

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6263541号
(P6263541)

(45) 発行日 平成30年1月17日 (2018. 1. 17)

(24) 登録日 平成29年12月22日 (2017. 12. 22)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 7/56 (2006. 01)

C O 7 K 7/56 Z N A

A 6 1 K 38/02 (2006. 01)

A 6 1 K 38/02

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 31/12 (2006. 01)

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/10 (2006. 01)

A 6 1 P 31/10

請求項の数 26 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-533704 (P2015-533704)
 (86) (22) 出願日 平成25年10月2日 (2013. 10. 2)
 (65) 公表番号 特表2016-500653 (P2016-500653A)
 (43) 公表日 平成28年1月14日 (2016. 1. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2013/052570
 (87) 国際公開番号 W02014/053834
 (87) 国際公開日 平成26年4月10日 (2014. 4. 10)
 審査請求日 平成28年8月17日 (2016. 8. 17)
 (31) 優先権主張番号 1217560.0
 (32) 優先日 平成24年10月2日 (2012. 10. 2)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 515087581
 サイブラリス リミテッド
 イギリス国 シーエム5 Oジーエス エ
 セックス、オンガー、ファイフィールド
 ロード、ファイフィールド ビジネス ア
 ンド リサーチ パーク
 (74) 代理人 100105924
 弁理士 森下 賢樹
 (72) 発明者 フリリ、ハンス ジョーグ
 イギリス国 シーエム5 Oジーエス エ
 セックス、オンガー、ファイフィールド
 ロード、ファイフィールド ビジネス ア
 ンド リサーチ パーク内

最終頁に続く

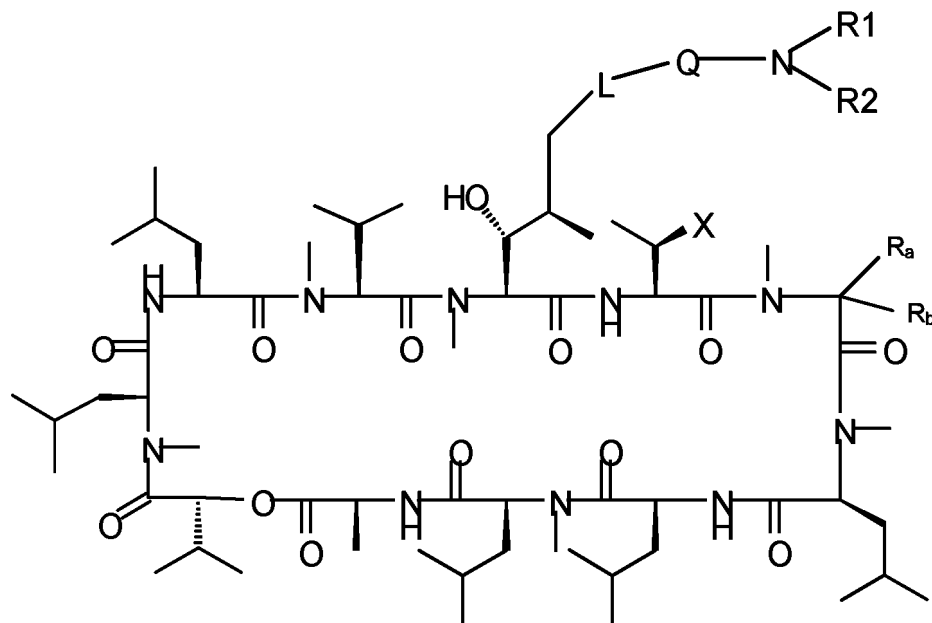
(54) 【発明の名称】 環状デブシペプチド化合物およびそれらの用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】



10

〔式中、

20

L は、結合を表すか、または炭素原子数 1 ~ 6 の鎖、または部分不飽和である炭素原子数 1 ~ 6 の鎖を表し、

Q は、単共有結合、二重共有結合または三重共有結合、カルボニル基を表し、

R₁ および R₂ は、存在しないか、または独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、-COR₃、-CO₂R₃、-OR₄、-NR₄R₅、CONR₄R₅、-C(=NR₆)NR₄R₅、-C(=NR₆)OR₃ を表すことができるか、あるいは R₁ および R₂ は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合していてもよい 4 ~ 7 員のアリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環または置換複素環を形成していてもよく、

30

R₃ は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを表し、

R₄ および R₅ は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを表すか、あるいは R₄ および R₅ は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合していてもよい 4 ~ 7 員のアリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、または置換複素環を形成していてもよく、

R₆ は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを表し、

X は、H、OH、OC(=O)-アルキル、OC(=O)-置換アルキル、O-アルキル、O-置換アルキル、カルボニル(=O)またはイミン(=N-Y)(ここで、Y は -OR₄ または -NR₄R₅ である)を表し、

40

R_a は、H、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルキレンまたは置換アルキレンを表し、かつ

R_b は、H を表すか、または存在しない〕
を有する化合物、または医薬上許容できるその塩、互変異性体もしくは N - オキシド。

【請求項 2】

L が、炭素原子数 1 ~ 6 の鎖中に 1 つ以上のヘテロ原子を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

50

L が分岐している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

L が R₁ に連結されて、1 つ以上の窒素原子を含有する環構造を形成している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

L が、炭素原子数 1 ~ 6 の鎖、または部分不飽和である炭素原子数 1 ~ 6 の鎖であり、Q が単共有結合またはカルボニル基であり、かつ R₁ および R₂ が、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合していてもよい 4 ~ 7 員のアリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環または置換複素環を形成している、請求項 1 に記載の化合物。

10

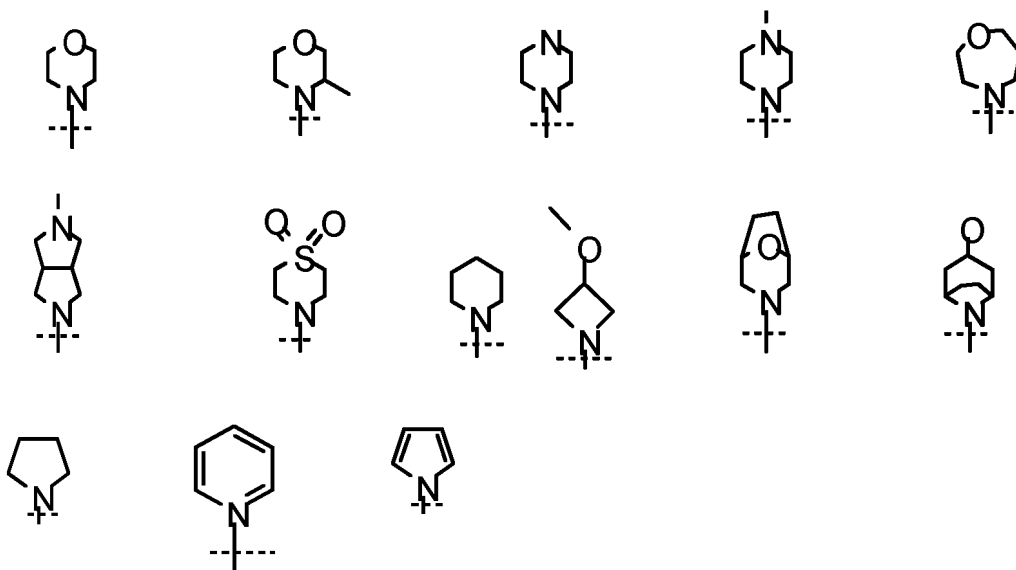
【請求項 6】

R₁ および R₂ が、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合していてもよい 5 ~ 7 員のシクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環または置換複素環を形成している、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

L - Q - NR₁ - R₂ 基が - (CH₂)_n - NR₁ R₂ [ここで、n は 1 ~ 4 である] から選択され、かつ NR₁ - R₂ が、

【化 2】



20

30

から選択される環である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

- NR₁ R₂ の環が置換されている請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

L が、0 ~ 1 個のヘテロ原子置換基を有する C₁ - ₆ アルキル基であり、Q が単共有結合であり、R₁ および R₂ が、独立して、H、アルキルまたは置換アルキル基である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 10】

R₁ がメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

Q が三重共有結合であり、R₁ および R₂ が存在しない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記環が芳香族である、請求項 6 に記載の化合物。

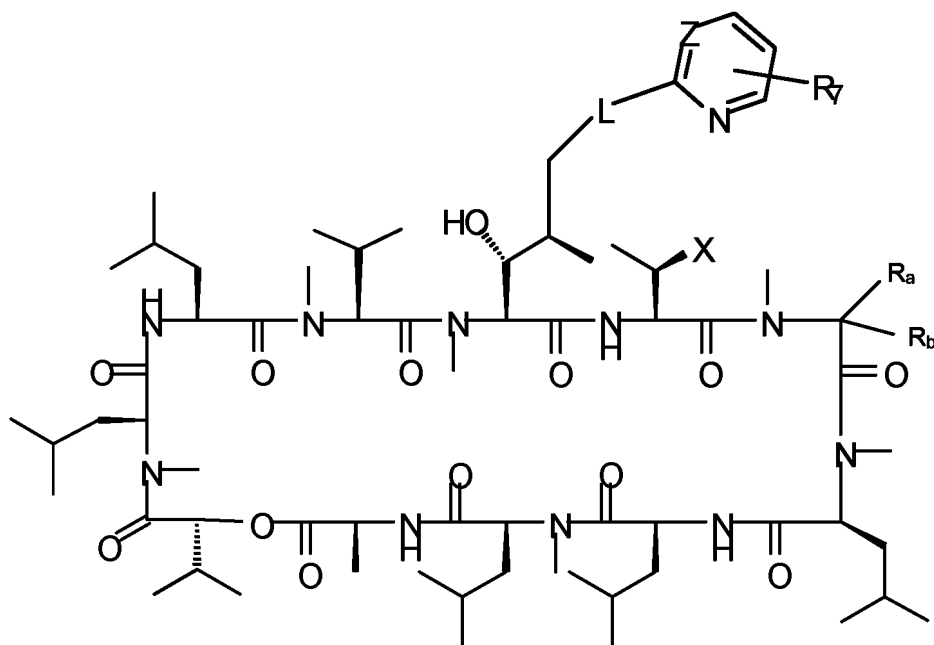
【請求項 13】

前記環が、6 員環または置換 6 員環である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 14】

50

式
【化 3】



[式中、
L は、結合を表すか、または炭素原子数 1 ~ 6 の鎖、または部分不飽和である炭素原子数 1 ~ 6 の鎖を表し、

Z は、N または CH を表し、

R₇ は、H、アルキル、置換アルキル、NH₂、ヘテロシクロアルキル、-NR₄R₅ を表し、

R₄ および R₅ は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを表すか、あるいは R₄ および R₅ は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合していてもよい 4 ~ 7 員のアリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環または置換複素環を形成していてもよく、

X は、H、OH、OC(=O)-アルキル、OC(=O)-置換アルキル、O-アルキル、O-置換アルキル、カルボニル(=O)またはイミン(=N-Y)(ここで、Y は -OR₄ または -NR₄R₅ である)を表し、

R_a は、H、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルチオ、置換アルキルチオ、アルキレンまたは置換アルキレンを表し、かつ

R_b は、H を表すか、または存在しない]
を有する請求項 13 に記載の化合物、または医薬上許容できるその塩、互変異性体もしくは N-オキシド。

【請求項 15】

L が、炭素原子数 1 ~ 6 の鎖中に 1 つ以上のヘテロ原子を有する、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

L が分岐している請求項 14 に記載の化合物。

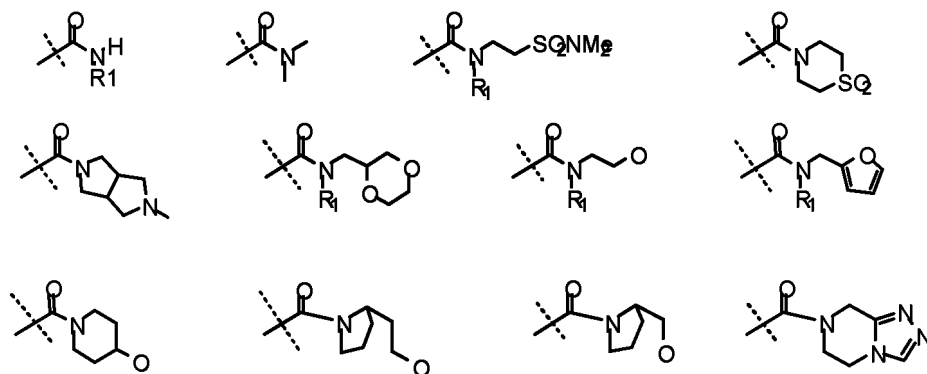
【請求項 17】

L が R₁ に連結されて、1 つ以上の窒素原子を含有する環構造を形成している、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 18】

L が、0 ~ 1 個のヘテロ原子置換基を有する C₁ - C₆ アルキル基であり、Q がカルボニルであり、かつ Q - NR₁R₂ が

【化 4】



10

[ここで、 R_1 は H または アルキル である]

タイプの構造によって表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

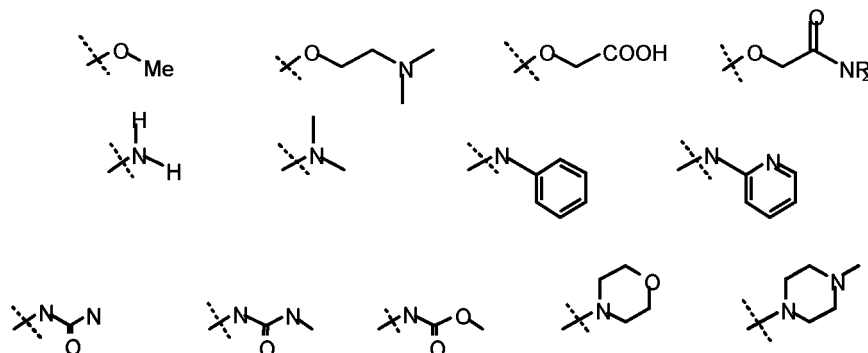
Q が二重共有結合であり、 R_1 が存在せず、 R_2 が $-OR_4$ または $-NR_4R_5$ であり、ここで、 R_4 および R_5 は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを表すか、あるいは R_4 および R_5 が、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合していてもよい 4 ~ 7 員のアリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環または置換複素環を形成していてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 20】

R_2 が、

【化 5】



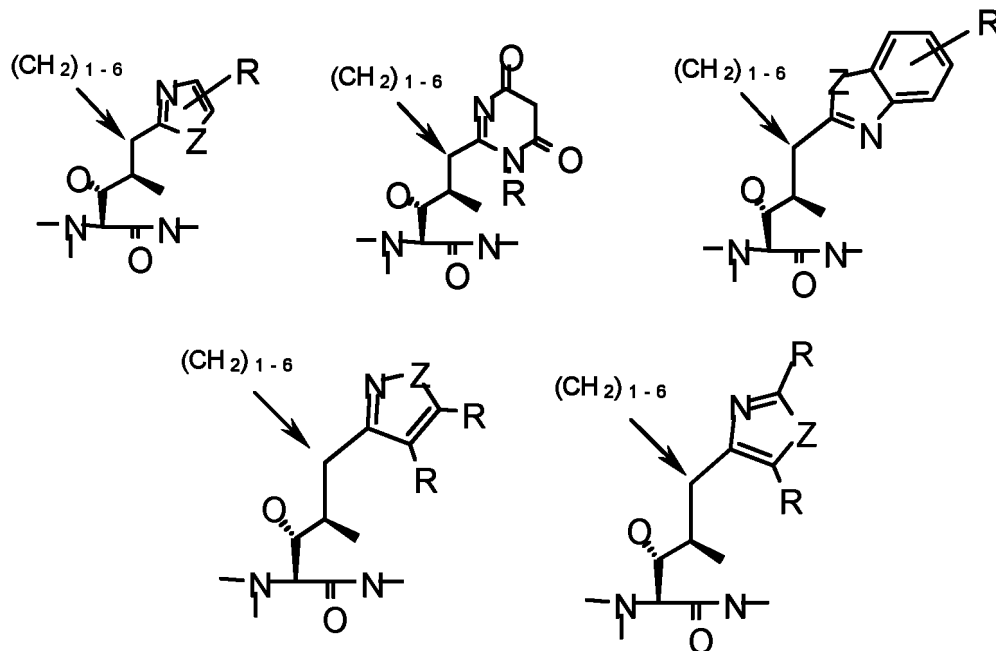
30

によって表される構造から選択される、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

シクロスポリン環構造中の 1 位の置換基が、以下のタイプの構造

【化 6】



10

[ここで、Zは、O、SまたはNHもしくはN - アルキルを表し、Rは、Hまたはさらなる任意の置換基を表す]

20

によって表される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

Q が単共有結合を表し、

R₁ が、H、アルキルまたは置換アルキルを表し、

R₂ が、-COR₃、-CO₂R₃、-CONR₄R₅、-C(=NR₆)NR₄R₅、または -C(=NR₆)OR₃ [ここで、R₃ は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを表す]を表し、

R₄ および R₅ が、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを表すか、あるいは R₄ および R₅ が、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合していてもよい、4 ~ 7 員のアリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環または置換複素環を形成していてもよく、かつ

30

R₆ が、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールを表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R₁ および R₂ が アルキルまたは置換アルキル基である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal];

40

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (メチル - ピリジン - 4 - イルメチル - アミノ) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal];

シクロ - {(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - エチル - アミノ] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal};

50

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [メチル - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - アミノ] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [メチル - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸 - (O - メチル - Thr) - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

10

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ([1 , 4] ジオキサン - 2 - イルメチル - メチル - アミノ) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [3 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

20

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (3 - メトキシ - アゼチジニル) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミノ) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

30

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸 - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタ - 1 - エン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピリミジン - 2 - イル) - ヘプタ - 1 - エン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

40

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピリミジン - 2 - イル) - ヘプタン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタ - 1 - エン酸

50

- Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタ - 1 - エン酸 - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

10

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタン酸 - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (チオモルホリン 1 , 1 - ジオキシド) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

20

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ((4 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - メタノール) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

30

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ((S) - 1 - ピロリジン - 2 - イル - メタノール) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (3 - メチルアミノ - プロピオニトリル) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (メチル - ピリジン - 2 - イル - アミン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

40

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ((R) - 3 - メチル - モルホリン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (ビス - ピリジン - 2 - イルメチル - アミン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

50

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (メチル - ピリジン - 2 - イルメチル - アミノ) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (N ' - メチルピペラジン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(2 R , 3 R , 4 S) - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - メチルアミノ - 3 - ヒドロキシ - ペンタン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (4 - フェニル - 1 - ピペリジル) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - ベンジルアミノ - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - 4 - ヒドロキシ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - ベンジルカルバモイル - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - 4 - ヒドロキシ - ペンタン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピルアミノ - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - (アセチル - イソプロピル - アミノ) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] ;

シクロ - [(2 R , 3 R , 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] から構成される群から選択される化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物を含有する医薬組成物。

【請求項 2 6】

医薬品の製造における請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、新規シクロウンデカデプシペプチド化合物およびそれらの類似体であって、シクロフィリンに結合してそれらを阻害し、低減した免疫抑制活性と、水溶性を含む改良された物理化学的性質とを有し、細胞外分泌シクロフィリンまたは各々のコグネイト細胞表面受容体に結合するそれらの能力を阻害し、細胞内シクロフィリンを阻害するものに関する。本発明はさらに、疾患および病態の処置または防止に使用するための、前記デプシペプチド化合物ならびにそれらの類似体を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

シクロフィリンが、いずれもペプチジルプロピルシスノトランスイソメラーゼ (P P I アーゼ) 活性を有するタンパク質の大きな群の一ファミリーであること、そして他のファミリーが F K - 5 0 6 結合タンパク質およびパルプリンであることは、現在では確立されている。シクロフィリンは遍在性酵素であって、全ての生物に見出され、その構造は種間で高度に保存されている。ヒトには、シクロフィリン A、シクロフィリン B、シクロフィリン C、シクロフィリン D、シクロフィリン E、シクロフィリン 4 0、および N K シクロ

10

20

30

40

50

フィリンという、7つの主要シクロフィリンがある。最も豊富なタンパク質はシクロフィリンAであり、これは全サイトゾルタンパク質の0.6%を占める。一方、シクロフィリンDは主として細胞ミトコンドリア中に見出される。シクロフィリンBおよびシクロフィリンCは大部分が小胞体中に位置し、一方、シクロフィリンEは、細胞核中に位置する。シクロフィリン40はサイトゾルに見出され、NKシクロフィリン（これは、ヒトナチュラルキラー細胞中に初めて発見されたので、このように名付けられたものである）も同様である。シクロフィリンは、細胞内コンパートメント間を移動すること、また一定の状況下では分泌されることも観察されており、それらの性質は、その生理学的機能に寄与している。シクロフィリンは、ペプチジルプロリル結合のシス/トランス異性化の速度を加速し、新たに合成されたまたは変性されたタンパク質のフォールディングの速度を高めると

10

【0003】

シクロフィリンのリガンドおよび阻害剤で最もよく知られているのは、ナノモル濃度のアフィニティでシクロフィリンA、B、およびDに結合するシクロスポリンA(CsA)である。CsAの周知の免疫抑制活性は、シクロフィリン阻害活性によって発現されるのではなく、シクロフィリンAと共に形成される複合体の性質である。この複合体全体がタンパク質カルシニューリンに結合する。カルシニューリンはホスファターゼの一種であり、リンフォカイン遺伝子の転写および免疫応答を開始するのに不可欠な活性を有する。したがって、免疫抑制は三元複合体シクロスポリン/シクロフィリンA/カルシニューリンの形成の結果であり、免疫抑制を発揮するのは、シクロスポリンAおよび数少ない選ばれた類似体または誘導体だけであった。

20

【0004】

(シクロフィリン媒介疾患)

シクロフィリンは、例えば慢性および急性炎症性障害、悪性疾患、ウイルス感染症、真菌感染症および寄生虫感染症、中枢神経系障害、組織変性障害、および虚血/再灌流傷害、心血管疾患、呼吸器疾患、メタボリック症候群、肥満、糖尿病、およびミトコンドリア機能障害に関連する疾患などといった多くの疾患に関与することが見出されており、このことは、本発明にとってとりわけ重要である。

30

【0005】

シクロフィリンはウイルスの生活環および非免疫抑制性類似体NIM-811の抗ウイルス活性に重要な役割を担っており、シクロスポリンAの抗ウイルス活性は、暗に、シクロフィリンAの阻害と結びつけられている。シクロスポリンAとその類似体は、HIV、HCVおよびHBVに対抗する活性を有することが示されており、現在いくつかの薬物で、HCVの処置に関する臨床試験が行われている[Fischer G., Gallay P., Hopkins S. (2010) 'Cyclophilin inhibitors for the treatment of HCV infection' Curr. Opin. Investig. Drugs 11: 911-918]。他のウイルス、例えば重症急性呼吸器症候群コロナウイルス、ワクシニアウイルス、パピローマウイルス、および単純ヘルペスウイルスなどの生活環へのシクロフィリンの関与を示唆する研究から、シクロフィリン阻害剤は、他のウイルスによる感染症の処置にも役立つことが示唆されている。HCVに対するシクロフィリン阻害剤の活性から、それらは、他のウイルス、例えばデングウイルス、黄熱ウイルスおよびウエストナイルウイルスなどのフラビウイルス科ウイルスにも有効であるかもしれないことが示唆される[Zhou D., Mei Q., Li J., He H., (2012) 'Cyclophilin A and viral infections' Biochem. Biophys. Re

40

50

s . Comm . 4 2 4 : 6 4 7 - 6 5 0]。

【 0 0 0 6 】

シクロスポリン A の免疫抑制機能は古くから認識されており、移植におけるその臨床使用にとって重要であるが、シクロスポリン A とその非免疫抑制性類似体は、同じくシクロフィリンにおけるその活性によって、抗炎症作用を媒介する。

【 0 0 0 7 】

さらにまた、最もよく研究されているのはシクロフィリン A、B、C、D であるが、ヒトゲノムでは現在までに 17 のシクロフィリンが同定されており、それらの生理機能についての知識は不完全である。さらにまた、シクロフィリンが分泌され、細胞表面受容体を介してシグナリングする媒介物質として作用するという証拠もある。CD147 はそのような受容体の一つと同定されており、炎症におけるシクロフィリンの機能に関係している [Yurchenko V . , Constant S . , Eisenmesser E . , Bukrinsky M . (2010) 「 Cyclophilin CD147 interactions : a new target for anti-inflammatory therapeutics 」 Clin . Exp . Immunol . 160 : 305 - 317]。シクロフィリンは、非常に多くの研究によって、炎症性疾患の病因に關与する炎症プロセスの制御と関係付けられており [Kovarik J . (2013) 「 From immunosuppression to immunomodulation current principles and future strategies 」 Pathobiology 80 : 275 - 281]、限定するわけではないが、それらの炎症性疾患には次に挙げるものが含まれる：関節炎、例えば関節リウマチ；呼吸器疾患、例えばアレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、慢性喘息、COPD、肺高血圧；皮膚科疾患、例えば乾癬、アトピー性皮膚炎、じんま疹、肥満細胞症；眼科疾患、例えばぶどう膜炎、結膜炎、ドライアイ、加齢性黄斑変性症；炎症性腸疾患；歯周炎；狼瘡。また、慢性炎症プロセスが組織変性または線維症または代謝不安定性につながる慢性疾患の基礎にあるだろうことを示唆する証拠も増えつつあることから、シクロフィリンのリガンドは、例えば次に挙げるような慢性疾患に役立ちうることも示唆される：神経系の変性障害、例えばアルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、緑内障；心血管疾患、例えば心筋炎、心筋症、アテローム性動脈硬化、再狭窄；腸疾患、例えば潰瘍性大腸炎、クローン病；肝疾患、例えば肝硬変またはアルコール性もしくは非アルコール性脂肪肝疾患；メタボリック症候群および糖尿病。

【 0 0 0 8 】

疾患の間はシクロフィリンが調節され、発現量の変化はがんに関連付けられている [Lee J . and Kim SS . (2010) 「 Current implications of cyclophilins in human cancers 」 J . Exp . Clin . Cancer Res . 29 : 97]。分泌シクロフィリンの受容体 CD147 もがんに関連付けられ、腫瘍の侵襲性および化学療法抵抗性に結びつけられている。逆に、シクロフィリン D 活性は、ミトコンドリア膜遷移孔およびいくつかの抗がんレジメンによって誘導されるおよび細胞死と関連付けられている。シクロフィリン間の選択性または組織分布もしくは細胞内分布について最適化されたシクロフィリン阻害剤は、例えば限定するわけではないが黒色腫、リンパ腫、卵巣上皮がん、乳がん、前立腺がん、口腔がん、子宮内膜がん、肝がん、膵がん、または皮膚がんなどといった広範ながんタイプに役立ちうる。

【 0 0 0 9 】

分泌シクロフィリンの、または特定シクロフィリンの、相対的な役割から、所与の疾患について治療係数を最適化することを目的として、汎シクロフィリン阻害剤、または選択的阻害プロファイルを有する阻害剤、または組織もしくは生理的コンパートメント間で選択的分布パターンを有する阻害剤を設計できる可能性が生じることに、注目すべきである。

【 0 0 1 0 】

10

20

30

40

50

本発明にとってとりわけ重要なのは、シクロフィリンD (P P I F) である。シクロフィリンDは、ミトコンドリアマトリックス中に位置し、そこでミトコンドリア膜透過性遷移孔 (M P T P) の調整コンポーネントとして機能する。ミトコンドリア膜透過性遷移は高レベルのマトリックスカルシウムが誘導する現象であり、M P T Pの開口を特徴とする。M P T Pの活性化は、ミトコンドリア膜電位の喪失、マトリックスの膨張、ミトコンドリア外膜の破裂、およびサイトゾルへのミトコンドリアタンパク質の放出をもたらす、サイトゾルでは放出されたミトコンドリアタンパク質が細胞死プログラムを活性化する。M P T Pの誘導はミトコンドリアが脱分極する原因にもなり、それは細胞の主要エネルギー源であるA T Pの生産に負の影響を及ぼして、細胞におけるエネルギー欠損を生じる。傷害後の細胞の運命が透過性遷移の程度に依存することは、多くの研究によって見出されている。つまり、透過性遷移がわずかしき起こらず、エネルギー欠損も一過性であれば、細胞は回復しうるが、透過性遷移の程度が大きくなると、死滅プログラムが活性化されて、それがまずはアポトーシスを、そして極端な場合には壊死をもたらす。

10

【0011】

この一連のイベントにおけるシクロフィリンDの中心的役割は、遺伝子欠失実験または遺伝子サイレンシング実験によって、さらに裏付けられている。

【0012】

ミトコンドリア膜透過性遷移の誘導は、例えば次に挙げるような多くの疾患および状態に関係している：外傷性イベントまたは急性イベント、例えば臓器の虚血/再灌流傷害、外傷性脳損傷、脊髄損傷、脳卒中、心筋梗塞；および関連症状につながる組織の進行性の喪失または機能障害が関与する慢性疾患、例えばうっ血性心不全、心疾患、または認知症もしくは精神医学的障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病につながるCNS障害 [Martin L J. (2012) 「Biology of mitochondria in neurodegenerative diseases」 Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 107: 355 - 415]；てんかん；筋萎縮性側索硬化症；多発性硬化症；筋ジストロフィー；緑内障；黄斑変性症；糖尿病性網膜症；網膜ジストロフィー、例えば色素性網膜炎；肝疾患；ミトコンドリア機能障害が引き起こす疾患、例えばレーベル遺伝性視神経症 (L H O N)、フリードライヒ運動失調症、M E L A S症候群、赤色ぼろ線維を伴うミオクロームステんかん (M E R R F)；感染、毒素または代謝異常による細胞死。

20

30

【0013】

したがってM P T Pは、ミトコンドリアエネルギー欠損およびミトコンドリア異常から生じる組織および神経の損傷を阻止するための薬学的介入にのっての治療ターゲットであると、一般に認められている。シクロフィリンDの阻害によってM P T Pの開口を阻害することで、ミトコンドリア機能障害に関連する障害および疾患を処置および/または防止することができる。

【0014】

シクロフィリン機能を阻止することが知られている薬剤として、免疫抑制薬シクロスポリンA (C s A) およびその非免疫抑制性誘導体の一部、例えばN - メチル - V a l - 4 - シクロスポリンまたはN I M - 8 1 1 (N - メチル - I l e - 4 - シクロスポリン)、2 - アミノエトキシジフェニルボレート (2 - A P B)、サングリフェリン、およびボンクレキン酸が挙げられる。シクロスポリンAは、1983年以降、臓器移植片の拒絶を防止するための免疫抑制薬として臨床使用されてきた。これは、臓器移植レシピエントにとっては命を救う薬物であるが、治療係数が狭く、そのことが、その使用の拡大を制限している。毒性および有害作用として、腎毒性、肝毒性、高血圧、歯肉過形成、多毛症、悪心、頭痛、振戦および異常感覚が挙げられる。これらの効果の一部は免疫抑制の機序に関連しており、それは移植を除けば一般的には望ましくない性質であるとみなされる。事実、この活性により、対象は、ウイルス感染と悪性疾患のリスクが高まりやすくなる。シクロスポリンは水性の系への不溶性が高く、それゆえに、通常は、懸濁剤または乳剤の形態で経口投与される。非水性製剤が静脈内投与用が開発されているが、これらの調製物に使用

40

50

される添加剤は、しばしば、それ自体の有害作用、特にアナフィラキシー反応と関連する。したがって、免疫抑制活性が低減しているか、免疫抑制活性がなく、しかも治療剤として容易に製剤化することができるように透過性および可溶性である、新規シクロフィリン阻害剤を開発することが、治療上強く求められている。本発明は、これらの要件を満たす化合物を提供する。

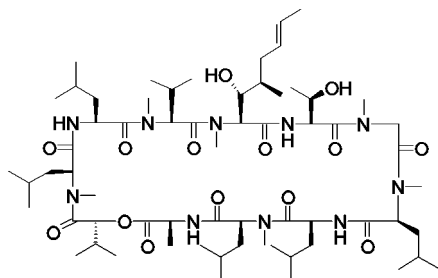
【0015】

(シクロウンデカデプシペプチド - 免疫抑制性が低減しているシクロフィリン阻害剤)

シクロフィリンの強力な阻害剤であると同定された最初のシクロウンデカデプシペプチドは式 A に示す構造を有する。

【化1】

10



式 A (化合物 1)

【0016】

国際公開第 2011/141891 号によれば、この化合物は、シクロ - (MeBmt - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D-Hiv - MeLeu - Leu - MeVal) と記述することもできる。このファミリーの化合物は一般に、

20

【化2】

シクロ(AXX₁ AXX₂ AXX₃ AXX₄ AXX₅ AXX₆ AXX₇ D-Hiv AXX₉ AXX₁₀ AXX₁₁)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

と表すことができる。

【0017】

式中、AXX₁ は N - メチル - (4R) - 4 - ブタ - 2E - エン - 1 - イル - 4 - メチル - (L) - スレオニンであり、D - Hiv は (D) - 2 - ヒドロキシイソ吉草酸である。

30

【0018】

上述の適応症の処置に式 A の化合物そのものを使用することの主な短所は、その高レベルな免疫抑制活性とその低い水溶性である。

【0019】

最近、シクロフィリンに結合する能力は保っているが免疫抑制特性は著しく低減している新しいシクロウンデカデプシペプチドが開示された(国際公開第 2010/052559 A1 号)。この出願では、ウイルス感染症、特に C 型肝炎によるものを処置するための化合物としての、一定のシクロウンデカデプシペプチドの使用がクレームされている。

40

【0020】

さらにもう一つの開示(国際公開第 2011/141891 A1 号)では、細胞死関連障害または細胞死関連疾患を処置するための化合物としての、一定のシクロウンデカデプシペプチドの使用が報告されている。

【0021】

これらの特許に記載されている構造修飾は、親分子から免疫抑制特性を排除するのに役立つ。しかし、これらの構造修飾では、水性の系における分子の低い溶解性は改良されない。

【0022】

シクロウンデカデプシペプチドの第 1 残基の一定の修飾は、水性溶媒において良好な溶

50

解性を有するだけでなく、それと同時に、強く低減した免疫抑制活性も有することが、ここに見出された。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0023】

【特許文献1】国際公開第2011/141891A1号

【特許文献2】国際公開第2010/052559A1号

【非特許文献】

【0024】

【非特許文献1】Fischer G., Gallay P., Hopkins S. (2010) 「Cyclophilin inhibitors for the treatment of HCV infection」 Curr. Opin. Investig. Drugs 11: 911 - 918 10

【非特許文献2】Zhou D., Mei Q., Li J., He H., (2012) 「Cyclophilin A and viral infections」 Biochem. Biophys. Res. Comm. 424: 647 - 650

【非特許文献3】Yurchenko V., Constant S., Eisenmesser E., Bukrinsky M. (2010) 「Cyclophilin CD147 interactions: a new target for anti-inflammatory therapeutics」 Clin. Exp. Immunol. 160: 305 - 317 20

【非特許文献4】Kovarík J. (2013) 「From immunosuppression to immunomodulation current principles and future strategies」 Pathobiology 80: 275 - 281

【非特許文献5】Lee J. and Kim SS. (2010) 「Current implications of cyclophilins in human cancers」 J. Exp. Clin. Cancer Res. 29: 97

【非特許文献6】Martin LJ. (2012) 「Biology of mitochondria in neurodegenerative diseases」 Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 107: 355 - 415 30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0025】

一態様によれば、本発明の化合物は、低減した免疫抑制活性を有する新規シクロウンデカデプシペプチドを含む。もう一つの態様によれば、本化合物は、改良された水溶性を有する。もう一つの態様によれば、本化合物は、シクロフィリンAおよびシクロフィリンDを含むシクロフィリンに対して高いアフィニティを有する。別の態様によれば、本発明の化合物は、シクロフィリンが媒介する疾患または状態の処置に関して有用な、そしてそのような疾患および状態に関する治療を開発するのに有用な、シクロウンデカデプシペプチド類似体を含む。 40

【課題を解決するための手段】

【0026】

本明細書には、

【化3】

シクロ(AXX₁ AXX₂ AXX₃ AXX₄ AXX₅ AXX₆ AXX₇ D-Hiv AXX₉ AXX₁₀ AXX₁₁)

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11

と表すことができるシクロウンデカデプシペプチド化合物を開示する。

【 0 0 2 7 】

式中、 AXX_1 は、以下に詳述するように側鎖に窒素原子を含有し、 AXX_2 は、 Abu 、 Val 、 Thr 、 $Thr(OMe)$ 、 $Thr(OAc)$ 、 $Thr(OCOCH_2CH_2CH_2OH)$ であるか、他のスレオニンエステルまたはスレオニン - O - アルキル部分もしくはスレオニン - 置換O - アルキル部分、 Nva 、5 - ヒドロキシ - $Nva(Hnv)$ 、または $C(=O)CH_3$ もしくは $C(=N-Y)CH_3$ （ここで、 Y は OH 、 NH_2 、あるいはO - もしくはN - アルキルまたはそれらの置換アルキル型である）タイプの部分であり；

AXX_3 は、置換されていてもよいアルキレン、 $D-MeAla$ 、 $D-3-フルオロ-MeAla$ 、 $D-MeSer$ 、 $D-MeSer(OAc)$ 、 $D-MeSer(OCH_2CH_2CH_2OH)$ 、 $D-MeSer(OCH_2CH_2NEt_2)$ 、 $D-MeAsp(OMe)$ 、または水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルチオもしくは置換アルキルチオから選択される側鎖を有するD - アミノ酸であり；

AXX_4 は、 $MeLeu$ 、 $MeIle$ 、 $MeMet$ 、 $MeVal$ 、 $MeThr$ 、 $MeThr(OAc)$ 、 $MeAla$ 、 $EtVal$ 、 $EtIle$ 、 $EtPhe$ 、 $EtTyr$ 、 $EtThr(OAc)$ 、 $MeThr(OAc)$ 、 $MeTyr$ 、 $MeTyr(OAc)$ 、 $MeTyr(OMe)$ 、 $MePhe$ 、 $MeMet(Ox)$ （ここで、メチオニンの硫黄原子はスルホキシドまたはスルホンである）であり；

AXX_5 は、 Leu 、 Val 、 Ile 、 Gly 、 Abu であり；

AXX_6 は、 $MeAla$ 、 Sar 、 $MeLeu$ であり；

AXX_7 は、 Gly 、 Ala であり；

$D-Hiv$ は、(D) - 2 - ヒドロキシイソ吉草酸であり；

AXX_9 は、 $MeLeu$ であり；

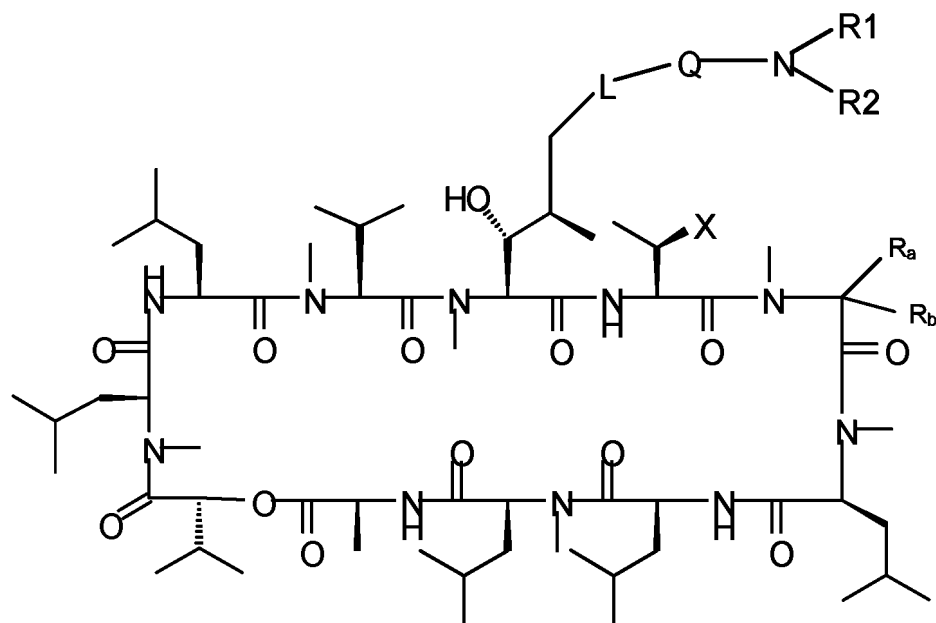
AXX_{10} は、 Leu であり；かつ

AXX_{11} は、 $MeVal$ である。

【 0 0 2 8 】

本発明の態様によれば、式(1)：

【化4】



[式中、

L は、結合を表すか、または置換されていてもよく、部分不飽和であってもよい、炭素原子数1～6の鎖を表し、前記鎖には追加のヘテロ原子が含まれていてもよく、 L は、場

合によっては分岐していてもよく、場合によっては R_1 に連結されて1つ以上の窒素原子を含有する環構造を形成していてもよく、

Qは、単(primary)共有結合、二重(secondary)共有結合または三重(tertiary)共有結合、カルボニル基、および場合によっては R_1 への連結基を表し、

R_1 および R_2 は、存在しないか、または独立して、H、アルキル、置換アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、 $-COR_3$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-OR_4$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $CONR_4R_5$ 、 $-C(=NR_6)NR_4R_5$ 、 $-C(=NR_6)OR_3$ を表すことができ、場合によっては R_1 および R_2 は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4～7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよく、

10

R_3 は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、

R_4 および R_5 は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、場合によっては R_4 および R_5 は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4～7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよく、

R_6 は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、

20

Xは、H、OH、 $OC(=O)$ -アルキル、 $OC(=O)$ -置換アルキル、O-アルキル、O-置換アルキル、カルボニル($=O$)またはイミン($=N-Y$)(ここで、Yは $-OR_4$ または $-NR_4R_5$ である)を表し、

R_a は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルチオ、置換アルキルチオまたは置換されていてもよいアルキレンを表し、かつ

R_b は、水素を表すか、または存在しない]
を有する化合物、または医薬上許容できるその塩、互変異性体もしくはN-オキシドが提供される。

30

【0029】

L-Q-NR₁R₂基は、置換されていてもよいアルキルリンカーを介して結合された第一級、第二級または第三級アミノ基を含みうる。L-Q-NR₁R₂基は、 $-C(=O)-NR_1R_2$ を含みうる。

【0030】

L-Q-NR₁R₂基は、置換されていてもよいアルキルリンカーを介して結合された第一級または第二級アミド、ウレア、アミジン、グアニジンまたはカルバメート基を含みうる。Qはカルボニル基であってもよく、その場合、アミドの向きは $-C(=O)N$ であっても $-NC(=O)$ であってもよい。Qがカルボニル基である場合、Lは存在しなくてもよい。

【0031】

L-Q-NR₁R₂基は、 $C=N$ 二重結合部分、例えば $C=N-OH$ 、 $C=N-OR$ 、 $C=N-NH_2$ 、 $C=N-NHR$ または $C=N-NRR$ を含みうる。AXX₂にある基も、カルボニルまたは $C=N$ 二重結合部分、例えば $C=N-OH$ 、 $C=N-OR$ 、 $C=N-NH_2$ 、 $C=N-NHR$ または $C=N-NRR$ を含みうる。

40

【0032】

L-Q-NR₁R₂基は、窒素含有複素環を含みうる。この複素環は、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4～7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環であることができる。

【0033】

本明細書には、本明細書に開示する化合物を含有する医薬組成物が開示される。

50

【 0 0 3 4 】

本明細書に開示する化合物は、医薬品の製造に使用することができる。医薬品または医薬組成物は、シクロフィリン活性の阻害によって寛解させうる疾患、病態または総体症状の処置または防止に使用することができる。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 3 5 】

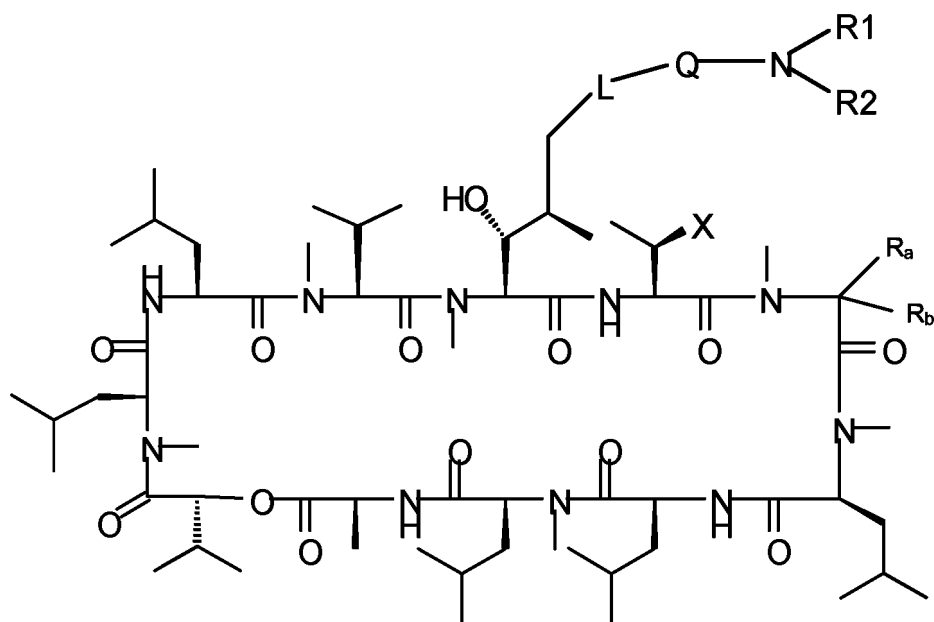
本発明の化合物は、低減した免疫抑制活性を有する新規シクロウンデカデプシペプチドを含む。もう一つの態様によれば、本化合物は改良された水溶性を有する。もう一つの態様によれば、本化合物は、シクロフィリン A およびシクロフィリン D を含むシクロフィリンに対して高いアフィニティを有する。別の態様によれば、本発明の化合物は、シクロフィリンが媒介する疾患または状態の処置に関して有用な、そしてそのような疾患および状態に関する治療を開発するのに有用な、シクロウンデカデプシペプチド類似体を含む。

【 0 0 3 6 】

本発明の態様によれば、

式 (1) :

【 化 5 】



[式中、

L は、置換されていてもよく、部分不飽和であってもよい、炭素原子数 1 ~ 6 の鎖を表し、前記鎖には追加のヘテロ原子が含まれていてもよく、L は、場合によっては分岐していてもよく、場合によっては R₁ に連結されて 1 つ以上の窒素原子を含有する環構造を形成していてもよく、

Q は、単共有結合、二重共有結合または三重共有結合、カルボニル基、および場合によっては R₁ への連結基を表し、

R₁ および R₂ は、存在しないか、または独立して、H、アルキル、置換アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、-COR₃、-CO₂R₃、-OR₄、-NR₄R₅、-CONR₄R₅、-C(=NR₆)NR₄R₅、-C(=NR₆)OR₃ を表すことができ、場合によっては R₁ および R₂ は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい 4 ~ 7 員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよく、

R₃ は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、

R₄ および R₅ は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換さ

れていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、場合によってはR 4およびR 5は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4～7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよく、

R 6は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、

Xは、H、OH、OC(=O)-アルキル、OC(=O)-置換アルキル、O-アルキル、O-置換アルキル、カルボニル(=O)またはイミン(=N-Y)(ここで、Yは-OR₄または-NR₄R₅である)を表し、

R_aは、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルチオ、置換アルキルチオまたは置換されていてもよいアルキレンを表し、かつ

R_bは、水素を表すか、または存在しない]
を有する化合物、または医薬上許容できるその塩、互変異性体もしくはN-オキシドが提供される。

【0037】

L-Q-NR₁R₂基は、置換されていてもよいアルキルリンカーを介して結合された第一級、第二級または第三級アミノ基を含みうる。L-Q-NR₁R₂基は、-C(=O)-NR₁R₂を含みうる。

【0038】

L-Q-NR₁R₂基は、置換されていてもよいアルキルリンカーを介して結合された第一級または第二級アミド、ウレア、アミジン、グアニジンまたはカルバメート基を含みうる。Qはカルボニル基であってもよく、その場合、アミドの向きは-C(=O)Nであっても-NC(=O)であってもよい。Qがカルボニル基である場合、Lは存在しなくてもよい。

【0039】

L-Q-NR₁R₂基は、C=N二重結合部分、例えばC=N-OH、C=N-OR、C=N-NH₂、C=N-NHRまたはC=N-NRRを含みうる。

【0040】

L-Q-NR₁R₂基は、窒素含有複素環を含みうる。この複素環は、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4～7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環であることができる。

【0041】

連結部分Lは、結合を表すか、または1～6個の炭素原子であることができる。Lは、鎖中に1つ以上のヘテロ原子を含有しうる。Lは、炭素原子間に散在するO、NまたはS原子を含有しうる。Lは分岐点を含有しうる。Lは、1つ以上の二重結合または三重結合を含有しうるので、Lは部分不飽和でありうる。Lは、R₁またはR₂と連結して、1つ以上の窒素原子を含有する環を形成していてもよい。Lは、(CH₂)_n[ここで、nは1～4である]でありうる。Lは、単一の二重結合を含有しうる。Lは、CH=CH-またはCH=CH-CH₂-でありうる。Qがカルボニル基である場合、Lは存在しなくてもよい。

【0042】

Q部分は共有結合であることができる。Qは単共有結合(単結合)であることができ、その場合はR₁とR₂がどちらも存在する。Qは二重共有結合(二重結合)であることができ、その場合は単一のR₁基だけが存在する。Qは三重共有結合(三重結合)であってシアノ(CN)基を作ってもよく、その場合、R₁とR₂は存在しない。Q-NがC(=O)-Nアミド基となるように、Qはカルボニル基であってもよい。Qは、R₁またはR₂と連結して、1つ以上の窒素原子を含有する環を形成していてもよい。

【0043】

例示的化合物として、R₁とR₂が、それらの結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されているか場合によっては部分不飽和であ

10

20

30

40

50

ってもよい4～7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成しているものを挙げることができる。例示的な環として、置換されていてもよいホルホルニル、置換されていてもよいピペラジニル、置換されていてもよいオキサゼピニル、置換されていてもよいピロリジニル、置換されていてもよいピペリジニル、置換されていてもよい縮合ピロリジニル、置換されていてもよいチオホルホルニル、またはそのSオキシドが挙げられる。環は縮合して二環系を形成していてもよい。

【0044】

R1およびR2は存在しないか、または独立して、H、アルキル、置換アルキル、-COR₃、-CO₂R₃、-OR₄、-NR₄R₅、CONR₄R₅、-C(=NR₆)NR₄R₅、-C(=NR₆)OR₃を表すことができ、場合によってはR1およびR2は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4～7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよい。

10

【0045】

R1および/またはR2はHであることができる。R1および/またはR2はアルキルまたは置換アルキルであることができる。R1および/またはR2はメチルまたはエチルであることができる。R1および/またはR2はイソプロピルであることができる。R1および/またはR2はアリールまたは置換アリールであることができる。R1および/またはR2はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであることができる。R1および/またはR2は、さらなる環で置換されたアルキル基であることができる。前記の環は脂肪族または芳香族であることができ、1つ以上のヘテロ原子を含有しうる。R1および/またはR2はCH₂-環タイプまたはCH₂-CH₂-環タイプのものであることができる。前記の環は2、3または4-ピリジルであることができる。前記の環は5員ヘテロアリール環であることができる。この5員環は2、3または4個の窒素原子を含有しうる。前記の環は6員環であることができる。この6員環は1つまたは2つの酸素原子または窒素原子を含有しうる。いずれの場合も、指定された環は、場合によってはさらに置換されていてもよい。R1および/またはR2は、アルキル鎖内においてヘテロ原子で置換されたアルキル基であることができる。R1および/またはR2は、CH₂-CH₂-O-アルキルタイプの基であることができる。R1および/またはR2は、シクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基であることができる。このシクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基はさらに置換されていてもよい。

20

30

【0046】

R1および/またはR2については、例示的な基として、メチル、エチル、イソプロピル、(CH₂)_n-ピリジル、(CH₂)_n-ピラゾイル、(CH₂)_n-テトラゾイル、-(CH₂)_{n-1},4-ジオキサニル、(CH₂)_n-OMe、(CH₂)_n-テトラヒドロピラニル、(CH₂)_n-CN[ここで、nは1、2または3である]が挙げられる。

【0047】

R1またはR2は、アミドCOR₃[ここで、R3は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表す]を表しうる。R1またはR2はアミドC(=O)CH₃を表しうる。R1またはR2はカルバメートCO₂R₃[ここで、R3は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表す]を表しうる。R1またはR2は、オキシムまたはヒドロキシルアミンOR₄[ここで、R4は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表す]を表しうる。R1またはR2は、ヒドラゾンR₄R₅[ここで、R4およびR5は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、場合によってはR4およびR5は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4～7員のア

40

50

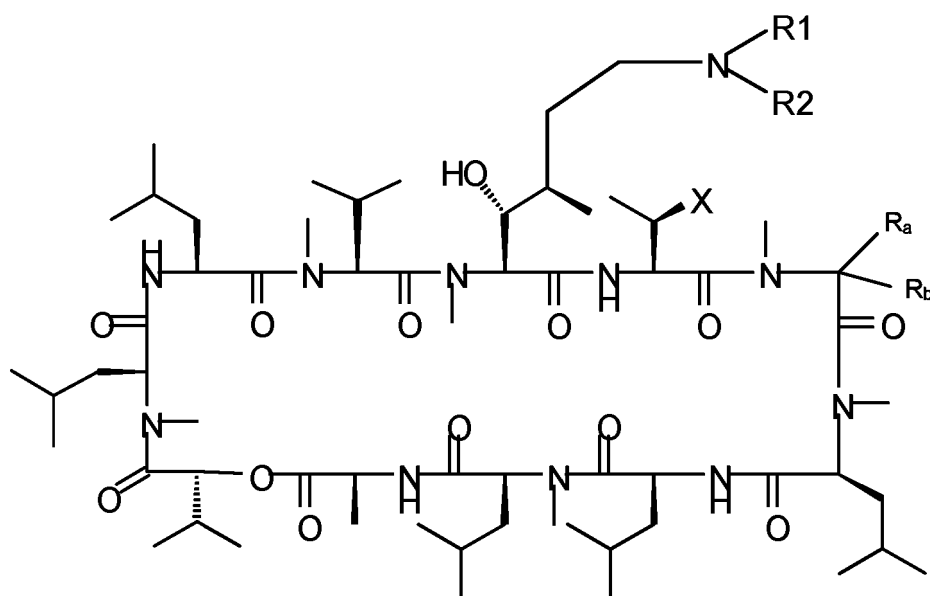
リール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよい]を表しうる。R₁またはR₂は、 $-C(=R_6)R_4R_5$ または $-C(=NR_6)OR_3$ [ここで、R₃は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、R₄およびR₅は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、場合によってはR₄およびR₅は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4～7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよく、R₆は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表す]を表しうる。

10

【0048】

例示的化合物として、式：

【化6】



20

30

[式中、

R₁およびR₂は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、 $-COR_3$ 、 $-CO_2R_3$ 、 $-OR_4$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-CONR_4R_5$ 、 $-C(=NR_6)NR_4R_5$ 、 $-C(=NR_6)OR_3$ を表すことができ、場合によってはR₁およびR₂は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4～7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよく、

R₃は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、

40

R₄およびR₅は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、場合によってはR₄およびR₅は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4～7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよく、

R₆は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、

Xは、H、OH、 $OC(=O)$ -アルキル、 $OC(=O)$ -置換アルキル、O-アルキル、O-置換アルキル、カルボニル($=O$)またはイミン($=N-Y$) (ここで、Yは-

50

OR₄ または -NR₄R₅ である)を表し、

R_a は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルチオ、置換アルキルチオまたは置換されていてもよいアルキレンを表し、かつ

R_b は、水素を表すか、または存在しない]

に基づくもの、または医薬上許容できるその塩、互変異性体もしくはN - オキシドが挙げられる。

【0049】

X は、H、OH、OC(=O) - アルキル、OC(=O) - 置換アルキル、O - アルキル、O - 置換アルキル、カルボニル(=O)またはイミン(=N - Y)(ここで、Y は - OR₄ または - NR₄R₅ である)を表す。X が OH である場合、そのアミノ酸はスレオニンである。スレオニンのヒドロキシル部分は、エステルまたはO - アルキル基の形態であることができ、その場合、そのエステルまたはアルキル基は置換されていてもよい。例えば、当該アミノ酸はThr(OMe)、Thr(OAc)、Thr(OCOCH₂CH₂CH₂OH)であるか、他のスレオニンエステルまたはスレオニン - O - アルキル部分もしくはスレオニン - 置換O - アルキル部分であることができる。このエステルは、OC(=O) - アルキルまたはOC(=O) - 置換アルキルの形態であることができる。X は、- OCOR₃ タイプまたは- OCO₂R₃ タイプの基[ここで、R₃ は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表す]を表すことができる。X は、- OR₄ タイプの基[ここで、R₄ は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表す]を表すことができる。X は、カルボニル基(=O)として存在することができる。X は、イミン(=N - Y)[ここで、Y は - OR₄ または - NR₄R₅ であり、ここで、R₄ およびR₅ は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、場合によってはR₄ およびR₅ は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4 ~ 7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよい]として存在することができる。

【0050】

R_a は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルチオ、置換アルキルチオまたは置換されていてもよいアルキレンを表す。R_a として、- S - R₇ タイプ、- CH₂ - S - R₇ タイプの置換アルキル基、ならびにそのスルホキシド類似体およびスルホン類似体[ここで、R₇ は、H、アルキルまたは置換アルキルを表す]が挙げられる。

【0051】

R_a については、例示的な基として、=CH₂、- CH₂SH、- CH₂ - S - (CH₂)_nN - R₄R₅[ここで、R₄ およびR₅ は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、場合によってはR₄ およびR₅ は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4 ~ 7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよく、n は1 ~ 4である]、- CH₂ - S - (CH₂)_n - アリール[ここで、n は1 ~ 4である]、- CH₂ - S - (CH₂)_n - ヘテロアリール[ここで、n は1 ~ 4である]、- CH₂ - S - CH₃、- CH₂ - S - シクロアルキル、CH₂ - S - ヘテロシクロアルキル、- CH₂ - S - (CH₂)_nCOOR₄[ここで、R₄ は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、n は1 ~ 4である]、- CH₂ - S - (CH₂)_n - CH=CH₂[ここで、n は1 ~ 4である]、- CH₂ - S - (CH₂)_nN - C(=NH) - NH₂[ここで、n は1 ~ 4である]が挙げられる。上述したそれぞれの例において、硫黄はスルホキシドまたはスルホンに酸化されていてもよく、式は- CH₂ - S(=O)_m - (CH₂) - [ここで、m は

10

20

30

40

50

0 ~ 2 である] と表すことができる。

【 0 0 5 2 】

R a については、他の例示的な基を米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 0 8 8 7 3 4 号に見出すことができ、この公開公報の内容は、本明細書に組み込まれる。

【 0 0 5 3 】

R_b は、水素を表すか、R a がアルキレンである場合は存在しない。

【 0 0 5 4 】

例示的化合物として、L が炭素原子数 1 ~ 6 の鎖であり、Q が単共有結合またはカルボニル基であり、R 1 および R 2 が、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい 4 ~ 7 員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成している、式 1 の化合物を挙げることができる。

10

【 0 0 5 5 】

例示的化合物として、L が炭素原子数 1 ~ 6 の鎖であり、Q が単共有結合またはカルボニル基であり、R 1 および R 2 が、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい 5 ~ 7 員のシクロアルキルまたは複素環を形成している、式 1 の化合物を挙げることができる。

【 0 0 5 6 】

例示的化合物として、L - Q - NR 1 - R 2 基が - (CH₂)_n - NR 1 R 2 [ここで、n は 1 ~ 4 であり、R 1 および R 2 は、独立して、H、アルキル、置換アルキルを表すか、またはそれらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい 4 ~ 7 員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよい] から選択される、式 1 の化合物を挙げることができる。

20

【 0 0 5 7 】

例示的化合物として、L - Q - NR 1 - R 2 基が - (CH₂)_n - S - (CH₂)_m - NR 1 R 2 [ここで、n は 1 ~ 4 であり、m は 1 ~ 4 であり、R 1 および R 2 は、独立して、H、アルキル、置換アルキルを表すか、またはそれらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい 4 ~ 7 員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよい] から選択される、式 1 の化合物を挙げることができる。

【 0 0 5 8 】

例示的化合物として、L - Q - NR 1 - R 2 基が - (CH₂)_n - CO - NR 1 R 2 [ここで、n は 1 ~ 4 であり、R 1 および R 2 は、独立して、H、アルキル、置換アルキルを表すか、またはそれらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい 4 ~ 7 員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよい] から選択される、式 1 の化合物を挙げることができる。

30

【 0 0 5 9 】

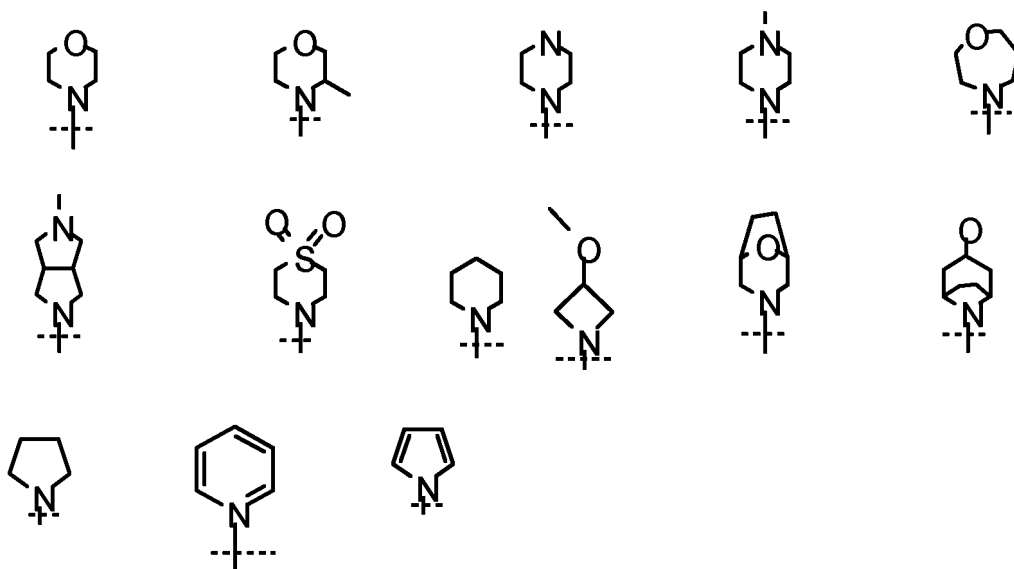
例示的化合物として、L - Q - NR 1 - R 2 基が - (CH₂)_n - S - (CH₂)_m - CO - NR 1 R 2 [ここで、n は 1 ~ 4 であり、m は 1 ~ 4 であり、R 1 および R 2 は、独立して、H、アルキル、置換アルキルを表すか、またはそれらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい 4 ~ 7 員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよい] から選択される、式 1 の化合物を挙げることができる。

40

【 0 0 6 0 】

- NR 1 R 2 については、例示的構造として、

【化 7】



10

20

が挙げられる。

【0061】

例示的化合物として、Lが、0～1個のヘテロ原子置換基と0～1個の二重結合とを有するC1～6アルキル基であり、Qが単共有結合であり、R1およびR2が、独立して、H、アルキルまたは置換アルキル基である、式1の化合物が挙げられる。

【0062】

例示的化合物として、LまたはQがR1に連結されて1つ以上の窒素原子を含有する環構造を形成している、式1の化合物が挙げられる。

【0063】

例示的化合物として、L-Q-NR1-R2基が-(CH2)n-NR1R2[ここで、nは1～4であり、R1はHまたはアルキルであり、R2は、-COR3、-CO2R3、-CONR4R5、-C(=NR6)NR4R5、または-C(=NR6)OR3(ここで、R3は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、R4およびR5は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、場合によってはR4およびR5は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4～7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよく、R6は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表す)を表す]から選択される、式1の化合物を挙げることができる。

30

40

【0064】

例示的化合物として、L-Q-NR1-R2基が-(CH2)n-S-(CH2)m-NR1R2[ここで、nは1～4であり、mは1～4であり、R1はHまたはアルキルであり、R2は、-COR3、-CO2R3、-CONR4R5、-C(=NR6)NR4R5、または-C(=NR6)OR3(ここで、R3は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、R4およびR5は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、場合によってはR4およびR5は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さ

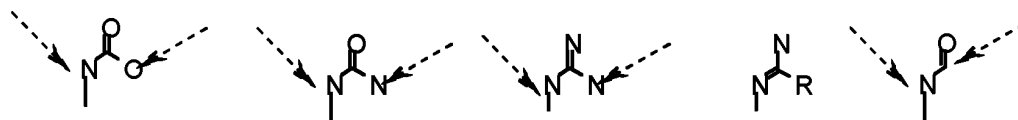
50

らに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4～7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよく、R₆は、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表す)を表す]から選択される、式1の化合物を挙げることができる。

【0065】

N-COR₃、-CO₂R₃、-CONR₄R₅、-C(=NR₆)NR₄R₅、または-C(=NR₆)OR₃について、例示的構造としては、

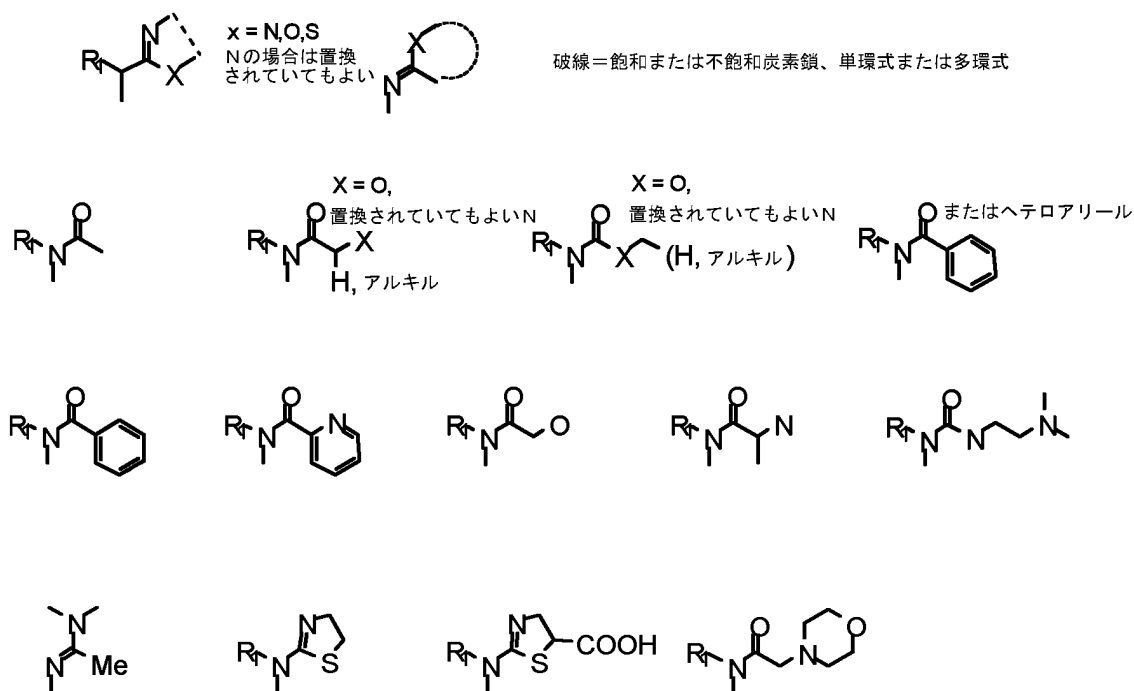
【化8】



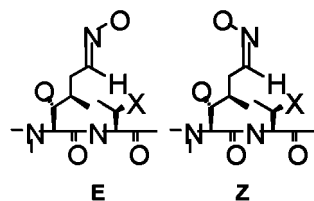
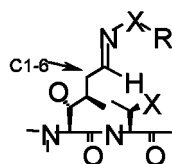
10

[ここで、矢印はさらに置換することができる位置を示す]が挙げられる。基としては、

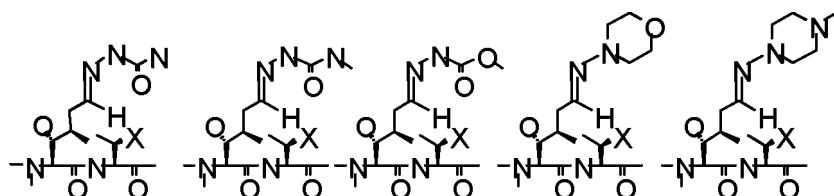
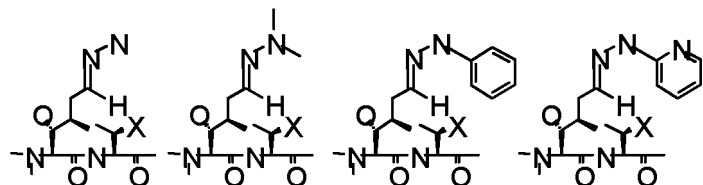
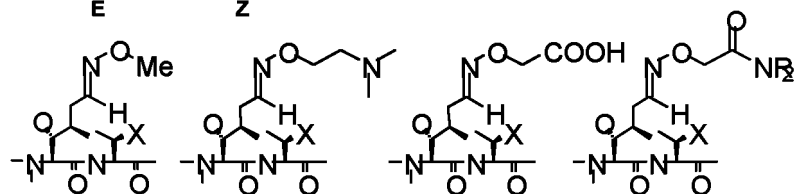
【化9】



【化 10】



この系列の誘導体は全てZ配置およびE配置をとることができる；一方の（E）だけを以下に示す。



この系列の誘導体は全てZ配置およびE配置をとることができる；一方の（E）だけを以下に示す。

【0068】

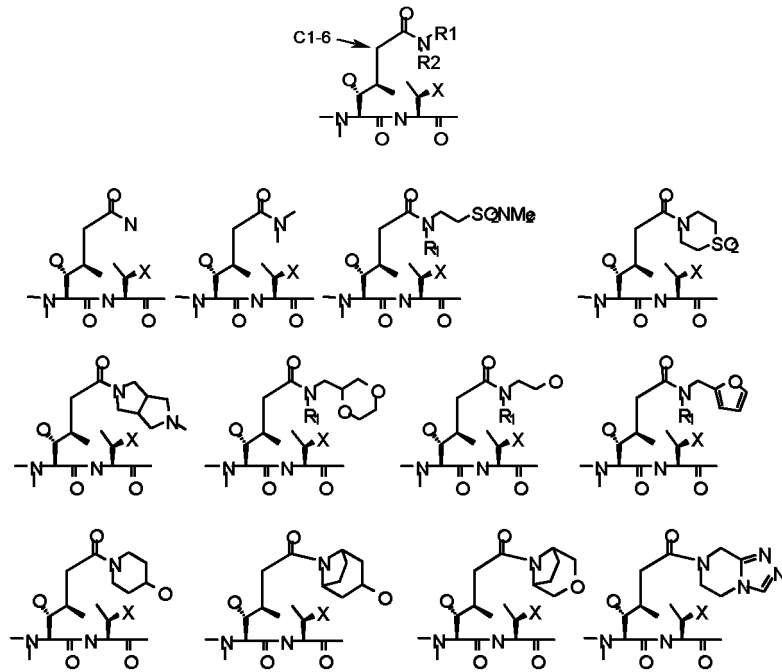
CONR1R2タイプ of 例示的アミド構造としては、

10

20

30

【化 1 1】



10

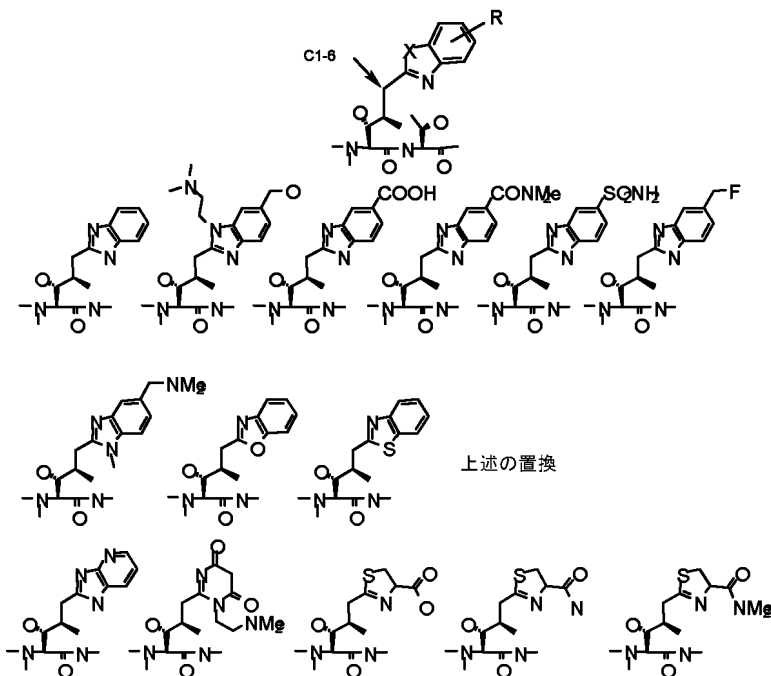
20

が挙げられる。

【 0 0 6 9 】

L または Q が R 1 に連結されている構造の例としては、

【化 1 2】



30

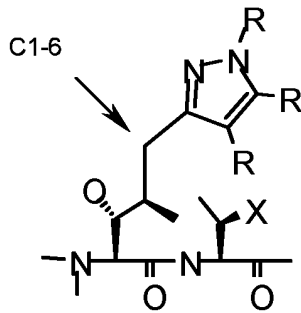
40

[ここで、
R は芳香環上の 1 つ以上の随意の置換基である]。

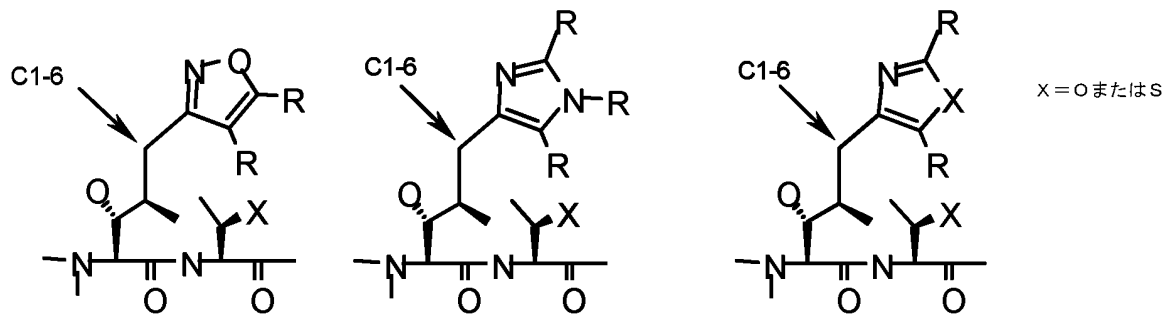
【 0 0 7 0 】

上記に代わる構造は

【化 1 3】



10



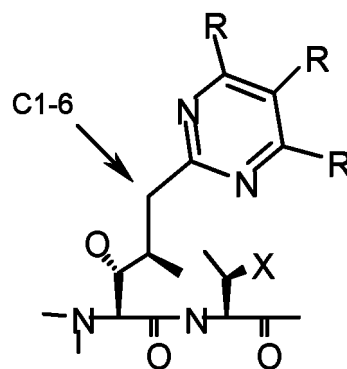
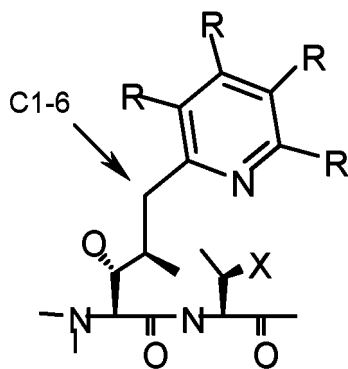
20

[ここで、R は、独立して、H、アルキルまたは置換アルキルである]
である。

【 0 0 7 1】

上記に代わる構造は、1つ以上の窒素原子を含有する環を含有する。この環は上述のように芳香族であることができる。この環は、置換されていてもよい6員芳香環であることができる。この環はピリジルまたはピラジニルであることができる。この環は、式

【化 1 4】



30

[ここで、R は、独立して、H、アルキルまたは置換アルキルである]
の環であることができる。

【 0 0 7 2】

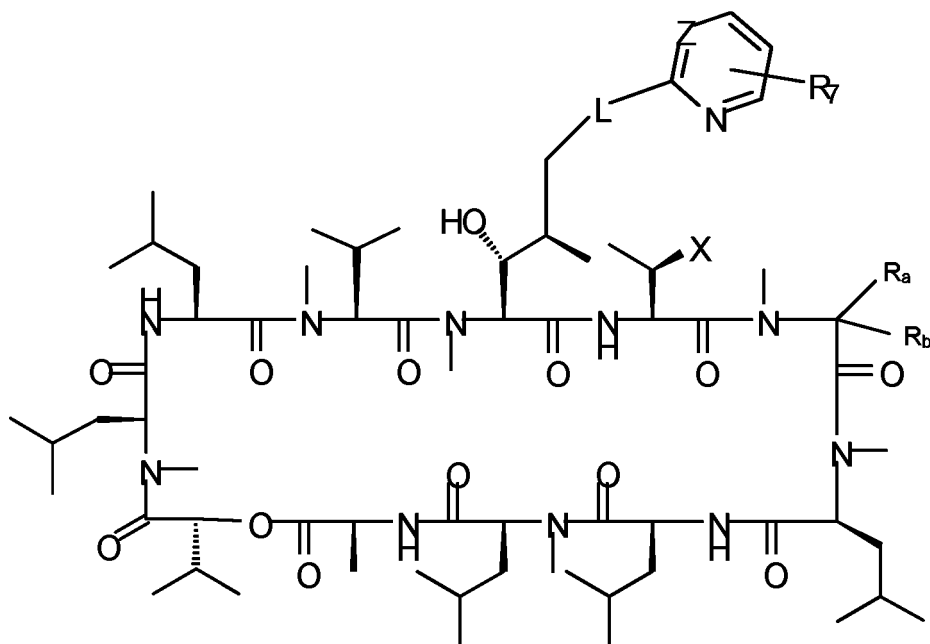
上に示す C 1 - 6 鎖のそれぞれにおいて、これらの鎖は、1つ以上の二重結合を含有することができる。これらの鎖は $(CH_2)_n$ [ここで、n は 1 ~ 6 である] であるか、または $CH=CH$ 基ならびに合計 6 炭素原子までのさらなる CH_2 基を含有することができる。

【 0 0 7 3】

本化合物は、式

40

【化 15】



10

〔式中、

20

Lは、結合を表すか、または置換されていてもよく、部分不飽和であってもよい、炭素原子数1～6の鎖を表し、前記鎖には追加のヘテロ原子が含まれていてもよく、Lは、場合によっては分岐していてもよく、

Zは、NまたはCHを表し、

R7は、H、置換されていてもよいアルキル、NH2、ヘテロシクロアルキル、-NR4R5を表し、

R4およびR5は、独立して、H、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表し、場合によってはR4およびR5は、それらが結合している窒素原子と共に全体として、さらに縮合しているか場合によっては置換されていてもよい4～7員のアリール、シクロアルキルまたは複素環を形成していてもよく、

30

Xは、H、OH、OC(=O)-アルキル、OC(=O)-置換アルキル、O-アルキル、O-置換アルキル、カルボニル(=O)またはイミン(=N-Y)(ここで、Yは-OR4または-NR4R5である)を表し、

Raは、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルキルチオ、置換アルキルチオまたは置換されていてもよいアルキレンを表し、

Rbは、水素を表すか、または存在しない]

に従うか、または医薬上許容できるその塩、互変異性体もしくはN-オキシドであることができる。

【0074】

40

R7は、ピリジル基またはピラジル基のどの位置にあってもよい。R7は、H、メチル、またはホルホルニルであることができる。

【0075】

本明細書の開示は任意の医薬上許容できる塩を包含する。化合物が異性体である場合は、全てのキラル型およびラセミ体が包含される。本開示は、全ての溶媒和物、水和物および結晶形を包含する。

【0076】

記載の化合物のいずれかがキラル中心を有する場合、本発明は、そのような化合物の全ての異性体に及び、それがジアステレオマー混合物の形態にあるか、分離されたジアステレオマーの形態にあるかを問わない。本明細書に記載する発明は、開示するどの化合物に

50

についても、調製方法を問わず、その全ての結晶形、溶媒和物および水和物に関する。本明細書に開示する化合物のいずれかがカルボキシレート基またはアミノ基などの酸性中心または塩基性中心を有する場合、前記化合物の塩型は全て本明細書に包含される。医薬的使用の場合、塩は医薬上許容できる塩であるとみなされるべきである。

【0077】

言及することができる医薬上許容できる塩として、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。そのような塩は、従来の手段で、例えば遊離酸型または遊離塩基型の化合物を、1当量以上の適当な酸または塩基と、場合によっては溶媒中で、または塩が不溶であるような媒質中で、反応させ、次に、前記溶媒または前記媒質を標準的な技法を使って（例えば真空下で、凍結乾燥によって、またはろ過によって）除去することにより、形成させることができる。塩は、塩の形態にある化合物の対イオンを、例えば適切なイオン交換樹脂を使って交換することによって調製することもできる。

10

【0078】

医薬上許容できる塩の例として、無機酸および有機酸から誘導される酸付加塩、ならびにナトリウム、マグネシウム、または好ましくはカリウム、およびカルシウムなどの金属、あるいはエタノールアミン、N, N - ジアルキルエタノールアミン、モルホリンなどの有機塩基から誘導される塩が挙げられる。

【0079】

酸付加塩の例として、酢酸、2, 2 - ジクロロ酢酸、クエン酸、乳酸、マンデル酸、グリコール酸、アジピン酸、アルギン酸、アリアルスルホン酸（例えばベンゼンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、ナフタレン - 1, 5 - ジスルホン酸、および p - トルエンスルホン酸）、アスコルビン酸（例えば L - アスコルビン酸）、L - アスパラギン酸、安息香酸、4 - アセトアミド安息香酸、ブタン酸、(+) ショウノウ酸、ショウノウスルホン酸、(+) - (1 S) - ショウノウ - 10 - スルホン酸、カブリン酸、カブロン酸、カプリル酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン - 1, 2 - ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸（例えば D - グルコン酸）、グルクロン酸（例えば D - グルクロン酸）、グルタミン酸（例えば L - グルタミン酸）、オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸、イセチオン酸、乳酸（例えば (+) - L - 乳酸および (±) - D L - 乳酸）、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸（例えば (-) - L - リンゴ酸）、(±) - D L - マンデル酸、メタリン酸、メタンスルホン酸、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、L - ピログルタミン酸、サリチル酸、4 - アミノ - サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸（例えば (+) - L - 酒石酸）、チオシアン酸、ウンデシレン酸および吉草酸によって形成される酸付加塩が挙げられる。

20

30

【0080】

塩の特定例は、塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸などの無機酸から誘導される塩、酒石酸、酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸、アリアルスルホン酸などの有機酸から誘導される塩、ならびにナトリウム、マグネシウム、または好ましくはカリウム、およびカルシウムなどの金属から誘導される塩である。

40

【0081】

前記化合物およびそれらの塩の任意の溶媒和物も包含される。好ましい溶媒和物は、本発明の化合物の固体構造（例えば結晶構造）に、医薬上許容できる無毒性溶媒（以下、溶媒和溶媒という）の分子が組み込まれることによって形成される溶媒和物である。そのような溶媒の例として、水、アルコール（例えばエタノール、イソプロパノールおよびブタノール）およびジメチルスルホキシドが挙げられる。溶媒和物は、溶媒で、または溶媒和溶媒を含有する溶媒混合物で、本発明の化合物を再結晶することによって調製することができる。任意の所与の例において溶媒和物が形成されたかどうかは、周知の標準的技法、

50

例えば熱重量分析 (T G E)、示差走査熱量測定 (D S C) および X 線結晶解析などを使った分析に、当該化合物の結晶を付すことによって決定することができる。

【 0 0 8 2 】

溶媒和物は、化学量論的溶媒和物または非化学量論的溶媒和物であることができる。特定溶媒和物として水和物を挙げることができ、水和物の例として、半水和物、一水和物および二水和物が挙げられる。

【 0 0 8 3 】

溶媒和物と、それらを作って特徴づけるために使用される方法の、さらに詳細な議論については、Brynnら著「Solid - State Chemistry of Drugs」第2版、SSCI, Inc刊、米国インディアナ州ウエストラファイエット、1999、ISBN 0 - 9 6 7 - 0 6 7 1 0 - 3を参照されたい。

【 0 0 8 4 】

(定義)

(アミノ)

アミノは NH_2 を意味する。アミノには、置換アミノが含まれる。置換アミノは NHR または NR^2R^3 を意味し、ここで R^2 および R^3 は独立した置換基を表すか、または NR^2R^3 が、場合によっては O、N および S ならびにその酸化型から選択される第2のヘテロ原子環メンバーを含有する、置換されていてもよい4 ~ 7 員非芳香族複素環を形成する。

【 0 0 8 5 】

例示的置換アミノ基として、 NMe_2 、 NEt_2 、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、N - シクロヘキシルが挙げられ、ここで環は、さらに置換されていてもよい。

【 0 0 8 6 】

(アルキル)

アルキルは脂肪族炭化水素基を意味する。アルキル基は直鎖または分岐鎖または環状であることができる。「分岐鎖」とは、少なくとも1つの炭素分岐点が基内に存在することを意味する。例えばtert - ブチルおよびイソプロピルはどちらも分岐鎖基である。アルキル基は低級アルキル基であることができる。「低級アルキル」とは、1 ~ 約6個の炭素原子、例えば2個、3個、4個、5個または6個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。

【 0 0 8 7 】

例示的アルキル基として、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、t - ブチル、s - ブチル、n - ペンチル、2 - ペンチル、3 - ペンチル、n - ヘキシル、2 - ヘキシル、3 - ヘキシル、n - ヘプチル、2 - ヘプチル、3 - ヘプチル、4 - ヘプチル、2 - メチル - ブタ - 1 - イル、2 - メチル - ブタ - 3 - イル、2 - メチル - ペンタ - 1 - イル、2 - メチル - ペンタ - 3 - イルが挙げられる。

【 0 0 8 8 】

アルキル基は、例えば以下に例示するように、置換されていてもよい。アルキルという用語は、アルケニル基、およびアルキリデン基、ならびにシクロアルキル基、シクロアルキリデン基、ヘテロシクロアルキル基およびヘテロシクロアルキリデン基などの脂肪族炭化水素基も包含し、これらはさらに置換されていてもよい。

【 0 0 8 9 】

(アルケニル)

アルケニルは不飽和脂肪族炭化水素基を意味する。不飽和は、1つ以上の二重結合、1つ以上の三重結合、またはそれらの任意の組合せを包含しうる。アルケニル基は、直鎖または分岐鎖であることができる。「分岐鎖」とは、少なくとも1つの炭素分岐点が基内に存在することを意味する。二重結合はいずれも、当該基内の他のどの二重結合とも独立して、(E) 配置または(Z) 配置のどちらかをとることができる。

【 0 0 9 0 】

アルケニル基は低級アルケニル基であることができる。「低級アルケニル」とは、2 ~

10

20

30

40

50

6 個の炭素原子、例えば 2 個、3 個、4 個、5 個または 6 個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖のアルケニル基を意味する。例示的アルケニル基として、エテニル、n - プロペニル、i - プロペニル、ブタ - 1 - エン - 1 - イル、ブタ - 2 - エン - 1 - イル、ブタ - 3 - エン - 1 - イル、ペンタ - 1 - エン - 1 - イル、ペンタ - 2 - エン - 1 - イル、ペンタ - 3 - エン - 1 - イル、ペンタ - 4 - エン - 1 - イル、ペンタ - 1 - エン - 2 - イル、ペンタ - 2 - エン - 2 - イル、ペンタ - 3 - エン - 2 - イル、ペンタ - 4 - エン - 2 - イル、ペンタ - 1 - エン - 3 - イル、ペンタ - 2 - エン - 3 - イル、ペンタジエン - 1 - イル、ペンタジエン - 2 - イル、ペンタジエン - 3 - イルが挙げられる。択一的な (E) 型と (Z) 型とが考えられる場合は、それぞれが個別に特定されたとおりであるとみなされるべきである。アルケニル基は、例えば以下に例示するように、置換されていてもよい。アルケニルはシアノを包含する。

10

【0091】

(アルキリデン)

アルキリデンは、分子の残りの部分に二重結合を介して連結されている任意のアルキル基またはアルケニル基を意味する。アルキル基およびアルケニル基に関して本明細書に掲載する定義および例示は、適当な変更を加えて、アルキリデン基にも適用される。

【0092】

(アルキルチオ)

アルキルチオは、炭素鎖中に硫黄原子を含有する任意のアルキル基を意味する。硫黄原子は、チオエーテル (C - S - C) 基、スルホキシド (C - S (=O) - C) 基またはスルホン (C - S (=O)₂ - C) 基の形態にあることができる。アルキルチオ基はさらに置換されていてもよい。アルキルチオ基には、R がさらなるアルキル基、シクロアルキル基または置換アルキル基である C H₂ - S - R が含まれる。

20

【0093】

(シクロアルキル)

シクロアルキルは環状非芳香族炭化水素基を意味する。シクロアルキル基は非芳香族不飽和を含みうる。シクロアルキル基は 3 ~ 6 個の炭素原子、例えば 3 個、4 個、5 個または 6 個の炭素原子を有しうる。例示的シクロアルキル基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルが挙げられる。

30

【0094】

シクロアルキル基は、以下に定義するとおり、例えば以下に例示するように、置換されていてもよい。例示的置換シクロアルキル基として、モノアルキル置換またはポリアルキル置換シクロアルキル基、例えば 1 - メチルシクロプロピル、1 - メチルシクロブチル、1 - メチルシクロペンチル、1 - メチルシクロヘキシル、2 - メチルシクロプロピル、2 - メチルシクロブチル、2 - メチルシクロペンチル、2 - メチルシクロヘキシル、1, 2 - ジメチルシクロヘキシルまたは 1, 3 - ジメチルシクロヘキシルが挙げられる。

【0095】

(シクロアルキリデン基)

シクロアルキリデンは、分子の残りの部分に二重結合を介して連結されている任意のシクロアルキル基を意味する。シクロアルキル基に関して本明細書に掲載する定義および例示は、適当な変更を加えて、シクロアルキリデン基にも適用される。

40

【0096】

(ヘテロシクロアルキル)

ヘテロシクロアルキル基は、環内に 1 つ以上のヘテロ原子を含有する非芳香族環式基を意味する。ヘテロシクロアルキル基は O 原子、N 原子または S 原子を含有することができる。ヘテロシクロアルキル基は、完全飽和であっても、部分不飽和であってもよい。ヘテロシクロアルキル基は典型的には単環式または二環式であり、より通常には単環式である。

【0097】

50

例示的ヘテロシクロアルキル基として、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、ジヒドロフラニル（例えば 2, 3 - ジヒドロフラニル、2, 5 - ジヒドロフラニル）、4, 5 - ジヒドロ - 1H - マレイミド、ジオキサニル、2 - イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ペラジニル、ピロリジノニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、スルホラニル、3 - スルホレニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル（例えば 3, 4 - ジヒドロピラニル、3, 6 - ジヒドロピラニル）、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、2 - ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピリダジニル、4H - キノリジニル、キヌクリニル、テトラヒドロピラニル、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジニル、3, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、テトラメチレンスルホキシド、チアゾリジニル、1, 3, 5 - トリアジナニル、1, 2, 4 - トリアジナニル、ヒダントイニルなどが挙げられる。結合点は環系のどの原子を介するものであってもよい。

【0098】

（ヘテロシクロアルキリデン基）

ヘテロシクロアルキリデンは、分子の残りの部分に二重結合を介して連結されている任意のヘテロシクロアルキル基を意味する。ヘテロシクロアルキル基に関して本明細書に掲載する定義および例示は、適当な変更を加えて、ヘテロシクロアルキリデン基にも適用される。

【0099】

（置換されていてもよい）

「置換されていてもよい」は、どの基に適用された場合も、当該基が、所望であれば、同じであっても異なってもよい 1 つ以上の置換基で置換されていてもよいことを意味する。「置換されていてもよいアルキル」には「アルキル」と「置換アルキル」がどちらも包含される。

【0100】

「置換」部分および「置換されていてもよい」部分にとっての適切な置換基の例として、ハロ（フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨード）、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、シアノ、アミノ、ニトロ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{2-6} アルケニルアミノ、ジ - C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アシルアミノ、ジ - C_{1-6} アシルアミノ、 C_{1-6} アリール、 C_{1-6} アリールアミノ、 C_{1-6} アロイルアミノ、ベンジルアミノ、 C_{1-6} アリールアミド、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルまたは（ C_{1-6} アリール）（ C_{1-10} アルコキシ）カルボニル、カルバモイル、モノ - C_{1-6} カルバモイル、ジ - C_{1-6} カルバモイル、または前述の基のいずれかであって、そのヒドロカルビル部分が、それ自体、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 C_{1-2} アルコキシ、アミノ、ニトロ、カルバモイル、カルボキシまたは C_{1-2} アルコキシカルボニルで置換されているものが挙げられる。酸素原子を含有する基、例えばヒドロキシまたはアルコキシでは、酸素原子を硫黄で置き換えて、チオ（SH）およびチオアルキル（S - アルキル）などの基を作ることができる。それゆえに随意的置換基には、S - メチルなどの基が含まれる。チオアルキル基では、硫黄原子がさらに酸化されて、スルホキシドまたはスルホンを作ってもよいので、随意的置換基には、S(O) - アルキルおよび S(O)₂ - アルキルなどの基が含まれる。

【0101】

置換は二重結合の形態をとることができ、ヘテロ原子を含みうる。したがって、CH₂の代わりにカルボニル（C=O）を有するアルキル基も、置換アルキル基とみなすことができる。

【0102】

したがって置換された基として、例えば CFH₂、CF₂H、CF₃、CH₂NH₂、CH₂OH、CH₂CN、CH₂SCH₃、CH₂OCH₃、OMe、OEt、Me、Et、-OCH₂O-、CO₂Me、C(O)Me、i-Pr、SCF₃、SO₂Me、N

10

20

30

40

50

Me₂、CONH₂、CONMe₂などが挙げられる。アリール基の場合、置換は、そのアリール環内の隣り合う炭素原子からの環の形態、例えばO-CH₂-Oなどの環状アセタールの形態にあってもよい。

【0103】

置換されていてもよいという用語は、アルキル部分とアリール部分をどちらも含有する基、例えばベンジル、CH₂-ピリジル、またはアルキル基に結合した環を有する他の任意の基を包含する。したがって、置換されていてもよいには、CH₂-環またはCH₂-CH₂-環が包含される。

【0104】

活性成分は単独で投与することも可能であるが、それらを医薬製剤として提示することが好ましいだろう。本発明の製剤は、獣医学用でも、ヒト用でも、少なくとも1つの活性成分を、1つ以上の許容できる担体、および場合によっては他の治療成分と共に含む。担体は、製剤中の他の成分と適合するという意味でも、その受容者にとって生理学的に無害であるという意味でも、「許容できる」ものでなければならない。

【0105】

本発明に関して「医薬製剤」という用語は、活性剤を含むと共に、さらに1つ以上の医薬上許容できる担体を含む組成物を意味する。本組成物は、投与様式および剤形の性質に応じて、例えば希釈剤、佐剤、賦形剤、媒体、保存剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、リポソームまたはナノ粒子を含む懸濁剤、甘味剤、矯味矯臭剤、芳香剤、抗細菌剤、抗真菌剤、潤滑剤および分散剤から選択される成分を、さらに含有することができる。本組成物は、錠剤、糖衣錠、散剤、エリキシル剤、シロップ剤、懸濁剤を含む液状調製物、噴霧剤、吸入剤、錠剤、口中錠、乳剤、溶液剤、カシエ剤、顆粒剤、カプセル剤および坐剤、ならびにリポソーム調製物を含む注射用液状調製物の形態をとることができる。

【0106】

製剤としては、本明細書に記載する投与経路に適したものが挙げられるが、それらに限定されるわけではない。製剤は単位剤形で提示されると好都合でありうる。製剤は薬学分野において周知の方法のいずれかを使って調製することができる。技法および製剤は、概ね、「Remington's Pharmaceutical Sciences」(Mack Publishing Co.、ペンシルバニア州イーストン)に見出され、この文献は参照によりそのまま本明細書に組み込まれる。そのような方法は、活性成分を、1つ以上の補助成分を構成する担体と混和するステップを含む。一般に、製剤は、活性成分を液状担体または微粉末固形担体またはその両方と均一かつ十分に混和した後、必要であれば製品を造形することによって調製される。賦形剤としては、アスコルビン酸および他の酸化防止剤、EDTAなどのキレート剤、デキストリンなどの糖質、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸などが挙げられる。製剤のpHは約3から約11の範囲にあるが、通常は約7~10である。

【0107】

経口投与に適した本発明の製剤は、それぞれが予め決定された量の活性成分を含有するカプセル剤、カシエ剤または錠剤などの不連続な単位として、散剤または顆粒剤として、水性液体または非水性液体中の溶液剤または懸濁剤として、あるいは水中油型液状乳剤または油中水型液状乳剤として提示することができる。活性成分はボーラス剤、舐剤またはペースト剤として投与することもできる。

【0108】

錠剤は、場合によってはコーティングするか、割線を入れることができ、場合によっては活性成分の遅延放出または制御放出が得られるように製剤化される。錠剤の製造に適した無毒性の医薬上許容できる賦形剤と混合された活性成分を含有する錠剤は許容できる。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース-水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプンまたはアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；セルロース、微結晶セルロース、デンプン、ゼラチンまたはアラビアゴム

10

20

30

40

50

などの結合剤；およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクなどの潤滑剤であることができる。錠剤は素錠であってもよいし、消化管における崩壊と吸着を遅らせることにより、より長期間にわたる持続的作用を提供するために、マイクロカプセル化を含む既知の技法でコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を、単独で、またはワックスと共に、使用することができる。

【0109】

経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固形希釈剤、例えばリン酸カルシウムまたはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル剤として、あるいは活性成分が水または油性媒質、例えばラッカセイ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセル剤として、提示することもできる。

10

【0110】

眼または他の体外組織、例えば口および皮膚に投与する場合、製剤は、好ましくは、例えば0.075~20%w/wの量の活性成分(0.1%w/w刻みで0.1%~20%の範囲の、例えば0.6%w/w、0.7%w/wなどの活性成分を含む)、好ましくは0.2~15%w/w、最も好ましくは0.5~10%w/wの量の活性成分を含有する外用軟膏または外用クリーム剤として適用される。軟膏に製剤化する場合は、活性成分をパラフィン系軟膏基剤または水混和性軟膏基剤のいずれかと共に使用することができる。あるいは、水中油型クリーム基剤を使って活性成分をクリーム剤に製剤化することもできる。

20

【0111】

所望であれば、クリーム基剤の水相は、例えば少なくとも30%w/wの多価アルコール、すなわち2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコール、例えばプロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール(PEG400を含む)ならびにそれらの混合物を含んでもよい。外用製剤は、望ましくは、皮膚または他の患部からの活性成分の吸収または浸透を強化する化合物を含むことができる。そのような真皮浸透強化剤の例として、ジメチルスルホキシドおよび関連する類似体が挙げられる。

【0112】

本発明の乳剤の油相は、既知の成分から既知の方法で構成させることができる。この相は乳化剤(別名エマルジェント)だけを含んでもよいが、望ましくは、少なくとも1つの乳化剤と脂肪もしくは油または脂肪と油の両方との混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤を、安定剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含める。油と脂肪の両方を含めることも好ましい。安定剤を含むまたは安定剤を含まない乳化剤は、全体として、いわゆる乳化ワックスを構成し、そのワックスは油脂と共にいわゆる乳化軟膏基剤を構成し、それがクリーム製剤の油分散相を形成する。

30

【0113】

本発明の製剤における使用に適したエマルジェントおよび乳剤安定剤として、ツイーン(Tween(登録商標))60、スパン(Span(登録商標))80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリルおよび라우リル硫酸ナトリウムが挙げられる。

40

【0114】

製剤用の適切な油または脂肪の選択は、所望する化粧特性の達成に基づく。クリーム剤は、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れを避けるために、適切な粘稠度を有する、べたつかず、非染色性かつ可洗性の製品であるべきである。直鎖または分岐鎖の一塩基性または二塩基性アルキルエステル、例えばジイソアジペート(di-isoadipate)、ステアリン酸イソセチル、ココヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシルまたはクロダモール(Crodamol)CAPと呼ばれる分岐鎖エステルの配合物を使用することができ、最後の3つは好まし

50

いエステルである。これらは、必要とされる特性に応じて、単独で、または組み合わせて、使用することができる。あるいは、白色ソフトパラフィンおよび/または流動パラフィンなどの高融点脂質または鉱油が使用される。

【0115】

本発明の水性懸濁剤は、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混合された活性物質を含有する。そのような賦形剤として、懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴムおよびアラビアゴム、ならびに分散剤または湿潤剤、例えば天然ホスファチド（例えばレシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えばステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと、脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導される部分エステルとの縮合生成物（例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）が挙げられる。水性懸濁剤は、1つ以上の保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル、1つ以上の着色剤、1つ以上の矯味矯臭剤、および1つ以上の甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリンも含有することができる。

10

【0116】

油性懸濁剤は、活性成分を植物油に、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油に、または鉱油に、例えば流動パラフィンに懸濁することによって、製剤化することができる。経口懸濁剤は、ミツロウ、固形パラフィンまたはセチルアルコールなどの増粘剤を含有することができる。口当たりのよい経口調製物が得られるように、甘味剤、例えば本明細書に記載するもの、および矯味矯臭剤を加えることができる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤の添加によって、保存処理することができる。

20

【0117】

水の添加による水性懸濁剤の調製に適した本発明の分散性散剤および分散性顆粒剤は、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤および1つ以上の保存剤と混合された活性成分を提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は上に開示したものによって例示される。他の賦形剤、例えば甘味剤、着香剤および着色剤も存在することができる。

【0118】

本発明の医薬組成物は水中油型乳剤の形態にあることもできる。油相は、オリーブ油、ヒマシ油または落花生油などの植物油、長鎖もしくは中鎖トリグリセリド、流動パラフィンなどの鉱油、またはそれらの混合物であることができる。好適な乳化剤として、アラビアゴムおよびトラガカントゴムなどの天然ゴム、天然ホスファチド、例えば大豆ホスファチジルコリン、グリセロール、レシチン、脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導されるエステルまたは部分エステルまたは塩、例えばモノオレイン酸ソルビタン、およびそれら部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、またはポリエトキシ化ヒマシ油、例えばコリフォール（Kolliphor）EL、以前はクレモフォールEL（Cremophor EL（登録商標））と呼ばれていたものを挙げることができる。乳剤は甘味剤および矯味矯臭剤も含有することができる。グリセロール、ソルビトールまたはスクロースなどの甘味剤を使って、シロップ剤およびエリキシル剤を製剤化することができる。そのような製剤は、粘滑剤、保存剤、矯味矯臭剤または着色剤も含有することができる。

30

40

【0119】

本発明の医薬組成物は、滅菌された注射可能な調製物の形態、例えば滅菌された注射可能な水性懸濁剤または油性懸濁剤であることができる。この懸濁剤は、本明細書において言及した適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用し、既知の技術に従って、製剤化することができる。滅菌された注射可能な調製物は、無毒性の非経口的に許容できる希釈剤または溶媒中の滅菌された注射可能な溶液または懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液であるか、または凍結乾燥粉末として調製することもできる。使用することができる許容できる媒体および溶媒には、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液

50

などがある。加えて、滅菌された固定油は、溶媒または懸濁媒として、都合よく使用することができる。この目的には、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を使用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸も同様に、注射剤の調製に使用することができる。

【0120】

眼への投与に適した製剤として、活性成分が適切な担体に、特に活性成分用の水性溶媒に、溶解または懸濁されている点眼剤が挙げられる。活性成分は、好ましくは、そのような製剤中に、0.5～20%、有利には0.5～10%、特に約1.5% w/wの濃度で存在する。

【0121】

口における外用投与に適した製剤として、風味づけされた基剤、通常はスクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカント中に活性成分を含む口中錠、ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアラビアゴムなどの不活性基剤中に活性成分を含むトローチ剤、および適切な液状担体中に活性成分を含む洗口剤が挙げられる。

【0122】

直腸投与のための製剤は、例えばカカオ脂またはサリチレートを含む適切な基剤を使って、坐剤として調製することができる。

【0123】

肺内投与または経鼻投与に適した製剤は、例えば0.1～500 μmの範囲の粒径（例えば0.5 μm、1 μm、30 μm、35 μmなどの刻みで0.1～500 μmの範囲の粒径を含む）を有し、鼻道からの迅速な吸入によって、または口からの吸入によって、肺胞嚢に到達するように投与される。適切な製剤として、活性成分の水性溶液剤または油性溶液剤が挙げられる。エアロゾル投与または乾燥粉末投与に適した製剤は従来の方法に従って調製することができ、他の治療剤、例えば本明細書に記載する感染症の処置または予防にこれまで使われてきた化合物と共に送達することができる。

【0124】

腔内投与に適した製剤は、活性成分に加えて当技術分野において適当であることが知られているような担体を含有するペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレー製剤として提示することができる。

【0125】

非経口投与に適した製剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、静細菌剤、および製剤を予定された受容者の血液と等張にする溶質を含有しうる水性および非水性の滅菌注射溶液剤、ならびに懸濁化剤および増粘剤を含みうる水性および非水性の滅菌懸濁剤が挙げられる。これらの医薬組成物は、投与の際に容易に計量できる量となるように、調製することができる。例えば、静脈内注入用の水性溶液剤は、約30 mL/時間の速度で適切な体積の注入を行うことができるように、溶液1ミリリットルにつき約3～500 μgの活性成分を含有しうる。

【0126】

製剤は、1回量容器または多用量容器、例えば密封されたアンプルおよびバイアルに入れて提示され、使用直前に滅菌液状担体、例えば注射用水を加えるだけでよいフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保管することができる。即時注射溶液剤および即時注射懸濁剤は、前述した種類の滅菌散剤、顆粒剤および錠剤から調製される。好ましい単位量製剤は、上述した1日量もしくは単位分割1日量またはその適当な部分量の活性成分を含有するものである。

【0127】

本発明の化合物は、投薬頻度を下げることが可能にするために、または活性成分の薬物動態プロファイルもしくは毒性プロファイルを改良するために、活性成分の制御放出が得られるように製剤化することもできる。したがって本発明は、持続放出または制御放出用に製剤化された1つ以上の本発明の化合物を含む組成物も提供した。

【0128】

投薬量は、患者の要求、処置される状態の重症度、および使用される化合物に依存してさまざまでありうる。ある特定の状況にとって適正な投薬量の決定は、当技術分野の技能の範囲内である。一般に処置は、化合物の最適用量より少ない低用量から開始される。その後、その状況下で最適な効果に達するまで、投薬量を少しずつ増加させる。便宜上、総1日量を分割し、所望であれば1日の間に少しずつ投与することができる。

【0129】

化合物の有効量の大きさは、当然、処置される状態の重症度の性質ならびに当該特定化合物およびその投与経路によって変動するであろう。適当な投薬量の選択は当業者の能力の範囲内であり、甚だしい負担を伴わない。一般に、1日量の範囲は、ヒトおよびヒト以外の動物の体重1kgにつき約0.1mg～約100mg、好ましくはヒトおよびヒト以外の動物の体重1kgにつき約1mg～約50mg、最も好ましくはヒトおよびヒト以外の動物の体重1kgにつき約3mg～約30mgでありうる。

【0130】

1つ以上の本発明の化合物を、処置すべき状態にとって適当な任意の経路で投与することができる。適切な経路として、経口、直腸、経鼻、外用（口腔粘膜および舌下を含む）、腔内および非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内および硬膜外を含む）などが挙げられる。好ましい経路が例えば受容者の状態によって変化しうることは理解されるであろう。

【0131】

もう一つの実施形態において、本発明の化合物は、1つ以上の活性剤と、例えばそれぞれ当技術分野において報告されている治療濃度で、組み合わせることができる。適切な組合せの非限定的な例として、1つ以上の本発明の化合物と、以下の群の1つ以上から選択される少なくとも1つもしくは2つ以上の化合物または医薬上許容できるその塩との組合せが挙げられる。

【0132】

- (i) シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えばアスピリン；
- (ii) カルシウムチャネルアンタゴニスト、例えばニフェジピン（アダラート（Adalat））、ニカルジピン（カルデン（Cardene））、ジルチアゼム（チルジエム（Tildiem））；
- (iii) カリウムチャネル活性化剤（ K^+ ATP）、例えばニコランジル；
- (iv) 一酸化窒素（NO）を生成させることによって作用する化合物、NO供与体、またはNO放出を強化する化合物、例えば硝酸塩；
- (v) アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト、例えばロサルタン（コザール（Cozartar））；
- (vi) アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、例えばエナラプリル（バソテック（Vasotec））/レニテク（Renitec））；
- (vii) アンジオテンシン変換酵素/中性ペプチダーゼ二重阻害剤（ACE/NEP）；
- (viii) 中性ペプチダーゼ阻害剤（NEP）；
- (ix) ET-A受容体および/またはET-B受容体のエンドセリンアンタゴニスト、例えばボセタン（Bostentan）（トラクリア（Tracleer））；
- (x) レニン阻害剤、例えばアリスキレン（テクターナ（Tekturna））；
- (xi) アデノシン二リン酸（ADP）阻害剤および/またはP2Y12受容体阻害剤、例えばクロピドグレル（プラビックス（Plavix））；
- (xii) 組織プラスミノゲン活性化因子（例えばレテブラーゼ）；
- (xiii) ホスホジエステラーゼ阻害剤、例えばシロスタゾール（プレタール（Pletal））；
- (xiv) 糖タンパク質IIB/IIIA（インテグリン IIB 3）阻害剤、例えばマウス-ヒトキメラ抗体、例えばアブシキシマブ（レオプロ（Reopro））、エプチフィバチド（インテグリリン（Integrilin））および/または合成ペプチド（

10

20

30

40

50

例えばエプチフィバチド)および/または合成非ペプチド、例えばチロフィバン(アグラスタット(Aggrastat));

(xv) アデノシン再取り込み阻害剤、例えばジピリダモール(ペルサンチン(Persantine));

(xvi) トロンボキサン阻害剤および/またはトロンボキサンシンターゼ阻害剤および/またはトロンボキサン受容体アンタゴニスト、例えばテルトロバン;

(xvii) プロスタサイクリン、例えばエボプロステノール(フローラン(Flolan));

(xviii) アルドステロン受容体アンタゴニスト、例えばエプレレノン(Eplerenone)(インスプラ(Inspra));

(xix) プラスミノゲン活性化因子(PA)、例えばアルテプラゼおよびテネクテプラゼ;

(xx) コレステリルエステル転移タンパク質阻害剤;

(xxi) メバロン酸デカルボキシラーゼアンタゴニスト(例えばヒメグルシン)、および/またはスクアレン合成阻害剤(例えばザラゴジン酸)および/またはHMG-CoA還元酵素阻害剤/スタチン、例えばアトルバスタチン(リピトール(Lipitor));

(xxii) カルシウムチャネル遮断薬(CCB)、例えばニフェジピン(プロカルディア(Procardia));

(xxiii) ベータアドレナリン遮断薬、例えばプロプラノロール(インデラル(Inderal)LA);

(xxiv) アルファアドレナリン遮断薬、例えばドキサゾシン(カルデュラ(Cardura));

(xxv) アポA-Iミミック;

(xxvi) Na⁺/K⁺-ATPアーゼ膜ポンプ阻害剤;

(xxvii) 変力剤;

(xxviii) 抗線維化剤、例えばアミロライド;

(xxix) 抗凝血剤、例えばワルファリン(クマジン(Coumadin));

(xxx) 例えば反応性酸素種(ROS)による細胞および/またはミトコンドリアの酸化的損傷から保護する化合物、例えばミトQ(Mito-Q)、ビタミンE;

(xxxi) ミトコンドリア呼吸を強化または助長またはアップレギュレートする化合物、例えば補酵素Q10ミミック、レスベラトロール;

(xxxii) 抗糖尿病剤、例えばメトホルミンおよび/またはPPARモジュレーター、例えばロシグリタゾン;

(xxxiii) インターフェロン、例えばPEG化rIFN-アルファ2b(ペグイントロン(PEG-Intron));

(xxxiv) リバビリンおよびその類似体、例えばリバビリン(レベトール(Rebetol)、コペガス(Copegus))、およびタリバビリン(ビラミジン(Viramidine));

(xxxv) HCV NS3プロテアーゼ阻害剤、例えばボセプレビル、テラプレビル;

(xxxvi) アルファ-グルコシダーゼ1阻害剤、例えばセルゴシビル、ミグリトール;

(xxxvii) 肝保護剤、例えばエムリカサン(Emericasan);

(xxxviii) HCV NS5Bポリメラーゼのヌクレオシド阻害剤またはヌクレオチド阻害剤、例えばバロピシタピン;

(xxxix) HCV NS5Bポリメラーゼの非ヌクレオシド阻害剤、例えばフィリブビル;

(xl) HCV NS5A阻害剤、例えばBMS-790052;

(xli) TLR-7アゴニスト、例えばイミキモド;

(xlii) シクロフィリン阻害剤、例えばDEBIO-025、SCY-635、およ

10

20

30

40

50

びNIM811;

(xliii) HCV IRES 阻害剤、例えばMCI-067;

(xliv) 侵入阻害剤または融合阻害剤、例えばCCR5 受容体アンタゴニスト、例えばマラビロク (Marovirac); 例えばHIV 融合阻害剤、例えばエンフビルチド (フゼオン (Fusion));

(xlv) ヌクレオシド類似体逆転写酵素阻害剤 (NARTI または NRTI)、例えばジドブジン (AZT)、エムトリシタピン;

(xlvi) ヌクレオチド類似体逆転写酵素阻害剤 (NtARTI または NtRTI)、例えばテノフォビル (ピリアード (Viriad));

(xlvii) 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤 (NNRTI)、例えばエファビレンツ (サスティバ (Sustiva));

(xlviii) インテグラーゼ鎖転移阻害剤 (インテグラーゼ阻害剤)、例えばエルビテグラビル;

(xlix) プロテアーゼ阻害剤、例えばサキナビル、リトナビル;

(l) HIV ウイルス感染症および HCV ウイルス感染症を処置するための他の薬物、例えばチモシナルファ1 (ザダキシン (Zadaxin))、ニタゾキサニド;

(li) 薬物動態学的増強剤;

(lii) ベータアドレナリン作動性アゴニスト、例えばサルメテロール、サルブタモール;

(liii) 抗コリン作動剤 (ムスカリン性)、例えばチオトロピウム;

(liv) メチルキサンチン類、例えばテオフィリン;

(lv) コルチコステロイド、例えばデキサメタゾン、ブデソニド、プレドニゾン (Prednisone);

(lvi) ビタミンD 類似体、例えばカルシポトリオール、カルシトリオール;

(lvii) レチノイド、例えばアシトレチン;

(lviii) 免疫抑制薬、例えばアダリムマブ、エタネルセプト、メトトレキサート;

(lix) 可逆的アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばドネペジル (アリセプト (Aracept))、リバスチグミン (イクセロン (Exelon)) およびガランタミン (レミニール (Reminyl));

(lx) 他の抗コリン作用薬、例えばオルフェナドリン (バイオルフェン (Biorphen))、プロシクリジン (アルピコリン (Arpicolin))、トリヘキシフェニジル (プロフレックス (Broflex));

(lxi) N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDA 受容体) アンタゴニスト (グルタミン酸部位)、例えばメマンチン (アビクサ (Abixa));

(lxii) NMDA 受容体アンタゴニスト (グリシン部位)、例えばガベスチネル (Gavestinel);

(lxiii) 間接NMDA 受容体アンタゴニスト、例えばルベルゾール (プロシナップ (Prosynap));

(lxiv) L-DOPA (レボドパ);

(lxv) ドーパミンアゴニスト、例えばプロモクリプチン (パーロデル (Parlodol))、カベルゴリン (カバサー (Cabaser))、ベルゴリド、プラミペキソール (ミラペキシン (Mirapexin))、アポモルフィン (Apo-GO);

(lxvi) グルタミン酸アンタゴニスト、例えばアマンタジン (シンメトレル (Symmetrel)); セルフォテル

(lxvii) カテコール-O-メチル-トランスフェラーゼ (COMT) の阻害剤、例えばエンタカポン (コムテス (Comtess))、トルカポン (タスマー (Tasmar));

(lxviii) モノアミンオキシダーゼ阻害剤、例えばラサギリン (アジレクト (Azilect))、セレギリン (エルデプリル (Eldapryl))、ゼラパール (Zelapar));

10

20

30

40

50

- (1 x i x) ナトリウムチャンネル遮断薬、例えばリルゾール (リルテック (R i l u t e k)) ;
- (1 x x) ガンマ - アミノ酪酸 (G A B A) アゴニスト、例えばピラセタム (ノートロピル (N o o t r o p i l)) 、クロメチアゾール ;
- (1 x x i) 脂質過酸化阻害剤、例えばチリラザド ;
- (1 x x i i) 向知性薬、例えばシチコリン
- (1 x x i i i) エストロゲン受容体アンタゴニスト、例えばタモキシフェン ;
- (1 x x i v) アロマトラーゼ阻害剤、例えばアナストロゾール ;
- (1 x x v) D N A アルキル化剤、例えばシクロホスファミド ;
- (1 x x v i) D N A 挿入剤、例えばアントラサイクリン、例えばドキソルビシン、エピルビシン ; 10
- (1 x x v i i) 抗有糸分裂剤、例えばドセタキセル、パクリタキセル ;
- (1 x x v i i i) チミジル酸シンターゼ阻害剤、例えば 5 - フルオロウラシル (5 F U) ;
- (1 x x i x) 抗葉酸薬、例えばメトトレキサート ;
- (1 x x x) トポイソメラーゼ阻害剤、例えばトポテカン (ハイカムチン (H y c a m t i n)) 、イリノテカン ;
- (1 x x x i) 白金含有抗新生物剤、例えばシスプラチン (プラチン (P l a t i n)) 、カルボプラチン (パラプラチン (P a r a p l a t i n)) 、オキサリプラチン ;
- (1 x x x i i) 微小管形成の阻害剤、例えばビンクリスチン (オンコビン (O n c o v i n)) 、ビンブラスチン ; 20
- (1 x x x i i i) B C R - A b l 阻害剤、例えばイマチニブ (I m a t i b i b) (グリベック (G l e e v e c)) ;
- (1 x x x i v) H E R 2 発現の阻害剤、例えばトラスツズマブ (ハーセプチン (H e r c e p t i n)) 。

【 0 1 3 3 】

本明細書に記載する併用療法は同時レジメンまたは逐次レジメンとして施行することができる。逐次的に投与する場合、当該組合せは 2 回以上の投与で投与される。

【 0 1 3 4 】

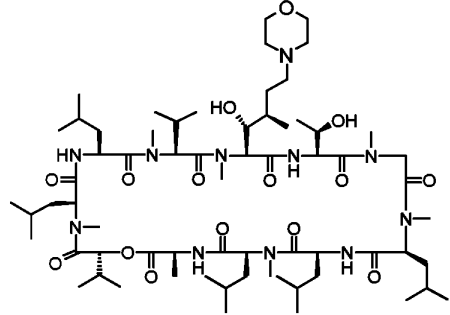
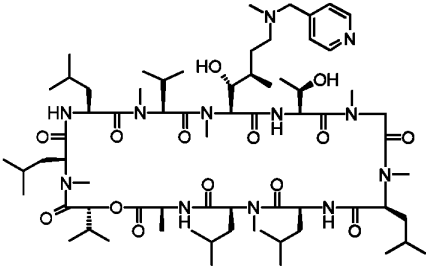
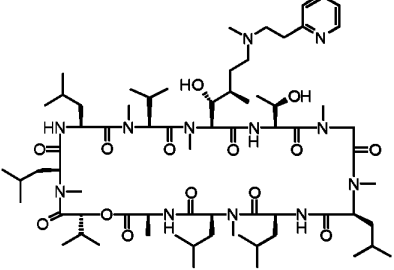
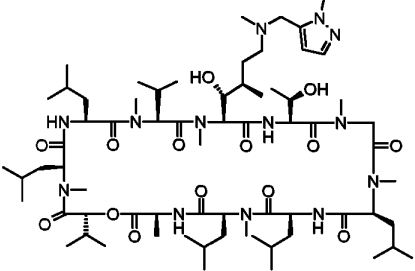
本発明の化合物と 1 つ以上の他の活性剤との同時投与とは、一般に、治療有効量の本発明の化合物と 1 つ以上の他の活性剤とがどちらも患者の体内に存在するような、本発明の化合物と 1 つ以上の他の活性剤との同時投与または逐次投与を指す。 30

【 0 1 3 5 】

化合物の具体的 (非限定的) な例として、以下の化合物が挙げられる。

【 0 1 3 6 】

【表 1 - 1】

構造	特許実施 例番号	名称
	2	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	3	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (メチル - ピリジン - 4 - イルメチル - アミノ) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	4	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [メチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - エチル - アミノ] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	5	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [メチル - (2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - アミノ] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕

10

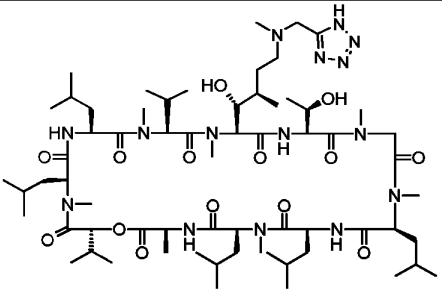
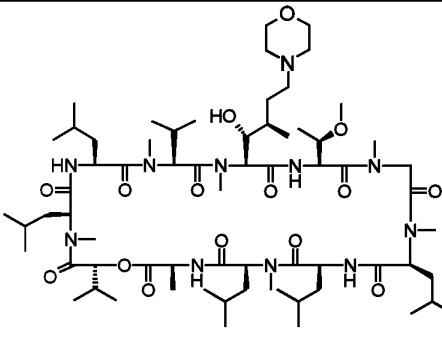
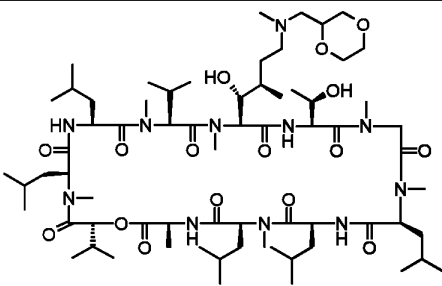
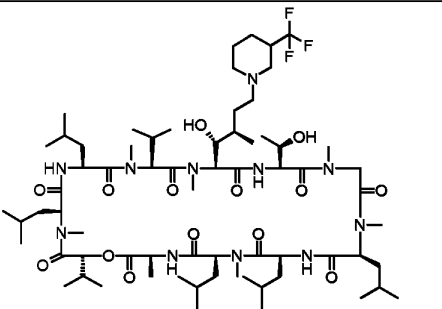
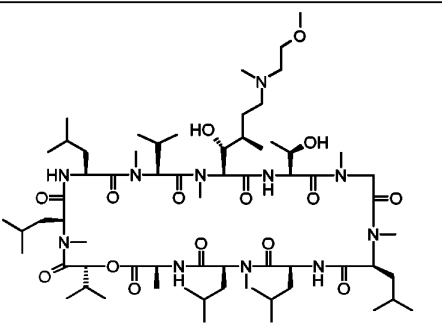
20

30

40

【 0 1 3 7 】

【表 1 - 2】

	6	シクロー { (3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [メチル - (1H-テトラゾール - 5-イルメチル) - アミノ] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D-Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] }
	7	シクロー [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸 - (O-メチル - Thr) - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D-Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] }
	8	シクロー { (3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ([1, 4] ジオキサン - 2-イルメチル - メチル - アミノ) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D-Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] }
	9	シクロー { (3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [3-トリフルオロメチル - ピペリジニル] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D-Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] }
	10	シクロー { (3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [(2-メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D-Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] }

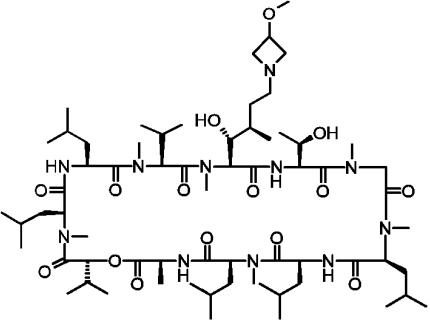
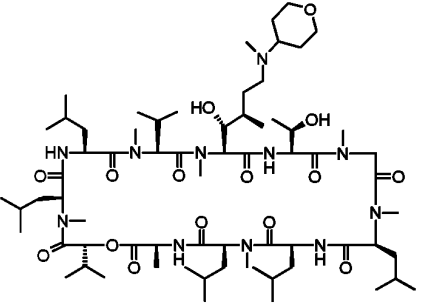
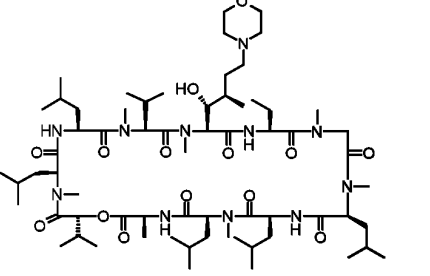
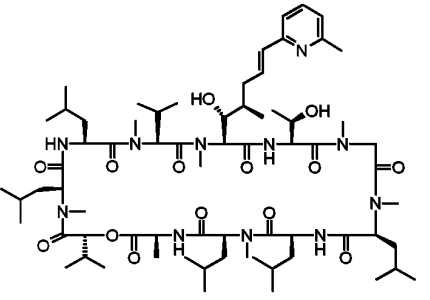
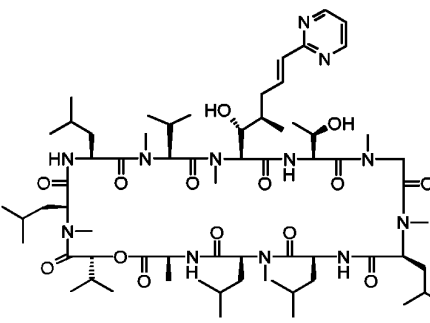
10

20

30

40

【表 1 - 3】

	11	シクロー { (3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (3 - メトキシ - アゼチジニル) - ヘキササン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal }
	12	シクロー { (3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミノ) - ヘキササン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal }
	13	シクロー [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキササン酸 - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal }
	14	シクロー [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプター - 1 - エン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal }
	15	シクロー { (3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピリミジン - 2 - イル) - ヘプター - 1 - エン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal }

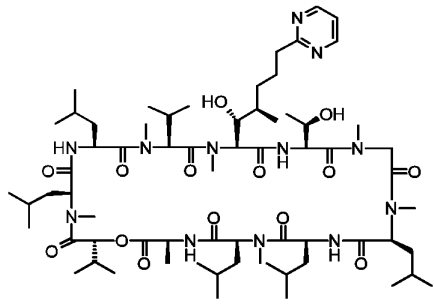
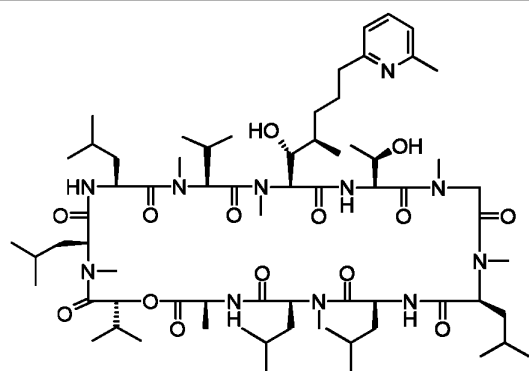
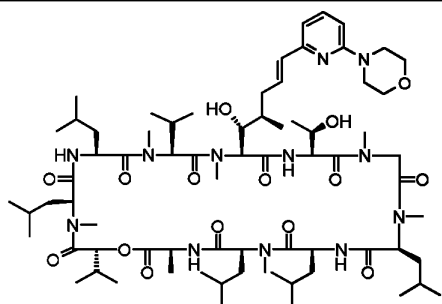
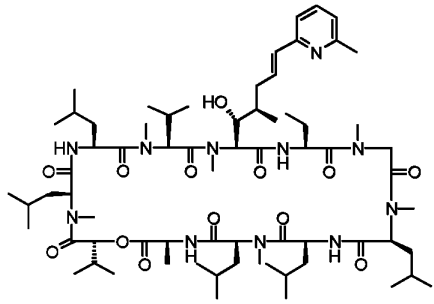
10

20

30

40

【表 1 - 4】

	16	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピリミジン - 2 - イル) - ヘプタン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D-Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	17	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D-Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	18	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプター - 1 - エン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D-Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	19	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプター - 1 - エン酸 - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D-Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕

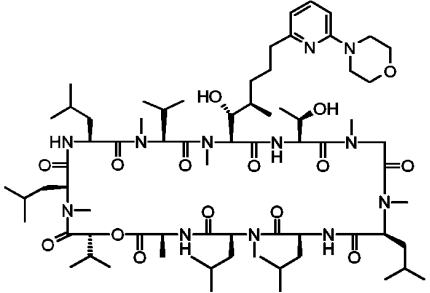
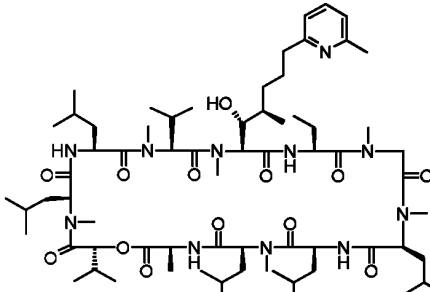
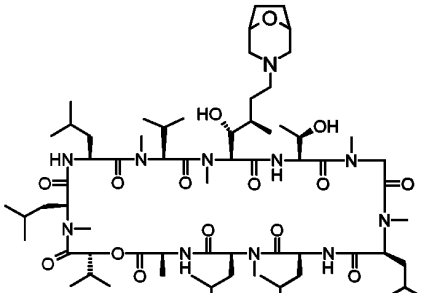
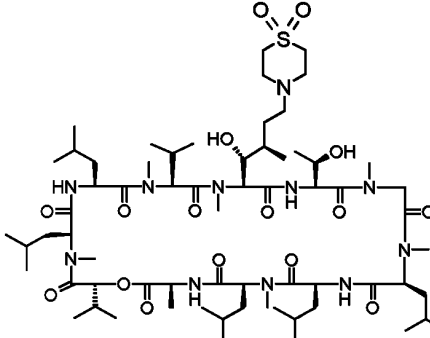
10

20

30

40

【表 1 - 5】

	20	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	21	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタン酸 - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	22	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ〔3, 2, 1〕オクタン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	23	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (チオモルホリン1, 1 - ジオキソ) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕

10

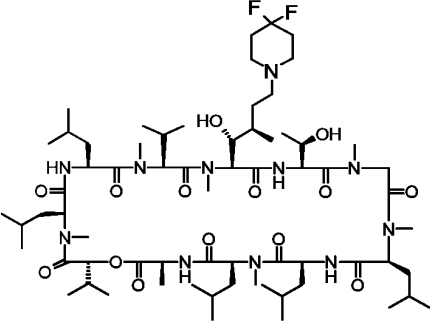
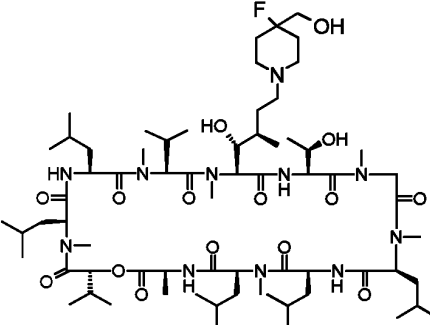
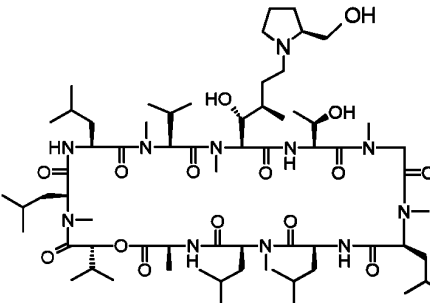
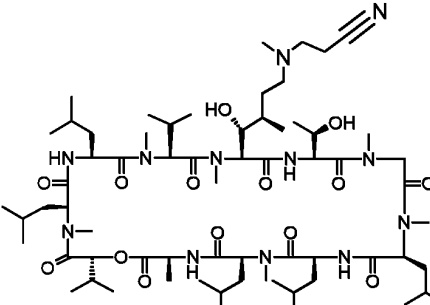
20

30

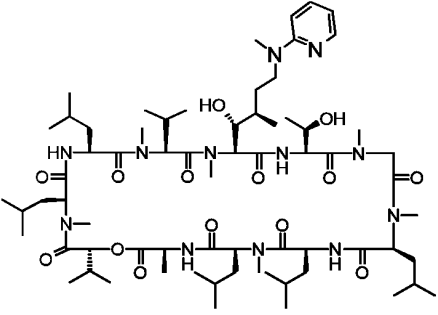
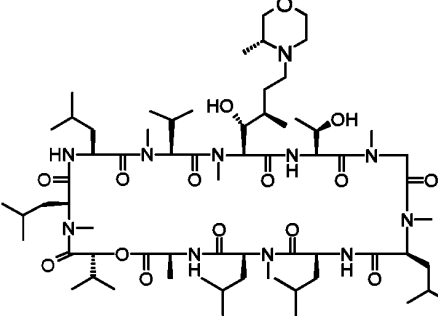
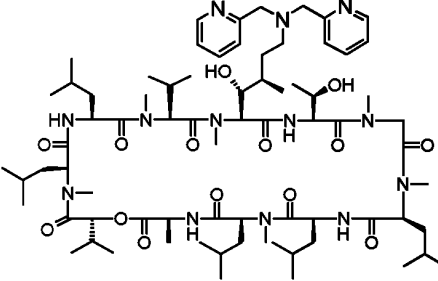
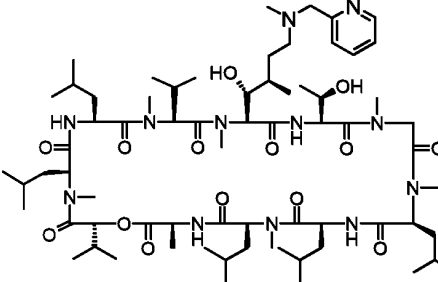
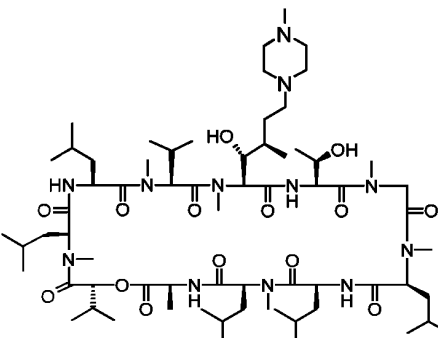
40

【 0 1 4 1 】

【表 1 - 6】

	24	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン) - ヘキササン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	25	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (4 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - メタノール) - ヘキササン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	26	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (4 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - メタノール) - ヘキササン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	27	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (3 - メチルアミノ - プロピオニトリル) - ヘキササン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕

【表 1 - 7】

	28	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (メチル - ピリジン - 2 - イル - アミン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	29	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ - 1 - N - (R) - 3 - メチル - モルホリン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	30	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (ビス - ピリジン - 2 - イルメチル - アミン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	31	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (メチル - ピリジン - 2 - イルメチル - アミノ) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	32	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (N' - メチルピペラジン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕

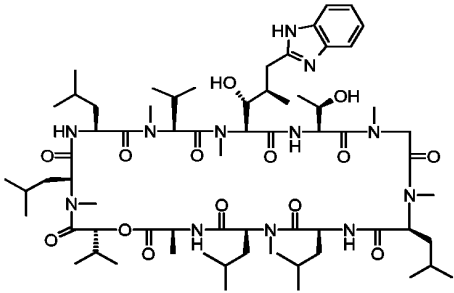
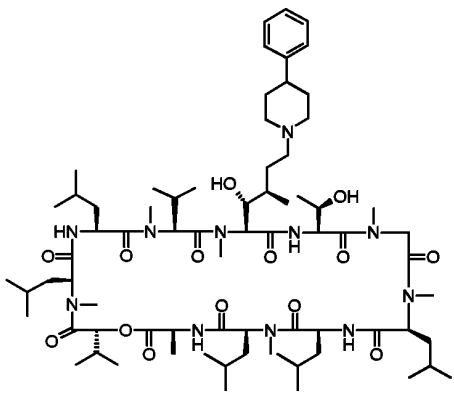
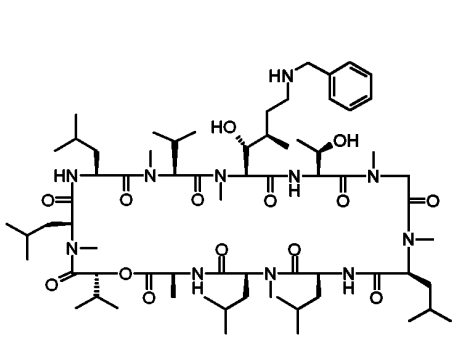
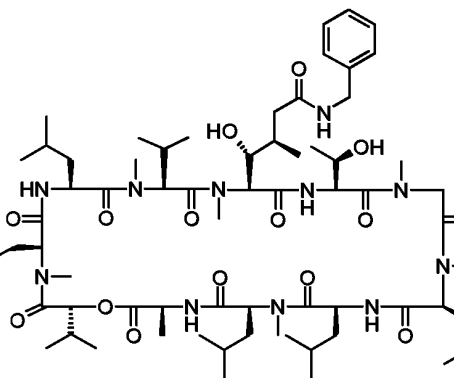
10

20

30

40

【表 1 - 8】

	33	シクロー〔(2R, 3R, 4S) - 1 - (1H-ベンゾイミダゾール-2-イル) - 2-メチル-4-メチルアミノ-3-ヒドロキシ-ペンタン酸 -Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal〕
	34	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3-メチル-5 - (メチルアミノ) - 1 - (4-フェニル-1-ピペリジル) - ヘキサン酸 -Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal〕
	35	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 1 - ベンジルアミノ - 3-メチル-5 - メチルアミノ-4-ヒドロキシ-ヘキサン酸 -Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal〕
	36	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 1 - ベンジルカルバモイル-3-メチル-5-メチルアミノ-4-ヒドロキシ-ペンタン酸 -Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal〕

10

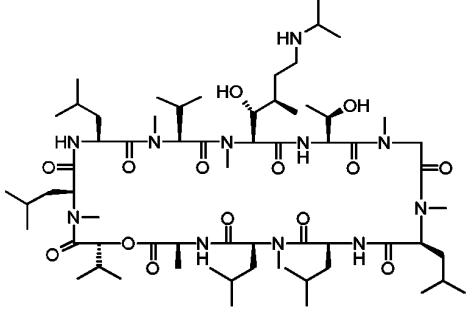
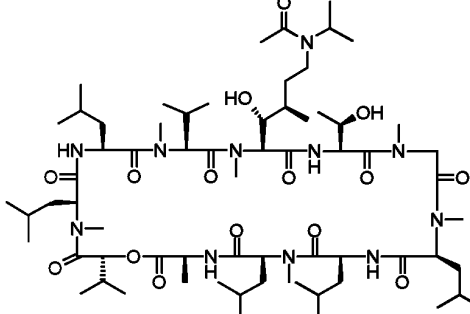
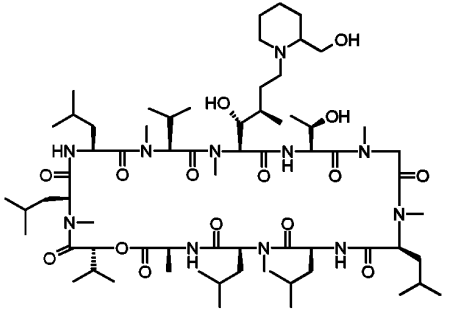
20

30

40

【 0 1 4 4 】

【表 1 - 9】

	37	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - イソプロピルアミノ - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	38	シクロー〔(3R, 4R, 5S) - 1 - (アセチル - イソプロピル - アミノ) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕
	39	シクロー〔(2R, 3R, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - ヒドロキシシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal〕

【0145】

(本発明の化合物を調製するための方法)

本発明の化合物を、既知の方法により、さまざまな手段で調製しうることは、当業者には理解されるであろう。以下の経路は、式(1)の化合物の合成に使用することができるいくつかの方法の単なる例示である。

【0146】

本発明はさらに、Lが $-CH_2-$ であり、Qが単共有結合であり、かつ NR_1R_2 が式(1)において定義されているとおりである式(1)の化合物を製造するためのプロセスであって、ジクロロメタンなどの適切な溶媒中、 $-80 \sim 0$ の温度範囲でオゾン処理し、その結果生じた分子種を適切な温度、例えば $-80 \sim 40$ において硫化ジメチルまたはトリフェニルホスフィンなどの薬剤で処理することにより、実施例1のアルケニル基(AXX_1)またはその保護誘導体をアルデヒドに転化させることによるプロセスを提供する。このアルデヒドまたは保護アルデヒドは、既知の方法で、例えば1,4 - ジオキサン、tert - ブタノールおよび水などといった溶媒の組合せにおいて、過ヨウ素酸ナトリウム / 四酸化オスミウムをN - メチルモルホリンN - オキシドまたは過酸化水素などの酸化剤と併用する処理などによって調製することもできる。その結果生じたアルデヒド(またはラクツール混合物)は、ジクロロメタンなどの溶媒中、酢酸などの酸の存在下または非存在下で、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤と共に式 HNR_1R_2 のアミン〔式中、 R_1 および R_2 は式(1)に

10

20

30

40

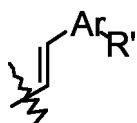
50

において定義したとおりである]で処理することにより、式(1)の化合物に転化させることができる。必要であれば、トリエチルシリル基などの保護基を、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩などの試薬で除去することができる。

【0147】

L-Q-NR₁R₂が式(2)

【化16】



(2)

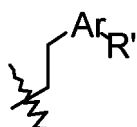
10

の基を構成する式(1)の化合物は、上記実施例1から誘導されるアルデヒドまたはその保護誘導体を、THFまたはトルエンなどの溶媒中、-80 ~ 50 の範囲、好ましくは-80 ~ 室温の範囲の温度において、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ブチルリチウム、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウムなどの塩基と組み合わせたアルキル-ホスホニウム塩または有機ホスフィン酸アルキルエステルで処理することにより、都合よく調製することができる。必要であれば、トリエチルシリル基などの保護基は、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩などの試薬で除去することができる。

【0148】

L-Q-NR₁R₂が式(3)

【化17】



(3)

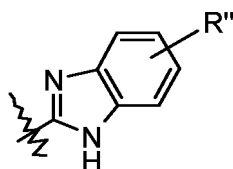
20

の基を構成する式(1)の化合物は、上に定義した式(2)の化合物を、酢酸エチルまたはイソプロパノールなどの溶媒中、触媒、例えば5 ~ 10%パラジウム炭素を使って、水素で処理することにより、都合よく調製することができる。

【0149】

L-Q-NR₁R₂が式(4)

【化18】



(4)

30

の基を構成する式(1)の化合物は、上記実施例1から誘導されるアルデヒドまたはその保護誘導体を、アセトニトリルなどの溶媒中、0 ~ 50 の範囲の温度、好ましくは室温において、空気または酸素などの酸化剤と共に、対応する非置換ジアミンまたは置換ジアミンで処理することにより、都合よく調製することができる。必要であれば、トリエチルシリル基などの保護基を、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩などの試薬で除去することができる。

【0150】

Lが結合であり、Qがカルボニルであり、NR₁R₂が式(1)において定義したとおりである式(1)の化合物は、テトラヒドロフラン、tert-ブタノールおよび緩衝水溶液などの溶媒中、-20 ~ 50 の範囲の温度、好ましくは室温において、2,3-ジメチルブタ-2-エンなどのアルケンの存在下、亜塩素酸ナトリウムなどの酸化剤を使

40

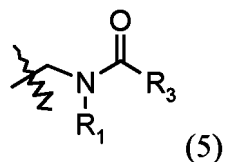
50

って、上記実施例 1 から誘導されるアルデヒドまたはその保護誘導体をカルボン酸に転化させることにより、都合よく調製することができる。続いて、ジクロロメタンなどの溶媒中、式 HNR_1R_2 のアミンにより、標準的な条件、例えば (ジメチルアミノ) - N, N - ジメチル (3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) メタンイミニウムヘキサフルオロホスフェートおよびトリエチルアミンを使って、アミド形成を行い、続いて必要であれば、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩などの試薬を使って、トリエチルシリル基などの保護基の除去を行う。

【 0 1 5 1 】

L - Q - NR_1R_2 が式 (5)

【 化 1 9 】

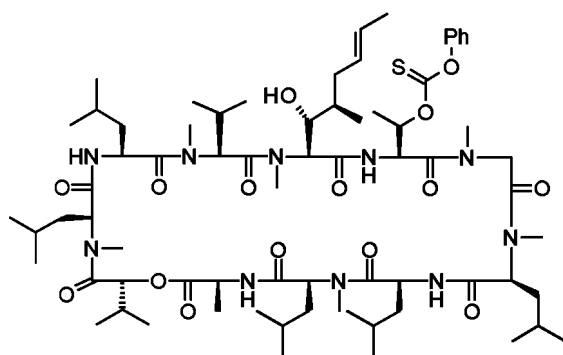


の基を構成する式 (1) の化合物は、L が $-\text{CH}_2-$ であり、Q が単共有結合であり、 NR_1 が式 (1) において定義したとおりである式 (1) の基を、式 $\text{R}_3\text{CO}_2\text{H}$ の基と、標準的なカップリング条件 (上記のとおり) 下で反応させるか、式 R_3COCl 、 $(\text{R}_3\text{CO})_2\text{O}$ の基と、ジクロロメタンなどの溶媒中、トリエチルアミン、ピリジンまたはジイソプロピルアミンなどの塩基の存在下で反応させることにより、都合よく調製することができる。

【 0 1 5 2 】

本発明の化合物には、X が H であるもの、すなわち 2 番目のアミノ酸が Abu であるものが含まれる。そのような化合物は、当該位置にあるアミノ酸スレオニンの脱酸素化で $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ を CH_2CH_3 に変化させることによって、調製することができる。したがって、 $\text{C}-\text{OC}(=\text{S})\text{OR}$ タイプの化合物 (これは続いて $\text{C}-\text{H}$ 類似体に変化させることができる) を製造するためにチオノクロロホルメートを使用することは、本発明の範囲に包含される。チオノクロロギ酸フェニルを 2 - スレオニンヒドロキシル基と反応させることによって、本発明の化合物を製造することができる。それゆえに、本明細書に開示する発明は、本明細書に開示する化合物の調製における、例えば中間体例 13 (i)

【 化 2 0 】



に示すような、チオノクロロホルメートの使用を包含する。

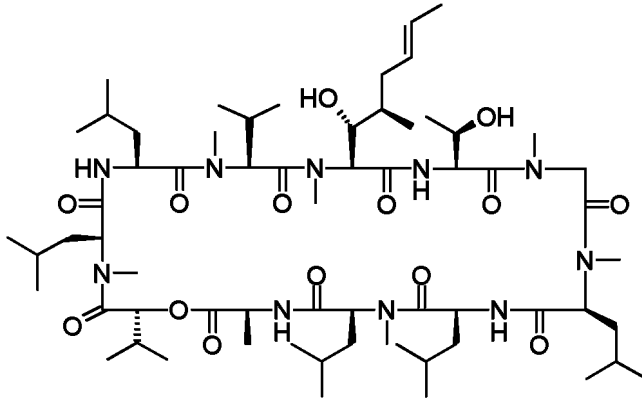
【 0 1 5 3 】

(本発明の化合物を調製するための方法)

[実施例 1]

NRRL - 18230 株の発酵によるシクロ - (MeBmt - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal) の製造

【化 2 1】



10

シリンドロトリクム (*Cylindrotrichum*) 属の NRRL - 18230 を米国農務省農業調査局の微生物株保存機関から入手し、麦芽酵母寒天培地 (MYA: 脱イオン水中の 2 % 麦芽エキス、0.4 % 酵母エキス、2 % 寒天) 上、22 で培養した。成熟寒天平板培養の成長周縁部から採取した 10 個の 0.5 cm² プラグを、ガラスビーズ (直径 2.5 ~ 3.5 mm、5 ml) が入っている滅菌蒸留水 (10 ml) に懸濁し、均質化が起こるように激しく振とうすることによって、出発物質を生成させた。100 ml の麦芽酵母ブロス (MYB: 脱イオン水中の 2 % 麦芽エキスおよび 0.4 % 酵母エキス、ネイティブ pH) が入っている 250 ml コニカルフラスコ 3 本のそれぞれに、2 ml の出発物質を無菌的に接種し、回転振とう器上、22 および 150 rpm で培養することにより、種培養を生成させた。11 日後に、第 1 種菌段階からの菌系体ペレットを、蒸留水中、ガラスビーズで軟化させ、100 ml の MYB 培地が入っている 250 ml コニカルフラスコ 15 本のそれぞれに 10 % v/v の軟化物を接種し、22 および 150 rpm で培養することにより、第 2 種菌段階を生成させた。さらに 14 日経ってから、2.5 L の MYB 培地が入っている 5 L エルレンマイヤーフラスコ 6 本のそれぞれに、第 2 種菌段階で産生された菌系体ペレットからの軟化物を 250 ml ずつ接種することにより、産生段階を開始させた。培養を 100 rpm および 22 で増殖させ、14 日後、シクロ - (MeBmt - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal) の力価がプラトーに到達していることを試料採取と逆相 HPLC による分析とによって決定してから、採取した。Beckman J6B 遠心機を使用し、3000 rpm で 15 分間の遠心分離によって、採取バイオマスを集めた。その結果得られたペレットの抽出は、バイオマスを酢酸エチル (2.5 L x 3) でホモジナイズし、次に数時間にわたって断続的に攪拌して抽出が起こるようにすることによって行った。このプロセスをメタノール (1.5 L x 2) で同様に繰り返した。酢酸エチル抽出物とメタノール抽出物をロータリーエバポレーションによって別々に濃縮した。酢酸エチル抽出物は、アセトニトリル (300 ml) に溶解し、n - ヘキサン (300 ml x 2) で抽出することによって脱脂した。合わせたヘキサン層をアセトニトリル (300 ml) で逆抽出してから、アセトニトリル層を合わせて乾燥することにより、1.2 g のアセトニトリル可溶物を得た。メタノール抽出物も同様に脱脂して、2.7 g のアセトニトリル可溶物を得た。酢酸エチル抽出物とメタノール抽出物からのアセトニトリル可溶性試料を 1 : 1 の n - ヘキサン : 酢酸エチル (10 ml) に溶解して合わせ、シリカゲル (35 ~ 70 μm、カラム : 直径 8 cm x 16 cm) でのカラムクロマトグラフィー (溶出は、まず n - ヘキサン : 酢酸エチル (1 : 1) で行った後、酢酸エチルで行い、次に酢酸エチル - メタノール (98 : 2、次いで 96 : 4) で行った。また移動相は全て 0.1 % 塩酸を含有した) によって精製した。逆相 HPLC と蒸発光散乱検出とを使った分析による決定で目的の化合物だけを含むことがわかった画分を合わせ、真空下で濃縮することにより、純粋なシクロ - (MeBmt - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal) (1.248 g) を得た。

20

30

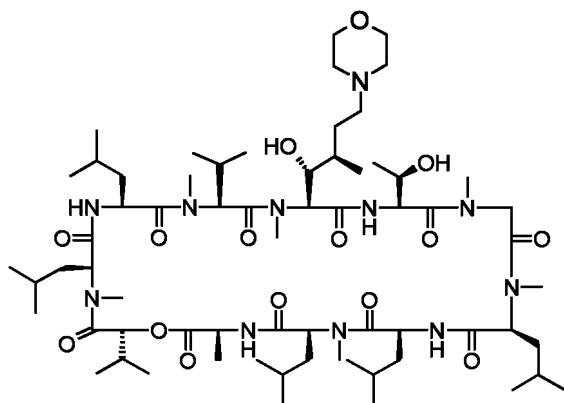
40

【0154】

50

【実施例 2】

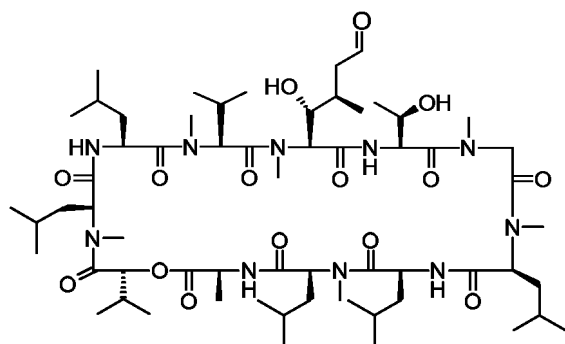
シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製
【化 2 2】



10

i) シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキシ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } の調製
【化 2 3】

20



30

シクロ - (MeBmt - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal) (実施例 1) (0 . 1 2 4 g 、 0 . 1 mmol) を乾燥ジクロロメタン (1 6 ml) に溶解し、2 M ヨウ化カリウム溶液が入ったドレシュラー (Dreschler) 瓶に出口が接続されているガラス注入管 (窒素 / オゾン添加用) を装備した三口フラスコに投入した。固形 CO₂ / アセトン浴を使って、反応混合物を、窒素雰囲気下で - 7 8 °C まで冷却した。反応槽の温度が安定してから、オゾンを、反応混合物が淡い青色になるまで (約 3 ~ 5 分) 、反応混合物にバブリングした。オゾン供給源を取り除き、次に、青色が消失するまで、乾燥窒素を反応混合物にバブリングした。次に硫化ジメチル (0 . 0 3 8 mL) を加え、反応混合物を 3 時間にわたって室温に温ませた。この時間後に、反応混合物をブラインで洗浄してから、乾燥し (Na₂SO₄) 、ろ過し、減圧下でエバポレートすることで、粗標題化合物をアルデヒド - ラクトールの混合物として得て、これを単離することなく次のステップに使用した。E S M S M N a + 1 2 5 7 . 1 、 M K + 1 2 7 3 . 3 。

40

【0155】

実施例 2 : シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

攪拌したシクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキシ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - M

50

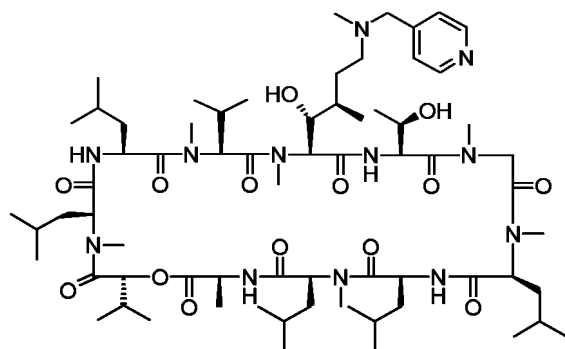
eLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (実施例2、ステップi) (0.123g, 0.1mmol) の乾燥ジクロロメタン (10ml) 溶液に、モルホリン (0.044ml, 0.5mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.089g, 0.5mmol) を加え、その反応混合物を室温で18時間撹拌した。この時間後に、モルホリン (0.044ml, 0.5mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.089g, 0.5mmol) を追加し、反応混合物を40で4.5時間撹拌した。この時間後に、モルホリン (0.025ml, 0.28mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.089g, 0.5mmol) を追加し、反応混合物を室温でさらに23時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、ブラインで洗浄してから、有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、ろ過し、エバポレートした。残渣を、100%エタノールからエタノール中の0.21Mトリメチルアミンへの溶媒勾配を用いるSCXクロマトグラフィーで精製し、次に100%ジクロロメタンから92%ジクロロメタン/8%エタノールへの溶媒勾配を用いるMPLCクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物を白色固形物として得た。ESMS MH+ 1306.6。

【0156】

[実施例3]

シクロ-[(3R, 4R, 5S)-4-(ヒドロキシ)-3-メチル-5-(メチルアミノ)-1-N-(メチル-ピリジン-4-イルメチル-アミノ)-ヘキサン酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal] の調製

【化24】



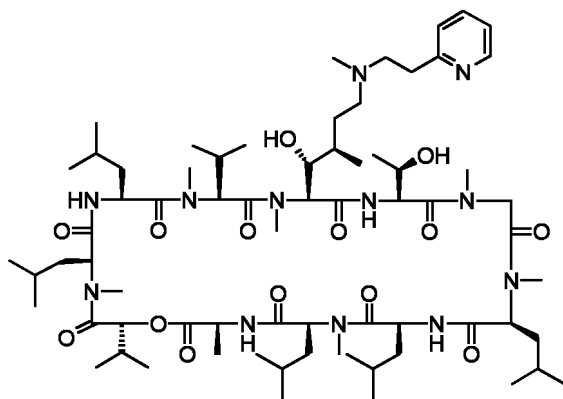
シクロ-{[(3R, 4R, 5S)-4-(ヒドロキシ)-3-メチル-5-(メチルアミノ)-1-オキソ-ヘキサン酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]} (実施例2、ステップi) とメチル-ピリジン-4-イルメチル-アミンとを使用して、実施例2 (ステップii) の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (12mg) を得た。ESMS MH+ 1341.6。

【0157】

[実施例4]

シクロ-{(3R, 4R, 5S)-4-(ヒドロキシ)-3-メチル-5-(メチルアミノ)-1-N-[メチル-2-(ピリジン-2-イル)-エチル-アミノ]-ヘキサン酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal} の調製

【化 2 5】



10

シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2、ステップ i) とメチル - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - エチル - アミンとを使用して、実施例 2 (ステップ i i) の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (22 mg) を得た。E S M S MH + 1355 . 5。

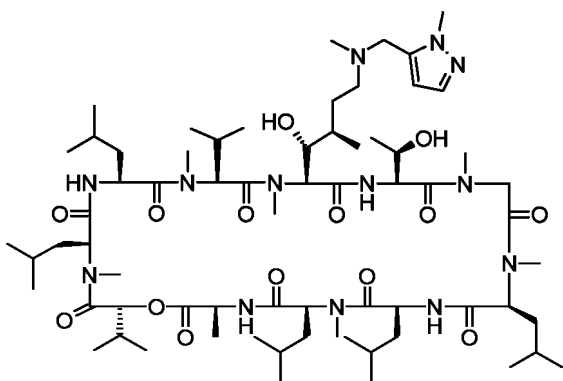
【 0 1 5 8 】

[実施例 5]

20

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [メチル - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - アミノ] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } の調製

【化 2 6】



30

シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2、ステップ i) とメチル - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イルメチル) - アミンとを使用して、実施例 2 (ステップ i i) の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (37 mg) を得た。E S M S MH + 1344 . 6。

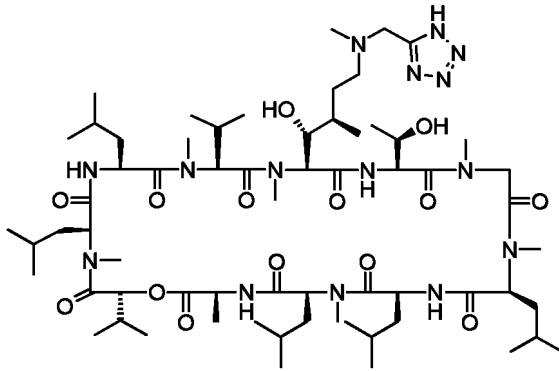
40

【 0 1 5 9 】

[実施例 6]

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [メチル - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - アミノ] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } の調製

【化 27】



10

シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチル
アミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu
- Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2 、 ステップ i)
とメチル - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - アミンとを使用して、実施例 2 (
ステップ i i) の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (10 mg) を得た
。 E S M S $MNa^{+} 1353.2$ 。

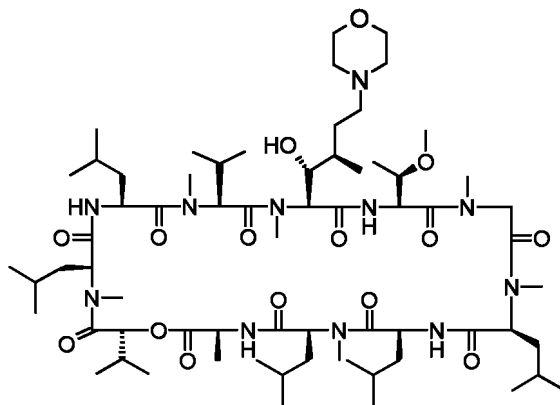
【 0160 】

[実施例 7]

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルア
ミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸 - (O - メチル - Thr) - Sar - MeLe
u - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調
製

20

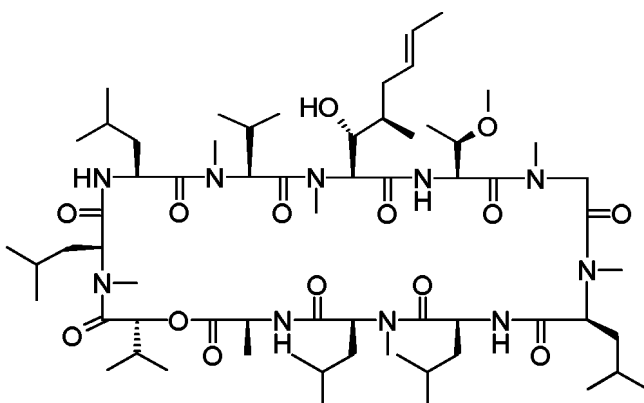
【化 28】



30

i) シクロ - (MeBmt - (O - メチル - Thr) - Sar - MeLeu - Leu -
MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal) の調製

【化 29】



40

シクロ - (MeBmt - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala -

50

D - H i v - M e L e u - L e u - M e V a l) (実 施 例 1) (1 2 0 m g 、 0 . 1 m m o l) を、窒素下、室温で、乾燥ジクロロメタン (2 m L) に溶解した。この反応混合物に、粉末 3 モレキュラーシーブ (1 2 0 m g) 、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (1 4 2 m g 、 0 . 9 6 m m o l) およびプロトンスポンジ (2 4 7 m g 、 1 . 1 5 m m o l) を加えた。その混合物を 1 . 5 時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、1 M H C l で洗浄 (1 回) した。有機層を疎水性フリットで乾燥し、真空下で濃縮した。イソヘキサン類 / アセトン (1 / 1) を溶離液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーで生成物を精製することにより、目標化合物を粘稠な透明油状物 (1 1 0 m g 、 8 7 %) として得た。E S M S M H + 1 2 6 1 . 6 9 。

【 0 1 6 1 】

10

[実施例 7]

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸 - (O - メチル - T h r) - S a r - M e L e u - L e u - M e L e u - A l a - D - H i v - M e L e u - L e u - M e V a l] の調製

シクロ - (M e B m t - (O - メチル - T h r) - S a r - M e L e u - L e u - M e L e u - A l a - D - H i v - M e L e u - L e u - M e V a l) (実施例 7 、ステップ i) (1 0 0 m g 、 0 . 0 8 m m o l) を乾燥ジクロロメタン (4 0 m L) に溶解し、2 M ヨウ化カリウム溶液が入ったドレシュラー瓶に出口が接続されているガラス注入管 (窒素 / オゾン添加用) を装備した三口フラスコに投入した。固形 C O ₂ / アセトン浴を使って、反応混合物を、窒素雰囲気下で - 7 8 °C まで冷却した。反応槽の温度が安定してから、オゾン、反応混合物が淡い青色になるまで (約 3 ~ 5 分) 、反応混合物にバブリングした。オゾン供給源を取り除き、次に、青色が消失するまで、乾燥窒素を反応混合物にバブリングした。次に、硫化ジメチル (0 . 0 5 8 m L 、 0 . 8 m m o l) を加え、反応混合物を 3 時間にわたって室温にて温めた。この時間後に、溶媒を真空下で除去することにより、泡状物を得た。それを、室温および窒素下で、乾燥ジクロロメタン (0 . 5 m L) に溶解し、モルホリン (0 . 0 6 9 m L 、 0 . 8 m m o l) を加え、次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 1 6 8 g 、 0 . 8 m m o l) を加えた。反応混合物を 4 0 °C で 1 8 時間攪拌した。この時間後に、モルホリン (0 . 0 3 5 m L 、 0 . 0 4 m m o l) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 0 8 5 g 、 0 . 4 m m o l) を追加し、反応混合物を 4 0 °C で 2 時間攪拌した。この時間後に、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、2 M H C l でクエンチした。有機層を分離し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。有機相を疎水性フリットで乾燥し、エバポレートした。ジクロロメタン / エタノール (1 5 / 1 、次いで 9 / 1) を溶離液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーで生成物を精製することにより、目標化合物を白色固形物 (4 5 m g 、 4 3 %) として得た。E S M S M H + 1 3 2 0 . 4 9 。

20

30

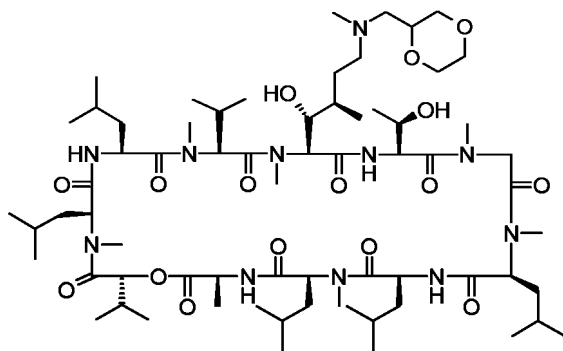
【 0 1 6 2 】

[実施例 8]

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ([1 , 4] ジオキサン - 2 - イルメチル - メチル - アミノ) - ヘキサン酸 - T h r - S a r - M e L e u - L e u - M e L e u - A l a - D - H i v - M e L e u - L e u - M e V a l } の調製

40

【化 30】



10

シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2、ステップ i) と [1 , 4] ジオキサン - 2 - イルメチル - メチル - アミンとを使用して、実施例 2 (ステップ i i) の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (21 mg) を得た。ESMS MH + 1351。

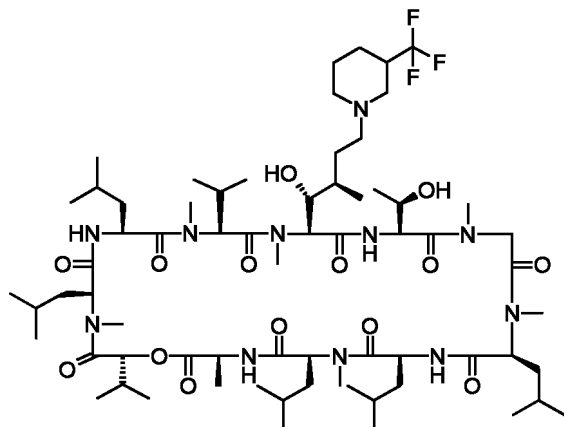
【 0163】

[実施例 9]

20

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [3 - トリフルオロメチル - ピペリジニル] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } の調製

【化 31】



30

シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2、ステップ i) と 3 - トリフルオロメチル - ピペリジンとを使用して、実施例 2 (ステップ i i) の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (27 mg) を得た。ESMS MH + 1373.1。

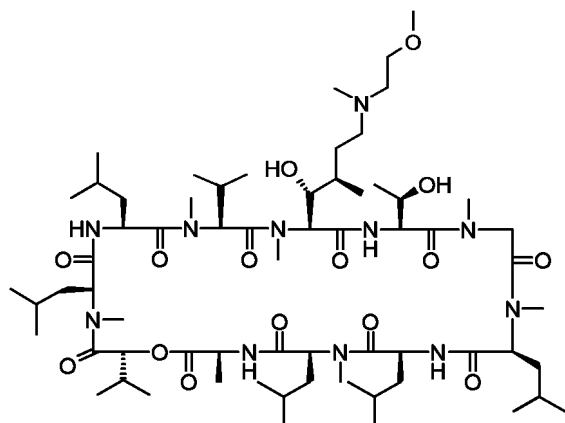
40

【 0164】

[実施例 10]

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - [(2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } の調製

【化 3 2】



10

シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2 、 ステップ i) と (2 - メトキシ - エチル) - メチル - アミンとを使用して、実施例 2 (ステップ ii) の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (19 mg) を得た。ESMS MH + 1308。

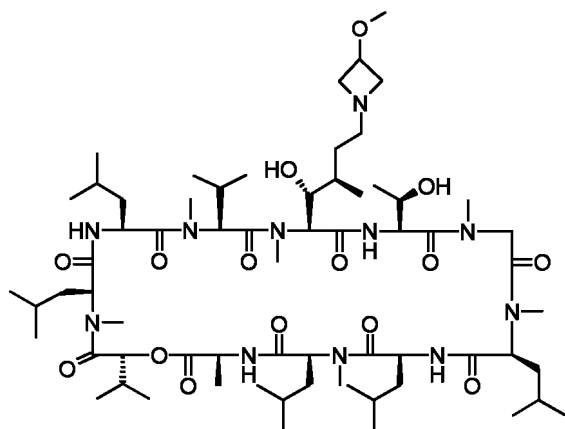
【 0 1 6 5 】

20

[実施例 1 1]

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (3 - メトキシ - アゼチジニル) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } の調製

【化 3 3】



30

シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2 、 ステップ i) と 3 - メトキシ - アゼチジンとを使用して、実施例 2 (ステップ ii) の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (23 mg) を得た。ESMS MH + 1307 . 1。

40

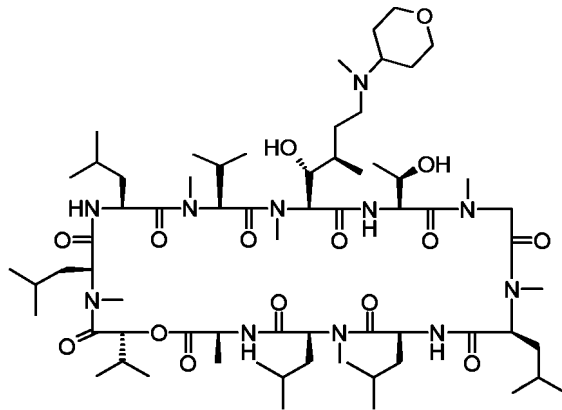
【 0 1 6 6 】

[実施例 1 2]

シクロ - { (3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミノ) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } の調製

50

【化 3 4】



10

シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2 、 ステップ i) とメチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミンとを使用して、実施例 2 (ステップ i i) の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (26 mg) を得た。E SMS MH + 1334.7。

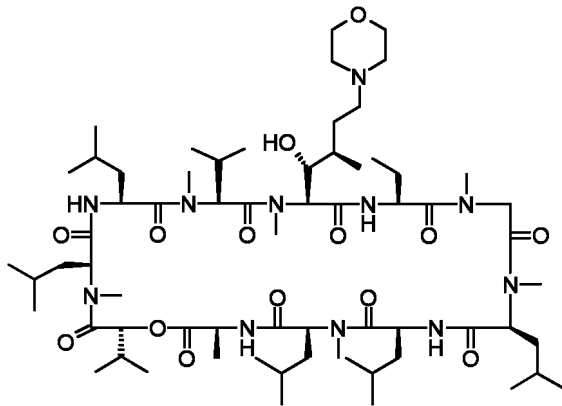
【 0167】

20

[実施例 13]

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸 - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【化 3 5】

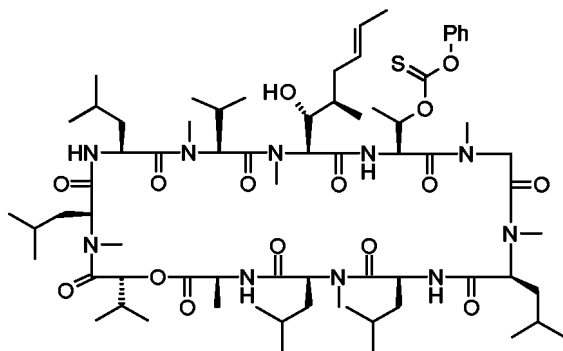


30

i) シクロ - [MeBmt - (O - フェノキシチオカルボニル - Thr) - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

40

【化 3 6】



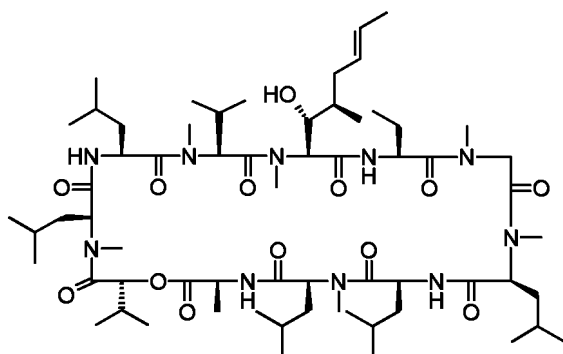
10

攪拌したシクロ - (MeBmt - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal) (実施例 1) (187mg、0.15mmol) のジクロロメタン (1mL) 溶液に、ピリジン (1mL) および DMA P (0.2g、1.6mmol) を加えた。チオノクロロギ酸フェニル (0.44mL、3.2mmol) を滴下した。その混合物を室温で 18 時間攪拌しておいた。反応混合物を冷 0.1M 塩酸で処理し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液をエバポレートして油状残渣を得た。それを、ジクロロメタン中のイソプロピルアルコール (0 - 10%) で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、生成物 (130mg) を得た。ESMS MH+1383。

20

ii) シクロ - (MeBmt - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal) の調製

【化 3 7】



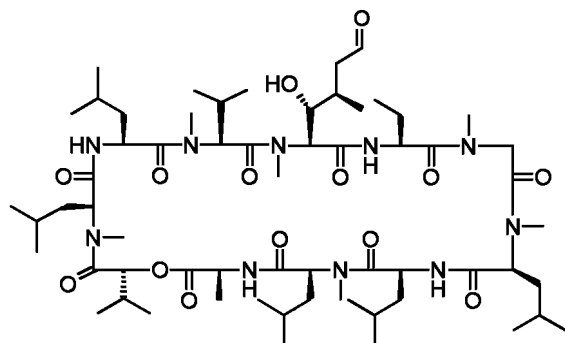
30

シクロ - [MeBmt - (O - フェノキシチオカルボニル - Thr) - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] (実施例 13、ステップ i) (130mg、0.09mmol) の無水トルエン (1mL) の溶液に、水素化トリブチルスズ (82mg、0.28mmol) および AIBN (5mg) を加えた。反応バイアルに蓋をして、内容物を窒素でパージした。それを 100℃ で 6 時間加熱した。ジクロロメタン中のイソプロピルアルコール (0 - 10%) で溶出させることにより、反応混合物をシリカゲルカラムで精製して、生成物 (81mg) を得た。ESMS MH+1231。

40

iii) シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【化 38】



10

シクロ - (MeBmt - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal) (実施例 13、ステップ ii) を使用して、実施例 2 (ステップ i) の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (93 mg) をアルデヒド - ラクトール混合物として得た。ESMS $MH + 1201 (M^+ - H_2O)$ 。

【0168】

[実施例 13]

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - モルホリノ - ヘキサン酸 - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

20

シクロ - { [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 13、ステップ ii) とモルホリンとを使用して、実施例 2 (ステップ i) の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (28 mg) を得た。ESMS $MH + 1290.5$ 。

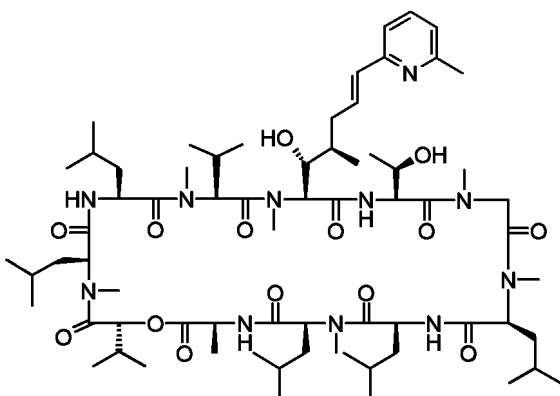
【0169】

[実施例 14]

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタ - 1 - エン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

30

【化 39】



40

(6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - トリフェニル - ホスホニウムブロミド (131 mg, 0.29 mmol) の無水 THF (1 mL) 溶液に、-78、窒素下で、トルエン中の 0.6 M NaHMDs 溶液 (0.4 mL) を加えた。その混合物を -78 ~ -30 で 40 分にわたって攪拌しておいた。これを -78 まで再冷却した。シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ)]

50

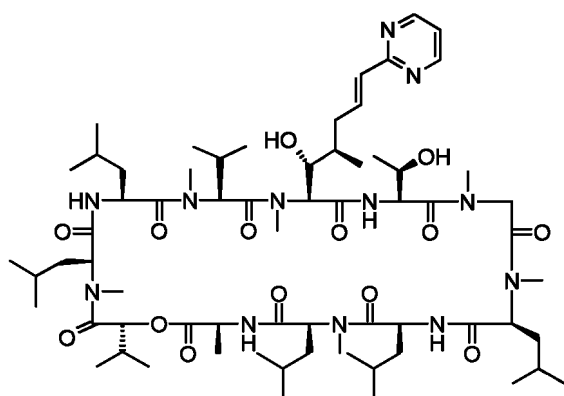
- 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] (実施例 2、ステップ i) (60 mg、49 μ mol) の無水 THF (1 mL) 溶液を滴下した。その結果得られた混合物を室温で 72 時間撹拌しておいた。それを飽和塩化アンモニウムで処理し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を集め、エバポレートした。粗油状残渣をジクロロメタン中のイソプロピルアルコール (0 - 15 %) を使ってシリカゲルカラム (10 g の SiO_2) で溶出させることにより、標題の化合物 (19 mg) を得た。ESMS MH + 1324。

【0170】

[実施例 15]

シクロ - { (3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピリミジン - 2 - イル) - ヘプタ - 1 - エン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal } の調製

【化 40】



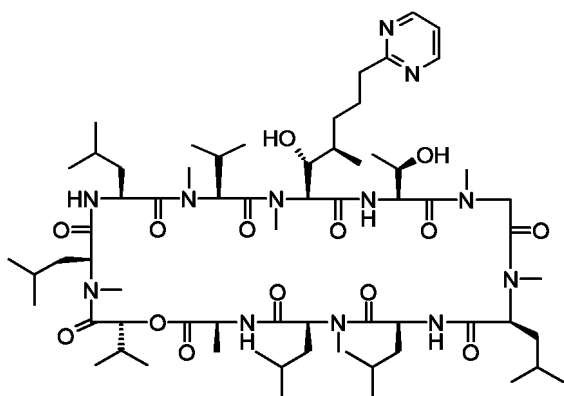
シクロ - { [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2、ステップ i) とトリフェニル - ピリミジン - 2 - イルメチル - ホスホニウムブロミドとを使用して、実施例 14 の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (56 mg) を得た。ESMS MH + 1311。

【0171】

[実施例 16]

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピリミジン - 2 - イル) - ヘプタン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【化 41】



シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (ピリミジン - 2 - イル) - ヘプタ - 1 - エン酸 - Thr - Sar - MeL

eu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] (実施例 15) (49 mg、37 μ mol) の酢酸エチル (20 mL) 溶液を、H - Cube (登録商標) 上、1 mL / 分、室温で、10 %パラジウム - 活性炭素カートリッジに通した。その溶液をエバポレートし、減圧下で乾燥することにより、生成物を無色の固形物 (27 mg) として得た。ESMS MH + 1313.6。

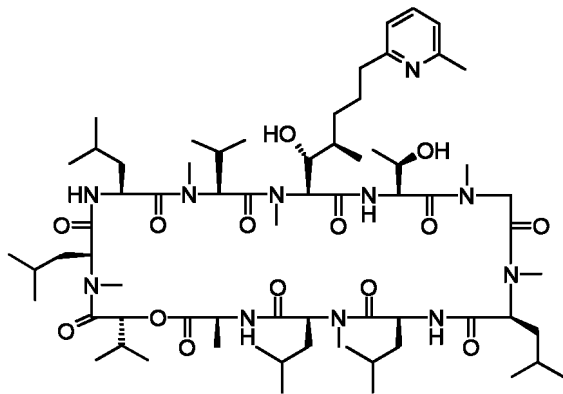
【0172】

[実施例 17]

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

10

【化 4 2】



20

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタ - 1 - エン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] (実施例 14) を使用して、実施例 16 の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (30 mg) を得た。ESMS MH + 1326.7。

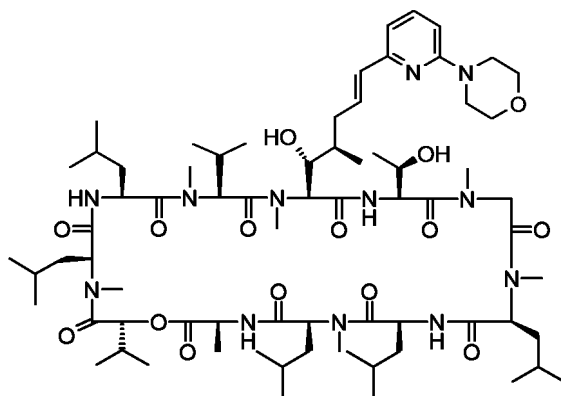
【0173】

30

[実施例 18]

シクロ - {(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタ - 1 - エン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal} の調製

【化 4 3】



40

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] (実施例 2、ステップ i) と (

50

6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イルメチル) - トリフェニル - ホスホニウム
プロミドとを使用して、実施例 14 の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物
(47 mg) を得た。E S M S MH + 1395。

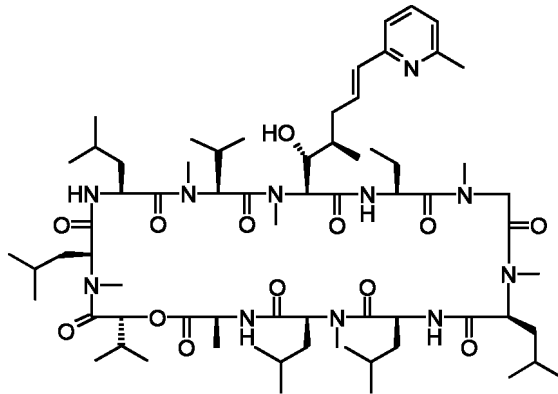
【0174】

[実施例 19]

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルア
ミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタ - 1 - エン酸 - A b u - S a
r - M e L e u - L e u - M e L e u - A l a - D - H i v - M e L e u - L e u - M e
V a l] の調製

【化 44】

10



20

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルア
ミノ) - 1 - オキシ - ヘキサン酸 - A b u - S a r - M e L e u - L e u - M e L e u -
A l a - D - H i v - M e L e u - L e u - M e V a l] (実施例 13、ステップ i i i)
と (6 - メチル - ピリジン - 2 - イルメチル) - トリフェニル - ホスホニウムプロミド
とを使用して、実施例 14 の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (7 mg)
を得た。E S M S MH + 1308 . 8。

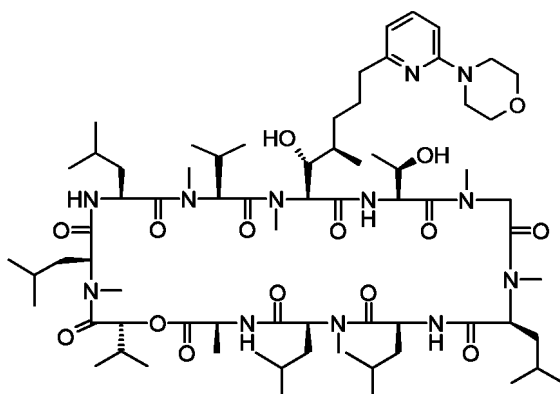
【0175】

[実施例 20]

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルア
ミノ) - 1 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタ - 1 - エン酸 - T h r
- S a r - M e L e u - L e u - M e L e u - A l a - D - H i v - M e L e u - L e u
- M e V a l] の調製

【化 45】

30



40

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルア
ミノ) - 1 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタ - 1 - エン酸
- T h r - S a r - M e L e u - L e u - M e L e u - A l a - D - H i v - M e L e u

50

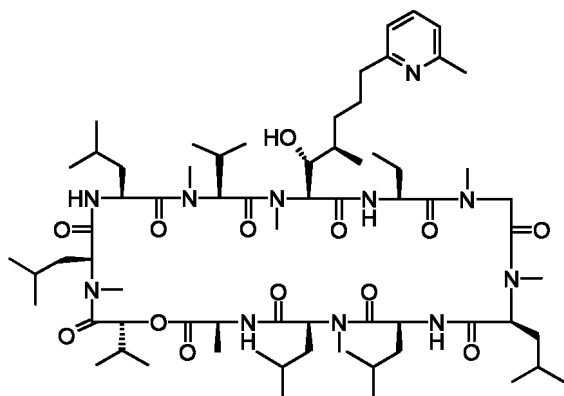
- Leu - MeVal] (実施例 18) を使用して、実施例 16 の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (33 mg) を得た。ESMS MH+1397。

【0176】

[実施例 21]

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタン酸 - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【化 46】



10

20

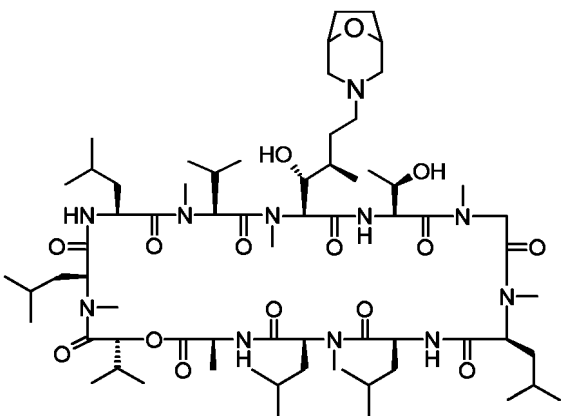
シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - ヘプタ - 1 - エン酸 - Abu - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] (実施例 19) を使用して、実施例 16 の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (5.3 mg) を得た。ESMS MH+1310.7。

【0177】

[実施例 22]

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【化 47】



30

40

シクロ - { [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2、ステップ i) (0.080 g, 0.065 mmol) と 8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ[3.2.1]オクタン (0.097 g, 0.65 mmol) の混合物に乾燥ジクロロメタン (10 m

50

L)を加えた。その混合物を室温で10分間攪拌してから、溶媒をエバポレート(2回反復)した。乾燥ジクロロメタン(10 mL)を加え、次にトリエチルアミン(0.090 mL、0.65 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.137 g、0.65 mmol)を加えた。反応混合物を40℃で18時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄してから、有機相を分離し、エバポレートした。残渣を、100%エタノールからエタノール中の2 Mトリメチルアミンへの溶媒勾配を用いるSCXクロマトグラフィーで精製した後、100%ジクロロメタンから85%ジクロロメタン/15%エタノールへの溶媒勾配を用いるMPLCクロマトグラフィーで精製することにより、37 mgの標題化合物を白色固形物として得た。ESMS MH⁺ 1332.5。

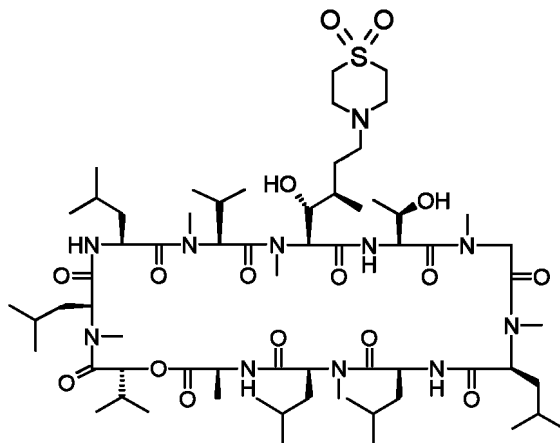
10

【0178】

[実施例23]

シクロ-[(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (チオモルホリン1, 1 - ジオキシド) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【化48】



20

30

シクロ- { [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例2、ステップi) (0.070 g、0.057 mmol) とチオモルホリン1, 1 - ジオキシド(0.077 g、0.57 mmol) とを使用して、実施例22の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物(11 mg)を得た。ESMS MH⁺ 1355.4。

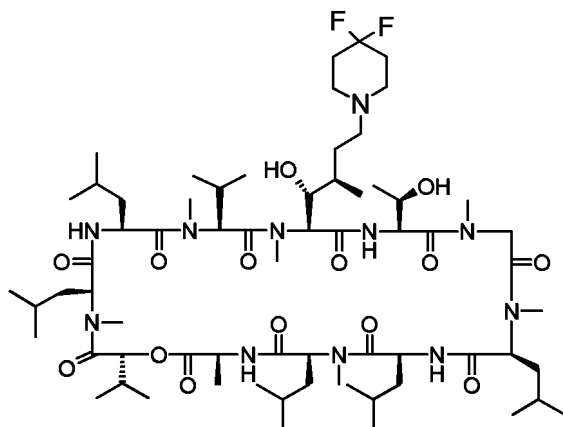
【0179】

[実施例24]

シクロ-[(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

40

【化 4 9】



10

シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチル
アミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu
- Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2、ステップ i)
(0 . 070 g、0 . 057 mmol) と 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン (0 . 089
g、0 . 57 mmol) とを使用して、実施例 22 の方法で標題の化合物を調製すること
により、生成物 (40 mg) を得た。E S M S MH + 1340 . 6。

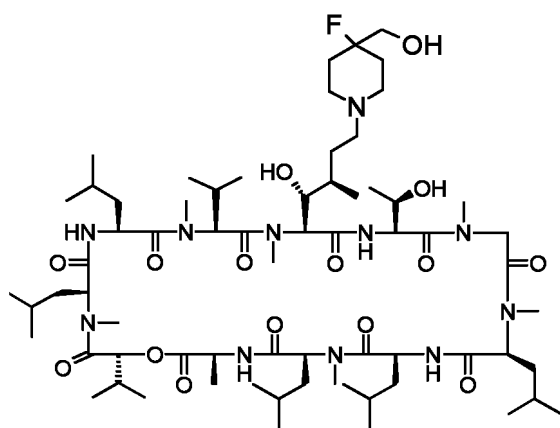
20

【 0 1 8 0 】

[実施例 2 5]

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルア
ミノ) - 1 - N - ((4 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - メタノール) - ヘキサン
酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu
- Leu - MeVal] の調製

【化 5 0】



30

シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチル
アミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu
- Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2、ステップ i)
(0 . 070 g、0 . 057 mmol) と (4 - フルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - メ
タノール (0 . 096 g、0 . 57 mmol) とを使用して、実施例 22 の方法で標題の
化合物を調製することにより、生成物 (37 mg) を得た。E S M S MH + 1353 .
8。

40

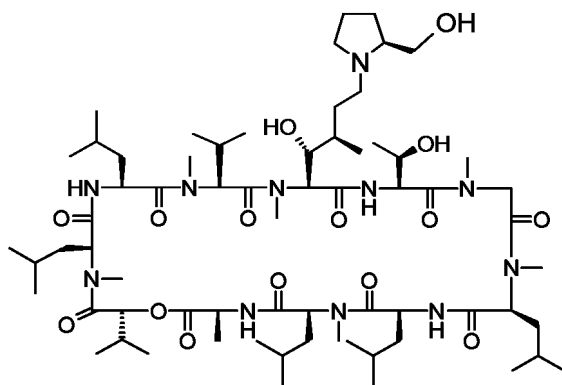
【 0 1 8 1 】

[実施例 2 6]

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルア
ミノ) - 1 - N - ((S) - 1 - ピロリジン - 2 - イル - メタノール) - ヘキサン酸 - T

50

h r - S a r - M e L e u - L e u - M e L e u - A l a - D - H i v - M e L e u - L e u - M e V a l] の調製
【化 5 1】



10

シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチル
アミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - T h r - S a r - M e L e u - L e u - M e L e u
- A l a - D - H i v - M e L e u - L e u - M e V a l] } (実施例 2、ステップ i)
(0 . 0 6 0 g、0 . 0 4 9 m m o l) と (S) - 1 - ピロリジン - 2 - イル - メタノー
ル (0 . 0 4 9 g、0 . 4 9 m m o l) とを使用して、実施例 2 2 の方法で標題の化合物
を調製することにより、生成物 (4 4 m g) を得た。E S M S M H + 1 3 2 0 . 5。

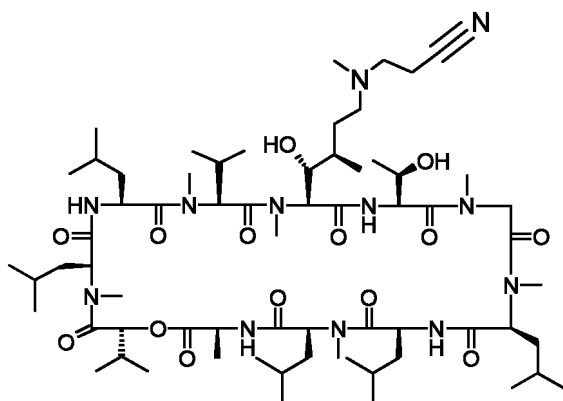
20

【 0 1 8 2 】

[実施例 2 7]

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチル
アミノ) - 1 - N - (3 - メチルアミノ - プロピオニトリル) - ヘキサン酸 - T h r - S a
r - M e L e u - L e u - M e L e u - A l a - D - H i v - M e L e u - L e u - M e
V a l] の調製

【化 5 2】



30

シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチル
アミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - T h r - S a r - M e L e u - L e u - M e L e u
- A l a - D - H i v - M e L e u - L e u - M e V a l] } (実施例 2、ステップ i)
(0 . 0 6 0 g、0 . 0 4 9 m m o l) と 3 - メチルアミノ - プロピオニトリル (0 . 0
4 1 g、0 . 4 9 m m o l) とを使用して、実施例 2 2 の方法で標題の化合物を調製する
ことにより、生成物 (4 1 m g) を得た。E S M S M H + 1 3 0 3 . 6。

40

【 0 1 8 3 】

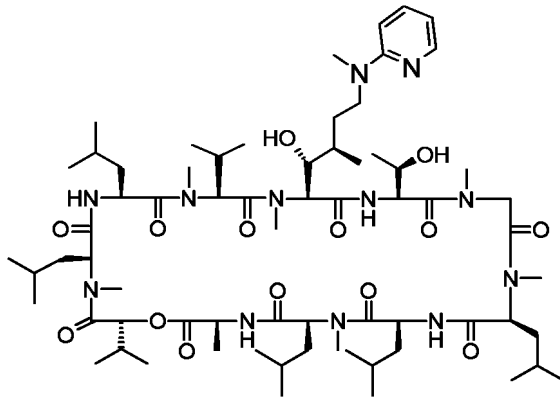
[実施例 2 8]

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチル
アミノ) - 1 - N - (メチル - ピリジン - 2 - イル - アミン) - ヘキサン酸 - T h r - S a

50

r - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【化53】



10

シクロ - { [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例2、ステップi) (0.050g, 0.040mmol) とメチル - ピリジン - 2 - イル - アミン (0.044g, 0.40mmol) とを使用して、実施例22の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (17mg) を得た。ESMS MH+ 1327.6。

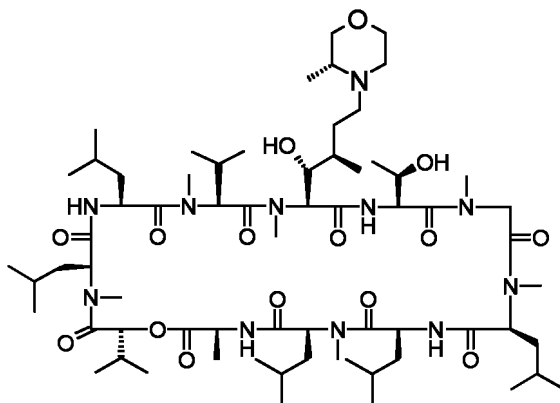
20

【0184】

[実施例29]

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - ((R) - 3 - メチル - モルホリン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【化54】



30

シクロ - { [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例2、ステップi) (0.050g, 0.040mmol) と (R) - 3 - メチル - モルホリン (0.041g, 0.40mmol) とを使用して、実施例22の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (31mg) を得た。ESMS MH+ 1320.7。

40

【0185】

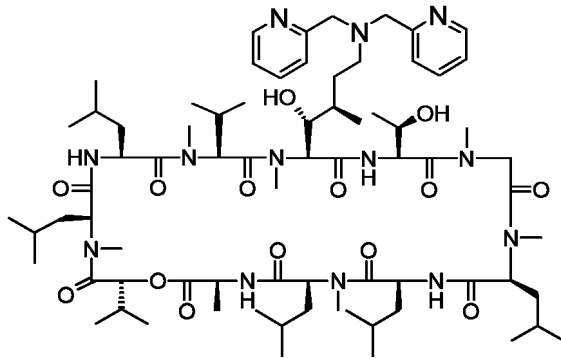
[実施例30]

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (ピス - ピリジン - 2 - イルメチル - アミン) - ヘキサン酸 - Thr -

50

Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【化55】



10

シクロ - { [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例2、ステップi) (0.058 g, 0.047 mmol) とビス - ピリジン - 2 - イルメチル - アミン (0.094 g, 0.47 mmol) とを使用して、実施例22の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (16 mg) を得た。ESMS MH+ 1418.5。

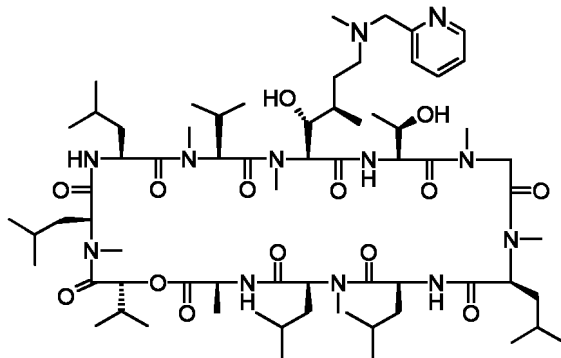
20

【0186】

[実施例31]

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (メチル - ピリジン - 2 - イルメチル - アミノ) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【化56】



30

シクロ - { [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例2、ステップi) (0.132 g, 0.108 mmol) とメチル - ピリジン - 2 - イルメチル - アミン (0.092 g, 0.753 mmol) とを使用して、実施例2、ステップiiの方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (20 mg) を得た。ESMS MH+ 1341.6。

40

【0187】

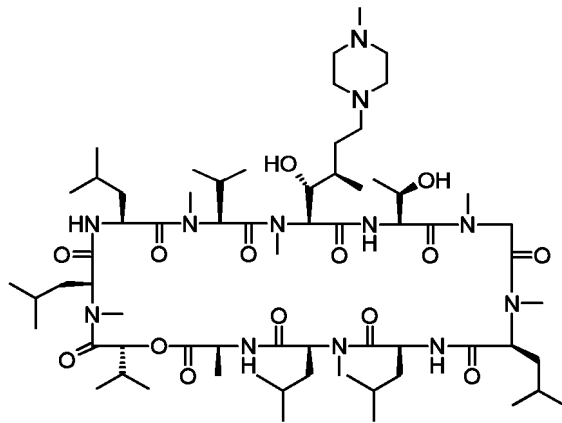
[実施例32]

シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - N - (N' - メチルピペラジン) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調

50

製

【化 5 7】



10

シクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチル
アミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu
- Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2、ステップ i)
(0 . 0 7 0 g、0 . 0 5 7 mmol) と N - メチルピペラジン (0 . 0 4 0 g、0 . 3
9 7 mmol) とを使用して、実施例 2、ステップ i i の方法で標題の化合物を調製する
ことにより、生成物 (2 7 mg) を得た。E S M S MH + 1 3 1 7 . 3。

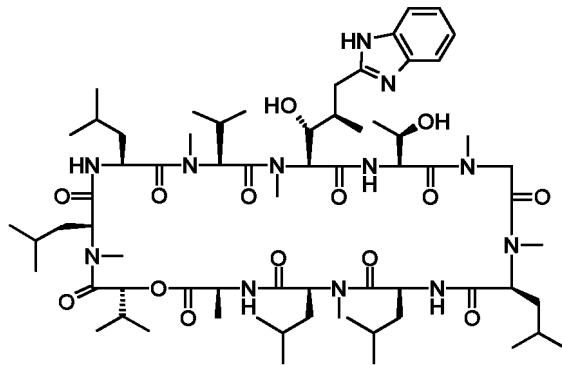
20

【 0 1 8 8 】

[実施例 3 3]

シクロ - [(2 R , 3 R , 4 S) - 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2
- メチル - 4 - メチルアミノ - 3 - ヒドロキシ - ペンタン酸 - Thr - Sar - MeLeu
- Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調
製

【化 5 8】

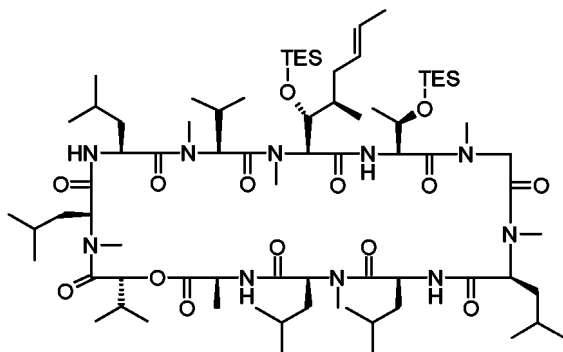


30

i) シクロ - [(5 R , 6 R , 7 S) - 5 - メチル - 7 - メチルアミノ - 6 - トリエチ
ルシラニルオキシ - オクタ - 2 - エン酸 - (2 S , 3 S) - 2 - アミノ - 3 - トリエチル
シラニルオキシ - 酪酸 - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv
- MeLeu - Leu - MeVal] の調製

40

【化59】



10

攪拌したシクロ - (MeBmt - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal) (実施例1) (1.17 g、940 μ mol) の乾燥ジクロロメタン (12 mL) 溶液にトリエチルアミン (261 μ L、1.9 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリル (424 μ L、1.9 mmol) を加え、その反応液を16時間攪拌した。この時間後に、トリエチルアミン (523 μ L、3.8 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリル (848 μ L、3.8 mmol) を追加し、反応液を4時間攪拌した。この時間後に、水 (10 mL) を加え、フェーズセップ (相分離: phase-sep) カートリッジを使って相を分離した。有機分を減圧下で濃縮し、100% イソヘキサンから40% アセトン / 60% イソヘキサンまでの溶媒勾配を使ってMPLCで精製することにより、標

20

【0189】

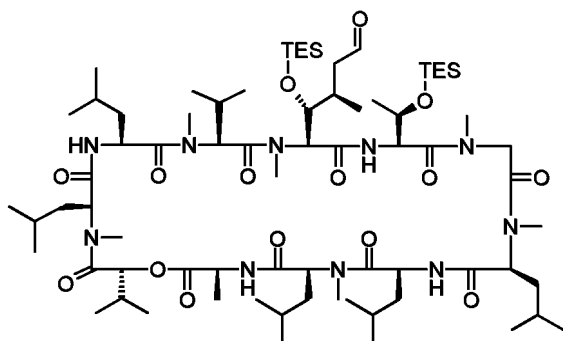
^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) は、4つの特徴的NHアミドピークを8.10 (d, 1H)、7.96 (d, 1H)、6.97 (d, 1H)、6.85 (d, 1H) に与えた。

【0190】

ii) シクロ [(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - (2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - トリエチルシラニルオキシ - 酪酸 - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

30

【化60】



40

シクロ - [(5R, 6R, 7S) - 5 - メチル - 7 - メチルアミノ - 6 - トリエチルシラニルオキシ - オクタ - 2 - エン酸 - (2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - トリエチルシラニルオキシ - 酪酸 - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] (実施例33、ステップi) で得た生成物 (500 mg、339 μ mol) を乾燥ジクロロメタン (50 mL) に溶解し、2 Mヨウ化カリウム溶液が入ったドレシュラー瓶に出口が接続されているガラス注入管 (窒素 / オゾン添加用) を装備した三口フラスコに投入した。固形 CO_2 / アセトン浴を使って、反応混合物を、窒素雰囲気下で -78 まで冷却した。反応槽の温度が安定してから、オゾン、反応混合物が淡い青色になるまで (約3~5分)、反応混合物にバブリングした。オゾン供給源

50

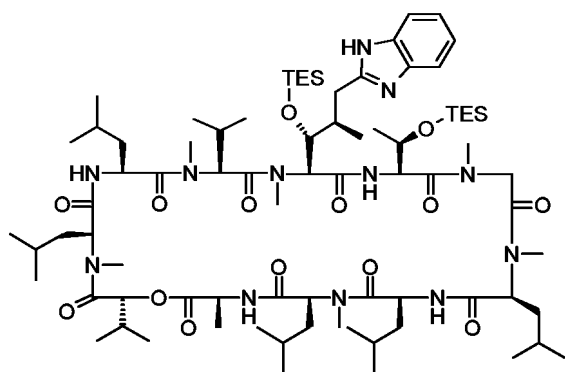
を取り除き、次に、青色が消失するまで、乾燥窒素を反応混合物にバブリングした。次に硫化ジメチル (99 μ L、1.4 mmol) を加え、反応混合物を3時間にわたって室温に温ませた。この時間後に、反応混合物をブラインで洗浄してから乾燥 (Na_2SO_4) し、ろ過し、減圧下でエバポレートすることにより、標題化合物を得た。ESMS ($M + \text{TES}$) 1350.0。

【0191】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) は、4つの特徴的なNHアミドピークを8.10 (d, 1H)、7.91 (d, 1H)、7.03 (d, 1H)、6.84 (d, 1H) に与えると共に、特徴的なアルデヒドピークを9.76 (s, 1H) に与えた。

【0192】

iii) シクロ - [(2R, 3R, 4S) - 1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - メチルアミノ - 3 - トリエチルシラニルオキシ - ペンタン酸 - (2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - トリエチルシラニルオキシ - 酪酸 - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製【化61】



シクロ [(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - 1 - オキシ - ヘキサノ酸 - (2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - トリエチルシラニルオキシ - 酪酸 - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] (実施例33、ステップii) で得た生成物 (150 mg、102 μ mol) のアセトニトリル (3 mL) 溶液を撹拌したものに、1, 2 - ベンゼンジアミン (11 mg、102 μ mol) を加え、圧縮空気の気流をバブリングしながら、その反応液を室温で168時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を、100%ジクロロメタンから10%イソプロパノール/90%ジクロロメタンへの溶媒勾配を用いるMPLCで精製することにより、標題化合物を得た。ESMS ($M + \text{H}$) 1552.8。

【0193】

実施例33：シクロ - [(2R, 3R, 4S) - 1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - メチルアミノ - 3 - ヒドロキシ - ペンタン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

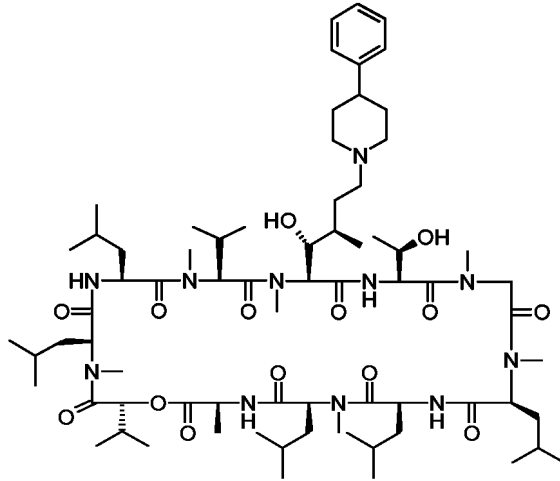
シクロ - [(2R, 3R, 4S) - 1 - (1H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 2 - メチル - 4 - メチルアミノ - 3 - トリエチルシラニルオキシ - ペンタン酸 - (2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - トリエチルシラニルオキシ - 酪酸 - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] (実施例33、ステップiii) で得た生成物 (49 mg、32 μ mol) のアセトニトリル (1 mL) 溶液を撹拌したものにトリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (51 μ L、320 μ mol) を加え、その反応液を室温で16時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣を、100%ジクロロメタンから20%イソプロパノール/80%ジクロロメタンへの溶媒勾配を用いるMPLCで精製することにより、標題化合物を得た。ESMS ($M + \text{H}$) 1323.8。

【 0 1 9 4 】

[実施例 3 4]

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - (4 - フェニル - 1 - ピペリジル) - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【 化 6 2 】



10

20

撈拌したシクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2、ステップ i) (50 mg、41 μmol) の乾燥ジクロロメタン (1 mL) 溶液に、4 - フェニルピペリジン (26 mg、162 μmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (51 mg、243 μmol) を加え、その反応混合物を室温で 16 時間撈拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、ブラインで洗淨し、有機相をエバポレートした。残渣を、100%ジクロロメタンから90%ジクロロメタン / 10%イソプロパノールへの溶媒勾配を用いるMPLCで精製することにより、標題化合物を得た。ESMS MH⁺ 1380.5。

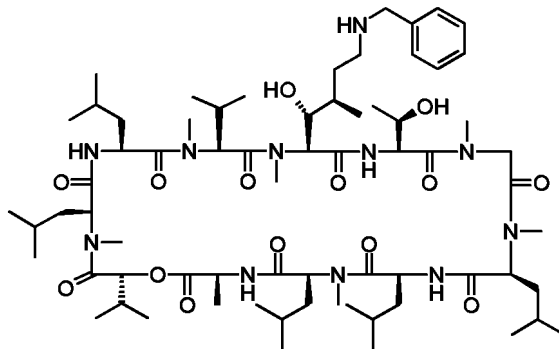
30

【 0 1 9 5 】

[実施例 3 5]

シクロ - [(3 R , 4 R , 5 S) - 1 - ベンジルアミノ - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - 4 - ヒドロキシ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【 化 6 3 】



40

撈拌したシクロ - { [(3 R , 4 R , 5 S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2、ステ

50

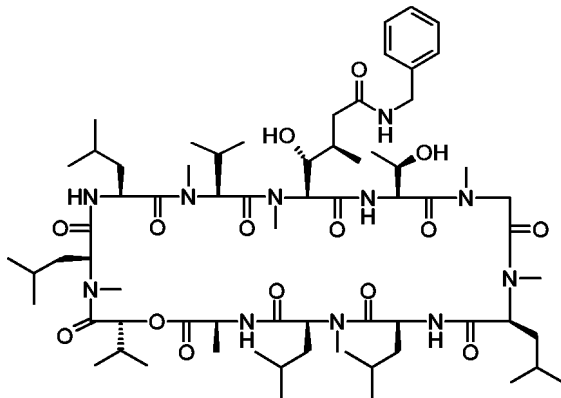
ップ i) (120 mg、82 μ mol) の乾燥ジクロロメタン (1 mL) に、ベンジルアミン (53 μ L、492 μ mol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (104 mg、492 μ mol) を加え、その反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、ブラインで洗浄してから、有機相をエバポレートした。残渣を、100%ジクロロメタンから 90%ジクロロメタン / 10%イソプロパノールへの溶媒勾配を用いる MPLC で精製することによって得た粗中間体を、アセトニトリル (1 mL) に溶解し、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩 (77 μ L、472 μ mol) で処理し、室温で 16 時間撹拌した。その反応液を減圧下で濃縮し、100%ジクロロメタンから 80%ジクロロメタン / 20%イソプロパノールへの溶媒勾配を用いる MPLC で精製することにより、標題化合物を得た。ESMS (M + H) 1326.8。

【0196】

[実施例 36]

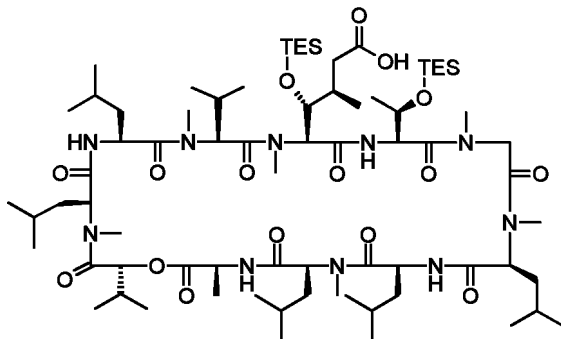
シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 1 - ベンジルカルバモイル - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - 4 - ヒドロキシ - ペンタン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【化 64】



i) シクロ - [(3R, 4R, 5S) - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - 4 - トリエチルシラニルオキシ - ヘキサン二酸 - (2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - トリエチルシラニルオキシ - 酪酸 - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【化 65】



撹拌したシクロ [(3R, 4R, 5S) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - 1 - オキシ - ヘキサン酸 - (2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - トリエチルシラニルオキシ - 酪酸 - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] (実施例 33、ステップ ii) (200 mg、140 μ mol) のテトラヒドロフラン (1 mL) および tert - ブタノール (1 mL) 溶液に、2, 3 - ジメチルブタ - 2 - エン (81 μ L、680 μ mol) を加え、次に二塩基性リン酸水素ナトリウム (58 mg、410 μ mol) の水 (0.5 mL) 溶液を加えた。次に、亜塩素酸ナトリウム (37 mg、410 μ mol) の水 (0.5 mL) 溶液を加え、そ

の反応液を室温で4時間撹拌した。反応液を水(10 mL)で希釈し、有機分をtert-ブチルメチルエーテル(5 mL x 3)に抽出した。合わせた有機分を、フェーズセップカートリッジを使って乾燥し、減圧下で濃縮することにより、標題化合物を得た。ESMS(M+ - TES) 1382.8。

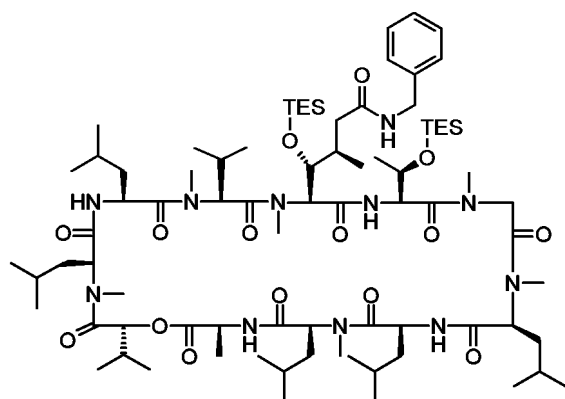
【0197】

¹H NMR(300 MHz、CDCl₃)は、8.08(d, 1H)、7.91(d, 1H)、7.02(d, 1H)、6.83(d, 1H)に4つの特徴的なNHアミドピークを与えた。

【0198】

ii) シクロ-[(3R, 4R, 5S) - 1 - ベンジルカルバモイル - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - 4 - トリエチルシラニルオキシ - ペンタン酸 - (2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - トリエチルシラニルオキシ - 酪酸 - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製
【化66】

10



20

撹拌したシクロ-[(3R, 4R, 5S) - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - 4 - トリエチルシラニルオキシ - ヘキサン二酸 - (2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - トリエチルシラニルオキシ - 酪酸 - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] (実施例36、ステップi) (100 mg、68 μmol) のジクロロメタン(1 mL)溶液に、トリエチルアミン(18 μL、135 μmol)、ベンジルアミン(15 μL、135 μmol)および(ジメチルアミノ) - N, N - ジメチル(3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジン - 3 - イルオキシ)メタンイミニウムヘキサフルオロホスフェート(26 mg、68 μmol)を加え、次にその反応液を16時間撹拌した。反応液を水(5 mL)で希釈し、フェーズセップカートリッジを使って有機分を分離した。水相をジクロロメタン(4 mL)で再抽出し、フェーズセップカートリッジに通した。合わせた有機分を減圧下で濃縮することで、標題化合物を粗中間体として得て、それを次の工程に使用した。ESMS(M - TES + NH₄) 1473.0。

30

【0199】

実施例36: シクロ-[(3R, 4R, 5S) - 1 - ベンジルカルバモイル - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - 4 - ヒドロキシ - ペンタン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

40

撹拌した粗シクロ-[(3R, 4R, 5S) - 1 - ベンジルカルバモイル - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - 4 - トリエチルシラニルオキシ - ペンタン酸 - (2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - トリエチルシラニルオキシ - 酪酸 - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] (実施例36、ステップii) (100 mg、64 μmol) のアセトニトリル(1 mL)溶液に、トリエチルアミン三フッ化水素酸塩(52 μL、320 μmol)を加え、その反応液を16時間撹拌した。トリエチルアミン三フッ化水素酸塩(52 μL、320 μmol)を追加し、反応液をさらに24時間撹拌した。トリエチルアミン三フッ化水素酸塩(105 μL、640

50

μmol)を追加し、反応液をさらに72時間撹拌した。反応液を減圧下で濃縮し、100%ジクロロメタンから12%イソプロパノール/88%ジクロロメタンを使って溶出させるMPLCで精製することにより、標題化合物を得た。E SMS (M+H) 1340.6。

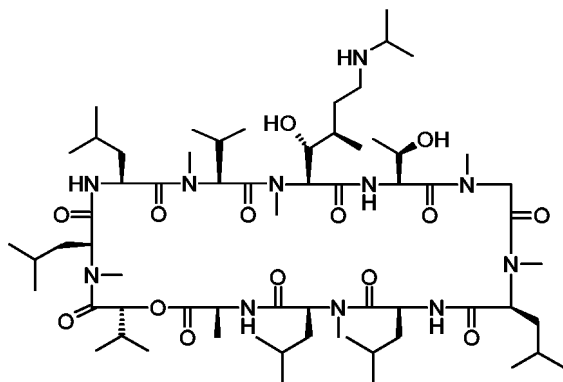
【0200】

[実施例37]

シクロ-[(3R, 4R, 5S)-4-ヒドロキシ-1-イソプロピルアミノ-3-メチル-5-メチルアミノ-ヘキサン酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]の調製

【化67】

10



20

撹拌したシクロ-{[(3R, 4R, 5S)-4-(ヒドロキシ)-3-メチル-5-(メチルアミノ)-1-オキソ-ヘキサン酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]}(実施例2、ステップi)(240mg、194 μmol)の乾燥ジクロロメタン(2ml)溶液に、イソプロピルアミン(69mg、1.2mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(250mg、1.2mmol)を加え、その反応混合物を室温で72時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液、ブラインで洗浄してから、有機相をエバポレートした。残渣を、100%エタノールからエタノール中の0.21Mトリメチルアミンへの溶媒勾配を用いるSCXクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物を得た。E SMS (M+H) 1278.6。

30

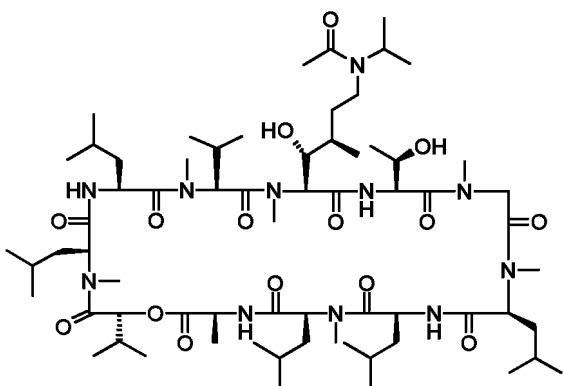
【0201】

[実施例38]

シクロ-[(3R, 4R, 5S)-1-(アセチル-イソプロピル-アミノ)-4-ヒドロキシ-3-メチル-5-メチルアミノ-ヘキサン酸-Thr-Sar-MeLeu-Leu-MeLeu-Ala-D-Hiv-MeLeu-Leu-MeVal]の調製

【化68】

40



撹拌したシクロ-[(3R, 4R, 5S)-4-ヒドロキシ-1-イソプロピルアミノ

50

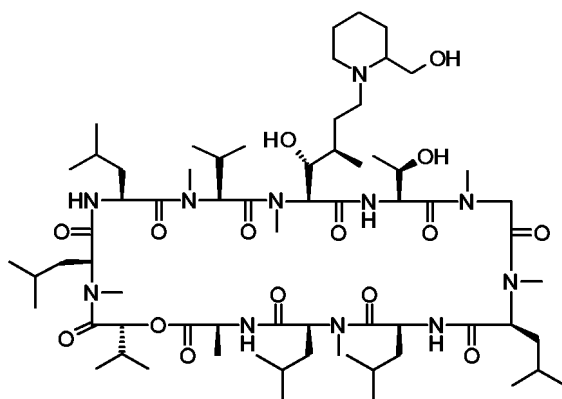
- 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] (実施例 37) (81mg、63 μ mol) のジクロロメタン (2mL) 溶液に、トリエチルアミン (53 μ L、39mg、380 μ mol) を加えてから塩化アセチル (27 μ L、30mg、380 μ mol) を加え、その反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してから、ジクロロメタン (2mL) と水 (2mL) とに分配した。疎水性フリットを使って有機分を分離し、その有機分を、100%エタノールを用いる SCXクロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物を得た。ESMS (M + H) 1320.7。

【 0202 】

[実施例 39]

シクロ - [(2R , 3R , 4S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 5 - メチルアミノ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] の調製

【 化 69 】



シクロ - { [(3R , 4R , 5S) - 4 - (ヒドロキシ) - 3 - メチル - 5 - (メチルアミノ) - 1 - オキソ - ヘキサン酸 - Thr - Sar - MeLeu - Leu - MeLeu - Ala - D - Hiv - MeLeu - Leu - MeVal] } (実施例 2、ステップ i) (0.070g、0.057mmol) と 2 - ピペリジンメタノール (0.039g、0.340mmol) とを使用して、実施例 2、ステップ i i の方法で標題の化合物を調製することにより、生成物 (27mg) を得た。ESMS MH+ 1334.8。

【 0203 】

(生物学的性質および物理的性質)

実施例化合物を下記の表 1 に列挙し、説明する。選ばれた化合物について、シクロフィリン A (Cyp A) 阻害活性、シクロフィリン D (Cyp D) 阻害活性、免疫抑制能、および水溶性を示すデータを、表 1 に記載する。このデータを得るために使用したアッセイの一般的な手順およびプロトコールは後述する。

【 0204 】

このデータは、本明細書に記載するシクロウンデカデブシペプチド化合物が、プロテアーゼフリー PPI アッセイで測定した場合に、シクロフィリン A およびシクロフィリン D の強力な阻害剤 ($K_i < 300$ nM) であること、Cyp - A 存在下での CaN アッセイによって測定した場合に、実施例 1 の化合物より著しく低い免疫抑制活性を有すること、および水溶性アッセイによって測定した場合に、実施例 1 と比較して少なくとも等しいかそれを上回る水溶性を有することを示している。

【 0205 】

【表 2 - 1】

化合物	CypA Ki nM	CypD Ki nM	CaN + CypA nM	溶解性 (μ M)
式 A の化合物 (実施例 1)	1.7	3.2	70	10-25
実施例 2	9.2	6.5	>1,000	>100
実施例 3	+++	+++	-	50-75
実施例 4	+++	+++	-	25-50
実施例 5	+++	+++	-	50-75
実施例 6	+++	+++	-	25-50
実施例 7	++	+++	-	50-75
実施例 8	++	+++	-	>100
実施例 9	+++	+++	-	10-25
実施例 10	++	+++	-	>100
実施例 11	+++	+++	-	>100

【 0 2 0 6 】

10

20

【表 2 - 2】

化合物	CypA Ki nM	CypD Ki nM	CaN + CypA nM	溶解性 (μM)
実施例 1 2	++	+++	-	>100
実施例 1 3	+++	+++	-	25-50
実施例 1 4	+++	+++	-	10-25
実施例 1 5	+++	+++	>1,000	10-25
実施例 1 6	+++	+++	-	25-50
実施例 1 7	+++	+++	>1,000	10-25
実施例 1 8	+++	+++	-	10-25
実施例 1 9	+++	+++	-	10-25
実施例 2 0	+++	+++	>5,000	10-25
実施例 2 1	+++	+++	-	10-25
実施例 2 2	+++	+++	>10,000	25-50
実施例 2 3	+++	+++	>10,000	75-100
実施例 2 4	+++	+++	-	25-50
実施例 2 5	+	+	-	>100
実施例 2 6	+	++	-	>100
実施例 2 7	++	+++	-	>100
実施例 2 8	+++	+++	-	25-50
実施例 2 9	++	++	-	>100
実施例 3 0	++	+++	-	10-25
実施例 3 1	++	+++	-	50-75
実施例 3 2	+	++	-	-
実施例 3 3	+++	+++	-	25-50
実施例 3 4	+++	+++	-	10-25
実施例 3 5	++	+++	-	25-50
実施例 3 6	+++	+++	-	25-50
実施例 3 7	++	+++	-	>100
実施例 3 8	++	+++	-	50-75
実施例 3 9	+	++		>100

実施例化合物のCypAおよびCypDスクリーニングアッセイの結果

+ 100 nM～300 nMのCypA/D阻害Ki

++ 25 nM～100 nMのCypA/D阻害Ki

+++ 1 nM～25 nMのCypA/D阻害Ki

【0207】

(一般的な手順およびアッセイ)

(* プロテアーゼフリー PPIアーゼアッセイ)

プロテアーゼフリー PPIアーゼアッセイは、酵素シクロフィリン A およびシクロフィリン D によって触媒されるペプチド基質のシスからトランスへの転化の速度を測定するものである。シクロフィリン阻害剤 (例えば試験化合物) の添加は触媒反応速度を遅くし、 K_i 値が得られる。30 nM 未満の K_i 値は、当該試験化合物がシクロフィリン A またはシクロフィリン D の強力な阻害剤であることの証拠になる。

【0208】

10

20

30

40

50

(材料)

アッセイ緩衝液：0.2 μmフィルターでろ過した35 mM HEPES pH 7.8。毎日使用前に50 μM DTTを加えてから、緩衝液を氷上に保存した。

【0209】

酵素：ヒト組換えシクロフィリンA (Cyp A) (Sigma C3805) 酵素を酵素希釈緩衝液 (20 mM HEPES pH 7.8、40%グリセロール、50 μM DTTおよび1 μM BSA) で1 μMに希釈し、-20℃で保存した。

【0210】

基質：スクシンイミド-Ala-Ala-Pro-Phe-p-ニトロアニリド (SUCC-AAPF-pNA) (Bachem AG製、L-1400)、20 mg/ml、トリフルオロエタノール中の0.5 M LiClに調製。

10

【0211】

(方法)

読み取りは全て、キュベット保持具、攪拌器、キュベット温度を10.0 ± 0.1℃に維持するための冷却器からなるAgilent 8453分光測光器で行った。温度プローブを使って温度を監視する。試験化合物のUV分解を防ぐために、290 nm未満の光は光路中のガラススライドを使って遮断した。1.5 mlのアッセイ緩衝液を3 ml石英キュベットに入れ、(激しく、ただし空洞形成が起こらない速さで) 攪拌しながら10.0 ± 0.1℃に冷却した。阻害剤を100% DMSOに希釈してからアッセイに加え、アッセイ中の最大最終濃度を0.5% DMSOにした。ブランクスペクトルを取得してから、3 μlの酵素を加え(最終濃度2 nM)、次に3 μlの基質(最終濃度60 μM)を加えた。吸光度を330 nmにおいて300秒間測定するか、ブランク実験については500秒間測定した(注意：混合誤差を最小限に抑えるために、基質は1回の迅速な注入で加え、測定を直ちに開始しなければならない)。

20

各阻害剤濃度について、一次反応速度式を吸光度データに当てはめて、速度定数を得た(最初の10~15秒間は除外した。曲線のこの部分では混合が誤差の原因となるからである)。バックグラウンド反応速度定数を差し引いた酵素反応速度定数から触媒反応速度を算出した。触媒反応速度定数対阻害剤濃度を使って指数曲線を作成することで、当該阻害剤に関する K_i 値を得た。 K_i 値は、試験化合物とシクロフィリンAまたはシクロフィリンDとの間の結合アフィニティを示す。

30

【0212】

(**カルシニューリンホスファターゼ(CaN)アッセイ)

カルシニューリンホスファターゼアッセイは、試験化合物の免疫抑制能を評価するための手段である。カルシニューリンは、活性化した時に、Tリンパ球活性化において重要な活性化T細胞核内因子(NFAT)のメンバーを脱リン酸化するセリン-スレオニンプロテインホスファターゼである。シクロスポリンA(CsA)または化合物1などといったいくつかのシクロフィリンA阻害剤は、シクロフィリンA(Cyp A)に結合すると、カルシニューリン活性を著しく阻害して、極めて著しい免疫抑制効果をもたらす。その一方で、いくつかのシクロフィリンA阻害剤は、シクロフィリンAの存在下で、低減したカルシニューリン阻害を、したがって低減した免疫抑制を示すか、またはカルシニューリン活性を全く阻害せず、免疫抑制効果を示さない。

40

【0213】

新規シクロウンデカデブシペプチド化合物である例示的な式1の化合物の免疫抑制能を調べるために、それらのカルシニューリン活性阻害能力をCyp Aの存在下で測定した。

【0214】

使用するCaNアッセイキットは、カルシニューリンホスファターゼ活性を測定するための比色分析アッセイに基づくもので、市販されている(Enzo Life SciencesおよびCalbiochem)。カルシニューリン活性にはカルモジュリンも必要であり、RIIホスホペプチドをカルシニューリンの高効率ペプチド基質として使用する

50

る。本発明者らは、阻害剤との1:1複合体としてCyp Aを添加することにより、Cyp A依存的阻害の測定とCyp A非依存的阻害の測定が可能になるように、本方法に変更を加えた。放出される遊離リン酸の検出は、古典的なマラカイトグリーンアッセイに基づく。

【0215】

(材料)

Enzo Life Sciences CaNアッセイキット: BML-AK804
2×アッセイ緩衝液: 100mM トリス、pH 7.5、200mM NaCl、12mM MgCl₂、1mM DTT、0.05% NP-40、1mM CaCl₂

マラカイトグリーン: バイオモル・グリーン (BIOMOL Green (商標)) 試薬

10

カルモジュリン (ヒト、組換え): 氷上で融解し、2×アッセイ緩衝液で1:50希釈してから、氷上に保存した。

カルシニューリン: 素早く融解し、直ちに氷上に保存し、1×アッセイ緩衝液で1:12.5希釈してから、氷上に保存した。

R-II基質: 915μLの超純水 (UPW) を1.5mg バイアル基質に加えて最終濃度を0.75mMとした。

阻害剤: 100% DMSO中の2.5mM阻害剤。

Cyp A: 組換えヒトCyp A (Sigma C3805)、1mg/ml; エジンバラ大学によって調製された組換え6-hisタグ付きCyp Aも使用した。結果を比較したところ、どちらの酵素も同じ結果を与えることがわかった。

20

【0216】

(方法)

阻害剤希釈液: ポリプロピレン製低吸着96ウェルプレートにおいて、阻害剤化合物を、UPWで最終アッセイ濃度の5倍に希釈した。「Cyp Aなし」試料については、阻害剤の4点希釈系列を二つ一組にして調製することで、最終アッセイ濃度を10μM、1μM、0.1μM および0.01μM とした。「Cyp Aあり」試料については、阻害剤とCyp Aとの1:1複合体が得られるように7点希釈系列を調製して、10μM、3.33μM、1.11μM、0.37μM、0.12μM、0.04μM、0.014μM

という、阻害剤およびCyp Aの最終アッセイ濃度を調製した。10μM Cyp Aを含む、または10μM Cyp Aを含まない、10μM CsAの最終濃度が得られるように、CsA阻害剤対照も調製した。

30

【0217】

アッセイ準備: キットと共に供給されるハーフエリア96ウェルプレートを使用し、10μLのUPWを二つ一組のウェルに加えることで、非阻害対照を用意した。10μLの阻害剤または阻害剤/Cyp A複合体を適当な試料ウェルに加えた。CaMを含む25μLの2×アッセイ緩衝液を全てのウェルに加えてから、「カルシニューリンなしのブランク」ウェル (このウェルには5μLの1×アッセイ緩衝液を加えた) を除く全てのウェルに、5μLのCaNを加えた (最終濃度1ウェルあたり40U)。アッセイプレートを30℃の恒温器に15分間入れて、反応温度と平衡化させた。10μLのRII-ペプチド (最終濃度0.15mM) の添加によって反応を開始した。反応を30℃で進行させた。この期間中、反応は約60分にわたって直線的である。次に、100μLのマラカイトグリーン試薬を加えることによって、反応を停止させた。室温で15~30分間発色させてから、プレートリーダー (Molecular Devices - スペクトラマックス (SpectraMax) M5) を使って620nmにおける吸光度を測定した。全ての吸光度測定値から「カルシニューリンなしのブランク」を差し引き、バックグラウンド補正した吸光度をLog₁₀阻害剤濃度に対してプロットすることによって、データを解析した。GraphPad Prismソフトウェアを使って、シグモイド用量応答曲線をデータに当てはめた。

40

【0218】

50

化合物 1 はカルシニューリン活性の強力な阻害剤であるから、強力な免疫抑制剤である。これはシクロフィリン A に結合して複合体を形成し、次にそれがカルシニューリンに結合し、よってカルシニューリン活性を阻害することにより、その免疫抑制活性を発揮する。表 1 に示すとおり、化合物 1 はカルシニューリン / シクロフィリン A アッセイにおいて 70 nM の IC_{50} 値を有する。したがって、このアッセイにおいて 70 nM より高い値を有する化合物は、予想されるとおり、実施例 1 の化合物より免疫抑制性が低いであろう。表 1 からわかるように、シクロウンデカデブシペプチド化合物 2 は、このアッセイにおいて 70 nM より著しく高い値を与えるので、化合物 1 より免疫抑制性が著しく低い。

【0219】

(*** 水溶性アッセイ (pH 7.8 の緩衝液において測定))

10

化合物の沈殿の発生を、増加する濃度の関数として記録することにより、緩衝液 (pH 7.8) における化合物 1 および化合物 2 の水溶性を測定した。沈殿の発生が起こった場合、それは 650 nm における吸光度の増加によって検出された。

【0220】

(材料)

アッセイ緩衝液: 35 mM HEPES pH 7.8

対照化合物および試験化合物の原液: 100% DMSO 中、10 mM

(方法)

対照化合物および試験化合物の 10 mM 原液を 100% DMSO 中に調製した。アッセイにおける最終濃度が 0 μ M、3.33 μ M、10 μ M、25 μ M、50 μ M、75 μ M および 100 μ になるように、また DMSO が 1% に制限されるように、DMSO 中の原液から、一連の希釈液を調製した。

20

【0221】

アッセイ緩衝液 (247.5 μ l) を平底透明 96 ウェルプレートに入れた。ブランク試料の場合は、DMSO (2.5 μ l) を加えた。試験試料および対照試料の場合は、2.5 μ l の適当な DMSO 希釈原液を適当なウェルに加えた。試験化合物および対照化合物は全て 3 つ一組にして行った。

【0222】

プレートを粘性性プレートシールで密封し、プレート振とう器を利用して 250 rpm、25 で 18 時間振とうした。

30

【0223】

インキュベーション後に、プレートシールを剥がし、ウェル内に認められる泡を全て除去した。スペクトラマックス M5 を利用してプレートを、5 秒間の測定前振とう後に、650 nm で読み取った。

【0224】

データファイルを適当なワークシートに写し、化合物の溶解性範囲をデータから算出した。

【0225】

表に示す値は、化合物が溶解した状態を保っている濃度を μ M (マイクロモル濃度) の単位で示している。表 1 に示すとおり、実施例 1 の化合物は 10 ~ 25 μ M の水溶液濃度で沈殿が発生する。したがって、10 ~ 25 μ M より高い水溶液濃度で沈殿すると測定された化合物は、より良い水溶性を有する (例えば実施例 2 の化合物)。

40

【0226】

(ラット薬物動態データ)

実施例 2 について、1 mg / kg での iv 投与後および 10 mg / kg での po 投与後に、ラット薬物動態データを取得し、さまざまな時点で血漿試料および全血試料の個別解析を行った。

【0227】

(全血)

1 mg / kg の名目用量での実施例 2 の化合物の静脈内投与後は、全身クリアランスの

50

平均値が 1.16 L / 時間 / kg であり、これは、ラットの肝血流量 (3.31 L / 時間 / kg) の 35.0% に相当した。平均半減期 ($T_{1/2}$) は 6.14 時間であった。

【0228】

1 mg / kg の名目用量での IV 投与後の C_{max} (投与後 5 分) の平均値は $643.18 \mu\text{g / L}$ であった。 $AUC_{(0-t)}$ および $AUC_{(0-\infty)}$ の平均値は $826.92 \text{ 時間} \cdot \mu\text{g / L}$ および $858.75 \text{ 時間} \cdot \mu\text{g / L}$ であった。

【0229】

終末相における平均分布容積は 10.32 L / kg であり、これはラットにおける体内総水分量 (0.67 L / kg) の 15.40 倍に相当した。

【0230】

10 mg / kg の用量での実施例 2 の化合物の経口投与後は、 C_{max} と T_{max} の平均値が 678.45 ng / mL および 2.00 時間であり、 $AUC_{(0-t)}$ および $AUC_{(0-\infty)}$ の平均値は $5934.43 \text{ ng / mL} \cdot \text{時間}$ および $6021.60 \text{ ng / mL} \cdot \text{時間}$ であり、半減期 ($T_{1/2}$) の平均値は 4.03 時間であった。バイオアベイラビリティの平均値は 70.12% であった。

【0231】

(血漿)

1 mg / kg の名目用量での実施例 2 の化合物の静脈内投与後は、全身クリアランスの平均値が 4.18 L / 時間 / kg であり、これは、ラットの肝血流量 (3.31 L / 時間 / kg) の 1.26 倍に相当した。平均半減期 ($T_{1/2}$) は 4.96 時間であった。

【0232】

1 mg / kg の名目用量での IV 投与後の C_{max} (投与後 5 分) の平均値は $274.94 \mu\text{g / L}$ であった。 $AUC_{(0-t)}$ および $AUC_{(0-\infty)}$ の平均値は $197.06 \text{ 時間} \cdot \mu\text{g / L}$ および $238.98 \text{ 時間} \cdot \mu\text{g / L}$ であった。

【0233】

終末相における平均分布容積は 29.94 L / kg であり、これは、ラットにおける体内総水分量 (0.67 L / kg) の 44.69 倍に相当した。

【0234】

10 mg / kg の用量での実施例 2 の化合物の経口投与後は、 C_{max} と T_{max} の平均値が 328.35 ng / mL および 2.00 時間であり、 $AUC_{(0-t)}$ および $AUC_{(0-\infty)}$ の平均値は $2245.93 \text{ ng / mL} \cdot \text{時間}$ および $2291.04 \text{ ng / mL} \cdot \text{時間}$ であり、半減期 ($T_{1/2}$) の平均値は 4.40 時間であった。バイオアベイラビリティの平均値は 95.87% であった。

【0235】

全血では終末相における平均分布容積が 10.32 L / kg であったのに対し、血漿では終末相における平均分布容積が 29.94 L / kg であり、血液 / 血漿比では、約 3 倍の差でしかないことを示した。これは、BC556 などのシクロフィリン阻害剤で典型的に観察される $10 \sim 40$ 倍という血液 / 血漿比 (Gregory MA ら、2012 年 4 月バルセロナでの EASL 会議で発表されたポスター) より著しく低い。このデータは、化合物 2 および式 1 の他の化合物が、他の多くのシクロフィリン阻害剤よりも改良された動物全身組織分布を有しうることを示唆している。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	33/00	(2006.01)	A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
C 1 2 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			C 1 2 P	21/04	

- (72)発明者 フォード、ローナン リー
イギリス国 シーエム5 0ジーエス エセックス、オンガー、ファイフィールド ロード、ファイフィールド ビジネス アンド リサーチ パーク内
- (72)発明者 ヴォン、アントニオ クオク ケオン
イギリス国 シーエム5 0ジーエス エセックス、オンガー、ファイフィールド ロード、ファイフィールド ビジネス アンド リサーチ パーク内

審査官 松原 寛子

- (56)参考文献 国際公開第2010/052559(WO, A1)
米国特許出願公開第2011/0206637(US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 K 7 / 5 6
CAplus/REGISTRY(STN)
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)