(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6240072号
(P6240072)

(45)発行日　平成29年11月29日(2017.11.29)　(24)登録日　平成29年11月10日(2017.11.10)

(51)Int.Cl.		F I	
C07K 7/64	(2006.01)	C07K	7/64
A61K 38/12	(2006.01)	A61K	38/12
A61P 31/12	(2006.01)	A61P	31/12
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00

請求項の数 10　(全 99 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2014-527635 (P2014-527635)
(86)(22)出願日　平成24年8月29日 (2012.8.29)
(65)公表番号　特表2014-531417 (P2014-531417A)
(43)公表日　平成26年11月27日 (2014.11.27)
(86)国際出願番号　PCT/EP2012/066726
(87)国際公開番号　WO2013/030208
(87)国際公開日　平成25年3月7日 (2013.3.7)
審査請求日　平成27年8月28日 (2015.8.28)
(31)優先権主張番号　102011111991.8
(32)優先日　平成23年8月30日 (2011.8.30)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

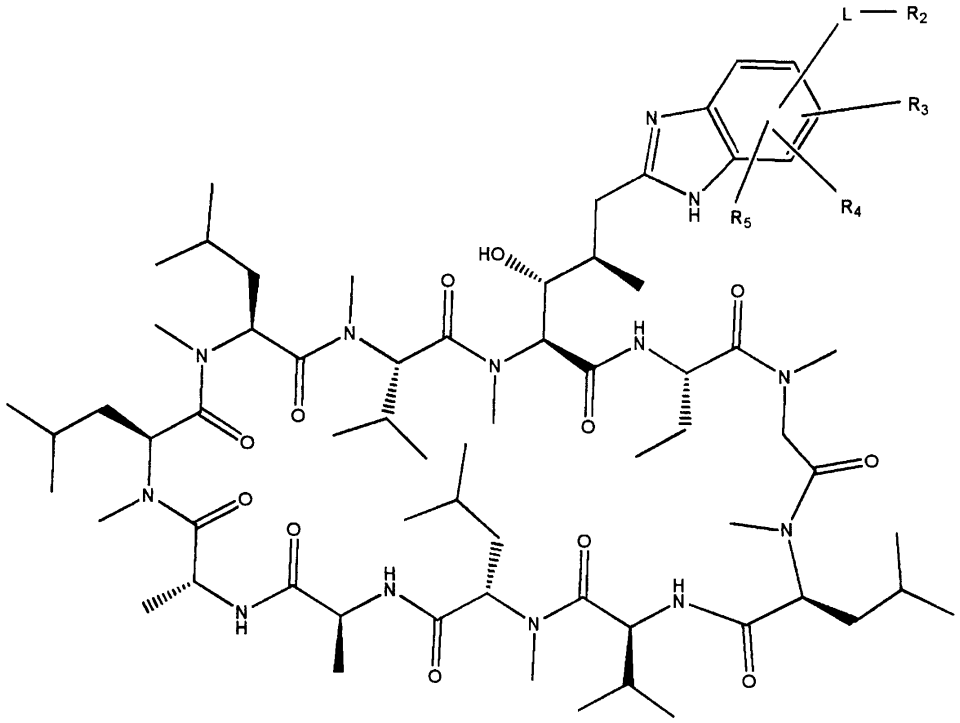
(73)特許権者　501497655
マックス　プランク　ゲゼルシャフト　ツ　ヴァー　フェデルゥン　デル　ヴィッセンシャフテン　エー　フォー
ドイツ連邦共和　８０５３９　ミュンヘン、　ホフガーテンシュトラーセ　８
(73)特許権者　513050132
リード　ディスカバリー　センター　ゲーエムベーハー
ドイツ連邦共和国　４４２２７　ドルトムント　オットー－ハーン－シュトラーセ　１５
(74)代理人　110000578
名古屋国際特許業務法人

最終頁に続く

(54)【発明の名称】シクロスポリン誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
次の化合物、または、薬学的に許容できる塩、若しくはその互変異性体、エナンチオマー、または他の立体異性体からなるシクロスポリン誘導体。

【化１】



式中、Ｌは結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＯＮＨ－、－ＣＯＮＨＣＨ$_2$－、または－ＣＯＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＯＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、または－ＣＯＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－を表し；

Ｒ$_2$は、極性の脱プロトン化できる基Ｐ$_s$、または生理学的条件下で基Ｐ$_s$に変換されることができる基Ｐ$_s$’、または、極性のプロトン化できる基Ｐ$_b$、または生理学的条件下で基Ｐ$_b$に変換されることができる基Ｐ$_b$’を表し；

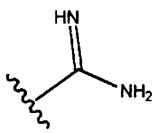
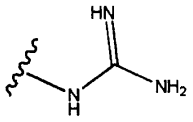
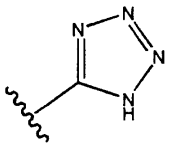
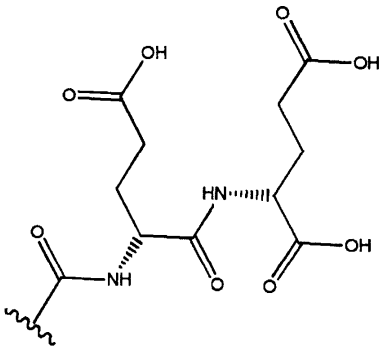
Ｒ$_3$は、Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６）－アルキル、（Ｃ１～Ｃ６）－アルコキシ、－ＯＨ、（Ｃ１～Ｃ６）－アルキルチオ、（Ｃ１～Ｃ６）－アルキルスルホニル、－ＳＨ、－ＣＦ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（（Ｃ１～Ｃ６）アルキル）、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨ（（Ｃ１～Ｃ６）アルキル）、－ＣＯＮ（（Ｃ１～Ｃ６）アルキル）$_2$、ニトロ、ハロゲン、シアノ、アミノ、（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－アミノ、または（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル－アミノを表し；

Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、独立して互いに、Ｈ、（Ｃ１～Ｃ６）－アルキル、（Ｃ１～Ｃ６）－アルコキシ、－ＣＦ$_3$、ハロゲンを表し、または、Ｒ$_4$およびＲ$_5$が環のオルト位に置かれる場合、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は共に－ＯＣＨ$_2$Ｏ－基、または－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ－基を形成することができる。

【請求項２】

Ｒ$_2$は、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＮＨ$_2$、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ-$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（モルホリン－４－イル）および次のグループ

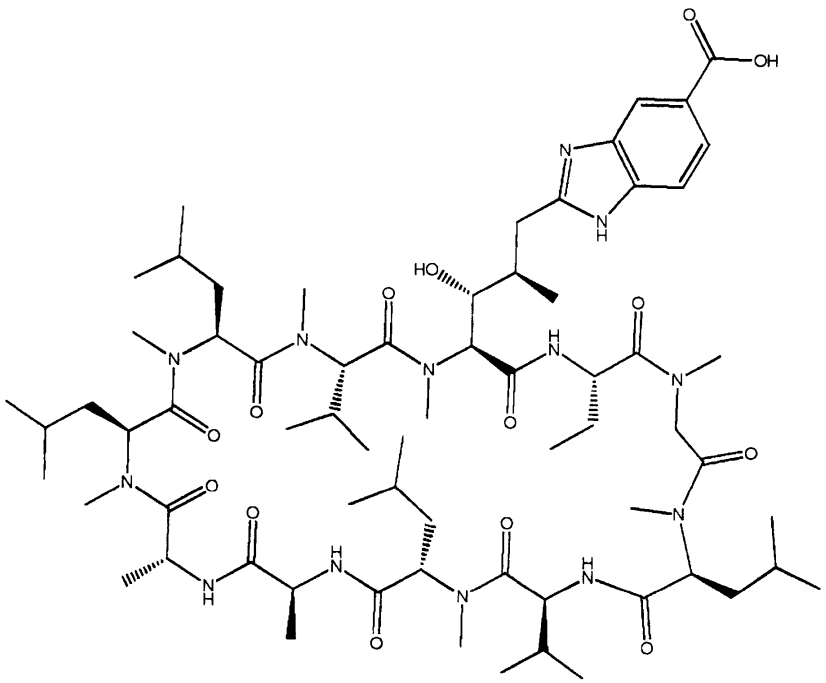
【化２】

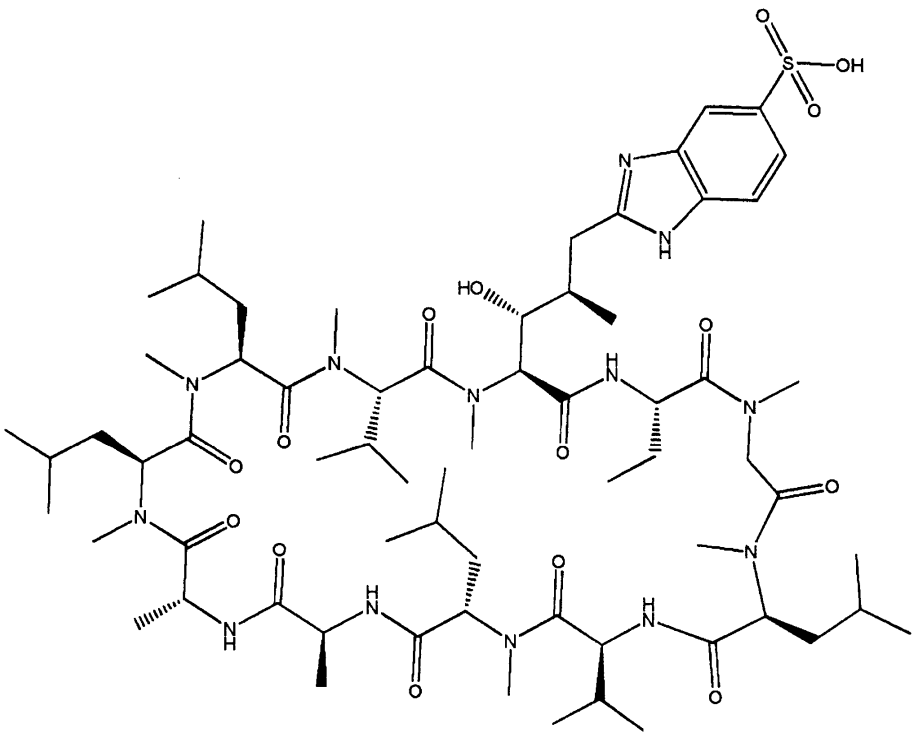





および

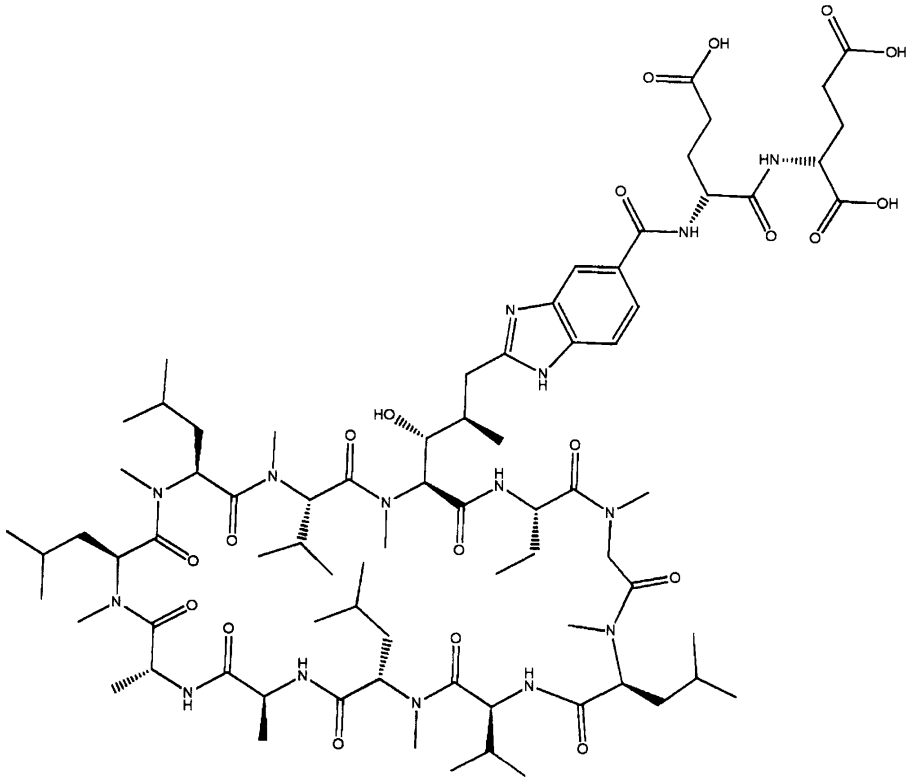
からなる群から選択される、
請求項１に記載のシクロスポリン誘導体。
【請求項３】
Ｌは、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＯＮＨ－、および－ＯＣＨ$_2$－からなる群から選択される、請求項１又は請求項２に記載のシクロスポリン誘導体。
【請求項４】
Ｒ$_3$は、Ｈ、－ＣＯＯＨ、－ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＣＮからなる群から選択される、請求項１～請求項３のいずれか一項に記載のシクロスポリン誘導体。
【請求項５】
Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、独立して互いにＨまたはＦである、請求項１～請求項４のいずれか一項に記載のシクロスポリン誘導体。
【請求項６】
前記化合物は、次の

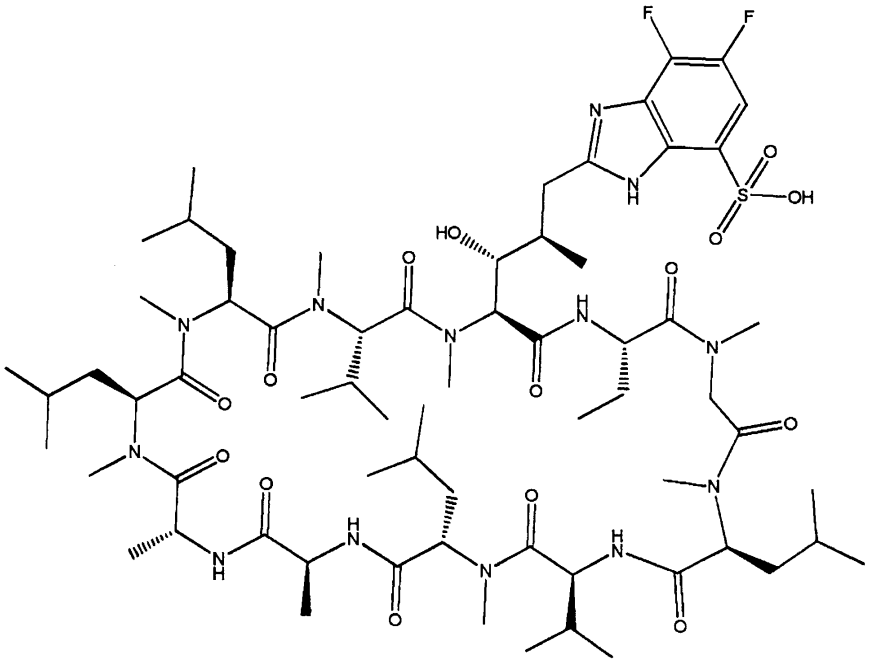
【化３Ａ】



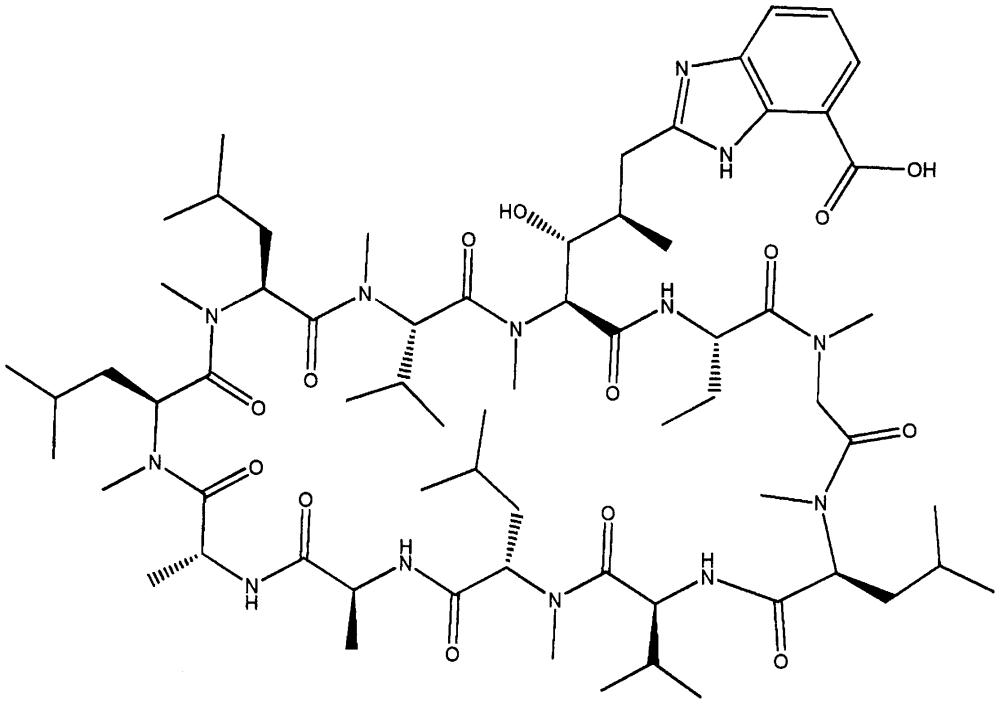


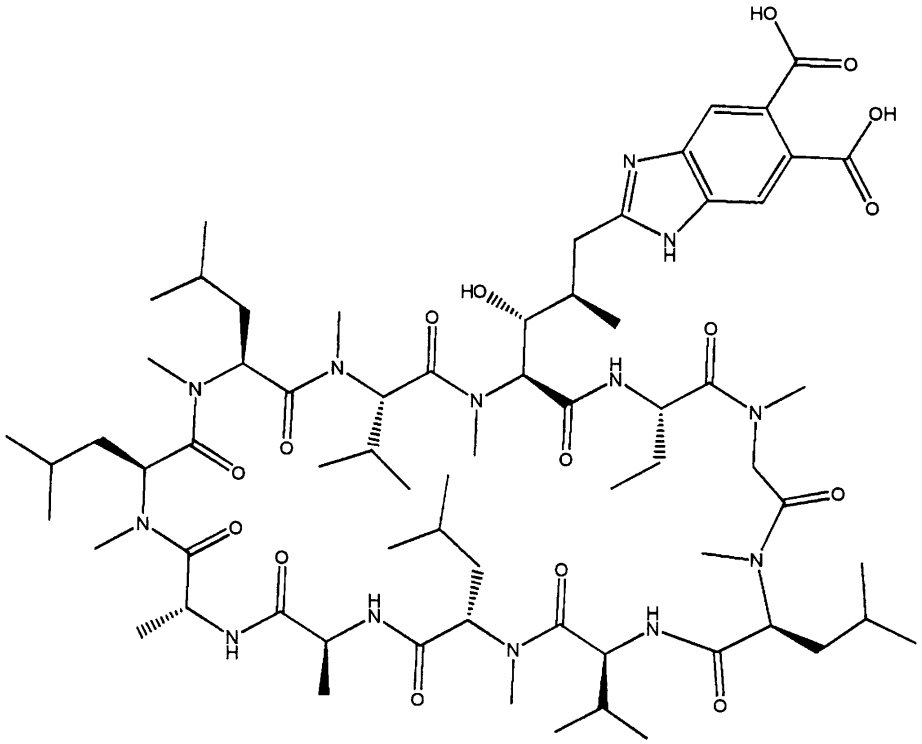
【化３Ｂ】



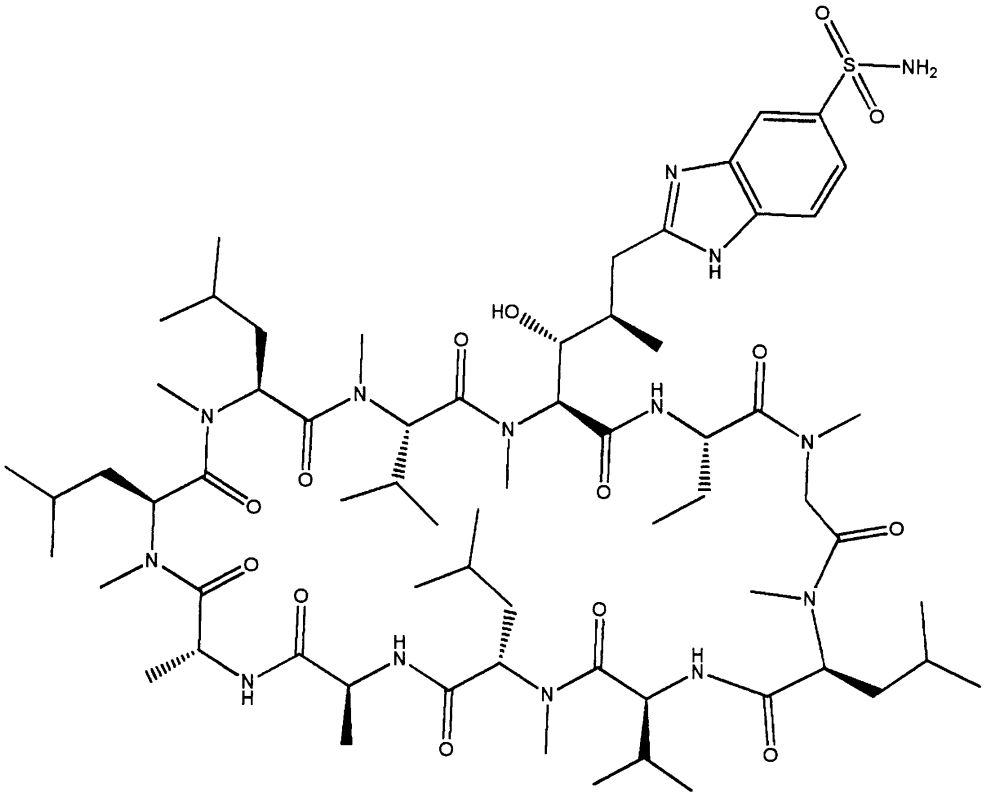


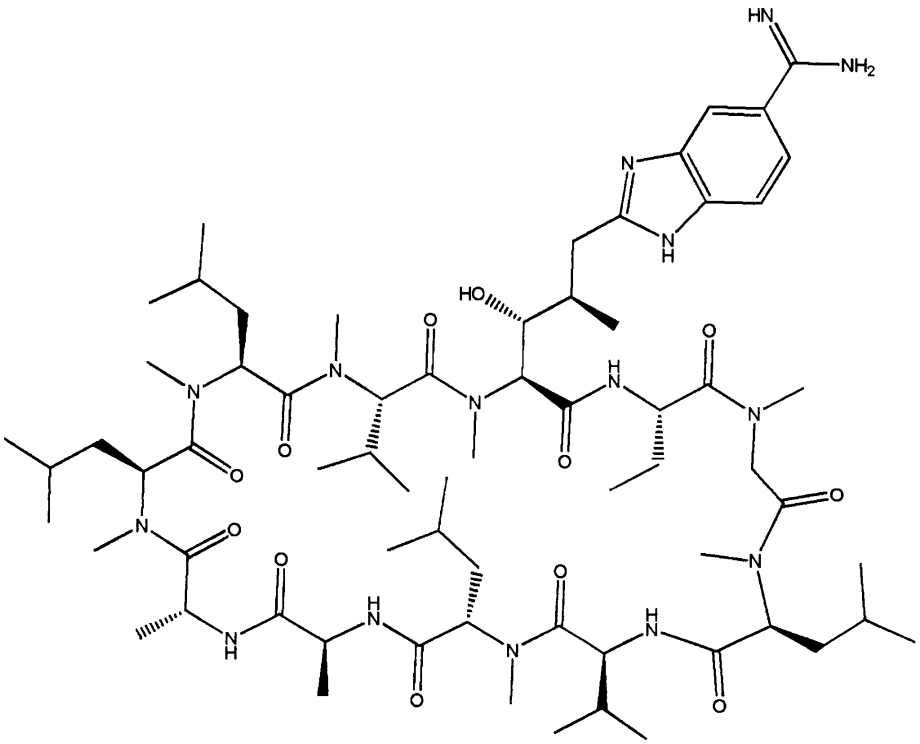
【化３Ｃ】



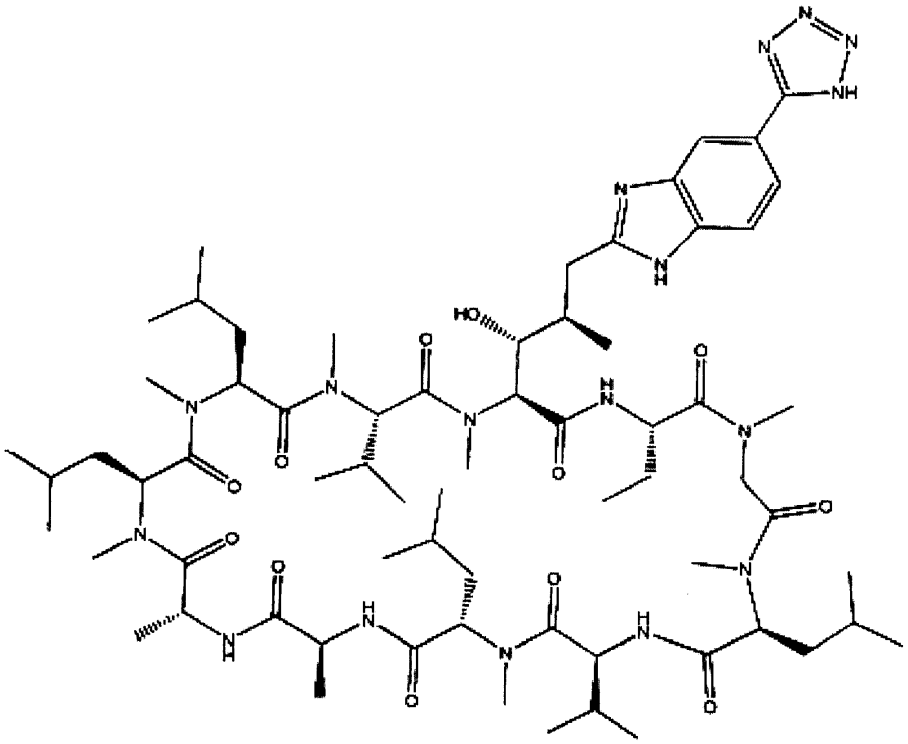


【化３Ｄ】

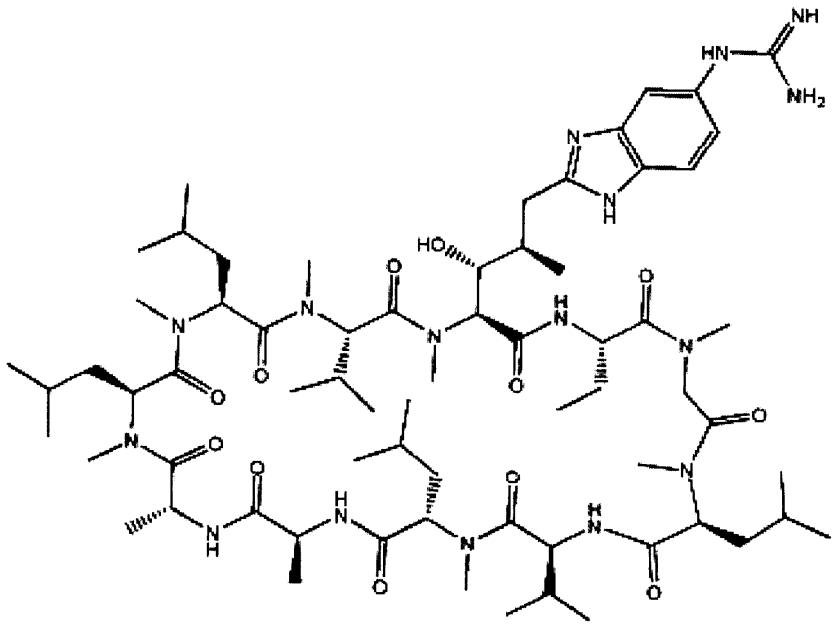




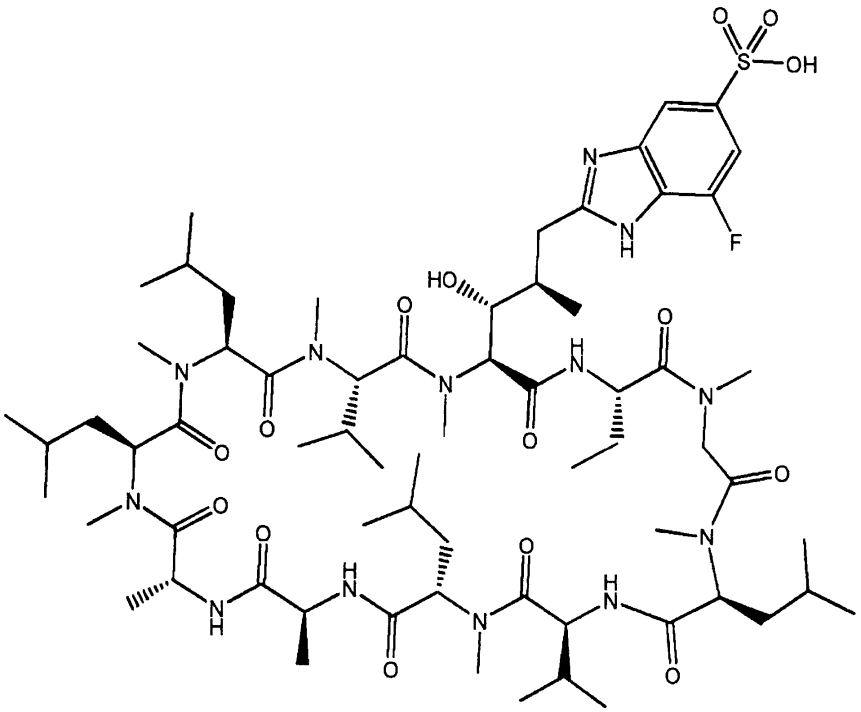
【化３Ｅ】



【化３Ｆ】



【化３Ｇ】



化合物の一つである、請求項１～請求項５のいずれか一項に記載のシクロスポリン誘導体。

【請求項７】

末端原子は存在せず、この位置でトレーサーが結合される、請求項１～請求項６のいずれか一項に記載のシクロスポリン誘導体を含むトレーサー結合化合物。

【請求項８】

医学分野で使用のための請求項１～６のいずれか一項に記載のシクロスポリン誘導体。

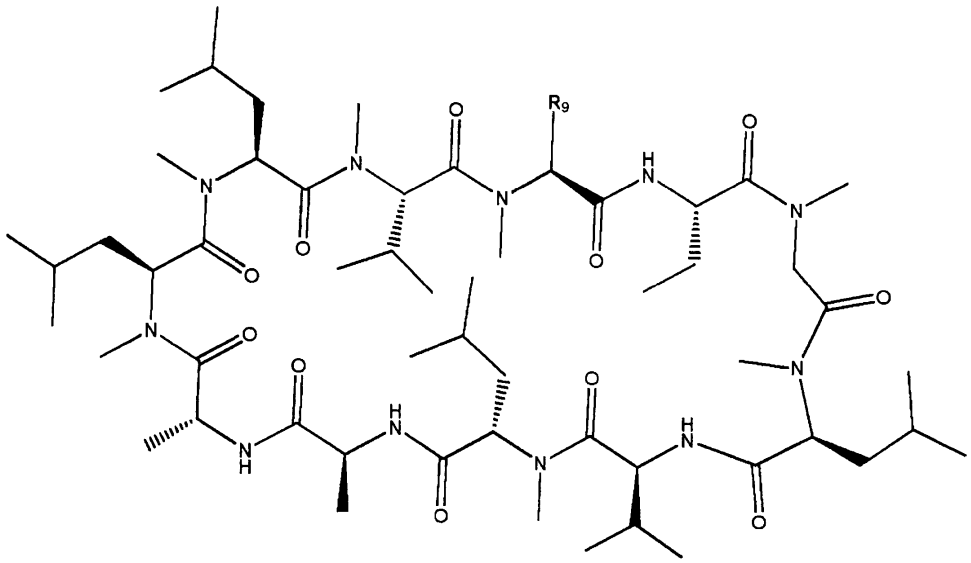
【請求項９】

ａ）ウイルス感染症
ｂ）急性および慢性炎症性疾患
ｃ）癌
ｄ）変性性筋疾患
ｅ）神経変性疾患、および
ｆ）カルシム恒常性の障害と関連する疾患、
の治療および／または診断のための、請求項１～６，８のいずれか一項に記載のシクロスポリン誘導体。

【請求項１０】

請求項１～請求項６のいずれか一項に記載のシクロスポリン誘導体の調製のための
次の式

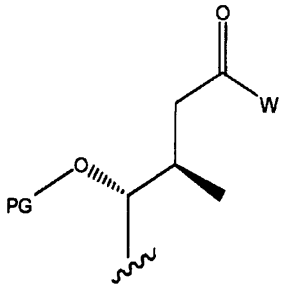
【化４】



のシクロスポリン誘導体の使用であって、

式中、Ｒ$_9$は、次の式

【化５】



の残基を表し、

式中、ＰＧは、アルコールの保護基であり、Ｗは、ＨまたはＯＨを表し、前記残基は、波線で描かれる末端での結合を介して連結される、前記シクロスポリン誘導体の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【０００１】

本発明は、下記に示す式Ｉの化合物およびトレーサー結合化合物に関し、それらは共にシクロスポリン誘導体である。本発明に係る化合物は、免疫抑制効果を示さず、医学、特に、ウイルス感染症、炎症性疾患、癌、変性筋肉疾患、神経変性疾患、及びカルシウム恒常性障害と関連する損傷の治療において使用される。さらに、本発明は、本発明に係る化合物、および任意選択的に種々の添加剤を含む医薬組成物に関する。本発明はさらに、多細胞物体の細胞外空間において活性化剤の蓄積方法に関する。本発明の更なる目的は、本発明に係る化合物の調製のための様々なシクロスポリン誘導体の使用である。

【０００２】

生物学的活性化分子、いわゆる「活性化剤」は、一般的に薬学的な活性化剤であり、生体細胞の外部と同様に内部に大抵は効果を有する。それによって、従来特に現れていた問題は、細胞の内部にのみ効果を有すべき活性化剤が、細胞膜を通って移動する前にすでに細胞外空間に望まない副作用を引き起こすということである。このことにおいては、全く同一の活性化剤は、細胞の内側と外側で異なる効果を有するという付加的な問題を引き起こす。実際の効果は、従って、二つの要素として所望の細胞内効果および所望されない細胞外効果を含む。細胞への輸送は、通常細胞外空間を通過することを含むので、細胞内効果を達成するために、しばしば細胞外（側）効果もまた、必然的に受け入れられている。

【０００３】
同様に、細胞外効果のみを所望とすることができ、細胞内効果を所望としないとすることができる。特に、医学の分野において、様々な活性化剤が、細胞内で所望の効果を引き起こさないだけでなく、毒ですらあり、または他の害となる効果を引き起こすということが知られている。細胞に移動される活性化剤の「ロス」を補うために特異的な細胞外効果を達成するために実際に必要な量よりはるかに高い量を適用しなければいけないということが起こる。
【０００４】
活性化剤は、細胞外のおよび／または細胞内の「分子」または「構造」に影響することができる。当該生物学的分子は、例えば、酵素、阻害剤、活性化剤、受容体が可能である。「構造」は例えば、細胞外マトリックスとして理解されることができ、全体は高分子からなり、組織および器官の細胞の細胞膜の外側に位置する。
【０００５】
様々な公表された文献は、シクロスポリンが細胞外効果と同様に細胞内効果を有することが可能であることを示す。シクロスポリンは、シクロフィリンのようなタンパク質に、細胞外で結合すると同様に細胞内で結合する。このようなタンパク質は、化学論文に、およびＷＯ２０１０／０１２０７３等のような特許文献に総合的に記載される。シクロスポリンおよびそれらの誘導体は、治療的に使用され得る様々な効果を有する。したがって、シクロスポリンおよびそれらの誘導体は、神経保護／神経発生、シャペロン活性、ＨＩＶ－感染、癌、またはアルツハイマー病に影響し得る。これらの化合物の所望の効果の例は、ＰＰｌａｓｅ－阻害である。しかしながら、ＰＰｌａｓｅ（ペプチジル－プロリル－イソメラーゼ）－阻害剤は、個々のＰＰｌａｓｅ－ファミリー間を区別することが可能である（Ｎａｔｕｒｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ．３（１０）：６１９－２９，２００７；Ｃｅｌｌｕｌａｒ＆Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ．６３（２４）：２８８９－９００，２００６；Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｔｏｐｉｃｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．３（１２）：１３１５－４７，２００３；Ａｄｖａｎｃｅｓ ｉｎ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．５９：２４３－８２，２００１）。
【０００６】
ＰＰｌａｓｅ－阻害剤は、配列が類似しているファミリーメンバーのため、しばしば類似の阻害強度を有する。一つのファミリー内のＰＰｌａｓｅは、異なる生物化学反応に影響を与えることができるので、適用される活性化剤の診断に関する効果または薬理学的効果は、異なる分配場所で達成される濃度に直接依存する。したがって、例えば治療的に使用されるシクロスポリンＡのようないくつかのＰＰｌａｓｅ－阻害剤（例えば、Ｂｉｏｐｏｌｙｍｅｒｓ ８４（２００６）１２５－１４６；Ｃｈｅｍｉｃａｌ＆Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｂｕｌｌｅｔｉｎ．５４（３）：３７２－３７６，２００６；Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ＆Ｂｉｏｌｏｇｙ．１０（１）：１５－２４，２００３；Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ．２９（３）：７６７－７７３，２００１）は、わずかに水に溶けるだけである（ＤＥ１９８５９９１０）。
【０００７】
菌類トリポクラジウムインフラタム（Ｔｏｌｙｐｏｃｌａｄｉｕｍ ｉｎｆｌａｔｕｍ）からもともと単離されたシクロスポリンＡは、例えば、免疫応答の抑制のために医学的応用で使用される。本発明に関して、シクロスポリンは１１個のアミノ酸の環状ペプチド（ウンデカペプチド）である。Ｈｅｌｖｅｔｉｃａ Ｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ ６５（１９８２），１６５５～１６７７に記載されるようにシクロスポリンＡ～Ｉの全て、およびそれらの誘導体、ならびにＣｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ ７０（１９８７），１３～３６に記載されるようにシクロスポリンＫ～Ｚのすべて、およびそれらの誘導体が含まれる。シクロスポリンは、本発明によると、ＷＯ９９／１８１２０に記載されるように、重水素で置換されてもよい。
【０００８】

シクロスポリンA（シクロスポリンもまた）は、環状オリゴペプチドであり、細胞内カルシニューリン阻害効果を有する。そのように効果的な、シクロスポリンは、免疫抑制の選択的および可逆的メカニズムによって特徴づけられる。シクロスポリンは、ある種のサイトカインの生産によってＴ－リンパ球の活性化を選択的に阻止し、これらＴ細胞の調節に関与する。したがって、特に、例えば異種組織の拒絶に責任がある細胞障害性Ｔリンパ球の増殖を抑制するということを同時に引き起こしてインターロイキン－２の合成を阻害する。シクロスポリンは、シクロスポリン結合タンパク質のファミリーに属するいわゆるシクロフィリンまたはイムノフィリンに結合することによって細胞内に効く。本発明によると、本発明の化合物がこの細胞内効果を有さないと好ましい。

【０００９】

シクロフィリンの阻害剤は、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、肺炎または気腫のような気道の疾患の治療（Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｏｎ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ Ｄｒｕｇｓ １２（２００３）６４７－６５３，Ｂｉｏｄｒｕｇｓ ８（１９９７）２０５－２１５，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｃｅｌｌ＆Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２０（１９９９）４８１－４９２）、糖尿病のような代謝性疾患の治療（Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ３７（２００５）１８５７－１８６０，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ６０（２００１）８７３－８７９）、消化管の炎症性疾患の治療（Ｂｏｎｅ Ｍａｒｒｏｗ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ ２６（２０００）：５４５－５５１，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２０（２００３）９１０－９１７）、免疫システムの障害の治療（Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ ８４（２００２）１３７－１４３，Ａｃｔａ Ｂｉｏｃｈｉｍｉｃａ Ｐｏｌｏｎｉｃａ ４９（２００２）２３３－２４７）、
炎症の治療（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｅｒｉｏｄｏｎｔａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ４２（２００７）５８０－５８８，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｌｏｇｙ，Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇｅｒｙ＆Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ ７６（２００５）１１１５－１１２０，Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １２（２００４）：１５１－１５７）、循環器疾患の治療（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｙｐｅｒｔｅｎｓｉｏｎ １７（１９９９）１７０７－１７１３，Ｄｒｕｇ＆Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ ２１（１９９８）２７－３４）、神経学的疾患の治療（Ａｎｎａｌｓ ｏｆ Ｖａｓｃｕｌａｒ Ｓｕｒｇｅｒｙ．２０（２００６） ２４３－２４９）、血管形成の機能障害に関連する疾患の治療（Ｂｌｏｏｄ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ．２５（２００７）４６６－４７２，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ａｎｇｉｏｌｏｇｙ ２４（２００５）３７２－３７９，Ｎｅｆｒｏｌｏｇｉａ．２３（２００３）：４４－４８）、臓器移植の場合において免疫応答の抑制のための治療（Ｂｏｎｅ Ｍａｒｒｏｗ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ．３８（２００６）１６９－１７４），Ｂｉｏｄｒｕｇｓ．１４（２０００）１８５－１９３，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ．５（１９９６）３５１－３７３）、および自己免疫疾患の治療（Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ＆Ｉｍｍｕｎｏｐａｔｈｏｌｏｇｙ．８２（３）：１９７－２０２，１９９７）、
関節炎性疾患の治療（Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ．３６（１９９７）８０８－８１１，Ｂｉｏｄｒｕｇｓ．７（１９９７）３７６－３８５）、皮膚炎の治療（Ｖｅｔｅｒｉｎａｒｙ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ １７（２００６）３－１６）、乾癬の治療（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｉｃａｌ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ １６（２００５）２５８－２７７，Ｈａｕｔａｒｚｔ ４４（１９９３）３５３－３６０）、アレルギーの治療（Ｃｏｒｎｅａ ２７（２００８）６２５，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｓｍａｌｌ Ａｎｉｍａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ４７（２００６）４３４－４３８，Ｃｌｉｎｉｃａｌ＆Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ ３４（２００６）３４７－３５３）、多発性硬化症の治療（Ｉｍｍｕｎｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ＆Ｉｍｍｕｎｏｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ ２１（１９９９）５２７－５４９，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｉｍａｇｉｎｇ ７（１９９７）１－７）、心

筋梗塞などのような虚血によって引き起こされる疾患の治療（Ａｎｎａｌｓ ｏｆ Ｔｈｏｒａｃｉｃ Ｓｕｒｇｅｒｙ ８６（２００８）１２８６－１２９２，Ａｃｔａ Ａｎａｅｓｔｈｅｓｉｏｌｏｇｉｃａ Ｓｃａｎｄｉｎａｖｉｃａ ５１（２００７）＋９０９－９１３）、
膵臓の梗塞の治療（Ｐａｎｃｒｅａｓ ３２（２００６）１４５－１５１）、または脳卒中の治療（Ａｎｎａｌｓ ｏｆ Ｖａｓｃｕｌａｒ Ｓｕｒｇｅｒｙ ２０（２００６）２４３－２４９，Ｎｅｕｒｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２７（２００５）８２７－８３４）、糸球体腎炎などのような腎臓病の治療（Ｎｅｐｈｒｏｌｏｇｙ Ｄｉａｌｙｓｉｓ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ １９（２００４）３２０７，Ｎｅｐｈｒｏｎ ９１（２００２）５０９－５１１）、腫瘍の治療（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｖｅ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ １２８（２００８）２４６７－２４７３，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ １４８（２００７）４７１６－４７２６）、多発性骨髄腫のための治療（Ｌｅｕｋｅｍｉａ １２（１９９８）５０５－５０９，Ｌｅｕｋｅｍｉａ＆Ｌｙｍｐｈｏｍａ １６（１９９４）１６７－１７０）、急性もしくは慢性白血病のための治療（Ｃａｎｃｅｒ Ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ＆Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ５２（２００３）４４９－４５２，Ｃａｎｃｅｒ ９７（２００３）１４８１－１４８７）、
筋肉変性のための治療（Ｎｅｕｒｏｓｃｉｅｎｃｅ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ ３１（２００２）８５－９２、悪液質の治療（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｒｄｉｏｌｏｇｙ ８５（２００２）１７３－１８３，Ｄｒｕｇｓ ５８（１９９９）９５３－９６３，１９９９）、ライター症候群の治療（Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ ４０（２００１）９４５－９４７），骨吸収の疾患の治療（Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ５６４（２００７）２２６－２３１，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ＆ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ ２５４（１９９９）２４８－２５２）、アルツハイマー病の治療（Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ＆ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ ２４８（１９９８）１６８－１７３，Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ １１５（２００２）８８４－８８７）、マラリアの治療（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ＆ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｐａｒａｓｉｔｏｌｏｇｙ ９９（１９９９）１６７－１８１）、敗血症および毒性ショック症候群の治療（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ＆Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ３１１（２００４）１２５６－１２６３）、
筋肉痛の治療（Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ １４７（２００２）６０６－６０７），例えばＨＩＶ－１、ＨＩＶ－２、ＨＩＶ－３（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｎｆｅｃｔｉｏｕｓ Ｄｉｓｅａｓｅｓ １９４（２００６）１６７７－１６８５，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ Ｔｏｄａｙ１（１９９５）２８７－２９１，１９９５）、サイトメガロウイルス（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ ８１（２００７）９０１３－９０２３）もしくはアデノウイルス（Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｅ １０５（２００８）５９２－５９４，Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｅ ９７（２０００）７６４－７６８）などのようなウイルス感染症の治療（Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｏｎ Ｅｍｅｒｇｉｎｇ Ｄｒｕｇｓ １３（２００８）３９３－４１６）、および髪の成長を保持するための治療（Ａｒｃｈｉｖｅｓ ｏｆ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２９６（６）：２６５－２６９，２００４，Ａｎｎａｌｅｓ ｄｅ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｉｅ ｅｔ ｄｅ Ｖｅｎｅｒｅｏｌｏｇｉｅ １２７（２０００）７６９）のような非常に広い治療範囲を有する。治療応用の広い範囲に基づいて、シクロフィリンの阻害剤は医学の分野で重要な物質種類である。

【００１０】

シクロスポリンおよびシクロスポリンの誘導体を前記疾患の治療に使用する場合、シクロスポリンおよびシクロスポリンの誘導体は、所望の治療効果に加えて、免疫抑制効果を有し、免疫抑制効果は、いくつかのこれまで公知のシクロスポリン誘導体の欠点になる。

このような場合において、しかしながら、免疫抑制効果は、除外されるべき望まれない副作用である。シクロスポリンおよびシクロスポリンの誘導体はシクロフィリンを阻害し得るということは公知である。しかし、シクロスポリン化合物が細胞に入ると、その後シクロスポリン化合物およびシクロフィリンの複合体は、セリン－スレオニン－ホスファターゼカルシニューリンを阻害し得る。カルシニューリンの阻害は、その後、免疫抑制の望まない副作用を誘導する。しかし、細胞外空間にシクロフィリンも存在し、シクロスポリン化合物によるシクロフィリンの阻害は、所望の治療効果を誘導する。したがって、所望の治療目的に関わる効果、および細胞に入ることができないという両方を示すシクロスポリン化合物を与えることが可能である場合、望まれない副作用を避ける可能性がある。

【００１１】

したがって、本発明の場合、免疫抑制の副作用が起こらずに所望の治療効果を有する新規シクロスポリン誘導体を提供することが目的である。特に、治療的に有効であるが細胞に入ることができない活性化剤を与えることが本発明の目的である。

【００１２】

特に、免疫抑制性でなく次の疾患に対して治療的に有効である活性化剤を与えることが本発明の一つの目的である：

ａ）ウイルス感染症

ｂ）急性および慢性炎症性疾患

ｃ）癌

ｄ）変性性筋疾患

ｅ）神経変性疾患、および

ｆ）カルシム恒常性の障害と関連する疾患、

ここで、ウイルス感染症は、ＨＩＶ、Ａ型肝炎ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルスおよびＥ型肝炎ウイルスのようなウイルスによって引き起こされることができ、

ここで、炎症性疾患は、好ましくは、喘息、慢性炎症、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、多種化学物質過敏症、炎症性腸疾患、敗血症、血管平滑筋細胞の炎症、動脈瘤、骨盤部位の炎症、再潅流傷害、慢性関節リウマチ、脈管炎、乾癬及び潰瘍性大腸炎を含み、

ここで、癌は、好ましくは、肺がん、膀胱ガン、肝がん、膵がん及び乳がんを含む、

ここで、変性性筋疾患は、好ましくは、筋ジストロフィー、コラーゲンＩＶ－筋疾患および心筋再潅流傷害であり、

ここで、神経変性疾患は、好ましくはアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、多系統委縮症、多発性硬化症、脳灰白髄炎、脳卒中、糖尿病性神経障害、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷および脳硬化症から選択され、

ここで、カルシウム恒常性の障害と関連する疾患は、好ましくは、心筋梗塞、脳卒中、急性肝臓毒性、胆汁うっ滞および移植された臓器の再潅流傷害に関する。

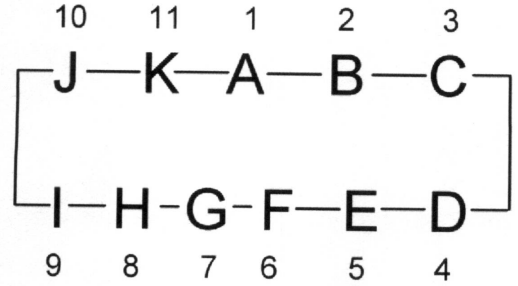
【００１３】

驚くべきことに、適切なイミダゾール誘導体、オキサゾール誘導体、またはチアゾール誘導体と共にシクロスポリンのアミノ酸１の誘導体化は、当該変化させたシクロスポリンが細胞透過性を変更するというように、シクロスポリンの特徴を変化し得るということが明らかにされている。特に、本発明にかかる上記イミダゾール誘導体、オキサゾール誘導体、またはチアゾール誘導体において、例えば酸基等の化学基を導入することは、細胞外空間に蓄積しない、細胞へ入らないというようにシクロスポリンの特徴を変化し得る。

【００１４】

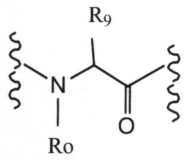
適切なイミダゾール誘導体、オキサゾール誘導体、またはチアゾール誘導体と共にシクロスポリンの誘導体化によって得られる必須の特徴は、さらにヒトシクロフィリンのペプチジル－プロリル－シス／トランス－イソメラーゼ活性を阻害し、好ましくは、＜１００ｎＭｏｌのＩＣ$_{50}$値を有し、セリン－スレオニン－ホスファターゼカルシニューリンを阻害することなく、細胞に入らないように得られた新規シクロスポリン－誘導体の能力である。

【００１５】
上述の目的は、次の式Ｉの化合物の提供によって達成される。
【００１６】
【化１】



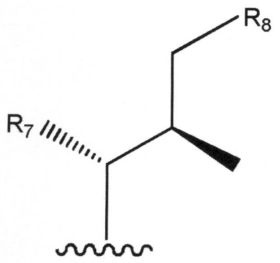
式Ｉ

【００１７】
ここで、Ａは次の式ＩＩのアミノ酸であり、
【００１８】
【化２】



式ＩＩ

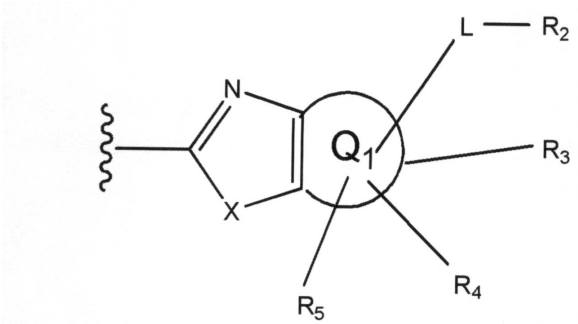
【００１９】
ここで、波線部分で終わる結合は、部分ＢおよびＫとの連結を表し、Ｒ$_9$は次の式ＩＩＩの群であり、および
【００２０】
【化３】



式ＩＩＩ

【００２１】
Ｒ$_8$は、次の式ＩＶの群に対応し、または、
【００２２】

【化４】



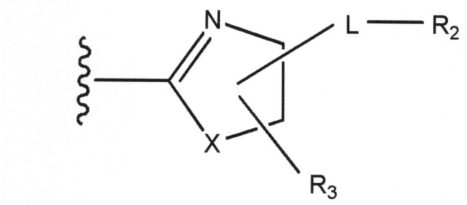
式ＩＶ

【００２３】

Ｒ８は、次の式Ｖの群に対応し、または、

【００２４】

【化５】



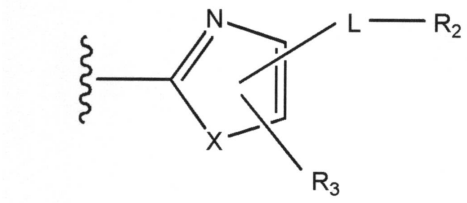
式Ｖ

【００２５】

Ｒ８は、次の式ＶＩの群に対応し、または、

【００２６】

【化６】



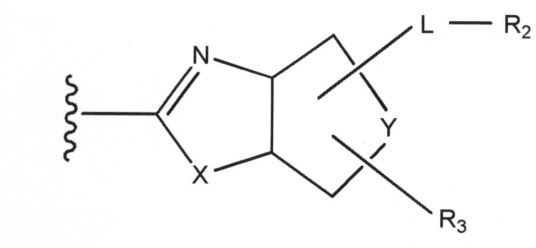
式ＶＩ

【００２７】

Ｒ８は、次の式ＶＩＩの群に対応し、または、

【００２８】

【化７】



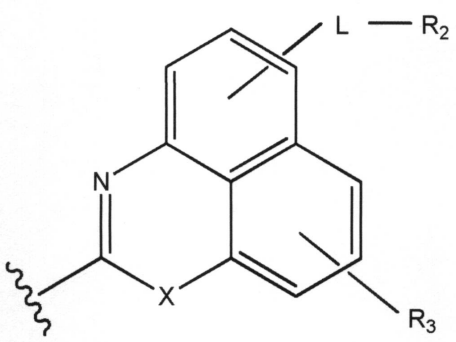
【００２９】

Ｒ８は、次の式ＶＩＩＩの群に対応し、ここで、残基Ｌ－Ｒ２およびＲ３を、同じ、も

しくは異なるフェニル環に結合することができ、または、

【００３０】

【化８】

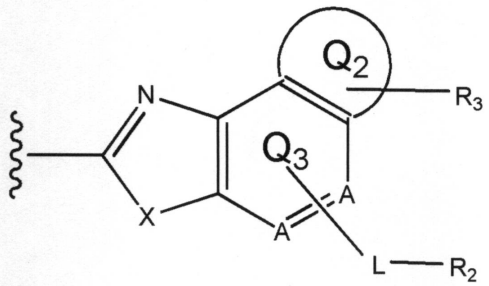


式ＶＩＩＩ

Ｒ$_{8}$は、次の式ＩＸの群に対応し、ここで、残基Ｌ－Ｒ$_{2}$およびＲ$_{3}$を、同じ、もしくは異なる環Ｑ$_{2}$もしくは環Ｑ$_{3}$に結合することができ、または、

【００３１】

【化９】

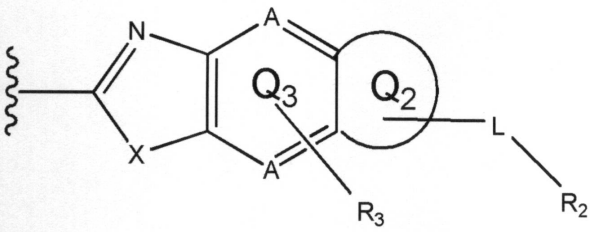


式ＩＸ

Ｒ$_{8}$は、次の式Ｘの群に対応し、ここで、残基Ｌ－Ｒ$_{2}$およびＲ$_{3}$を、同じ、もしくは異なる環Ｑ$_{2}$もしくは環Ｑ$_{3}$に結合することができ、または、

【００３２】

【化１０】

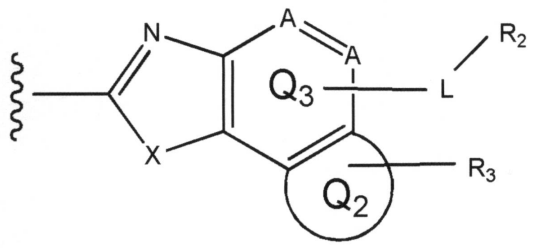


式Ｘ

Ｒ$_{8}$は、次の式ＸＩの群に対応し、ここで、残基Ｌ－Ｒ$_{2}$およびＲ$_{3}$を、同じ、もしくは異なる環Ｑ$_{2}$もしくは環Ｑ$_{3}$に結合することができ、または、

【００３３】

【化１１】

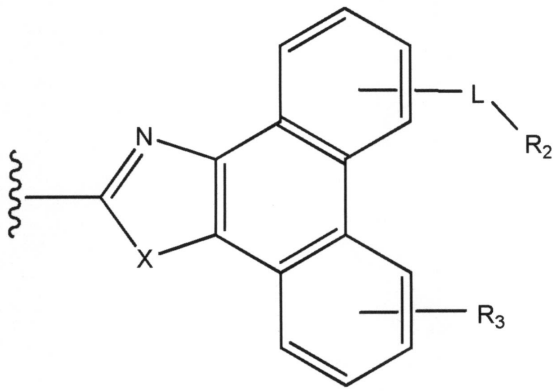


式ＸＩ

Ｒ$_{8}$は、次の式ＸＩＩの群に対応し、ここで、残基Ｌ－Ｒ$_{2}$およびＲ$_{3}$を、同じ、もしくは異なるフェニル環に結合することができ、または、

【００３４】

【化１２】

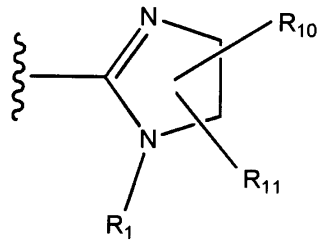


式ＸＩＩ

Ｒ$_{8}$は、次の式ＸＩＩＩの群に対応し

【００３５】

【化１３】



式ＸＩＩＩ

ここで、式ＩＶ～式ＸＩＩＩにおける波線部分で終わる結合は、Ｒ$_{8}$が結合された式ＩＩのＣＨ$_{2}$基に結合し、；

ここで、式ＩＩの群は、式ＩＩのＣＯによって、式Ｉにおけるアルファ－アミノ酸Ｂにアミド結合の形成を介して共有結合され、式ＩＩにおけるＮ－Ｒ$_{0}$は、Ｋのカルボキシル基にアミド結合の形成を介して共有結合され、ここで、

Ｂは、次の式から選択されるアミノ酸であり：

アルファ－アミノブタン酸；

アラニン；

スレオニン；

バリン；

ノルバリン；および

ヒドロキシル基修飾側鎖を有するアルファ－アミノブタン酸、アラニン、スレオニン、バリン、またはノルバリン；
Ｃはサルコシンを示し；
Ｄは次の群から選択されるアミノ酸であり：
ロイシン；
Ｎ－メチルロイシン；
バリン；
ガンマ－ヒドロキシ－Ｎ－メチルロイシン；および、
ガンマ－ヒドロキシロイシン；
Ｅは次の群から選択されるアミノ酸であり：
バリン；
ノルバリン；および
ヒドロキシル基で置換された側鎖の炭素原子の一つを有する修飾バリンまたはノルバリン；
Ｆは次の群から選択されるアミノ酸であり：
ロイシン；
Ｎ－メチルロイシン；
ガンマ－ヒドロキシ－Ｎ－メチルロイシン；および、
ガンマ－ヒドロキシロイシン；
Ｇはアルファ－アミノブタン酸またはアラニンであり；
ＨはＤ－アラニン、またはＤ－セリンであり；
ＩおよびＪはアミノ酸であり、独立して次の群から互いに選択され、
ロイシン；
Ｎ－メチルロイシン；
ガンマ－ヒドロキシ－Ｎ－メチルロイシン；および、
ガンマ－ヒドロキシロイシン；
ＫはＮ－メチルバリンまたはバリンであり、
ここで、アミノ酸Ｂ～Ｋは、互いにアミド結合の形成を介して連結され、
ここで、使用される記号および指標は次の意味を有する：
ＸはＯ、Ｓ、またはＮ－R_1を表し；
ＹはＯ、Ｓ、Ｎ－R_1、－CH_2－、または－CH_2CH_2－を表し；
ＡはＣＨまたはＮを表し、
Ｌは結合、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$－、－CH_2ＣＨ＝ＣＨ－、－CH_2CH_2ＣＨ＝ＣＨ－、－CH_2ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＯＮＨ－、－ＣＯＮＨＣＨ$_2$－、－ＣＯＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＯＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＯＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－を表し；
Q_1は、隣接環の二つの原子と共に、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、チオフェン、フラン、ピロール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラゾール基からなる芳香環または複素環を表し；
Q_2は、隣接環の二つの原子と共に、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、チオフェン、フラン、ピロール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、ピラゾール、チアジアゾール、オキサジアゾール、トリアゾール基からなる芳香環または複素環を表し；
Q_3は、それが配置されているものにおいて真ん中に位置されている６員環を表し；
R_0はＨまたはCH_3を表し；
R_1は、－ＣＯＯＨ基で置換されることもできるＨ、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、また

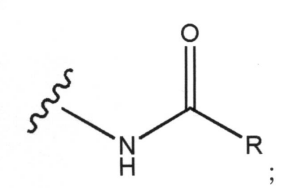
はベンジルを表し；
R_2は、極性の脱プロトン化できる基P_s、または生理学的条件下で基P_sに変換されることができる基P_s’、または、極性のプロトン化できる基P_b、または生理学的条件下で基P_bに変換されることができるP_b’基を表し；
R_3は、H、（Ｃ１～Ｃ６）－アルキル、（Ｃ１～Ｃ６）－アルコキシ、－ＯＨ、（Ｃ１～Ｃ６）－アルキルチオ、（Ｃ１～Ｃ６）－アルキルスルホニル、－ＳＨ、－CF_3、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯ（（Ｃ１～Ｃ６）アルキル）、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨ（（Ｃ１～Ｃ６）アルキル）、－ＣＯＮ（（Ｃ１～Ｃ６）アルキル）$_2$、ニトロ、ハロゲン、シアノ、アミノ、（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－アミノ、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル－アミノを表し；R_3は、特にR_3が環Q_1、環Q_2、環Q_3のヘテロ原子に結合する場合に、自由電子対の形態で存在することができ；
R_4およびR_5は、独立して互いに、H、（Ｃ１～Ｃ６）－アルキル、（Ｃ１～Ｃ６）－アルコキシ、－CF_3、ハロゲンを表し、または、R_4およびR_5が環のオルト位に置かれる場合、R_4およびR_5は共に－OCH_2O－基、または－OCH_2CH_2O－基を形成することができ；R_4およびR_5は独立して互いに、特にR_4またはR_5が環Q_1のヘテロ原子に結合する場合、自由電子対の形態で存在することもできる。

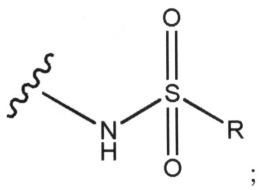
【００３６】
R_7は、H、－ＯＨ、－$OCOOR_{12}$、－$OCOR_{13}$、－$OCONR_{14}R_{15}$、－Ｏ－（テトラヒドロピラン－２－イル）、－Ｏ－（テトラヒドロフラン－２－イル）、－Ｏ－CHR_{16}－OR_{17}、－$SiR_{18}R_{19}R_{20}$を表し；
R_{10}およびR_{11}は独立して互いにH、（Ｃ１～Ｃ６）－アルキル、－CF_3、ハロゲンを表し、または、共に－CH_2CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－、もしくは－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$－基を形成することができ；
R_{12}は、（Ｃ１～Ｃ６）－アルキル、ベンジル、またはフェニルを表し、ここでアルキル基は任意選択的にフッ素または塩素で置換されることができ、ベンジルおよびフェニルは任意選択的に（Ｃ１～Ｃ６）－アルキル、（Ｃ１～Ｃ６）－アルコキシ、－CF_3、シアノ、ニトロ、またはハロゲンから選択された一つ以上の置換基と置換され；
R_{13}は、H、またはR_{12}を表し、
R_{14}およびR_{15}は、独立して互いにH、（Ｃ１～Ｃ６）－アルキル、ベンジル、またはフェニルを表し、ここでベンジルおよびフェニルは任意選択的に（Ｃ１～Ｃ６）－アルキル、（Ｃ１～Ｃ６）－アルコキシ、－CF_3、シアノ、ニトロ、またはハロゲンから選択された一つ以上の置換基と置換されることができ；
R_{16}は、Hまたは（Ｃ１～Ｃ６）－アルキルを表し；
R_{17}は、（Ｃ１～Ｃ６）－アルキル、ベンジル、またはフェニルを表し；ならびに、
R_{18}、R_{19}、およびR_{20}は、独立して互いに（Ｃ１～Ｃ６）－アルキル、ベンジル、またはフェニルを表す。

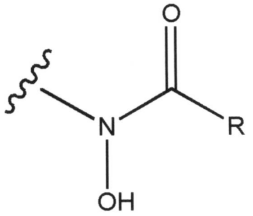
【００３７】
本発明は薬学的に許容できる塩、ならびに式Ｉの化合物の互変異性体、エナンチオマー、および他の立体異性体を含む。
本発明によると、アミノ酸の名前が、フィッシャーによる命名法の接頭辞Ｄ－またはＬ－を用いないで使用される場合、Ｄ体Ｌ体両方の可能性がある；しかし好ましくは、環境中に天然に存在する異性体（大抵はＬ－異性体）である。対応する命名法の接頭辞が使用される場合、対応する異性体が、本発明によると好ましい。

【００３８】
P_sおよびP_b基は、イオン性基、すなわちアニオン性基P_sもしくはカチオン性基P_b、または溶液中で容易にイオン性基P_sもしくはP_bに解離する基のいずれかである。好ましくは、これらの基はｐＨ６～８の範囲で部分的にまたは完全にイオン型で存在する。P_s基は、強塩基で切断されることができる水素原子を有する極性基であることもでき、ここで水素原子は、好ましくはヘテロ原子に結合される。

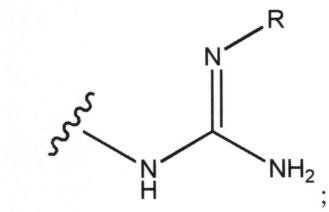
【００３９】
酸Ｐ$_s$基の例は次の通りである：
ａ）－ＣＯＯＨ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＮＨ$_2$、－ＳＯ２ＮＨ$_2$、－ＰＯ$_3$Ｈ$_2$、－ＰＯ（ＯＨ）（ＮＨ$_2$）、－ＣＯ（ＮＨＯＨ）、－ＣＯ（ＮＨ（Ｏ－Ｃ１～Ｃ４－アルキル））、－ＣＳＮＨ$_2$、－ＮＨＣＯＮＨ$_2$，－Ｎ（ＯＨ）ＣＯＮＨ$_2$、－ＮＨＣＯ（ＮＨＯＨ）、－ＮＨＣＳＮＨ$_2$、－ＣＳＮＨＮＨ$_2$；
ｂ）
【００４０】
【化１４】

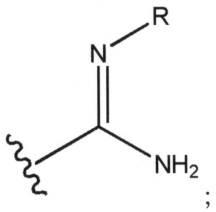


；


；


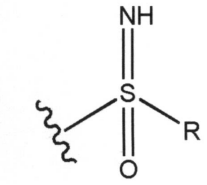
およびＲ＝－（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－Ｏ（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、－ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４－アルケニル）、（置換された）アリール、（置換された）Ｏ－アリール、（置換された）ＮＨ－アリール、－ＣＦ$_3$および他のフッ素化（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）基；
ｃ）
【００４１】
【化１５】



；


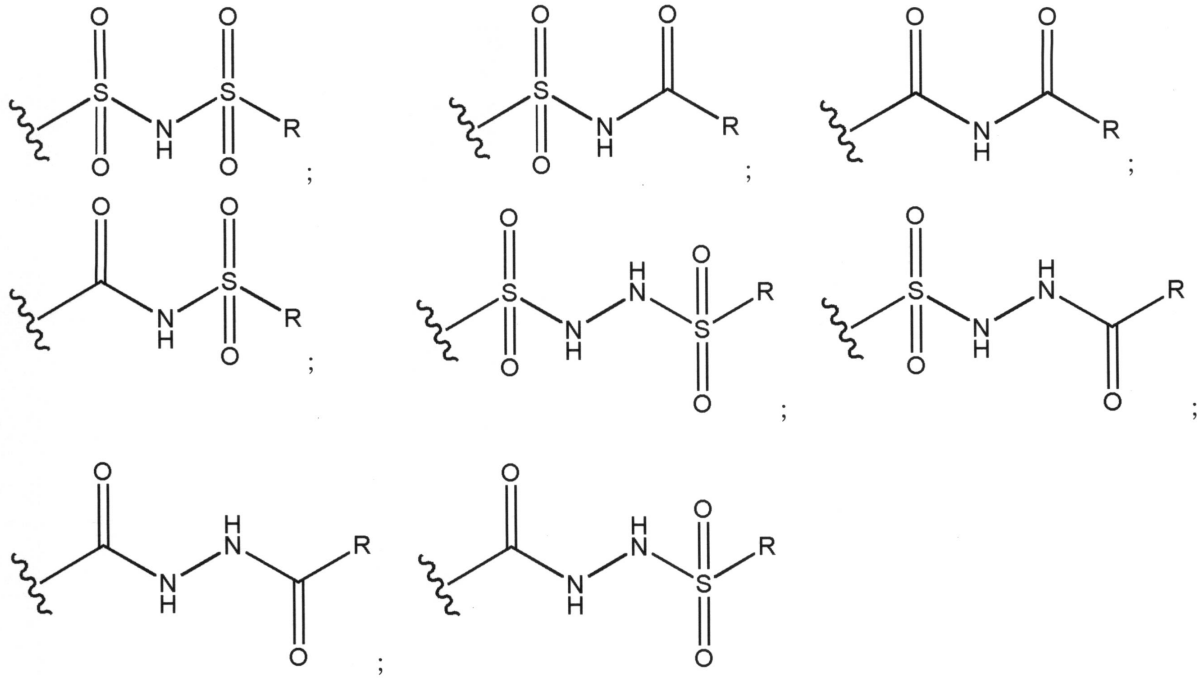
；

およびＲ＝－ＯＨ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$；
ｄ）
【００４２】
【化１６】



およびＲ＝（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）、（置換された）アリール、－ＣＦ$_3$および他のフッ素化（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）基；
ｅ）
【００４３】

【化１７】

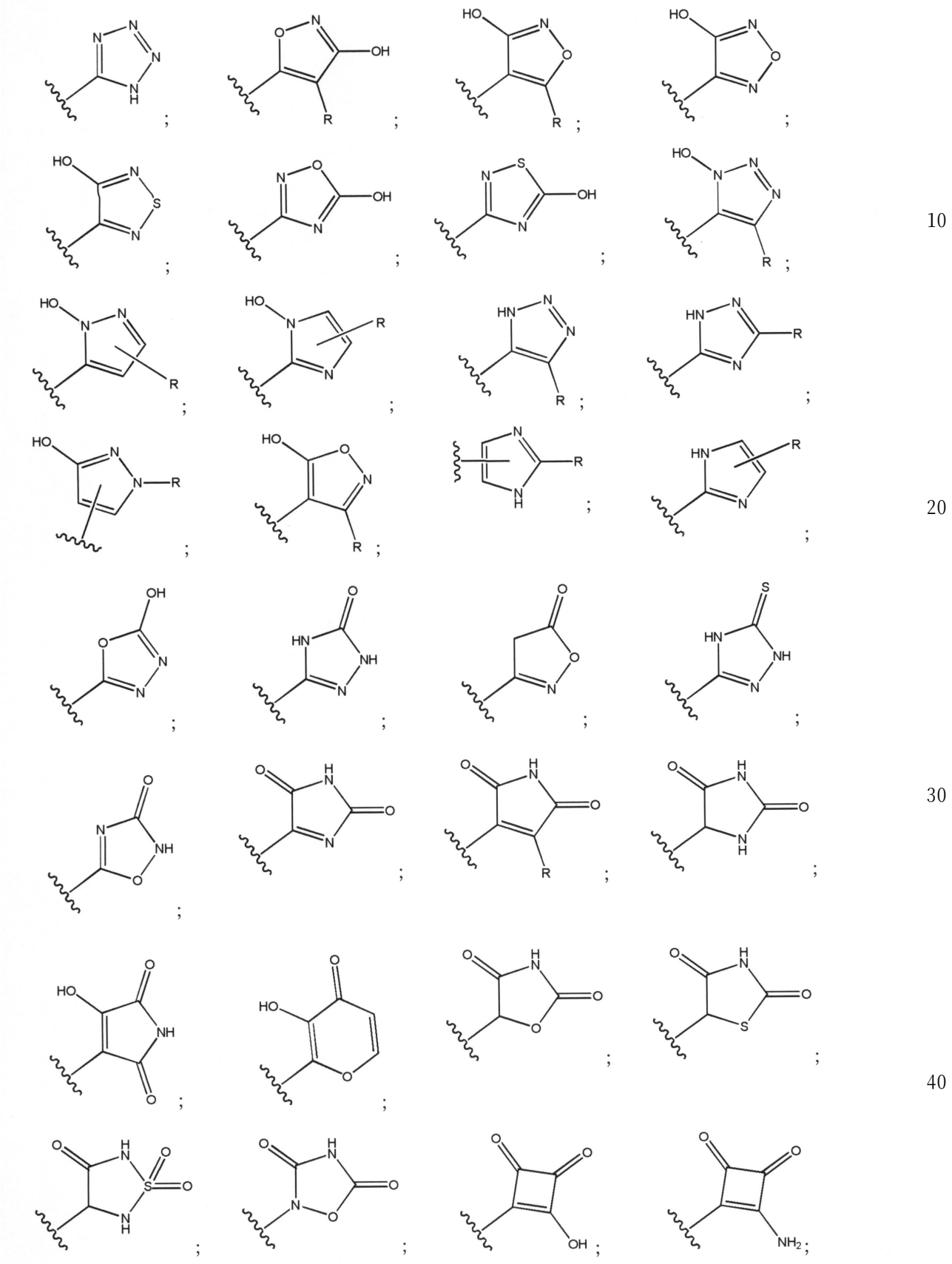


およびＲ＝－（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）、－Ｏ（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）、－ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）、－ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４－アルケニル）、（置換された）アリール、（置換された）Ｏ－アリール、（置換された）ＮＨ－アリール、－ＣＦ$_3$および他のフッ素化（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）基；

ｆ）

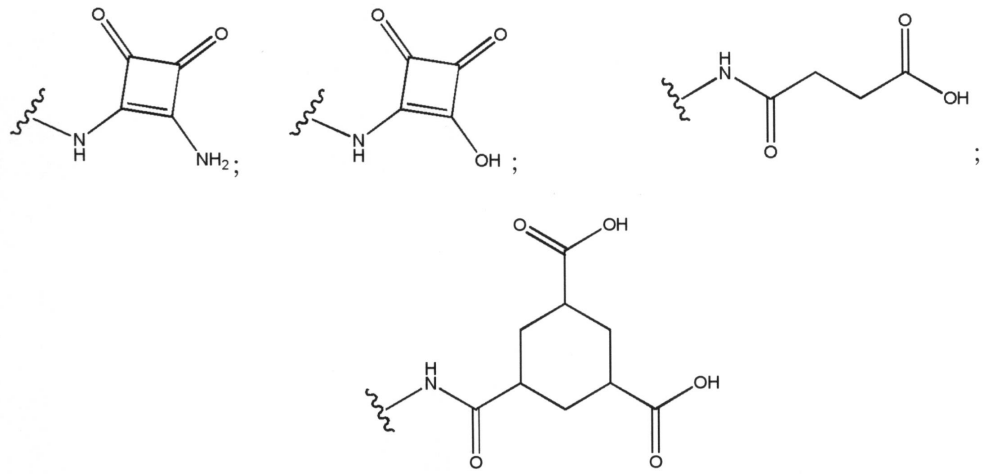
【００４４】

【化１８Ａ】



【００４５】

【化１８Ｂ】



式中のＲ＝Ｈ、－（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）、－ＣＦ$_3$、および他のフッ素化（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）基。

ｇ）Ｌが共有単結合であり、－ＯＨまたは－ＳＨが、置換基として環Ｑ$_1$、環Ｑ$_2$、または環Ｑ$_3$に存在できるだけであることにより窒素原子の近くに位置している炭素原子に結合されるという条件において、－ＯＨおよび－ＳＨ。

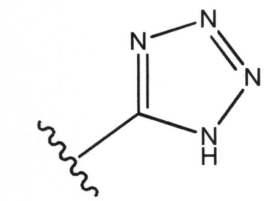
【００４６】

本発明によると、Ｐ$_s$基は次の基の一つであると特に好ましく、好ましくは式ＩＶ～ＸＩＩの複素環に対して共有結合を介して直接結合される；

Ｐ$_s$が－ＯＨまたは－ＳＨを表し、Ｌは共有単結合であり、－ＯＨまたは－ＳＨが置換基として環Ｑ$_1$、環Ｑ$_2$、または環Ｑ$_3$の窒素原子の近くに位置している炭素原子に結合されるという条件において、－ＣＯＯＨ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＮＨ$_2$、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、および基

【００４７】

【化１９】

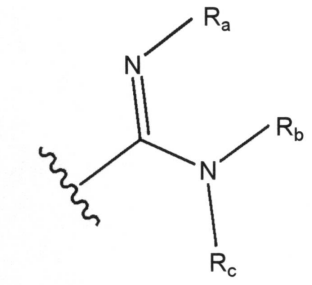


塩基Ｐ$_b$基の例は次の通りである：

ａ）

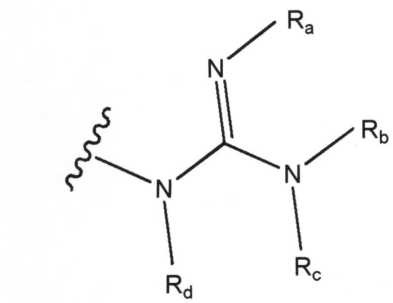
【００４８】

【化２０】

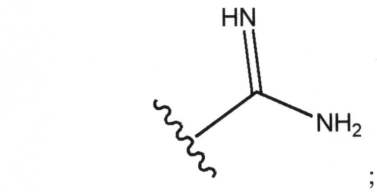


式中、Ｒ$_a$、Ｒ$_b$、およびＲ$_c$は、Ｈおよび－（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）を表し、Ｒ$_a$

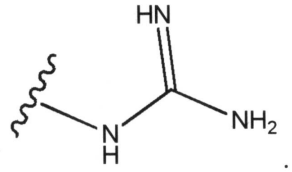
およびR_bは、ともに－（CH_2CH_2）－または－（$CH_2CH_2CH_2$）－であることができ、窒素原子を有するR_bおよびR_cはピロリジン、ピペリジン、またはモルホリンであることができ；
ｂ）
【００４９】
【化２１】



式中、R_a、R_b、R_cおよびR_dは、Hおよび－（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）を表し、R_aおよびR_b、R_aおよびR_d、ならびにR_bおよびR_dは、ともに－（CH_2CH_2）－または－（$CH_2CH_2CH_2$）－であることができ、窒素原子を有するR_bおよびR_cはピロリジン、ピペリジン、またはモルホリンであることができ；
ｃ）－NH_2、（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－アミノ、（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル－アミノ、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンまたはピペラジンから選択されるアミノ酸であり、（Ｃ１～Ｃ６）アルキル、－（Ｃ１～Ｃ６）アルカノイル、ベンジル、ベンゾイルまたはフェニルと４位で置換されることができ、ここで、これらの置換基は任意選択的に－ＣＯＯＨ基を有することができる。
【００５０】
本発明によると、P_b基は次の基の一つであると特に好ましく、式ＩＶ－ＸＩＩの複素環に対して共有結合を介して直接結合される：
【００５１】
【化２２】

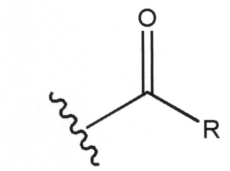


；



.

P_sおよびP_b基は
【００５２】
【化２３】

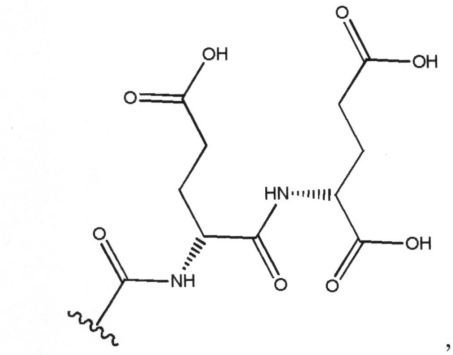


基であることもできる。
【００５３】
式中Ｒはアミノ酸またはアミノ酸アミドであり、アミノ酸またはアミノ酸アミドのアミノ基または２～１０個のアミノ酸からなるペプチドを介して結合され、Ｒの末端アミノ酸はアミノ酸アミドであることもできる。好ましいペプチド基は、Ｄ－グルタミン酸、Ｌ－

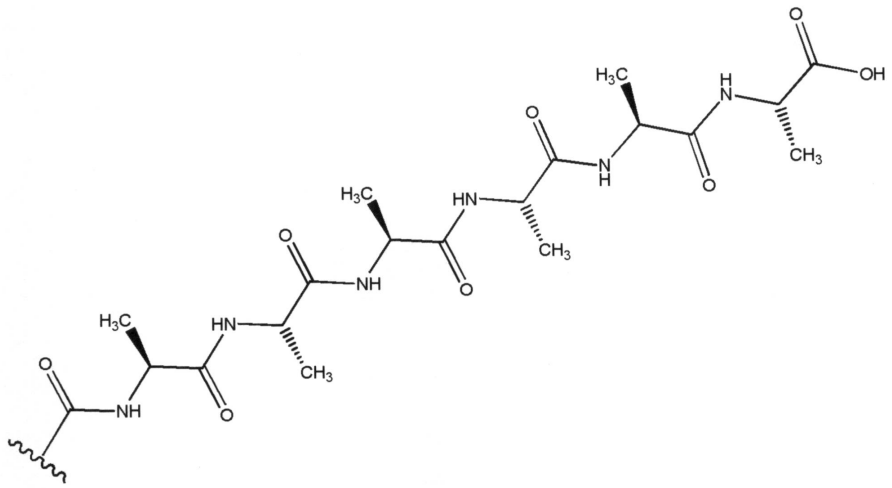
グルタミン酸、Ｄ－アスパラギン酸、Ｌ－アスパラギン酸、Ｄ－グルタミン、Ｌ－グルタミン、Ｄ－アスパラギン、Ｌ－アスパラギン、Ｄ－システインスルホン酸、Ｌ－システインスルホン酸、Ｄ－アルギニンまたはＬ－アルギニンから選択された少なくとも一つのアミノ酸基を含む。好ましくは次の式のペプチド基である。

【００５４】

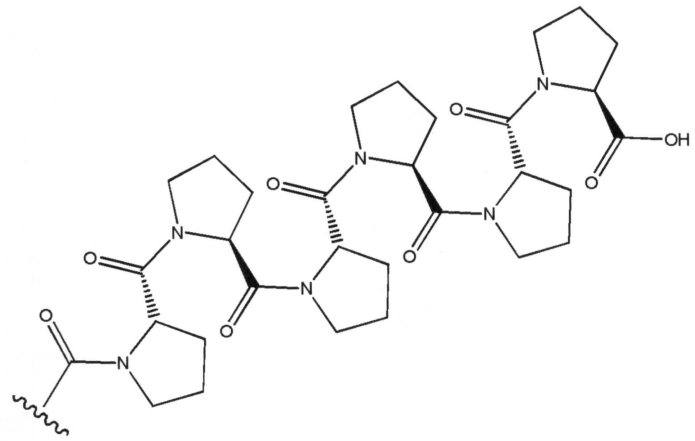
【化２４Ａ】



,



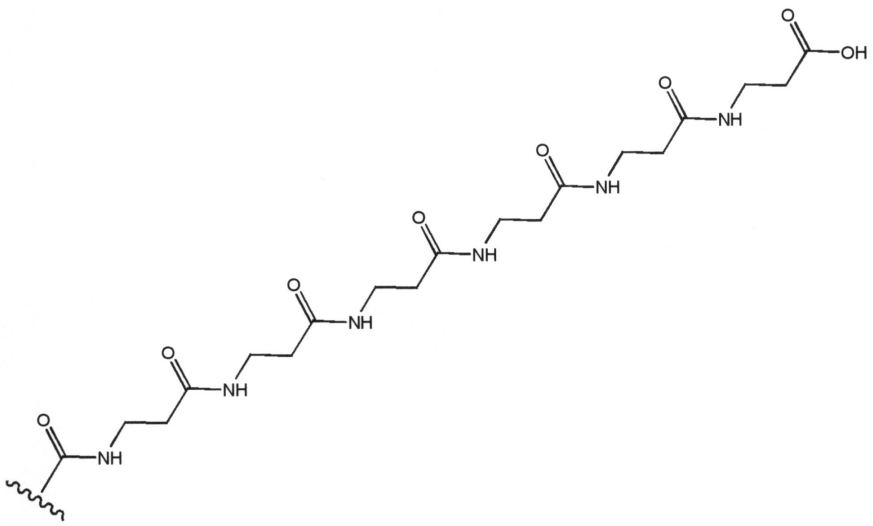
,

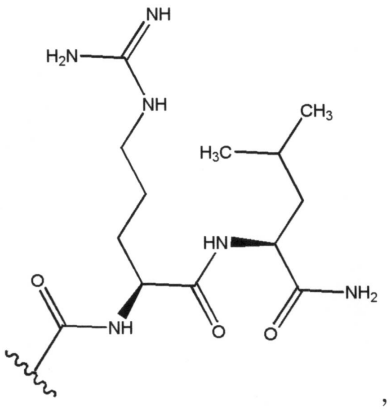


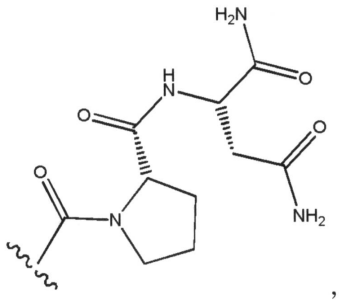
,

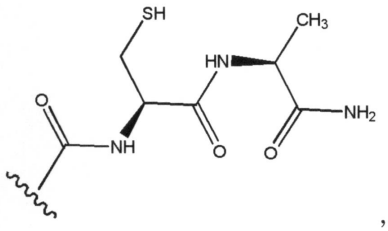
【００５５】

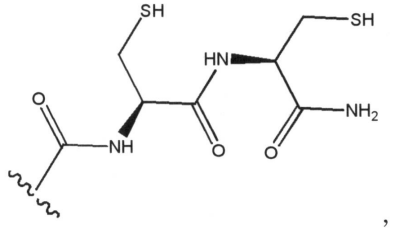
【化２４Ｂ】

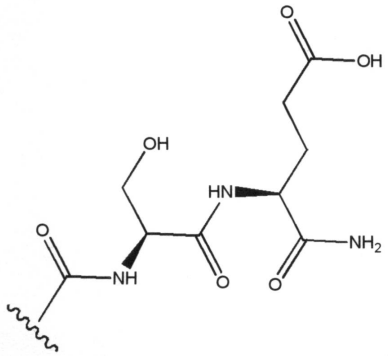

,

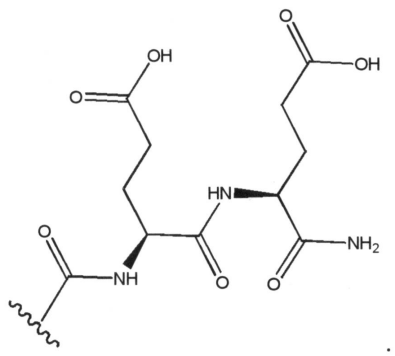

,


,


,


,


, 及び


.

本発明において、用語「アミノ酸」は、アミノ基、及びカルボン酸基、またはスルホン酸基を含む任意の有機化合物を含む。本願において、天然に存在するアミノ酸が好ましい。

【００５６】

基Ｐ$_s$’およびＰ$_b$’は、生理学的条件下で基Ｐ$_s$およびＰ$_b$にそれぞれ変換されることができる基である。基Ｐ$_s$’およびＰ$_b$’を含む化合物は、「プロドラッ

グ」と呼ばれる。当該化合物は必ずしも細胞非透過性でなくてもよいが、投与後、好ましくは経口投与後に細胞非透過性誘導体に理想的に変形し、作用部位の細胞に透過することができない。

【００５７】

例えば、カルボン酸エステルをカルボン酸（P_s＝－ＣＯＯＨ）のプロドラッグとして使用することができる(Ｋ．Ｂｅａｕｍｏｎｔ，ら．，Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｄｒｕｇ　Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ　４（２００３），４６１－４８５)。カルボン酸エステルP_s’＝－ＣＯＯＲの例は残基Ｒを含む。

ａ）（Ｃ１～Ｃ６－アルキル）、（Ｃ２～Ｃ６－アルケニル）、フェニル、またはベンジル、ここで芳香環はさらなる置換基、好ましくは－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)_2$、－$CH_2CH_2CH_2CH_3$、－$CH(CH_3)CH_2CH_3$、－$CH_2CH=CH_2$、ベンジルを有することができ；

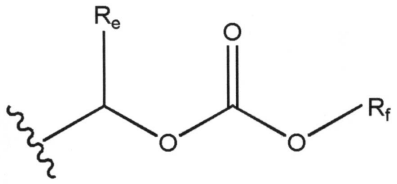
ｂ）（Ｃ１～Ｃ６－アルキル）、（Ｃ１～Ｃ６－アルキル）の水素原子はハロゲン、好ましくは－CF_3、－CH_2CCl_3によって置換され；

ｃ）（Ｃ１～Ｃ６－アルキル）、（Ｃ１～Ｃ６－アルキル）の水素原子は、－ＯＨ、（Ｃ１～Ｃ６－アルコキシ）、または置換アミノ基、好ましくは－CH_2OCH_3、－$CH_2CH_2OCH_3$、－CH_2CH_2OH、－$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、－CH_2CH_2（モルホリン－４－イル）；

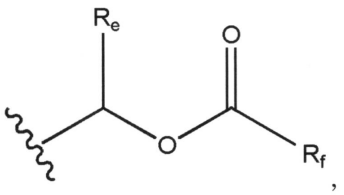
ｄ）

【００５８】

【化２５】



または



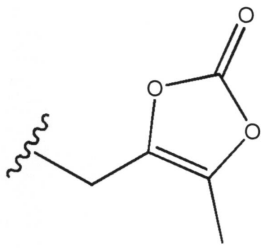
，

式中、R_eはＨまたは（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）を表し、R_fは（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）または（Ｃ３～Ｃ６－シクロアルキル）を表し、好ましくは、R_e＝Ｈ、－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH(CH_3)_2$であり、R_f＝－CH_3、－CH_2CH_3、－$CH(CH_3)_2$、－$C(CH_3)_3$、シクロヘキシルであり；

ｅ）

【００５９】

【化２６】



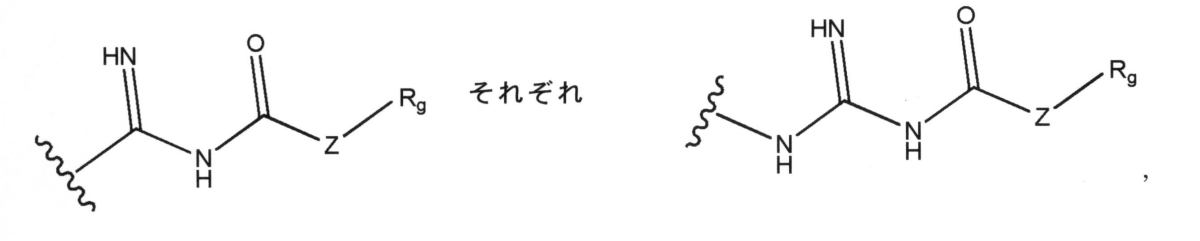
P_s’基は次の基の一つであると特に好ましい：

－$COOCH_3$、－$COOCH_2CH_3$、－$COOCH_2CH_2CH_3$、－$COOCH_2CH_2CH_2CH_3$、－$COOCH_2CH(CH_2CH_3)_2$，－$COOCH(CH_3)_2$、－$COOC(CH_3)_3$、－$COOCH_2CH_2N(CH_3)_2$または－$COOCH_2CH_2$（モルホリン－４－イル）。

【００６０】

アセチル化された誘導体P_b’を、アミジンおよびグアニジンのような塩P_b基のプロドラッグとして使用することができ、ここで、P_b’＝

【００６１】
【化２７】



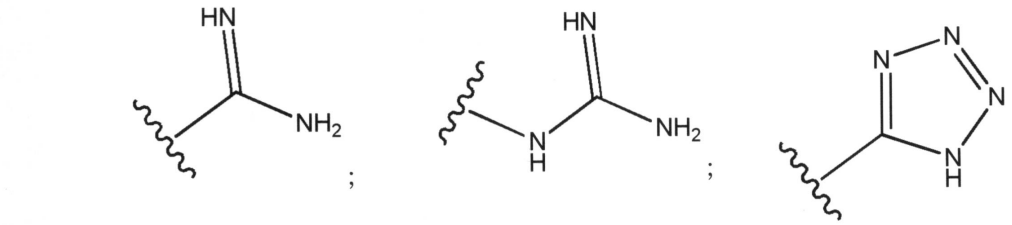
であり、

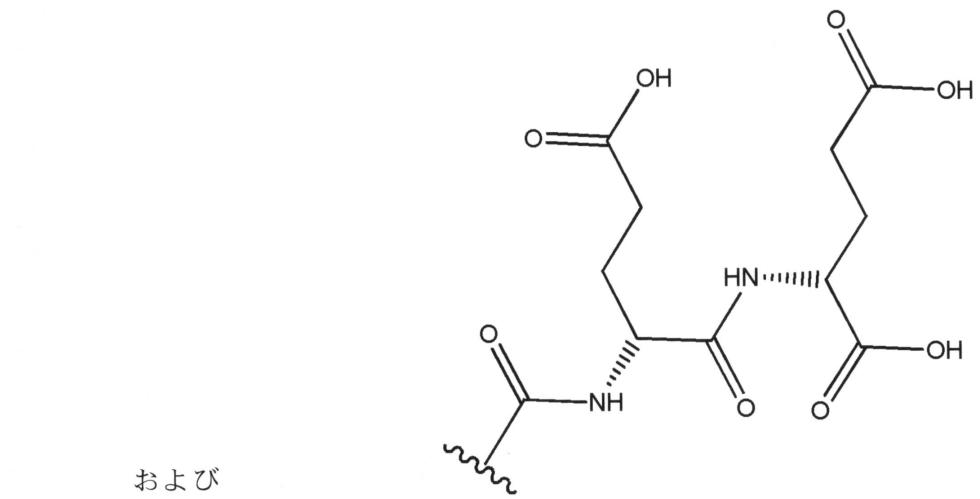
ここで、Ｚ＝Ｏ、Ｓ、ＮＨまたはＮＣＨ$_3$であり、Ｒ$_g$＝（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）、（Ｃ３～Ｃ６－シクロアルキル）、またはベンジルであり、および好ましくはＺ＝Ｏであり、Ｒ$_g$＝－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、ベンジルである。

【００６２】

Ｒ$_2$は次からなる残基の群から選択されると特に好ましい：－ＣＯＯＨ、－ＯＨ、－ＳＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＮＨ$_2$、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$もしくは－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（モルホリン－４－イル）、または次の基

【００６３】
【化２８】





および

Ｒ$_0$は、一般式Ｉの本発明の化合物において－ＣＨ$_3$を表すとさらに好ましい。

【００６４】

好ましくは、基Ｒ$_7$は、－ＯＨ、－ＯＣＯＣＨ$_3$、－ＯＣＯＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｓｉ（ＣＨ$_3$）$_3$および－Ｓｉ（ＣＨ$_3$）$_2$Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$からなる群から選択される。Ｒ$_7$は－ＯＨを表すと特に好ましい。

【００６５】

二価の基Ｌは、結合、好ましくは共有単結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－，－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＯＮＨ－、および－ＯＣＨ$_2$－からなる群から好ましくは選択される。Ｌが共有単結合を表すと特に好ましい。

【００６６】

Ｒ$_2$は、－ＣＯＯＨ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、テトラゾール－５－イル、－Ｃ＝ＮＨ（ＮＨ$_2$）、または－ＮＨ－Ｃ＝ＮＨ（ＮＨ$_2$）を表し、二価の基Ｌは共有結合であると更に好ましい。

【００６７】

Ｒ$_1$はＨまたはＣＨ$_3$を表と特に好ましく、Ｈを表すとさらに好ましい。

さらに、ＸはＮ－Ｒ$_1$を表すと好ましく、ＸはＮＨを表すとさらに好ましい。

環Ｑ１は、特に好ましくはベンゼン、ピリジン、またはピリミジンであり、最強に好ましくはベンゼンである。

【００６８】

環Ｑ２、およびＱ３は、独立して互いに好ましくはベンゼンである。ある化合物が環Ｑ２、およびＱ３の両方を含む場合、環Ｑ２、およびＱ３の両方はベンゼンであると最も好ましい。

【００６９】

二価の分子Ｙは、特に好ましくはＯ、Ｓ、－ＣＨ$_2$－、または－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－である。

さらに、Ｒ$_3$がＨ、－ＣＯＯＨ、ＣＨ$_3$、ＯＣＨ$_3$、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＣＮからなる群から選択されると好ましい。特に好ましくは、Ｒ$_3$がＨ又はＦを表し、さらに好ましくはＨを表す。

【００７０】

Ｒ４およびＲ５は、独立して互いにＨまたはＦであると特に好ましく、さらに好ましくはＨである。

基ＡはＣＨを表すと特に好ましい。

【００７１】

基Ｒ$_{10}$およびＲ$_{11}$は互いに独立してＨまたはＣＨ$_3$であると特に好ましく、さらに好ましくはＨである。

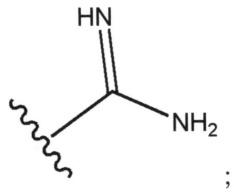
さらに、基Ｒ$_8$は、式ＩＶ、Ｖ、ＶＩＩ、ＩＸ、またはＸＩであると好ましい。基Ｒ$_8$は式ＩＶの基であると特に好ましい。

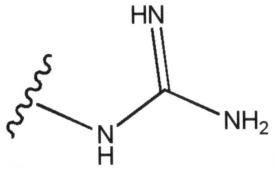
【００７２】

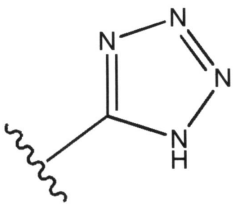
基Ｒ８が式ＩＶの基である場合、好ましい実施形態においてＱ１は、ベンゼンを表し、ＸはＮＨを表し、Ｌは共有単結合、または－ＣＨ＝ＣＨ－である。Ｒ$_2$は、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨＮＨ$_2$、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＯＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、もしくは－ＣＯＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$（モルホリン－４－イル）、または次の群の一つである。

【００７３】

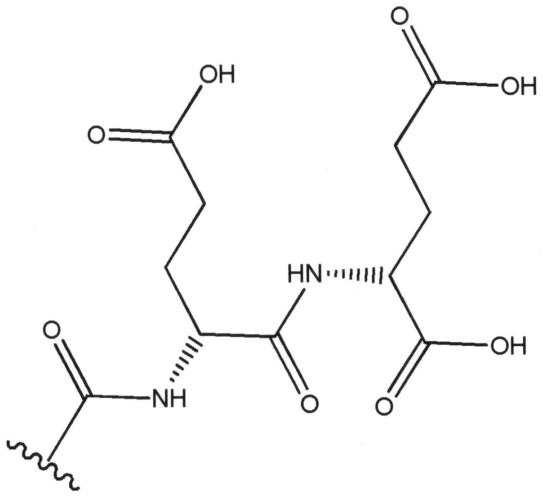
【化２９】



;


;


および



,

ＲＳはＨ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＭｅ、またはＦを表し、好ましくはＨであり、Ｒ４はＨ、またはＦを表し、好ましくはＨであり、Ｒ５はＨを表す。

【００７４】

Ｒ８基が式ＩＶの基である場合、更に好ましい実施形態においてＱ１はピリジンまたはピリミジンを表し、ＸはＮＨを表す。したがって、Ｑ１はピリミジンであると特に好ましく、Ｌは共有単結合であり、Ｒ２はＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２を表し、好ましくはＳＨまたはＯＨを表し、Ｒ３はＨ、ＳＨ、ＯＨ、またはＮＨ２を表し、好ましくはＨ、ＳＨ、またはＯＨを表し、Ｒ４およびＲ５は好ましくは表されない（ピリミジン環のヘテロ原子が、この部位に置かれるため）。

【００７５】

Ｒ８基が式ＩＸ、Ｘ、またはＸＩの基である場合、更に好ましい実施形態においてＸはＮＨを表し、ＡはＣＨを表し、Ｑ２はベンゼンを表し、Ｌは共有単結合を表し、Ｒ２は－ＳＯ３Ｈ、または－ＣＯＯＨを表し、Ｒ３はＨを表す。

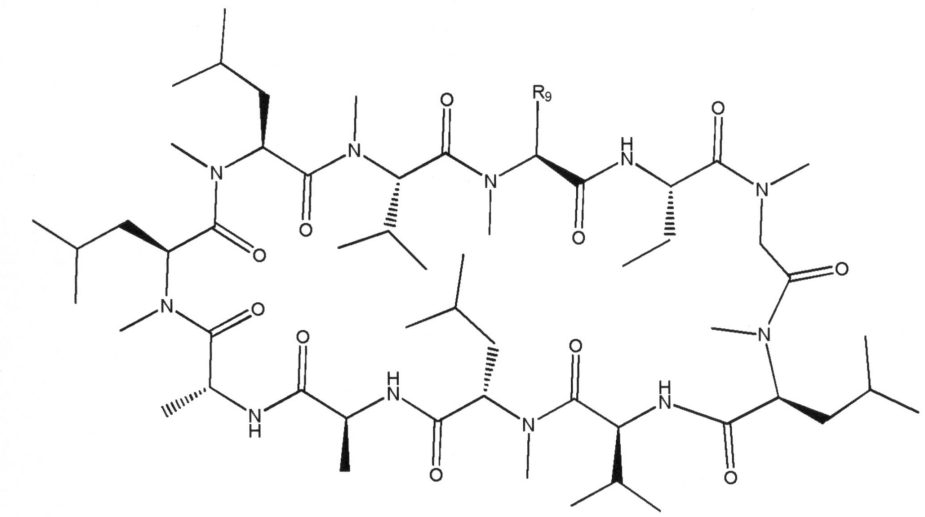
【００７６】

Ｒ８基が式ＸＩＩＩの基である場合、更に好ましい実施形態においてＲ１、Ｒ１０、およびＲ１１はＨを表す。

式Ｉの骨格は次の式に対応する置換されたシクロスポリンＡであるとさらに好ましい。

【００７７】

【化３０】

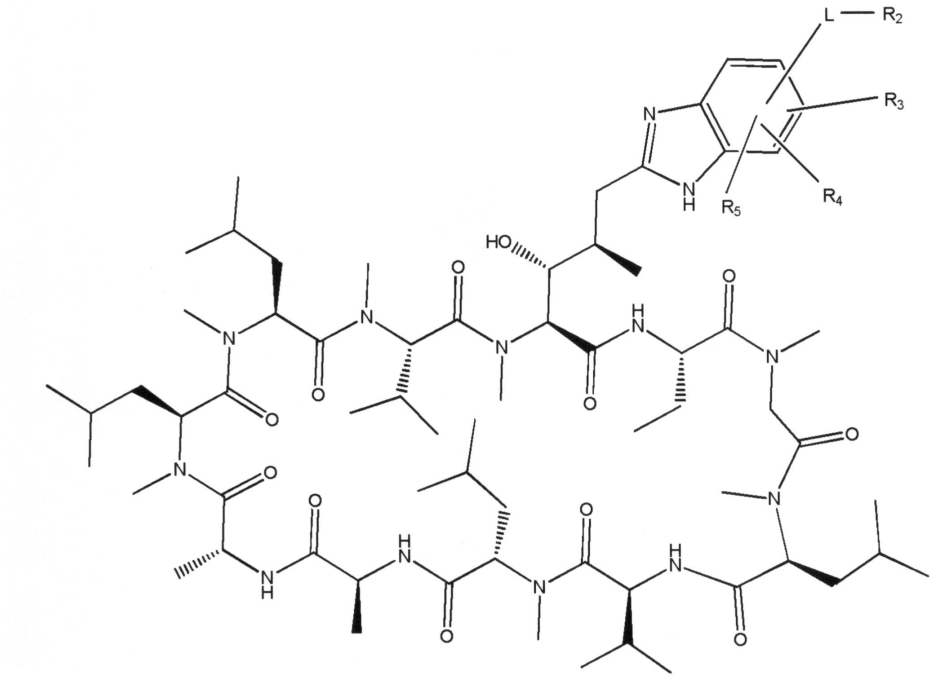


式中Ｒ９は上記または下記で定義されたのと同じ定義を有し、

さらに、式Ｉの化合物は次の式の置換されたシクロスポリンＡ誘導体であると特に好ましい。

【００７８】

【化３１】



本発明によると、異なる実施形態において列挙された上記式Ｉの化合物の全ての特徴を、相互排他的でないという条件で互いに組み合わせることができる。言及された実施形態において、上述の式Ｉの化合物の残基が、言及された実施形態で明確に定義されない場合、本発明に係るすべての特異的な一般的または特定の定義を備えることができる。

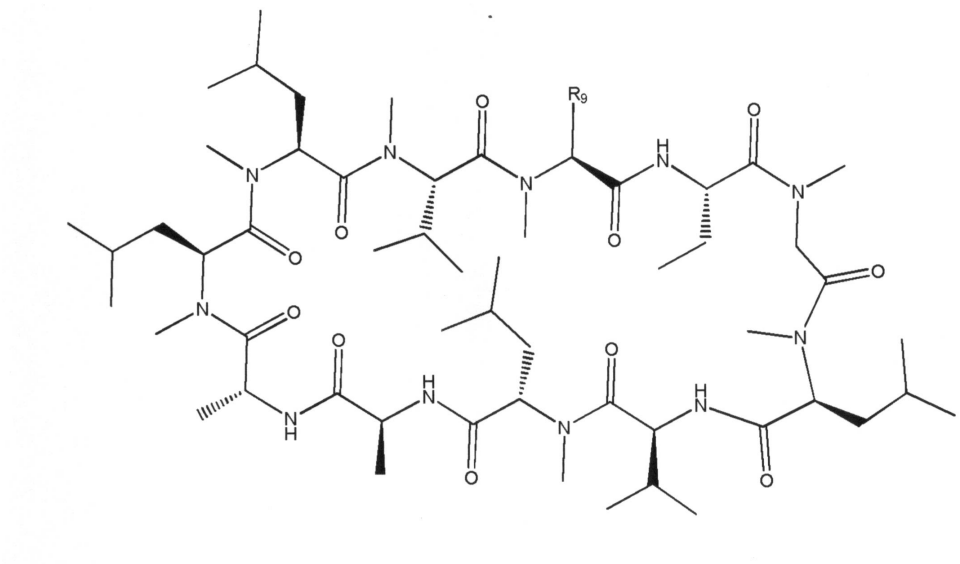
【００７９】

上述の式Ｉの化合物の例として、次の化合物が列挙される：

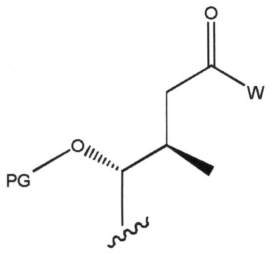
Ａｃ－ＣｓＡ－アルデヒド、ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド、およびＡｃ－ＣｓＡ－酸、それらは、シクロスポリンＡ由来の式Ｉの化合物の合成のための出発物質として役に立つことができ：

化合物１、２および３：Ａｃ－ＣｓＡ－アルデヒド、ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド

、およびＡｃ－ＣｓＡ－酸（ＣｓＡはシクロスポリンＡを意味する）（以下同様）
【００８０】
【化３２】

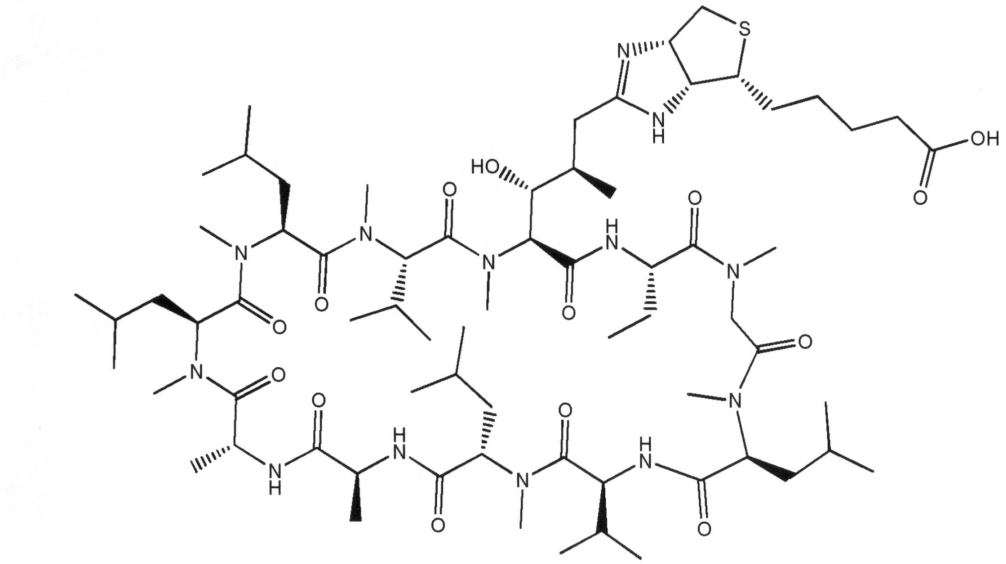


式中、Ｒ$_9$は次の構造に対応し：
【００８１】
【化３３】



式中、化合物１の場合において、ＰＧはアセチル基（Ａｃ）、およびＷ＝Ｈを表し、化合物２の場合において、ＰＧは、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル基（ＴＢＤＭＳ）、およびＷ＝Ｈを表し、化合物３の場合において、ＰＧはアセチル基およびＷ＝ＯＨを表す。
【００８２】
本発明において、次に化合物４～６８は式Ｉの化合物として特に好ましい。
化合物４：
【００８３】

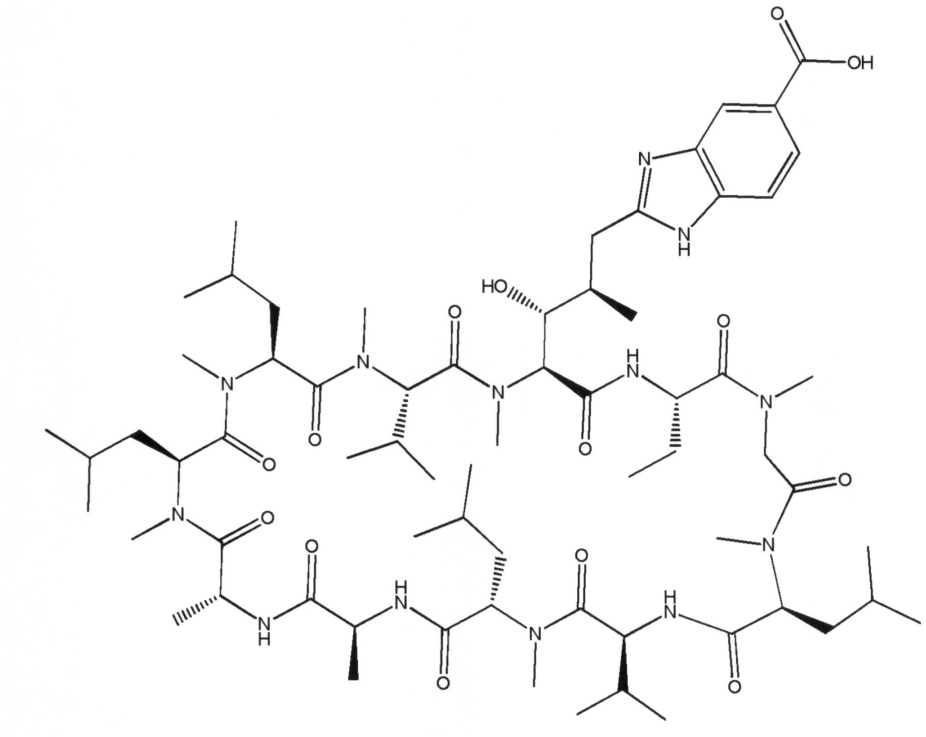
【化３４】



化合物５：

【００８４】

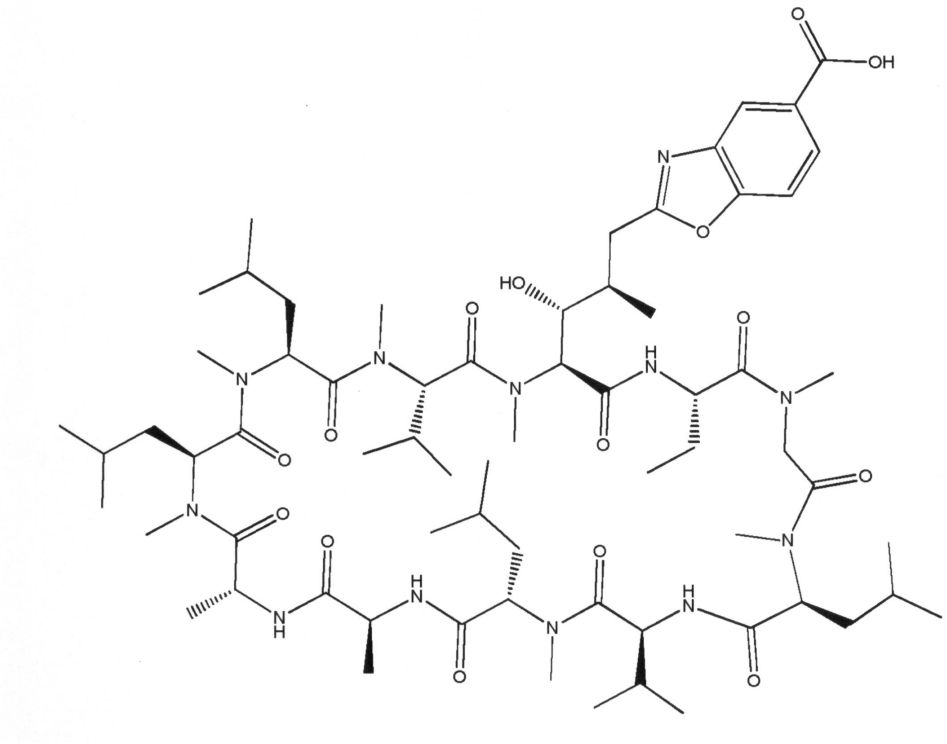
【化３５】



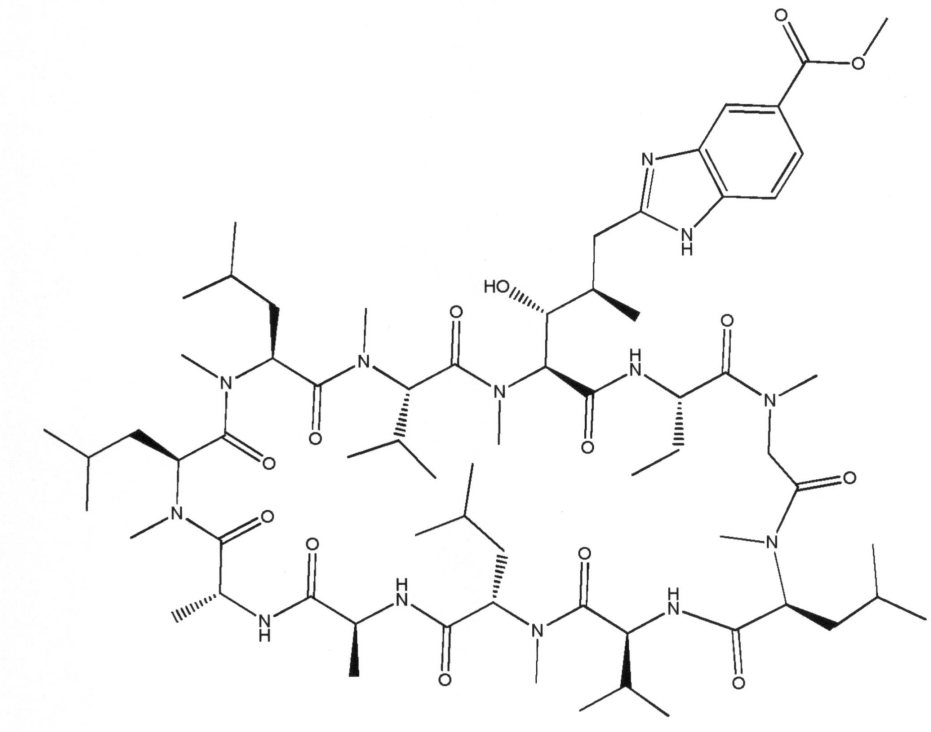
化合物６：

【００８５】

【化３６】

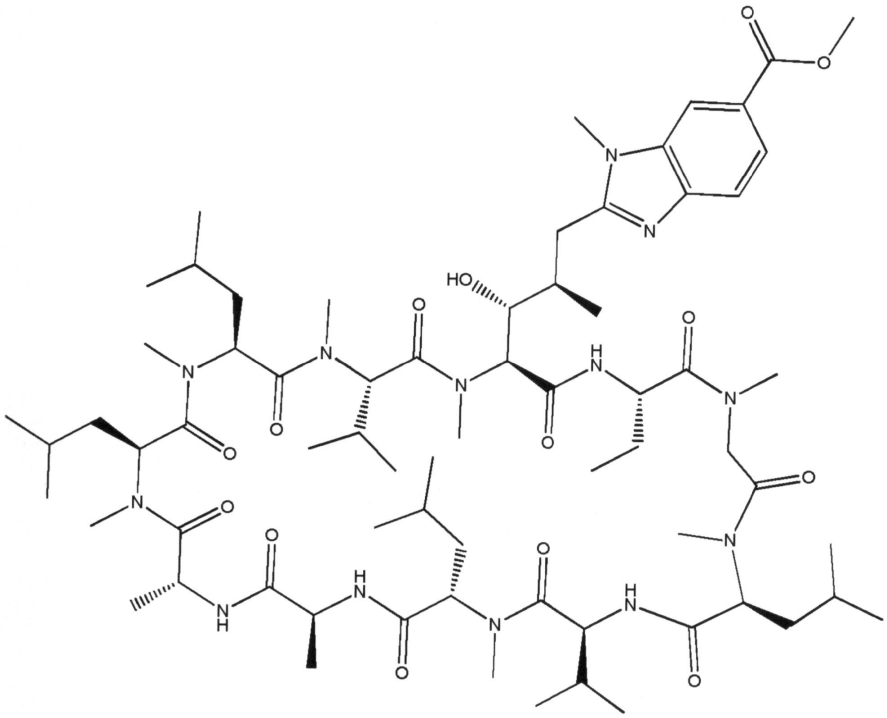


化合物７：
【００８６】
【化３７】



化合物８：
【００８７】

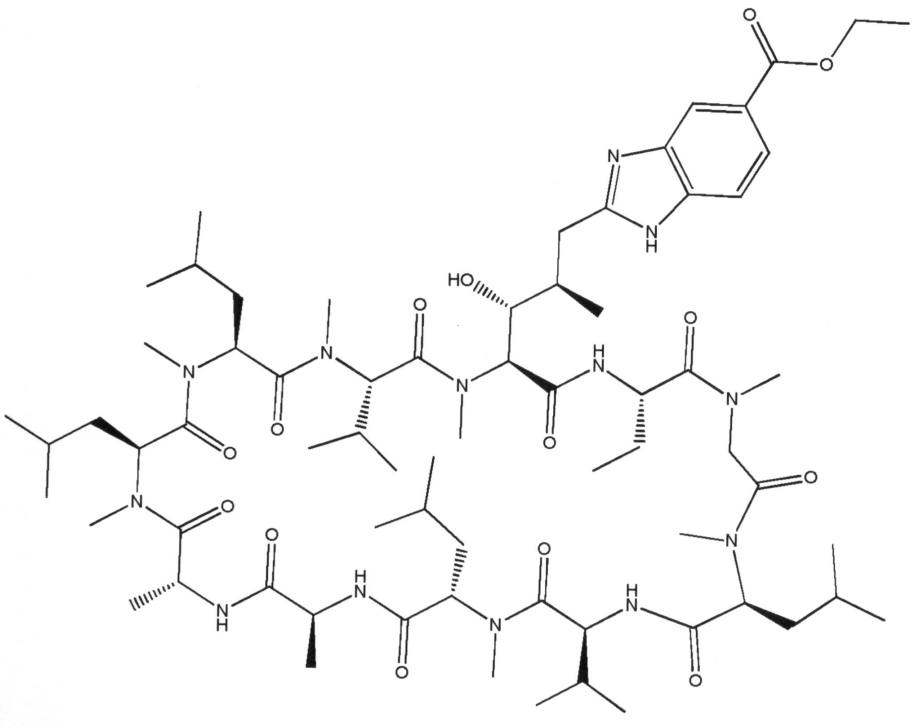
【化３８】



化合物９：

【００８８】

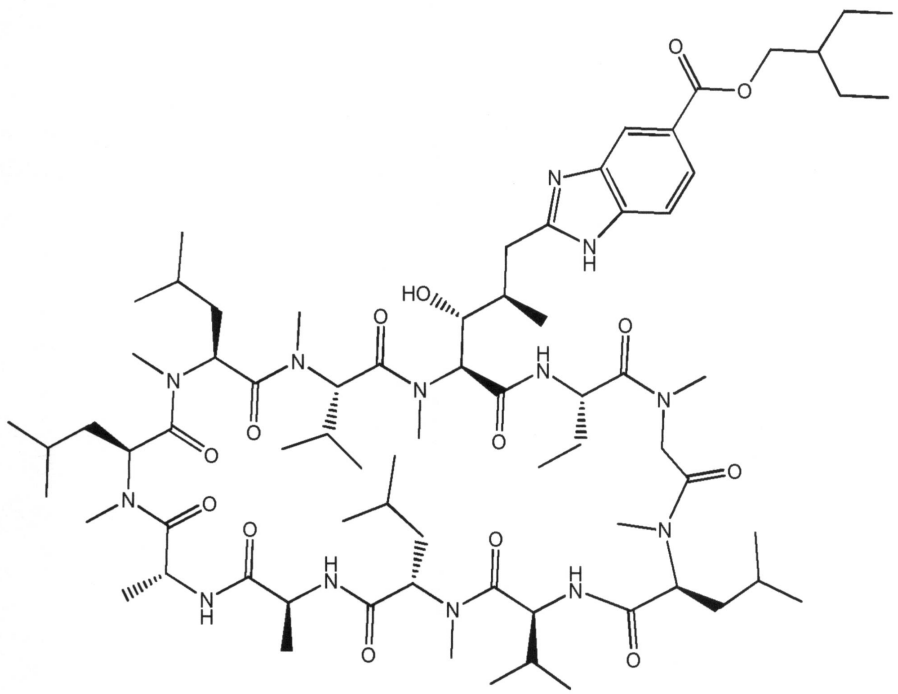
【化３９】



化合物１０：

【００８９】

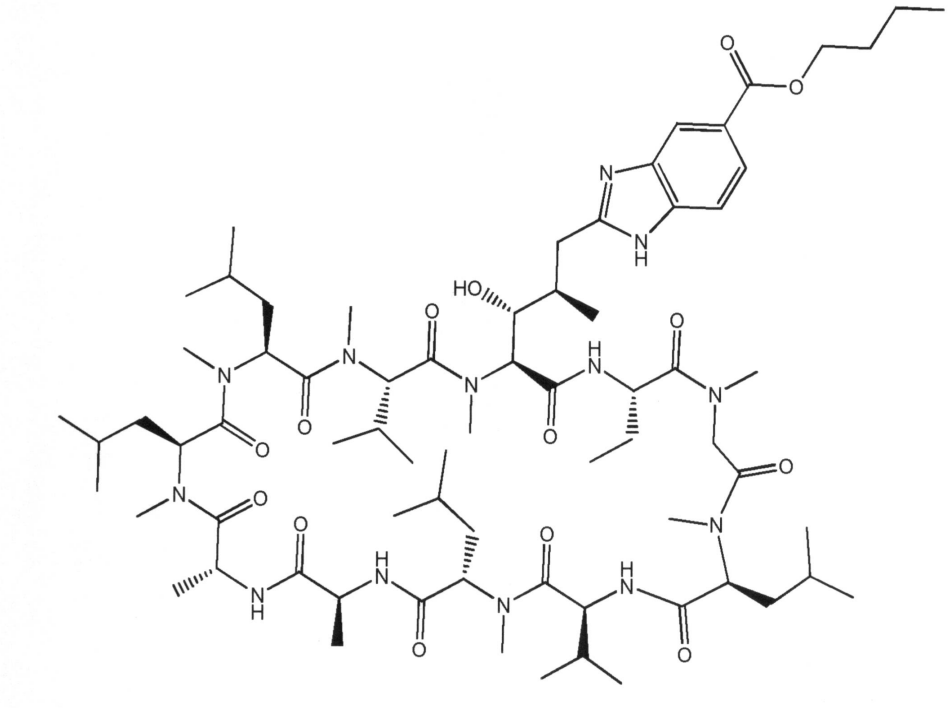
【化４０】



化合物１１：

【００９０】

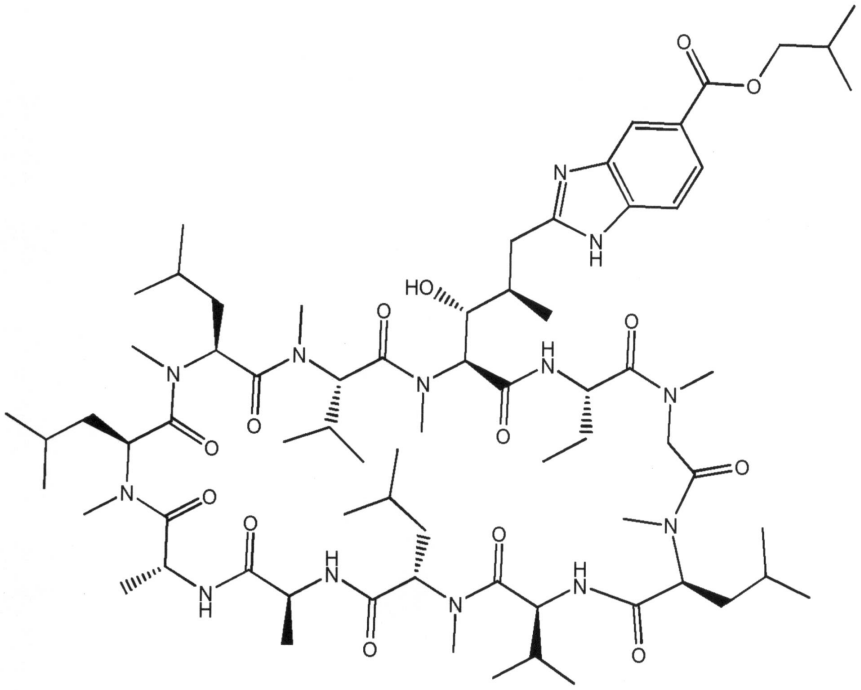
【化４１】



化合物１２：

【００９１】

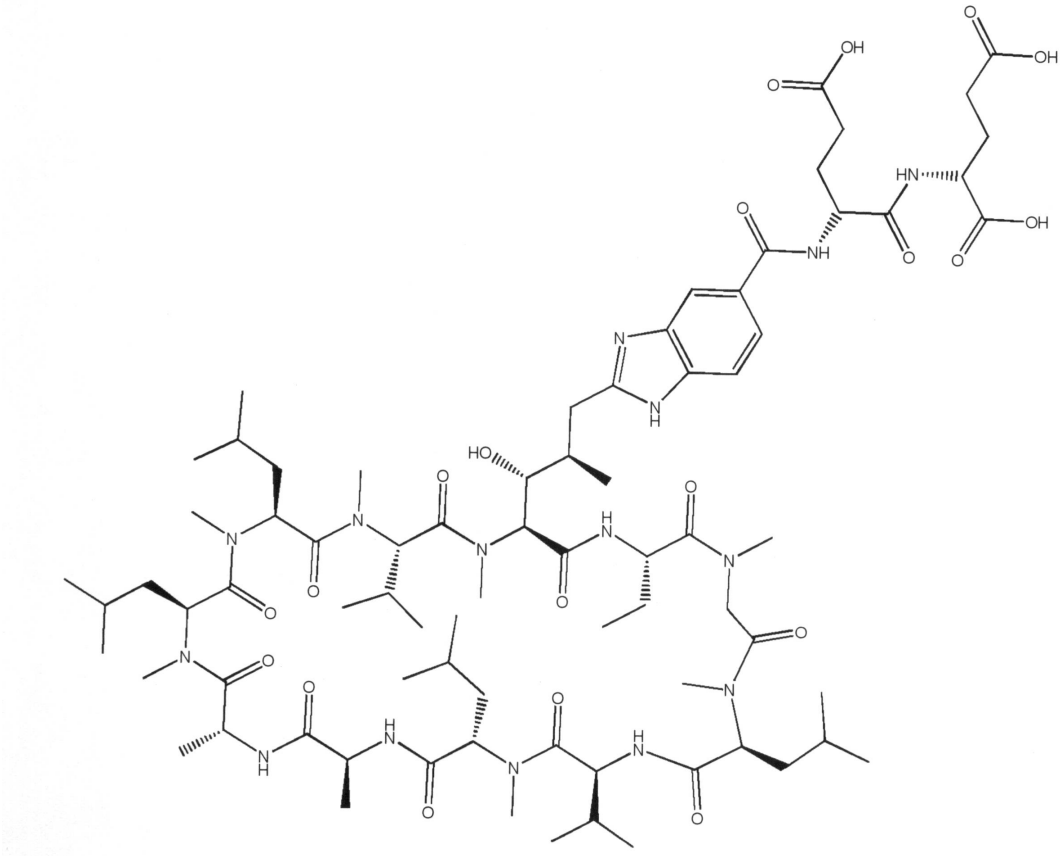
【化４２】



化合物１３：

【００９２】

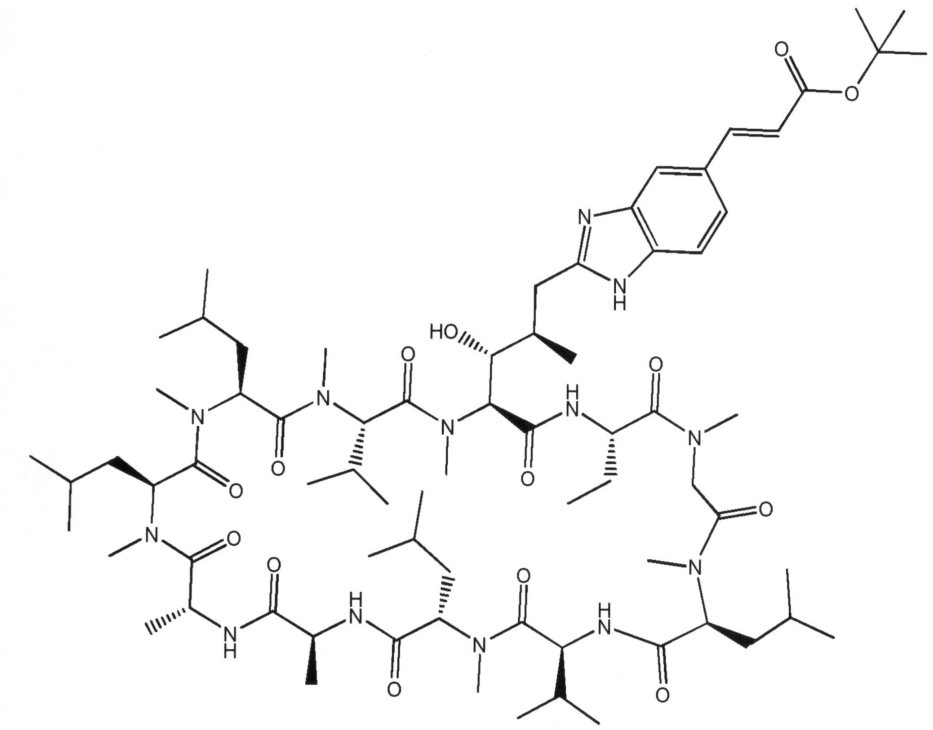
【化４３】



化合物１４：

【００９３】

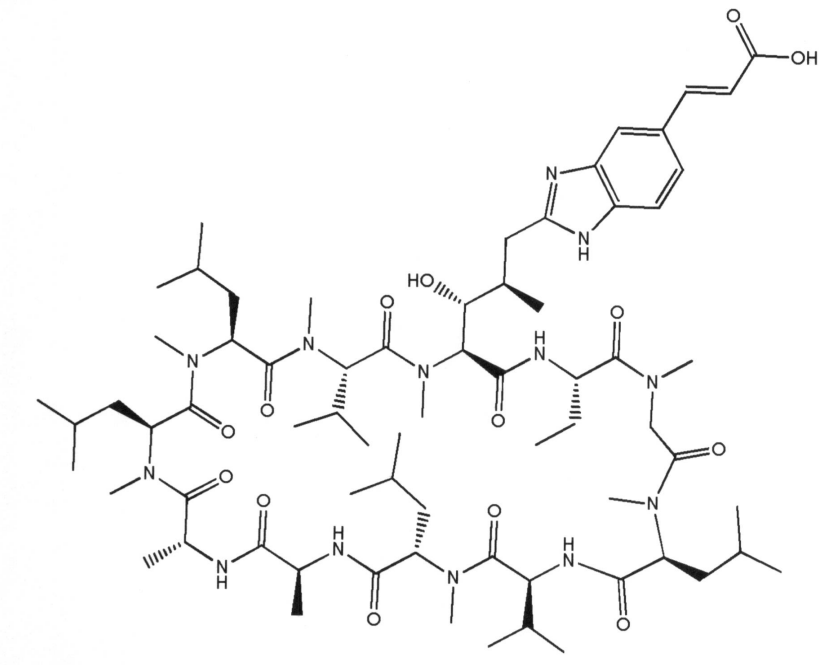
【化４４】



化合物１５：

【００９４】

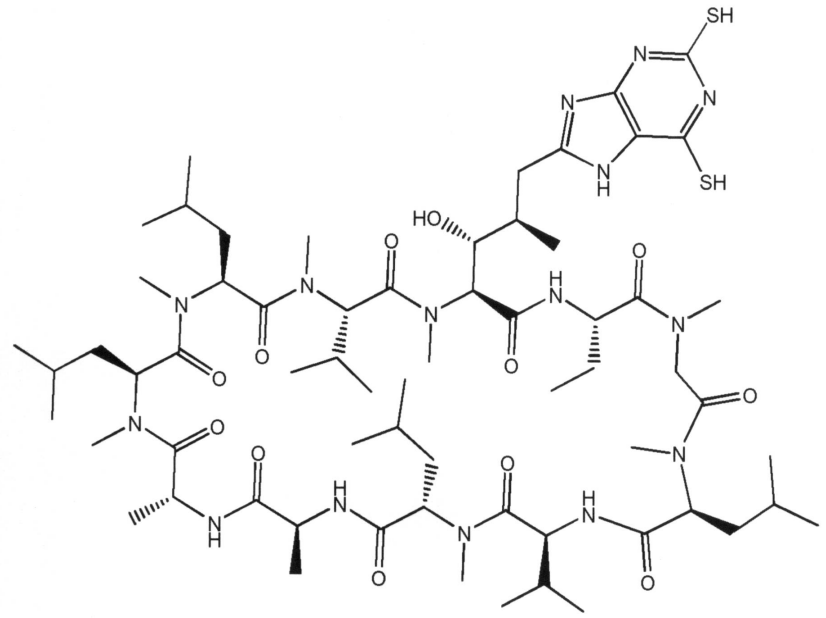
【化４５】



化合物１６：

【００９５】

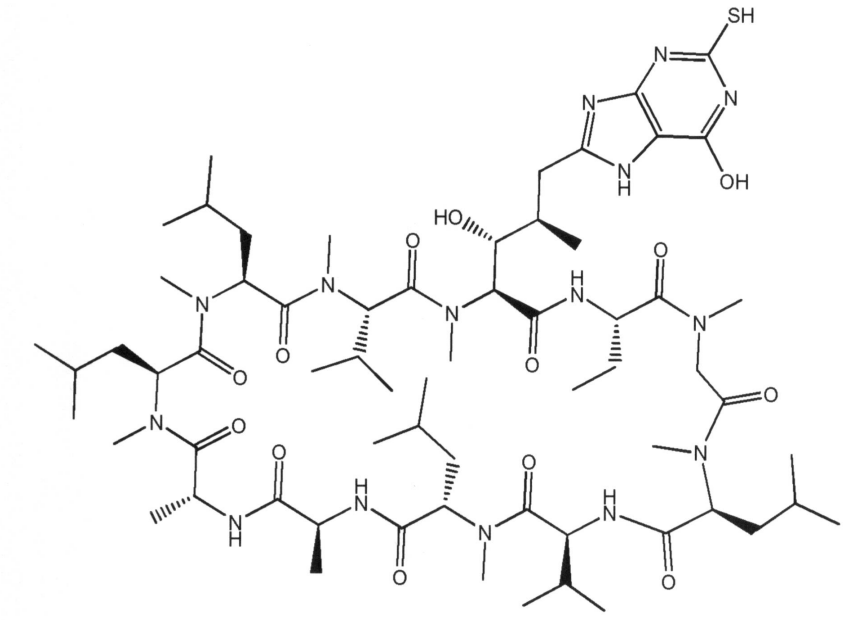
【化４６】



化合物１７：

【００９６】

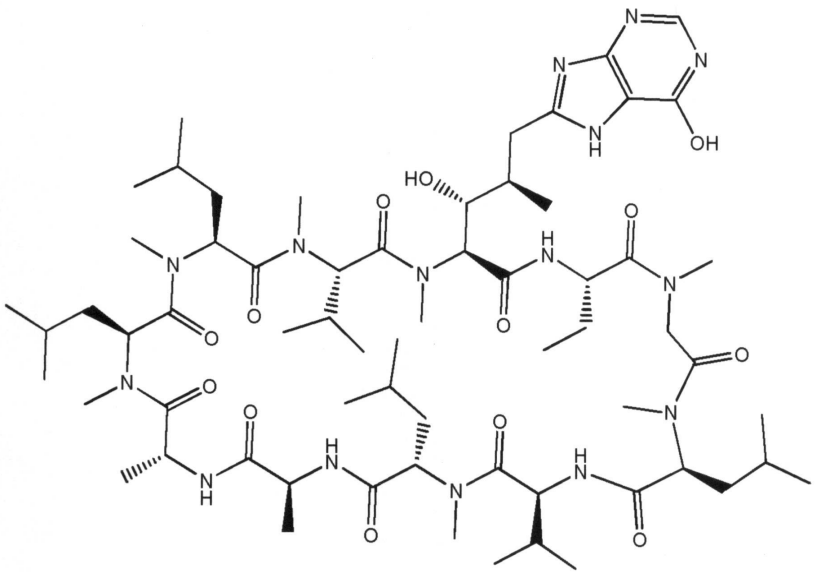
【化４７】



化合物１８：

【００９７】

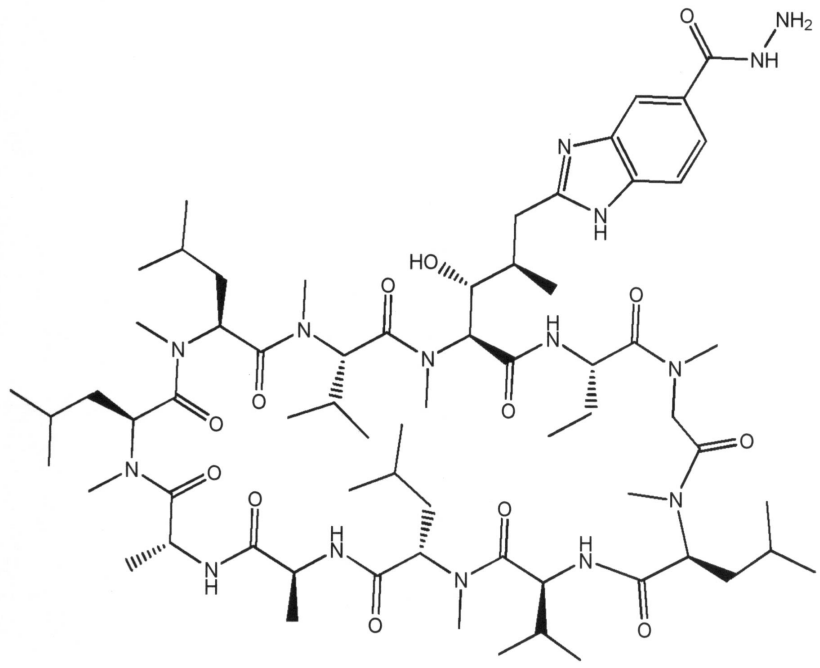
【化４８】



化合物１９：

【００９８】

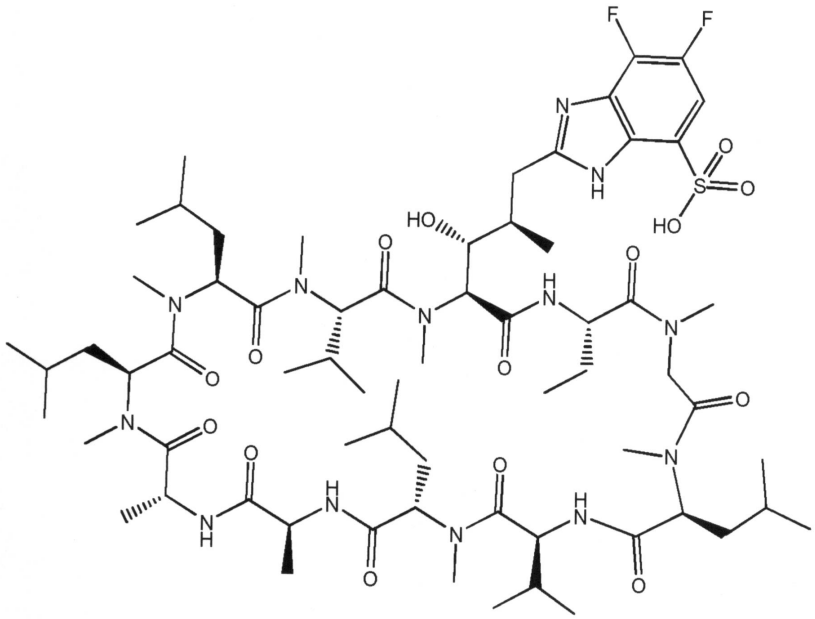
【化４９】



化合物２０：

【００９９】

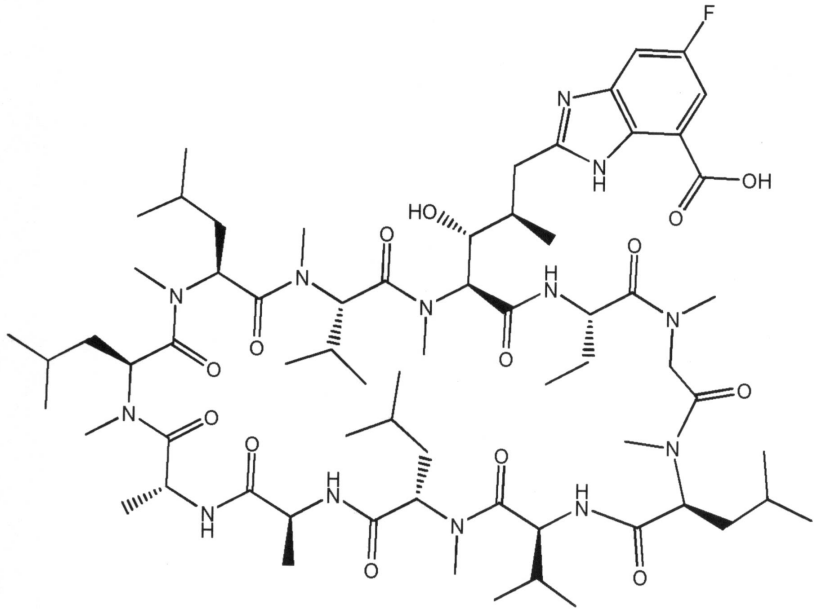
【化５０】



化合物２１：

【０１００】

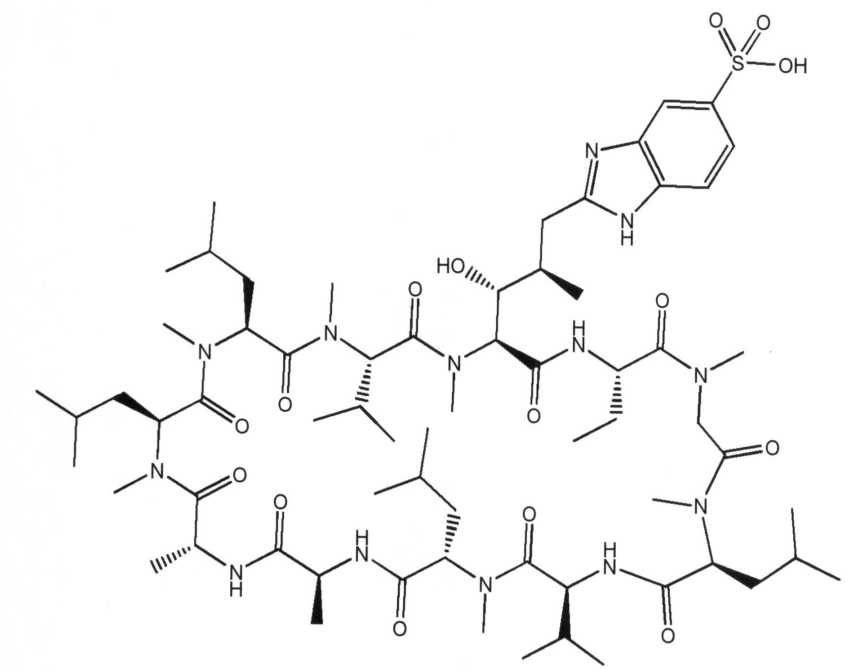
【化５１】



化合物２２：

【０１０１】

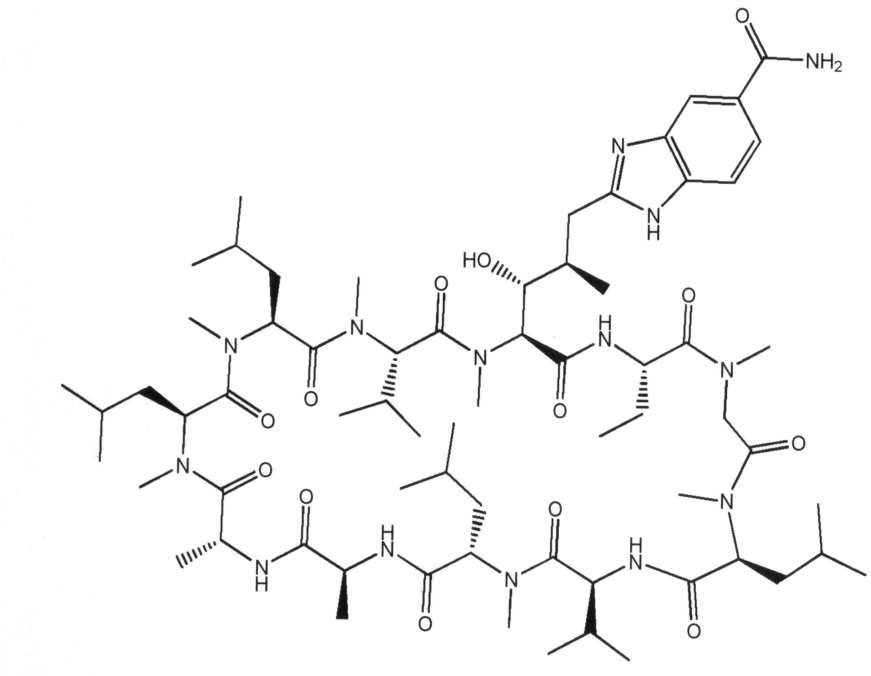
【化５２】



化合物２３：

【０１０２】

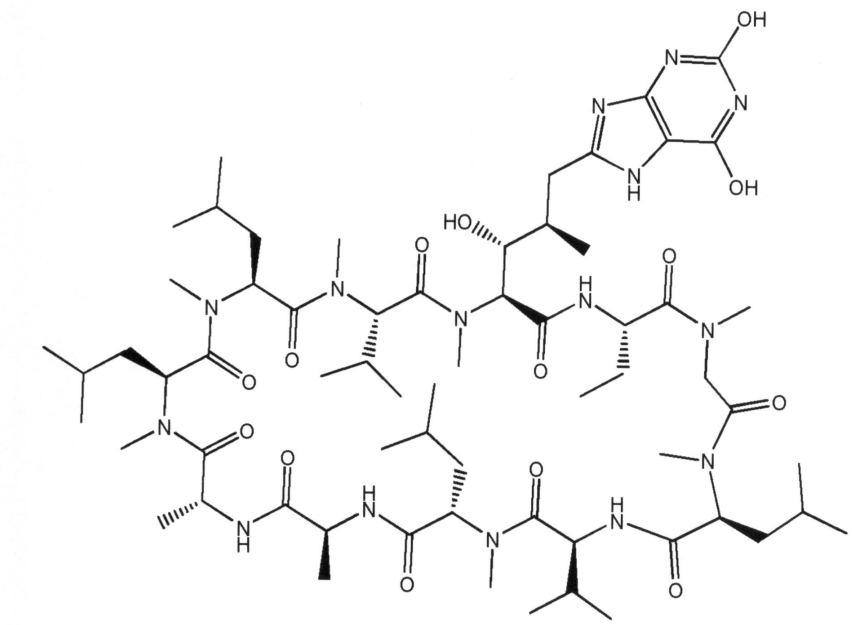
【化５３】



化合物２４：

【０１０３】

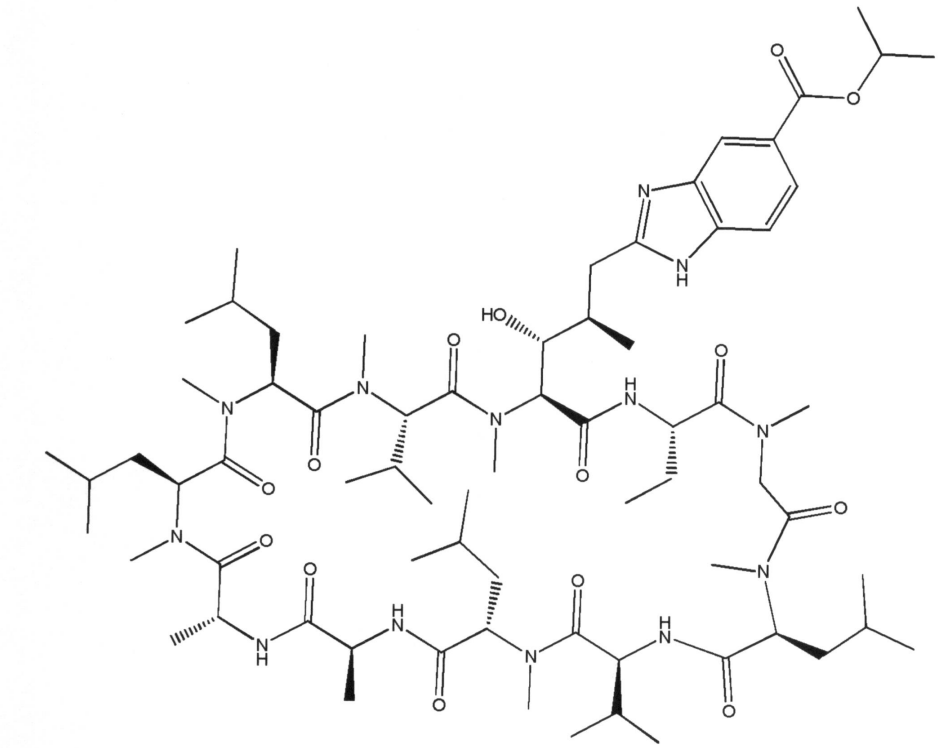
【化５４】



化合物２５：

【０１０４】

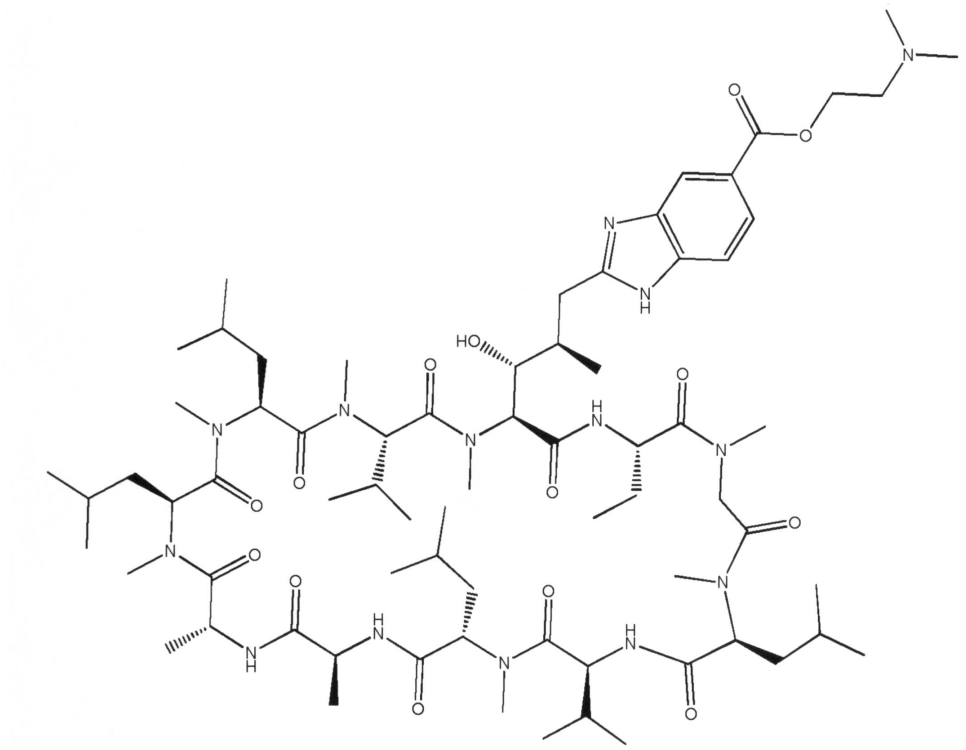
【化５５】



化合物２６：

【０１０５】

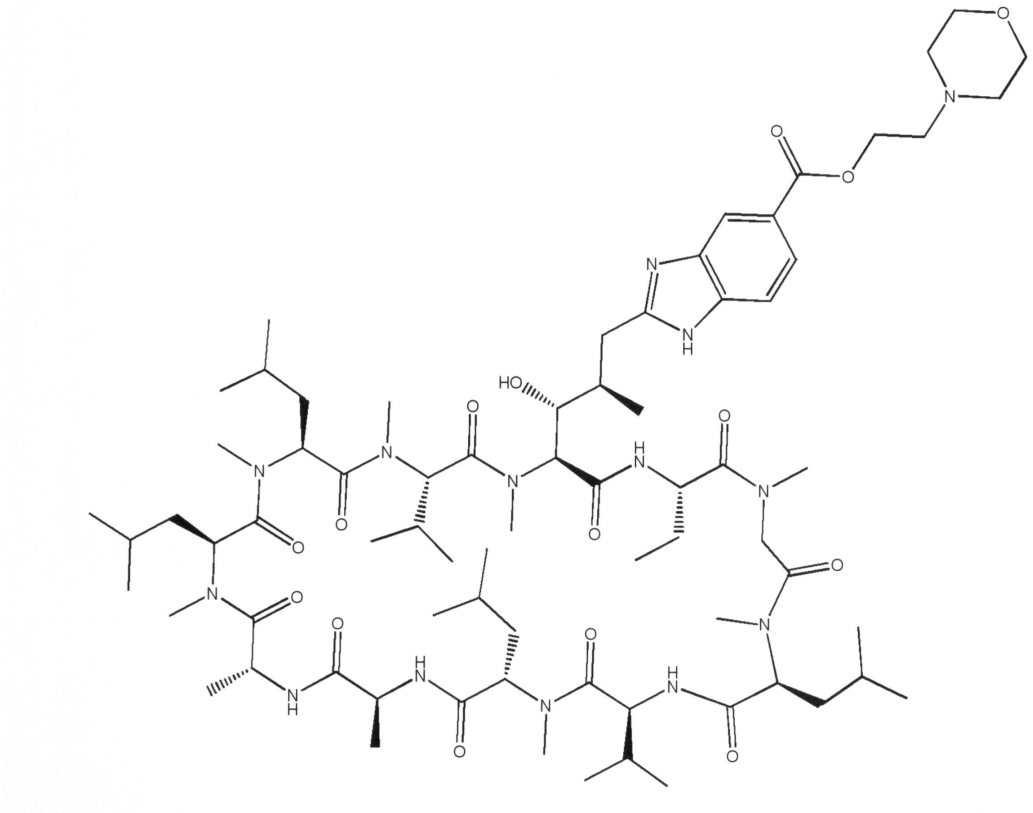
【化５６】



化合物２７：

【０１０６】

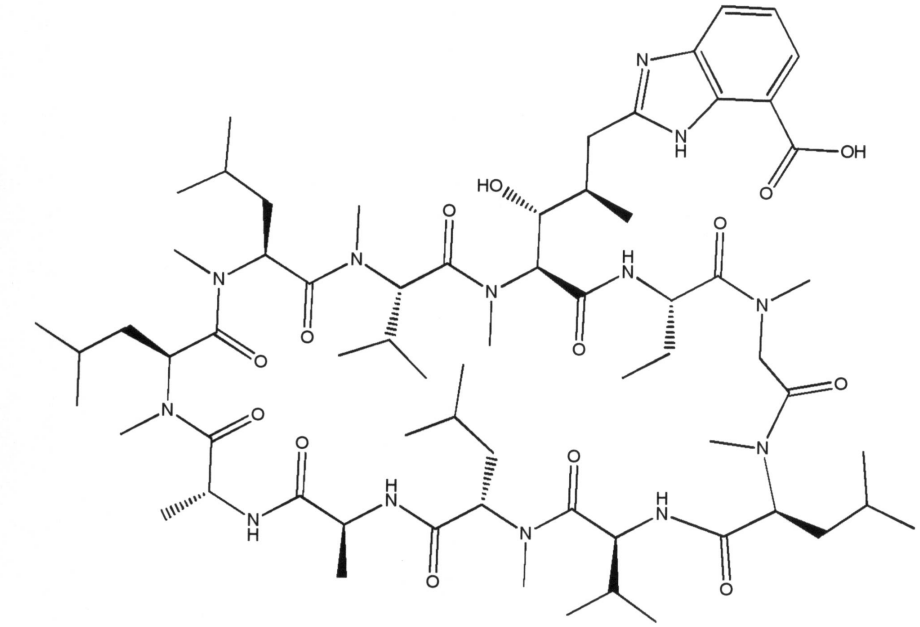
【化５７】



化合物２８：

【０１０７】

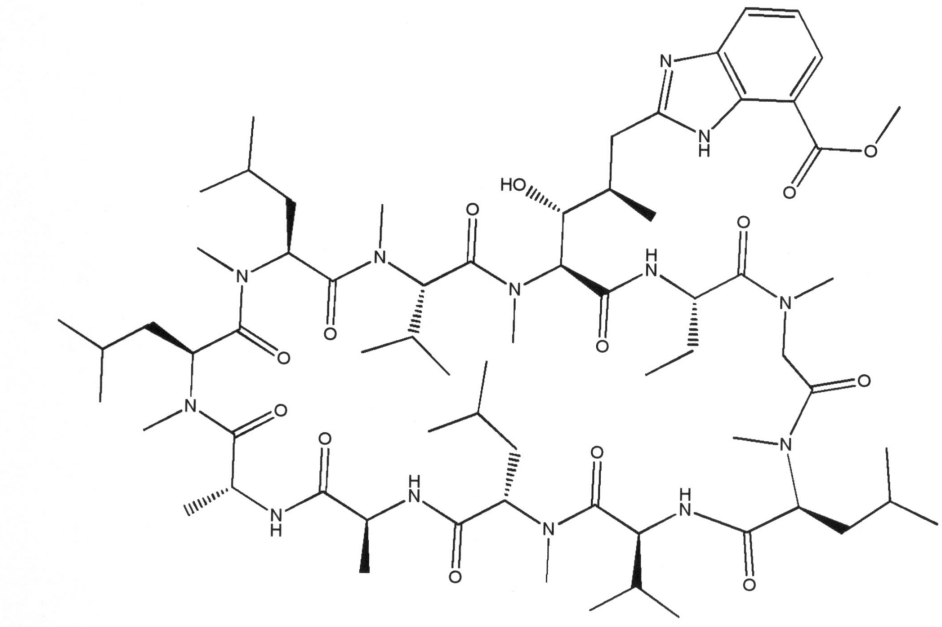
【化５８】



化合物２９：

【０１０８】

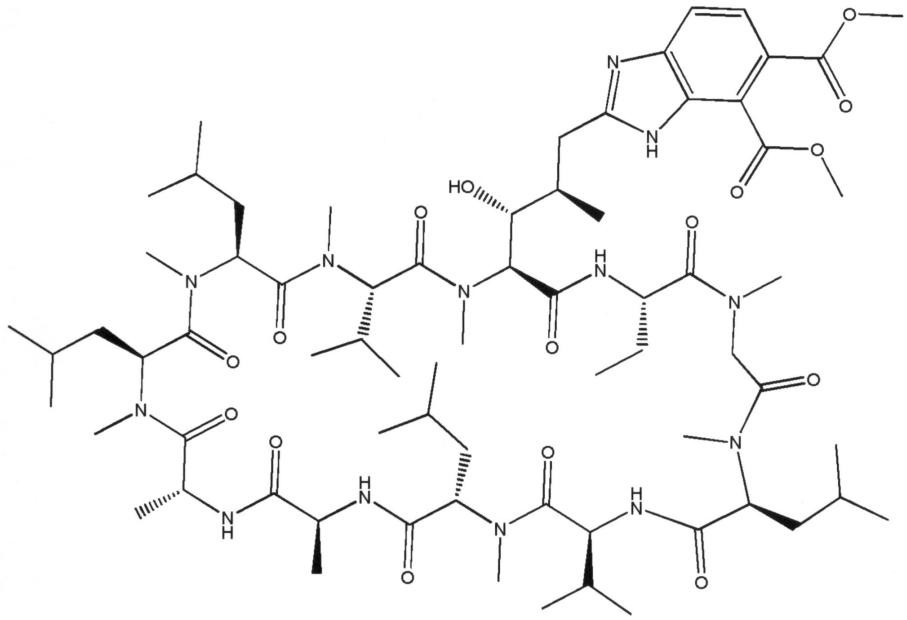
【化５９】



化合物３０：

【０１０９】

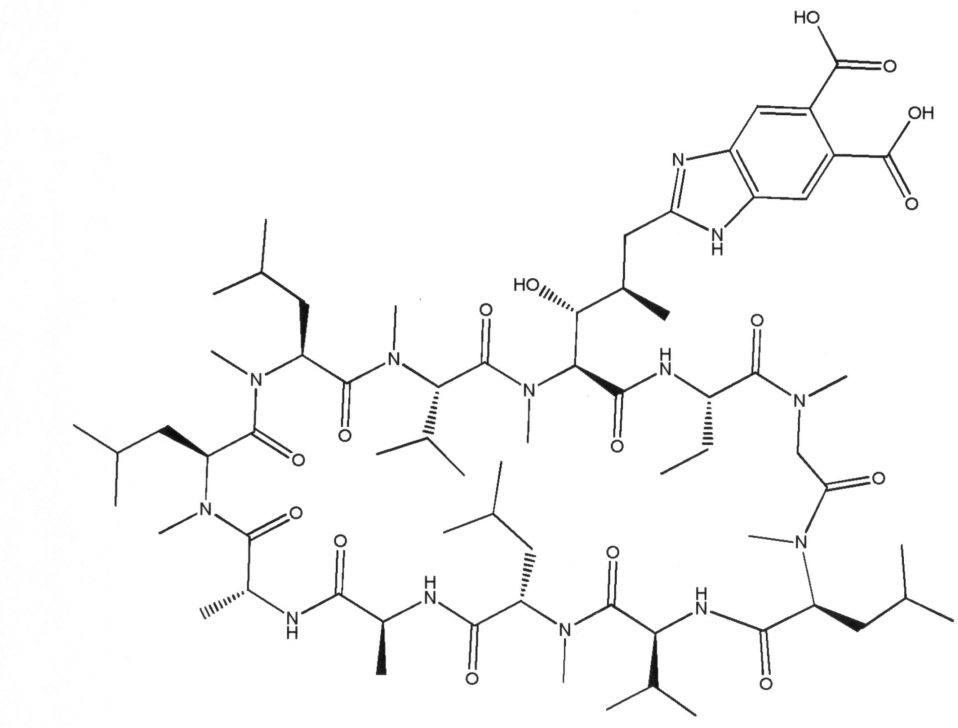
【化６０】



化合物３１：

【０１１０】

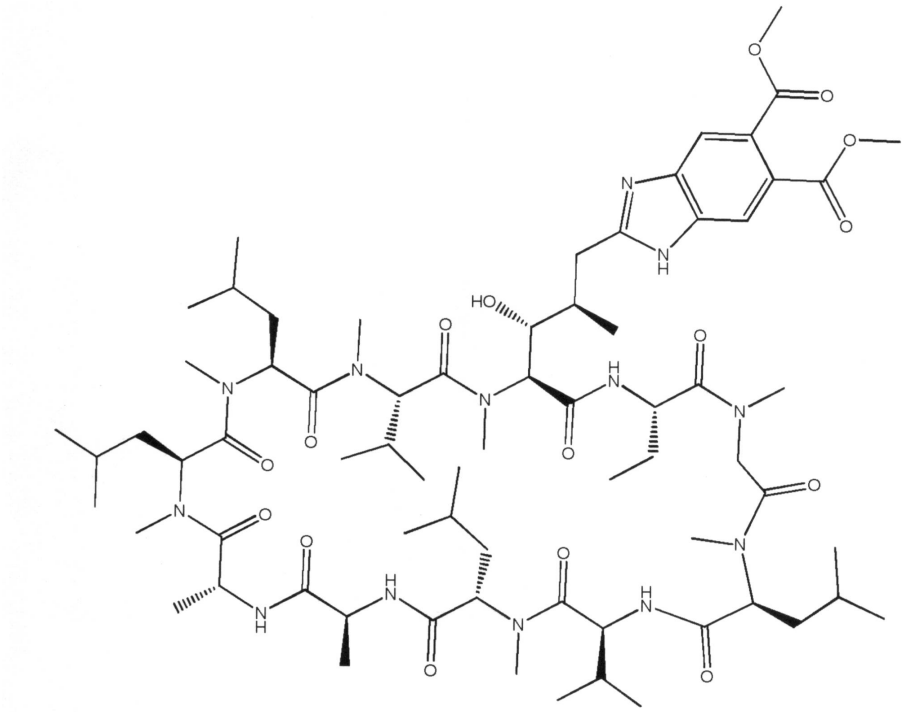
【化６１】



化合物３２：

【０１１１】

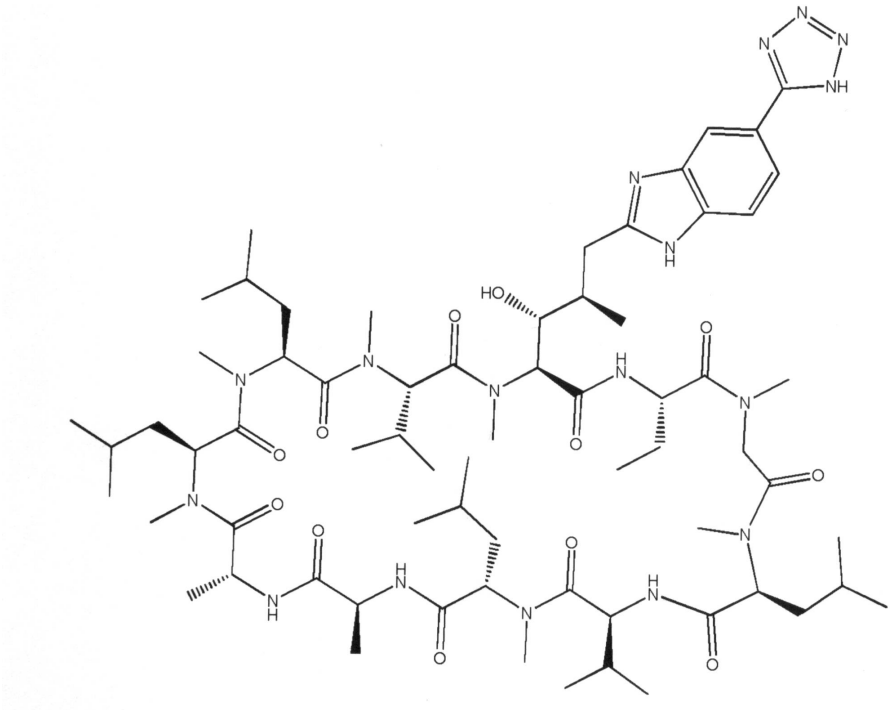
【化６２】



化合物３３：

【０１１２】

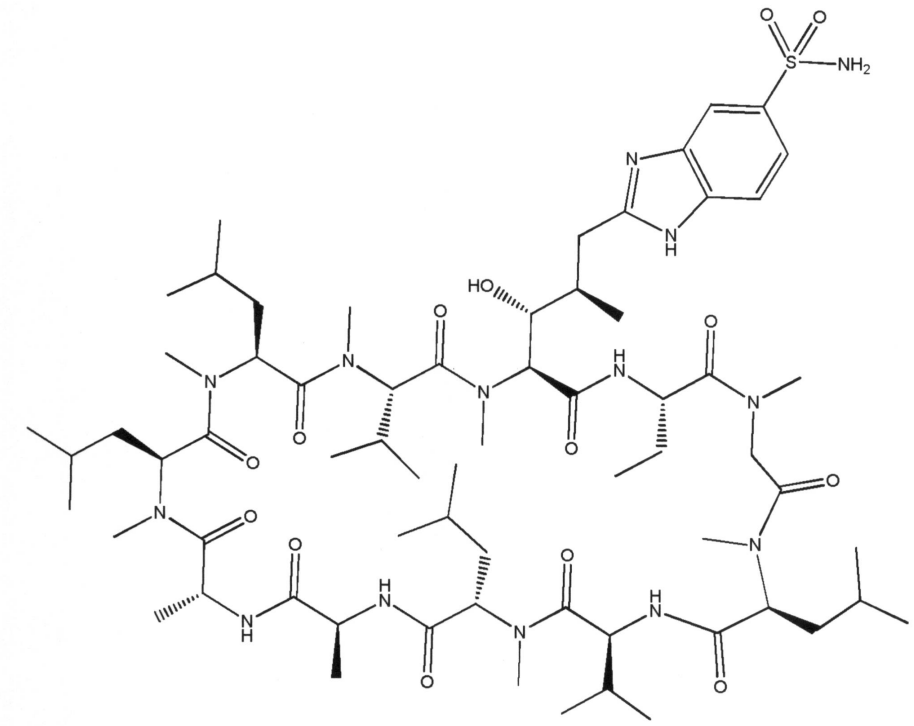
【化６３】



化合物３４：

【０１１３】

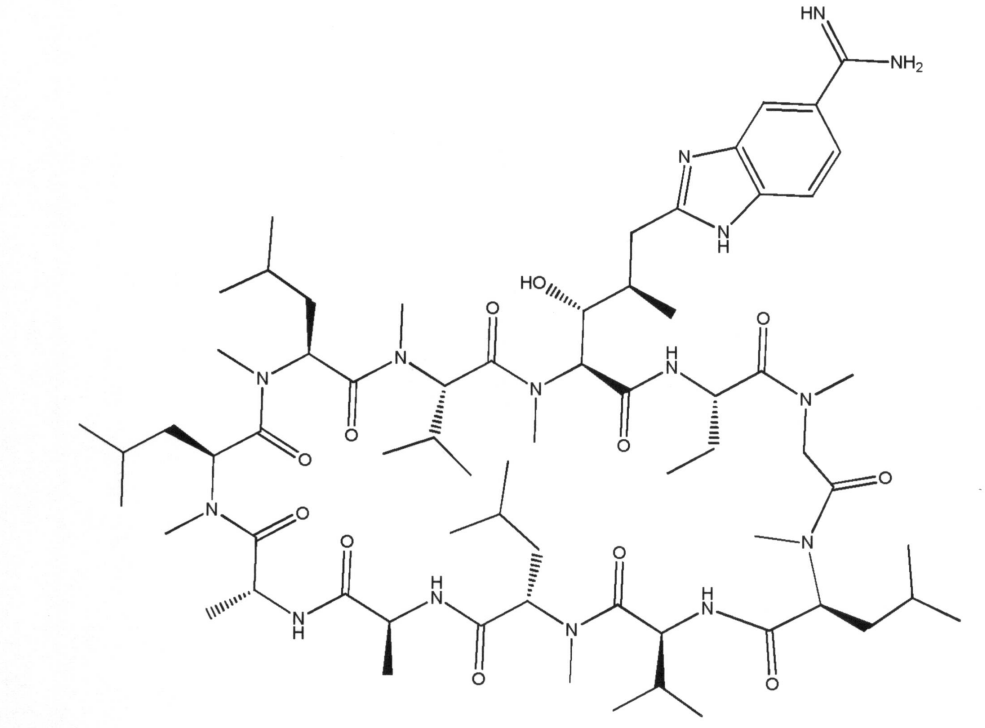
【化６４】



化合物３５：

【０１１４】

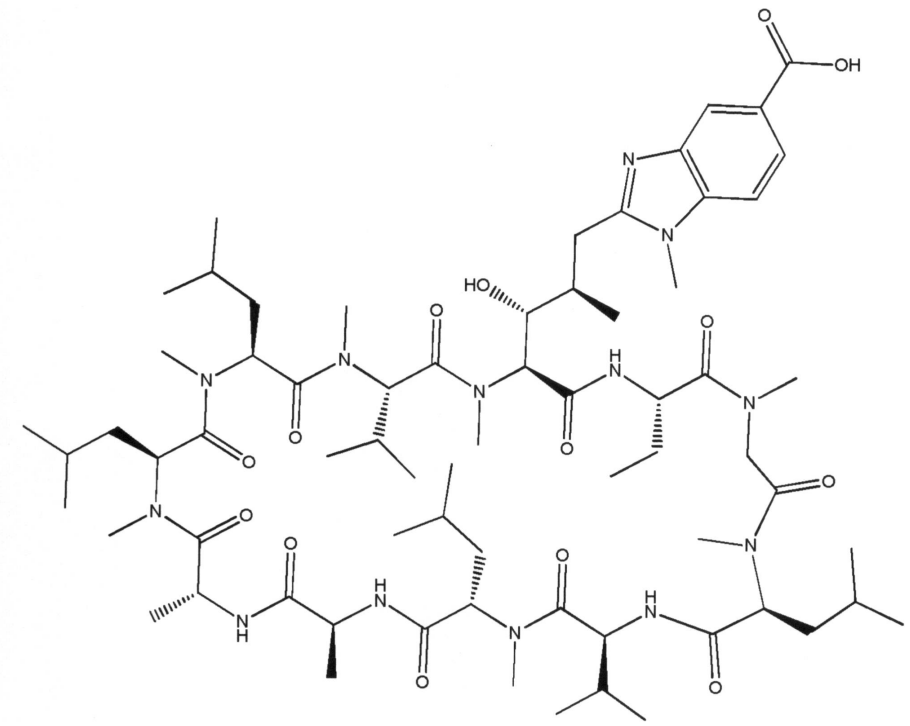
【化６５】



化合物３６：

【０１１５】

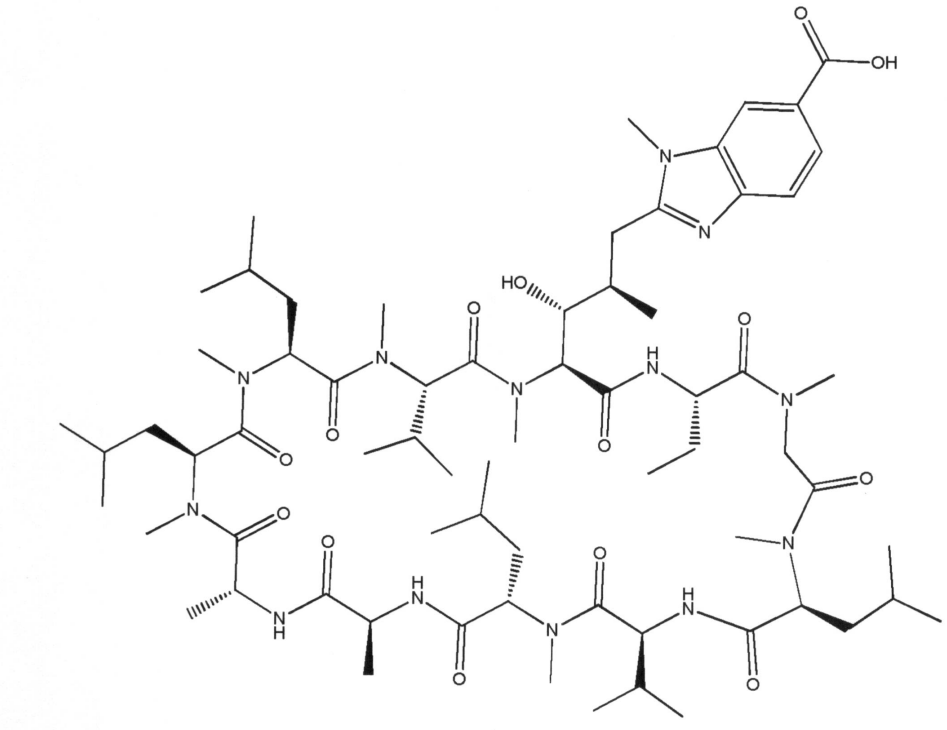
【化６６】



化合物３７：

【０１１６】

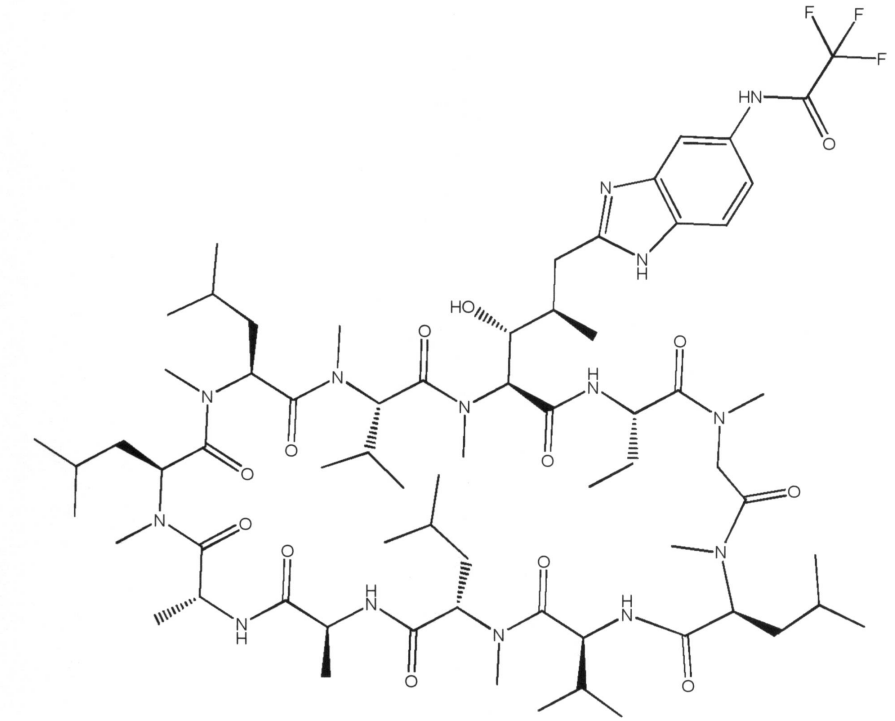
【化６７】



化合物３８：

【０１１７】

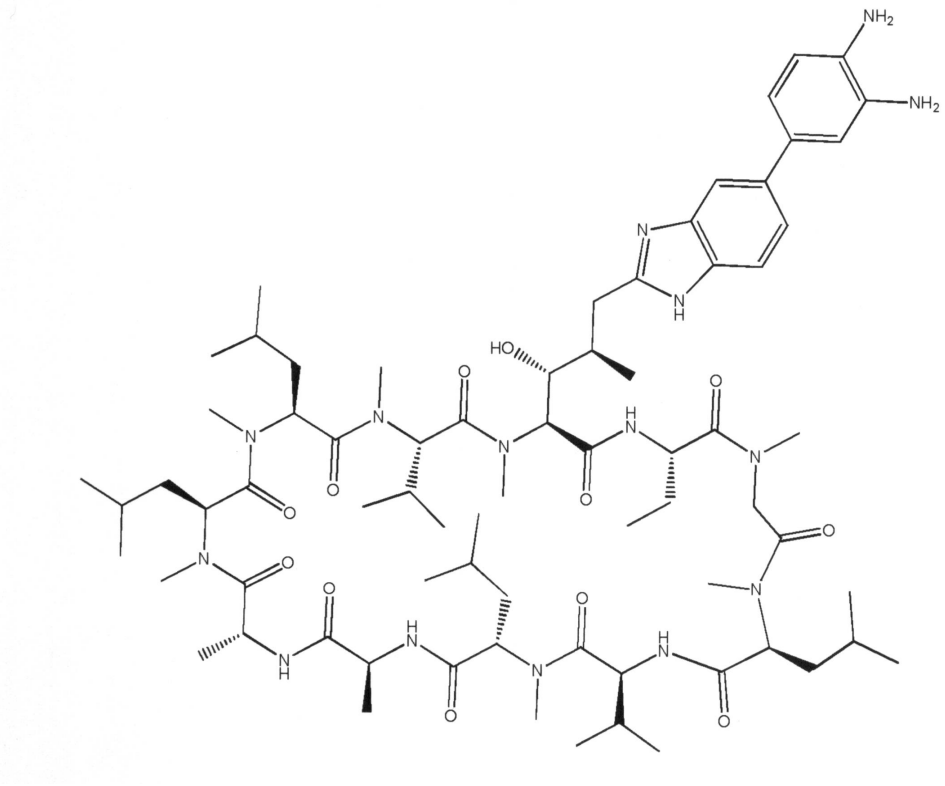
【化６８】



化合物３９：

【０１１８】

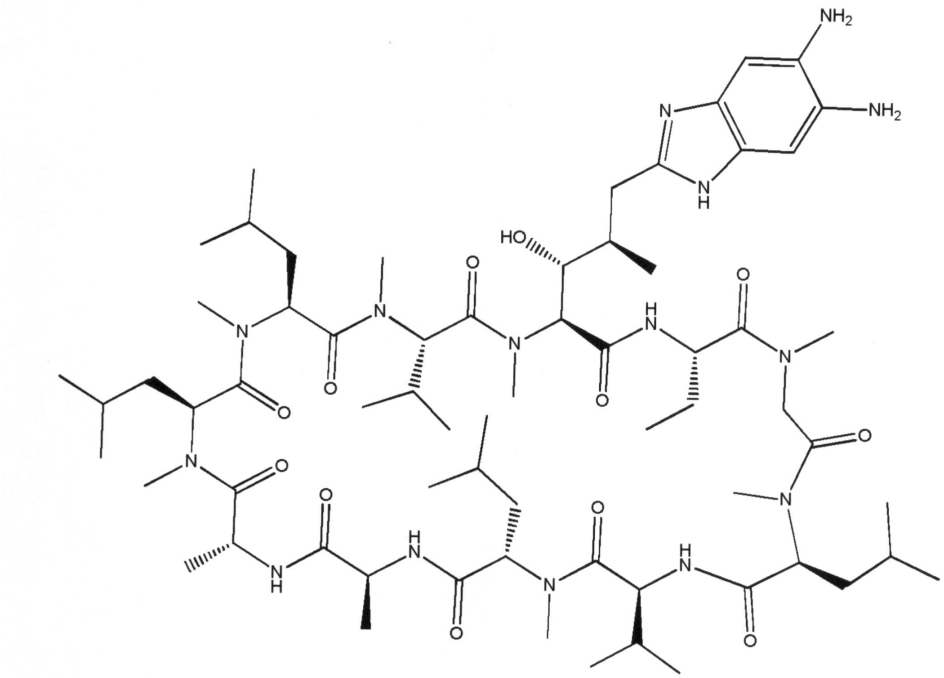
【化６９】



化合物４０：

【０１１９】

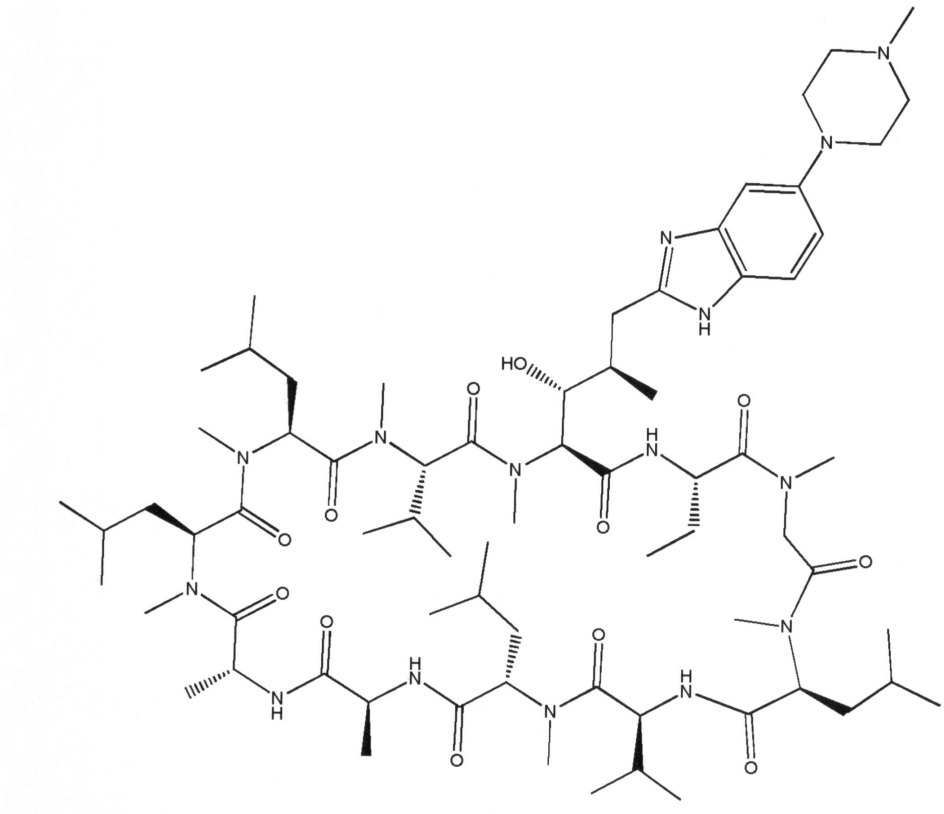
【化７０】



化合物４１：

【０１２０】

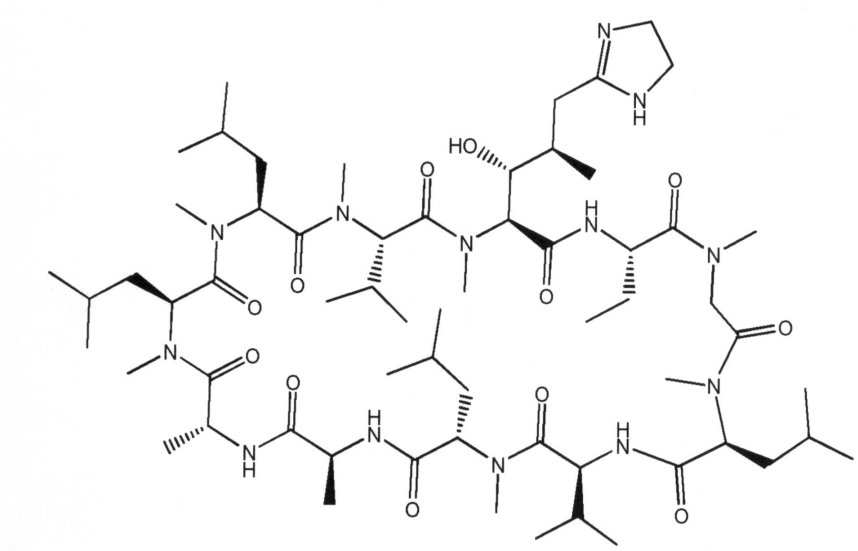
【化７１】



化合物４２：

【０１２１】

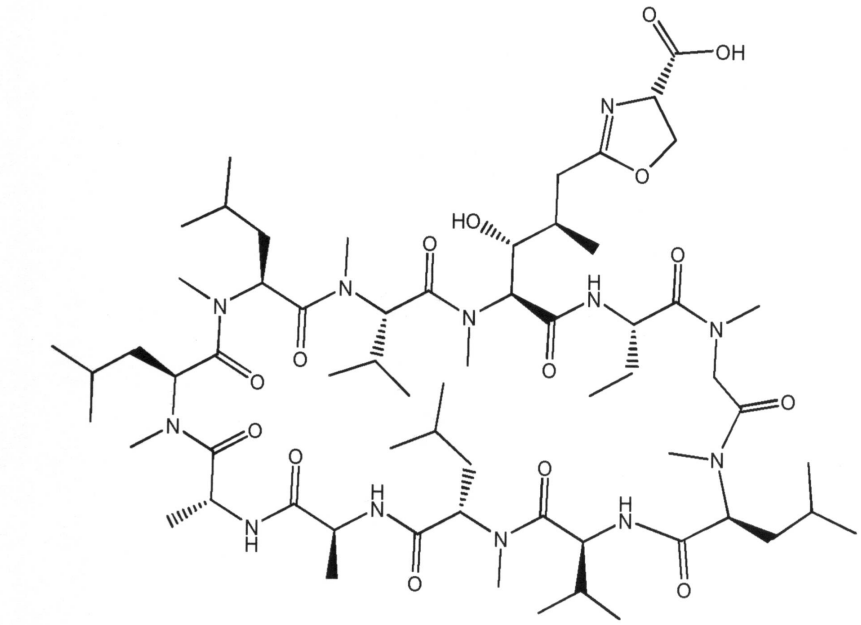
【化７２】



化合物４３：

【０１２２】

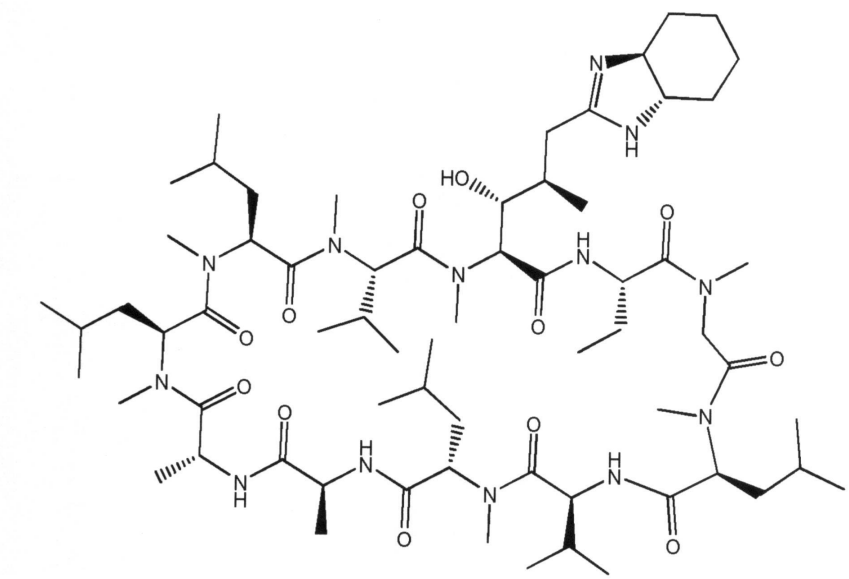
【化７３】



化合物４４：

【０１２３】

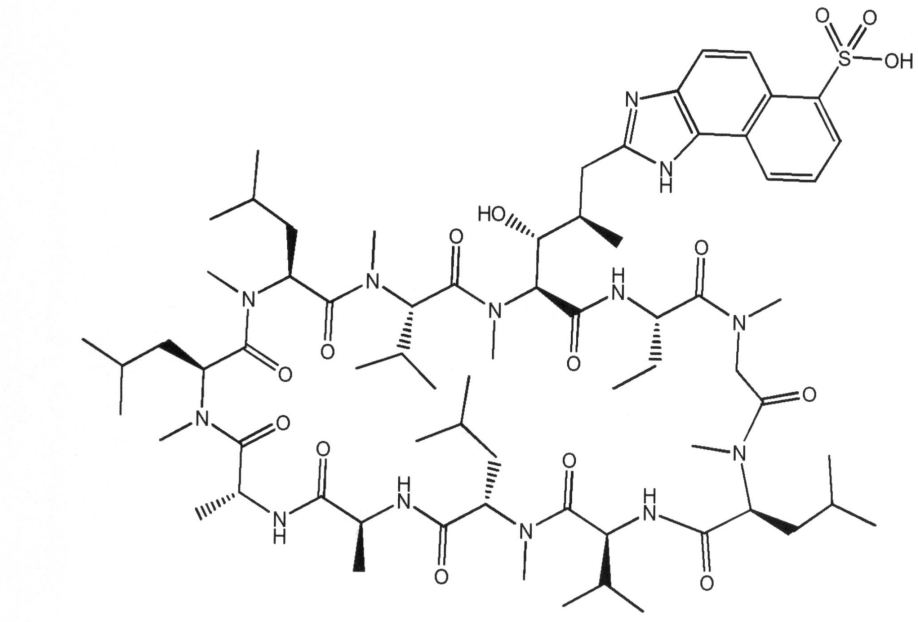
【化７４】



化合物４５：

【０１２４】

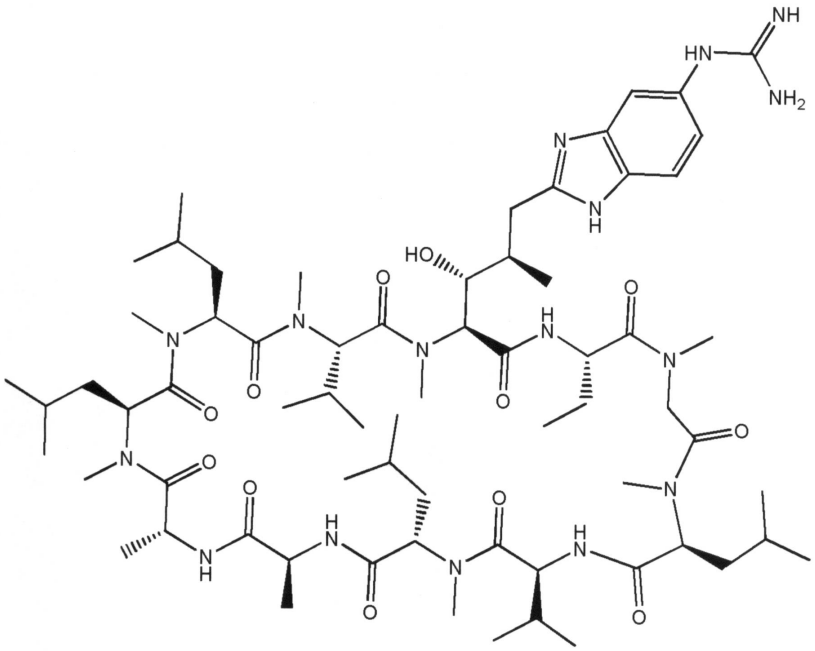
【化７５】



化合物４６：

【０１２５】

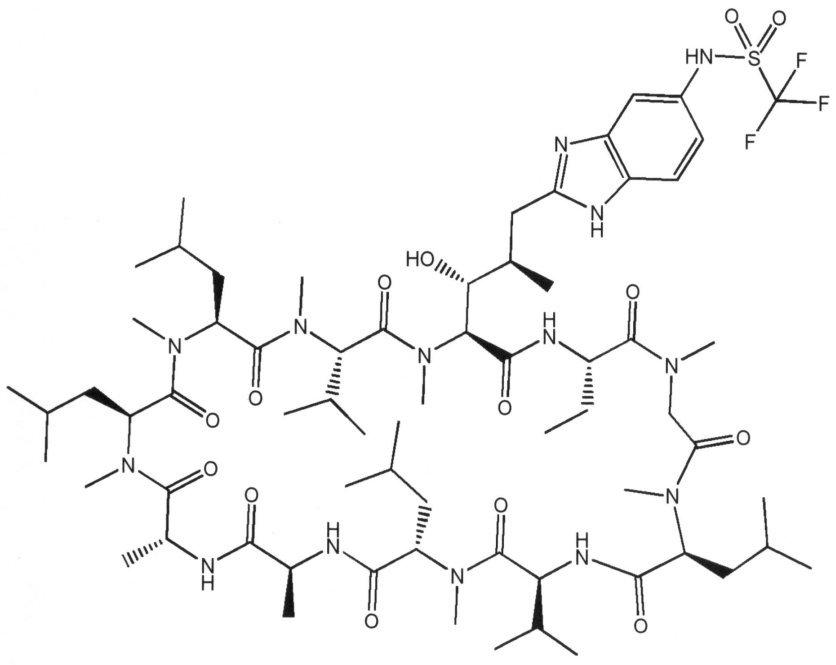
【化７６】



化合物４７：

【０１２６】

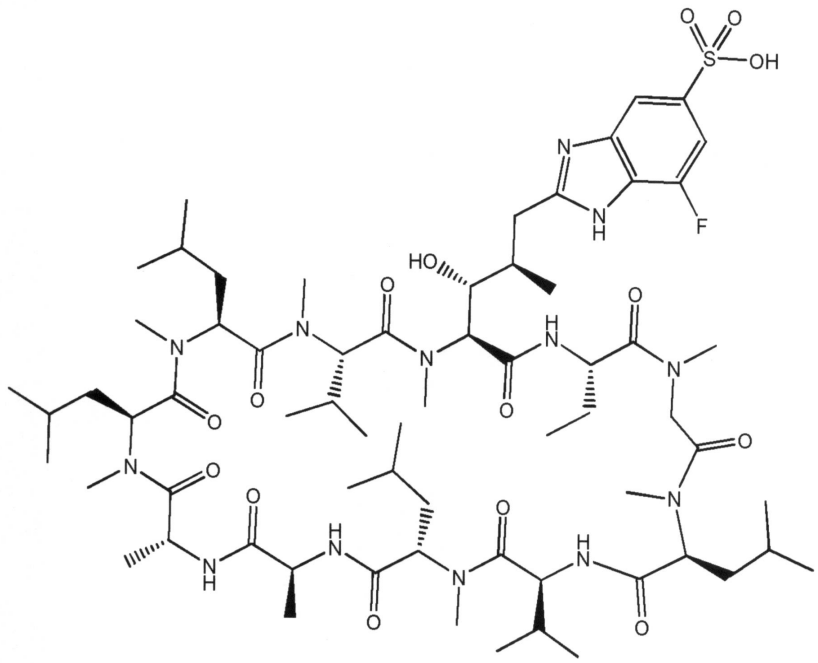
【化７７】



化合物４８：

【０１２７】

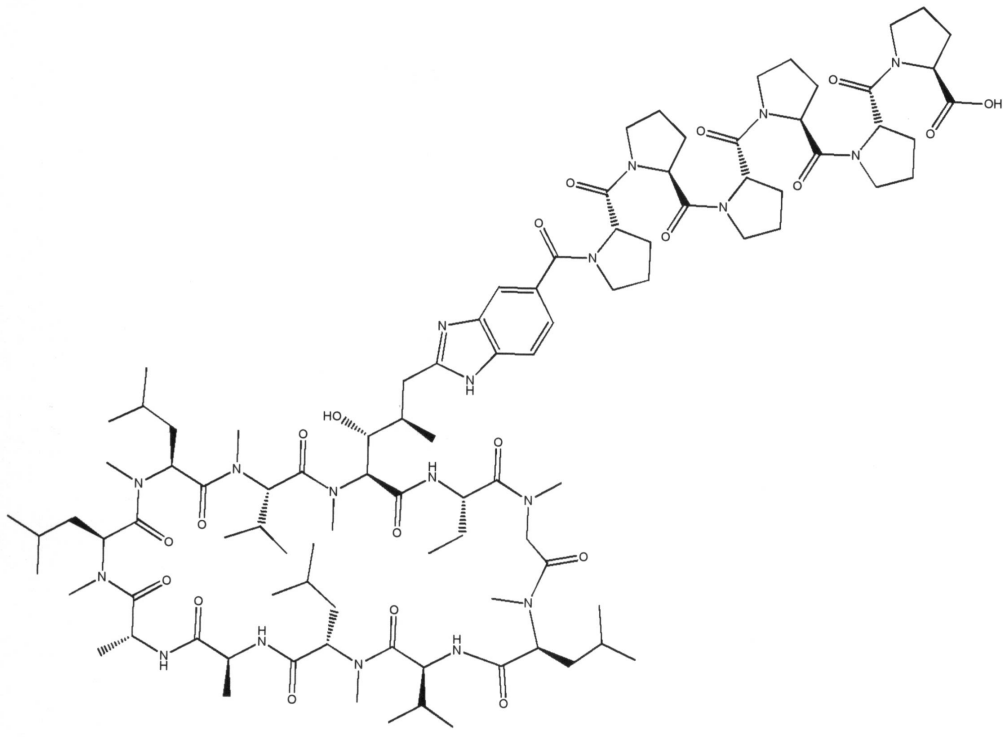
【化７８】



化合物４９：

【０１２８】

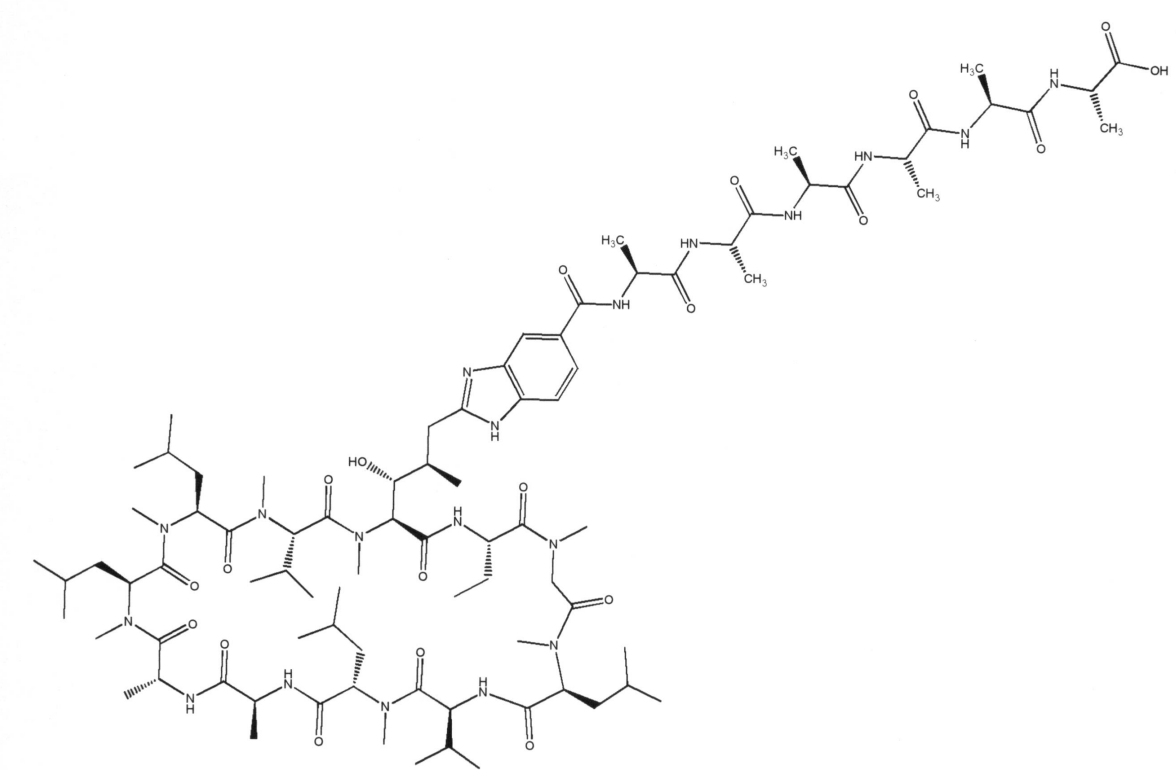
【化７９】



化合物５０：

【０１２９】

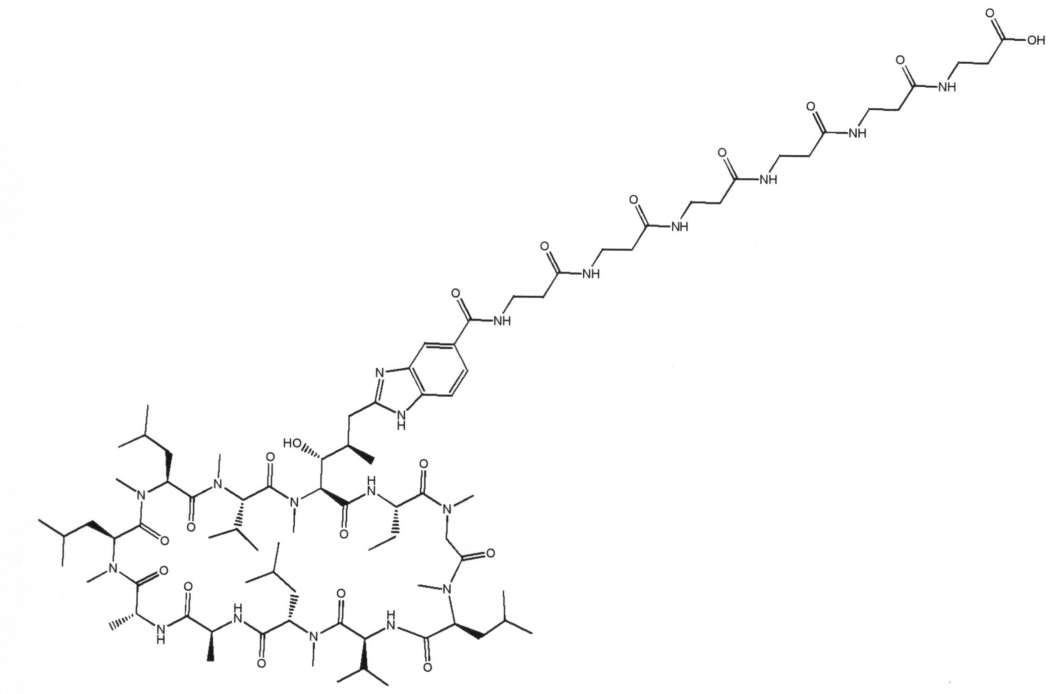
【化８０】



化合物５１：

【０１３０】

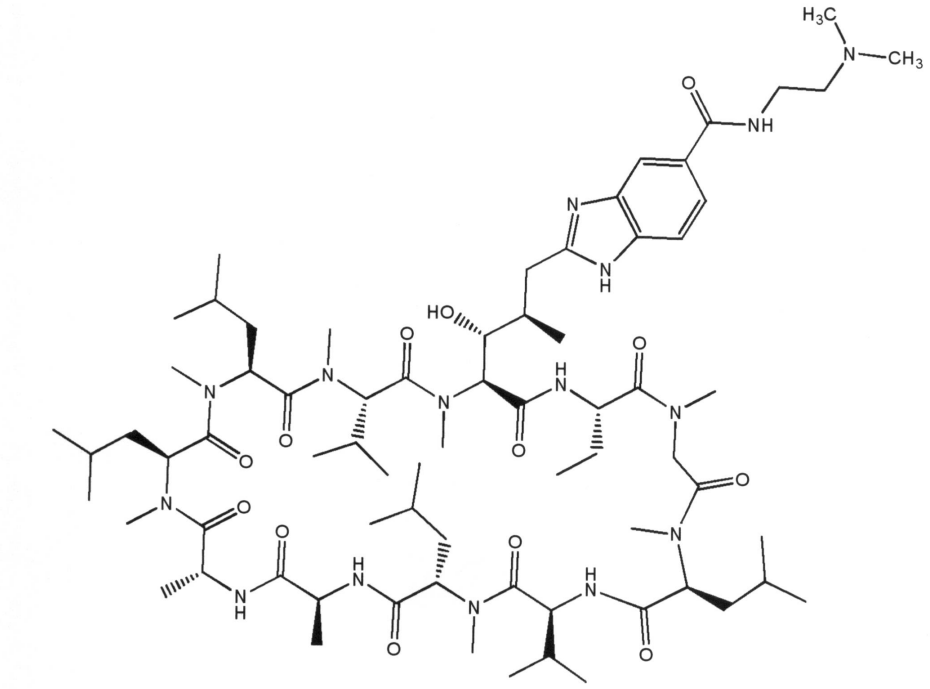
【化８１】



化合物５２：

【０１３１】

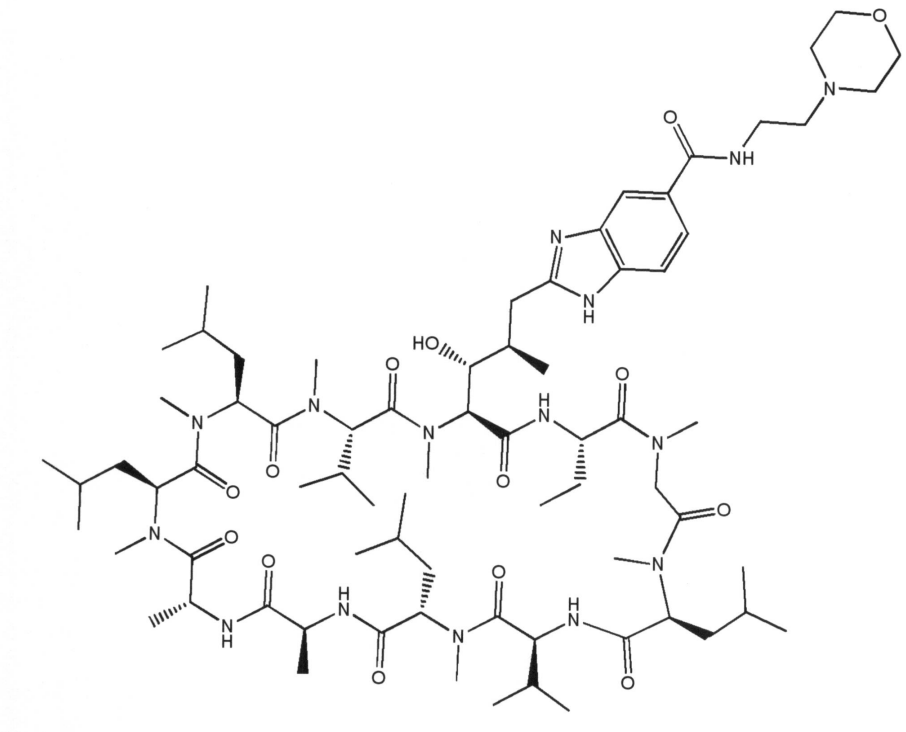
【化８２】



化合物５３：

【０１３２】

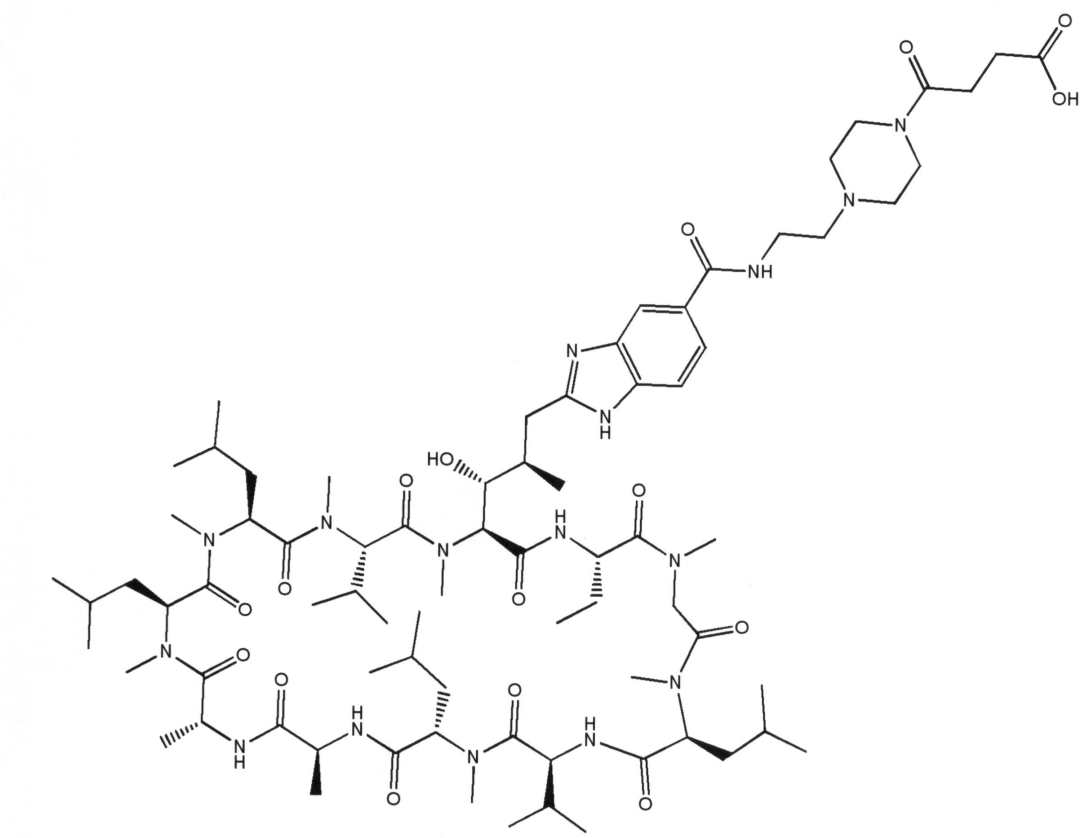
【化８３】



化合物５４：

【０１３３】

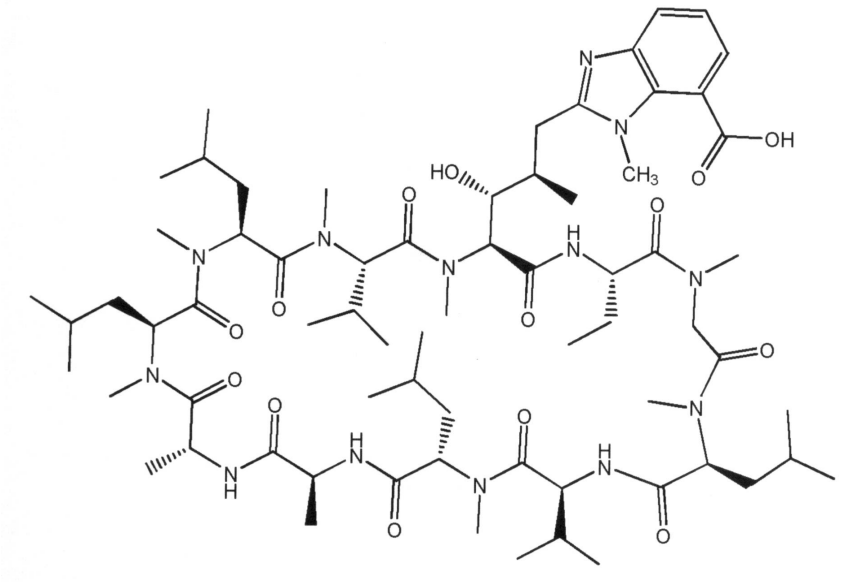
【化８４】



化合物５５：

【０１３４】

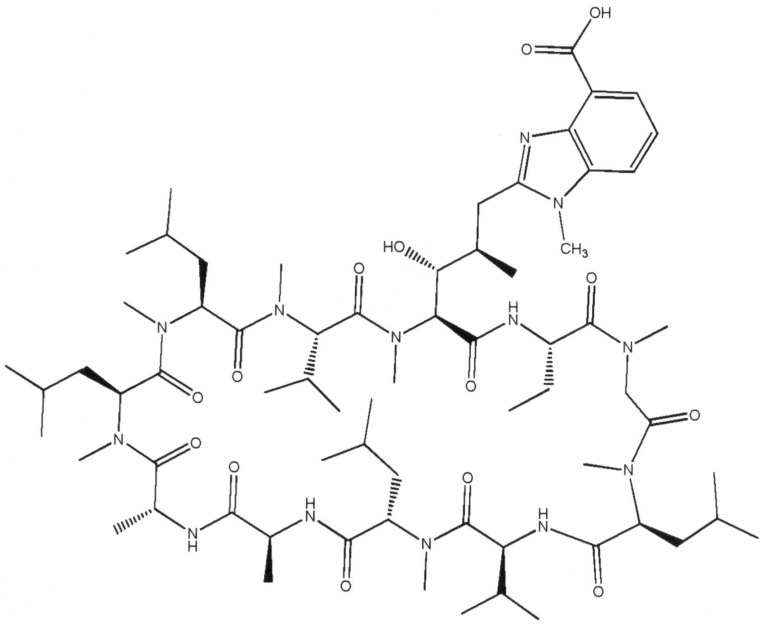
【化８５】



化合物５６：

【０１３５】

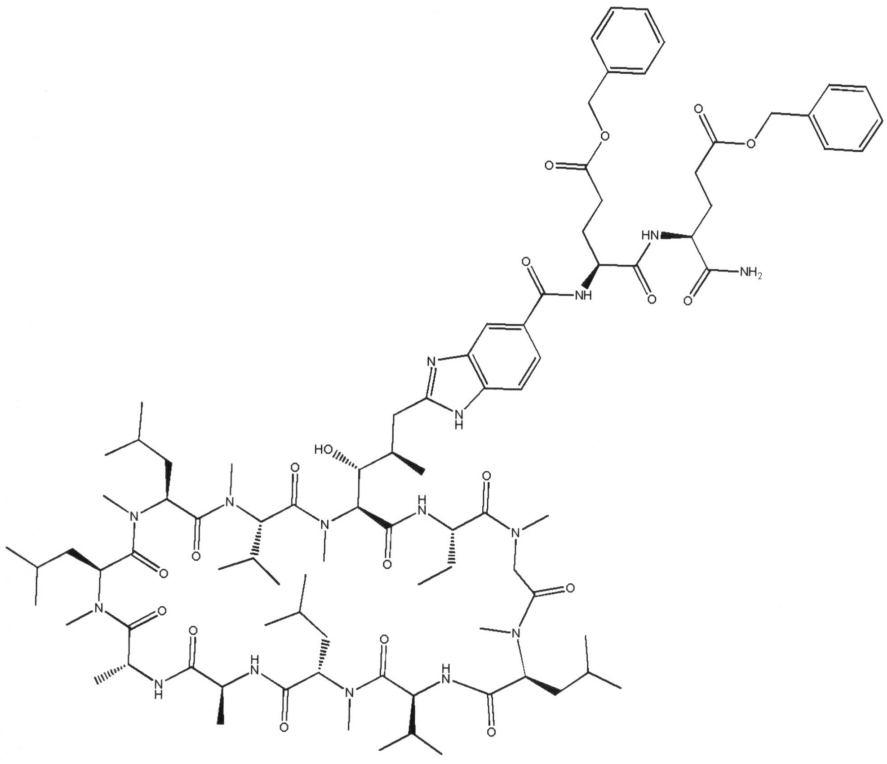
【化８６】



化合物５７：

【０１３６】

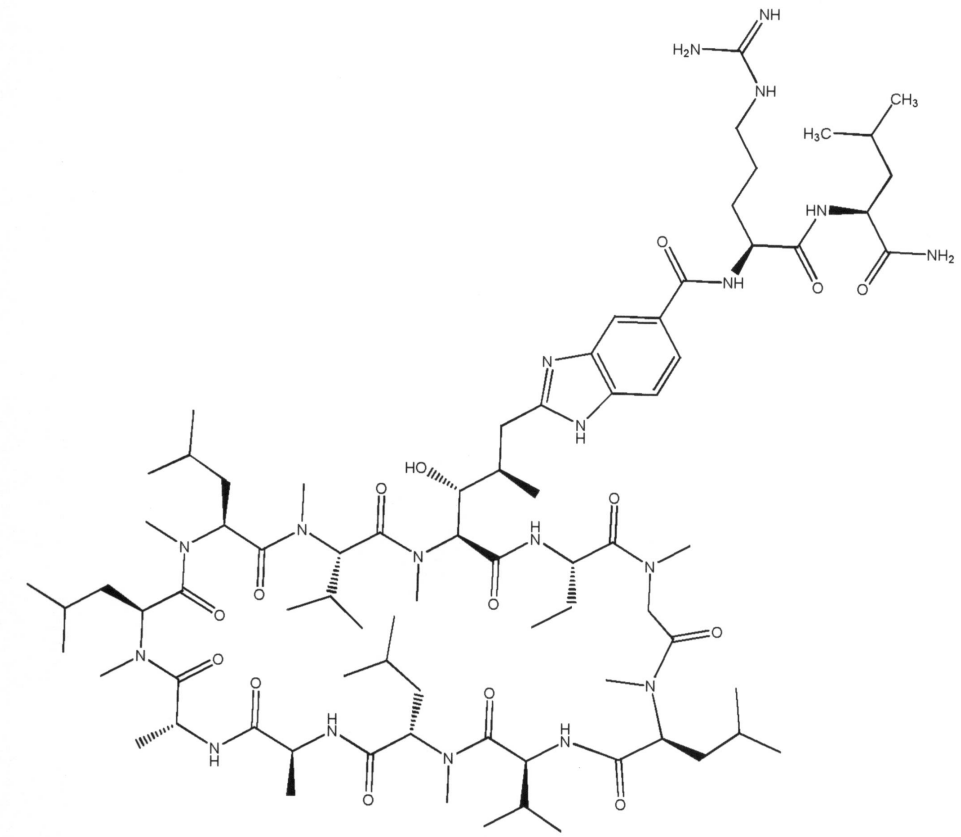
【化８７】



化合物５８：

【０１３７】

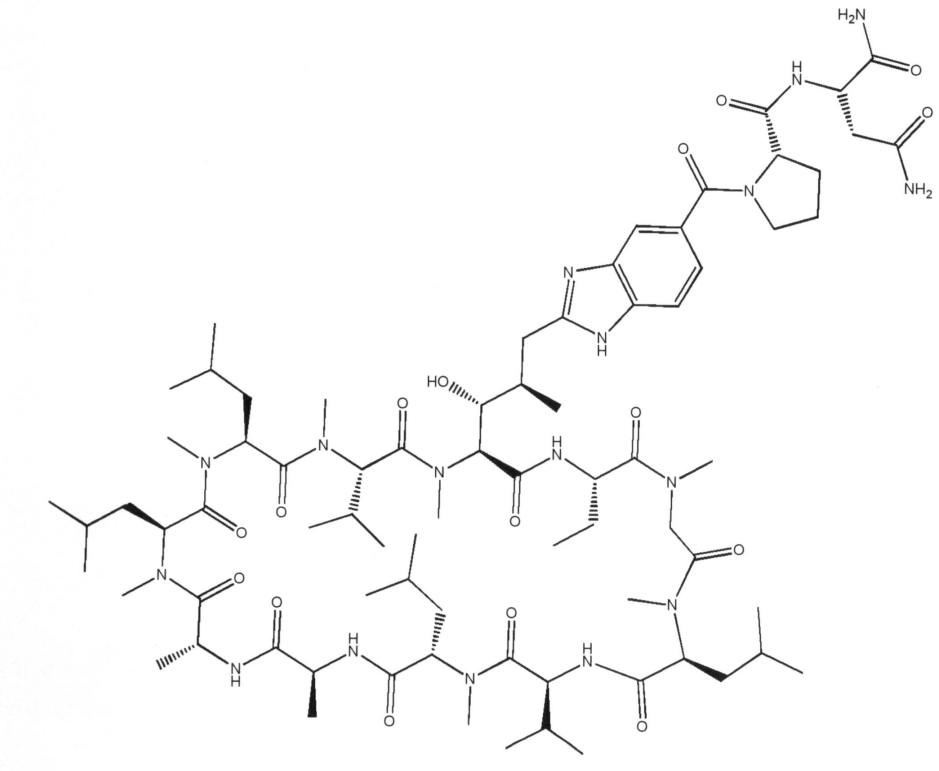
【化８８】



化合物５９：

【０１３８】

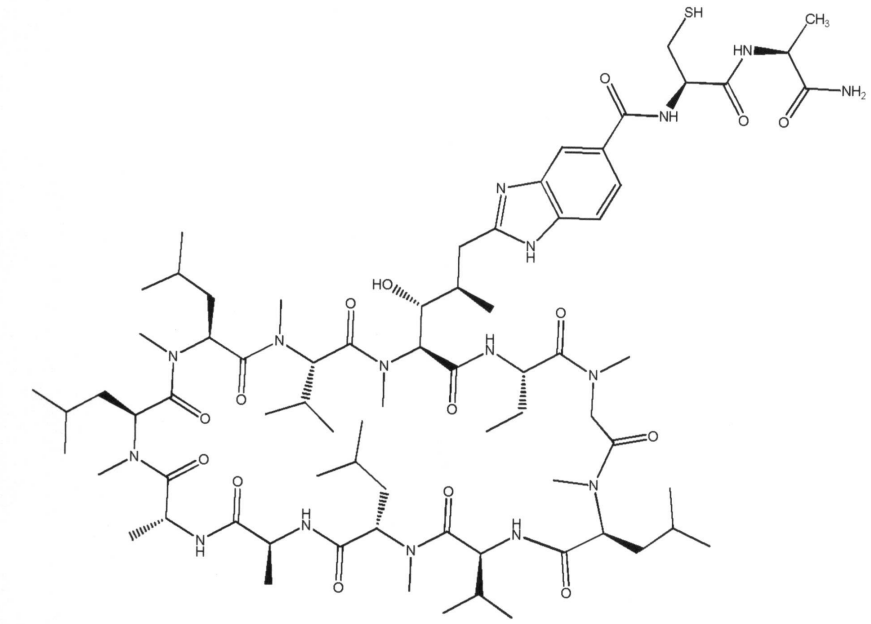
【化８９】



化合物６０：

【０１３９】

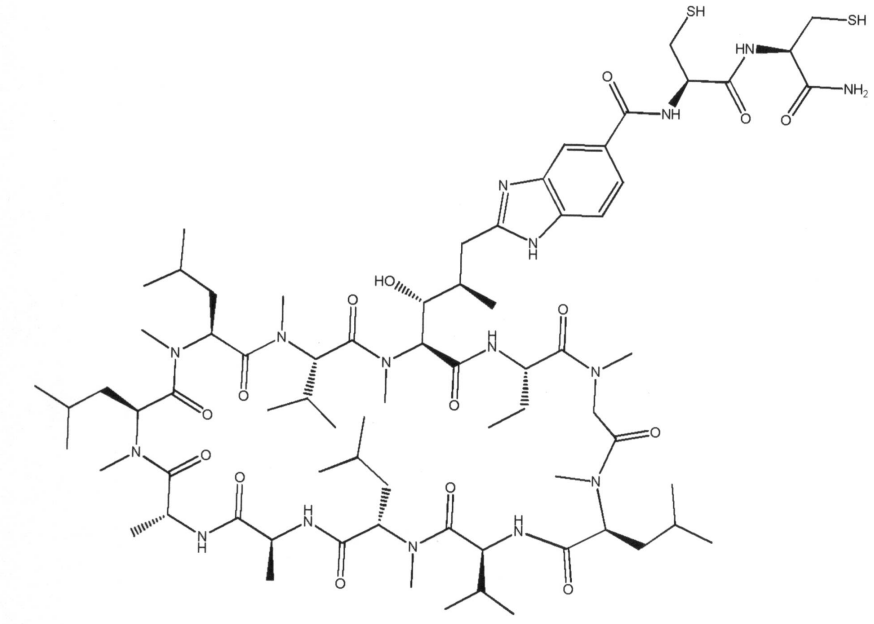
【化９０】



化合物６１：

【０１４０】

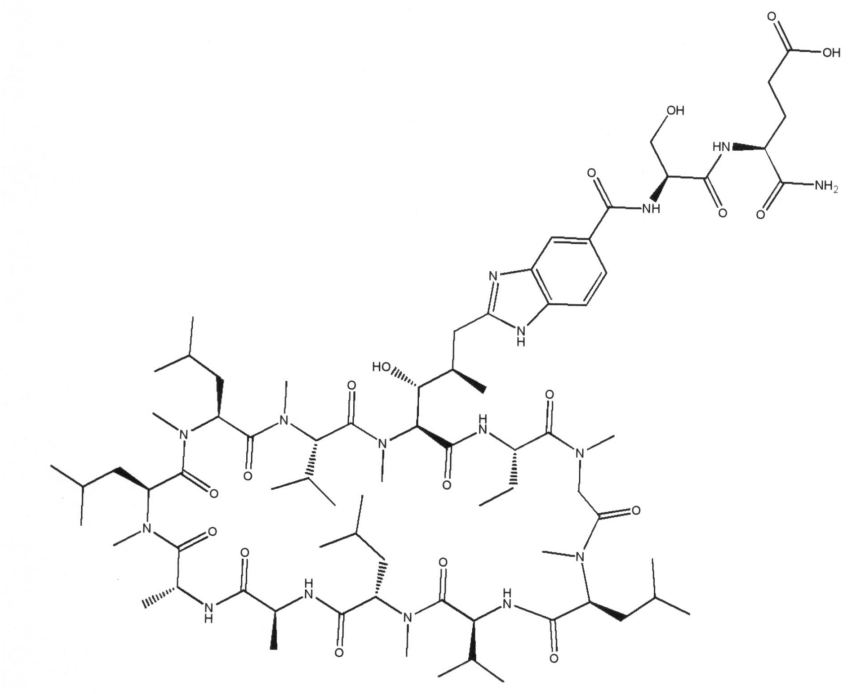
【化９１】



化合物６２：

【０１４１】

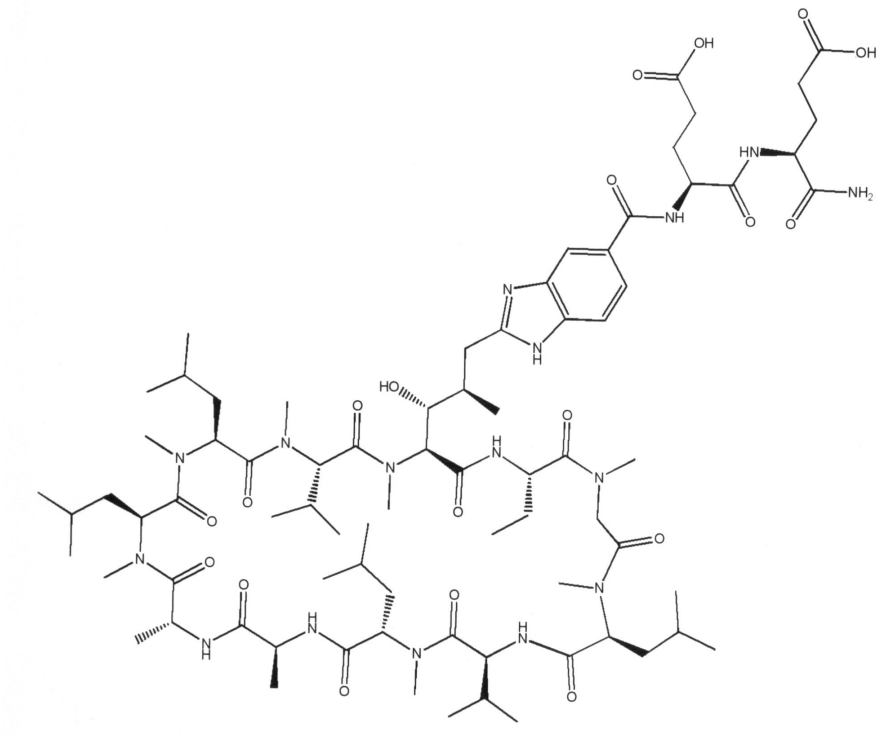
【化９２】



化合物６３：

【０１４２】

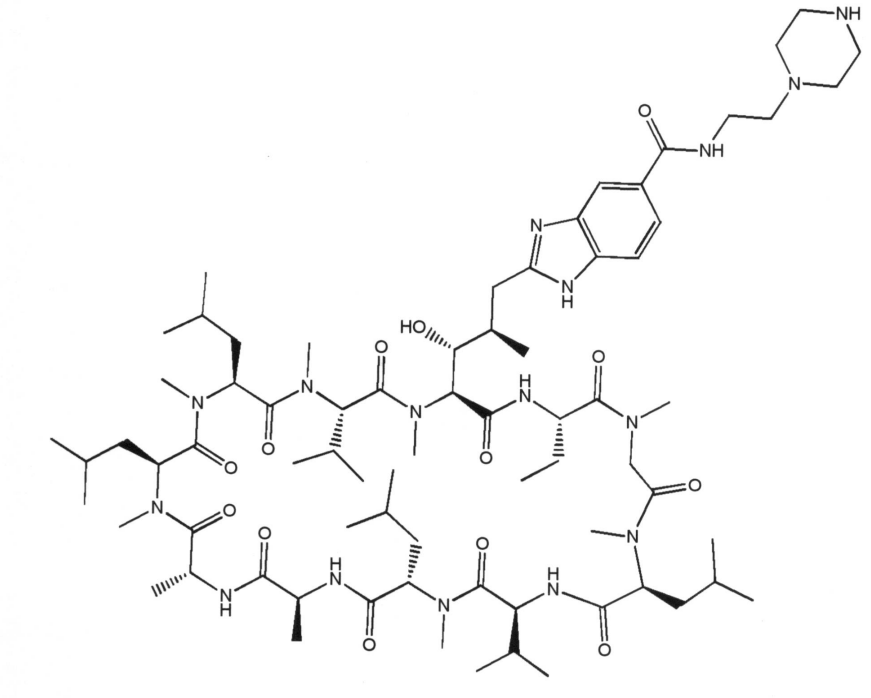
【化９３】



化合物６４：

【０１４３】

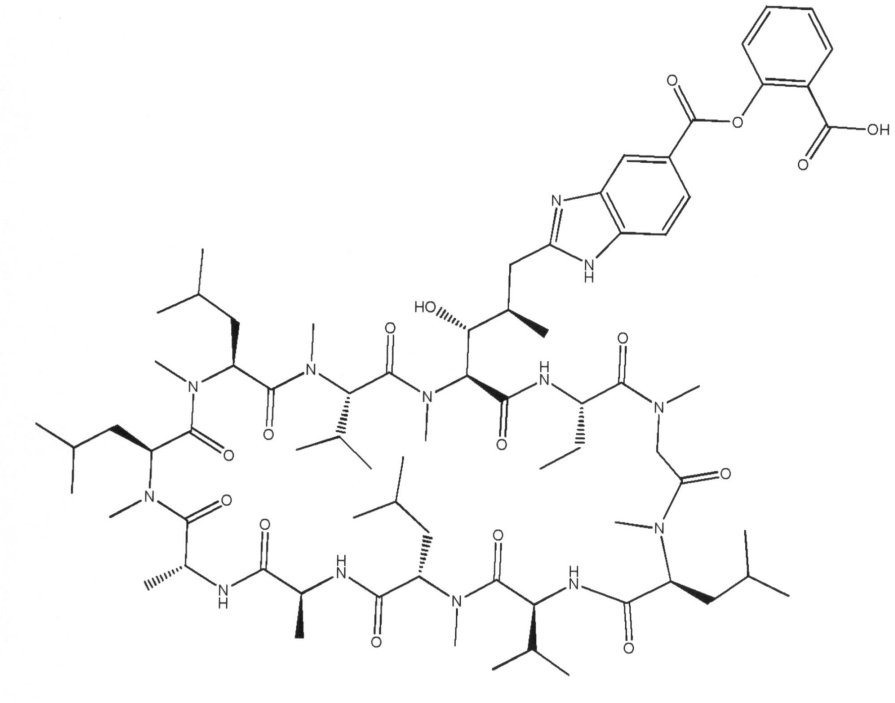
【化９４】



化合物６５：

【０１４４】

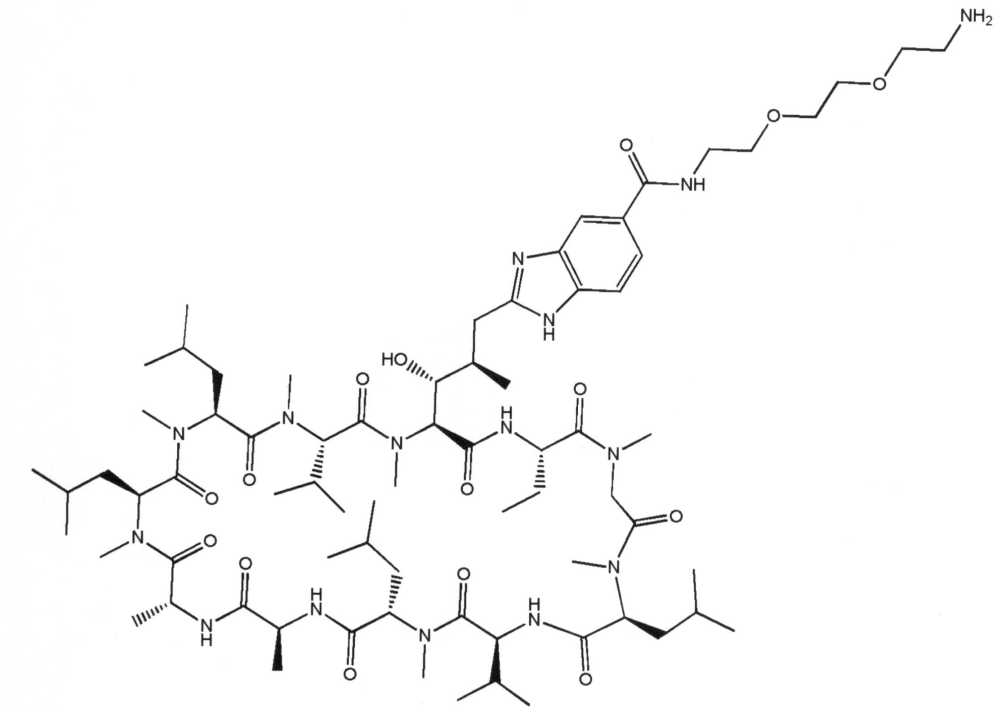
【化９５】



化合物６６：

【０１４５】

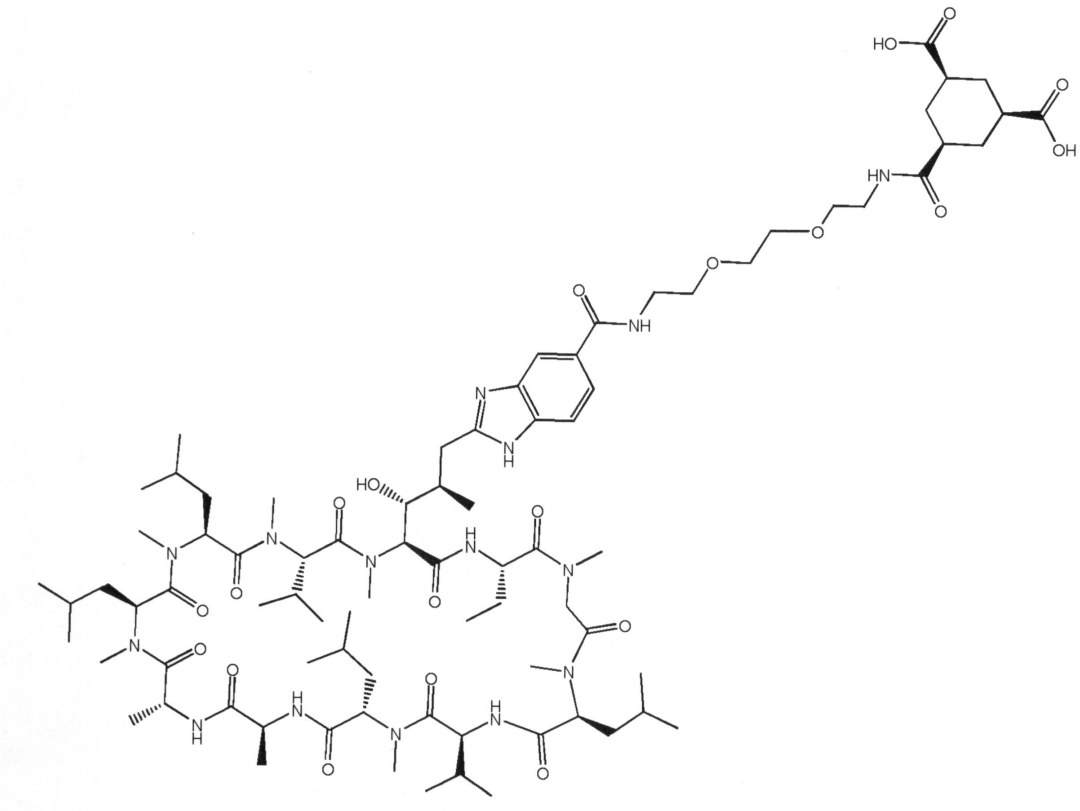
【化９６】



化合物６７：

【０１４６】

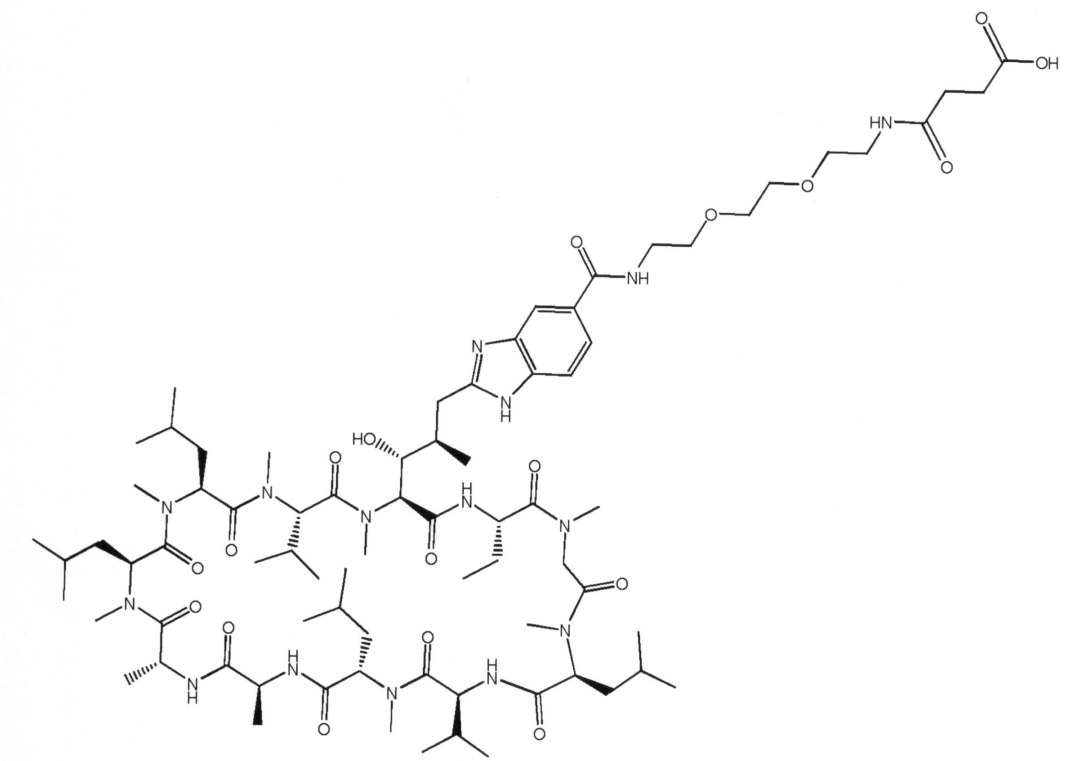
【化９７】



化合物６８：

【０１４７】

【化９８】



本願において、上記および下記に列挙された基は、波線部分における末端の位置で結合している。

【０１４８】

化合物４～６８の互変異性型が可能であるなら、前記互変異性型も示される互変異性体に含まれるべきであり、本願の目的となるべきである。

本発明によると、化合物５、１３、２０、２２、２８、３１、３３、３４、３５、３７、４２、４３、４５、４６、および４８、特に化合物５および３３は特に好ましいとが証明されている。

【０１４９】

本願で使用される用語（Ｃ１～Ｃ４）－アルキル、（Ｃ１～Ｃ６）－アルキルはそれぞれ、１～４個の炭素原子、１～６個の炭素原子を有する直線、または分岐したアルキル基として理解することができ、より好ましくは、１～４個のＣ原子、さらにより好ましくは１～３個のＣ原子を有するアルキル基として理解することができる。個々の－ＣＨ－または－$ＣＨ_2$－基をＮ、ＮＨ、Ｏ、またはＳによって置き換えることができる。同様に、アルキル基の一つ以上のＨ原子を、フッ素原子によって置き換えることができる。当該基の例は、次の通りである：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、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、２－メチル－ブチル、ｎ－ペンチル、ｓ－ペンチル、ｔ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、２、２－（ジ－エチル）－エチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルおよび２，２，２－（トリフルオロエチル）、ここで、メチルおよびエチルが好ましい。

【０１５０】

本願の範囲内で、用語（Ｃ２～Ｃ６）－アルケニルを、２～６個のＣ原子、好ましくは２～４個のＣ原子、特に好ましくは２～３個のＣ－原子を有する炭化水素単位の直線または分岐した基として理解することができる。ここで、１つまたは複数の二重結合、好ましくは１つの二重結合がＣ原子間に存在する。個々の－ＣＨ－または－$ＣＨ_2$－基を、Ｎ、ＮＨ、Ｏ、またはＳによって置き換えることができる。また、アルケニル基の１つまたは複数のＨ－原子を、フッ素原子によって置き換えることができる。当該基の例は次の通りである：エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル。エテニルおよびプ

ロペニル残基が特に好ましい。

【０１５１】

本発明の範囲内で、用語－ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４－アルケニル）を、上記で定義された（Ｃ１～Ｃ４）－アルケニルが－ＮＨ－単位を介して結合されるものとして理解することができる。（Ｃ１～Ｃ４）－アルケニルに関して同じ好適なものがここでも適用される。

【０１５２】

本発明の範囲内で使用される用語（Ｃ３～Ｃ６）－シクロアルキルを、３～６個の環状Ｃ原子を有する環状炭化水素基として理解することができる。個々の－CH_2－基を、Ｎ、ＮＨ、Ｏ、またはＳによって置換することができる。また、アルキル基の１つまたは複数の水素原子をフッ素原子に置換することもできる。当該基の例は、次の通りである：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシル。シクロヘキシルが特に好ましい。

【０１５３】

本発明の範囲内で使用される用語（Ｃ１～Ｃ６）－アルコキシ、－Ｏ（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）を、それぞれ上記で定義された（Ｃ１～Ｃ６）－アルキルが酸素原子を介して結合されるものと、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルが酸素原子を介して結合されるものとして理解することができる。ここでメトキシ、およびエトキシが特に好ましい。

【０１５４】

本発明の範囲内で使用される用語（Ｃ１～Ｃ６）－アルキルチオは、上記で定義された（Ｃ１～Ｃ６）－アルキルが、硫黄原子を介して結合されるものとして理解することができる。ここで、メチルチオおよびエチルチオが特に好ましい。

【０１５５】

本発明の範囲内で使用される用語（Ｃ１～Ｃ６）－アルキルスルホニルを、上記で定義された（Ｃ１～Ｃ６）－アルキルがスルホニル基を介して結合されるものとして理解することができる。ここで、メチルスルホニルおよびエチルスルホニルが特に好ましい。

【０１５６】

本発明によると、用語－ＣＯＯ（（Ｃ１～Ｃ４）アルキル）を、上記で定義された（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルが－ＣＯＯ基を介して結合され、（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルが酸素原子に結合しているものとして理解することができる。ここで－ＣＯＯ－メチルおよび－ＣＯＯ－エチルが特に好ましい。

【０１５７】

本発明によると、用語（Ｃ１～Ｃ６）アルキル－アミノ、－ＮＨ（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）を、それぞれ、－ＮＨ－単位を介して結合する上記で定義された（Ｃ１～Ｃ６）－アルキル、－ＮＨ－単位を介して結合する上記で定義された（Ｃ１～Ｃ４）－アルキルとして理解することができる。実施例はメチルアミノおよびエチルアミノを含む。

【０１５８】

本発明によると、用語（Ｃ１～Ｃ６）ジアルキル－アミノを、上記で定義された二つの（Ｃ１～Ｃ６）－アルキルを有する第二級アミンとして理解することができる。実施例はジメチルアミノおよびジエチルアミノを含む。

【０１５９】

用語（置換された）アリールを、本発明の範囲内で、芳香族環原子数が好ましくは５個、それぞれ６～１０個、さらに好ましくは５～６個有する単環式のまたは多環式の（好ましくは、単環式の、二環式の、または三環式の）芳香族炭化水素基、または複素環式芳香族炭化水素残基として理解することができる。芳香族炭化水素残基、または複素環式芳香族炭化水素残基は更なる置換を行うことができる。

【０１６０】

本願において、用語、芳香族単位、複素環式芳香族単位は、それぞれ、ベンゼンのような単一の芳香環として、ピリジン、ピリミジン、チオフェンなどのような単一の複素環式芳香族として理解され、またはナフタレン、キノリン、イソキノリン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、およびインドールなどの縮合アリール基または縮合ヘテロアリール基と

して理解される。したがって、本発明によると、芳香族、または複素環式芳香族の例は：ベンゼン、ナフタレン、フラン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、チオフェン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ピロール、インドール、イソインドール、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピラゾール、インダゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、オキサゾール、１，２－チアゾール、１，３－チアゾール、ベンゾチアゾール、ピリダジン、ベンゾピリダジン、ピリミジン、ベンゾピリミジン、キノキサリン、ピラジン、フェナジン、１，２，３－トリアゾール、１，２，４－トリアゾール、ベンゾトリアゾール、１，２，３－オキサジアゾール、１，２，４－オキサジアゾール、１，２，５－オキサジアゾール、１，３，４－オキサジアゾール、１，２，３－チアジアゾール、１，２，４－チアジアゾール、１，２，５－チアジアゾール、１，３，４－チアジアゾール、１，３，５－トリアジン、１，２，４－トリアジン、１，２，３－トリアジン、テトラゾール、１，２，４，５－テトラジン、１，２，３，４－テトラジン、１，２，３，５－テトラジン、プリン、プテリジンおよびインドリジンである。

好ましくは、したがって、ベンゼン、ナフタレン、フラン、チオフェン、ピロール、ピリミジン、ピラジン、１，２，３－トリアゾール、１，２，４－トリアゾール、ベンゾトリアゾール、１，２，３－オキサジアゾール、１，２，４－オキサジアゾール、１，２，５－オキサジアゾール、１，３，４－オキサジアゾール、１，２，３－チアジアゾール、１，２，４－チアジアゾール、１，２，５－チアジアゾール、１，３，４－チアジアゾール、１，３，５－トリアジン、１，２，４－トリアジン、１，２，３－トリアジン、テトラゾール、１，２，４，５－テトラジン、１，２，３，４－テトラジン、１，２，３，５－テトラジン、プリン、プテリジンであり、特に好ましくはベンゼンである。

【０１６１】

本発明によると、用語（置換された）Ｏ－アリール、（置換された）ＮＨ－アリールを、それぞれ、酸素原子を介して結合する上記で定義された（置換された）アリールとして、－ＮＨ－単位を介して結合する上記で定義された（置換された）アリールとして理解することができる。

【０１６２】

置換されたアリールの置換基は、例えば：メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、－ＯＨ、－ＳＨ、－NH_2、－ＣＮ、または－NO_2であることができる。

【０１６３】

上記のように、本発明の更なる実施形態は、トレーサー結合化合物に関し、該トレーサー結合化合物は、上記の式Ｉの化合物および、共有結合を介して互いに連結されるトレーサー化合物（トレーサー）を含む。式Ｉの化合物の末端原子の代わりに、または末端基の代わりに、トレーサーへの結合が、おそらくリンカーを通って存在するという方法で、式Ｉの化合物の連結は存在する。

【０１６４】

トレーサーは好ましくは式Ｉの化合物に共有結合している。しかしながら、トレーサーは、本発明の目的に好適となるように、原則として、当業者に公知の任意の手法で活性化剤に結合され得る。特に好ましくは、トレーサーは式Ｉの化合物にリンカーを介して共有結合しているということである。

【０１６５】

本発明の範囲内で、リンカーは、本発明の目的に好適となるように、当業者に知られている任意の基であることができる。好ましくは、プロテアーゼ切断部位のない基に関する。特に好ましくは、リンカーは、４～４０原子、好ましくは５～３０原子、最も好ましくは６～２０原子の原子間距離を形成する基から選択される。

【０１６６】

本発明によると、用語「トレーサー」には、染料、電位感受性指示薬、ｐＨ指示薬、カルシウム感受性指示薬、放射性元素、ＮＭＲ標識、または電子スピン標識などのような物質が含まれ、用語「トレーサー」は、科学的文献（ＷＯ／２００５／０２２１５８，ＥＰ

０６４９０２２，ＵＳ６，５９６，４９９，ＵＳ７，０９０，９９５，ＵＳ４，６７２，０４４）に複数回記述された。本発明によると、用語トレーサーは、活性化剤分子に共有結合する個々の原子または分子を含む。したがって、一つのトレーサー、さらに複数のトレーサーは活性化剤に直接共有結合することができる。

【０１６７】

トレーサー、さらに複数のトレーサーを、多機能性リンカーに結合することもでき、または、トレーサー、さらに複数のトレーサーを酸性ペプチド内にもしくは酸性ペプチドの末端に共有結合させることができる。

【０１６８】

本発明の範囲内で、「染料」は、染料によって放出される放射線の検出によって、または染料によって吸収されない電磁波放射線によって光学的に確認され得る物質である。これらは、例えば、フルオレセインイソシアネート（ＦＩＣ）、フルオレセインイソチオシアネート（ＦＩＴＣ）、（ジメチルアミノ）ナフタレン－Ｓ－スルホニルクロリド（ＤＡＮＳＣ）、テトラメチルローダミンイソチオシアネート（ＴＲＩＴＣ）、リサミンローダミンＢ２００－スルホニルクロリド（ＲＢ２００ＳＣ）などのような染料を含む。多数の適切な分子の記述を、ＤｅＬｕｃａ，“Ｉｍｍｕｎｏｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ”に、“Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ａｓ Ａ Ｔｏｏｌ“，Ｍａｒｃｈａｌｏｎｉｓら．，Ｅｄｓ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｌｔｄ．，ｐｐ．１８９－２３１，（１９８５）．に模範的にみることができる。

【０１６９】

本発明の範囲内で、「電位感受性指示薬」は、適用される電位差により、または本願の電位により、電位感受性指示薬の物理学的、光学的、または触媒的特性を変更し、検出可能シグナルを引き起こす物質である。ＤＩＢＡＣなどのような電位感受性指示薬（Ｊａｐａｎｅｓｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ８６（２００１）３４２－３５０，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ－Ｈｅａｒｔ＆Ｃｉｒｃｕｌａｔｏｒｙ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ ２８７（２００４）Ｈ９８５－Ｈ９９３）は当業者に公知である。

【０１７０】

本発明の範囲内で、「ｐＨ指示薬」はｐＨ値により、ｐＨ指示薬の物理学的、光学的、または触媒的特性を変更し、検出可能シグナルを引き起こす物質である。当該指示薬染料は例えば、フェノールレッド、ブロモチモールブルー、ブロモフェノールブルー、他多数のように、当業者に公知である。

【０１７１】

本発明の範囲内で、「カルシウム感受性指示薬」は、カルシウムの存在で、カルシウム感受性指示薬の物理学的、光学的、または触媒的特性を変更し、検出可能シグナルを引き起こす物質である。当業者に公知のカルシウム感受性指示薬は例えば、エクオリン、ＦＵＲＡ－２などのような他のカルシウム感受性染料である。

【０１７２】

本発明に係る「放射性元素」は、例えば、次の放射性同位体^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{128}Ｉ、^{131}Ｉ、^{132}Ｉ、または^{51}Ｃｒ等のようなガンマ放射線を発生し、ここで^{125}Ｉが特に好ましい。他には例えば^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏ、または^{13}Ｎを、それらの陽電子放射および適切な検出器（陽電子放射Ｘ線撮影法）などによって検出することができ、例えば^{111}Ｉｎを、電子捕獲によって検出することができる。

【０１７３】

本発明によると、「ＮＭＲ標識」は、奇数の核数（陽子および中性子の合計）を有する原子を含む物質である。例えば^{13}Ｃ、^{15}Ｎ、または^{19}Ｆなどの当該原子核は、核スピン、およびそれ故の核磁気モーメントを有する。

【０１７４】

「電子スピンラベル」は、本発明の範囲内で、電子スピン共鳴を用いて「電子常磁性共鳴」の測定に役立つ。したがって、試料の電磁波吸収が外部電磁場で測定される。それ故

に永久磁気モーメントを有する分子（不対電子）を検出することができる（Ｐｈｙｓｉｃｓ　ｉｎ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ＆Ｂｉｏｌｏｇｙ．４３（１９９８）Ｕ３－Ｕ４，Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ＆Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ．４６（２００８）１２０３－１２１０）。

【０１７５】

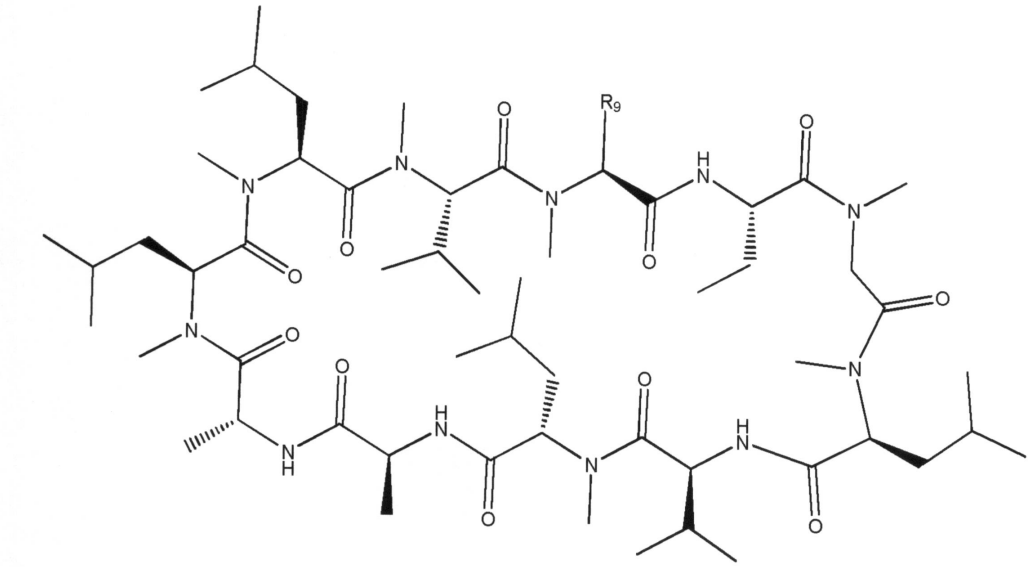
トレーサーの使用は、上記の式Ｉのトレーサー結合化合物が、診断法（既往歴調査、身体検査、Ｘ線／ＭＲＩなどの画像技術の使用、または血液もしくは他の体液の臨床検査値を伴う分析など）に使用される場合、特に有利である。本発明に係る式Ｉの化合物が更に一つまたは複数のトレーサーを含む場合、活性化剤の分布容積を、前記トレーサーに基づいて検出することができる。トレーサーはさらに活性化剤を定量化するために使用することができる。

【０１７６】

実施例として、本発明に係る当該言及されるトレーサー結合化合物は、例えば次の化合物６９であり：

【０１７７】

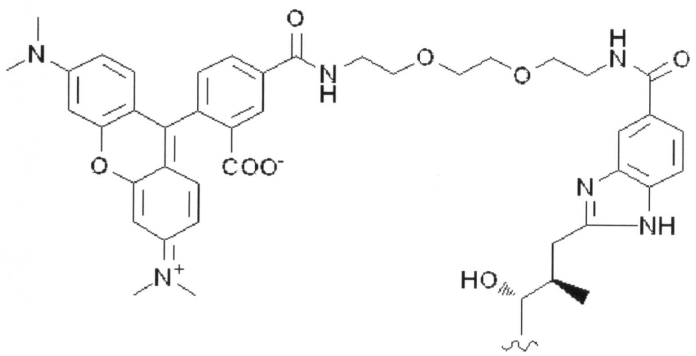
【化９９】



式中Ｒ$_9$は次の構造に対応する：

【０１７８】

【化１００】



本発明の他の実施形態は、医学の分野で使用するための上記式Ｉの化合物または本発明に係るトレーサー結合化合物に関する。言い換えると、それぞれ一般式Ｉの化合物は、医学の分野において薬学的に活性な物質として薬として使用され、本発明に係るトレーサー結合化合物は、医学の分野において診断薬として使用される。本発明の化合物にとって適

切となるように、本発明の化合物を当業者に公知の任意の薬物の製造に使用することができる。好ましくは、本発明の化合物は、非免疫抑制剤の製造に使用される。薬物は、免疫システムの機能を減少させない場合、非免疫抑制剤であると考慮される。

【０１７９】

本発明に係る薬物または化合物は、それぞれ、（以下ではただ薬物と呼ばれる）、意図される目的のために適切となるように当業者に公知の任意の形態で投与することができる。例えば、薬物を、注射、注入、錠剤、クリーム、ゲル、軟膏、スプレー、カプセル、シロップ、エマルション、粉、粉末（ｆｌｏｕｒ）、坐薬または類似物からなる群から選択される形態で使用することができる。本願において、薬物をスプレー、軟膏、注射、または錠剤の形態で使用すると特に好ましい。したがって、添加剤は剤形中の薬物を投与可能に変換させるので非常に頻繁に必要とされる。

【０１８０】

したがって、本発明の一つの更なる実施形態は、上記式Ｉの化合物、および好ましくは一つまたは複数の添加剤を含む医薬品に関する。

添加剤の選択は、剤形の型に特に依存する。当該添加物は、生理学的に許容でき、添加剤自体は薬学的に活性でないことが好ましい。

【０１８１】

医薬品は、それぞれ適切となるような当業者に公知の医薬品であることができる。好ましい実施形態において、医薬品は、スプレー、軟膏、注射、または錠剤である。

上記式Ｉの化合物の適用範囲は、本発明に係る医薬品および本発明に係るトレーサー結合化合物が、病気を治療および診断だが、化粧品にもなることができる。治療は、主にヒトおよび動物の病気の治療を意味するとして理解される。

【０１８２】

上記式Ｉに係る化合物、本発明に係る医薬品、および本発明に係るトレーサー結合化合物の特別な利点は、細胞懸濁液、組織培養物、移植物、または全哺乳動物上またはその中における物質の適用を伴って、動物およびヒトの薬において特有のものである。

【０１８３】

本発明はさらに、上記式Ｉの化合物それぞれの使用、つまり本発明に係る医薬品の使用、特に、診断のための薬剤としての本発明に係るトレーサー結合化合物の使用に関する。

更なる実施形態において、本発明は、次の病気の治療のための、上記式Ｉに係る化合物、または本発明に係る医薬品に関する：

ａ）ウイルス感染症
ｂ）急性および慢性炎症性疾患
ｃ）癌
ｄ）変性性筋疾患
ｅ）神経変性疾患、および
ｆ）カルシム恒常性の障害と関連する疾患

言い換えると、本発明はまた、上記ａ）～ｆ）で言及される病気の治療のための薬剤の製造のために上記式Ｉの化合物、または、本発明の医薬品を使用することに関する。さらに言い換えると、本発明は、上記式Ｉまたは本発明の医薬品を含む／上記式Ｉまたは本発明の医薬品からなる薬の治療有効量の投与を含む治療の必要な個体において、上記ａ）～ｆ）で言及される病気の一つを治療するための方法に関する。治療される個体は、好ましくは、哺乳類である。哺乳類はヒトおよび動物であってよい。

【０１８４】

他の実施形態において、本発明は次の病気の診断のための本発明に係るトレーサー結合化合物に関する：

ａ）ウイルス感染症
ｂ）急性および慢性炎症性疾患
ｃ）癌
ｄ）変性性筋疾患

ｅ）神経変性疾患、および
ｆ）カルシム恒常性の障害と関連する疾患
言い換えると、本発明はまた、上記ａ）～ｆ）で言及された病気の診断のための薬剤の製造のために本発明のトレーサー結合化合物を使用することに関する。さらに言い換えると、本発明は、本発明のトレーサー結合化合物を含む／本発明のトレーサー結合化合物からなる薬の治療有効量の投与を含む治療の必要な個体において、上記ａ）～ｆ）で言及された病気の一つを診断するための方法に関する。治療される個体は、好ましくは、哺乳類である。哺乳類はヒトおよび動物であってよい。

【０１８５】
本発明によると、上記ウイルス感染症は、好ましくは、ＨＩＶ、Ａ型肝炎ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルスおよびＥ型肝炎ウイルスのようなウイルスによって引き起こされる。

【０１８６】
本発明によると、上記炎症性疾患は、好ましくは、喘息、慢性炎症、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、多種化学物質過敏症、炎症性腸疾患、敗血症、血管平滑筋細胞の炎症、動脈瘤、骨盤部位の炎症、再潅流傷害、慢性関節リウマチおよび脈管炎を含む。

【０１８７】
本発明によると、上記癌は、好ましくは、肺がん、膀胱ガン、肝がん、膵がんおよび乳がんであるが、これに限定されるものではない。
本発明によると、上記、変性性筋疾患は、好ましくは、筋ジストロフィー、コラーゲンＩＶ－筋疾患および心筋再潅流傷害である。

【０１８８】
本発明によると、上記神経変性疾患は、好ましくはアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、多系統委縮症、多発性硬化症、脳灰白髄炎、脳卒中、糖尿病性神経障害、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷および脳硬化症から選択される。

【０１８９】
本発明によると、上記カルシウム恒常性の障害と関連する疾患は、好ましくは、心筋梗塞、脳卒中、急性肝臓毒性、胆汁うっ滞および移植された臓器の再潅流傷害である。
本発明の上記式Ｉの化合物は、非免疫抑性であり、細胞外シクロスポリンの酵素活性の細胞外の有効な阻害剤である。そのようなものとして、本発明の上記式Ｉの化合物は、シクロスポリン媒介急性および慢性疾患の治療ならびに／または予防に適切である。化合物は、好ましくは、持続性もしくは慢性炎症性疾患、神経原性炎症ならびに線維症および浮腫形成に関連する炎症の治療または予防に適切であるが、それだけではない。これには、急性炎症性過剰反応（熱、術後炎症）、胃腸炎（大腸炎、アディソン病）、敗血症、呼吸器系の疾患（喘息、慢性閉塞性肺疾患）、炎症性脈管障害（アテローム性動脈硬化症、再潅流傷害）、慢性関節リウマチ、炎症性皮膚病（乾癬、アトピー性皮膚炎）、眼病（角結膜炎）ならびに末梢神経系および中枢神経系の炎症性疾患（パーキンソン病、脳卒中、多発性硬化症）を含むが限定されない。

【０１９０】
他の態様において、本発明は、次のステップを含む、多細胞性物体の細胞内空間における活性化剤の蓄積方法に関する：
－前記式Ｉに係る化合物または本発明に係るトレーサー結合化合物を提供すること；
－前記化合物の一つを多細胞性物体と接触させること。

【０１９１】
特に、本発明の方法の範囲内の蓄積はインビトロ（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）蓄積に関する。これは、多細胞性物体は、生体から分離された物体であることを意味する。
「細胞外空間」は、サイトゾルおよびサイトゾルを囲む膜の外側にある全ての場所に関するべきである。例えば、細胞懸濁中に存在する培地も含む。

【０１９２】
多細胞性物体は、少なくとも二つの同一または異なる生体細胞からなる任意の物体であ

ることができる。

用語「生体細胞」は、したがって、ヒト、動物、ならびに植物、および細菌性細胞、ならびに単細胞生物を含む。生体細胞が、細菌性細胞、または単細胞生物である場合、用語「多細胞性物体」は、例えば細胞コロニー、または細菌培養物等のような複数の細胞の集塊に関する。生体細胞がヒトまたは動物細胞の場合、用語「多細胞性物体」は、移植物、特に、臓器移植物、細胞移植物、四肢移植物、もしくは組織移植物、血液、血漿などの血液分画などのような分離された身体部分、または二次元組織培養または細胞のスフェロイド培養物等のような、ヒトおよび／もしくは動物細胞のインビトロ（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）培養物に関する。生体細胞が植物細胞である場合、用語「多細胞性物体」は、例えば、葉、根、幹などのような植物の一部に関するが全植物にも関する。

【０１９３】

本発明によると、多細胞性物体は、分離された臓器もしくは身体部分、血液もしくは血液分画、細胞培養物、または植物である。

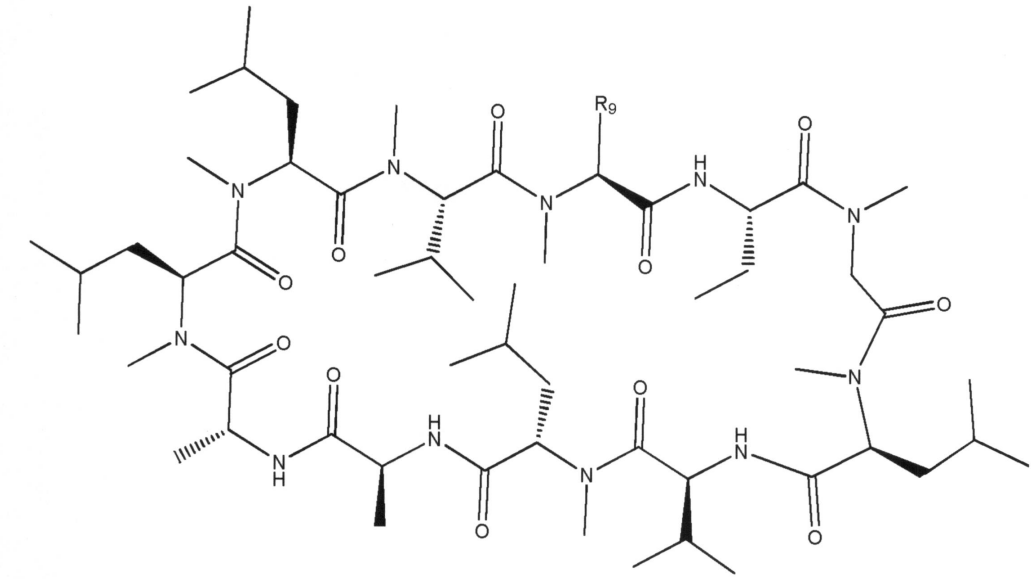
さらに本発明は、下記に示される式ＸＩＶの化合物の使用に関し、下記に示される式ＸＩＶの化合物は、上記式Ｉによる化合物の調製または本発明によるトレーサー結合化合物の調製のために、シクロスポリンＡから由来し、化合物１～３を包含する。言い換えると、本発明は、式ＸＩＶの化合物を使用して、上記式Ｉに係る当該化合物、または本発明に係るトレーサー結合化合物の調製方法にも関する。

【０１９４】

式ＸＩＶの化合物：

【０１９５】

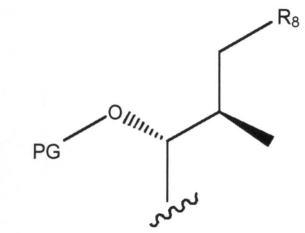
【化１０１】



式中、R_9は次の式の残基を表す：

【０１９６】

【化１０２】



式中、R_8は－ＣＨＯ、または－ＣＯＯＨを表し；および

式中、ＰＧはアルコール保護基を表す。保護基ＰＧは、分子中の他の官能基の変形中に変化されないで残るので、または未保護のヒドロキシル基が分子中の他の官能基の変形を妨げないので、ヒドロキシル基を保護することができる。上記保護基、並びに上記保護基の導入および上記保護基の開裂のための方法は、Ｐ．Ｇ．Ｍ．ＷｕｔｓおよびＴ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ：「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」，４．版，２００６；章「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｏｎ ｆｏｒ ｔｈｅ ｈｙｄｒｏｘｙｌ ｇｒｏｕｐ」に記載される。好ましい保護基は、エーテル、特に、例えば、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル、ベンジルオキシメチルエーテル、ｔｅｒｔ－ブトキシメチルエーテル、２－メトキシエトキシメチルエーテル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチルエーテル、２，２，２－トリクロロエトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、テトラヒドロフラニルエーテル、１－エトキシエチルエーテル、１－メチル－１－メトキシエチルエーテル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチルエーテル、２，２，２－トリクロロエチルエーテル、２－（トリメチルシリル）エチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル、４－メトキシベンジルエーテル、３，４－ジメトキシベンジルエーテル、ジフェニルメチルエーテルまたはトリフェニルメチルエーテル等のような置換されたエーテル、

例えば、トリメチルシリルエーテル、トリエチルシリルエーテル、トリイソプロピルシリルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルエーテル、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリルエーテル、トリフェニルシリルエーテル、またはジフェニルメチルシリルエーテル等のようなシリルエーテル、

例えば、ギ酸、酢酸、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ピバル酸または安息香酸のエステル等のようなエステル、

例えば、メチルカーボネート、９－フルオレニルメチルカーボネート、エチルカーボネート、２，２，２－トリクロロエチルカーボネート、２－（トリメチルシリル）エチルカーボネート、イソブチルカーボネート、アリルカーボネート、２－プロペニルカーボネート、４－ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、４－メトキシベンジルカーボネート、または３，４－ジメトキシベンジルカーボネート等のようなカーボネートである。

【０１９７】

特に好ましくは、メトキシメチルエーテル、またはテトラヒドロピラニルエーテルのようなエーテル、トリメチルシリル（ＴＭＳ）エーテル、ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）エーテル、またはｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルエーテル（ＴＢＤＭＳ）のようなシリルエーテル、またはアセチルのようなエステル保護基である。特に好ましくは、ＴＢＤＭＳ及びアセチルである。

【０１９８】

一般式Ｉのシクロスポリン誘導体は、式ＩＶ～式ＸＩＩＩである置換基R_8を有し、式ＸＩＶおよび、適切な芳香族第一級アミン、ヘテロ芳香族第一級アミン、脂肪族第一級アミン、またはヘテロ脂肪族第一級アミンの化合物から出発して調製されることができる。適切な芳香族第一級アミン、ヘテロ芳香族第一級アミン、脂肪族第一級アミン、またはヘテロ脂肪族第一級アミンの化合物は、炭素原子に隣接して未置換または置換されたアミノ基（Ｘ＝NR_1）、ヒドロキシル基（Ｘ＝Ｏ）、またはチオール基（Ｘ＝Ｓ）を有する。好ましくは式ＸＩＶ（R_8＝－ＣＨＯ）であるアルデヒドを使用することができる。アミンを有する式ＸＩＶであるアルデヒドの反応の場合において、前記反応は、例えば、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）、アセトニトリルまたは酢酸エチルなどのような不活性溶媒中で、または、前記溶媒の混合物中でも、任意選択的に水の存在下でも行われる。好ましい溶媒はメタノール、アセトニトリル、またはＤＭＦである。反応は、室温でまたは反応混合物が沸点に達するまでの昇温で行うことができる。

【０１９９】

任意選択的に、酸化剤が反応を完結するために添加される。酸化剤の例は、２，３－ジクロロ－５，６－ジシアノ－１４－ベンゾキノン（ＤＤＱ）のようなキノン；ジアセトキシヨードベンゼン；ベンゾフロキサン；ニトロベンゼン；ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）;例えばバリウムマンガネート、二酸化マンガン、酸化ニッケル、四酢酸鉛、ピリジニウムクロロクロメート、スカンジウム(ＩＩＩ)トリフレート、イッテルビウム(ＩＩＩ)トリフレート、銅(ＩＩ)トリフレート、マンガントリアセテートなどのようなより高い酸化状態を有する金属を有する金属化合物；

例えば、ヨウ素、ｔｅｒｔ－ブチルハイポクロライト等のようなハロゲン；

オキソン、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、硫酸水素カリウム、モノ過硫酸カリウム；Ｎ－ブロモスクシンイミド；Ｎ－クロロスクシンイミド；Ｎ－ヨードスクシンイミドのようなより高い酸化状態を有する硫黄化合物、または空気中の酸素である。

【０２００】

好ましい酸化剤は、Ｎ－ブロモスクシンイミド、または大気中の酸素である。式ＸＩＶ（R_8＝－ＣＯＯＨ）であるカルボン酸を有するアミンの反応を、ポリリン酸などの強酸の存在下で、特に昇温下で行うことができる。一つの好ましい変形例において、反応は二つのステップで行われる。最初のステップは、アミドを、式ＸＩＶのカルボン酸およびアミンから出発して水の脱離を伴って得る。前記アミドを用いて、二番目のステップでは、式Ｉの複素環化合物を、水の脱離を繰り返して調製する。アミドの調製のために、例えば、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）などのような塩基の存在下で、例えば、（ベンゾトリアゾール－１－イル）－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＢＯＰ）等の脱水条件下アミド結合を形成する当業者に公知の試薬を使用してよい。二番目のステップは、例えば、チオニルクロリド、またはＰＯＣｌ３のような無機酸クロリドと加熱することによって、トルエンもしくはキシレンのような溶媒中にｐ－トルエンスルホン酸のような酸の存在下で加熱することによって、酢酸もしくはプロピオン酸のような有機カルボン酸中で加熱することによって、または例えばジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）などのような水脱離試薬の存在下で、行うことができる。式Ｉの化合物は、当業者に公知の有機合成の標準反応を用いて式ＩＶ～式ＸＩＩＩであるR_8基に結合している置換基R_2、R_3、R_4、R_5、R_{10}、またはR_{11}を変換することによって、式Ｉの他の化合物に変換されてもよい。例えば、ニトロ基を、アミノ基に還元にすることができる。アミノ基を、スルホニルクロリドを用いてスルホンアミドに変換することができ、アシルクロリド、または他の活性化カルボン酸誘導体を用いてアミドに変換することができる。カルボン酸R_2＝－ＣＯＯＨを、アルキルハロゲン化物を用いてカルボン酸R_2＝－ＣＯＯＨのエステルに変換することができる。また、同じ反応条件下で、Ｘ＝ＮＨを有する式Ｉの化合物を、化合物Ｘ＝Ｎ（Ｃ１～Ｃ４－アルキル）またはＮ－ベンジルに変換することができる。さらに、カルボン酸R_2＝－ＣＯＯＨを、標準的なアミドカップリング条件下で第一級または第二級アミンを用いて対応するカルボン酸アミドに変換することができる。

【０２０１】

本発明の一つの実施形態（ｉ）は、本発明に係る式Ｉの化合物または本発明に係るトレーサー結合化合物を含む医薬品に関する。

本発明の他の実施形態（ｉｉ）は、式Ｉに係る化合物または実施形態（ｉ）に係る本発明の医薬品を含む薬の治療有効量の投与を含む治療の必要な個体において、次の疾患ａ）～ｆ）の治療／診断のための方法に関する：

ａ）ウイルス感染症

ｂ）急性および慢性炎症性疾患

ｃ）癌

ｄ）変性性筋疾患

ｅ）神経変性疾患、および

ｆ）カルシム恒常性の障害と関連する疾患

本発明の他の実施形態（ｉｉｉ）は、ＨＩＶ、Ａ型肝炎ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｄ型肝炎ウイルスおよびＥ型肝炎ウイルスのようなウイルスによって引き起こされるウイルス感染症、喘息、慢性炎症、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、多種化学物質過敏症、炎症性腸疾患、敗血症、血管平滑筋細胞の炎症、動脈瘤、骨盤部位の炎症、腹膜炎、再潅流傷害、慢性関節リウマチおよび脈管炎、肺がん、膀胱ガン、肝がん、膵がん、乳がん、筋ジストロフィー、コラーゲンＩＶ－筋疾患、心筋再潅流傷害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、多系統委縮症、多発性硬化症、脳灰白髄炎、脳卒中、糖尿病性神経障害、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、脳硬化症、心筋梗塞、脳卒中、急性肝臓毒性、胆汁うっ滞、移植された臓器の再潅流傷害、喘息、乾癬、アトピー性皮膚炎および潰瘍性大腸炎の治療のための実施形態（ｉｉ）に係る方法に関する。

【０２０２】

本発明の他の実施形態（ＩＶ）は、次のステップを含む、多細胞性物体の細胞外空間における活性化剤／診断薬の蓄積方法に関する：

－式Ｉに係る本発明の化合物または本発明に係るトレーサー結合化合物を提供すること；

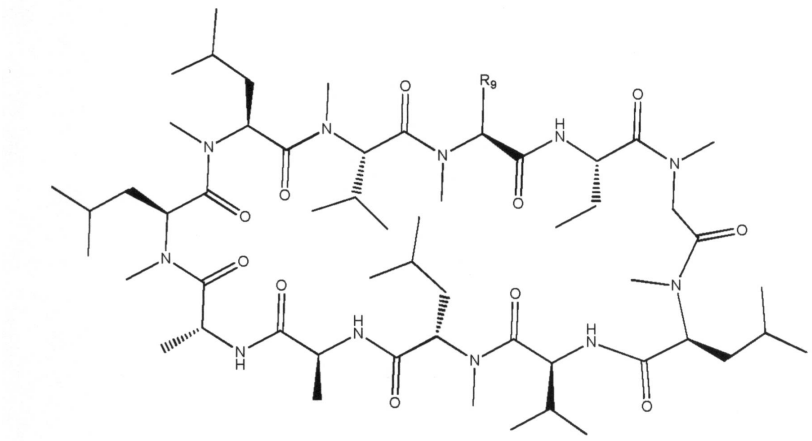
－前記化合物の一つを多細胞性物体と接触させること。

【０２０３】

本発明の他の実施形態（Ｖ）は、次の式の化合物を反応させることによって、本発明に係るシクロスポリンＡの誘導体の調製方法に関する。

【０２０４】

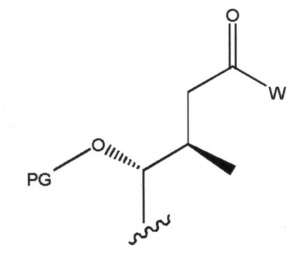
【化１０３】



式中、R_9は次の式の残基を表し：

【０２０５】

【化１０４】



式中、ＰＧは、アルコール保護基を表し、Ｗは、ＨまたはＯＨであり、各残基は、波線が引かれている末端での結合を介して連結される。

【０２０６】

本発明の他の実施形態（Ｖｉ）は、トレーサー含有化合物を有する式Ｉに係る化合物の反応によるトレーサー結合化合物の調製方法に関する。

［図および実施例］

本発明は、次の図および実施例を基に今より詳細に記載される。図および実施例は、例示となる特徴を有するだけであり、本発明の範囲を少しも制限することはない。

【図面の簡単な説明】

【０２０７】

【図１】化合物５および化合物３３の対応する濃度を、コントロールの存在に対してプロットした二つの図を示す図である。言い換えると、図１は、化合物５および化合物３３、ならびにシクロスポリンＡのジャーカット（ＪｕｒＫａｔ）細胞における細胞透過性を示す。

【図２】増殖アッセイにおけるシクロスポリンＡと比較した化合物５の免疫抑制効果の検証を示す図である。

【図３】気管支洗浄における好酸性顆粒球（好酸球）の数に対する化合物５の２００μｇの影響を示す図である。

【図４】肺組織における好酸性顆粒球（好酸球）の数に対する化合物５の２００μｇの影響を示す図である。

【図５】気管支洗浄におけるＣＤ４陽性Ｔ細胞の数に対する化合物５の影響を示す図である。

【図６】肺組織におけるＣＤ４陽性Ｔ細胞の数に対する化合物５の影響を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【０２０８】

［実施例］

次の略語が実施例中で使用される：

ＣｓＡ　シクロスポリンＡ
ＤＢＵ　１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＩＣ　Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルカルボジイミド
ＤＩＰＥＡ　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡＰ　４－（ジメチルアミノ）ピリジン
ＤＭＥＭ　ダルベッコ改変イーグル培地
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＤＴＴ　ジチオスレイトール
ＥＤＯ　エチレンジオキシド
ＥＳ　電子スプレー
ＦＡＣＳ　蛍光標示式細胞分取器
ＦＣＳ　ウシ胎児血清
ＦＩＴＣ　フルオレセインイソチオシアネート
Ｆｍｏｃ　フルオレニルメトキシカルボニル
ＦＳＣ　前方散乱
ＨＡＴＵ　２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＨＢＳＳ　ハンクス緩衝塩類溶液
ＨＯＡｃ　酢酸
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＭｅＯＨ　メタノール
ＭＳ　質量スペクトル
ＭＴＴ　（メチルチアゾール－２－イル）－ジフェニルテトラゾリウムブロミド
ＮＭＰ　Ｎ－メチルピロリドン
ＯＶＡ　オバルブミン
P_bf　２，２，４，６，７－ペンタメチルジヒドロベンゾフラン－５－スルホニル
ＰＢＳ　リン酸緩衝食塩水

ＰＭＡ　ホルボールミリステートアセテート
ＰｙＢＯＰ　（ベンゾトリアゾール－１－イル）オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
ＳＳＣ　側方散乱
ＴＡＭＲＡ　テトラメチル－６－カルボキシローダミン
ＴＢＤＭＳ　ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
Ｔｒｔ　トリチル

実施例１：化合物１（アセチル－ＣｓＡ－アルデヒド）の合成：

水（７ｍｌ）中に過ヨウ素酸ナトリウム（１．０３ｍｇ；４．８１ｍｍｏｌ）を有する溶液を、アセトニトリル（３０ｍｌ）および水（４ｍｌ）の混合物中にアセチルシクロスポリンＡ（３．０ｇ；２．４ｍｍｏｌ）およびルテニウム(III)クロリドハイドレート（２５ｍｇ；０．１２５ｍｍｏｌ）を有する溶液に、慎重に滴下した。続いて、混合物を室温で一晩撹拌した。その後、酢酸エチル（２２５ｍｌ）を加えて、飽和食塩液（３×１１１ｍｌ）を用いて抽出した。有機相を$MgSO_4$で、続いて真空で乾燥させた。化合物１を、フラッシュクロマトグラフィ（３００ｇのシリカゲル、０．０４３～０．０６３ｍｍ；溶媒：酢酸エチル中に０．１％酢酸）用いて、副生成物として形成されるアセチル－ＣｓＡカルボン酸（化合物３）から分離することができた。化合物１の１．７６ｇ（６０％）の収量を得た。

実施例２：化合物２（ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド）の合成：

ステップ１：

乾燥メチレンクロリド（２０ｍｌ）中にシクロスポリンＡ（４．０ｇ；３．３３ｍｍｏｌ）を有する溶液を窒素保護雰囲気下で、－２０℃に冷却した。続いて、この温度で、２，６－ルチジン（１．４３ｇ；１３．３ｍｍｏｌ）、およびｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート（１．７６ｇ；６．６６ｍｍｏｌ）を、順にゆっくり加えた。室温で一晩撹拌後に、シリル化合物の同一量を、再び加え、さらに３時間撹拌した。溶媒を真空内で除去し、残渣をクロマトグラフ（シリカゲル；ジクロロメタン／メタノール１００：０～９０：１０）で分析し、４．２ｇＴＢＤＭＳ－ＣｓＡを得た。

ステップ２：

アセトニトリル（８０ｍｌ）および水（１０ｍｌ）の混合物中にＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ（４．２ｇ；３．１９ｍｍｏｌ）を有する溶液に、ルテニウム(III)クロリドハイドレート（３３ｍｇ；０．１６ｍｍｏｌ）を加えた。続いて、水（３０ｍｌ）中に過ヨウ素酸ナトリウム（１．３６ｇ；６．３６ｍｍｏｌ）を有する溶液を滴下でゆっくり加えた。一晩撹拌後ろ過し、ろ液を真空で大部分濃縮し、酢酸エチルと混合した。有機相を飽和食塩液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣をクロマトグラフ（勾配：シクロヘキサン/酢酸エチル）で分析し、ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ-アルデヒドを得て、更なる洗浄なしで次の反応に使用した。収量：７８ｇ（二つのステップで６４％）；ＭＳ（ＥＳ）$C_{66}H_{121}N_{11}O_{13}Si$計算値１３０４、測定値１３０５$(M+H)^+$。

実施例３：化合物３（アセチル－ＣｓＡ－カルボン酸）の合成：

化合物を文献の手順（Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ　3（１９９２），３２－３６）に従って、過ヨウ素酸ナトリウム／過マンガン酸カリウム用いてアセチル－シクロスポリンＡの酸化によって合成した。

実施例４：化合物４の合成

２０ｍｌＭｅＯＨ中に５０ｍｇ（０．０４１ｍｍｏｌ）の化合物１および１１．２５ｍｇのｃｉｓ－ジアミノビオチンを有する溶液を還流下で１ｈ加熱し、続いて一晩室温で撹拌した。メタノールの蒸発後、残渣を１０ｍｌのＤＣＭ中にとり、９ｍｇのＮ－ブロモスクシンイミドと処理し、その後１時間撹拌した。アセチル保護生成物を、続いて分取ＨＰＬＣによって分離し、凍結乾燥した。その後、アセチル保護基を５０％テトラヒドロフラン中に３ｍｌの０．１ＭＬｉＯＨを有する溶液を用いて除去し、最終生成物を分取ＨＰＬ

Ｃによって単離した。収量：１０ｍｇ（１８％）。
実施例５：化合物５の合成
方法Ａ：
ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）中に化合物１の１００ｍｇ（０．０８１ｍｍｏｌ）および３，４－ジアミノ安息香酸１９０ｍｇ（１．２１５ｍｍｏｌ、１５ｅｑ）を有する溶液を、反応の完結まで（分析的ＨＰＬＣによる管理）、１２～４８時間撹拌した。その後、ろ過し、固体を１０ｍｌのＭｅＯＨで洗浄した。メタノール溶液１．５ｍｌを次のステップのために分離し、ろ液の残りを真空で濃縮した。続いてアセチル化合物を、分取ＨＰＬＣ（カラムＲＰ　Ｃ１８　２５０ｘ２５ｍｍ；勾配　水＋０．０５％ＴＦＡ／アセトニトリル＋０．０５％ＴＦＡ）によって精製し、白色固体として凍結乾燥後得た。収量：７０ｍｇ（６９％）。
【０２０９】
１．５ｍｌで０．２ＭのＬｉＯＨを前記アセチル合成物（～６．１μｍｏｌ）の１．５ｍｌのメタノール溶液に加え、加水分解の完結まで混合した（約３時間；分析的ＨＰＬＣによって管理）。希塩酸を用いて酸性にした後、化合物５を分取ＨＰＬＣ（カラムＲＰ　Ｃ１８　２５０ｘ２５ｍｍ；勾配　水＋０．０５％ＴＦＡ／アセトニトリル＋０．０５％ＴＦＡ）によって精製し、凍結乾燥し、白色固体として単離した。収量：７ｍｇ（８７％）。
方法Ｂ：
ステップ１：
過剰量の３，４－ジアミノ安息香酸（４．８６ｇ；３１．９ｍｍｏｌ）を、メタノール（１０ｍｌ）中にＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（２．７８ｇ；２．１３ｍｍｏｌ）を有する溶液に加え、混合物を通る弱い気流を向けて混合物を一晩撹拌した。混合物をろ過し、ろ液を濃縮し、残渣を次のステップにおいて更なる洗浄なしで使用した。ＭＳ（ＥＳ）$C_{73}H_{125}N_{13}O_{14}Si$　計算値１４３６、測定値１４３７$(M+H)^+$。
ステップ２：
前のステップの残渣を、ＴＨＦ（１５ｍｌ；１５ｍｍｏｌ）中にテトラブチルアンモニウムフルオリドを有する１Ｍ－溶液と混合し、混合物を、ＴＢＤＭＳ－化合物をもはや検出することができなくなるまで２．５時間撹拌した。溶液を溶媒の分離なしで、ＲＰ－ＨＰＬＣ（カラムＣ１８；勾配　H_2O（０．１％ＴＦＡ）／ＭｅＯＨ（０．１％ＴＦＡ））による分離のために直接使用し、化合物５を無色固体として凍結乾燥後得た。収量：９０９ｍｇ（二つのステップで３２％）；ＭＳ（ＥＳ）$C_{67}H_{111}N_{13}O_{14}$　計算値１３２２、測定値１３２３$(M+H)^+$。
実施例６：化合物６の合成
ＤＭＦ（３ｍｌ）中にアセチル－ＣｓＡ－カルボン酸（５０ｍｇ；０．０４ｍｍｏｌ）、メチル３－アミノ－４－ヒドロキシベンゾエート（１０ｍｇ；０．０６ｍｍｏｌ）、ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＢＯＰ）（２３ｍｇ；０．０４４ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（２１μｌ）を有する混合物を一晩撹拌し、その後、中間体カルボキサミドを分取ＨＰＬＣによって精製した。そのアミドをトルエン（１０ｍｌ）に溶解し、チオニルクロリド（３μｌ）で処理し、溶液を数時間還流下で加熱した。チオニルクロリド（１０μｌ）を新たに加え、次に２４時間更に加熱した後、ＨＰＬＣ分析は、約８０％のベンゾキサゾールへの変換を示した。溶媒を真空で除去し、残渣をＭｅＯＨ（１ｍｌ）および０．２ＭＮａＯＨ（１ｍｌ）で処理した。混合物を５℃に冷却し、一晩撹拌した。混合物を塩酸の１８％溶液（１００μｌ）で酸性化し、化合物６を分取ＨＰＬＣによって単離した。
実施例７：化合物７および化合物８の合成
方法Ａ：
乾燥ＴＨＦ中に化合物５（１０ｍｇ；０．００７３２ｍｍｏｌ）を有する溶液を、１７ｍｇCH_3Iおよび５～６ｍｇベンジルトリエチルアンモニウムクロリドで処理し、室温で一晩振とうした。水の追加後、ｐＨを約２～３に調整し、続いて溶液を真空下で凍結乾

燥した。０．１ＭＬｉＯＨ（４ｍｌ）およびＭｅＯＨ（４ｍｌ）を加え、混合物を２時間撹拌した。化合物７、さらに化合物８もまた分取ＨＰＬＣよって単離した。収量：化合物７：３．５ｍｇ（３６％）および化合物８：１ｍｇ（９％）。

方法Ｂ：

化合物７を、次の量で次の物質を使用したことが相違する他は、化合物５（方法Ｂ）のように調製した：ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）、およびメチル３，４－ジアミノベンゾエート（３８ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）;収量：５２．３ｍｇ（１７％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{68}H_{113}N_{13}O_{14}$ 計算値１３３６、測定値１３３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

実施例８：化合物９の合成

方法Ａ：

化合物９を、次の量で次の物質を使用したことが相違する他は、化合物５のように調製した：ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）、およびエチル３，４－ジアミノベンゾエート（４２ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）；収量：４６ｍｇ（１５％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{69}H_{115}N_{13}O_{14}$ 計算値１３５０、測定値１３５１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

方法Ｂ：

２５ｍｇの化合物５を、乾燥ＴＨＦで溶解し、２０ｍｇ臭化エチル、８ｍｇK_2CO_3、および５～６ｍｇベンジルトリエチルアンモニウムクロリドを用いて処理し、反応の完結まで（分析的ＨＰＬＣによる管理）、１２～４８時間振とうした。その後、混合物を真空で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって単離した。アセチル基を２時間以内に、室温で５０％ＴＨＦ中、４ｍｌの０．１Ｍ ＮａＯＨで脱離し、最終生成物を分取ＨＰＬＣによって単離した。収量：１０ｍｇ（４０％）。

実施例９：化合物１０の合成

化合物１０を、１－ブロモ２－エチルブタンをアルキル化剤としてエチルブロミドの代わりに使用することが相違する他は、実施例８（方法Ｂ）における化合物９のように調製した。

実施例１０：化合物１１の合成

７ｍｇの化合物１１を、実施例７（方法Ａ）示された手順に従って、２５ｍｇの化合物５および添加された１－ブロモブタンから出発して調製した。収量：７ｍｇ（２８％）

実施例１１：化合物１２の合成

５ｍｇの化合物１２を、実施例７（方法Ａ）示された手順に従って、２５ｍｇの化合物５および添加されたイソ－ブチルブロミドから出発して調製した。収量：５ｍｇ（２０％）

実施例１２：化合物１３の合成

ジペプチドＨ－Ｄ－Ｇｌｕ（Ｏｔ－Ｂｕ）－Ｄ－Ｇｌｕ（Ｏｔ－Ｂｕ）－ＯＨを、標準的なフルオレニルメトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）－ペプチド－合成を介して２－クロロ-トリチルクロリド樹脂に結合し、続いてＤＭＦ（１ｍｌ）およびＤＣＭ（１ｍｌ）の混合物中に１３ｍｇの化合物５および４ｍｇＨＡＴＵを有する溶液に１５２ｍｇのジペプチド樹脂を加え、次にＤＩＰＥＡ（１０μｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、その後、固体をろ過し、ＤＭＦ（３×）で洗浄し、次にＤＣＭ（３×）で洗浄した。化合物１３を、２ｍｌの１００％トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）とともに５℃で２時間撹拌することによって、樹脂から切り離した。真空でＴＦＡ除去後、最終生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。収量：４ｍｇ（２７％）

実施例１３：化合物１４の合成：

ＭｅＯＨ（１ｍｌ）中にアセチル－ＣｓＡ－アルデヒド（化合物１；２０ｍｇ）、およびｔｅｒｔ－ブチル－３－（３，４－ジアミノ－フェニル）－アクリレート（５０ｍｇ；０．２１ｍｍｏｌ）を有する溶液を、反応の完結まで（分析的ＨＰＬＣによる管理）室温で振とうした。反応混合物を５℃で冷却し、０．２ＭのＮａＯＨ（１ｍｌ）を加え、加水分解の完結まで（分析的ＨＰＬＣによる管理）５℃で振とうした。その後、反応混合物を

、１８％塩酸（１００μｌ）を用いて酸性化し、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。収量：５ｍｇ（２２．２％）。

実施例１４：化合物１５の合成：

トリフルオロ酢酸（１ｍｌ）を、～２．５ｍｇの化合物１４に加えた。混合物を３０分間室温で振とうした。真空でＴＦＡの蒸発後、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。収量：０．３ｍｇ（１１．１％）。

実施例１５：化合物１６の合成：

ＭｅＯＨ（１ｍｌ）中にアセチル－ＣｓＡ－アルデヒド（化合物１；１０ｍｇ;８μｍｏｌ）、および４，５－ジアミノ－２，６－ジメルカプトピリミジン（６．９ｍｇ；４０μｍｏｌ）を有する溶液を、反応の完結まで（分析的ＨＰＬＣによる管理）室温で振とうした。アセテート加水分解、反応混合物の後処理、および化合物１６の精製を、化合物１４で記載されたのと同じ方法で行った。収量：３．１ｍｇ（２８．８％）。

実施例１６：化合物１７の合成：

ＤＭＦ（１ｍｌ）中にアセチル－ＣｓＡ－アルデヒド（化合物１；１０ｍｇ;８μｍｏｌ）、および４，５－ジアミノ－６－ヒドロキシ－２－メルカプトピリミジン（３．２ｍｇ；１８μｍｏｌ）を有する溶液を、１００℃で一晩撹拌した。真空で溶媒の除去後、アセテート加水分解、反応混合物の後処理、および化合物１７の精製を、化合物１４で記載されたのと同じ方法で行った。収量：１．５ｍｇ（１４％）。

実施例１７：化合物１８の合成

ＭｅＯＨ（１ｍｌ）中にアセチル－ＣｓＡ－アルデヒド（化合物１；１０ｍｇ;８μｍｏｌ）、および５，６－ジアミノ－１Ｈ－ピリミジン－４－オンヘミスルフェート（７．３ｍｇ；２１μｍｏｌ）を有する溶液を、反応の完結まで（分析的ＨＰＬＣによる管理）室温で振とうした。アセテート加水分解、反応混合物の後処理、および化合物１８の精製を、化合物１４で記載されたのと同じ方法で行った。収量：０．８３ｍｇ（８％）。

実施例１８：化合物１９の合成：

化合物１９を、３，４－ジアミノ安息香酸ヒドラジド（４．４ｍｇ；２６μｍｏｌ）をジアミンとして使用したことが相違する他は、実施例１７に記載されたのと同じ方法で調製した。収量：２．５ｍｇ（２３．４％）。

実施例１９：化合物２０の合成：

化合物２０を、２，３－ジアミノ－４，５－ジフルオロ－ベンゼンスルホン酸（３．４ｍｇ；１５μｍｏｌ）をジアミンとして使用したことが相違する他は、実施例１７に記載されたのと同じ方法で調製した。収量：２．５ｍｇ（２２．４％）。

実施例２０：化合物２１の合成

化合物２１を、２，３－ジアミノ－５－フルオロ－安息香酸（３．８ｍｇ；２２μｍｏｌ）をジアミンとして使用したことが相違する他は、実施例１７に記載されたのと同じ方法で調製した。収量：７．６ｍｇ（７０．９％）。

実施例２１：化合物２２の合成

方法Ａ：

化合物２２を、次の量で次の物質を使用したことが相違する他は、化合物５（方法Ｂ）のように調製した：ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）、および３，４－ジアミノベンゼンスルホン酸（５１．８ｍｇ；０．２７５ｍｍｏｌ）；収量：１１６．１ｍｇ（３７％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{66}H_{111}N_{13}O_{15}S$　計算値１３５８、測定値１３５９$(M+H)^{+}$。

方法Ｂ：

１ｍｌＭｅＯＨ中に１０ｍｇ（８μｍｏｌ）の化合物１および４．９ｍｇ（２６μｍｏｌ）３，４－ジアミノベンゼンスルホン酸を有する溶液を、反応の完結まで（分析的ＨＰＬＣによる管理）室温で振とうした。反応混合物を５℃に冷却し、０．２ＭのＮａＯＨ（１ｍｌ）をアセチル保護基の切断のために加えた。反応混合物を加水分解の完結まで（分析的ＨＰＬＣによる管理）５℃で振とうした。その後、１００ｍｌ１８％ＨＣｌを加え、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。収量：２．３ｍｇ（２１．１％）。

実施例２２：化合物２３の合成
方法Ａ：
３，４－ジアミノベンズアミドを次の文献手順（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．４８（２００５），１８７３－１８８５）にしたがって得て、そのジアミン（３５ｍｇ：０．２３ｍｍｏｌ）を化合物５（方法Ｂ）に記載されたのと同じ方法でＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．３０ｍｍｏｌ）と反応させた。収量：４３．７ｍｇ（１４％）、茶色がかった固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{67}H_{112}N_{14}O_{13}$ 計算値１３２１、測定値１３２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
方法Ｂ：
化合物２３を、３，４－ジアミノベンゾニトリル（２．３ｍｇ；１７μｍｏｌ）をジアミンとして使用したことが相違する他は、実施例１７に記載されたのと同じ方法で調製した。収量：０．４ｍｇ（３．８％）。
実施例２３：化合物２４の合成
ＤＭＦ（１ｍｌ）中にアセチル－ＣｓＡ－アルデヒド（化合物１；１０ｍｇ;８μｍｏｌ）、および５，６－ジアミノウラシルスルフェート（３．２ｍｇ；１４μｍｏｌ）を有する溶液を、１００℃の温度で一晩撹拌した。真空での溶媒除去後、アセテート加水分解、反応混合物の後処理、および化合物２４の精製を、化合物１４で記載されたのと同じ方法で行った。収量：１．７ｍｇ（１６．２％）。
実施例２４：化合物２５の合成：
化合物２５を、次の量で次の物質を使用したことが相違する他は、化合物５（方法Ｂ）のように調製した：イソ－プロピル３，４－ジアミノベンゾエートを次の文献の手順（ＵＳ２００７／００３２５２５）で調製し、そのエステル（４５ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）をＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）と反応させた。；収量：９９．１ｍｇ（３２％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{70}H_{117}N_{13}O_{14}$ 計算値１３６４、測定値１３６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
実施例２５：化合物２６の合成
ステップ１：
３，４－ジアミノ安息香酸（３００ｍｇ；１．９７ｍｍｏｌ）に、濃硫酸（２ｍｌ）を加えて、続いて２－（ジメチルアミノ）エタノール（１７６ｍｇ；１．９７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、続いて氷上に置き、２０％水酸化ナトリウム溶液を用いて、ｐＨ１４にした。その後、酢酸エチルで抽出し、有機相を$MgSO_4$で乾燥させ、乾燥のために蒸発させ、２－（ジメチルアミノ）－エチル３，４－ジアミノベンソエート（１５４ｍｇ；３５％）を含む残渣を、次のステップにおいて更なる精製なしで使用した。
ステップ２：
化合物２６を、ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）、および２－（ジメチルアミノ）－エチル３，４－ジアミノベンゾエート（５２ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）から出発して化合物５（方法Ｂ）と同じ方法で調製した。収量：４．３ｍｇ（１．３％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{71}H_{120}N_{14}O_{14}$ 計算値１３９３、測定値１３９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
実施例２６：化合物２７の合成：
ステップ１：
２－（モルホリン－４－イル）エチル３，４－ジアミノベンゾエートを、３，４－ジアミノ安息香酸（３００ｍｇ；１．９７ｍｍｏｌ）および、２－（モルホリン－４－イル）エタノール（２５８ｍｇ；１．９７ｍｍｏｌ）から出発して実施例２５のステップ１で記載されるように調製した。収量：６１ｍｇ（１２％）。
ステップ２：
化合物２７を、ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）、および２－（モルホリン－４－イル）－エチル－３，４－ジアミノ安息香酸（６１ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）から出発して化合物５（方法Ｂ）と同じ方法で調製した。収量：８．

５ｍｇ（２．６％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{73}H_{122}N_{14}O_{15}$ 計算値１４３５、測定値１４３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

実施例２７：化合物２８の合成：

化合物２８を、次の量で次の物質を使用したことが相違する他は、化合物５（方法Ｂ）のように調製した：ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）、および2，3－ジアミノ安息香酸（３５ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）；収量：６５ｍｇ（２１％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{67}H_{111}N_{13}O_{14}$ 計算値１３２２、測定値１３２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

実施例２８：化合物２９の合成

化合物２９を、次の量で次の物質を使用したことが相違する他は、化合物５（方法Ｂ）のように調製した：ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）、およびメチル2，3－ジアミノベンゾエート（３８ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）；収量：５０．８ｍｇ（１７％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{68}H_{113}N_{13}O_{14}$ 計算値１３３６、測定値１３３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

実施例２９：化合物３０の合成：

ジメチル3，4－ジアミノホスフェートを次の文献の手順（Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｈｅｍ．１０（１９７３），８９１～８９８）で調製し、そのエステル（３０ｍｇ；０．１３ｍｍｏｌ）を、化合物５（方法Ｂ）で記載されたのと同じ方法で、ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（１７５ｍｇ；０．１３ｍｍｏｌ）と反応させた。；収量：３８．６ｍｇ（２１％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{70}H_{115}N_{13}O_{16}$ 計算値１３９４、測定値１３９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

実施例３０：化合物３１の合成：

ステップ１：

エタノール（５ｍｌ）中でナトリウム（１８１ｍｇ，７．８７ｍｍｏｌ）から調製されたＮａ－エタノレートのエタノール溶液を、エタノール（３．５ｍｌ）および水（０．１５ｍｌ）中にジメチル3，4－ジアミノフタレート（８２０ｍｇ；３．６６ｍｍｏｌ）を有する懸濁液に加え、混合物を、２時間還流加熱した。冷却後、固体をろ過し、水（７ｍｌ）で溶解し、溶液を１ＭのＨＣｌを用いて中和した。その後、混合物を凍結乾燥し、残渣をメタノール（５０ｍｌ）と共に撹拌した。更新されたろ過後、ろ液を真空で濃縮し、残渣から4，5－ジアミノフタル酸を、ＲＰ－ＨＰＬＣ（カラムＣ１８；勾配H_2O／ＭｅＯＨ　９５：５）および凍結乾燥後に得た。収量：５５３ｍｇ（７７％）。

ステップ２：

化合物３１を、ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）、および4，5－ジアミノフタル酸（４５ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）から出発して化合物５（方法Ｂ）と同じ方法で調製した。収量：１６．５ｍｇ（５．３％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{68}H_{111}N_{13}O_{16}$ 計算値１３６６、測定値１３６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

実施例３１：化合物３２の合成：

ジメチル3，4－ジアミノホスフェートを次の文献手順（Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｈｅｍ．１０（１９７３），８９１－８９８）にしたがって調製し、そのエステル（５１ｍｇ：０．２３ｍｍｏｌ）を化合物５（方法Ｂ）に記載されたのと同じ方法でＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）と反応させた。収量：６３．９ｍｇ（２０％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{70}H_{115}N_{13}O_{16}$ 計算値１３９４、測定値１３９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

実施例３２：化合物３３の合成

５－（3，4－ジアミノフェニル）テトラゾールジヒドロクロリドを次の文献手順（ＥＰ１９４４３１１）にしたがって調製し、そのテトラゾール（５７ｍｇ：０．２３ｍｍｏｌ）を化合物５（方法Ｂ）に記載されたのと同じ方法でＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）と反応させた。収量：３２．９ｍｇ（１１％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{67}H_{111}N_{17}O_{12}$ 計算値１３４６、測定値１３４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

実施例３３：化合物３４の合成：
化合物３４を、次の量で次の物質を使用したことが相違する他は、化合物５（方法Ｂ）のように調製した：ＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（１７４ｍｇ；０．１３ｍｍｏｌ）、および３，４－ジアミノベンゼンスルホンアミド（２５ｍｇ；０．１３ｍｍｏｌ）；収量：１４．５ｍｇ（８％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{66}H_{112}N_{14}O_{14}S$ 計算値１３５７、測定値１３５８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
実施例３４：化合物３５の合成：
３，４－ジアミノベンズアミジンを次の文献手順（ＷＯ１９９９／２４３９５）にしたがって調製し、そのアミジン（３５ｍｇ：０．２３ｍｍｏｌ）を化合物５（方法Ｂ）に記載されたのと同じ方法でＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）と反応させた。収量：８６．９ｍｇ（２９％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{67}H_{113}N_{15}O_{12}$ 計算値１３２０、測定値１３２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
実施例３５：化合物３６の合成：
３－アミノ－４－（メチルアミノ）安息香酸を次の文献手順（ＷＯ２００５／０３０７０４）にしたがって調製し、そのジアミン（３９ｍｇ：０．２３ｍｍｏｌ）を化合物５（方法Ｂ）に記載されたのと同じ方法でＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）と反応させた。収量：８７．７ｍｇ（２９％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{68}H_{113}N_{13}O_{14}$ 計算値１３３６、測定値１３３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
実施例３６：化合物３７の合成：
４－アミノ－３－（メチルアミノ）安息香酸を次の文献手順（ＷＯ２０００／０２０４００）にしたがって調製し、そのジアミン（３９ｍｇ：０．２３ｍｍｏｌ）を化合物５（方法Ｂ）に記載されたのと同じ方法でＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）と反応させた。収量：８０．２ｍｇ（２６％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{68}H_{113}N_{13}O_{14}$ 計算値１３３６、測定値１３３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
実施例３７：化合物３８の合成：
Ｎ－（３，４－ジアミノフェニル）トリフルオロアセトアミドを次の文献手順（ＷＯ２００４／０３９３１８）にしたがって調製し、そのジアミン（５１ｍｇ：０．２３ｍｍｏｌ）を化合物５（方法Ｂ）に記載されたのと同じ方法でＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．２３ｍｍｏｌ）と反応させた。収量：２３．７ｍｇ（７．４％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{68}H_{113}F_{3}N_{14}O_{13}$ 計算値１３８９、測定値１３９０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
実施例３８：化合物３９の合成：
化合物３９を、３，３’－ジアミノベンジジンテトラヒドロクロリドジハイドレート（１８．３ｍｇ；４６μｍｏｌ）をジアミンとして使用したことが相違する他は、実施例１７に記載されたのと同じ方法で調製した。収量：４．５ｍｇ（４０．６％）。
実施例３９：化合物４０の合成：
化合物４０を、１，２，４，５－テトラアミノベンゼンテトラヒドロクロリド（５．４ｍｇ；１９μｍｏｌ）をジアミンとして使用したことが相違する他は、実施例１７に記載されたのと同じ方法で調製した。収量：４．３ｍｇ（４１．１％）。
実施例４０：化合物４１の合成：
化合物４０を、４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１，２－ジアミノベンゼン（４．１ｍｇ；２０μｍｏｌ）をジアミンとして使用したことが相違する他は、実施例１７に記載されたのと同じ方法で調製した。収量：２．３ｍｇ（２０．９％）。
実施例４１：化合物４２の合成：
ジクロロメタン（５ｍｌ）中にアセチル－ＣｓＡ－アルデヒド（２５ｍｇ；２０μｍｏｌ）、及びエチレンジアミン（１．５μｌ）を有する溶液を、室温で１時間撹拌し、その後５℃で２０分間撹拌した。続いてＮ－ブロモスクシンイミド（４ｍｇ）を加え、溶液を一晩撹拌した。溶媒を真空で除去し、残渣を酢酸エチル（３０ｍｌ）中に入れた。その後、続いて飽和$NaHCO_{3}$－（２×１０ｍｌ）、５％$KHSO_{4}$－（２×１０ｍｌ）、および飽和塩化ナトリウム溶液（２×１０ｍｌ）で洗浄した。$MgSO_{4}$で乾燥後、溶媒を

真空で除去し、続いて、残渣を、０．１MのＮａＯＨ（４ｍｌ）溶液と共に同量のテトラヒドロフランの溶液中に入れた。それを反応の完結まで（分析的ＨＰＬＣによる管理）、２～５時間撹拌した。生成物を、分取ＨＰＬＣによって分離した。収量：７ｍｇ（２８％）。

実施例４２：化合物４３の合成：

アセチル－ＣｓＡ－カルボン酸（５０ｍｇ；０．０４ｍｍｏｌ）、Ｌ－セリンメチルエステル塩酸塩（７ｍｇ）、および（ベンゾトリアゾール－１－イル）オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＢＯＰ）（２３ｍｇ；０．０４４ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３ｍｌ）中で溶解し、続いて、ＤＩＰＥＡ（２１μｌ）で処理した。室温で５０分間撹拌後、中間生成物を分取ＨＰＬＣによって分離した。収量：２７ｍｇ（５０％）。

【０２１０】

２７ｍｇのアミド－中間生成物をトルエン（２０ｍｌ）に溶解し、その後、トリエチルアミン（２０μｌ）およびメタンスルホニルクロリド（１０μｌ）を加えた。真空で溶媒の除去後、残留物を０．２MのＮａＯＨ（２ｍｌ）およびＴＨＦ（２ｍｌ）で処理し、混合物を反応の完結まで（分析的ＨＰＬＣによる管理）撹拌した。最終生成物を、分取ＨＰＬＣによって単離した。収量：７ｍｇ（２７％）。

実施例４３：化合物４４の合成：

化合物４４を、（Ｒ，Ｒ）－（－）－ｔｒａｎｓ－１，２－ジアミノシクロヘキサン塩酸塩（３．３ｍｇ；２２μｍｏｌ）をジアミンとして使用したことが相違する他は、実施例１７に記載されたのと同じ方法で調製した。収量：５．８ｍｇ（５６．４％）。

実施例４４：化合物４５の合成：

ＤＭＦ（１ｍｌ）中にアセチル－ＣｓＡ－アルデヒド（１１ｍｇ；８．８μｍｏｌ）、および５，６－ジアミノ－ナフタレン－１－スルホン酸（２．８ｍｇ；１２μｍｏｌ）を有する混合物を、室温で一晩振とうした。溶媒を真空で除去し、ＭｅＯＨ（１ｍｌ）および０．２MのＮａＯＨ（１ｍｌ）を残渣に加えた。反応混合物を、５℃で一晩振とうし、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。収量：８．０ｍｇ（７１．０％）。

実施例４５：化合物４６の合成：

Ｎ－（３，４－ジアミノフェニル）グアニジン塩酸塩を次の文献手順（ＷＯ１９９８／０４５２７５）にしたがって調製し、そのジアミン（６２ｍｇ：０．３０７ｍｍｏｌ）を化合物５（方法Ｂ）に記載されたのと同じ方法でＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（４００ｍｇ；０．３０７ｍｍｏｌ）と反応させた。収量：１２１．７ｍｇ（３０％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{67}H_{114}N_{16}O_{12}$ 計算値１３３５、測定値１３３６$(M+H)^{+}$。

実施例４６：化合物４７の合成：

ステップ１：

ＤＣＭ（３００ｍｌ）中に２，４－ジアミノニトロベンゼン（８ｇ；５２．２ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（９．９ｇ；７６．６ｍｍｏｌ）を有する溶液を０℃に冷却し、この温度で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（２３ｇ；８１．５ｍｍｏｌ）を９０分以内で滴下した。その後、一晩撹拌し、ＤＣＭで希釈し、飽和$NaHCO_3$溶液で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、真空で蒸発させた。残渣を、エーテル（３×４００ｍｌ）と共に撹拌した。混合された上清溶液を濃縮し、ＤＣＭを用いたシリカゲルでのクロマトグラフィー精製後、Ｎ－（４－アミノ－３－ニトロフェニル）トリフルオロメタンスルホンアミドを得た。；収量：１２．２ｇ（８２％）。

ステップ２：

上記ニトロ化合物（１２．２ｇ；４２．８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１５０ｍｌ）溶液に、１０％Ｐｄ－Ｃ（１．２ｇ）を加えた。混合物を一晩H_2雰囲気下室温で撹拌し、固体をろ過し、ＭｅＯＨと一緒にした。真空濃縮、シリカゲルでのクロマトグラフィー（勾配：ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）により、Ｎ－（３，４－ジアミノフェニル）－トリフルオロメタンスルホンアミドを得た。収量：３．８７ｇ（３５％）。

ステップ３：
化合物４７を、Ｎ－（３，４－ジアミノフェニル）－トリフルオロメタンスルホンアミド（４０ｍｇ；０．１５７ｍｍｏｌ）、およびＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（２０５ｍｇ；０．１５７ｍｍｏｌ）から出発して化合物５（方法Ｂ）と同じ方法で得た。収量：１４ｍｇ（６．３％）、赤みを帯びた固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{67}H_{111}F_3N_{14}O_{14}S$　計算値１４２５、測定値１４２６$(M+H)^+$。
実施例４７：化合物４８の合成：
ステップ１：
１００％スルホン酸（５ｍｌ）中に１，２－ジアミノ－３－フルオロベンゼン（１００ｍｇ；０．８ｍｍｏｌ）を有する溶液を、３０分間１５０℃でマイクロ波により加熱し、反応の進行をＨＰＬＣにより監視した。その後、溶液を２００ｇの氷中で撹拌し、４０％ＮａＯＨ溶液で中和した。凍結乾燥された残渣を、アセトニトリル（１００ｍｌ）中に懸濁した。ろ過、および続く溶媒の除去後、３，４－ジアミノ－５－フルオロ－ベンゼンスルホン酸を、水（５ｍｌ）に溶解し、ダウエックス（Ｄｏｗｅｘ）Cl^-で精製した。収量：１４８ｍｇ（９０％）。
ステップ２：
ＤＭＦ（３ｍｌ）中にＡｃ－ＣｓＡ－アルデヒドの溶液（化合物１;１２ｍｇ；～１０μｍｏｌ）を有する溶液を、ＤＭＦ（１ｍｌ）中、３，４－ジアミノ－５－フルオロ－ベンゼンスルホン酸（３．６ｍｇ；１７．５μｍｏｌ）に加えた。水（０．１ｍｌ）中にモノ過硫酸カリウム（６．１ｍｇ；～１０μｍｏｌ）を有する溶液を付加した後、混合物を撹拌した。反応は3時間後に完結し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。収量：７ｍｇ（４９％）。
【０２１１】
ＭｅＯＨ（１ｍｌ）、および氷冷０．２ＭのＮａＯＨ（１ｍｌ）を、精製された分画に加え、混合物を一晩、５℃で振とうした。その後、混合物を酸性化し、残物を分取ＨＰＬＣで精製した。収量：４．９ｍｇ（７２％）。
実施例４８：化合物４９の合成：
ステップ１：ヘキサペプチドＨ－（Ｌ－Ｐｒｏ）$_6$－ＯＨの合成
ヘキサペプチドＨ－（Ｌ－Ｐｒｏ）$_6$－ＯＨを標準的なＦｍｏｃ固相ペプチド合成プロトコルによって２－クロロ－トリチルクロリド樹脂上で調製した。あらゆる合成サイクルにおいて、Ｆｍｏｃ保護されたＬ－プロリンを、ＤＭＦ中、ＰｙＢＯＰおよびＤＩＰＥＡで活性化し、２時間カップリングさせた。Ｆｍｏｃ保護基を、ＤＭＦ中ピペリジン２０％溶液と共に５分間攪拌し、１５分間アミンと共に撹拌することによって切断した。最後のカップリングの後、ペプチドを、１００％ＴＦＡを用いて樹脂から切断し、分取ＨＰＬＣによって精製した。
ステップ２：
ＤＩＰＥＡ（５μｌ；２９μｍｏｌ）を、ＮＭＰ（１ｍｌ）中に化合物５（１０ｍｇ；７．６μｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（３．３ｍｇ；８．７μｍｏｌ）を有する溶液に加えた。混合物を、５分間振とうして、続いてＨ－（Ｌ－Ｐｒｏ）$_6$－ＯＨ（１０ｍｇ；１６μｍｏｌ）と処理した。混合物を２時間振とうした後、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。収量：８．７ｍｇ（６０％）。
実施例４９：化合物５０の合成：
ステップ１：ヘキサペプチドＨ－（Ｌ－Ａｌａ）$_6$－ＯＨの合成
ヘキサペプチドを、実施例４８のステップ１で記載されたようにＨ－（Ｌ－Ｐｒｏ）$_6$－ＯＨの調製プロトコルに類似してＦｍｏｃ保護されたＬ－アラニンから出発して合成した。
ステップ２：
化合物５０を、実施例４８（ステップ２）で記載されたのと同じ方法で、化合物５（１０ｍｇ；７．６μｍｏｌ）およびＨ－（Ｌ－Ａｌａ）$_6$－ＯＨ（１０ｍｇ；２３μｍｏｌ）から出発して得た。収量：８．１ｍｇ（６１％）。

実施例５０：化合物５１の合成：
ステップ１：ヘキサペプチドＨ－（β－Ａｌａ）$_6$－ＯＨの合成
ヘキサペプチドを、実施例４８のステップ１で記載されたようにＨ－（Ｌ－Ｐｒｏ）$_6$－ＯＨの調製プロトコルに類似してＦｍｏｃ保護されたβ－アラニンから出発して合成した。
ステップ２：
化合物５１を、実施例４８（ステップ２）で記載されたのと同じ方法で、化合物５（１０ｍｇ；７．６μｍｏｌ）およびＨ－（β－Ａｌａ）$_6$－ＯＨ（１０ｍｇ；２３μｍｏｌ）から出発して得た。収量：４．２ｍｇ（３２％）。
実施例５１：化合物５２の合成：
ＤＩＰＥＡ（５μｌ；２９μｍｏｌ）を、ＮＭＰ（１ｍｌ）中に化合物５（１０ｍｇ；７．６μｍｏｌ）、およびＨＡＴＵ（３．３ｍｇ；８．７μｍｏｌ）を有する溶液に加え、混合物を、５分間振とうした。２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチルアミン（２．３μｌ；２１μｍｏｌ）の添加後、混合物をさらに２時間振とうし、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。収量：７．９ｍｇ（７５％）。
実施例５２：化合物５３の合成：
化合物５３を、実施例５１で記載された方法にしたがって、化合物５（１０ｍｇ；７．６μｍｏｌ）および４－（２－アミノエチル）モルホリン（２．１μｌ；１６μｍｏｌ）から出発して得た。収量：９．０ｍｇ（８３％）。
実施例５３：化合物５４の合成：
ステップ１：Ｎ－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル）－トリチルアミン
ＤＣＭ（２０ｍｌ）中に１－（２－アミノエチル）－ピペラジン（１００μｌ；０．７６ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン（１０６μｌ；０．７６ｍｍｏｌ）を有する溶液を、５℃で冷却し、トリチルクロリドで処理した。混合物を、２０℃で一晩撹拌し、溶媒除去後、生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。収量：８４ｍｇ（３０．％）。
ステップ２：４－［４－（２－アミノエチル）ピペラジン－１－イル］－４－オキソ－ブタン酸
ＤＭＦ（２ｍｌ）中にＮ－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル）－トリチルアミン（５５ｍｇ；０．１５ｍｍｏｌ）を有する溶液に無水コハク酸（３０ｍｇ；０．３０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５１μｌ；０．３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２時間撹拌し、生成物４－オキソ－４－｛４－［２－（トリチル－アミノ）エチル］ピペラジン１－イル｝－ブタン酸を分取ＨＰＬＣによって精製した。凍結乾燥後、ＴＦＡ（２ｍｌ）を、この生成物に加え、混合物を３０分間撹拌した。ＴＦＡを真空で蒸発し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。収量：２５ｍｇ（３６％）。
ステップ３：
ＮＭＰ（１ｍｌ）中に化合物５（１０ｍｇ；７．６μｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８ｍｇ；８．７μｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（１０μｌ；２９μｍｏｌ）を有する溶液を５分間振とうした。４－［４－（２－アミノエチル）ピペラジン－１－イル］－４－オキソ－ブタン酸（２４ｍｇ；１０６μｍｏｌ）の添加後、混合物をさらに２時間振とうした。生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。収量：１８ｍｇ（６７％）。
実施例５４：化合物５５の合成：
３－アミノ－２－（メチルアミノ）安息香酸を、次の文献手順（ＷＯ２００８／００８４３１）にしたがって調製し、その酸（３８ｍｇ：０．２３ｍｍｏｌ）を化合物５（方法Ｂ）に記載されたのと同じ方法でＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（３００ｍｇ；０．３２３ｍｍｏｌ）と反応させた。収量：６０．３ｍｇ（２０％）、無色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{68}H_{113}N_{13}O_{14}$ 計算値１３３６、測定値１３３７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
実施例５５：化合物５６の合成：
ステップ１：
３－（Ｎ－アセチルーＮ－メチルーアミノ）－２－ニトロ安息香酸を次の文献手順（ＷＯ１９９８／２４７７１）にしたがって調製し、その酸（５．３５ｇ：２２．４６ｍｍｏ

ｌ）を６NのＨＣｌ（４６ｍｌ）と共に１２０℃でカリウスチューブ（Ｂｏｍｂｅｎｒｏｈｒ）内で９０分間加熱した。溶媒を留去した後、メタノールで希釈し、珪藻土に吸着し、シリカゲルでクロマトグラフィーにより精製し（$CHCl_3$／ＭｅＯＨ　１９：１＋０．５％ＨＯＡｃ）、３．４ｇ（７７％）の３－（メチルアミノ）－２－ニトロ安息香酸を得た。

ステップ２：

乾燥ＭｅＯＨ（１００ｍｌ）中に上記ニトロ化合物（３．３５ｇ；１７．１ｍｍｏｌ）およびヒドラジンハイドレート（２．５ｍｌ；５１．２ｍｍｏｌ）を有する溶液に、同じ溶媒にＮｉ－ラネーを懸濁した液を少量ずつ丁寧に混合した。混合物を３０分間５０℃で撹拌し、濃縮し、残部をメタノールを用いてシリカでろ過し、１．２４ｇ（４４％）の２－アミノ－３－（メチルアミノ）安息香酸を暗色固体として得た。

ステップ３：

上記ステップの安息香酸（３２ｍｇ；０．１９ｍｍｏｌ）を、化合物５（方法Ｂ）に記載されたのと同じ方法でＴＢＤＭＳ－ＣｓＡ－アルデヒド（２５０ｍｇ；０．１９ｍｍｏｌ）と反応させた。収量：８９ｍｇ（３５％）、褐色固体；ＭＳ（ＥＳ）$C_{68}H_{113}N_{13}O_{14}$　計算値１３３６、測定値１３３７$(M+H)^+$。

実施例５６：化合物５７の合成：

ジペプチドＨ－Ｌ－Ｇｌｕ（OCH_2Ph）－Ｌ－Ｇｌｕ（OCH_2Ph）－NH_2を、標準的なフルオレニルメトキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）－ペプチド－合成（ＰｙＢＯＰ／ＤＩＰＥＡを用いてＦｍｏｃ－Ｌ－Ｇｌｕ（OCH_2Ph）－ＯＨの活性化、ならびにＤＭＦ中、２％ＤＢＵおよびＤＭＦ中２％ピペリジンを用いてＦｍｏｃ基の切断）を用いて、リンク（Ｒｉｎｋ）アミド樹脂に結合した。ＤＭＦ（２ｍｌ）中に化合物５（１６ｍｇ；０．０１２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７ｍｇ；０．１８ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（６μｌ）の溶液を樹脂に加えた。一晩振とう後、反応生成物を、ＴＦＡ／ＤＣＭ　１：１（２ｍｌ）を用いて室温で１時間処置することによって樹脂から切り離した。ろ過およびトルエンで希釈した後、溶媒を真空下で除去した。最終生成物を分取ＨＰＬＣによって残渣から分離した。収量：６ｍｇ（２８％）。

実施例５７：化合物５８の合成：

化合物５８を、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｌｅｕ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｒｇ（P_bf）－ＯＨ、化合物５（３５ｍｇ；０．０２６５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１１ｍｇ；０．０２９ｍｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（９μｌ）から出発して実施例５６に記載された方法で得た。ＤＭＦおよびＤＣＭを用いて樹脂を洗浄した後、化合物５８をＴＦＡを用いて切断し、残部から分取ＨＰＬＣによって得た。収量：２ｍｇ（５％）。

実施例５８：化合物５９の合成：

化合物５９を、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｐｒｏ－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｓｎ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、および化合物５（３５ｍｇ；０．０２６５ｍｍｏｌ）から出発して実施例５７で記載されたのと同じ方法で得た。収量：２８ｍｇ（６９％）。

実施例５９：化合物６０の合成：

化合物６０を、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ａｌａ－ＯＨ、および化合物５（３５ｍｇ；０．０２６５ｍｍｏｌ）から出発して実施例５７で記載されたのと同じ方法で得た。樹脂から最終的な化合物の切断を、ＴＦＡ（３ｍｌ）を含むＤＴＴ（１００ｍｇ）を用いて行った。収量：１２ｍｇ（３０％）。

実施例６０：化合物６１の合成：

化合物６１を、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－ＯＨ、および化合物５（３５ｍｇ；０．０２６５ｍｍｏｌ）から出発して実施例５９で記載されたのと同じ方法で得た。収量：４．４ｍｇ（１１％）。

実施例６１：化合物６２の合成：

化合物６２を、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｓｅｒ（ｔ－Ｂｕ）－ＯＨ、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｇｌｕ（Ｏｔ－Ｂｕ）－ＯＨ、および化合物５（３５ｍｇ；０．０２６５ｍｍｏｌ）から出発して実施例５７で記載されたのと同じ方法で得た。収量：１１．６ｍｇ（２８％）。

実施例６２：化合物６３の合成：
化合物６３を、Ｆｍｏｃ－Ｌ－Ｇｌｕ（Ｏｔ－Ｂｕ）－ＯＨ、および化合物５（３５ｍｇ；０．０２６５ｍｍｏｌ）から出発して実施例５７で記載されたのと同じ方法で得た。収量：１３ｍｇ（３１％）。
実施例６３：化合物６４の合成：
ＮＭＰ（１ｍｌ）中に化合物５（１０ｍｇ；７．６μｍｏｌ）を有する溶液に、ＨＡＴＵ（３．３ｍｇ；８．７μｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（５μｌ）を加えた。混合物を２分間撹拌後、１－（２－アミノエチル）－ピペラジン（１．２ｍｇ；９．４μｍｏｌ）を加え、混合物を３時間振とうした。化合物６４を分取ＨＰＬＣによって分離した。収量：３．７ｍｇ（３４％）。
実施例６４：化合物６５の合成：
ＤＩＣ（２μｌ）、およびＤＭＡＰ（１．４ｍｇ；１１．４μｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１ｍｌ）中に化合物５（１０ｍｇ；７．６μｍｏｌ）を有する溶液に加えた。３０分間撹拌後、溶媒を真空で除去した。残渣を、ＮＭＰ（１ｍｌ）中、サリチル酸（２ｍｇ；１４．５μｍｏｌ）の溶液を用いて処理し、混合物を一晩振とうし、その後化合物６５を分取ＨＰＬＣによって分離した。収量：１．５ｍｇ（１３％）。
実施例６５：化合物６６の合成
ステップ１：
Ｎ－（トリチル）－２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチルアミンを次の文献手順（Ｅｕｒ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２００９，３９５３－３９６３）にしたがって調製した。
ステップ２：
化合物５（５０ｍｇ；０．０３８ｍｍｏｌ）、およびＰｙＢＯＰ（１９．７ｍｇ；０．０３８ｍｍｏｌ）を、ＮＭＰ（３ｍｌ）で溶解し；ＤＩＰＥＡ（１９．３μｌ）、およびステップ１のアミン（１７．７ｍｇ；０．０４５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、１時間撹拌し、酢酸エチル（５０ｍｌ）で希釈し、続いて５％$KHSO_4$－、５％$NaHCO_3$－、および飽和塩化ナトリウム溶液を用いて２回洗浄した。有機相を$MgSO_4$で乾燥し、真空で濃縮して、ＴＦＡ（２ｍｌ）と反応させた。室温で１５分後、反応混合物を濃縮し、化合物６６を分取ＨＰＬＣによって単離した。収量：２９ｍｇ（５２％）。
実施例６６：化合物６７の合成：
ＤＩＰＥＡ（１０μｌ）を、ＮＭＰ（１ｍｌ）中にシス，シス－１，３，５－シクロヘキサントリカルボン酸（２２ｍｇ；０．１ｍｍｏｌ）、化合物６６（７．３ｍｇ；０．００５ｍｍｏｌ）、およびＰｙＢＯＰ（３ｍｇ；０．００５８ｍｍｏｌ）を有する溶液に加えた。混合物を、室温で２時間撹拌し、化合物６７を分取ＨＰＬＣによって単離した。収量：５ｍｇ（６１％）。
実施例６７：化合物６８の合成：
ＤＩＰＥＡ（１０μｌ）を、ＮＭＰ（１ｍｌ）中に無水コハク酸（２０ｍｇ；０．２ｍｍｏｌ）、および化合物６６（７．３ｍｇ；０．００５ｍｍｏｌ）を有する溶液に加えた。化合物６８を分取ＨＰＬＣによって単離した。収量：２．９ｍｇ（３７％）。
実施例６８：色素分子を用いて化合物５の誘導体化による化合物６０の調製：
ａ）ＴＡＭＲＡ－ＥＤＯ（トレーサー）の合成
ＤＭＦ（５ｍｌ）中に５（６）－カルボキシテトラメチルローダミン（２０ｍｇ；４６．５μｍｏｌ）を有する溶液を、予備活性化のために２－（７－アザ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）（１９ｍｇ；８．３μｍｏｌ）を用いて処理し、５分間撹拌した。その後、この溶液に２，２－（エチレンジオキシ）エチルジアミン（６８μｌ；４６５μｍｏｌ）を加えた。２時間の撹拌後、生成物を分取ＨＰＬＣによって単離した。収量：１５ｍｇ（５７．６％）。
ｂ）化合物６９の合成：
化合物５（１０ｍｇ；７．５６μｍｏｌ）を、ＤＭＦ（１ｍｌ）中に溶解し、予備活性

のためにＨＡＴＵ（３．２ｍｇ；８．３μｍｏｌ）、およびＤＩＰＥＡ（３．９μｌ；２２．６μｍｏｌ）の添加後、５分間撹拌した。ＤＭＦ（１ｍｌ）中にＴＡＭＲＡ－ＥＤＯ（８．５ｍｇ；１５．１２μｍｏｌ）の溶かした溶液を加えた。２時間撹拌後、生成物（化合物６９）を分取ＨＰＬＣによって単離した。収量：７ｍｇ（５０％）。

実施例６９：シクロスフィリンＣｙｐ１８ｗｔのペプチジル－プロリル－シス／トランス－イソメラーゼ（ＰＰｌａｓｅ）の阻害

測定は、１０℃のキュベット温度でＵＶ／Ｖｉ分光計で行われた。その装置は、キネティックモードにおいて３９０ｎｍで作動される。（測定バッファ：３５ｍＭのＨＥＰＥＳ／ＮａＯＨ　ｐＨ７．８（ＡｐｐｌｉＣｈｅｍ　Ａ１０６９））。３５ｍＭのＨＥＰＥＳ／ＮａＯＨ　ｐＨ　７．８および各試験物質の異なる濃度で溶解される０．５８ｎＭ組換え型ヒト野生型Ｃｙｐ１８（Ｃｙｐ１８ｗｔ）、２．３３ｎＭウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）、および１ｍｇ／ｍｌキモトリプシン（メルク（Ｍｅｒｃｋ））を、必要に応じて、キュベットの中に入れた。３２μｍｏｌＭの最終基質濃度になるように基質としてＳｕｃ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｐｒｏ－Ｐｈｅ－４－ニトロアニリド（バッヘム（Ｂａｃｈｅｍ）社、１０ｍｇ／ｍｌ　ＤＭＳＯ）のストック溶液を用いて反応を開始した。吸光時間曲線は、反応の急速相の終了後、すなわち、一次反応の反応速度式にしたがって、およそ６０秒後に評価された。阻害剤のIC_{50}値は、キュベット中で阻害剤濃度の機能で測定される阻害された反応（％阻害）に対する比率で、非阻害された反応の一次速度定数から生じる。試験化合物のIC_{50}値の結果を表１に列挙する。

実施例７０：カルシニューリンのホスファターゼ活性の阻害

阻害剤の存在下および不存在下で脱リン酸化するカルシニューリン活性の測定をシンチレーション近接アッセイ（Ｒ．　Ｂａｕｍｇｒａｓｓら，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２７６（２００１），４７９１４－４７９２１も参照）で行った。測定を、サンプルバッファー（４０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ，ｐＨ７．５，１００ｍＭ　ＮａＣｌ，６ｍＭ　$MgCl_2$，０．５ｍＭジチオトレイトール，１ｍＭ　$CaCl_2$，０．１ｍｇ／ｍｌウシ胎児血清）中、５０ｎＭカルモジュリンおよび１．３２ｎＭカルシニューリンの存在下で３０℃で２０分間、９６ウェルマイクロタイタープレート（コースター（ｃｏｓｔａｒ）社，ボーデンハイム、ドイツ）で、^{33}Pで標識された１０ｐＭｏｌのビオチン化されたホスホペプチドＡｓｐ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ－Ｖａｌ－Ｐｒｏ－Ｉｌｅ－Ｐｒｏ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－Ｐｈｅ－Ａｓｐ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－Ｖａｌ－ｐＳｅｒ－Ｖａｌ－Ａｌａ－Ａｌａ－Ｇｌｕ（ＭＷ＝２１９２．０）（ＲＩＩ－ペプチド）のインキュベーションによって行った。分析／ウェルの全容積は１００μｌであった。反応時間の後、反応混合物の９０μｌ分量を、ストレプトアビジンで被覆されたシンチレーションキャビティに移し、２０分間２２℃でインキュベートした。洗浄ステップの後、ＲＩＩホスホペプチド関連^{33}P放射活性をマイクロベータトップカウンター（ＭｉｃｒｏＢｅｔａ　Ｔｏｐ　Ｃｏｕｎｔｅｒ）（ワラク（Ｗａｌｌａｃ）社）で測定し、酵素活性を、三回の測定値の平均値±ＳＤとして示した。非阻害された脱リン酸化活性は、１００％で設定された。潜在的なシクロフィリン－阻害剤－複合体のカルシニューリン－阻害を、１０～５０μＭの一定の阻害剤濃度（ＤＭＳＯ中、典型的なストック溶液１ｍＭ）で１０ｎＭ～５０μＭのＣｙｐ１８濃度の存在で測定した。試験化合物の結果を表１に列挙する。

実施例７１：細胞内ＮＦＡＴ－レポーター－遺伝子アッセイにおける免疫抑制効果の検証

Ｔ－細胞受容体の抗原特異刺激はＮＦＡＴ（活性化Ｔ細胞核因子）などのような転写因子の活性化を引き起こす。ＮＦＴＡ－活性化は、インターロイキン－２の発現に、ひいては免疫応答の一端としてＴ－細胞の増殖に必須である。安定なＮＦＡＴ－レポーター－遺伝子細胞系列は、ＮＦＡＴ－経路の調節剤の分析することで化合物の免疫抑制効果の評価を可能にする。

【０２１２】

安定にトランスフェクトされたレポーター－遺伝子細胞系列ＧｌｏＲｅｓｐｏｎｓｅ　ＮＦＡＴ－ＲＥ－ｌｕｃ２Ｐ　ＨＥＫ２９３（プロメガ社（Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｃｏｒｐ．）、米国）をＤＭＥＭ（１０％ＦＣＳ；２ｍＭグルタミン；２００μｇ／ｍｌ　ハイグロ

マイシン）中で培養し、９６－ウェルプレート（２００，０００細胞／フェル）に播種した。２－ポイント－決定（５μMおよび１０μM）またはＩＣ$_{50}$－決定（４．１ｎＭ～１μＭ濃度系列）において試験される化合物を細胞にそれぞれ加えた。未修飾シクロスポリンＡを免疫抑制リファレンス化合物として使用した。その後すぐに細胞を５ｎＭのＰＭＡおよび２μＭのイオノマイシンで刺激し、１６時間（３７℃、細胞インキュベーター）にわたってインキュベートした。この二重刺激はＴ－細胞受容体刺激を刺激し、ＮＦＡＴ活性化に続くルシフェラーゼ－レポーター－遺伝子の発現を引き起こす。Ｂｒｉｇｈｔ－Ｇｌｏ ルシフェラーゼ－アッセイ－システム（プロメガ社（Ｐｒｏｍｅｇａ Ｃｏｒｐ．）、米国）による生物発光の測定によって１６時間後にルシフェラーゼの量を定量的に決定した。処理されたビヒクル（１％ＤＭＳＯ）の平均ルシフェラーゼ値とＰＭＡ／イオノマイシン刺激された細胞を用いての平均ルシフェラーゼ値とを、正の対照と基準値として使用した。試験化合物の結果を表１に列挙した。

【０２１３】

次の表１において、シクロスポリンＡと比較して本発明に係る化合物４～６８が、Ｃｙｐ１８およびカルシニューリンの阻害活性ならびにＮＦＡＴ－レポーター－遺伝子アッセイにおける活性に関して列挙される。

【０２１４】

【表１Ａ】

表１：

化合物	Cyp18wtの阻害 IC_{50} [nM]	カルシニューリンの間接阻害 IC_{50} [nM]	NFATレポーター遺伝子アッセイ IC_{50} [nM]
シクロスポリンA	~8	85	31,4
4	264	>10000	
5	9.6	>10000	>10000
6	700		
7	11.9	6900	>10000
8	90.4		
9	13.9	7000	>10000
10	11.5	6900	>10000
11	13.0	4700	10000
12	31.4		2000
13	11.1	>10000	>10000
14	36.4	3200	
15	4.8	>10000	>10000
16	15.1	7500	
17	>50	>10000	
18	1.4	10000	>10000
19	5.4	7000	>10000
20	6.7	>10000	>10000
21	22.2	>10000	5300
22	8.7	>10000	>10000
23	3.8	>10000	>10000
24	6.2	>10000	>10000
25	22.0	7900	10000

【０２１５】

【表１Ｂ】

化合物	Cyp18wt の阻害 IC_{50} [nM]	カルシニューリンの間接阻害 IC_{50} [nM]	NFAT レポーター遺伝子アッセイ IC_{50} [nM]
26	10.8	6200	>10000
27	5.9	6400	7400
28	60.0	>10000	>10000
29	29.5	>10000	10000
30	29.1	10000	>10000
31	39.9	10000	>10000
32	24.9	>10000	>10000
33	9.8	>10000	>10000
34	16.4	6400	>10000
35	12.0	4800	>10000
36	1000	>10000	>10000
37	61.5	>10000	>10000
38	14.3	3340	3800
39	6.1	>10000	10000
40	5.5	8000	>10000
41	3.0	>10000	>10000
42	57.7	9500	10000
43	45.3	10000	5300
44	9.2	>10000	>10000
45	3.2	>10000	>10000
46	13.1	6630	>10000
47	13.2	>10000	>10000
48	8.7	>10000	
49	30.9	>10000	

【０２１６】

【表１Ｃ】

化合物	Cyp18wtの阻害 IC_{50} [nM]	カルシニューリンの間接阻害 IC_{50} [nM]	NFATレポーター遺伝子アッセイ IC_{50} [nM]
50	7.3	10000	
51	7.3	>10000	
52	8.0	>10000	
53	12.7	4200	
54	7.1	7200	
55	209.3	>10000	
56	>1000	>10000	
57	16.9		
60	~10		
61	~10		
62	4.4		
63	5.1		
64	17.2	10000	
65	20.2	>10000	
66	15.0	>10000	
67	8.4	>10000	
68	8.5	>10000	

【０２１７】

実施例７２：ジャーカット（Ｊｕｒｋａｔ）細胞における細胞透過性の測定

細胞培養のジャーカット（Ｊｕｒｋａｔ）細胞を収集し遠心分離した。培地を捨て、細胞を一度ＲＰＭＩ（フェノールレッドを含まない、１０％ＦＣＳ、Ｈｅｐｅｓ、ゲンタマイシン）で洗浄した。細胞を１．０×１０^{5}～３．０×１０^{5}細胞／ｍｌの細胞濃度に調整して培地中に再懸濁し、続いて３７℃、５～１０％ＣＯ２、および１００％湿度で蛍光ＣｓＡ誘導体（０．５μＭ～２．０μＭ）とインキュベートした。細胞をその後、遠心分離し、培地を捨て、細胞ペレットを培地で一度洗浄し、細胞を新しい培地中で再懸濁した。続いて細胞を分析される試験化合物の対応する濃度（０．０１μＭ～１００μＭ）で３０分～４時間インキュベートし、その後再度遠心分離した。培地を捨て、１ｍｌのＰＢＳで一度洗浄し、５００μｌのＰＢＳ中で再懸濁した。置換された蛍光ＣｓＡ－誘導体の定量化によってＦＡＣＳ－測定を用いて分析を行った。リファレンス（阻害剤なし）は、したがって１００％に設定された。この試験システムにおける化合物５およびシクロスポリンＡの結果は、化合物５はＣｓＡと比較して細胞透過性でないということを示す（図１）。

実施例７３：Ｃａｃｏ２細胞膜における細胞透過性の測定
試験物質を、１０ｍＭＤＭＳＯ溶液からｐＨ７．４のＨＢＳＳバッファ中最終濃度が５μＭになるように希釈した。続いて、インキュベーションを２時間３７℃、５％CO_2で、トランスウェル膜で１０日間成育されたＣａｃｏ２－細胞の分化単層上で行う。試験物質の濃度をスターティングウェルおよびレシービングウェルにおいて決定した。基底外側方向（Ａ－Ｂ）およびその逆（Ｂ－Ａ）への頂端における明らかな透過性（P_{app}）を、次の式：$P_{aap}=1/AC_0$（ｄＱ／ｄｔ）によって計算した。式中Ａは、トランスウェル膜の部位であり、C_0はｔ＝０時点での物質濃度であり、ｄＱ／ｄｔは時間毎に移動された物質の量を表す。試験化合物の結果を表２に列挙する。
実施例７４：ＰＡＭＰＡ細胞膜における細胞透過性の測定（並行人口膜透過性アッセイ Ｐａｒａｌｌｅｌ Ａｒｔｉｆｉｃｉａｌ Ｍｅｍｂｒａｎｃｅ Ｐｅｒｍｅａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ）
試験物質を、１０ｍＭＤＭＳＯ溶液からｐＨ７．４のＨｅｐｅｓバッファ中最終濃度が５００μＭになるように希釈し、ドデカン中に１０％の１，２－ジオレイル－sn－グリセル（ｇｌｙｃｅｒ）－３－ホスホコリンおよび０．５％（ｗ／ｖ）コレステロールを有する膜形成溶液で被覆されたトランスウェル膜に移した。液体チャンバーで室温で１６時間のインキュベーション後、ろ過後の溶液の吸光度を、１０ｎｍおきに２５０～５００ｎｍの範囲で測定した。「フラックス」率を２５０ｎｍと５００ｎｍの間のグラフの積分から算出し、人口膜を用いない並行反応において測定された吸光度で標準化した。試験化合物の結果を表２に列挙する。

【０２１８】
【表２】

表２：Ｃａｃｏ２細胞膜、およびＰＡＭＰＡ細胞膜におけるシクロスポリンＡと比較して本発明に係る選択された化合物の細胞透過性：

化合物	Caco2 細胞膜における細胞透過性 A-B [10^{-6} cm/s]	Caco2 細胞膜における細胞透過性 B-A [10^{-6} cm/s]	PAMPA 細胞膜における細胞透過性 [% flux]
シクロスポリンＡ	3.0	7.9	
5	0.17	0.13	1.7
22	0.9	0.2	4.1
23	0.3	0.6	
28	<0.4	0.3	3.3
31	<0.15	<0.18	0.2
33	<0.15	<0.15	0.25
34	<0.6	0.87	19.9
35	<0.35	<0.46	4
36	0.3	0.2	0.7
37	0.1	0.2	2
46	0.4	0.2	13.5

【０２１９】
実施例７５：増殖アッセイにおける免疫抑制効果の検証
マウスの脾臓から免疫細胞を単離するために、チャールス　リバー　ラボラトリーズ（ＣＨＡＲＬＥＳ　ＲＩＶＥＲ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）から得たＣ５７ＢＬ／６株を使用した。切断前に、１４週歳の動物を、CO_2で満たされたタンクに１５分にわたって置いた。マウスの生きている徴候をもはや見ることができなくなった後、頸椎脱臼および脾臓の除去を伴う切開を行った。脾臓細胞の単離は、組織を押しつぶし、１ｍｌシリンジのピストンの後方を用いて細胞を平らにすることによって、５ｍｌのＨＢＳＳ（ＰＡＡ）中で室温で行われた。続いて、細胞は４０μｍ細胞ふるいを通って注がれて分離された。ふるいを５ｍｌのＨＢＳＳで再度洗浄した。免疫細胞の分離のために、密度勾配を使用した。ここで、５ｍｌのリンパ球分離培地（メディアテック社（Ｍｅｄｉａｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．））を５ｍｌの細胞懸濁液と共に層状にした。更なるステップを製造者の指示にしたがって行った。
【０２２０】
試験化合物による脾臓細胞増殖の阻害評価をマイクロタイタープレート（９６ウェルプレート）で三回行った。そのために、ＲＰＭＩ－１６４０培地（ＰＡＡ）中、２μＭの試験される化合物または適切なコントロール（培地、ＤＭＳＯ、ＣｓＡ）を、９０μｌ中に3.04×10^5細胞と共にインキュベートした（全容積１００μｌ）。増殖活性を、ＰＢＳ（シグマ（Ｓｉｇｍａ））中０．０１ｍｇ／ｍｌのコンカナバリンＡ（ＣｏｎＡ）の添加によって行った。続いて、細胞を３７℃で７２時間インキュベートした。続いて、増殖を比色分析によって決定した。そのために、１１μｌのＭＴＴ試薬（５ｍｇ／ｍｌメチルチアゾリルジフェニルテトラゾリウムブロミド；シグマ）を細胞に加え、さらに５時間３７℃でインキュベートした。続いて、培地を捨て、細胞を１００μｌのＤＭＳＯ中で再懸濁し、マルチプレートリーダー（ＶＥＲＳｍａｘ；モレキュラーデバイス）を用いて５５０ｎｍおよび６３０ｎｍで吸収を測定した。シクロスポリンＡと比較して化合物５の試験結果を模範として図２に示す。
実施例７６：喘息評価：
水酸化アルミニウムと共にオボアルブミンの適用によってオボアルブミンに対する免疫応答を引き起こす。免疫応答は、移入されたＴ－ヘルパー細胞群（ＣＤ４＋）および移入された好酸性顆粒球を用いて追跡され得る。雌のマウス（ＢＡＬＢ／ｃ－株）を、０日でマウスにつき２００μｌの全用量でリン酸塩バッファ（ＰＢＳ）（（ＯＶＡ）プラス１００μｌ水酸化アルミニウム）中で溶解した５０μｇのオボアルブミンの腹膜内（ｉ．ｐ．）適用によって感作した。ＰＢＳ中１００μｇのＯＶＡ（５０μｌ全容積）を、７～１０日に軽い麻酔（イソフルラン）下でオボアルブミン感受性マウスに鼻腔内投与した。これらの動物を、ＰＢＳ中２００μｇの試験化合物（ｉ．ｐ．）、ＰＢＳ（希釈剤）だけ、または更なる添加剤なし（－）で、７、９、および１１日にそれぞれ添加して得られた群に分けた。１２日目に、すべての動物を、CO_2暴露によって犠牲にし、気管支管細胞を、気管に導入されるカニューレを用いて各１ｍｌの冷却したＰＢＳで３回洗浄する気管支洗浄（ＢＡＬ）によって得た。その後、ＢＡＬによって得られた細胞を、（ａ）サイークローム（Ｃｙ－ｃｈｒｏｍｅ）抱合型抗マウスＣＤ４抗体、および（ｂ）ＦＩＴＣ抱合型抗マウスＣＤ６２Ｌ抗体を用いて二度染色した。続いて、細胞をＦＡＣＳによって分析した。エフェクター／メモリー$CD4^+$Ｔ細胞を、エフェクター／メモリー$CD4^+$Ｔ細胞の迷光特性（ＦＳＣ／ＣＣＳ）を用いて$CD4^+$／$CD62L^-$リンパ球および好酸性細胞として区別した。化合物５で得られた結果を図３～６に要約する。
【０２２１】
図３は、オボアルブミン感作による気管支粘膜に移され、肺リンス液（洗浄）中に検出されることができる好酸性顆粒球（好酸球）の数における化合物５の影響を示す。化合物５の投与は、好酸性顆粒球の数を非常に重大に減少らした。
【０２２２】
図４は、オボアルブミン感作による気管支粘膜に移された肺組織の好酸性顆粒球（好酸

球）の数における化合物５の影響を示す。２００μｇの化合物５の投与は、好酸性顆粒球の数を非常に重大に減らした。

【０２２３】

図５は、オボアルブミン感作による気管支粘膜に移され、気管支洗浄（ＢＡＬ）による肺リンス液（洗浄）中に洗い出されることができるＣＤ４陽性Ｔ－細胞の数における化合物５の影響を示す。ここでも、化合物５の２００μｇの投与は、ＣＤ４陽性Ｔ－細胞の数を非常に重大に減らした。

【０２２４】

図６は、オボアルブミン感作による気管支粘膜に移され、気管支粘膜で検出されることができる肺組織のＣＤ４陽性Ｔ－細胞の数における化合物５の影響を示す。化合物５の２００μｇの投与は、ＣＤ４陽性Ｔ－細胞の数を非常に重大に減らした。

【図１】

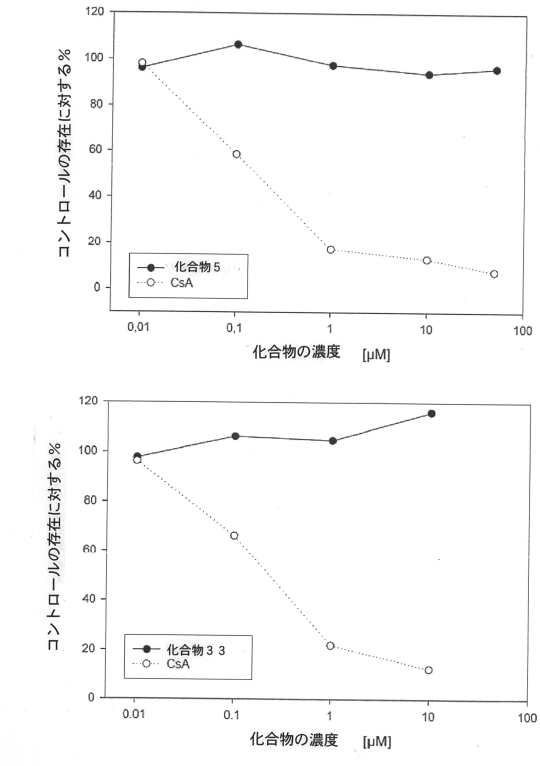


Fig. 1

【図２】

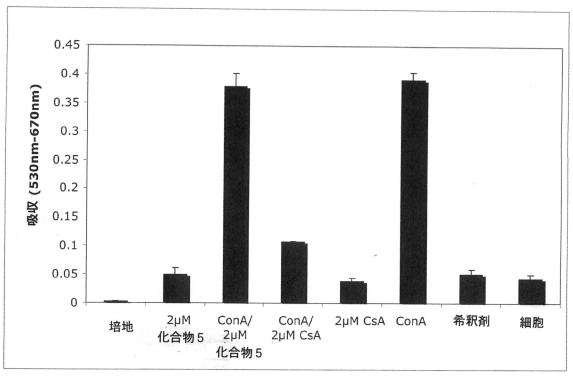


Fig. 2

【図３】

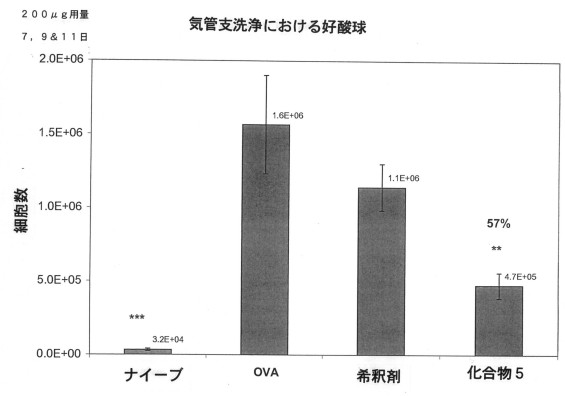


Fig. 3

【図４】

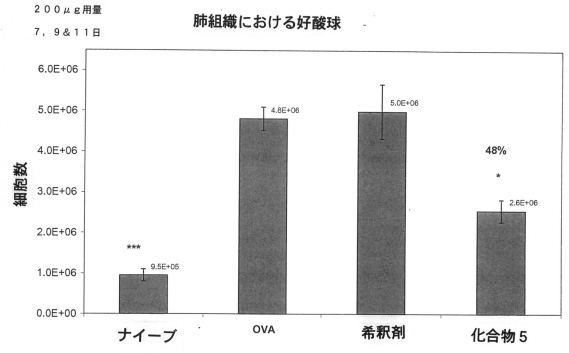


Fig. 4

【図５】

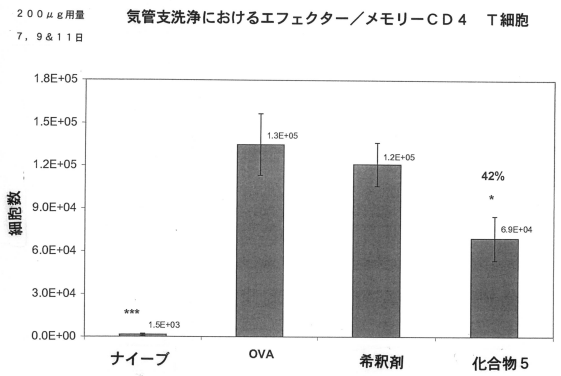


Fig. 5

【図６】

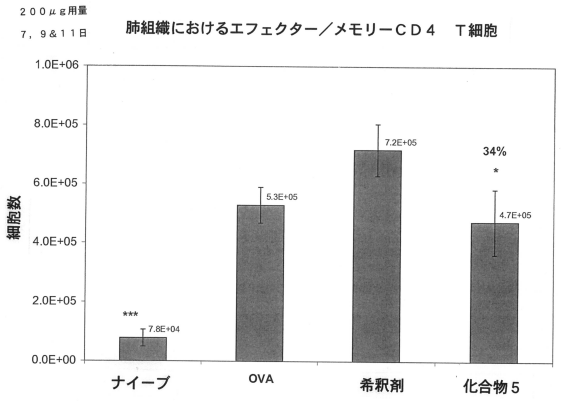


Fig. 6

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61P 21/00	*(2006.01)*	A61P	21/00
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00
A61P 3/14	*(2006.01)*	A61P	3/14

(72)発明者 フィッシャー グンター
ドイツ連邦共和国 ０６１２０ ハレ オットーカニング シュトラーセ １１
(72)発明者 マレセビッチ ミロスラフ
ドイツ連邦共和国 ０６１０８ ハレ イェーガープラッツ １１
(72)発明者 エルドマン フランク
ドイツ連邦共和国 ０６１１４ ハレ ブルクシュトラーセ ４２
(72)発明者 キューリング ヤン
ドイツ連邦共和国 ０６１０８ ハレ ゴッテスアッカーシュトラーセ ４
(72)発明者 ブクリンスキー ミカエル
アメリカ合衆国 メーリーランド州 ２０８５４ ポトマックブリッキーヤード ロード ８８２０
(72)発明者 コンスタント ステファニー
アメリカ合衆国 バージニア州 ２０１７１ ハーンダン ダワー ハウス ドライブ ３０１３
(72)発明者 リューター ゲルド
ドイツ連邦共和国 ２１１２９ ハンブルク フィルツィッヒシュトゥッケン ５３ アー
(72)発明者 ヌスバウマー ペーター
ドイツ連邦共和国 ４４２２７ ドルトムント ヘンリエッテンヴェーク ３７
(72)発明者 ディンケル クラウス
ドイツ連邦共和国 ４４７９９ ボーフム アム ブレックマンスホーフ ４０アー

審査官 戸来 幸男

(56)参考文献 国際公開第２０１０／０１２０７３（WO, A1）

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07K 7／００－７／６６
CAplus／MEDLINE／EMBASE／BIOSIS／WPIDS／
REGISTRY（STN）
JSTPlus／JMEDPlus／JST7580（JDreamIII）
PubMed