表される請求項1記載の化合物であって、R₂がHであり、mが1または2であり、XがC(O)であり、R₁がHであり、そしてZがCO₂Hである、化合物。

【請求項4】

一般式(2)で表される請求項1記載の化合物であって、基C(O)N(R₁)YZが中央のアザシクリルの3または4位に結合している、化合物。

【請求項5】

一般式(1)で表される請求項1記載の化合物であって、Mがピペリジン-1-イルであり、そしてAが



であり、XがC(O)であり、R₉がHであり、そしてnが2である、化合物。

【請求項6】

N-3-(6-アミノカプロイル)-ニペコチル-3-アミノ-3-(3-ピリジル)プロピオン酸、

N-3-(4-N-メチルピペラジニプロピオニル)-ニペコチル-[3-アミノ-3-(3-キノリニル)]プロピオン酸、

N-3-(4-ピペリジニプロピオニル)-ヘキサヒドロアゼピン-3-カルボニル-(3-アミノ-3-キノリニル)]プロピオン酸、

N-3-(4-ピペリジニプロピオニル)-R-()-ニペコチル-[(S)-3-アミノ-3-(3-キノリニル)]プロピオン酸、

N-3-(4-ピペリジニプロピオニル)-R-()-ニペコチル-[(S)-3-アミノ-3-(3-ピリジル)]プロピオン酸、

N-[(4,4'-ピペリジン-1-イル)カルボニル]-R-()-ニペコチル-[(S)-3-アミノ-3-(3-ピリジル)]プロピオン酸、

N-3-(4-ピペリジニプロピオニル)-R-()-ニペコチル-[(S)-3-アミノ-3-(6-メチル-3-ピリジル)]プロピオン酸または

N-3-(4-ホルムアミジノピペリジニプロピオニル)-R-()-ニペコチル-[(S)-3-アミノ-3-(3-ピリジル)]プロピオン酸である、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

請求項1~6のいずれかに記載の化合物を有効成分とする血小板によりもたらされる血栓

10

20

30

40

50

性疾患を処置するための製薬学的製剤。

【請求項 8】

有効成分の容量が 1 日当たり 0.1 ~ 300 mg / kg である、請求項 7 記載の製剤。

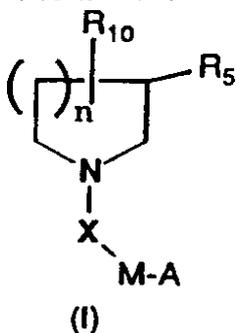
【発明の詳細な説明】

発明の背景

血小板凝集は血管損傷により引き起こされる出血を減らすための初期止血反応を構成する。しかしながら、この通常の止血プロセスが病的に進展すると血栓形成をもたらすことがある。血小板凝集における最終的な共通経路は活性化され露出した血小板糖タンパク質 IIb / IIIa (GPIIb / IIIa) へのフィブリノーゲンの結合である。従って、GPIIb / IIIa へのフィブリノーゲンの結合を妨げる薬剤は血小板凝集を阻害する。それ故、これらの薬剤は動脈及び静脈血栓症、急性心筋梗塞症、不安定狭心症、血栓溶解治療及び血管形成術後の再開塞、炎症並びに各種血管閉塞性疾患のような血小板によりもたらされる血栓性疾患を処置することに有用である。フィブリノーゲン受容体 (GPIIb / IIIa) は ADP、コラーゲン及びトロンビンのような刺激により活性化され、フィブリノーゲンの 2 つの異なるペプチド領域：鎖 Arg - Gly - Asp (RGD) 及び鎖 His - His - Leu - Gly - Gly - Ala - Lys - Gln - Ala - Gly - Asp - Val (HHLGGAKQAGDV、400 - 411) に対する結合ドメインを露出する。これらのペプチドフラグメントはそれら自体が GPIIb / IIIa へのフィブリノーゲンの結合を阻害することが示されているので、これらのフラグメントの擬似物もアンタゴニストとして使える。実際、この発明の前に、GPIIb / IIIa へのフィブリノーゲンの結合及び血小板凝集の両方を阻害する RGD に基づく強力なアンタゴニスト類が明らかにされており、例えば、Ro - 438857 (L. Alig, J. Med. Chem. 1992, 35, 4393) はインビトロでトロンビンにより誘導される血小板凝集に対して 0.094 μ M の IC₅₀ を有する。これらの薬剤のあるものは抗血栓症薬としてインビボでの効能も示しており、ある場合には、血栓溶解治療、例えば t - PA またはストレプトキナーゼと一緒に用いられている (J. A. Zablocki, Current Pharmaceutical Design 1995, 1, 533)。以下に記述する薬理学的研究の結果により示されるように、本発明の化合物は単離された GPIIb / IIIa へのフィブリノーゲンの結合を阻止する能力を示し (IC₅₀ 0.0002 - 1.39 μ M)、各種血小板刺激の存在下でインビトロで血小板凝集を阻害し (トロンビンに対して 0.019 - 65.0 μ M)、そしてさらに動物モデルにおいてエキスピボで血小板凝集を阻害する。さらに、これらの薬剤は動物血栓症モデルにおいてそれらの原種が示したような効能を示す (「Nipicotnic Acid Derivatives As Antithrombotic Compounds」、1994 年 3 月 16 日に出願された出願第 08 / 213772 号)。本発明の化合物は血小板凝集を防ぐそれらの能力により抗血栓症薬としての効能を示す。さらに、本発明の化合物はインテグリンによりもたらされる細胞 - 細胞または細胞 - マトリックス接着を阻害するので、それらは炎症、骨吸収、腫瘍細胞転移等に対しても有用である可能性がある (D. Cox, Drug News & Perspectives 1995, 8, 197)。

本発明の開示

本発明は以下の一般式 (I)



10

20

30

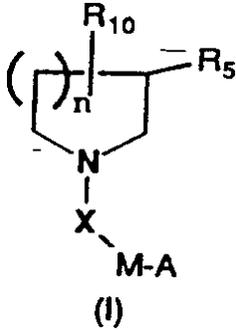
40

50

式中、A、X、M、 R_5 、 R_{10} 及びnは以下に定義したとおりである、
 により表される化合物に関する。これらの血小板凝集インヒビターは動脈及び静脈血栓症、急性心筋梗塞症、血栓溶解治療及び血管形成術後の再閉塞、炎症、不安定狭心症並びに各種血管閉塞性疾患のような血小板によりもたらされる血栓性疾患を処置することに有用である。また、これらの化合物は血栓溶解治療（例えば、t-PAまたはストレプトキナーゼ）と一緒に用いられる抗血栓症薬（antithrombotics）としても有用である。そのような化合物を含有する製薬学的組成物も本発明の一部である。

発明の詳細な説明

より具体的には、本発明は以下の式（I）：

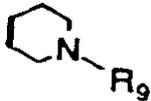


10

式中、Mは $(CH_2)_m$ またはピペリジン-1-イルであり；

Aはピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、 NHR^2 または

20



のいずれかから選択され、ここで、 R_9 はH、アルキル、 $CH(NH)$ 、 $CMe(NH)$ またはアシルのいずれかから選択され、好ましくは R_9 が水素であり；

R_{10} はHまたは $C(O)N(R^1)YZ$ であり、

R^1 はHまたはシクロアルキルから選択され；

R^2 はH、アルキルまたはアシルのいずれかから選択され、好ましくは R^2 が水素であり；

R_5 はHまたは $C(O)NHQ(CHW)_rCO_2R_8$ であり；ここで、Qは CH_2 、 CH -アリール、 CH -ヘテロアリール、 CH -置換された-ヘテロアリールまたは CH -アルキルから選択され；好ましくはQが CH_2 、 CH -置換された-ヘテロアリールまたは CH -ヘテロアリールであり；WはHまたは $N(R_6)T-R_7$ から選択され、好ましくはQが CH である場合にはWがHであり、そしてQが CH_2 である場合には $N(R_6)T-R_7$ であり；ここで、 R_6 はH、アルキルまたはアシルのいずれかから選択され；好ましくは R_6 が水素であり、Tは $C(O)$ 、 $C(N-CN)$ または SO_2 から選択され、好ましくはTが $C(O)$ であり、そして R_7 はアルキル、アリール、アラルキル、アルコキシまたはアミノアルキルのいずれかから選択され；そして R_8 はH、アルキルまたはアラルキルから選択され；好ましくは R_8 がHであり、

30

mは整数1、2または3であり、好ましくはmが1または2であり；

40

Xは $C(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $C(O)NH$ 、 CH_2 または SO_2 のいずれかから選択され；

nは整数1、2または3であり；

rは0または1であり；

Yは $(CH_2)_p$ 、 $CH(R^3)(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_qCH(R^3)$ 、 $(CH(COR^4)CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_qCHOH$ またはピペリジン-3-カルボン酸のいずれかから選択され；ただし、Yが $(CH_2)_p$ であり且つpが2である場合、Xが $C(O)$ 以外であるかまたはXが $C(O)$ である場合には R^1 がH以外であるかもしくは R^2 がH以外であり、そしてさらにYが $(CH(CO_2R^4)CH_2)_q$ である場合、Xが $C(O)$ または CH_2 以外であり；

pは2または3であり；

50

q は 1、2 または 3 であり、好ましくは q が 1 であり、
R³ はアルキル、C₂ - C₈ アルケニル、C₂ - C₈ アルキニル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリールであり；

R⁴ は H またはアルキルまたはシクロアルキルであり、好ましくは R⁴ が水素であり；

Z は CO₂H、CO₂ アルキル、SO₃H、PO₃H₂ または 5 - テトラゾールであり；ただし、R₅ 及び R₁₀ の少なくとも 1 つが水素である；

の化合物またはそれらの鏡像異性体もしくは製薬学的に許容しうる塩に関する。

好ましくは、基 C(O)N(R¹)YZ が中心のアザ環の環炭素に 3 - または 4 - 位 (5 員環より大きい場合には 4 - 位)、最も好ましくは 3 - 位で結合している。

本明細書に用いられる場合、他に記載されないかぎり、アルキル及びアルコキシは単独でかまたは置換基の一部として用いられようとも 1 - 8 個の炭素を有する直鎖及び分枝鎖を含む。例えば、アルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、sec - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、3 - (2 - メチル) ブチル、2 - ペンチル、2 - メチルブチル、ネオペンチル、n - ヘキシル、2 - ヘキシル及び 2 - メチルペンチルを含む。アルコキシ基は先に記述した直鎖または分枝鎖のアルキル基から形成される酸素エーテルである。シクロアルキル基は 5 - 8 個の環炭素、好ましくは 6 - 7 個の炭素を含有する。

10

本明細書において単独でかまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」、「ヘテロアリール」または「置換されたヘテロアリール」という用語はフェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル、フラニルまたはキノリニルのような芳香族またはヘテロ芳香族基を表し、その場合、置換基はアルキル基である。「アラルキル」という用語はアリール基で置換されたアルキル基を意味する。

20

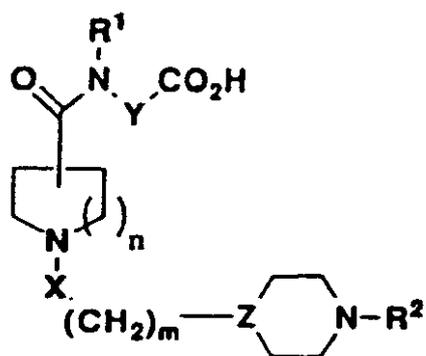
本明細書に用いられる「アシル」という用語はヒドロキシル基の除去により有機酸から得られる 2 - 6 個の炭素原子を有する有機基を意味する。

本発明の化合物は製薬学的に許容しうる塩の形態で存在してもよい。製薬学的に許容しうる塩は、通例、1 - ピペリジン (ピロリジン、ピペラジン) 置換基上の窒素が無機または有機酸でプロトン付加されている形態をとる。代表的な有機または無機酸は塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、シユウ酸、パモン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、サリチル酸、サッカリン酸 (saccharinic) またはトリフルオロ酢酸を含む。

30

本発明の特に好ましい化合物は表 I に示される化合物を含み、ここで、「Subst」は中心のアザ環への基 C(O)N(R¹)YCO₂H の結合の位置を示し、そして数字の「3」の後の文字「R」は絶対配置 (カーン - インゴールド - プレローグ規則) を示す。いかなる配置も特定されない数字のものはラセミ混合物である。

表1



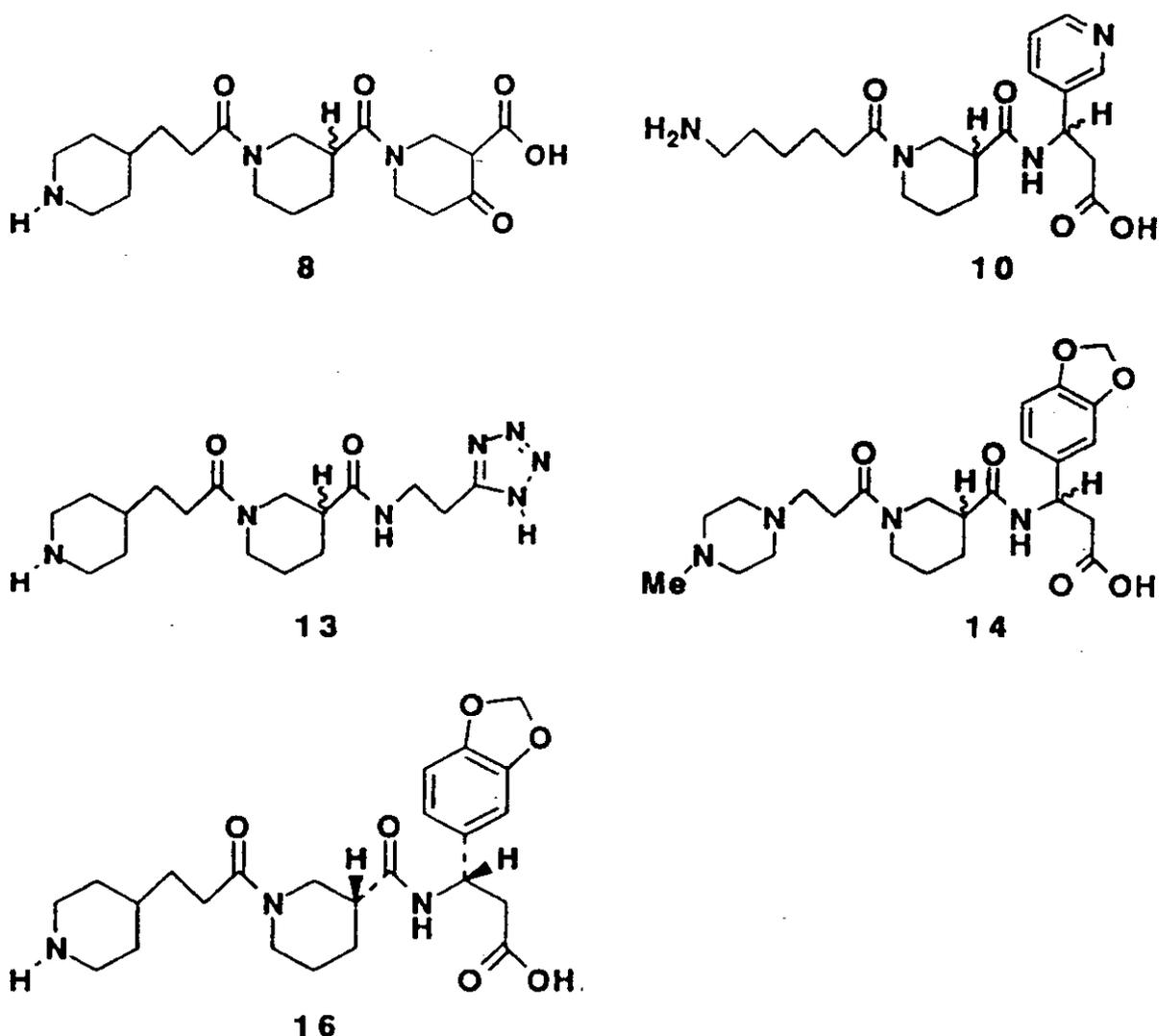
番号	Subst	m	n	X	R ¹	R ²	Y	Z
1	3	2	2	C(O)	H	H	CH(Ph)CH ₂	CH
2	3	1	2	NHCO	H	H	CH ₂ CHMe	CH
3	3	1	2	OC(O)	H	H	(R)-CH(CO ₂ Me)CH ₂	CH
4	3	2	1	C(O)	H	H	CH(4-Me-Ph)CH ₂	CH
5	4	2	2	C(O)	H	H	CH(Me)CH ₂	CH
6	4	2	2	C(O)	H	H	CH(4-CO ₂ H-Ph)CH ₂	CH
7	3	2	2	C(O)	H	Me	CH ₂ CH ₂	CH
8	構造を参照							
9	3	2	2	C(O)	H	H	CH(Me ₃ Si-イチニル)CH ₂	CH
10	構造を参照							
11	3R	2	2	CO	H	H	CH ₂ CH(OH)	CH
12	3	2	2	SO ₂	H	H	CH ₂ CH ₂	CH
13	構造を参照							
14	3	2	2	CO	H	Me	CH(3,4-OCH ₂ O-Ph)CH ₂	N
15	3	2	2	CO	H	Me	CH(3-キノリニル)CH ₂	N
16	3R	2	2	CO	H	H	S-CH(3,4-OCH ₂ O-Ph)CH ₂	CH
17	3	2	3	CO	H	H	CH(3-キノリニル)CH ₂	CH
18	3R	2	2	CO	H	H	S-CH(3-キノリニル)CH ₂	CH
19	3R	2	2	CO	H	H	S-CH(4-フルイチニル)CH ₂	CH
20	3	2	2	CH ₂	H	H	S-CH(3,4-OCH ₂ O-Ph)CH ₂	CH
21	3R	2	2	CO	H	H	S-CH(3-ピリジニル)CH ₂	CH

10

20

30

40



10

20

R_5 がHであり、 R_{10} が $C(O)N(R^1)YZ$ であり、 M が $(CH_2)_m$ であり、そしてAがピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペラジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イルまたは NHR^2 である場合の本発明の化合物をスキームAAに示すように調製することができる。このスキームでは、DIC/HOBT及び第三級アミンの存在下でニペコチン酸アリルエステル(ラセミ混合物かまたはどちらか一方の個々の鏡像異性体のいずれか)を樹脂に結合した4-ピペリジンプロピオン酸で処理することができる。次に、パラジウムによる触媒作用でアリルエステルを除き、反復カップリング工程を続けてカリウムトリメチルシラノレート(potassium trimethylsilanolate)でのけん化時に最終生成物を得る(例えば、化合物1)。同様に、固体に支持されたアミン(アルコール)とクロロギ酸p-ニトロフェニル次いでニペコチン酸エチルとの反応により(S. M. Hutchins、Tetrahedron Lett. 1994、35、4055)第三級アミドの代わりに尿素及びウレタンに基づくもの(replacements)(化合物2及び3)を調製した。

30

40

(市販されていない場合には)修正クネベナーゲル法(スキームAG; E. Proffitt、J. Prakt. Chem. 1965、30、18)続いてカルボン酸生成物のフィッシャーエステル化を利用して3置換された3-アミノプロピオン酸エステル中間体を調製した。中間体AG3のようなラセミ化合物のフェニルアセトアミドのペニシリンアミダーゼ分割によりこれらの中間体を鏡像異性体的に濃縮された形態で製造した(V. A. Soloshonok、Tetrahedron: Asymmetry 1995、6、1601)。ここで、所望されないR鏡像異性体はアミダーゼにより加水分解され、一方、所望されるS鏡像異性体はフェニルアセチル基を保持する。公開されたように(J. A. Z

50

ablocki、J. Med. Chem. 1995、38、2378)ラセミ化合物の3置換された3-N-Boc-アミノプロピオン酸の(-)-エフェドリン塩で分割を実施してもよい。ニペコチン酸エチル及びイソニペコチン酸エチルは市販されている中間体である。

ニペコトアミドの5-及び7-員環類似体(それぞれ、4及び17)の合成をAA3へのAA2の類似した転化(スキームAA)のためにピロリジン-3-カルボン酸メチル及びヘキサヒドロアゼピン-3-カルボン酸メチル中間体を用いて固相合成により調製した。ピロリジン-3-カルボン酸メチル及びヘキサヒドロアゼピン-3-カルボン酸メチルを公開されたように(H. Rapoport、J. Org. Chem. 1974、39、893)調製した。例えば、N-ベンジルヘキサヒドロアゼピン-2-オンをリチウムジイソプロピルアミド/炭酸ジエチルと反応させ、この生成物を次に水素化アルミニウムリチウムで還元してN-ベンジル-3-ヒドロキシメチル-ヘキサヒドロアゼピンを得た。ベンジル基を水素化分解(H₂、Pd-C、MeOH)により除き、窒素を保護し(二炭酸ジ-t-ブチル/水酸化ナトリウム)、そしてアルコールを三酸化クロムで酸化してN-Boc-ヘキサヒドロアゼピン-3-カルボン酸を得た。HCl/MeOHを用いてカルボン酸エステル化に付随してBoc基を除いてヘキサヒドロアゼピン-3-カルボン酸メチルを得た。

公開されたように(S. G. Gilbreath、J. Am. Chem. Soc. 1988、110、6172)、スキームABに例示するようにピペラジン類似体を調製した。公開されたように(スキームAC; S. J. Wittenberger、J. Org. Chem. 1993、58、4139)アジドトリメチルシラン/ジブチルチンオキsidを用いてテトラゾール(13)を対応するニトリルから調製した。ここで、3-アミノプロピオニトリルとの標準的なアミド結合カップリングによりニトリル前駆物質AC2を調製し、そして二酸化白金による水素化(W. J. Hoekstra、J. Med. Chem. 1995、38、1582)を用いて最終合成工程で還元した。

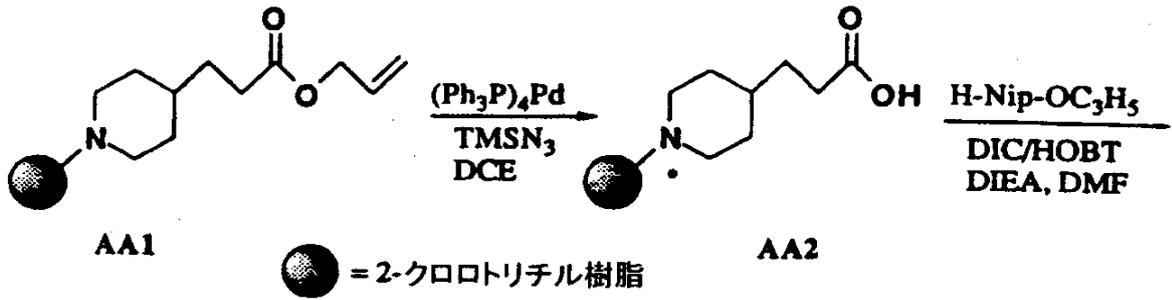
スキームADに示すようにFmocに基づく固相ペプチド合成技術によりN-メチルピペリジン類似体を調製することができる(P. Sieber、Tetrahedron Lett. 1987、28、6147)。Fmoc保護基を20%ピペリジン/DMFではずし、DIC/HOBT/DMFを用いてカップリングを実施し、そして95%TFAで樹脂から最終生成物を取り外した。

スキームAEに示すようにスルホンアミド12を調製した。記述されたように(J. I. DeGaw、J. Heterocyclic Chem. 1966、3、90)水素化/保護により中間体AE1を4-ピリジンエタンスルホン酸から2段階で単離し、次に標準的な塩化チオニル条件を用いて塩素化して(P. J. Hearst、Org. Syn. 1950、30、58)AE2を得た。次に、中間体AE2を標準的な溶液相合成を用いて最終生成物まで進めた(W. J. Hoekstra、J. Med. Chem. 1995、38、1582)。

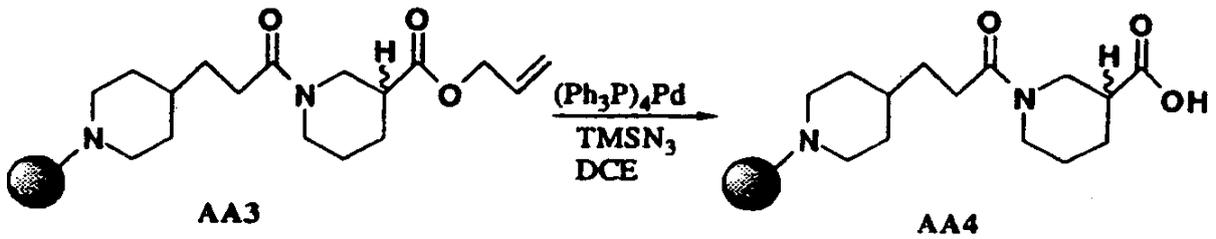
スキームAFに示すようにピペリジンプロピル-ニペコトアミド20を調製した。標準的なBoc-ON条件を用いてエステルAF1をBocで保護し(D. S. Tarbell、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1972、69、730)、次に、DiBAL-H/THFでその対応する第一級アルコールに還元して(E. Winterfeldt、Synthesis 1975、617)中間体AF2を得た。この化合物をp-TsClを用いてその対応するトシラートAF3に転化した(L. F. Awad、Bull. Chem. Soc. Jpn. 1986、59、1587)。次に、標準的な条件(ベンゼン/熱; I. Seki、Chem. Pharm. Bull. Jpn. 1970、18、1104)を用いてニペコチン酸エチルを中間体AF3でアルキル化した。

鏡像異性体的に濃縮されたR-(-)-ニペコチン酸エチルエステルをラセミ物質のキラル分割によりその対応するD-酒石酸塩として単離した(A. M. Akkerman、Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1951、70、899)。

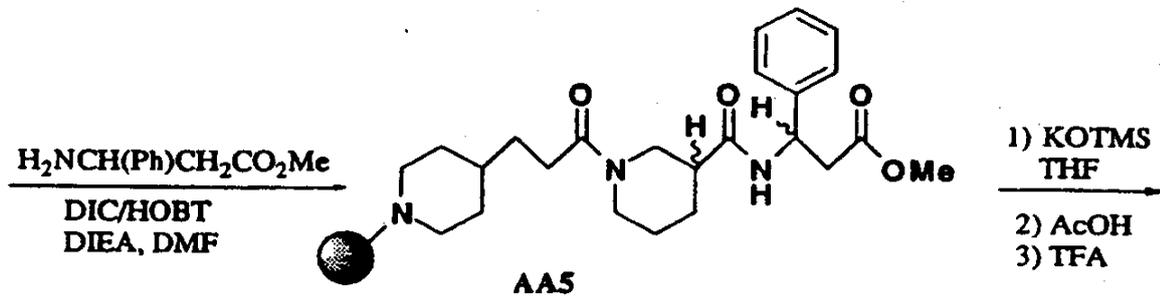
スキーム AA



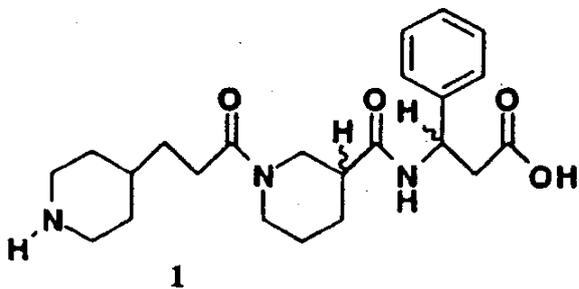
10



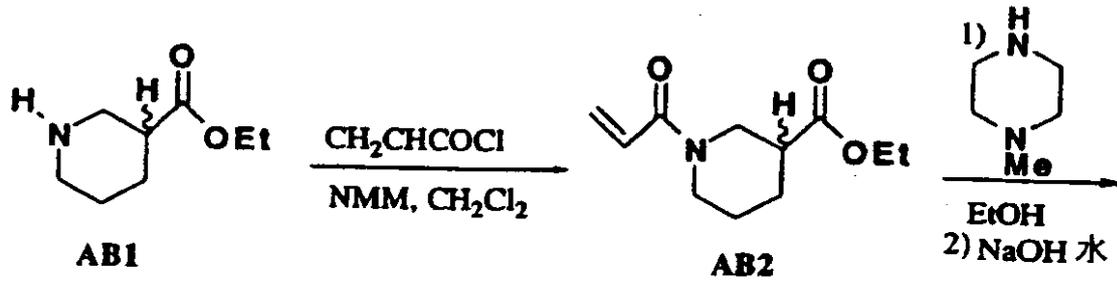
20



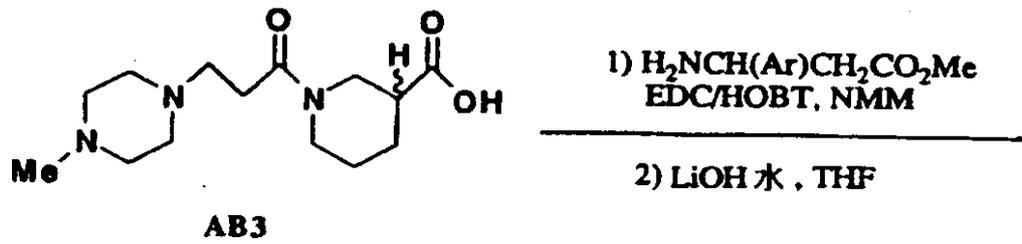
30



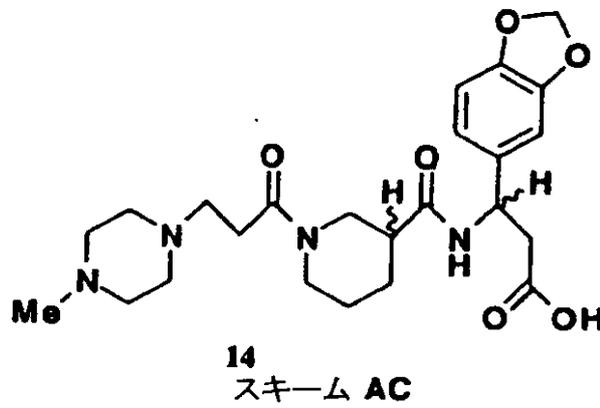
スキーム AB



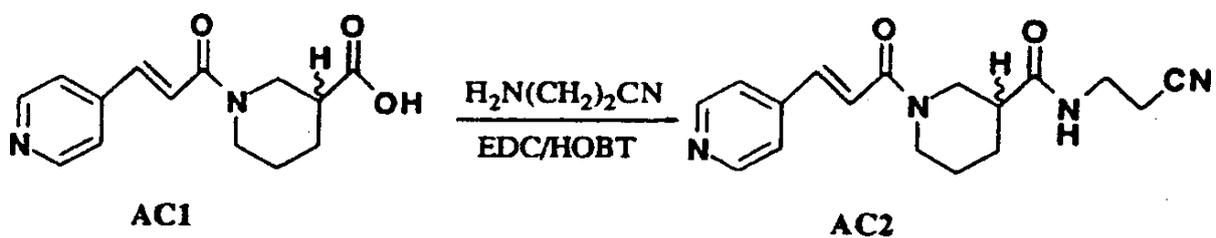
10



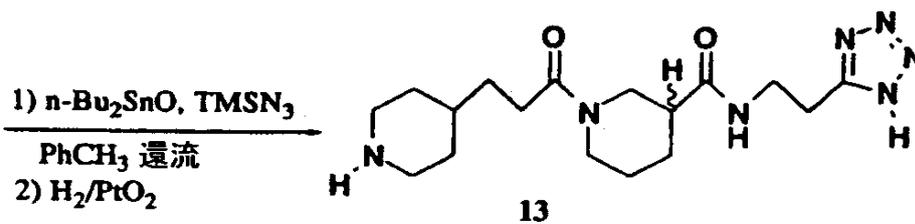
20



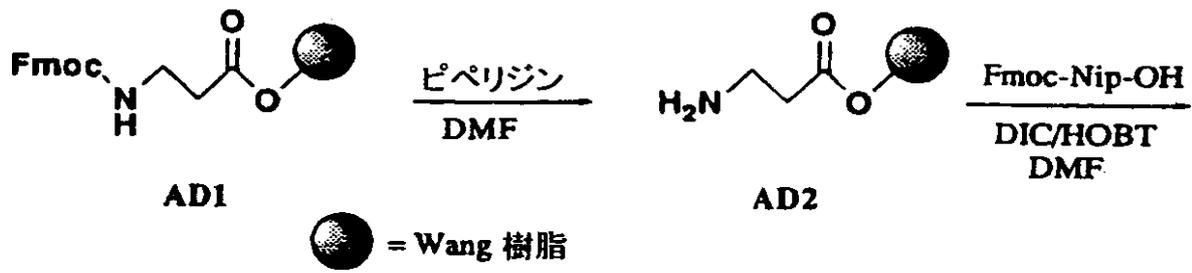
30



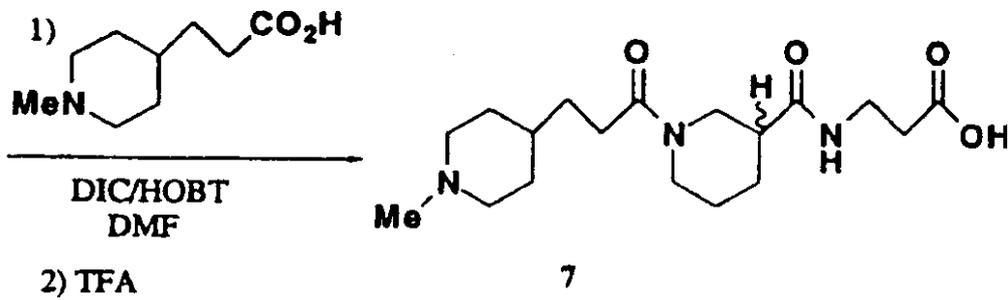
40



スキーム AD

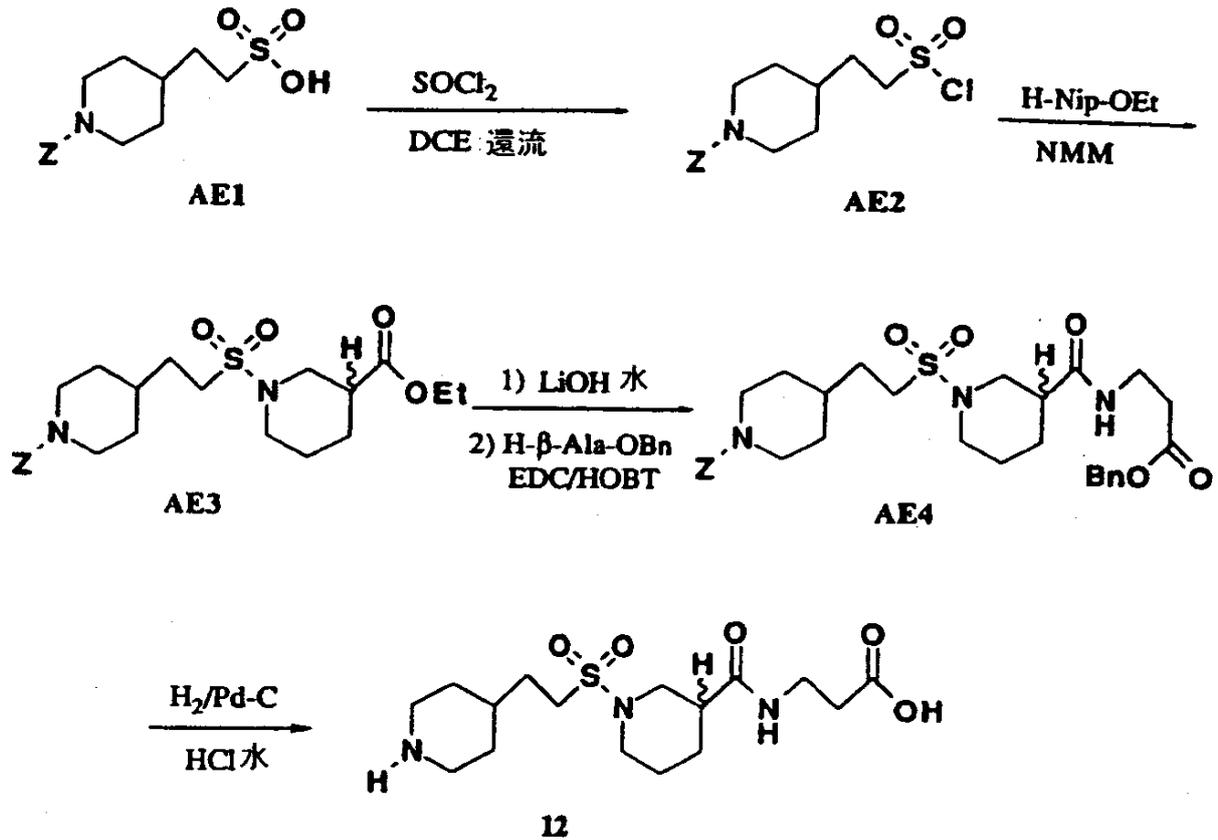


10



20

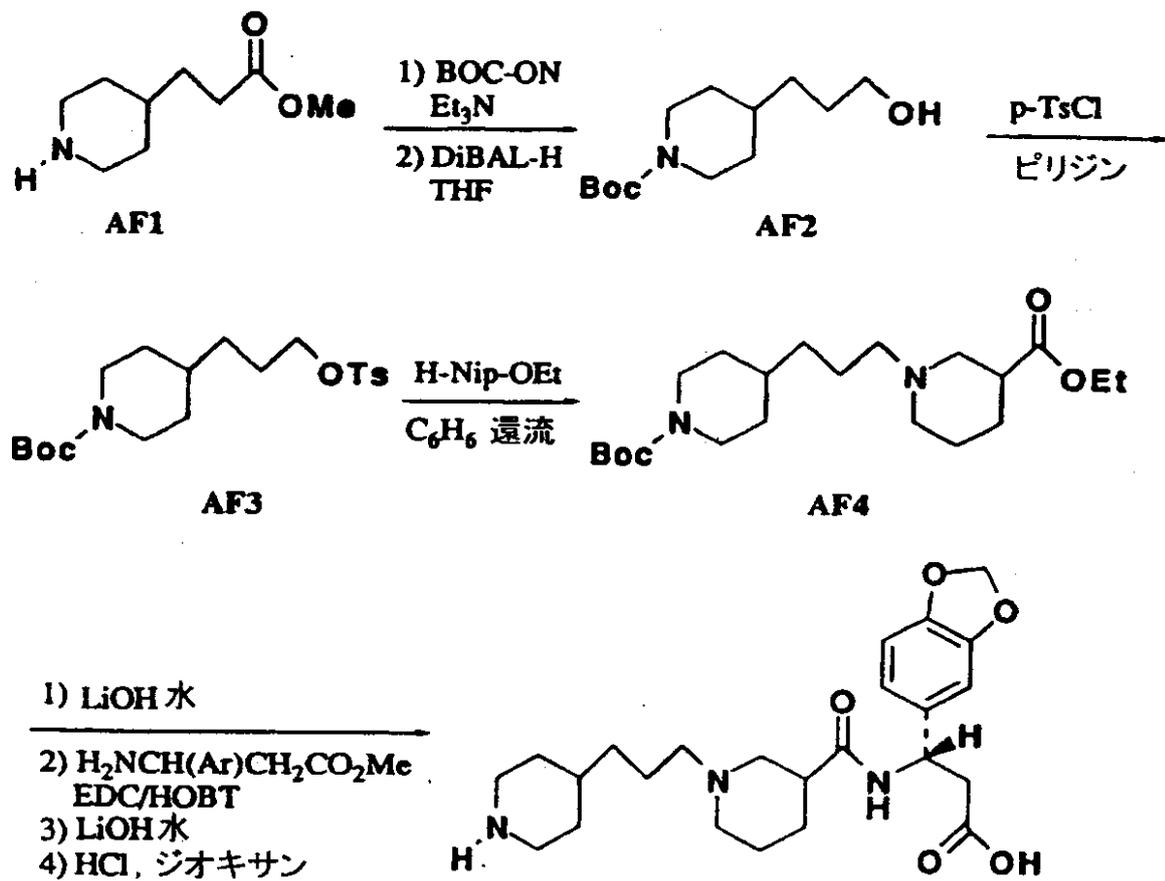
スキーム AE



10

20

スキーム AF



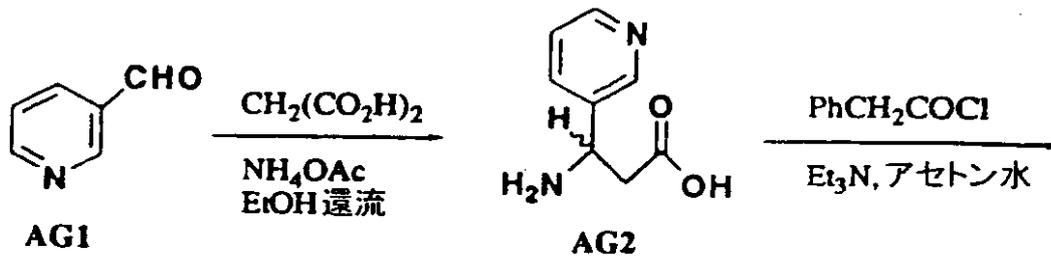
30

40

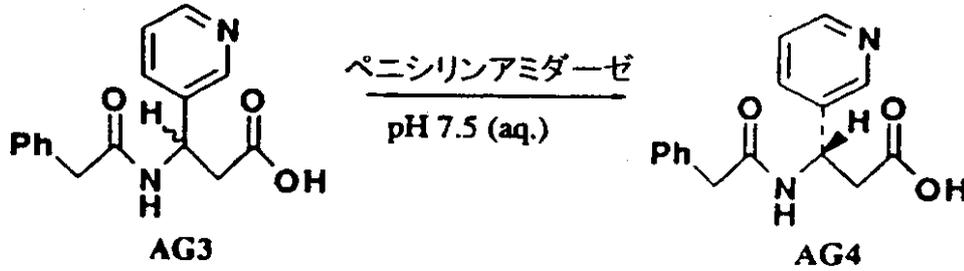
20

50

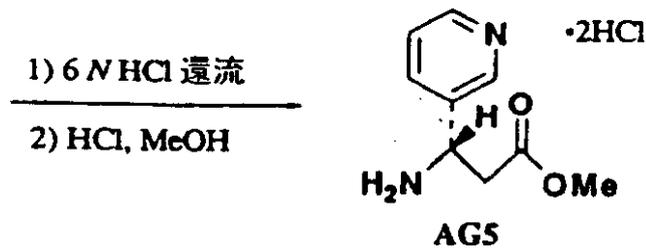
スキーム AG



10

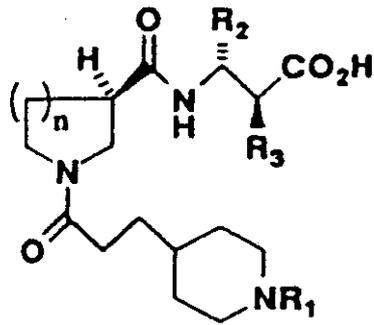


20

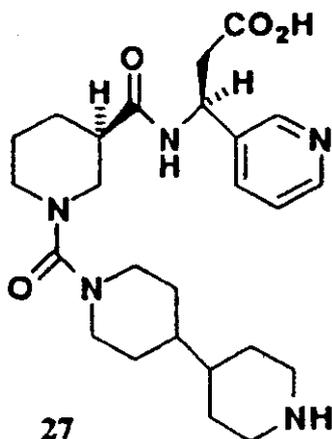


本発明の特に好ましい化合物は表 I (及び表 2) に示される化合物を含み、ここで、数字の「3」の後の文字「R」は絶対配置(カーン-インゴールド-プレローグ規則)を示す。

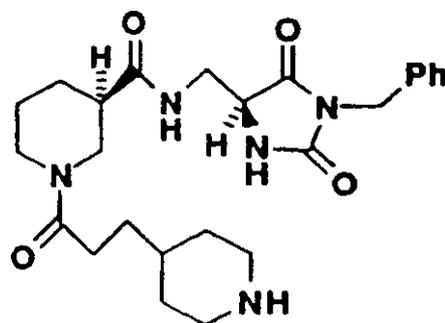
表II



#	n	R1	R2	R3
22	2	H	H	NHCONH(3-MeOPh)
23	2	H	H	NHCOOCH ₂ Ph
24	2	H	H	NHCOOCH ₂ (3-ClPh)
25	2	H	H	NHSO ₂ CH ₂ Ph
26	2	H	H	NHCONH(3,5-ジ MeOPh)
27	下の構造を参照			
28	2	H	H	NHCONH(2-ナフチル)
29	下の構造を参照			
30	2	H	H	NHCONHCH ₂ CH ₂ Ph
31	2	H	6-Me-3-ピリジル	H
32	2	H	5-Br-3-ピリジル	H
33	2	CH(NH)	3-ピリジル	H

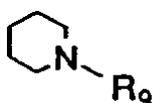


27



29

R₅がC(O)NHQ(CHW)_rCO₂R₈であり、R₁₀がHであり、Mがピペリジン-1-イルであり、そしてAが



である場合の本発明のジアミノプロピオン酸アンタゴニストをスキームAHに示したように調製することができる。HBTUで活性化されたAH1によりN-Z-ジアミノプロピオン酸メチルをアシル化し、Z基を水素化分解により除いてAH2を得(23ではZ基は保持された)、次に、得られた第一級アミンを必要なイソシアネート(または24で

10

20

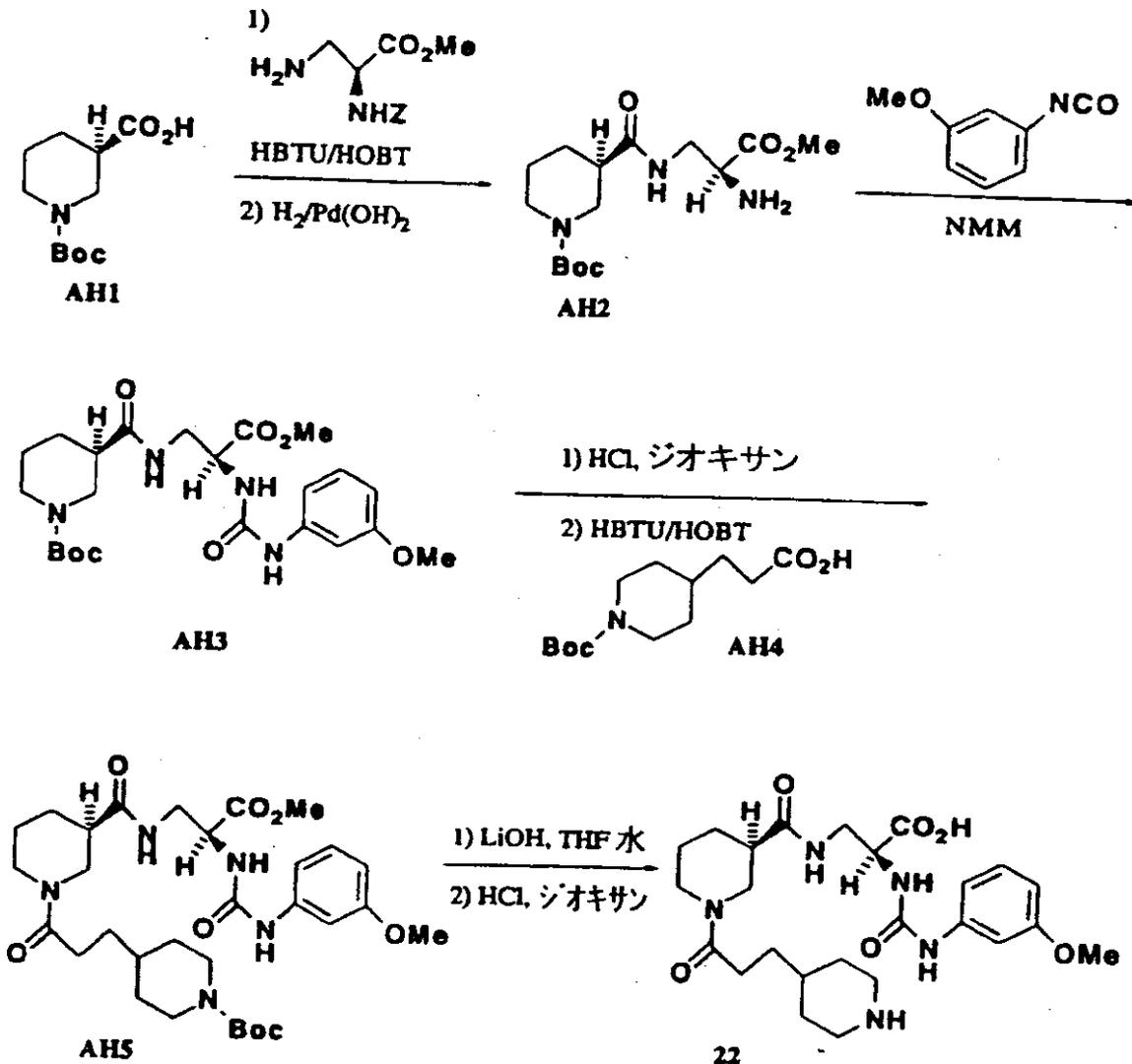
30

40

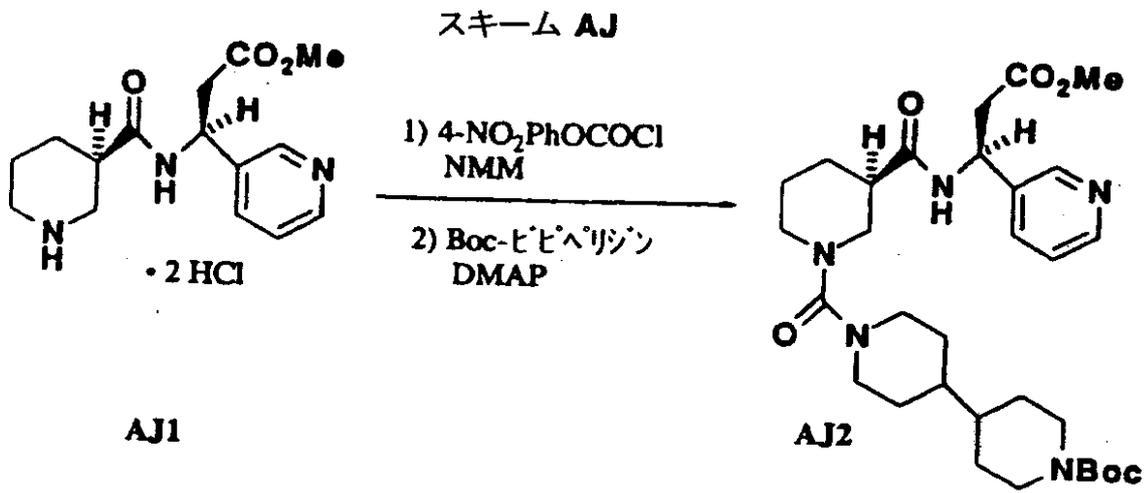
50

はクロロギ酸アルキル、25では塩化アルキルスルホニル)と反応させてAH3を得た。中間体AH3のBoc基をHClで除き、得られた第二級アミンをHBTUで活性化されたAH4でアシル化してAH5を得た。この物質を水酸化リチウムでけん化し、Boc基をHClで除いて22を得た。

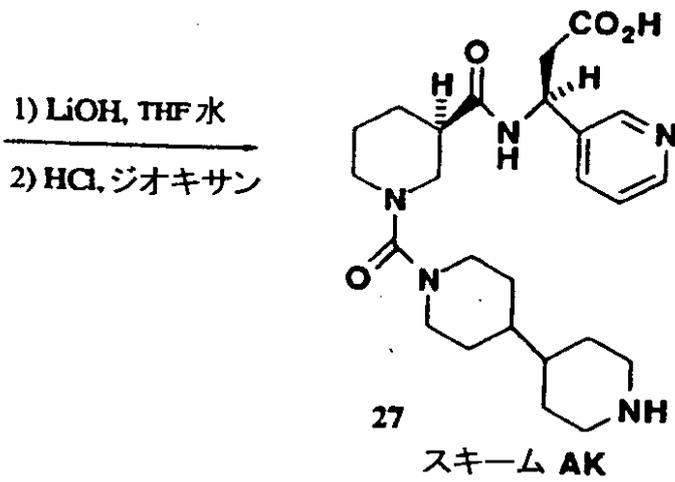
スキーム AH



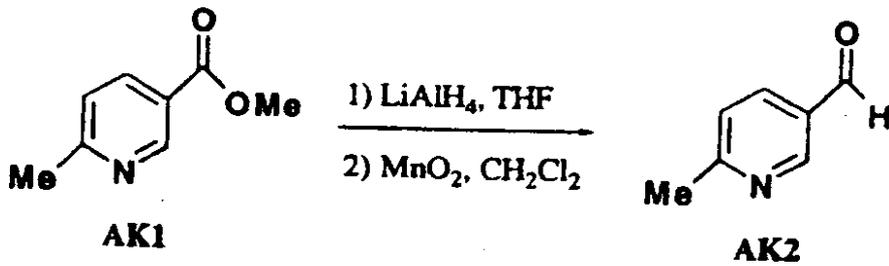
本発明のピペリジン - 尿素に基づくアンタゴニストをスキームAJに示したように調製することができる。中間体AJ1をスキームAGに記述したように調製した。AJ1をクロロギ酸p-ニトロフェニルでアシル化し、次に、Boc-ピペリジン(合成には、W. Bondinell、特許出願WO 94/14776を参照)と反応させた。エステルAJ2を水酸化リチウムでけん化し、Boc基をHClで除いて27を得た。AK2のような置換されたピペリジンアルデヒド中間体をそれらの対応するニコチン酸メチルエステル(AK1)の水素化アルミニウムリチウム還元及びそれに続く二酸化マンガンの酸化により調製した(スキームAK)。次に、アルデヒドをスキームAGに示したように-アミノ酸に転化した。ホルムアミジンAL3をスキームALに示したように調製した。アミンAL1をM. K. Scott (J. Med. Chem. 1983、26、534)により記述されたようにホルムイミド酸エチルでアシル化した。エステルAL2を4NHClでけん化して(RT、20時間)33を得た。3置換された-アミノ酸型アンタゴニストをスキームAMに示したように合成した。分割された6-メチル-ピリジル-アミノエステルをHBTUで活性化されたAM1でアシル化し、連結生成物をHClで処理してアミンAM2を得た。アミンをHBTUで活性化されたAM4でアシル化し、エステルをけん化し、Boc基をHClで除いて31を得た。



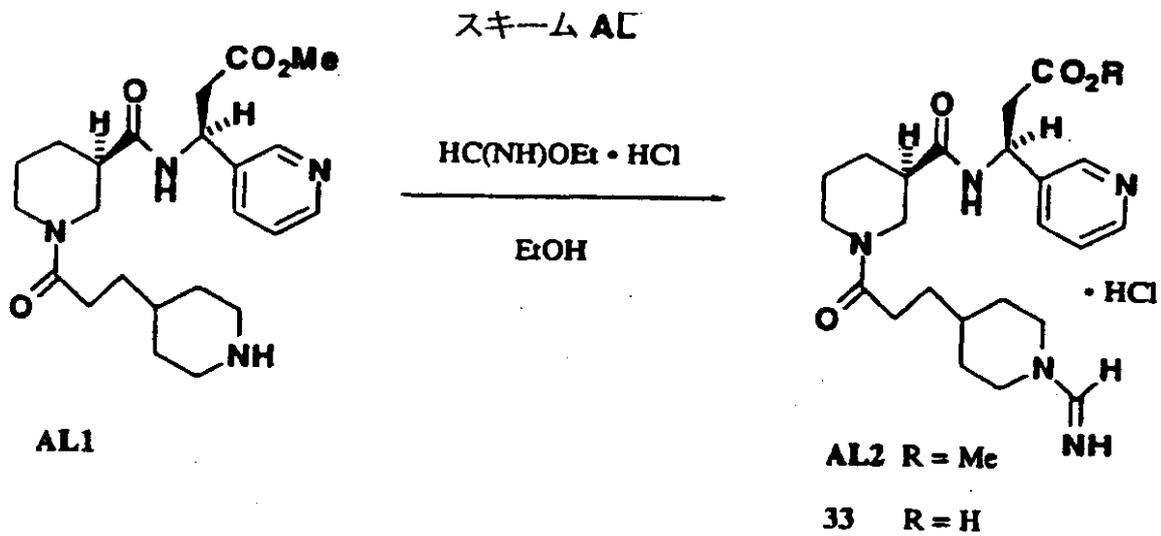
10



20

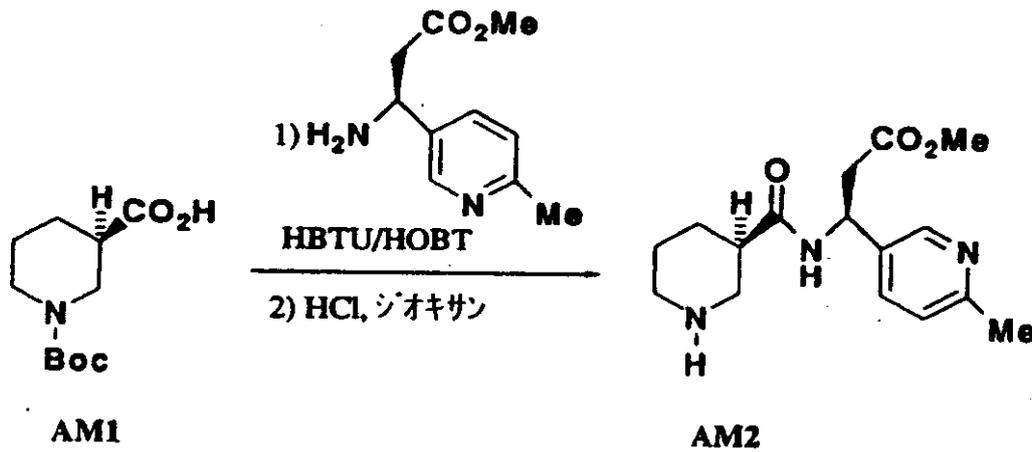


30

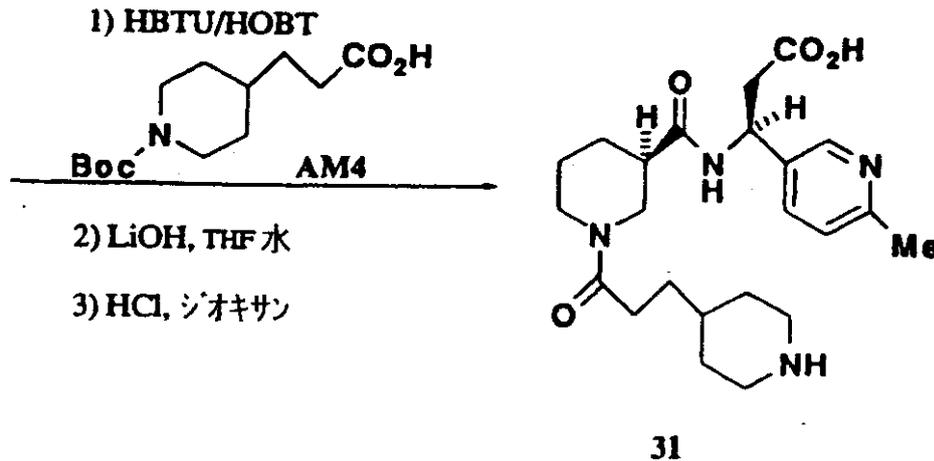


40

スキーム AM



10



20

本発明の製薬学的組成物を調製するために、有効成分として1つまたはそれより多い本発明の式(I)の化合物またはそれらの塩を通常の製薬学的配合技術に従って製薬学的担体とよく混合し、その担体は投与、例えば、経口または筋肉内のような非経口投与のために適切な製剤の形態により多種多様な形態をとることができる。経口剤形の組成物の調製には、通常の製薬学的媒質のいずれを用いてもよい。従って、例えば、懸濁液、エリキシル剤及び溶液のような液状経口製剤では、適当な担体及び添加剤は水、グリコール、油、アルコール、香料、防腐剤、着色剤等を含み；例えば、散剤、カプセル剤、カプレット、ゲルカップ(gel caps)及び錠剤のような固形経口製剤では、適当な担体及び添加剤は澱粉、糖、希釈剤、顆粒化剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を含む。錠剤及びカプセル剤は投与が容易であるので最も好都合な経口単位剤形であり、その場合、明らかに固形の製薬学的担体が用いられる。必要な場合には、錠剤を標準的な技術により糖衣または腸溶被覆することができる。非経口投与では、担体は例えば溶解性を促進するような目的のためまたは保存のために他の成分を含むことができるが、通常、滅菌水を含んでなる。また、注入可能な懸濁液を調製してもよく、その場合、適切な液状担体、沈殿防止剤等を用いることができる。本明細書における製薬学的組成物は投薬単位、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、注射、茶サジー杯量等当たり上記のような有効服用量を送達するために必要な有効成分の量を含む。本明細書における製薬学的組成物は単位投薬単位、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、注射、座薬、茶サジー杯量等当たり約0.03mgから100mg/kgまで(好ましくは0.1-30mg/kg)を含み、約0.1-300mg/kg/日(好ましくは1-50mg/kg/日)の投薬量で与えることができる。しかしながら、これらの投薬量は患者の要求、処置される状態の重さ及び用いられる化合物により変わる可能性がある。毎日の投与または定期的な後の投薬(post-periodic

30

40

50

d o s i n g) のいずれかの使用を用いることができる。

生物学

本発明の化合物は血小板糖タンパク質IIb / IIIa (G P IIb / IIIa) へのフィブリノーゲンの結合を妨げ、それにより血小板凝集を阻害する。従って、そのような化合物は動脈及び静脈血栓症、急性心筋梗塞症、血栓溶解治療及び血管形成術後の再閉塞並びに各種血管閉塞性疾患のような血小板によりもたらされる血栓性疾患を処置することに有用である。通常の血小板凝集における最終的な共通経路は活性化され露出したG P IIb / IIIa へのフィブリノーゲンの結合であるので、この結合の阻害は妥当な抗血栓形成方法である。受容体はA D P、コラーゲン及びトロンビンのような刺激により活性化され、フィブリノーゲンの2つの異なるペプチド領域：鎖A r g - G l y - A s p (R G D) 及び鎖 4 0 0 - 4 1 1 に対する結合ドメインを露出する。以下に記述する薬理学的研究の結果により示されるように、本発明の化合物は単離されたG P IIb / IIIa へのフィブリノーゲンの結合を阻止する能力を示し (I C ₅₀ 0 . 0 0 0 2 - 1 . 3 9 μ M)、各種血小板刺激の存在下でインビトロで血小板凝集を阻害し (トロンピンに対して 0 . 0 1 9 - 6 5 . 0 μ M)、そしてさらに動物モデルにおいてエクスピボで血小板凝集を阻害する。

10

インビトロ固相精製糖タンパク質IIb / IIIa 結合アッセイ

1 0 m M H E P E S、1 5 0 m M N a C l、1 m M g C l ₂、p H 7 . 4 中のR G D - アフィニティー精製されたG P IIb / IIIa 5 0 μ l / ウェル (有効範囲 0 . 5 - 1 0 μ g / m L) で9 6 ウェルImmulon - 2 マイクロタイタープレート (D y n a t e c h - I m m u l o n) を被覆する。プレートに蓋をし、4 時間で一晚インキュベートする。G P IIb / IIIa 溶液を捨て、1 5 0 μ l の5 % B S A を添加し、R T で1 - 3 時間インキュベートする。プレートを修正タイロード (T y r o d e s) バッファーでよく洗浄する。試験化合物 (2 5 μ l / ウェル) を含有するウェルにビオチン化されたフィブリノーゲン (2 5 μ l / ウェル) を 2 × 最終濃度で添加する。プレートに蓋をし、R T で2 - 4 時間インキュベートする。インキュベーションを終了する2 0 分前に、1 滴の試薬A (ベクタ染色A B C 西洋ワサビペルオキシダーゼキット (V e c t a S t a i n A B C H o r s e R a d i s h P e r o x i d a s e k i t)、V e c t o r L a b o r a t o r i e s , I n c .) 及び1 滴の試薬B を5 m l の修正タイロードバッファー混合物にかき混ぜながら添加し、静置させる。リガンド溶液を捨て、プレートを修正タイロードバッファーで洗浄する (5 × 2 0 0 μ l / ウェル)。ベクタ染色H R P - ビオチン - アビジン試薬 (5 0 μ l / ウェル、上で調製した) を添加し、R T で1 5 分間インキュベートする。ベクタ染色溶液を捨て、ウェルを修正タイロードバッファーで洗浄する (5 × 2 0 0 μ l / ウェル)。発色バッファー (1 0 m L の5 0 m M クエン酸 / リン酸バッファー、p H 5 . 3、6 m g o - フェニレンジアミン、6 μ l 3 0 % H ₂ O ₂ ; 5 0 μ l / ウェル) を添加し、R T で3 - 5 分間インキュベートし、次に2 N H ₂ S O ₄ (5 0 μ l / ウェル) を添加する。4 9 0 n M で吸光度を読み取る。結果を表III及びIVに示す。トロンピンにより誘導されるゲル濾過血小板凝集アッセイのインビトロ阻害

20

30

コントロールで処理した血小板濃縮物に対する化合物で処理した血小板濃縮物の光透過率の増加として血小板凝集のパーセンテージを計算する。薬物を用いていない正常な提供者からヒト血液を0 . 1 3 M クエン酸ナトリウムを含有するチューブ中に入れる。全血を2 5 分で2 0 0 × g で1 0 分間遠心分離することにより多血小板血漿 (P R P) を集める。P R P (5 m L) をセファロース (S e p h a r o s e) 2 B (ベッド容量5 0 m L) を通してゲル濾過し、血小板総数をサンプル当たり 2 × 1 0 ⁷ 血小板に調整する。以下の成分：3 5 0 μ l に等しい量の濃縮された血小板濾過液及びタイロードバッファー (0 . 1 4 M N a C l、0 . 0 0 2 7 M K C l、0 . 0 1 2 M N a H C O ₃、0 . 7 6 m M N a ₂ H P O ₄、0 . 0 0 5 5 M グルコース、2 m g / m L B S A 及び5 . 0 m M H E P E S、p H 7 . 4)、5 0 μ l の2 0 m M カルシウム並びに5 0 μ l の試験化合物をシリコン処理したキュベットに添加する。アゴニスト (トロンピン 1 ユニット / m L を5 0 μ l) の添加後3 分間B I O D A T A 凝集測定器で凝集を調べる。結果を表III及びIVに示す。

40

50

表Ⅲ
インビトロ結果

化合物番号	フィブリンーゲン結合		血小板凝集*		
	%阻害(50 μ M)	IC ₅₀ (μ M)	%阻害(50 μ M)	IC ₅₀ (μ M)	
1	95.0%	0.003	83.0%	3.6	
2	93.0%	0.027	95.7%	54.0	
3	81.0%	NT	26.2%	>100	10
4	89.9%	0.121	81.0%	26.0	
5	89.0%	0.012	100%	10.0	
6	90.7	0.197	71.2%	73.0	
7	100%	0.006	75.6%	2.4	
8	93.0%	0.332	94.8%	65.0	
9	99.0%	0.002	90.9%	0.37	
10	91.3%	0.019	85.0%	1.6	
11	79.6%	0.004	99.2%	1.55	20
12	97.0%	0.025	88.0%	15.5	
13	95.0%	1.39	67.0%	25.5	
14	99.0%	0.004	91.0%	0.91	
15	100%	0.0091	92.2%	1.9	
16	100%	0.0005	94.0%	0.028	
17	96.0%	0.005	89.6%	0.45	
18	100%	0.0002	100%	0.019	
19	99.0%	0.021	92.1%	0.079	
20	99.0%	0.0007	89.7%	37.0	30
21	100%	0.0005	100%	0.060	

* ゲル濾過した血小板のトロンビンにより誘導される凝集

表IV
インビトロ結果

化合物番号	フィブリンーゲン結合		血小板凝集*		
	% 阻害 (50 μ M)	IC ₅₀ (μ M)	% 阻害 (50 μ M)	IC ₅₀ (μ M)	
22	100%	0.0007	94.0%	0.046	
23	100%	0.0003	97.0%	0.027	
24	100%	0.0004	100%	0.018	10
25	100%	0.0003	97.0%	0.007	
26	100%	0.0003	97.0%	0.016	
27	100%	0.0006	100%	0.45	
28	100%	0.0002	100%	0.17	
29	100%	0.068	100%	42	
30	100%	0.0008	100%	0.19	
31	100%	0.0003	100%	0.045	
32	100%	0.0004	100%	0.020	20
33	100%	0.0007	100%	0.30	

* ゲル濾過した血小板のトロンビンにより誘導される凝集

エクスピボイヌ研究

雑種の成犬 (8 - 13 kg) をナトリウムペントバルビタール (35 mg / kg、i.v.) で麻酔し、人工的に呼吸させた。動脈血圧及び心拍数を大腿部動脈に挿入されたミラー (Millar) カテーテル先端圧カトランスデューサーを用いて測定した。別のミラーカトランスデューサーを頸動脈を経て左心室 (LV) に入れ、LV 拡張末期圧及び心筋収縮性の指数を測定した。肢電極から誘導II心電図を記録した。血液をサンプル抽出し、薬剤を注入するためにカテーテルをそれぞれ大腿部の動脈及び静脈に入れた。モジュール装置 (Modular Instruments) データ獲得システムを用いて反応を連続的に調べた。

動脈血液サンプル (5 - 9 ml) を 3.8% クエン酸ナトリウムを含有するチューブ中に抜き取って多血小板血漿 (PRP) を調製し、凝固パラメーター、すなわち、プロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) に対する影響を測定した。別の血液サンプル (1.5 ml) を EDTA 中に抜き取り、ヘマトクリット及び細胞総数 (血小板、RBC 及び白血球) を測定した。シンプレート (symp late) 切開装置及びワットマン (Whatman) 濾紙を用いて頬表面から鑄型出血時間を得た。

BioData 凝集測定器を用いて PRP の凝集を実施した。全血の凝集には Chronolog インピーダンス凝集測定器を用いた。BioData または ACL 3000 + 凝固分析器で PT 及び APTT を測定した。細胞を Sysmex K-1000 で数えた。

化合物を少量のジメチルホルムアミド (DMF) に可溶化し、食塩水で 10% DMF の最終濃度に希釈した。Harvard 注入ポンプを用いて静脈内経路により化合物を投与した。投与量を 0.33 ml / 分の一定速度で 15 分間隔にわたって投与した。各投薬後及び薬剤投与の終わりから 30 分間隔でデータを得た。経口服用量を水溶液として注射器により投与した。

化合物はエクスピボ血小板凝集反応の著しい阻害を引き起こした。例えば、全血で、化合物はコラーゲンにより刺激される血小板 ATP 放出を著しく阻害してコラーゲン (または

10

20

30

40

50

A D P) により刺激される凝集を 0 . 1 - 1 0 m g / k g の投与量で阻害した。P R P で
も、化合物は 0 . 1 - 1 0 m g / k g で著しい活性でコラーゲンにより刺激される血小板
凝集を阻害した。化合物は 1 m g / k g までの投与量、i v で測定できる血行力学的作用
を持たなかった。それらの薬剤は処置後の迅速な回復を伴って 0 . 1 - 1 m g / k g で鑄
型出血時間の増加を生じる。処置中に凝固 (P T または A P T T) に対する影響は見られ
ず、血小板、白血球及び R B C 総数は化合物のどの投与量でも変化しなかった。
これらの結果から、化合物が 0 . 1 - 1 m g / k g の範囲の投与量の i v 投与または 1 -
1 0 m g / k g の経口投与の結果 (コラーゲン及び A D P 経路の両方と拮抗する) エクス
ピボでの血小板凝集の広範囲に有効なインヒビターであることが示される (表 V 及び VI)
。より高い投与量では出血時間の増加が抗凝集作用に伴う。他の血行力学的または血液学
的影響は見られない。

10

表 V

エクスピボイヌ研究結果

静脈内投与			経口投与	
化合物番号	投与量	期間*	投与量	期間*
15	1 mpk	30 分	10 mpk	120 分
16	0.1 mpk	60 分	1 mpk	60 分
	0.3 mpk	NT	3 mpk	>180 分
18	0.1 mpk	30 分	1 mpk	150 分
19	1 mpk	30 分	10 mpk	90 分
21	0.3 mpk	150 分	1 mpk	180 分

20

* はコラーゲンまたはADPにより誘導される
エクスピボ血小板凝集の>50%阻害の期間を示す。

表VI

エクスピボイヌ研究結果

化合物番号	静脈内投与		経口投与		
	投与量	期間*	投与量	期間*	
22	0.3 mpk	180分	3 mpk	60分	
23	0.1 mpk	60分	1 mpk	180分	
	0.3 mpk	NT	3 mpk	150分	10
24	0.3 mpk	90分	3 mpk	120分	
25	0.3 mpk	30分	3 mpk	60分	
26	0.3 mpk	NT	3 mpk	60分	
27	0.3 mpk	60分	3 mpk	120分	
28	0.3 mpk	NT	3 mpk	120分	
30	0.3 mpk	105分	3 mpk	180分	
31	0.3 mpk	120分	3 mpk	>180分	
31	0.3 mpk	60分	3 mpk	180分	20

* はコラーゲンにより誘導されるエクスピボ血小板凝集の
>50%阻害の期間を示す。

化合物16及び18は投与量に依存して血栓症のイヌ動静脈短絡モデルにおいて効能を示している(「Nipecotic Acid Derivatives As Anti thrombotic Compounds」、1994年3月16日に出願された出願第08/213772号中の方法)。例えば、化合物16はiv注入による10、30及び100µg/kg/分の累積投与量で血栓形成を阻害する(ビヒクルコントロールに対してそれぞれ75%、37%及び12%の血栓重量)。化合物18はiv注入による3、10及び30µg/kg/分の累積投与量で血栓形成を阻害する(ビヒクルコントロールに対してそれぞれ82%、41%及び12%の血栓重量)。

実施例

保護されたアミノ酸をAldrich ChemicalまたはBachem Bioscience Inc.から購入した。2-クロロトリチル樹脂及びWang樹脂をNovabiochem Corp.から購入した。鏡像異性体的に濃縮されたシクロアルキリデン-3-カルボン酸エチルエステルを公開されたように(A.M.Akkerman、Rec.Trav.Chim.Pays-Bas 1951、70、899)ラセミ物質のキラル分割により単離した。全ての他の化学薬品をAldrich Chemical Company, Inc.から購入した。塩基性イオン交換クロマトグラフィーにより最終生成物酸付加塩を遊離塩基に転化することができる。高磁場¹H NMRスペクトルをBruker AC-360分光計で360MHzで記録し、結合定数をヘルツ単位で示す。融点をMel-Temp II融点装置で測定し、逆修正していない。微量分析はRobertson Microлит Laboratories, Inc.、Madison、New Jerseyで実施された。生成物が塩として得られる場合には、当業者に知られている方法により、例えば、塩基性イオン交換精製により遊離塩基を得る。実施例及び本出願の全体にわたって、以下の略語は以下に挙げた意味を有する。

BnまたはBzl = ベンジル

Boc = t-ブトキシカルボニル

BOC-ON = 2-(t-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル

B O P - C l = ビス (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン (B i s (2 - o x o - 3 - o x a z o l i d i n y l) p h o s p h i n i c) 塩化物

C P = 化合物

D C E = 1 , 2 - ジクロロエタン

D C M = ジクロロメタン

D I B A L - H = 水素化ジイソブチルアルミニウム

D I C = ジイソプロピルカルボジイミド

D I E A = ジイソプロピルエチルアミン

D M A P = 4 - ジメチルアミノピリジン

D M F = N , N - ジメチルホルムアミド

E D C = エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド

E D T A = エチレンジアミン四酢酸

E t ₂ O = ジエチルエーテル

H B T U = 2 - (1 H - 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ヘキサフルオロホスフェート

H O B T = ヒドロキシベンゾトリアゾール

i - P r = イソプロピル

K O T M S = カリウムトリメチルシラノレート

N M M = N - メチルモルホリン

N i p = ニペコチル (他に記述されないかぎり、3位でのラセミ化合物)

N T = 試験されない

P P T = 沈殿物

P T S A = p - トルエンスルホン酸

R T = 室温

T F A = トリフルオロ酢酸

T M S N ₃ = アジドトリメチルシラン

Z = ベンジルオキシカルボニル

3 - (4 - ピペリジン) プロピオン酸アリル・H C l (A A 1 前駆物質)

窒素のブランケット下の 3 - (4 - ピリジン) アクリル酸 (1 0 . 0 g 、 0 . 0 6 6 m o l) 及び H C l 水 (2 . 0 N 、 5 0 m L) の混合物に酸化白金 (IV) (0 . 5 4 g) を添加した。この混合物を 5 0 p s i 及び R T で 2 1 時間水素化し、セライト (C e l i t e) を通して濾過し、濃縮して 3 - (4 - ピペリジン) プロピオン酸・H C l を白色の粉末 (1 2 . 9 g 、 9 9 %) として得た。この粉末をアリルアルコール (5 0 m L) で処理し、5 0 で 2 時間温めた。この溶液を R T に冷却し、約 1 0 m L 容量に濃縮し、E t ₂ O (2 5 0 m L) で希釈した。得られた沈殿物を集め、E t ₂ O で洗浄して白色の粉末 (1 4 . 5 g 、 9 4 %) を得た：¹H N M R (D M S O - d ₆) 8 . 7 - 9 . 1 (m 、 2 H) 、 5 . 9 (m 、 1 H) 、 5 . 2 5 (d d 、 J = 7 , 1 5 , 2 H) 、 4 . 5 3 (d 、 J = 4 , 2 H) 、 3 . 2 1 (d 、 J = 8 , 2 H) 、 2 . 7 4 (t 、 J = 7 , 2 H) 、 2 . 3 5 (t 、 J = 4 , 2 H) 、 1 . 7 2 (d 、 J = 8 , 2 H) 、 1 . 5 (m 、 3 H) 、 1 . 3 (m 、 2 H) ; M S m / e 1 9 8 (M H ⁺) 。

(S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ピリジル) プロピオン酸メチル・2 H C l (A G 5)

スキーム A G に示したような標準法を用いてフェニルアセトアミド中間体 A G 3 を調製した (E . P r o f f t 、 J . P r a k t . C h e m . 1 9 6 5 、 3 0 、 1 8) 。 A G 1 (0 . 4 7 m o l) 、 E t O H (1 0 0 m L) 、 N H ₄ O A c (0 . 4 7 m o l) 及びマロン酸 (0 . 7 0 m o l) の混合物を還流で 6 時間加熱し、冷却し、濾過した。白色の固体を E t O H 及び M e O H で洗浄し、乾燥した。この固体を 2 : 1 アセトン / 水 (3 6 0 m L) に溶解し、トリエチルアミン (0 . 7 2 m o l) 及び塩化フェニルアセチル (0 . 3 6 m o l) で処理し、2 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を水 (5 0 0 m L) に溶解し、p H 1 2 に調整した (1 N N a O H) 。水層を p H 2 に調整し (濃 H C l) 、E t ₂ O で抽出し、白色の泡状物に濃縮した。泡状物をシリカゲルクロマトグラフィー

10

20

30

40

50

(10% MeOH / DCM)により精製してAG3を得た。RTで水(600 mL)中の化合物AG3(0.22 mol)の溶液をKOH(3.0 N)を用いてpH 7.5に調整し、ペニシリンアミダーゼ(91520ユニット、Sigma)で処理した。この混合物を47時間攪拌し、(濃)HClでpH 1に酸性化し、得られたpptをセライトを通して濾過した。濾過液をEt₂O(3 x 300 mL)で抽出し、真空中で濃縮し、MeOH / 濃NH₄OH(9:1)で処理した。この生成物を含有する溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(溶離剤DCM / MeOH / NH₄OH、78:18:4)で精製して(S)-3-フェニルアセトアミド-3-(3-ピリジル)プロピオン酸アンモニウム塩(19.5 g、58%)を得た。この生成物をHCl(6.0 N、292 mL)で処理し、還流で5時間加熱し、RTに冷却し、Et₂O(3 x 200 mL)で抽出した。水層をpH 12に調整し、真空中で濃縮し、得られた固体をMeOH(2 x 300 mL)で研和した。この溶液を濃縮して約14 gのナトリウム塩を得た。この物質をMeOH(500 mL)、2,2-ジメトキシプロパン(44 mL)及びHCl(ジオキサン中4 N、84 mL)で処理し、RTで90時間攪拌した。この混合物を濾過し、濾過液を真空中で濃縮した。得られた黄色がかった白色の固体をEt₂O(2 x 150 mL)で研和し、乾燥して化合物AG5(16.7 g、96% ee)を白色の非晶質固体として得た。

10

実施例 1

N-3-(4-ピペリジンプロピオニル)-ニペコチル-(3-アミノ-3-フェニル)プロピオン酸・TFA(1)

窒素下の25 mLの焼結ガラス容器に塩化2-クロロトリチル樹脂(0.24 g、0.36 mmol、Novabiochem)及びDMF(5 mL)を添加した。樹脂を窒素と5分間攪拌して膨潤させ、DMFを除いた。樹脂をDMF(5 mL)、DIEA(0.31 mL、5当量)及び3-(4-ピペリジン)プロピオン酸アリル・HCl(0.20 g、2.4当量)で順次処理し、8時間攪拌した。得られた暗緑色の溶液を除き、樹脂をDMF(3 x 5 mL)、DMF水(25%、3 x 5 mL)、THF(3 x 5 mL)、DCM(3 x 5 mL)及びEt₂O(5 mL)で洗浄した。樹脂をDCE(5 mL)で膨潤させ、フッ化テトラブチルアンモニウム水和物(0.28 g、3当量)、アジドトリメチルシラン(0.38 mL、10当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.084 g、20 mol%)及びDCE(5 mL)の混合物で処理した。樹脂を15時間攪拌し、橙色の溶液を除いた。樹脂をDCM(3 x 5 mL)、DMF(3 x 5 mL)、THF(3 x 5 mL)及びEt₂O(5 mL)で洗浄した。樹脂をDMF(5 mL)で膨潤させ、DIEA(0.18 mL、3当量)、ニペコチン酸アリル・HCl(0.17 g、3当量)、DIC(0.17 mL、3当量)及びHOBT(1 mg)で処理した。樹脂を15時間攪拌し、次に反応溶液を除いた。樹脂をDMF(3 x 5 mL)、DMF水(25%、3 x 5 mL)、THF(3 x 5 mL)、DCM(3 x 5 mL)及びEt₂O(5 mL)で洗浄した。樹脂をDCE(5 mL)で膨潤させ、フッ化テトラブチルアンモニウム水和物(0.28 g、3当量)、アジドトリメチルシラン(0.38 mL、10当量)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.084 g、20 mol%)及びDCE(5 mL)の混合物で処理した。樹脂を15時間攪拌し、橙色の溶液を除いた。樹脂をDCM(3 x 5 mL)、DMF(3 x 5 mL)、THF(3 x 5 mL)及びEt₂O(5 mL)で洗浄した。樹脂をDMF(5 mL)で膨潤させ、DIEA(0.18 mL、3当量)、DL-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸メチル・HCl(0.23 g、3当量)、DIC(0.17 mL、3当量)及びHOBT(1 mg)で処理した。樹脂を17時間攪拌し、次に反応溶液を除いた。樹脂をDMF(3 x 5 mL)、DMF水(25%、3 x 5 mL)、THF(3 x 5 mL)、DCM(3 x 5 mL)及びEt₂O(5 mL)で洗浄した。樹脂をTHF(5 mL)で膨潤させ、KOTMS(0.23 g、10当量)及びTHF(2 mL)の溶液で処理した。樹脂を18時間攪拌し、次に反応溶液を除いた。樹脂をDMF(3 x 5 mL)、酢酸 / THF(1:1、2回)、DMF水(25%、3 x 5 mL)、THF(3 x 5 mL)、DCM(3 x 5 mL)及びEt₂O(5 mL)で洗浄した。樹脂をTFA / DCM

20

30

40

50

(1 : 1、10 mL) で処理し、15 分間攪拌し、得られた赤色の溶液を集めた。この溶液を濃縮し、得られた油状物を Et₂O (3 x 5 mL) で研和し、乾燥して化合物 1 を透明なガラス (0.11 g) として得た：¹H NMR (DMSO - d₆) 8.6 (m、1 H)、8.42 (d、J = 7、1 H)、8.2 (m、1 H)、7.3 (m、3 H)、7.2 (m、2 H)、5.18 (d、J = 6、1 H)、4.3 (m、1 H)、3.7 (m、1 H)、3.2 (m、3 H)、2.8 (m、2 H)、2.6 (m、2 H)、2.3 (m、5 H)、1.1 - 1.9 (m、11 H)；MS m/e 416 (MH⁺)。

実施例 1 に記述したものと同一一般的な固相合成技術を用いて、示した実施例の化合物を特定の実施例中に挙げたようにスキーム A A に従って製造した。

実施例 2

N - 3 - (4 - ピペリジンメチルアミノカルボニル) - ニペコチル - (3 - アミノ - 2 - メチル) プロピオン酸・TFA (2)

化合物 2 をスキーム A A に示したように調製した。樹脂に結合した 4 - ピペリジンメチルアミン (0.36 mmol) を DCE (5 mL) で膨潤させ、クロロギ酸 p - ニトロフェニル (0.36 mmol) 及び DIEA (0.36 mmol) で処理し、1 時間攪拌し、溶媒を除いた。樹脂を洗浄し (実施例 1 参照)、DCE (5 mL) で膨潤させ、ニペコチン酸アリル・HCl (0.36 mmol) 及び DIEA (0.72 mmol) で処理し、16 時間攪拌した。溶媒を除き、樹脂を洗浄し (実施例 1 参照)、アリルエステルを対応する酸に開裂した (実施例 1 参照)。樹脂を DMF (5 mL) で膨潤させ、酸を 3 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸メチル (0.36 mmol) と連結し、実施例 1 に示したように合成を完了した。化合物 2 を透明なガラス (0.11 g) として単離した：¹H NMR (CD₃OD) 3.9 (m、2 H)、3.2 (m、4 H)、3.10 (d、J = 7、2 H)、2.9 (m、3 H)、2.6 (m、2 H)、2.3 (m、1 H)、1.9 (m、4 H)、1.7 - 1.9 (m、5 H)、1.3 - 1.5 (m、5 H)、1.11 (d、J = 7、3 H)；MS m/e 355 (MH⁺)。

実施例 3

N - 3 - (4 - ピペリジンメチルオキシカルボニル) - ニペコチル - D - アスパラギン酸 - メチルエステル・TFA (3)

化合物 3 をスキーム A A に示したように調製した。樹脂に結合した 4 - ピペリジンメタノール (0.36 mmol) を DCE (5 mL) で膨潤させ、クロロギ酸 p - ニトロフェニル (0.36 mmol) 及び DIEA (0.36 mmol) で処理し、1 時間攪拌し、溶媒を除いた。樹脂を洗浄し (実施例 1 参照)、DCE (5 mL) で膨潤させ、ニペコチン酸アリル・HCl (0.36 mmol) 及び DIEA (0.72 mmol) で処理し、16 時間攪拌した。溶媒を除き、樹脂を洗浄し (実施例 1 参照)、アリルエステルを対応する酸に開裂した (実施例 1 参照)。樹脂を DMF (5 mL) で膨潤させ、酸を H - D - Asp (OBn) - OMe (0.36 mmol) と連結し、実施例 1 に示したように合成を完了した。化合物 3 を黄色のガラス (0.019 g) として単離した：¹H NMR (CD₃OD) 4.8 (m、2 H)、3.9 (m、3 H)、3.70 (d、J = 9、4 H)、3.39 (s、3 H)、3.3 (m、2 H)、2.9 (m、4 H)、2.8 (m、2 H)、1.9 (m、4 H)、1.7 (m、2 H)、1.4 (m、4 H)；MS m/e 400 (MH⁺)。

実施例 4

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - ピロリジン - 3 - カルボニル - [3 - アミノ - 3 - (4 - トリル)] プロピオン酸・TFA (4)

化合物 3 をスキーム A A に示したように調製した。中間体 A A 2 (0.36 mmol) を DCE (5 mL) で膨潤させ、ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル・HCl (0.36 mmol)、DIC (0.72 mmol) 及び DIEA (0.72 mmol) で処理し、16 時間攪拌した。溶媒を除き、樹脂を洗浄し (実施例 1 参照)、メチルエステルを KOTMS で対応する酸に開裂した (実施例 1 参照)。樹脂を DMF (5 mL) で膨潤させ、酸を 3 - アミノ - 3 - (4 - トリル) プロピオン酸メチル (0.36 mmol) と連結し、

10

20

30

40

50

次に、実施例 1 に示したように合成を完了した。化合物 4 を透明なガラス (0.081 g) として単離した： $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.19 (d, $J = 5$, 2H)、7.10 (d, $J = 5$, 2H)、5.31 (dd, $J = 3, 10$; 1H)、3.6 (m, 4H)、3.3 (m, 2H)、2.9 (m, 4H)、2.7 (m, 2H)、2.3 (m, 2H)、2.1 (m, 3H)、1.9 (m, 4H)、1.6 (m, 4H)、1.3 (m, 4H) ; MS m/e 416 (MH^+)。

実施例 5

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - イソニペコチル - (3 - アミノ - 3 - メチル) プロピオン酸・TFA (5)

化合物 5 をスキーム AA に示したように調製した。中間体 AA 2 (0.36 mmol) を DCE (5 mL) で膨潤させ、イソニペコチン酸エチル (0.36 mmol)、DIC (0.72 mmol) 及び DIEA (0.72 mmol) で処理し、16 時間攪拌した。溶媒を除き、樹脂を洗浄し (実施例 1 参照)、エチルエステルを KOTMS で対応する酸に開裂した (実施例 1 参照)。樹脂を DMF (5 mL) で膨潤させ、酸を 3 - アミノ - 3 - メチルプロピオン酸メチル (0.36 mmol) と連結し、次に、実施例 1 に示したように合成を完了した。化合物 5 を黄褐色のガラス (0.033 g) として単離した： $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 4.5 (m, 1H)、4.2 (m, 1H)、3.9 (m, 1H)、3.3 (m, 2H)、3.3 (m, 3H)、3.1 (m, 1H)、2.9 (m, 3H)、2.7 (m, 2H)、2.4 (m, 2H)、2.0 (m, 2H)、1.7 (m, 2H)、1.5 (m, 6H)、1.3 (m, 2H)、1.15 (d, $J = 9$, 3H) ; MS m/e 354 (MH^+)。

実施例 6

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - イソニペコチル - [3 - アミノ - 3 - (4 - カルボキシフェニル)] プロピオン酸・TFA (6)

化合物 6 をスキーム AA に示したように調製した。中間体 AA 2 (0.36 mmol) を DCE (5 mL) で膨潤させ、イソニペコチン酸エチル (0.36 mmol)、DIC (0.72 mmol) 及び DIEA (0.72 mmol) で処理し、16 時間攪拌した。溶媒を除き、樹脂を洗浄し (実施例 1 参照)、エチルエステルを KOTMS で対応する酸に開裂した (実施例 1 参照)。樹脂を DMF (5 mL) で膨潤させ、酸を 3 - アミノ - 3 - (4 - カルボキシメチル - フェニル) プロピオン酸メチル (0.36 mmol) と連結し、次に、実施例 1 に示したように合成を完了した。化合物 6 を黄褐色のガラス (0.034 g) として単離した： $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.9 (m, 3H)、7.43 (d, $J = 5$, 2H)、5.4 (m, 1H)、4.5 (m, 1H)、4.0 (m, 1H)、3.3 (m, 4H)、3.1 (m, 1H)、2.9 (m, 2H)、2.7 (m, 2H)、2.7 (m, 1H)、2.5 (m, 4H)、2.0 (m, 2H)、1.2 - 1.9 (m, 10H) ; MS m/e 460 (MH^+)。

実施例 7

N - 3 - (4 - N - メチル - ピペリジンプロピオニル) - ニペコチル - 3 - アミノプロピオン酸・TFA (7)

化合物 7 をスキーム AD に示したように調製した。樹脂に結合した Fmoc - Ala (1 mmol) を 20% ピペリジン / DMF (10 mL) で処理し、2 時間攪拌し、溶媒を除いた。樹脂を DMF で洗浄し、DMF (10 mL) で膨潤させ、Fmoc - ニペコチン酸 (1 mmol)、DIC (2 mmol) 及び DIEA (1 mmol) で処理した。樹脂を 16 時間攪拌し、溶媒を除き、樹脂を DMF 及び DCM で洗浄した。樹脂を 20% ピペリジン / DMF (10 mL) で 2 時間処理し、溶媒を除き、樹脂を DMF で洗浄した。樹脂を DMF (10 mL) で膨潤させ、4 - N - メチルピペリジンプロピオン酸 (1 mmol)、DIC (2 mmol) 及び DIEA (1 mmol) で処理し、16 時間攪拌した。溶媒を除き、樹脂を DMF 及び DCM で洗浄した。樹脂を 95% TFA (10 mL) で開裂し、TFA を蒸発させて 7 を白色粉末 (0.26 g) として得た：mp 172 - 177 ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 4.4 (m, 1H)、3.7 (m, 1H)、3.

4 (m, 1H)、3.2 (m, 1H)、3.1 (m, 1H)、2.7 (m, 2H)、2.3 (m, 6H)、2.21 (s, 3H)、1.9 (m, 4H)、1.3 - 1.8 (m, 10H); MS m/e 354 (MH⁺).

実施例 8

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - ニペコチル - 4 - オキシニペコチン酸・TFA (8)

化合物 8 をスキーム AA に示したように調製した。中間体 AA 2 (0.36 mmol) を DCE (5 mL) で膨潤させ、ニペコチン酸エチル (0.36 mmol)、DIC (0.72 mmol) 及び DIEA (0.72 mmol) で処理し、16 時間撹拌した。溶媒を除き、樹脂を洗浄し (実施例 1 参照)、エチルエステルを KOTMS で対応する酸に開裂した (実施例 1 参照)。樹脂を DMF (5 mL) で膨潤させ、酸を 4 - オキシ - ニペコチン酸メチル (0.36 mmol) と連結し、次に、実施例 1 に示したように合成を完了した。化合物 8 を透明なガラス (0.04 g) として単離した：¹H NMR (DMSO - d₆) 8.5 (m, 1H)、8.2 (m, 1H)、6.5 (m, 1H)、4.3 (m, 1H)、3.4 - 3.8 (m, 4H)、3.2 (m, 2H)、3.0 (m, 1H)、2.8 (m, 2H)、2.2 - 2.6 (m, 6H)、1.8 (m, 2H)、1.1 - 1.7 (m, 11H)；MS m/e 394 (MH⁺)。

10

実施例 9

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - ニペコチル - [3 - アミノ - 3 - (2 - トリメチルシリルエチニル)] プロピオン酸・TFA (9)

化合物 9 をスキーム AA に示したように調製した。中間体 AA 2 (0.36 mmol) を DCE (5 mL) で膨潤させ、ニペコチン酸エチル (0.36 mmol)、DIC (0.72 mmol) 及び DIEA (0.72 mmol) で処理し、16 時間撹拌した。溶媒を除き、樹脂を洗浄し (実施例 1 参照)、エチルエステルを KOTMS で対応する酸に開裂した (実施例 1 参照)。樹脂を DMF (5 mL) で膨潤させ、酸を 3 - アミノ - 3 - (2 - トリメチルシリルエチニル) プロピオン酸メチル (調製には、J. Zablocki、J. Med. Chem. 1995、38、2378 を参照；0.36 mmol) と連結し、次に、実施例 1 に示したように合成を完了した。化合物 9 を黄色のガラス (0.12 g) として単離した：¹H NMR (CD₃OD) 3.8 (m, 1H)、3.2 - 3.4 (m, 4H)、2.9 (m, 3H)、2.7 (m, 2H)、2.3 - 2.5 (m, 2H)、1.9 (m, 4H)、1.1 - 1.9 (m, 13H)、0.0 (s, 9H)；MS m/e 436 (MH⁺)。

20

30

実施例 10

N - 3 - (6 - アミノカプロイル) - ニペコチル - 3 - アミノ - 3 - (3 - ピリジル) プロピオン酸・3TFA (10)

化合物 10 をスキーム AA に示したように調製した。樹脂に結合した 6 - アミノカプロン酸 (0.36 mmol) を DCE (5 mL) で膨潤させ、ニペコチン酸エチル (0.36 mmol)、DIC (0.72 mmol) 及び DIEA (0.72 mmol) で処理し、16 時間撹拌した。溶媒を除き、樹脂を洗浄し (実施例 1 参照)、エチルエステルを KOTMS で対応する酸に開裂した (実施例 1 参照)。樹脂を DMF (5 mL) で膨潤させ、酸を 3 - アミノ - 3 - (3 - ピリジル) プロピオン酸メチル (0.36 mmol) と連結し、次に、実施例 1 に示したように合成を完了した。化合物 10 を透明なガラス (0.008 g) として単離した：¹H NMR (DMSO - d₆) 8.6 (m, 2H)、8.1 (s, 1H)、7.0 - 7.7 (m, 5H)、5.15 (t, J = 3, 1H)、4.4 (m, 1H)、4.1 (m, 1H)、3.7 (m, 2H)、3.1 (m, 1H)、2.7 (m, 4H)、2.5 (m, 1H)、2.3 (m, 2H)、1.2 - 1.9 (m, 11H)；MS m/e 391 (MH⁺)。C₂₀H₃₀N₄O₄ · 3TFA · 2H₂O (768.60) の分析計算値：C、40.63；H、4.85；N、7.29；F、22.25。実測値：C、40.81；H、4.70；N、6.12；F、23.83。

40

実施例 11

50

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) - ニペコチル - (3 - アミノ - 2 - ヒドロキシ) プロピオン酸・TFA (1 1)

化合物 1 1 をスキーム A A に示したように調製した。中間体 A A 2 (0 . 3 6 m m o l) を D C E (5 m L) で膨潤させ、R - ニペコチン酸エチル (0 . 3 6 m m o l)、D I C (0 . 7 2 m m o l) 及び D I E A (0 . 7 2 m m o l) で処理し、16 時間撹拌した。溶媒を除き、樹脂を洗浄し (実施例 1 参照)、エチルエステルを K O T M S で対応する酸に開裂した (実施例 1 参照)。樹脂を D M F (5 m L) で膨潤させ、酸を 3 - アミノ - 2 - ヒドロキシプロピオン酸メチル (0 . 3 6 m m o l) と連結し、次に、実施例 1 に示したように合成を完了した。化合物 1 1 を桃色のガラス (0 . 0 5 g) として単離した：¹H NMR (D M S O - d₆) 8 . 5 (m, 1 H)、8 . 2 (m, 1 H)、7 . 6 (m, 1 H)、4 . 0 - 4 . 4 (m, 2 H)、3 . 7 (m, 1 H)、3 . 2 (m, 3 H)、2 . 8 (m, 3 H)、2 . 6 (m, 1 H)、2 . 1 - 2 . 3 (m, 3 H)、1 . 8 (m, 4 H)、1 . 0 - 1 . 4 (m, 1 0 H) ; M S m / e 3 5 6 (M H⁺)。

10

実施例 1 2

N - 3 - (4 - ピペリジンエタンスルホニル) - ニペコチル - 3 - アミノプロピオン酸・HCl (1 2)

化合物 1 2 をスキーム A E に示したように調製した。中間体 A E 1 を以下の方法により合成した。2 - (4 - ピペリジン) エタンスルホン酸 (3 . 0 g、0 . 0 1 6 m o l) を H C l 水 (2 . 0 N、1 2 m L) に溶解し、この溶液を二酸化白金 (0 . 1 3 g) で処理し、5 0 p s i 及び R T で 1 8 時間水素化した。この混合物をセライトを通して濾過し、濃縮して 2 - (4 - ピペリジン) エタンスルホン酸・HCl (3 . 5 g、白色粉末) を得た。この粉末を R T で T H F 水 (1 : 1、7 0 m L) に溶解し、N M M (3 . 7 m L、2 . 2 当量) 及びクロロギ酸ベンジル (2 . 2 m L、1 当量) で処理した。この混合物を 1 5 時間撹拌し、クエン酸水で酸性化し、C H C l₃ (2 x 1 0 0 m L) で抽出した。有機層を N a₂S O₄ で乾燥し、濃縮して 2 - (4 - N - Z - ピペリジン) エタンスルホン酸 (2 . 7 5 g、金色の油状物) を得た。この油状物を 5 合成段階で最終生成物 1 2 に転化し (スキーム A E、W . J . H o e k s t r a、J . M e d . C h e m . 1 9 9 5、3 8、1 5 8 2)、透明なガラス (0 . 0 6 0 g) として単離した：¹H NMR (D M S O - d₆) 8 . 9 (m, 1 H)、8 . 6 (m, 1 H)、3 . 5 (m, 2 H)、3 . 1 - 3 . 3 (m, 4 H)、3 . 0 (m, 2 H)、2 . 6 - 2 . 8 (m, 4 H)、2 . 3 (m, 3 H)、1 . 6 5 - 1 . 9 (m, 5 H)、1 . 6 (m, 3 H)、1 . 2 - 1 . 4 (m, 5 H) ; M S m / e 3 7 6 (M H⁺)。

20

30

実施例 1 3

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - ニペコチル - 5 H - (2 - アミノエチル) テトラゾール・HCl (1 3)

化合物 1 3 をスキーム A C に示したように調製した。(W . J . H o e k s t r a、J . M e d . C h e m . 1 9 9 5、3 8、1 5 8 2 中のように調製した ; 1 . 9 m m o l) 中間体 A C 1 を D C M (5 0 m L) 中に溶解し、B O P - C l (1 . 9 m m o l)、N M M (1 . 9 m m o l) 及び 3 - アミノプロピオニトリル (1 . 9 m m o l) で処理した。反応を 1 8 時間撹拌し、飽和した N H₄C l で希釈し、層を分離した。有機層を蒸発させ、生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (1 0 % E t O H / D C M) により精製して油状物を得た。油状物をトルエン (1 0 m L) に溶解し、アジドトリメチルシラン (2 . 4 m m o l) 及びジブチルチンオキシド (1 . 2 m m o l) で処理し、還流で 1 6 時間加熱した。冷却すると褐色の p p t が得られ、それを E t₂O で研和した。この固体を 5 0 p s i で M e O H (1 2 m L) 中で二酸化白金 (0 . 0 8 g) で 1 5 時間水素化し、濾過し、濃縮して 1 3 を黄色の泡状物 (0 . 0 6 5 g) として得た：¹H NMR (D M S O - d₆) 8 . 9 (m, 1 H)、8 . 6 (m, 1 H)、8 . 1 3 (d, J = 2 8、1 H)、4 . 2 (m, 2 H)、3 . 2 (m, 3 H)、3 . 0 (m, 4 H)、2 . 7 (m, 4 H)、2 . 3 1 (q, J = 8、2 H)、1 . 7 - 1 . 9 (m, 3 H)、1 . 4 - 1 . 6 (m, 5 H)、1 . 1 - 1 . 3 (m, 4 H) ; M S m / e 3 6 4 (M H⁺)。

40

50

実施例 1 4N - 3 - (4 - N - メチル - ピペラジンプロピオニル) - ニペコチル - [3 - アミノ - 3 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸 · Na (1 4)

化合物 1 4 をスキーム A B に示したように調製した。ニペコチン酸エチル (3 m m o l) を D C M (5 0 m L) に溶解し、塩化アクリロイル (3 m m o l) 及び N M M (3 m m o l) で処理し、1 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残留物を E t O H (5 0 m L) に溶解し、N - メチルピペラジン (3 m m o l) で処理した。溶液を 6 0 ° で 1 5 時間温め、R T に冷却し、溶媒を蒸発させた。残留物を D C M (1 0 0 m L) 及び水 (1 0 m L) の間で分配し、層を分離した。有機層を乾燥し、濃縮して泡状物を得た。泡状物を水に溶解し、Na O H (3 m m o l) で処理し、1 時間攪拌し、濃縮して A B 3 · Na を得た。3 - アミノ - 3 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸メチル (2 . 5 m m o l) を用いて例示されたように (W . J . H o e k s t r a , J . M e d . C h e m . 1 9 9 5 , 3 8 , 1 5 8 2) 合成を完了して 1 4 を白色の非晶質固体 (0 . 1 4 g) として得た : $^1\text{H NMR (D}_2\text{O)}$ 6 . 8 (m , 3 H) , 5 . 9 1 (s , 2 H) , 5 . 0 (m , 1 H) , 4 . 0 (m , 1 H) , 3 . 7 (m , 1 H) , 2 . 8 - 3 . 4 (m , 1 1 H) , 2 . 6 9 (s , 3 H) , 2 . 4 - 2 . 6 (m , 7 H) , 1 . 9 (m , 1 H) , 1 . 7 (m , 2 H) , 1 . 5 (m , 1 H) ; $\text{MS m/e } 475 (\text{MH}^+)$ 。 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot \text{Na} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 1 4 . 5 6) の分析計算値 : C , 5 6 . 0 2 ; H , 6 . 8 6 ; N , 1 0 . 8 9 。 実測値 : C , 5 5 . 7 2 ; H , 6 . 7 8 ; N , 1 0 . 5 2 。

10

実施例 1 5N - 3 - (4 - N - メチル - ピペラジンプロピオニル) - ニペコチル - [3 - アミノ - 3 - (3 - キノリニル)] プロピオン酸 · 3 T F A (1 5)

化合物 1 5 を実施例 1 4 に記述したように調製した。A B 3 と 3 - アミノ - 3 - (3 - キノリニル) プロピオン酸メチル (6 m m o l) を用いて例示されたように (W . J . H o e k s t r a , J . M e d . C h e m . 1 9 9 5 , 3 8 , 1 5 8 2) 合成を完了した。化合物 1 5 を黄色の粉末 (1 . 8 9 g) として単離した : $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$ 8 . 9 4 (s , 1 H) , 8 . 1 2 (s , 1 H) , 7 . 9 (m , 2 H) , 7 . 6 (m , 2 H) , 7 . 0 7 (d , J = 4 , 1 H) , 5 . 2 (m , 1 H) , 4 . 1 (m , 1 H) , 3 . 7 (m , 1 H) , 3 . 1 - 3 . 3 (m , 2 H) , 2 . 9 (m , 2 H) , 2 . 6 (m , 2 H) , 2 . 4 3 (s , 3 H) , 1 . 9 - 2 . 4 (m , 1 2 H) , 1 . 2 - 1 . 5 (m , 4 H) ; $\text{MS m/e } 482 (\text{MH}^+)$ 。

20

30

実施例 1 6N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) - ニペコチル - [(S) - 3 - アミノ - 3 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル)] プロピオン酸 · H C l (1 6)

M e C N (1 0 0 m L) 中の B o c - R - ニペコチン酸 (9 m m o l) 及び (S) - 3 - アミノ - 3 - (3 , 4 - メチレンジオキシフェニル) プロピオン酸メチル (A G 5 実施例を参照 ; 9 m m o l) の冷却した (5 °) 溶液に H B T U (9 m m o l) , H O B T (9 m m o l) 及び N M M (1 8 m m o l) を添加した。この混合物を 1 5 時間攪拌し、水 (1 0 m L) で希釈し、濃縮した。残留物を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、有機層を乾燥し、濃縮して白色の泡状物を得た。泡状物を H C l (ジオキサン中 2 N , 2 0 m L) で処理し、3 時間攪拌し、泡状物に濃縮した。泡状物を M e C N (1 0 0 m L) に溶解し、攪拌しながら B o c - ピペリジンプロピオン酸 (7 m m o l) , H B T U (7 m m o l) , H O B T (7 m m o l) 及び N M M (1 4 m m o l) で 6 時間処理した。混合物を水 (1 0 m L) で希釈し、濃縮し、E t O A c (1 0 0 m L) で希釈した。有機層を乾燥し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (7 % E t O H / D C M) により精製して泡状物を得た。氷浴中で冷却した T H F 中の泡状物 (4 . 6 m o l) の溶液に L i O H · H ₂O (3 0 m L の水に溶解した 6 . 9 m m o l) を滴下した。この混合物を 1 . 5 時間攪拌し、A c O H (1 . 7 m L) で酸性化し、R T まで温めた。この溶液を C H C l ₃ (7 5 m L) で希釈し、層を分離した。有機層を乾燥し (N a ₂S O ₄) 、濃縮して白色の泡状物を得た。泡状物をジオキサン (2 0 m L) 及びアニソール (0 . 3 m L) に溶解し、氷

40

50

浴中で冷却し、HCl (15 mL、ジオキサソ中4.0N)で処理し、3時間攪拌してpptを得た。pptを濾過し、Et₂O (150 mL)及びMeCN (20 mL)で洗浄して化合物16を白色の粉末(1.78 g)として得た：mp 190 - 200 ; ¹H NMR (DMSO-d₆) 8.9 (m, 1H)、8.6 (m, 1H)、8.4 (m, 1H)、6.83 (d, J = 5, 1H)、6.79 (d, J = 5, 1H)、6.7 (m, 1H)、5.95 (s, 2H)、5.08 (dd, J = 5, 11, 1H)、4.1 - 4.3 (m, 1H)、3.7 (m, 1H)、3.15 (d, J = 10, 2H)、3.0 (m, 1H)、2.7 (m, 2H)、2.6 (m, 3H)、2.31 (d, J = 7, 2H)、1.81 (d, J = 10, 2H)、1.2 - 1.7 (m, 11H) ; MS m/e 460 (MH⁺) ; [α]_D²⁴ - 0.478° (C 1.00, MeOH)。

10

実施例 17

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - ヘキサヒドロアゼピン - 3 - カルボニル - [3 - アミノ - 3 - (3 - キノリニル)]プロピオン酸・2TFA (17)

化合物17をスキームAAに示したように調製した。中間体AA2 (0.36 mmol)をDCE (5 mL)で膨潤させ、ヘキサヒドロアゼピン - 3 - カルボン酸メチル・HCl (0.36 mmol)、DIC (0.72 mmol)及びDIEA (0.72 mmol)で処理し、16時間攪拌した。溶媒を除き、樹脂を洗浄し(実施例1参照)、メチルエステルをKOTMSで対応する酸に開裂した(実施例1参照)。樹脂をDMF (5 mL)で膨潤させ、酸を3 - アミノ - 3 - (3 - キノリニル)プロピオン酸メチル(0.36 mmol)と連結し、次に、実施例1に示したように合成を完了した。化合物17をガラス(0.10 g)として単離した：¹H NMR (D₂O) 9.06 (s, 1H)、8.9 (m, 1H)、8.2 (m, 1H)、8.04 (s, 1H)、8.0 (t, J = 4, 2H)、7.8 (t, J = 4, 2H)、5.5 (m, 1H)、3.8 (m, 1H)、3.3 (m, 4H)、3.0 (m, 2H)、2.7 (m, 4H)、2.0 - 2.4 (m, 6H)、1.7 - 1.9 (m, 4H)、1.1 - 1.6 (m, 8H) ; MS m/e 481 (MH⁺)。

20

実施例 18

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) - ニペコチル - [(S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - キノリニル)]プロピオン酸・2HCl (18)

Boc - R - ニペコチン酸 (7.1 mmol) 及び (S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - キノリニル)プロピオン酸メチル(実施例AG5を参照; 7.1 mmol)から出発して実施例16に記述したように調製した化合物18を白色のフレーク(1.11 g)として単離した：mp 142 - 144 ; MS m/e 467 (MH⁺) ; [α]_D²⁴ - 173° (c 0.1, MeOH)。C₂₆H₃₄N₄O₄・2.25HCl・H₂O (566.64)の分析計算値：C、55.11；H、6.80；N、9.89；Cl、14.08。実測値：C、54.85；H、6.62；N、10.04；Cl、13.68。

30

実施例 19

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) - ニペコチル - [(S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - t - ブチルエチニル)]プロピオン酸・HCl (19)

Boc - R - ニペコチン酸 (3.2 mmol) 及び (S) - 3 - アミノ - 3 - (2 - t - ブチルエチニル)プロピオン酸メチル(J. A. Zablocki, J. Med. Chem. 1995, 38, 2378を参照; 3.2 mmol)から出発して実施例16に記述したように調製した化合物19を白色の粉末(0.33 g)として単離した：Ms m/e 420 (MH⁺)。C₂₃H₃₇N₃O₄・1.07HCl・0.43H₂O (468.97)の分析計算値：C、59.21；H、8.42；N、8.96；Cl、8.09。実測値：C、58.92；H、8.58；N、8.76；Cl、7.82。

40

実施例 20

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピル) - ニペコチル - [(S) - 3 - アミノ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル)]プロピオン酸・2TFA (20)

化合物20をスキームAFに示したように調製した。中間体AF3 (2.8 mmol)を

50

ベンゼン (50 mL) に溶解し、ニペコチン酸エチル (2.8 mmol) で処理し、還流で7時間加熱した。反応を冷却し、水 (15 mL) 及び EtOAc (70 mL) の間で分配し、層を分離した。有機層を乾燥し、濃縮して AF4 を得た。以前に記述されたように (W. J. Hoekstra, *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1582) AF4 を 20 に転化し、白色の粉末 (0.33 g) として単離した: $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 8.6 - 8.8 (m, 3H), 6.7 - 6.9 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 5.1 - 5.2 (m, 1H), 3.3 - 3.5 (m, 4H), 2.8 - 3.1 (m, 6H), 2.6 - 2.7 (m, 3H), 1.5 - 2.0 (m, 11H), 1.2 - 1.4 (m, 4H); MS m/e 446 (MH⁺)。 10

実施例 21

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) - ニペコチル - [(S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ピリジル) プロピオン酸・2 TFA (21)]

Boc - R - ニペコチン酸 (6.4 mmol) 及び (S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ピリジル) プロピオン酸メチル (実施例 AG5 を参照; 6.4 mmol) から出発して実施例 16 に記述したように調製した化合物 21 を白色の非晶質固体 (1.60 g) として単離した: mp 74 - 81 ; MS m/e 417 (MH⁺)。C₂₂H₃₂N₄O₄ · 2 · 1 C₂H₃F₃O₂ · 0.7 H₂O (668.58) の分析計算値: C, 47.07; H, 5.35; N, 8.38; F, 17.90; KF, 1.89。実測値: C, 47.08; H, 5.31; N, 8.41; F, 17.68; KF, 2.00。 20

実施例 22

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) ニペコチル - [(S) - 2 - (3 - メトキシアニリノ) カルボニルアミノ - 3 - アミノ] プロピオン酸 (22)

(実施例 16 に示したように N - Z - L - ジアミノプロピオン酸メチル及び Boc - R - ニペコチン酸から調製した; 9.5 mmol) Boc - R - ニペコチル - [(S) - 2 - Z - アミノ - 3 - アミノ] プロピオン酸メチルを MeOH (40 mL) に溶解し、水酸化パラジウム (0.4 g) で 50 psi で 24 時間水素化した。混合物を濾過し、濃縮して白色固体 AH2 を得た。AH2 (9.1 mmol) を DCM (100 mL) に溶解し、冷却し (5)、3 - メトキシフェニルイソシアネート (9.1 mmol) 及び NMM (9.1 mmol) で処理し、17 時間攪拌した。溶液を飽和した NH₄Cl (10 mL) で希釈し、層を分離し、有機層を乾燥し、油状物に濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (4% EtOH / DCM) により精製して AH3 を得た。実施例 16 のように 4 段階で中間体 AH3 を 22 に転化して白色の非晶質固体 (1.35 g) を得た: mp 72 - 76 ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d₆) 8.7 (m, 3H), 7.8 (M, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 6.5 (d, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.2 (d, 2H), 2.7 (dd, 4H), 2.3 (m, 3H), 1.6 (m, 3H), 1.1 - 1.7 (m, 11H); MS m/e 504 (MH⁺)。C₂₅H₃₇N₅O₆ · 1.2 HCl · 1.0 H₂O (565.37) の分析計算値: C, 53.11; H, 7.17; N, 12.39; Cl, 7.53。実測値: C, 53.40; H, 7.44; N, 12.14; Cl, 7.66。 30

実施例 22 に記述したものと同一一般的な合成技術を用いて、実施例 26、28 - 30 の化合物を特定の実施例中に挙げたスキーム AH に従って製造した。カルバメート類似体のために、用いたアシル化剤は適切なクロロギ酸アルキル (AH3 への AH2 の類似した転化; 1 モル当量) であった。スルホンアミドのために、用いたスルホン化剤は適切な塩化スルホニル (1 モル当量) であった。 40

実施例 23

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) ニペコチル - [(S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 3 - アミノ] プロピオン酸・HCl (23)

実施例 16 に示したように N - Z - L - ジアミノプロピオン酸メチル (8.8 mmol) 及び Boc - R - ニペコチン酸 (8.8 mmol) から調製した化合物 23 を白色粉末 (1.65 g) として単離した: mp 110 - 113 ; MS m/e 489 (MH⁺) 50

)。C₂₅H₃₆N₄O₆・1.15HCl・0.5H₂O・0.5ジオキサン(583.57)の分析計算値：C、55.56；H、7.41；N、9.60；Cl、6.99。実測値：C、55.23；H、7.79；N、9.85；Cl、7.01。

実施例 24

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) ニペコチル - [(S) - 2 - (3 - クロロベンジルオキシ) カルボニルアミノ - 3 - アミノ] プロピオン酸・HCl (24)

実施例 22 に記述したように 3 - クロロベンジルオキシカルボニルクロリド (6 . 6 mmol) を AH2 (6 . 6 mmol) と反応させることにより調製した化合物 24 を白色の非晶質固体 (1 . 33 g) として単離した：mp 89 - 96 ; MS m/e 524 (MH⁺)。C₂₅H₃₅ClN₄O₆・1.25HCl・0.5H₂O・1.0ジオキサン(637.20)の分析計算値：C、50.89；H、7.08；N、8.78；Cl、12.52。実測値：C、51.10；H、6.71；N、8.38；Cl、12.20。

10

実施例 25

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) ニペコチル - [(S) - 2 - ベンジルスルホニルアミノ - 3 - アミノ] プロピオン酸・HCl (25)

実施例 22 に示したようにベンジルスルホニルクロリド (5 . 2 mmol) を AH2 (5 . 2 mmol) と反応させることにより調製した化合物 25 を白色粉末 (0 . 87 g) として単離した：mp 145 - 149 ; MS m/e 509 (MH⁺)。C₂₄H₃₆N₄O₆S・1.3HCl・0.3ジオキサン(568.06)の分析計算値：C、50.75；H、7.04；N、9.86；Cl、8.11。実測値：C、51.03；H、6.93；N、9.46；Cl、7.85。

20

実施例 26

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) ニペコチル - [(S) - 2 - (3 , 5 - ジメトキシアニリノ) カルボニルアミノ - 3 - アミノ] プロピオン酸・HCl (26)

実施例 22 に示したように 3 , 5 - ジメトキシフェニルイソシアネート (10 . 2 mmol) を AH2 (10 . 2 mmol) と反応させることにより調製した化合物 26 を白色粉末 (1 . 89 g) として単離した：mp 190 - 193 ; MS m/e 534 (MH⁺)。C₂₆H₃₉N₅O₇・1.2HCl・0.2ジオキサン(585.40)の分析計算値：C、53.35；H、7.20；N、11.96；Cl、7.27。実測値：C、53.48；H、7.38；N、12.05；Cl、6.97。

30

実施例 27

N - [(4 , 4 ' - ビピペリジン - 1 - イル -) カルボニル] - R - (-) - ニペコチル - [(S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ピリジル) プロピオン酸・3HCl (27)

実施例 16 に示したように調製した中間体 AJ1 (5 . 5 mmol) を DCM (140 mL) に溶解し、冷却し (5)、クロロギ酸 p - ニトロフェニル (5 . 5 mmol) 及び NMM (16 . 5 mmol) で処理し、2時間攪拌した。混合物を水 (15 mL) で希釈し、層を分離し、有機層を乾燥し、油状物に濃縮した。油状物を MeCN (70 mL) に溶解し、N - Boc - 4 , 4 ' - ビピペリジン (7 . 5 mmol) 及び DMA P (5 . 5 mmol) で処理し、還流で 24 時間加熱した。混合物を冷却し、固体に濃縮し、EtOAc (150 mL) 及び NaOH (1N、20 mL) の間で分配した。層を分離し、有機層を乾燥し、固体に濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (8% EtOH / DCM) により精製して緑色のガラス AJ2 (1 . 5 mmol) を得た。実施例 16 に記述したように AJ2 をけん化し、脱保護して 27 を淡黄色の粉末 (0 . 73 g) として得た：mp 121 - 125 ; MS m/e 472 (MH⁺)。C₂₅H₃₇N₅O₄・3.6HCl・1.0ジオキサン(690.98)の分析計算値：C、50.41；H、7.09；N、10.14；Cl、18.47。実測値：C、50.80；H、7.31；N、10.20；Cl、18.78。

40

実施例 28

50

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) ニペコチル - [(S) - 2 - (2 - ナフチルアミノ) カルボニルアミノ - 3 - アミノ] プロピオン酸・HCl (28)

実施例 22 に示したように 2 - ナフチルイソシアネート (8 . 5 mmol) を AH2 (8 . 5 mmol) と反応させることにより調製した化合物 28 を白色粉末 (1 . 65 g) として単離した : mp 187 - 193 ; MS m/e 524 (MH⁺)。C₂₈H₃₇N₅O₅ · 1 . 36 HCl · 0 . 72 ジオキサン (602 . 07) の分析計算値 : C、55 . 86 ; H、7 . 39 ; N、11 . 63 ; Cl、8 . 01。実測値 : C、56 . 03 ; H、7 . 11 ; N、11 . 23 ; Cl、7 . 97。

実施例 29

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) ニペコチル - アミノメチル - 5 - (S) - (3 - N - ベンジル) イミダゾリン - 2 , 4 - ジオン・HCl (29)

実施例 22 に記述したように中間体 AH2 (4 . 4 mmol) 及びベンジルイソシアネート (4 . 4 mmol) から調製した N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) ニペコチル - [(S) - 2 - (2 - ベンジルアミノ) カルボニルアミノ - 3 - アミノ] プロピオン酸塩酸塩 (0 . 15 g) を HCl 水 (3 N) に溶解し、RT で 18 時間撹拌した。この溶液を真空中で濃縮して白色の固体を得た。この固体を研和し、乾燥して 29 を白色の泡状物 (0 . 144 g) として得た : ¹H NMR (DMSO - d₆) 9 . 0 (m、1 H)、8 . 6 (m、1 H)、8 . 3 (m、1 H)、7 . 2 (m、5 H)、4 . 48 (s、2 H)、4 . 2 (m、2 H)、3 . 7 (m、1 H)、3 . 4 (m、1 H)、3 . 2 (d、3 H)、2 . 7 (d、3 H)、2 . 2 (m、3 H)、1 . 7 (m、3 H)、1 . 0 - 1 . 6 (m、10 H) ; MS m/e 470 (MH⁺)。 10
20

実施例 30

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) ニペコチル - [(S) - 2 - (2 - フェネチルアミノ) カルボニルアミノ - 3 - アミノ] プロピオン酸・HCO₂H (30)

実施例 22 に示したように 2 - フェネチルイソシアネート (4 . 1 mmol) を AH2 (4 . 1 mmol) と反応させることにより調製した化合物 30 を黄褐色の泡状物 (0 . 41 g) として単離した : mp 65 - 72 ; MS m/e 502 (MH⁺)。C₂₆H₃₉N₅O₅ · 1 . 2 HCO₂H · 1 . 0 H₂O (574 . 87) の分析計算値 : C、56 . 83 ; H、7 . 61 ; N、12 . 18。実測値 : C、57 . 12 ; H、7 . 80 ; N、11 . 85。 30

6 - メチル - 3 - ピリジン - カルボキサリデヒド (- carboxaldehyde) (AK2)

アルデヒド前駆物質 AK2 を標準条件を用いて 2 段階で調製した。AK1 (0 . 066 mol) を THF (100 mL) に溶解し、冷却し (- 78)、LiAlH₄ (0 . 066 mol) で処理し、4 時間撹拌した。反応を飽和した NH₄Cl でクエンチし、温め、CHCl₃ で濾過し、洗浄し (250 mL)、層を分離した。有機層を乾燥し、濃縮して透明な油状物 (0 . 054 mol) を得た。油状物を DCM (200 mL) に溶解し、MnO₂ (70 g) で処理し、還流で 6 時間加熱した。混合物を冷却し、濾過し、溶媒を蒸発させて AK2 (0 . 052 mol) を褐色の油状物として得た。 40

実施例 31

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) ニペコチル - [(S) - 3 - アミノ - 3 - (6 - メチル - 3 - ピリジル)] プロピオン酸・2 HCl (31)

Boc - R - ニペコチン酸 (6 . 9 mmol) 及び (S) - 3 - アミノ - 3 - (6 - メチル - 3 - ピリジル) プロピオン酸メチル (実施例 AK5、AG5 を参照 ; 6 . 9 mmol) から出発して実施例 16 に記述したように化合物 31 を調製した。化合物 31 を白色の泡状物 (1 . 20 g) として単離した : mp 99 - 105 ; MS m/e 431 (MH⁺)。C₂₃H₃₄N₄O₄ · 2 . 24 HCl · 1 . 0 H₂O · 0 . 24 アセトニトリル (534 . 33) の分析計算値 : C、51 . 70 ; H、7 . 35 ; N、11 . 11 ; Cl、14 . 82。実測値 : C、51 . 32 ; H、7 . 45 ; N、11 . 23 ; Cl、14 . 42。 50

実施例 3 2

N - 3 - (4 - ピペリジンプロピオニル) - R - (-) ニペコチル - [(S) - 3 - アミノ - 3 - (5 - ブロモ - 3 - ピリジル)] プロピオン酸 · 2 H C l (3 2)

B o c - R - ニペコチン酸 (4 . 8 m m o l) 及び 3 - S - アミノ - 3 - (5 - ブロモ - 3 - ピリジル) プロピオン酸メチル (実施例 A K 5、A G 5 を参照 ; 4 . 8 m m o l) から出発して実施例 1 6 に記述したように調製した化合物 3 2 を白色の泡状物 (1 . 2 4 g) として単離した : m p 9 8 - 1 0 1 ; M S m / e 4 9 6 (M H ⁺) 。 C ₂₂ H ₃₁ B r N ₄ O ₄ · 2 . 2 H C l · 1 . 0 H ₂ O (5 9 3 . 6 7) の分析計算値 : C、4 4 . 5 1 ; H、5 . 9 8 ; N、9 . 4 4 ; C l、1 3 . 1 4。実測値 : C、4 4 . 1 7 ; H、6 . 3 7 ; N、9 . 8 1 ; C l、1 3 . 1 0。

10

実施例 3 3

N - 3 - (4 - ホルムアミジノピペリジンプロピオニル) - R - (-) ニペコチル - [(S) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ピリジル)] プロピオン酸 · 2 H C l (3 3)

スキーム A L に示したように M . K . S c o t t (J . M e d . C h e m . 1 9 8 3、2 6、5 3 4) の方法に従ってホルムアミジン 3 3 を調製した。中間体 A L 1 (実施例 2 1 参照 ; 2 . 3 m m o l) を E t O H (2 0 m L) に溶解し、ホルムイミド酸エチル · H C l (3 . 7 m m o l) で処理し、2 2 時間攪拌し、濾過した。濾過液を E t ₂ O (4 0 m L) で処理し、氷浴中で冷却し、濾過してガラス状の A L 2 を得た。A L 2 を H C l 水 (4 N、1 5 m L) に溶解し、2 8 時間攪拌し、濃縮して 3 3 を白色の泡状物 (0 . 7 5 g) として得た : m p 4 9 - 5 5 。 ¹ H N M R (D M S O - d ₆) 9 . 3 5 (s、1 H)、9 . 1 (m、2 H)、8 . 8 (m、2 H)、8 . 7 0 (d、1 H)、8 . 5 (m、1 H)、7 . 8 (m、2 H)、5 . 2 (d d、1 H)、4 . 2 (m、1 H)、3 . 8 (m、2 H)、3 . 2 (m、2 H)、2 . 8 (m、2 H)、2 . 6 (m、1 H)、2 . 3 (m、2 H)、1 . 8 (m、3 H)、1 . 0 - 1 . 7 (m、1 2 H) ; M S m / e 4 4 4 (M H ⁺)。

20

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 7/02
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14
C 1 2 P 17/12 (2006.01)	C 1 2 P 17/12

- (72)発明者 ホークストラ, ウイリアム・ジェイ
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州19085ピラノバ・ストーンリτζジレイン2047
- (72)発明者 マリアノフ, ブルース・イー
 アメリカ合衆国ペンシルベニア州18922フォレストグローブ・デボンシャードライブ4029

審査官 新留 素子

- (56)参考文献 国際公開第95/025091(WO, A1)
 特開平08-053415(JP, A)
 国際公開第95/011228(WO, A1)
 特表平11-502224(JP, A)
 特表2000-506524(JP, A)
 J. Med. Chem., 1995年, Vol.38, No.10, pp.1582-1592

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D211/60
 A61K 31/445
 A61K 31/4545
 A61K 31/4709
 A61K 31/496
 A61K 31/55
 A61P 7/02
 C07D401/06
 C07D401/12
 C07D401/14
 C07D405/12
 C07D405/14
 C12P 17/12
 CA(STN)
 CAOLD(STN)
 REGISTRY(STN)