

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4014220号

(P4014220)

(45) 発行日 平成19年11月28日(2007.11.28)

(24) 登録日 平成19年9月21日(2007.9.21)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 311/29 (2006.01)
A 6 1 K 31/185 (2006.01)
A 6 1 K 31/195 (2006.01)
A 6 1 K 31/335 (2006.01)
A 6 1 K 31/34 (2006.01)

C O 7 C 311/29
A 6 1 K 31/185
A 6 1 K 31/195
A 6 1 K 31/335
A 6 1 K 31/34

請求項の数 16 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-522362
(86) (22) 出願日 平成8年1月18日(1996.1.18)
(65) 公表番号 特表平11-500105
(43) 公表日 平成11年1月6日(1999.1.6)
(86) 国際出願番号 PCT/US1996/000607
(87) 国際公開番号 W01996/022287
(87) 国際公開日 平成8年7月25日(1996.7.25)
審査請求日 平成15年1月17日(2003.1.17)
(31) 優先権主張番号 08/376,337
(32) 優先日 平成7年1月20日(1995.1.20)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者
ジー・ディー・サール アンド カンパニ
ー
アメリカ合衆国60680-5110 イ
リノイ州, シカゴ, (番地なし) ピー
オー・ボックス 5110 コーポレート
パテント デパートメント
(74) 代理人
弁理士 浅村 皓
(74) 代理人
弁理士 浅村 肇
(74) 代理人
弁理士 木川 幸治
(74) 代理人
弁理士 長沼 暉夫

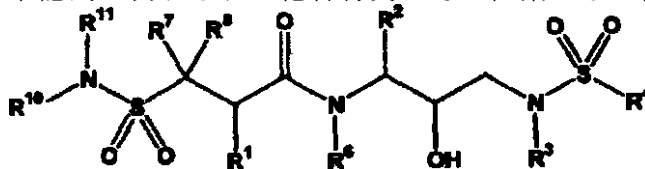
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ビススルホンアミドヒドロキシエチルアミノ レトロ ウイルスプロテアーゼインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式で表わされる化合物又はその医薬として許容される塩：



式中、

R¹は水素、アルキル、アルケニル、又はアルキニル基を表わし；R²はアリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アラルキル、ヘテロアリー
ル又はヘテロアラルキル基を表わし、これらの基は1個又は2個以上のアルキル、ハロゲ
ン、-NO₂、-CN、-CF₃、-OR⁹又はSR⁹基により置換されていてもよく、ここでR⁹は水素、アルキル、アリー
ル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロ基を表わし；R³は水素、アルキル、アルケニル、又はアルキニル基であり；R⁴はシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、ヘテ
ロシクロアルキル、アリール、アラルキル、アラルケニル、又はヘテロアラルキル基であ
り；R⁶は水素又はアルキル基を表わし；

10

20

R^7 及び R^8 はそれぞれ独立して、水素又はアルキル基を表わし；

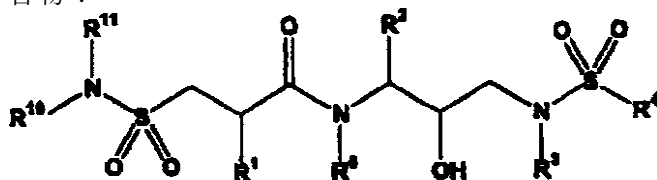
R^{10} 及び R^{11} はそれぞれ独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基であり；あるいは R^{10} 及び R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、アラルキルヘテロアリール、アラルキルヘテロシクロ、ヘテロアラルキルヘテロアリール又はヘテロアラルキルヘテロシクロ基を表わし；

そして

ここでアルキルは、単独又は組合わされて、炭素原子 1 ～ 10 個を有する直鎖状又は分枝鎖状炭化水素基であり、アルケニルは、単独又は組合わされて、1 個又は 2 個以上の二重結合を有し、かつまた炭素原子 2 ～ 10 個を有する直鎖状又は分枝鎖状炭化水素基を意味し；アルキニルは、単独又は組合わされて、1 個又は 2 個以上の三重結合を有し、かつまた炭素原子 2 ～ 10 個を有する直鎖状炭化水素基を意味し；シクロアルキルは、単独又は組合わされて、飽和又は部分的不飽和の一環状、二環状又は三環状の炭化水素環であり、この環はそれぞれの環で炭素原子 3 ～ 8 個を有するベンゾ縮合されていてもよく；アリールは、単独又は組合わされて、フェニル又はナフチル基を意味し、この基はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アルカノイルアミノ、アミド、アミジノ、アルコキシカルボニルアミノ、N-アルキルアミジノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、N-アルキルアミド、N, N-ジアルキルアミド、又はアラルコキシカルボニルアミノ基により置換されていてもよく；ヘテロシクロは、単独又は組合わされて、それぞれの環に 3 個～8 個の原子を含む飽和又は部分的不飽和の一環状、二環状又は三環状のヘテロ環状基であり、この環は 1 個又は 2 個以上に窒素、酸素又は硫黄ヘテロ原子を含有しており、この環はその 1 個又は 2 個以上の炭素原子上に、置換基としてハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アミジノ、N-アルキルアミジノ、アルコキシカルボニルアミノ及びアルキルスルホニルアミノ基を有していてもよく、あるいは第二窒素原子上に、置換基としてヒドロキシ、アルキル、アラルコキシカルボニル、アルカノイル、ヘテロアラルキル、フェニル又はフェニルアルキル基を有していてもよく、あるいは第三窒素原子上に、置換基としてオキシド基を有していてもよく；そしてヘテロアリールは、単独又は組合わされて、芳香族ヘテロ環状基を意味し、この基はヘテロシクロの定義に関する上記定義のとおり置換基を有していてもよい。

【請求項 2】

下記式で表わされる化合物又はその医薬として許容される塩である、請求項 1 に記載の化合物：



式中、 R^1 は水素、アルキル、アルケニル、又はアルキニル基を表わし；

R^2 はシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキル基を表わし、これらの基は 1 個又は 2 個以上のアルキル、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、

$-\text{OR}^9$ 又は SR^9 基により置換されていてもよく、ここで R^9 は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロ基を表わし；

R^3 は水素、アルキル、アルケニル、又はアルキニル基を表わし；

R^4 はシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、アリール、アラルキル、アラルケニル、又はヘテロアラルキル基を表わし；

10

20

30

40

50

R^6 は水素又はアルキル基を表わし；

R^{10} は水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール又はヘテロアラルキル基を表わし；及び

R^{11} は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基であり；あるいは R^{10} 及び R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、アラルキルヘテロアリール、アラルキルヘテロシクロ、ヘテロアラルキルヘテロアリール又はヘテロアラルキルヘテロシクロ基を表わす。

【請求項3】

R^1 は水素、アルキル、アルケニル、又はアルキニル基を表わし；

10

R^2 はシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル又はヘテロアラルキル基を表わし、これらの基は1個又は2個以上のアルキル、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^9$ 又は SR^9 基により置換されていてもよく、ここで R^9 は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロ基を表わし；

R^3 はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基を表わし；

R^4 はシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アリール、アラルキル又はアラルケニル基を表わし；

R^6 は水素を表わし；

R^{10} は水素、アルキル、アラルキル又はヘテロアラルキル基を表わし；及び

20

R^{11} は水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、又はヘテロアラルキル基を表わし；あるいは R^{10} 及び R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、アラルキルヘテロアリール、アラルキルヘテロシクロ、ヘテロアラルキルヘテロアリール又はヘテロアラルキルヘテロシクロ基を表わす；

である化合物又はその医薬として許容される塩である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 は水素、アルキル、アルケニル、又はアルキニル基を表わし；

R^2 はシクロアルキルアルキル、アラルキル又はヘテロアラルキル基を表わし、これらの基は1個又は2個以上のハロゲン、 $-OR^9$ 又は SR^9 基により置換されていてもよく、ここで R^9 は水素、アルキル又はアリール基を表わし；

30

R^3 はアルキル、アルケニル、又はアルキニル基を表わし；

R^4 はヘテロシクロ、ヘテロアリール、アリール、アラルキル又はアラルケニル基を表わし；

R^6 は水素を表わし；

R^{10} は水素、アルキル又はアラルキル基を表わし、及び

R^{11} は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル基を表わし；あるいは R^{10} 及び R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルヘテロアリール又はヘテロアラルキルヘテロシクロ基を表わす、

40

化合物又はその医薬として許容される塩である、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 は水素、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、プロペニル、又はプロパルギル基を表わし；

R^2 はベンジル、フルオロベンジル、ヒドロキシベンジル、メトキシベンジル、チアゾリルメチル、フェニルチオメチル、ナフチルチオメチル、ナフチルメチル又はシクロヘキシルメチル基を表わし；

R^3 はメチル、イソアミル、イソブチル、n-ブチル、プロピル、2-メチルブチル、プロペニル、又はプロパルギル基を表わし；

R^4 はベンジル、フェニルエテニル、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル、チアゾ

50

リル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、1, 3-ベンゾジオキサリル、フリル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、オキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル又はピペラジニルフェニル基、あるいは1個又は2個以上のメチル、メトキシ、エトキシ、メチルスルホニル、

-CF₃、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、メトキシカルボニル、カルボキシ、アミノ、ジメチルアミノ又はニトロ基により置換されているフェニル又はピリジル基を表わし；

R⁶は水素基を表わし；

R¹⁰は水素、メチル、エチル又はベンジル基を表わし；及び

R¹¹は水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t e r t e e p y l、シクロヘキシルメチル、フェニル、アミジノフェニル、ピリジル、アミジノピリジル、ベンジル、ヒドロキシベンジル、メトキシベンジル、ジメトキシベンジル、アミノベンジル、アミジノベンジル、ジフェニルメチル、ピリジルメチル、イミダゾリルメチル、(2, 3-ジヒドロベンズオキサゾリル)メチル、テトラヒドロフラニルメチル、ピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピペラジニルエチル、N-メチルピペラジニルエチル、N-ベンジルピペラジニルエチル、(N-メチルアミノチアゾリル)メチル、(N, N-ジメチルアミノチアゾリル)メチル、チアゾリルメチル又は(イソプロピルチアゾリル)メチル基を表わし；あるいはR¹⁰及びR¹¹は、これらが結合している窒素と一緒にあって、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、ピロリジニル、アミジノピロリジニル、(N-メチルアミジノ)ピロリジニル、ピロリル、アミジノピロリル、(N-メチルアミジノ)ピロリル、N-ベンジルピペラジニル、N-(ピリジルメチル)ピペラジニル、N-[(N-メチルアミノチアゾリル)メチル]ピペラジニル、N-[(N, N-ジメチルアミノチアゾリル)メチル]ピペラジニル、N-(チアゾリルメチル)ピペラジニル又はN-[(イソプロピルチアゾリル)メチル]ピペラジニル基を表わす、

化合物又はその医薬として許容される塩である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R¹は水素、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、又はt e r t e e p y l基を表わし；

R²はベンジル、フルオロベンジル、フェニルチオメチル、ナフチルチオメチル又はシクロヘキシルメチル基を表わし；

R³はイソアミル、又はイソブチル基を表わし；

R⁴はフェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、1, 3-ベンゾジオキサリル、フリル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル又はベンズオキサゾリル基、あるいは1個又は2個以上のメチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ又はアミノ基により置換されているフェニル基を表わし；

R⁶は水素基を表わし；

R¹⁰は水素、メチル、エチル又はベンジル基を表わし；及び

R¹¹は水素、メチル、イソプロピル、t e r t e e p y l、フェニル、ベンジル、ヒドロキシベンジル、メトキシベンジル、ジメトキシベンジル、アミノベンジル、ピリジルメチル、イミダゾリルメチル、(2, 3-ジヒドロベンズオキサゾリル)メチル、ピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピペラジニルエチル、N-メチルピペラジニルエチル、N-ベンジルピペラジニルエチル又はチアゾリルメチル基を表わし；あるいはR¹⁰及びR¹¹は、これらが結合している窒素と一緒にあって、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、ピロリジニル、ピロリル、N-ベンジルピペラジニル、N-(ピリジルメチル)ピペラジニル又はN-(チアゾリルメチル)ピペラジニル基を表わす、

化合物又はその医薬として許容される塩である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R¹は水素又はアルキル基を表わし；

R²はシクロアルキルアルキル又はアラルキル基を表わし、これらの基は1個又は2個以上のハロゲン、-OR⁹又はSR⁹基により置換されていてもよく、ここでR⁹はアリール基を表わし；

R³はアルキル基を表わし；

R⁴はヘテロシクロ、ヘテロアリール又はアリール基を表わし、これらの基は1個又は2個以上のアルキル、アルコキシ、ハロ、アミノ又はアルコキシカルボニルアミノ基により置換されていてもよく；

R⁶は水素基を表わし；

R¹⁰は水素、アルキル又はアラルキル基を表わし；及び

R¹¹は水素、アルキル、アラルキル、ヘテロアラルキル又はヘテロシクロアルキル基を表わし；あるいはR¹⁰及びR¹¹は、これらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクロ基を表わし、この基はその第二窒素環原子がアルキル、アラルキル又はヘテロアラルキル基により置換されていてもよい、

化合物又はその医薬として許容される塩である、請求項3に記載の化合物。

【請求項8】

R¹は水素、メチル、エチル、イソプロピル又はプロピル基を表わし；

R²はベンジル、フルオロベンジル、フェニルチオメチル、ナフチルチオメチル又はシクロヘキシルメチル基を表わし；

R³はイソアミル、又はイソブチル基を表わし；

R⁴はフェニル、ナフチル、ベンゾチアゾリル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、1,3-ベンゾジオキサリル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル又はベンズオキサゾリル基、あるいは1個又は2個以上のメチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、アミノ又はメトキシカルボニルアミノ基により置換されているフェニル基を表わし；

R⁶は水素基を表わし；

R¹⁰は水素、メチル、エチル又はベンジル基を表わし；及び

R¹¹は水素、メチル、ベンジル、ピリジルメチル、ピロリジニルエチル、ピペリジニルエチル、モルホリニルエチル、ピペラジニルエチル又はチアゾリルメチル基を表わし；あるいはR¹⁰及びR¹¹は、これらが結合している窒素と一緒に、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、ピロリジニル、ピロリル、N-ベンジルピペラジニル、N-(ピリジルメチル)ピペラジニル又はN-(チアゾリルメチル)ピペラジニル基を表わす、

化合物又はその医薬として許容される塩である、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(フェニルスルホニル)アミノ]-2 R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-(1-モルホリノスルホニル)-2(R)-メチルプロピオンアミド；

N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(フェニルスルホニル)アミノ]-2 R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-2(R)-メチルプロピオンアミド；

N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(フェニルスルホニル)アミノ]-2 R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-アミノスルホニル-2(R)-メチルプロピオンアミド；

N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(フェニルスルホニル)アミノ]-2 R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2(R)-メチルプロピオンアミド；

N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(フェニルスルホニル)アミノ]-2 R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-(1-ピペリジニル)スルホニル-2(R)-メチルプロピオンアミド；

10

20

30

40

50

N^1 - [1 - [N - (2-メチルプロピル) - N - (フェニルスルホニル) アミノ] - 2 R-ヒドロキシ-3 (S) - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3 - [N - (ベンジル) - N - (ジフェニルメチル) アミノスルホニル] - 2 (R) - メチルプロピオンアミド ;

N^1 - [1 - [N - (2-メチルプロピル) - N - (フェニルスルホニル) アミノ] - 2 R-ヒドロキシ-3 (S) - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3 - [N - (ベンジル) アミノスルホニル] - 2 (R) - メチルプロピオンアミド ;

N - [2 R-ヒドロキシ-3 - [N^1 - (2-メチルプロピル) - N^1 - [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル] アミノ] - 1 S - (フェニルメチル) プロピル] - 2 S - メチル-3 - [(N^2 -メチル- N^2 -ベンジルアミノ) スルホニル] プロパンアミド ;

10

N - [2 R-ヒドロキシ-3 - [N^1 - (2-メチルプロピル) - N^1 - [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル] アミノ] - 1 S - (フェニルメチル) プロピル] - 2 S - メチル-3 - [(N^2 -メチル- N^2 -フェニルアミノ) スルホニル] プロパンアミド ;

N^1 - [1 - [N - (2-メチルプロピル) - N - [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル] アミノ] - 2 R-ヒドロキシ-3 S - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3 - [(4-メチルピペラジン-1-イル) スルホニル] - 2 R-メチルプロピオンアミド ;

N^1 - [1 - [N - (2-メチルプロピル) - N - [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル] アミノ] - 2 R-ヒドロキシ-3 S - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3 - [(ピペラジン-1-イル) スルホニル] - 2 R-メチルプロピオンアミド ;

20

N^1 - [1 - [N - (2-メチルプロピル) - N - [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル] アミノ] - 2 R-ヒドロキシ-3 S - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3 - [(4-ベンジルピペラジン-1-イル) スルホニル] - 2 R-メチルプロピオンアミド ;

N^1 - [1 - [N - (2-メチルプロピル) - N - [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル] アミノ] - 2 R-ヒドロキシ-3 S - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3 - [[4 - (3-ピリジルメチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル] - 2 R-メチルプロピオンアミド ;

30

N^1 - [1 - [N - (2-メチルプロピル) - N - [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル] アミノ] - 2 R-ヒドロキシ-3 S - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3 - [[4 - (2-ピリジルメチル) ピペラジン-1-イル] スルホニル] - 2 R-メチルプロピオンアミド ;

N^1 - [1 - [N - (2-メチルプロピル) - N - [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル] アミノ] - 2 R-ヒドロキシ-3 S - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 2 R-メチルプロピオンアミド ;

N^1 - [1 - [N - (2-メチルプロピル) - N - [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル] アミノ] - 2 R-ヒドロキシ-3 S - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3 - [(1-モルホリル) スルホニル] - 2 R-メチルプロピオンアミド ;

40

N^1 - [1 - [N - (2-メチルプロピル) - N - [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル] アミノ] - 2 R-ヒドロキシ-3 S - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3 - [(1-ピロリジニル) スルホニル] - 2 R-メチルプロピオンアミド ; 又は

N^1 - [1 - [N - (2-メチルプロピル) - N - [(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル] アミノ] - 2 R-ヒドロキシ-3 S - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3 - [(1-ピペリジニル) スルホニル] - 2 R-メチルプロピオンアミド ;

50

$N^1 - [1 - [N - (2 - \text{メチルプロピル}) - N - (4 - \text{メトキシフェニルスルホニル})$
 $\text{アミノ}] - 2 (R) - \text{ヒドロキシ} - 3 (S) - (\text{フェニルメチル}) \text{プロプ} - 3 - \text{イル}] -$
 $3 - (1 - \text{モルホリノスルホニル}) - 2 (R) - \text{メチルプロピオンアミド};$
 $N^1 - [1 - [N - (2 - \text{メチルプロピル}) - N - (4 - \text{メトキシフェニルスルホニル})$
 $\text{アミノ}] - 2 (R) - \text{ヒドロキシ} - 3 (S) - (\text{フェニルメチル}) \text{プロプ} - 3 - \text{イル}] -$
 $3 - [(1 - \text{メチルピペラジン} - 1 - \text{イル}) \text{スルホニル}] - 2 (R) - \text{メチルプロピオン}$
 $\text{アミド};$
 $N^1 - [1 - [N - (2 - \text{メチルプロピル}) - N - (4 - \text{メトキシフェニルスルホニル})$
 $\text{アミノ}] - 2 (R) - \text{ヒドロキシ} - 3 (S) - (\text{フェニルメチル}) \text{プロプ} - 3 - \text{イル}] -$
 $3 - [(1 - \text{ピペリジニル}) \text{スルホニル}] - 2 (R) - \text{メチルプロピオンアミド};$ 又は
 $N^1 - [1 - [N - (2 - \text{メチルプロピル}) - N - [(1, 3 - \text{ベンゾジオキソール} - 5$
 $- \text{イル}) \text{スルホニル}] \text{アミノ}] - 2 (R) - \text{ヒドロキシ} - 3 (S) - (\text{フェニルメチル})$
 $\text{プロプ} - 3 - \text{イル}] - 3 - [[4 - (4 - \text{ピリジルメチル}) \text{ピペラジン} - 1 - \text{イル}] \text{スル}$
 $\text{ホニル}] - 2 (R) - \text{メチルプロピオンアミド}$ である、
 請求項 1 に記載の化合物 又はその医薬として許容される 塩。

10

【請求項 1 0】

請求項 1 に記載の化合物 又はその医薬として許容される 塩 及び医薬上で許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の化合物 又はその医薬として許容される 塩 の有効量を含有するレトロウイ 20
 ルスプロテアーゼを阻害するための医薬組成物。

【請求項 1 2】

上記レトロウイルスプロテアーゼが H I V プロテアーゼである、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

レトロウイルス感染の処置のための請求項 1 0 の組成物。

【請求項 1 4】

上記レトロウイルス感染が H I V 感染である、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 に記載の化合物 又はその医薬として許容される 塩 の有効量を含有するレトロウイ 30
 ルスの複製を防止するための医薬組成物。

【請求項 1 6】

上記レトロウイルスが H I V - 1 又は H I V - 2 である、請求項 1 5 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

関連出願

本出願は、1995 年 1 月 20 日付け米国特許出願 S e r i a l N o . 0 8 / 3 7 6 , 3 3 7 の継続出願である。

発明の背景

1. 発明の分野

本発明はレトロウイルスプロテアーゼインヒビターに関し、特にレトロウイルスプロテ 40
 アーゼを阻害する新規化合物および組成物ならびに方法に関する。本発明は特に、ヒト免疫不全ウイルス (H I V) プロテアーゼなどのレトロウイルスプロテアーゼを阻害するビス
 スルホンアミド含有ヒドロキシエチルアミン プロテアーゼインヒビター化合物、組成物
 および方法、およびまたレトロウイルス感染、例えば H I V 感染を処置するための化合物、
 組成物および方法に関する。本発明の主題はまた、このような化合物の製造方法、お
 よびまたこの方法に有用な中間体化合物に関する。

2. 関連技術

レトロウイルスの複製サイクル中に、g a g および g a g - p o l 遺伝子転写産物が蛋白 50
 質として翻訳される。これらの蛋白質は引続いて、ウイルスによりコードされるプロテアー
 ーゼ (またはプロテイナーゼ) による変化を受け、ウイルス酵素およびウイルスコアの構

造蛋白質を生成する。最も通常的に、g a g 前駆蛋白質はコア蛋白質に変化され、一方 p o l 前駆蛋白質はウイルス酵素、例えば逆転写酵素およびレトロウイルスプロテアーゼに変換される。これら前駆蛋白質のレトロウイルスプロテアーゼによる正しい変換は感染性ビリオンの集合 (a s s e m b l y) に必要であることが証明されている。例えば、H I V の p o l 遺伝子のプロテアーゼ領域におけるフレームシフト変異は g a g 前駆蛋白質の変換を防止することが証明されている。H I V プロテアーゼ活性部位におけるアスパラギン酸残基の部位指向変異により、g a g 前駆蛋白質の変換が防止されることもまた証明されている。従って、レトロウイルスプロテアーゼの作用を抑制することによってウイルス複製を阻止しようとする試みがなされている。

レトロウイルスプロテアーゼ阻害には代表的に、遷移状態擬似体 (t r a n s l t i o n 10
- s t a t e m i m e t i c) が包含される。この場合に、レトロウイルスプロテアーゼは g a g 蛋白質および g a g - p o l 蛋白質と競合して、酵素に結合する (代表的には、可逆的様相で結合する) 擬似化合物にさらされ、これによって構造蛋白質の特異的変換およびレトロウイルスプロテアーゼそれ自体の放出が抑制される。この方法で、レトロウイルス複製プロテアーゼを効果的に阻害することができる。

特にプロテアーゼを阻害する、例えば H I V プロテアーゼを阻害する数種の化合物が提案されている。このような化合物には、ヒドロキシエチルアミンイソステル化合物 (e s o 20
s t e r e s) および還元アミドイソステル化合物が包含される。例えば E P 0 3 4 6 8 4 7 ; E P 0 3 4 2 5 4 1 ; ロバーツ (R o b e r t s) 等による "R a t i o n a l D e s i g n o f P e p t i d e - B a s e d P r o t e i n a s e I n h i b i t o r s, ", S c i e n c e, 2 4 8, 3 5 8 (1 9 9 0) ; およびエリクソン (E r i c k s o n) 等による "D e s i g n A c t i v i t y, a n d 2. 8 A C r y s t a l S t r u c t u r e o f a C 2 S y m m e t r i c I n h i b i t o r C o m p l e x e d t o H I V - 1 P r o t e a s e", S c i e n c e, 2 4 9, 5 2 7 (1 9 9 0) 参照。レトロウイルスプロテアーゼインヒビターとして有用なスルホンアミド含有、アミノスルホンアミド含有および尿素含有ヒドロキシエチルアミン化合物および中間体は、W O 9 4 / 0 5 6 3 9, W O 9 4 / 1 0 1 3 4, W O 9 4 / 0 4 4 9 3, W O 9 4 / 0 4 4 9 2, W O 9 3 / 2 3 3 6 8 および W O 9 3 / 2 3 3 7 9 に記載されている。

数種の化合物が蛋白質分解酵素レニンのインヒビターとして有用であることが知られている。例えば、U. S. N o. 4, 5 9 9, 1 9 8 ; U. K. 2, 1 8 4, 7 3 0 ; G. B. 2, 2 0 9, 7 5 2 ; E P 0 2 6 4 7 9 5 ; G. B. 2, 2 0 0, 1 1 5 および U. S. S I R H 7 2 5 参照。これらの中で、G. B. 2, 2 0 0, 1 1 5、G. B. 2, 2 0 9, 7 5 2 ; E P 0 2 6 4 7 9 5 ; U. S. S I R H 7 2 5 および U. S. 4, 5 9 9, 1 9 8 は尿素含有ヒドロキシエチルアミン レニンインヒビターを開示している。E P 4 6 8 6 4 1 はレニンインヒビターおよびこのインヒビターを製造するための中間体を開示しており、これらにはスルホンアミド含有ヒドロキシエチルアミン化合物、例えば 3 - (t - b u t y l c a r b o n y l) a m i n o - c y c l o h e x i m e - 1 - (f e n y l s u l f o n y l) a m i n o - 2 (5) - b u t a n o l が包含される。G. B. 2, 2 0 0, 1 1 5 はまた、スルファモイル含有ヒドロキシエチルアミン レニンインヒビターを記載しており、また E P 40
0 2 6 4 7 9 5 は或る種のスルホンアミド含有ヒドロキシエチルアミン レニンインヒビターを記載している。しかしながら、レニンおよび H I V プロテアーゼは両方共にアスパルチルプロテアーゼとして分類されているけれども、有効なレニンインヒビターである化合物が一般に、効果的な H I V プロテアーゼインヒビターであると予測することはできないことも知られている。

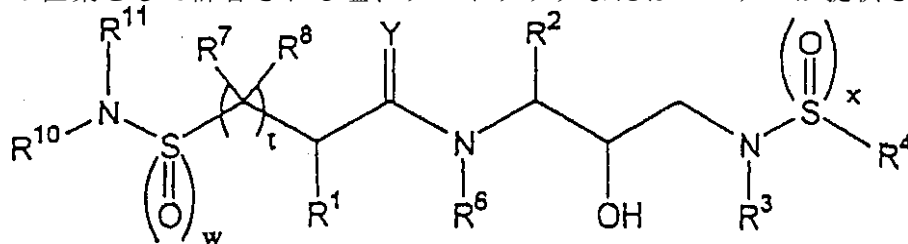
発明の簡単な説明

本発明はウイルス抑制化合物および組成物に関する。さらに特に、本発明はレトロウイルスプロテアーゼ阻害化合物および組成物に、レトロウイルスプロテアーゼの阻害方法に、これらの化合物の製造方法に、およびこのような方法に有用な中間体に関する。本発明の主題化合物はビススルホンアミド含有ヒドロキシエチルアミンインヒビター化合物で 50

あることを特徴とする化合物である。

発明の詳細な説明

本発明に従い、下記式で表わされるレトロウイルスプロテアーゼ阻害性化合物あるいはその医薬として許容される塩、プロドラッグまたはエステルが提供される：



(I)

式中、

R^1 は、水素、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{SH})$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{SCH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{S}[\text{O}]\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{S}[\text{O}]_2\text{CH}_3)$ 、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、アミノスルホニルアルキル、N-アルキルアミノスルホニルアルキル、N, N-ジアルキルアミノスルホニルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラールキル基、アスパラギン、リジン、アスパラギン酸、アスパラギン酸メチルエステル、メチオニンまたはそのスルホキシド(SO)またはスルホン(SO_2)誘導体、S-メチルシステインまたはそのスルホキシド(SO)またはスルホン(SO_2)誘導体、イソロイシン、アローイソロイシン、アラニン、ロイシン、tert-ロイシン、フェニルアラニン、オルニチン、ヒスチジン、ノルロイシン、グルタミン、スレオニン、アロースレオニン、セリン、O-アルキルセリン、ベータ-シアノアラニンまたはバリンのアミノ酸側鎖を表わし；

R^2 はアルキル、アリール、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アラールキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラールキル基を表わし、これらの基は1個または2個以上のアルキル、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^9$ または $-\text{SR}^9$ 基により置換されていてもよく、ここで R^9 は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロ基を表わし；

R^3 は水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアラールキル、チオアルキル、アルキルチオアルキルまたはアリールチオアルキル基あるいはその対応するスルホンまたはスルホキシド誘導体、アミノアルキルまたはN-モノ-またはN, N-ジ置換アミノアルキル基を表わし、この置換基はアルキル、アリール、アラールキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル基であり；

R^4 はアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラールキル、アラールケニル、ヘテロアラールキル、アルコキシカルボニルアミノヘテロアリール、チオアルキル、アルキルチオアルキルまたはアリールチオアルキル基あるいはその対応するスルホンまたはスルホキシド誘導体、アミノアルキルまたはN-モノ-またはN, N-ジ置換アミノアルキル基を表わし、この置換基はアルキル、アリール、アラールキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル基、チオアルキル、アルキルチオアルキルまたはアリールチオアルキル基あるいはその対応するスルホンまたはスルホキシド誘導体であり；

10

20

30

40

50

R^6 は水素またはアルキル基を表わし；

R^7 はそれぞれ独立して、カルボキシ、アミジノまたはN-アルキルアミジノ基であるか、あるいは R^1 について定義されている基を表わすか；あるいは R^7 は R^1 および R^1 および R^7 が結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルまたはヘテロシクロ基を表わし；

R^8 はそれぞれ独立して、水素またはアルキル基を表わし；

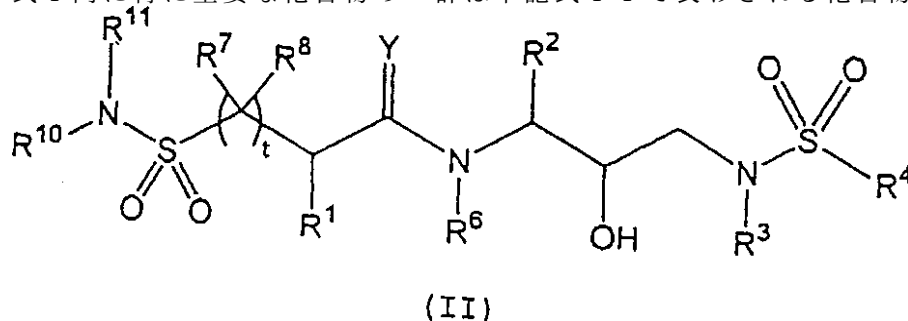
R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、ヘテロアリールカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、チオアルキル、アルキルチオアルキルまたはアリールチオアルキル基あるいはその対応するスルホンまたはスルホキシド誘導体、アミノアルキルまたはN-モノ-またはN, N-ジ置換アミノアルキル基を表わし、この置換基はアルキル、アリール、アラールキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラールキル、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル基であり；あるいは R^{10} および R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒にあってヘテロシクロ、ヘテロアリール、アラールキルヘテロアリール、アラールキルヘテロシクロ、ヘテロアラールキルヘテロアリールまたはヘテロアラールキルヘテロシクロ基を表わし；

xおよびwはそれぞれ、0、1または2を表わし；

tは0～6を表わし；そして

YはO、SまたはNHを表わす。

式I内に特に重要な化合物の一群は下記式IIで表わされる化合物である：



式中、

R^1 は水素、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{SH})$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{SCH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{S}[\text{O}]\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{S}[\text{O}]_2\text{CH}_3)$ 、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノスルホニルアルキル、N-アルキルアミノスルホニルアルキル、N, N-ジアルキルアミノスルホニルアルキルまたはヘテロアラールキル基、あるいはアスパラギン、リジン、アスパラギン酸、アスパラギン酸メチルエステル、メチオニンまたはそのスルホキシド(SO)またはスルホン(SO₂)誘導体、S-メチルシステインまたはそのスルホキシド(SO)またはスルホン(SO₂)誘導体、オルニチン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、アローイソロイシン、アラニン、フェニルアラニン、ヒスチジン、tert-ロイシン、グルタミン、スレオニン、アロースレオニン、セリン、O-アルキルセリン、ベーターシアノアラニンまたはバリンのアミノ酸側鎖を表わし；

R^2 はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラールキル基を表わし、これらの基は1個または2個以上のアルキル、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}^9$ または $-\text{SR}^9$ 基により置換されていてもよく、ここで R^9 は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロ基を表わし；

R^3 は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロ

シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、チオアルキル、アルキルチオアルキルまたはアリールチオアルキル基あるいはその対応するスルホンまたはスルホキシド誘導体、アミノアルキル、またはN-モノ-またはN, N-ジ置換アミノアルキル基を表わし、この置換基はアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル基であり；

R^4 はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコキシカルボニルアミノヘテロアリール、アリール、アラルキル、アラルケニル、チオアルキル、アルキルチオアルキルまたはアリールチオアルキル基あるいはその対応するスルホンまたはスルホキシド誘導体、アミノアルキルまたはN-モノ-またはN, N-ジ置換アミノアルキル基を表わし、この置換基はアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル基、チオアルキル、アルキルチオアルキルまたはアリールチオアルキル基またはそのスルホンまたはスルホキシド誘導体であり；

R^6 は水素またはアルキル基を表わし；

R^7 はそれぞれ独立して、水素、 $-CH_2SO_2NH_2$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2C(O)NHCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2(SH)$ 、 $-C(CH_3)_2(SCH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2(S[O]CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2(S[O])_2CH_3$ 、カルボキシ、アミジノ、N-アルキルアミジノ、アルキル、アリールまたはアラルキル基を表わし；あるいは R^7 は R^1 および R^1 および R^7 が結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルまたはヘテロシクロ基を表わし；

R^8 はそれぞれ独立して、水素またはアルキル基を表わし；

R^{10} は水素、アルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアラルキル基を表わし；

R^{11} は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニルアルキル、アリールカルボニルアルキル、チオアルキル、アルキルチオアルキルまたはアリールチオアルキル基またはその対応するスルホンまたはスルホキシド誘導体、アミノアルキルまたはN-モノ-またはN, N-ジ置換アミノアルキル基を表わし；この置換基はアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロシクロまたはヘテロシクロアルキル基であり；あるいは R^{10} および R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒にあってヘテロシクロ、ヘテロアリール、アラルキルヘテロアリール、アラルキルヘテロシクロ、ヘテロアラルキルヘテロアリールまたはヘテロアラルキルヘテロシクロ基を表わし；

tは0～4を表わし；そして

YはO、SまたはNHを表わす。

式 I I 内のさらに好ましい化合物の一群は下記の化合物からなる：

R^1 は水素、 $-CH_2SO_2NH_2$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CO_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NHCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2(SH)$ 、 $-C(CH_3)_2(SCH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2(S(O)CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2(S(O))_2CH_3$ 、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アミノスルホニルアルキル、N-アルキルアミノスルホニルアルキル、N, N-ジアルキルアミノスルホニルアルキルまたはヘテロアラルキル基、あるいはアスパラギン、リジン、アスパラギン酸、アスパラギン酸メチルエステル、メチオニンまたはそのスルホキシド(SO)またはスルホン(SO₂)誘導体、S-メチルシステインまたはそのスルホキシド(SO)またはスルホン(SO₂)誘導体、オルニチン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、アローイソロイシン、アラニン、フェニルアラニン、ヒスチジン、tert-ロイシ

10

20

30

40

50

ン、グルタミン、スレオニン、アロースレオニン、セリン、O-アルキルセリン、ベータ-シアノアラニンまたはバリンのアミノ酸側鎖を表わし；

R^2 はアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアラルキル基を表わし、これらの基は1個または2個以上のアルキル、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OR^9$ または $-SR^9$ 基により置換されていてもよく、ここで R^9 は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロ基を表わし；

R^3 はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、N, N-ジアルキルアミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、チオアルキル、アルキルチオアルキルまたはアリールチオアルキル基あるいはその対応するスルホンまたはスルホキシド誘導体を表わし；

R^4 はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、アルコキシカルボニルアミノヘテロアリール、アリール、アラルキルまたはアラルケニル基を表わし；

R^6 は水素またはアルキル基を表わし；

R^7 はそれぞれ独立して、水素、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、カルボキシ、アミジノ、N-アルキルアミジノ、アルキル、アリールまたはアラルキル基を表わし；あるいは R^7 は R^1 および R^1 および R^7 が結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキルまたはヘテロシクロ基を表わし；

R^8 はそれぞれ独立して、水素またはアルキル基を表わし；

R^{10} は水素、アルキル、アラルキルまたはヘテロアラルキル基を表わし；

R^{11} は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、N-アルキルアミノアルキル、N, N-ジアルキルアミノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロ、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアリールカルボニルアルキルまたはアリールカルボニルアルキル基を表わし；あるいは R^{10} および R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシクロ、ヘテロアリール、アラルキルヘテロアリール、アラルキルヘテロシクロ、ヘテロアラルキルヘテロアリールまたはヘテロアラルキルヘテロシクロ基を表わし；

tは0~4を表わし；そして

YはOまたはSを表わす。

式I I内の最高に重要な化合物は下記の化合物である：

R^1 は水素、 $-CH_2C(O)NHCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2(SCH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2(S[O]CH_3)$ 、 $-C(CH_3)_2(S[O]_2CH_3)$ 、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、プロペニルまたはプロパルギル基、あるいはアスパラギン、S-メチルシステイン、イソロイシン、アローイソロイシン、アラニン、tert-ロイシンまたはバリンのアミノ酸側鎖を表わし；

R^2 は $CH_3SCH_2CH_2-$ 、イソブチル、n-ブチル、ベンジル、フルオロベンジル、ナフチルメチル、シクロヘキシルメチル、フェニルチオメチルまたはナフチルチオメチル基を表わし；

R^3 はイソアミル、イソブチル、プロピル、n-ブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチル、シクロプロピルメチル、ピリジルメチルまたはベンジル基を表わし；

R^4 はメチル、フェニル、ピリジル、フリル、イミダゾリル、メチレンジオキシフェン-4-イル、メチレンジオキシフェン-5-イル、エチレンジオキシフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、ベンズオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリルまたはチオフェニル基を表わし

10

20

30

40

50

、これらの基は1個または2個以上のメチル、メトキシ、フルオロ、クロロ、ヒドロキシ、アミノ、ニトロまたはメトキシカルボニルアミノ基により置換されていてもよく；

R^6 は水素またはメチル基を表わし；

R^7 はそれぞれ独立して、水素、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ またはメチル基を表わし；あるいは R^7 は R^1 および R^1 および R^7 が結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基を表わし；

R^8 はそれぞれ独立して、水素またはメチル基を表わし；

R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ピロリルエチル、ピペリジニルエチル、ピロリジニルエチル、モルホリニルエチル、チオモルホリニルエチル、ピリジルメチル、メチルアミノエチル、ジメチルアミノエチル、フェニル、ベンジルまたはジフェニルメチル基を表わし；あるいは R^{10} および R^{11} は、これらが結合している窒素と一緒にあって、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニルまたはそのスルホンまたはスルホキシド誘導体、ピペラジニル、ピロリジニルまたはピロリル基、あるいはN-(アルキル)ピペラジニル、N-(アラキル)ピペラジニル、N-(ヘテロアラキル)ピペラジニルまたはN-(ヘテロシクロアルキル)ピペラジニル基、例えばN-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル、N-ベンジルピペラジニル、N-(ピリジルメチル)ピペラジニル、N-(テトラヒドロチエニルメチル)ピペラジニル、N-(チアゾリルメチル)ピペラジニル、N-(フリルメチル)ピペラジニル、N-(ベンズオキサゾリルメチル)ピペラジニル、N-(ピペリジニルエチル)ピペラジニル、N-(モルホリノエチル)ピペラジニル等を表わし；

tは0または1を表わし；そして

YはOまたはSを表わす。

$-CH(OH)-$ 基の炭素原子の絶対立体化学は好ましくは、(R)である。 $-CH(R^1)-$ 基の炭素原子の絶対立体化学は好ましくは、(S)である。 $-CH(R^2)-$ 基の炭素原子の絶対立体化学は好ましくは、(S)である。

本明細書で使用されているものとして、「アルキル」の用語は、単独でまたは組合わされて、好ましくは炭素原子1~10個、さらに好ましくは炭素原子1~8個、最も好ましくは炭素原子1~5個を含有する、直鎖状または分枝鎖状アルキル基を意味する。このような基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル、オクチル等が包含される。「チオアルキル」の用語は、少なくとも1個の-SH基により置換されている上記定義のとおりアルキル基を意味する。「アルキルチオアルキル」および「アリールチオアルキル」の用語は、少なくとも1個のアルキル-Sおよびアリール-Sによりそれぞれ置換されている上記定義のとおりアルキル基を意味し、ここでアルキルおよびアリールは上記定義のとおりである。チオアルキル、アルキルチオアルキルおよびアリールチオアルキルの例には、 $-CH_2SCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2SH$ 、 $-C(CH_3)_2SH$ 、 $-C(CH_3)_2SCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2S$ -フェニル等がある。

このようなチオアルキルの対応するスルホキシドおよびスルホンには、 $-CH_2S(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2S(O)CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2S(O)CH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2S(O)-$ フェニル、 $-CH_2S(O)_2-$ フェニル、 $-C(CH_3)_2S(O)_2CH_3$ 等がある。「アルケニル」の用語は、単独でまたは組合わされて、1個または2個以上の二重結合を有し、かつまた好ましくは炭素原子2~10個、さらに好ましくは炭素原子2~8個、最も好ましくは炭素原子2~5個を含有する直鎖状または分枝鎖状炭化水素基を意味する。適当なアルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、2-メチルプロペニル、1,4-ブタジエニル等が包含される。「アルキニル」の用語は、単独でまたは組合わされて、1個または2個以上の三重結合を有し、かつまた好ましくは炭素原子2~10個、さらに好ましくは炭素原子2~5個を含有する直鎖状または分枝鎖状炭化水素基を意味する。アルキニル基の例には、エチニル、プロピニル、(プロパルギル)、ブチニル等が包含される。「アルコキシ」の

10

20

30

40

50

用語は、単独でまたは組合わされて、アルキルエーテル基を意味し、ここでアルキルの用語は上記定義のとおりである。適当なアルキルエーテル基の例には、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、*tert*-ブトキシ等が包含される。「シクロアルキル」の用語は、単独でまたは組合わされて、飽和または部分的飽和の一環状、二環状または三環状アルキル基を意味し、これらの基において、各環部分は、好ましくは3～8個の炭素原子環員、さらに好ましくは3～7個の炭素原子環員、最も好ましくは5～6個の炭素原子環員を含有しており、かつまたこれらの基はベンゾ縮合環系であることができ、この環系はアリーの定義に関してここで定義されているとおりに置換されていてもよい。このようなシクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、オクタヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル、アダマンチル等が包含される。本明細書で使用されているものとして、「二環状」および「三環状」の用語は、ナフチルおよびβ-カルボニルなどの縮合環系およびビフェニル、フェニルピリジル、ナフチルおよびジフェニルピペラジニルなどの置換環系の両方を包含するものとする。「シクロアルキルアルキル」の用語は、上記定義のとおりシクロアルキル基により置換されている上記定義のとおりアルキル基を意味する。このようなシクロアルキルアルキル基の一例には、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、1-シクロペンチルエチル、1-シクロヘキシルエチル、2-シクロペンチルエチル、2-シクロヘキシルエチル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルブチル等が包含される。「アリー」の用語は、単独でまたは組合わされて、フェニルまたはナフチル基を意味し、この基はアルキル、アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、ハロアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキル、ヘテロシクロ、アルカノイルアミノ、アミド、アミジノ、アルコキシカルボニルアミノ、N-アルキルアミジノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、N-アルキルアミド、N, N-ジアルキルアミド、アラルコキシカルボニルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル等から選択される1個または2個以上の置換基により置換されていてもよい。アリー基の例には、フェニル、p-トリル、4-メトキシフェニル、4-(tert-ブトキシ)フェニル、3-メチル-4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、3-ニトロフェニル、3-アミノフェニル、3-アセトアミドフェニル、4-アセトアミドフェニル、2-メチル-3-アセトアミドフェニル、2-メチル-3-アミノフェニル、3-メチル-4-アミノフェニル、2-アミノ-3-メチルフェニル、2, 4-ジメチル-3-アミノフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3-メチル-4-ヒドロキシフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、3-アミノ-1-ナフチル、2-メチル-3-アミノ-1-ナフチル、6-アミノ-2-ナフチル、4, 6-ジメトキシ-2-ナフチル、ピペラジニルフェニルなどがある。「アラルキル」および「アラルコキシ」の用語は、単独でまたは組合わされて、その水素原子の少なくとも1個が上記定義のとおりアリー基により置き換えられている上記定義のとおりアルキルまたはアルコキシ基を意味し、例えばベンジル、ベンジルオキシ、2-フェニルエチル、ジベンジルメチル、ヒドロキシフェニルメチル、メチルフェニルメチル、ジフェニルメチル、ジフェニルメトキシ、4-メトキシフェニルメトキシなどを意味する。「アラルコキシカルボニル」の用語は、単独でまたは組合わされて、式アラルキル-O-C(O)-で表わされる基を意味し、ここで「アラルキル」の用語は上記の意味を有する。アラルコキシカルボニル基の例には、ベンジルオキシカルボニルおよび4-メトキシフェニルメトキシカルボニルがある。「アリーロキシ」の用語は、式アリール-O-で表わされる基を意味し、アリーの用語は上記の意味を有する。「アルカノイル」の用語は、単独でまたは組合わされて、アルカンカルボン酸から誘導されるアシル基を意味し、この基の例には、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、4-メチルバレリル等が包含される。「シクロアルキルカルボニル」の用語は、式シクロアルキル-C(O)-で表わされるアシル基を意味し（式中、「シクロアルキル」の用語は上記意味を有する）、例えばシクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、ア

10

20

30

40

50

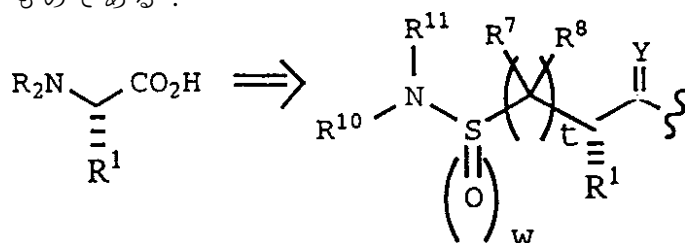
ダマンチルカルボニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフトイル、2-アセトアミド-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフトイル、1-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6-ナフトイルなどを意味する。「アラルカノイル」の用語は、アリーール置換アルカンカルボン酸から誘導されるアシル基、例えばフェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル（ヒドロシンナモイル）、4-フェニルブチリル、（2-ナフチル）アセチル、4-クロロヒドロシンナモイル、4-アミノヒドロシンナモイル、4-メトキシヒドロシンナモイルなどを意味する。「アロイル」の用語は、アリーールカルボン酸から誘導されるアシル基を意味し、ここで「アリーール」は上記の意味を有する。このようなアロイル基の例には、置換および未置換のベンゾイルまたはナフトイル、例えばベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-カルボキシベンゾイル、4-（ベンジルオキシカルボニル）ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、6-カルボキシ-2-ナフトイル、6-（ベンジルオキシカルボニル）-2-ナフトイル、3-ベンジルオキシ-2-ナフトイル、3-ヒドロキシ-2-ナフトイル、3-（ベンジルオキシホルムアミド）-2-ナフトイルなどが包含される。「ヘテロシクロ」の用語は、単独でまたは組合わされて、少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄原子環員を含有する、好ましくは1~4個の窒素、酸素または硫黄原子環員を含有する；さらに好ましくは0~4個の窒素、0~2個の酸素および0~2個の硫黄原子環員を含有しており、ただし少なくとも1個のこのようなヘテロ原子を含有し；好ましくは各環に3~8個の環員を有し、さらに好ましくは各環に3~7個の環員を有し、最も好ましくは各環に5~6個の環員を有する、飽和または部分的飽和の一環状、二環状または三環状ヘテロシクロ基を意味する。「ヘテロシクロ」は三級窒素環員のスルホン、スルホキシド、N-オキサイド、およびまた炭素環縮合したおよびベンゾ縮合した環系を包含するものとする。このようなヘテロシクロ基は1個または2個以上の炭素原子がハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、オキソ、アリーール、アラルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアラルキル、アミジノ、N-アルキルアミジノ、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノなどにより置換されていてもよく、そして（または）二級窒素原子（すなわち、-NH-）がヒドロキシ、アルキル、アラルコキシカルボニル、アルカノイル、ヘテロアラルキル、フェニルまたはフェニルアルキルにより置換されていてもよく、そして（または）三級窒素原子（すなわち、=N-）がオキシドにより置換されていてもよい。「ヘテロシクロアルキル」は、その水素原子の少なくとも1個が上記定義のとおりヘテロシクロ基により置き換えられている上記定義のとおり10 30 40 50

のアルキル基、例えばピロリジニルメチル、テトラヒドロチエニルメチル、ピリジニルメチル等を意味する。「ヘテロアリーール」の用語は、単独でまたは組合わされて、上記定義のとおり芳香族ヘテロシクロ基を意味し、この基はアリーールおよびヘテロシクロの定義に関連して上記に定義されているとおりに置換されていてもよい。このようなヘテロシクロおよびヘテロアリーール基の例には、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、ピロリル、イミダゾリル（例えば、イミダゾール-4-イル、1-ベンジルオキシカルボニルイミダゾール-4-イルなど）、ピラゾリル、ピリジニル（例えば、2-（1-ピペリジニル）ピリジニルおよび2-（4-ベンジルピペラジニル-1-イル-1-ピリジニルなど）、ピラジニル、ピリミジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、テトラヒドロチエニルおよびそのスルホキシドおよびスルホン誘導体、チアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリル（例えば、2-インドリルなど）、キノリニル（例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、1-オキシド-2-キノリニルなど）、イソキノリニル（例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニルなど）、テトラヒドロキノリニル（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キノリニルなど）、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソ-イソキノリニルなど）、キノオキサリニル、 β -カルボリニル、2-ベンゾフランカルボニル、1-, 2-, 4-または5-ベンズイミダゾリル、メチレンジオキシフェン-4-イル、メチレンジオキシフェン-5-イル、エチレンジオキシフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾフリル、2, 3-ジヒドロベンゾフリル、ベンズオキサゾリル、チオフェニルなどがある。「ヘテロ原子」の用語は、窒素、酸素また

は硫黄原子を意味する。「シクロアルキルアルコキシカルボニル」の用語は、式シクロアルキルアルキル- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ （式中、シクロアルキルアルキルは上記の意味を有する）で表わされるシクロアルキルアルコキシカルボン酸から誘導されるアシル基を意味する。

「アリールオキシアルカノイル」の用語は、式アリール- $\text{O}-\text{アルカノイル}$ （式中、アリールおよびアルカノイルは上記の意味を有する）で表わされるアシル基を意味する。「ヘテロシクロアルコキシカルボニル」の用語は、式ヘテロシクロアルキル- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ （式中、ヘテロシクロアルキルは上記定義のとおりである）から誘導されるアシル基を意味する。「ヘテロシクロアルカノイル」の用語は、ヘテロシクロアルキルカルボン酸から誘導されるアシル基であり、ここでヘテロシクロは上記の意味を有する。「ヘテロシクロアルコキシカルボニル」の用語は、ヘテロシクロアルキル- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ （式中、ヘテロシクロは上記の意味を有する）から誘導されるアシル基を意味する。「ヘテロアリールオキシカルボニル」の用語は、ヘテロアリール- $\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ （式中、ヘテロアリールは上記の意味を有する）で表わされるカルボン酸から誘導されるアシル基を意味する。

「アミノカルボニル」の用語は、単独でまたは組合わされて、アミノ置換カルボニル（カルバモイル）基を意味し、このアミノ基は、アルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル基などから選択される置換基を含有する一級、二級または三級のアミノ基であることができる。「アミノアルカノイル」の用語は、アミノ置換アルキルカルボン酸から誘導されるアシル基を意味し、ここでアミノ基はアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル基などから選択される置換基を含有する一級、二級または三級のアミノ基であることができる。「ハロゲン」の用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。「ハロアルキル」の用語は、その水素原子の1個または2個以上がハロゲンにより置き換えられている、上記定義のとおりの意味を有するアルキル基を意味する。このようなハロアルキル基の例には、クロロメチル、1-ブロモエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1, 1, 1-トリフルオロエチルなどが包含される。「脱離性基」（L）の用語は一般に、アミノ、チオールまたはアルコール求核性基などの求核性基により容易に置き換えられる基を意味する。このような脱離性基は当業者に周知である。このような脱離性基の例には、これらに制限されないものとして、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ハライド、トリフレート、トシレートなどが包含される。好適な脱離性基は本明細書に適当なものとして挙げられている基である。「アミノ酸側鎖」の用語は、それが結合している炭素の立体化学を包含し、アミノ酸をグリシンから区別する天然産生アミノ酸に結合している側鎖基を意味する。一例として、アラニンのアミノ酸側鎖はメチルであり、ヒスチジンのアミノ酸側鎖はイミダゾリルメチルであり、そしてフェニルアラニンのアミノ酸側鎖はベンジルである。このような側鎖基の本発明による化合物への結合は、それが結合している炭素の天然産生立体化学を保有する。下記の例は、この定義を説明するものである：



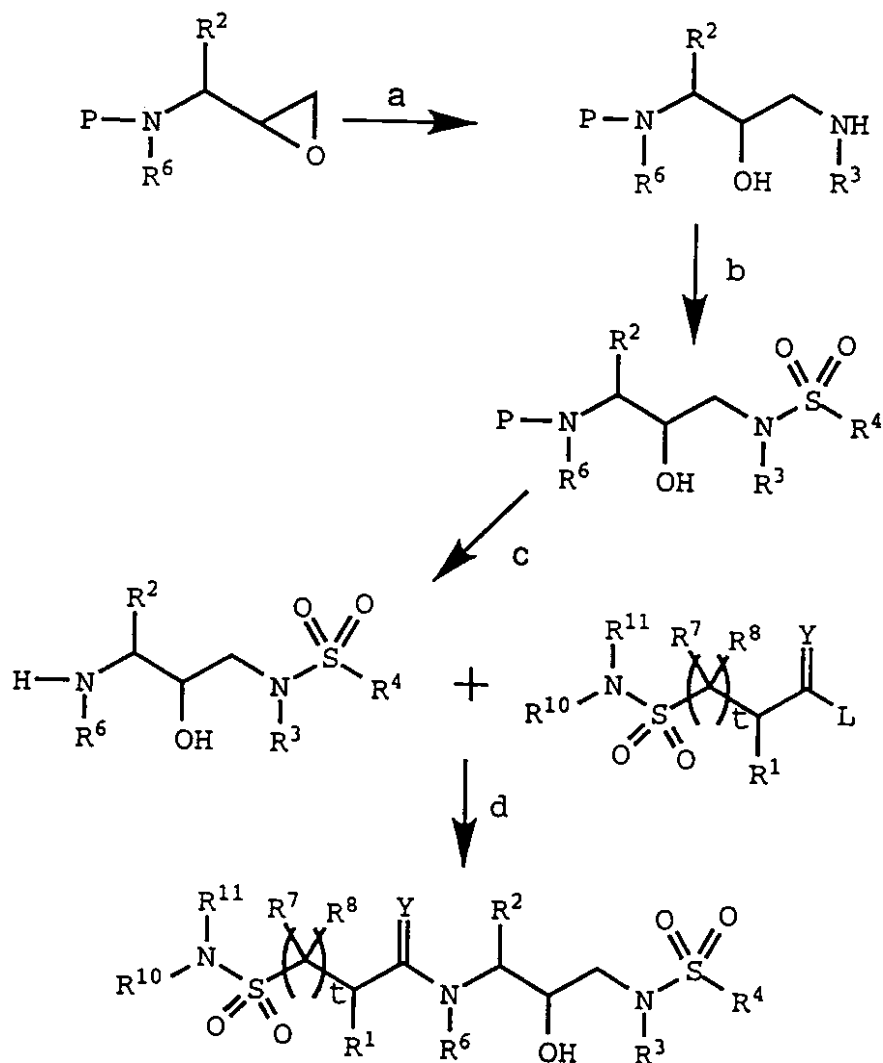
式 I で表わされる化合物の製造方法を以下で説明する。これは一般的製法を特定の立体化学を有する化合物の製造に関して示すものであり、ここではヒドロキシル基にかかわる絶対立体化学は、(R) として指定されていることに留意されるべきである。しかしながら、これらの方法は、反対の配置を有する化合物、例えばヒドロキシル基にかかわる絶対立体化学が (S) である化合物にも一般に適用することができる。さらに、ヒドロキシル基の (R) 立体化学を有する化合物を使用して、(S) 立体化学を有する化合物を製造することもできる。ヒドロキシル基の (R) 立体化学を有する化合物は、周知の方法を使用し

て、(S) 立体化学に変換することができる。例えば、このヒドロキシ基は、メシレートまたはトシレートなどの脱離性基に変換し、次いでこの脱離性基を、ハイドロオキシサイド、ベンジルオキシサイド（この場合には、引き続き脱ベンジル化する）などのオキシサイドアニオンと反応させ、(S) 立体化学を有するヒドロキシル基を生成させることができる。

式 I で表わされる化合物の製造

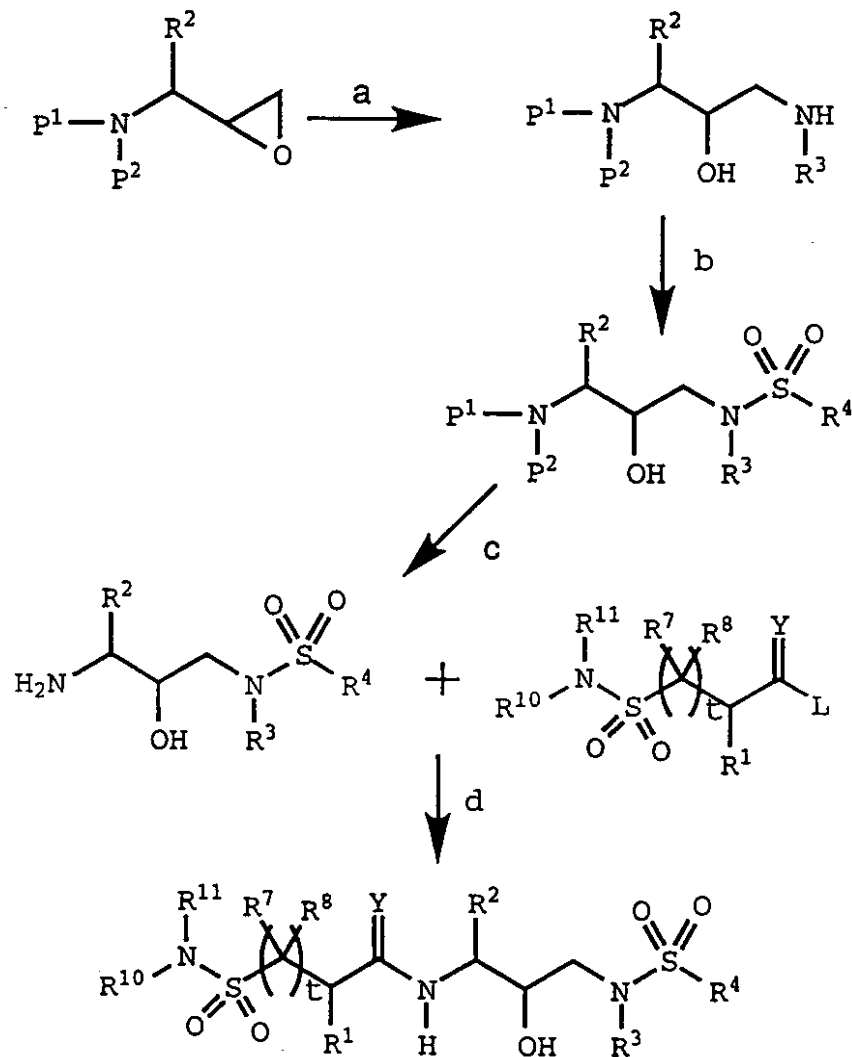
上記式 I で表わされる本発明の化合物は、下記の一般方法を使用して製造することができる。この方法を下記反応経路 I ～ I I I により図解式に示す：

反応経路 I



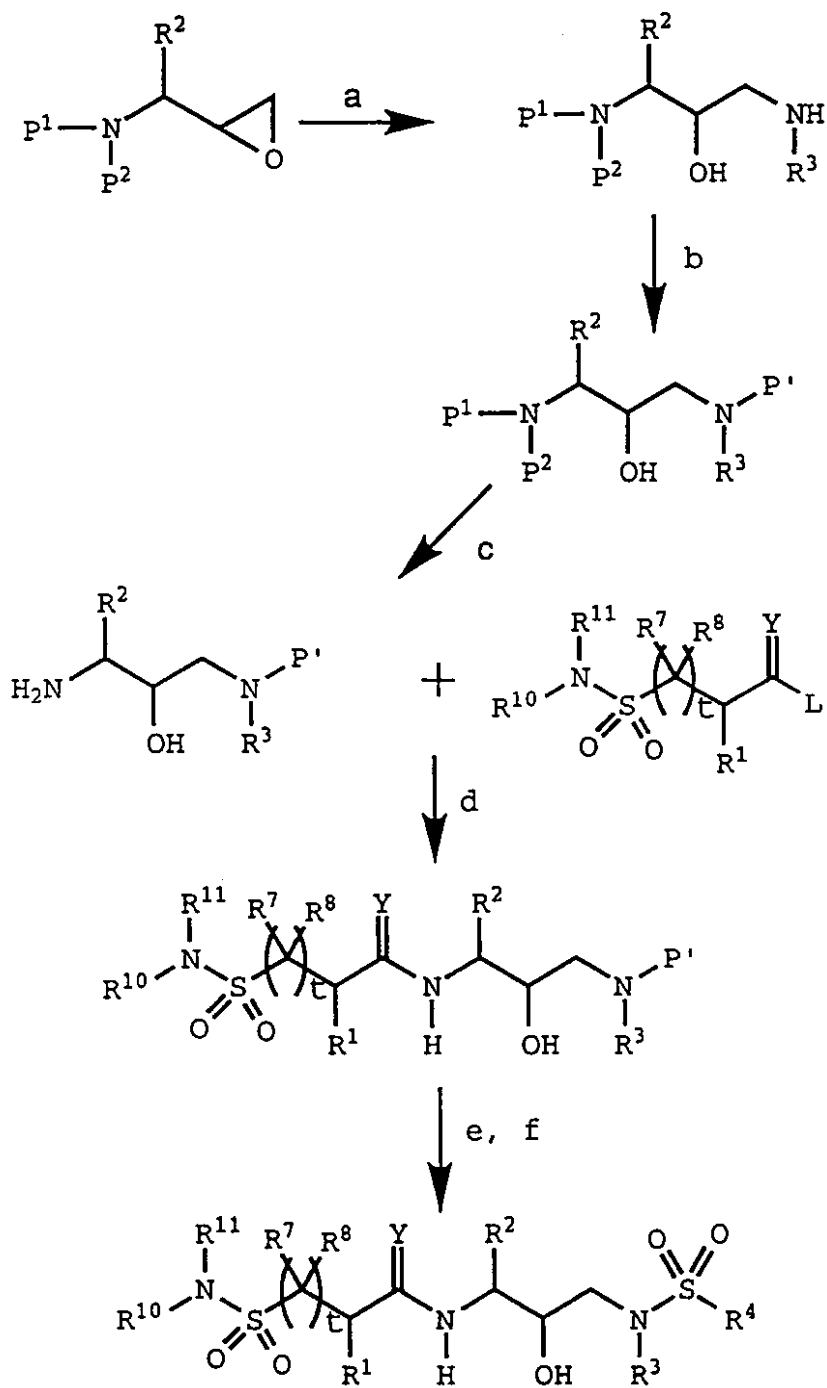
a) $R^3 NH_2$; b) $R^4 SO_2 Cl$ (または無水物) + 酸捕獲剤 ; c) 脱保護 ; および d) カプリング。

反応経路 I I



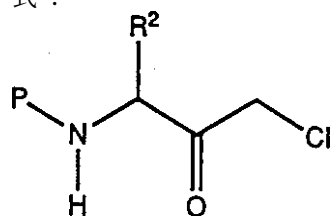
a) R³ NH₂ ; b) R⁴ SO₂ Cl (または無水物) + 酸捕獲剤 ; c) 脱保護 ; および d) カプリング。

反応経路 I I I



a) R^3 NH₂ ; b) 保護 ; c) 脱保護 ; d) カプリング ; e) 脱保護 ; および f) R^4 SO₂ Cl (または無水物)

式 :



10

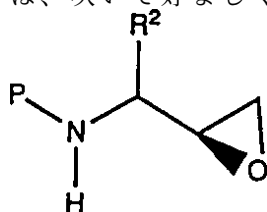
20

30

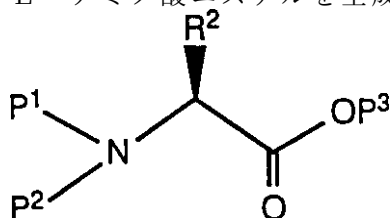
40

50

式中、Pはアミノ保護基であり、そして R^2 は上記定義のとおりである、
 を有するアミノ酸のN-保護したクロロケトン誘導体を、適当な還元剤を使用して対応するアルコールに還元する。適当なアミノ保護基は当業者に周知であり、カルボベンゾキシ、*t*-ブトキシカルボニルなどを包含する。好適アミノ保護基はカルボベンゾキシである。好適N-保護クロロケトン、N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニンクロロメチルケトンである。好適還元剤はホウ水素化ナトリウムである。この還元反応は、 -10°C ～ 25°C の温度、好ましくは 0°C において、例えばテトラヒドロフランなどの適当な溶媒系中で行う。別法として、対応するN-保護したブロモケトンも使用することができ、これは数種のキラルアルコールの生成に特に有用である。N-保護したクロロケトン化合物は、例えばBachem, Inc., Torrance, Californiaなどから市販されている。別様には、このクロロケトン化合物は、S. J. FittkauによるJ. Prakt. Chem., 315, 1037 (1973)に記載の方法により製造することができ、次いで当業者に周知の方法を使用してN-保護化する。下記で説明するように、ハロアルコールを直接に使用することができ、あるいは好ましくは、次いで好ましくは室温において、適当な溶媒系中で適当な塩基と反応させ、式：



式中、Pおよび R^2 は上記定義のとおりである、
 で表わされるN-保護アミノエポキシドを生成させる。このアミノエポキシドの製造に適する溶媒系には、エタノール、メタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどが包含され、その混合物も包含される。還元されたクロロケトンからのエポキシドの製造に適する塩基には、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム*t*-ブトキシドなどが包含される。好適塩基は水酸化カリウムである。
 別法として、保護したアミノエポキシドは、我々自身による審査中のPCT特許出願Serial No. PCT/US93/04804（これを引用してここに組み入れる）などにおけるようにして製造することもでき、この方法はL-アミノ酸から出発して、これを適当な溶媒中で適当なアミノ保護基と反応させ、下記式で表わされるアミノ-保護したL-アミノ酸エステルを生成させる方法である：



式中、 P^3 はカルボキシル保護基、例えばメチル、エチル、ベンジル、*tert*-ブチルなどを表わし； R^2 は上記定義のとおりであり；そして P^1 および P^2 は独立して、これらに制限されないものとして、アリールアルキル、置換アリールアルキル、シクロアルケニルアルキルおよび置換シクロアルケニルアルキル、アリル、置換アリル、アシル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニルおよびシリルを包含するアミノ保護基から選択される。アリールアルキルの例には、これらに制限されないものとして、ベンジル、オルト-メチルベンジル、トリチルおよびベンズヒドリルが包含され、これらの基はハロゲン、 C_1 ～ C_8 のアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ニトロ、アルキレン、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノおよびアシル、あるいはそれらの塩類、例えばホスホニウムおよびアンモニウム塩により置換されていてもよい。アリール基の例には、フェニル、ナフタレニル、インダニル、アントラセニル、ドゥレニル (*durenyl*)、9- (9-フェニルフルオレニル) およびフェナンスレニル、 C_6 ～ C_{10} のシクロアルキルを含有する

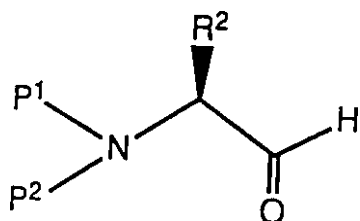
シクロアルケニルアルキルまたは置換シクロアルケニルアルキル基が包含される。適当なアシル基には、カルボベンゾキシ、*t*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、ベンゾイル、置換ベンゾイル、ブチリル、アセチル、トリフルオロアセチル、トリクロアセチル、フタロイルなどが包含される。

さらに、 P^1 および（または） P^2 保護基は、これらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクロ環、例えば1, 2-ビス（メチレン）ベンゼン、フタルイミジル、スクシンイミジル、マレイミジルなどを形成することができ、これらのヘテロシクロ基はまた、隣接するアリールおよびシクロアルキル環を包含することができる。さらに、このヘテロシクロ基は、モノー、ジ-またはトリ-置換されていてもよく、例えばニトロフタルイミジルであることができる。シリルの用語は、1個または2個以上のアルキル、アリールおよびアラルキル基により置換されていてもよいケイ素原子を意味する。

適当なシリル保護基は、これらに制限されないものとして、トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリ-イソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、ジメチルフェニルシリル、1, 2-ビス（ジメチルシリル）ベンゼン、1, 2-ビス（ジメチルシリル）エタンおよびジフェニルメチルシリルを包含する。アミノ官能基をシリル化してモノーまたはビス-ジシリルアミンを生成させることによって、アミノアルコール、アミノ酸、アミノ酸エステルおよびアミノ酸アミドの誘導体を得ることができる。アミノ酸、アミノ酸エステルおよびアミノ酸アミドの場合に、そのカルボニル官能基の還元により所望のモノーまたはビス-シリルアミノアルコールが得られる。このアミノアルコールをシリル化すると、N, N, O-トリ-シリル誘導体を導くことができる。このシリルエーテル官能基からのシリル官能基の分離は、例えば分離した反応工程において、あるいはアミノアルデヒド反応剤の製造中にその場で、金属水酸化物またはフッ素化アンモニウム反応剤で処理することによって容易に達成することができる。適当なシリル化剤には、例えばトリメチルシリルクロライド、*t*-ブチルジメチルシリルクロライド、フェニルジメチルシリルクロライド、ジフェニルメチルシリルクロライドまたはイミダゾールネまたはDMFとのそれらの組合わせ生成物がある。アミン化合物のシリル化方法およびシリル保護基の分離方法は当業者にとって周知である。対応するアミノ酸、アミノ酸アミドまたはアミノ酸エステル化合物からのこれらのアミン誘導体の製造方法はまた、アミノ酸/アミノ酸エステルを包含する有機化学あるいはアミノアルコール化学の当業者にとって周知である。

好ましくは、 P^1 および P^2 は独立して、アラルキルおよび置換アラルキルから選択される。さらに好ましくは、 P^1 および P^2 はそれぞれ、ベンジルである。以下の例で説明するように、 P 、 P^1 および P^2 は窒素保護基として作用することができ、この基は後刻に、本発明の化合物の製造時点で分離することができ、あるいは最終インヒビター構造の一部を形成することもできる。一例として、ベンゾイル、ベンジルオキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ピリジルメトキシカルボニル、テトラヒドロフリルオキシカルボニル、テトラヒドロチオフェン-S, S-ジオキシデオキシカルボニル、ピリジルカルボニルなどは、望まれない反応を受けることから窒素を保護し、かつまた活性酵素インヒビターの構造の一部としての両方に使用することができる。

このアミノ-保護したL-アミノ酸エステル化合物を次いで、対応するアルコールに還元する。一例として、アミノ-保護したL-アミノ酸エステル化合物は、トルエンなどの適当な溶媒中で-78℃において水素化ジイソブチルアルミニウムにより還元することができる。好適還元剤は水素化リチウムアルミニウム、ホウ水素化リチウム、ホウ水素化ナトリウム、ボラン、水素化リチウムトリ-*t*-ブトキシアルミニウム、ボラン/TFH錯体を包含する。最も好適な還元剤は、トルエン中の水素化ジイソブチルアルミニウム（DiBAL-H）である。生成するアルコール化合物は次いで、例えばスヴァーン（Swern）酸化によって、式：



式中 P^1 、 P^2 および R^2 は上記定義のとおりである、

で表わされる対応するアルデヒド化合物に変換する。すなわち、このアルコール化合物のジクロロメタン溶液を、ジクロロメタン中のオキザリルクロライドおよびジクロロメタン中の DMSO の冷却した ($-75 \sim -68^\circ\text{C}$) 溶液に添加し、次いで 35 分間攪拌する。許容される酸化剤は、例えば三酸化硫黄-ピリジン錯体と DMSO、オキザリルクロライドと DMSO、アセチルクロライドまたは無水アセチルクロライドと DMSO、トリフルオロアセチルクロライドまたは無水トリフルオロアセチルクロライドと DMSO、メタンスルホニルクロライドと DMSO あるいはテトラヒドロチオフェン-S-オキサイド、トルエンスルホニルブロマイドと DMSO、無水トリフルオロメタンスルホニル [トリフリックアンハイドライド (triflic anhydride)] と DMSO、五塩化リンと DMSO、ジメチルホスホリルクロライドと DMSO およびイソブチルクロロホーメートと DMSO を包含する。この酸化条件は、リーツ (Reetz) 等より報告されており [Angew Chem., 99, 1186 頁 (1987)]、Angew Chem. Int. Ed. Engl., 26, 1141 頁、(1987)、 -78°C においてオキザリルクロライドと DMSO とを使用している。

本発明で説明されている好適酸化方法は、三酸化硫黄-ピリジン錯体と DMSO とを室温において使用する方法である。この方法は、精製する必要もなく、すなわちクロマトグラフィによりキログラムの中間体を精製する必要なく、従って大規模操作の危険を少なくして、使用することができる所望のキラル保護アミノアルデヒドを優れた収率で提供する。室温における反応はまた、低温反応器を使用する必要性を排除して、当該方法を商業的生産に対して適するものとする。

この反応は、窒素またはアルゴンなどの不活性雰囲気下に、あるいは通常の空気または乾燥空気中で、大気圧下または正の圧力下に密封反応容器において行うことができる。窒素雰囲気が好ましい。別種のアミン塩基には、例えばトリブチルアミン、トリイソプロピルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、アザビシクロノナン、ジイソプロピルエチルアミン、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン、あるいはこれらの塩基の混合物が包含される。トリエチルアミンは好適塩基である。溶媒としては、純粋 DMSO の代りに、DMSO と非プロトン性溶剤またはハロゲン化溶剤、例えばテトラヒドロフラン、酢酸エチル、トルエン、キシレン、ジクロロメタン、エチレンジクロライドなどとの混合物が包含される。双極性中性補助溶剤は、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトアミド、テトラメチル尿素およびその環状類縁体、N-メチルピロリドン、スルホランなどを包含する。アルデヒド前駆化合物としては、N, N-ジベンジルフェニルアラニノールよりはむしろ、上記フェニルアラニノール誘導体を使用して、対応する N-モノ置換 (P^1 または P^2 のどちらか = H) または N, N-ジ置換アルデヒド化合物を提供することができる。

さらに、対応するアルキル、ベンジルまたはシクロアルケニル窒素保護フェニルアラニン、置換フェニルアラニンまたはフェニルアラニン誘導体のシクロアルキル類縁体のアミドまたはエステル誘導体の水素化物還元を行い、アルデヒド化合物を得ることができる。水素化物転移は、オッペンナウアー (Oppenauer) 酸化に比較して、アルデヒド縮合が回避される条件におけるアルデヒド合成のもう一つの方法である。

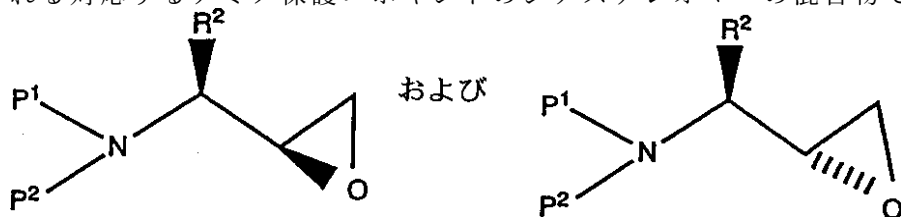
この方法のアルデヒド化合物はまた、保護フェニルアラニンおよびフェニルアラニン類縁体あるいはそれらのアミドまたはエステル誘導体を、例えばエタノール中で HCl とともにナトリウムアマルガムを使用するか、またはアンモニア中でリチウムまたはナトリウムまたはカリウムまたはカルシウムを使用する還元方法によって製造することもできる。こ

の反応温度は、約 -35°C ～約 45°C 、好ましくは約 5°C ～約 25°C であることができる。液状アンモニアの場合に、好適温度は約 -33°C である。窒素保護したアルデヒド化合物を得るための2つの追加の方法は、対応するアルコールを触媒量の2, 2, 6, 6-テトラメチルー1-ピリジルオキシ遊離基の存在下に漂白剤で酸化する方法を包含する。第二の方法では、アルコールのアルデヒドへの酸化を、N-メチルモルホリン-N-オキサイドの存在下における触媒量のテトラプロピルアンモニウム ペルルテネートにより行う。

別法では、上記の保護したフェニルアラニンまたはフェニルアラニン誘導体の酸クロライド誘導体を、硫黄またはチオールなどの追加の触媒調整剤を使用して、あるいは使用することなく、水素および触媒、例えば炭酸バリウムまたは硫酸バリウム上のPdにより還元

10

することができる [ローゼンムンド (Rosenmund) 還元]。スヴァーン酸化から生成されるアルデヒド化合物を次いで、ハロメチルリチウム反応剤と反応させる。この反応剤はアリキルリチウムまたはアリールリチウム化合物を式 $\text{X}^1\text{CH}_2\text{X}^2$ (式中、 X^1 および X^2 は独立して、I、BrまたはClを表わす) により表わされるジハロメタンと反応させることによってその場で生成させることができる。例えば、THF中のアルデヒド化合物およびクロロヨウドメタンの溶液を、 -78°C に冷却させ、次いでヘキサン中のn-ブチルリチウムの溶液を添加する。生成する生成物は下記式で表わされる対応するアミノ保護エポキシドのジアステレオマーの混合物である：



20

このジアステレオマーは、例えばクロマトグラフィにより分離することができ、あるいは別法として、引続く工程で、このジアステレオマー生成物を一度反応させてから分離することもできる。(S) 立体化学を有する化合物の場合には、L-アミノ酸の代わりにD-アミノ酸を使用することができる。

キラルアミノアルデヒドへのクロロメチルリチウムまたはブromoメチルリチウムの付加は、格別にジアステレオ選択性 (diastereoselective) である。好ましくは、クロロメチルリチウムまたはブromoメチルリチウムは、ジハロメタンとn-ブチルリチウムとの反応からその場で生成させることができる。許容されるメチレン化性ハロメタン化合物には、クロロヨウドメタン、ブromoクロロメタン、ジブromoメタン、ジヨウドメタン、ブromoフルオロメタンなどが包含される。例えばホルムアルデヒドへの臭化水素の付加生成物のスルホネートエステルはまた、メチレン化剤である。好適溶媒はテトラヒドロフランであるが、トルエン、ジメトキシエタン、エチレンジクロライド、メチレンクロライドなどの別種の溶媒もまた、純粋溶媒としてまたは混合物として使用することができる。アセトニトリル、DMF、N-メチルピロリドンなどの双極性中性溶剤も溶媒としてまたは溶媒混合物の一部として有用である。この反応は、窒素またはアルゴンなどの不活性雰囲気下に行うことができる。n-ブチルリチウムの代わりに、メチルリチウム、tert-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、フェニルリチウム、フェニルナトリウムなどの有機金属試薬を使用することもできる。この反応は、約 -80°C ～ 0°C 、しかし好ましくは約 -80°C ～ -20°C の温度で行うことができる。最も好ましい反応温度は -40°C ～ -15°C である。この試薬は一回で添加することができるが、或る条件で多回添加すると好ましい。この反応の好適圧力は大気圧であるが、正の圧力も或る条件では、例えば高湿度環境などの条件下で利用することができる。

30

40

本発明のエポキシド化合物への別の変換方法は、別種の帯電したメチレン化前駆化合物 (methylenation precursor species) の置換、引続くそれらの塩基による処置によって類縁アニオンを生成させることを包含する。これらの前駆化合物には、トリメチルスルホオキシニウムトシレートまたはトリフレート、テトラメチ

50

ルアンモニウムハライド、メチルジフェニルスルホオキシニウムハライドが包含され、ここでハライドはクロライド、ブロマイドまたはヨウダイドである。

本発明のアルデヒド化合物のそれらのエポキシド誘導体への変換はまた、多工程で行うこともできる。一例として、例えばブチルまたはアリールリチウム試薬から生成されたチオアニソールのアニオンを保護したアミノアルデヒドに付加し、生成する保護したアミノスルフィドアルコールを周知の酸化剤、例えば過酸化水素、次亜塩素酸 *tert*-ブチル、漂白剤または過ヨウ素酸ナトリウムにより酸化して、スルホキシドを得る。このスルホキシドを、有機または無機塩基の存在下に、例えばメチルヨウダイドまたはブロマイド、メチルトシレート、メチルメシレート、メチルトリフレート、エチルブロマイド、イソプロピルブロマイド、ベンジルクロライドなどによりアルキル化する。別法として、保護した

10

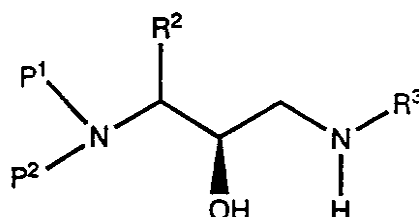
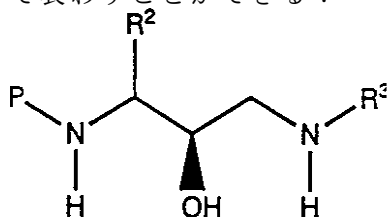
アミノスルフィドアルコールを、例えば上記アルキル化剤によりアルキル化して、スルホニウム塩を生成させ、引続いて *tert*-アミンまたは鉍物塩基により目的のエポキシドに変換することができる。所望のエポキシド化合物は、最も好ましい条件を使用して、少なくとも約 85 : 15 比 (S : R) の比率でジアステレオ選択的に生成された。この生成物はクロマトグラフィにより精製して、ジアステレオマーとして、かつまたエナンチオマーとして純粋な生成物を得ることができるが、精製することなく直接使用して、レトロウイルスプロテアーゼインヒビターを生成させるとさらに好ましい。前記方法は光学異性体の混合物およびまた分割された化合物に適用することができる。特定の光学異性体が望まれる場合には、出発物質、例えば L-フェニルアラニン、D-フェニルアラニン、L-フェニルアラニノール、D-フェニルアラニノール、D-ヘキサヒドロフェニルアラニノールなどの選択によって、選別することができ、あるいは分割は中間時点でまたは最終段階で分割を行うこともできる。1 または 2 当量のカンファスルホン酸、クエン酸、樟脳酸、2-メトキシフェニル酢酸などのキラル助剤を使用して、本発明の化合物の塩、エステルまたはアミドを生成することができる。これらの化合物または誘導体は結晶化させることができ、あるいは当業者に周知のキラルまたは非キラルのどちらかのカラムを使用して、クロマトグラフィにより分離することができる。

20

このアミノエポキシドを次いで、適当な溶媒系中で、等量のまたは好ましくは過剰量の式 R^3NH_2 (式中、 R^3 は水素であるか、または上記定義のとおりである) で表わされる所望のアミンと反応させる。この反応は広い温度範囲で、例えば約 10 °C ~ 約 100 °C において行うことができる。しかしながら、必須ではないが、溶媒が還流を始める温度において行うと好ましい。適当な溶媒系は、プロトン放出性、プロトン非放出性および双極性の中性有機溶剤を包含し、例えばこの溶媒はメタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、およびトルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドおよびまたその混合物が包含される。好適溶媒はイソプロパノールである。式 R^3NH_2 に相当するアミンの例には、ベンジルアミン、イソブチルアミン、*n*-ブチルアミン、イソペンチルアミン、イソアミルアミン、シクロヘキサンメチルアミン、ナフチレンメチルアミンなどが包含される。生成する生成物は 3-(N-保護アミノ)-3-(R^2)-1-(NHR^3)-プロパン-2-オール誘導体 (この化合物を以下でアミノアルコールと称する) であり、この化合物は下記式

30

40

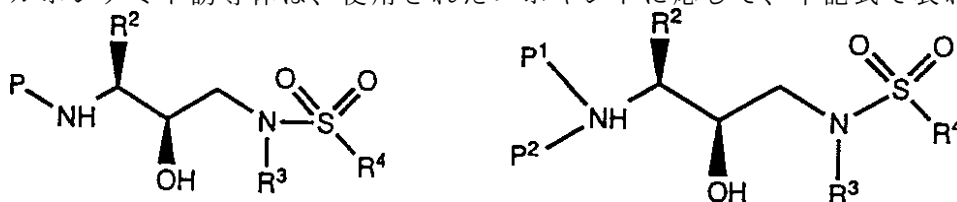


各式中、P、 P^1 、 P^2 、 R^2 および R^3 は上記定義のとおりである。別法では、アミノアルコールの代わりに、ハロアルコールを使用することができる。

上記定義のとおりのアミノアルコールを次いで、適当な溶媒中で酸捕獲剤の存在下に、ス

50

ルホニルクロライド (R^4SO_2Cl) または無水スルホニルと反応させる。この反応を行うことができる適当な溶媒は、メチレンクロライド、テトラヒドロフランを包含する。適当な酸捕獲剤は、トリエチルアミン、ピリジンを含む。好適スルホニルクロライドは、メタンスルホニルクロライドおよびベンゼンスルホニルクロライドである。生成するスルホンアミド誘導体は、使用されたエポキシドに応じて、下記式で表わすことができる：



10

各式中、 P 、 P^1 、 P^2 、 R^2 、 R^3 および R^4 は上記定義のとおりである。これらの中間体は本発明のインヒビター化合物の製造に有用であり、またレトロウイルスプロテアーゼの活性インヒビターでもある。

式 R^4SO_2X で表わされるスルホニルクロライドは、適当なグリニヤル試薬またはアルキルリチウム試薬とスルフルクロライドまたは二酸化硫黄との反応、および引続くハロゲン、好ましくは塩素による酸化によって製造することができる。また、チオールを水の存在下に注意深く制御した条件において塩素を用いてスルホニルクロライドに酸化することもできる。さらにまた、スルホン酸化合物を、 PCl_5 などの試薬を用いてスルホニルハライド化合物に、およびまた適当な脱水剤を用いて無水物に変換することができる。このスルホン酸化合物は、当業者に周知の方法を用いて製造することができる。このようなスルホン酸化合物はまた、市販されている。スルホニルクロライドの代わりに、スルフィニルハライド (R^4SOX) またはスルフェニルハライド (R^4SX) を使用して、 $-SO_2-$ 基が $-SO-$ または $-S-$ 基によりそれぞれ置き換えられている化合物を製造することができる。

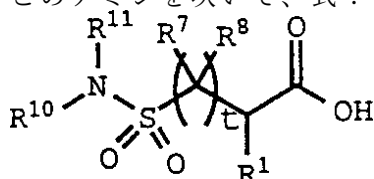
20

別法として、式 R^4SO_2X で表わされるスルホニルハライドは、芳香族化合物のクロロスルホン化について周知の方法、例えば適当な反応条件下にクロロスルホン酸または三酸化硫黄/ N 、 N -ジメチルホルムアミド錯体との反応によって製造することができる。ウォルフ (Wolf) 等による Z. Chem., 7: 20, 1967, 8: 111, 1968; カルベルソン (Culbertson) 等による J. Chem. Soc., 992 頁 (1968) および EP 254577 参照。

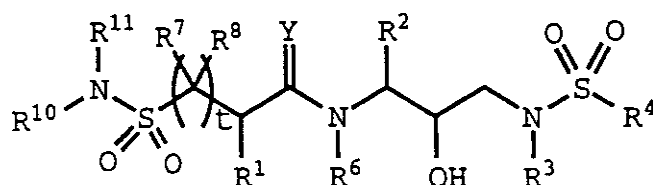
30

スルホンアミド誘導体を製造した後に、そのアミノ保護基 P または P^1 および P^2 アミノ保護基を分子の残りの部分に影響を及ぼさない条件下に分離する。これらの方法は当業者に周知であり、酸加水分解、水素添加分解などを包含する。好適方法は、適当な溶媒系、例えばアルコール、酢酸など、あるいはその混合物中で炭素上パラジウムを使用する水素添加分解による保護基の分離、例えばカルボベンゾキシ基の分離を包含する。保護基が t -ブトキシカルボニル基である場合に、この基は適当な溶媒、例えばジオキサンまたはメチレンクロライド中で無機または有機酸、例えば HCl または三フッ化酢酸を使用して分離することができる。生成する生成物はアミン塩誘導体である。この塩を中性にした後に、このアミンを次いで、式：

40



式中、 t 、 R^1 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} は上記定義のとおりである、
で表わされるカルボン酸、チオカルボン酸またはその対応する誘導体と反応させ、式：

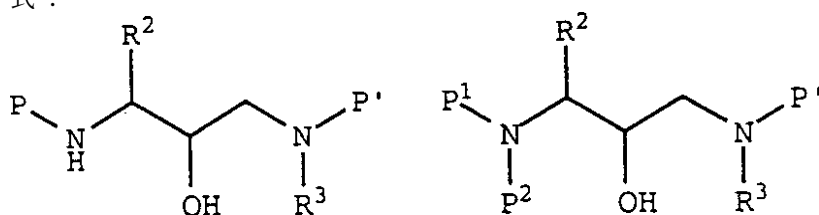


式中、 t 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} および R^{11} は上記定義のとおりである、

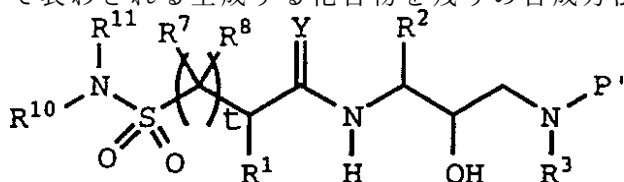
を有する本発明の抗ウイルス化合物を生成させる。この場合に好適な保護基はベンジルオキシカルボニル基または t -ブトキシカルボニル基である。

別法では、反応経路 I I I に示されているように、カップリング順序を逆に行うことができる。エポキシド開環からの保護したアミノアルコールはさらに、新しく導入されたアミノ基の部位で、最初の保護基 P が分離される場合に、分離されない保護基 P' によりさらに保護することができる。 P および P' の適当な組み合わせは、当業者が選択することができる。適当な選択の一つは、 P が Cbz であり、かつまた P' が Boc である場合である。

式：



で表わされる生成する化合物を残りの合成方法に付し、式：

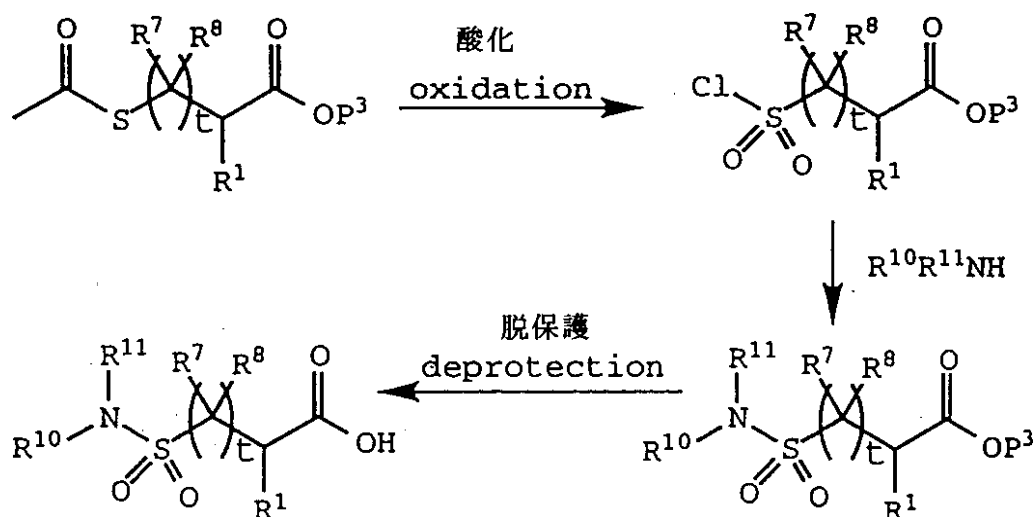


で表わされる化合物を生成させ、次いで新しい保護基 P' を選択的に分離し、次いで脱保護化し、生成するアミンを反応させて、上記スルホンアミド誘導体を生成させる。この選択的脱保護およびスルホンアミドへの変換は、所望により、合成の終了時点で、または適

当な中間段階で行うことができる。

保護した S -アセチルチオアルキルカルボン酸化合物を使用して、本発明のスルホンアミドアルキルカルボン酸出発物質を製造することができる。この保護した S -アセチルチオアルキルカルボン酸化合物は、塩素の存在下に酸化して、対応するスルホニルクロライド化合物を生成させることができる。このスルホニルクロライド化合物を次いで、プロトン捕獲剤の存在下に $R^{10}R^{11}NH$ と反応させ、対応する保護したアミノスルホニルアルキルカルボン酸化合物を生成させる。保護基の分離後に、このカルボン酸化合物を使用して、本発明の化合物を製造することができる。基 R^1 、 R^7 、 R^{10} および R^{11} に存在する反応性基、例えばアルコール、チオール、一級アミン、二級アミンなどの基は保護されるべきであり、また必要に応じて、脱保護基化しなければならない。この総合反応順序は下記のと

おりに示すことができる：

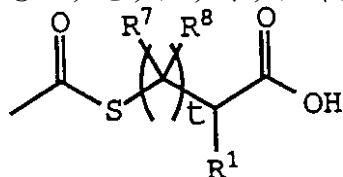


10

式中、 R^1 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} および P^3 は上記定義のとおりである。

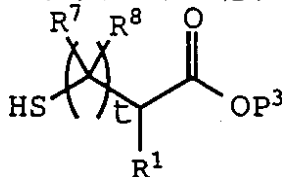
この方法はまた、不斉中心を有する出発物質の不斉合成に使用することもできる。

保護したS-アセチルチオアルキルカルボン酸化合物は、標準方法を用いて対応する置換S-アセチルチオアルキルカルボン酸化合物から容易に製造することができ：



20

あるいは対応する置換チオール化合物を標準条件下に無水酢酸、アセチルクロライドなどによりアセチル化することによって容易に製造することができる：



30

このような置換チオール化合物は市販の出発物質から、当業者に周知の標準方法および反応剤を用いて容易に製造することができる。一例として、カルボニルはチオカルボニルに容易に変換することができ、このチオカルボニルはチオールに還元するか、または求核性基と反応させて置換チオールを生成させることができる。別法として、脱離性基、例えば塩素原子、臭素原子、トシレート、メシレートなどを有するカルボン酸またはエステルを、スルフィドアニオンと反応させるか、ベンジルチオールと反応させ、次いで脱ベンジル化するか、チオシアニドと反応させ、次いで脱シアン化するかなどによって、チオールを生成させることができ、あるいはチオアセテートアニオンと反応させて、アセチルチオ誘導体を生成させることができる。さらに、このアセテート上のスルフィドアニオンを二重結合含有カルボン酸または保護したカルボン酸にミカエル (Michael) 付加することによって、所望のチオアルキルカルボン酸を得ることができる。キラル中心を有する置換チオアルキルカルボン酸は、標準合成方法を用いて糖から製造することができ、あるいは当該カルボン酸を分割剤を使用して分割するか、または分割用クロマトグラフィカラムにより製造することができる。

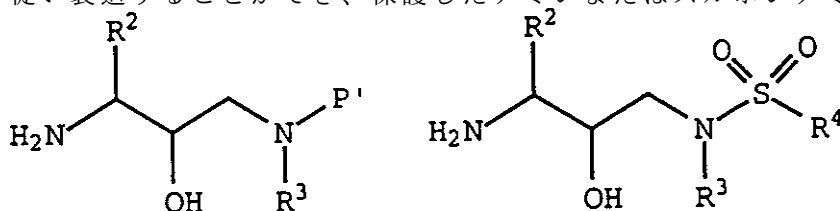
40

本発明のチオカルボニル化合物は当業者に周知の方法、例えばカルボニル化合物を、市販物質であるローソン (Lawesson) の試薬 (2, 4-ビス (4-メトキシフェニル) -1, 3-ジチアア-2, 4-ジホスフェタン-2, 4-ジスルフィド) で処理することによって容易に製造することができる。五硫化リンもまた使用することができ、あるいは本発明のアミン化合物を塩基の存在下に、予め生成したチオカルボニル反応剤、例えばチオカルボニルクロライドで処理することもできる。

50

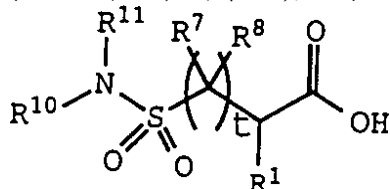
スルホニルハライドの代わりに、スルフィニルハライド (R SOCl) およびスルフェニルハライド (R SCl) を使用して、 $-\text{SO}_2-$ 部分の代わりに $-\text{SO}-$ または $-\text{S}-$ をそれぞれ有する化合物を製造することができる。

R^6 を有する式で表わされる化合物を製造しようとする場合に、この化合物は前記方法に従い製造することができ、保護したアミンまたはスルホンアミドアミン：



10

にスルホンアミド-カルボン酸誘導体



をカプリングする前に、アルキル化または還元的アミノ化する。一例として、このアミノ基は室温でシアノホウ水素化ナトリウムおよび相当するアルデヒドまたはケトンによりアルキル化することができる。アミノアルコール中間体化合物の R^3 が水素である場合には、 R^3 がアルキルであるか、または αC が少なくとも 1 個の水素を含有するその他の置換基である本発明のインヒビター化合物は、アミノアルコールとアミンとの反応の最終生成物の還元的アミノ化によって、あるいは本発明のインヒビター化合物を製造するための合成法いずれか別の段階における還元的アミノ化によって製造することができる。

20

抗ウイルス化合物および誘導体ならびに中間体について前記した一般式の意図する均等物質は別段の点ではそれに対応し、同一の一般的性質を有する化合物、例えばその互変異性体および各種 R 基の 1 個または 2 個が本明細書で規定されている置換基の単純な置き換えによる別の基である化合物、例えば R が示されている基よりも高級のアルキル基である化合物である。さらに、置換基が水素であると指示されているか、または水素であることができる場合には、この位置に存在する水素以外の置換基、例えばヒドロカルビル基またはハロゲン、ヒドロキシ、アミノなどの官能性基の正確な化学的性質は、総合的活性および（または）合成方法に有害に作用しないかぎり制限はない。

30

前記化学反応は一般に、本発明の化合物の製造にそれらの最も広い適用範囲をもって説明されている。場合により、これらの反応は開示範囲内に包含される各化合物に対して説明されているとおりに適用することができない。このようなことが生じる化合物は当業者により容易に確認することができるものと見做される。このような場合はいずれも、当業者に周知の慣用の変法によって、例えば干渉性基を適当に保護することにより、別の慣用の反応剤に変えることにより、反応条件を慣用的に修正することによる等により順次行うことができ、あるいは本明細書に記載されている反応以外の反応を本発明の対応する化合物の製造に適用することができる。全部の製造方法において、出発物質はいずれも公知であるか、または公知の出発物質から容易に製造することができる。

40

追加の考案を必要とすることなく、当業者は前記説明を使用して、本発明を最高に充分な程度まで利用することができるものと信じられる。従って、下記の好適な特定の態様は単に説明しようとするものであって、本説明の残りの部分を如何なる点でも制限しようとするものではない。

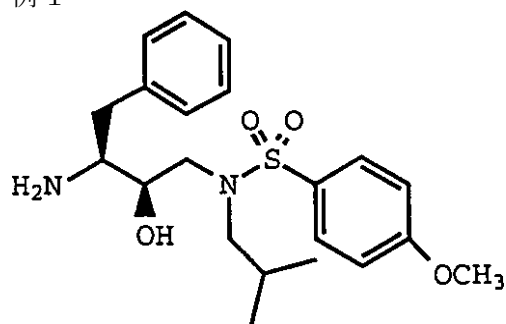
反応剤はいずれも、精製することなく手入したまま使用した。プロトンおよび炭素 NMR スペクトルはいずれも、バリアン (Varian) VXR-300 または VXR-400 核磁気共鳴スペクトル分析装置で得た。

以下の例は、特に HIV プロテアーゼを阻害する本発明のインヒビター化合物およびこのインヒビター化合物の製造に有用な中間体の製造を例示するものである。さらに、これら

50

の中間体はまた、レトロウイルスプロテアーゼを阻害することができる。

例 1



10

3 S-アミノ-1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-4-フェニル-2 R-ブタノールの製造

工程 A: N-ベンジルオキシカルボニル-3 (S)-アミノ-1-クロロ-4-フェニル-2 (S)-ブタノール

メタノール 800 ml およびテトラヒドロフラン 800 ml の混合物中の N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニクロロメチルケトン (75 g, 0.2 モル) の溶液に、ホウ水素化ナトリウム (13.17 g, 0.348 モル, 1.54 当量) を 100 分かけて添加した。この溶液を室温で 2 時間攪拌し、次いで減圧で濃縮した。この残留物を酢酸エチル 1000 ml 中に溶解し、次いで 1 N KHSO₄、飽和水性 NaHCO₃、飽和水性 NaCl により洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧で濃縮して、油状物を得た。この粗製生成物を 60℃ でヘキサン 1000 ml 中に溶解し、室温まで冷却させた。これにより生成された結晶を濾過により分離し、大量のヘキサンで洗浄した。この固形物を次いで、熱い酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶させ、N-ベンジルオキシカルボニル-3 (S)-アミノ-1-クロロ-4-フェニル-2 (S)-ブタノール 32.3 g, 43% を得た、融点: 150~151℃、FAB MS: M Li⁺ = 340。

20

工程 B: 3 (S)-[N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]-1,2 (S)-エポキシ-4-フェニルブタン

無水エタノール 970 ml 中の水酸化カリウム (6.52 g, 0.116 モル, 1.2 当量) の溶液を、N-ベンジルオキシカルボニル-3 (S)-アミノ-1-クロロ-4-フェニル-2 (S)-ブタノール (32.3 g, 0.097 モル) で処理した。この溶液を室温で 15 分間攪拌し、次いで減圧で濃縮し、白色固形物を得た。この固形物をジクロロメタン中に溶解し、次いで水で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、次いで減圧で濃縮し、白色固形物を得た。この固形物をヘキサンおよび酢酸エチルから結晶化させ、3 (S)-[N-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]-1,2 (S)-エポキシ-4-フェニルブタン 22.3 g, 77% を得た、融点: 102~103℃、FAB MS: MH⁺ = 298。

30

工程 C: N-[3 (S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2 (R)-ヒドロキシ-4-フェニル]-N-イソブチルアミン

イソプロピルアルコール 650 ml 中の N-ベンジルカルボニル-3 (S)-アミノ-1,2 (S)-エポキシ-4-フェニルブタン (50.0 g, 0.168 モル) およびイソブチルアミン (246 g, 3.24 モル, 20 当量) の溶液を、1.25 時間加熱還流させた。この溶液を室温まで冷却させ、減圧で濃縮し、次いで攪拌されているヘキサン 1 リットル中に注ぎ入れると、溶液から生成物が結晶化した。この生成物を濾過により分離し、次いで空気乾燥させ、N-[3 (S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2 (R)-ヒドロキシ-4-フェニル]-N-イソブチルアミン 57.56 g, 92% を得た、融点: 108.0~109.5℃、MH+m/z = 371。

40

工程 D: フェニルメチル [2 (R)-ヒドロキシ-3-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-1 S-(フェニルメチル)プロピル

50

〕カルバメート

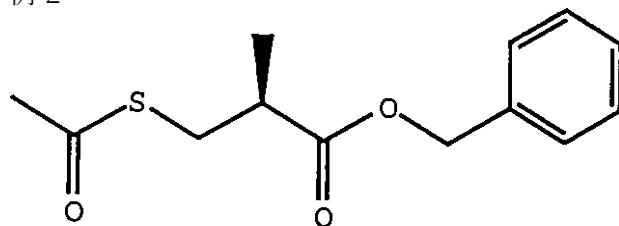
工程Cからのアミン（936.5mg、2.53ミリモル）およびトリエチルアミン（2.88.5mg、2.85ミリモル）をジクロロメタン20ml中に溶解し、次いで4-メトキシベンゼンスルホニルクロライド（461mg、2.61ミリモル）で処理した。この溶液を室温で16時間攪拌し、次いで減圧で濃縮した。この残留物を酢酸エチル中に溶解し、この溶液を次いで、1N KHSO₄、飽和水性NaHCO₃、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、清明な油状物1.234gを得た。この油状物をエーテルとヘキサンとの混合物から結晶化させた、729.3mg、56.5%、融点：95～99℃、FAB MS：MH⁺=511。

工程E：3S-アミノ-1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]-4-フェニル-2R-ブタノール

10

メタノール10ml中の工程Dからのフェニルメチル[2(R)-ヒドロキシ-3-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]-1S-(フェニルメチル)プロピル]カルバメート（671.1mg、1.31ミリモル）の溶液を、室温で40psigにおいて15時間、炭素上10%パラジウム50mg上で水素添加した。触媒を珪藻土に通す濾過により分離し、濾液を濃縮し、白色泡状物を得た、474.5mg、96%、FAB MS：MH⁺=377。

例2



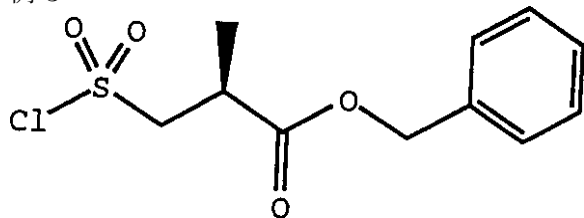
20

ベンジルD-(-)-S-アセチル-β-メルカプトイソブチレートの製造

N₂導入口、磁気攪拌棒および添加ロートを備えた250ml丸底フラスコに、D-(-)-S-アセチル-β-メルカプトイソブチル酸14gおよび乾燥トルエン125mlを加え、次いで0℃に冷却させた。この攪拌溶液に、DBU 13.6g（1.0当量）を20分間かけて滴下して添加し、次いでベンジルブロマイド15.3g（1.05当量）を約5分間かけて添加した。この反応混合物を一夜かけて室温に温めた。この反応混合物を減圧で濃縮し、次いで酢酸エチル／飽和水性重炭酸塩とに分配した。この有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧で濃縮し、ベンジルD-(-)-S-アセチル-β-メルカプトイソブチレート20.6g（95%）を得た。この生成物は次の工程で使用するのに適していた。

30

例3

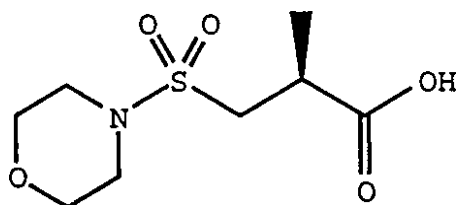


40

ベンジル 3-クロロスルホニル-2(R)-メチルプロピオネートの製造

500ml丸底フラスコに、10%エタノール性四塩化炭素200ml中の例2からの粗製生成物20.6gを導入した。この溶液を0℃に冷却させ、次いで塩素ガスを90分間泡立てて通した。この反応混合物を減圧で濃縮し、淡黄色のベンジル 3-クロロスルホニル-2(R)-メチルプロピオネート22.5gを得た。この生成物はさらに精製することなく使用するのに適していた。

例4



3-(1-モルホリノスルホニル)-2(R)-メチルプロピオン酸の製造

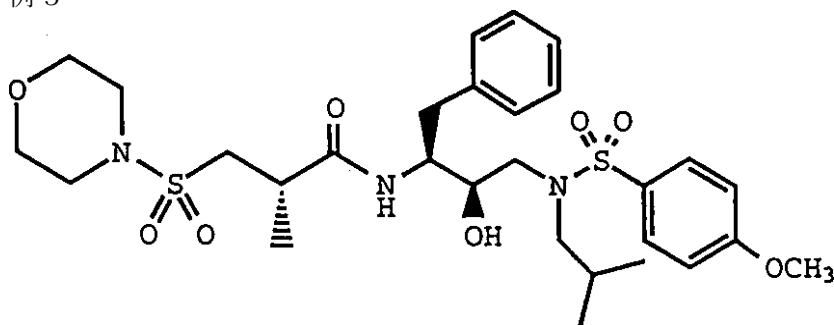
工程A：ベンジル 3-(1-モルホリノスルホニル)-2(R)-メチルプロピオネート

10
磁気攪拌棒およびN₂導入口を備えた100ml丸底フラスコに、CH₂Cl₂10ml中の例3からのベンジル 3-クロロスルホニル-2(R)-メチルプロピオネート1.1gを導入した。この溶液を0℃に冷却させ、次いでCH₂Cl₂15ml中のNEt₃ 0.67ml(1.2当量)およびモルホリン0.36ml(1.05当量)と混合した。この反応混合物を0℃で3時間攪拌した。この反応混合物を減圧で濃縮し、この残留物を酢酸エチル/H₂Oに分配した。この有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで減圧で濃縮し、ベンジル 3-(1-モルホリノスルホニル)-2(R)-メチルプロピオネートの白色結晶固形物10g(77%)を得た。

工程B：3-(1-モルホリノスルホニル)-2(R)-メチルプロピオン酸

20
100mlフィッシャー/ポーター(Fisher/Porter)容器に、MeOH 15ml中のベンジル 3-(1-モルホリノスルホニル)-2(R)-メチルプロピオネート1.0gおよび触媒量の10%Pd-Cを導入し、一夜にわたり40psiで水素添加した。翌日に、この反応混合物をセライトに通して濾過し、次いで減圧で濃縮し、3-(1-モルホリノスルホニル)-2(R)-メチルプロピオン酸750mgを得た。HRMS：C₈H₁₅NO₅Sについて計算して、計算値：238.0748；実測値：238.0760。

例5

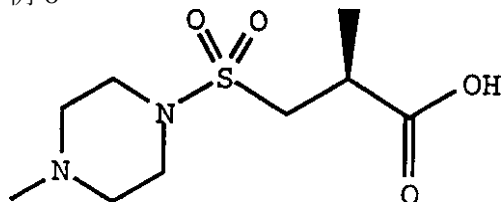


N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-(1-モルホリノスルホニル)-2(R)-メチルプロピオンアミドの製造

40
磁気攪拌棒を備えた50ml丸底フラスコに、DMF 5ml中の例4からの3-(1-モルホリノスルホニル)-2(R)-メチルプロピオン酸125mgを導入した。この溶液を0℃に冷却させ、次いでHOBt 107mg(1.5当量)を、次いでEDC 112mg(1.1当量)を添加した。30分後に、DMF 2ml中の例1からのアミン200mg(0.93当量)を添加し、この反応混合物を室温で一夜にわたり攪拌した。この反応混合物を減圧で濃縮し、この残留物を酢酸エチル中に取り、次いで飽和水性重炭酸塩、5%水性クエン酸、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、次いで濃縮し、N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-(1-モルホリノスルホニル)-2(R)-メチルプロピオンアミド207mg(67%)を得た。この生成物をフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)によりさらに精製した。HRMS：C₂₉H₄₃N₃O₈S₂について計算して、計算値：626.25 50

70；実測値：626.2584。

例6



3-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-2-(R)-メチルプロピオン酸の製造

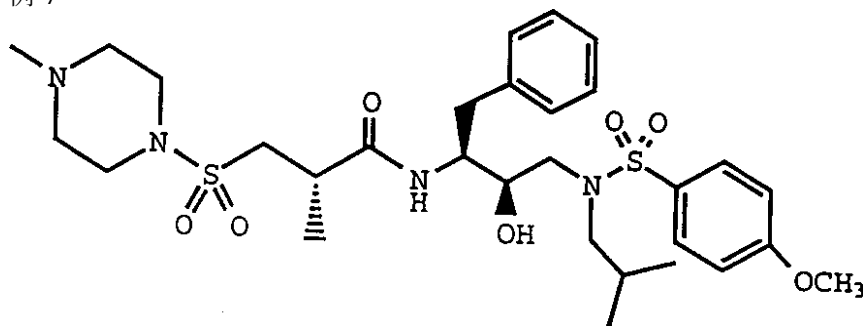
工程A：ベンジル 3-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-2-(R)-メチルプロピオネート

磁気攪拌棒を備えた100ml丸底フラスコに、N-メチル-ピペラジン0.42ml (1.05当量)、NEt₃ 1mlおよびCH₂Cl₂ 20mlを導入した。この溶液を0℃に冷却させ、次いでCH₂Cl₂ 5ml中の例3からのベンジル 3-クロロスルホニル-2-(R)-メチルプロピオネート1.0gを添加した。1時間後に、この反応混合物を減圧で濃縮した。この残留物をEA/H₂Oに分配し、この有機相を飽和水性重炭酸塩、ブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで減圧で濃縮し、ベンジル 3-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-2-(R)-メチルプロピオネートを得た。この生成物はさらに精製することなく使用した。

工程B：3-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-2-(R)-メチルプロピオン酸

100mlフィッシャー/ポーター(Fisher/Potter)容器に、MeOH 15ml中のベンジル 3-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-2-(R)-メチルプロピオネートを触媒量の10%Pd-Cとともに導入した。50psiで48時間水素添加し、セライトに通して濾過し、次いで減圧で濃縮した後に、3-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-2-(R)-メチルプロピオン酸を吸水性泡状物として得た。この生成物はさらに精製することなく使用するのに適していた。

例7



N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-2-(R)-メチルプロピオンアミドの製造

磁気攪拌棒およびN₂導入口を備えた100ml丸底フラスコに、DMF 5ml中の例6からの3-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-2-(R)-メチルプロピオン酸79mgを導入した。この溶液を0℃に冷却させ、次いでHOBt 55mg (1.5当量)を添加し、次いでEDC 61mg (1.15当量)を添加した。30分後に、DMF 1ml中の例1からのアミン化合物110mgの溶液を添加し、この反応混合物を室温で攪拌した。この反応混合物をH₂O中に注ぎ入れ、次いで生成物を酢酸エチルにより抽出した。この有機相を飽和水性重炭酸塩、ブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで減圧で濃縮し、粗製生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/Me

10

20

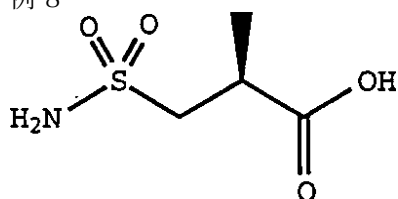
30

40

50

OH)により精製し、 N^1 -[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-[(4-メチルピペリジン-1-イル)スルホニル]-2(R)-メチルプロピオンアミド100mg(57%)を得た。

例 8



3-アミノスルホニル-2(R)-メチルプロピオン酸の製造

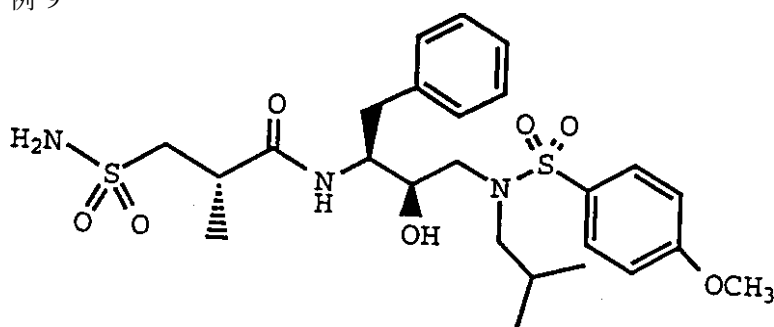
工程 A: ベンジル 3-アミノスルホニル-2(R)-メチルプロピオネート

磁気攪拌棒を備えた100ml丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 15ml中のベンジル 3-クロロスルホニル-2(R)-メチルプロピオネート1.22gを導入し、次いで-78℃に冷却させた。この溶液に、-78℃で液体アンモニア10mlを添加した。20分後に、この反応混合物を室温まで温め、減圧で濃縮し、白色固形物を得た。この固形物を酢酸エチル中でスラリー形成し、次いで濾過して無機塩を分離し、次いで減圧で濃縮し、ベンジル 3-アミノスルホニル-2(R)-メチルプロピオネート1.08gを清明な黄色油状物として得た。この粗製生成物はさらに精製することなく使用した。

工程 B: 3-アミノスルホニル-2(R)-メチルプロピオン酸

100mlフィッシャー/ポーター(Fisher/Potter)容器に、MeOH 35ml中の粗製ベンジル 3-アミノスルホニル-2(R)-メチルプロピオネート1.1gを触媒量の10%Pd-Cとともに導入した。この混合物を50psiで24時間水素添加し、セライトに通して濾過し、次いで減圧で濃縮し、3-アミノスルホニル-2(R)-メチルプロピオン酸700mgを清明な油状物として得た。この粗製酸生成物はさらに精製することなく使用した。

例 9

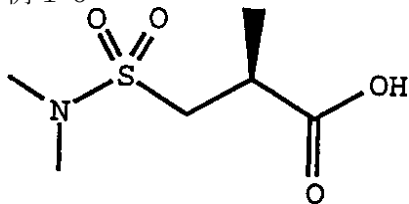


N^1 -[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-アミノスルホニル-2(R)-メチルプロピオンアミドの製造

磁気攪拌棒および N_2 導入口を備えた25ml丸底フラスコに、DMF 2ml中の例 8 からの3-アミノスルホニル-2(R)-メチルプロピオン酸70mgを導入した。この溶液を0℃に冷却させ、次いでHOBt 74mg(1.5当量)およびEDC 80mg(1.15当量)を添加した。15分後に、DMF 2ml中の例 1からのアミン147mgの溶液を添加した。この反応混合物を室温で20時間攪拌し、次いで酢酸エチルと飽和水性重炭酸塩とに分配した。この有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで減圧で濃縮し、粗製油状物160mgを得た。この粗製生成物を酢酸エチル中に溶解し、10%水性 $KHSO_4$ で洗浄し、次いで減圧で濃縮し、粗製生成物80mgを得た。シリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィー(MeOH/酢酸エチル)により精製し、 N^1 -[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-アミノスル

ホニル-2 (R)-メチルプロピオンアミド 35 mg を得た。HRMS: $C_{24}H_{36}N_3O_7S_2$ に対して計算して、計算値: 556.2151; 実測値: 556.2198。

例 10



3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2 (R)-メチルプロピオン酸の製造

10

工程 A: ベンジル 3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2 (R)-メチルプロピオネート

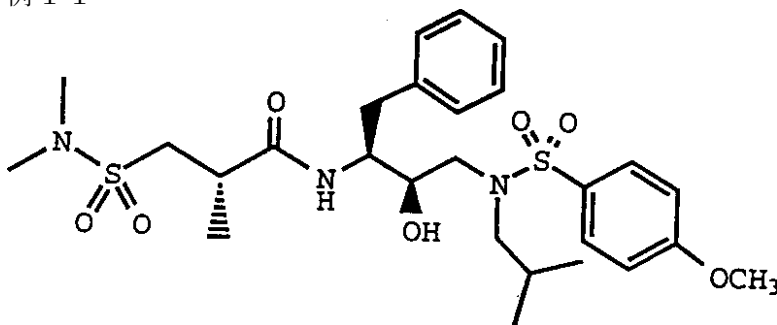
磁気攪拌棒を備えた 100 ml 丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 25 ml 中の例 3 からのベンジル 3-クロロスルホニル-2 (R)-メチルプロピオネート 1.7 g を導入した。この溶液を $-78^\circ C$ に冷却させ、無水ジメチルアミン 15 ml をゆっくり添加した。30 分後に、この反応混合物を減圧で濃縮し、この残留物を EA/ H_2O に分配した。この有機相を乾燥させ、減圧で濃縮し、ベンジル 3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2 (R)-メチルプロピオネート 1.4 g を清明なコハク色油状物として得た。この生成物は次の工程で直接使用した。

工程 B: 3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2 (R)-メチルプロピオン酸

20

100 ml フィッシャー/ポーター (Fisher/Potter) 容器に、酢酸 30 ml 中のベンジル 3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2 (R)-メチルプロピオネート 1.4 g を触媒量の 10% Pd-C とともに導入した。この反応混合物を、50 psi で 24 時間水素添加し、セライトに通して濾過し、次いで減圧で濃縮し、3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2 (R)-メチルプロピオン酸 900 mg を得た。この生成物はさらに精製することなく使用した。

例 11



30

N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-3 (S)-フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2 (R)-メチルプロピオンアミドの製造

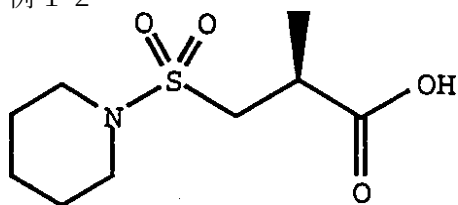
磁気攪拌棒を備えた 50 ml 丸底フラスコに、DMF 2 ml 中の例 10 からの 3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2 (R)-メチルプロピオン酸 126 mg を導入した。この溶液を $0^\circ C$ に冷却させ、次いで HOBt 110 mg (1.5 当量) を添加し、次いで EDC 124 mg (1.15 当量) を添加した。30 分後に、DMF 3 ml 中の例 1 からのアミン 236 mg を添加した。この反応混合物を室温で一晩にわたり攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと飽和水性重炭酸塩とに分配した。この有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで減圧で濃縮し、粗製生成物 220 mg を得た。シリカゲルにおいてフラッシュクロマトグラフィ (3% MeOH/ CH_2Cl_2) に付し、N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-3 (S)- (フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-2 (R)-メチルプロピオンアミド 84 mg (25%) を得た。H

40

50

PLCは99.2%純粋を示した。HRMS： $C_{27}H_{41}N_3O_7S_2$ に対して計算して、計算値(M+Li)：590.2546；実測値(m+Li)：590.2599。

例12



3-[(1-ピペリジニル)スルホニル]-2(R)-メチルプロピオン酸の製造

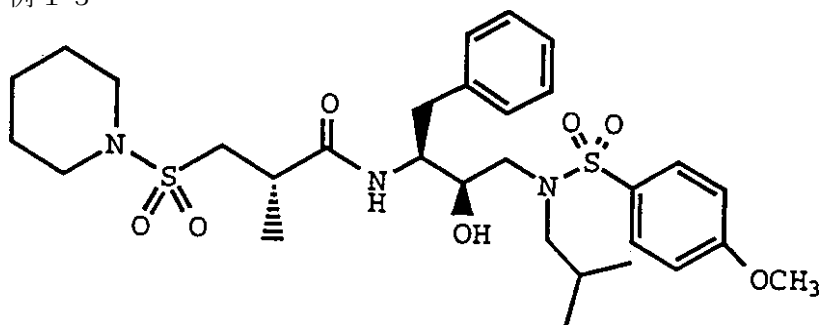
工程A：ベンジル 3-[(1-ピペリジニル)スルホニル]-2(R)-メチルプロピオネート

磁気攪拌棒を備えた100ml丸底フラスコに、 CH_2Cl_2 25ml中の例3からのベンジル 3-クロロスルホニル-2(R)-メチルプロピオネート1gを導入した。この溶液を0℃に冷却させ、次いでピペリジン4mlをゆっくり添加した。この反応混合物を1時間攪拌し、次いで減圧で濃縮した。この残留物を酢酸エチル/水に分配した。この有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで減圧で濃縮し、ベンジル 3-(1-ピペリジニル)スルホニル-2(R)-メチルプロピオネート1gを得た。この生成物はさらに精製することなく使用するのに適していた。

工程B：3-(1-ピペリジニル)スルホニル-2(R)-メチルプロピオン酸

100mlフィッシャー/ポーター(Fisher/Potter)容器に、MeOH 30ml中のベンジル 3-(1-ピペリジニル)スルホニル-2(R)-メチルプロピオネート1gおよび触媒量の10%Pd-Cを導入した。この反応混合物を50psiで3時間水素添加した。セライトに通して濾過し、次いで減圧で濃縮した後に、3-[(1-ピペリジニル)スルホニル]-2(R)-メチルプロピオン酸を定量収率で分離した。

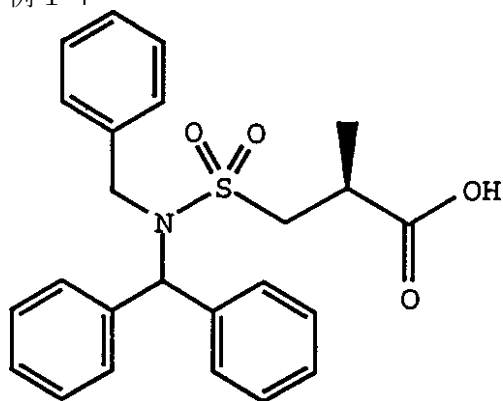
例13



N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]-2R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-[(1-ピペリジニル)スルホニル]-2(R)-メチルプロピオンアミドの製造

磁気攪拌棒を備えた50ml丸底フラスコに、DMF 3ml中の3-(1-ピペリジニル)スルホニル-2(R)-メチルプロピオン酸100mgを導入した。この溶液を0℃に冷却させ、次いでHOBt 75mg(1.5当量)を添加し、次いでEDC 82mg(1.15当量)を添加した。30分後に、DMF ml中の例1からのアミン172mgを添加した。この反応混合物を室温で20時間攪拌し、次いで酢酸エチルと飽和水性重炭酸塩とに分配した。この有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで減圧で濃縮し、粗製生成物180mgを得た。フラッシュクロマトグラフィーに付し、N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ]-2R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-[(1-ピペリジニル)スルホニル]-2(R)-メチルプロピオンアミド60mgを得た。HRMS： $C_{30}H_{45}N_3O_7S_2O$ に対して計算して、計算値：624.2777；実測値：624.2753。

例 1 4



10

3-〔N-(ベンジル)-N-(ジフェニルメチル)アミノスルホニル〕-2(R)-メチルプロピオン酸の製造

工程A：メチル 3-〔N-(ジフェニルメチル)アミノスルホニル〕-2(R)-メチルプロピオネート

磁気攪拌棒を備えた100ml丸底フラスコに、アミドジフェニルメタン1g、 CH_2Cl_2 20ml中のトリエチルアミン2mlを導入した。この反応混合物を0℃に冷却させ、次いでメチル 3-クロロスルホニル-2(R)-メチルプロピオネート1gをゆっくり添加した。この反応混合物を1時間攪拌し、次いで減圧で濃縮した。この残留物を酢酸エチルと水とに分配した。この有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで減圧で濃縮した。 Et_2O /ヘキサンとすり混ぜ、メチル 3-〔N-(ジフェニルメチル)アミノスルホニル〕-2(R)-メチルプロピオネート1.15gを白色固形物として得た。HRMS(M+Li)：計算値：354.1351；実測値：354.1569。

20

工程B：3-〔N-(ベンジル)-N-(ジフェニルメチル)アミノスルホニル〕-2(R)-メチルプロピオネート

磁気攪拌棒および N_2 導入口を備えた100ml丸底フラスコに、DMF 20ml中のメチル 3-〔N-(ジフェニルメチル)アミノスルホニル〕-2(R)-メチルプロピオネート1.11g、 K_2CO_3 447mg、ベンジルブロマイド347mlを導入した。この反応混合物を一夜にわたり攪拌し、減圧で濃縮し、次いで酢酸エチルと水とに分配した。この有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで減圧で清明な油状物1.2gに濃縮した。シリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィーに付し(30%酢酸エチル/ヘキサン)、メチル 3-〔N-(ベンジル)-N-(ジフェニルメチル)アミノスルホニル〕-2(R)-メチルプロピオネート730mgを得た。HRMS(M+Li)：計算値：444.1821；実測値：444.1865。

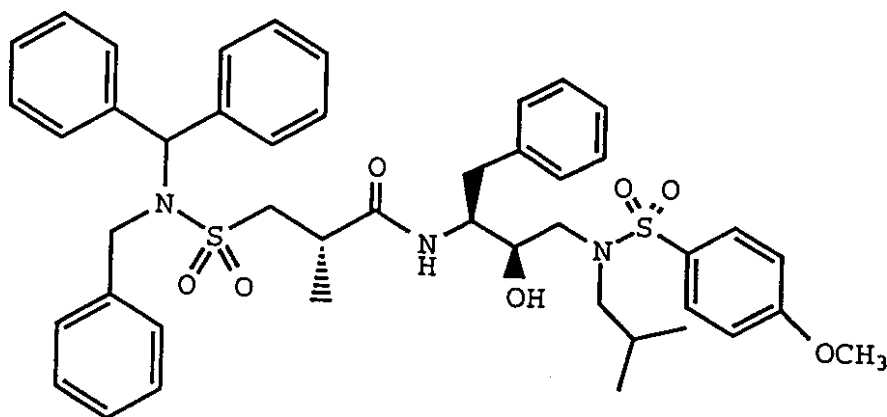
30

工程C：3-〔N-(ベンジル)-N-(ジフェニルメチル)アミノスルホニル〕-2(R)-メチルプロピオン酸

磁気攪拌棒を備えた50ml丸底フラスコに、50%水性THF中のメチル 3-〔N-(ベンジル)-N-(ジフェニルメチル)アミノスルホニル〕-2(R)-メチルプロピオネート320mgおよびLiOH 120mg(4当量)を導入した。5分後に、MeOH 2mlを添加し、均質溶液を得た。1時間後に、この反応混合物を酢酸エチルと5%水性 KHSO_4 とに分配した。この有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで減圧で濃縮し、3-〔N-(ベンジル)-N-(ジフェニルメチル)アミノスルホニル〕-2(R)-メチルプロピオン酸250mgを清明な半固形物として得た。HRMS(M+Li)：計算値：430.1664；実測値：430.1698。

40

例 1 5



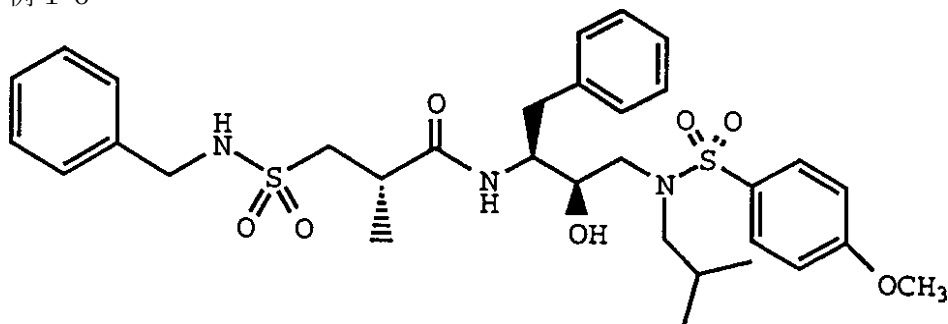
10

N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-[N-(ベンジル)-N-(ジフェニルメチル)アミノスルホニル]-2(R)-メチルプロピオンアミドの製造

磁気攪拌棒を備えた50ml丸底フラスコに、DMF 4ml中の3-[N-(ベンジル)-N-(ジフェニルメチル)アミノスルホニル]-2(R)-メチルプロピオン酸240mgを導入した。この溶液を0℃に冷却させ、次いでHOBt 100mgを添加し、次いでEDC 110mgを添加した。30分後に、DMF 30ml中の例1からのアミン205mgを添加した。室温で20時間後に、この反応混合物を酢酸エチルと飽和水性重炭酸塩とに分配した。この有機相を5%水性クエン酸、ブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで減圧で濃縮し、泡状物430mgを得た。シリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィに付し(40%酢酸エチル/ヘキサン)、N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-[N-(ベンジル)-N-(ジフェニルメチル)アミノスルホニル]-2(R)-メチルプロピオンアミド350mgを得た。HRMS(M+Li):計算値:818.3485;実測値:818.3550。

20

例16



30

N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-[N-(ベンジル)アミノスルホニル]-2(R)-メチルプロピオンアミドの製造

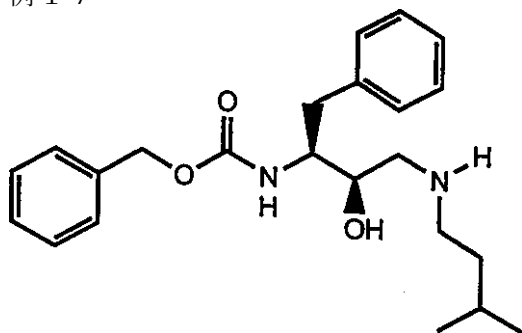
100mlフィッシャー/ポーター(Fisher/Potter)容器に、MeOH 25ml中のN¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-[N-(ベンジル)-N-(ジフェニルメチル)アミノスルホニル]-2(R)-メチルプロピオンアミド340mgおよび触媒量の10%Pd-Cを導入した。この反応混合物を50psiで2時間水素添加した。セライトに通して濾過した後に、この残留物をシリカゲルにおいてフラッシュクロマトグラフィに付し(100%H→100%EA)、N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル]-3-[N-(ベンジル)アミノスルホニル]-2(R)-メチルプロピオンアミド1

40

50

70 mgを得た。HRMS (M+Li) : 計算値 : 652.2703 ; 実測値 : 652.2747。

例 17



10

N-[3(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-イソアミルアミンの製造

工程 A :

メタノール 807 ml とテトラヒドロフラン 807 ml との混合物中の N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニクロロメチルケトン 75.0 g (0.226 モル) の溶液に、-2℃において 100 分間かけて、固形ホウ水素化ナトリウム 13.17 g (0.348 モル) を添加した。溶媒を 40℃において減圧で分離し、この残留物を酢酸エチル (約 1 リットル) 中に溶解した。この溶液を 1 M 硫酸水素カリウム、飽和重炭酸ナトリウム、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、次いで濾過した後、この溶液を減圧で分離した。生成する油状物にヘキサン (約 1 リットル) を添加し、この混合物を渦巻き状に攪拌しながら 60℃に温めた。室温まで冷却させた後に、この固形物を採取し、次いでヘキサン 2 リットルで洗浄した。生成する固形物を熱い酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶させ、N-ベンジルオキシカルボニル-3(S)-アミノ-1-クロロ-4-フェニル-2(S)-ブタノール 32.3 g (収率 : 43%) を得た、融点 : 150~151℃および M+Li = 340。

20

工程 B

無水エタノール 968 ml 中の水酸化カリウム 6.52 g (0.116 モル、1.2 当量) の溶液に、室温において、N-CBZ-3(S)-アミノ-1-クロロ-4-フェニル-2(S)-ブタノール 32.3 g (0.097 モル) を添加した。15 分間攪拌した後に、溶媒を減圧下に分離し、この固形物をメチレンクロライドに溶解した。水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで蒸留した後に、白色固形物 27.9 g を得た。熱い酢酸エチルおよびヘキサンから再結晶させ、N-ベンジルオキシカルボニル-3(S)-アミノ-1,2(S)-エポキシ-4-フェニルブタン 22.3 g (収率 : 77%) を得た、融点 : 102~103℃および MH⁺ = 298。

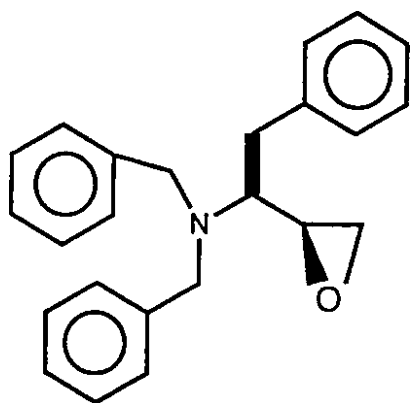
30

工程 C :

イソプロピルアルコール 10 ml 中の N-ベンジルオキシカルボニル-3(S)-アミノ-1,2(S)-エポキシ-4-フェニルブタン (1.00 g、3.36 ミリモル) およびイソアミルアミン (4.90 g、67.2 ミリモル、20 当量) の溶液を、1.5 時間加熱還流させた。この溶液を室温まで冷却させ、減圧で濃縮し、次いで攪拌されているヘキサン 100 ml 中に注ぎ入ると、溶液から生成物が結晶化した。この生成物を濾過により分離し、空気乾燥させ、N-[3(S)-フェニルメチルカルバモイル]アミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-[(3-メチルブチル)アミン] 1.18 g (95%) を得た、融点 : 108.0~109.5℃、MH⁺m/z = 371。

40

例 18



10

N, N-ジベンジル-3 (S)-アミノ-1, 2 (S)-エポキシ-4-フェニルブタンの製造

工程 A :

水 (500 ml) 中の L-フェニルアラニン (50.0 g、0.302 モル)、水酸化ナトリウム (24.2 g、0.605 モル) および炭酸カリウム (83.6 g、0.605 モル) の溶液を 97℃ に加熱した。次いでベンジルブロマイド (108.5 ml、0.912 モル) をゆっくり添加した (添加時間 ~ 25 分)。この混合物を次いで、97℃ で 30 分間攪拌した。この溶液を室温まで冷却させ、次いでトルエンにより抽出した (2 × 250 ml)。有機層を集め、次いで水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、油状生成物を得た。この粗製生成物は次いで、精製することなく次の工程で使用した。

20

工程 B :

上記工程の粗製ベンジル化生成物をトルエン (750 ml) 中に溶解し、-55℃ に冷却させた。トルエン中の DIBAL-H の 1.5 M 溶液 (443.9 ml、0.666 モル) を、温度が -55℃ ~ -50℃ に維持されるような速度で添加した (添加時間 - 1 時間)。この混合物を -55℃ で 20 分間攪拌した。この反応を -55℃ においてメタノール (37 ml) をゆっくり添加することによって静止させた。この冷たい溶液を次いで、冷たい (5℃) 1.5 N HCl 溶液 (1.8 リットル) 中に注ぎ入れた。沈殿した固形物 (約 138 g) を濾別し、トルエンで洗浄した。この固形物質をトルエン (400 ml) と水 (100 ml) との混合物中に懸濁した。この混合物を 5℃ に冷却し、2.5 N NaOH (186 ml) で処理し、次いで室温で固形物が溶解されるまで攪拌した。このトルエン層を水性相から分離し、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで 75 ml (89 g) の容積まで濃縮した。この残留物に酢酸エチル (25 ml) およびヘキサン (25 ml) を添加すると、アルコール生成物が結晶化を始めた。30 分後に、追加のヘキサン 50 ml を添加して、引続く結晶化を促進させた。この固形物を濾別し、ヘキサン 50 ml で洗浄し、生成物約 35 g を得た。この生成物の第二の収穫を母液の再濾過によって分離することができた。これらの固形物を集め、酢酸エチル (20 ml) およびヘキサン (30 ml) から再結晶させ、2 回の収穫により、約 40 g (L-フェニルアラニンから 40%) の分析的に純粋なアルコール生成物を得た。母液を集め、濃縮した (34 g)。この残留物を酢酸エチルおよびヘキサンの処理し、僅かに不純な固形生成物をさらに 7 g (~7% 収率) 得た。この母液からの回収はさらに最適化することができるものと見做される。

30

40

別法として、このアルコール化合物を L-フェニルアラニノールから製造した。L-フェニルアラニノール (176.6 g、1.168 モル) を水 710 ml 中の炭酸カリウム (484.6 g、3.506 モル) の攪拌溶液に添加した。この混合物を窒素雰囲気下に 65℃ に加熱した。3 A エタノール (305 ml) 中のベンジルブロマイド (400 g、2.339 モル) の溶液を、温度が 60 ~ 68℃ に維持されるような速度で添加した。この二相溶液を 65℃ で 55 分間攪拌し、次いで激しく攪拌しながら 10℃ に冷却させた。油状生成物は小型粒状に固化した。この生成物を水道水 2.0 リットルで稀釈し、次いで 5

50

分間攪拌して、無機副生成物を溶解させた。この生成物を減圧における濾過によって分離し、pHが7になるまで、水で洗浄した。得られた粗製生成物を空気乾燥させ、半乾燥した固形物(407 g)を得た。この生成物を酢酸エチル／ヘプタン(容積により1:10)1.1リットルから再結晶させた。この生成物を濾過により採取し(−8℃において)、冷たい(−10℃)酢酸エチル／ヘプタン(容積により1:10)1.6リットルで洗浄し、次いで空気乾燥させ、β-S-2-[ビス(フェニルメチル)アミノ]ベンゼンプロパノール339 g(収率88%)を得た、融点:71.5~73.0℃。必要に応じて、母液から追加の生成物を得ることができる。別の分析学的特徴は上記で製造された化合物と同一であった。

工程C:

ジクロロメタン(240 ml)中のオキザリルクロライド(8.4 ml、0.096モル)の溶液を−74℃に冷却させた。ジクロロメタン(50 ml)中のDMSO(12.0 ml、0.155モル)の溶液を次いで、温度が−74℃に維持されるような速度でゆっくり添加した(添加時間−1.25時間)。この混合物を5分間攪拌し、次いでジクロロメタン100 ml中のアルコール化合物(0.074モル)の溶液を添加した(添加時間~20分間、温度−75℃~−68℃)。この溶液を−78℃で35分間攪拌した。次いで、トリエチルアミン(41.2 ml、0.295モル)を10分間かけて添加した(温度−78~−68℃)。これによりアンモニウム塩が沈殿した。この冷たい混合物を30分間攪拌し、次いで水(225 ml)を添加した。このジクロロメタン層を水性相から分離し、次いで水、ブラインにより洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。この残留物を酢酸エチルおよびヘキサンで希釈し、次いで濾過して、アンモニウム塩をさらに分離した。この濾液を濃縮し、所望のアルデヒド生成物を得た。このアルデヒドはさらに精製することなく次の工程に移した。

スヴァーン(Swern)酸化にかかわる刊行物には、−70℃よりも高い温度が報告されている。別のスヴァーン変法およびスヴァーン酸化の代替の方法を使用することもできる。

別法として、このアルデヒド化合物を下記のとおりにして製造した。

(200 g、0.604モル)をトリエチルアミン(300 ml、2.15モル)中に溶解した。この混合物を12℃に冷却させ、DMSO(1.6リットル)中の三酸化硫黄／ピリジン錯体(380 g、2.39モル)の溶液を、温度が8~17℃に維持されるような速度で添加した(添加時間~1.0時間)。この溶液を室温で窒素雰囲気下に1.5時間攪拌した。この時点で、反応はTLC分析(33%酢酸エチル／ヘキサン、シリカゲル)により完了していた。この反応混合物を氷水で冷却させ、次いで冷水(10~15℃)1.6リットルにより45分間かけて冷却させた。生成した溶液を酢酸エチル(2.0リットル)により抽出し、5%クエン酸(2.0リットル)およびブライン(2.2リットル)で洗浄し、MgSO₄(280 g)上で乾燥させ、次いで濾過した。溶媒を35~40℃で回転蒸発器において除去し、次いで減圧乾燥させ、α-S-[ビス(フェニルメチル)アミノ]ベンゼンプロパンアルデヒド198.8 gを淡黄色油状物として得た(99.9%)。得られた粗製生成物は、精製することなく次の工程で直接使用するのに十分に純粋であった。この化合物の分析データは刊行物と一致した。[α]_D²⁵ = −92.9°(c 1.87, CH₂Cl₂); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ, 2.94および3.15(ABX-システム, 2H, J_{AB} = 13.9 Hz, J_{AX} = 7.3 Hz および J_{BX} = 6.2 Hz)、3.56(t, 1H, 7.1 Hz)、3.69および3.82(AB-システム, 4H, J_{AB} = 13.7 Hz)、7.25(m, 15H)および9.72(s, 1H); HRMS: (M+1) C₂₃H₂₄NOに対する計算値: 330.450、実測値: 330.1836。分析値: C₂₃H₂₃ONに対する計算値: C, 83.86; H, 7.04; N, 4.25。実測値: C, 83.64; H, 7.42; N, 4.19。HPLC: キラル固定相: (S, S)ピルクルーヴェルク(Pirkle-Whelk)-O1カラム(250×4.6 mm I.D.)、移動相: ヘキサン／イソプロパノール(99.5:0.5, v/v)、流動速度: 1.5 ml/分、210 nmにおけるUV検出

10

20

30

40

50

器により検出。所望のS-異性体の保有時間：8.75分、R-異性体の保有時間：10.62分。

工程D：

テトラヒドロフラン（1.8リットル）中のαS-〔ビス-（フェニルメチル）アミノ〕ベンゼン-プロパンアルデヒド（191.7g、0.58モル）およびクロロヨウドメタン（56.4ml、0.77モル）の溶液を、ステンレス鋼反応器内で窒素雰囲気下に-30~-35℃に冷却させた（-70℃などのさらに低い温度でも良好に実施されるが、大規模操業では、温度が暖かいほど良好に行うことができる）。ヘキサン中のn-ブチルリチウムの溶液（1.6M、365ml、0.58モル）を、温度が-25℃以下に維持されるような速度で添加した。添加後に、この混合物を-30~-35℃で10分間攪拌した。反応剤の追加添加は次のとおりに行った：（1）追加のクロロヨウドメタン（17ml）を添加し、次いでn-ブチルリチウム（110ml）を<-25℃で添加した。添加後に、この混合物を-30~-35℃で10分間攪拌した。この操作をもう一度反復した。（2）追加のクロロヨウドメタン（8.5ml、0.11モル）を添加し、次いでn-ブチルリチウム（55ml、0.088モル）を<-25℃で添加した。添加後に、この混合物を-30~-35℃で10分間攪拌した。この操作は5回反復した。（3）追加のクロロヨウドメタン（8.5ml、0.11モル）を添加し、次いでn-ブチルリチウム（37ml、0.059モル）を<-25℃で添加した。添加後に、この混合物を-30~-35℃で10分間攪拌した。この操作はもう一度反復した。外部からの冷却を止め、この混合物を4~16時間かけて室温まで温めた。この時点で、TLC（シリカゲル、20%酢酸エチル/ヘキサン）は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を10℃に冷却させ、次いで23℃以下の温度を維持しながら16%塩化アンモニウム溶液1452g（この溶液は水1220ml中に塩化アンモニウム232gを溶解することによって製造した）により冷却させた。この混合物を10分間攪拌し、有機層と水性層とを分離した。この水性相を酢酸エチル（2×500ml）により抽出した。この酢酸エチル層をテトラヒドロフラン層と一緒に合わせた。この集められた溶液を硫酸マグネシウム（220g）上で乾燥させ、濾過し、次いで65℃で回転蒸発器において濃縮した。この褐色油状残留物を減圧（0.8バー）で70℃において1時間乾燥させ、粗製生成物222.8gを得た。（この粗製生成物の重量は>100%であった。この生成物はシリカゲル上で比較的不安定であることから、この粗製生成物は通常、精製することなく次の工程に直接に使用される）。この粗製混合物のジアステレオマー比をプロトンNMRにより測定した：（2S）/（2R）：86：14。少量および主要量のエポキシジステレオマーの特徴を、この混合物においてt_{lc}分析（シリカゲル、10%酢酸エチル/ヘキサン）により測定した、それぞれR_f=0.29 & 0.32。これらのジアステレオマーそれぞれの分析試料をシリカゲルクロマトグラフィ（3%酢酸エチル/ヘキサン）による精製によって得た。この試料の特徴は下記のとおりであった：

N, N, αS-トリス（フェニルメチル）-2S-オキシランメタンアミン

¹H NMR（400MHz、CDCl₃）δ, 2.49および2.51（AB-システム、1H, J_{AB}=2.82）、2.76および2.77（AB-システム、1H, J_{AB}=4.03）、2.83（m, 2H）、2.99&3.03（AB-システム、1H, J_{AB}=10.1）、3.15（m, 1H）、3.73&3.84（AB-システム、4H, J_{AB}=14.00）、7.21（m, 15H）；¹³C NMR（400MHz、CDCl₃）δ, 139.55、129.45、128.42、128.14、128.09、126.84、125.97、60.32、54.23、52.13、45.99、33.76；HRMS：（M+1）C₂₄H₂₆NO（M+1）に対する計算値：344.477、実測値：344.2003。

N, N, αS-トリス（フェニルメチル）-2R-オキシランメタンアミン

¹H NMR（300MHz、CDCl₃）δ, 2.20（m, 1H）、2.59（m, 1H）、2.75（m, 2H）、2.97（m, 1H）、3.14（m, 1H）、3.85（AB-システム、4H）、7.25（m, 15H）。HPLC：キラル固定相：ピルク

10

20

30

40

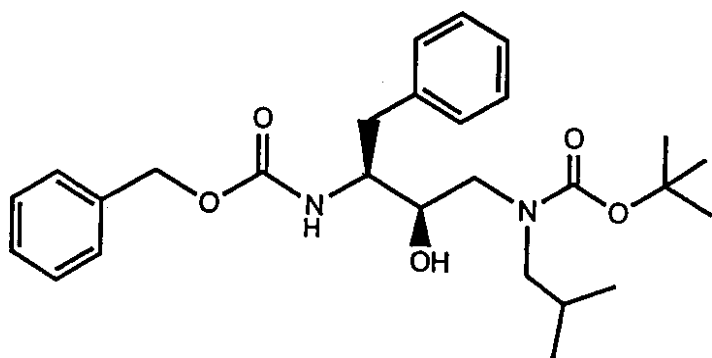
50

ルーヴェルク (Pirkle-Whelk) - O1 カラム (250 × 4.6 mm I.D.)、移動相：ヘキサン／イソプロパノール (99.5 : 0.5, v/v)、流動速度：1.5 ml/分、210 nm における UV 検出器により検出。(8) の保有時間：9.38 分、(4) のエナンチオマーの保有時間：13.75 分。

別法として、テトラヒドロフラン (285 ml) 中の上記粗製アルデヒド 0.074 モルおよびクロロヨウドメタン (7.0 ml、0.096 モル) の溶液を、窒素雰囲気下にて -78 °C に冷却させた。ヘキサン中の n-ブチルリチウムの 1.6 M 溶液 (25 ml、0.040 モル) を次いで、温度が -75 °C に維持されるような速度で添加した (添加時間 ~ 15 分間)。この 1 回目の添加後に、追加のクロロヨウドメタン (1.6 ml、0.022 モル) を再び添加し、次いで n-ブチルリチウム (23 ml、0.037 モル) を、温度を -75 °C に維持しながら添加した。この混合物を 15 分間攪拌した。反応剤、クロロヨウドメタン (0.70 ml、0.010 モル) および n-ブチルリチウム (5 ml、0.008 モル) を < -75 °C で 45 分かけてさらに 4 回添加した。冷却浴を取り除き、この溶液を 1.5 時間かけて 22 °C に温めた。この混合物を飽和水性塩化アンモニウム溶液 300 ml 中に注ぎ入れた。このテトラヒドロフラン層は分離した。この水性相を酢酸エチル (1 × 300 ml) により抽出した。有機層を集め、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、褐色油状物 (27.4 g) を得た。この生成物は、精製することなく次の工程で使うことができた。所望のジアステレオマーは引続く工程で再結晶により精製することができる。生成物はまた、クロマトグラフィにより精製することができる。

別法として、テトラヒドロフラン (1.8 リットル) 中の α S - [ビス (フェニルメチル) アミノ] ベンゼン-プロパンアルデヒド (178.84 g、0.54 モル) およびブロモクロロメタン (46 ml、0.71 モル) の溶液を、ステンレス鋼反応器内で窒素雰囲気下にて -30 ~ -35 °C に冷却させた (-70 °C などのさらに低い温度でも良好に実施されるが、大規模操業では、温度が暖かいほど容易に達成される)。ヘキサン中の n-ブチルリチウムの溶液 (1.6 M、3.40 ml、0.54 モル) を次いで、温度が -25 °C 以下に維持されるような速度で添加した。添加後に、この混合物を -30 ~ -35 °C で 10 分間攪拌した。反応剤の追加添加は次のとおりに行った：(1) 追加のブロモクロロメタン (14 ml) を添加し、次いで n-ブチルリチウム (102 ml) を < -25 °C で添加した。添加後に、この混合物を -30 ~ -35 °C で 10 分間攪拌した。この操作をもう一度反復した。(2) 追加のブロモクロロメタン (7 ml、0.11 モル) を添加し、次いで n-ブチルリチウム (51 ml、0.082 モル) を < -25 °C で添加した。添加後に、この混合物を -30 ~ -35 °C で 10 分間攪拌した。この操作は 5 回反復した。(3) 追加のブロモクロロメタン (7 ml、0.11 モル) を添加し、次いで n-ブチルリチウム (51 ml、0.082 モル) を < -25 °C で添加した。添加後に、この混合物を -30 ~ -35 °C で 10 分間攪拌した。この操作はもう一度反復した。外部からの冷却を止め、この混合物を 4 ~ 16 時間かけて室温まで温めた。この時点で、TLC (シリカゲル、20% 酢酸エチル/ヘキサン) は、反応が完了したことを示した。この反応混合物を 10 °C に冷却させ、次いで 23 °C 以下の温度を維持しながら 16% 塩化アンモニウム溶液 1452 g (この溶液は水 1220 ml 中に塩化アンモニウム 232 g を溶解することによって製造した) により冷却させた。この混合物を 10 分間攪拌し、有機層と水性層とを分離した。この水性相を酢酸エチル (2 × 500 ml) により抽出した。この酢酸エチル層をテトラヒドロフラン層と一緒に合わせた。この集められた溶液を硫酸マグネシウム (220 g) 上で乾燥させ、濾過し、次いで回転蒸発器において 65 °C で濃縮した。この褐色油状残留物を減圧 (0.8 バール) で 70 °C において 1 時間乾燥させ、粗製生成物 222.8 g を得た。

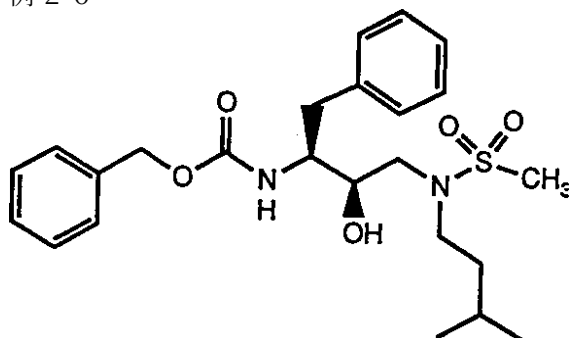
例 19



N-[[3S-(フェニルメチルカルバモイル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-4-フェニル]-1-[(2-メチルプロピル)アミノ-2-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]ブタンの製造

無水テトラヒドロフラン67ml中のN-[[3S-(フェニルメチルカルバモイル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-(2-メチルプロピル)アミン7.51g(20.3ミリモル)の溶液に、トリエチルアミン2.25g(22.3ミリモル)を添加した。0℃に冷却した後、ジ-tert-ブチルジカーボネート4.4g(20.3ミリモル)を添加し、次いで室温で21時間攪拌を継続した。揮発性物質を減圧で除去し、酢酸エチルを添加し、次いで5%クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、粗製生成物9.6gを得た。30%酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルにおいてクロマトグラフィに付し、純粋なN-[[3S-(フェニルメチルカルバモイル)アミノ]-2R-ヒドロキシ-4-フェニル]-1-[(2-メチルプロピル)アミノ-2-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]ブタン8.2gを得た、質量スペクトル $m/e = 477$ ($M+Li$)。

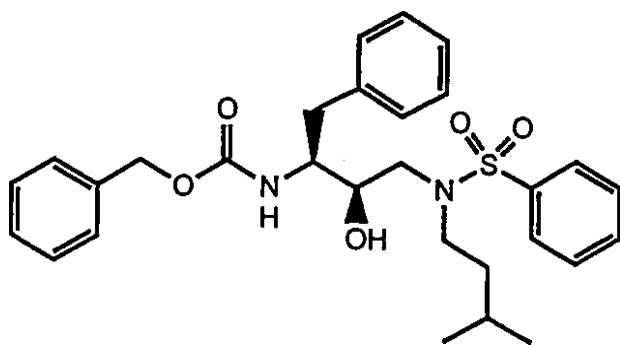
例20



フェニルメチル [2R-ヒドロキシ-3-[(3-メチルブチル)(メチルスルホニル)アミノ]-1S-(フェニルメチル)プロピル]カルバメートの製造

ジクロロメタン(20ml)中のN-[3(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-イソアミルアミン(2.0g、5.2ミリモル)およびトリエチルアミン(723μl、5.5ミリモル)の溶液に、メタンスルホニルクロライド(400μl、5.2ミリモル)を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いでこのジクロロメタン溶液を約5mlに濃縮し、次いでシリカゲルカラム(100g)に適用した。このカラムを1%エタノールおよび1%メタノールを含有するクロロホルムにより溶離した。フェニルメチル [2R-ヒドロキシ-3-[(3-メチルブチル)(メチルスルホニル)アミノ]-1S-(フェニルメチル)プロピル]カルバメートを白色固形物として得た、分析値： $C_{24}H_{34}N_2O_5S$ に対する計算値：C, 62.31; H, 7.41; N, 6.06。実測値：C, 62.17; H, 7.55; N, 5.97。

例21



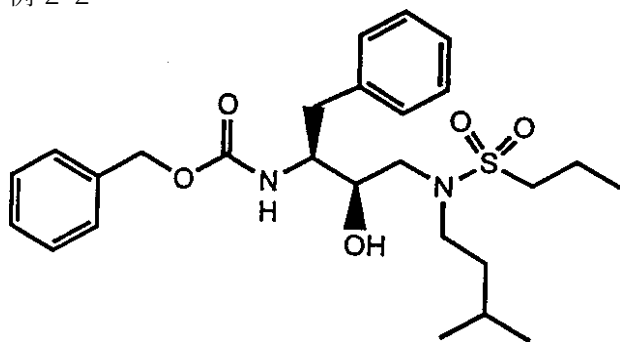
フェニルメチル [2 R-ヒドロキシ-3-[(3-メチルブチル) (フェニルスルホニル) アミノ] -1 S-(フェニルメチル) プロピル] カルバメートの製造

10

N-[3 (S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2 (R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-イソアミルアミン (1.47 gm、3.8ミリモル)、トリエチルアミン (528 μ l、3.8ミリモル) およびベンゼンスルホニルクロライド (483 μ l、3.8ミリモル) を反応させることにより、フェニルメチル [2 R-ヒドロキシ-3-[(3-メチルブチル) (フェニルスルホニル) アミノ] -1 S-(フェニルメチル) プロピル] カルバメートが得られる。シリカゲルにおいてカラムクロマトグラフィに付し、1%エタノールを含有するクロロホルムにより溶離して、純粋な生成物を得た。分析値： $C_{29}H_{36}N_2O_5S$ に対する計算値：C, 66.39; H, 6.92; N, 5.34。実測値：C, 66.37; H, 6.93; N, 5.26。

20

例 2 2



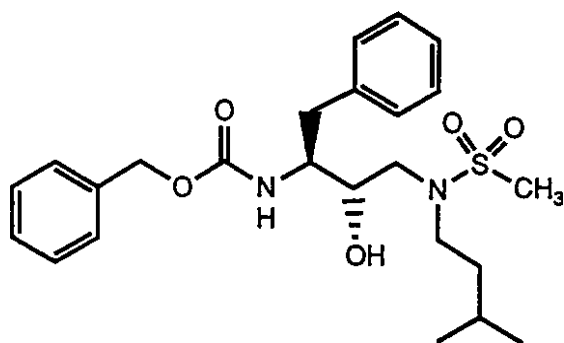
フェニルメチル [2 R-ヒドロキシ-3-[(3-メチルブチル) (n-プロパンスルホニル) アミノ] -1 S-(フェニルメチル) プロピル] カルバメートの製造

30

ジクロロメタン (10 ml) 中の N-[3 (S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2 (R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-イソアミルアミン (192 mg、0.5ミリモル) およびトリエチルアミン (139 μ l、1.0ミリモル) の溶液に、トリメチルシリルクロライド (63 μ l、0.5ミリモル) を添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、氷浴で0℃に冷却させ、次いでn-プロパンスルホニルクロライド (56 μ l、0.5ミリモル) を滴下して添加した。この反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、次いで酢酸エチル (50 ml) で希釈し、次いで1N HCl、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で順次洗浄した (各25 ml)。この有機溶液を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで油状物に濃縮した。この油状物をメタノール (10 ml) とともに16時間攪拌し、濃縮し、次いでこの残留物を、シリカゲル (50 gm) においてクロマトグラフィに付し、ヘキサン中10%酢酸エチル (450 ml) により、次いで1:1酢酸エチル/ヘキサンにより溶離した。フェニルメチル [2 R-ヒドロキシ-3-[(3-メチルブチル) (n-プロパンスルホニル) アミノ] -1 S-(フェニルメチル) プロピル] カルバメートを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させ、白色固形物を得た。分析値： $C_{26}H_{38}N_2O_5S$ に対する計算値：C, 63.64; H, 7.81; N, 5.71。実測値：C, 63.09; H, 7.74; N, 5.64。

40

例 2 3



フェニルメチル [2S-ヒドロキシ-3-[(3-メチルブチル)(メチルスルホニル)アミノ]-1S-(フェニルメチル)プロピル]カルバメートの製造

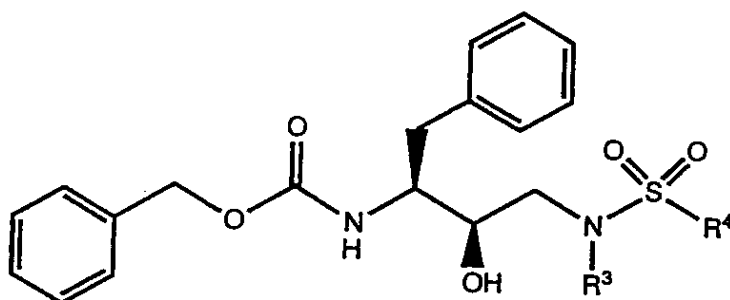
10

ジクロロメタン (8 ml) 中の N-[3(S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2(S)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-イソアミルアミン (192 mg、0.5 mmol) およびトリエチルアミン (139 μl、0.55 mmol) の溶液に、メタン
スルホニルクロライド (39 μl、0.55 mmol) を滴下して添加した。この反応混
合物を室温で 16 時間攪拌し、次いでこのジクロロメタン溶液をシリカゲルカラム (50
gm) に適用した。このカラムを 2.5% メタノール含有ジクロロメタンにより溶離した
。フェニルメチル [2S-ヒドロキシ-3-[(3-メチルブチル)(メチルスルホニ
ル)アミノ]-1S-(フェニルメチル)プロピル]カルバメートを白色固形物として得
た。分析値：C₂₄H₃₄N₂O₅S ◇ 0.2H₂O に対する計算値：C, 61.83; H
20, 7.44; N, 6.01。実測値：C, 61.62; H, 7.40; N, 5.99。

例 24

前記例 1～23 の方法に従い、表 1A に記載の化合物を製造した：

表
TABLE 1A



リスト番号 Entry	R ³	R ⁴
1	isoamyl イソアミル	p-fluorophenyl フルオロフェニル
2	isoamyl イソアミル	p-nitrophenyl ニトロフェニル
3	isoamyl イソアミル	o-nitrophenyl ニトロフェニル
4	isoamyl イソアミル	β-naphthyl ナフチル
5	isoamyl イソアミル	2-thienyl チエニル
6	isoamyl イソアミル	benzyl ベンジル
7	isobutyl イソブチル	p-fluorophenyl フルオロフェニル
8	p-fluorobenzyl フルオロベンジル	phenyl フェニル
9	4-pyridylmethyl ピリジルメチル	phenyl フェニル
10	cyclohexylmethyl シクロヘキシルメチル	phenyl フェニル
11	allyl アリル	phenyl フェニル
12	propyl プロピル	phenyl フェニル
13	cyclopropylmethyl シクロプロピルメチル	phenyl フェニル
14	methyl メチル	phenyl フェニル
15	propargyl プロパルギル	phenyl フェニル
16	isoamyl イソアミル	p-chlorophenyl クロロフェニル
17	isoamyl イソアミル	p-methoxyphenyl メトキシフェニル
18	isoamyl イソアミル	m-nitrophenyl ニトロフェニル
19	isoamyl イソアミル	m-trifluoromethylphenyl トリフルオロメチルフェニル
20	isoamyl イソアミル	o-methoxycarbonylphenyl メトキシカルボニルフェニル
21	isoamyl イソアミル	p-acetamidophenyl アセトアミドフェニル
22	isobutyl イソブチル	phenyl フェニル
23	-CH ₂ Ph	-Ph

10

20

30

40

表 1A (つづき)

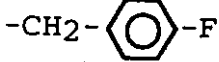
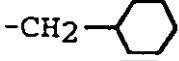
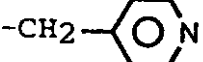
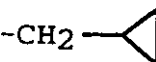
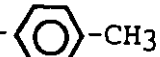
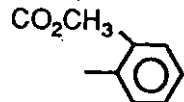
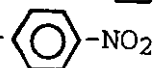
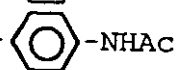
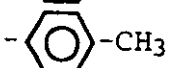
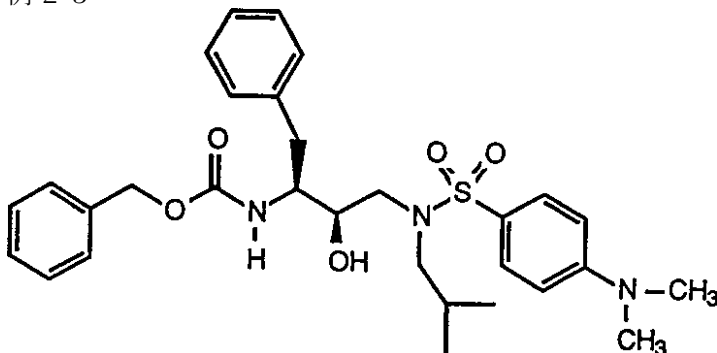
リスト番号	R ³	R ⁴	
24		-Ph	
25		-Ph	10
26		-Ph	
27		-Ph	
28		-Ph	
29	-CH ₂ CH=CH ₂	-Ph	
30		-Ph	
31		-Ph	20
32	-CH ₂ CH ₂ Ph	-Ph	
33	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-Ph	
34	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-Ph	
35	-CH ₂ CH ₂ -N 	-Ph	
36	-CH ₃	-Ph	
37	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-Ph	
38	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ S(O) ₂ CH ₃	-Ph	30
39	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
40	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	
41	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	
42	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
43	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
44	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂		40
45	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
46	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		
47	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		

表 1A (つづき)

リスト番号	R ³	R ⁴	
48	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-  -OCH ₃	
49	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-  -OCH ₃	10
50	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CF ₃	
51	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	
52	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ Cl	
53	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ =CH- 	
54	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-  -OCH ₃	
55	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH=CH ₂	
56	-CH ₂ CH(CH ₃)(CH ₂ CH ₃)	-  -OCH ₃	20
57	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-  -OCH ₂ CH ₃	
58	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-  -CF ₃	
59	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-  -Cl	
60	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-  -SCH ₃	
61	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-  -SOCH ₃	
62	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-  -SO ₂ CH ₃	30
63	-CH ₂ - 	P-メチルフェニル	

例 2 5

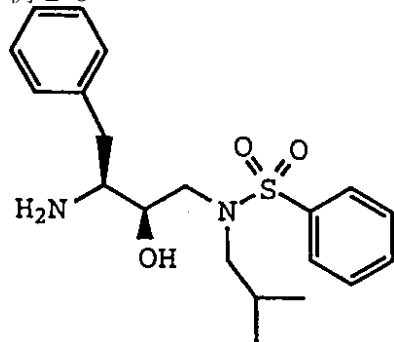


カルバミン酸，[2 R-ヒドロキシ-3-[[(4-ジメチルアミノフェニル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1 S-(フェニルメチル) プロピル]-，フェニルメチルエステルの製造

ピリジン 1 ml 中のカルバミン酸，[2 R-ヒドロキシ-3-[[(4-フルオロフェニル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1 S-(フェニルメチル) プロピル]-，フェニルメチルエステル 100 mg (0.19 ミリモル) の溶液に、トリエチルア

ミン53 μ l および40%水性ジメチルアミン120 μ l (p. 95ミリモル)を添加した。100℃で24時間加熱した後、この溶液を冷却させ、酢酸エチルを添加し、次いで5%クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。生成する固形物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させ、所望の生成物10mgを得た；質量スペクトル $m/e = 540$ (M+H)。

例26



1-アミノ-2-フェニル-3-[(フェニルスルホニル)(2-メチルプロピル)アミノ]-1-フェニルプロパン-2-オールの製造

工程A：

イソプロピルアルコール650ml中のN-ベンジルオキシカルボニル-3-アミノ-1,2-エポキシ-4-フェニルブタン(50g, 0.168mol)およびイソブチルアミン(246g, 3.24mol)の溶液を、1.25時間還流させた。この溶液を室温まで冷却させ、減圧で濃縮し、次いで攪拌されているヘキサン1リットル中に注ぎ入れた。これにより生成物が溶液から結晶化した。この結晶を採取し、空気乾燥させ、N-[3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-フェニル]-N-イソブチルアミン57.6gを得た、融点：108~109.5℃、質量スペクトル $m/e = 371$ (M+H)。

工程B：

メチレンクロライド20ml中の工程Aからのアミン(0.94g, 2.5ミリモル)およびトリエチルアミン(288mg, 2.85ミリモル)を、ベンゼンスルホニルクロライド461mg(2.61ミリモル)で処理した。この溶液を室温で16時間攪拌し、濃縮し、酢酸エチルに溶解し、次いで1N硫酸水素カリウム、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、清明な油状物を得た。これをジエチルエーテルおよびヘキサンから再結晶させ、カルバミン酸，[2-フェニル-3-[(フェニルスルホニル)(2-メチルプロピル)アミノ]-1-フェニルプロパン-2-オール]，フェニルメチルエステル0.73gを得た、融点：95~99℃、質量スペクトル $m/e = 511$ (M+H)。

工程C：

メタノール20ml中のカルバミン酸，[2-フェニル-3-[(フェニルスルホニル)(2-メチルプロピル)アミノ]-1-フェニルプロパン-2-オール]，フェニルメチルエステル500mgの溶液を、炭素上10%パラジウム触媒250mgの存在の下に40psigで3時間水素添加し、触媒を濾過により除去し、次いでこの溶液を濃縮し、[2-フェニル-3-[(フェニルスルホニル)(2-メチルプロピル)アミノ]-1-フェニルプロパン-2-オール]352mgを得た、質量スペクトル $m/e = 377$ (M+H)。この生成物は、精製することなく次の工程で直接に使用した。

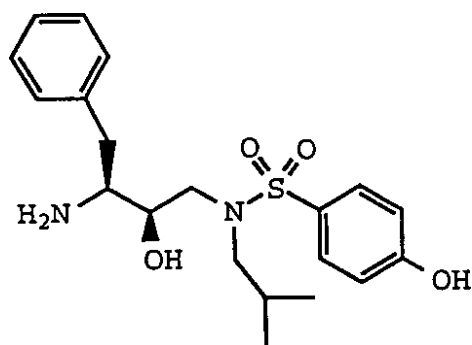
例27

10

20

30

40



1-アミノ-2R-ヒドロキシ-3-[[[4-ヒドロキシフェニル]スルホニル]-(2-メチルプロピル)アミノ]-1S-(フェニルメチル)プロパンの製造

10

工程 A :

無水DMF 3.8 ml 中のカルバミン酸, [2R-ヒドロキシ-3-[[[4-フルオロフェニル]スルホニル]-(2-メチルプロピル)アミノ]-1S-(フェニルメチル)プロピル]-フェニルメチルエステル 0.98 g (1.85 ミリモル) の溶液を、DMF 2 ml 中の 80% 水素化ナトリウム 22 mg (7.4 ミリモル) に添加した。この混合物に、ベンジルアルコール 0.40 g (3.7 ミリモル) を添加した。2 時間後に、この溶液を 0°C に冷却し、水を添加し、次いで酢酸エチルを添加した。この有機層を 5% クエン酸、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、粗製生成物 0.90 g を得た。これを、3% メタノール/メチレンクロライドを用いて塩基性アルミナにおいてクロマトグラフィに付し、2R-ヒドロキシ-3-[[[4-ヒドロキシフェニル]スルホニル]-(2-メチルプロピル)アミノ]-1S-(フェニルメチル)プロピルアミン、環状カルバメート 0.70 g を得た、質量スペクトル $m/e = 509$ (M+H)。

20

工程 B :

エタノール 15 ml 中の工程 A からの環状カルバメート 0.65 g (1.28 ミリモル) の溶液に、2.5 N 水酸化ナトリウム溶液 2.6 ml (6.4 ミリモル) を添加した。1 時間還流させた後に、水 4 ml を添加し、この溶液をさらに 8 時間還流させた。揮発性物質を除去し、酢酸エチルを添加し、次いで水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、粗製 2R-ヒドロキシ-3-[[[4-ヒドロキシフェニル]スルホニル]-(2-メチルプロピル)アミノ]-1S-(フェニルメチル)プロピルアミン 550 mg を得た。

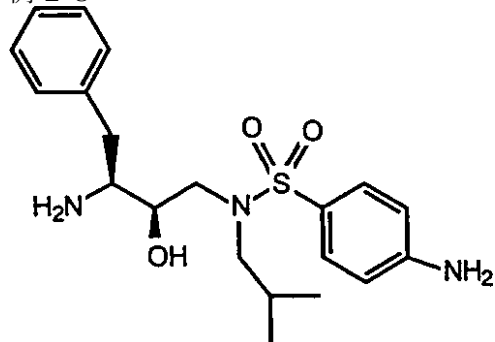
30

工程 C :

エタノール 10 ml 中の粗製 2R-ヒドロキシ-3-[[[4-ベンジルオキシフェニル]スルホニル]-(2-メチルプロピル)アミノ]-1S-(フェニルメチル)プロピルアミンの溶液を、炭素上 10% パラジウム触媒 500 mg の存在下に水素の 50 psig において 2 時間水素添加した。触媒を濾過により除去し、次いで溶媒を減圧で分離し、2R-ヒドロキシ-3-[[[4-ヒドロキシフェニル]スルホニル]-(2-メチルプロピル)アミノ]-1S-(フェニルメチル)プロピルアミン 330 mg を得た、質量スペクトル $m/e = 393$ (M+H)。

40

例 28



50

2 R-ヒドロキシ-3-[[(4-アミノフェニル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1 S-(フェニルメチル) プロピルアミンの製造

工程A：カルバミン酸，2 R-ヒドロキシ-3-[[(4-ニトロフェニル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1 S-(フェニルメチル) プロピル]-，フェニルメチルエステルの製造

無水メチレンクロライド50 ml中のN-[3 S-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2 R-ヒドロキシ-4-フェニル]-N-イソブチルアミン4.0 g (10.8ミリモル)の溶液に、トリエチルアミン4.5 ml (3.27 g、32.4ミリモル)を添加した。この溶液を0℃に冷却させ、次いで4-ニトロベンゼンスルホニルクロライド2.63 g (11.9ミリモル)を添加し、0℃で30分間攪拌し、次いで室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを添加し、5%クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで濃縮し、粗製生成物5.9 gを得た。この生成物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させ、純粋なカルバミン酸，[2 R-ヒドロキシ-3-[[(4-ニトロフェニル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1 S-(フェニルメチル) プロピル]-，フェニルメチルエステル4.7 gを得た、m/e=556 (M+H)。

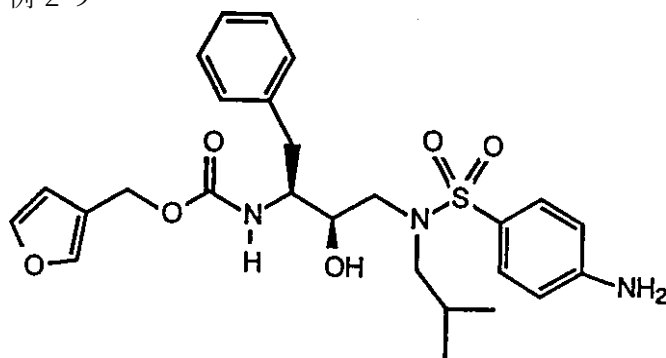
10

工程B：2 R-ヒドロキシ-3-[[(4-アミノフェニル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1 S-(フェニルメチル) プロピルアミンの製造

酢酸エチル20 ml中のカルバミン酸，2 R-ヒドロキシ-3-[[(4-ニトロフェニル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1 S-(フェニルメチル) プロピル]-，フェニルメチルエステル3.0 g (5.4ミリモル)の溶液を、炭素上10%パラジウム触媒1.5 g上で水素の35 psigの下に3.5時間水素添加した。触媒を濾過により除去し、この溶液を濃縮し、所望の2 R-ヒドロキシ-3-[[(4-アミノフェニル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1 S-(フェニルメチル) プロピルアミン2.05 gを得た、m/e=392 (M+H)。

20

例29



30

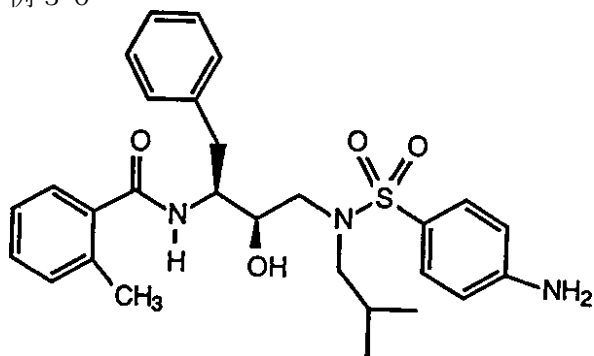
カルバミン酸，2 R-ヒドロキシ-3-[[(4-アミノフェニル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1 S-(フェニルメチル) プロピル]-，3-フラニルメチルエステルの製造

無水アセトニトリル2 ml中の3-(ヒドロキシメチル)フラン104 mg (1.06ミリモル)の溶液に、ピリジン0.26 ml (0.25 g、3.18ミリモル)を、次いでN,N'-ジスクシンイミジルカーボネート277 mg (1.06ミリモル)を、窒素雰囲気下に室温で添加した。45分後に、2 R-ヒドロキシ-3-[[(2-メチルプロピル) (4-アミノフェニル) スルホニル] アミノ]-1 S-(フェニルメチル) プロピルアミン415 mg (1.06ミリモル)を添加した。室温で72時間攪拌した後に、酢酸エチルを添加し、5%クエン酸、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、粗製生成物550 mgを得た。この生成物をシリカゲルにおいて50%酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤として使用するクロマトグラフィに付し、白色泡状物230 mgを得た。この生成物は所望の2 R-ヒドロキシ-3-[[(4-アミノフェニル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1 S-(フェニルメチル) プロピルカルバミン酸 3-フラニルメチルエステルであるものと同定された、m/e=522 (M+Li)。

40

50

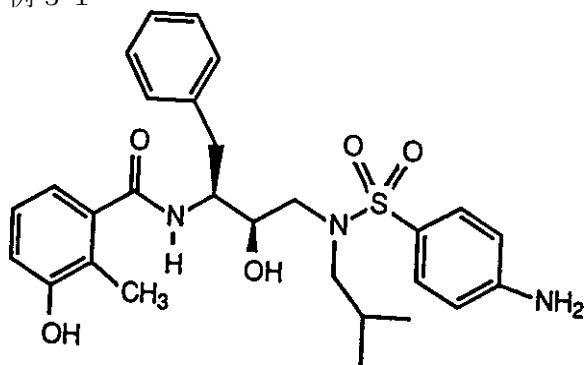
例 30



ベンズアミド、N-[2R-ヒドロキシ-3-[[[4-アミノフェニル]スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1S-(フェニルメチル) プロピル]-2-メチルの製造

無水メチレンクロライド 3 ml 中の 2R-ヒドロキシ-3-[(2-メチルプロピル) (4-アミノフェニル) スルホニル] アミノ-1S-(フェニルメチル) プロピルアミン 3.91 mg (1 ミリモル) の溶液に、トリエチルアミン 0.42 ml (3 ミリモル) を添加し、次いで室温でオルト-トルオイルクロライド 0.12 ml (0.9 ミリモル) を添加した。室温で 15 時間後に、酢酸エチルを添加し、5% クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、粗製生成物 420 mg を得た。この生成物をシリカゲル 40 g において 50% 酢酸エチル/ヘキサンを使用するクロマトグラフィーに付し、純粋なベンズアミド、N-[2R-ヒドロキシ-3-[[[4-アミノフェニル]スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1S-(フェニルメチル) プロピル]-2-メチル 368 mg を得た、m/e = 516 (M+Li)。

例 31



ベンズアミド、N-[2R-ヒドロキシ-3-[[[4-アミノフェニル]スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1S-(フェニルメチル) プロピル]-3-ヒドロキシ-2-メチルの製造

工程 A：3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸の製造

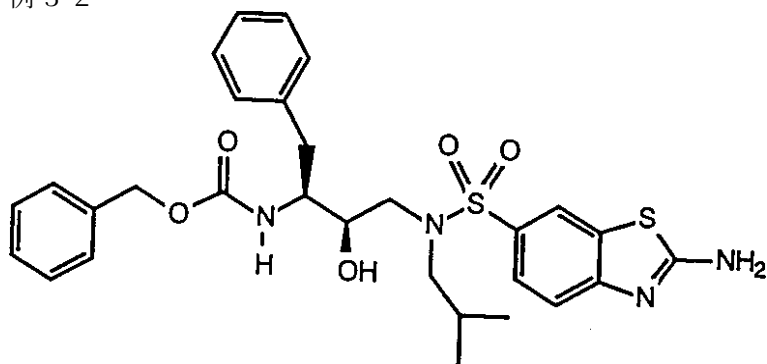
一ッ頸 100 ml 丸底フラスコ (磁気攪拌) に、3-アミノ-2-メチル安息香酸 1.0 g (6.6 mM) を導入した。このフラスコに、水 4.3 ml 中の濃硫酸 2.3 ml の温かい混合物を添加し、生成するスラリーを氷浴中で 15℃ 以下に冷却させ、次いで氷 6.6 g を添加した。添加期間中、反応温度を 0~5℃ に維持しながら、この反応混合物の表面に氷水 6.6 リットル中の亜硝酸ナトリウム 0.6 g (8.6 mM) の溶液を添加して処理した。0~5℃ で 30 分間攪拌した後に、数個の尿素結晶を添加し、過剰の亜硝酸塩を分解させた。この反応混合物を次いで、水 200 ml 中の硝酸銅 (II) 23.8 g (102.3 mM) の室温溶液中に注ぎ入れ、激しく攪拌しながら、この反応混合物を酸化銅 (I) 0.9 g (6.0 mM) で処理した。この反応混合物は泡立ち、次いでトルコ青色から濃緑色に色が変わった。反応混合物を 30 分間攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテルで抽出し (3 回)、有機抽出液を集めた。この有機抽出液を元の容積の約 1/4 まで濃縮し、次いで 1 N 水酸化ナトリウム溶液 25 ml により抽出した。

層を分離させ、濃赤色の水性層を1 N塩酸溶液によりpH=2に酸性にした。この酸性水性層を次いで、ジエチルエーテルにより抽出し(3回)、このエーテル抽出液を集め、乾燥させ(MgSO₄)、次いで濃縮し、帯赤色油状物を得た。シリカゲルにおいて0~7%メタノール/メチレンクロライド勾配を用いるフラッシュクロマトグラフィにより精製し、黄色固形物0.39g(36%)を得た。

工程B: ベンズアミド, N-[2R-ヒドロキシ-3-[[(4-アミノフェニル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1S-(フェニルメチル) プロピル]-3-ヒドロキシ-2-メチルの製造

無水N, N-ジメチルホルムアミド6ml中の3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸175mg(1.15ミリモル)およびN-ヒドロキシベンゾトリアゾール203mg(1.5ミリモル)の溶液に、0℃において、EDC 200mg(1.15ミリモル)を添加した。0℃で20分間活性化し、次いで室温で1時間後に、2R-ヒドロキシ-3-[[(2-メチルプロピル) (4-アミノフェニル) スルホニル] アミノ]-1S-(フェニルメチル) プロピルアミン392mg(1.0ミリモル)を添加した。室温で15時間後に、酢酸エチルを添加し、5%クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、粗製生成物590mgを得た。この生成物をシリカゲルにおいて50~80%酢酸エチル/メチレンクロライドを溶離剤として使用するクロマトグラフィに付し、純粋なベンズアミド, N-[2R-ヒドロキシ-3-[[(4-アミノフェニル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1S-(フェニルメチル) プロピル]-3-ヒドロキシ-2-メチル255mgを得た、m/e=526(M+H)。

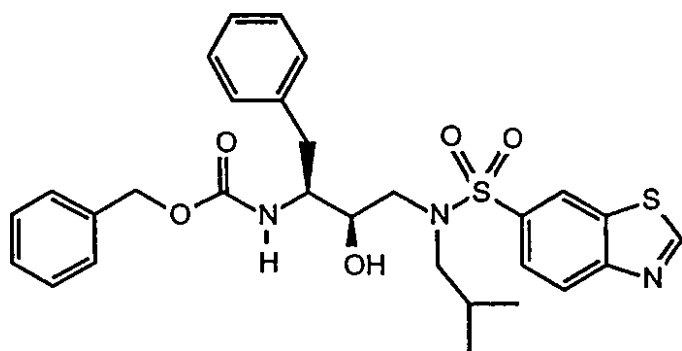
例32



カルバミン酸, 2R-ヒドロキシ-3-[[(2-アミノベゾチアゾール-6-イル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1S-(フェニルメチル) プロピル]-, フェニルメチルエステルの製造

カルバミン酸, 2R-ヒドロキシ-3-[[(4-アミノフェニル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1S-(フェニルメチル) プロピル]-, フェニルメチルエステル0.30g(0.571ミリモル)を、無水硫酸銅(1.20g)およびチオシアン酸カリウム(1.50g)の十分に混合した粉末に添加し、次いで乾燥メタノール(6ml)を加え、生成する黒-褐色懸濁液を2時間加熱還流させた。この反応混合物を濾過し、この濾液を水(5ml)で稀釈し、次いで加熱還流させた。この反応混合物にエタノールを添加し、冷却させ、次いで濾過した。この濾液を濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィに付し(酢酸エチル:ヘキサン 80:20)、所望の化合物0.26g(78%)を固形物として得た。

例33



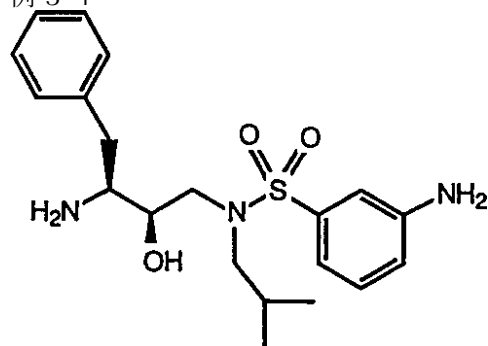
カルバミン酸，2 R-ヒドロキシ-3-[[[(ベンゾチアゾール-6-イル)スルホニル] (2-メチルプロピル)アミノ]-1 S-(フェニルメチル)プロピル]-，フェニルメチルエステルの製造

10

カルバミン酸，2 R-ヒドロキシ-3-[[[(2-アミノベンゾチアゾール-6-イル)スルホニル] (2-メチルプロピル)アミノ]-1 S-(フェニルメチル)プロピル]-，フェニルメチルエステル (0.25 g、0.429ミリモル) を、ジオキサン (5 ml) 中の亜硝酸イソアミル (0.116 ml、0.858ミリモル) の溶液に添加し、この混合物を85℃で加熱した。窒素の発生が止った後に、この反応混合物を濃縮し、この残留物をクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル 5：3) により精製し、所望の生成物 0.130 g (53%) を固形物として得た。

例 3 4

20



2 R-ヒドロキシ-3-[[[(3-アミノフェニル)スルホニル] (2-メチルプロピル)アミノ]-1 S-(フェニルメチル)プロピルアミンの製造

30

工程 A：カルバミン酸，[2 R-ヒドロキシ-3-[(3-ニトロフェニル)スルホニル] (2-メチルプロピル)アミノ]-1 S-(フェニルメチル)プロピル-，フェニルメチルエステルの製造

無水メチレンクロライド 15 ml 中の N-[3 S-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2 R-ヒドロキシ-4-フェニル]-N-イソブチルアミン 1.1 g (3.0ミリモル) の溶液に、トリエチルアミン 1.3 ml (0.94 g、9.3ミリモル) を添加した。この溶液を0℃に冷却させ、次いで3-ニトロベンゼンスルホニルクロライド 0.67 g (3.0ミリモル) を添加し、0℃で30分間、次いで室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを添加し、5%クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで濃縮し、粗製生成物 1.74 g を得た。この生成物を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶させ、純粋なカルバミン酸，[2 R-ヒドロキシ-3-[(3-ニトロフェニル)スルホニル] (2-メチルプロピル)アミノ]-1 S-(フェニルメチル)プロピル-，フェニルメチルエステル 1.40 g を得た、m/e = 562 (M+Li)。

40

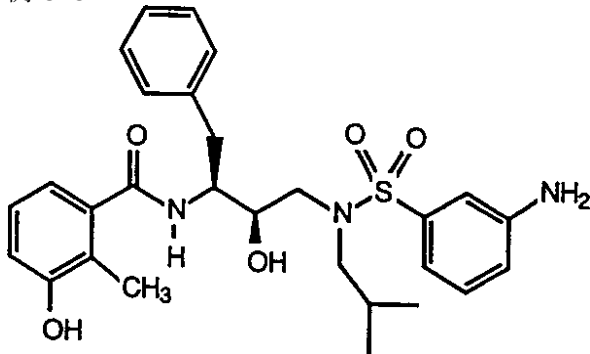
工程 B：2 R-ヒドロキシ-3-[[[(3-アミノフェニル)スルホニル] (2-メチルプロピル)アミノ]-1 S-(フェニルメチル)プロピルアミンの製造

1：1メタノール/テトラヒドロフラン 40 ml 中のカルバミン酸，[2 R-ヒドロキシ-3-[(3-ニトロフェニル)スルホニル] (2-メチルプロピル)アミノ]-1 S-(フェニルメチル)プロピル-，フェニルメチルエステル 1.33 g (2.5ミリモル) の溶液を、炭素上 10%パラジウム触媒上において水素の 40 psig の下に1.5時間水

50

素添加した。触媒を濾過により分離し、この溶液を濃縮し、所望の〔2 R-ヒドロキシ-3-〔〔(3-アミノフェニル)スルホニル〕 (2-メチルプロピル) アミノ〕-1 S-(フェニルメチル) プロピルアミン〕0.87 gを得た。

例 3 5



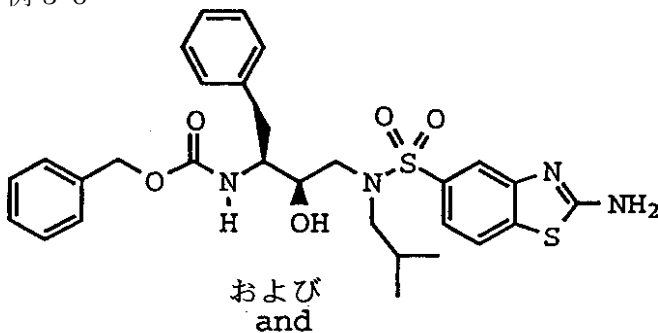
10

ベンズアミド，N-〔2 R-ヒドロキシ-3-〔〔(3-アミノフェニル)スルホニル〕 (2-メチルプロピル) アミノ〕-1 S-(フェニルメチル) プロピル〕-3-ヒドロキシ-2-メチルの製造

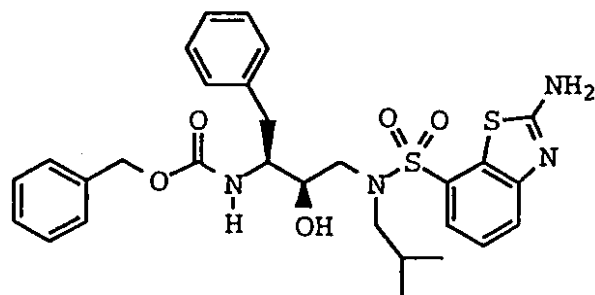
無水N，N-ジメチルホルムアミド5 ml中の3-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸134 mg (0.88ミリモル) およびN-ヒドロキシベンゾトリアゾール155 mg (1.15ミリモル) の溶液に、0℃においてEDC 167 mg (0.88ミリモル) を添加した。0℃で20分間活性化させ、次いで室温で1時間後に、2 R-ヒドロキシ-3-〔 (2-メチルプロピル) (3-アミノフェニル) スルホニル〕 アミノ-1 S-(フェニルメチル) プロピルアミン300 mg (1.0ミリモル) を添加した。室温で15時間後に、酢酸エチルを添加し、5%クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、粗製生成物330 mgを得た。この生成物をシリカゲルにおいて30～70%酢酸エチル/メチレンクロライドを溶離剤として使用するクロマトグラフイに付し、純粋なベンズアミド，N-〔2 R-ヒドロキシ-3-〔〔(3-アミノフェニル)スルホニル〕 (2-メチルプロピル) アミノ〕-1 S-(フェニルメチル) プロピル〕-3-ヒドロキシ-2-メチル230 mgを得た。

20

例 3 6



30



40

カルバミン酸，2 R-ヒドロキシ-3-〔〔(2-アミノベンゾチアゾール-5-イル)スルホニル〕 (2-メチルプロピル) アミノ〕-1 S-(フェニルメチル) プロピル〕-，フェニルメチルエステル；およびカルバミン酸，2 R-ヒドロキシ-3-〔〔(2-アミノベンゾチアゾール-7-イル)スルホニル〕 (2-メチルプロピル) アミノ〕-1 S-

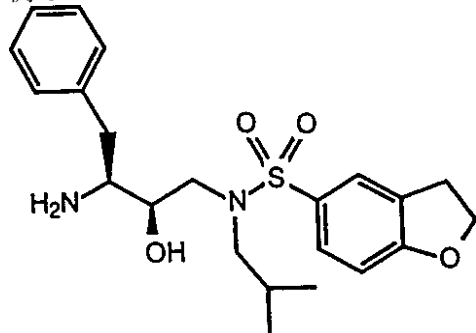
50

ー（フェニルメチル）プロピルー，フェニルメチルエステルの製造

2 R-ヒドロキシ-3-〔（3-アミノフェニルスルホニル）（2-メチルプロピル）アミノ〕-1 S-（フェニルメチル）プロピルカルバミン酸フェニルメチルエステル 0.36 g（0.685ミリモル）を、無水硫酸銅（1.44 g）およびチオシアン酸カリウム（1.80 g）の充分に混合した粉末に添加し、次いで乾燥メタノール（10 ml）を加え、生成する黒-褐色懸濁液を2時間加熱還流させた。この反応混合物を濾過し、この濾液を水（5 ml）で希釈し、次いで加熱還流させた。この反応混合物にエタノールを添加し、冷却させ、次いで濾過した。この濾液を濃縮し、得られた残留物をクロマトグラフィに付し（酢酸エチル：ヘキサン 1：1）、7-異性体 0.18 g（45%）を固形物として得た。このカラムをさらに溶離し（酢酸エチル：ヘキサン 3：2）、5-異性体 0.80 g（20%）を固形物として得た。

10

例 37



20

2 R-ヒドロキシ-3-〔〔（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）スルホニル〕（2-メチルプロピル）アミノ〕-1 S-（フェニルメチル）プロピルアミンの製造

工程 A：5-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）スルホニルクロライドの製造

無水 N,N-ジメチルホルムアミド 3.35 g の溶液に、0℃において窒素雰囲気下に、スルフリルクロライド 6.18 g を添加すると、固形物が生成された。15 分間攪拌した後に、2,3-ジヒドロベンゾフラン 4.69 g を添加し、この混合物を 100℃で 2 時間加熱した。この反応混合物を冷却させ、氷水中に注ぎ入れ、メチレンクロライドにより抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、粗製生成物を得た。この生成物を酢酸エチルから再結晶させ、5-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）スルホニルクロライド 2.45 g を得た。

30

工程 B：カルバミン酸，2 R-ヒドロキシ-3-〔〔（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）スルホニル〕（2-メチルプロピル）アミノ〕-1 S-（フェニルメチル）プロピルー，フェニルメチルエステルの製造

無水メチレンクロライド 20 ml 中の N-〔3 S-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2 R-ヒドロキシ-4-フェニル〕-N-イソブチルアミン 1.11 g（3.0ミリモル）の溶液に、トリエチルアミン 1.3 ml（0.94 g、9.3ミリモル）を添加した。この溶液を 0℃に冷却させ、次いで 5-（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）スルホニルクロライド 0.66 g を添加し、0℃で 15 分間、次いで室温で 2 時間攪拌した。酢酸エチルを添加し、5%クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで濃縮し、粗製生成物 1.62 g を得た。この生成物をジエチルエーテルから再結晶させ、純粋なカルバミン酸，〔2 R-ヒドロキシ-3-〔〔（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）スルホニル〕（2-メチルプロピル）アミノ〕-1 S-（フェニルメチル）プロピルー，フェニルメチルエステル 1.17 g を得た。

40

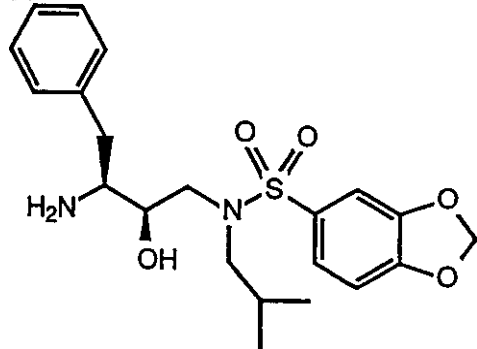
工程 C：〔2 R-ヒドロキシ-3-〔〔（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）スルホニル〕（2-メチルプロピル）アミノ〕-1 S-（フェニルメチル）プロピルアミンの製造

テトラヒドロフラン 30 ml 中のカルバミン酸，〔2 R-ヒドロキシ-3-〔〔（2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル）スルホニル〕（2-メチルプロピル）アミノ〕-1 S-（フェニルメチル）プロピルー，フェニルメチルエステル 2.86 g の溶液を、炭素

50

上10%パラジウム0.99gにおいて水素の50psigの下に16時間水素添加した。触媒を濾過により分離し、この濾液を濃縮し、所望の〔2R-ヒドロキシ-3-〔〔(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)スルホニル〕-(2-メチルプロピル)アミノ〕-1S-(フェニルメチル)プロピルアミン1.99gを得た。

例38



2R-ヒドロキシ-3-〔〔(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)スルホニル〕-(2-メチルプロピル)アミノ〕-1S-(フェニルメチル)プロピルアミンの製造

工程A：5-クロロスルホニル-1,3-ベンゾジオキソールの製造

方法1：

無水N,N-ジメチルホルムアミド4.25gの溶液に、0℃において窒素雰囲気下に、スルフリルクロライド7.84gを添加すると、固形物が生成された。15分間攪拌した後に、1,3-ベンゾジオキソール6.45gを添加し、この混合物を100℃で2時間加熱した。この反応混合物を冷却させ、氷水中に注ぎ入れ、メチレンクロライドにより抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、粗製生成物7.32gを黒色油状物として得た。この生成物をシリカゲルにおいて20%メチレンクロライド/ヘキサンを用いるクロマトグラフィーに付し、(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)スルホニルクロライド1.9gを得た。

方法2：

磁気攪拌機、冷却コンデンサー、加熱マントルおよび均圧滴下ロートを備えた22リットル丸底フラスコに、三酸化硫黄DMF錯体(2778g、18.1モル)を導入した。ジクロロエタン(4リッシル)を次いで添加し、攪拌を開始した。次いで1,3-ベンゾジオキソール(1905g、15.6モル)を5分間かけて滴下ロートにより添加した。温度を次いで75℃に高め、22時間維持した(NMRは、9時間後に反応がなされたことを示した)。この反応混合物を26℃に冷却させ、次いでオキザリルクロライド(2290g、18.1モル)を、温度が40℃以下に維持されるような速度で添加した(1.5時間)。この混合物を67℃に5時間加熱し、次いで氷浴を用いて16℃に冷却させた。この反応を、温度が20℃以下に維持されるような速度で水により停止させた。水の添加が完了した後に、この混合物を10分間攪拌した。層を分離させ、この有機層を水(5リットル)で2回、再洗浄した。この有機層を硫酸マグネシウム(500g)で乾燥させ、次いでこの乾燥剤を除去した。溶媒を50℃で減圧下に分離した。生成する温かい液体を冷却させると、固形物が生成し始めた。1時間後に、この固形物をヘキサン(400ml)で洗浄し、濾過し、次いで乾燥させ、所望のスルホニルクロライド(2823g)を得た。ヘキサン洗浄液を濃縮し、生成する固形物をヘキサン400mlで洗浄し、追加のスルホニルクロライド(464g)を得た。総収量は3287gであった(1,3-ベンゾジオキソールに基づき95.5%)。

方法3：

1,4-ベンゾジオキササン-6-スルホニルクロライドをEP583960(引用してここに組み入れる)に記載の方法に従い製造した。

工程B：カルバミン酸、2R-ヒドロキシ-3-〔〔(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)スルホニル〕-(2-メチルプロピル)アミノ〕-1S-(フェニルメチル)プロピル、フェニルメチルエステルの製造

10

20

30

40

50

無水メチレンクロライド 40 ml 中の N-〔3 S-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2 R-ヒドロキシ-4-フェニル〕-N-イソブチルアミン 3.19 g (8.6 ミリモル) の溶液に、トリエチルアミン 0.87 g を添加した。この溶液を 0℃ に冷却させ、次いで (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニルクロライド 1.90 g を添加し、0℃ で 15 分間、次いで室温で 17 時間攪拌した。酢酸エチルを添加し、5% クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥させ、次いで濃縮し、粗製生成物を得た。この生成物をジエチルエーテル/ヘキサンから再結晶させ、純粋なカルバミン酸, 2 R-ヒドロキシ-3-〔〔(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル〕 (2-メチルプロピル) アミノ〕-1 S-(フェニルメチル) プロピル-, フェニルメチルエステル 4.77 g を得た。

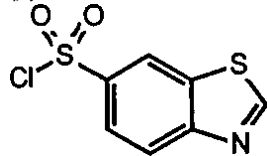
10

工程 C: 2 R-ヒドロキシ-3-〔〔(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル〕 (2-メチルプロピル) アミノ〕-1 S-(フェニルメチル) プロピルアミンの製造

テトラヒドロフラン 45 ml 中のカルバミン酸, 2 R-ヒドロキシ-3-〔〔(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル〕 (2-メチルプロピル) アミノ〕-1 S-(フェニルメチル) プロピル-, フェニルメチルエステル 4.11 g の溶液を、炭素上 10% パラジウム 1.1 g において水素の 50 p s i g の下に 16 時間水素添加した。触媒を濾過により分離し、この濾液を濃縮し、所望の 2 R-ヒドロキシ-3-〔〔(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル〕 (2-メチルプロピル) アミノ〕-1 S-(フェニルメチル) プロピルアミン 1.82 g を得た。

20

例 39



ベンゾチアゾール-6-スルホニルクロライドの製造

工程 A: N-(4-スルホンアミドフェニル) チオ尿素の製造

スルファニルアミド (86 g、0.5 モル)、チオシアン酸アンモニウム (76.0 g、0.5 モル) および稀塩酸 (1.5 N、1 リットル) の混合物を、機械的に攪拌し、2 時間加熱還流させた。水約 200 ml を留去し、次いでこの反応混合物を濃縮し、固形物を得た。この固形物を濾別し、冷水で洗浄し、次いで空気乾燥させ、所望の生成物 67.5 g (59%) を白色粉末として得た。

30

工程 B: 2-アミノ-6-スルホンアミドベンゾチアゾールの製造

クロロホルム (200 ml) 中の臭素 (43.20 g、0.27 モル) を、クロロホルム (800 ml) 中の N-(4-スルホンアミドフェニル)-チオ尿素 (27.72、0.120 モル) の懸濁液に 1 時間かけて添加した。添加後に、この反応混合物を 4.5 時間加熱還流させた。クロロホルムを減圧で除去し、この残留物を追加量のクロロホルムを用いて繰り返し蒸留した。得られた固形物を水 (600 ml) で、次いで水酸化アンモニウムで (塩基性にする) 処理し、次いで 1 時間加熱還流した。この冷却した反応混合物を濾過し、水で洗浄し、次いで空気乾燥させ、所望の生成物 22.0 g (80%) を白色粉末として得た。

40

工程 C: ベンゾチアゾール-6-スルホン酸の製造

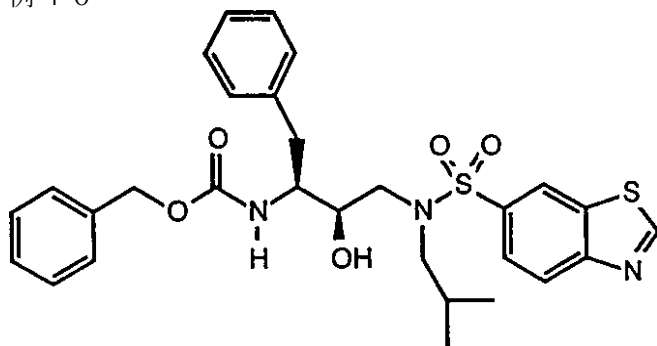
ジオキサン (300 ml) 中の 2-アミノ-6-スルホンアミドベンゾチアゾール (10.0 g、43.67 ミリモル) の懸濁液を、加熱還流させた。この反応混合物に、亜硝酸イソアミル (24 ml) を 2 回に分けて添加した。激しいガスの発生が見られ (この反応は予防として背後を遮蔽して行った)、2 時間後に、赤色沈殿が反応容器に沈着した。この反応混合物を熱いまま濾過し、次いでこの固形物をジオキサンの水で洗浄し、次いで乾燥させた。この固形物をメタノール-水から再結晶させた。少量の沈殿が 2 日後に生成された。この沈殿を濾別し、この母液を減圧で濃縮し、純粋な生成物の淡赤-オレンジ色の固形物 (8.0 g、85%) を得た。

50

工程 D：6-クロロスルホニルベンゾチアゾールの製造

ジクロロエタン（15 ml）中のベンゾチアゾール-6-スルホン酸（0.60 g、2.79 ミリモル）の懸濁液に、チオニルクロライド（4 ml）を添加し、この反応混合物を加熱還流させ、次いでこの反応混合物にジメチルホルムアミド（5 ml）を添加し、清らかな溶液を生成させた。1.5 時間還流させた後に、溶媒を減圧で除去し、次いで過剰量の HCl およびチオニルクロライドをジクロロエタンとともに蒸発させることによって除去した。

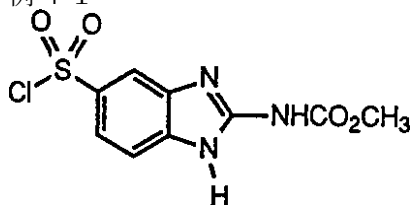
例 40



カルバミン酸、2 R-ヒドロキシ-3-[[(ベンゾチアゾール-6-イル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1 S-(フェニルメチル) プロピル-, フェニルメチルエステルの製造

酢酸エチル（100 ml）中の粗製ベンゾチアゾール-6-スルホニルクロライドを、N-[3 S-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2 R-ヒドロキシ-4-フェニル]-N-イソブチルアミン（1.03 g、2.78 ミリモル）に添加し、次いで N-メチルモルホリン（4 ml）に添加した。室温で 18 時間攪拌した後に、この反応混合物を酢酸エチル（100 ml）で希釈し、クエン酸（5%、100 ml）、重炭酸ナトリウム（飽和、100 ml）およびブライン（100 ml）で洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、次いで減圧で濃縮した。この残留物をクロマトグラフィに付し（シリカゲル、酢酸エチル：ヘキサン 1：1）、所望の生成物 0.340 g（23%）を得た。

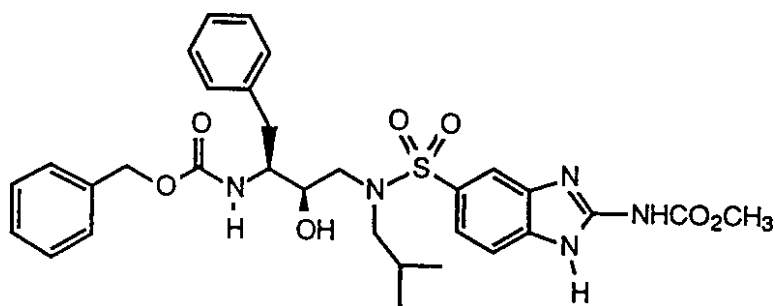
例 41



5-クロロスルホニル-2-カルボメトキシアミノベンズイミダゾールの製造

クロロスルホン酸（35.00 ml）中の 2-カルボメトキシアミノベンズイミダゾール（5.0 g、0.026 モル）の溶液を、0℃で 30 分間、次いで室温で 3 時間攪拌した。生成する暗色の反応混合物を氷-水混合物（200 ml）中に注意して注ぎ入れ、次いで室温で 30 分間攪拌した。生成する沈殿を濾別し、冷水（500 ml）で十分に洗浄した。この固形物を、デシケーター内において NaOH パレット上で高減圧下に一夜かけて乾燥させ、所望の化合物（5.9 g、78%）を灰色粉末として得た。1H NMR（DMSO-d₆）3.89（s, 3H）、7.55（d, 1H, J = 8.4 Hz）、7.65（d, 1H, J = 8.4 Hz）、7.88（s, 1H）。

例 42



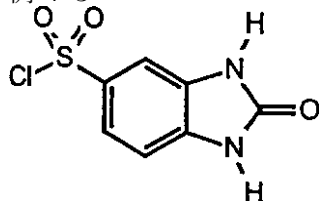
カルバミン酸，2 R-ヒドロキシ-3-[[(2-カルボメトキシアミノ-ベンズイミダゾール-5-イル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ]-1 S-(フェニルメチル) プロピル，フェニルメチルエステルの製造

10

ジクロロメタン (70 ml) 中の N-[3 S-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2 R-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-イソブチルアミン (5.0 g、13.5 ミリモル) の冷たい溶液に、トリエチルアミン (5.95 g、54.0 ミリモル) を添加し、次いで 5-クロロスルホニル-2-カルボメトキシアミノベンズイミダゾール (4.29 g、14.85 ミリモル) を少しづつ添加した。この反応混合物を 0℃ で 30 分間、次いで室温で 2.5 時間攪拌した。TLC (EtOAc) がアミノアルコールの反応の完了を示した時点で、この混合物を冷却させ、次いで濾過した。この濾液を濃縮した。この残留物を EtOAc (200 ml) 中に溶解し、冷 5% クエン酸 (3×50 ml)、飽和重炭酸ナトリウム (3×50 ml)、水 (3×100 ml) で洗浄し、次いで乾燥させた (Na₂SO₄)。EtOAc を減圧で除去し、この残留物を減圧で乾燥させた。このようにして得られた残留物をメタノールとすり混ぜ、冷却させ、濾過し、MeOH-EtOAc (1:1, v/v) で洗浄し、次いでデシケーター内で乾燥させ、所望のスルホンアミド (6.02 g、72%) を明るい褐色の粉末として得た。FABMS: m/z 630 (M+Li); HRMS: C₃₁H₃₈N₅O₇S (M+H) に対する計算値: 624.2492。実測値: 624.2488。

20

例 4 3



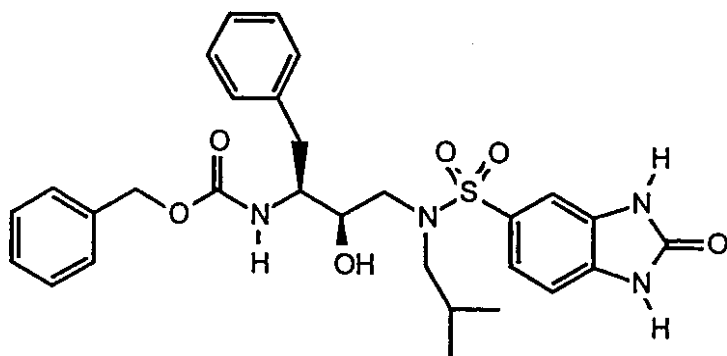
30

5-クロロスルホニルベンズイミダゾールの製造

三酸化硫黄/N, N-ジメチルホルムアミド錯体 (13.7 g、89.5 ミリモル) および 1, 2-ジクロロエタン (40 ml) を、窒素雰囲気下で 250 ml、三ツ頸フラスコに導入した。このスラリーを室温で攪拌し、次いで室温で、2-ヒドロキシベンズイミダゾール (10 g、74.6 ミリモル) を固形物として少しづつ添加した。このスラリーを 85℃ にゆっくり加熱し、次いで 85℃ に 16 時間維持した。この加熱期間中に、フラスコの底部に濃厚なガム状ペーストが生成された。この反応混合物を室温まで冷却させ、次いでチオニルクロライド (10.65 g、89.5 ミリモル) を滴下して添加した。この反応混合物を 85℃ にゆっくり加熱し、次いで 85℃ に 5 時間維持した。この結果として、ガム状ペーストは細かい粉末にゆっくり変化した。この不均質な反応混合物を次いで、室温まで冷却させ、次いでジクロロメタン 200 ml で稀釈した。この有機溶液に、水 (100 ml) を添加し、この水性層に生成された固形物を濾過により採取し、次いで過剰の水およびアセトニトリルにより洗浄し、固形物 3.9 g を得た。この固形物は所望のスルホニルクロライド生成物と若干の対応するスルホン酸との両方を含有していた。この粗製生成物はさらに精製することなく使用した。

40

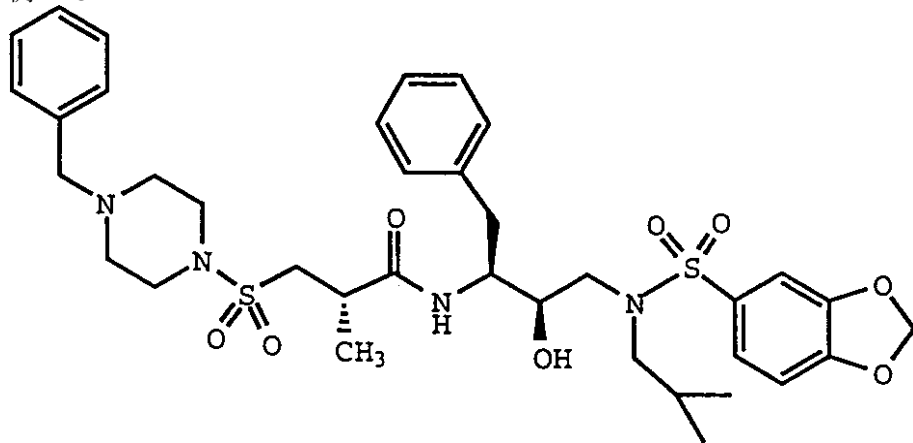
例 4 4



カルバミン酸, 2 R-ヒドロキシ-3-[[(ベンズイミダゾロン-5-イル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ] -1 S- (フェニルメチル) プロピル, フェニルメチルエステルの製造

N- [3 S-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2 R-ヒドロキシ-4-フェニルブチル] -N-イソブチルアミン (1 g、2.7ミリモル) をジクロロメタン 10 ml 中の溶解し、次いで 5℃ に冷却させた。この混合物にトリエチルアミン (1.04 g、10.8ミリモル) を添加した。この冷却した混合物に、例 43 からの粗製 5-クロロスルホニル-ベンズイミダゾロン (0.6 g、2.7ミリモル) を固形物として少しずつ添加した。生成する不均質の反応混合物を 5℃ で 1 時間攪拌し、次いで室温まで温め、室温で 16 時間攪拌した。ジクロロメタンを分離し、この残留物を酢酸エチル 100 ml 中に溶解した。この有機溶液を、5% クエン酸 (2 × 50 ml)、5% 重炭酸ナトリウム (2 × 50 ml) およびブライン (2 × 50 ml) で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥させた。この硫酸マグネシウムを濾別し、ジクロロメタンで洗浄した。溶媒を減圧で除去し、次いで濃縮残留物をシリカゲルにおいてフラッシュカラムクロマトグラフィに付し、ジクロロメタン中 3% メタノールにより溶離することによって精製し、純粋な生成物の白色固形物 0.49 g (収率 33.5%) を生成した。

例 45



N¹- [1- [N- (2-メチルプロピル) -N- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) スルホニル] アミノ] -2 (R) -ヒドロキシ-3 (S) - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] -3- [(4-ベンジルピペリジン-1-イル) スルホニル] -2 (R) -メチルプロピオンアミドの製造

工程 A: ベンジル 3- (4-ベンジルピペリジン-1-イル) スルホニル] -2 (R) -メチルプロピオネートの製造

磁気攪拌棒および N₂ 導入口を備えた 100 ml 丸底フラスコに、CH₂Cl₂ 25 ml 中のベンジル 3-クロロスルホニル-2 (R) -メチルプロピオネート 2.5 g を導入した。この溶液を 0℃ に冷却させ、次いで 4-ベンジルピペラジン 1.57 ml (1.0 当量) を添加し、次いで NEt₃ 1.26 ml を添加した。この反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで減圧で濃縮し、次いで酢酸エチルと飽和水性重炭酸ナトリウムとに分配した。この有機相を集め、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、次いで減圧で濃縮し、粗製

生成物 3.4 g を得た。フラッシュクロマトグラフィ (80 : 20 酢酸エチル / ヘキサン) に付し、純粋な生成物 3.0 g を生成した。

工程 B : ベンジル 3 - (4 - ベンジルピペリジン - 1 - イルスルホニル) - 2 (R) - メチルプロピオン酸の製造

磁気攪拌棒および N_2 導入口を備えた 100 ml 丸底フラスコに、50 % 水性メタノール 20 ml 中の $LiOH$ 1.2 g (4 当量) をベンジル 3 - (4 - ベンジルピペリジン - 1 - イルスルホニル) - 2 (R) - メチルプロピオネート 3.0 g とともに導入した。2 時間後に、HPLC 分析は、出発物質が存在しないことを示した。この反応混合物を半分の容積に濃縮し、次いで Et_2O および H_2O に分配した。この水性層を pH 5 に酸性にし、次いで酢酸エチル 2×75 ml により抽出した。この有機層を集め、減圧で濃縮し、白色固形物 550 mg (25 %) を生成した。

10

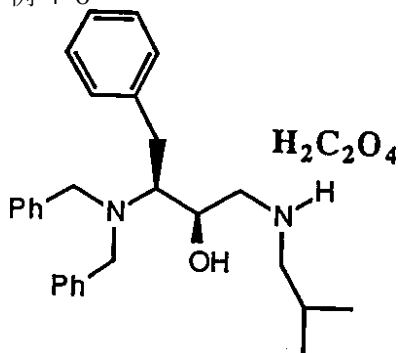
工程 C : N^1 - [1 - [N - (2 - メチルプロピル) - N - (3, 4 - メチレンジオキシフェニルスルホニル) アミノ] - 2 (R) - ヒドロキシ - 3 (S) - (フェニルメチル) プロプ - 3 - イル] - 3 - [(4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 (R) - メチルプロプリオン (propion) アミド - HCl の製造

磁気攪拌棒および N_2 導入口を備えた 100 ml 丸底フラスコに、DMF 3 ml 中の 3 - (4 - ベンジルピペリジン - 1 - イルスルホニル) - 2 (R) - メチルプロピオン酸 375 mg (1.15 当量) を導入した。この溶液を $0^\circ C$ に冷却させ、次いで $HOBt$ 200 mg (1.5 当量) を添加し、次いで EDC 220 mg (1.15 当量) を添加した。 $0^\circ C$ で 20 分後に、DMF 5 ml 中の 2 R - ヒドロキシ - 3 - [(1, 3 - ベンジジオキソール - 5 - イル) スルホニル] (2 - メチルプロピル) アミノ] - 1 S - (フェニルメチル) プロピルアミン 512 mg の溶液を添加し、次いでこの反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。この反応混合物を減圧で濃縮し、次いで酢酸エチルと飽和水性重炭酸ナトリウムとに分配した。この有機相を集め、乾燥させ、次いで濃縮し、粗製生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィ (100 % 酢酸エチル) に付し、純粋な生成物 360 mg を生成した。 $m/e = 735$ ($M + Li$)。この遊離アミンをアセトニトリル 10 ml 中に取り、濃 HCl 2 当量で処理した。10 分後に、この溶液を減圧で濃縮し、ジエチルエーテルとすり混ぜ、純粋な N^1 - [1 - [N - (2 - メチルプロピル) - N - (3, 4 - メチレンジオキシフェニルスルホニル) アミノ] - 2 (R) - ヒドロキシ - 3 (S) - (フェニルメチル) プロプ - 3 - イル] - 3 - [(4 - ベンジルピペリジン - 1 - イル) スルホニル] - 2 (R) - メチルプロプリオンアミド - HCl 325 mg を得た。

20

30

例 46



40

N - [3 (S) - [N, N - ビス (フェニルメチル) アミノ] - 2 (R) - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル] - N - イソブチルアミン・シュウ酸塩の製造

工程 A : N - [3 (S) - [N, N - ビス (フェニルメチル) アミノ] - 2 (R) - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル] - N - イソブチルアミンの製造

イソプロパノール (2.7 リットル) (または酢酸エチル) 中の粗製 N , N - ジベンジル - 3 (S) - アミノ - 1, 2 (S) - エポキシ - 4 - フェニルブタン (388.5 g, 1.13 モル) の溶液に、イソブチルアミン (1.7 kg m, 23.1 モル) を 2 分かけて添加した。温度は $25^\circ C$ から $30^\circ C$ まで上昇した。この溶液を $82^\circ C$ に加熱し、次いでこの温度で 1.5 時間攪拌した。この温かい溶液を減圧で $65^\circ C$ において濃縮した。この褐

50

色油状残留物を3リットルフラスコに移し、減圧(0.8 mmHg)で16時間乾燥させ、3 S-[N, N-ビス(フェニルメチル)アミノ-4-フェニルブタン-2 R-オール 450 gを粗製油状物として得た。この生成物は精製することなく次の工程で直接使用した。所望の主要ジアステレオマー生成物の分析試料は、少量の粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(40%酢酸エチル/ヘキサン)により精製することによって得た。Tlc分析:シリカゲル、40%酢酸エチル/ヘキサン:Rf=0.28;HPLC分析:超球形(ultrasphere)CDSカラム、25%トリエチルアミノ/リン酸塩緩衝剤、pH3-アセトニトリル、流速:1 ml/分、UV検出計;保有時間:7.49分;HRMS:C₂₈H₂₇N₂O(M+1)に対する計算値:417.616、計算値:417.2887。

10

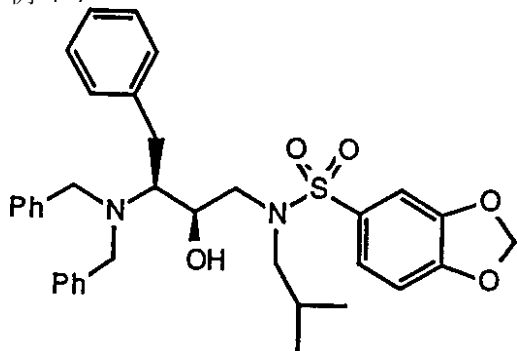
少量ジアステレオマー生成物、3(S)-[N, N-ビス(フェニルメチル)アミノ]-1-(2-メチルプロピル)アミノ-4-フェニルブタン-2 S-オールの分析試料をまた、少量の粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィ(40%酢酸エチル/ヘキサン)により精製することによって得た。

工程B:N-[3(S)-[N, N-ビス(フェニルメチル)アミノ]-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-イソブチルアミン・シュウ酸塩の製造

磁気攪拌機および滴下ロートを備えた5000 ml丸底フラスコにシュウ酸2水和物(119 g、0.94モル)を導入した。メタノール(1000 ml)を添加し、この混合物を、溶解が完了するまで攪拌した。酢酸エチル中の粗製3(S)-[N, N-ビス(フェニルメチル)アミノ]-1-(2-メチルプロピル)アミノ-4-フェニルブタン-2(R)-オールの溶液(1800 ml、0.212 gアミノアルコール異性体/ml、0.9428モル)の溶液を、20分間かけて添加した。この混合物を18時間攪拌し、この固形生成物を400 Gで6部ずつ遠心分離することによって分離した。これら各部を酢酸エチル125 mlで洗浄した。この塩を次いで、採取し、1ツールにおいて一夜にわたり乾燥させ、生成物336.3 gを生成した(総アミノアルコールに基づき71%)。HPLC/MS[電気スプレー(electrospray)]は、所望の生成物と一致した(m/z=417[M+H]⁺)。

20

例47



30

1-[N-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)スルホニル]-N-(2-メチルプロピル)アミノ]-3(S)-[ビス(フェニルメチル)アミノ]-4-フェニル-2(R)-ブタノールの製造

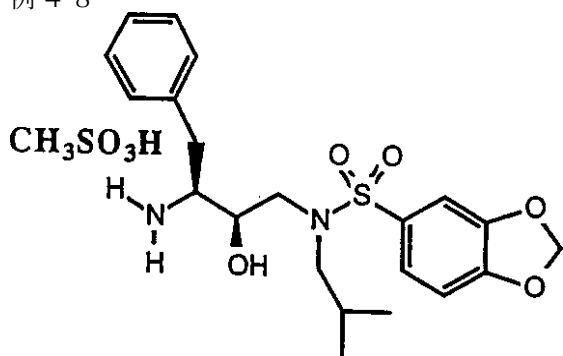
40

磁気攪拌機を備えた5000 ml三ツ頸フラスコに、N-[3(S)-[N, N-ビス(フェニルメチル)アミノ]-2(R)-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]-N-イソブチルアミン・シュウ酸塩(354.7 g、0.7モル)および1,4-ジオキサン(2000 ml)を導入した。次いで、水(250 ml)中の炭酸カリウム(241.9 g、1.75モル)の溶液を添加した。生成した不均質の混合物を室温で2時間攪拌し、次いで1,4-ジオキサン(250 ml)中に溶解した1,3-ベンゾジオキソール-5-スルホニルクロライド(162.2 g、0.735モル)を15分かけて添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌した。この反応器に、酢酸エチル(1000 ml)および水(500 ml)を導入し、さらに1時間攪拌を継続した。この水性層を分離し、酢酸エチル(200 ml)によりさらに抽出した。酢酸エチル層を集め、25%ブライン溶液(5

50

00ml)で洗浄し、次いで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。濾過し、この硫酸マグネシウムを酢酸エチル(200ml)で洗浄した後に、濾液中の溶剤を減圧で除去し、所望のスルホンアミド化合物を粘性の黄色泡状油状物として得た(440.2g、収率105%)。HPLC/MS(電気スプレイ)($m/z = 601 [M+H]^+$)。

例48



10

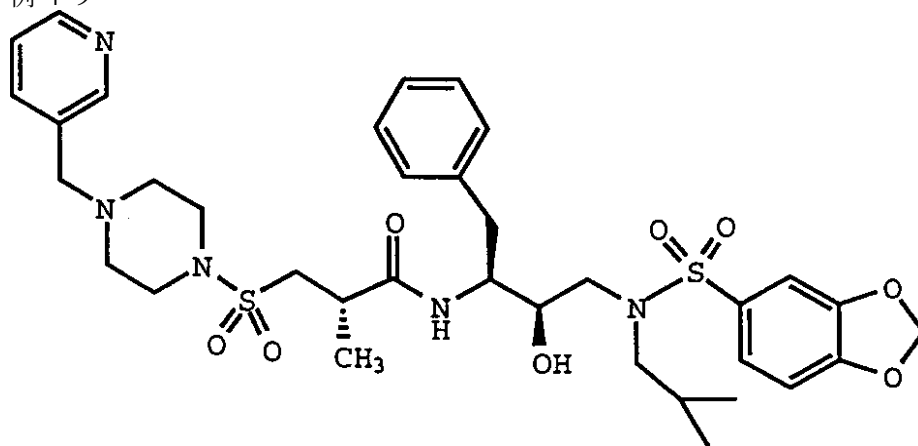
1-[N-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル] -N-(2-メチルプロピル) アミノ] -3 (S) -アミノ-4-フェニル-2 (R) -ブタノール・メタンスルホン酸塩の製造

粗製 1-[N-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) スルホニル] -N-(2-メチルプロピル) アミノ] -3 (S) -[ビス(フェニルメチル) アミノ] -4-フェニル-2 (R) -ブタノール(6.2g、0.010mol)をメタノール(40ml)中に溶解した。この溶液に次いで、メタンスルホン酸(0.969g、0.010mol)および水(5ml)を添加した。この混合物を、炭素上20%Pd(OH)₂(255mg、50%水含有量)を含有する500mlパール(Parr)水素添加ボトルに入れた。このボトルを水素発生機内に入れ、窒素で5回および水素で5回、浄化した。反応は35℃で63PSI水素圧の下に18時間進行させた。追加の触媒(125mg)を添加し、浄化後に、水素添加をさらに20時間継続した。この混合物をセライトに通して濾過し、メタノール(2×10ml)で洗浄した。メタノールのほぼ1/3を減圧で除去した。残留メタノールは80トルにおけるトルエンとの共沸蒸留によって除去した。トルエンを、15ml、10ml、10mlおよび10mlずつ添加した。この混合物から生成物は晶出した。この結晶を濾別し、次いでトルエン各10mlで2回洗浄した。この固形物を室温で1トルにおいて6時間乾燥させ、アミン塩(4.5g、84%)を得た。HPLC/MS(電気スプレイ)は所望の生成物と一致した($m/z = 421 [M+H]^+$)。

20

30

例49



40

N¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)スルホニル]アミノ]-2 (R) -ヒドロキシ-3 (S) -(フェニルメチル)プロペ-3-イル]-3-[(4-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]-2 (R) -メチルプロプリオンアミドの製造

工程A：ベンジル 3-(4-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-1-イル)スル

50

ホニル) - 2 (R) - メチルプロピオネートの製造

磁気攪拌棒およびN₂導入口を備えた100ml丸底フラスコに、CH₂Cl₂ 50ml中のベンジル3-クロロスルホニル-2 (R) - メチルプロピオネート5.2gを導入した。このフラスコを0℃に冷却させ、次いでN-Boc-ピペラジン3.5gおよびNEt₃ 2.9ml (1.1当量)を添加した。この反応混合物を0℃で30分間攪拌し、減圧で濃縮し、次いで酢酸エチル/水に分配した。有機相を集め、5%水性クエン酸、飽和水性重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、次いで減圧で濃縮し、黄色液体を得た。シリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィ (30%酢酸エチル/ヘキサン) に付すことによって精製し、生成物7.2g (90%)を清らかな油状物として得た。

工程B: 3- (4-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-1-イルスルホニル) - 2 (R) - メチルプロピオン酸の製造

磁気攪拌棒を備えた300mlフィッシャーポーター容器に、ベンジル3- (4-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-1-イルスルホニル) - 2 (R) - メチルプロピオネート7.2g、10%Pd-C 600mgおよびMeOH 100mlを導入した。この容器に、50psi H₂を吹き込み、室温で2時間攪拌した。この反応混合物をセライトに通して濾過し、次いで減圧で濃縮し、白色固形物5.25g (93%)を得た。この遊離酸はさらに精製することなく使用した。

工程C: N¹- [1- [N- (2-メチルプロピル) - N- (3, 4-メチレンジオキシフェニルスルホニル) アミノ] - 2 (R) - ヒドロキシ-2 (S) - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3- [(4-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-1-イル) スルホニル] - 2 (R) - メチルプロプリオンアミドの製造

磁気攪拌棒およびN₂導入口を備えた250ml丸底フラスコに、DMF 100ml中の3- (4-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-1-イルスルホニル) - 2 (R) - メチルプロピオン酸4.9g (1.0当量)を導入した。この溶液を0℃に冷却させ、次いでHOBt 2.4g (1.2当量)を添加し、次いでEDC 2.8g (1.0当量)を添加した。0℃で20分後に、DMF 50ml中の2R-ヒドロキシ-3- [(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル) スルホニル] (2-メチルプロピル) アミノ] - 1S- (フェニルメチル) プロピルアミン6.9g (1.1当量)の溶液を添加し、次いでこの反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物を減圧で濃縮し、次いで酢酸エチルと飽和水性重炭酸塩とに分配した。有機相を集め、5%水性クエン酸、ブライ

ンで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで濃縮し、粗製生成物12.8gを得た。シリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィ (50~100%酢酸エチル/ヘキサン) に付し、純粋な生成物10.6g (98%)を生成した。

工程D: N¹- [1- [N- (2-メチルプロピル) - N- (3, 4-メチレンジオキシフェニルスルホニル) アミノ] - 2 (R) - ヒドロキシ-2 (S) - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3- [1-ピペリジン-1-イルスルホニル] - 2 (R) - メチルプロプリオンアミドの製造

磁気攪拌棒およびN₂導入口を備えた100ml丸底フラスコに、4N HCl-ジオキサン10ml中のN¹- [1- [N- (2-メチルプロピル) - N- (3, 4-メチレンジオキシフェニルスルホニル) アミノ] - 2 (R) - ヒドロキシ-3 (S) - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3- [(4-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-1-イル) スルホニル] - 2 (R) - メチルプロプリオンアミド1.0gを導入した。1時間攪拌した後に、この反応混合物を減圧で濃縮し、次いで酢酸エチルと10%水性炭酸カリウムとに分配した。この有機相を集め、乾燥させ、次いで濃縮し、得られた粗製白色泡状物をジエチルエーテルとすり混ぜ、次いでさらに精製することなく使用した。

工程E: N¹- [1- [N- (2-メチルプロピル) - N- (3, 4-メチレンジオキシフェニルスルホニル) アミノ] - 2- (R) - ヒドロキシ-3 (S) - (フェニルメチル) プロプ-3-イル] - 3- [(4- (3-ピリジルメチル) ピペリジン-1-イル) スルホニル] - 2 (R) - メチルプロプリオンアミドの製造

磁気攪拌棒およびN₂導入口を備えた100ml丸底フラスコに、DMF 100ml中

10

20

30

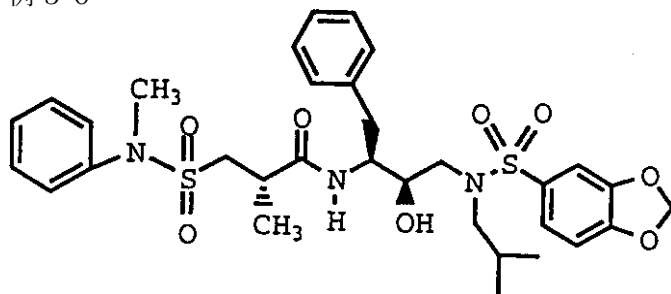
40

50

の工程Dからの粗製アミン450mg、炭酸カリウム100mg（～3当量）および3-ピコイルクロライドHCl 115mg（～1当量）を導入した。この反応混合物を、室温で一晩にわたり攪拌し、次いで酢酸エチルと飽和水性重炭酸ナトリウムとに分配した。この有機相を集め、乾燥させ、濃縮し、粗製生成物480mgを得た。3%MeOH/E Aを用い、次いで100%THFを用いるフラッシュクロマトグラフィに付し、純粋なN¹-[1-[N-(2-メチルプロピル)-N-(3,4-メチレンジオキシフェニルスルホニル)アミノ]-2-(R-ヒドロキシ-3(S)-(フェニルメチル)プロプ-3-イル)-3-[(4-(3-ピリジルメチル)ピペリジン-1-イル)スルホニル]-2(R)-メチルプロプリオンアミド200mgを生成した、m/e=729(M+H)。

10

例50



N-[2 R-ヒドロキシ-3-[N¹-(2-メチルプロピル)-N¹-[(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)スルホニル]アミノ]-1 S-(フェニルメチル)プロピル]-2 S-メチル-3-[(N²-メチル-N²-フェニルアミノ)スルホニル]プロパンアミドの製造

20

工程A：ベンジル 3-(S-アセチル)-2 S-メチルプロピオネートの製造

トルエン(200ml)中の3-(S-アセチル)-2 S-メチルプロピオン酸(13.6g、100ミリモル)およびDBU(15.2g、100ミリモル)の溶液に、ベンジルクロライド(16.5g、96.5ミリモル)を添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌し、トルエン(200ml)で希釈し、1N HCl(200ml)、重炭酸ナトリウム(200ml)およびブライン(200ml)で順次洗浄し、乾燥させ、濾過し、次いで濃縮し、ベンジル 3-(S-アセチル)-2 S-メチルプロピオネート21gを得た。

30

工程B：ベンジル 3-(クロロスルホニル)-2 S-メチルプロピオネートの製造

エタノール-クロロホルム(10:90、100ml)中のベンジル 3-(S-アセチル)-2 S-メチルプロピオネート(10.0g)の冷たい(氷水)溶液中に、濃黄色が消失するまで、塩素を泡立てて通した。この反応混合物を30分間攪拌し、次いで室温まで温め、濃縮し、次いで減圧で乾燥させ、ベンジル 3-(クロロスルホニル)-2 S-メチルプロピオネート10g(90%)を無色油状物として得た。

工程C：ベンジル 3-[(N-メチル-N-フェニルアミノ)スルホニル]-2 S-メチルプロピオネートの製造

ジクロロメタン(30ml)中のN-メチルアニリン(1.29g、11.98ミリモル)およびベンジル 3-(クロロスルホニル)-2 S-メチルプロピオネート(3.0g、10.85ミリモル)の冷たい(氷水)溶液中に、トリエチルアミン(1.7ml)を添加した。この反応混合物を18時間攪拌し、ジクロロメタン(100ml)で希釈し、HCl(1N 100ml)、重炭酸ナトリウム(100ml)およびブライン(100ml)で順次洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、次いで濃縮し、ベンジル 3-[(N-メチル-N-フェニルアミノ)スルホニル]-2 S-メチルプロピオネート3.5g(93%)を得た。

40

工程D：3-[(N-メチル-N-フェニルアミノ)スルホニル]-2 S-メチルプロピオン酸の製造

メタノール(20ml)中のベンジル 3-[(N-メチル-N-フェニルアミノ)スル

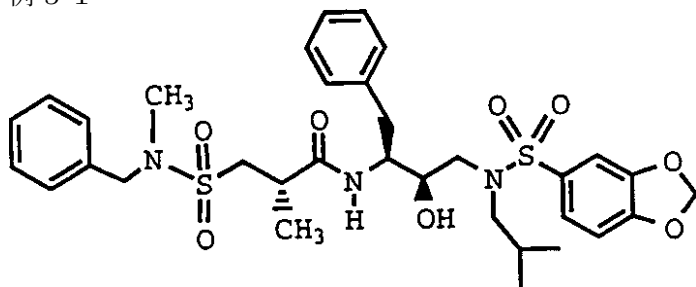
50

ホニル] - 2 S - メチルプロピオネート (3.50 g、10.90 ミリモル) およびパラジウム／カーボン触媒 (300 mg) の混合物を、室温で16時間、水素添加分解に付した。触媒を濾別し、この濾液を濃縮し、3 - [(N - メチル - N - フェニルアミノ) スルホニル] - 2 S - メチルプロピオン酸 2.5 g を得た。

工程 E : N - [2 R - ヒドロキシ - 3 - [N¹ - (2 - メチルプロピル) - N¹ - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) スルホニル] アミノ] - 1 S - (フェニルメチル) プロピル] - 2 S - メチル - 3 - [(N² - メチル - N² - フェニルアミノ) スルホニル] プロパンアミドの製造

DMF 中の 3 - [(N - メチル - N - フェニルアミノ) スルホニル] - 2 S - メチルプロピオン酸 (0.701 g、2.7276 ミリモル)、HOBT (0.41 g、3.037 ミリモル) および EDC (0.58 g、3.037 ミリモル) の混合物を室温で1時間攪拌し、次いでこの反応混合物に N - [2 R - ヒドロキシ - 3 - [N¹ - (2 - メチルプロピル) - N¹ - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) スルホニル] アミノ] - 1 S - (フェニルメチル) プロピルアミン (1.50 g、3.5714 ミリモル) を添加し、次いで室温で18時間攪拌した。この反応混合物を濃縮した。生成する残留物をジクロロメタン (200 ml) 中に溶解し、クエン酸 (1 N 100 ml)、重炭酸ナトリウム (100 ml)、ブライン (100 ml) で順次洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、次いで濃縮した。得られた残留物をシリカゲルにおいてフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン (3：1) により溶離することによって精製し、純粋な N - [2 R - ヒドロキシ - 3 - [N¹ - (2 - メチルプロピル) - N¹ - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) スルホニル] アミノ] - 1 S - (フェニルメチル) プロピル] - 2 S - メチル - 3 - [(N² - メチル - N² - フェニルアミノ) スルホニル] プロパンアミド 0.90 g (50%) を得た；C₃₂H₄₁N₃O₈S₂ に対する FAB-MS：実測値：m/z = 659。

例 5 1



N - [2 R - ヒドロキシ - 3 - [N¹ - (2 - メチルプロピル) - N¹ - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) スルホニル] アミノ] - 1 S - (フェニルメチル) プロピル] - 2 S - メチル - 3 - [(N² - メチル - N² - ベンジルアミノ) スルホニル] プロパンアミドの製造

工程 A : ベンジル 3 - [(N - メチル - N - ベンジルアミノ) スルホニル] - 2 S - メチルプロピオネートの製造

ジクロロメタン (30 ml) 中の N - メチル - ベンジルアミン (1.45 g、11.98 ミリモル) および ベンジル 3 - (クロロスルホニル) - 2 S - メチルプロピオネート (3.0 g、10.85 ミリモル) の冷たい (氷水) 溶液中に、トリエチルアミン (1.7 ml) を添加した。この反応混合物を18時間攪拌し、ジクロロメタン (100 ml) で希釈し、HCl (1 N 100 ml)、重炭酸ナトリウム (100 ml)、ブライン (100 ml) で順次洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、次いで濃縮し、ベンジル 3 - [(N - メチル - N - ベンジルアミノ) スルホニル] - 2 S - メチルプロピオネート 3.80 g (97%) を得た。

工程 B : 3 - [(N - メチル - N - ベンジルアミノ) スルホニル] - 2 S - メチルプロピオン酸の製造

メタノール (20 ml) 中の ベンジル 3 - [(N - メチル - N - ベンジルアミノ) スル

ホニル] - 2 S - メチルプロピオネート (3.80 g、10.90 ミリモル) およびパラジウム／カーボン (300 mg) 触媒の混合物を、16 時間、水素添加分解に付した。触媒を濾別し、この濾液を濃縮し、3 - [(N - メチル - N - ベンジルアミノ) スルホニル] - 2 S - メチルプロピオン酸 3.2 g (定量的収率) を得た。

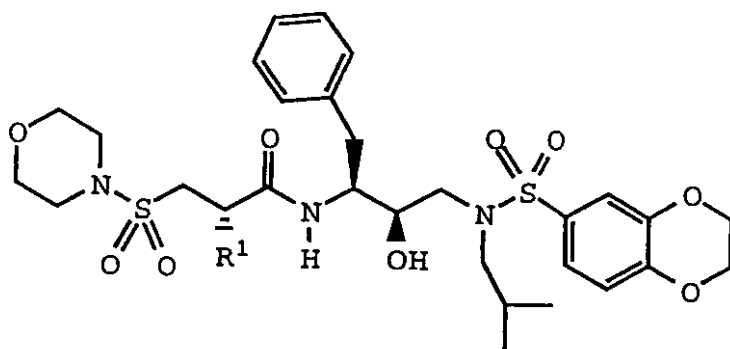
工程 C : N - [2 R - ヒドロキシ - 3 - [N¹ - (2 - メチルプロピル) - N¹ - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) スルホニル] アミノ] - 1 S - (フェニルメチル) プロピル] - 2 S - メチル - 3 - [(N² - メチル - N² - ベンジルアミノ) スルホニル] プロパンアミドの製造

DMF 中の 3 - [(N - メチル - N - ベンジルアミノ) スルホニル] - 2 S - メチルプロピオン酸 (0.744 g、2.7454 ミリモル)、HOBT (0.41 g、3.037 ミリモル) および EDC (0.58 g、3.037 ミリモル) の混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いでこの反応混合物に N - [2 R - ヒドロキシ - 3 - [N¹ - (2 - メチルプロピル) - N¹ - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) スルホニル] アミノ] - 1 S - (フェニルメチル) プロピルアミン (1.50 g、3.5714 ミリモル) を添加し、次いで室温で 18 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮した。生成する残留物をジクロロメタン (200 ml) 中に溶解し、クエン酸 (1 N 100 ml)、重炭酸ナトリウム (100 ml) およびブライン (100 ml) で順次洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、次いで濃縮した。得られた残留物をシリカゲルにおいてフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル：ヘキサン (3：1) により溶離することによって精製し、純粋な N - [2 R - ヒドロキシ - 3 - [N¹ - (2 - メチルプロピル) - N¹ - [(1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) スルホニル] アミノ] - 1 S - (フェニルメチル) プロピル] - 2 S - メチル - 3 - [(N² - メチル - N² - ベンジルアミノ) スルホニル] プロパンアミド 1.1 g (59%) を得た；C₃₃H₄₃N₃O₈S₂ に対する FAB-MS : m/z = 673。

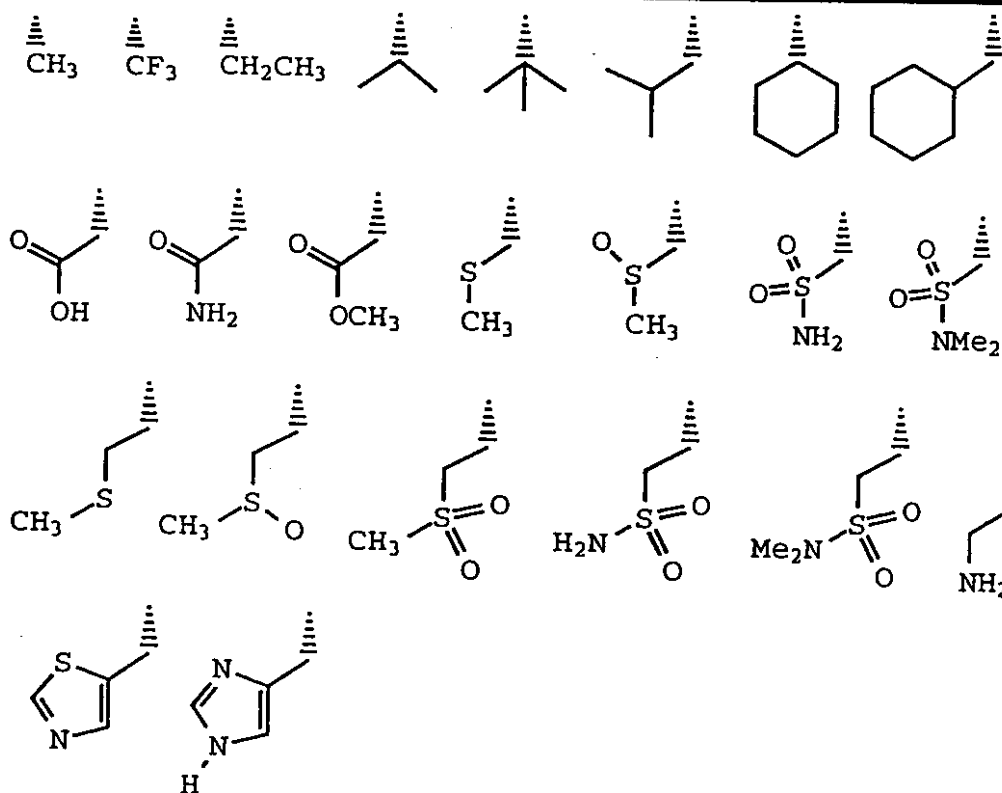
例 5 2

前記例の方法に従い、表 2 ~ 15 に記載の化合物を製造することができる。

表 2



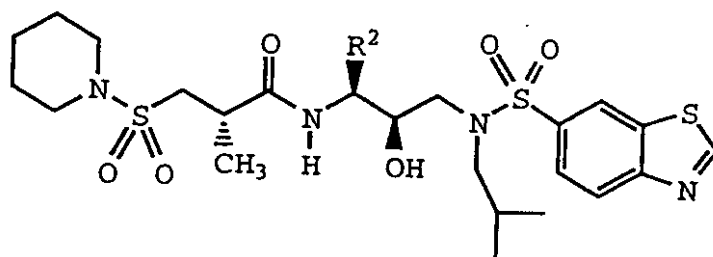
10

R¹

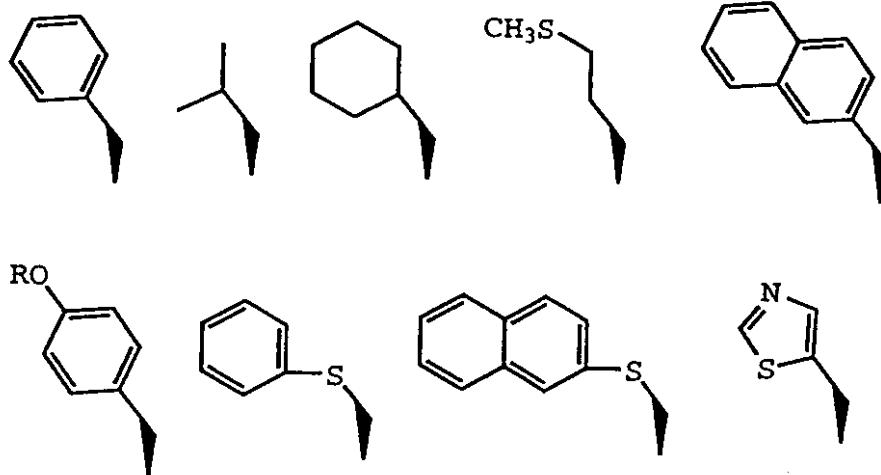
20

30

表 3



10

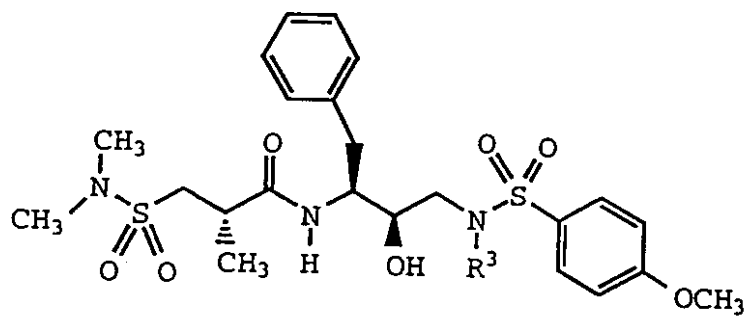
R²

20

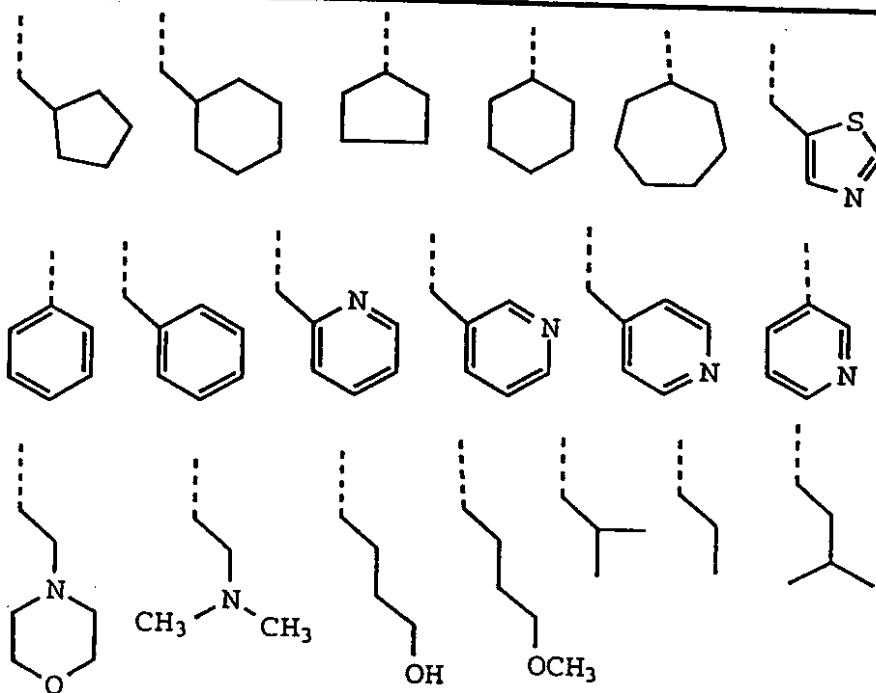
R=H or CH₃
または

30

表 4



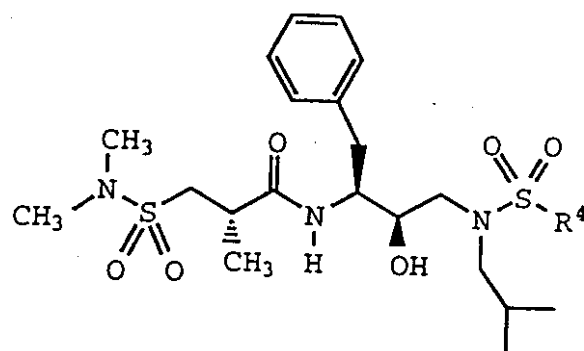
10

 R^3 

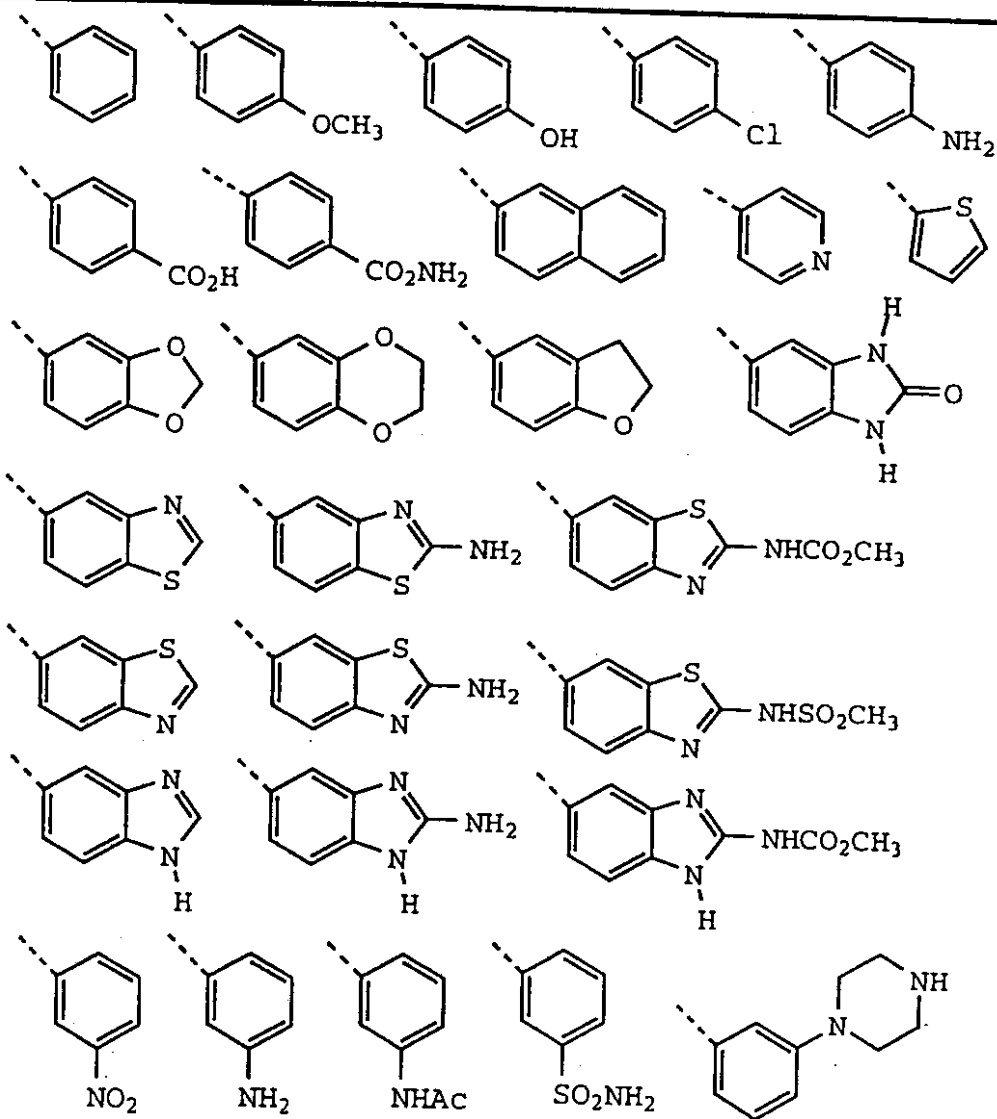
20

30

表 5



10

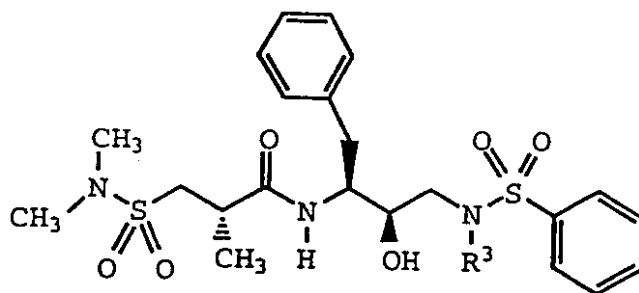
R⁴

20

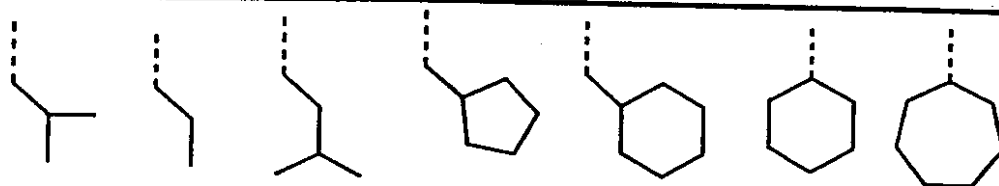
30

40

表 6A

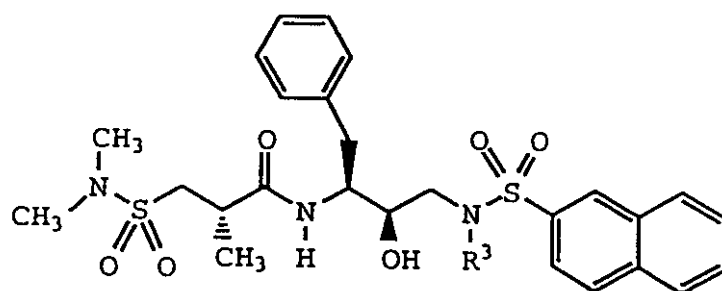


10

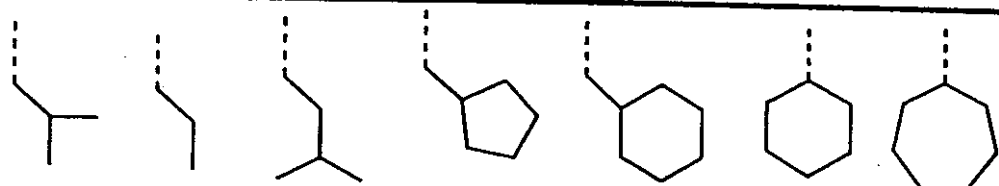
R³

20

表 6B

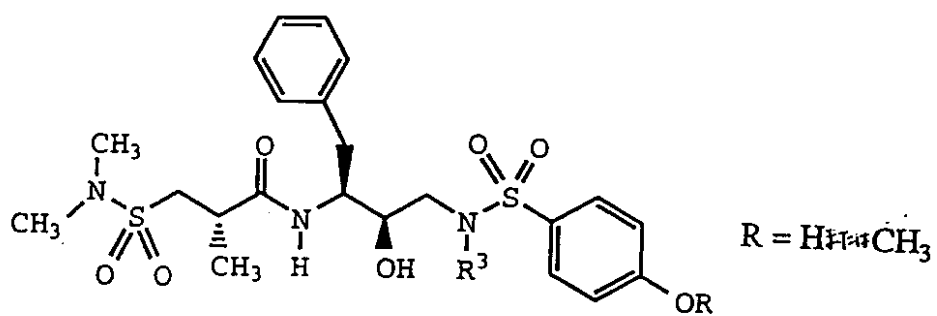


30

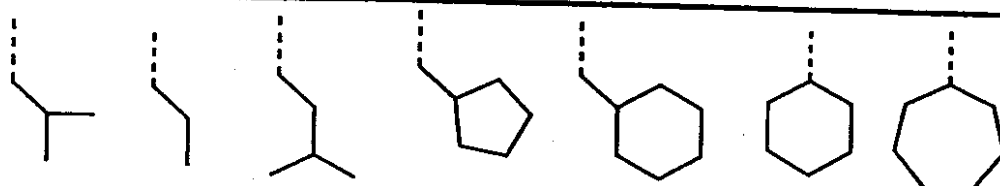
R³

40

表 6C

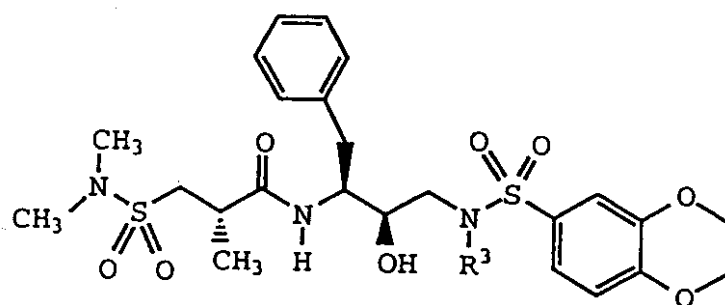


10

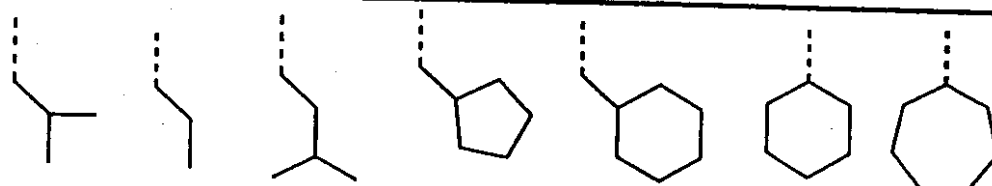
 R^3 

20

表 6D

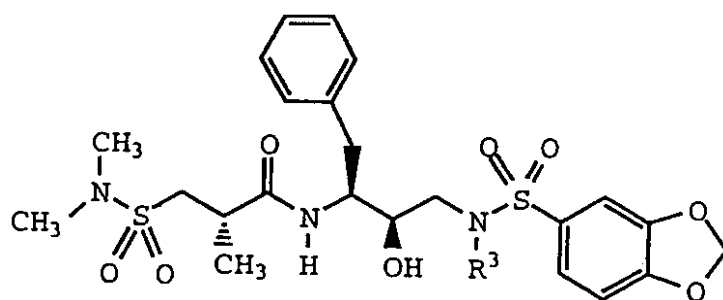


30

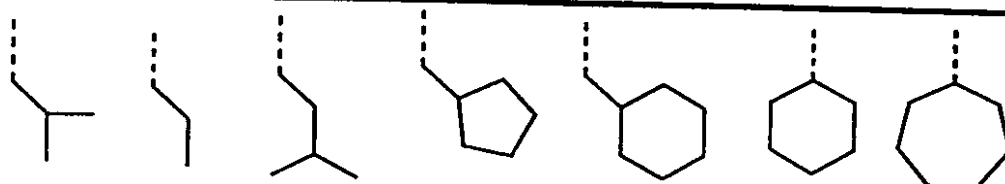
 R^3 

40

表 6E

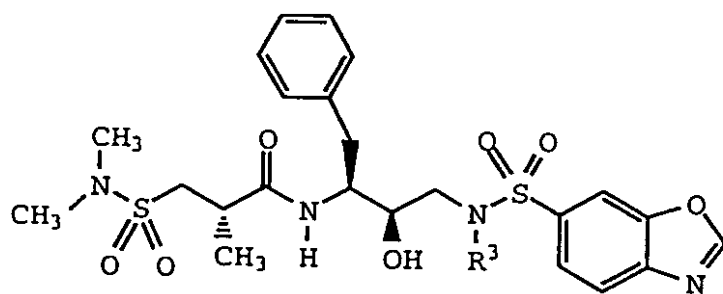


10

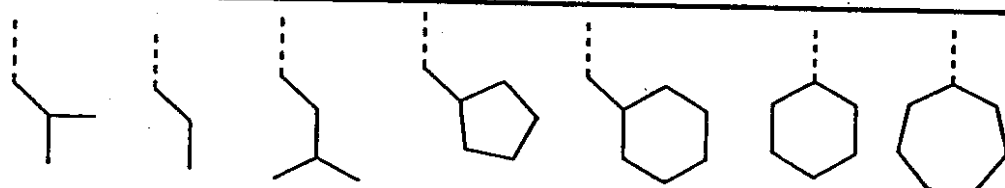
R³

20

表 6F

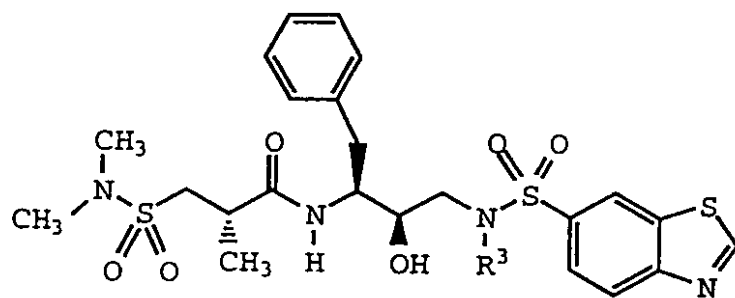


30

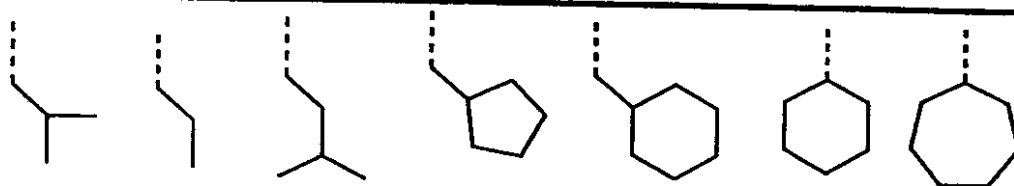
R³

40

表 6G

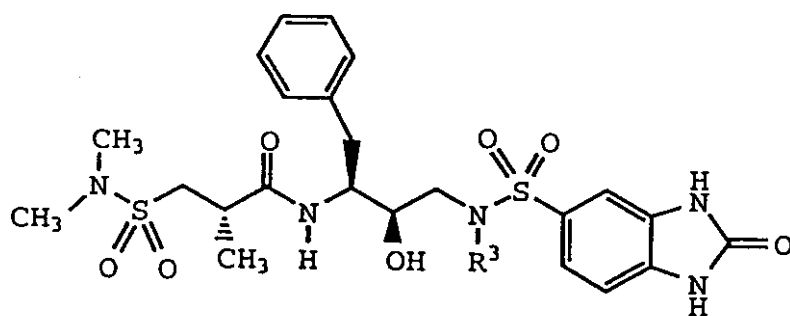


10

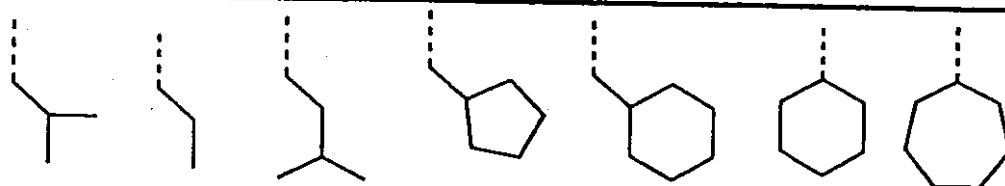
 R^3 

20

表 6H

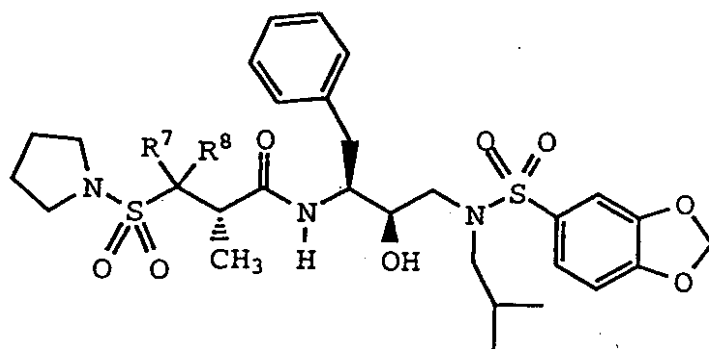


30

 R^3 

40

表 7



10

R⁷R⁸

H

H

CH₃

H

CH₃

H

CH₃CH₃

フェニル

H

ベンジル

H

-C(O)NH₂

H

-C(NH)NH₂

H

-CO₂H

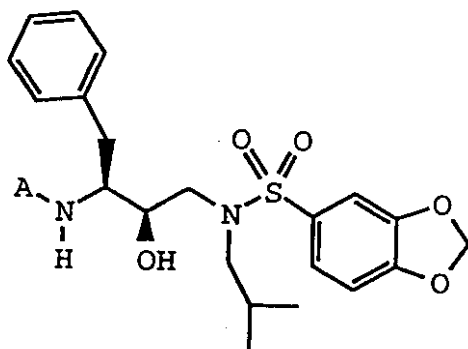
H

-CO₂CH₃

H

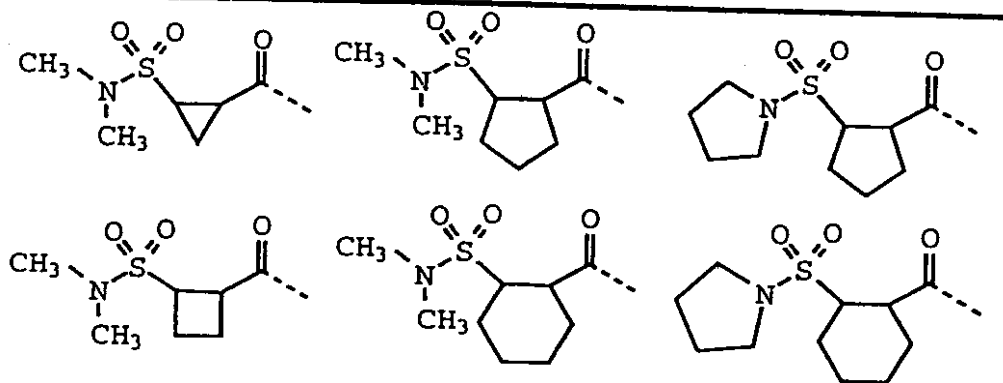
20

30



10

A



20

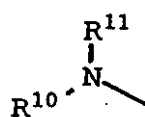
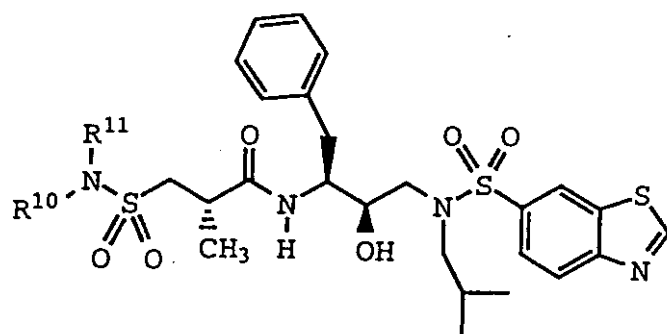
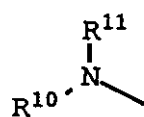


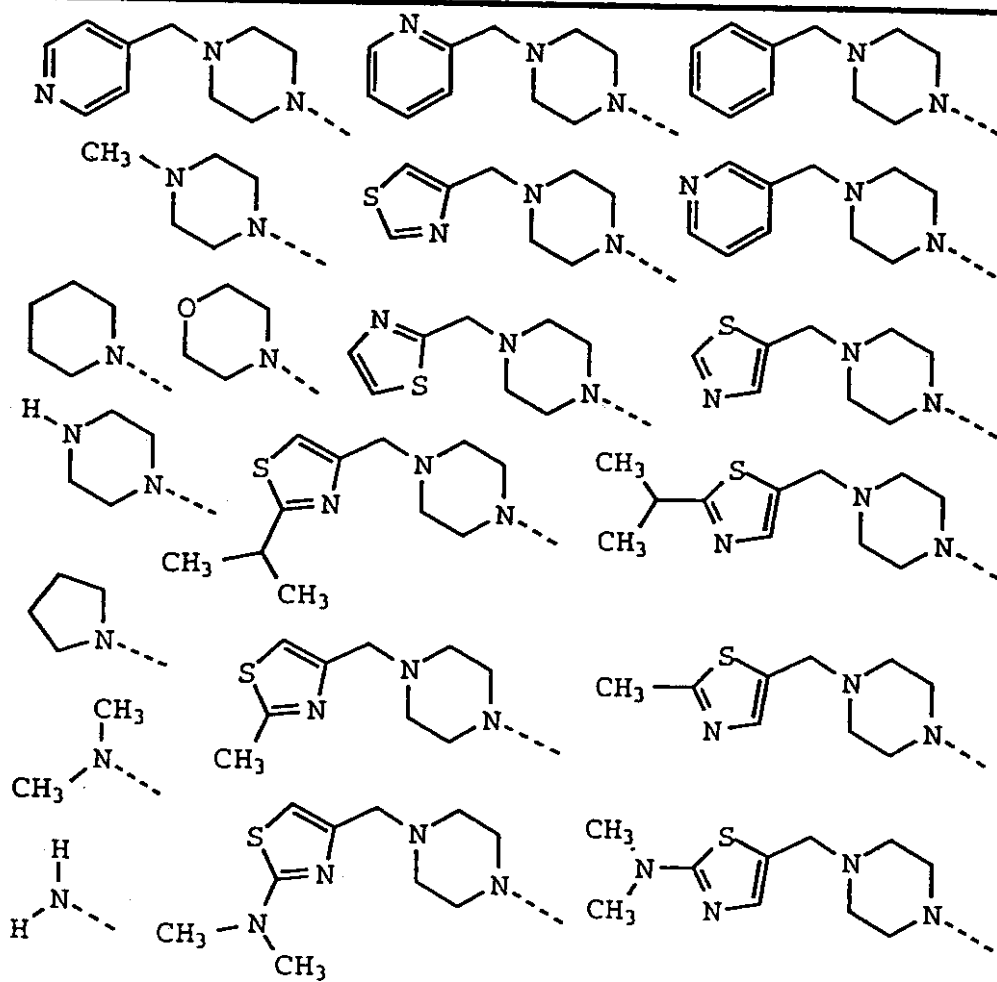
表 10



10



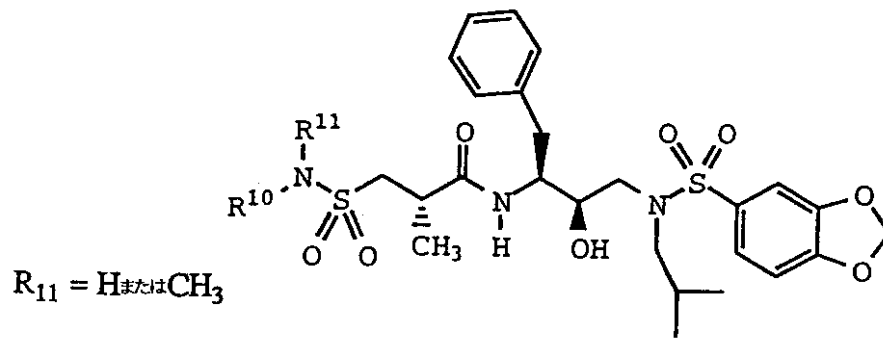
20



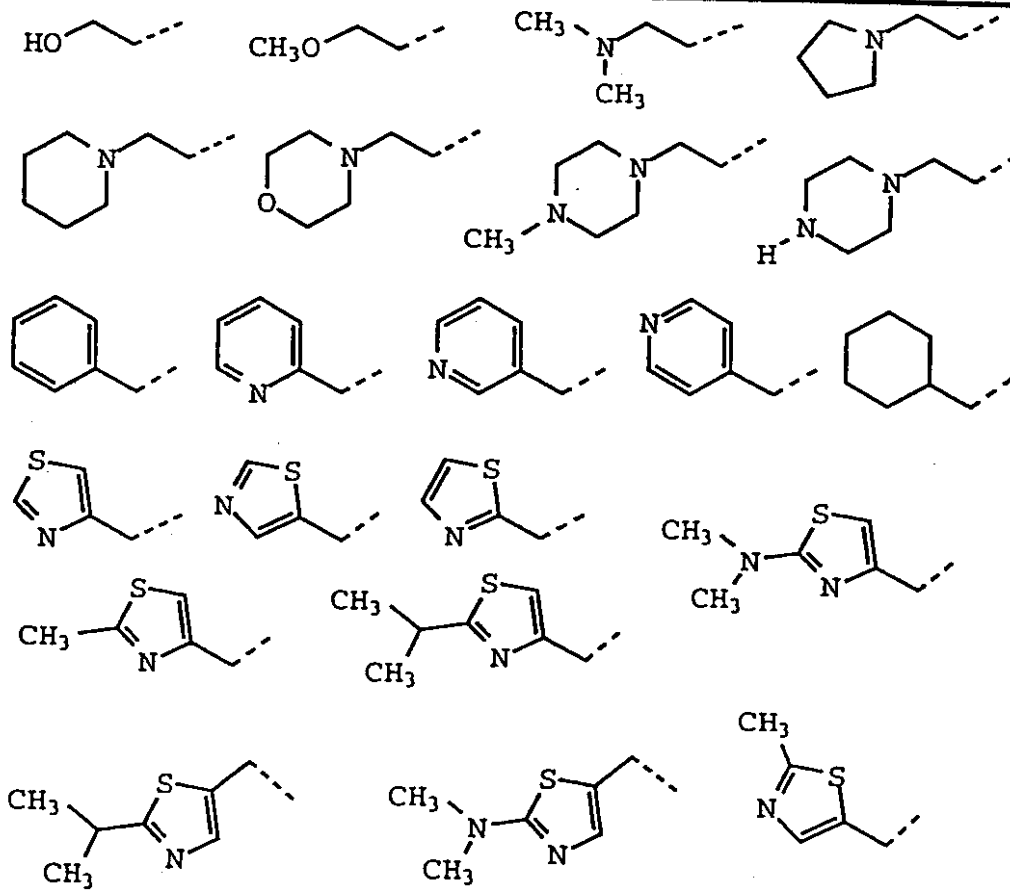
30

40

表 11



10

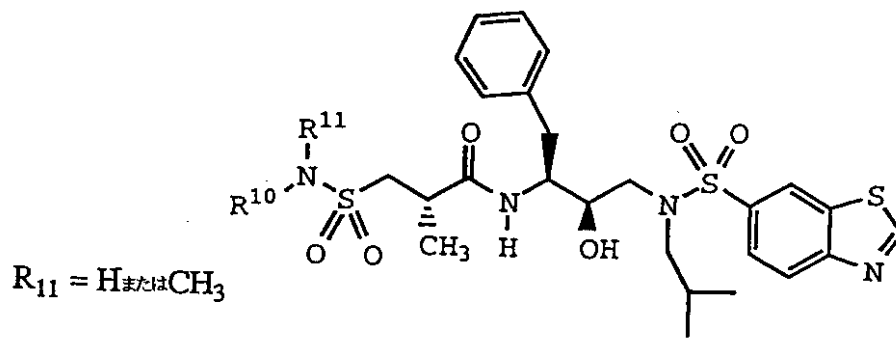
R¹⁰

20

30

40

表 12



R10

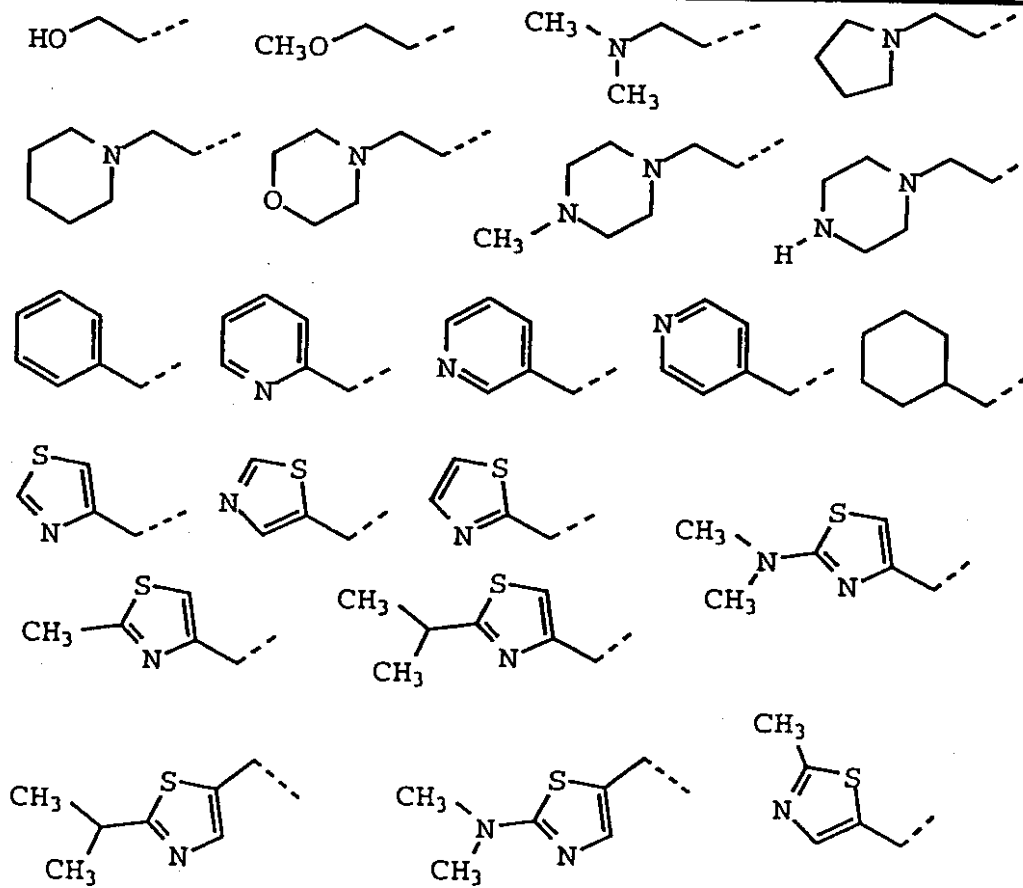
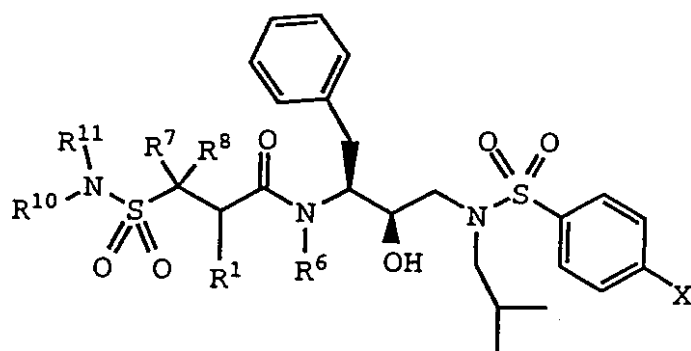
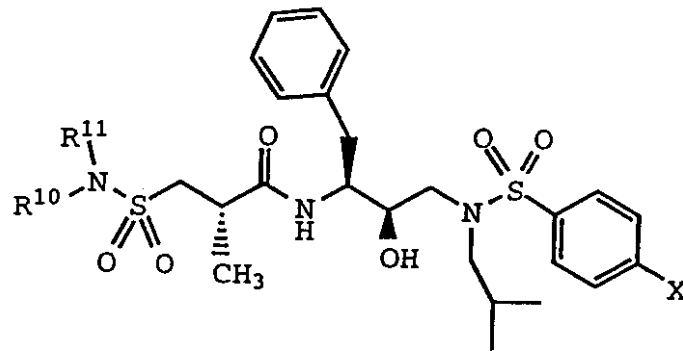


表 13



X	R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ¹⁰	R ¹¹
-OCH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
-OCH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
-OCH ₃	-H	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H
-NH ₂	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₃	-ベンジル
-OCH ₃	-CH ₃	-H	-ベンジル	-H	-H	-H
-NH ₂	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃
-OH	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
-H	-ベンジル	-H	-H	-CH ₃	-H	-CH ₂ - 
-OCH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ - 
-OCH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ - 
-OCH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ - 
-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₂ - 
-OCH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ - 
-OCH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ - 
-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-CH ₂ - 
-OCH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ - 
-OCH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ - 
-OCH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ - 
-OCH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ - 
-OCH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	-CH ₂ - 

表 14

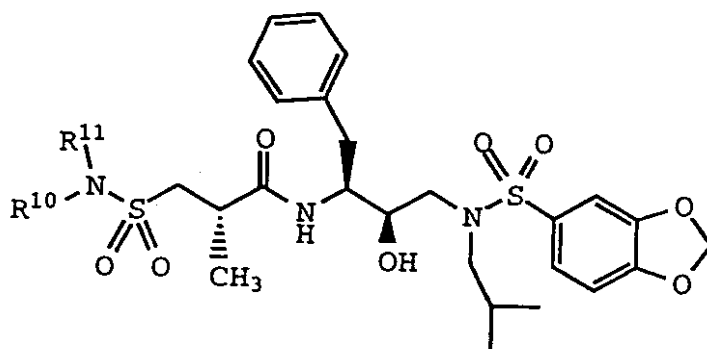


10

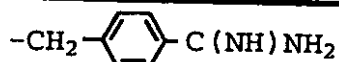
X	-NR ¹⁰ R ¹¹
-C(NH)NH ₂	ピロリル
-C(NH)NH ₂	ピロリジニル
-C(NH)NH ₂	ピペリジニル
-C(NH)NH ₂	-N(CH ₃) ₂
-C(NCH ₃)NH ₂	ピロリル
-C(NCH ₃)NH ₂	ピロリジニル
-C(NCH ₃)NH ₂	ピペリジニル
-C(NCH ₃)NH ₂	-N(CH ₃) ₂

20

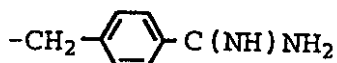
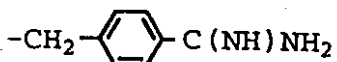
表 15



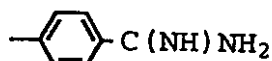
10

R¹⁰R¹¹

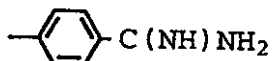
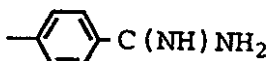
-H

-CH₃

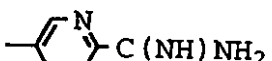
-ベンジル



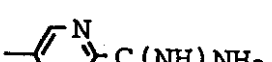
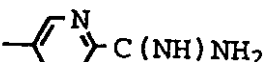
-H

-CH₃

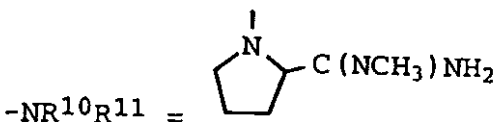
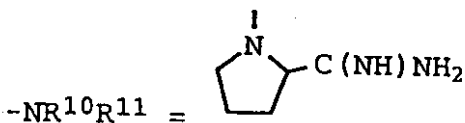
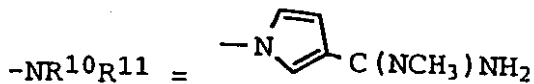
-ベンジル



-H

-CH₃

-ベンジル



20

30

40

例 5 3

本発明の化合物は効果的なH I Vプロテアーゼインヒビターである。以下に記載する酵素試験法を使用して、本明細書の例に記載の化合物はH I V酵素を阻害した。本発明の好適

50

化合物およびそれらの IC_{50} 計算値 (50% 阻害濃度、すなわちインヒビター化合物が酵素活性を 50% 減少させる濃度) を表 16 に示す。この酵素法を以下で説明する。基質は 2-Ile-Nle-Phe (p-NO₂)-Gln-ArgNH₂ である。陽性対照は MVT-101 である [ミラー (Miller) 等による *Science*, 246, 1149 (1989)]。試験条件は以下のとおりである：

試験緩衝剤：20 mM リン酸ナトリウム、pH 6.4

20% グリセロール

1 mM EDTA

1 mM DTT

0.1% CHAPS

上記基質を DMSO 中に溶解し、次いで試験緩衝剤により 10 倍に希釈する。この試験の最終基質濃度は 80 μ M である。

HIV プロテアーゼは、試験緩衝剤により、10,780 の分子量に基づき 12.3 ノモルの最終酵素濃度に希釈する。

DMSO の最終濃度は 14% であり、そしてグリセロールの最終濃度は 18% である。試験化合物は DMSO 中に溶解し、10x 試験濃度に DMSO で希釈する：酵素調製物 10 μ l を添加し、材料を混合し、次いでこの混合物を周辺温度で 15 分間インキュベートする。酵素反応は基質 40 μ l の添加により開始させる。蛍光の増加を室温で 4 時点 (0 分、8 分、16 分および 24 分) で測定する。各試験は重複ウェル (duplicate wells) で行う。

前記例で使用されている反応剤および (または) 操作の代わりに、一般的にまたは具体的に記載されている反応剤および (または) 操作を用いて、前記例を反復して同様の成果をあげることができる。

例 54

種々の化合物の効果を、前記酵素試験法 (enzyme assay) および CEM 細胞試験法 (CEM cell assay) で測定した。

急性感染させた細胞の HIV 抑制試験は、ポールス (Pauwles) 等により報告された [J. Virol. Methods, 20, 309~321 (1988)]、基本的に自動式のテトラゾリウムベース比色試験法 (automated tetrazolium based colorimetric assay) である。試験は 96-ウェル組織培養プレートで行った。CEM 細胞、CD4⁺ セルラインを、10% ウシ胎児血清が補給されている RPMI-1640 培地 [ギブコ (Gibco)] で増殖させ、次いでポリブレン (2 μ g/ml) で処理した。1 $\times$ 10⁴ 細胞を含有する培地 80 μ l 容量を組織培養プレートの各ウェルに分配した。各ウェルに、組織培養培地に溶解した試験化合物 (または対照として試験化合物を含有していない培地) 100 μ l 容積を加え、所望の最終濃度を得た。この細胞を次いで、37℃ で 1 時間インキュベートした。HIV-1 の凍結培養物を培養培地により 5 $\times$ 10⁴ TCID₅₀/ml (TCID₅₀ = 組織培養中の細胞の 50% を感染させるウイルスの用量) の濃度にまで希釈し、このウイルス試料 (ウイルス 1000 TCID₅₀ 含有) 20 μ l 容積を、試験化合物を含有するウェルおよび培地のみを含有するウェル (感染した対照細胞) に加えた。数個のウェルにはウイルスを含有していない培養培地 (未感染対照細胞) を入れた。同様に、試験化合物の固有の毒性を、数個の試験化合物含有ウェルにウイルスを含有していない培養培地を加えることによって測定した。要約して、これらの組織培養プレートは下記の実験を包含していた：

10

20

30

40

	細胞	医薬	ウイルス
1.	+	-	-
2.	+	+	-
3.	+	-	+
4.	+	+	+

実験2および4では、試験化合物の最終濃度は、1、10、100および500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 10
 であった。陽性医薬対照としては、アジドチミジン (AZT) またはジデオキシイノシ
 ン (ddI) のどちらかを包含した。試験化合物はDMSO中に溶解し、次いでそれぞ
 れの場合に、最終DMSO濃度が1.5%を越えないようにして、組織培養培地で希釈した
 。対照ウエルの全部にDMSOを対応する濃度で加えた。

ウイルスを加えた後に、細胞を加湿した5% CO_2 雰囲気において37℃で7日間インキ
 ュベートした。試験化合物は、所望により、0日、2日および5日目に添加することがで
 きる。7日目のインキュベーション後に、各ウエルの細胞を再懸濁し、各細胞懸濁液の試
 料100 μl を検定用に取り出した。3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-
 2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド (MTT) の5 mg/ml 溶液20 μl 容
 積を、各細胞懸濁液100 μl に添加し、細胞を5% CO_2 雰囲気において27℃で4時
 20
 間インキュベートした。このインキュベート期間中に、MTTは生きている細胞により代
 謝的に還元され、細胞で着色したホルマザン生成物の生成をもたらす。各試料に0.01
 N HCl中の10%ドデシル硫酸ナトリウム100 μl を添加して、細胞を溶解させ、
 次いで試料を一夜にわたりインキュベートした。各試料について、モレキュラー デバイ
 ス マイクロプレート リーダー (Molecular Devices microplate reader) を用いて、590nmにおける吸光値を測定した。各組のウェ
 ルにかかわる吸光値を、ウイルス感染対照、未感染対照細胞応答および試験化合物を比較
 し、細胞毒性および抗ウイルス効力により評価した。選択された化合物の結果を表16に
 示す。

表 16

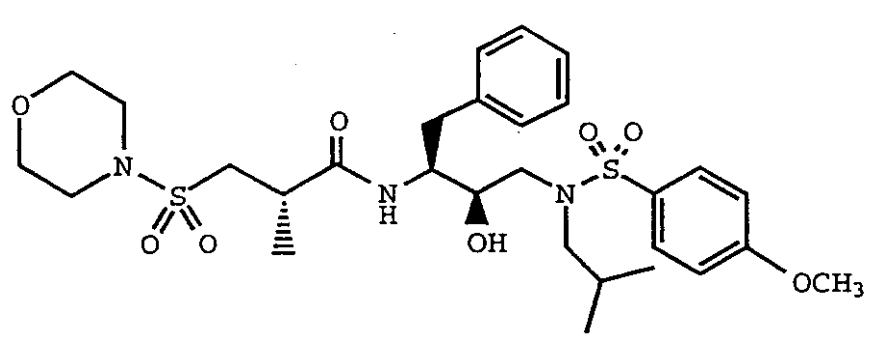
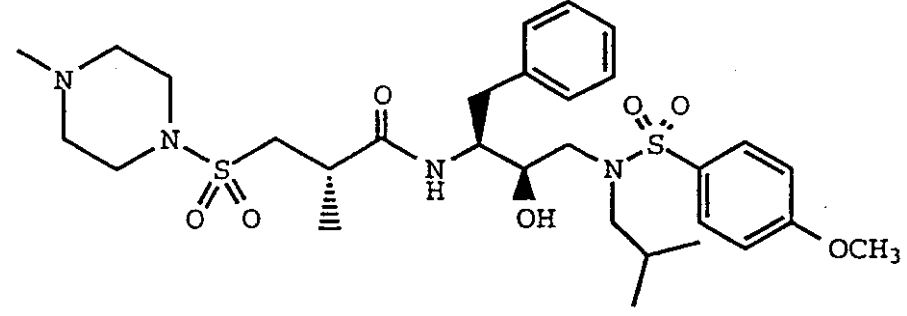
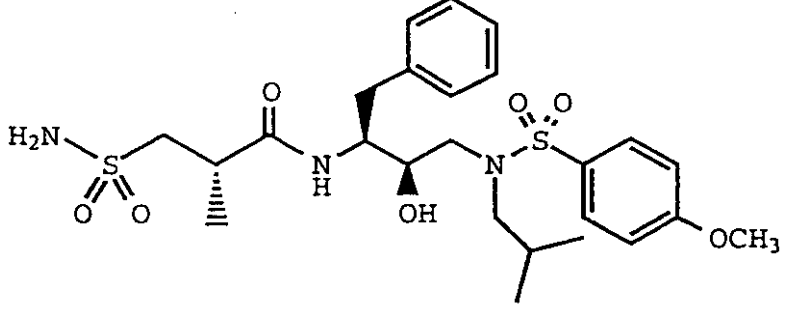
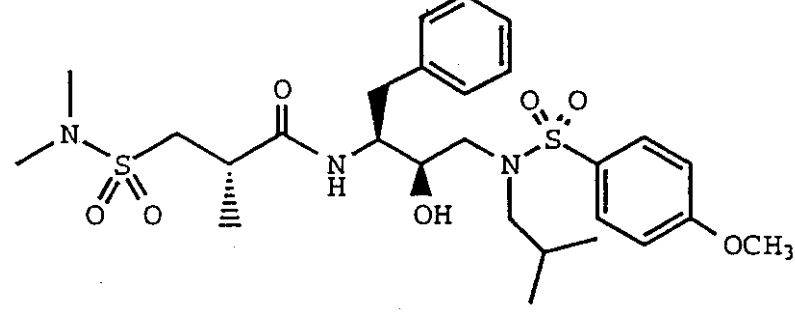
リスト番号	化合物	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)
1		10	32
2		8	77
3		6	40
4		4	15

表 16 (つづき)

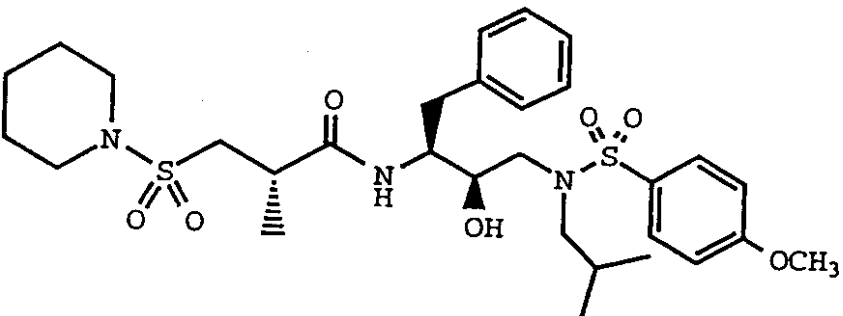
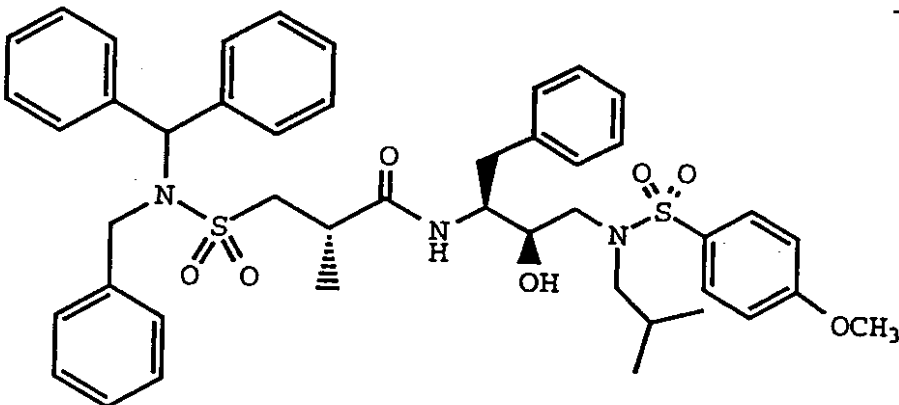
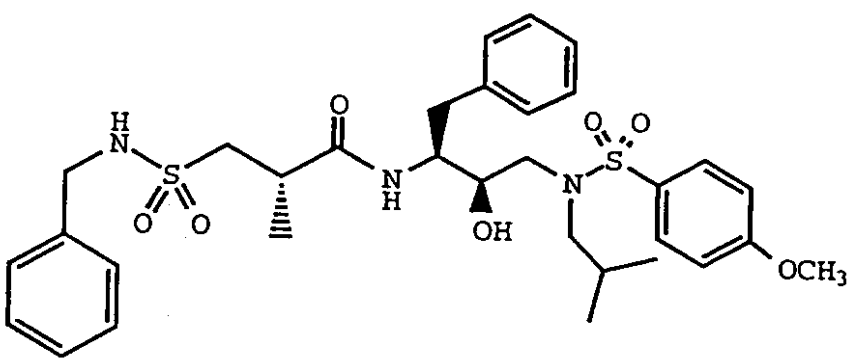
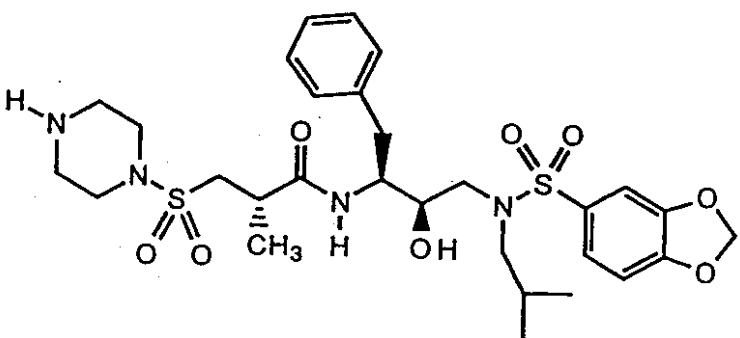
リスト番号	化合物	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)
5		13	210
6		4	
7		3	32
8		9	415

表 16 (つづき)

リスト番号	化合物	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)
9		6	84
10		10	56
11		9	
12		9	42

表 16 (つづき)

リスト番号	化合物	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)
13		6	176
14		4	85
15		4	

本発明の化合物は有効な抗ウイルス化合物であり、特に上記したようにレトロウイルスに対して有効である。従って、本発明の主題の化合物は効果的なHIVプロテアーゼインヒビターである。本発明の主題の化合物はまた、その他のレトロウイルス、例えば別種のHIV、例えばHIV-2、ヒトT-細胞白血病ウイルス、呼吸器系シンシチアルウイルス (respiratory syncytial virus)、サル免疫不全ウイルス、ネコ白血病ウイルス、ネコ免疫不全ウイルス、ヘパドナウイルス (hepadnavirus)、サイトメガロウイルスおよびピコルナウイルス (picornavirus) を抑制するものと見做される。従って、本発明の主題の化合物はレトロウイルス感染の処置および（または）予防に有効である。

本発明の主題の化合物はまた、溶液中におけるレトロウイルスの増殖の防止に有効である。ヒトおよび動物の両方の細胞培養物、例えばT-白血球培養物は種々の周知の目的に、例えばカリブレーターおよびコントロールを包含する研究および診断法に利用される。細胞培養物の増殖前および増殖中ならびに保存前および保存中に、本発明の主題の化合物を細胞培地に有効濃度で添加して、当該細胞培養物中に不注意に、または知らぬ間に存在することがあるレトロウイルスの望ましくない、または予想外の複製を防止することができる。ウイルスは細胞培養物中に元から存在することがあり、例えばHIVは、血液から検出できる以前から、あるいはウイルスにさらされることによって、ヒトT-白血球に存在することが知られている。本発明の主題の化合物のこの使用は、研究者または医師が知ら

10

20

30

40

50

ぬ間にまたは不注意の結果として、潜在的に致死性のレトロウイルスにさらされるのを防止する。

本発明の化合物は1個または2個以上の不斉炭素原子を有することができ、従って光学異性体の形態で、またはそのラセミ体または非ラセミ体混合物の形態で存在することができる。この光学異性体は、ラセミ体混合物を慣用の方法によって、例えば光学活性の酸または塩基で処理することによりジアステレオイソマー塩を形成することにより分割することによって得ることができる。適当な酸の例には、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸およびカンファースルホン酸があり、次いでこのジアステレオイソマーの混合物を結晶化し、これらの塩から光学活性塩基を遊離させることによって分離することができる。光学異性体の別の分離方法は、エナンチオマーの分離が最大にされるように最適に選択されたキラルクロマトグラフィカラムを使用することを包含する。さらにもう一つの利用できる方法は、式Iで表わされる化合物を活性化した形態で光学的に純粋な酸と、または光学的に純粋なイソシアネートと反応させることによって共有ジアステレオイソマー分子を合成することを包含する。この合成されたジアステレオイソマーは、クロマトグラフィ、蒸留、結晶化または昇華などの慣用の手段によって分離し、次いで加水分解してエナンチオマー的に純粋な化合物を遊離させることができる。式Iで表わされる光学活性化合物はまた、光学活性出発物質を使用しても得られる。これらの異性体は遊離の酸、遊離塩基、エステルまたは塩の形態であることができる。

本発明の化合物は、無機酸または有機酸から誘導される塩の形態で 사용할 ことができる。これらの塩には、これらに制限されないものとして、下記の塩が包含される：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ブチル酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミー硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩、ピクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、メシル酸塩およびウンデカン酸塩。また、塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド、例えばメチル、エチル、プロピル、およびブチル クロライド、プロマイドおよびヨウダイド；ジアルキル硫酸、例えばジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル硫酸；長鎖ハライド、例えばデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステリル クロライド、プロマイドおよびヨウダイド；アラルキルハライド、例えばベンジルおよびフェネチル プロマイドなどの反応剤により四級化することができる。これによって、水溶性または油溶性あるいはまた分散性の生成物が得られる。

医薬として許容される酸付加塩の形成に使用することができる酸の例には、塩酸、硫酸およびリン酸などの無機酸およびまたシュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸などの有機酸が包含される。その他の例には、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えばナトリウム、カリウム、カルシウムまたはマグネシウムとの塩あるいは有機塩基との塩が包含される。

本発明の化合物はまた、プロドラッグおよび式Iのエステルの形態で使用する こともできる。本明細書で使用するものとして、「プロドラッグ」の用語は、対象に投与されると代謝プロセスまたは化学プロセスにより化学的に変換されて、式Iで表わされる化合物またはその塩を生成する式Iで表わされる誘導体を意味する。バンドナード (H. Bundgnard) による“Drug of the Future”, 16: 443~458 (1991)；およびバンドナード (H. Bundgnard) による“Design of Prodrugs”, Elsevier, Amsterdam, 1985 参照 (両刊行物を引用してここに組み入れる)。

単次または分割用量でホストに投与される総一日薬用量は、例えば0.001~10mg/体重kg/日であり、さらに通常、0.01~1mgである。用量単位製剤は、一日薬

10

20

30

40

50

用量を用意するために、多回投与の一部分に相当する量を含有することができる。

単次用量を得るために担体材料と組合わせることができる活性成分の量は、処置されるホストおよび特定の投与方法に応じて変わる。

病気の症状を処置するための本発明の化合物および（または）製剤による投与量計画は、患者の種、年齢、体重、性別、食餌および医療状態、病気の重篤度、投与経路、薬理学的考慮、例えば使用される特定の化合物の活性、効力、薬理学的動態および毒学上の挙動、医薬放出系が利用されるか否か、およびまた化合物が組合わせ医薬の一部として投与されるか否か、を包含する種々の因子に応じて選択する。従って、実際に使用される投与量計画は広く変えることができ、従って上記の好適投与量計画から逸脱することもできる。

本発明の化合物は、用量単位製剤として経口投与、非経口投与、吸入による投与、直腸投与または局所投与することができ、この用量単位製剤は所望により、慣用の無毒性で医薬上で許容される担体、助剤およびベヒクルを含有する。局所投与はまた、経皮貼布剤またはイオン泳動性用具などの経皮投与の使用を包含する。本明細書で使用されているものとして、非経口の用語は、皮下注射、血管内注射、筋肉内注射、胸骨内注射または灌流技術を包含する。

10

注射用製剤、例えば無菌注射用水性または油性懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用する公知の技術に従い調合することができる。無菌注射用製剤はまた、無毒性の非経口投与として許容される稀釈剤または溶剤中の無菌注射溶液または懸濁液であることができ、例えば1，3-ブタンジオール溶液であることができる。使用できる許容されるベヒクルおよび溶剤の例には水、リンゲル（R i n g e r）溶液、および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の不揮発性油は溶剤または懸濁媒質として慣用である。この目的には、合成モノーまたはジグリセライド類を包含する全ての温和な不揮発性油を使用することができる。さらにまた、オレイン酸などの脂肪酸も注射製剤における使用が見出される。

20

医薬の直腸投与用座薬は、医薬を適当な無刺激性賦形剤、例えば常温では固形であるが、直腸温度では液体であり、従って直腸で融解して医薬を放出するカカオ脂およびポリエチレングリコール類と混合することによって調製することができる。

経口投与用の固形剤型は、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末および顆粒を包含することができる。これらの固形用量形態では、活性化合物が少なくとも1種の不活性稀釈剤、例えばショ糖、乳糖または澱粉と混合される。このような剤型はまた、常用成分として、不活性稀釈剤以外の追加の物質、例えばステアリン酸マグネシウムなどの滑剤を含有することができる。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合に、この剤型はまた、緩衝剤を含有することができる。錠剤およびピルはまた、腸溶被膜を用いて調製することができる。

30

経口投与用の液状剤型は、医薬上で許容されるエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、およびエレキシルを包含することができ、これらは当技術で慣用の不活性稀釈剤、例えば水を含有する。このような製剤はまた、助剤、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、ならびに甘味料、風味付与物質および香付与物質を含有することができる。

本発明の化合物は単独の薬剤として投与することができるが、これらの化合物はまた、1種または2種以上の免疫調節薬、抗ウイルス薬またはその他の抗感染薬と組合わせて使用することもできる。例えば、本発明の化合物は、A Z T、D D I、D O Cと組合わせて、またはN-ブチル-1-デオキシノジリマイシンまたはそのプロドラッグと組合わせて、A I D Sの予防および（または）処置用に投与することができる。組合わせて投与する場合に、この治療剤は同時に、または相違する時点で投与される分離した製剤として調合することができ、あるいはこの治療剤は、単一の製剤として投与することもできる。

40

前記記載は本発明を説明するものであって、本発明を開示されている化合物に制限するものと解釈されるべきではない。変更および修正は当業者にとって自明であり、請求の範囲に規定されている発明の範囲および精神の範囲内にあるものとする。

前記記載から、当業者は本発明の基本的特徴を容易に認識することができ、かつまたその範囲および精神から逸脱することなく、各種用途および条件に適合させるために、本発明の種々の変更および修正をなすことができる。

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/36	(2006.01)	A 6 1 K 31/36	
A 6 1 K 31/38	(2006.01)	A 6 1 K 31/38	
A 6 1 K 31/40	(2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/415	(2006.01)	A 6 1 K 31/415	
A 6 1 K 31/42	(2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/425	(2006.01)	A 6 1 K 31/425	
A 6 1 K 31/445	(2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/495	(2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/535	(2006.01)	A 6 1 K 31/535	
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
C 0 7 C 311/38	(2006.01)	C 0 7 C 311/38	
C 0 7 D 213/38	(2006.01)	C 0 7 D 213/38	
C 0 7 D 233/61	(2006.01)	C 0 7 D 233/61	1 0 3
C 0 7 D 235/06	(2006.01)	C 0 7 D 235/06	
C 0 7 D 235/26	(2006.01)	C 0 7 D 235/26	B
C 0 7 D 235/30	(2006.01)	C 0 7 D 235/30	A
C 0 7 D 235/32	(2006.01)	C 0 7 D 235/32	D
C 0 7 D 263/54	(2006.01)	C 0 7 D 263/54	
C 0 7 D 277/66	(2006.01)	C 0 7 D 277/66	
C 0 7 D 277/82	(2006.01)	C 0 7 D 277/82	
C 0 7 D 295/08	(2006.01)	C 0 7 D 295/08	A
C 0 7 D 295/12	(2006.01)	C 0 7 D 295/12	Z
C 0 7 D 295/22	(2006.01)	C 0 7 D 295/22	A
C 0 7 D 303/36	(2006.01)	C 0 7 D 295/22	Z
C 0 7 D 307/14	(2006.01)	C 0 7 D 303/36	
C 0 7 D 307/79	(2006.01)	C 0 7 D 307/14	
C 0 7 D 317/62	(2006.01)	C 0 7 D 307/79	
C 0 7 D 319/18	(2006.01)	C 0 7 D 317/62	
C 0 7 D 333/34	(2006.01)	C 0 7 D 319/18	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 333/34	
C 0 7 D 417/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
		C 0 7 D 417/12	

(72)発明者 フレスコス, ジョン エヌ.

アメリカ合衆国 6 3 1 0 5 ミズーリ州クレイトン, ヨーク 7 5 7 2

(72)発明者 ゲットマン, ダニエル ピー.

アメリカ合衆国 6 3 0 1 7 ミズーリ州チェスターフィールド, サニー ヒル コート 6 6

(72)発明者 トーレイ, ジョン ジェイ.

アメリカ合衆国 6 3 1 4 4 ミズーリ州ブレンウッド, バイン アベニュー 8 7 7 2

(72)発明者 シコースキー, ジェームズ エイ.

アメリカ合衆国 6 3 1 3 1 ミズーリ州デス ペレス, イースト ロイヤル コート 2 3 1 3

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表平08-501288 (JP, A)

特表平08-500824 (JP, A)

特表平06-503092 (JP, A)

特表平10-500938 (JP, A)

特表平08-501299 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C311/00

A61K 31/00

C07D213/00

C07D233/00

C07D235/00

C07D263/00

C07D277/00

C07D295/00

C07D303/00

C07D307/00

C07D317/00

C07D319/00

C07D333/00

C07D405/00

C07D417/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)