

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6629285号
(P6629285)

(45) 発行日 令和2年1月15日(2020.1.15)

(24) 登録日 令和1年12月13日(2019.12.13)

(51) Int. Cl.	F I
C07K 5/06 (2006.01)	C O 7 K 5/06
C07H 7/02 (2006.01)	C O 7 H 7/02 C S P
A61P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A61K 31/7004 (2006.01)	A 6 1 K 31/7004
A61K 8/60 (2006.01)	A 6 1 K 8/60

請求項の数 19 (全 123 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-500412 (P2017-500412)	(73) 特許権者	516281034
(86) (22) 出願日	平成27年3月17日 (2015. 3. 17)		テーエフケム
(65) 公表番号	特表2017-512829 (P2017-512829A)		フランス・F-27100・ヴァル・ドゥ
(43) 公表日	平成29年5月25日 (2017. 5. 25)		・ルイユ・ヴォア・ドゥ・リノヴァシオン
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/055577		・ファルマ・パルク・2・パティマン・セ
(87) 国際公開番号	W02015/140178	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開日	平成27年9月24日 (2015. 9. 24)		弁理士 村山 靖彦
審査請求日	平成30年3月19日 (2018. 3. 19)	(74) 代理人	100110364
(31) 優先権主張番号	14305374.2		弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成26年3月17日 (2014. 3. 17)	(74) 代理人	100133400
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		弁理士 阿部 達彦
		(72) 発明者	ジェラルディーヌ・ドリングール・ゴッド
			フロワ
			フランス・76160・ボワ・デンヌブール
			・リュ・ドゥ・レグリーズ・40-44
			最終頁に続く

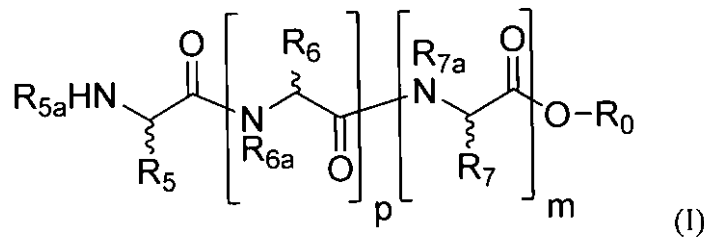
(54) 【発明の名称】 生体材料及び微生物の保存及び保護のためのグリコペプチド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(1):

【化1】



10

の化合物又はその塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体若しくは任意の比率の立体異性体の混合物

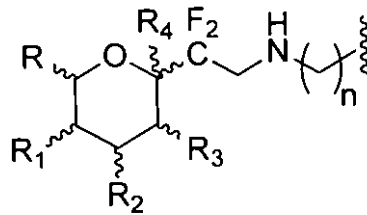
(式中:

- mは、0又は1を表し、
- pは、0又は1を表し、

20

- R_0 は、水素原子、O-保護基又は($C_1 \sim C_6$)アルキル基、($C_2 \sim C_6$)アルケニル基、($C_2 \sim C_6$)アルキニル基、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル基、5員から7員までのヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル基、ヘテロアリール($C_1 \sim C_6$)アルキル基、($C_1 \sim C_6$)アルキルアリール基若しくは($C_1 \sim C_6$)アルキルヘテロアリール基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、OH、COOH及びCHOから選択される1個若しくは複数の基によって場合により置換されており、
- R_{5a} 、 R_{6a} 及び R_{7a} は互いに独立に、水素又はN-保護基を表し、
- R_5 、 R_6 及び R_7 は互いに独立に、水素；($C_1 \sim C_6$)アルコキシ若しくは($C_1 \sim C_6$)チオアルコキシによって任意選択により置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキル；アリール；($C_1 \sim C_6$)アルコキシによって任意選択により置換されているアリール($C_1 \sim C_6$)アルキル；又は下記式：【化2】

10



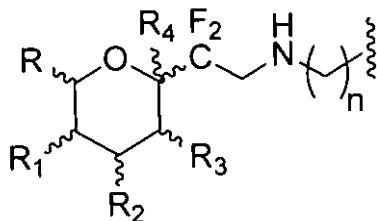
20

の基を表し、又は R_5 及び R_{5a} 並びに/若しくは R_6 及び R_{6a} 並びに/若しくは R_7 及び R_{7a} は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジン環(【化3】



30

)を形成しており、ただし、 $m = p = 1$ の場合における R_5 、 R_6 及び R_7 のうちの1個の基、若しくは $m = 0$ 及び $p = 1$ の場合における R_5 及び R_6 のうちの1個の基、若しくは $m = 1$ 及び $p = 0$ の場合における R_5 及び R_7 のうちの1個の基、若しくは $m = p = 0$ の場合における R_5 は、式：【化4】



40

の基を表すことを条件としており、ここで、

- n は、1から6までの整数を表し、
- R は、水素原子若しくはフッ素原子又は CH_3 基、 CH_2F 基、 $CH_2OSiR^aR^bR^c$ 基、 CH_2OR_8 基、 $CH_2OC(O)R_9$ 基、 $CH_2OCO_2R_{10}$ 基、 $CH_2OC(O)NR_{11}R_{12}$ 基、 $CH_2OP(O)(OR_{13})_2$ 基若しくは CH_2OSO

50

$_3R_{14}$ 基を表し、

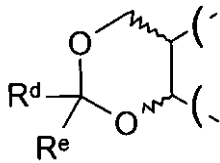
- R_1 及び R_2 は互いに独立に、フッ素原子又は $OSiR^{a^2}R^{b^2}R^{c^2}$ 基、 OR_{15} 基、 $OC(O)R_{16}$ 基、 OCO_2R_{17} 基、 $OC(O)NR_{18}R_{19}$ 基、 $OP(O)(OR_{20})_2$ 基若しくは OSO_3R_{21} 基を表し、

- R_3 は、フッ素原子又は $OSiR^{a^3}R^{b^3}R^{c^3}$ 基、 OR_{22} 基、 $OC(O)R_{23}$ 基、 OCO_2R_{24} 基、 $OCONR_{25}R_{26}$ 基、 $OP(O)(OR_{27})_2$ 基、 OSO_3R_{28} 基、 N_3 基、フタルイミジル基、 $NR_{29}R_{30}$ 基、 $NR_{31}C(O)R_{32}$ 基、 $NR_{33}C(O)OR_{34}$ 基、 $N(C(O)R_{35})C(O)R_{36}$ 基、 $N(C(O)R_{37})C(O)OR_{38}$ 基及び $N(C(O)OR_{39})C(O)OR_{40}$ 基を表し、

- R_4 は、水素原子若しくはハロゲン原子又は $OSiR^{a^4}R^{b^4}R^{c^4}$ 基、 OR_{41} 基、 $OC(O)R_{42}$ 基、 OCO_2R_{43} 基、 $OCONR_{44}R_{45}$ 基、 $OP(O)(OR_{46})_2$ 基若しくは OSO_3R_{47} 基を表し、

又は R 及び R_1 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、下記式：

【化 5】

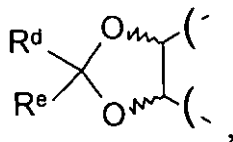


10

20

を有する環状アセタールを形成しており、並びに / 又は (R_1 及び R_2)、(R_2 及び R_3) 並びに / 若しくは (R_3 及び R_4) は、これらが結合している炭素原子と一緒に、下記式：

【化 6】



30

を有する環状アセタールを形成しており、

- R_8 、 R_{15} 、 R_{22} 及び R_{41} は互いに独立に、水素原子、 O -保護基又は ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル基、5員から7員までのヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、ヘテロアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、($C_1 \sim C_6$) アルキルアリール基、($C_1 \sim C_6$) アルキルヘテロアリール基、糖基又は多糖基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 OH 、 $COOH$ 及び CHO から選択される1個若しくは複数の基によって場合により置換されており、

40

- R_9 、 R_{10} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{32} 、 R_{34} から R_{40} 、 R_{42} 及び R_{43} は互いに独立に、($C_1 \sim C_6$) アルキル基、($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル基、5員から7員までのヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、ヘテロアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、($C_1 \sim C_6$) アルキルアリール基又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルヘテロアリール基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 OH 、 $COOH$ 及び CHO から選択される1個又は複数の基によって場合により置換されており、

- R_{11} 、 R_{12} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{25} 、 R_{26} 、 R_{29} から R_{31} 、 R_{33} 、 R_{44} 及び R_{45} は互いに独立に、水素原子又は ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、($C_2 \sim C_6$) アルケニル基、($C_2 \sim C_6$) アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル基、ヘテロアリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル

50

基、(C₁~C₆)アルキルアリール基若しくは(C₁~C₆)アルキルヘテロアリール基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、(C₁~C₆)アルコキシ、OH、COOH及びCHOから選択される1個又は複数の基によって場合により置換されており、

- R₁₃、R₁₄、R₂₀、R₂₁、R₂₇、R₂₈、R₄₆及びR₄₇は互いに独立に、水素原子又は(C₁~C₆)アルキル基を表し、
- R^{a1}からR^{a4}、R^{b1}からR^{b4}及びR^{c1}からR^{c4}は互いに独立に、(C₁~C₆)アルキル基、アリール基又はアリール(C₁~C₆)アルキル基を表し、
- R^d及びR^eは互いに独立に、水素原子又は(C₁~C₆)アルキル基を表す)。

【請求項2】

- R₈、R₁₅、R₂₂及びR₄₁は互いに独立に、水素原子、(C₁~C₆)アルキル基、アリール基、又はアリール(C₁~C₆)アルキル基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、(C₁~C₆)アルコキシ、OH、COOH及びCHOから選択される1個又は複数の基によって場合により置換されており、

10

- R₉、R₁₀、R₁₆、R₁₇、R₂₃、R₂₄、R₃₂、R₃₄からR₄₀、R₄₂及びR₄₃は互いに独立に、(C₁~C₆)アルキル基、アリール基又はアリール(C₁~C₆)アルキル基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、(C₁~C₆)アルコキシ、OH、COOH及びCHOから選択される1個又は複数の基によって場合により置換されており、

- R₁₁、R₁₂、R₁₈、R₁₉、R₂₅、R₂₆、R₂₉からR₃₁、R₃₃、R₄₄及びR₄₅は互いに独立に、水素原子又は(C₁~C₆)アルキル基、アリール基若しくはアリール(C₁~C₆)アルキル基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、(C₁~C₆)アルコキシ、OH、COOH及びCHOから選択される1個

20

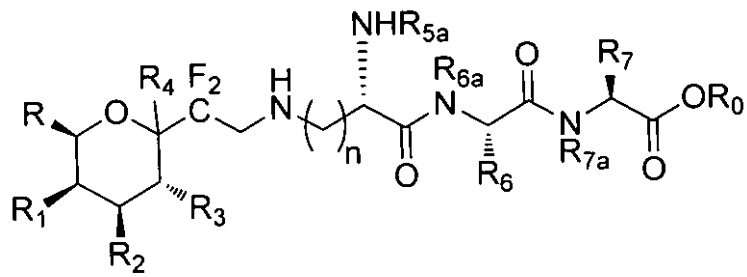
又は複数の基によって場合により置換されている、

請求項1に記載の化合物。

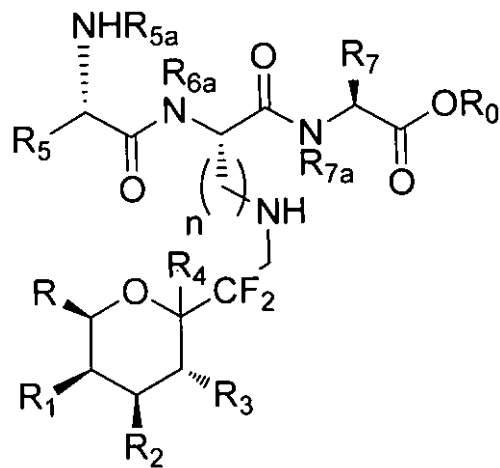
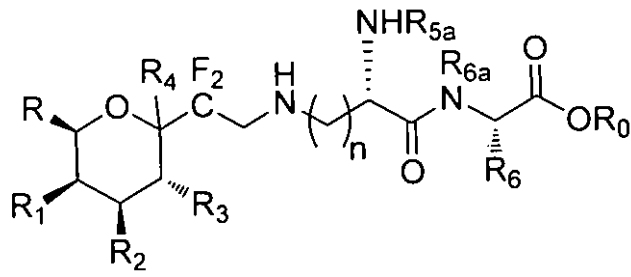
【請求項3】

下記式(Ie1)、(Ii1)、(Im1)又は(Iq1):

【化7】

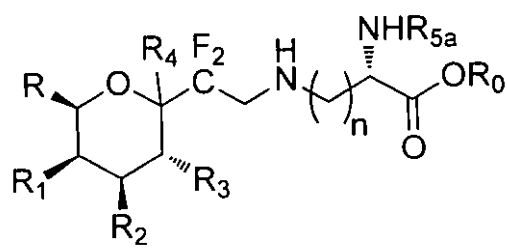


10



20

30



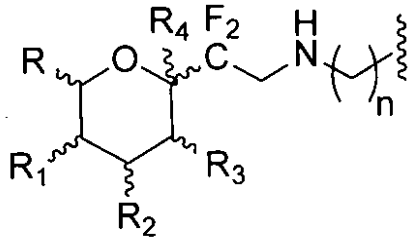
40

の化合物又はその塩、溶媒和物若しくは互変異性体である、請求項1又は2に記載の化合物

【請求項4】

R_5 、 R_6 及び R_7 が互いに独立に、水素原子； $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリール； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ基によって任意選択により置換されているアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル若しくは下記式：

【化8】



10

の基を表し、又は R_5 及び R_{5a} 並びに/若しくは R_6 及び R_{6a} 並びに/若しくは R_7 及び R_{7a} が、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に、ピロリジン環(

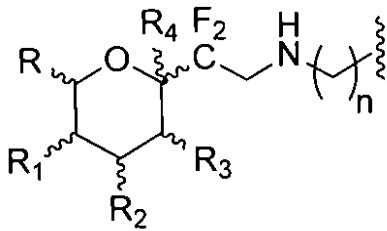
【化9】



20

)を形成しており、ただし、 $m = p = 1$ の場合における R_5 、 R_6 及び R_7 のうちの1個の基、若しくは $m = 0$ 及び $p = 1$ の場合における R_5 及び R_6 のうちの1個の基、若しくは $m = 1$ 及び $p = 0$ の場合における R_5 及び R_7 のうちの1個の基、若しくは $m = p = 0$ の場合における R_5 が、式:

【化10】



30

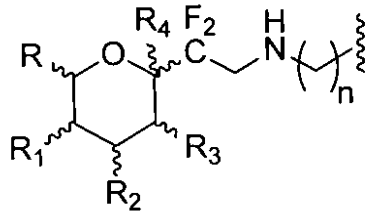
の基を表すことを条件としている、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項5】

R_5 、 R_6 及び R_7 が互いに独立に、H、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2PhOCH_3 、 $CH_2CH_2SCH_3$ 若しくは下記式:

40

【化11】



10

の基を表し、又は R_5 及び R_{5a} 並びに/若しくは R_6 及び R_{6a} 並びに/若しくは R_7 及び R_{7a} が、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジン環(

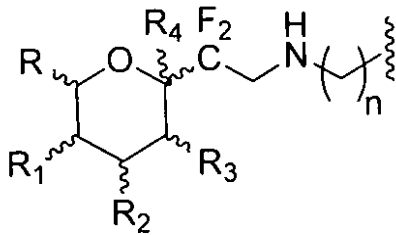
【化12】



20

)を形成しており、ただし、 $m = p = 1$ の場合における R_5 、 R_6 及び R_7 のうちの1個の基、若しくは $m = 0$ 及び $p = 1$ の場合における R_5 及び R_6 のうちの1個の基、若しくは $m = 1$ 及び $p = 0$ の場合における R_5 及び R_7 のうちの1個の基、若しくは $m = p = 0$ の場合における R_5 が、式:

【化13】



30

の基を表すことを条件としている、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項6】

n が、2、3又は4の値を有する、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

40

R_0 が、水素原子又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、アリール基若しくはアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表し、これらの基が、無置換であり、又はハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、OH、COOH及びCHOから選択される1個若しくは複数の基によって置換されており;

R が、 CH_2OR_8 基を表し; R_1 及び R_2 が互いに独立に、 OR_{15} 基を表し; R_3 が、 OR_{22} 基を表し、 R_8 、 R_{15} 及び R_{22} が、水素原子又はO-保護基を表し;

R_4 が、水素原子又は OR_{41} 基を表し、 R_{41} が、水素原子、O-保護基又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、アリール基、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基若しくは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアリール基を表し、これらの基が、無置換であり、又はハロゲン原子及び $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシから選択される1個若しくは複数の基によって場合により置換されている、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 8】

$R_0 = H, Et$ 又は Bn 、 $R = CH_2OH$ 又は CH_2OBn 、 $R_1 = R_2 = R_3 = OH$ 又は OBn 及び $R_4 = H, OH, OMe$ 又は OBn である、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

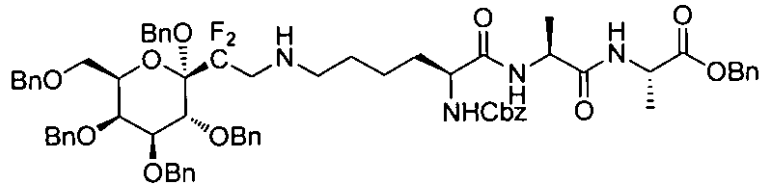
【請求項 9】

$R_0 = H, R = CH_2OH$ 、 $R_1 = R_2 = R_3 = OH$ 及び $R_4 = H$ 又は OH である、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物。

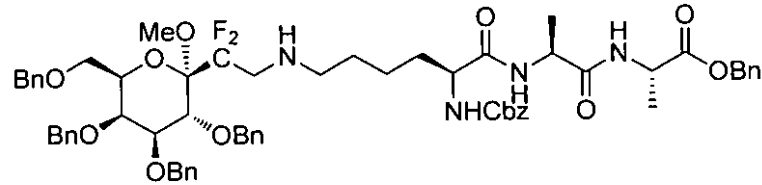
【請求項 10】

下記化合物：

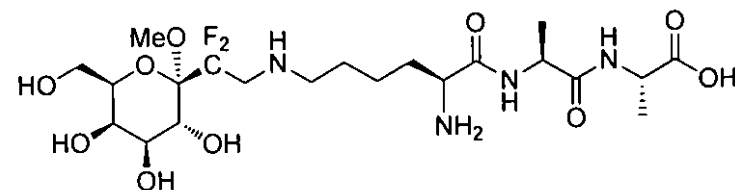
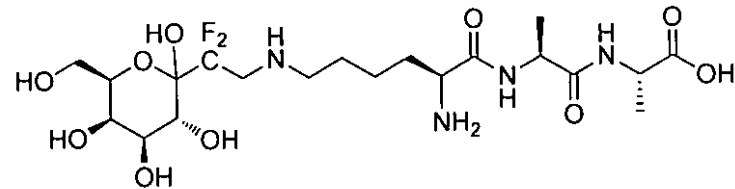
【化 1 4】



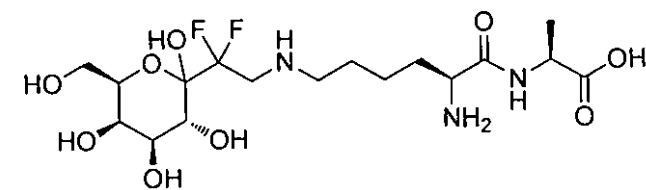
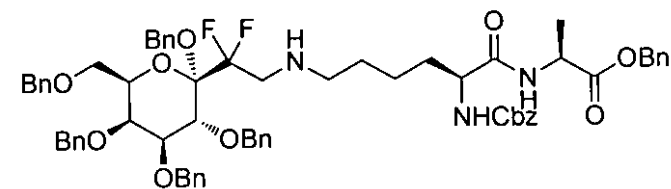
10



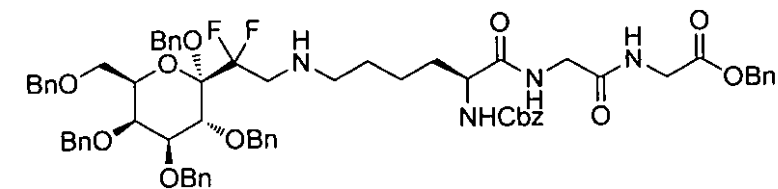
20



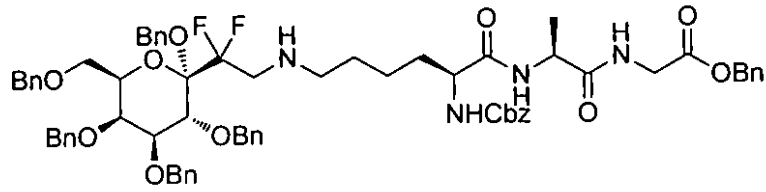
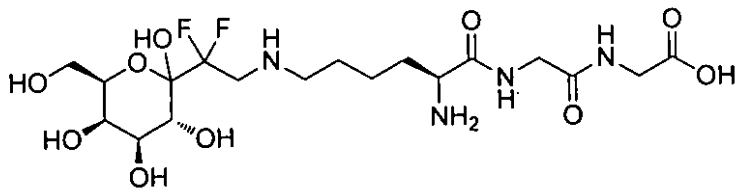
30



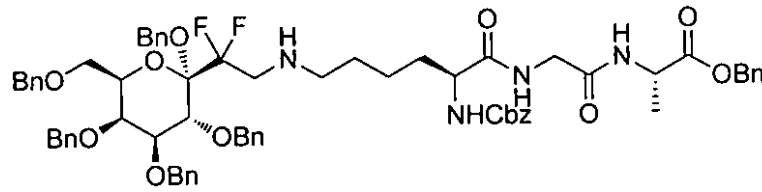
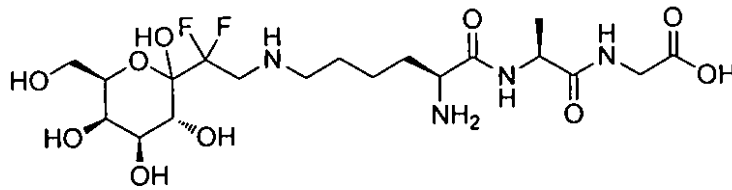
40



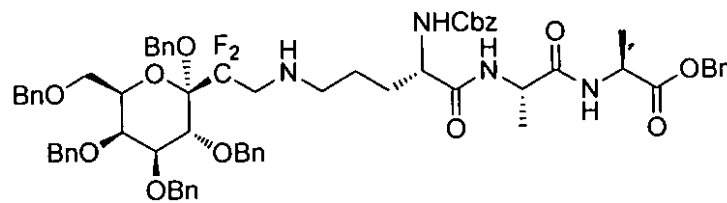
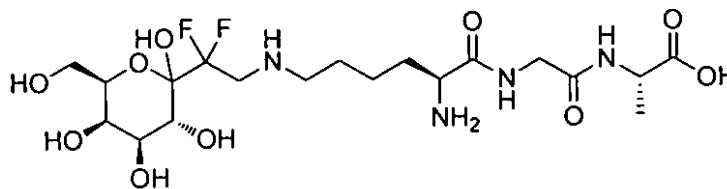
50



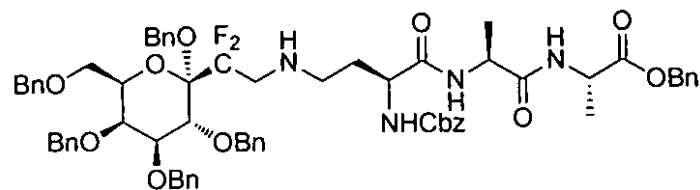
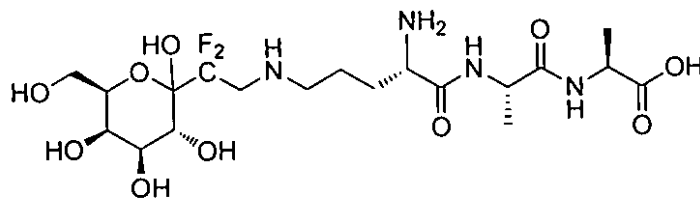
10



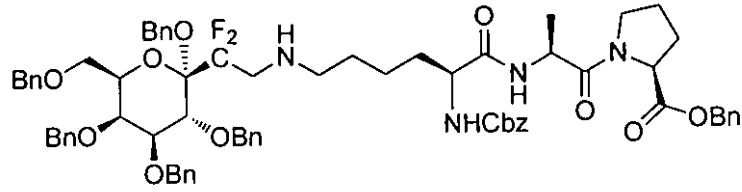
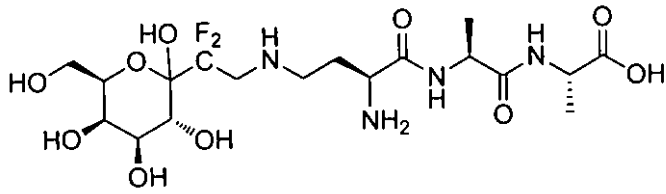
20



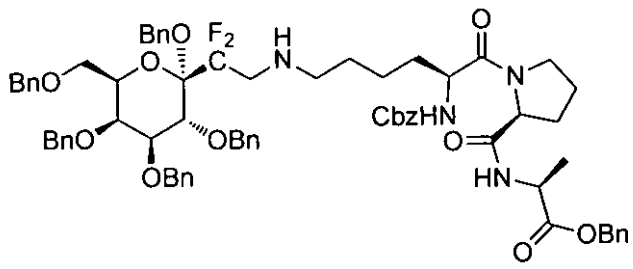
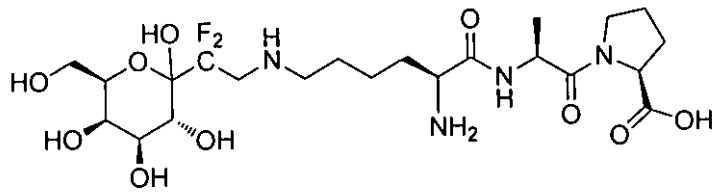
30



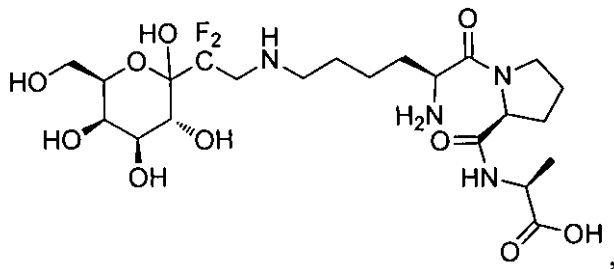
40



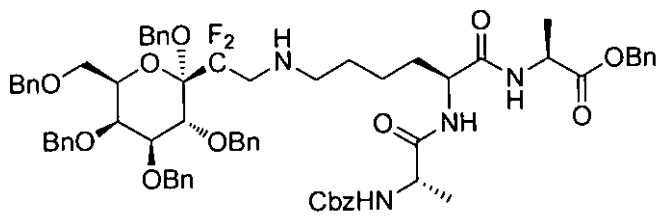
10



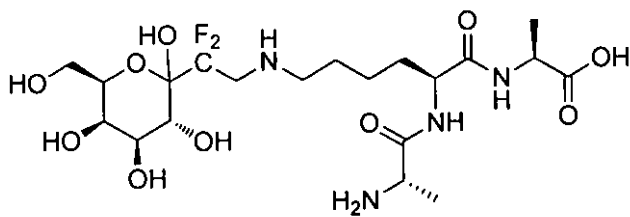
20

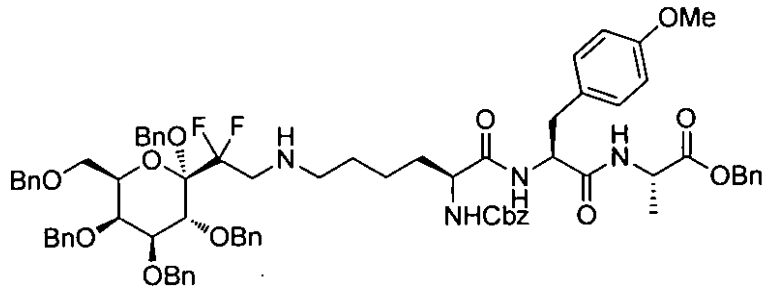


30

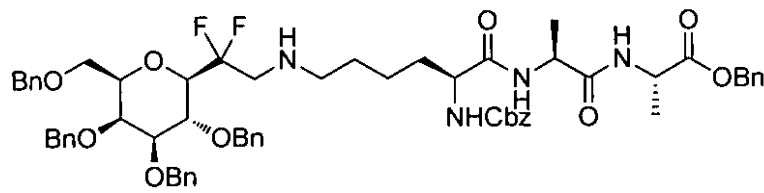
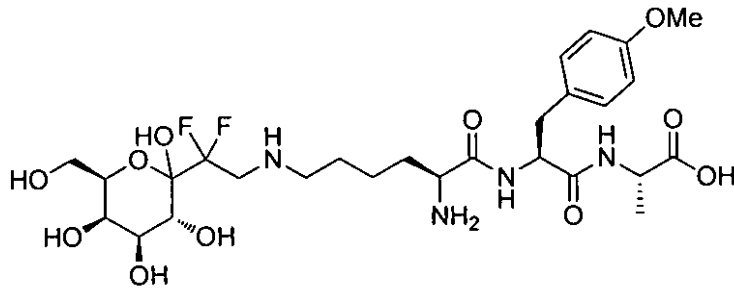


40

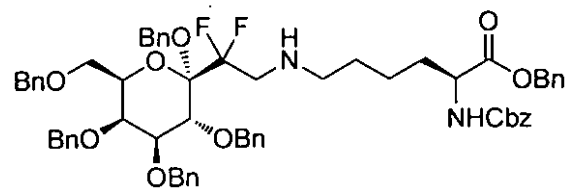
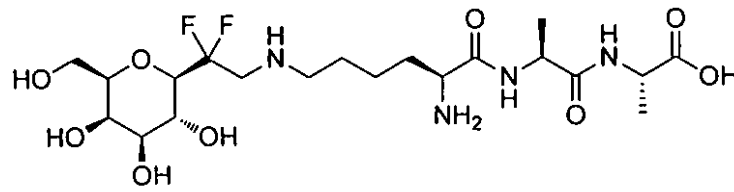




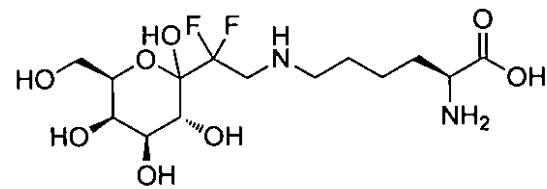
10



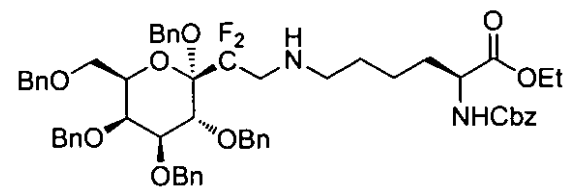
20

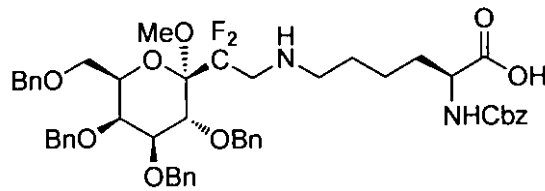
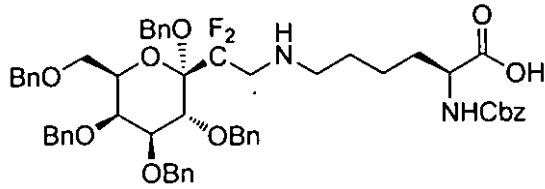
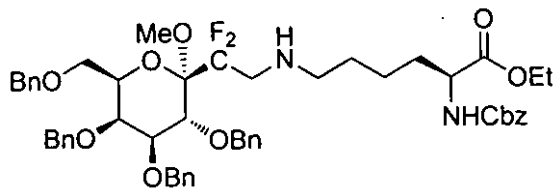


30



40





10

20

から選択される、請求項1から9のいずれか一項に記載の化合物並びにその塩及び溶媒和物。

【請求項 1 1】

生体材料又は微生物の保存並びに/又は保護並びに/又は再生のための、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 1 2】

生体材料が、細胞、組織、体液、又は器官である、請求項11に記載の使用。

【請求項 1 3】

請求項1から10のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物を含む、培養媒体、貯蔵媒体及び/又は保存媒体。

30

【請求項 1 4】

請求項1から10のいずれか一項に記載の少なくとも1種の化合物及び少なくとも1種の美容用に又は皮膚科学的に許容される賦形剤を含む、美容用又は皮膚科学的組成物。

【請求項 1 5】

アンチエイジング、皮膚保護又は皮膚再生における使用のための、請求項14に記載の美容用又は皮膚科学的組成物。

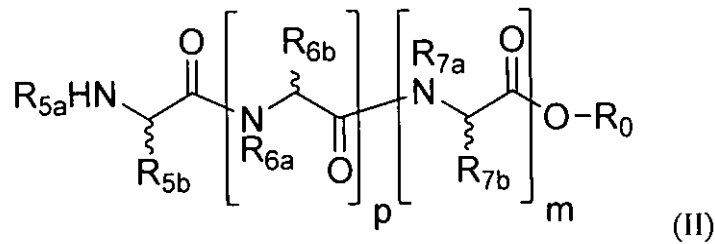
【請求項 1 6】

請求項1から10のいずれか一項に記載の式(I)の化合物を調製するための方法であって、下記の順次的工程：

(a)下記式(II)：

40

【化15】

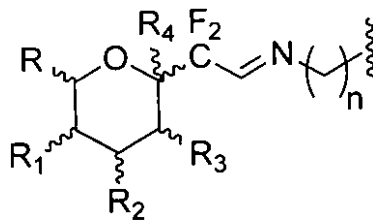


10

(式中:

- m、p、R₀、R_{5a}、R_{6a}及びR_{7a}は、請求項1に規定のとおりであり、
- R_{5b}、R_{6b}及びR_{7b}は互いに独立に、水素；(C₁~C₆)アルコキシ若しくは(C₁~C₆)チオアルコキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル；アリール；(C₁~C₆)アルコキシによって任意選択により置換されているアリール(C₁~C₆)アルキル；又は下記式：

【化16】



20

の基を表し、ここで、n、R、R₁、R₂、R₃及びR₄は、請求項1に規定のとおりであり、又はR_{5b}及びR_{5a}並びに/若しくはR_{6b}及びR_{6a}並びに/若しくはR_{7b}及びR_{7a}は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に、ピロリジン環(

30

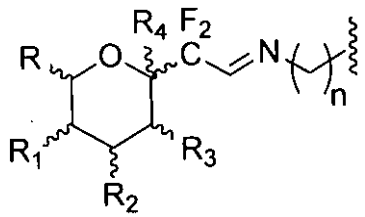
【化17】



)を形成しており、ただし、m = p = 1の場合におけるR_{5b}、R_{6b}及びR_{7b}のうちの1個の基、若しくはm = 0及びp = 1の場合におけるR_{5b}及びR_{6b}のうちの1個の基、若しくはm = 1及びp = 0の場合におけるR_{5b}及びR_{7b}のうちの1個の基、若しくはm = p = 0の場合におけるR_{5b}は、式：

40

【化18】



10

の基を表すことを条件としている。)の化合物のイミン官能基を還元して、式(I)の化合物を得る工程、並びに
(b)任意選択により、前記工程(a)で得られた化合物を塩形成又は溶媒和させて、式(I)の化合物の塩又は溶媒和物を得る工程を含む、方法。

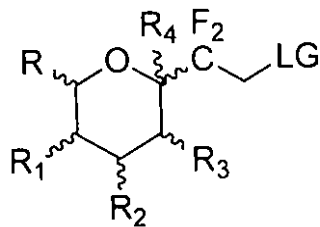
【請求項17】

請求項1から10のいずれか一項に記載の式(I)の化合物を調製するための方法であって、下記の順次的工程:

20

(i)下記式(IX):

【化19】

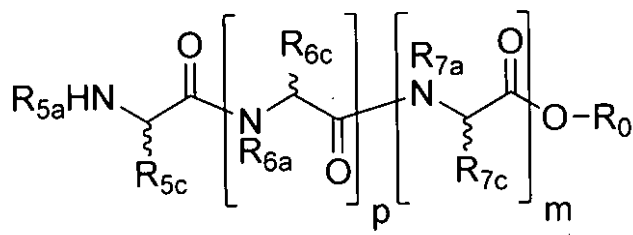


(IX)

30

(式中、R、R₁、R₂、R₃及びR₄は、請求項1に規定のとおりであり、LGは、脱離基を表す。)の化合物を、下記式(III):

【化20】



(III)

40

の化合物又はその塩

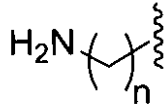
(式中:

- m、p、R₀、R_{5a}、R_{6a}及びR_{7a}は、請求項1に規定のとおりであり、
- R_{5c}、R_{6c}及びR_{7c}は互いに独立に、水素；(C₁~C₆)アルコキシ若しくは(C₁~C₆)チオアルコキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル；アリール；(C₁~C₆)

50

アルコキシによって任意選択により置換されているアリール(C₁~C₆)アルキル;又は下記式:

【化21】



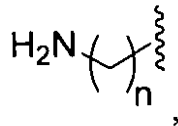
の基を表し、ここで、nは、請求項1に規定のとおりであり、
又はR_{5c}及びR_{5a}並びに/若しくはR_{6c}及びR_{6a}並びに/若しくはR_{7c}及びR_{7a}は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジン環(

【化22】



)を形成しており、ただし、m = p = 1の場合におけるR_{5c}、R_{6c}及びR_{7c}のうちの1個の基、若しくはm = 0及びp = 1の場合におけるR_{5c}及びR_{6c}のうちの1個の基、若しくはm = 1及びp = 0の場合におけるR_{5c}及びR_{7c}のうちの1個の基、若しくはm = p = 0の場合におけるR_{5c}は、式:

【化23】

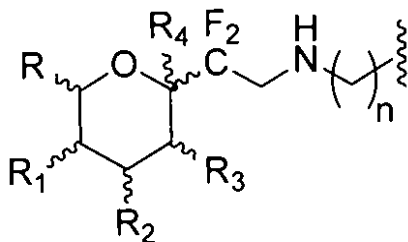


の基を表すことを条件としている。)と反応させて、式(1)の化合物を得る工程、並びに(ii)任意選択により、前記工程(i)で得られた化合物を塩形成又は溶媒和させて、式(1)の化合物の塩又は溶媒和物を得る工程を含む、方法。

【請求項18】

m及びpが両方とも0ということはなく、R₅が下記式:

【化24】



の基を表す、請求項1から10のいずれか一項に記載の式(1)の化合物を調製するための方法であって、下記の順次的工程:

(1)下記式(XIa):

10

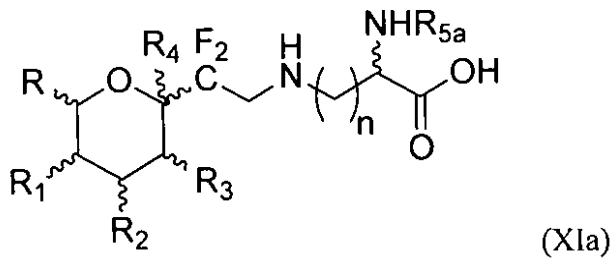
20

30

40

50

【化 2 5】

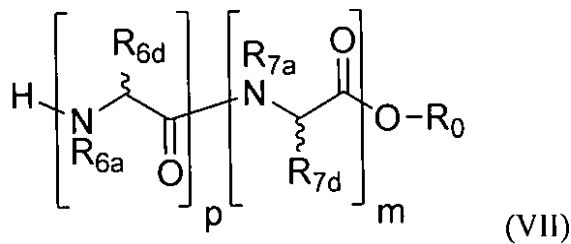


10

の化合物又はその塩

(式中、 n 、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_{5a} は、請求項1に規定のとおりである)
を、下記式(VII)

【化 2 6】



20

の化合物又はその塩

(式中、 m 、 p 、 R_0 、 R_{6a} 及び R_{7a} は、請求項1に規定のとおりであり、ただし、 m 及び p は、両方とも0ということはなく、 R_{6d} 及び R_{7d} は互いに独立に、水素； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ若しくは $(C_1 \sim C_6)$ チオアルコキシによって任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリール；又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって任意選択により置換されているアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；又は R_{6d} 及び R_{6a} 並びに/若しくは R_{7d} 及び R_{7a} は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に、ピロリジン環(

30

【化 2 7】



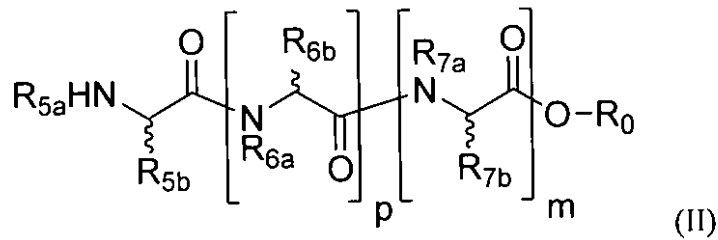
40

)を形成することを条件としている)と反応させて、式(I)の化合物を得る工程、並びに(2)任意選択により、前記工程(1)で得られた化合物を塩形成又は溶媒和させて、式(I)の化合物の塩又は溶媒和物を得る工程を含む、方法。

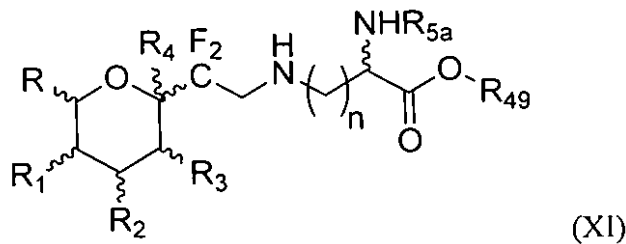
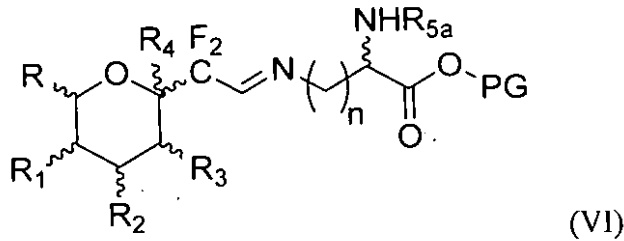
【請求項 1 9】

下記式(II)、(VI)又は(XI)：

【化28】



10



20

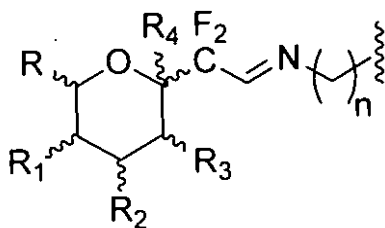
の化合物又はその塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体若しくは任意の比率の立体異性体の混合物

(式中:

- n、m、p、R₀、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R_{5a}、R_{6a}及びR_{7a}は、請求項1に規定のとおりであり、

- R_{5b}、R_{6b}及びR_{7b}は互いに独立に、水素；(C₁~C₆)アルコキシ若しくは(C₁~C₆)チオアルコキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル；アリール；(C₁~C₆)アルコキシによって任意選択により置換されているアリール(C₁~C₆)アルキル；又は下記式：

【化29】



40

の基を表し、ここで、n、R、R₁、R₂、R₃及びR₄は、請求項1に規定のとおりであり、又はR_{5b}及びR_{5a}並びに/若しくはR_{6b}及びR_{6a}並びに/若しくはR_{7b}及びR_{7a}は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジン環(

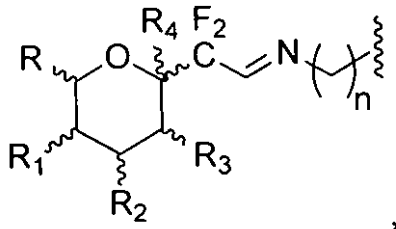
50

【化30】



)を形成しており、ただし、 $m = p = 1$ の場合における R_{5b} 、 R_{6b} 及び R_{7b} のうちの1個の基、若しくは $m = 0$ 及び $p = 1$ の場合における R_{5b} 及び R_{6b} のうちの1個の基、若しくは $m = 1$ 及び $p = 0$ の場合における R_{5b} 及び R_{7b} のうちの1個の基、若しくは $m = p = 0$ の場合における R_{5b} が、式：

【化31】



の基を表すことを条件としており、

- R_{4g} が、H又はO-保護基を表し、
- PGが、O-保護基を表す)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、グリコペプチド誘導体に関し、さらには、このグリコペプチド誘導体の調製方法と、生体材料又は微生物の保存及び/又は保護及び/又は再生のため並びにアンチエイジング、皮膚保護又は皮膚再生等の美容用途のための補助剤としてのこのグリコペプチド誘導体の使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

生体材料の保存は、徹底的な検討の対象とされてきた。不凍糖タンパク質は、こうした生体材料の保存という用途のための将来性を有すると認識されてきた。

【0003】

1960年代後期、Arthur DeVriesは、南極地方の魚類の凍結抵抗性が血清の糖タンパク質に起因するものであり、この血清の糖タンパク質が、氷の成長を阻害して低体温症による損傷から細胞を保護することにより、これらの魚類の凍結温度を、これらの魚類を取り巻く氷点下の海の凍結温度よりも低くなるように低下させていることを示した。

【0004】

不凍糖タンパク質に関してAFGPと呼ばれている上記糖タンパク質は、-D-ガラクトシル-(1-3)- β -N-アセチル-D-ガラクトサミンという二糖類がThr残基のヒドロキシル酸素に配糖体として連結した $(Ala-Ala-Thr)_n$ のいくつかの繰返し単位からなる構造を有する。

【0005】

グリコペプチドには、明確に区別できる8種の亜型が存在しており、これらの亜型の分

10

20

30

40

50

子量は、2.6kDa (n = 4)から33.7kDa (n = 50)までの範囲である。AFGPは、低温に起因する損傷から種を保護することが観察されてきた。

【0006】

WO 1991/010361において、Rubinskyらは、生体材料の保存という上記用途のための不凍糖タンパク質を含有する配合物の効果を強調していた。

【0007】

しかしながら、上記特許出願又は下記刊行物(Chem.Rev. (1996)、96(2)、601~617頁; Ann.Rev.Biophys.Chem. (1986)、15、59~78頁)において実施された研究の大部分は主に、低温症条件下、特に凍結条件下及び/又は透化条件下での保存料的效果を示している。

10

【0008】

さらに、天然のAFGPには、その商業的用途に制約を課すことになる数多くの欠点がつきまとう。天然のAFGPは、天然の供給源:魚類から単離される。100トンの魚類が、1kgのAFGPを抽出するために必要である。天然のAFGPの精製及び単離は、困難である。単離された上記化合物の純度は、非常に低く(約70%)、抽出物は、他のタンパク質及び非ヒト抗原性物質によって汚染されている。しかも、単一の化合物ではなく、ある範囲の分子サイズを有する画分しか単離することができない。上記化合物は、高い分子量(2,6kDaから33,7kDaの間)を有する。上記化合物は、不安定である。上記化合物は、酸及び塩基による加水分解に対して非常に鋭敏であり、pH9超において -脱離が起き、酸性条件下でO-グリコシド結合の開裂が起きる。上記化合物は、酵素による加水分解に対しても非常に鋭敏であり、これは、上記化合物が、グリコシダーゼを含有する生物学的媒体中でもO-グリコシド結合の開裂が起きることを意味する。上述の化合物は、短い半減期及び低い生物学的利用能(biodisponibility)を有する。上述の化合物は、いくつかの細胞毒性に関する課題も提示する。

20

【0009】

上記欠点のいくつか、特に安定性の課題を解決するために、C-グリコシド誘導体が開発されてきた。

【0010】

Benら(Bioconjugate Chemistry (2011) 22 (9)、1804~1810頁; CA 2653153; Journal of the American Chemical Society (2009(2)、131(43)、15745~15753頁; Biomacromolecules (2007)、8 (5)、1456~1462頁; Organic Letters (2005) 7(12)、2385~2388頁; Cell Biochemistry and Biophysics (2003)、38(2)、115~124頁)は、上述の安定性の課題を克服し、TH(Thermal Hysteresis:熱ヒステリシス)及びIRI(Ice Recrystallization Inhibition:氷再結晶阻害)による不凍特性を示す化合物のファミリーを開発するためのCH₂-グリコペプチドアナログを提案してきた。しかしながら、上記化合物は、様々なストレスに対する生体材料の保護に関する他の将来性を示してきておらず、凍結の物理的特性に及ぼす将来性のある作用のみを示してきた。Ben及びal.は、効能を及ぼすことになるグリコトリアミノ酸(glycotriaminoacid)の繰返し単位を有するポリマー構造を有することの必要性も強調していた。

30

【0011】

CF₂-グリコペプチドアナログに相当する他の誘導体は、天然化合物の課題を克服するためにWO 2006/059227及びWO 2007/125203でも記述されてきたが、生体材料の保存のためのこのクラスの化合物に関する驚くべき特性が発見された。実際、上記化合物は、低温保存に加えて、多様な種類のストレスに対する保存料的效果も示しており、効能を及ぼすことになるポリマー形態も必要としない。しかしながら、上記化合物は依然として、安定性の課題を伴っており、非常に細胞毒性なものに変容することになる二フッ素化された強酸を放出することによって、非常に鋭敏なCF₂-C(=O)-NH官能基において分解する。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

50

【特許文献 1】CA 2653153

【特許文献 2】WO 2006/059227

【特許文献 3】WO 2007/125203

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献 1】Chem.Rev. (1996)、96(2)、601～617頁

【非特許文献 2】Ann.Rev.Biophys.Chem. (1986)、15、59～78頁

【非特許文献 3】Bioconjugate Chemistry (2011) 22 (9)、1804～1810頁

【非特許文献 4】Journal of the American Chemical Society (2009(2)、131(43)、15745～15753頁

10

【非特許文献 5】Biomacromolecules (2007)、8 (5)、1456～1462頁

【非特許文献 6】Organic Letters (2005) 7(12)、2385～2388頁

【非特許文献 7】Cell Biochemistry and Biophysics (2003)、38(2)、115～124頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

上記不安定性は、特に上記化合物が、生物学的媒体中で中和しなければならず、塩基による中和に特に鋭敏でもあるため、主要な課題である。

【課題を解決するための手段】

【0015】

20

したがって、細胞、組織、体液及び器官等の生体材料並びに微生物の保存/保護又はさらには再生を、生体材料及び微生物の品質及び品質保持期間を改良すること、多様なストレス(酸化、UV、放射線、pH、温度(低温から高温まで)、飢餓、化学汚染又は細菌汚染等)から生体材料及び微生物を保護すること、若しくは多様なストレス後に生体材料及び微生物を回復させること、並びに/又は、生体材料及び微生物の保存のためにすでに存在するプロトコルを改良して、再現性がより良いプロトコル若しくは実施がより容易なより容易なプロトコルに改変することによって改良できるようにする、補助剤が必要とされている。

【0016】

さらに、上述の補助剤は有利には、保護及び/若しくは皮膚細胞及び皮膚組織を保存するため又はさらには皮膚細胞及び皮膚組織を再生するために美容用又は皮膚科学的配合物中に組み入れる必要があるすべての特徴をもたらし、したがって、アンチエイジング若しくは皮膚保護又はさらには皮膚再生のための非常に有力な製品につながる。

30

【0017】

本発明者らは、前述のグリコペプチド誘導体において観察される安定性の課題に関する欠点を解決し、多様な条件下での生体材料並びに微生物の保存及び保護並びにさらには再生のための特性を示し、美容又は皮膚科学的用途(アンチエイジング、皮膚保護、皮膚再生等)用として見込みがあり、容易に合成することができる、CF₂-グリコペプチドの新たなファミリーを最近同定した。

【発明を実施するための形態】

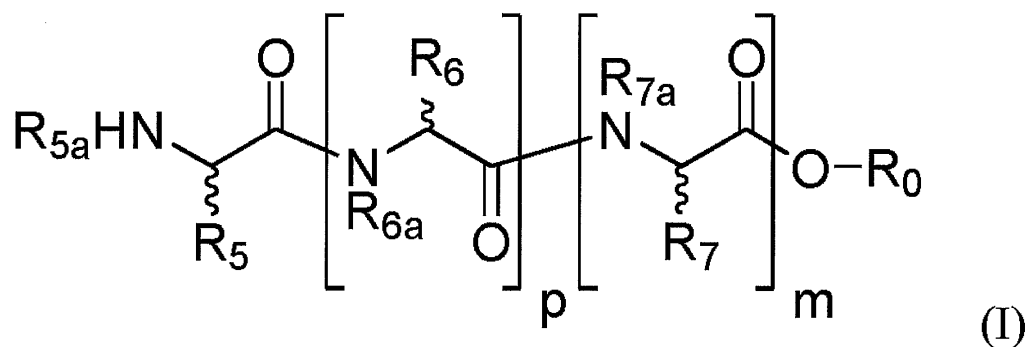
40

【0018】

したがって、本発明は、下記式(I):

【0019】

【化1】



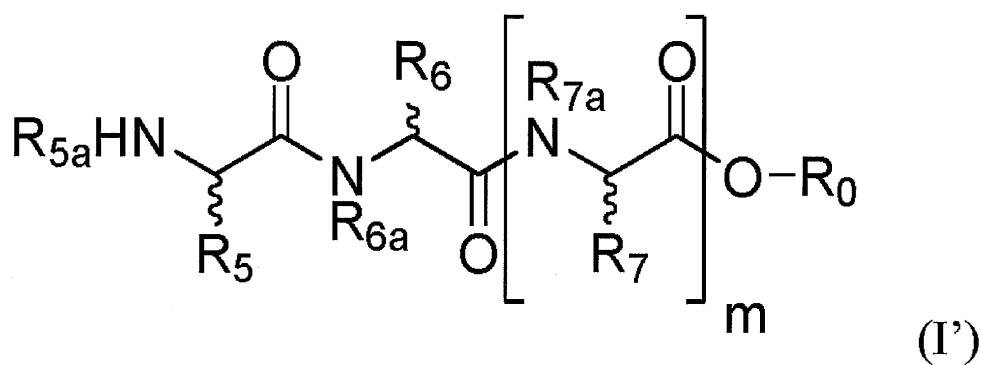
10

【0020】

の化合物、特に下記式(I'):

【0021】

【化2】



20

【0022】

の化合物又はその塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体若しくは任意の比率の立体異性体の混合物、特に鏡像異性体の混合物、特にラセミ体混合物

(式中:

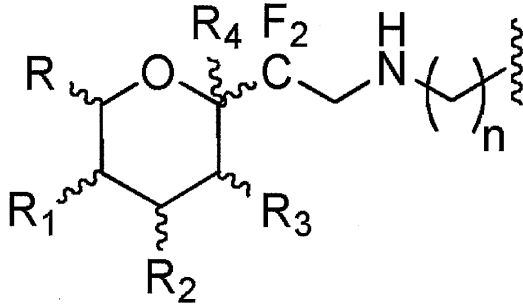
- mは、0又は1を表し、
- pは、0又は1を表し、特に1を表し、
- R₀は、水素原子、O-保護基又は(C₁~C₆)アルキル基、(C₂~C₆)アルケニル基、(C₂~C₆)アルキニル基、(C₃~C₇)シクロアルキル基、5員から7員までのヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール(C₁~C₆)アルキル基、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル基、(C₁~C₆)アルキルアリール基又は(C₁~C₆)アルキルヘテロアリール基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、(C₁~C₆)アルコキシ、OH、COOH及びCHOから選択される1個若しくは複数の基によって場合により置換されており、
- R_{5a}、R_{6a}及びR_{7a}は互いに独立に、水素又はN-保護基を表し、
- R₅、R₆及びR₇は互いに独立に、水素；(C₁~C₆)アルコキシ若しくは(C₁~C₆)チオアルコキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル；アリール；(C₁~C₆)アルコキシによって任意選択により置換されているアリール(C₁~C₆)アルキル；又は下記式:

30

40

【0023】

【化3】



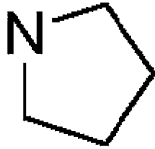
10

【0024】

の基を表し、又は R_5 及び R_{5a} 並びに/若しくは R_6 及び R_{6a} 並びに/若しくは R_7 及び R_{7a} は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジン環(

【0025】

【化4】



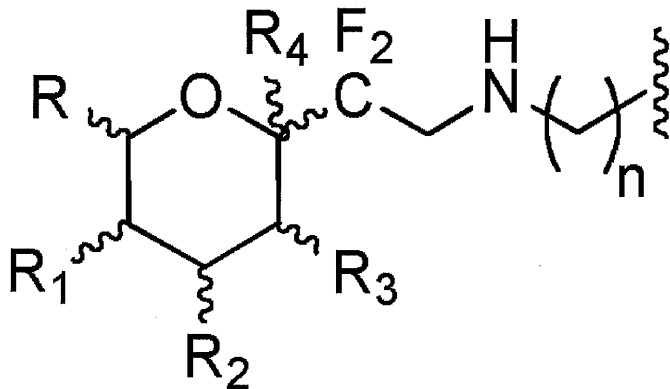
20

【0026】

)を形成しており、ただし、 $m = p = 1$ の場合における R_5 、 R_6 及び R_7 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 0$ 及び $p = 1$ の場合における R_5 及び R_6 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 1$ 及び $p = 0$ の場合における R_5 及び R_7 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = p = 0$ の場合における R_5 は、式：

【0027】

【化5】



30

【0028】

の基を表すことを条件としており、ここで、

- n は、1から6までの整数を表し、
- R は、水素原子若しくはフッ素原子又は CH_3 基、 CH_2F 基、 $CH_2OSiR^{a1}R^{b1}R^{c1}$ 基、 CH_2OR_8 基、 $CH_2OC(O)R_9$ 基、 $CH_2OCO_2R_{10}$ 基、 $CH_2OC(O)NR_{11}R_{12}$ 基、 $CH_2OP(O)(OR_{13})_2$ 基又は $CH_2OSO_3R_{14}$ 基を表し、
- R_1 及び R_2 は互いに独立に、フッ素原子又は $OSiR^{a2}R^{b2}R^{c2}$ 基、 OR_{15} 基、 $OC(O)R_{16}$ 基、 OCO_2R_{17} 基、 $OC(O)NR_{18}R_{19}$ 基、 $OP(O)(OR_{20})_2$ 基若しくは OSO_3R_{21} 基を表し、
- R_3 は、フッ素原子又は $OSiR^{a3}R^{b3}R^{c3}$ 基、 OR_{22} 基、 $OC(O)R_{23}$ 基、 OCO_2R_{24} 基、 $OCONR_{25}R_{26}$

50

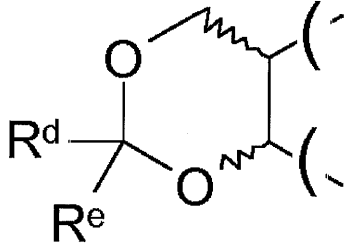
基、 $OP(O)(OR_{27})_2$ 基、 OSO_3R_{28} 基、 N_3 基、フタルイミジル基、 $NR_{29}R_{30}$ 基、 $NR_{31}C(O)R_{32}$ 基、 $NR_{33}C(O)OR_{34}$ 基、 $N(C(O)R_{35})C(O)R_{36}$ 基、 $N(C(O)R_{37})C(O)OR_{38}$ 基及び $N(C(O)OR_{39})C(O)OR_{40}$ 基を表し、

- R_4 は、水素原子若しくはハロゲン原子又は $OSiR^{a4}R^{b4}R^{c4}$ 基、 OR_{41} 基、 $OC(O)R_{42}$ 基、 OCO_2R_{43} 基、 $CONR_{44}R_{45}$ 基、 $OP(O)(OR_{46})_2$ 基若しくは OSO_3R_{47} 基を表し、

又は R 及び R_1 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、下記式：

【0029】

【化6】



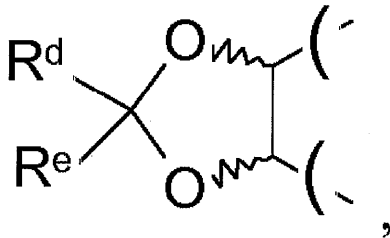
10

【0030】

を有する環状アセタールを形成しており、並びに/ R_1 及び R_2)、(R_2 及び R_3)並びに/ R_3 及び R_4)は、これらが結合している炭素原子と一緒に、下記式：

【0031】

【化7】



20

【0032】

を有する環状アセタールを形成しており、

- R_8 、 R_{15} 、 R_{22} 及び R_{41} は互いに独立に、水素原子、 O -保護基又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル基、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル基、5員から7員までのヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアリール基、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルヘテロアリール基、糖基又は多糖基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 OH 、 $COOH$ 及び CHO から選択される1個若しくは複数の基によって場合により置換されており；特に水素原子、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、アリール基、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、糖基又は多糖基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 OH 、 $COOH$ 及び CHO から選択される1個又は複数の基によって場合により置換されており；より詳細には水素原子、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、アリール基又はアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 OH 、 $COOH$ 及び CHO から選択される1個又は複数の基によって場合により置換されており、

30

40

- R_9 、 R_{10} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{32} 、 R_{34} から R_{40} 、 R_{42} 及び R_{43} は互いに独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル基、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル基、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル基、5員から7員までのヘテロシクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、ヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアリール基又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルヘテロアリール基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 OH 、 $COOH$ 及び CHO から選択される1個又は複数の基によって場合により置換されており；特に $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、アリール基又はアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基

50

を表し、これらの基は、ハロゲン原子、(C₁~C₆)アルコキシ、OH、COOH及びCHOから選択される1個又は複数の基によって場合により置換されており、

- R₁₁、R₁₂、R₁₈、R₁₉、R₂₅、R₂₆、R₂₉からR₃₁、R₃₃、R₄₄及びR₄₅は互いに独立に、水素原子又は(C₁~C₆)アルキル基、(C₂~C₆)アルケニル基、(C₂~C₆)アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール(C₁~C₆)アルキル基、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル基、(C₁~C₆)アルキルアリール基若しくは(C₁~C₆)アルキルヘテロアリール基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、(C₁~C₆)アルコキシ、OH、COOH及びCHOから選択される1個又は複数の基によって場合により置換されており;有利には水素原子又は(C₁~C₆)アルキル基、(C₂~C₆)アルケニル基、(C₂~C₆)アルキニル基、アリール(C₁~C₆)アルキル基、ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、(C₁~C₆)アルコキシ、OH、COOH及びCHOから選択される1個又は複数の基によって場合により置換されており;特に水素原子又は(C₁~C₆)アルキル基、アリール基若しくはアリール(C₁~C₆)アルキル基を表し、これらの基は、ハロゲン原子、(C₁~C₆)アルコキシ、OH、COOH及びCHOから選択される1個又は複数の基によって場合により置換されており、
- R₁₃、R₁₄、R₂₀、R₂₁、R₂₇、R₂₈、R₄₆及びR₄₇は互いに独立に、水素原子又は(C₁~C₆)アルキル基を表し、
- R^{a1}からR^{a4}、R^{b1}からR^{b4}及びR^{c1}からR^{c4}は互いに独立に、(C₁~C₆)アルキル基、アリール基又はアリール(C₁~C₆)アルキル基を表し、
- R^d及びR^eは互いに独立に、水素原子又は(C₁~C₆)アルキル基を表す。)に関する。

【0033】

本発明の文脈上、塩は、

- (1)塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸等の無機酸によって形成された;又は酢酸、ベンゼンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシナフトエ酸、2-ヒドロキシエタンズルホン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンズルホン酸、ムコン酸、2-ナフタレンズルホン酸、プロピオン酸、コハク酸、ジベンゾイル-L-酒石酸、酒石酸、p-トルエンズルホン酸、トリメチル酢酸及びトリフルオロ酢酸等の有機酸によって形成された酸付加塩であり得、又は
- (2)化合物中に存在する酸プロトンが、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン若しくはアルミニウムイオン等の金属イオンによって置き換えられたときに形成された;又は有機塩基若しくは無機塩基と配位結合したときに形成された塩であり得る。許容される有機塩基は、ジエタノールアミン、エタノールアミン、N-メチルグルカミン、トリエタノールアミン及びトロメタミン(tromethamine)等を含む。許容される無機塩基は、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム及び水酸化ナトリウム等を含む。

【0034】

本発明の文脈上、本発明の化合物の溶媒和物は、本発明の化合物の調製の最後の工程中に溶媒の存在に起因して形成される溶媒和物等、慣例的な溶媒和物を含む。一例として、水の存在に起因する溶媒和物(この溶媒和物は、水和物とも呼ばれている。)又はエタノールの存在に起因する溶媒和物を挙げることができる。

【0035】

本発明の目的上、「互変異性体」は、化合物(1)の糖が取り得る様々な互変異性体形態、すなわち、ピラノース形態(6員環)、フラノース形態(5員環)又は直鎖状形態(開鎖形態)を指定することを意図している。しかしながら、実用上の理由のため、本明細書において、化合物(1)の糖は、そのピラノース形態によって表される。

【0036】

しかしながら、本発明の化合物は、R₄基がOH基を表す場合にのみ様々な互変異性体形態を取ることができるが、本発明の化合物がフラノース形態であり得るためには、R₁もまた、OH基を表さなければならない。

【0037】

したがって、例えば、ガラクトース系列において、本発明の化合物は、下記の様々な形

10

20

30

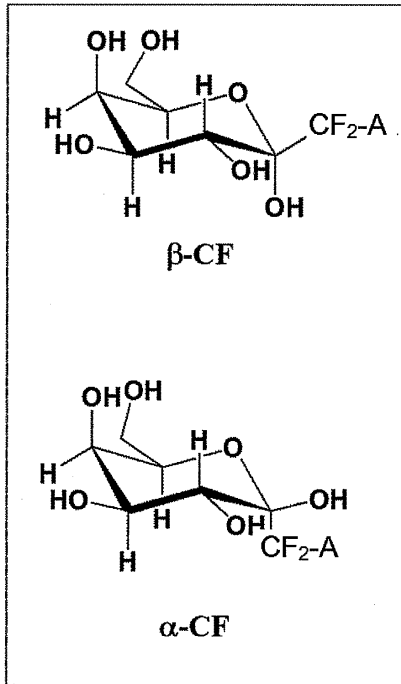
40

50

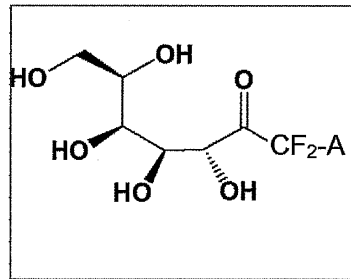
態:

【 0 0 3 8 】

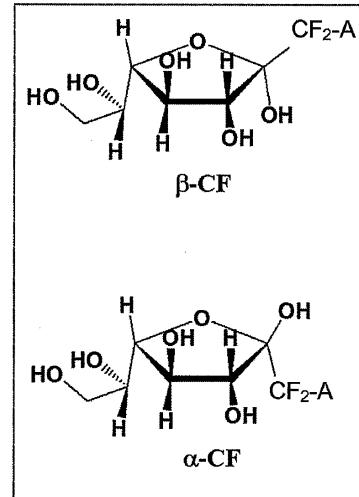
【 化 8 】



ピラノース



直鎖状



フラノース

10

20

【 0 0 3 9 】

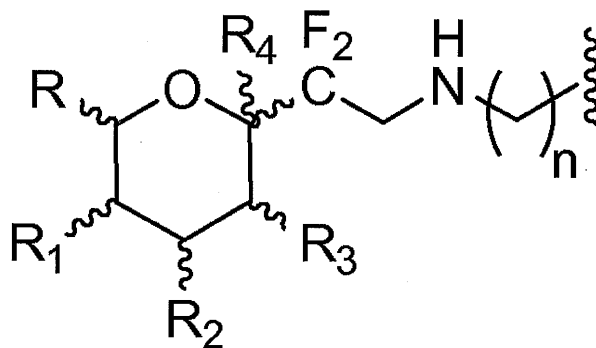
で出現する可能性がある。

【 0 0 4 0 】

したがって、 $R_4 = R_1 = \text{OH}$ の場合の基

【 0 0 4 1 】

【 化 9 】



30

40

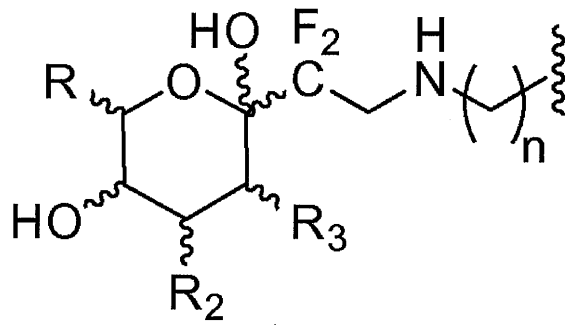
【 0 0 4 2 】

は、下記互変異性体形態:

- ピラノース形態:

【 0 0 4 3 】

【化10】



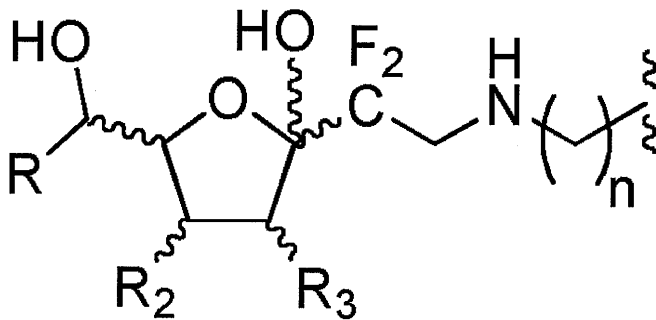
10

【0044】

- フラノース形態:

【0045】

【化11】



20

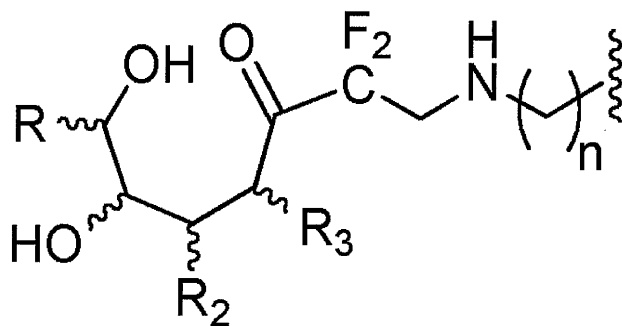
【0046】

及び

- 直鎖状形態:

【0047】

【化12】



40

【0048】

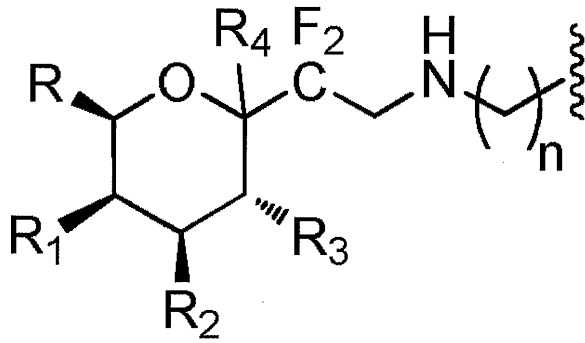
を取り得る。

【0049】

したがって、R₄ = R₁ = OHの場合の基

【0050】

【化13】



10

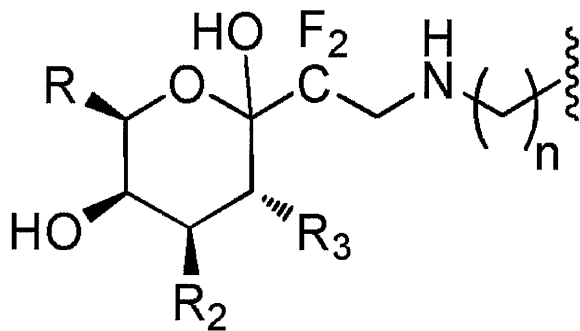
【0051】

も同じように、下記互変異性体形態：

- ピラノース形態：

【0052】

【化14】



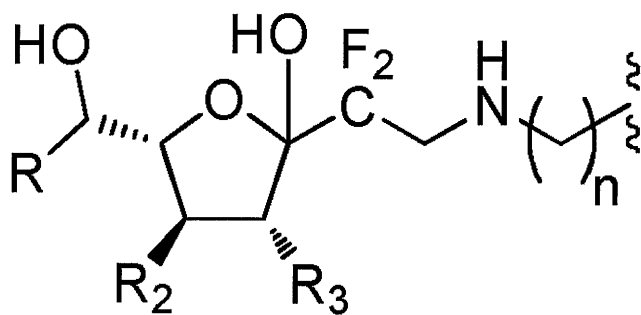
20

【0053】

- フラノース形態：

【0054】

【化15】



30

【0055】

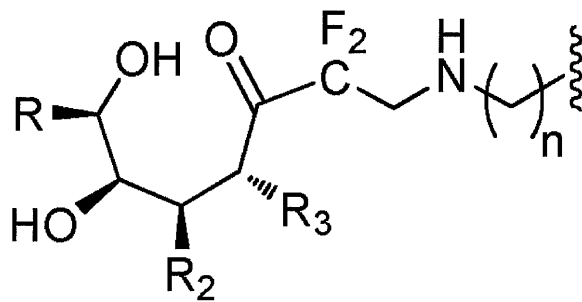
及び

- 直鎖状形態：

【0056】

40

【化16】



10

【0057】

を取り得る。

【0058】

アノマー炭素は、閉じられたピラノース形態及びフラノース形態において、異なる2つの立体配座中に出現し得る。

【0059】

本発明の化合物は、平衡状態の溶液中に存在し得る異なる互変異性体形態、任意選択により他の互変異性体形態に比べて主要な互変異性体形態、を取ることができ、又は本発明の化合物は、ピラノース形態のみ等、1種のみ互変異性体形態も取ることができる。これは、特に、媒体の性質、温度、化合物の濃度等に依存する。

20

【0060】

上記で最後に挙げた場合において、糖が1種のみ互変異性体形態を想定するとき、こうした1種のみ互変異性体形態の糖の立体配座は、特にOH基の置換又は水素原子又はハロゲン原子における変換によってR₄ = OHが変換されたときに遮へいすることができる。

【0061】

本発明の意味において、「立体異性体」は、ジアステレオマー又は鏡像異性体を指定することを意図している。したがって、これらの「立体異性体」は、光学異性体である。したがって、互いに鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオマー」として指定され、重なり合うことができない鏡像である立体異性体は、「鏡像異性体」として指定される。

30

【0062】

特に、本発明の化合物の糖部分及びアミノ酸部分は、D系列又はL系列に属し得る。

【0063】

同一でない4個の置換基に結合した炭素原子は、「キラル中心」と呼ばれている。

【0064】

2種の鏡像異性体の等モル混合物は、ラセミ体混合物と呼ばれている。

【0065】

本発明で使用されている「ハロゲン」という用語は、フッ素、臭素、塩素又はヨウ素の原子を指す。有利には、「ハロゲン」は、フッ素の原子である。

【0066】

本発明で使用されている「(C₁~C₆)アルキル」という用語は、1個から6個までの炭素原子を含む飽和炭化水素鎖、直鎖状炭化水素鎖又は分岐鎖状炭化水素鎖、特にメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基を指す。

40

【0067】

本発明で使用されている「(C₂~C₆)アルケニル」という用語は、例えばエテニル(ビニル)又はプロペニル(例えば、アリル)基等、少なくとも1個の二重結合を含み且つ2個から6個までの炭素原子を含む直鎖状炭化水素鎖又は分岐鎖状炭化水素鎖を指す。

【0068】

本発明で使用されている「(C₂~C₆)アルキニル」という用語は、例えばエチニル基又は

50

プロピニル基等、少なくとも1個の三重結合を含み且つ2個から6個までの炭素原子を含む直鎖状炭化水素鎖又は分岐鎖状炭化水素鎖を指す。

【0069】

本発明で使用されている「(C₁~C₆)アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して分子に結合した上記に規定の(C₁~C₆)アルキル基を指しており、限定されるわけではないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ及びn-ヘキソキシ等が挙げられる。

【0070】

本発明で使用されている「(C₁~C₆)チオアルコキシ」という用語は、硫黄原子を介して分子に結合した上記に規定の(C₁~C₆)アルキル基を指しており、限定されるわけではないが、チオメトキシ、チオエトキシ、n-チオプロポキシ、イソチオプロポキシ、n-チオブトキシ、イソチオブトキシ、sec-チオブトキシ、t-チオブトキシ、n-チオペントキシ及びn-チオヘキソキシ等が挙げられる。

10

【0071】

本発明で使用されている「(C₃~C₇)シクロアルキル」という用語は、3個から7個までの炭素原子、有利には5個から7個までの炭素原子を含む飽和炭化水素環、特にシクロヘキシル基、シクロペンチル基又はシクロヘプチル基を指す。

【0072】

本発明で使用されている「ヘテロシクロアルキル」という用語は、1個又は複数の炭素原子、有利には1個又は2個の炭素原子が、それぞれ硫黄原子、窒素原子又は酸素原子等のヘテロ原子によって置き換えられた、5個から7個までの環員を有する飽和炭化水素環を指す。「ヘテロシクロアルキル」は、特に、テトラヒドロフランニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基又は1,3-ジオキソラニル基であり得る。

20

【0073】

本発明で使用されている「アリール」という用語は、例えばフェニル基又はナフチル基等、好ましくは6個から10個までの炭素原子を含み且つ1個又は複数の縮合環を含む芳香族炭化水素基を指す。有利には、「アリール」は、フェニル基である。

【0074】

本発明で使用されている「ヘテロアリール」という用語は、環の原子が、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子等の1個又は複数のヘテロ原子、有利には1個から4個までのヘテロ原子、より有利には1個又は2個のヘテロ原子からなり、環の残り部分が、炭素原子である、1個又は複数の縮合環を含む、芳香族基、好ましくは5員から10員までの芳香族基を指す。ヘテロアリール基は、特に、チエニル基、フラニル基、ピロリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基又はインジル基であり得る。

30

【0075】

本発明で使用されている「アリール(C₁~C₆)アルキル」という用語は、上記に規定の(C₁~C₆)アルキル基によって分子に結合した上記に規定の任意のアリール基を指す。特に、「アリール(C₁~C₆)アルキル」は、ベンジル基であり得る。

【0076】

本発明で使用されている「ヘテロアリール(C₁~C₆)アルキル」という用語は、上記に規定の(C₁~C₆)アルキル基によって分子に結合した上記に規定のヘテロアリール基を指す。

40

【0077】

本発明で使用されている「(C₁~C₆)アルキルアリール」という用語は、上記に規定のアリール基によって分子に結合した上記に規定の(C₁~C₆)アルキル基を指す。特に、「(C₁~C₆)アルキルアリール」は、メチルフェニル基であり得る。

【0078】

本発明で使用されている「(C₁~C₆)アルキルヘテロアリール」という用語は、上記に規定のヘテロアリール基によって分子に結合した上記に規定の(C₁~C₆)アルキル基を指す。

【0079】

本発明で使用されている「トリアルキルシリル基」という用語は、同一の又は異なるAl

50

k_1 、 Alk_2 及び Alk_3 が、上記に規定の($C_1 \sim C_6$)アルキル基を表す、 $-SiAlk_1Alk_2Alk_3$ 基を指す。例えば、「トリアルキルシリル基」は、トリメチルシリル基又はトリエチルシリル基であり得る。

【0080】

本発明で使用されている「保護基」という用語は、保護されていない別の反応性部位において化学反応を選択的に実施することができるように多官能性化合物中の反応性部位を選択的に遮へいする、化学基を指す。

【0081】

本発明で使用されている「N-保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応に対してアミン官能基を保護することを意図した基を指す。一般的に使用されるN-保護基は、Greene、「Protective Groups In Organic Synthesis」、(John Wiley & Sons、New York (1981年))で開示されている。N-保護基によって保護されたアミン官能基は、カルバメート、アミド、スルホンアミド、N-アルキル誘導体、アミノアセタール誘導体、N-ベンジル誘導体、イミン誘導体、エナミン誘導体又はN-ヘテロ原子誘導体であり得る。特に、N-保護基は、ホルミル；p-メトキシフェニル(PMP)等、1個若しくは数個のメトキシ基によって任意選択により置換されているフェニル等のアリール；ベンジル(Bn)、p-メトキシベンジル(PMB)又は3,4-ジメトキシベンジル(DMPM)等、アリール部分が1個若しくは数個のメトキシ基によって任意選択により置換されているベンジル等のアリール($C_1 \sim C_6$)アルキル；アセチル(Ac)、ピバロイル(Piv又はPv)、ベンゾイル(Bz)若しくはp-メトキシベンジルカルボニル(Moz)等の $-CO-R_{GP1}$ ；t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、トリクロロエトキシカルボニル(TROC)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz又はZ)若しくは9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)等の $-CO_2-R_{GP1}$ ；フェニルスルホニル、トシル(Ts又はTos)若しくは2-ニトロベンゼンスルホニル(ノシル- Nos又はNsとも呼ばれている)等の $-SO_2-R_{GP1}$ ；等であり得、

R_{GP1} はF又はCl等の1個若しくは数個のハロゲン原子によって任意選択により置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキル；アリル等の($C_2 \sim C_6$)アルケニル；OMe (メトキシ)及び NO_2 (ニトロ)から選択される1個若しくは数個の基によって任意選択により置換されているフェニル等のアリール；アリール部分が1個若しくは数個のメトキシ基によって任意選択により置換されているベンジル等のアリール($C_1 \sim C_6$)アルキル；又は9-フルオレニルメチル基を表す。

【0082】

N-保護基は特に、Cbz、Boc又はFmoc等の $-CO_2-R_{GP1}$ 、特にCbzであり得る。

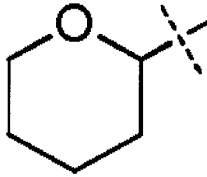
【0083】

本発明で使用されている「O-保護基」という用語は、Greene、「Protective Groups In Organic Synthesis」、(John Wiley & Sons、New York (1981))で開示されたO-保護基等、合成手順中の望ましくない反応に対してヒドロキシル基を保護する置換基を指す。O-保護基によって保護されたヒドロキシル基は、例えば、エーテル、エステル、カルボネート及びアセタール等であり得る。特に、O-保護基は、メチル、エチル、tert-ブチル若しくは2,2,2-トリクロロエチル等、1個若しくは数個の(特に1個から3個までの)ハロゲン原子(塩素原子等)によって任意選択により置換されている($C_1 \sim C_6$)アルキル；ベンジル(Bn)若しくはp-メトキシベンジル(PMB)等、アリール部分が1個若しくは数個のメトキシ基によって任意選択により置換されているベンジル等のアリール($C_1 \sim C_6$)アルキル；トリフェニルメチル(トリチル-Trとも呼ばれている)、(4-メトキシフェニル)ジフェニルメチル(メトキシトリチル-NMTとも呼ばれている)若しくはビス(4-メトキシフェニル)フェニルメチル(ジメトキシトリチル-DMTとも呼ばれている)等の式 $-CAr_1Ar_2Ar_3$ のトリチル基；式 $-CH_2OR_{GP2}$ 若しくは $-CH_2SR_{GP2}$ (特に $-CH_2OR_{GP2}$)の置換メチル基、例えばメトキシメチル(MOM)、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル(MEM)、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル若しくはメチルチオメチル；式 $-CH_2CH_2OR_{GP2}$ 若しくは $-CH_2CH_2SR_{GP2}$ (特に $-CH_2CH_2OR_{GP2}$)の置換エチル基、例えばエトキシエチル(EE)；式 $-SiR_{GP3}R_{GP4}R_{GP5}$ のシリル基、例えばトリメチルシリル(TMS)、トリエチルシリル(TESE)、t-ブチルジメチルシリル(TBS又はTBDMS)及びt-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)；アセチル(Ac)、ピバロイル(Piv又はPv)若しくはベ

ンゾイル(Bz)等の式-CO-R_{GP6}のカルボニル化基又はアリルオキシカルボニル(Alloc)若しくは9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)等の式-CO₂-R_{GP7}のカルボニル化基;又はテトラヒドロピラニル(

【0084】

【化17】



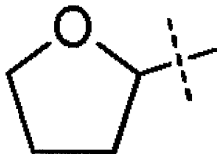
10

【0085】

) (THP) 若しくはテトラヒドロフラン(

【0086】

【化18】



20

【0087】

)基であり得;ここで、Ar₁、Ar₂及びAr₃が互いに独立に、1個又は数個のメトキシ基によって任意選択により置換されているフェニル等のアリールを表し;R_{GP2}が、アリール基(フェニル等)、(C₁~C₆)アルコキシ基(メトキシ等)又はトリアルキシル基(SiMe₃等)によって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル(メチル又はエチル等)を表し;R_{GP3}、R_{GP4}及びR_{GP5}が互いに独立に、(C₁~C₆)アルキル基又はアリール(フェニル等)基を表し;並びにR_{GP6}及びR_{GP7}が互いに独立に、(C₁~C₆)アルキル基、(C₂~C₆)アルケニル基、アリール基、アリール(C₁~C₆)アルキル基又は9-フルオレニルメチル基を表す。

【0088】

O-保護基は、特に、(C₁~C₆)アルキル基又はアリール(C₁~C₆)アルキル基(ベンジル等)であり得る。

【0089】

本発明で使用されている「糖類」という用語は、D型形態又はL型形態におけるエリトース、トレオース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、エリトルロース、リブロース、キシルロース、プシコース、フスクトース、ソルボース又はタガトースを指す。

【0090】

本発明で使用されている「糖基」という用語は、アノマー中心に存在する酸素原子によって分子に結合した、上記に規定の糖類を指す。

【0091】

本発明で使用されている「多糖類」という用語は、糖類のアノマー位にあるOH官能基と、別の糖類のアノマー位ではないところにあるOH官能基の間に形成された酸素橋(oxygen bridge)によって一緒に結合した少なくとも2個の上記に規定の糖類、好ましくは2個から10個までの上記に規定の糖類を含む、鎖を指す。

【0092】

本発明で使用されている「多糖基」という用語は、末端にある糖類のアノマー中心に存在する酸素原子によって分子に結合した、上記に規定の多糖類を指す。

【0093】

30

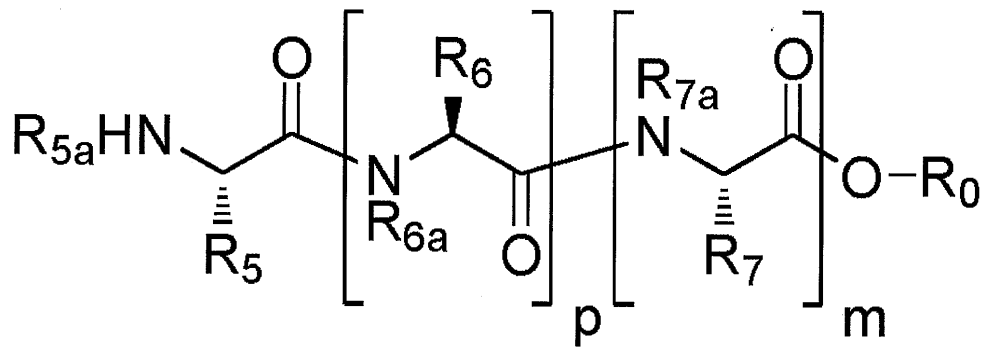
40

50

本発明による化合物は、下記式(1a):

【0094】

【化19】



10

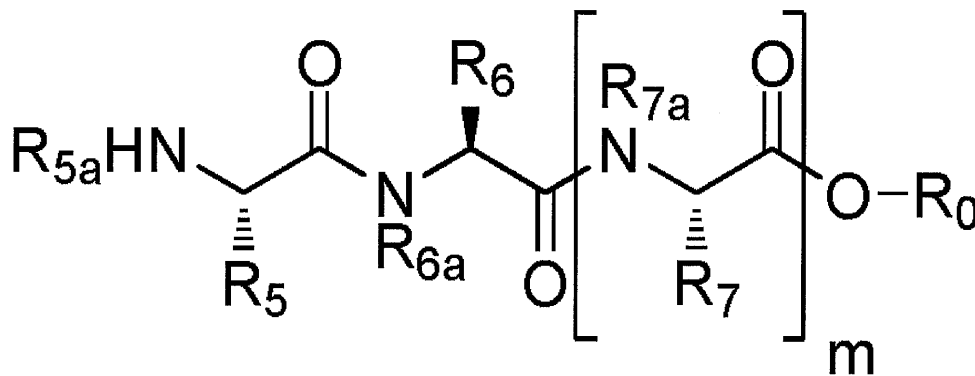
(1a)

【0095】

を有し得、特に下記式(1a'):

【0096】

【化20】



20

(1a')

30

【0097】

を有し得、ここで、m、p、R₀、R₅、R_{5a}、R₆、R_{6a}、R₇及びR_{7a}が、上記に規定のとおりであり、特にp = 1である。

【0098】

式(1)の化合物は、有利には、酸付加塩の形態であり得、この酸は、特に塩酸である。この酸は、酢酸であってもよい。

【0099】

mの値は、特に1であり得る。特に、m = p = 1である。

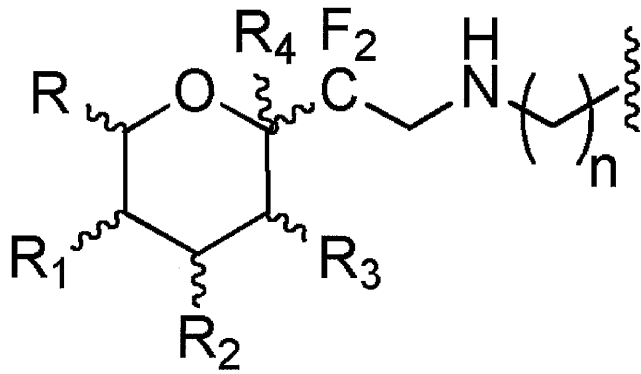
【0100】

特定の実施形態によれば、R₅、R₆及びR₇は互いに独立に、H、CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂CH(CH₃)₂、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂Ph、CH₂PhOCH₃(特にCH₂Ph-pOCH₃)、CH₂CH₂SCH₃若しくは下記式:

40

【0101】

【化21】



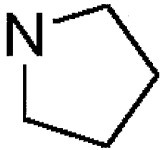
10

【0102】

の基を表し、又はR₅及びR_{5a}並びに/若しくはR₆及びR_{6a}並びに/若しくはR₇及びR_{7a}が、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジン環(

【0103】

【化22】



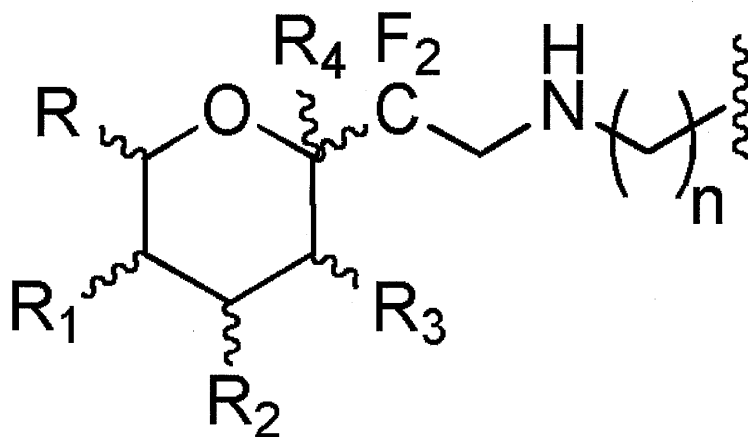
20

【0104】

)を形成しており、ただし、m = p = 1の場合におけるR₅、R₆及びR₇のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくはm = 0及びp = 1の場合におけるR₅及びR₆のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくはm = 1及びp = 0の場合におけるR₅及びR₇のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくはm = p = 0の場合におけるR₅が、式:

【0105】

【化23】



40

【0106】

の基を表すことを条件としている。

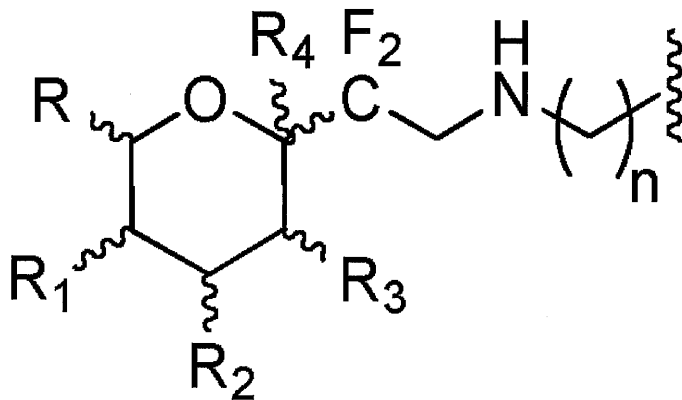
【0107】

別の特定の実施形態によれば、R₅、R₆及びR₇は互いに独立に、水素原子、(C₁~C₆)アルキル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル(アリール基若しくはアリール(C₁~C₆)アルキル基のアリール部分はOH若しくは(C₁~C₆)アルコキシ基によって任意選択により置換されている)、又は下記式:

50

【0108】

【化24】



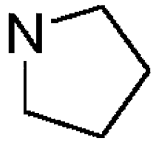
10

【0109】

の基を表し、又は R_5 及び R_{5a} 並びに/若しくは R_6 及び R_{6a} 並びに/若しくは R_7 及び R_{7a} が、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に、ピロリジン環(

【0110】

【化25】



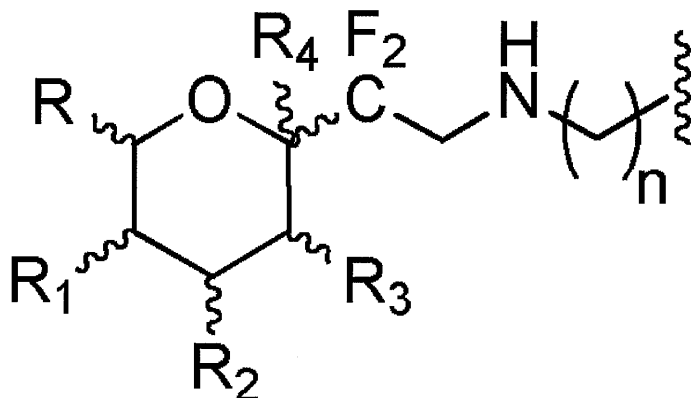
20

【0111】

)を形成しており、ただし、 $m = p = 1$ の場合における R_5 、 R_6 及び R_7 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 0$ 及び $p = 1$ の場合における R_5 及び R_6 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 1$ 及び $p = 0$ の場合における R_5 及び R_7 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = p = 0$ の場合における R_5 が、式:

【0112】

【化26】



30

40

【0113】

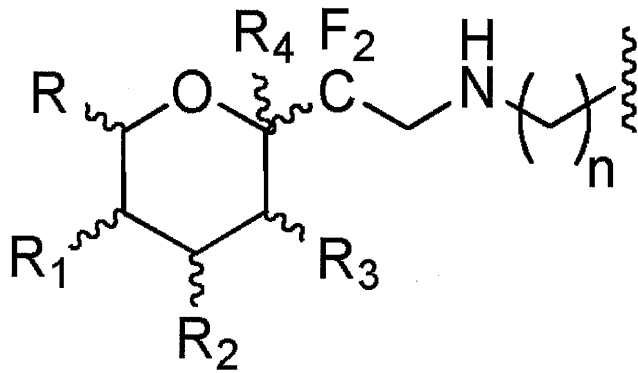
の基を表すことを条件としている。

【0114】

別の特定の実施形態によれば、 R_5 、 R_6 及び R_7 は互いに独立に、水素原子； $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリール； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ基によって任意選択により置換されているアリール($C_1 \sim C_6$)アルキル若しくは下記式:

【0115】

【化27】



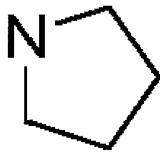
10

【0116】

の基を表し、又は R_5 及び R_{5a} 並びに/若しくは R_6 及び R_{6a} 並びに/若しくは R_7 及び R_{7a} が、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジン環(

【0117】

【化28】



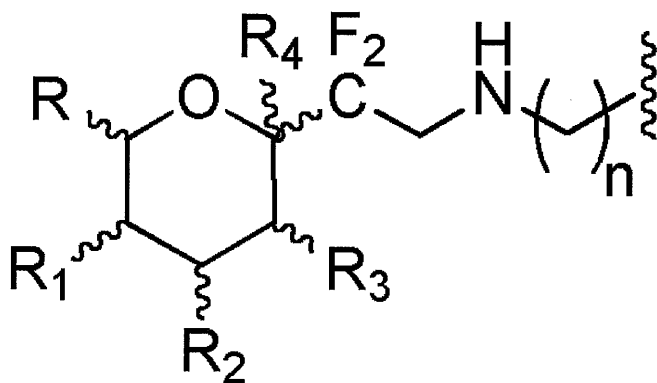
20

【0118】

)を形成しており、ただし、 $m = p = 1$ の場合における R_5 、 R_6 及び R_7 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 0$ 及び $p = 1$ の場合における R_5 及び R_6 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 1$ 及び $p = 0$ の場合における R_5 及び R_7 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = p = 0$ の場合における R_5 が、式:

【0119】

【化29】



30

40

【0120】

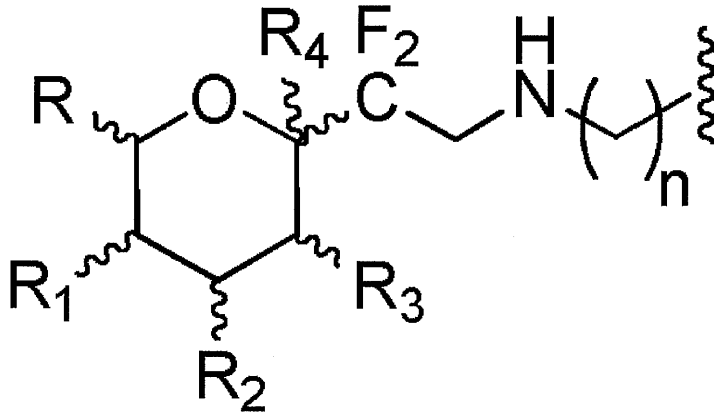
の基を表すことを条件としている。

【0121】

さらに別の特定の実施形態によれば、 R_5 、 R_6 及び R_7 は互いに独立に、水素原子、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル(メチル等)若しくは下記式:

【0122】

【化30】



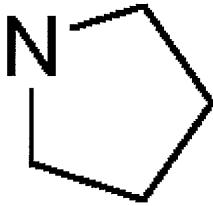
10

【0123】

の基を表し、又は R_5 及び R_{5a} 並びに/若しくは R_6 及び R_{6a} 並びに/若しくは R_7 及び R_{7a} が、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に、ピロリジン環(

【0124】

【化31】



20

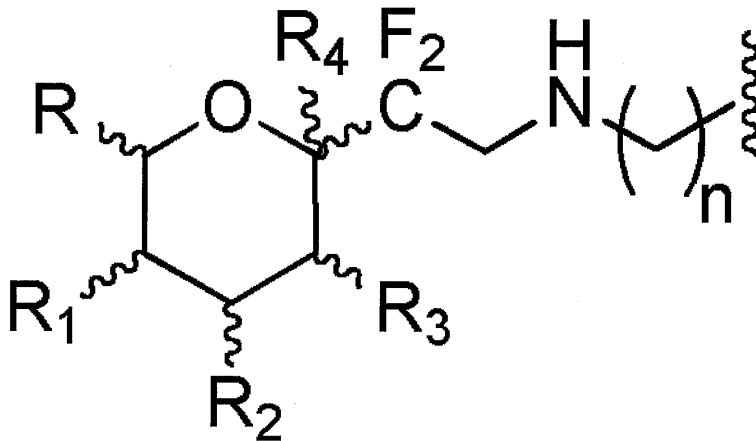
【0125】

)を形成しており、ただし、 $m = p = 1$ の場合における R_5 、 R_6 及び R_7 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 0$ 及び $p = 1$ の場合における R_5 及び R_6 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 1$ 及び $p = 0$ の場合における R_5 及び R_7 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = p = 0$ の場合における R_5 が、式：

30

【0126】

【化32】



40

【0127】

の基を表すことを条件としている。

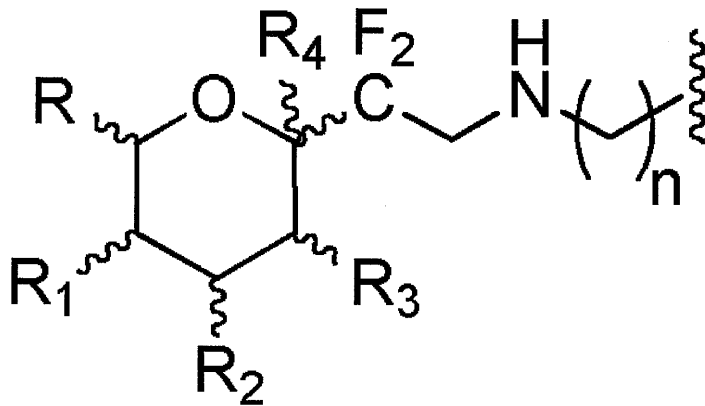
【0128】

さらに別の特定の実施形態によれば、 R_5 、 R_6 及び R_7 は互いに独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル(メチル等)又は下記式：

50

【0129】

【化33】



10

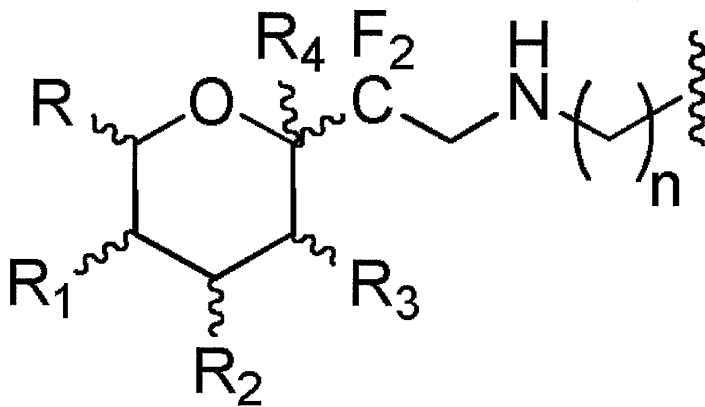
【0130】

の基を表し、ただし、 $m = p = 1$ の場合における R_5 、 R_6 及び R_7 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 0$ 及び $p = 1$ の場合における R_5 及び R_6 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 1$ 及び $p = 0$ の場合における R_5 及び R_7 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = p = 0$ の場合における R_5 が、式：

【0131】

【化34】

20



30

【0132】

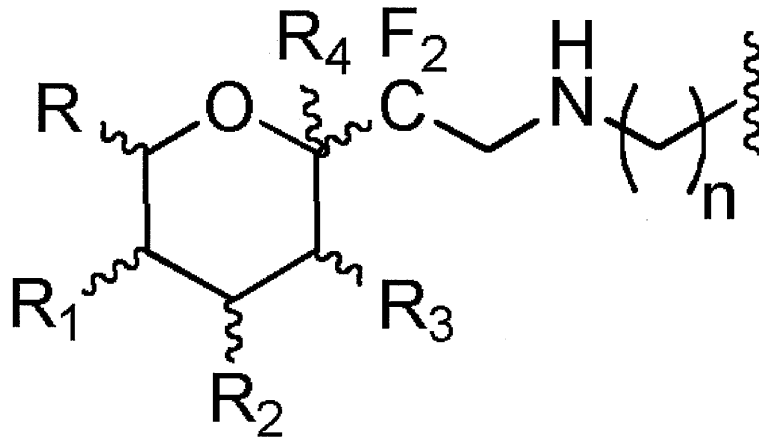
の基を表すことを条件としている。

【0133】

R₅が

【0134】

【化35】



10

【0135】

を表す場合、 R_{5a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表す。

このとき：

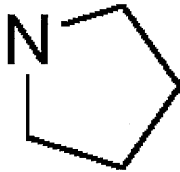
- $m = p = 1$ の場合、 R_6 及び R_7 は互いに独立に、水素； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ若しくは $(C_1 \sim C_6)$ チオアルコキシによって任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリール；又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって任意選択により置換されているアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；特にH、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2PhOCH_3 又は $CH_2CH_2SCH_3$ を表し、 R_{6a} 及び R_{7a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表し、又は R_6 及び R_{6a} 並びに/若しくは R_7 及び R_{7a} が、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に、

20

ピロリジン環(

【0136】

【化36】



30

【0137】

)を形成しており、

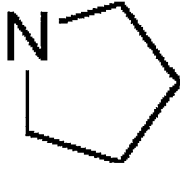
- $m = 0$ 及び $p = 1$ の場合、 R_7 は、存在せず、 R_6 は互いに独立に、水素； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ若しくは $(C_1 \sim C_6)$ チオアルコキシによって任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリール；又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって任意選択により置換されているアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；特にH、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2PhOCH_3 又は $CH_2CH_2SCH_3$ を表し、 R_{6a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表し、

40

又は R_6 及び R_{6a} は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に、ピロリジン環(

【0138】

【化37】



【0139】

)を形成しており、

- $m = 1$ 及び $p = 0$ の場合、 R_6 は、存在せず、 R_7 は互いに独立に、水素； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ若しくは $(C_1 \sim C_6)$ チオアルコキシによって任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリール；又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって任意選択により置換されているアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；特にH、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2PhOCH_3 又は $CH_2CH_2SCH_3$ を表し、 R_{7a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表し、

10

又は R_7 及び R_{7a} は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジン環(

【0140】

【化38】



20

【0141】

)を形成しており、

- $m = p = 0$ の場合、 R_6 及び R_7 は、存在しない。

$m = p = 1$ の場合、 R_6 及び R_7 は互いに独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール又はアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表すこともあり得；特に $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール又はアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表すこともあり得；特に $(C_1 \sim C_6)$ アルキル(メチル等)を表すこともあり得、 R_{6a} 及び R_{7a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表す。

30

$m = 0$ 及び $p = 1$ の場合、 R_6 は互いに独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール又はアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表すこともあり得；特に $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール又はアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表すこともあり得；特に $(C_1 \sim C_6)$ アルキル(メチル等)を表すこともあり得、 R_{6a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表す。

$m = 1$ 及び $p = 0$ の場合、 R_7 は互いに独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール又はアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表すこともあり得；特に $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール又はアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表すこともあり得；特に $(C_1 \sim C_6)$ アルキル(メチル等)を表すこともあり得、 R_{7a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表す。

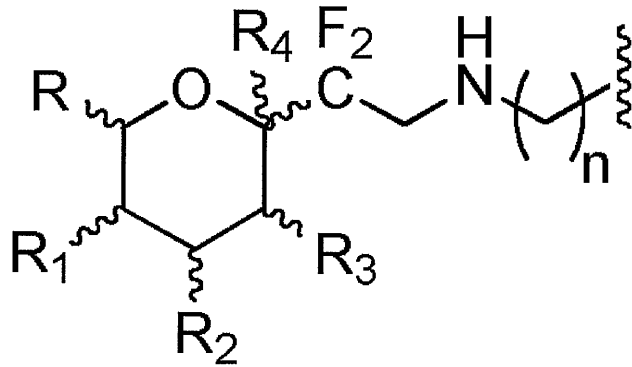
40

【0142】

R_6 が

【0143】

【化39】



10

【0144】

を表す場合、 R_{6a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表し、 p は、1を表す。

このとき：

- $m = 1$ の場合、 R_5 及び R_7 は互いに独立に、水素； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ若しくは $(C_1 \sim C_6)$ チオアルコキシによって任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリール；又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって任意選択により置換されているアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；特にH、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2PhOCH_3 又は $CH_2CH_2SCH_3$ を表し、 R_{5a} 及び R_{7a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表し、

20

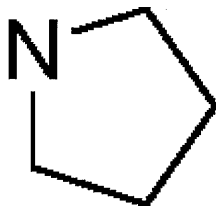
又は R_5 及び R_{5a} 並びに/若しくは R_7 及び R_{7a} が、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に

なって、

ピロリジン環(

【0145】

【化40】



30

【0146】

)を形成しており、

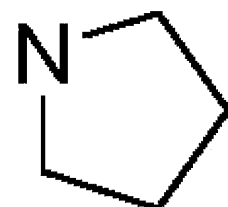
- $m = 0$ の場合、 R_7 は、存在せず、 R_5 は互いに独立、水素； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ若しくは $(C_1 \sim C_6)$ チオアルコキシによって任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリール；又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって任意選択により置換されているアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；特にH、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2PhOCH_3 又は $CH_2CH_2SCH_3$ を表し、 R_{5a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表し、

40

又は R_5 及び R_{5a} は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に、ピロリジン環(

【0147】

【化41】



50

【0148】

)を形成する。

$m = 1$ の場合、 R_5 及び R_7 は互いに独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリアル又はアリアル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表すこともあり得；特に $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリアル又はアリアル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表すこともあり得；特に $(C_1 \sim C_6)$ アルキル(メチル等)を表すこともあり得、 R_{5a} 及び R_{7a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表す。

$m = 0$ の場合、 R_5 は互いに独立に、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリアル又はアリアル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表すこともあり得；特に $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリアル又はアリアル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表すこともあり得；特に $(C_1 \sim C_6)$ アルキル(メチル等)を表すこともあり得、 R_{5a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表す。

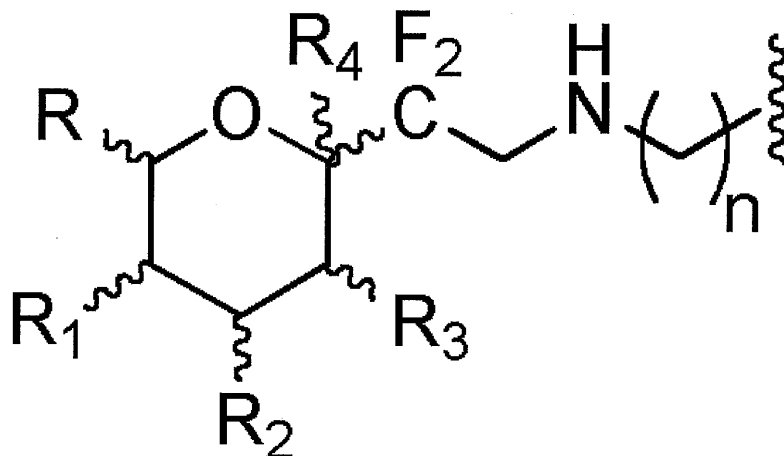
10

【0149】

R_7 が

【0150】

【化42】



20

【0151】

を表す場合、 R_{7a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表し、 m は、1を表す。有利には、 $p = 1$ である。

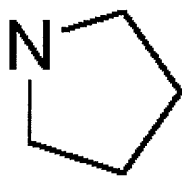
30

このとき：

- $p = 1$ の場合、 R_5 及び R_6 は互いに独立に、水素； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ若しくは $(C_1 \sim C_6)$ チオアルコキシによって任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリアル；又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって任意選択により置換されているアリアル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；特にH、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2PhOCH_3 又は $CH_2CH_2SCH_3$ を表し、 R_{5a} 及び R_{6a} は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表し、又は R_5 及び R_{5a} 並びに/若しくは R_6 及び R_{6a} は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に、ピロリジン環(

【0152】

【化43】



40

【0153】

)を形成しており、

- $p = 0$ の場合、 R_6 は、存在せず、 R_5 は、水素； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ若しくは $(C_1 \sim C_6)$ チ

50

オアルコキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル;アリール;又は(C₁~C₆)アルコキシによって任意選択により置換されているアリール(C₁~C₆)アルキルを表し;特にH、CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂CH(CH₃)₂、CH(CH₃)CH₂CH₃、CH₂Ph、CH₂PhOCH₃又はCH₂CH₂SCH₃を表し、R_{5a}は、水素又はN-保護基を表し、特に水素原子を表し、又はR₅及びR_{5a}は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジン環(

【0154】

【化44】



10

【0155】

)を形成する。

p = 1の場合、R₅及びR₆は互いに独立に、水素、(C₁~C₆)アルキル、アリール又はアリール(C₁~C₆)アルキルを表すこともあり得;特に(C₁~C₆)アルキル、アリール又はアリール(C₁~C₆)アルキルを表すこともあり得;特に(C₁~C₆)アルキル(メチル等)を表すこともあり得、R_{5a}及びR_{6a}は、水素又はN保護を表し、特に水素原子を表す。

20

p = 0の場合、R₅は、水素、(C₁~C₆)アルキル、アリール又はアリール(C₁~C₆)アルキルを表すこともあり得;特に(C₁~C₆)アルキル、アリール又はアリール(C₁~C₆)アルキルを表すこともあり得;特に(C₁~C₆)アルキル(メチル等)を表すこともあり得、R_{5a}は、水素又はN保護を表し、特に水素原子を表す。

【0156】

特定の実施形態によれば、m = p = 1の場合、R₅、R₆及びR₇から選択される2個の基が互いに独立に、水素; (C₁~C₆)アルコキシ若しくは(C₁~C₆)チオアルコキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル;アリール;又は(C₁~C₆)アルコキシによって任意選択により置換されているアリール(C₁~C₆)アルキルを表し;特にH、CH₃、CH(CH₃)₂、C

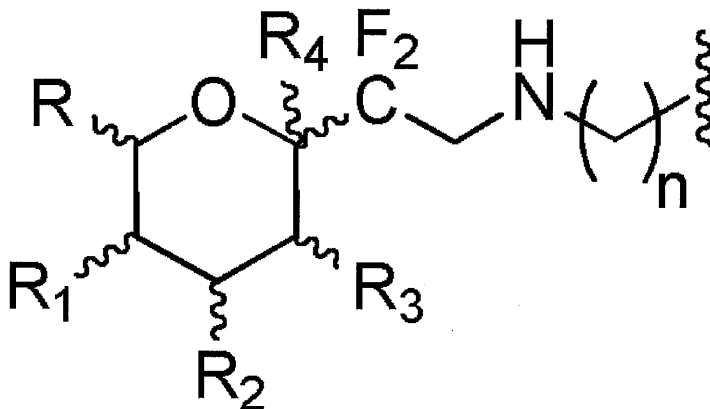
30

【0157】

このとき、残りの基は、式:

【0158】

【化45】



40

【0159】

の基を表す。

50

【0160】

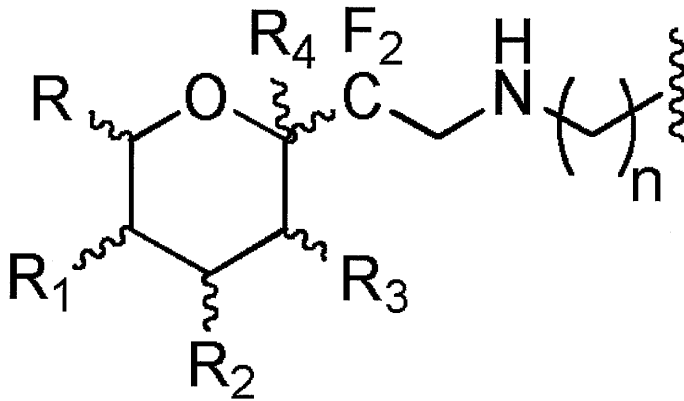
別の特定の実施形態によれば、 $m = 0$ 及び $p = 1$ の場合 R_5 及び R_6 のうちの1個は、水素； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ若しくは $(C_1 \sim C_6)$ チオアルコキシによって任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリール；又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって任意選択により置換されているアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；特に H 、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2PhOCH_3 （特に $CH_2Ph-pOCH_3$ ）又は $CH_2CH_2SCH_3$ を表す。

【0161】

このとき、残りの基は、式：

【0162】

【化46】



10

20

【0163】

の基を表す。

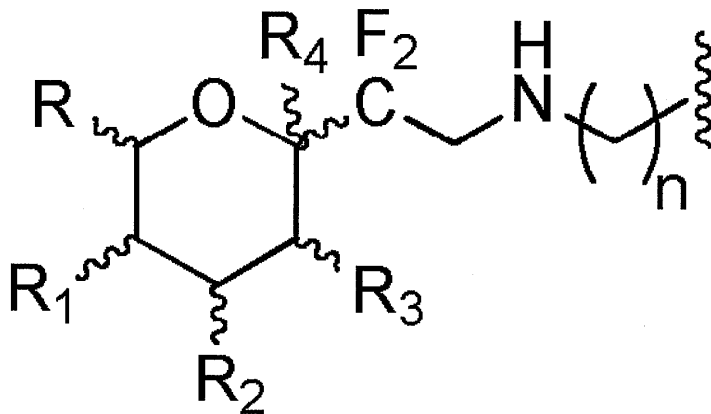
【0164】

上記特定の実施形態は、 $m = 1$ 及び $p = 0$ の場合に R_5 及び R_7 のうちの1個が水素； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ若しくは $(C_1 \sim C_6)$ チオアルコキシによって任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリール；又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって任意選択により置換されているアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキルを表し；特に H 、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2PhOCH_3 （特に $CH_2Ph-pOCH_3$ ）又は $CH_2CH_2SCH_3$ を表し、このとき、残りの基が式

30

【0165】

【化47】



40

【0166】

の基を表す、特定の実施形態にも相当する。

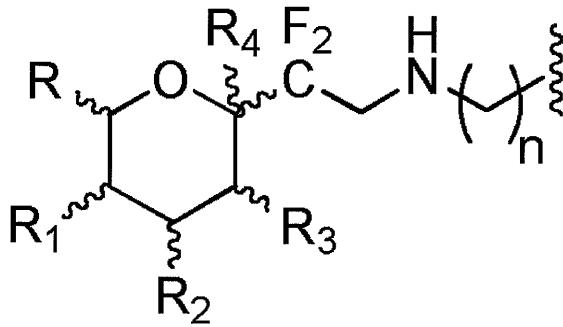
【0167】

別の特定の実施形態によれば、 $m = p = 0$ の場合、 R_5 は、式：

【0168】

50

【化48】



10

【0169】

の基を表す。

【0170】

R_{5a} 、 R_{6a} 及び/又は R_{7a} がN-保護基を表す場合、N-保護基は、上記に規定のとおりである。N-保護基は特に、1個又は数個のメトキシ基によって任意選択により置換されているフェニル等のアリール；アリール部分が1個又は数個のメトキシ基によって任意選択により置換されているベンジル等のアリール($C_1 \sim C_6$)アルキル； $-CO-R_{GP1}$ ； $-CO_2-R_{GP1}$ ；又は $-SO_2-R_{GP1}$ であり得、ここで、 R_{GP1} は、上記に規定のとおりである。N-保護基は、特に、Cbz、Boc又はFmoc等の $-CO_2-R_{GP1}$ 基であり得、特にCbzであり得る。

20

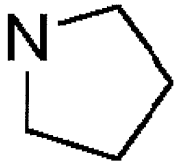
【0171】

したがって、 R_{5a} 、 R_{6a} 及び R_{7a} は互いに独立に、水素又は $-CO_2-R_{GP1}$ 等のN-保護基を表し、特に水素を表し、

又は R_5 及び R_{5a} 並びに/若しくは R_6 及び R_{6a} 並びに/若しくは R_7 及び R_{7a} は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に、ピロリジン環(

【0172】

【化49】



30

【0173】

)を形成する。

【0174】

特に、 R_{5a} 、 R_{6a} 及び R_{7a} は、それぞれ水素を表す。

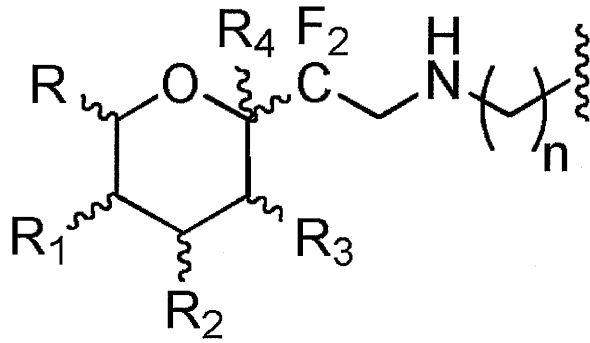
【0175】

式：

【0176】

40

【化50】



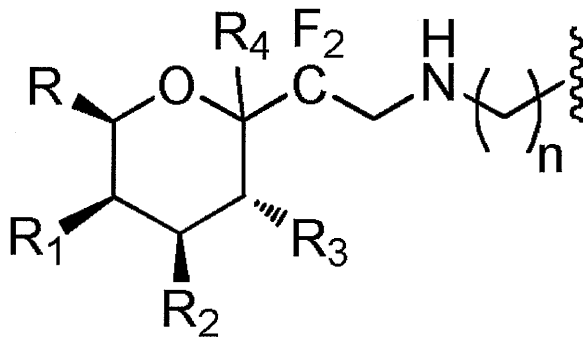
10

【0177】

の基は、特に、下記の立体化学:

【0178】

【化51】



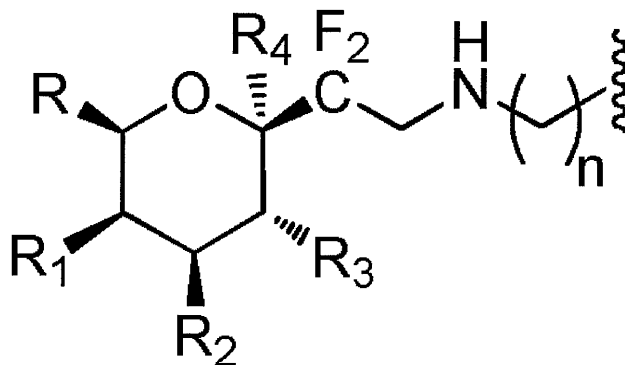
20

【0179】

、例えば

【0180】

【化52】



30

【0181】

を有し得る。

【0182】

nの値は、特に、2、3又は4であり得、特に4であり得る。

【0183】

R₀は、特に、水素原子又はO-保護基(例えば、Bn等のアリール(C₁~C₆)アルキル基)を表し得、特に水素原子を表し得る。

【0184】

R₀は、水素原子又は(C₁~C₆)アルキル基、アリール基又はアリール(C₁~C₆)アルキル基を表すこともあり得、これらの基は、無置換であり、又はハロゲン原子、(C₁~C₆)アルコ

40

50

キシ、OH、COOH及びCHOから選択される1個若しくは複数の基によって置換されており、特に無置換である。

【0185】

R_0 は、特に、水素原子又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基若しくはアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表し得、特にH、Bn又はEtを表し得る。

【0186】

Rは、 $CH_2OSiR^{a1}R^{b1}R^{c1}$ 基、 CH_2OR_8 基、 $CH_2OC(O)R_9$ 基、 $CH_2OCO_2R_{10}$ 基、 $CH_2OC(O)NR_{11}R_{12}$ 基、 $CH_2OP(O)(OR_{13})_2$ 基又は $CH_2OSO_3R_{14}$ 基を表し得、有利には $CH_2OSiR^{a1}R^{b1}R^{c1}$ 基、 CH_2OR_8 基又は $CH_2OC(O)R_9$ 基を表し得、より有利には CH_2OR_8 基又は $CH_2OC(O)R_9$ 基を表し得、さらにより有利には CH_2OR_8 基を表し得る。

10

【0187】

Rは特に、 R_8 が水素原子、O-保護基又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、アリール基若しくはアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表す CH_2OR_8 基を表し得；又は、 R_9 が $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、アリール基若しくはアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表す $CH_2OC(O)R_9$ 基を表し得る。

【0188】

Rはより詳細には、 R_8 が水素原子又はO-保護基を表す CH_2OR_8 基を表し得る。例えば、Rは、 CH_2OH 基又は CH_2OBn 基を表し得る。

【0189】

R_1 及び R_2 は互いに独立に、 $OSiR^{a2}R^{b2}R^{c2}$ 基、 OR_{15} 基、 $OC(O)R_{16}$ 基、 OCO_2R_{17} 基又は $OC(O)NR_{18}R_{19}$ 基を表し得、有利には $OSiR^{a2}R^{b2}R^{c2}$ 基、 OR_{15} 基又は $OC(O)R_{16}$ 基を表し得、より有利には OR_{15} 基又は $OC(O)R_{16}$ 基を表し得、さらにより有利には OR_{15} 基を表し得る。

20

【0190】

特に、 R_1 及び R_2 は互いに独立に、 R_{15} が水素原子、O-保護基又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、アリール基若しくはアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表す OR_{15} 基を表し得；又は、 R_{16} が $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、アリール基若しくはアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表す $OC(O)R_{16}$ 基を表し得る。

【0191】

より詳細には、 R_1 及び R_2 は互いに独立に、 R_{15} が水素原子又はO-保護基を表す OR_{15} 基を表し得る。例えば、 R_1 及び R_2 は、OH基又はOBn基を表し得る。

【0192】

好ましくは、 R_1 及び R_2 は、同一であり、特にOH基又はOBn基を表す。

30

【0193】

特に、Rは、 CH_2OR_8 基を表し、 R_1 及び R_2 は互いに独立に、 R_8 及び R_{15} が有利には水素原子又はO-保護基(例えばBn)を表す OR_{15} 基を表す。H又はO-保護基(例えばBn)等、 R_8 基及び2個の R_{15} 基は、同一であり得る。

【0194】

別の特定の実施形態によれば、 $R = CH_2OH$ 及び $R_1 = R_2 = OH$ 又は $R = CH_2OBn$ 及び $R_1 = R_2 = OBn$ である。

【0195】

第1の実施形態によれば、 R_3 は、 $OSiR^{a3}R^{b3}R^{c3}$ 基、 OR_{22} 基、 $OC(O)R_{23}$ 基、 OCO_2R_{24} 基、 $OC(O)NR_{25}R_{26}$ 基、 $NR_{29}R_{30}$ 基、 $NR_{31}C(O)R_{32}$ 基、 $NR_{33}C(O)OR_{34}$ 基、 $N(C(O)R_{35})C(O)R_{36}$ 基、 $N(C(O)R_{37})C(O)OR_{38}$ 基又は $N(C(O)OR_{39})C(O)OR_{40}$ 基を表し、有利には $OSiR^{a3}R^{b3}R^{c3}$ 基、 OR_{22} 基、 $OC(O)R_{23}$ 基、 $NR_{29}R_{30}$ 基、 $NR_{31}C(O)R_{32}$ 基又は $NR_{33}C(O)OR_{34}$ 基を表し、より有利には OR_{22} 基、 $OC(O)R_{23}$ 基又は $NR_{31}C(O)R_{32}$ 基を表し、さらにより有利には OR_{22} 基又は $NR_{31}C(O)R_{32}$ 基を表す。

40

【0196】

R_3 は特に、 R_{22} が水素原子、O-保護基又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、アリール基若しくはアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表す OR_{22} 基を表し得； R_{23} が $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、アリール基若しくはアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表す $OC(O)R_{23}$ 基を表し得；又は、 R_{31} が水素原子又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、アリール基若しくはアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表し、 R_{32}

50

が(C₁~C₆)アルキル基、アリール基又はアリール(C₁~C₆)アルキル基を表す、NR₃₁C(O)R₃₂基を表し得る。

【0197】

R₃はより詳細には、R₂₂が水素原子若しくはO-保護基(例えばBn)を表すOR₂₂基を表し得;又は、R₃₁が水素原子を表し、R₃₂が(C₁~C₆)アルキルを表す、NR₃₁C(O)R₃₂基を表し得る。例えば、R₃は、OH基、OBn基、OMOM基又はNHAc基を表し得、特にOH又はOBnを表し得る。

【0198】

第2の実施形態によれば、R₃は、OSiR^{a3}R^{b3}R^{c3}基、OR₂₂基、OC(O)R₂₃基、OCO₂R₂₄基又はOCONR₂₅R₂₆基を表し得、有利にはOSiR^{a3}R^{b3}R^{c3}基、OR₂₂基又はOC(O)R₂₃基を表し得、より有利にはOR₂₂基又はOC(O)R₂₃基を表し得、さらにより有利にはOR₂₂基を表し得る。

10

【0199】

R₃は特に、R₂₂が水素原子、O-保護基又は(C₁~C₆)アルキル基、アリール基若しくはアリール(C₁~C₆)アルキル基を表すOR₂₂基を表し得;又は、R₂₃が(C₁~C₆)アルキル基、アリール基若しくはアリール(C₁~C₆)アルキル基を表すOC(O)R₂₃基を表し得る。

【0200】

R₃はより詳細には、R₂₂が水素原子又はO-保護基(例えばBn)を表すOR₂₂基を表し得る。例えば、R₃は、OH基又はOBn基を表し得る。

【0201】

特定の実施形態によれば、R₁、R₂及びR₃は、同一である。

【0202】

別の特定の実施形態によれば、Rは、CH₂OR₈基を表し;R₁及びR₂は互いに独立に、OR₁₅基を表し;R₃は、OR₂₂基を表し、R₈、R₁₅及びR₂₂は、有利には水素原子又はO-保護基(例えばBn)を表す。H又はO-保護基(例えばBn)等、R₈基及び2個のR₁₅基は、同一であり得る。H又はO-保護基(例えばBn)等、R₈基、2個のR₁₅基及びR₂₂基は、同一であってもよい。

20

【0203】

別の特定の実施形態によれば、R = CH₂OH、R₁ = R₂ = OH又はR₁ = R₂ = R₃ = OHである。

【0204】

R₄は、有利には水素原子若しくはハロゲン原子又はOR₄₁基を表し得;特に水素原子又はOR₄₁基を表し得;より詳細にはOR₄₁基を表し得る。

30

【0205】

なおさらにより有利には、R₄は、水素原子若しくはハロゲン原子又はOH、O-保護基、-O-(C₁~C₆)アルキル基、-O-アリール基及び-O-(C₁~C₆)アルキルアリール基を表し得;特に水素原子又はOH基、O-保護基、-O-(C₁~C₆)アルキル基、-O-アリール基及び-O-(C₁~C₆)アルキルアリール基を表し得;より詳細にはOH基、O-保護基、-O-(C₁~C₆)アルキル基、-O-アリール基及び-O-(C₁~C₆)アルキルアリール基を表し得る。

【0206】

R₄は、水素原子若しくはハロゲン原子又はOH基、-O-(C₁~C₆)アルキル基、-O-アリール基及び-O-(C₁~C₆)アルキルアリール基を表すこともあり得;特に水素原子又はOH基、-O-(C₁~C₆)アルキル基、-O-アリール基及び-O-(C₁~C₆)アルキルアリール基を表すこともあり得;より詳細にはOH基、-O-(C₁~C₆)アルキル基、-O-アリール基及び-O-(C₁~C₆)アルキルアリール基を表すこともあり得る。

40

【0207】

特に、R₄は、水素原子若しくはハロゲン(Br、Cl、F等)原子又はOH基若しくはO-保護基(例えば、OMe又はOBn)を表し得;有利には水素原子又はOH基又はO-保護基(例えば、OMe又はOBn)を表し得;特にOH、OMe又はOBn等のOH基又はO-保護基を表し得る。

【0208】

特定の実施形態によれば、R₀ = H、Et又はBn、R = CH₂OH又はCH₂OBn及びR₁ = R₂ = R₃ = OH又はOBnである。

【0209】

50

別の特定の実施形態によれば、 $R_0 = H$ 又は Bn 、 $R = CH_2OH$ 又は CH_2OBn 及び $R_1 = R_2 = R_3 = OH$ 又は OBn である。

【0210】

別の特定の実施形態によれば、 $R_0 = H$ 、 $R = CH_2OH$ 及び $R_1 = R_2 = R_3 = OH$ である。

【0211】

さらに別の特定の実施形態によれば、 $R_0 = H$ 、 $R = CH_2OH$ 、 $R_1 = R_2 = R_3 = OH$ 及び $R_4 = H$ 又は OH であり、特に OH である。

【0212】

特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、式(1)：

の化合物又はその塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体若しくは任意の比率の立体異性体の混合物、特に鏡像異性体の混合物、特にラセミ体混合物

10

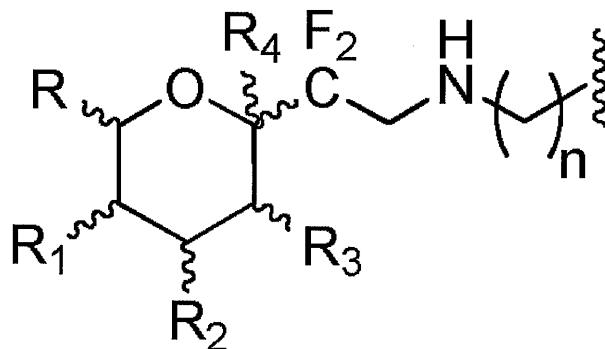
(式中：

- m は、0又は1を表し、
- p は、0又は1を表し、特に1を表し、
- R_0 は、水素原子又はO-保護基(例えば、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基又はアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基)を表し、
- R_{5a} 、 R_{6a} 及び R_{7a} は互いに独立に、水素又はN-保護基(例えば、 $-CO_2-R_{GP1}$)を表し、
- R_5 、 R_6 及び R_7 は互いに独立に、水素； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ若しくは $(C_1 \sim C_6)$ チオアルコキシによって任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；アリール； $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシによって任意選択により置換されているアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル；又は下記式：

20

【0213】

【化53】



30

【0214】

の基を表し、又は R_5 及び R_{5a} 並びに/若しくは R_6 及び R_{6a} 並びに/若しくは R_7 及び R_{7a} は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジン環(

【0215】

【化54】



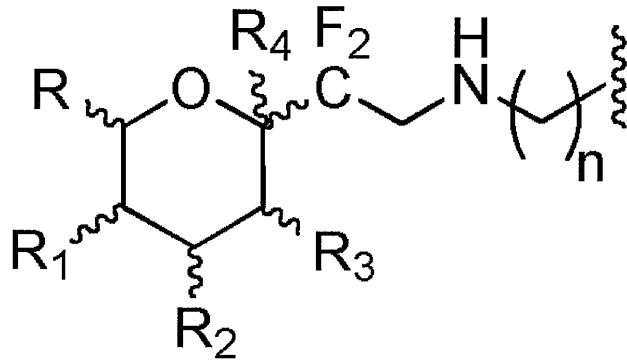
40

【0216】

)を形成し、ただし、 $m = p = 1$ の場合における R_5 、 R_6 及び R_7 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 0$ 及び $p = 1$ の場合における R_5 及び R_6 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 1$ 及び $p = 0$ の場合における R_5 及び R_7 のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = p = 0$ の場合における R_5 は、式：

【0217】

【化55】



10

【0218】

の基を表すことを条件としており、
ここで、

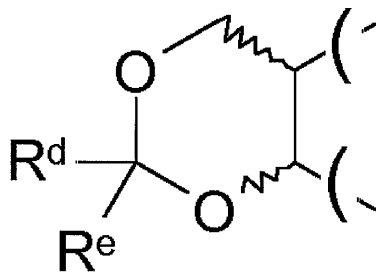
- nは、1から6までの整数を表し、
- Rは、 CH_2OR_8 を表し、
- R_1 及び R_2 は互いに独立に、 OR_{15} を表し、
- R_3 は、 OR_{22} を表し、
- R_4 は、H若しくは OR_{41} を表し、特に OR_{41} を表し、

20

又はR及び R_1 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、下記式：

【0219】

【化56】



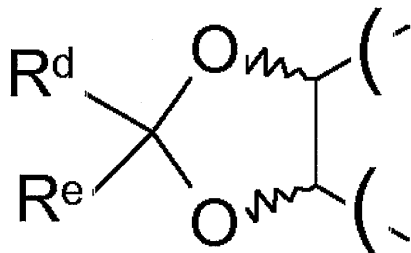
30

【0220】

を有する環状アセタールを形成しており、並びに/又は(R_1 及び R_2)、(R_2 及び R_3)並びに/若しくは(R_3 及び R_4)は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、下記式：

【0221】

【化57】



40

【0222】

を有する環状アセタールを形成しており、

- R_8 、 R_{15} 及び R_{22} は互いに独立に、水素原子又はO-保護基(例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル基又はアリール($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$)アルキル基)を表し、

50

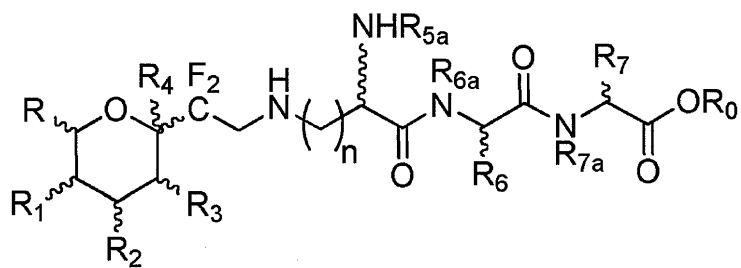
- R_{41} は、水素原子、O-保護基(例えば、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基又はアリール($C_1 \sim C_6$)アルキル基)又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基、アリール基、アリール($C_1 \sim C_6$)アルキル基若しくは $(C_1 \sim C_6)$ アルキルアリール基を表し、これらの基は、場合により無置換であり、又はハロゲン原子及び $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシから選択される1個若しくは複数の基によって置換されており、
- R^d 及び R^e は互いに独立に、水素原子又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基を表す。)である。

【 0 2 2 3 】

特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、下記式(1b)、(1c)、(1d1)、(1d2)、(1e1)及び(1e2)、特に下記式(1b)、(1c)、(1d2)及び(1e2):

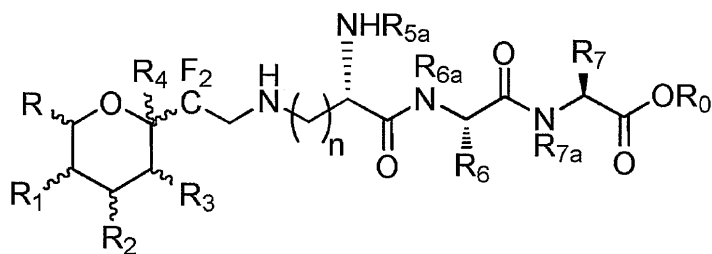
【 0 2 2 4 】

【化58】

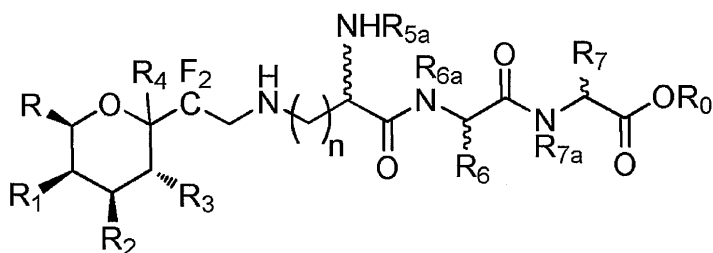


(Ib)

10

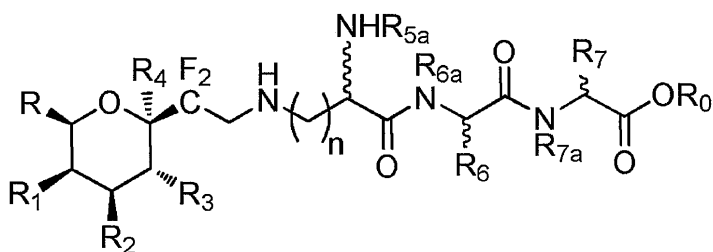


(Ic)



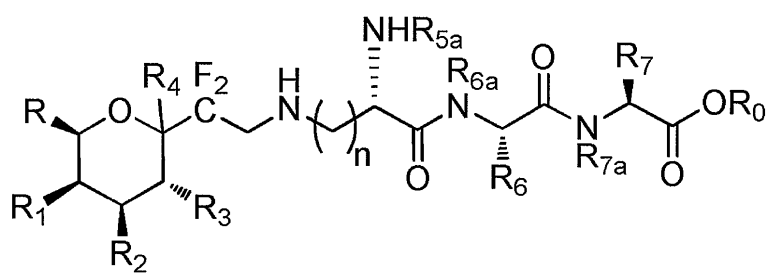
(Id1)

20



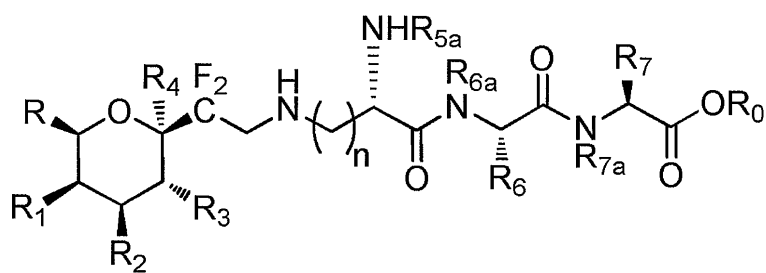
(Id2)

30



(Ie1)

40



(Ie2)

【0225】

(式中、 n 、 R_0 、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{5a} 、 R_6 、 R_{6a} 、 R_7 及び R_{7a} が、上記に規定のとおりである。)のうちの1つを有する。

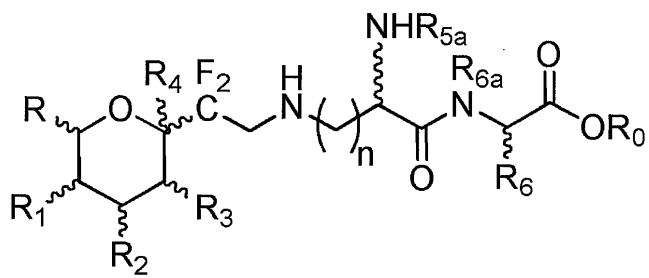
50

【 0 2 2 6 】

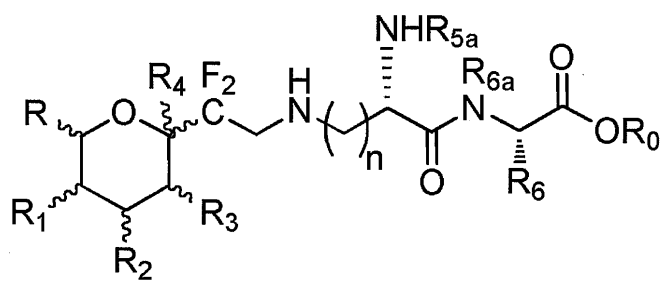
別の特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、下記式(If)、(Ig)、(Ih1)、(Ih2)、(Ii1)及び(Ii2)、特に下記式(If)、(Ig)、(Ih2)及び(Ii2):

【 0 2 2 7 】

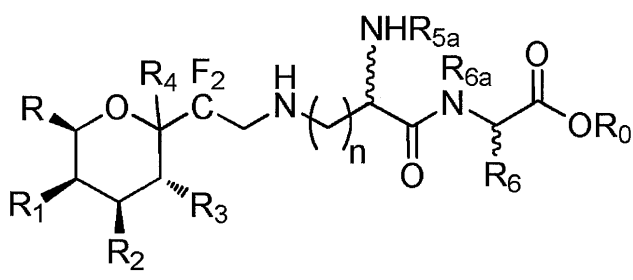
【化59】



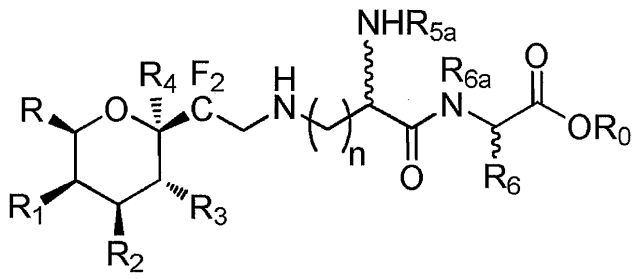
10



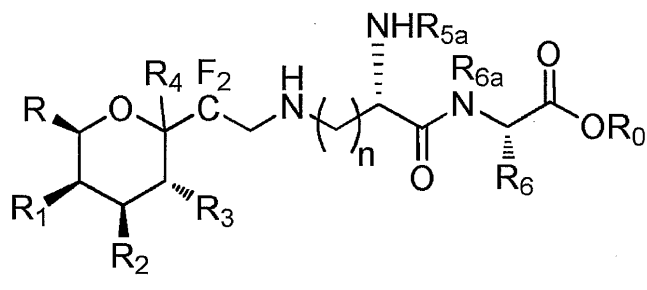
20



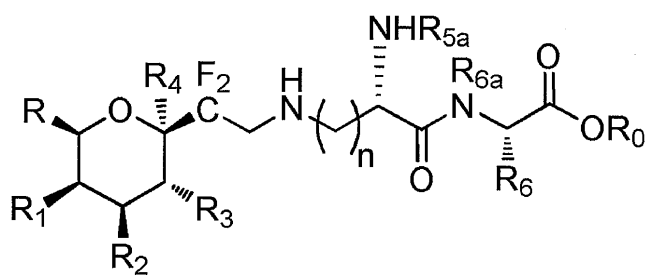
30



40



(Ii1)



(Ii2)

【0228】

50

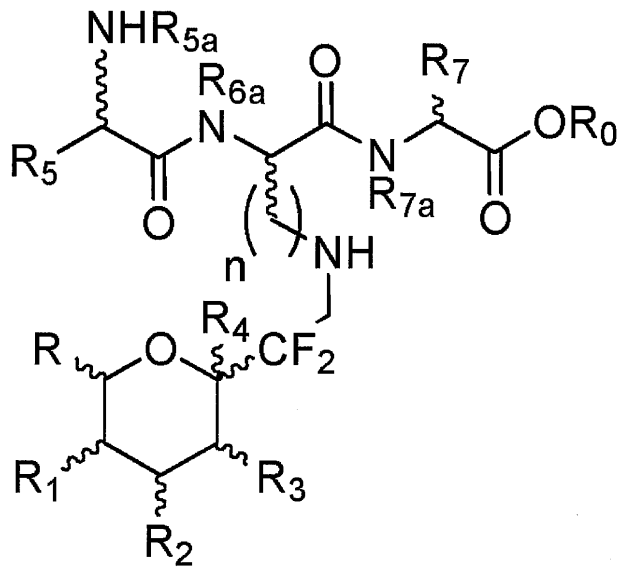
(式中、 n 、 R_0 、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{5a} 、 R_6 及び R_{6a} が、上記に規定のとおりである。)のうちの1つを有する。

【0229】

さらに別の特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、下記式(1j)、(1k)、(111)、(112)、(1m1)及び(1m2)、特に下記式(1j)、(1k)、(112)及び(1m2):

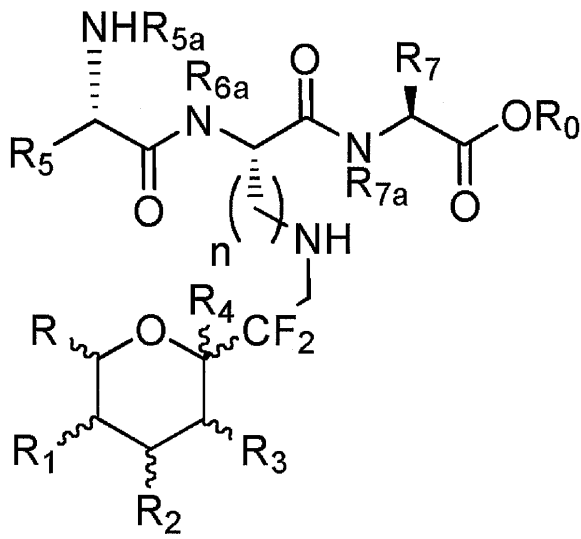
【0230】

【化60】



(Ij)

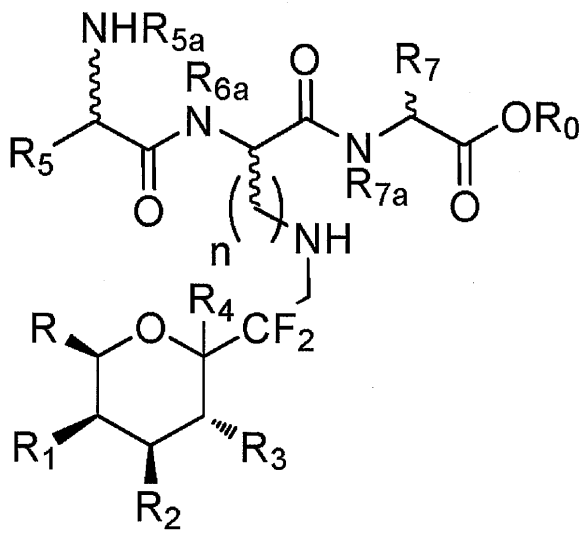
10



(Ik)

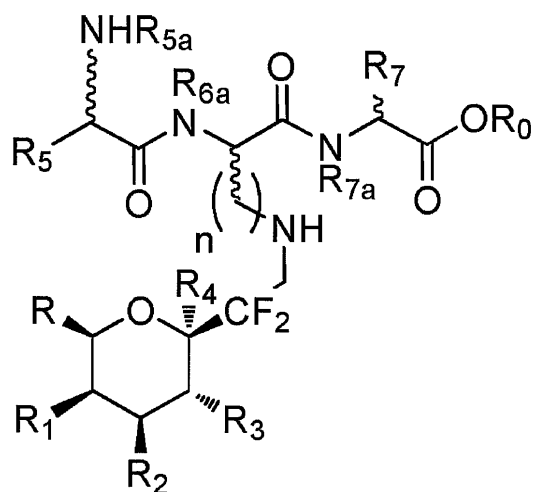
20

30



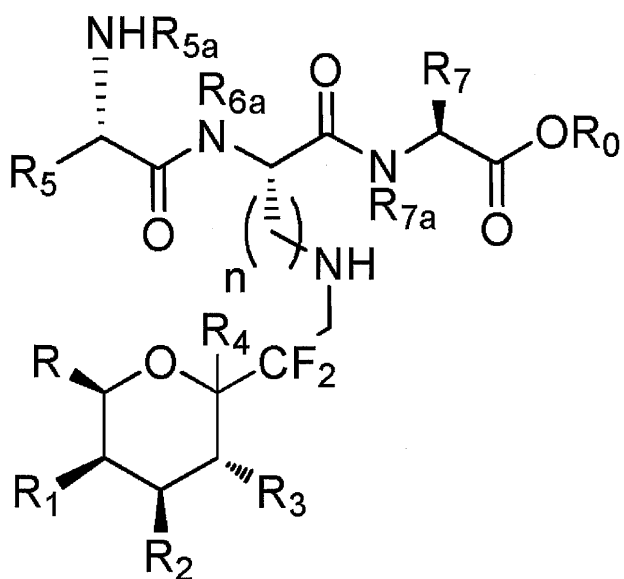
(III)

40



(II2)

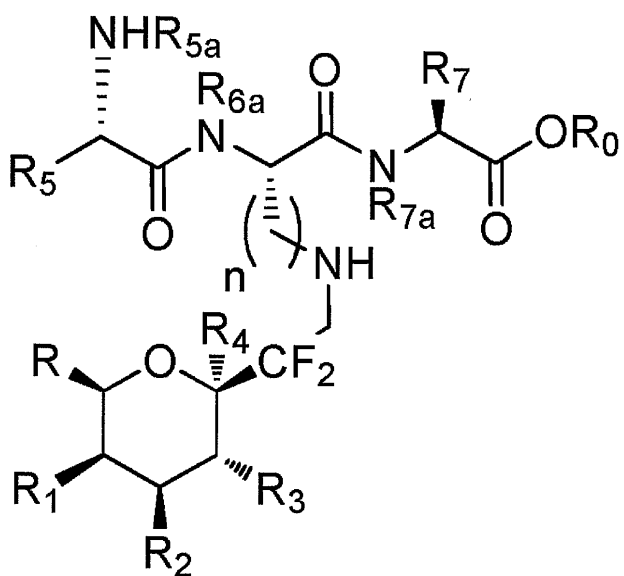
10



(Im1)

20

30



(Im2)

40

【 0 2 3 1 】

(式中、 n 、 R_0 、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{5a} 、 R_6 、 R_{6a} 、 R_7 及び R_{7a} が、上記に規定のとおりである。)のうちの1つを有する。

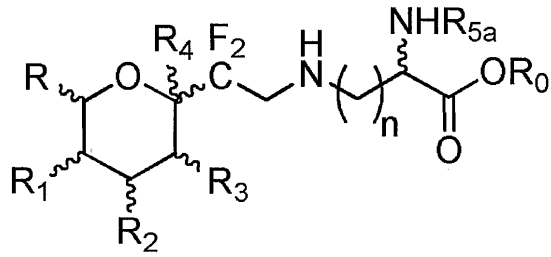
50

【 0 2 3 2 】

さらに別の特定の実施形態によれば、本発明の化合物は、下記式(1n)、(1o)、(1p1)、(1p2)、(1q1)及び(1q2)、特に下記式(1n)、(1o)、(1p2)及び(1q2)：

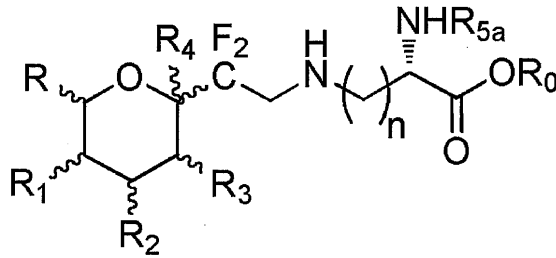
【 0 2 3 3 】

【化61】

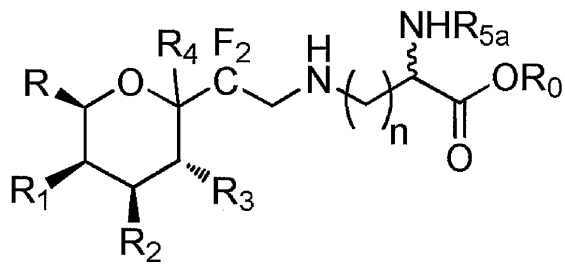


(In)

10

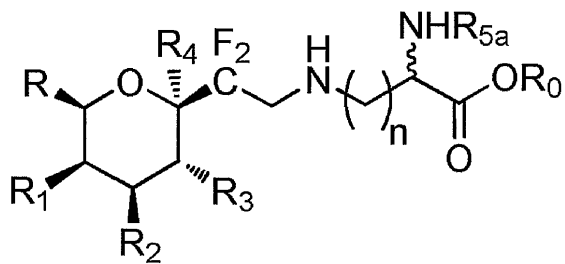


(Io)



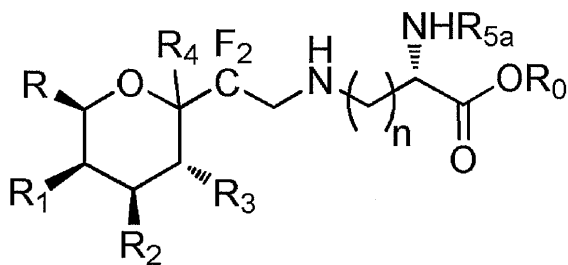
(Ip1)

20



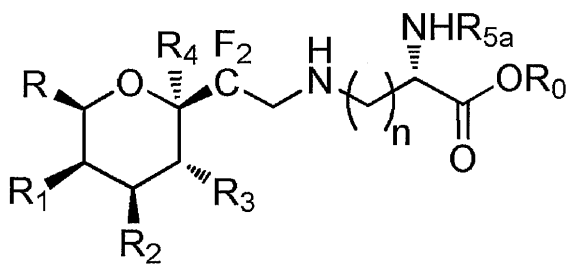
(Ip2)

30



(Iq1)

40



(Iq2)

【0234】

(式中、 n 、 R_0 、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_{5a} が、上記に規定のとおりである。)のうちの1つ

50

を有する。

【0235】

有利には、本発明の化合物は、式(Ib)、(If)、(Ij)又は(In)の化合物、特に式(Ib)、(If)又は(Ij)の化合物、特に式(Ib)の化合物である。

【0236】

好ましくは、本発明の化合物は、式(Ie1)、(Ii1)、(Im1)又は(Iq1)の化合物、特に式(Ie1)、(Ii1)又は(Im1)の化合物、特に式(Ie1)の化合物である。

【0237】

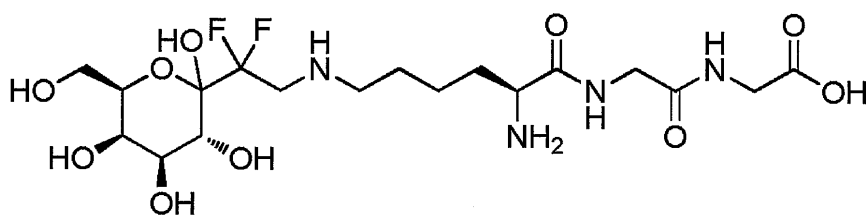
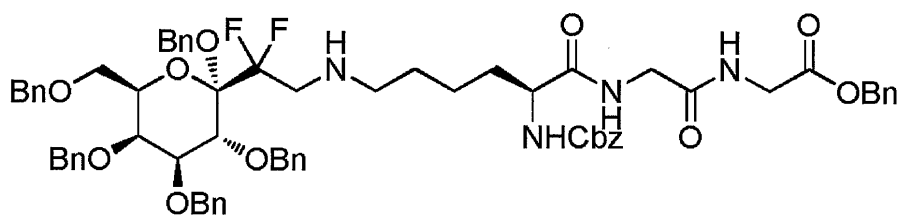
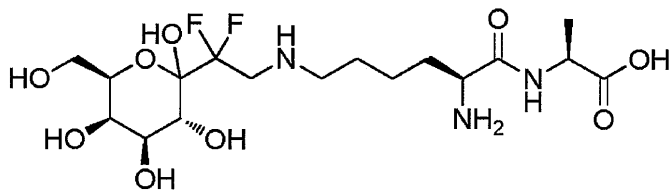
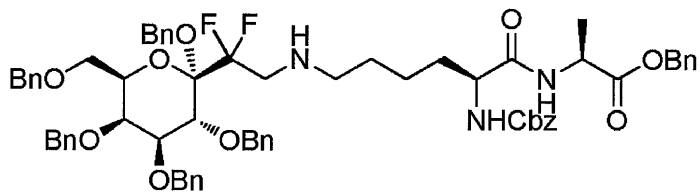
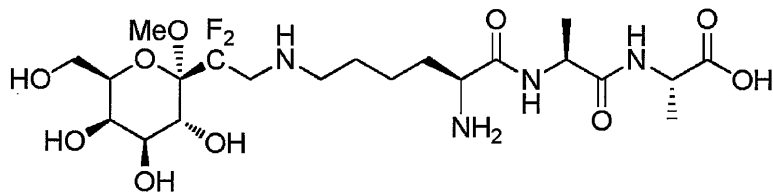
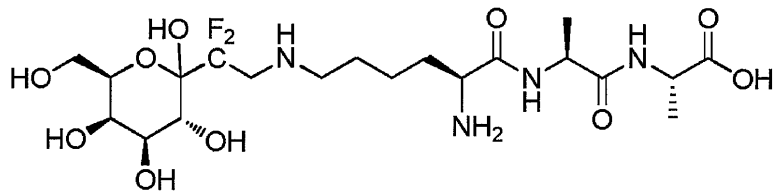
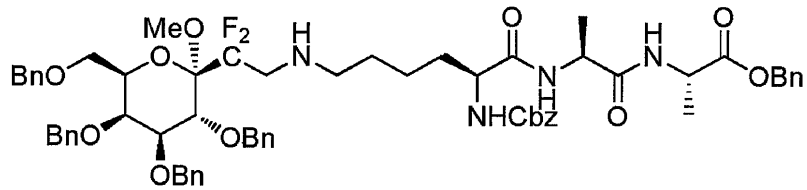
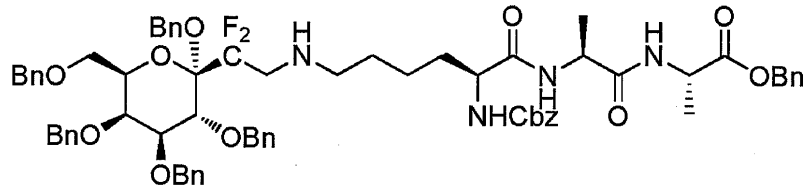
特に、本発明の化合物は、式(Ie2)、(Ii2)、(Im2)又は(Iq2)、特に式(Ie2)、(Ii2)又は(Im2)、特に式(Ie2)の化合物である。

【0238】

式(I)の化合物は、下記化合物：

【0239】

【化 6 2】

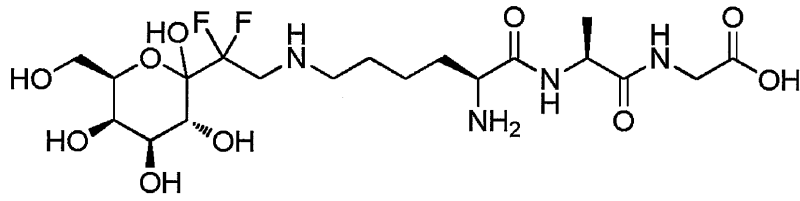
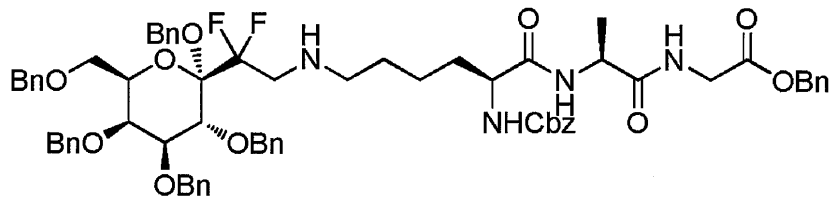


10

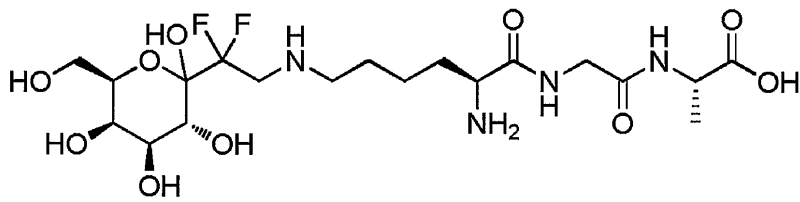
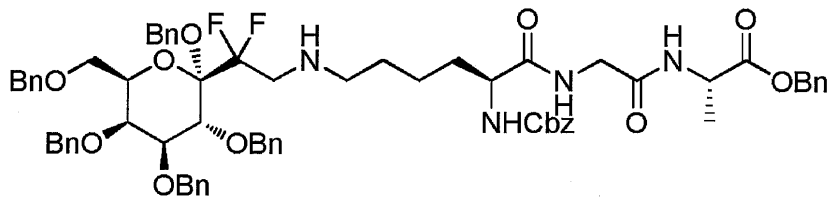
20

30

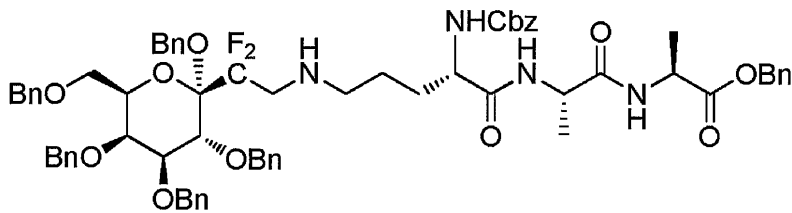
40



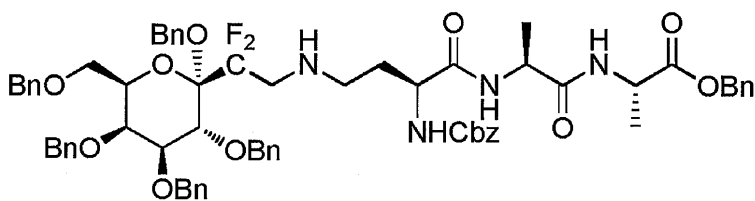
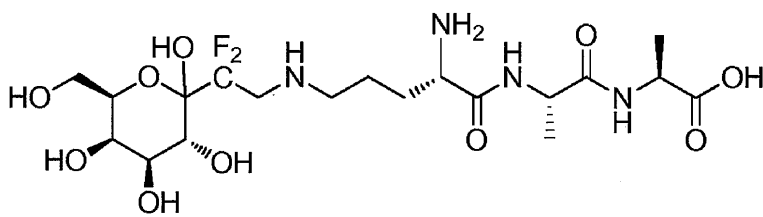
10



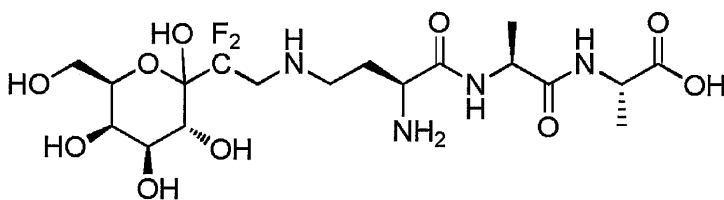
20

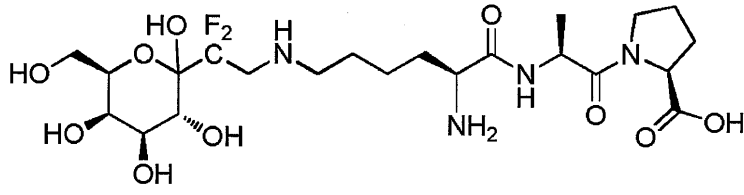
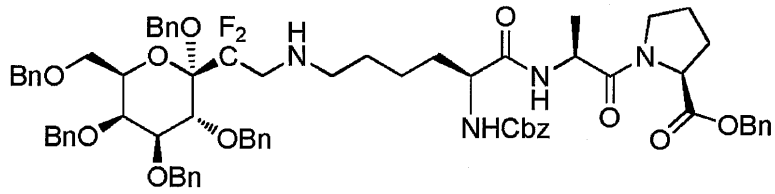


30

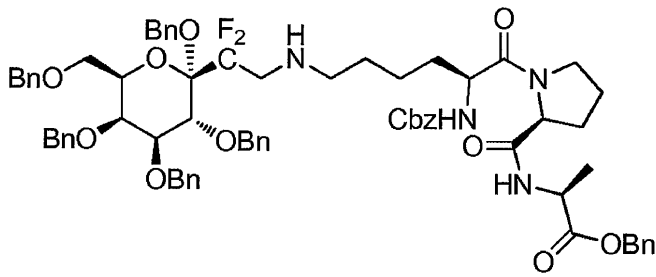


40

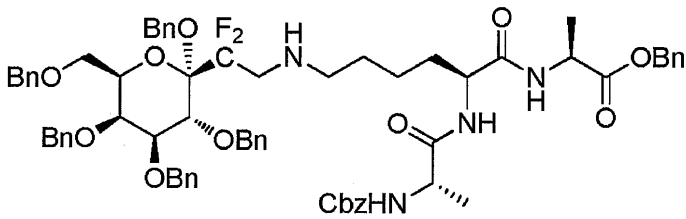
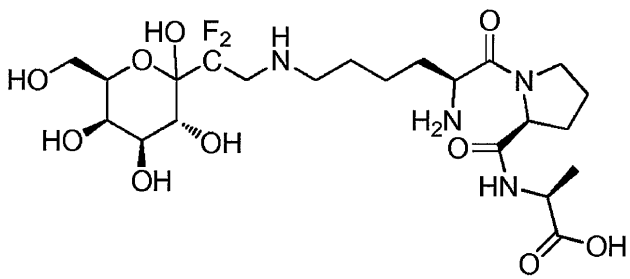




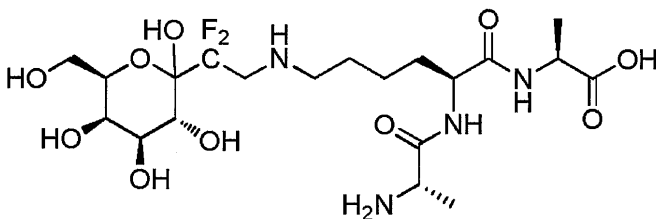
10



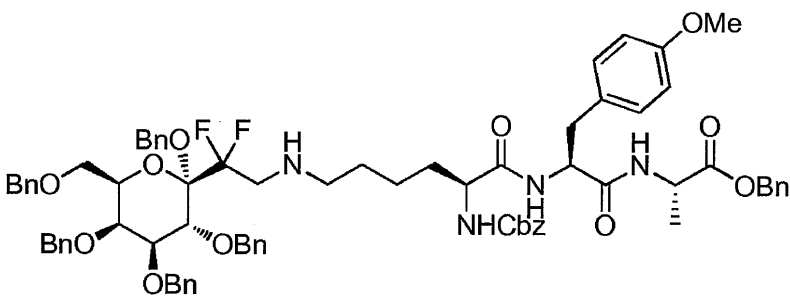
20

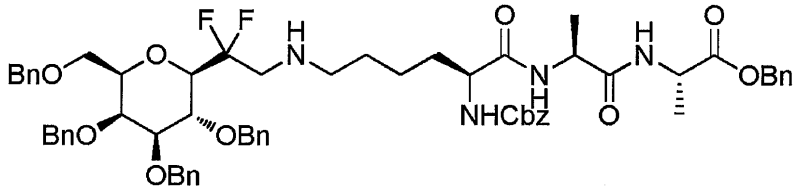
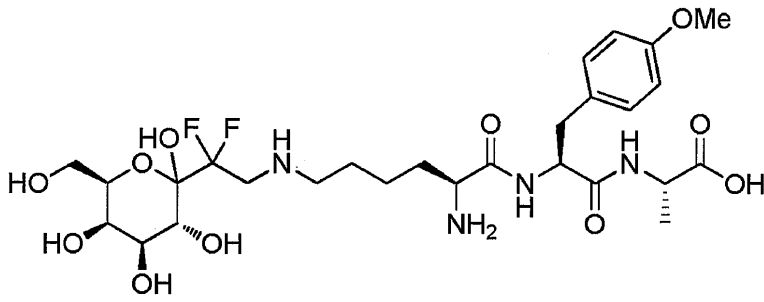


30

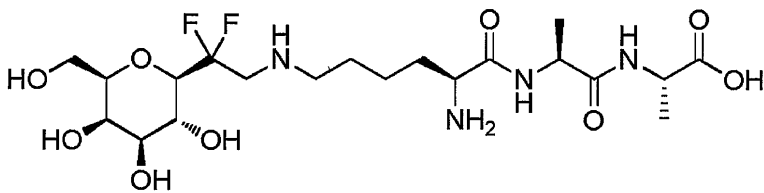


40

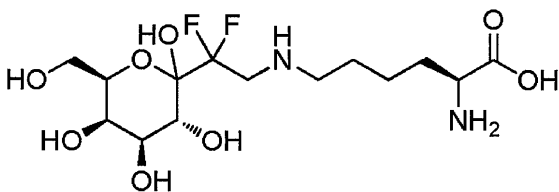
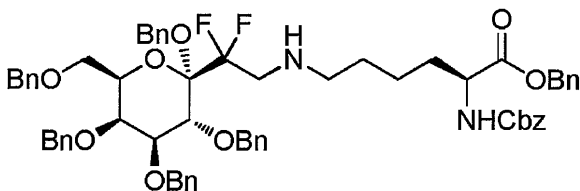




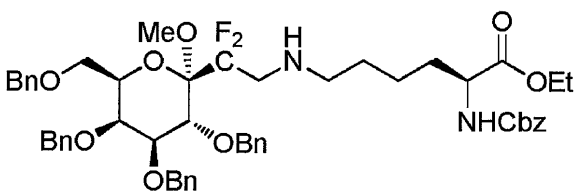
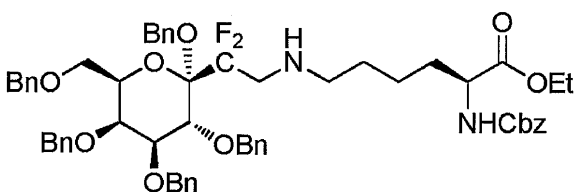
10



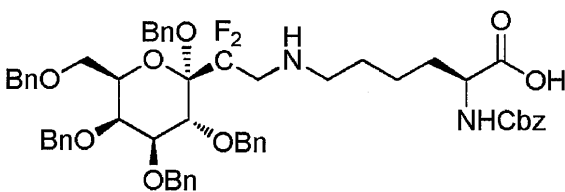
20



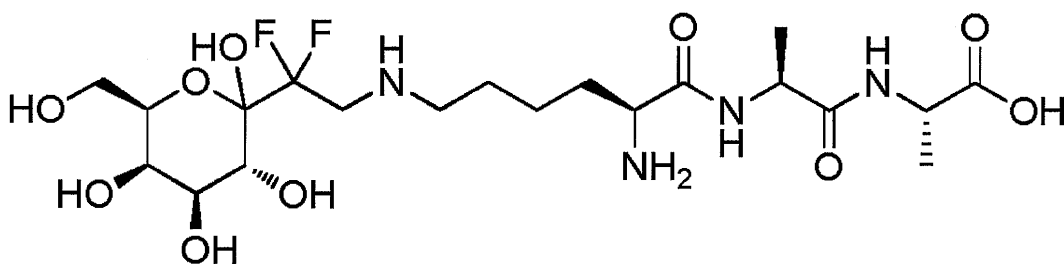
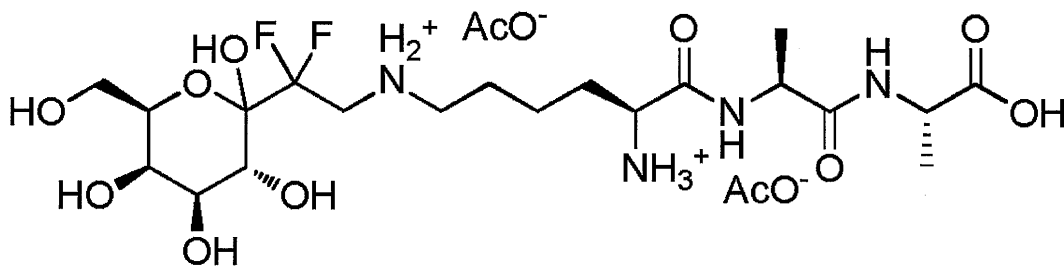
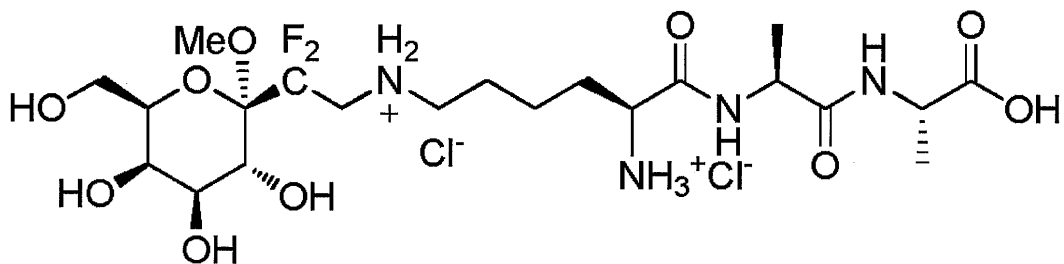
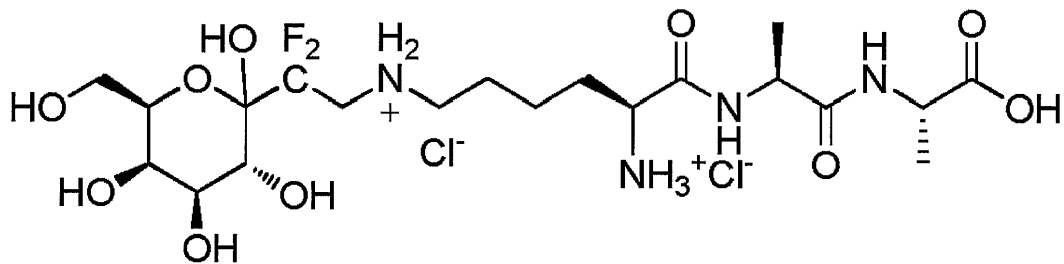
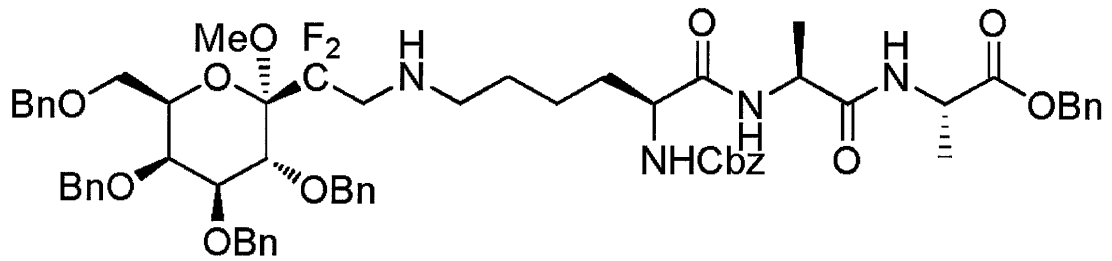
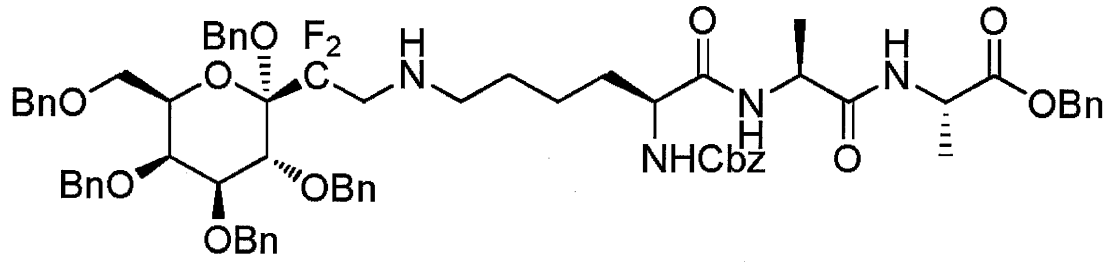
30

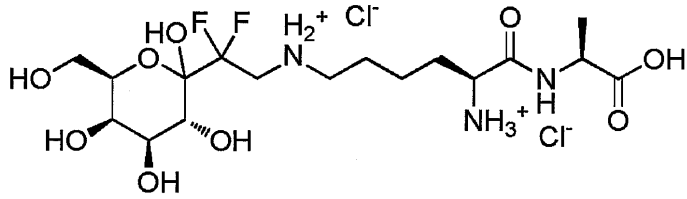
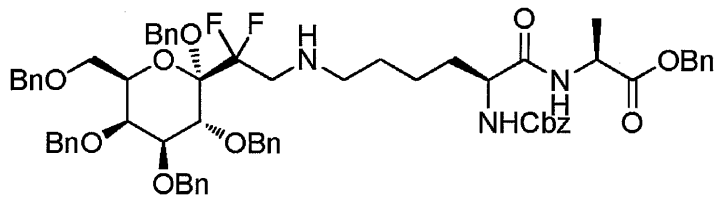


40

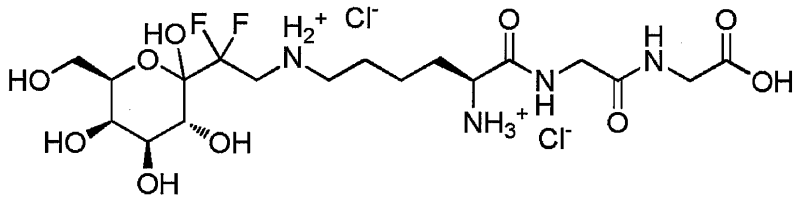
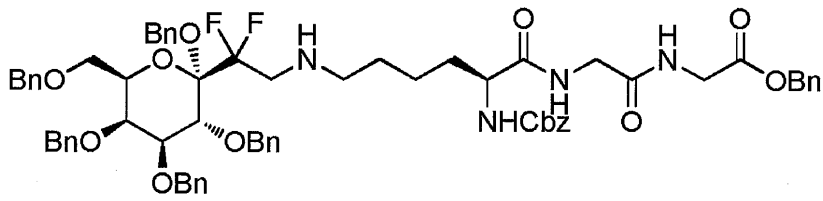


【化 6 3】

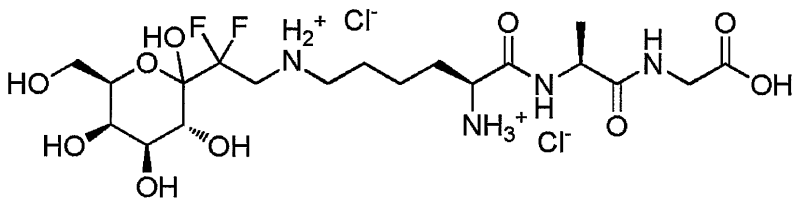
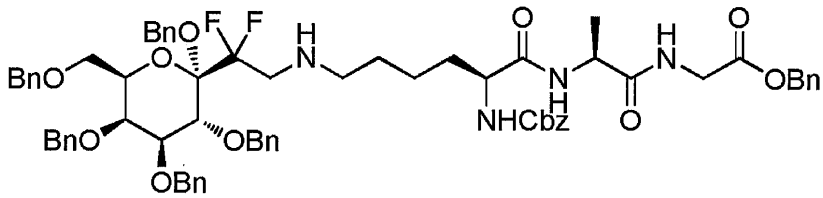




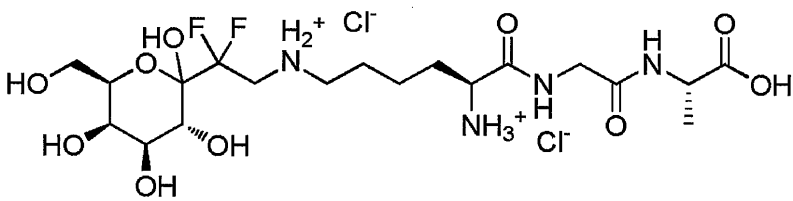
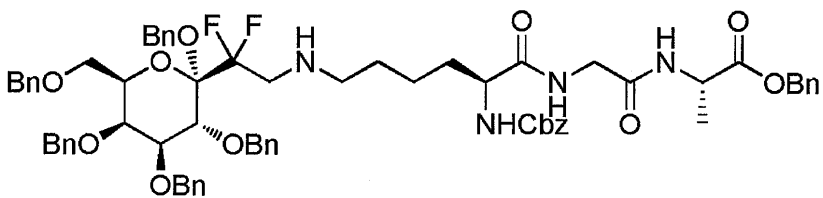
10



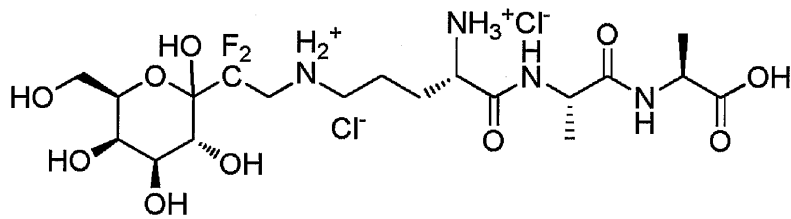
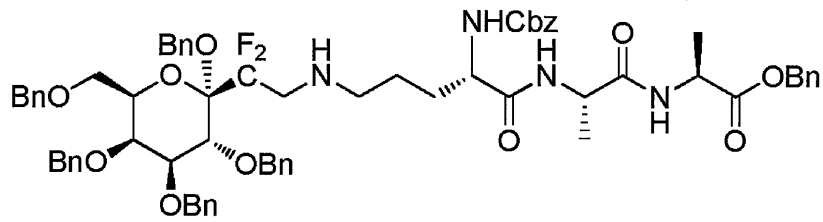
20



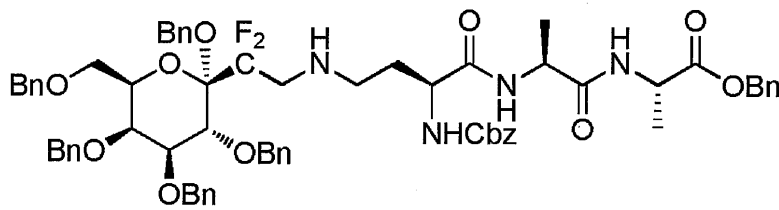
30



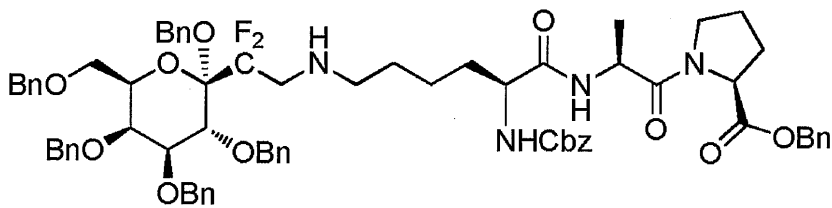
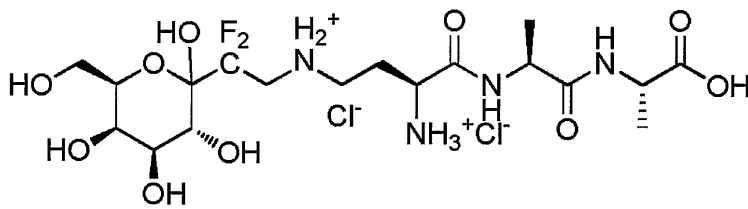
40



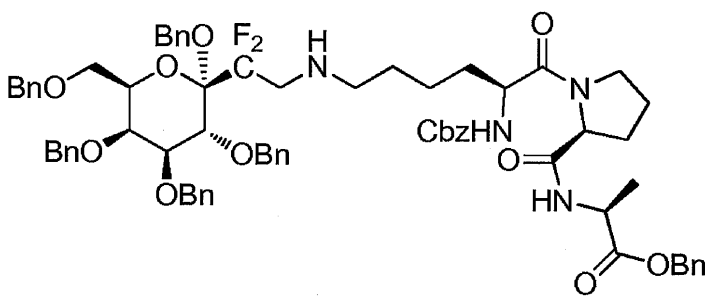
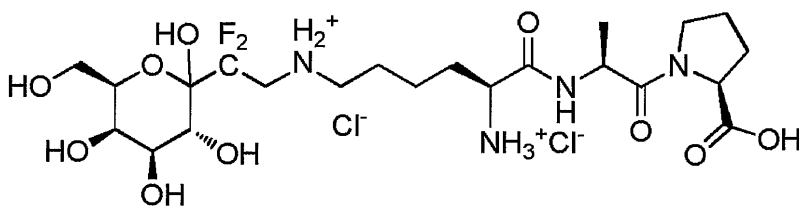
10



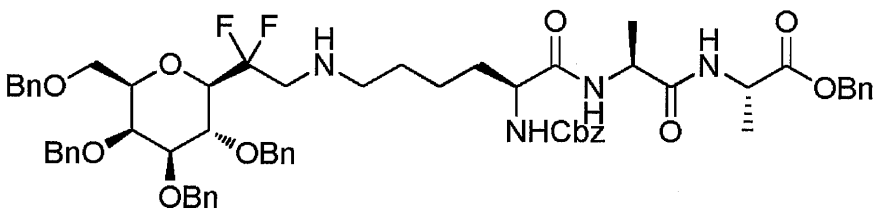
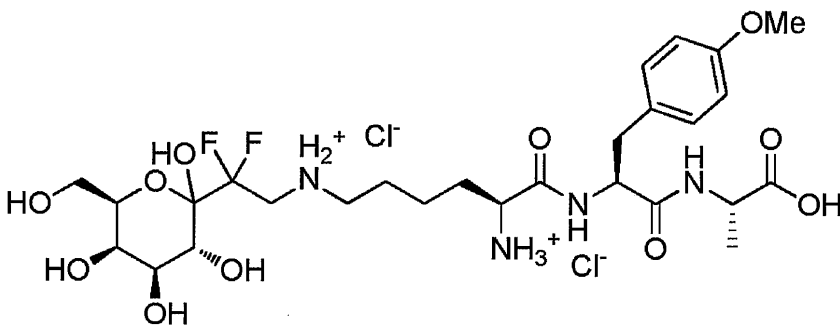
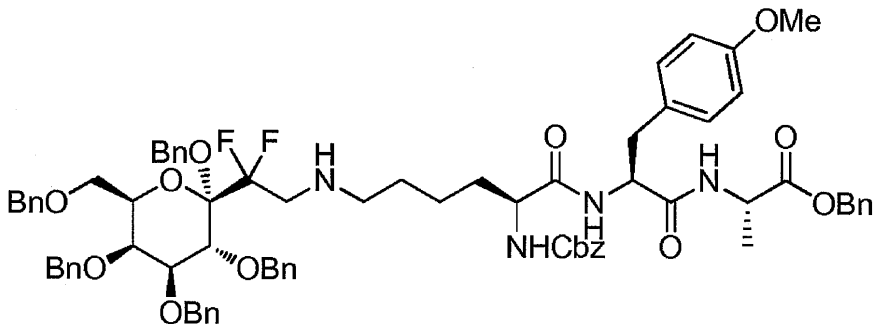
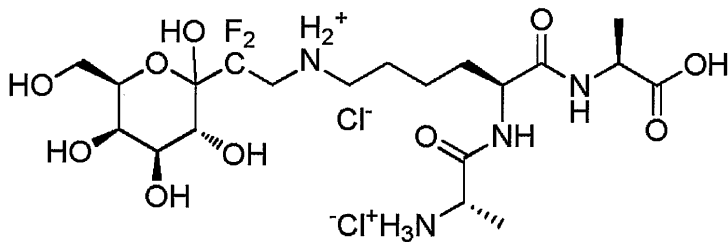
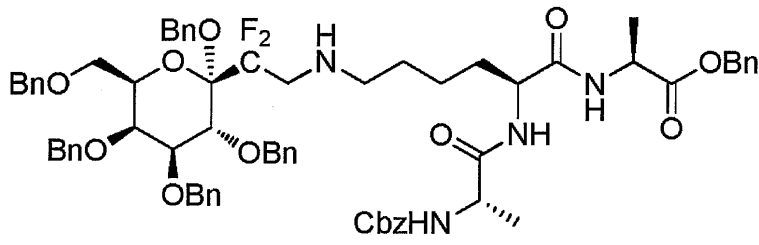
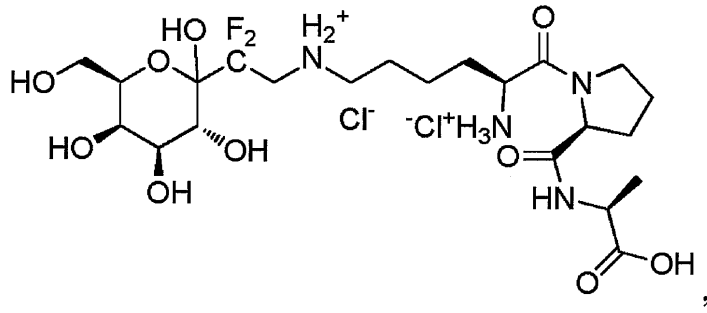
20

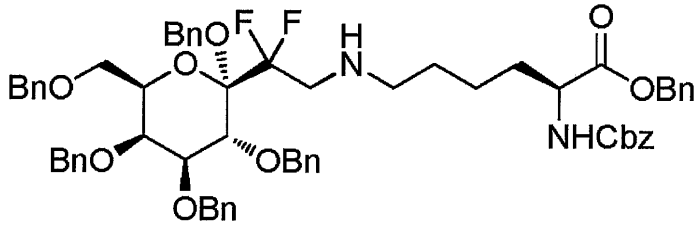
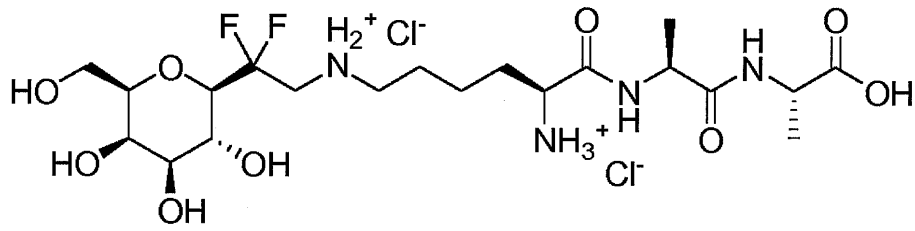


30

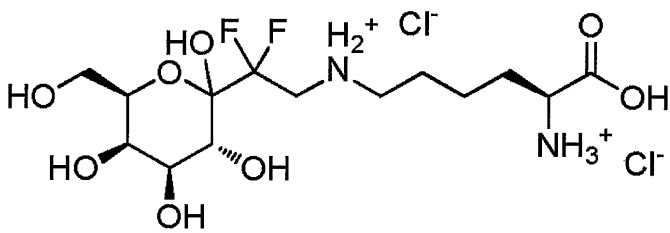


40

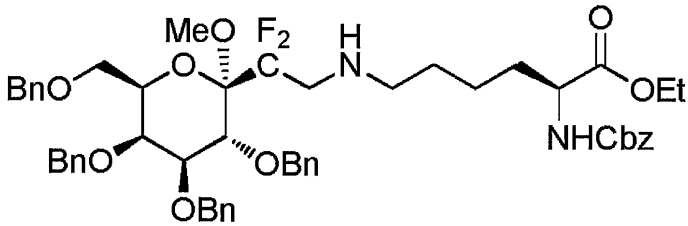
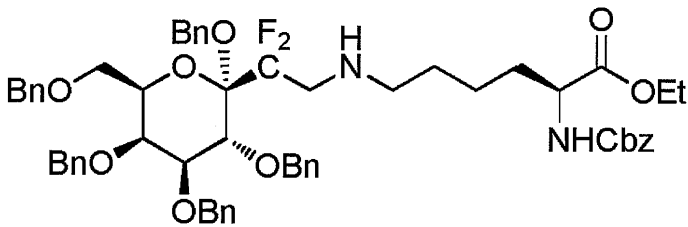




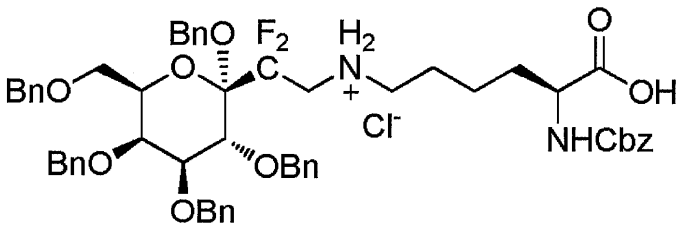
10



20

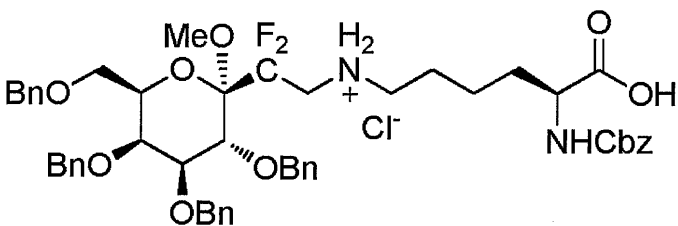


30



40

, and



【 0 2 4 3 】

から選択することができる。

50

【0244】

本発明は、生体材料及び微生物の保存及び/又は保護及び/又は再生のための、上記に規定の式(1)の化合物の使用にも関する。

【0245】

本発明は、生体材料及び微生物を、上記に規定の式(1)の化合物を含む媒体中に前記生体材料を取り込むことによって保存及び/又は保護するための方法にも関する。

【0246】

本発明で使用されている生体材料又は微生物の「保存」という用語は、生体材料若しくは微生物の状態(特に構造及び機能)をすでに存在する状態のままに維持すること、又は生体材料若しくは微生物の状態の劣化を予防若しくは限定することを指す。

10

【0247】

本発明で使用されている生体材料又は微生物の「保護」という用語は、生体材料又は微生物が、ストレス、例えば酸化的ストレス(例えば、UV)、温度変化、pH変化、化学汚染又は細菌汚染、飢餓条件等の内部又は外部からの攻撃に対して保護されることを指す。

【0248】

本発明で使用されている生体材料又は微生物の「再生」という用語は、生体材料又は微生物の状態(特に構造及び機能)を、ストレス、例えば酸化的ストレス(例えば、UV)、温度変化、pH変化、化学汚染又は細菌汚染、飢餓条件等の内部又は外部からの攻撃の前に存在していた状態に回復することを指す。「再生」は、より詳細には、細胞等の生体材料に関する。

20

【0249】

特に、生体材料又は微生物は、0 未満等の37 未満の温度に置かれた場合、特に、特にヒトの器官、組織(例えば、移植用)、体液又は細胞等の生体材料のための冷凍保存の条件下に置かれた場合、保護/保存され得る。

【0250】

生体材料又は微生物の冷凍保存は、特に約-196 の温度において、液体窒素の使用により、氷点下の温度に生体材料又は微生物を冷却することを含意する。

【0251】

生体材料は、特に、細胞、組織、体液又は器官であり得る。

【0252】

微生物は、特に、原核生物型又は真核生物型の微生物であり得、特に、単細胞又は多細胞の微生物である。

30

【0253】

微生物は特に、細菌、酵母を含める真菌、藻類、ファージを含めるウイルス、小寄生体(寄生微生物とも呼ばれている)及び原生動物から選択することができる。

【0254】

本発明は、培養媒体、貯蔵媒体及び/又は保存媒体中の補助剤としての、上記に規定の式(1)の化合物の使用にも関する。

【0255】

培養媒体、貯蔵媒体及び/又は保存媒体は、生体材料又は微生物の培養、貯蔵及び/又は保存のために意図されている。培養媒体の場合、生体材料は、より詳細には、細胞又は組織である。

40

【0256】

本発明は、上記に規定の式(1)の少なくとも1種の化合物を含む培養媒体、貯蔵媒体及び/又は保存媒体にも関する。

【0257】

培養媒体、貯蔵媒体及び/又は保存媒体は、液体であってもよいし、又はゲルの形態であってもよい。したがって、上記媒体は、水を含む。しかしながら、上記媒体は、水の添加によって再水和することができる、脱水された形態であってもよい。

【0258】

50

上記培養媒体、貯蔵媒体及び/又は保存媒体は、共溶媒(例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO))、塩(例えば、NaCl、MgCl₂、ZnCl₂、MnCl₂、CuCl₂、K₂PO₄、KH₂PO₄、K₂HPO₄、Na₂S₂O₃、K₂SO₄、MgSO₄、KNO₃、Ca(NO₃)₂、Na₂CO₃、NaHCO₃等)、炭水化物(例えば、グルコース、ラクトース又はスクロース)又はポリオール(例えば、マンニトール又はグリセロール)等の炭素供給源、ビタミン(例えば、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンB3、ビタミンB5、ビタミンB9、ビタミンB7、ビタミンC、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE及びビタミンK)、窒素供給源及びアミノ酸供給源(例えば、ペプトン、牛肉抽出物又は酵母抽出物、血清等)、増殖因子(例えば、インスリン、トランスフェリン、フィブロネクチン、アルブミン)、分化因子、抗生物質及び抗真菌薬(抗細菌剤及び抗真菌剤とも呼ばれている-例えばアクチノマイシンD、アンホテリシンB、アンピシリン、カルベニシリン、セフトキシム、ホスミドマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ストレプトマイシン、ペニシリン、ポリミキシンB)、ホルモン、サイトカイン並びに微量元素からなる群のうちの1種又は数種の成分を含み得る。

10

【0259】

(例えばpHの)指示薬、阻害剤等、他の添加剤も存在し得る。

【0260】

培養媒体は、ゲルの形態である場合、カンテン、ゼラチン、シリカゲル等のゲル化剤をさらに含み得る。

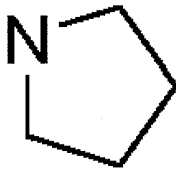
【0261】

上述の適用例の場合、好ましくは、R₀ = H、R = CH₂OH及びR₁ = R₂ = R₃ = OHである。有利には、R_{5a}、R_{6a}及びR_{7a}は互いに独立に、水素を表し、又はR₅及びR_{5a}並びに/若しくはR₆及びR_{6a}並びに/若しくはR₇及びR_{7a}は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に、ピロリジン環(

20

【0262】

【化64】



30

【0263】

)を形成する。

【0264】

本発明は、アンチエイジング及び皮膚保護のため又はさらには皮膚再生のための、式(1)の化合物の美容における使用にも関する。

【0265】

本発明は、上記に規定の式(1)の化合物を皮膚に施用することによるアンチエイジング及び皮膚保護のため又はさらには皮膚再生のための、美容用の方法にも関する。

【0266】

本発明は、有効な量の上記に規定の式(1)の化合物を、それを必要とするヒトの皮膚に施用することによる、アンチエイジング及び皮膚保護のため又はさらには皮膚再生のための方法にも関する。

40

【0267】

上述の美容における使用又は美容用の方法において、式(1)の化合物は、皮膚上に局所的に施用することができる。

【0268】

本発明は、上記に規定の式(1)の少なくとも1種の化合物及び少なくとも1種の美容用又は皮膚科学的に許容される賦形剤を含む、美容用又は皮膚科学的組成物にも関する。

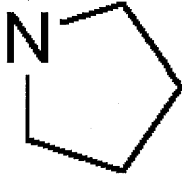
【0269】

50

好ましくは、上述の美容用途の場合、 $R_0 = H$ 、 $R = CH_2OH$ 及び $R_1 = R_2 = R_3 = OH$ である。有利には、 R_{5a} 、 R_{6a} 及び R_{7a} は互いに独立に、水素を表し、又は R_5 及び R_{5a} 並びに/若しくは R_6 及び R_{6a} 並びに/若しくは R_7 及び R_{7a} は、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に、ピロリジン環(

【0270】

【化65】



10

【0271】

)を形成する。

【0272】

本発明の美容用又は皮膚科学的組成物はまた、抗菌剤(皮膚科学的組成物用)、抗酸化剤、皮膚科学的に活性な作用物質(皮膚科学的組成物用)、軟化剤、湿潤剤、増粘剤、フレグランス、保存料、顔料若しくは着色料又は乳白剤等の1種又は複数の添加剤も含み得る。上述の添加剤は、当業者に慣例的なものである。

【0273】

20

上記添加剤の例は、下記及びInternational Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook、Wenninger及びMcEwen編(The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc., Washington, D.C., 第7版、1997年)(以下、「ICT Handbook」)でリスト化されている。

【0274】

抗菌剤は、本組成物が、例えば細菌、真菌又は原生動物による病原菌感染症にかかりやすい皮膚に施用すべき場合に使用され得る。こうした抗菌剤の例には、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、酢酸フェニル水銀、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸、安息香酸、フェノキシエタノール、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン及び安息香酸ナトリウムが挙げられ、特にメチルパラベンが挙げられる。他の抗菌剤も、ICT handbookの1612頁でリスト化されている。

30

【0275】

抗酸化剤は、本組成物中に含まれる又は本組成物と接触する酸化剤から本組成物の成分を保護するために使用することができる。抗酸化剤の例には、アルコールビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、カリウムプロピルガレート、オクチルガレート、ドデシルガレート、フェニル- -ナフチルアミン及び -トコフェロール等のトコフェロールが挙げられる。他の抗酸化剤も、ICT Handbookの1612~1613頁でリスト化されている。

【0276】

皮膚科学的に活性な作用物質は、創傷治癒、炎症、座瘡、乾癬、膿痂疹、ヘルペス、皮膚炎、疼痛、掻痒又は皮膚刺激を処置するための作用物質を含む。上述の皮膚科学的に活性な作用物質の例には、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、パンテノール、フェノール、テトラサイクリンヒドロクロリド、酵母、ヘキシルレゾルシノール、ラミン、キネチン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、フルオシノロン、メチルプレドニゾロン、レチノール及びレチノイン酸等のレチノイド、ダブソン、スルファサラジン、レゾルシノール、サリチル酸、ベンゾイルペルオキシド、エリスロマイシン-ベンゾイルペルオキシド、エリスロマイシン、クリンダマイシン、ムピロシン、グリセオフルビン、ミコナゾール、エコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール及びケトコナゾール等のアゾール、シクロピロクス、ナフチフィン及びテルピナフィン等のアリルアミン、アシクロビル、ファミシクロビル、バラシクロビル、ベンゾカイン、リドカイン、ジブカイン、プラモキシヒドロクロリド、メチルサリチレート、ショウノウ、メントール、レゾルシノール並びにトコ

40

50

フェロール及びトコフェロールアセテート等のビタミンが挙げられる。

【0277】

軟化剤は、皮膚を軟化させ、滑らかにする、作用物質である。軟化剤の例には、マイクロクリスタリンワックス、ポリエチレン、ヒマシオイル、ココアバター、サフラワーオイル、コーンオイル、オリーブオイル、タラ肝オイル、アーモンドオイル、パームオイル、スクアレン及びダイズオイルのトリグリセリドエステル等のトリグリセリドエステル、アセチル化モノグリセリド、エトキシ化グリセリド、脂肪酸、脂肪酸のアルキルエステル、脂肪酸のアルケニルエステル、脂肪アルコール、脂肪アルコールエーテル、エーテルエステル、ラノリン及びラノリン誘導体、多価アルコールエステル、ピーズワックス等のワックスエステル、植物性ワックス、リン脂質及びステロール、イソプロピルパルミテート又はグリセリルステアレート等のオイル及びワックスが挙げられ、特にアーモンドオイル又はセチルアルコール、ステアリルアルコール及び/又はミリスチルアルコール等の脂肪アルコールが挙げられる。他の軟化剤も、ICT handbookの1656～1661頁でリスト化されている。

10

【0278】

シロキサンは、特に好ましい軟化剤である。本発明において使用され得るシロキサンには、限定されるわけではないが、ジメチコン、シクロメチコン、フェニルトリメチコン、フェニルジメチコン、セチルジメチコン、ステアリルジメチコン、アモジメチコン、 $C_{30} \sim 45$ アルキルジメチコン、 $C_{30} \sim 45$ アルキルメチコン、セテアリアルメチコン、ジメチコンコポリオール、シクロペンタシロキサン、シクロヘキサシロキサン又はこれらの任意の組合せが挙げられる。特に、アモジメチコンは、本発明において軟化剤として使用され得る。

20

【0279】

増粘剤は、特に、セチルアルコール、ステアリルアルコール及び/又はミリスチルアルコール等の脂肪アルコールであり得る。

【0280】

フレグランス又は香水の例には、ハッカ油、ローズオイル、バラ水、アロエベラ、クローブオイル、メントール、ショウノウ、ユーカリオイル及び他の植物抽出物が挙げられる。組成物からの特定の臭気をなくすために、マスキング剤も使用され得る。他のフレグランス及びマスキング剤も、ICT Handbookの1639～1640頁でリスト化されている。

30

【0281】

保存料は、劣化から本組成物を保護するために使用することができる。保存料の例には、フェノキシエタノール、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド、安息香酸、ベンジルアルコール及びリキパルオイル(liquipar oil)等のこれらの混合物が挙げられる。特に、保存料は、フェノキシエタノール、メチルパラベン又はこれらの混合物であり得る。他の保存料も、ICT Handbookの1654～1655頁でリスト化されている。しかしながら、本発明の組成物は、保存料を無含有であってもよい。

【0282】

顔料又は着色料は、白色の組成物を得るため等、本組成物の色を変更するために使用される。顔料又は着色料は、特に、二酸化チタンであり得る。

40

【0283】

酸化チタン等の乳白剤は、透き通った又は透明な組成物中に使用して、この組成物を不透明化するために使用される。

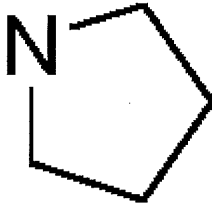
【0284】

本発明による美容用又は皮膚科学的組成物は、特に局所的施用のために配合することができる。したがって、本発明による美容用又は皮膚科学的組成物は、ローション、フォーム、ゲル、分散物、懸濁液、スプレー、美容液、クリーム、エマルジョン、ボディミルク、シャンプー又はさらにはマスクであり得る。

【0285】

50

【化68】

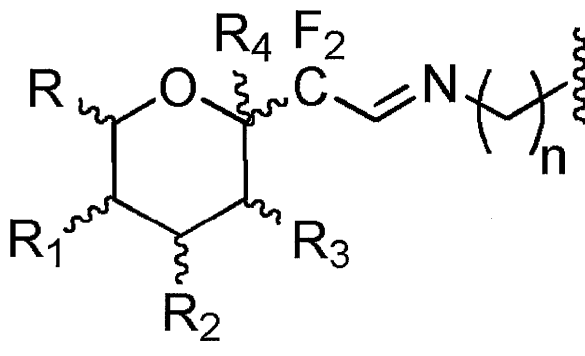


【0293】

)を形成しており、ただし、 $m = p = 1$ の場合における R_{5b} 、 R_{6b} 及び R_{7b} のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 0$ 及び $p = 1$ の場合における R_{5b} 及び R_{6b} のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = 1$ 及び $p = 0$ の場合における R_{5b} 及び R_{7b} のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくは $m = p = 0$ の場合における R_{5b} が、式：

【0294】

【化69】



【0295】

の基を表すことを条件としている。)の化合物のイミン官能基を還元して、式(1)の化合物を得る工程、並びに

(b)任意選択により、前記工程(a)で得られた化合物を塩形成又は溶媒和させて、式(1)の化合物の塩又は溶媒和物を得る工程を含む。脱保護工程は、上記(b)の工程の後、前及び/又は最中に実施することができる。

【0296】

工程(a)：

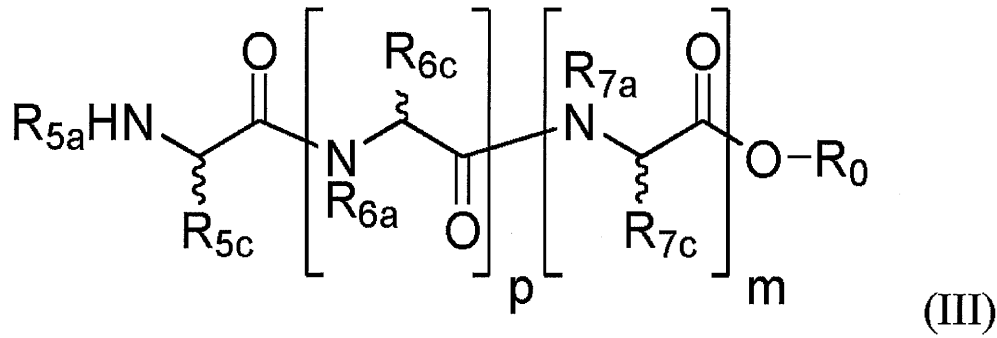
還元反応は、 NaBH_3CN 又は $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 等のボロヒドリドの存在下で実施することができる。

【0297】

式(11)の化合物は、式(111)：

【0298】

【化70】



10

【0299】

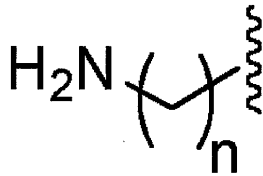
(式中:

- m、p、R₀、R_{5a}、R_{6a}及びR_{7a}が、上記に規定のとおりであり、
- R_{5c}、R_{6c}及びR_{7c}が互いに独立に、水素；(C₁~C₆)アルコキシ若しくは(C₁~C₆)チオアルコキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル；アリール；(C₁~C₆)アルコキシによって任意選択により置換されているアリール(C₁~C₆)アルキル；又は下記式：

【0300】

【化71】

20



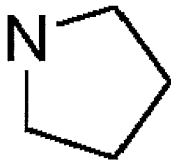
【0301】

の基を表し、ここで、nが、上記に規定のとおりであり、又はR_{5c}及びR_{5a}並びに/若しくはR_{6c}及びR_{6a}並びに/若しくはR_{7c}及びR_{7a}が、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒に、ピロリジン環(

30

【0302】

【化72】



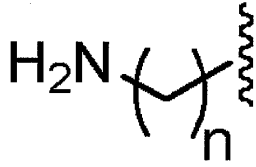
【0303】

)を形成しており、ただし、m = p = 1の場合におけるR_{5c}、R_{6c}及びR_{7c}のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくはm = 0及びp = 1の場合におけるR_{5c}及びR_{6c}のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくはm = 1及びp = 0の場合におけるR_{5c}及びR_{7c}のうちの少なくとも1個であって1個のみの基、若しくはm = p = 0の場合におけるR_{5c}が、式：

40

【0304】

【化73】



【0305】

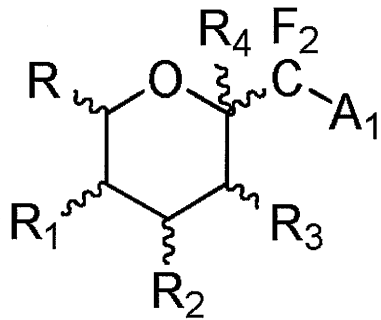
の基を表すことを条件としている。)の化合物又はその塩(特に、例えばトリフルオロ酢酸又は塩酸との酸付加塩)を、

10

下記式(IV):

【0306】

【化74】



(IV)

20

【0307】

(式中、R、R₁、R₂、R₃及びR₄が、上記に規定のとおりであり、A₁が、CHO又はC(OA₂)(OA₃)を表し、ここで、A₂及びA₃が互いに独立に、H、(C₁~C₆)アルキル又はアリール(C₁~C₆)アルキルを表し;特にA₂ = Hであり、A₃が、(C₁~C₆)アルキル又はアリール(C₁~C₆)アルキル、特に(C₁~C₆)アルキルを表す。)の化合物と反応させることによって調製することができる。

30

【0308】

上記反応は、ディーン-スターク装置の存在下で、還流温度においてトルエン中で実施することができる。

【0309】

上記反応は、トリエチルアミン等の塩基及びMgSO₄等の乾燥剤の存在下で実施することもできる。この場合、ジクロロメタンが、溶媒として使用され得る。

【0310】

上記反応の場合、有利には、R₀ H、R_{5a} H、R CH₂OH、R₁ H、R₂ H、R₃ H及びR₄ OHである。したがって、上述の置換基を有する化合物を調製するためには、OH官能基又はNH官能基は好ましくは、式(III)の化合物と式(IV)の化合物との反応を実施する前に、上記に規定の保護基によって保護すべきである。脱保護工程は、上記反応を実施する工程の後に実施することができ、特に、本方法の最後の工程において実施することができる。

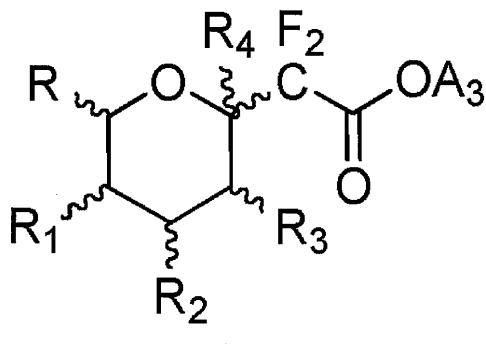
40

【0311】

式(IV)の化合物は、特に、下記式(V):

【0312】

【化75】



(V)

10

【0313】

(式中、A₃、R、R₁、R₂、R₃及びR₄が、上記に規定のとおりである。)の化合物の還元によって調製することができる。

【0314】

上述の還元反応は、当業者に周知の条件下、特にDIBA1-H等の還元剤の存在下で実施することができる。

【0315】

式(V)の化合物は、当業者に周知の方法又は文献で記述された方法によって調製することができる。

20

【0316】

上記反応の場合、有利には、R CH₂OH、R₁ H、R₂ H、R₃ H及びR₄ OHである。したがって、上述の置換基を有する化合物を調製するためには、OH官能基は好ましくは、式(I II)の化合物と式(IV)の化合物との反応を実施する前に、上記に規定のO-保護基によって保護すべきである。脱保護工程は、上記反応を実施する工程の後に実施することができ、特に、本方法の最後の工程において実施することができる。

【0317】

工程(b):

塩形成又は溶媒和工程は、当業者に周知の方法によって実施することができ、特に、工程(a)で得られた式(I)の化合物と、上記に規定の有機酸若しくは無機酸、有機塩基若しくは無機塩基又は溶媒との反応によって実施することができる。

30

【0318】

溶媒は特に、本発明による化合物の調製の最後の工程において使用される溶媒、特に工程(a)において使用される溶媒であり得る。

【0319】

したがって、工程(a)及び(b)は、中間体化合物を単離することなく、単一の工程で実施することができる。

【0320】

脱保護工程は、上記単一の工程の後、前及び/又は最中に実施することができる。

40

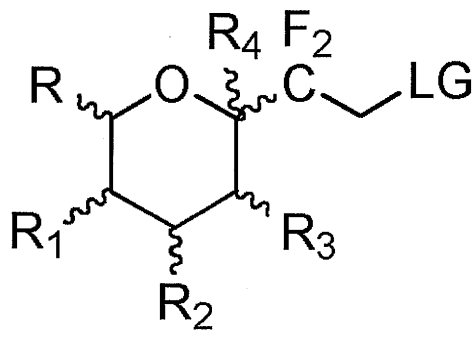
【0321】

上記に規定の式(I)の化合物を調製するための第2の方法は、下記の順次的工程:

(i)下記式(IX):

【0322】

【化76】



10

【0323】

(式中、R、R₁、R₂、R₃及びR₄が、上記に規定のとおりであり、LGが、脱離基を表す。)の化合物を、

上記に規定の式(III)の化合物又はその塩(特に、例えばトリフルオロ酢酸との酸付加塩)と反応させて、式(I)の化合物を得る工程、並びに

(ii) 任意選択により、前記工程(i)で得られた化合物を塩形成又は溶媒和させて、式(I)の化合物の塩又は溶媒和物を得る工程

を含む。

20

【0324】

工程(i):

本発明で使用されている「脱離基」という用語は、求核置換反応中に求核試薬によって容易に置き換えられ得る化学基を指しており、この場合、求核試薬は、アミン、すなわち、NH₂基を有する分子(任意選択により塩の形態)である。上述の脱離基は、特に、ハロゲン原子又はスルホネートであり得る。スルホネートは特に、R₄₈が(C₁~C₆)アルキル、アリール、アリール(C₁~C₆)アルキル又は(C₁~C₆)アルキルアリール基を表す-OSO₂-R₄₈基であり、前記-OSO₂-R₄₈基は、1個又は数個のフッ素原子等のハロゲン原子によって任意選択により置換されている。スルホネートは、特に、メシレート(CH₃-S(O)₂O-)、トリフレート(CF₃-S(O)₂O-)又はトシレート(p-Me-C₆H₄-S(O)₂O-)であり得る。

30

【0325】

脱離基LGは、特に、トリフレート等のスルホネートである。

【0326】

工程(i)の置換反応は、有利には、K₂CO₃等の塩基の存在下で実施される。この工程(i)の置換反応は、DMF等の溶媒中で実施することができる。

【0327】

工程(i)の反応の場合、有利には、R₀ H、R_{5a} H、R CH₂OH、R₁ H、R₂ H、R₃ H及びR₄ OHである。したがって、上述の置換基を有する化合物を調製するためには、OH官能基又はNH官能基は好ましくは、式(III)の化合物と式(IX)の化合物との反応を実施する前に、上記に規定の保護基によって保護すべきである。脱保護工程は、上記反応を実施する工程の後に実施することができ、特に、本方法の最後の工程において実施することができる。

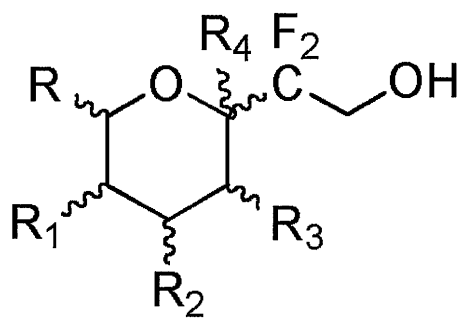
40

【0328】

式(IX)の化合物は、下記式(X):

【0329】

【化77】



10

【0330】

(式中、R、R₁、R₂、R₃及びR₄が、上記に規定のとおりである。)の化合物のヒドロキシル官能基(OH)を脱離基に変換することによって調製することができる。

【0331】

OH官能基から脱離基への変換反応は、当業者に周知である。LG = OTfの場合、この変換反応は、Tf₂O及びピリジン等の塩基の存在下で実施することができる。この変換反応は、ジクロロメタン等の溶媒中で実施することができる。

【0332】

20

上記反応の場合、有利には、R CH₂OH、R₁ H、R₂ H、R₃ H及びR₄ OHである。したがって、上述の置換基を有する化合物を調製するためには、OH官能基は好ましくは、上記反応を実施する前に、上記に規定のO-保護基によって保護すべきである。脱保護工程は、上記反応を実施する工程の後に実施することができ、特に、本方法の最後の工程において実施することができる。

【0333】

式(X)の化合物は、NaBH₄等の標準的な還元剤を使用する還元工程により、例えばTHF、MeOH又はTHF/MeOHの混合物等の溶媒中で式(V)の化合物から調製することができる。

【0334】

工程(ii):

30

塩形成又は溶媒和工程は、当業者に周知の方法によって実施することができ、特に、工程(i)で得られた式(I)の化合物と、上記に規定の有機酸若しくは無機酸、有機塩基若しくは無機塩基又は溶媒との反応によって実施することができる。

【0335】

溶媒は特に、本発明による化合物の調製の最後の工程において使用される溶媒、特に工程(i)において使用される溶媒であり得る。

【0336】

したがって、工程(i)及び(ii)は、中間体化合物を単離することなく、単一の工程で実施することができる。

【0337】

40

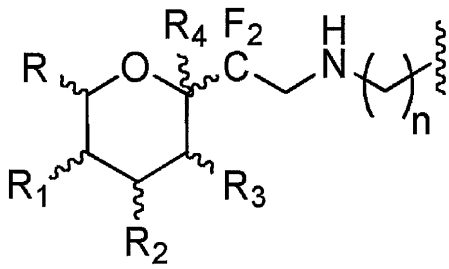
脱保護工程は、上記単一の工程の後、前又は最中に実施することができる。

【0338】

上記に規定の式(I)(式中、m及びpが、両方とも0ということはなく、R₅が、下記式:

【0339】

【化78】



10

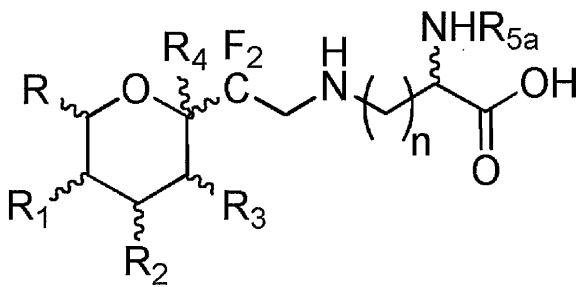
【0340】

の基を表す。)の化合物を調製するための第3の方法は、下記の順次的工程:

(1)下記式(XIa):

【0341】

【化79】



(XIa)

20

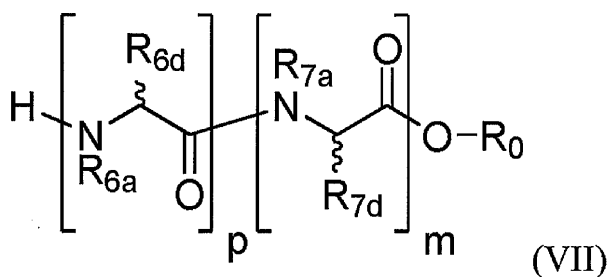
【0342】

(式中、n、R、R₁、R₂、R₃、R₄及びR_{5a}が、上記に規定のとおりである。)の化合物又はその塩(特に、例えば塩酸との酸付加塩)を、

下記式(VII):

【0343】

【化80】



(VII)

30

【0344】

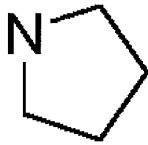
(式中、m、p、R₀、R_{6a}及びR_{7a}が、上記に規定のとおりであり(m及びpが、両方とも0ということはない。)、R_{6d}及びR_{7d}が互いに独立に、水素;(C₁~C₆)アルコキシ若しくは(C₁~C₆)チオアルコキシによって任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル;アリール;

又は(C₁~C₆)アルコキシによって任意選択により置換されているアリール(C₁~C₆)アルキルを表し;又はR_{6d}及びR_{6a}並びに/若しくはR_{7d}及びR_{7a}が、これらが結合している窒素原子及び炭素原子と一緒にあって、ピロリジン環(

【0345】

40

【化 8 1】



【 0 3 4 6 】

)を形成する。)の化合物又はその塩(特に、例えばトリフルオロ酢酸又は塩酸との酸付加塩)と反応させて、式(1)の化合物を得る工程、並びに
(2) 任意選択により、前記工程(1)で得られた化合物を塩形成又は溶媒和させて、式(1)の化合物の塩又は溶媒和物を得る工程を含む。

10

【 0 3 4 7 】

工程(1):

工程(1)の反応は、ペプチドカップリングのために使用される慣例的な条件下で実施することができる。この条件は、当業者に周知である。

【 0 3 4 8 】

ペプチドカップリングは、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド(EDC)、カルボニルジイミダゾール(CDI)、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ヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、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(TBTU)、0-(7-アゾ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(HATU)又は(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロロジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)等で、任意選択によりN-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアゾール(HOObt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HAt)、N-ヒドロキシスルホスクシンイミド(スルホNHS)、ジメチルアミノピリジン(DMAP)又はN-メチルモルホリン(NMM)等の添加剤又は塩基と会合している、カップリング剤の存在下で実施することができる。この場合、上記工程(1)の反応は、PyBOP及びNMMの存在下で実施することができる。

20

30

【 0 3 4 9 】

有利には、上記反応は、式(VII)(式中、 $p = 1$ の場合に $R_{6a} = H$ であり、又は $p = 0$ の場合に $R_{7a} = H$ である。)の化合物によって実施される。したがって、アミン官能基を置換するさらなる工程は、式(I)(ここで、 $p = 1$ の場合に $R_{6a} = H$ であり、又は $p = 0$ の場合に $R_{7a} = H$ である。)の化合物を得るために実施することができる。上述の置換工程は、当業者に周知の方法によって実施することができる。

【 0 3 5 0 】

上記反応の場合、有利には、 $R_0 = H$ 、 $R_{5a} = H$ 、 $R = CH_2OH$ 、 $R_1 = H$ 、 $R_2 = H$ 、 $R_3 = H$ 及び $R_4 = OH$ である。したがって、上述の置換基を有する化合物を調製するためには、OH官能基又はNH官能基は好ましくは、式(III)の化合物と式(IV)の化合物との反応を実施する前に、上記に規定の保護基によって保護すべきである。脱保護工程は、上記反応を実施する工程の後に実施することができ、特に、本方法の最後の工程において実施することができる。

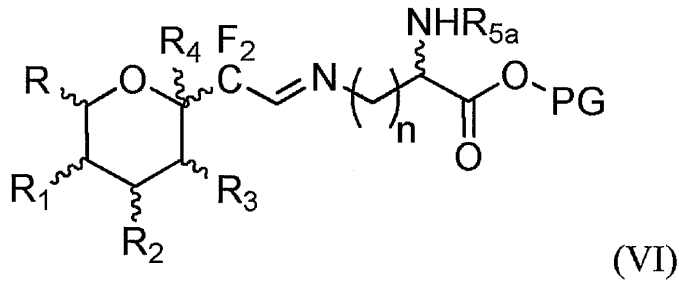
40

【 0 3 5 1 】

式(XIa)の化合物は、下記式(VI):

【 0 3 5 2 】

【化82】



10

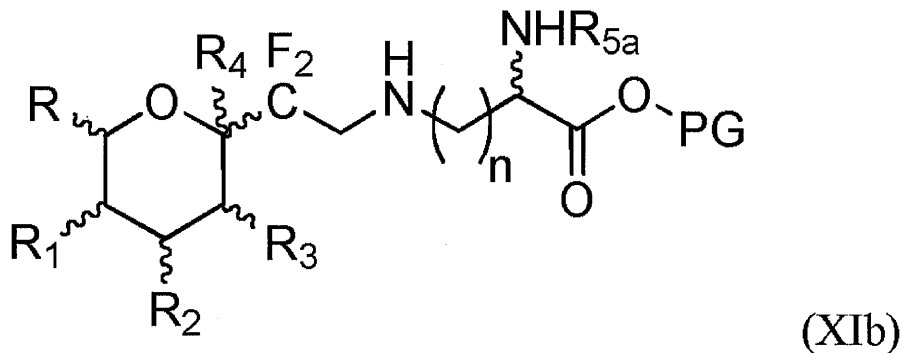
【0353】

(式中、 n 、PG、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_{5a} が、上記に規定のとおりであり、PGが、(C₁~C₆)アルキル基(例えばエチル)等のO-保護基を表す。)の化合物のイミン官能基を還元して

下記式(XIb):

【0354】

【化83】



20

【0355】

(式中、 n 、PG、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_{5a} が、上記に規定のとおりである。)の化合物を得、続いて、PG基を有するカルボン酸官能基の脱保護工程を行うことによって調製することができる。

30

【0356】

還元反応は、 NaBH_3CN 又は $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 等のボロヒドリドの存在下で実施することができる。

【0357】

上記反応の場合、有利には、 R_0 H、 R_{5a} H、 R CH_2OH 、 R_1 H、 R_2 H、 R_3 H及び R_4 OHである。したがって、上述の置換基を有する化合物を調製するためには、OH官能基又はNH官能基は好ましくは、式(III)の化合物と式(IV)の化合物との反応を実施する前に、上記に規定の保護基によって保護すべきである。脱保護工程は、上記反応を実施する工程の後に実施することができ、特に、本方法の最後の工程において実施することができる。

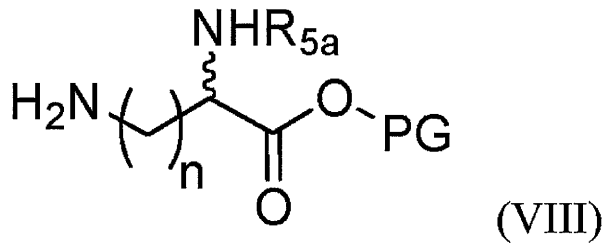
40

【0358】

式(XIb)の化合物は、下記式(VIII):

【0359】

【化84】



【0360】

10

(式中、 n 及び R_{5a} が、上記に規定のとおりであり、PGが、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基(例えばエチル)等のO-保護基を表す。)の化合物を、
式(IX)の化合物と反応させることによって調製することもできる。

【0361】

上記反応は、 K_2CO_3 等の塩基の存在下で実施することができる。上記反応は、DMF等の溶媒中で実施することができる。

【0362】

上記反応の場合、有利には、 R_0 H、 R_{5a} H、R CH_2OH 、 R_1 H、 R_2 H、 R_3 H及び R_4 OHである。したがって、上述の置換基を有する化合物を調製するためには、OH官能基又はNH官能基は好ましくは、式(III)の化合物と式(IX)の化合物との反応を実施する前に、上記に規定の保護基によって保護すべきである。脱保護工程は、上記反応を実施する工程の後に実施することができ、特に、本方法の最後の工程において実施することができる。

20

【0363】

工程(2):

塩形成又は溶媒和工程は、当業者に周知の方法によって実施することができ、特に、工程(1)で得られた式(I)の化合物と、上記に規定の有機酸若しくは無機酸、有機塩基若しくは無機塩基又は溶媒との反応によって実施することができる。

【0364】

溶媒は特に、本発明による化合物の調製の最後の工程において使用される溶媒、特に工程(1)において使用される溶媒であり得る。

30

【0365】

したがって、工程(1)及び(2)は、中間体化合物を単離することなく、単一の工程で実施することができる。

【0366】

脱保護工程は、上記単一の工程の後、前及び/又は最中に実施することができる。

【0367】

さらなる保護/脱保護工程も、上記方法において実施することができ、こうしたさらなる保護/脱保護工程及びその反応条件は、当業者に周知である。

【0368】

先述の方法のいずれかによって得られた化合物は、抽出、溶媒の留去又は沈殿若しくは結晶化(続いて、濾過が行われる。)等、当業者に周知の方法によって反応媒体から分離することができる。

40

【0369】

本化合物は必要に応じて、再結晶、蒸留、シリカゲルカラムによるクロマトグラフィー又は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)等、当業者に周知の方法によって精製することもできる。

【0370】

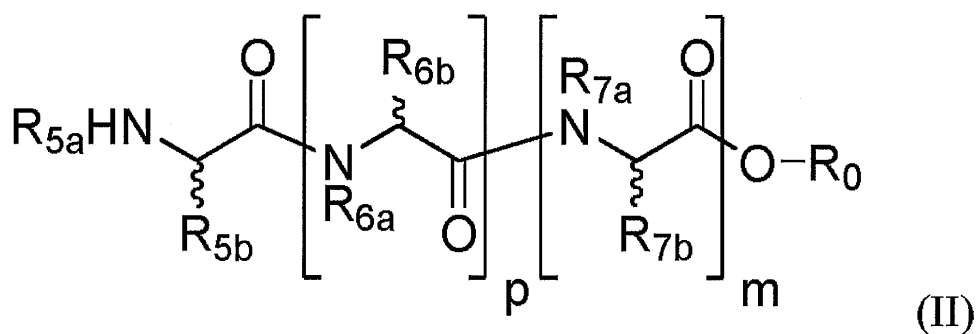
本発明は、

・ 下記式(II):

【0371】

50

【化85】



10

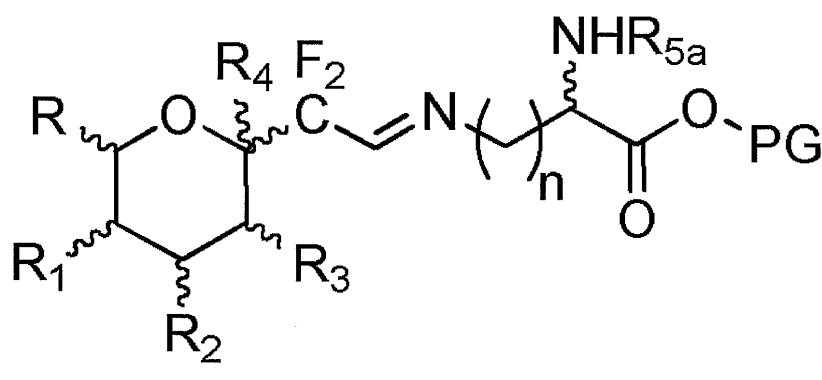
【0372】

(式中、 m 、 p 、 R_0 、 R_{5a} 、 R_{5b} 、 R_{6a} 、 R_{6b} 、 R_{7a} 及び R_{7b} が、上記に規定のとおりであるが、 m 及び p が、両方とも0ということはない。)の化合物、

・ 下記式(VI):

【0373】

【化86】



20

【0374】

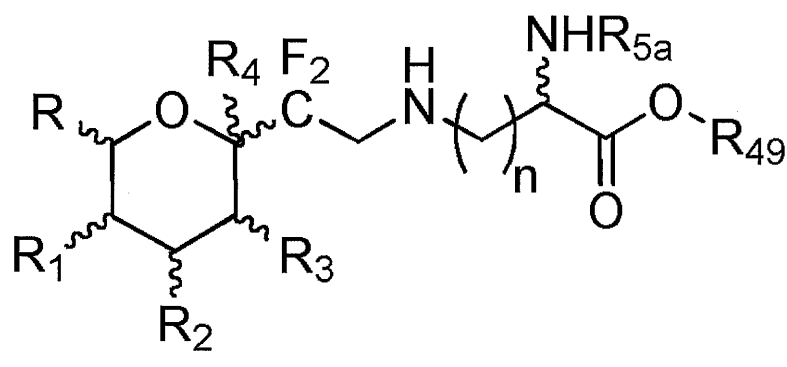
(式中、 n 、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{5a} 及びPGが、上記に規定のとおりである。)の化合物、

30

・ 下記式(XI):

【0375】

【化87】



40

【0376】

(式中、 n 、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_{5a} が、上記に規定のとおりであり、 R_{49} が、H又は(C_1 ~ C_6)アルキル基等のO-保護基を表す。)の化合物

又はその塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体若しくは任意の比率の立体異性体の混合物、特に鏡像異性体の混合物、特にラセミ体混合物にも関する。

【0377】

50

式(II)、(VI)又は(XI)の上記化合物は、式(I)の化合物の調製における合成中間体として有用である。

【0378】

下記の例は、本発明を説明するものであるが、本発明の範囲を限定することは決してない。

【図面の簡単な説明】

【0379】

【図1】通常の培養培地(生存対照)、飢餓培地(無血清対照)及び化合物17を5mg/mLで含有する飢餓培地でインキュベーション後の期間(0から12日)中の、線維芽細胞の生存率(%)を表す図である。

10

【図2】0当量のNaODを添加して2時間30分反応させた後の、化合物17の溶液の¹H RMNスペクトルを表す図である。

【図3】8当量のNaODを添加して2時間30分反応させた後の、化合物17の溶液の¹H RMNスペクトルを表す図である。

【図4】0当量のNaODを添加して2時間30分反応させた後の、化合物Xの溶液の¹H RMNスペクトルを表す図である。

【図5】8当量のNaODを添加して2時間30分反応させた後の、化合物Xの溶液の¹H RMNスペクトルを表す図である。

【図6】8当量のNaODを添加して3日間反応させた後の、化合物Xの溶液の¹H RMNスペクトルを表す図である。

20

【図7】8当量のNaODを添加して3日間反応させた後の、化合物Xの溶液のESI⁺モードにおける質量スペクトルを表す図である。

【図8】8当量のNaODを添加して3日間反応させた後の、化合物Xの溶液のESI⁻モードにおける質量スペクトルを表す図である。

【実施例】

【0380】

以下の略記号を使用した。

Ala: アラニン

Ac: アセチル(COCH₃)

Bn: ベンジル(CH₂Ph)

30

Cbz: ベンジルオキシカルボニル(CO₂CH₂Ph)

CDI: カルボニルジイミダゾール

Dab: 2,4-ジアミノ酪酸

DCE: ジクロロエタン

DMEM: ダルベッコ改質イーグル培地

DMF: ジメチルホルムアミド

DIBA1-H: 水素化ジイソブチルアルミニウム

DIEA: N,N-ジイソプロピルエチルアミン

EDTA: エチレンジアミンテトラ酢酸

ESI: エレクトロスプレーイオン化

40

Et: エチル(CH₂CH₃)

FBS: ウシ胎児血清

Gly: グリシン

Lys: リジン

Me: メチル(CH₃)

MEM: 最少必須培地

NMM: N-メチルモルホリン

NMR: 核磁気共鳴

OD: 光学的密度

Orn: オルニチン

50

PBS: リン酸緩衝生理食塩水

Pro: プロリン

PSNet₂: ジメチルアミノメチルポリスチレン

PyBOP: (1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

Tf: トリフルオロメタンスルホニル(SO₂CF₃)

TFA: トリフルオロ酢酸

THF: テトラヒドロフラン

Tyr: チロシン

Z: ベンジルオキシカルボニル(CO₂CH₂Ph)

【0381】

I. 本発明による化合物の合成

R₄=R₁=OHである本発明による化合物は、上の記載で説明した互変異性体形の混合物の形態で得ることができることを留意されたい。実用的理由で、これらの化合物は、それらのピラノース形により表される。そのことは、本発明による化合物17、19、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40及び44に関する。

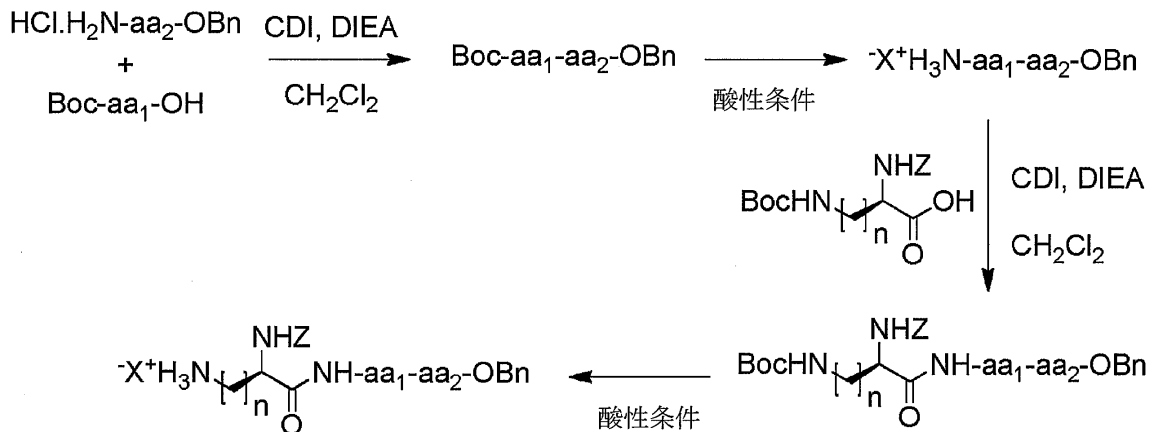
【0382】

1.1. 一般的手順

ペプチド中間体の合成

【0383】

【化88】



【0384】

(aa₁及びaa₂は各々独立にアミノ酸残基を表す)

【0385】

ペプチド中間体の合成例

一般的手順A

Boc-aa₁-OH及びHCl・H₂N-aa₂-OBnカップリング: Boc-aa₁-OHをジクロロメタンに溶解して、カルボニルジイミダゾール(1.03当量)を少しずつ添加した。1時間攪拌した後、HCl・H₂N-aa₂-OBn(1当量)及びDIEA(2.1当量)のジクロロメタン中の溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。1NのHCl水溶液を添加して混合物を10分間激しく攪拌した。層を分離して水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水して真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製してBoc-aa₁-aa₂-OBnを得た。

【0386】

一般的手順B

TFAを使用するN-脱保護: N-Bocペプチドをジクロロメタンに溶解してトリフルオロ酢酸(20当量)を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、真空下で濃縮して、ペプ

10

20

30

40

50

チドのアンモニウムトリフルオロ酢酸塩($X^- = CF_3CO_2^-$)を得た。

【0387】

一般的手順C

HClを使用するN-脱保護:N-Bocペプチドをジクロロメタンに溶解して、HClのジオキサン(10当量)中の4M溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、真空下で濃縮してペプチドのアンモニウム塩酸塩($X^- = Cl^-$)を得た。

【0388】

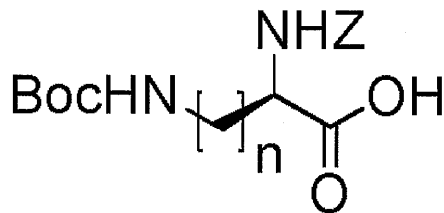
一般的手順D

Z,Boc保護アミノ酸(

【0389】

【化89】

10



【0390】

)及び $X^+ \cdot H_3N-aa_1-aa_2-OBn$ のカップリング:Z,Boc保護アミノ酸をジクロロメタンに溶解して、カルボニルジイミダゾール(1.2当量)を少しずつ添加した。1時間攪拌した後、 $X^+ \cdot H_3N-aa_1-aa_2-OBn$ (1当量)及びDIEA (2.1当量)のジクロロメタン中の溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。1M HClの水溶液を添加して、混合物を10分間激しく攪拌した。層を分離して水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水して真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、カップリング残渣を得た。

20

【0391】

Boc-Ala-Ala-OBn:Boc-Ala-OH (10g、52.9mmol、1当量)及びHCl·H₂N-Ala-OBn (11.4g、52.9mmol、1当量)を用いて一般的手順Aを使用する。淡黄色の油(18.2g、98%)。

MS (ESI⁺):351.2 [M+H]⁺;373.2 [M+Na]⁺;389.1 [M+K]⁺

30

【0392】

HCl·H₂N-Ala-Ala-OBn:Boc-Ala-Ala-OBn (18.04g、51.5mmol、1当量)から出発して一般的手順Cを使用する。白色の固体(14.75g、100%)。

MS (ESI⁺):251.1 [M-HCl+H]⁺;273.1 [M-HCl+Na]⁺;289.1 [M-HCl+K]⁺

【0393】

TFA·H₂N-Ala-Ala-OBn:Boc-Ala-Ala-OBn (17.2g、49.03mmol、1当量)から出発して一般的手順Bを使用する。淡黄色の油(17.9g、100%)。

【0394】

【数1】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 1.3-1.5 (m, 6H), 4.0-4.2 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 1H), 5.02 (d, 1H, ¹J_{H-H} = 11.5Hz), 5.11 (d, 1H, ¹J_{H-H} = 11.5Hz), 7.1-7.4 (m, 5H), 7.65 (d, 1H, ³J_{H-H} = 6Hz), 7.8-8.3 (m, 2H)

40

【0395】

Z-Lys(Boc)-Ala-Ala-OBn:HCl·H₂N-ALa-Ala-OBn (15g、52.3mmol、1当量)及びZ-Lys(Boc)-OH (19.9g、52.5mmol、1当量)から出発して一般的手順Dを使用する。白色の固体(21.2g、67%)。

MS (ESI⁺):613.3 [M+H]⁺;635.2 [M+Na]⁺;651.2 [M+K]⁺

【0396】

50

Z-Lys(HCl)-Ala-Ala-OBn:Z-Lys(Boc)-Ala-Ala-OBn (21g、34.3mmol、1当量)から出発して一般的手順Cを使用する。白色の固体(16.4g、87%)。

MS (ESI⁺):513.2 [M-HCl+H]⁺;535.2 [M-HCl+Na]⁺;551.2 [M-HCl+K]⁺

【0397】

Z-Lys(Boc)-Ala-OBn:HCl.H₂N-aa₁-aa₂-OBnの代わりにZ-Lys(Boc)-OH (2g、5.26mmol、1当量)及びHCl.H₂N-Ala-OBn (1.13g、5.26mmol、1当量)を用いて一般的手順Dを使用する。淡黄色の固体(1.89g、66%)。

【0398】

【数2】

¹H NMR_(CDCl₃, 300 MHz): 1.3 (m, 16H);1.6-1.7 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 4.1 (m, 1H); 4.5 (m, 1H); 4.6 (m, 1H); 5.0 (s, 2H); 5.1 (m, 1H); 5,5 (d, 7Hz, 1H); 6,8 (d, 6.5Hz,1H,); 7.3 (m, 10H).

10

【0399】

Z-Lys(HCl)-Ala-OBn:Z-Lys(Boc)-Ala-OBn (756mg、1.40mmol、1当量)から出発して一般的手順Cを使用する。白色固体(778mg、100%)。

MS (ESI⁺):223.1 [M+H]⁺;245.1 [M+Na]⁺;261.1 [M+K]⁺

【0400】

Boc-Gly-Gly-OBn:Boc-Gly-OH (800mg、4.57mmol、1当量)及びHCl.H₂N-Gly-OBn (922mg、4.57mmol、当量)を用いて一般的手順Aを使用する。無色の油(1.40g、95%)。

MS (ESI⁺):323.2 [M+H]⁺;345.1 [M+Na]⁺;361.1 [M+K]⁺

【0401】

HCl.H₂N-Gly-Gly-OBn:Boc-Gly-Gly-OBn (1.37g、4.25mmol、1当量)から出発して一般的手順Cを使用する。白色の固体(1.14g、100%)。

MS (ESI⁺):223.1 [M-HCl+H]⁺;245.1 [M-HCl+Na]⁺;261.1 [M-HCl+K]⁺

【0402】

Z-Lys(Boc)-Gly-Gly-OBn:HCl.H₂N-Gly-Gly-OBn (1.12g、4.17mmol、1当量)及びZ-Lys(Boc)-OH (1.68g、4.17mmol、1当量)から出発して一般的手順Dを使用する。黄色の油(1.69g、69%)。

MS (ESI⁺):585.3 [M+H]⁺;607.2 [M+Na]⁺;623.2 [M+K]⁺

【0403】

Z-Lys(HCl)-Gly-Gly-OBn:Z-Lys(Boc)-Gly-Gly-OBn (1.60g、2.79mmol、1当量)から出発して一般的手順Cを使用する。白色の固体(1.59g、100%)。

MS (ESI⁺):485.2 [M-HCl+H]⁺;507.2 [M-HCl+Na]⁺;523.2 [M-HCl+K]⁺

【0404】

Boc-Ala-Gly-OBn:Boc-Ala-OH (400mg、2.11mmol、1当量)及びHCl.H₂N-Gly-OBn (425mg、2.11mmol、1当量)を用いて一般的手順Aを使用する。無色の油(666mg、94%)。

MS (ESI⁺):359.2 [M+Na]⁺;375.1 [M+K]⁺

【0405】

TFA.H₂N-Ala-Gly-OBn:Boc-Ala-Gly-OBn (646mg、1.92mmol、1当量)から出発して一般的手順Bを使用する。黄色の油(759mg、100%)。

MS (ESI⁺):237.1 [M-TFA+H]⁺;259.1 [M-TFA+Na]⁺

【0406】

Z-Lys(Boc)-Ala-Gly-OBn:TFA.H₂N-Ala-Gly-OBn (739mg、1.87mmol、1当量)及びZ-Lys(Boc)-OH (711mg、1.87mmol、1当量)から出発して一般的手順Dを使用する。白色の固体(797mg、71%)。

MS (ESI⁺):621.4 [M+Na]⁺;637.4 [M+K]⁺

【0407】

Z-Lys(TFA)-Ala-Gly-OBn:Z-Lys(Boc)-Ala-Gly-OBn (777mg、1.30mmol、1当量)から出発

50

して一般的手順Bを使用する。黄色の油(947mg、100%)。

MS (ESI⁺):499.3 [M-TFA+H]⁺;521.3 [M-TFA+Na]⁺;537.3 [M-TFA+K]⁺

【 0 4 0 8 】

Boc-Gly-Ala-OBn:Boc-Gly-OH (400mg、2.29mmol、1当量)及びHCl.H₂N-Ala-OBn (494mg、2.29mmol、1当量)を用いて一般的手順Aを使用する。無色の油(703mg、91%)。

MS (ESI⁺):359.2 [M+Na]⁺;375.1 [M+K]⁺

【 0 4 0 9 】

TFA.H₂N-Gly-Ala-OBn:Boc-Gly-Ala-OBn (683mg、2.03mmol、1当量)から出発して一般的手順Bを使用する。黄色の油(772mg、100%)。

MS (ESI⁺):237.1 [M-TFA+H]⁺;259.1 [M-TFA+Na]⁺

【 0 4 1 0 】

Z-Lys(Boc)-Gly-Ala-OBn:TFA.H₂N-Gly-Ala-OBn (753mg、1.98mmol、1当量)及びZ-Lys(Boc)-OH (753mg、1.98mmol、1当量)から出発して一般的手順Dを使用する。黄色の油(939mg、79%)。

MS (ESI⁺):621.4 [M+Na]⁺;637.4 [M+K]⁺

【 0 4 1 1 】

Z-Lys(TFA)-Gly-Ala-OBn:Z-Lys(Boc)-Gly-Ala-OBn (919mg、1.53mmol、1当量)から出発して一般的手順Bを使用する。黄色の油(1.10g、100%)。

MS (ESI⁺):499.3 [M-TFA+H]⁺;521.3 [M-TFA+Na]⁺

【 0 4 1 2 】

Z-Orn(Boc)-Ala-Ala-OBn:TFA.H₂N-Ala-Ala-OBn (878mg、2.41mmol、1.04当量)及びZ-Orn(Boc)-OH (850mg、2.32mmol、1当量)から出発して一般的手順Dを使用する。白色の固体(879mg、63%)。

MS (ESI⁺):599.3 [M+H]⁺;621.3 [M+Na]⁺;637.3 [M+K]⁺

【 0 4 1 3 】

Z-Orn(HCl)-Ala-Ala-OBn:Z-Orn(Boc)-Ala-Ala-OBn (874mg、1.46mmol、1当量)から出発して一般的手順Cを使用する。白色の固体(822mg、100%)。

MS (ESI⁺):499.3 [M-HCl+H]⁺;521.2 [M-HCl+Na]⁺

【 0 4 1 4 】

Z-Dab(Boc)-Ala-Ala-OBn:TFA.H₂N-Ala-Ala-OBn (463mg、1.27mmol、1当量)及びZ-Dab(Boc)-OH (447mg、1.27mmol、1当量)から出発して一般的手順Dを使用する。Z-Dab(Boc)-OHは、Z-Dab(Boc)-OH.DCHA (ジシクロヘキシルアミン塩)から以下のように調製した:塩をジクロロメタンで希釈して、この溶液を硫酸水素カリウムの飽和水溶液で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水して、真空下で濃縮した。白色の固体(402mg、54%)。

MS (ESI⁺):585.3 [M+H]⁺;607.3 [M+Na]⁺;623.3 [M+K]⁺

【 0 4 1 5 】

Z-Dab(HCl)-Ala-Ala-OBn:Z-Dab(Boc)-Ala-Ala-OBn (400mg、0.684mmol、1当量)から出発して一般的手順Cを使用する。白色の固体(413mg、100%)。

MS (ESI⁺):485.2 [M-HCl+H]⁺;507.2 [M-HCl+Na]⁺

【 0 4 1 6 】

Boc-Ala-Pro-OBn:Boc-Ala-OH (1.00g、5.28mmol、1当量)をジクロロメタン(8mL)にN₂雰囲気下で溶解した。HCl.H₂N-Pro-OBn (1.40g、5.81mmol、1.1当量)及び2-プロモエチルピリジニウム(1.59g、5.81mmol、1.1当量)を逐次的に添加した。反応混合物を0℃に冷却して、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.8mL、16.9mmol、3.2当量)を滴下添加した。混合物を室温に加温して5時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物をジクロロメタン(20mL)で希釈した。得られた溶液をクエン酸の水溶液(10%、15mL)で、次に炭酸水素ナトリウムの水溶液(5%、15mL)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水して真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Boc-Ala-Pro-OBnを淡黄色の油として得た(1.34g、67%)。MS (ESI⁺):399.2 [M+Na]⁺

【 0 4 1 7 】

10

20

30

40

50

TFA.H₂N-Ala-Pro-OBn:Boc-Ala-Pro-OBn (1.27g、3.7mmol、1当量)から出発して一般的手順Bを使用する。淡褐色の油(1.31g、100%)。

MS (ESI⁺):277.2 [M-TFA+H]⁺;299.1 [M-TFA+Na]⁺

【0418】

Z-Lys(Boc)-Ala-Pro-OBn:Z-Lys(Boc)-OH (1.30mg、3.43mmol、1当量)及びTFA.H₂N-Ala-Pro-OBn (1.34mg、3.43mmol、1当量)から出発して一般的手順Dを使用する。白色の固体(1.24g、57%)。

MS (ESI⁺):639.3 [M+H]⁺;661.3 [M+Na]⁺;677.3 [M+K]⁺

【0419】

Z-Lys(TFA)-Ala-Pro-OBn:Z-Lys(Boc)-Ala-Pro-OBn (1.08g、1.69mmol、1当量)から出発して一般的手順Bを使用する。淡褐色の固体(1.1g、56%)。

MS (ESI⁺):539.3 [M-TFA+H]⁺

【0420】

Boc-Pro-Ala-OBn:Boc-Pro-OH (2.0g、9.29mmol、1当量)及びHCl.H₂N-Ala-OBn(2.04mg、9.29mmol、1当量)を用いて一般的手順Aを使用する。白色の固体(2.79g、80%)。

MS (ESI⁺):399.2 [M+Na]⁺;415.2 [M+K]⁺

【0421】

TFA.H₂N-Pro-Ala-OBn:Boc-Pro-Ala-OBn (537mg、1.43mmol、1当量)から出発して一般的手順Bを使用する。淡黄色の固体(558mg、100%)。

MS (ESI⁺):277.2 [M-TFA+H]⁺;299.1 [M-TFA+Na]⁺

【0422】

Z-Lys(Boc-)Pro-Ala-OBn:TFA.H₂N-Pro-Ala-OBn (542mg、1.39mmol、1.1当量)をジクロロメタン(7mL)にN₂雰囲気下で溶解した。Z-Lys(Boc)-OH (479mg、1.26mmol、1当量)及び2-プロモエチルピリジニウム(380mg、1.39mmol、1.1当量)を逐次的に添加した。反応混合物を0℃に冷却して、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(670µL、4.03mmol、3.2当量)を滴下添加した。混合物を室温に加温して5時間攪拌した。反応が完結した後、反応混合物をジクロロメタン(15mL)で希釈した。得られた溶液をクエン酸の水溶液(10%、10mL)で、次に炭酸水素ナトリウムの水溶液(5%、10mL)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水して真空下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、Z-Lys(Boc)-Pro-Ala-OBnを白色の固体として得た(382mg、43%)。

MS (ESI⁺):639.5 [M+H]⁺;661.5 [M+Na]⁺;677.4 [M+K]⁺

【0423】

Z-Lys(TFA)-Pro-Ala-OBn:Z-Lys(Boc)-Pro-Ala-OBn (358mg、0.56mmol、1当量)から出発して一般的手順Bを使用する。淡褐色の固体(365mg、100%)。

MS (ESI⁺):539.3 [M-TFA+H]⁺

【0424】

Z-Ala-Lys(Boc)-OMe:Z-Ala-OH (500mg、2.24mmol、1当量)及びHCl.H₂N-Lys(Boc)-OMe (665mg、2.24mmol、1当量)から出発して一般的手順Aを使用する。粘稠無色の油(863mg、83%)。

MS (ESI⁺):466.3 [M+H]⁺;488.2 [M+Na]⁺;504.2 [M+K]⁺

【0425】

Z-Ala-Lys(Boc)-OH:Z-Ala-Lys(Boc)-OMe (786mg、1.69mmol)のテトラヒドロフラン(49mL)中の溶液に、水酸化リチウム(121mg、3当量)の水溶液(5.6mL)を添加した。反応混合物を16時間攪拌して、次に塩酸の水溶液(1M)を、pH1まで添加して、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮して淡黄色の油を得た(763mg、100%)。

MS (ESI⁺):452.2 [M+H]⁺;474.2 [M+Na]⁺;490.2 [M+K]⁺

【0426】

Z-Ala-Lys(Boc)-Ala-OBn:Boc-aa₁-OHの代わりにZ-Ala-Lys(Boc)-OH (585mg、1.23mmol、1当量)、及びHCl.H₂N-Ala-OBn (265mg、1.23mmol、1当量)から出発して一般的手順Aを

10

20

30

40

50

使用する。白色の固体(364mg、48%)。

MS (ESI⁺):613.3 [M+H]⁺;635.3 [M+Na]⁺;651.3 [M+K]⁺

【0427】

Z-Ala-Lys(HCl)-Ala-OBn:Z-Ala-Lys(Boc)-Ala-OBn (364mg、mmol、1当量)から出発して一般的手順Cを使用する。白色の固体(326mg、100%)。

MS (ESI⁺):513.3 [M-HCl+H]⁺;535.3 [M-HCl+Na]⁺;551.2 [M-HCl+K]⁺

【0428】

Boc-Tyr(OMe)-Ala-OBn:Boc-Tyr(OMe)-OH (1.35g、4.57mmol、1当量)及びHCl・H₂N-Ala-OBn (1.084mg、5.03mmol、1.1当量)から出発して一般的手順Aを使用する。白色の固体(863mg、83%)。

MS (ESI⁺):457.2 [M+H]⁺;479.2 [M+Na]⁺;495.2 [M+K]⁺

【0429】

HCl・H₂N-Tyr(OMe)-Ala-OBn:Boc-Tyr(OMe)-Ala-OBn (1.7g、mmol、1当量)から出発して一般的手順Cを使用する。白色の固体(1.51g、100%)。

MS (ESI⁺):357.2 [M-HCl+H]⁺;379.2 [M-HCl+Na]⁺

【0430】

Z-Lys(Boc)-Tyr(OMe)-Ala-OBn:HCl・H₂N-Tyr(OMe)-Ala-OBn (1.53g、3.89mmol、1当量)及びZ-Lys(Boc)-OH (1.63g、4.28mmol、1.1当量)から出発して一般的手順Dを使用する。淡黄色の固体(1.01g、40%)。

MS (ESI⁺):720.4 [M+H]⁺;766.5 [M+K]⁺

【0431】

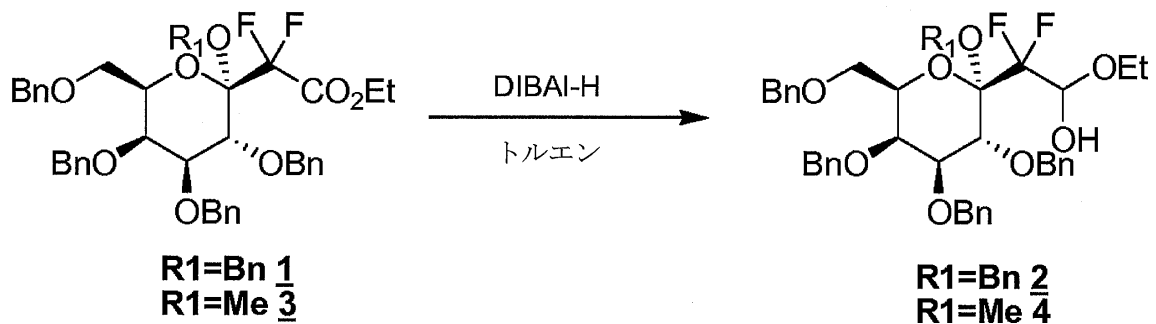
Z-Lys(HCl)-Tyr(OMe)-Ala-OBn:Z-Lys(Boc)-Tyr(OMe)-Ala-OBn (970mg、1.35mmol、1当量)から出発して一般的手順Cを使用する。淡黄色の固体(880mg、100%)。

MS (ESI⁺):619.3 [M-HCl+H]⁺;641.3 [M-HCl+Na]⁺;657.3 [M-HCl+K]⁺

中間体化合物2及び4の合成:

【0432】

【化90】



【0433】

R₁=Bnの場合

WO2012/085221A1に記載されたプロセスにより得られた、無水トルエン(13mL)中の化合物1の冷却された(-78)溶液(1.0g、1.33mmol、1当量)に、水素化ジイソブチルアルミニウムの溶液(トルエン中1.2M、1.4mL、1.66mmol、1.25当量)を滴下添加して、反応混合物を同じ温度で6時間30分の間窒素雰囲気下で撹拌した。反応混合物をエタノール(3mL)でクエンチして、-20 に加温して、この温度で15分間撹拌した。ロッシェル塩の溶液(20%、8ml)を添加して混合物を室温に加温して1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した(3×30mL)。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水して濾過し、真空中で濃縮して化合物2(987mg、無色の油)を得、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

質量分析(ESI⁺):777.4 [M+Na]⁺、793.4 [M+K]⁺

【0434】

R₁=Meの場合

上と同じ手順で、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、2010年、20巻、5251～5254頁に記載された化合物3 (3.56g、5.26mmol)を出発原料として使用して、化合物4を生じさせた(3.11g、淡黄色の油)。

質量分析(ESI⁺):701.3 [M+Na]⁺、717.3 [M+K]⁺

【 0 4 3 5 】

化合物15、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39及び43の合成

【 0 4 3 6 】

【表 1 A】

15	
21	
23	
25	

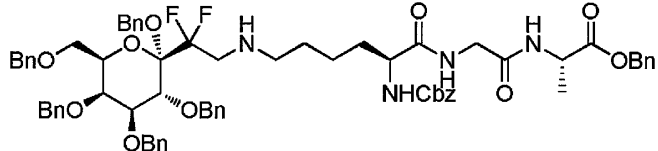
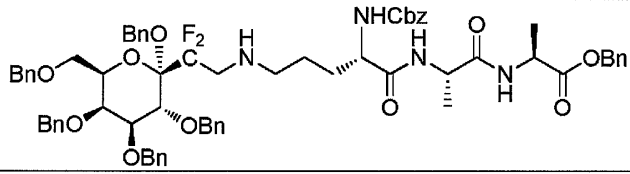
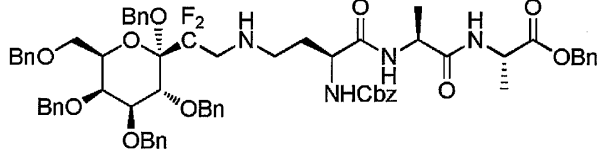
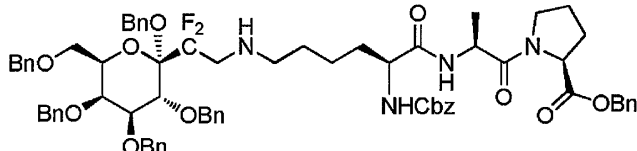
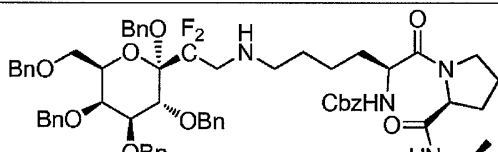
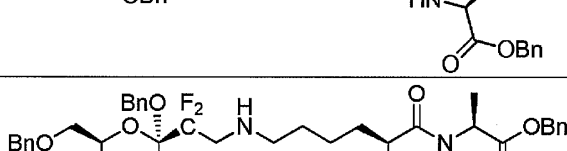
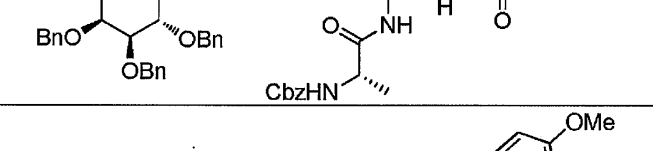
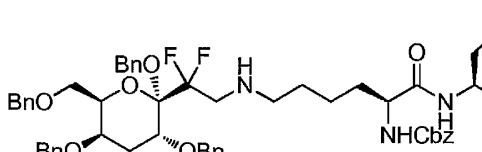
【 0 4 3 7 】

10

20

30

【表1B】

27		
29		10
31		
33		20
35		
37		30
39		
43		40

【0438】

ペプチド又はアミノ酸のヘミケタール2への縮合及びそれに続く還元:ヘミケタール2誘導体を窒素雰囲気下でジクロロエタン(0.05M)に溶解した。硫酸マグネシウム(3当量)、ペプチド又はアミノ酸誘導体(0.95から1当量)及びPS-NEt₂ (3.2mmol.g⁻¹、2当量)を逐次的に添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌して、次に20時間還流させた。反応が完結した後(¹⁹F NMRによってモニターした)、反応混合物をセライト(登録商標)のプラグで急速濾過して、それをジクロロエタン(初期量の約10%)で洗浄した。得られた溶液を0℃に冷却して、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2当量)及び酢酸(1当量)を窒素雰囲気下で

逐次的に添加した。0 で30分間攪拌した後、反応混合物を室温に加温して終夜攪拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液をゆっくり添加して、混合物を2時間攪拌した。層を分離して、水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水して真空下で濃縮して、粗グリコペプチド誘導体を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【 0 4 3 9 】

化合物15:ヘミケタール2 (9.63g、12.76mmol、1当量)及びZ-Lys(TFA)-Ala-Ala-OBn (7.59g、12.12mmol、0.95当量)から出発して一般的手順を使用する。白色の固体(6.71g、46%)。

MS (ESI)⁺:1205.6 [M+H]⁺

10

【 0 4 4 0 】

化合物21:ヘミケタール2 (1.02g、1.35mmol、1当量)及びZ-Lys(HCl)-Ala-OBn (751mg、1.35mmol、1当量)から出発して一般的手順を使用する。淡黄色の油(1.14g、74%)。

MS (ESI)⁺:1134.5 [M+H]⁺;1156.5 [M+Na]⁺

【 0 4 4 1 】

化合物23:ヘミケタール2 (1.02g、1.35mmol、1当量)及びZ-Lys(HCl)-Gly-Gly-OBn (786mg、1.35mmol、1当量)から出発して一般的手順を使用する。白色の固体(1.03g、65%)。

MS (ESI)⁺:1177.5 [M+H]⁺;1199.5 [M+Na]⁺

【 0 4 4 2 】

化合物25:ヘミケタール2 (1.01g、1.34mmol、当量)及びZ-Lys(TFA)-Ala-Gly-OBn (924mg、1.27mmol、0.95当量)から出発して一般的手順を使用する。白色の固体(719mg、47%)。

MS (ESI)⁺:1191.5 [M+H]⁺;1213.5 [M+Na]⁺;1229.5 [M+K]⁺

20

【 0 4 4 3 】

化合物27:ヘミケタール2 (1.13g、1.49mmol、1当量)及びZ-Lys(TFA)-Gly-Ala-OBn (1.02g、1.42mmol、0.95当量)から出発して一般的手順を使用する。淡黄色の油(774mg、46%)。

MS (ESI)⁺:1191.5 [M+H]⁺;1213.5 [M+Na]⁺;1229.5 [M+K]⁺

【 0 4 4 4 】

化合物29:ヘミケタール2 (1.07g、1.42mmol、1当量)及びZ-Orn(HCl)-Ala-Ala-OBn (802mg、1.42mmol、1当量)から出発して一般的手順を使用する。白色の固体(1.23g、73%)。

MS (ESI)⁺:1191.5 [M+H]⁺

30

【 0 4 4 5 】

化合物31:ヘミケタール2 (516mg、684mmol、1当量)及びZ-Dab(HCl)-Ala-Ala-OBn (413mg、684mmol、1当量)から出発して一般的手順を使用する。無色の油(588mg、73%)。

MS (ESI)⁺:1177.5 [M+H]⁺;1199.5 [M+Na]⁺;1215.5 [M+K]⁺

【 0 4 4 6 】

化合物33:ヘミケタール2 (497mg、0.658mmol、1当量)及びZ-Lys(TFA)-Ala-Pro-OBn (408mg、0.625mmol、0.95当量)から出発して一般的手順を使用する。淡黄色の油(466mg、61%)。

RMN ¹⁹F (CDC1₃、282.5MHz) (¹Hカップリングがない):-110.1 (d、²J_{F-F}=257Hz)、-111.0 (d、²J_{F-F}=257Hz)

40

【 0 4 4 7 】

化合物35:ヘミケタール2 (396mg、0.524mmol、1当量)及びZ-Lys(TFA)-Pro-Ala-OBn (326mg、0.498mmol、0.95当量)から出発して一般的手順を使用する。白色の固体(409mg、67%)。

MS (ESI)⁺:1231.6 [M+H]⁺

【 0 4 4 8 】

化合物37:ヘミケタール2 (448mg、0.594mmol、1当量)及びZ-Ala-Lys(HCl)-Ala-OBn (331mg、0.594mmol、1当量)から出発して一般的手順を使用する。無色の油(470mg、66%)。

MS (ESI)⁺:1205.6 [M+H]⁺;1227.5 [M+Na]⁺;1243.5 [M+K]⁺

50

【 0 4 4 9 】

化合物39:ヘミケタール2 (1.01g、1.34mmol、1当量)及びZ-Lys(HCl)-Tyr(OMe)-Ala-OBn (830mg、1.27mmol、0.95当量)から出発して一般的手順を使用する。白色の固体(1.02g、59%)。

MS (ESI⁺):1311.6 [M+H]⁺;1333.6 [M+Na]⁺;1349.6 [M+K]⁺

【 0 4 5 0 】

化合物43:ヘミケタール2 (408mg、0.54mmol、1当量)及びZ-Lys(HCl)-OBn (255mg、0.54mmol、1当量)から出発して一般的手順を使用する。無色の油(310mg、54%)。

MS (ESI⁺):1063.4 [M+H]⁺

【 0 4 5 1 】

化合物17、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40及び44の合成

【 0 4 5 2 】

【表 2 A】

17		
22		20
24		
26		30
28		
30		40
32		
34		

10

20

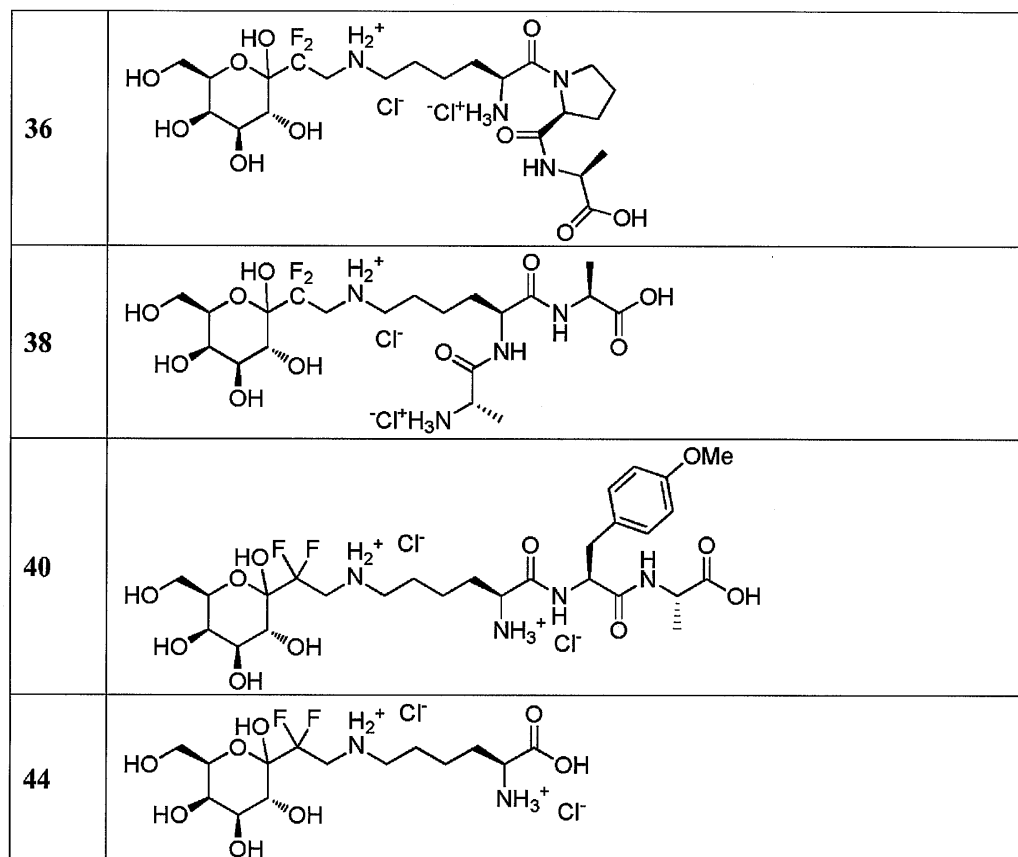
30

40

50

【 0 4 5 3 】

【 表 2 B 】



10

20

【 0 4 5 4 】

水素化分解を使用するグリコペプチド脱保護:テトラヒドロフラン中の保護されたグリコペプチドの溶液(0.025M)に、不活性雰囲気下で塩酸の水溶液(1.0M、3.6当量)、続いてPd/C (10%Pd、0.1当量)を添加した。フラスコを真空でパージしてH₂で満たした(3回)。反応混合物をH₂雰囲気下で18時間激しく攪拌した。反応が完結した後、混合物を濾過して(ミリポア0.45 μm)、フィルターを水で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、得られた残渣を水に溶解し、凍結乾燥して所望の化合物を得た。

30

【 0 4 5 5 】

化合物17:化合物15 (6.48g、5.38mmol、1当量)から出発して一般的手順を使用する。白色の固体(3.21g、99%)。

MS (ESI⁺):531.2 [M-2HCl+H]⁺;553.2 [M-2HCl+Na]⁺;569.2 [M-2HCl+K]⁺

【 0 4 5 6 】

化合物22:化合物21 (702mg、0.619mmol、1当量)から出発して一般的手順を使用する。白色の固体(330mg、100%)。

MS (ESI⁺):460.2 [M-2HCl+H]⁺;482.2 [M-2HCl+Na]⁺;498.1 [M-2HCl+K]⁺

40

【 0 4 5 7 】

化合物24:化合物23 (700mg、0.595mmol、1当量)から出発して一般的手順を使用する。白色の固体(344mg、100%)。

MS (ESI⁺):503.2 [M-2HCl+H]⁺;525.2 [M-2HCl+Na]⁺;541.2 [M-2HCl+K]⁺

【 0 4 5 8 】

化合物26:化合物25 (640mg、0.537mmol、1当量)から出発して一般的手順を使用する。白色の固体(307mg、97%)。

MS (ESI⁺):517.2 [M-2HCl+H]⁺;539.2 [M-2HCl+Na]⁺;555.2 [M-2HCl+K]⁺

【 0 4 5 9 】

化合物28:化合物27 (604mg、0.507mmol、1当量)から出発して一般的手順を使用する。

50

白色の固体 (290mg、97%)。

MS (ESI⁺): 517.2 [M-2HCl+H]⁺; 539.2 [M-2HCl+Na]⁺; 555.2 [M-2HCl+K]⁺

【0460】

化合物30: 化合物29 (700mg、0.588mmol、1当量) から出発して一般的手順を使用する。

白色の固体 (356mg、100%)。

MS (ESI⁺): 517.2 [M-2HCl+H]⁺; 539.2 [M-2HCl+Na]⁺

【0461】

化合物32: 化合物31 (643mg、0.55mmol、1当量) から出発して一般的手順を使用する。淡
 橙色の固体 (290mg、92%)。

MS (ESI⁻): 501.2 [M-2HCl-H]⁻

【0462】

化合物34: 化合物33 (436mg、0.354mmol、1当量) から出発して一般的手順を使用する。
 白色の固体 (227mg、100%)。

MS (ESI⁺): 557.2 [M-2HCl+H]⁺

【0463】

化合物36: 化合物35 (380mg、0.309mmol、1当量) から出発して一般的手順を使用する。
 白色の固体 (196mg、100%)。

MS (ESI⁺): 557.2 [M-2HCl+H]⁺

【0464】

化合物38: 化合物37 (470mg、0.39mmol、1当量) から出発して一般的手順を使用する。白
 色の固体 (235mg、100%)。

MS (ESI⁻): 529.3 [M-2HCl-H]⁻

【0465】

化合物40: 化合物39 (50mg、0.038mmol、1当量) から出発して一般的手順を使用する。白
 色の固体 (21mg、78%)。

MS (ESI⁻): 635.2 [M-2HCl-H]⁻

【0466】

化合物44: 化合物43 (750mg、0.705mmol、1当量) から出発して一般的手順を使用する。
 白色の固体 (305mg、94%)。

MS (ESI⁻): 387.1 [M-2HCl-H]⁻

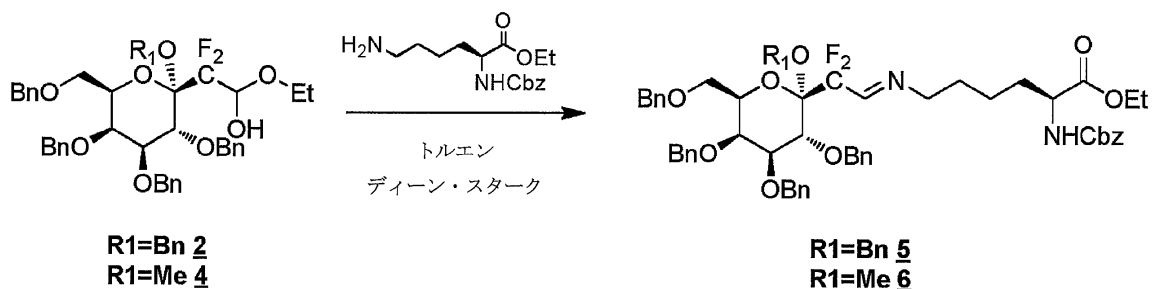
【0467】

1.2. 特定の手順

中間体化合物5及び6の合成:

【0468】

【化91】



【0469】

R₁=Bnの場合

化合物2 (606mg、0.80mmol、1当量) 及びN-カルボキシベンゾイル-エチル-リシネート (485mg、1.61mmol、2当量) を、トルエン (8mL) 中でディーン・スターク装置を使用して窒素雰囲気下で還流させた。3時間後、混合物を真空中で濃縮して化合物5を得、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

20

30

40

50

【 0 4 7 0 】

【 数 3 】

^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.5 MHz) (H カップリングなし): -110.2 (d, $J=263\text{Hz}$, 1F); -114.1 (d, $J=263\text{Hz}$, 1F).

【 0 4 7 1 】

 $R_1=\text{Me}$ の場合

上と同じ手順で、化合物4 (1.08g、1.59mmol) を出発原料として使用することにより、化合物6が生じさせ、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

10

【 0 4 7 2 】

【 数 4 】

^{19}F NMR (CDCl_3 , 282.5 MHz) (H カップリングなし): -109.7 (d, $J=263\text{Hz}$, 1F); -114.5 (d, $J=263\text{Hz}$, 1F).

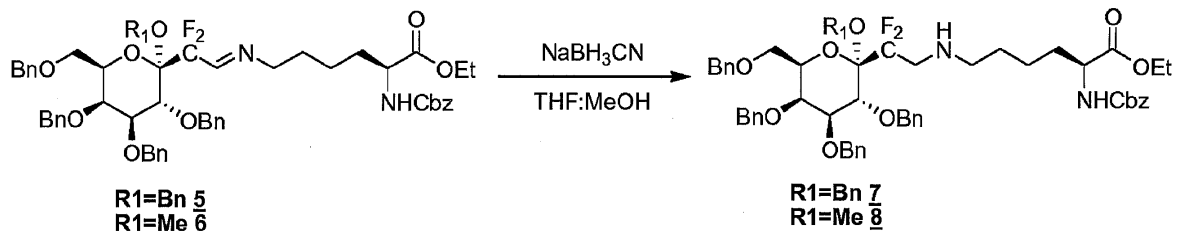
【 0 4 7 3 】

化合物7及び8の合成:

【 0 4 7 4 】

【 化 9 2 】

20



【 0 4 7 5 】

 $R_1=\text{Bn}$ の場合

シアノ水素化ホウ素ナトリウム(151mg、2.41mmol、3当量)を、テトラヒドロフラン(1.6 mL)及びメタノール(7.4mL)中の化合物5 (802mg、0.803mmol、1当量)の溶液に窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。塩化アンモニウムの飽和水溶液(8mL)を添加して、混合物を酢酸エチルで抽出した(3×15mL)。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物7を得た(382mg、31%、無色の油)。

30

質量分析(ESI^+): 1001.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1023.5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 、1039.5 $[\text{M}+\text{K}]^+$

【 0 4 7 6 】

 $R_1=\text{Me}$ の場合

上と同じ手順で、出発原料として化合物6 (1.47g、1.59mmol) を使用することにより、化合物8を生じさせる(796mg、54%、淡褐色の油)。

40

質量分析(ESI^+): 925.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 4 7 7 】

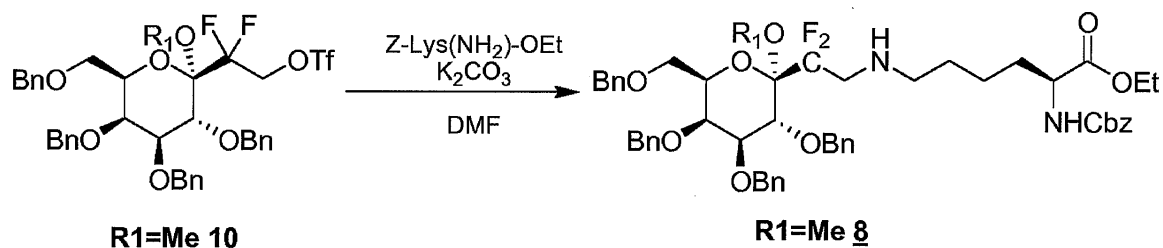
置換手法を使用する化合物8 ($R_1=\text{Me}$)の代替的合成:中間体化合物9の合成($R_1=\text{Me}$):

【 0 4 7 8 】

化合物8の合成 ($R_1=Me$):

【0486】

【化95】



10

【0487】

化合物10 (100mg、0.13mmol、1当量)の脱水DMF (0.65mL)中の溶液に、窒素雰囲気下で、Z-Lys(NH₂)-OEt (80mg、0.26mmol、2当量)の脱水DMF (0.65mL)及び炭酸カリウム(22mg、0.261mmol、2当量)中の溶液を添加した。反応混合物を、室温で2時間30分及び50 で15時間攪拌した。冷却後、飽和塩化アンモニウム溶液(5mL)及びブライン(5mL)を添加して、混合物を酢酸エチルで抽出した(3×10mL)。合わせた有機層をブラインで洗浄し(2×20mL)、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して真空中で濃縮して、化合物8を得た(15mg、13%、無色の油)。

質量分析(ESI⁺):925.3 [M+H]⁺

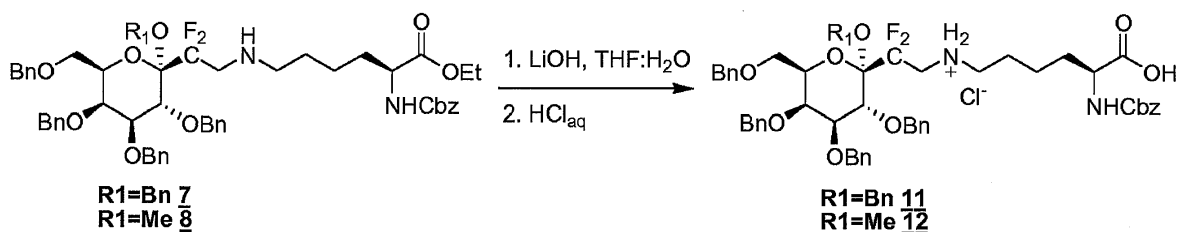
20

【0488】

化合物11及び12の合成:

【0489】

【化96】



30

【0490】

$R_1=Bn$ の場合

2Nの水酸化リチウムの水溶液(75 μ L、0.015mmol、2当量)を、化合物7 (75mg、0.075mmol、1当量)のテトラヒドロフラン中の冷却された(0)溶液(750 μ L)に滴下添加した。次に反応物を室温に加温して18時間攪拌した。1NのHCl水溶液をpH=1になるまで添加した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した(3×8mL)。合わせた有機層をブライン(8mL)で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して真空中で濃縮して、粗化合物11を得(76mg、93%、淡橙色の固体)、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

40

質量分析(ESI⁺):973.3 [M-HCl+H]⁺、995.4 [M-HCl+Na]⁺

【0491】

【数7】

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.5 MHz) (Hカップリングなし): -106.8 (d, J=261Hz, 1F); -109.6 (d, J=261Hz, 1F).

【0492】

$R_1=Me$ の場合

上と同じ手順で、化合物8 (604mg、0.652mmol)を出発原料として使用することにより、

50

化合物12を生じさせる(淡橙色の固体として578mg、95%)。

質量分析(ESI⁺): 897.5 [M-HCl+H]⁺、919.5 [M-HCl+Na]⁺、935.4 [M-HCl+K]⁺

【0493】

【数8】

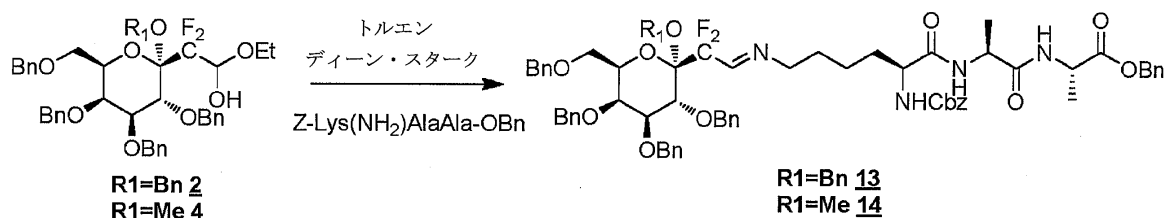
¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.5 MHz) (Hカップリングなし): -106.1 (d, J=263Hz, 1F); -108.7 (d, J=263Hz, 1F).

【0494】

中間体化合物13及び14の合成:

【0495】

【化97】



【0496】

R₁=Bnの場合

化合物2 (45mg、0.073mmol、1当量)及びZ-Lys(NH₂)AlaAla-OBn (75mg、0.15mmol、2当量)をトルエン(5mL)中でディーン・スターク装置を使用して窒素雰囲気下で還流させた。反応が完了した後、混合物を真空中で濃縮して、化合物13を得、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0497】

【数9】

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.5 MHz) (Hカップリングなし): -110.3 (d, J=263Hz, 1F); -114.0 (d, J=263Hz, 1F).

【0498】

R₁=Meの場合

上と同じ手順で、化合物4 (200mg、0.32mmol)を出発原料として使用することにより、化合物14が生じさせ、それをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0499】

【数10】

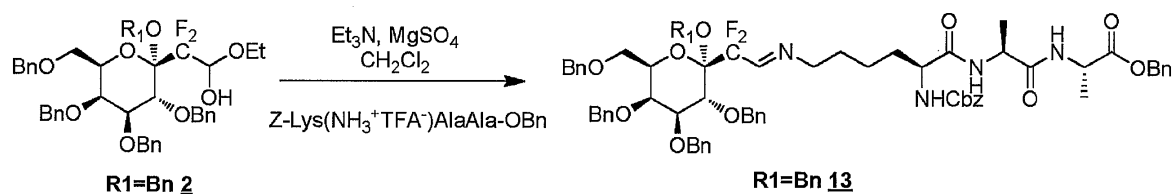
¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.5 MHz) (Hカップリングなし): -109.5 (d, J=264Hz, 1F); -114.1 (d, J=264Hz, 1F).

【0500】

中間体化合物13の代替的合成(R₁=Bn):

【0501】

【化98】



10

20

30

40

50

【0502】

R₁=Bnの場合

トリエチルアミン(116 μL、0.83mmol、1当量)を、ジクロロメタン(8.3mL)中の化合物2(628mg、0.83mmol、1当量)の攪拌された溶液に、窒素雰囲気下で滴下添加し、Z-Lys(NH₃⁺TFA⁻)AlaAla-OBn(521mg、0.83mmol、1当量)及び無水硫酸マグネシウム(151mg、1.25mmol、1.5当量)を順次添加して、混合物を室温で3時間攪拌した後、濾過した。フィルターを少量のジクロロメタンで洗浄し、濾液を水で洗浄して(5mL)、無水硫酸マグネシウムで脱水し、蒸発させて純粋な化合物13を得た(878mg、88%、無色の油)。

【0503】

【数11】

10

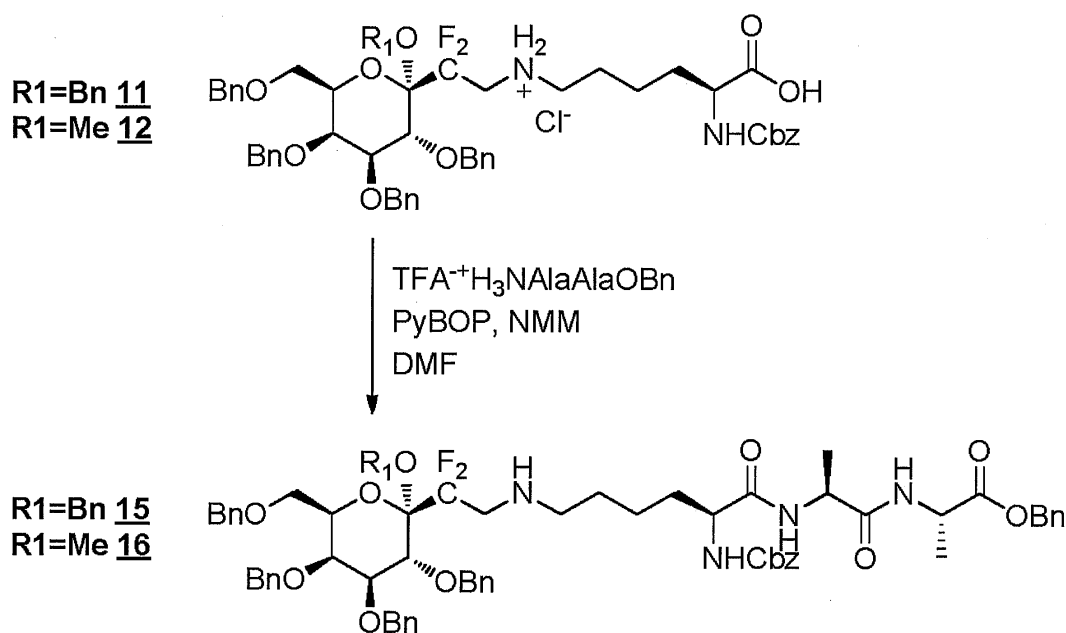
¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.5 MHz) (H カップリングなし): -110.3 (d, J=263Hz, 1F); -114.0 (d, J=263Hz, 1F).

【0504】

化合物15の代替的合成及び化合物16の合成:

【0505】

【化99】



【0506】

R₁=Bnの場合

化合物11(347mg、0.34mmol、1当量)のDMF(3.5mL)中の溶液に、窒素雰囲気下で、TFA⁻H₃N-AlaAla-OBn(163mg、0.45mmol、1.3当量)のDMF(3.5mL)、PyBOP(521mg、0.722mmol、2.1当量)、N-メチルモルホリン(150 μL、13.8mmol、4当量)中の溶液を添加した。反応混合物を72時間攪拌した。ブライン(4mL)を添加して反応混合物を酢酸エチルで抽出した(3×8mL)。合わせた有機層を、10%クエン酸水溶液(8mL)、1Nの水酸化ナトリウム水溶液(8mL)及びブライン(2×8mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物15を得た(219mg、53%、白色の固体)。

40

質量分析(ESI⁺):1205.4 [M+H]⁺

【0507】

R₁=Meの場合

上と同じ手順により、化合物12(556mg、0.595mmol)を出発原料として使用することにより、化合物16を生じさせる(淡黄色の油として544mg、81%)。

50

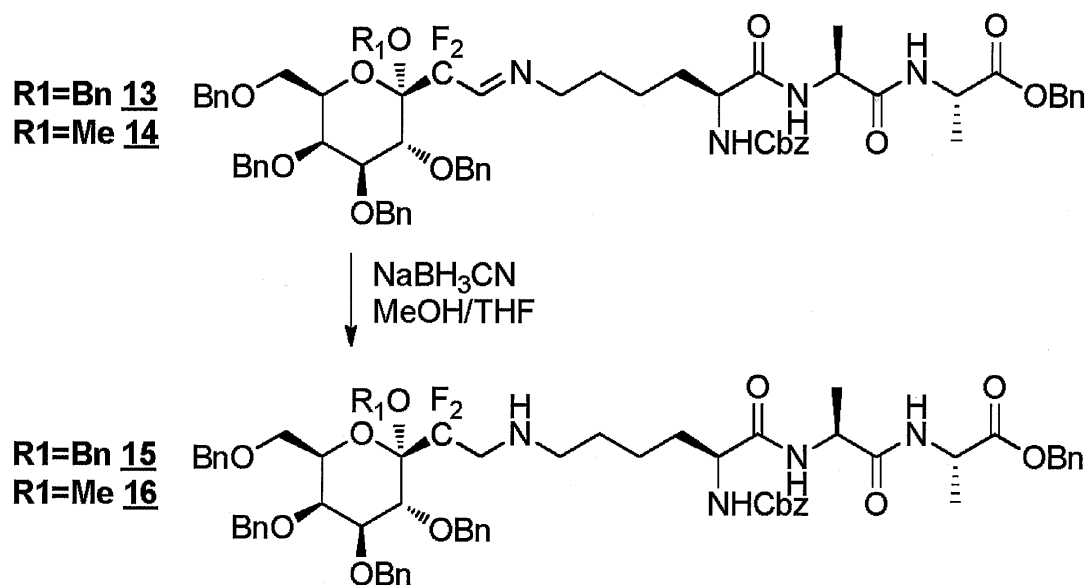
質量分析(ESI⁺):1129.4 [M+H]⁺、1151.5 [M+Na]⁺、1167.5 [M+K]⁺

【 0 5 0 8 】

化合物15及び16の代替的合成:

【 0 5 0 9 】

【 化 1 0 0 】



10

20

【 0 5 1 0 】

R₁=Bnの場合

シアノ水素化ホウ素ナトリウム(32mg、0.51mmol、6.9当量)を、化合物13 (88mg、0.073mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(0.8mL)及びメタノール(1.9mL)中の溶液に窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を添加して、混合物を酢酸エチルで抽出した(3×10mL)。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して真空中で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物15を得た(57mg、68%、淡黄色の固体)。

30

質量分析(ESI⁺):1205.6 [M+H]⁺

【 0 5 1 1 】

R₁=Meの場合

上と同じ手順で、化合物14 (364mg、0.32mmol)を出発原料として使用することにより、化合物16を生じさせる(113mg、32%、無色の油)。

質量分析(ESI⁺):1129.5 [M+H]⁺、1151.5 [M+Na]⁺、1167.5 [M+K]⁺

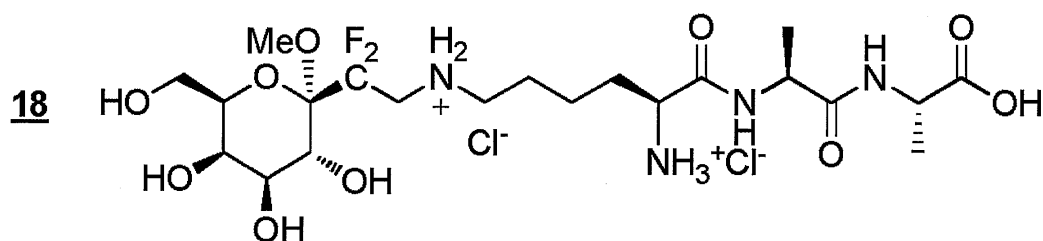
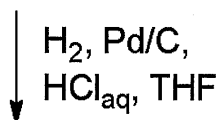
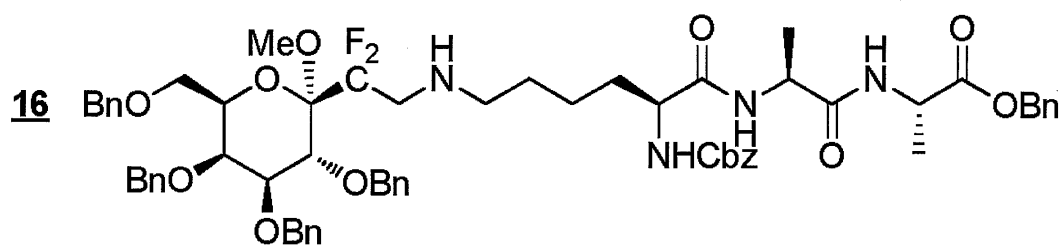
【 0 5 1 2 】

化合物18の合成:

【 0 5 1 3 】

40

【化101】



10

20

【0514】

化合物16 (100mg、0.089mmol、1当量)を、テトラヒドロフラン(798 μL)及び塩酸水溶液(2M、88 μL、2当量)に溶解した。フラスコを窒素雰囲気下に置いて、Pd/C 10% (30mg、0.32当量)を添加した。次にフラスコを水素雰囲気で満たして、反応混合物を24時間攪拌した後、ミリポアで濾過して真空中で濃縮した。残渣を水に溶解し、ミリポアで濾過して(0.2 μm)凍結乾燥し、化合物18 (55mg、100%)を淡橙色の固体として得た。

質量分析(ESI⁺): 545.3 [M-2HCl+H]⁺、562.4 [M-2HCl+NH₄]⁺

【0515】

【数12】

¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.5 MHz) (Hカップリングなし): -109.1 (d, J=258Hz, 1F); -110.8 (d, J=258Hz, 1F).

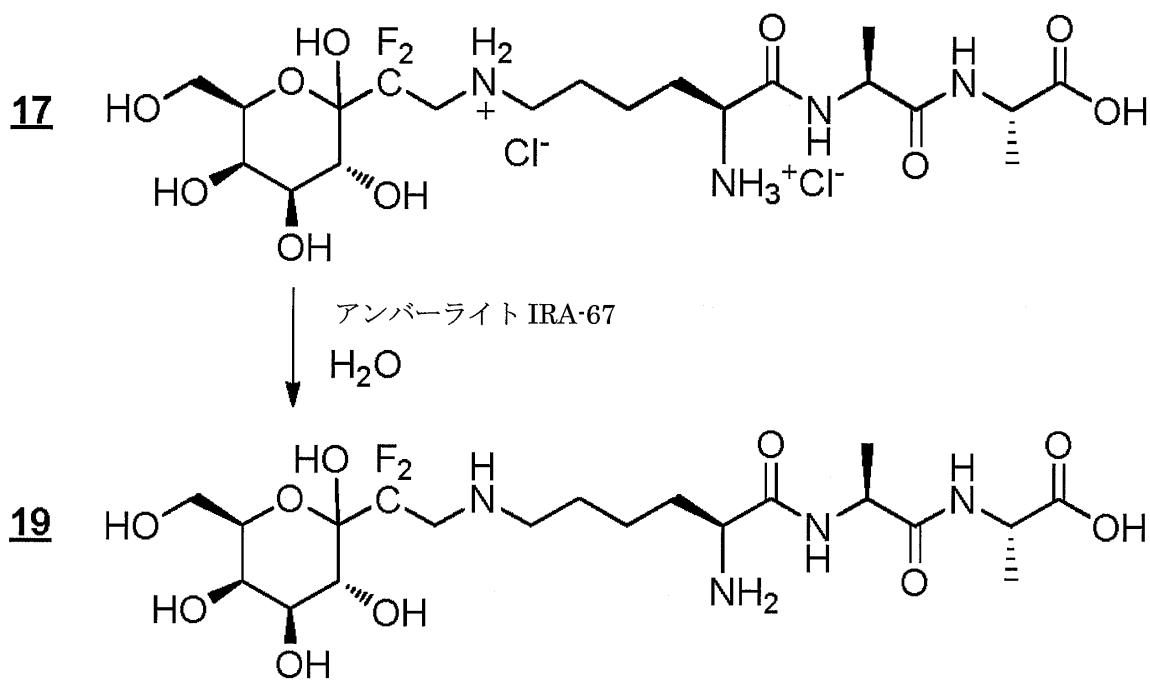
30

【0516】

化合物19の合成:

【0517】

【化102】



10

20

【0518】

化合物17 (323mg、0.54mmol)を水(7mL)に溶解して、アンバーライト(商標)IRA-67 (1.3 g、予め水で洗浄した)を添加した。反応混合物を3時間室温で攪拌した後、ミリポアで濾過して(0.2 μm)、水で希釈し、凍結乾燥して化合物19を得た(223mg、78%)。

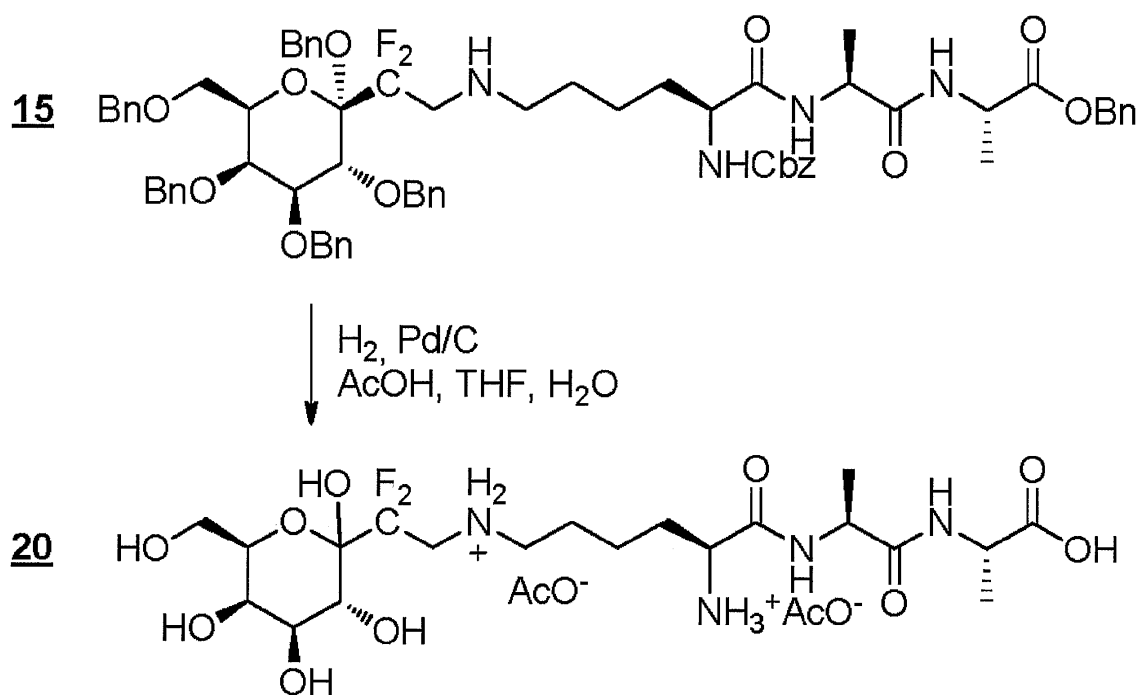
質量分析(ESI⁺): 531.2 [M+H]⁺、553.2 [M+Na]⁺、569.2 [M+K]⁺

【0519】

化合物20の合成:

【0520】

【化103】



30

40

【0521】

化合物15 (150mg、0.124mmol、1当量)を、テトラヒドロフラン(1.5mL)、水(1.5mL)及び

50

酢酸 (5.3mL) に溶解した。フラスコを窒素雰囲気下に置いて、Pd/C 10% を添加した (26mg、0.2当量)。次にフラスコを水素雰囲気下で満たして、反応混合物を24時間激しく攪拌した後、ミリポアで濾過して真空中で濃縮した。残渣を水に溶解して、ミリポアで濾過し (0.2 μm)、凍結乾燥して、化合物20 (66mg、82%) を淡黄色の固体として得た。

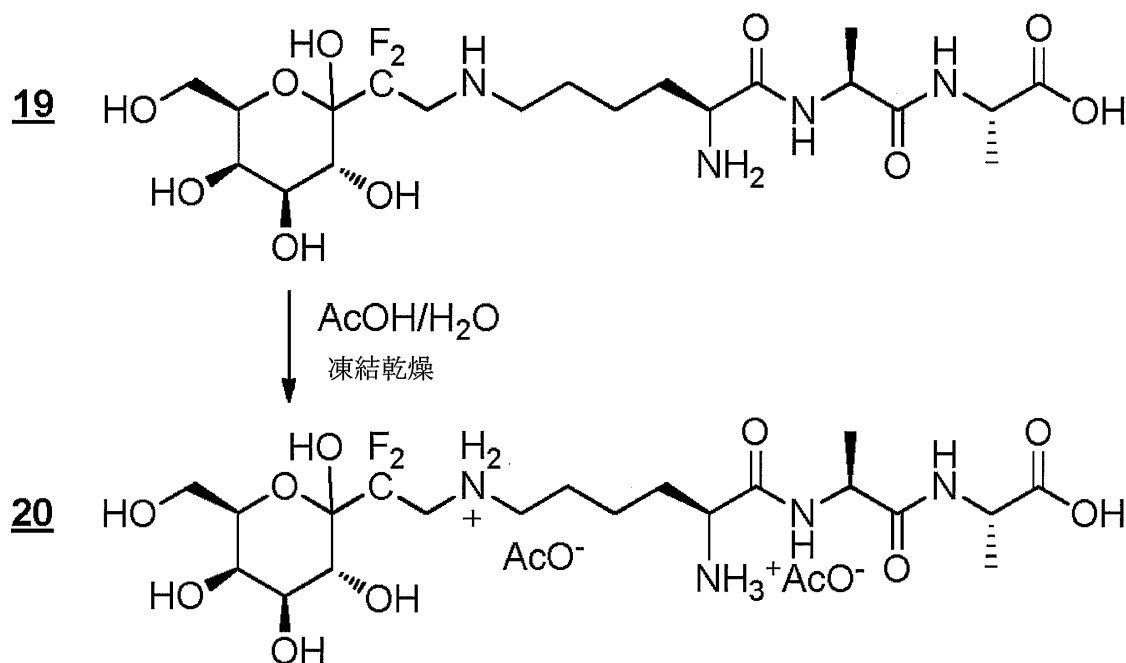
質量分析 (ESI⁺): 531.2 [M-2AcOH+H]⁺、553.2 [M-2AcOH+Na]⁺、569.2 [M-2AcOH+K]⁺

【0522】

化合物20の代替的合成:

【0523】

【化104】



【0524】

化合物19を水 (10.4mL) に溶解した。AcOH (6当量、1M、2.34mL、2.34mmol) を滴下添加して、混合物を1時間30分間に数回手動で攪拌した。次に混合物を凍結乾燥して、化合物20 (244mg、0.375mmol、96%) を白色の固体として得た。

質量分析 (ESI⁺): 531.2 [M-2AcOH+H]⁺、553.2 [M-2AcOH+Na]⁺、569.2 [M-2AcOH+K]⁺

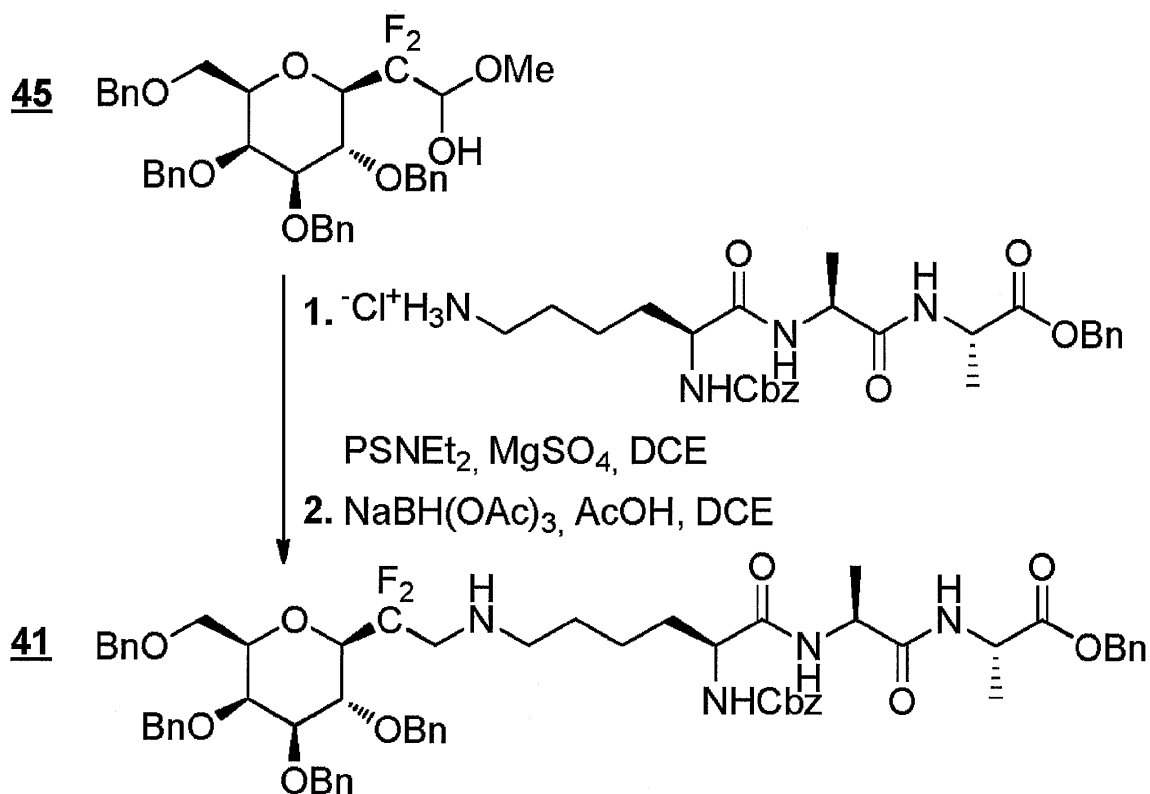
【0525】

化合物41及び42の合成:

【0526】

30

【化105】



10

20

【0527】

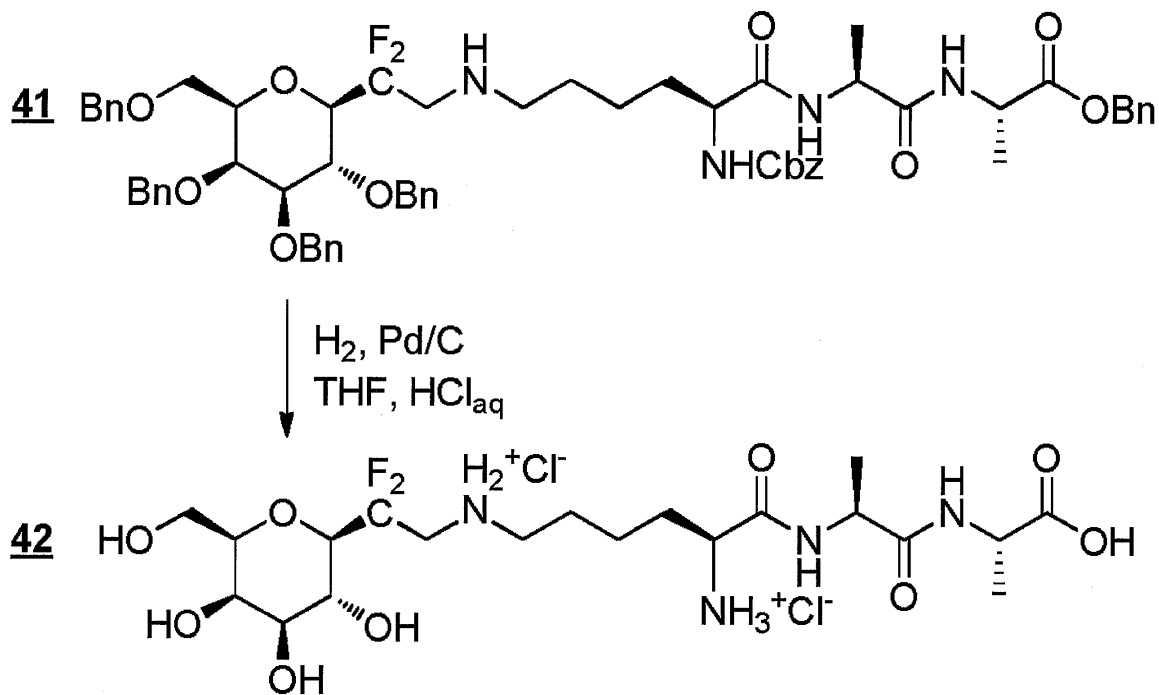
ヘミケタール45 (1g、1.58mmol、1当量)をジクロロエタン(32mL)に窒素雰囲気下で溶解した。硫酸マグネシウム(570mg、4.73mmol、3当量)、Z-Lys(HCl)-Ala-Ala-OBn (820mg、1.50mmol、0.95当量)及びPS-NEt₂ (3.2mmol・g⁻¹、980mg、3.15mmol、2当量)を逐次的に添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌して、次に20時間還流させた。反応が完結した後(¹⁹F NMRによりモニターした)、反応混合物をセライト(登録商標)のプラグで急速濾過して、それをジクロロエタンで洗浄した。得られた溶液を0℃に冷却して、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(634mg、2.99mmol、2当量)及び酢酸(86μl、1.50mmol、1当量)を窒素雰囲気下で逐次的に添加した。0℃で30分間攪拌した後、反応混合物を室温に加温して終夜攪拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液をゆっくり添加して、混合物を2時間攪拌した。層を分離して水性層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水して真空下で濃縮し、化合物41を白色の固体として得た(611mg、37%)。

30

MS (ESI⁺):1099.4 [M+H]⁺;1121.4 [M+Na]⁺;1137.4 [M+K]⁺

【0528】

【化106】



【0529】

化合物41 (585mg、0.45mmol、1当量)のTHF (17.8mL)中の溶液に、不活性雰囲気下で塩酸の水溶液(1.61ml、1.61mmol、3.6当量)、続いてPd/C (10%Pd、4.7mg、0.045mmol、0.1当量)を添加した。フラスコを真空でパージしてH₂を満たした(3回)。反応混合物をH₂雰囲気下で18時間激しく攪拌した。反応が完結した後、混合物を濾過して(ミリポア0.45 μm)、フィルターを水で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して得られた残渣を水に溶解し、凍結乾燥して化合物42を淡橙色の固体として得た(262mg、100%)。

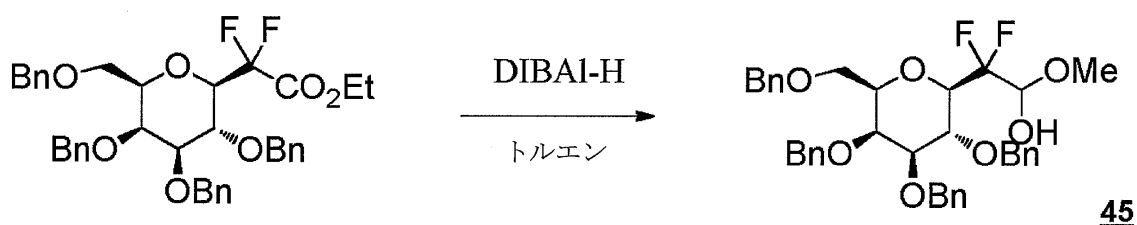
MS (ESI⁺): 515.3 [M-2HCl+H]⁺; 537.2 [M-2HCl+Na]⁺; 553.2 [M-2HCl+K]⁺

【0530】

中間体化合物45の合成:

【0531】

【化107】



【0532】

Synlett 2005年、17巻、2627~2630頁及びOrg. Lett. 2002年、4巻、757~759頁(WO2004/014928、WO2007/125203及びWO2007/125194も参照されたい)に従って合成したジフルオロエステル(2.19g、3.39mmol、1当量)の無水トルエン(34mL)中の冷却された(-78 °C)溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(トルエン中1.2M; 3.7mL; 4.4mmol; 1.2当量)の溶液を添加して、その結果生じた混合物をこの温度で3時間攪拌した。次に反応をメタノール(6mL)でクエンチして、溶液を-20 °Cに15分間加温した。次にロッシェル塩溶液(20%、60mL)を添加して、溶液を30分間激しく攪拌した。次に混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過して真空中で蒸発させて、化合物45を無色の油として得た(2.15g、93%)。

質量分析(ESI⁺): 652.2 [M+H₂O]⁺

【0533】

II. 生物学的活性:

II.1. グリコペプチド17の飢餓条件下における新生児の皮膚線維芽細胞の保存/保護に対する効果。トリパンプルー排除法による評価。

材料及び方法

継代培養

・新生児の皮膚線維芽細胞(細胞系統:CCD-27SK、ATCC番号CRL-1475)を、最終10%のウシ胎児血清、最終1%の抗生物質(ペニシリン/ストレプトマイシン)及び最終0.1%のアンホテリシンBを補充したDMEM培地で成長させた。

・線維芽細胞を75cm²の培養フラスコ中で80%コンフルエンスまで37℃で、10% CO₂インキュベーター中で成長させた。培地は37℃に予熱された新鮮培地で2日毎に交換した。

10

【0534】

飢餓培地

・この培地は、ウシ胎児血清を含まず、EDTA(最終濃度0.45mM)を含有する55%のリン酸緩衝生理食塩水1Xと混合した45%の継代培養培地で構成した。これを無血清培地と称した。

【0535】

製品調製

・化合物17(MM=603.4g/mol)を飢餓培地で最終5mg/mlに希釈して、pHを1NのNaOHの添加により7.4に調節した。

【0536】

一般的実験手順

96ウェルプレートにおけるアッセイ

・線維芽細胞を2・10⁵細胞/mlに濃縮して、100µlの細胞懸濁液を96ウェルプレートのウェル添加し、37℃の10% CO₂インキュベーターで4時間インキュベートした。

・細胞が接着した後、培地を交換してプレートをインキュベートし(37℃、10% CO₂)、アッセイを以下のように実施した:

各サンプリング時:D0、D3、D4、D5、D6、D7、D10、D12日について1枚のプレート

120µlの培養培地(生存対照)、飢餓培地(無血清対照)又は5mg/mlの化合物17の溶液を添加した各条件について3つのウェル(3連の計数)。

【0537】

生存率アッセイ

・細胞生存率は、生きている細胞はトリパンプルー染料を排除する完全な細胞膜を有するという原理に基づくトリパンプルー排除技法により評価した。したがって、死んだ細胞だけが顕微鏡観察で青い。

サンプリングのために、110µlのトリパンプルー(SIGMA社T8154)を、計数のための照合ウェルの110µlのトリプシン処理された細胞懸濁液に添加した。

200µlのトリパンプルー/細胞混合物を血球計に滴下する。細胞をNeubauer-計数チャンバーを使用することにより計数する。染色されていない(生存可能な)細胞及び染色された(生存可能でない)細胞を9mm²の大きい正方形を形成する1mm²の9区域で別々に計数して足し合わせ、試料当たりの細胞の全数を得る。3つの計数の平均を使用して生存率(%)を、

[生存可能な細胞の数/細胞の全数]*100

として計算する。

・飢餓条件下における培養からの細胞生存率(%)は、それらの添加後の数日(D0、D3、D4、D5、D6、D7、D10、D12)の間の対照培養と比較した。

【0538】

結果

結果を、12日の期間のインビトロにおける線維芽細胞の生存率の発展を表す図1のヒストグラムにプロットし、並びに下のTable 1(表3)に示す。

【0539】

20

30

40

【表 3】

Table 1

培養条件	12 日間の生存率(%)							
	D0	D3	D4	D5	D6	D7	D10	D12
生存対照	97.43 ±1.30	95.69 ±2.97	96.16 ±1.27	93.49 ±1.68	91.10 ±2.24	91.29 ±0.90	95.21 ±1.37	90.33 ±2.46
無血清対照	96.55 ±1.22	92.73 ±1.03	76.94 ±4.03	59.07 ±5.86	33.54 ±3.22	15.31 ±3.46	0.00 ±0.00	0.00 ±0.00
化合物 17、 無血清培地中 5mg/mL	96.69 ±1.85	91.03 ±1.88	88.98 ±2.48	86.65 ±4.26	85.53 ±1.57	83.20 ±3.72	80.62 ±3.72	77.03 ±2.02

10

【0540】

生存対照は、D0からD12の間で非常に良好な生存率を示した(生存率>90%)。

【0541】

飢餓培地(無血清対照)における細胞は、それらの生存率の明確な低下を、D5 (59%)から示した;この現象は、D6 (34%)、D7 (15%)で大きく目立ち、D10で100%の死亡率に達した。

【0542】

しかし、飢餓培地中であるが化合物17に5mg/mlで処理されて培養された細胞の生存率は、D0 (97%)からD12 (77%)の間の低下は非常に僅かで、無血清対照よりも明らかに多く残存した。したがって、化合物17は、細胞が成長にとって不利な条件下において健全な状態に保たれたので、皮膚線維芽細胞に対する有意な保存/保護効果を示した。

20

【0543】

11.2. 異なったストレス条件におけるヒト真皮線維芽細胞又は鼻腔上皮細胞の保存/保護に対するグリコペプチドの効果。

異なったストレス条件を試験して、数種の化合物の2タイプの細胞:ヒト皮膚線維芽細胞(欠乏、UVストレス、酸化ストレス又は細菌ストレス)又はヒトの鼻腔上皮細胞(欠乏)に対する保存/保護効果を評価した。異なったプロトコルを以下に記載する。

【0544】

材料及び方法

継代培養

・ヒト新生児の皮膚線維芽細胞(細胞系統:CCD-27SK、ATCC CRL-1475)を、最終10%のFBS、最終1%の抗生物質(Dutscher社L0010、ペニシリン/ストレプトマイシン/アンホテリシンBの混合)及び最終1%のL-グルタミンを補充したDMEM培地で成長させた。ヒト鼻腔上皮細胞(細胞系統:RPMI 2650、ATCC CCL-30)は、10%のFBS、1%の抗生物質及び1%のL-グルタミンを補充したMEM培地で成長させた。

・細胞は、75cm²の培養フラスコ中、37℃で10% CO₂のインキュベーターで、80%コンフルエンスまで成長させて、次に3つのフラスコ中で継代培養した。培地を、2日毎に37℃に予熱された新鮮培地と交換した。

【0545】

アッセイ培地

・飢餓アッセイのために、培地は、FBSが欠損する、EDTA (最終濃度0.45mM)を含有する55%のPBS 1Xと混合した45%の継代培養培地で構成した。これを飢餓培地と称した。

・酸化ストレス、細菌ストレス及びUVストレスのために、培地は、EDTA (最終濃度0.45mM)を含有する55%のPBS 1Xと混合した45%の継代培養培地で構成した。

【0546】

化合物溶液

・試験される化合物は、PBS (全体積の10%)中に可溶化させて、次に適当なアッセイ培地で一定の最終濃度に希釈した。必要な場合には、pHを1NのNaOHの添加により7.4に調節した。

【0547】

50

一般的実験手順

24ウェルプレートにおけるアッセイ

- ・細胞を 1.10^5 細胞/mlに濃縮して、500 μ lの細胞懸濁液を24ウェルプレートのウェルに添加し、37 $^{\circ}$ Cで10% CO₂のインキュベーター中でインキュベートした。
- ・3日間インキュベーションした後、ストレス条件に応じた様式でアッセイを実施するために、培地を除去した。
- ・数通りの対照を実施した。即ち、生存率が100%と考えられる陽性対照(ストレスなし)及び、試験される化合物の保存効果の可能性を示すためにアッセイ(ストレス+化合物)と比較したストレス対照(ストレスあり、化合物なし)。

細菌ストレスの場合、細胞の溶解を、3通りのアッセイ間だけ(ストレス+3通りの異なった濃度における化合物)で比較した。

【0548】

ストレスは以下のように誘発した。

飢餓

各条件について3つのウェル(3連の計数)に、試験される化合物を所定の濃度で添加した1mlの培養培地(陽性対照)又は飢餓培地(ストレス対照)又は一定の濃度で試験される化合物を添加した飢餓培地を添加した。プレートを37 $^{\circ}$ Cで10%のCO₂で異なった時間(1、4、6、7又は8日間)インキュベートして、次にニュートラルレッド取り込み法を使用して細胞生存率を分析した。

【0549】

酸化ストレス

各条件について3つのウェル(3連の計数)に、0.8mlの培養培地(対照)又は各試験される化合物溶液を添加した。プレートを37 $^{\circ}$ Cで、10%のCO₂で24時間インキュベートした。

【0550】

次に酸化ストレスを以下のようにして与えた：500 μ MのH₂O₂の溶液0.2mlを、陰性対照以外のウェルに添加し、陰性対照のウェルには0.2mlの培養培地を添加した。

【0551】

プレートを37 $^{\circ}$ Cで、10%のCO₂で異なった露出時間(1時間及び24時間)インキュベートして、次にニュートラルレッド取り込み法を使用して細胞生存率を分析した。

【0552】

UVストレス

各条件について3つのウェル(3連の計数)に、1mlの培養培地(対照)又は各試験される化合物溶液を添加した。

【0553】

プレートを37 $^{\circ}$ Cで、10%のCO₂で24時間インキュベートした。

【0554】

次にUVストレスを以下のようにして与えた：プレートをUVA CUBE400 (HONLE UV technology社)中で11ジュール/cm²に当て、照射したプレートを37 $^{\circ}$ Cで、10%のCO₂で異なった時間(1時間、3時間及び24時間)インキュベートして、次にニュートラルレッド取り込み法を使用して細胞生存率を分析した。

【0555】

細菌ストレス

黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)培養物の上清の調製。

【0556】

黄色ブドウ球菌の予備培養を、トリプシンダイズブロス中で16時間攪拌下に37 $^{\circ}$ Cで実施した。

【0557】

インキュベーション後、細菌を遠心分離(4000rpm、10分間)により採取して、抗生物質を含まない細胞の培養培地中でOD_{620nm}=3.3を得るように懸濁させた。培養を24時間37 $^{\circ}$ Cで攪拌下に実施した。次に上清を遠心分離(4000rpm、10分間)後回収して、0.22 μ m濾過に

10

20

30

40

50

より滅菌した。抗生物質(Dutscher社L0010、ペニシリン/ストレプトマイシン/アンホテリシンBの混合)を細胞の培養培地に対して1%の比率で添加した。冷凍冷蔵庫で保存された上清は、細菌の成長中に産生された全ての毒素及び代謝廃棄物を含有する。

【0558】

アッセイ。

アッセイを以下のように実施した：

- ・黄色ブドウ球菌培養物の上清を培養培地で希釈した(1/2)。
- ・各条件について3つのウェル(3連の計数)に、0.5mlの試験される化合物溶液を添加した。プレートを37℃で、10%のCO₂で24時間インキュベートした。
- ・次に細菌ストレスを、黄色ブドウ球菌培養物の希釈された上清を使用して与え、細胞にストレスをかけた。各ウェル中の溶液を除去して0.5mlの希釈された上清及び0.5mlの2×濃縮化合物溶液により置き換えた。プレートを37℃、10% CO₂で48時間インキュベートした。
- ・次に細胞溶解を、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)バイオアッセイを使用して分析した。

10

【0559】

生存率アッセイ(ニュートラルレッド取り込み)

ニュートラルレッド取り込みアッセイを、細胞の生存率を決定するために使用した。このアッセイは、超生体染料ニュートラルレッドを、そのリソソームに組み込んで結合する生存可能な細胞の能力に基づく。したがって、生存可能な細胞だけが染色される。ストレスアッセイ(T0)後の異なった時間に、プレートをニュートラルレッド溶液と共に3.5時間インキュベートした。その後、細胞を洗浄して、染料を各ウェルで抽出して、分光光度計を使用して吸光度を読み取る。

20

【0560】

サンプリングのために、ニュートラルレッドを添加した1mLのDMEM(フェノールレッド指示薬無添加)(OD=0.110)を細胞に3.5時間にわたって添加した(37℃、10% CO₂)。インキュベーション後、培地を除去して、PBSで洗浄を2回実施して1mLの抽出溶液(無水エタノール49%、超純水49%、氷酢酸2%)を添加した。プレートを暗所で回転シェーカーに15分間入れた後、ODを540nmで読み取った。

【0561】

計算

陽性対照のOD_{540nm}の平均値を、生存率100%とみなした。各アッセイに対する生存率(%)を以下のように計算した：

%生存率アッセイ = (試験された溶液のOD_{540nm} - ブランク) * 100 / (陽性対照のOD_{540nm} - ブランク)。

30

【0562】

試験される化合物を添加してストレスを受けた培養物から計算された細胞生存率(%)を、異なった時間でストレス対照培養物と比較した。

【0563】

LDHバイオアッセイ

LDHバイオアッセイによる分子の効果の解明

細胞溶解を、細胞溶解で放出される安定な細胞質の酵素である乳酸脱水素酵素(LDH)を定量的に測定する比色アッセイを使用して決定した。

40

【0564】

細菌ストレスに曝した48時間後に、LDHバイオアッセイを実施した。「CytoTox 96(登録商標)非放射性細胞傷害性アッセイ」キット(Promega社)及びそのプロトコルを使用して、異なったウェルにおけるLDH含有濃度を決定した。

【0565】

490nmにおけるOD値が、細胞溶解のレベルを表した。各試験される化合物溶液のOD_{490nm}値の平均を互いに比較した。

【0566】

50

結果

a) 飢餓

異なったグリコペプチドで得られた結果を、試験された化合物又は細胞に依存して table 2(表4)から table 5(表7)に集めてある。

【0567】

・ヒト新生児の皮膚線維芽細胞

【0568】

【表4】

Table 2: 血清欠乏後 7 日間のヒト線維芽細胞培養に対する化合物 17、化合物 19、化合物 20 の保存効果

培養条件	7 日間の生存率(%)		
	D1	D4	D7
陽性対照(ストレスなし)	100 ±2.82	100 ±6.14	100 ±5.33
ストレス対照(飢餓培地)	77 ±0.21	44 ±0.77	8 ±0.56
ストレス+10mg/mL の化合物 17	71 ±0.53	61 ±3.35	55 ±1.60
ストレス+5mg/mL の化合物 17	75 ±1.40	54 ±2.77	45 ±2.16
ストレス+5mg/mL の化合物 20	87 ±0.81	63 ±1.21	50 ±2.78
ストレス+5mg/mL の化合物 19	73 ±1.40	57 ±2.05	50 ±3.40

【0569】

表2に見られるように、飢餓培地中の細胞(ストレス対照)は、D1 (77%)からD7 (8%)でこれらの生存率の明確な低下を示した。同様に、結果は、化合物17、化合物19又は化合物20により5mg/mlで処理したストレスを受けた細胞の生存率が、D1 (73から87%)とD7 (45から50%)の間で僅かに低下したが、D7でストレス対照よりも明らかに高くにとどまったことを示す。

【0570】

したがって、化合物17、19又は20は、細胞が成長にとって不利な条件下において健全な状態に保たれたので、皮膚線維芽細胞に対する有意な保存/保護効果を示した。

【0571】

【表5】

Table 3: 血清欠乏後 8 日間のヒト皮膚線維芽細胞培養に対する化合物 44、化合物 24、化合物 26、化合物 28、化合物 30、化合物 34 及び化合物 38 の保存効果

培養条件	8 日間の生存率(%)	
	D4	D8
陽性対照(ストレスなし)*	100 ±2.70	100 ±3.72
ストレス対照(飢餓培地)	83 ±1.21	34 ±4.67
ストレス+10mg/mL の化合物 44	111 ±2.9	102 ±1.3
ストレス+10mg/mL の化合物 24	99 ±3.35	95 ±1.60
ストレス+10mg/mL の化合物 26	89 ±1.21	64 ±2.78
ストレス+10mg/mL の化合物 28	109 ±2.05	108 ±3.40
ストレス+10mg/mL の化合物 30	92 ±1.2	74 ±0.5
ストレス+10mg/mL の化合物 34	103 ±1	103 ±2
ストレス+10mg/mL の化合物 38	101 ±3	88 ±3

(*このアッセイにおいて陽性対照だけは、10%でなく 5%の FBS を補充した培養培地を用いて調製した)

【0572】

Table 3(表5)に見られるように、飢餓培地中の細胞(ストレス対照)は、8日間でこれらの生存率の明確な低下(34%)を示した。飢餓培地で培養して、化合物44、24、26、28、30、34及び38を10mg/mlで添加した皮膚線維芽細胞の生存率は、D8でストレス対照よりも明らかに高くにとどまった(34%に対して64から108%)。

【0573】

これらの結果は、細胞を成長にとって不利な条件下で健全な状態に保つ、化合物44、24、26、28、30、34及び38の皮膚線維芽細胞に対する有意な保存/保護効果を示した。

【0574】

【表6】

Table 4: 血清欠乏後4日間のヒト線維芽細胞に対する化合物 **17** 及び化合物 **22** の保存効果

培養条件	4日間の生存率(%)	
	D4	
陽性対照(ストレスなし)	100	±2.9
ストレス対照(無血清培地)	57	±1
ストレス+10mg/mLの化合物 17	116	±6.4
ストレス+10mg/mLの化合物 22	93	±2.2

10

【0575】

Table 4(表6)に見られるように、飢餓培地中の細胞(ストレス対照)は、4日間でそれらの生存率の明確な低下(57%)を示したが、それに対して、化合物17又は化合物22により10mg/mlで処理したストレスを受けた細胞の生存率は、非常に高いままである(それぞれ116%及び93%)。これらの結果は、化合物17及び22の有意な保存/保護効果を示した。

【0576】

・ヒト鼻腔上皮細胞

【0577】

【表7】

20

Table 5: 血清欠乏後6日間のヒト鼻腔上皮細胞培養に対する化合物 **19** の保存効果

培養条件	6日間の生存率(%)			
	D4		D6	
陽性対照(ストレスなし)	100	±33.77	100	±17
ストレス対照(無血清培地)	27	±6.40	7	±1.87
ストレス+10mg/mLの化合物 19	52	±4.64	26	±4.64

【0578】

上の表で見られるように、飢餓培地中の細胞(ストレス対照)は、D4 (27%)からD6 (7%)でそれらの生存率の明確な低下を示した。同様に、結果は、10mg/mlの化合物19を添加されて、ストレスを受けた細胞の生存率は、6日間で低下したが、ストレス対照よりも高くにとどまった(D6で7%に対して26%)ことを示す。このように、化合物19は、ヒト鼻腔上皮細胞に対して保存/保護効果を示した。

30

【0579】

b) 酸化ストレス

化合物19を異なった濃度で用いて得られた結果を下表に集めてある。

【0580】

【表8】

40

Table 6: H₂O₂ 添加後24時間の培養におけるヒト新生児の皮膚線維芽細胞の生存率

培養条件	酸化ストレス後の生存率(%)			
	1時間		24時間	
陽性対照(ストレスなし)	100	7.21	100	±1.3
ストレス対照(100 μM H ₂ O ₂)	89	±4.7	74	±6.4
ストレス+5mg/mLの化合物 19	89	±2.7	109	±2.2
ストレス+10mg/mLの化合物 19	99	±0.5	120	±2.1
ストレス+15mg/mLの化合物 19	110	±2.0	127	±5.8

50

【0581】

Table 6(表8)における結果は、化合物19を5mg/ml、10mg/ml又は15mg/mlで添加したストレスを受けた細胞の生存率が、24時間上昇して、ストレス対照よりもはるかに高くにとどまった(酸化ストレスの24時間後において、74%に対してそれぞれ109から127%)ことを示す。このように、化合物19は、酸化ストレスに対して用量依存性の保存/保護効果を示した。

【0582】

化合物19を添加した培養物ではさらに、細胞生存率が時間と共に上昇し、ストレスを受けた細胞に対する成長/再生効果を示した。

【0583】

c) UVストレス

異なった濃度の化合物17及び化合物19で得られた結果を、下のTable 7(表9)に集めてある。

【0584】

【表9】

Table 7: UV 照射後 24 時間の培養におけるヒト新生児の皮膚線維芽細胞の生存率

培養条件	UV ストレス(11J/cm ²)後の生存率(%)		
	1 時間	3 時間	24 時間
陽性対照(ストレスなし)	100 ±7.21	100 ±7.21	100 ±1.29
ストレス対照(UV 照射)	10 ±3.1	6 ±1.61	12 ±5.3
照射+化合物 17 (5mg/mL)	55 ±4.0	63 ±4.2	82 ±7.4
照射+化合物 17 (10mg/mL)	53 ±2.4	46 ±3.2	94 ±9.0
照射+化合物 17 (15mg/mL)	50 ±0.5	50 ±1.0	84 ±9.5
照射+化合物 19 (5mg/mL)	53 ±6.6	71 ±5.9	89 ±14.0
照射+化合物 19 (10mg/mL)	70 ±4.0	80 ±3.9	116 ±3.9
照射+化合物 19 (15mg/mL)	67 ±1.7	80 ±1.8	112 ±2.7

【0585】

上の表で見られるように、ストレス対照アッセイの照射された細胞は、UV照射1時間後からそれらの生存率の明確な低下を示した(生存率10%)が、それに対して、5mg/mlの化合物17又は19を添加したストレスを受けた細胞の生存率は、24時間上昇して、ストレス対照よりもはるかに高くにとどまった(UVストレスの24時間後において、12%に対してそれぞれ82%及び89%)。

【0586】

したがって、化合物17及び19は、UVストレスに対する保存/保護効果を示した。化合物17又は19を添加した培養物ではさらに、細胞生存率が時間と共に上昇して、ストレスを受けた細胞に対する成長又は再生効果を示した。

【0587】

d) 細菌ストレス

5、10又は15mg/mLの化合物17の3通りの溶液で得られたOD_{490nm}の値を下のTable 8(表10)で比較した。

【0588】

【表10】

Table 8: 細菌ストレスの 48 時間後におけるヒト新生児の皮膚線維芽細胞の溶解

培養条件	細菌ストレスの 48 時間後における溶解 (OD _{490nm})
17 (5mg/mL)	0.333 ± 0.003
17 (10mg/mL)	0.293 ± 0.002
17 (15mg/mL)	0.270 ± 0.005

【0589】

48時間における細菌ストレス下の細胞溶解を表す OD_{490nm} は、化合物17の量が5mg/mlから15mg/mlに増加したときに低下した。したがって、化合物17は、細菌ストレスに対して細胞を保護する効果を示した。

【0590】

III. 比較検討

化合物17と化合物X (WO2006/059227では化合物15と称される)の間における安定性の比較検討

この検討の目的は、化合物Xと比較して化合物17の塩基性条件に対する安定性のすばらしい改善を示すことである。そのために、以下の一連の実験を実施した。

10

【0591】

第1の組の実験{table 9(表11)中の実験1から7}では、全体積が355 μ Lの酸化重水素中で、X (10mg、 $1.72 \cdot 10^{-2}$ mmol)を2から8当量のNaODと2時間30分反応させた($[X]=4.8 \cdot 10^{-2}$ mmol \cdot mL $^{-1}$)後、D₂O中1MのDCIで酸性化した。溶液中の全ての化合物がそれらの酸性形であることを確実にするために、DCIの当量を、溶液を中和するために必要な量より3当量多いように調節した($n_{DCI}=n_{NaOD}+3$)。体積は酸化重水素で544 μ Lに調節した。第2の組の実験{table 9(表11)中の実験8から14}で、全体積が343 μ Lの酸化重水素中で、17 (10mg、 $1.66 \cdot 10^{-2}$ mmol)を、2から8当量のNaODと2時間30分反応させた($[17]=4.8 \cdot 10^{-2}$ mmol \cdot mL $^{-1}$)後、D₂O中1MのDCIで酸性化した。溶液中の全ての化合物がそれらの酸性形であることを確実にするために、DCIの当量を、溶液を中和するために必要な量より3当量多いように調節した($n_{DCI}=n_{NaOD}+3$)。体積は酸化重水素で526 μ Lに調節した。

20

【0592】

【表11】

Table 9

化合物 X							
実験番号	1	2	3	4	5	6	7
neqNaOD 1M	2	3	4	5	6	7	8
V _{D2O} (μ L)	320	303	286	269	251	234	217
V _{NaOD 1M} (μ L)	34	52	69	86	103	120	138
V _{反応} (μ L)	355	355	355	355	355	355	355
V _{DCI 1M} (μ L)	86	103	120	138	155	172	189
V _{2D2O} (μ L)	103	86	69	52	35	17	0
V _{合計}	544	544	544	544	544	544	544

30

化合物 17							
実験番号	8	9	10	11	12	13	14
neqNaOD 1M	2	3	4	5	6	7	8
V _{D2O} (μ L)	310	294	277	260	244	227	211
V _{NaOD 1M} (μ L)	33	50	66	83	100	116	133
V _{反応} (μ L)	343	343	343	343	343	343	343
V _{DCI 1M} (μ L)	83	100	116	133	149	166	183
V _{2D2O} (μ L)	100	83	66	50	33	17	0
V _{合計}	526	526	526	526	526	526	526

40

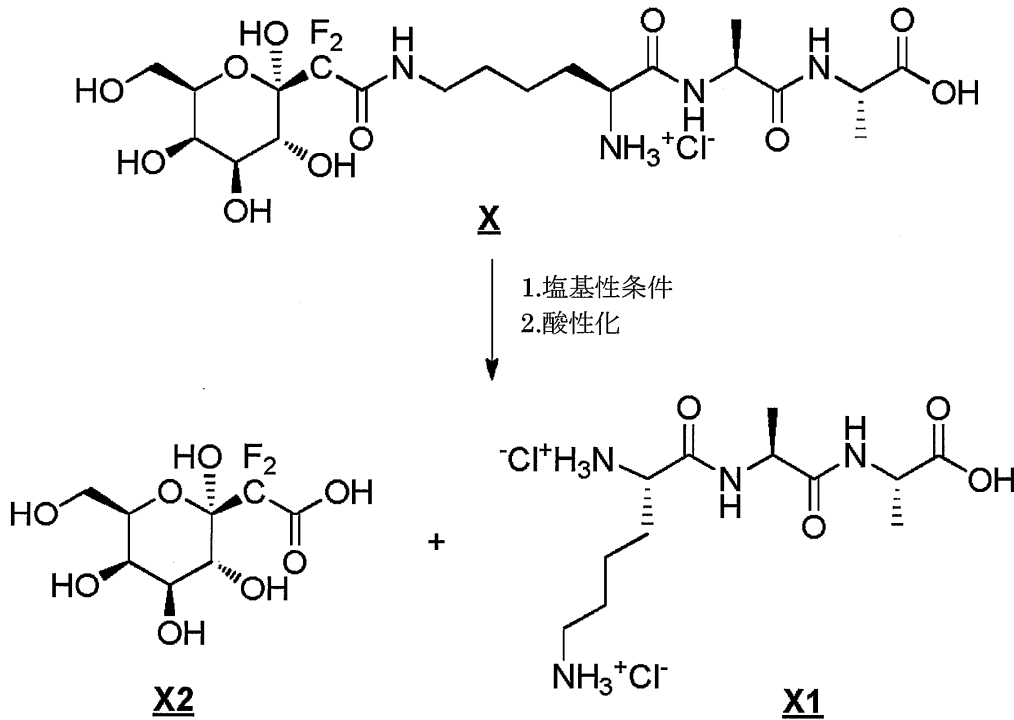
【0593】

¹H NMR分析を各実験について実施した。それが、実験が酸化重水素中で、D₂O中の1M NaODを塩基として、及びD₂O中の1M DCIを酸として使用して実施される理由である。これらの¹H NMR分析により、化合物17の分解及び下のスキーム1で表される化合物Xの分解がないことを示すことが可能になった。

【0594】

50

【化108】



10

20

スキーム1

【0595】

¹H NMRは、X (CH₂NGP)中の窒素原子(3.3ppm)に接続したリジン側鎖のメチレン基に対応する積分とX1 (加水分解されたCH₂Lys)中の同じメチレン基(3.0ppm)の積分との間の比較により、形成された化合物X1の量の決定を実際に可能にする。結果を下のTable 10(表12)に示す。

【0596】

【表 1 2】

Table 10

実験		neqNaOD	積分 CH ₂ NGP	積分 加水分解 された CH ₂ Lys	加水分解%
化合物 X	対照	0	2	0.01	0.5
	1	2	2	0.04	2.0
	2	3	2	0.10	4.8
	3	4	2	0.30	13.0
	4	5	2	0.38	16.0
	5	6	2	0.47	19.0
	6	7	2	0.52	20.6
	7	8	2	0.57	22.2
化合物 17	対照	0	2	0	0
	8	2	2	0	0
	9	3	2	0	0
	10	4	2	0	0
	11	5	2	0	0
	12	6	2	0	0
	13	7	2	0	0
	14	8	2	0	0

10

20

【 0 5 9 7 】

これらの結果を見ると、化合物Xは、塩基性培地に感受性であるように思われるが、化合物17の場合はそうではない。実際、化合物17の初期¹H NMRスペクトル(対照-図2)及び実験8から14の¹H NMRスペクトル(実験14の¹H NMRスペクトルを図3に示す)は、非常に似ているが、化合物Xの初期¹H NMRスペクトル(対照-図4)と実験1から7の¹H NMRスペクトル(実験7の¹H NMRスペクトルを図5に示す)との比較は、化合物X1 (したがって化合物X2)の形成の進行により化合物Xの加水分解の進行を示し、実験7では22%まで加水分解する(2時間30分の間に8当量のNaOD)。

30

【 0 5 9 8 】

Xの加水分解から生ずる化合物X1及びX2の構造を確認するために、以下の実験を実施した。その実験では、X (10mg、 $1.72 \cdot 10^{-2}$ mmol)を8当量のNaODと、全体積が355 μ Lの酸化重水素中で3日間反応させた([X]= $4.8 \cdot 10^{-2}$ mmol \cdot mL⁻¹)後、D₂O中1MのDC1で酸性化した。これらの条件では、化合物Xが殆ど全部加水分解されて、化合物Xの加水分解のパーセンテージは、table 11(表13)で明示されるように¹H NMRにより85%と決定された。

【 0 5 9 9 】

【表 1 3】

Table 11

実験	neqNaOD	積分 CH ₂ NGP	積分 加水分解された CH ₂ Lys	加水分解%
A	0	2	0.01	0.5
B	8	2	11.13	85

40

【 0 6 0 0 】

実験A及びBの溶液の¹H NMRスペクトルを図4及び図6にそれぞれ示す。

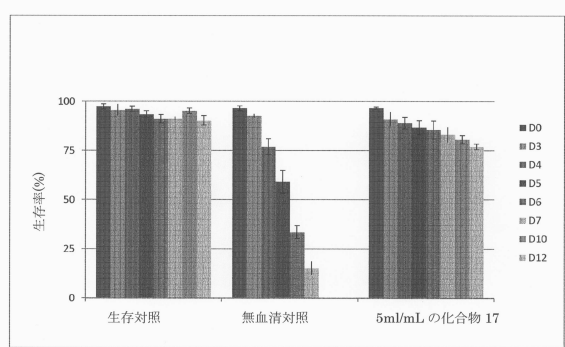
【 0 6 0 1 】

実験Bの溶液を質量分析(ESI⁺及びESI⁻)により分析した。ESI⁺では、[X1-2HCl+H]⁺及び[

50

$X1-2HCl+Na]^+$ にそれぞれ対応する、質量が289.2及び311.2の2種のイオン付加物が検出された(質量スペクトルを図7に示す)。ESI⁻では、 $[X2-H]^-$ 及び $[X1-2HCl-H]^-$ にそれぞれ対応する、質量が273.1及び287.2の2種のイオン付加物が検出された(質量スペクトルを図8に示す)。

【図1】



【図2】

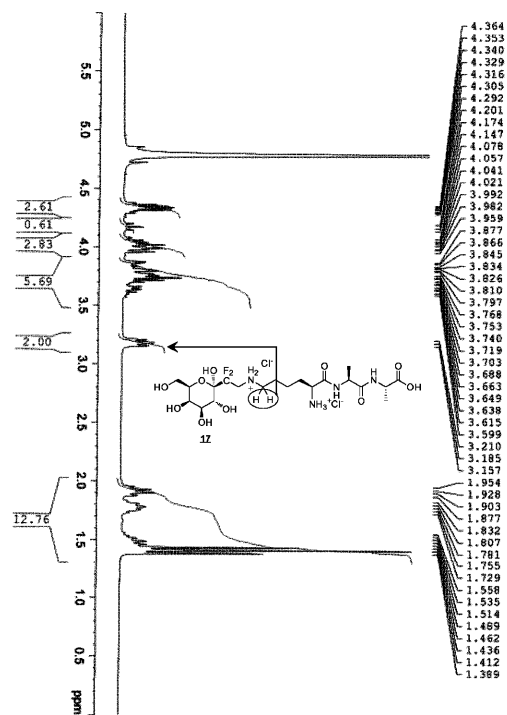
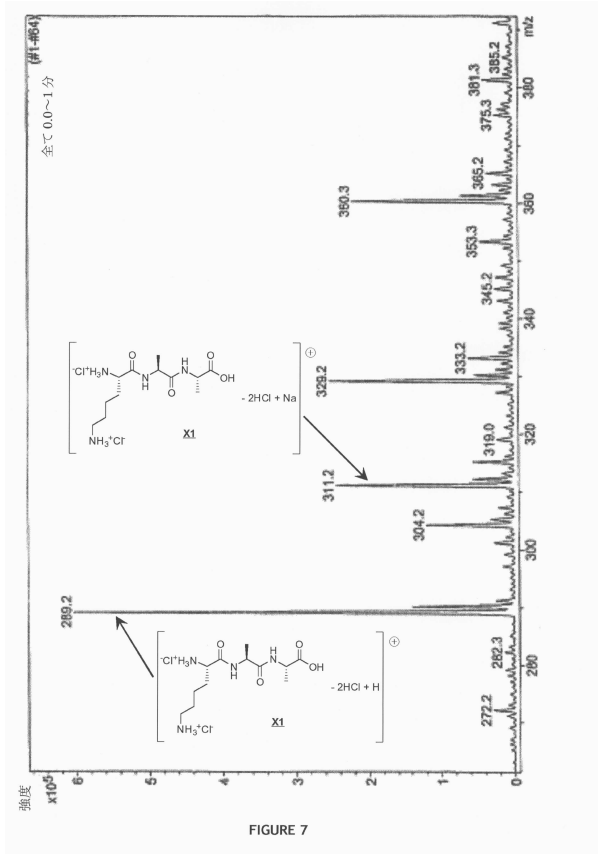
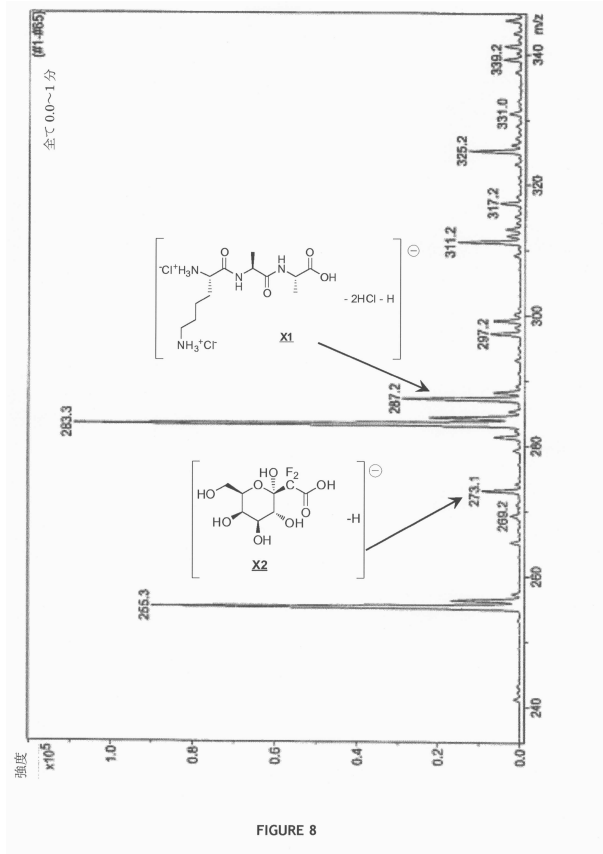


FIGURE 2

【 7 】



【 8 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	8/64	(2006.01)	A 6 1 K	8/64	
A 6 1 Q	19/08	(2006.01)	A 6 1 Q	19/08	
A 6 1 Q	19/00	(2006.01)	A 6 1 Q	19/00	
A 6 1 K	38/14	(2006.01)	A 6 1 K	38/14	
C 0 7 K	5/08	(2006.01)	C 0 7 K	5/08	
C 1 2 N	1/00	(2006.01)	C 1 2 N	1/00	F
A 0 1 N	1/02	(2006.01)	A 0 1 N	1/02	
C 0 7 K	9/00	(2006.01)	C 0 7 K	9/00	

(72)発明者 ティボ・マルタン
フランス・76000・ルーアン・リュ・デュ・ルナール・41・アパルトマン・6

審査官 植原 克典

(56)参考文献 特表2008-521879(JP,A)
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010年, vol.20, p.5251-5254

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 K 5 / 0 0 - 1 4 / 0 0
C 0 7 H 7 / 0 2
C A p l u s / R E G I S T R Y / B I O S I S (S T N)