

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4579970号
(P4579970)

(45) 発行日 平成22年11月10日 (2010.11.10)

(24) 登録日 平成22年9月3日 (2010.9.3)

(51) Int.Cl.

F I

C 0 7 F 9/09 (2006.01)

C 0 7 F 9/09 C S P U

C 0 7 C 311/41 (2006.01)

C 0 7 C 311/41

A 6 1 K 31/661 (2006.01)

A 6 1 K 31/661

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 31/18

A 6 1 K 31/27 (2006.01)

A 6 1 K 31/27

請求項の数 76 (全 58 頁)

(21) 出願番号 特願2007-501073 (P2007-501073)
 (86) (22) 出願日 平成16年8月2日 (2004.8.2)
 (65) 公表番号 特表2007-525527 (P2007-525527A)
 (43) 公表日 平成19年9月6日 (2007.9.6)
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2004/001440
 (87) 国際公開番号 W02006/012725
 (87) 国際公開日 平成18年2月9日 (2006.2.9)
 審査請求日 平成18年9月1日 (2006.9.1)

(73) 特許権者 506297050
 アンブリリア・バイオフーマ・インコー
 ポレーテッド
 カナダ・ケベック・H3E・1H4・ベル
 ダン・シュマン・デュ・ゴルフ・1000
 (74) 代理人 100064908
 弁理士 志賀 正武
 (74) 代理人 100089037
 弁理士 渡邊 隆
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

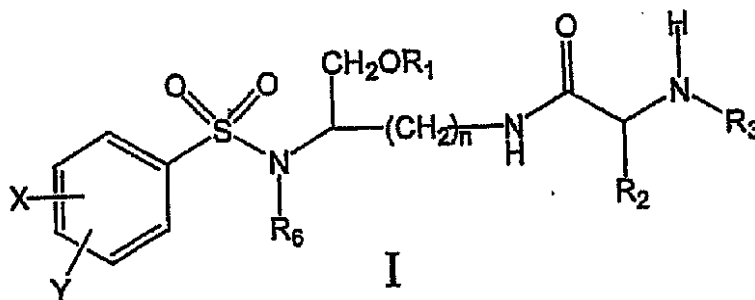
(54) 【発明の名称】 リシンをベースにした化合物類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

の化合物または医薬品として許容できるこれらの塩であって、

式中、n は 3 または 4 であり、

X および Y は、同一であっても異なってもよく、H、炭素原子 1 ~ 6 個の直鎖アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個の分岐アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個のシクロアルキル基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-NR₄R₅、-NHCOR₄、-OR₄、-SR₄、-COOR₄、-COR₄、および -CH₂OH からなる群から選択されるか、または、X および Y が一緒になって式 -OCH

20

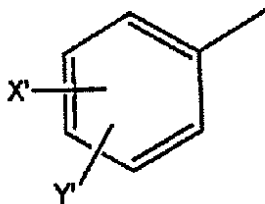
$_2O$ -のメチレンジオキシ基および式 $-OCH_2CH_2O-$ のエチレンジオキシ基からなる群から選択されるアルレンジオキシ基を定義するからであり、

R_6 は、炭素原子 1 ~ 6 個の直鎖アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個の分岐アルキル基、およびシクロアルキルアルキル基（そのシクロアルキル部分に炭素原子 3 ~ 6 個を有し、そのアルキル部分に炭素原子 1 ~ 3 個を有するもの）からなる群から選択され、

R_3 は、H、炭素原子 1 ~ 6 個の直鎖アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個の分岐アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個のシクロアルキル基、および、式 $R_{3A}-CO-$ の基からなる群から選択され

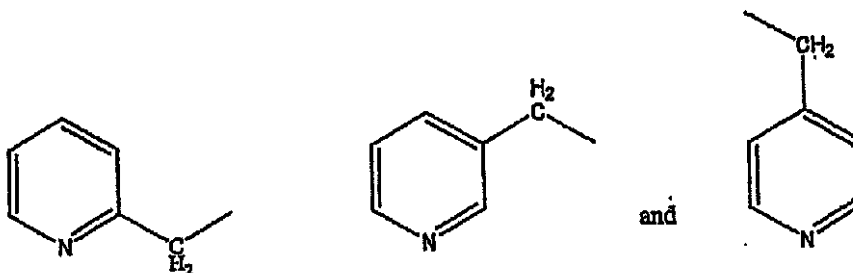
〔前記式中、 R_{3A} は、炭素原子 1 ~ 6 個の直鎖または分岐アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個のシクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基（そのシクロアルキル部分に炭素原子 3 ~ 6 個を有し、そのアルキル部分に炭素原子 1 ~ 3 個を有するもの）、炭素原子 1 ~ 6 個のアルコキシ基、テトラヒドロ-3-フラニルオキシ基、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、4-モルホリニル、 CH_3O_2C- 、 $CH_3O_2CCH_2-$ 、アセチル- OC
 H_2CH_2- 、 HO_2CCH_2- 、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4- $CH_3OC_6H_4CH_2-$ 、 CH_3NH- 、 $(CH_3)_2N-$ 、 $(CH_3CH_2)_2N-$ 、 $(CH_3CH_2CH_2)_2N-$ 、 $HOCH_2CH_2NH-$ 、 CH_3OCH_2O- 、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $C_6H_5CH_2O-$ 、2-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、2-キノキサリニル、式：

【化 2】



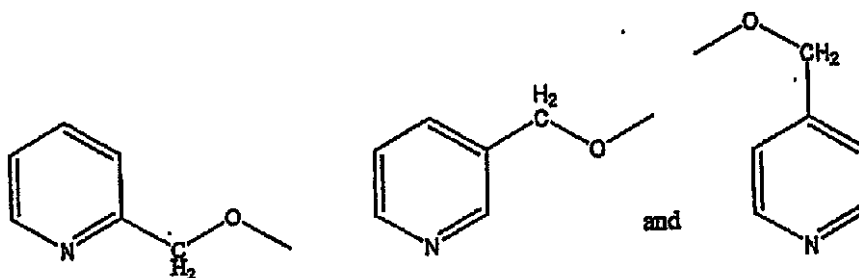
のフェニル基、式：

【化 3】



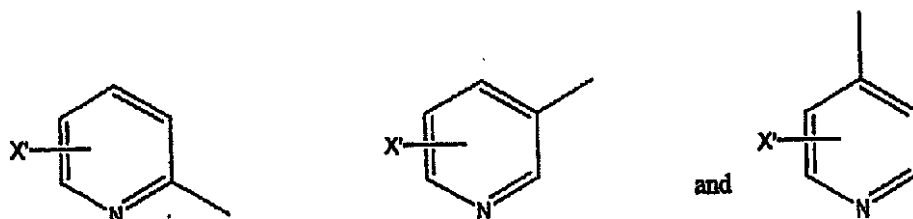
からなる群から選択されるピコリル基、式：

【化 4】



からなる群から選択されるピコリルオキシ基、式：

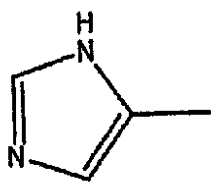
【化5】



10

からなる群から選択される置換ピリジル基、および、式：

【化6】



20

の基、からなる群から選択される）、

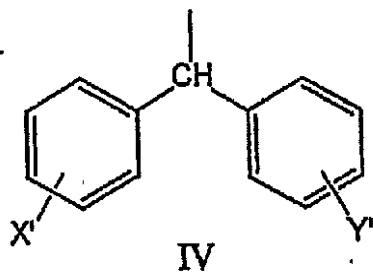
X' および Y' は、同一であっても異なってもよく、H、炭素原子 1 ~ 6 個の直鎖アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個の分岐アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個のシクロアルキル基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-NO₂、-NR₄R₅、-NHCOR₄、-OR₄、-SR₄、-COOR₄、-COR₄、および -CH₂OH からなる群から選択され、

R₄ および R₅ は、同一であっても異なってもよく、H、炭素原子 1 ~ 6 個の直鎖アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個の分岐アルキル基、および炭素原子 3 ~ 6 個のシクロアルキル基からなる群から選択され、

30

R₂ は、式 IV：

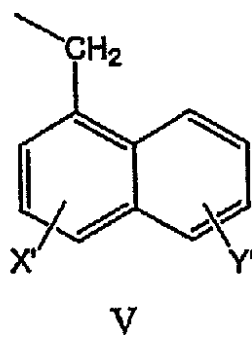
【化7】



40

のジフェニルメチル基、式V：

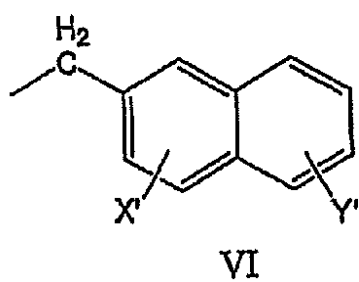
【化 8】



10

のナフチル-1-CH₂-基、式VI：

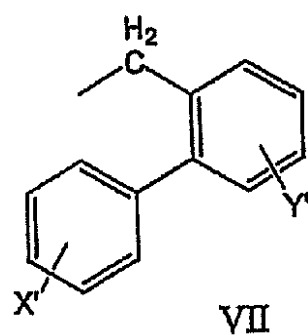
【化 9】



20

のナフチル-2-CH₂-基、式VII：

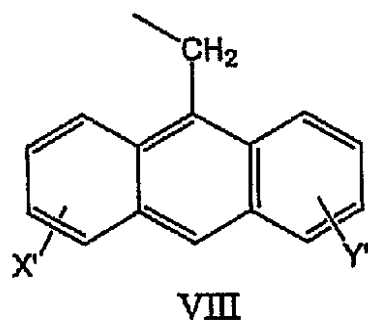
【化 10】



30

のビフェニルメチル基、および、式VIII：

【化 11】



40

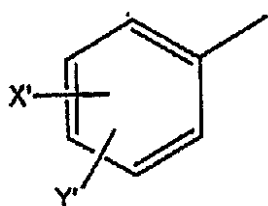
50

のアントリル-9-CH₂-基、からなる群から選択され、かつ、

R₁ は、(HO)₂P(O)-、(MO)₂P(O)-、 および式R_{1A}-CO-の基からなる群から選択される

〔前記式中、Mは、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属であり、R_{1A}は、炭素原子1～6個の直鎖または分岐アルキル基、炭素原子3～6個のシクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基（そのシクロアルキル部分に炭素原子3～6個を有し、そのアルキル部分に炭素原子1～3個を有するもの）、炭素原子1～6個のアルコキシ基、-CH₂OH、CH₃O₂C-、CH₃O₂CCH₂-、アセチル-OCH₂CH₂-、HO₂CCH₂-、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、(CH₃)₂NCH₂-、(CH₃)₂CHCH(NH₂)-、HOCH₂CH₂NH-、CH₃OCH₂O-、CH₃OCH₂CH₂O-、2-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-メチル-1,4-ジヒドロ-3-ピリジル、2-ピラジニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、2-キノキサリニル、式：

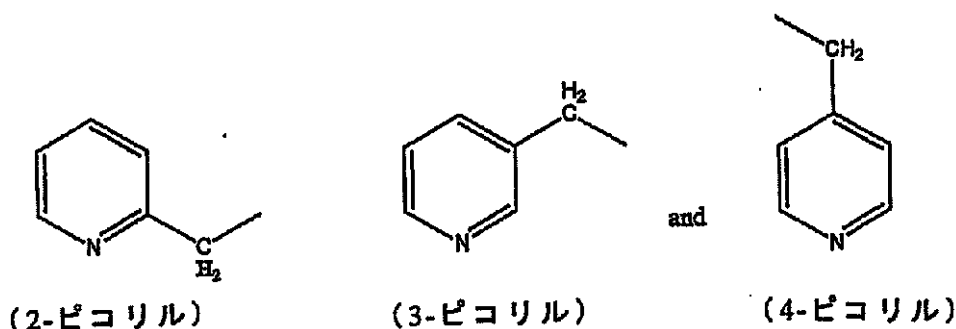
【化12】



III

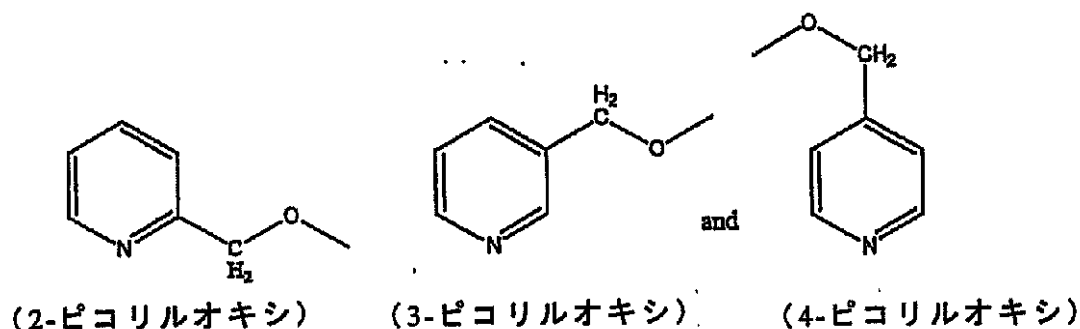
のフェニル基、式：

【化13】



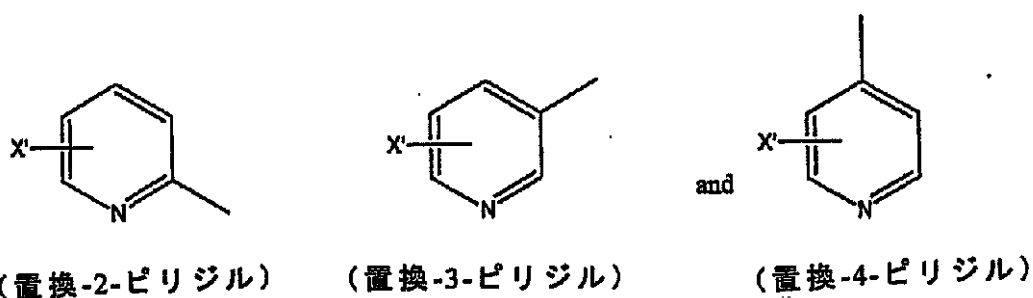
からなる群から選択されるピコリル基、式：

【化14】



からなる群から選択されるピコリルオキシ基、式：

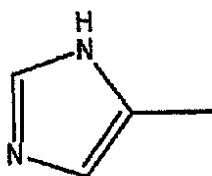
【化 1 5】



10

からなる群から選択される置換ピリジル基、および、式：

【化 1 6】



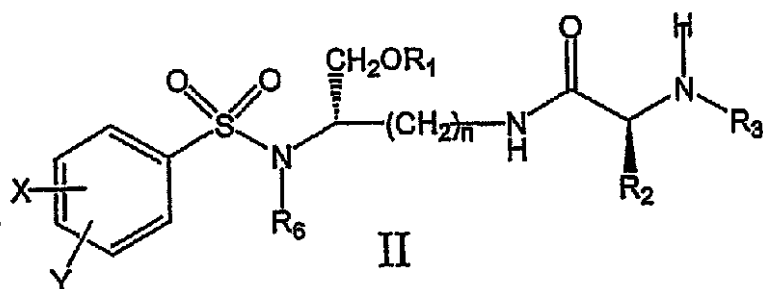
20

の基、からなる群から選択される）、
化合物または医薬品として許容できるこれらの塩。

【請求項 2】

式 II：

【化 1 7】



30

の化合物または医薬品として許容できるこれらの塩（前記式中、X、Y、X'、Y'、n、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、およびR₆は、請求項 1 に定義のものと同一である）

40

【請求項 3】

R₆ がイソブチルであり、n が 3 である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R₆ がイソブチルであり、n が 4 である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R₁ が(HO)₂P(O)-または(NaO)₂P(O)-である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R₁ がCH₃CO-、3-ピリジル-CO-、(CH₃)₂NCH₂CO-、および(CH₃)₂CHCH(NH₂)CO-からなる群から選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 7】

50

R_3 が $\text{CH}_3\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CO}-$ 、3-ピリジル- $\text{CO}-$ 、4-ピリジル- $\text{CO}-$ 、および4-モルホリン- $\text{CO}-$ からなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_3 が $\text{CH}_3\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CO}-$ 、3-ピリジル- $\text{CO}-$ 、4-ピリジル- $\text{CO}-$ 、および4-モルホリン- $\text{CO}-$ からなる群から選択される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

X が $4-\text{NH}_2-$ であり、 Y が H または F である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

X が $4-\text{NH}_2-$ であり、 Y が H または F である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 11】

R_2 が、式 IV のジフェニルメチル基、式 V のナフチル-1- CH_2- 基、および式 VI のナフチル-2- CH_2- 基からなる群から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】

R_2 が、式 IV のジフェニルメチル基、式 V のナフチル-1- CH_2- 基、および式 VI のナフチル-2- CH_2- 基からなる群から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 13】

X' および Y' が H である、請求項 11 に記載の化合物。

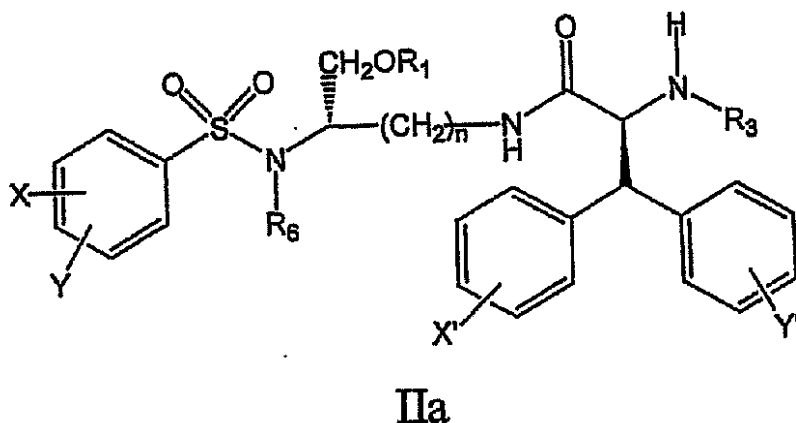
【請求項 14】

X' および Y' が H である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 15】

式 IIa:

【化 18】



の化合物または医薬品として許容できるこれらの塩（前記式中、 X 、 Y 、 X' 、 Y' 、 n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 に定義のものと同一である）。

【請求項 16】

R_6 がイソブチルである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

n が 4 である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R_1 が $(\text{HO})_2\text{P}(\text{O})-$ または $(\text{NaO})_2\text{P}(\text{O})-$ である、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】

R_1 が $\text{CH}_3\text{CO}-$ 、3-ピリジル- $\text{CO}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CO}-$ 、および $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{NH}_2)\text{CO}-$ からなる群から選択される、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 20】

R_3 が $\text{CH}_3-\text{CO}-$ 、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CO}-$ 、3-ピリジル- $\text{CO}-$ 、4-ピリジル- $\text{CO}-$ 、および4-モルホリン- $\text{CO}-$ からなる群から選択される、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

R₃ がCH₃-CO-、CH₃O-CO-、(CH₃)₂N-CO-、3-ピリジル-CO-、4-ピリジル-CO-、および4-
 モルホリン-CO-からなる群から選択される、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

X が4-NH₂-であり、Y がHまたはFである、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

X が4-NH₂-であり、Y がHまたはFである、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

X が4-NH₂-であり、Y がHであり、X' がHであり、Y' がHであり、かつ、R₃ がCH₃O-
 CO-である、請求項 2 0 に記載の化合物。

10

【請求項 2 5】

R₁ が(HO)₂P(O)-である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R₁ が(NaO)₂P(O)-である、請求項 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

X が4-NH₂-であり、Y が3-Fであり、X' がHであり、Y' がHであり、かつ、R₃ がCH₃
 O-CO-である、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

R₁ が(HO)₂P(O)-である、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

R₁ が(NaO)₂P(O)-である、請求項 2 7 に記載の化合物。

20

【請求項 3 0】

X が4-NH₂-であり、Y がHまたは3-Fであり、X' がHであり、Y' がHであり、かつ、R₃
 がCH₃-CO-である、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

R₁ が(HO)₂P(O)-である、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

R₁ が(NaO)₂P(O)-である、請求項 3 0 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

X が4-NH₂-であり、Y がHまたは3-Fであり、X' がHであり、Y' がHであり、かつ、R₃
 が4-モルホリン-CO-である、請求項 2 0 に記載の化合物。

30

【請求項 3 4】

X が4-NH₂-であり、Y がHであり、X' がHであり、Y' がHであり、かつ、R₃ がCH₃O-
 CO-である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R₁ が3-ピリジル-CO-である、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

R₁ が(CH₃)₂NCH₂CO-である、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R₁ が(CH₃)₂CHCH(NH₂)CO-である、請求項 3 4 に記載の化合物。

40

【請求項 3 8】

R₁ がCH₃CO-である、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

X が4-NH₂-であり、Y が3-Fであり、X' がHであり、Y' がHであり、かつ、R₃ がCH₃
 O-CO-である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 4 0】

R₁ が3-ピリジル-CO-である、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R₁ が(CH₃)₂NCH₂CO-である、請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

50

R_1 が $(CH_3)_2CHCH(NH_2)CO-$ である、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 43】

X が 4- NH_2 -であり、 Y が H または 3-F であり、 X' が H であり、 Y' が H であり、かつ、 R_3 が CH_3-CO- である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 44】

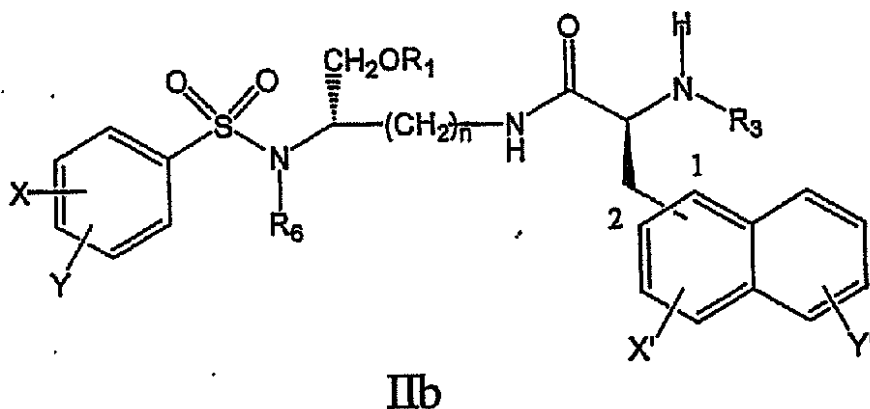
X が 4- NH_2 -であり、 Y が H または 3-F であり、 X' が H であり、 Y' が H であり、かつ、 R_3 が 4-モルホリン- $CO-$ である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 45】

式 IIb:

【化 19】

10



20

の化合物または医薬品として許容できるこれらの塩（前記式中、 X 、 Y 、 X' 、 Y' 、 n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は、請求項 1 に定義のもと同じである）。

【請求項 46】

R_6 がイソブチルである、請求項 45 に記載の化合物。

【請求項 47】

n が 4 である、請求項 46 に記載の化合物。

30

【請求項 48】

R_1 が $(HO)_2P(O)-$ または $(NaO)_2P(O)-$ である、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 49】

R_1 が CH_3CO- 、3-ピリジル- $CO-$ 、 $(CH_3)_2NCH_2CO-$ 、および $(CH_3)_2CHCH(NH_2)CO-$ の群から選択される、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 50】

R_3 が CH_3-CO- 、 CH_3O-CO- 、 $(CH_3)_2N-CO-$ 、3-ピリジル- $CO-$ 、4-ピリジル- $CO-$ 、および 4-モルホリン- $CO-$ からなる群から選択される、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 51】

R_3 が CH_3-CO- 、 CH_3O-CO- 、 $(CH_3)_2N-CO-$ 、3-ピリジル- $CO-$ 、4-ピリジル- $CO-$ 、および 4-モルホリン- $CO-$ からなる群から選択される、請求項 49 に記載の化合物。

40

【請求項 52】

X が 4- NH_2 -であり、 Y が H または F である、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 53】

X が 4- NH_2 -であり、 Y が H または F である、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 54】

X が 4- NH_2 -であり、 Y が H または 3-F であり、 X' が H であり、 Y' が H であり、かつ、 R_3 が CH_3O-CO- である、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 55】

X が 4- NH_2 -であり、 Y が H または 3-F であり、 X' が H であり、 Y' が H であり、かつ、 R

50

₃ が $\text{CH}_3\text{-CO-}$ である、請求項 50 に記載の化合物。

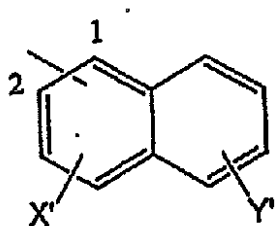
【請求項 56】

X が $4\text{-NH}_2\text{-}$ であり、Y が H または 3-F であり、X' が H であり、Y' が H であり、かつ、R₃ が 4-モルホリン-CO- である、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 57】

前記基：

【化 20】



10

がナフチル- $2\text{-CH}_2\text{-}$ 基である、請求項 54 に記載の化合物。

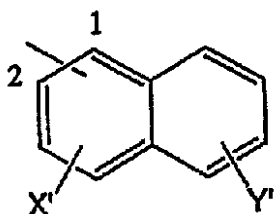
【請求項 58】

Y が H であり、R₁ が $(\text{HO})_2\text{P(0)-}$ である、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 59】

前記基：

【化 21】



30

がナフチル- $1\text{-CH}_2\text{-}$ 基である、請求項 56 に記載の化合物。

【請求項 60】

Y が H であり、R₁ が $(\text{HO})_2\text{P(0)-}$ である、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 61】

X が $4\text{-NH}_2\text{-}$ であり、Y が H または 3-F であり、X' が H であり、Y' が H であり、かつ、R₃ が $\text{CH}_3\text{O-CO-}$ である、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 62】

X が $4\text{-NH}_2\text{-}$ であり、Y が H または 3-F であり、X' が H であり、Y' が H であり、かつ、R₃ が $\text{CH}_3\text{-CO-}$ である、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 63】

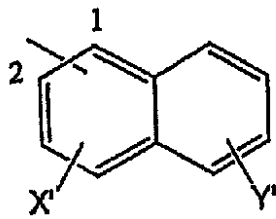
X が $4\text{-NH}_2\text{-}$ であり、Y が H または 3-F であり、X' が H であり、Y' が H であり、かつ、R₃ が 4-モルホリン-CO- である、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 64】

前記基：

40

【化 2 2】



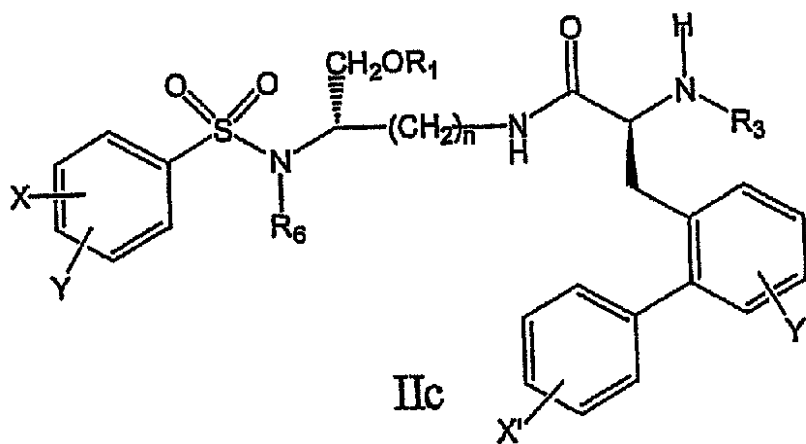
10

がナフチル-1-CH₂-基である、請求項 6 3 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

式 IIc :

【化 2 3】



20

の化合物または医薬品として許容できるこれらの塩（前記式中、X、Y、X'、Y'、n、R₁、R₃、R₄、R₅、および R₆ は、請求項 1 に定義のもと同じである）。

30

【請求項 6 6】

R₆ がイソブチルである、請求項 6 5 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

n が 4 である、請求項 6 6 に記載の化合物。

【請求項 6 8】

R₁ が (HO)₂P(O)- または (NaO)₂P(O)- である、請求項 6 7 に記載の化合物。

【請求項 6 9】

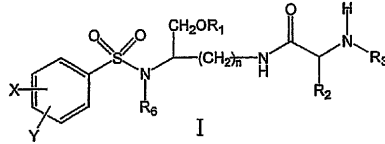
R₁ が CH₃CO-、3-ピリジル-CO-、(CH₃)₂NCH₂CO-、および (CH₃)₂CHCH(NH₂)CO- の群から選択される、請求項 6 7 に記載の化合物。

【請求項 7 0】

式 I のリシンをベースとする化合物が、以下の通りに定義される化合物 1 ~ 10 からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物または医薬品として許容できるこれらの塩。

40

【化 2 4】



実施例No. (PL-#)	X	Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X'/Y'	D, L, DL R, S, RS
1 (PL-461)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
2 (PL-462)	4-NH ₂	H	4	(NaO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
3 (PL-507)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	ナフチル-2-CH ₂	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
4 (PL-498)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	ナフチル-1-CH ₂	4-モルホリン-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
5 (PL-504)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ CO	iso-ブチル	H/H	S,S
6 (PL-515)	4-NH ₂	3-F	4	(HO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
7 (PL-521)	4-NH ₂	H	4	CH ₃ CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
8 (PL-520)	4-NH ₂	H	4	3-ピリジル-CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
9 (PL-534)	4-NH ₂	H	4	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
10 (PL-530)	4-NH ₂	H	4	(CH ₃) ₂ CHCH(NH ₂)CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S

【請求項 7 1】

(1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステルもしくは医薬品として許容できるその塩、または、(1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステルもしくは医薬品として許容できるその塩である、請求項 1 8 に記載の化合物。

【請求項 7 2】

(1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステルのナトリウム塩である、請求項 7 1 に記載の化合物。

【請求項 7 3】

(1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステルのナトリウム塩である、請求項 7 1 に記載の化合物。

【請求項 7 4】

少なくとも 1 種の、請求項 1、2、15、45、65、または 70 のいずれか一項に記載の化合物、医薬品として許容できるこれらの塩、またはこれらの組合せと、医薬品として許容できる担体とを含む医薬組成物。

【請求項 7 5】

少なくとも 1 種の、請求項 1、2、15、45、65、または 70 のいずれか一項に記載の化合物、医薬品として許容できるこれらの塩、またはこれらの組合せの、HIV 感染の治療または予防のための薬剤の製造における使用。

【請求項 7 6】

HIV 感染の治療または予防における使用のための、請求項 1、2、15、45、65、または 70 のいずれか一項に記載の化合物、医薬品として許容できるこれらの塩、またはこれらの組合せ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、良好な溶解度、および生物学的利用能を有する、リシンをベースにした化合物類に関する。さらに詳細には、本発明は、生理学的に開裂可能なユニットを有し、それによってそのユニットが開裂すると HIV プロテアーゼ阻害剤を遊離することができる、リシンをベースにした化合物類に関する。本発明の化合物および医薬組成物は、特に、不

快な負担 (pill burden) を軽減し、患者の服薬率 (patient compliance) を高めるのに適している。

【背景技術】

【0002】

HIVウイルスのプロテアーゼ阻害剤は、比較的近年になって開発されてきた。これらの利用は、1996年によく開始されたばかりである。現在のところ、HIVウイルスのプロテアーゼ阻害剤は、HIV感染に対する最も有効な薬剤であると考えられている。残念ながら、プロテアーゼ類の最新の阻害剤は、いくぶん低い生物学的利用能しか有しない、比較的大きい疎水性の分子である。したがって、薬用量を達成するためには患者の不快な負担を多大に必要とする。これが抑止力となって、患者の服薬拒否および不十分な治療成績をもたらすことが非常に多い。この状況は、次善の治療薬剤濃度につながり、HIV耐性株の発生を次々に引き起こす原因となる。したがって、プロテアーゼ類の阻害剤の溶解度および生物学的利用能を改良することが緊急に必要とされている。

10

【0003】

改良された化合物の例として、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤のプロドラッグの形態のもの、例えば、本明細書にその全体を参照により援用する米国特許第6,436,989号(Haleら)に記載されているもの、が開発されてきた。この特許は、良好な水溶解度、高い経口生物学的利用能、および活性成分のin vivoでの生成の容易性を特徴とする、新規な分子群を開示している。しかし、HIVには、今日利用可能な薬剤に対して耐性を獲得する能力があることは周知である。したがって、野生型および耐性ウイルス株に対して活性な、代替のHIVプロテアーゼ阻害剤が必要である。このように、HIVプロテアーゼ阻害剤から誘導され、増強された溶解度および生物学的利用能を示す分子が、耐性ウイルス株との闘いのために求められている。

20

【0004】

アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤である特異な芳香族化合物群が、その全体を本明細書に参照により援用する米国特許第6,632,816号(Stranixら)に記載されている。この特許は、より具体的には、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害性を有する、N,-合成アミノ酸置換-L-リシン誘導体を包含する。

【特許文献1】米国特許第6,436,989号明細書

【特許文献2】米国特許第6,632,816号明細書

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかし、不快な負担を軽減し、患者の服薬率を高めるために、水への溶解度および生物学的利用能を増強することによってこれらの誘導体を改良することが有益であろう。特に野生型ウイルス株および耐性ウイルス株に対する活性なプロテアーゼ阻害剤を生じさせることには取組甲斐があるので、オリジナルのHIVプロテアーゼ阻害剤(例えば、耐性株に対して活性であることが知られている、米国特許第6,632,816号(Stranix等)に記載の阻害剤等)の誘導体の形成は、相当な利点を有する実行可能な手段になる。さらに具体的には、増強された水溶解度、生物学的利用能、持続時間、および製剤性に加えて、他の利点を有する化合物類の創出が、有効な薬剤の開発において求められている。

40

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、強力なアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤である誘導体群を起源とする、リシンをベースにした新規な化合物類、および、医薬品として許容できるそれらの誘導体を提供する。これらの化合物は、in vivo で容易に開裂し、活性成分を遊離することができる。この活性成分は、アスパラギン酸プロテアーゼ類、特に、HIV-1アスパラギン酸プロテアーゼ(米国特許第6,632,816号)に対する親和性を有する。この活性成分は、いくつかの変異HIV-1ウイルス株のみならず、非変異HIV-1ウイルス株(野生型ウイルスであるNL4.3)に対して試験した場合にも、強力な抗ウイルス活性を

50

示す。したがって、本発明の化合物は、活性成分（プロテアーゼ阻害剤）の溶解度を高め、生物学的利用能を改善する手段として有益となり得る。本発明の化合物は、単独でまたは他の治療薬もしくは予防薬との組合せで、H I V 感染の治療または予防のために使用することができる。本発明の化合物は、良好な溶解度および生物学的利用能を有し、水溶液として経口で投与することができる。

【 0 0 0 7 】

本発明の主目的は、リシンをベースにした改良された化合物群であって、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤、特に、H I V アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤を遊離することができる化合物群を提供することにある。本発明のリシンをベースにした化合物は、開裂可能なユニットを有し、それによってそのユニットが開裂するとH I V プロテアーゼ阻害剤を遊離することができる。本発明はまた、本明細書に記載されたリシンをベースにした化合物を含む医薬組成物を提供する。

10

【 0 0 0 8 】

したがって、本発明は、その1つの態様として、リシンをベースとした化合物であって、in vivoでの生理学的条件（例えば、代謝条件、腸内および/または胃腸内条件等）で、プロテアーゼ阻害剤（例えば、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤）の遊離を可能にする化合物を提供する。本発明の化合物は、プロテアーゼ阻害剤の溶解度および/または生物学的利用能を改良するための手段としての機能を果たし、その結果服薬における負担を軽減し、患者の服薬率を高めることができる。

【 0 0 0 9 】

20

本発明の化合物は、例えば、（例えば、生理学的に）開裂可能な（例えば、加水分解可能な）結合またはユニットを有することができ、この開裂可能な結合またはユニットが開裂すると、プロテアーゼ阻害剤（例えば、活性なプロテアーゼ阻害剤）を生じさせる。

【 0 0 1 0 】

プロテアーゼ阻害剤は、H I V - 1（変異したまたは非変異のH I V - 1 ウイルス株を含む）（例えば、N L 4 . 3）のアスパラギン酸プロテアーゼ、または（変異したまたは非変異の）H I V - 2 のプロテアーゼに対して、または関連ウイルス（S I V 等）のプロテアーゼに対しても作用する可能性がある。本発明の化合物は、単独、または他の治療薬または予防薬との組合せで、例えば、H I V 感染の治療または予防のために使用することができる。

30

【 0 0 1 1 】

本発明の化合物および医薬組成物は、in vivoでプロテアーゼ阻害剤（活性成分）を遊離することができ、それによって、ウイルスの成熟と感染力とに不可欠な酵素であるH I V アスパラギン酸プロテアーゼの活性を（例えば、in vivoで）阻害することができる。本発明の化合物および医薬組成物は、より高い生物学的利用能を有することができ、阻害に必要とされる投薬量を低減することができ、結果的にH I V 感染した患者の治療を改善することができる。

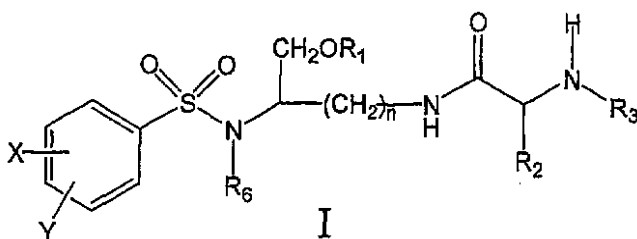
【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 2 】

本発明の一態様として、本発明は、式I：

40

【 化 1 】



の化合物（例えば、H I V プロテアーゼ阻害剤を生じさせることができる化合物）、医薬品として許容できるそれらの塩、および医薬品として許容できるそれらの誘導体（例えば

50

、本発明の化合物がアミノ基を含む場合は、医薬品として許容可能な塩はアンモニウム塩であってよい)を提供する。この場合において、

【0013】

式中、 n は、例えば、3または4であってよく、

【0014】

式中、 X および Y は、同一であっても異なってもよく、例えば、 H 、炭素原子1～6個の直鎖アルキル基、炭素原子3～6個の分岐アルキル基、炭素原子3～6個のシクロアルキル基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-NHCOR_4$ 、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 、 $-COOR_4$ 、 $-COR_4$ 、および $-CH_2OH$ からなる群から選択することができ、または、 X および Y が一緒になって式 $-OCH_2O-$ のメチレンジオキシ基および式 $-OCH_2CH_2O-$ のエチレンジオキシ基からなる群から選択されるアルキレンジオキシ基を定義することができ、

10

【0015】

式中、 R_6 は、例えば、炭素原子1～6個の直鎖アルキル基、炭素原子3～6個の分岐アルキル基、およびシクロアルキルアルキル基(そのシクロアルキル部分に炭素原子3～6個を有し、そのアルキル部分に炭素原子1～3個を有するもの)からなる群から選択することができ、

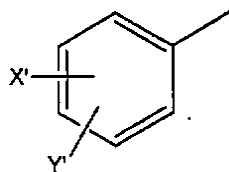
【0016】

式中、 R_3 は、例えば、 H 、炭素原子1～6個の直鎖アルキル基、炭素原子3～6個の分岐アルキル基、炭素原子3～6個のシクロアルキル基、および、式 $R_{3A}-CO-$ の基からなる群から選択することができ〔前記式中、 R_{3A} は、例えば、炭素原子1～6個の直鎖または分岐アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*tert*-ブチル- CH_2- 等)、炭素原子3～6個のシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロヘキシル等)、シクロアルキルアルキル基(そのシクロアルキル部分に炭素原子3～6個を有し、そのアルキル部分に炭素原子1～3個を有するもの)(例えば、シクロプロピル- CH_2- 、シクロヘキシル- CH_2- 等)、炭素原子1～6個のアルコキシ基(例えば、 CH_3O- 、 CH_3CH_2O- 、イソブチル- $O-$ 、*tert*-ブチル- $O-$ 、 $(Boc)-$ 等、テトラヒドロ-3-フラニルオキシ基、 $-CH_2OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、ピロリジニル、ピペリジニル、4-モルホリニル、 CH_3O_2C- 、 $CH_3O_2CCH_2-$ 、アセチル- OCH_2CH_2- 、 HO_2CCH_2- 、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4- $CH_3OC_6H_4CH_2-$ 、 CH_3NH- 、 $(CH_3)_2N-$ 、 $(CH_3CH_2)_2N-$ 、 $(CH_3CH_2CH_2)_2N-$ 、 $HOCH_2CH_2NH-$ 、 CH_3OCH_2O- 、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、 $C_6H_5CH_2O-$ 、2-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、2-キノキサリニル、式：

20

30

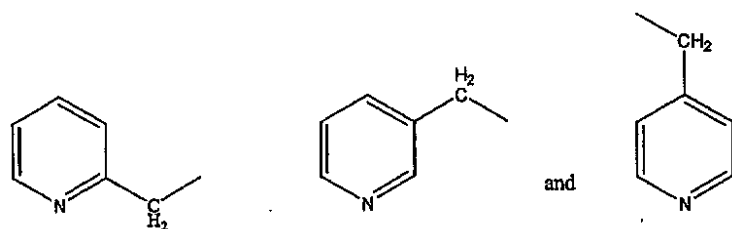
【化2】



のフェニル基、式：

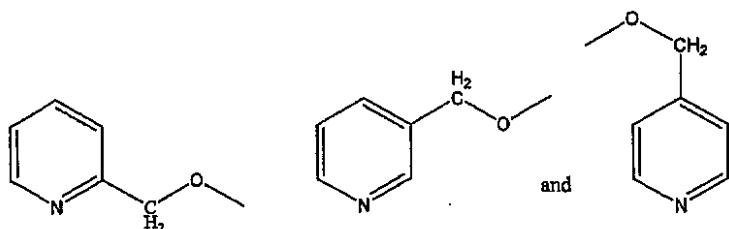
40

【化3】



からなる群から選択されるピコリル基、式：

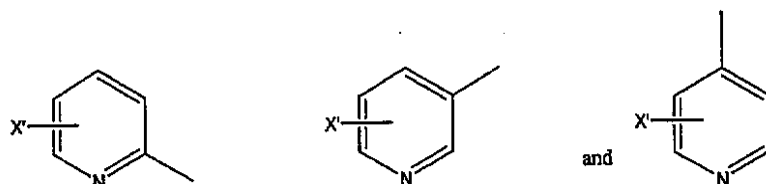
【化4】



からなる群から選択されるピコリルオキシ基、式：

【化5】

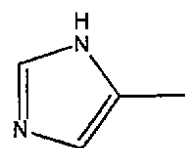
10



からなる群から選択される置換ピリジル基、および、式：

【化6】

20



の基、からなる群から選択することができる）、

【0017】

式中、X' および Y' は、同一であっても異なってもよく、例えば、H、炭素原子 1 ~ 6 個の直鎖アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個の分岐アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個のシクロアルキル基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-NO₂、-NR₄R₅、-NHCOR₄、-OR₄、-SR₄、-COOR₄、-COR₄、および -CH₂OH からなる群から選択することができ、

【0018】

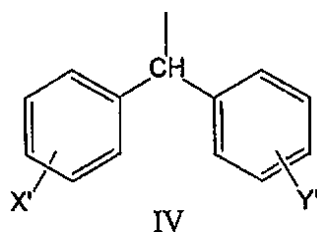
30

式中、R₄ および R₅ は、同一であっても異なってもよく、例えば、H、炭素原子 1 ~ 6 個の直鎖アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個の分岐アルキル基、および炭素原子 3 ~ 6 個のシクロアルキル基からなる群から選択することができ、

【0019】

式中、R₂ は、例えば、式IV：

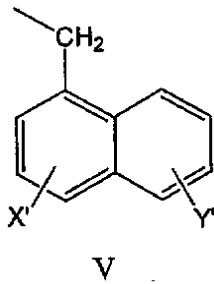
【化7】



40

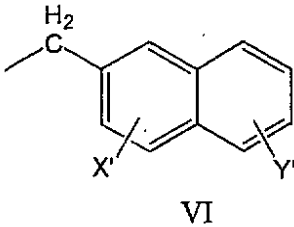
のジフェニルメチル基、式V：

【化 8】



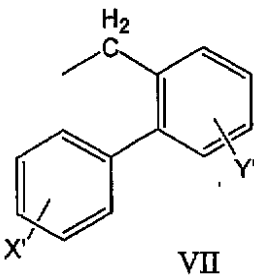
のナフチル-1-CH₂-基、式VI：

【化 9】



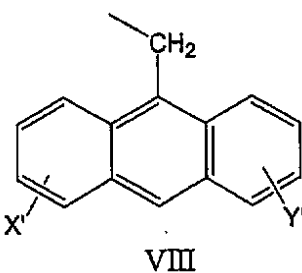
のナフチル-2-CH₂-基、式VII：

【化 10】



のビフェニルメチル基、および、式VIII：

【化 11】



のアントリル-9-CH₂-基、からなる群から選択することができ、かつ、

【0020】

式中、R₁は、開裂可能なユニット（例えば、生理学的に開裂可能なユニット）であってよく、それによって、このユニットが開裂すると本化合物がプロテアーゼ阻害剤（HIVプロテアーゼ阻害剤）を遊離することができる（但し、R₁はHではない）。

例えば、R₁は、腸内および/もしくは胃腸内の条件（pH）または他の生理学的条件下で開裂されうる、酵素的もしくは代謝的に開裂可能なユニットまたは加水分解可能な結合であってよい。

【0021】

本発明のこの態様で、R₁は、例えば、(HO)₂P(O)-および(MO)₂P(O)-からなる群から選択することができ、ここで、Mは、アルカリ金属（例えば、Na、K、Cs等）またはアルカリ土類金属（Ca、Mg等）である。

10

20

30

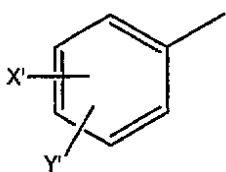
40

50

【0022】

さらに、本発明のこの態様で、 R_1 は、式 $R_{1A}-CO-$ の基であってよい〔前記式中、 R_{1A} は、例えば、炭素原子1～6個の直鎖または分岐アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、tert-ブチル- CH_2- 等）、炭素原子3～6個のシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロヘキシル等）、シクロアルキルアルキル基（そのシクロアルキル部分に炭素原子3～6個を有し、そのアルキル部分に炭素原子1～3個を有するもの）（例えば、シクロプロピル- CH_2- 、シクロヘキシル- CH_2- 等）、炭素原子1～6個のアルコキシ基（例えば、 CH_3O- 、 CH_3CH_2O- 、イソブチル- $O-$ 、tert-ブチル- $O-$ 、(Boc)-等）、 $-CH_2OH$ 、 CH_3O_2C- 、 $CH_3O_2CCH_2-$ 、アセチル- OCH_2CH_2- 、 HO_2CCH_2- 、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、 $(CH_3)_2NCH_2-$ 、 $(CH_3)_2CHCH(NH_2)-$ 、 $HOCH_2CH_2NH-$ 、 CH_3OCH_2O- 、 $CH_3OCH_2CH_2O-$ 、2-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-メチル-1,4-ジヒドロ-3-ピリジル、2-ピラジニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、2-キノキサリニル、式：

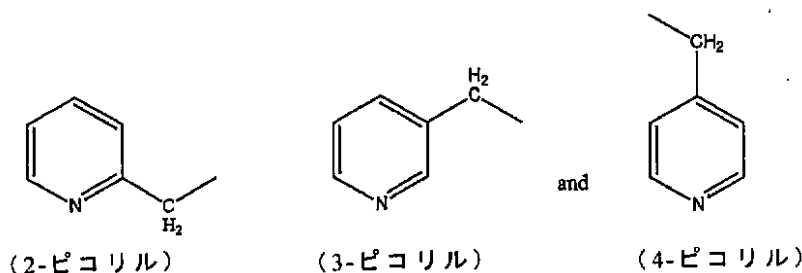
【化12】



III

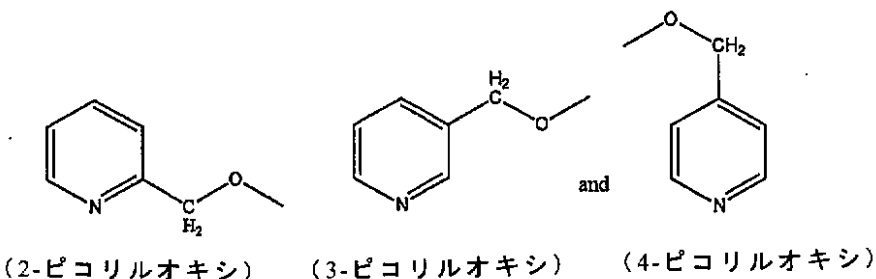
のフェニル基、式：

【化13】



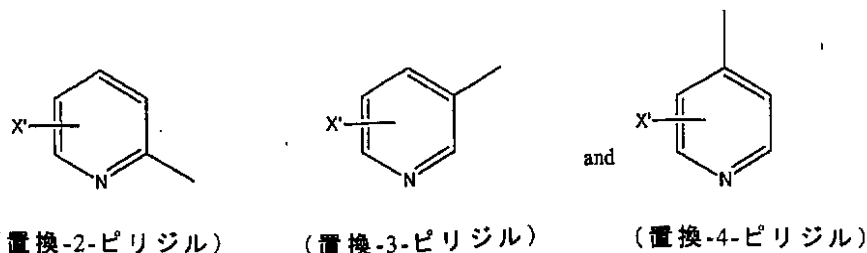
からなる群から選択されるピコリル基、式：

【化14】



からなる群から選択されるピコリルオキシ基、式：

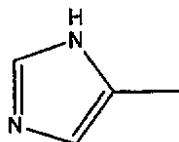
【化 15】



からなる群から選択される置換ピリジル基、および、式：

10

【化 16】



の基、からなる群から選択することができる。]

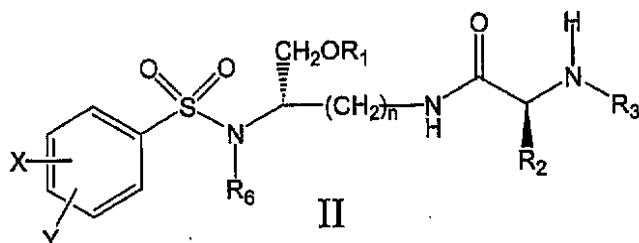
この場合において、 X' 、 Y' 、 R_4 、および R_5 は、本明細書に定義のものと同じである。

【0023】

20

本発明の別の態様として、本発明はさらに、式II：

【化 17】



の化合物、医薬品として許容できるそれらの塩、および医薬品として許容できるそれらの誘導体（例えば、本発明の化合物がアミノ基を含む場合は、医薬品として許容可能な塩はアンモニウム塩であってよい）を提供する。この場合において、

30

【0024】

式中、 n は、3または4であってよく、

【0025】

式中、 X および Y は、同一であっても異なってもよく、例えば、 H 、炭素原子1～6個の直鎖アルキル基、炭素原子3～6個の分岐アルキル基、炭素原子3～6個のシクロアルキル基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-NHCOR_4$ 、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 、 $-COOR_4$ 、 $-COR_4$ 、および $-CH_2OH$ からなる群から選択することができ、または、 X および Y が一緒になって式 $-OCH_2O-$ のメチレンジオキシ基および式 $-OCH_2CH_2O-$ のエチレンジオキシ基からなる群から選択されるアルキレンジオキシ基を定義することができ、

40

【0026】

式中、 R_6 は、例えば、炭素原子1～6個の直鎖アルキル基、炭素原子3～6個の分岐アルキル基、およびシクロアルキルアルキル基（そのシクロアルキル部分に炭素原子3～6個を有し、そのアルキル部分に炭素原子1～3個を有するもの）からなる群から選択することができ、

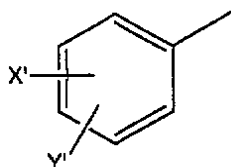
【0027】

式中、 R_3 は、例えば、 H 、炭素原子1～6個の直鎖アルキル基、炭素原子3～6個の分岐アルキル基、炭素原子3～6個のシクロアルキル基、および、式 $R_{3A}-CO-$ の基からなる群から選択することができ〔前記式中、 R_{3A} は、例えば、炭素原子1～6個の直鎖また

50

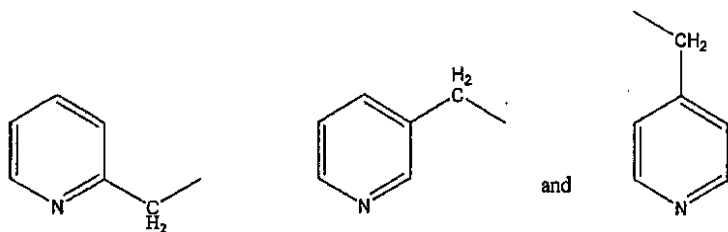
は分岐アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*tert*-ブチル-CH₂-等）、炭素原子3～6個のシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロヘキシル等）、シクロアルキルアルキル基（そのシクロアルキル部分に炭素原子3～6個を有し、そのアルキル部分に炭素原子1～3個を有するもの）（例えば、シクロプロピル-CH₂-、シクロヘキシル-CH₂-等）炭素原子1～6個のアルコキシ基（例えば、CH₃O-、CH₃CH₂O-、イソブチル-O-、*tert*-ブチル-O-、(Boc)-等）、テトラヒドロ-3-フラニルオキシ基、-CH₂OH、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂CF₃、ピロリジニル、ピペリジニル、4-モルホリニル、CH₃O₂C-、CH₃O₂CCH₂-、アセチル-OCH₂CH₂-、HO₂CCH₂-、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-CH₃OC₆H₄CH₂-、CH₃NH-、(CH₃)₂N-、(CH₃CH₂)₂N-、(CH₃CH₂CH₂)₂N-、HOCH₂CH₂NH-、CH₃OCH₂O-、CH₃OCH₂CH₂O-、C₆H₅CH₂O-、2-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピラジニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、2-キノキサリニル、式：

【化18】



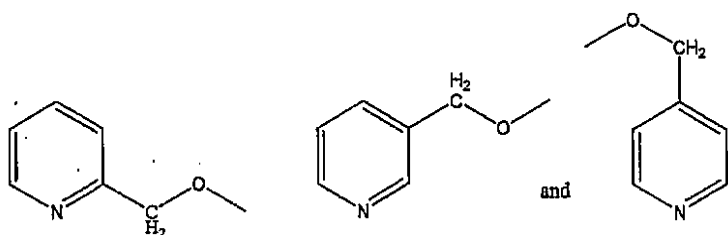
のフェニル基、式：

【化19】



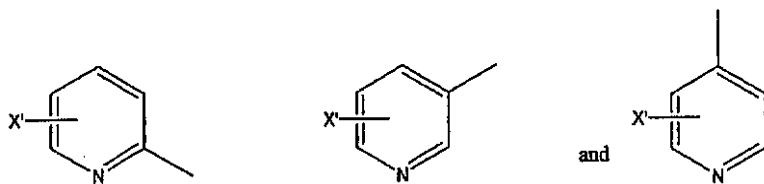
からなる群から選択されるピコリル基、式：

【化20】



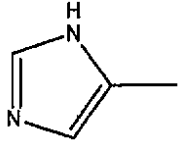
からなる群から選択されるピコリルオキシ基、式：

【化21】



からなる群から選択される置換ピリジル基、および、式：

【化 2 2】



の基、からなる群から選択することができる）、

【0028】

式中、 X' および Y' は、同一であっても異なってもよく、例えば、H、炭素原子 1 ~ 6 個の直鎖アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個の分岐アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個のシクロアルキル基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-NHCOR_4$ 、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 、 $-COOR_4$ 、 $-COR_4$ 、および $-CH_2OH$ からなる群から選択することができ、

10

【0029】

式中、 R_4 および R_5 は、同一であっても異なってもよく、例えば、H、炭素原子 1 ~ 6 個の直鎖アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個の分岐アルキル基、および炭素原子 3 ~ 6 個のシクロアルキル基からなる群から選択することができ

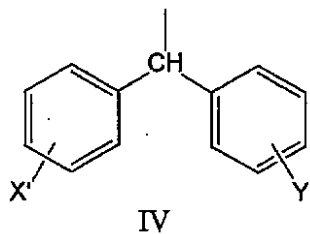
【0030】

、

式中、 R_2 は、式 IV :

【化 2 3】

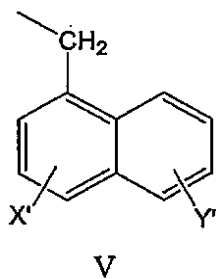
20



のジフェニルメチル基、式 V :

【化 2 4】

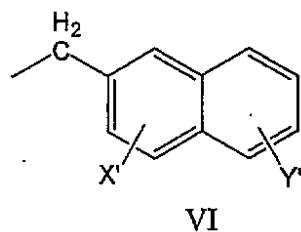
30



のナフチル-1- CH_2 -基、式 VI :

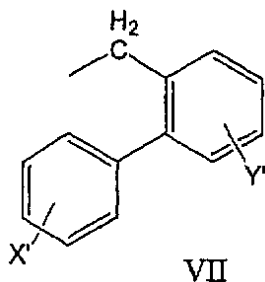
【化 2 5】

40



のナフチル-2- CH_2 -基、式 VII :

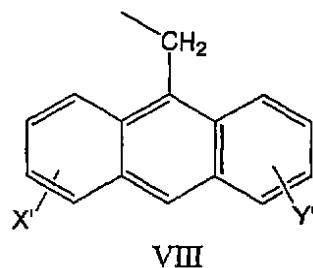
【化 2 6】



のビフェニルメチル基、および、式VIII：

10

【化 2 7】



のアントリル-9-CH₂-基、からなる群から選択することができ、かつ、

20

【0031】

式中、R₁は、生理学的に開裂可能なユニットであってよく、それによって、このユニットが開裂すると本化合物がプロテアーゼ阻害剤を遊離することができる（但し、R₁はHではない）。

【0032】

本発明のこの態様で、R₁は、例えば、(HO)₂P(O)-および(MO)₂P(O)-からなる群から選択することができ、ここで、Mは、アルカリ金属（例えば、Na、K、Cs等）またはアルカリ土類金属（Ca、Mg等）である。

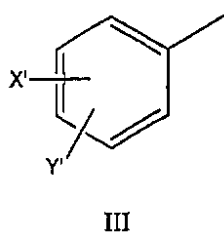
【0033】

さらに、本発明のこの態様で、R₁は、式R_{1A}-CO-の基であってよい〔前記式中、R_{1A}は、炭素原子1～6個の直鎖または分岐アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、tert-ブチル-CH₂-等）、炭素原子3～6個のシクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロヘキシル等）、シクロアルキルアルキル基（そのシクロアルキル部分に炭素原子3～6個を有し、そのアルキル部分に炭素原子1～3個を有するもの）（例えば、シクロプロピル-CH₂-、シクロヘキシル-CH₂-等）、炭素原子1～6個のアルコキシ基（例えば、CH₃O-、CH₃CH₂O-、イソブチル-O-、tert-ブチル-O-、(Boc)-等）、-CH₂OH、CH₃O₂C-、CH₃O₂CCH₂-、アセチル-OCH₂CH₂-、HO₂CCH₂-、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、(CH₃)₂NCH₂-、(CH₃)₂CHCH(NH₂)-、HOCH₂CH₂NH-、CH₃OCH₂O-、CH₃OCH₂CH₂O-、2-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-メチル-1,4-ジヒドロ-3-ピリジル、2-ピラジニル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、1-イソキノリル、3-イソキノリル、2-キノキサリニル、式：

30

40

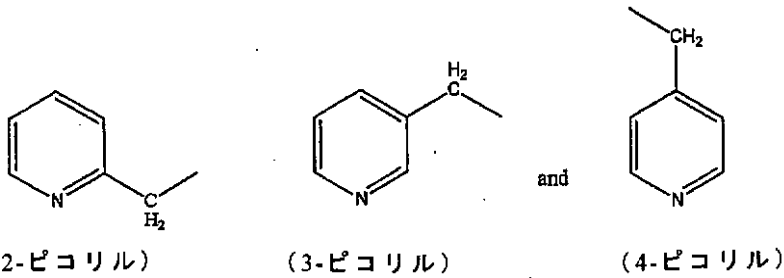
【化 2 8】



50

のフェニル基、式：

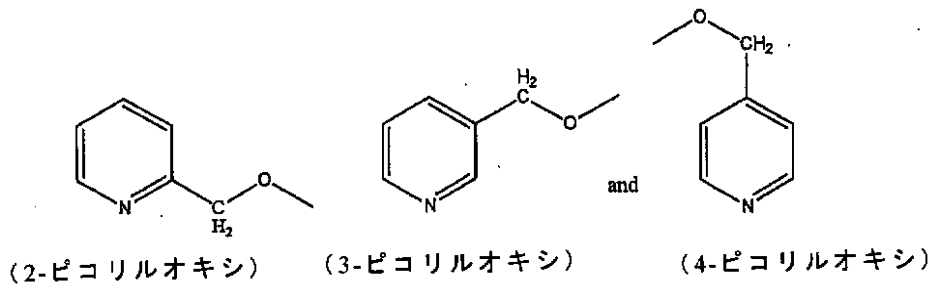
【化 2 9】



10

からなる群から選択されるピコリル基、式：

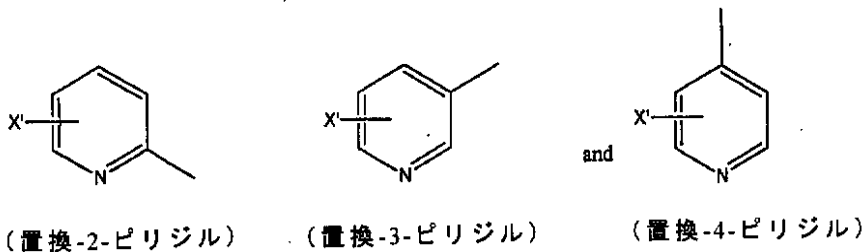
【化 3 0】



20

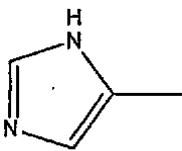
からなる群から選択されるピコリルオキシ基、式：

【化 3 1】



からなる群から選択される置換ピリジル基、および、式：

【化 3 2】



の基、からなる群から選択することができる}。

この場合において、 X' 、 Y' 、 R_4 、および R_5 は、本明細書に定義のものと同じである。

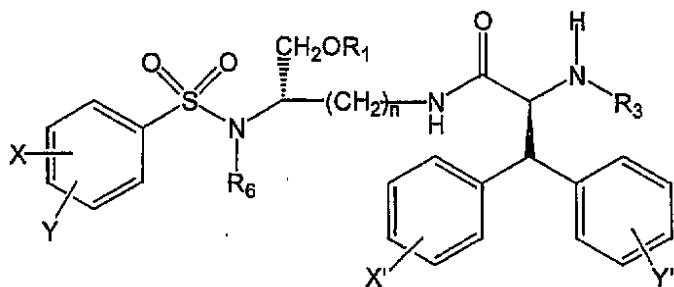
【0034】

さらなる態様として、本発明は、式IIa：

30

40

【化 3 3】



IIa

10

の化合物、医薬品として許容できるそれらの塩、および医薬品として許容できるそれらの誘導体（例えば、本発明の化合物がアミノ基を含む場合は、医薬品として許容可能な塩はアンモニウム塩であってよい）を提供する。この場合において、

【0035】

式中、XおよびYは、同一であっても異なってもよく、例えば、H、炭素原子1～6個の直鎖アルキル基、炭素原子3～6個の分岐アルキル基、炭素原子3～6個のシクロアルキル基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-NR₄R₅、-NHCOR₄、-OR₄、-SR₄、-COOR₄、-COR₄、および-CH₂OHからなる群から選択することができ、または、XおよびYが一緒になって式-OCH₂O-のメチレンジオキシ基および式-OCH₂CH₂O-のエチレンジオキシ基からなる群から選択されるアルキレンジオキシ基を定義することができ、

20

【0036】

式中、X'およびY'は、同一であっても異なってもよく、例えば、H、炭素原子1～6個の直鎖アルキル基、炭素原子3～6個の分岐アルキル基、炭素原子3～6個のシクロアルキル基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-NO₂、-NR₄R₅、-NHCOR₄、-OR₄、-SR₄、-COOR₄、-COR₄、および-CH₂OHからなる群から選択することができ、

【0037】

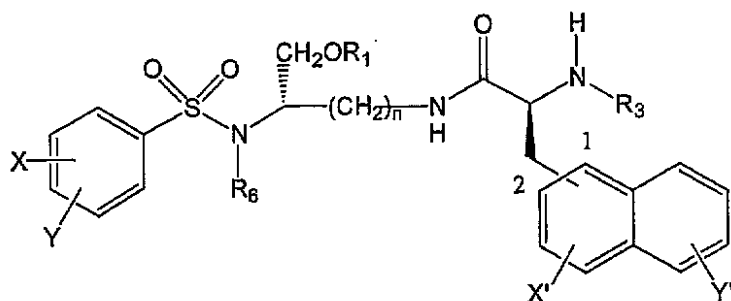
式中、n、R₁、R₃、R₄、R₅、およびR₆は、本明細書に定義のものと同一である。

【0038】

追加の態様として、本発明は、式IIb：

30

【化 3 4】



IIb

40

の化合物、医薬品として許容できるそれらの塩、および医薬品として許容できるそれらの誘導体（例えば、本発明の化合物がアミノ基を含む場合は、医薬品として許容できる塩はアンモニウム塩であってよい）を提供する。この場合において、

【0039】

式中、XおよびYは、同一であっても異なってもよく、例えば、H、炭素原子1～6個の直鎖アルキル基、炭素原子3～6個の分岐アルキル基、炭素原子3～6個のシクロアルキル基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-NR₄R₅、-NHCOR₄、-OR₄、-SR₄、-COOR₄、-COR₄、および-CH₂OHからなる群から選択することができ、または、XおよびYが

50

一緒になって式 $-OCH_2O-$ のメチレンジオキシ基および式 $-OCH_2CH_2O-$ のエチレンジオキシ基からなる群から選択されるアルキレンジオキシ基を定義することができ、

【0040】

式中、 X' および Y' は、同一であっても異なってもよく、例えば、H、炭素原子 1 ~ 6 個の直鎖アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個の分岐アルキル基、炭素原子 3 ~ 6 個のシクロアルキル基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_4R_5$ 、 $-NHCOR_4$ 、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 、 $-COOR_4$ 、 $-COR_4$ 、および $-CH_2OH$ からなる群から選択することができ、

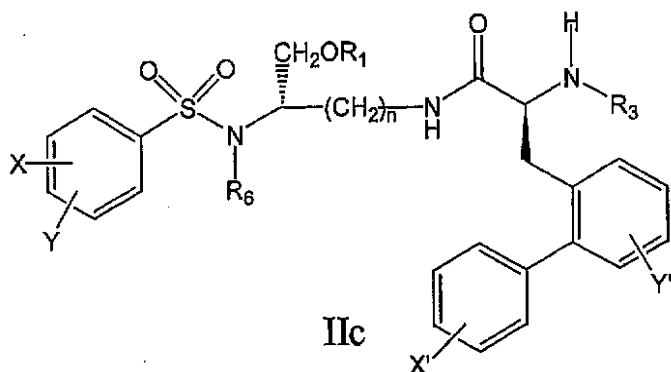
【0041】

式中、 n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は、本明細書に定義のものと同一である。

【0042】

さらに追加の態様として、本発明は、式 IIc :

【化 35】



の化合物、医薬品として許容できるそれらの塩、および医薬品として許容できるそれらの誘導体（例えば、本発明の化合物がアミノ基を含む場合は、医薬品として許容できる塩はアンモニウム塩であってよい）を提供する。この場合において、

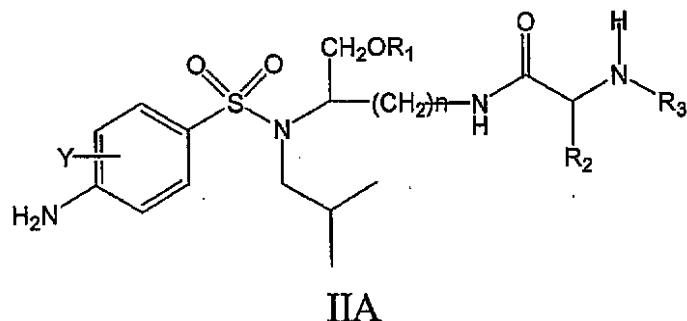
【0043】

式中、 n 、 X 、 Y 、 X' 、 Y' 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、および R_6 は、本明細書に定義のものと同一である。

【0044】

別の態様として、本発明は、式 IIA :

【化 36】



（式中、 Y 、 n 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 X' 、および Y' は、本明細書に定義のものと同一である）の化合物に関する。

【0045】

本発明において、 R_1 は、例えば、 $(HO)_2P(O)-$ または $(NaO)_2P(O)-$ であってよい。本発明においてはまた、 n は 4 であってよい。 Y は、例えば H であってよい。 R_3 は、例えば、 CH_3O-CO- であってよい。 R_2 は、例えば、式 IV :

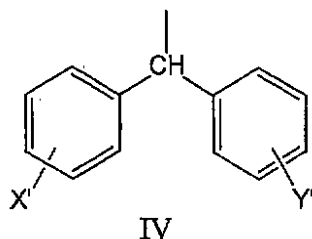
10

20

30

40

【化 3 7】

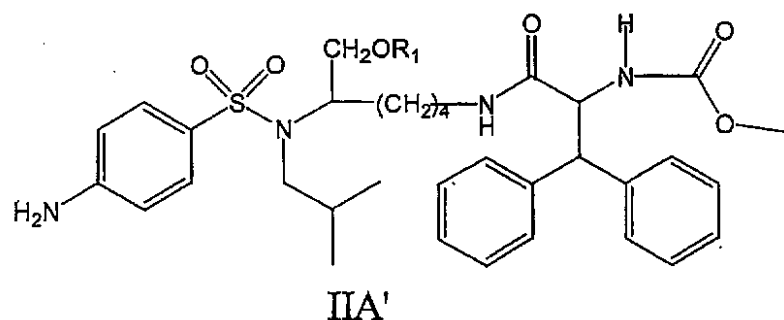


のジフェニルメチル基であってよく、この場合において、X' および Y' は、例えば、H であってよい。

【0046】

したがって、式IIA'：

【化 3 8】



の化合物も、医薬品として許容できるそれらの塩およびそれらの誘導体も、本発明に包含される。例えば、R₁ が (HO)₂P(O)- である式IIA' の化合物、または R₁ が (NaO)₂P(O)- である式IIA' の化合物等である。

【0047】

さらに別の態様として、本発明は、式I、II、IIa、IIb、IIc、IIA、IIA' の少なくとも1種の化合物を含むか、あるいは、式I、II、IIa、IIb、IIc、IIA、および/またはIIA' の複数の化合物の組合せを含む、医薬組成物に関する。本医薬組成物は、医薬品として許容できる担体を含んでいてもよい。本医薬組成物は、例えば、医薬品として有効量のこのような1種以上の化合物、または、適用可能な場合には、医薬品として許容できるそれらの塩を含むことができる。

【0048】

例えば、本発明の医薬組成物は、以下の化合物：

- 式IIaの化合物であって、n が4であり、R₁ が (HO)₂P(O)- であり、X が4-NH₂- であり、Y がHであり、X' がHであり、Y' がHであり、R₆ がイソブチルであり、かつ、R₃ がCH₃O-CO- である化合物、
- 式IIaの化合物であって、n が4であり、R₁ が (NaO)₂P(O)- であり、X が4-NH₂- であり、Y がHであり、X' がHであり、Y' がHであり、R₆ がイソブチルであり、かつ、R₃ がCH₃O-CO- である化合物、
- 式IIaの化合物であって、n が4であり、R₁ が (HO)₂P(O)- であり、X が4-NH₂- であり、Y がHであり、X' がHであり、Y' がHであり、R₆ がイソブチルであり、かつ、R₃ がCH₃CO- である化合物、
- 式IIaの化合物であって、n が4であり、R₁ が (HO)₂P(O)- であり、X が4-NH₂- であり、Y が3-Fであり、X' がHであり、Y' がHであり、R₆ がイソブチルであり、かつ、R₃ がCH₃O-CO- である化合物、
- 式IIaの化合物であって、n が4であり、R₁ がCH₃CO- であり、X が4-NH₂- であり、Y がHであり、X' がHであり、Y' がHであり、R₆ がイソブチルであり、かつ、R₃ がCH₃O-CO- である化合物、
- 式IIaの化合物であって、n が4であり、R₁ が3-ピリジル-CO- であり、X が4-NH₂- であり、

あり、YがHであり、X'がHであり、Y'がHであり、R₆がイソブチルであり、かつ、R₃がCH₃O-CO-である化合物、
- 式IIaの化合物であって、nが4であり、R₁が(CH₃)₂NCH₂CO-であり、Xが4-NH₂-であり、YがHであり、X'がHであり、Y'がHであり、R₆がイソブチルであり、かつ、R₃がCH₃O-CO-である化合物、
- 式IIaの化合物であって、nが4であり、R₁が(CH₃)₂CHCH(NH₂)CO-であり、Xが4-NH₂-であり、YがHであり、X'がHであり、Y'がHであり、R₆がイソブチルであり、かつ、R₃がCH₃O-CO-である化合物、
- 式IIbの化合物であって、nが4であり、R₁が(HO)₂P(O)-であり、Xが4-NH₂-であり、YがHであり、X'がHであり、Y'がHであり、R₆がイソブチルであり、かつ、R₃がCH₃O-CO-であり、さらに、ナフチル基がナフチル-2-CH₂-基である化合物、
- 式IIbの化合物であって、nが4であり、R₁が(HO)₂P(O)-であり、Xが4-NH₂-であり、YがHであり、X'がHであり、Y'がHであり、R₆がイソブチルであり、かつ、R₃が4-モルホリン-CO-であり、さらに、ナフチル基がナフチル-1-CH₂-基である化合物、または、
- 上述したいずれかの化合物の組合せ、
を1種以上含むことができる。

【0049】

追加の態様として、本発明は、式I、II、IIa、IIb、IIc、IIA、IIA'の少なくとも1種の化合物、または、式I、II、IIa、IIb、IIc、IIA、および/もしくはIIA'の複数の化合物の組合せ、または、医薬品として許容できるそれらの塩もしくはそれらの誘導体（その組合せも含む）の、HIV感染の治療または予防のための薬剤（または、医薬組成物）の製造における使用に関する。

【0050】

さらなる態様として、本発明は、式I、II、IIa、IIb、IIc、IIA、IIA'の少なくとも1種の化合物、または、式I、II、IIa、IIb、IIc、IIA、および/もしくはIIA'の複数の化合物の組合せ、または、医薬品として許容できるそれらの塩もしくはそれらの誘導体の、治療もしくは予防を必要としている哺乳動物のHIV感染の治療もしくは予防における使用、またはAIDSの発症を遅らせるための使用に関する。

【0051】

さらに別の態様として、本発明は、少なくとも1種の、式I、II、IIa、IIb、IIc、IIA、IIA'の化合物、または、式I、II、IIa、IIb、IIc、IIA、および/もしくはIIA'の複数の化合物の組合せ、または、医薬品として許容できるそれらの塩もしくはそれらの誘導体を、治療または予防を必要としている哺乳動物に投与することを含む、HIV感染の治療または予防方法（または、AIDSの発症を遅らせるための方法）に関する。

【0052】

本発明の別の態様は、HIV感染の治療または予防における使用のための、式I、II、IIa、IIb、IIc、IIA、もしくはIIA'の化合物、または、医薬品として許容できるそれらの塩もしくはそれらの誘導体に関する。

【0053】

本発明のさらなる態様は、米国特許第6,632,816号（Stranixら）に記載されたいずれかの化合物を使ってリシンをベースにした化合物を製造する方法、すなわち、（in vivoで）開裂可能なユニットが開裂すると、米国特許第6,632,816号（Stranix等）に記載されたいずれかの化合物を生じさせることができる化合物を製造する方法に関する。

【0054】

本明細書に列挙した化合物は、本発明の典型的な実施形態であり、本発明はこれらの化合物だけに限定されるものではないことを理解するべきである。

【0055】

用語「医薬品として有効量」は、患者のHIV感染の治療または予防に有効な量、また

10

20

30

40

50

はAIDSの症状を軽減または除去するために有効な量を意味する。本明細書ではまた、「医薬品として有効量の」は、単回投与もしくは複数回投与またはいかなる用量もしくは経路での摂取の場合でも、単独もしくは他の治療薬との組合せでの摂取の場合でも、所望の治療効果を与える量として解釈することができる。本発明の場合は、「医薬品として有効量の」は、HIV〔HIV-1およびHIV-2のみならず関連ウイルス（例えばHTLV-IおよびHTLV-II、ならびにサル免疫不全ウイルス（SIV））〕の感染サイクル（例えば、複製、再感染、成熟、発芽の阻害等）、およびそのライフサイクルにおいてアスパラギン酸プロテアーゼに依存しているあらゆる有機体に対して阻害効果を有する量として理解することができる。本明細書では、阻害効果は、例えば、有機体（例えばHIV）の自己再生（複製）能力または周囲細胞等への再感染能力の低減、またはさらに有機体の完全な阻害（または除去）等の効果として理解すべきである。

10

【0056】

用語「HIVプロテアーゼ」および「HIVアスパラギン酸プロテアーゼ」は、同義的に使われ、ヒト免疫不全ウイルス1型または2型によりコードされたアスパラギン酸プロテアーゼを含む。

【0057】

用語「予防に有効な量」は、患者のHIV感染の予防に有効な量を意味する。本明細書において、「患者」は、ヒトを含む哺乳動物を意味する。

【0058】

用語「医薬品として許容できる担体」、「医薬品として許容できるアジュバント」、および「生理学的に許容できる媒体」は、本発明の化合物1種以上と共に患者に投与することができ、その薬理学的活性を損なわない、毒性のない担体またはアジュバントを意味する。

20

【0059】

本発明は、式Iの化合物（例えば、式I、II、IIa、IIb、IIc、IIA、およびIIA'の化合物等）の医薬品として許容できる誘導体、および、適用可能な場合には、医薬品として許容できるそれらの塩、例えばアンモニウム塩を提供する。「医薬品として許容できる誘導体」は、医薬品として許容できる、本発明の化合物のあらゆる塩、エステル、もしくはこのようなエステルの塩、または、受容者に投与すると、本発明の化合物もしくは抗ウイルス活性代謝産物またはこれらの抗ウイルス活性残基を（直接的にまたは間接的に）提供することができる他のあらゆる化合物を意味する。

30

【0060】

本明細書では、「炭素原子1～6個の直鎖アルキル基」は、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルを含む。

【0061】

本明細書では、「炭素原子3～6個の分岐アルキル基」は、例えば、限定されないが、イソブチル、tert-ブチル、2-ペンチル、3-ペンチル等を含む。

【0062】

本明細書では、「炭素原子3～6個のシクロアルキル基」は、例えば、限定されないが、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（すなわち C_6H_{11} ）を含む。

40

【0063】

適切な塩基に由来する塩として、アルカリ金属（例えばナトリウム）塩、アルカリ土類金属（例えばマグネシウム）塩、アンモニウム塩、および $N-(C_{1-4}\text{アルキル})_4^+$ 塩が挙げられる。

【0064】

本発明の化合物は、1個以上の不斉炭素原子を含み、従ってラセミ化合物およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物、ならびに個々のジアステレオ異性体として生じる場合がある。これらの化合物のこのような異性体型は全て、本発明に明示的に含まれる。各立体形成炭素は、R配置であってもS配置であってもよい。

50

【 0 0 6 5 】

本発明の化合物の医薬品として許容できる塩として、医薬品として許容できる無機または有機の酸または塩基に由来する塩が挙げられる。このような酸の塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸水素塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミスルフェート、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモエート、ペクチン酸塩、過塩素酸塩、過流酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレートおよびウンデカン酸塩がある。

10

【 0 0 6 6 】

本発明はまた、本明細書に開示された化合物のあらゆる塩基性窒素含有基の4級化も想定している。塩基性の窒素は当業者に周知の薬剤、例えば、低級ハロゲン化アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物）；ジアルキル硫酸エステル（ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル硫酸エステルを含む）；長鎖ハロゲン化アルキル（例えばデシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルの塩化物、臭化物、およびヨウ化物）；および、ハロゲン化アラルキル（臭化ベンジルおよび臭化フェネチルを含む）のいずれかで4級化されていてもよい。水または油に溶解可能または分散可能な生成物を、このような4級化により得ることができる。

20

【 0 0 6 7 】

本明細書で、「範囲」または「物質の群」を本発明の特定の特徴（例えば、温度、濃度、時間など）の観点から記載する場合には、その中の下位の範囲またはサブグループの各々および全ての個々の構成および組合せが、どんなものであれ、本発明に関連し、また明示的に本明細書に取り込まれる。従って、特定した範囲または物質の群はいずれも、ある範囲または物質の群の各々および全ての構成を個々に記載するための省略法としてのみならず、その中に包含される、各々および全ての可能性のある下位の範囲またはサブグループを記載するための省略法として理解するべきである。またこのことは、その中のいずれの下位の範囲またはサブグループに関しても同様である。

30

【 0 0 6 8 】

従って、例えば、

- 炭素原子の数については、炭素原子1～6個という範囲の記載は、本明細書において、各々および全ての個々の炭素原子数のみならず、下位の範囲（例えば、炭素原子1個、炭素原子3個、炭素原子4～6個等）を包含しているものとして、

- 反応時間については、1分以上の時間は、本明細書において、各々および全ての個々の時間のみならず、1分を超える下位の範囲（例えば、1分、3～15分、1分～20時間、1～3時間、16時間、3～20時間等）を包含しているものとして、

- さらに、他のパラメーター（例えば、濃度、構成要素等）に関して同様に、理解するべきである。

40

【 0 0 6 9 】

本明細書では特に、化合物の化学式がそれぞれ、それによって記載された各々および全ての個々の化合物のみならず、各々および全ての可能性のあるクラス、サブグループ、またはサブクラスの化合物を、このようなクラスまたはサブクラスが特定の化合物を含んで積極的に定義されていようと、特定の化合物または組合せを排除して定義されていようと、含むことを理解するべきである。たとえば、化学式（例えばI）の排他的な定義の例は以下のように読むことができる：「但し、AおよびBの一方が-COOHであり、他方がHであるとき、-COOHは4'-位を占めることができない」。

【 0 0 7 0 】

50

本明細書では、「g」または「gm」は、重量単位のグラムを表し、「C」または「」は、セルシウス温度単位を表す。

【0071】

本発明の化合物は、容易に入手できる出発物質から従来技術を使って容易に合成することができる。これらのアプローチの詳細を、例えば、以下に議論するスキーム1からスキーム5に示す。

【0072】

[スキーム1]

スキーム1に、HIVプロテアーゼ阻害剤化合物であるリン酸モノエステル(III)の一般的な合成例として、第1級アルコール(参照:(I))から導かれるものを示す(この合成の具体例として、本明細書の実験の項中の実施例1(ステップGおよびH)を参照)。

注:

a) R_2 および R_3 は、本明細書に定義のものと同じである。

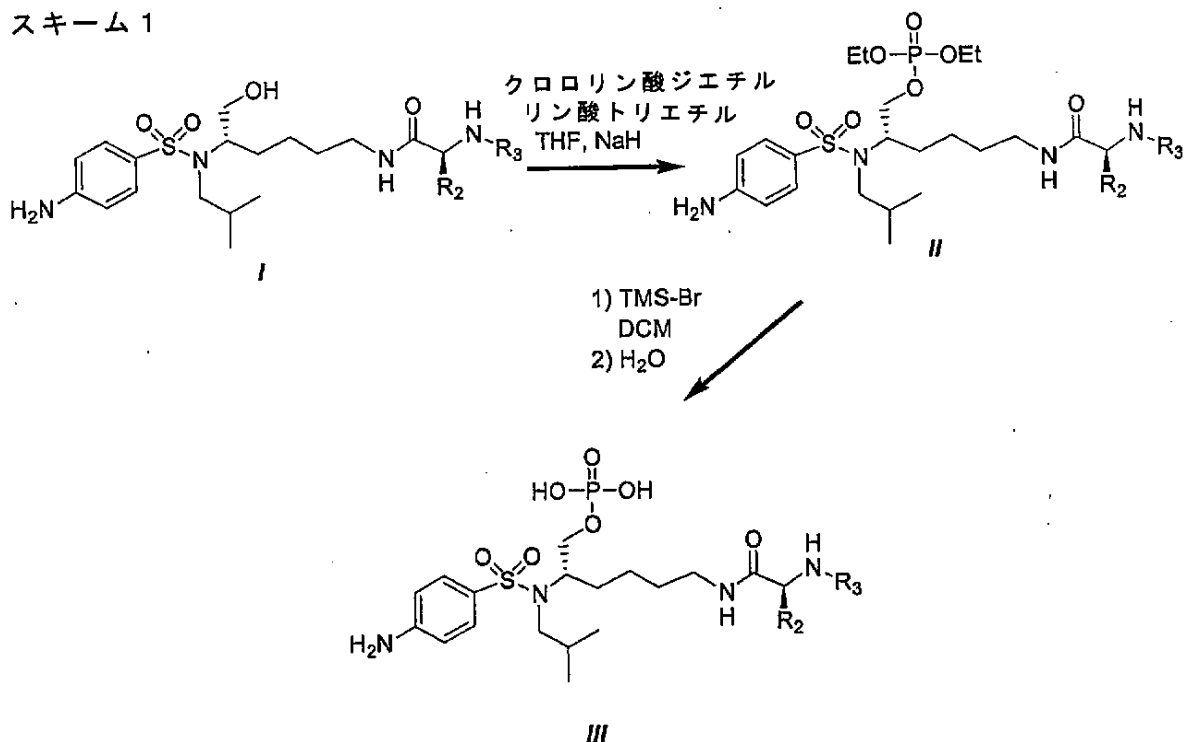
【0073】

リン酸モノエステル(III)の合成では、HIVアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤(I): 米国特許第6,632,816号参照)を出発物質として使用することができる。テトラヒドロフランとリン酸トリエチルとの混合物中、クロロリン酸ジエチルおよび水素化ナトリウムで処理すると、ジエチルリン酸トリエステル(II)が高い収率で得られた。その後、ジクロロメタン(DCM)中のトリメチルシリルブロミドを加えると、化合物(III)が良好もしくは極めて高い収率で得られた。

【0074】

【化39】

スキーム1



【0075】

[スキーム1A]

スキーム1Aに、HIVプロテアーゼ阻害剤化合物であるリン酸モノエステル(IIIA)の別の一般的な合成例として、第1級アルコール(参照:(IA))から導かれるものを示す。

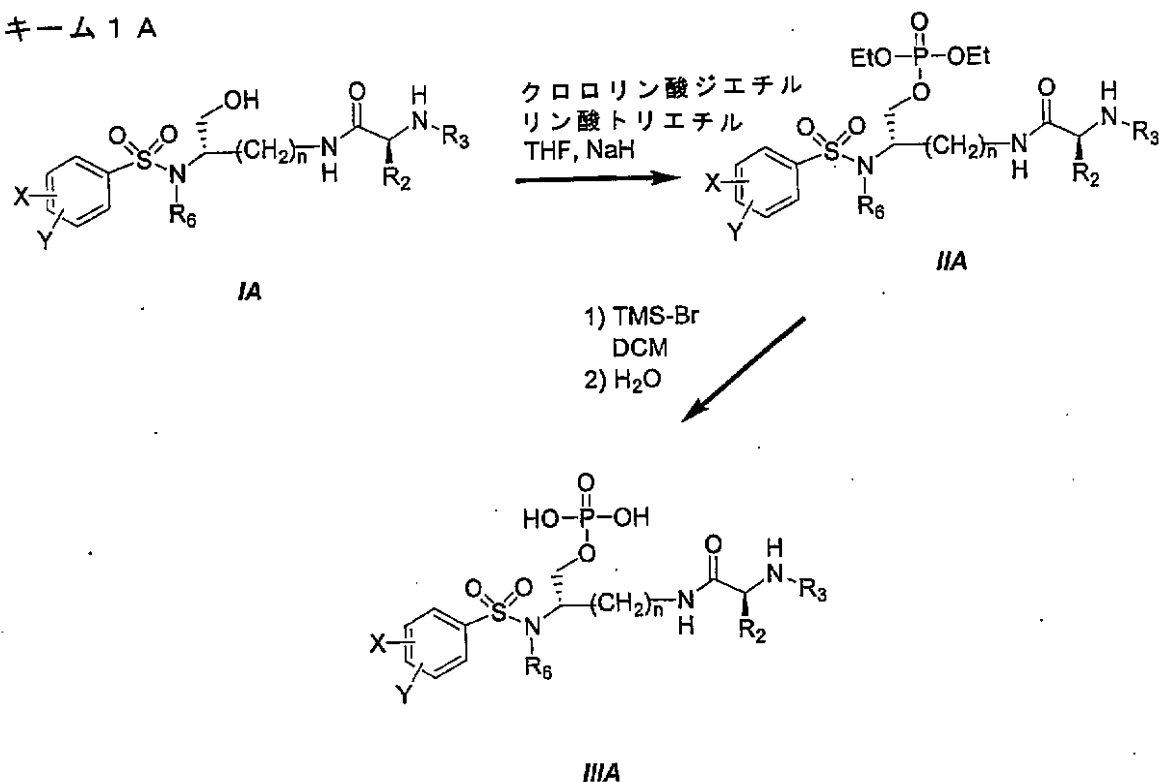
注

a) n 、 X 、 Y 、 R_2 、 R_3 および R_6 は、本明細書に定義のものと同じである。

【0076】

【化 40】

スキーム 1 A



10

20

【0077】

リン酸モノエステル(IIIA)の合成は、(III)の合成(スキーム1)に記載のように行った。

【0078】

[スキーム2]

スキーム2に、HIVプロテアーゼ阻害剤化合物であるリン酸モノエステル(III)の一般的な合成例として、(3S)-3-イソブチルアミノ-アゼパン-2-オン(IV)から出発する異なるアプローチのものを示す。

30

注:

a) R_2 および R_3 は、本明細書に定義のものと同一である。

【0079】

スキーム2に示すように、リン酸モノエステル誘導体(III)は、(3S)-3-イソブチルアミノ-アゼパン-2-オン(IV)から7段階の反応シーケンスで得られた。最初に、(3S)-3-イソブチルアミノ-アゼパン-2-オン(IV)を、ジクロロメタン中、トリエチルアミンの存在下で4-アセトアミドベンゼンスルホン酸クロリドでスルホン化して、化合物(V)を高収率で得た。誘導体(VI)は、アセトニトリル中、(V)をジ-tert-ブチルピロカーボネートおよびDMApで処理すると定量的に得られた。エタノール中の水素化ホウ素ナトリウムを使った還元的開環により、重要中間体である(VII)が収率良く導かれた。ジエチルリン酸トリエステル(VIII)は、テトラヒドロフランとリン酸トリエチルとの混合物中、クロロリン酸ジエチルおよび水素化ナトリウムで処理すると、収率良く得られた。Boc保護基は、エタノール中、HClで処理すると除去され、化合物(IX)が定量的に生じた(T.W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective groups in Organic Synthesis, 3rd. Edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999)。次に、中間体(IX)に存在する遊離アミノ基と種々の合成アミノ酸との、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDAC)の存在下でのカップリング反応により、誘導体(II)が良好もしくは極めて高い収率で得られた。最後に、ジクロロメタン(DCM)中のトリメチルシリルプロミドを加えると、化合物(III)が良好もしくは極めて高い収率で得られた。

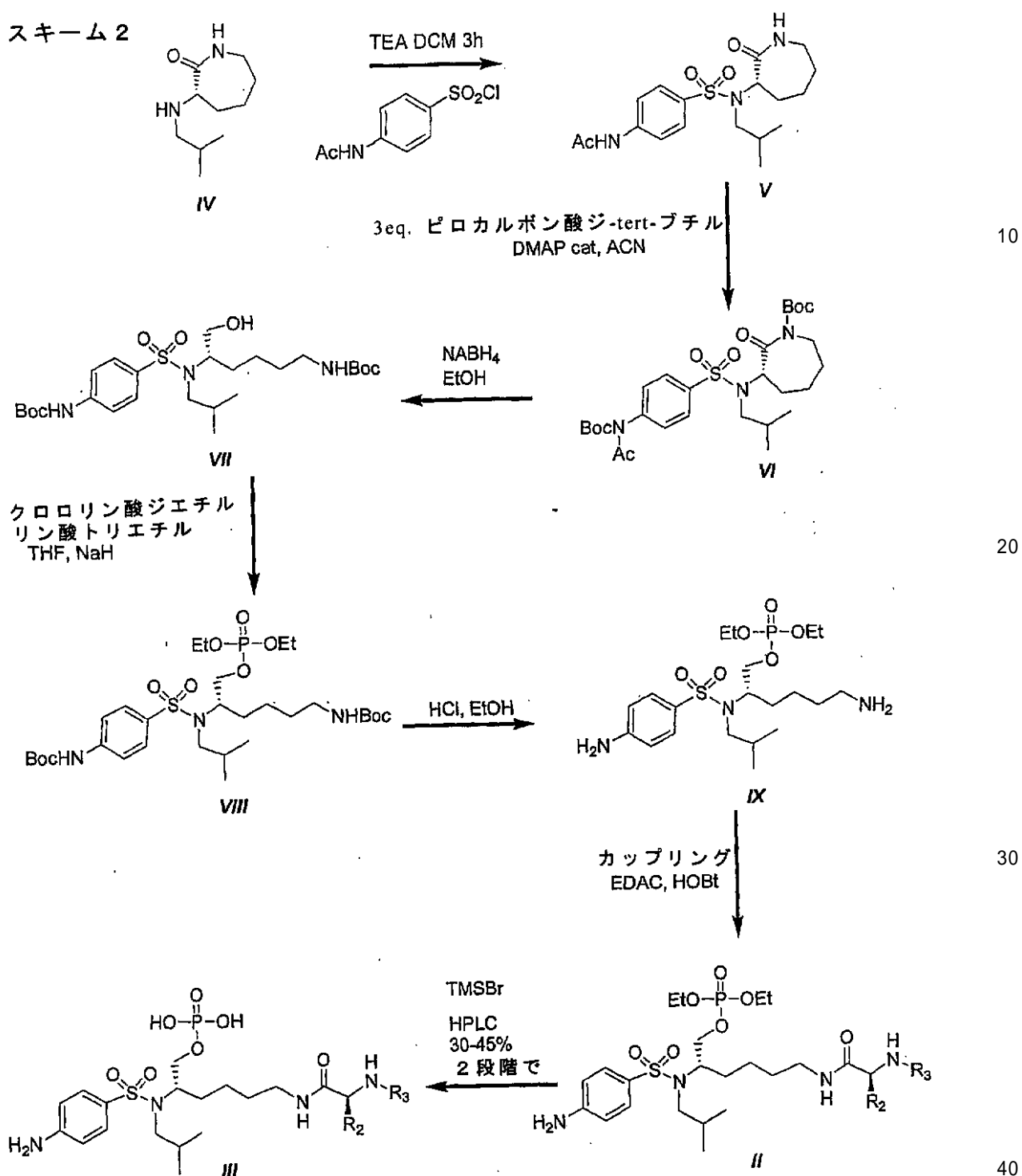
40

50

【 0 0 8 0 】

【 化 4 1 】

スキーム 2



【 0 0 8 1 】

【 スキーム 3 】

スキーム 3 に、ジフェニルメチル誘導体；(1*S*,5*S*)-(1-{5-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ヒドロキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル (PL-100) の、そのフッ素化されたリン酸モノエステルナトリウム塩類似体(XI)への変換を示す。この反応シーケンスは、本発明に記載された、無置換の(または置換された)、ジフェニルメチル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ピフェニル基、および9-アントリル基を有する、あらゆる他の類似化合物の製造に用いることができる。

【 0 0 8 2 】

10

20

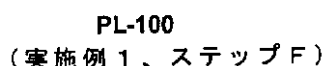
30

40

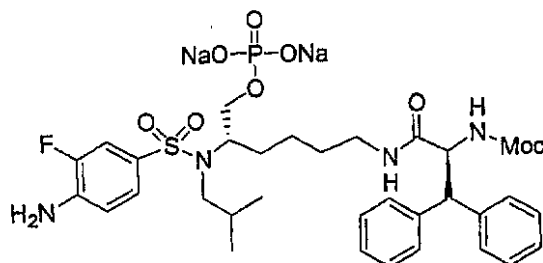
50

【化 4 2】

スキーム 3



1) クロロリン酸ジエチル
リン酸トリエチル
THF, NaH,
2) TMS-Br, DCM
3) NaOH



XI

「スキーム4」

スキーム 4 に、リン酸トリエステル(II)の、そのフッ素化された類似体(XIII)への二段階反応シーケンスでの一般的な変換例を示す。この一般例は、本発明のフッ素化物の合成のための第二のアプローチである。この場合、一般式(I)の第 1 級アルコールの誘導体、または、より具体的にはスキーム 3 に示した PL - 100 の誘導体の代わりに、フッ素原子をリン酸トリエステル(II)に付加する。この代替的な反応シーケンスは、本発明に記載された、無置換の(または置換された)、ジフェニルメチル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ピフェニル基、および9-アントリル基を有する、あらゆる他の類似化合物の製造に用いることが出来る。

a) R_2 および R_3 は、本明細書に定義のものと同一である。

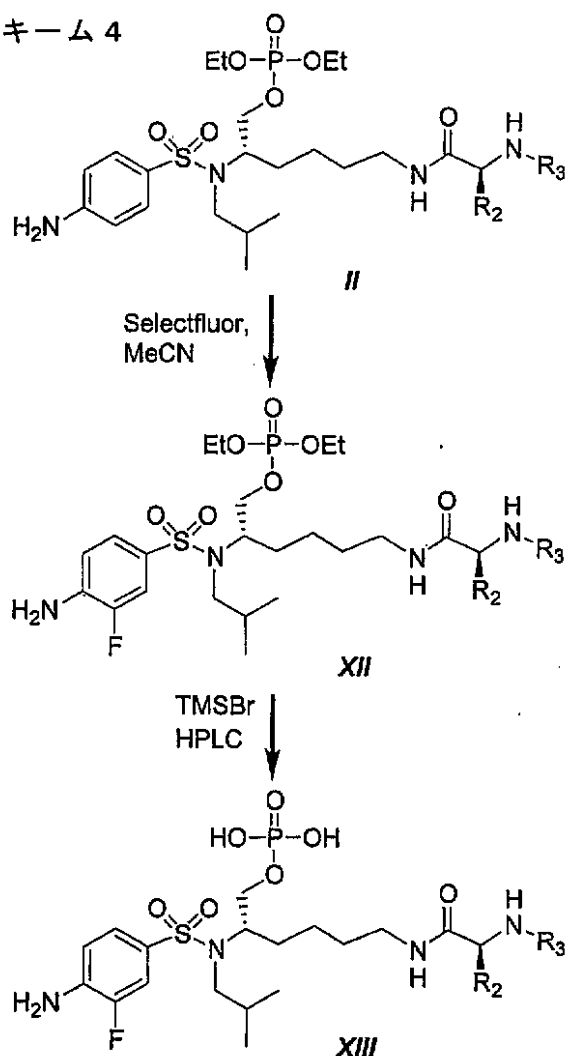
【 0 0 8 5 】

簡潔に述べると、誘導体(II)を、アセトニトリル中、Selectfluor（登録商標）で処理すると、誘導体(XII)が良好な収率で生じた。次に、ジクロロメタン（DCM）中のトリメチルシリルプロミドを加えると、リン酸モノエステル化合物(XIII)が良好もしくは極めて高い収率で得られた。所望する場合は、最終生成物(XIII)を、先にスキーム3に記載したようにリン酸モノエステルナトリウム塩類似体に容易に変換することができる。

【 0 0 8 6 】

【 化 4 3 】

スキーム 4



10

20

30

【 0 0 8 7 】

[スキーム 5]

スキーム 5 に、本発明の多様なエステル化合物(XVI)の合成を示す。このエステル化合物はエステラーゼ酵素類により *in vivo* で容易に開裂されることが知られていて、結果として、活性成分を遊離することができる。このスキーム中、 R_2 は、ジフェニルメチル基に設定されている。しかし、この反応シーケンスは、本発明に記載された、無置換の（または置換された）、ジフェニルメチル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニル基、および9-アントリル基を有する、あらゆる他の類似化合物の製造に用いることができる。

注：

a) R_{1A} は、中間体(XV)に存在する遊離第1級アルコール基に結合した酸分子の残基を表し、本明細書に定義のものと同一である。

40

【 0 0 8 8 】

化合物(XVI)は、一般に、三段階の反応シーケンスで高収率で得ることができる。

(1S)-{4-[(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシメチル-ペンチル)-イソブチル-スルファモイル]-フェニル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(VII)を、種々の酸で、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDAC)の存在下でエステル化すると、所望のエステル(XIV)が極めて高い収率で得られた。このアセチルエステルは、ジクロロメタン(DCM)中、N,N-ジメチルアミノピリジン(DMAP)の存在下で、無水酢酸を使って定量的に得られた。Boc保護基の開裂は、DCM中、トリフルオロ酢酸(TFA)で処

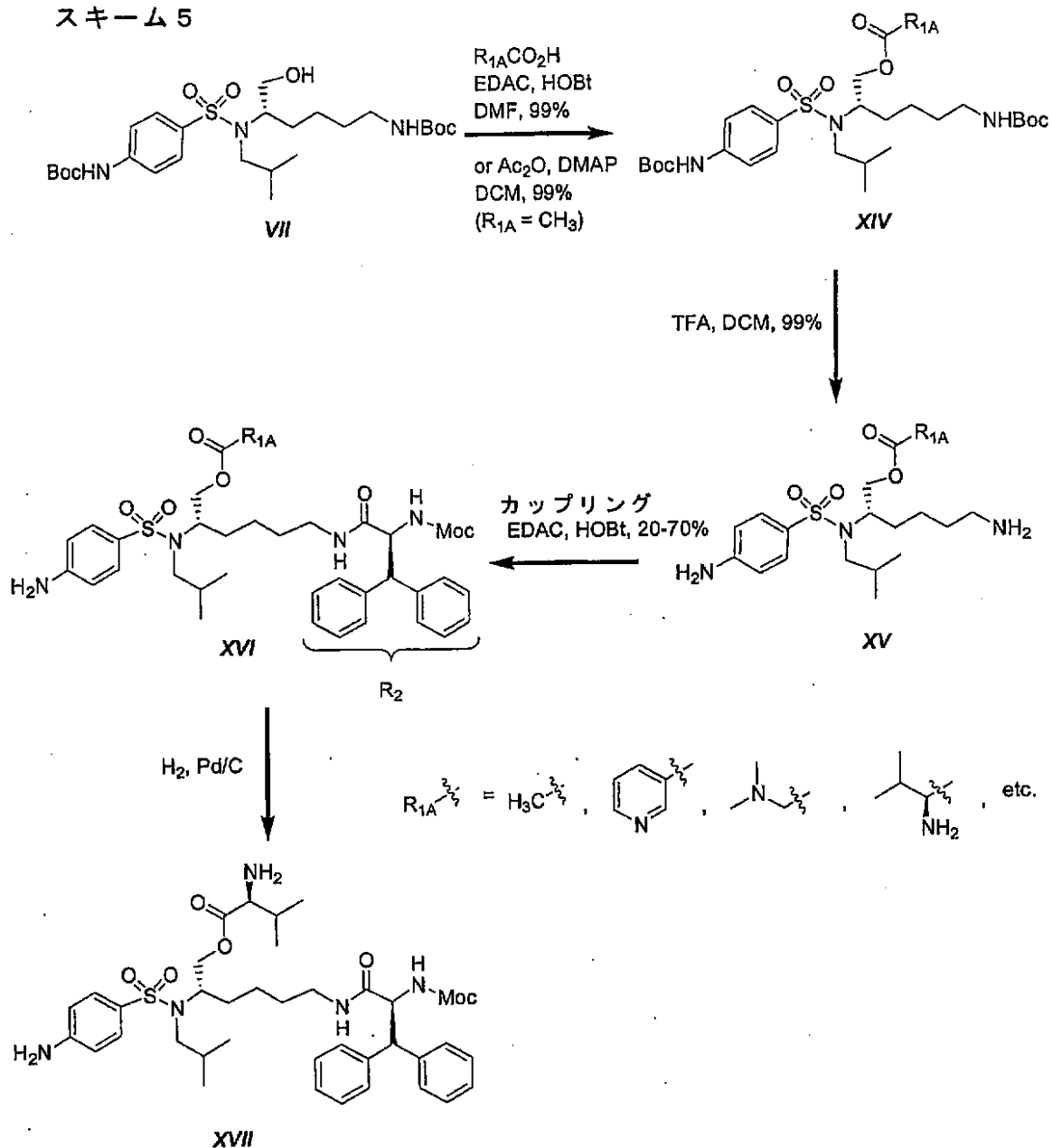
50

理すると定量的に達成された。中間体(XV)の第1級アミノ基上での、(2S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオン酸との第二番目のカップリングを、HOBtおよびEDACを用いて行くと、所望の化合物(XVI)が良好もしくは極めて高い収率で生じた。所望する場合は、10%パラジウム炭素を用いてベンジルオキシカルボニル基の触媒的水素化を行うと、最終生成物(XVII)が生じる。

【0089】

【化44】

スキーム5



【0090】

当業者であれば理解できるように、上述した合成スキームは、本明細書中に記載され請求の範囲に含められた化合物を合成することができる全ての手段の包括的なリストを意図したものではなく、単に、他にもある中で合成法の例示を示すものである。さらなる方法が、当業者には明らかであろう。

【0091】

本発明の化合物は、適切な官能基を付加することにより修飾して、選択的な生物学的性質を増強することができる。このように修飾することは当業者に周知であり、所与の生体系（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的な透過侵入の増大、経口利用能

10

20

30

40

50

の増大、注入による投与を可能にする溶解度の増大、代謝の改変、排泄率の改変をもたらす修飾が含まれる。

【 0 0 9 2 】

上述したように、本新規化合物は、例えば H I V - 1 プロテアーゼなどのアスパラギン酸プロテアーゼ類に対する優れたリガンドである活性成分を遊離することができる。したがって、これらの化合物は、活性成分を遊離することによって、複製の後期の事象（例えば、H I V によってコードされたプロテアーゼによるウイルスのポリタンパク質のプロセッシング）を標的にし、阻害することができる。本発明の化合物は、有利に、H I V - 1 ウイルスが不死化されたヒト T 細胞に感染する能力を数日間にわたって阻害する。このことは、細胞外の P 2 4 抗原の量を測定するアッセイにより突き止められた。P 2 4 抗原はウイルスの複製の特異的なマーカーである（参照：Meek et al., Nature, 343, pp. 90-92 (1990)）。

10

【 0 0 9 3 】

H I V または H T L V 感染の予防または治療におけるこれらの使用に加えて、本発明の化合物は、H I V または H T L V のアスパラギン酸プロテアーゼに類似するアスパラギン酸プロテアーゼ類をそのライフサイクルにおいて使用する他のウイルスに対する阻害剤または中断剤として使用することもできる。このような化合物は、アスパラギン酸プロテアーゼを阻害することにより、ウイルスのポリタンパク質前駆体のタンパク質分解プロセッシングを阻害する。アスパラギン酸プロテアーゼは成熟したウイルス粒子の産生に不可欠であるため、このプロセッシングの阻害は、感染性のウイルス粒子の産生および増殖を阻害することにより、特に急性および慢性感染細胞からのウイルスが広がることを効果的に遮断する。本発明の化合物は、アスパラギン酸プロテアーゼを有利に阻害し、したがってアスパラギン酸プロテアーゼがペプチド結合の加水分解を触媒する能力を阻害する。

20

【 0 0 9 4 】

本発明の化合物は、H I V、H T L V、および他のウイルス（そのライフ（複製）サイクルのためにアスパラギン酸プロテアーゼを含むもの）の感染の治療または予防のための従来の方法で 사용할 ことができる。このような治療方法、用量レベル、および必要条件は、当分野の従来技術により、利用できる方法および技術から選択することができる。例えば、本発明の化合物は、ウイルス感染患者への投与のための医薬品として許容可能なアジュバントと、医薬品として許容可能な方法で、ウイルス感染の重症度を軽減するのに有効な量で組み合わせることができる。

30

【 0 0 9 5 】

別法として、本発明の化合物は、ワクチン中に使用することができ、さらに、長期間にわたって個体をウイルス感染から保護するための方法において使用することができる。本化合物は、このようなワクチン中で、単独でまたは本発明の他の化合物と共に、プロテアーゼ阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤の誘導体類のワクチン中での従来の利用と一致する方法で使用する ことができる。例えば、本発明の化合物は、医薬品として許容可能なアジュバント、またはワクチンにおいて従来採用されている送達系と組み合わせることができ、予防に有効な量を投与して個体を H I V 感染などのウイルス感染から長期間にわたって保護することができる。このため、本発明の新規化合物は、（生理学的に開裂可能なユニットの開裂に基づいて、）哺乳動物におけるウイルス感染（H I V 感染を含む）を治療または予防するための薬剤として投与することができる。

40

【 0 0 9 6 】

本発明の化合物は、健康な患者または H I V 感染患者（A I D S 症状の発現の前あるいは後）に、単独の薬剤として、あるいは H I V の複製サイクルを妨げる他の抗ウイルス剤との組合せで投与することができる。本発明の化合物を、ウイルスのライフサイクル中のさまざまな事象を標的とする他の抗ウイルス剤と共に投与することにより、これらの化合物の治療効果が増強される。例えば、共投与する抗ウイルス剤は、ウイルスのライフサイクルの初期の事象（例えば、細胞の受容体への付着および細胞侵入、逆転写、およびウイルス D N A の細胞 D N A への組み込み等）を標的とする薬剤であってよい。このような初

50

期のライフサイクル事象を標的とする抗ウイルス剤として、とりわけ、ポリ硫酸化された多糖類である s T 4 (可溶性 C D 4)、ならびに、C D 4 を有する T リンパ球および他の C D 4 (+) 細胞上の C D 4 受容体にウイルスが結合することを妨げるかまたはウイルス外被の細胞質膜との融合を阻害する他の化合物、ならびに、逆転写を阻害する、ジダノシン (d d I)、ザルシタピン (d d C)、スタブジン (d 4 T)、ジドブジン (A Z T)、およびラミブジン (3 T C) が挙げられる。例えば、別のプロテアーゼ阻害剤を本発明の化合物と共に使用してもよい。他の抗レトロウイルス剤および抗ウイルス剤を、ウイルスの感染および感染に伴う症状を実質的に軽減または排除するための治療上の処置を提供するために、本発明の化合物と共に投与してもよい。他の抗ウイルス剤の例として、ガンシクロビル、ジデオキシシチジン、トリソジウム、ホスカルネットナトリウム (trisodium phosphonoformate)、エフロールニチン、リバビリン、アシクロビル、 インターフェロン、およびトリメノトレキサート (trimenotrexate) が挙げられる。これに加えて、例えば、ウイルスのアンコーティング阻害剤、Tat または Rev のトランス活性化タンパク質、アンチセンス分子、またはウイルスのインテグラーゼの阻害剤等の他のタイプの薬剤を使用して、本発明の化合物の効果を増強してもよい。これらの化合物はまた、H I V アスパラギン酸プロテアーゼの他の阻害剤と共に投与してもよい。さらに、本発明の化合物を他の任意の薬剤 (他の抗ウイルス化合物、抗生物質、鎮痛剤等) と共に投与することも有益である可能性がある。

【 0 0 9 7 】

本発明の組み合わせ療法は、組合せの各構成剤が H I V の複製の異なるサイトに作用するため、H I V の複製阻害に相乗的な効果を発揮する。このような組合せを使用すると、所与の従来の抗レトロウイルス剤の、所望の治療効果または予防効果のために必要とされる投与量を、その薬剤を単剤療法で投与する場合と比較して有利に低減することもできる。これらの組合せは、従来の単剤の抗レトロウイルス剤療法の副作用を、それらの薬剤の抗レトロウイルス活性を阻害することなしに軽減または除去することができる。これらの組合せは、単剤療法に対する抵抗性の可能性を、付随するあらゆる毒性を最小限に抑えながら低減する。これらの組合せはまた、付随する毒性を増加させることなしに、従来の薬剤の有効性を高める。本発明が包含する組み合わせ療法は、例えば、本発明の化合物を、A Z T、3 T C、d d I、d d C、d 4 T、または他の逆転写酵素阻害剤と共に投与することを含む。

【 0 0 9 8 】

あるいは、本発明の化合物はまた、他の H I V プロテアーゼ阻害剤、例えば、Ro 31-8959 (Roche 社の Saquinavir)、L-735,524 (Merck 社の Indinavir)、AG-1343 (Agouron 社の Nelfinavir)、A-84538 (Abbott 社の Ritonavir)、ABT-378/r (Abbott 社の Lopinavir)、および VX-478 (Glaxo 社の Amprenavir) 等と共に投与して、多様なウイルスの突然変異体または他の H I V 類似種の構成種に対する治療または予防効果を高めることができる。

【 0 0 9 9 】

本発明の化合物の投与は、例えば、単独の薬剤としても、レトロウイルス逆転写酵素阻害剤との組合せでも、または他の H I V アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤との組合せでも行うことができる。本発明の化合物とレトロウイルス逆転写酵素阻害剤または H I V アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤との共投与は、実質的な相乗効果を発揮することができ、それによって、ウイルスの感染性およびその随伴症状を予防、実質的に軽減、または完全に除去しうる。

【 0 1 0 0 】

本発明の化合物は、その R₁ ユニットが開裂してプロテアーゼ阻害剤を遊離することを可能にする方法または形態で投与することができる。本発明の化合物はまた、例えば、免疫調節剤 (例えば、プロピリミン、抗ヒト インターフェロン抗体、I L - 2、G M - C S F、メチオニンエンケファリン、インターフェロン、ジエチルジチオカルバメートナトリウム、腫瘍壊死因子、ナルトレキソン、および r E P O)、抗生物質 (例えば、イセチオン酸ペンタミジン)、またはワクチン類との組合せで投与して、H I V 感染 (例えば

A I D S および A R C 等) に随伴する感染症および疾患を予防または治療することもできる。

【 0 1 0 1 】

本発明の化合物を他の薬剤との組み合わせ療法で投与する場合、患者に順次投与しても共に投与してもよい。あるいは、本発明の医薬または予防薬組成物が本発明の化合物 1 種以上と別の治療薬または予防薬とを含んでいてもよい。

【 0 1 0 2 】

本発明は本明細書で開示された化合物の H I V 感染の予防および治療のための使用に焦点を当てているが、本発明のこれらの化合物はまた、そのライフサイクルにおいて不可欠な事象のために類似のアスパラギン酸プロテアーゼに依存する他のウイルスに対する阻害剤としても使用することができる。これらのウイルスとして、これだけに限定されないが、A I D S 様疾患の原因となるレトロウイルス、例えば、サル免疫不全症ウイルス、H I V - 2 , H I L V - I、H I L V - II 等が挙げられる。加えて、本発明の化合物はまた、他のアスパラギン酸プロテアーゼ類、特に、他のヒトアスパラギン酸プロテアーゼ類 (例えば、レニン、およびエンドセリン前駆体を処理するアスパラギン酸プロテアーゼ類を含む) を阻害するために使用することができる。

【 0 1 0 3 】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物および医薬品として許容できるその塩の任意のものを、任意の、医薬品として許容できる担体、アジュバント、または媒体と共に含む。本発明の医薬組成物において使用することができる医薬品として許容できる担体、アジュバント、または媒体としては、これだけに限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質 (例えば、ヒト血清アルブミン等)、緩衝物質 (例えばリン酸塩等)、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩類または電解質 (例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩等)、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス類、ポリエチレン - ポリオキシプロピレンブロック共重合体、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられる。

【 0 1 0 4 】

本発明の医薬組成物は、経口で、吸入スプレーにより非経口で、局所に、直腸に、点鼻で、口腔剤で、経腔的に、または埋め込み型のリザーバで投与することができる。したがって、本明細書では経口投与または注入による投与が本発明に包含されることがわかる。例えば、本発明の化合物は、水溶液で経口投与することができる。本発明の医薬組成物は、任意の従来の毒性のない、医薬品として許容できる担体、アジュバント、または媒体を含んでいてもよい。本明細書において、用語「非経口の」は、皮下の、皮内の、静脈内の、筋肉内の、関節内の、滑液嚢内の、胸骨内の、髄腔内の、病変内の、および頭蓋内の注入または注射技術を含む。

【 0 1 0 5 】

本医薬組成物は、滅菌した注入可能な剤形、例えば、滅菌した注入可能な水溶液または油性懸濁液の形態であってよい。この懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤 (例えば、Tween 80 等) を使用して、当業者に周知の技術により製剤化することができる。滅菌した注入可能な製剤はまた、毒性のない、非経口で許容できる希釈剤または溶媒中の滅菌した注入可能な溶液または油性懸濁液 (例えば、1,3-ブタンジオール溶液) であってよい。使用することができる許容可能な媒体および溶媒として、アミノ酸、水、リンガー液、および等張食塩液が挙げられる。加えて、無菌の不揮発性油類が従来から溶媒または懸濁媒体として使われている。本目的のためには、合成モノ - またはジグリセリド類を含め、いずれのブランドの不揮発性油を使うこともできる。脂肪酸、例えば、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体等が注入剤の調製に有用であり、医薬品として許容できる天然の油、例えばオリーブ油、またはヒマシ油、特にこれらがポリオキシエチレン化されたものが有用で

ある。これらの油の溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば、Ph. Helv.または類似のアルコール等を含有してよい。

【0106】

本発明の医薬組成物は、経口的に許容できるいかなる投与形態で経口投与することもできる。経口的に許容できる投与形態としては、これだけに限定されないが、カプセル、錠剤、ならびに水性懸濁液および溶液が挙げられる。経口で使用する錠剤の場合、通常使用される担体として、乳糖およびコーンスターチが挙げられる。潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム等も通常加えられる。カプセル形態での経口投与のために有用な希釈剤として、ラクトースおよび乾燥したコーンスターチが挙げられる。水性懸濁液が経口で投与される場合、活性成分を乳化剤および分散剤と組み合わせる。所望する場合は、ある種の甘味料、および/または香味料および/または着色剤を加えることができる。

10

【0107】

本発明の医薬組成物は、直腸に投与するための座剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、本発明の化合物を、室温で固体であるが直腸温では液体であり、したがって直腸内で溶解して活性成分を遊離する、適切な非刺激性の賦形剤と混合することにより調製する。このような物質としては、これだけに限定されないが、ココアバター、ミツロウ、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0108】

本発明の医薬組成物の局所性投与は、所望の治療が局所への適用により容易に行える領域または器官を含む場合に特に有用である。皮膚への局所適用のためには、本医薬組成物は、担体中に溶解又は懸濁した活性成分を含有する適切な軟膏で製剤化すべきである。本発明の組成物の局所性投与のための担体としては、これだけに限定されないが、鉱物油、流動パラフィン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン化合物またはポリオキシプロピレン化合物、乳化性ワックス、および水が挙げられる。あるいは、本医薬組成物は、担体中に溶解又は懸濁した活性成分を含有する適切なローションまたはクリームで製剤化することができる。好ましい担体としては、これだけに限定されないが、鉱物油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリールアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が挙げられる。本発明の医薬組成物は、直腸座剤により、または適切なニート(neat)の製剤で、下部消化管に局所適用することもできる。局所経皮的パッチも本発明に含まれる。

20

30

【0109】

本発明の医薬組成物は、経鼻エアロゾルまたは吸入により投与することができる。このような組成物は、医薬製剤分野の当業者に周知の技術により調製することができ、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または当業者に公知の他の可溶化剤もしくは分散剤を使って、生理食塩水溶液として調製することができる。

【0110】

約0.01~約25mg/体重kg/日の間の投与量レベル、例えば、活性成分化合物が約0.5~約25mg/体重kg/日の間である投与量がウイルス感染(HIV感染を含む)の予防および治療では有用である。典型的には、本発明の医薬組成物は、1日に約1回から5回、または別法として連続的な注入により投与される。このような投与は、慢性治療または急性治療として利用できる。担体物質と組み合わせて単回投与形態を調製するための活性成分の量は、治療する患者および特定の投与方式によって変化する。典型的な製剤は、活性化合物を約5%から約95%含有する(w/w)。例えば、このような製剤は、活性化合物を約20%から約80%含有してよい。

40

【0111】

患者の状態が改善すると、本発明の化合物、組成物、または組合せの維持用量を必要ならば投与することができる。その後、投与の量もしくは頻度、またはその両方は、症状に応じ、改善された状態が維持するレベルにまで低減することができる。症状が所望のレベルにまで緩和されると、治療を終了する。しかし、患者は、いずれかの疾患症状の再発の

50

都度に、長期に渡る断続的治療を必要とする場合がある。

【 0 1 1 2 】

当業者であれば理解できるように、上述により列挙した投与量より少ないまたは多い投与量が要望される可能性がある。特定の患者のための特定の用量および治療レジメンは、採用した特定の化合物の活性、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与時間、排泄率、薬剤の組合せ、感染の重篤度および経過、患者の感染のしやすさ、ならびに治療担当医師の判断を含む様々な要因によって異なる。

【 0 1 1 3 】

本明細書では、以下の略称を使用する：

【表 1】

略称	意味	
A c	アセチル	
A c O H	酢酸	
A P C I	大気圧化学イオン化	
A I D S	後天性免疫不全症候群	
A Z T	3-アジド-3-デオキシチミン (ジドブジン)	
B o c	ベンジルオキシカルボニル	
t - B u t y l	tert-ブチル	10
C A M	モリブデン酸アンモニウムセリウム	
D C M	ジクロロメタン	
D M A P	N,N-ジメチルアミノピリジン	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D N A	デオキシリボ核酸	
E D A C	1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
g	グラム	
h	時間	20
H I V - 1 , - 2	ヒト免疫不全ウイルス 1 型、2 型	
H O B t	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
H T L V - I , II	ヒトT細胞リンパ親和性ウイルス 1 型、2 型	
I L - 2	インターロイキン-2	
K g	キログラム	
L	リットル	
L C - M S	液体クロマトグラフィー質量分析	
M	モル (濃度) の	
M e O H	メタノール	
m g	ミリグラム	
m p	融点	30
m i n	分	
M o c	メトキシカルボニル	
m o l	モル	
m L	ミリリットル	
m m o l	ミリモル	
n m	ナノメートル	
n M	ナノモル (濃度) の	
p o	経口で	
r E P O	組み換え型エリスロポエチン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
3 T C	2',3'-ジエトキシ-3-チアシチジン	
T F A	トリフルオロ酢酸	40
T H F	テトラヒドロフラン	

【実施例】

【0114】

本節では、本明細書に記載された、H I Vアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤を遊離することができるリシンをベースにした化合物の合成について説明する。これらの実施例は、単に説明の目的であって、決して本発明の範囲の制限として解釈されるべきではない。本節では、本発明の化合物no. 1 から 1 0 までの合成の詳細を示す。

【0115】

[材料および方法]

分析用薄層クロマトグラフィー (TLC) は、0.25 mm のシリカゲル E. Merck 60 F₂₅₄ プレートで行い、示した溶媒系で溶離した。分取クロマトグラフィーは、シリカゲル 60 (EM Science 社) を使用し、示した溶媒系、および適切な溶出速度を可能にする正の空気圧でのフラッシュ・クロマトグラフィーにより行った。化合物の検出は、溶離したプレート (分析用または分取用) をヨウ素、UV 光に曝露することにより、ならびに / または、分析用プレートを 3 % の硫酸を含有するエタノール中の p-アニスアルデヒド 2 % 溶液および 1 % 酢酸で処理した後加熱することにより行った。あるいは、分析用プレートは、3 % の酢酸を含有するエタノール中の 0.3 % ニンヒドリン溶液、ならびに / または、濃硫酸 (90 mL) を含む水 (750 mL) 中の、(NH₄)₆Mo₇O₂₄ 20 g および Ce(SO₄)₂ のポリ水和物 8.3 g から作った、CAM 溶液で処理してもよい。

10

【0116】

分取 HPLC は、C18 カラム、液体ハンドラーモジュール 215、および容量 25 mL / 分のヘッドポンプを備えたギルソン社の装置で行った。この HPLC は、Gilson Uni Point System Software で操作する。

【0117】

〔テスト化合物の精製のためのセミ分取 HPLC 条件〕

HPLC システム: 25 mL ポンプ (Gilson #305) 2 個、注入および回収のための液体ハンドラー (Gilson #215)、および UV / Vis 吸光度検出器 (Gilson #155)。これらはいずれもソフトウエア (Gilson Unipoint V 1.91) で制御される。

カラム: Alltech (#96053) Hyperprep PEP、C-18、100、8 μm、22 × 250 mm

20

流量: 15 mL / 分

溶媒: A: H₂O; B: CH₃CN

グラジェント: 40 分かけて B を 25 % から 80 % とする。

検出器: 吸光度; : 210 nm および 265 nm

【0118】

アセトニトリルに溶解しておよそ 50 ~ 80 mg / 2 mL の濃度とした粗生成物を、それぞれの測定で注入した。フラクションは、9 mL の量で集め、それとあわせて吸光度は UV 検出器で検出した。

【0119】

30

特に示していない限り、いずれの出発物質も、例えば Aldrich 社または Sigma 社等の市販供給元から購入した。

【0120】

融点 (mp) は、融点測定装置 Buchi 530 を用いてキャピラリー管中で測定し、未補正である。

【0121】

質量スペクトルは、Hewlett Packard LC/MSD 1100 system で、APCI またはエレクトロスプレー源を用い、ネガティブモードかポジティブモードで記録した。

【0122】

核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、リバースプローブまたは QNP プローブを備えた Bruker AMX-II-500 で記録した。試料は、データ取得のために、重クロロホルム (CDCl₃) 重アセトン (アセトン-d₆)、重メタノール (CD₃OD)、または重ジメチルスルホキシド (DMSO-d₆) に溶解し、内部標準としてテトラメチルシランを用いた。化学シフト (δ) は 100 万分の 1 (ppm) で表し、結合定数 (J) はヘルツ (Hz) で表し、多重度を一重線は s、二重線は d、2 つの二重線は 2d、二重の二重線は dd、三重線は t、四重線は q、五重線は quint.、多重線は m、およびブロードな一重線は br s と表した。

40

【0123】

〔一般式 I の誘導体の合成の具体例〕

下記の化合物を、本発明のスキーム 1、1A、2、3、4、および 5 にまとめた手順を使って、L-リシン誘導体から合成した。

50

【 0 1 2 4 】

〔 実施例 1 〕

(1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]}-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル)-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル (PL-461)の合成。

表題化合物の合成は、本発明のスキーム 1 および 2 に基づいている。

【 0 1 2 5 】

(ステップ A) (3S)-3-イソブチルアミノ-アゼパン-2-オン (IV)の合成

L- -アミノ-, -カプロラクタム (22.0 g) を冷ジクロロメタン (DCM, 200 mL) に溶解した。イソブチルアルデヒド (12.6 g) をゆっくりと加え、発生する熱が放散するまで攪拌する (表面に水が形成される)。冷却したこの溶液を、DCM (0.5 L) 中の粉末 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 46.5 g に添加した。この溶液に AcOH (70 mL) を加えた。このわずかに混濁した混合物を、20 で 4 時間攪拌した。この混濁混合物に、2 M NaOH 溶液 500 mL をゆっくりと加え、濃 NaOH 溶液を使って pH を 11 に調整した後、この混合物をさらに 20 分間攪拌した。抽出した後、その DCM 層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、溶媒留去した。得られたオイルは放置によりゆっくりと結晶化した (27.8 g、85%)。これを、さらなる精製を行うことなく次のステップに使用した。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0.93 (d, $J = 6.5$, 3H), 0.97 (d, $J = 6.5$, 3H), 1.39 (t, $J = 8$, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 2.32-2.2 (m, 2H), 2.38 (t, $J = 9.7$, 1H), 3.16 (m, 3H), 6.62 (s, 1H (NH)). mp 52-54 (ヘキサン)。

試料の少量を、その固体を MeCN 中の S-メチルベンジルイソシアナート溶液に添加することにより、S-メチルベンジル尿素に変換した。NMR より 98% ee であった。

【 0 1 2 6 】

(ステップ B) N -イソブチル-N -(4-アセトアミドベンゼンスルホニル)-L- -アミノ-, -カプロラクタム (V) の合成

N -イソブチル-L- -アミノ-, -カプロラクタム (IV) (遊離塩基 4.1 g) を、DCM (200 mL) に溶解し、トリエチルアミン 4.0 g で処理し、その後 4-アセトアミドベンゼンスルホニルクロリド (5.2 g) で処理した。ジメチルアミノピリジン 0.1 g を添加し、この混合物を 5 時間攪拌した。得られた高粘度のスラリーを 0.5 M HCl (500 mL) に注ぎ、激しく振とうした。この二相の溶液中の固体を濾取し、冷アセトンで洗浄して、清浄な生成物 7.3 g (87%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 0.93 (d, $J = 6.0$, 3H), 0.96 (d, $J = 6.0$, 3H), 1.39 (t, $J = 12.0$, 1H), 1.85-1.65 (m, 3H), 2.08-2.18 (m および s, 6H), 2.90-2.97 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 2H), 3.35 (dd, $J = 14.2$, 8.5, 1H), 4.65 (d, $J = 8.7$, 1H), 6.3 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.6 (d, $J = 8.8$, 2H). mp 230-233 (EtOH)。

【 0 1 2 7 】

(ステップ C) (3S)-3-{[4-(アセチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-ベンゼンスルホニル]-イソブチル-アミノ}-2-オキソ-アゼパン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (Bocによる活性化) (VI) の合成

N -イソブチル-N -(4-アセトアミドベンゼンスルホニル)-L- -アミノ-, -カプロラクタム (V) を、 MeCN 30 mL に懸濁させ、超音波で短時間処理して大きな塊をすべて分散した。この白い懸濁液に、 MeCN 10 mL 中のジ-tert-ブチルピロカーボネート 6.7 g (3 当量) を加えた。この懸濁液を磁気攪拌棒で攪拌し、DMA P 120 mg を添加した。溶液は、数分後に透明な淡黄色になった。TLC (EtOAc) で、 R_f 0.9 に生成物 1 つが認められた (出発物質の R_f は 0.4)。この溶液を蒸留水 20 mL に注ぎ、エーテルで抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒留去して 6.9 g を得た。試料はヘキサンから再結晶した。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 0.68 (d, $J = 6.0$, 3H), 0.85 (d, $J = 6.0$, 3H), 1.39 (s, 10H), 1.47 (s, 9H), 1.85-1.65 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 4$, 1H), 3.10-3.36 (m, 2H), 4.01 (d, $J = 8.0$, 1H), 4.85 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$, 2H), 7.87

(d, J= 8.8, 2H). mp 123-124

【 0 1 2 8 】

(ステップD) (1S)-4-アミノ-N-(5-アミノ-1-ヒドロキシメチル-ペンチル)-N-イソブチル-ベンゼンスルホンアミド (VII-脱保護体) の合成 (還元的開環および脱保護)

(3S)-3-{[4-(アセチル-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-ベンゼンスルホニル]-イソブチル-アミノ}-2-オキソ-アゼパン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (VI、ステップC) を EtOH 40 mL に溶解し、つづいて NaBH₄ 750 mg を添加した。ヒートガンで短時間加熱すると透明な液体となった。この溶液を濃縮してペーストとし、1 N NaOH 40 mL に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、溶媒留去すると、中間生成物 (VII) ; (1S)-{4-[(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシメチル-ペンチル)-イソブチル-スルファモイル]-フェニル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (VII) が 2.8 g 得られた。

10

上述した中間生成物を EtOH 5 mL に溶解し、12 N HCl を 5 mL 添加した。ガスの激しい発生が数分間観察される。2時間後、この溶液を溶媒留去し、濃 KOH で塩基性にし、EtOAc で抽出して、白色粉末 1.75 g を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆): 0.82 (m, 6H), 0.97-1.12 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.40 (t, J= 7.8, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.44 (d, J= 6.4, 2H), 5.92 (br s, 2H), 6.59 (d, J= 8.0, 2H), 7.39 (d, J= 8.0, 2H).

【 0 1 2 9 】

20

(ステップE) (2S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオン酸の合成

1 N NaOH 5 mL および飽和 Na₂CO₃ 0.5 mL (得られる溶液の pH は 10) 中の、L-ジフェニルアラニン (241 mg、1.0 mmol) (Peptech Corp. 社) に、メトキシカルボニルオキシスクシンイミド (炭酸2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステルメチルエステル) (180 mg、1.1 mmol) の 5 mL 溶液を添加した。その後、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。このアルカリ性溶液をエーテル (10 mL) で1回抽出し、その水相を 1 N HCl で酸性にした。これを EtOAc 20 mL で2回抽出し、合わせた有機相を 1 N HCl、50 mL で洗浄した。この有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒留去して、オイルを得て、これが固化して目的物質 250 mg (83%) を得た。この誘導体をこのまま次のステップに使用した。

30

【 0 1 3 0 】

(ステップF) (1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ヒドロキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル (PL-100) の合成

表題の化合物は、(1S)-4-アミノ-N-(5-アミノ-1-ヒドロキシメチル-ペンチル)-N-イソブチル-ベンゼンスルホンアミド (VII-脱保護体) (ステップD) および (2S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオン酸 (ステップE) から、実施例3 (ステップD) で記載した、HOBt および EDC を使ったカップリング手順を用いて合成した。最終生成物は、67% の収率で得られた (121 mg)。

40

LC-MS : 625.3 (M+H)⁺, 純度95%

¹H NMR (CD₃OD): 0.71-0.85 (m, 2H), 0.88 (d, J= 6.3, 5H), 0.91-0.96 (m, 2H), 1.29-1.34 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.38-3.40 (t, J= 5.0, 1H), 3.50-3.51 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 4.28 (d, J= 11.0, 1H), 4.87 (d, J= 11.0, 1H), 6.69 (d, J= 8.0, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 6H), 7.33 (d, J= 7.9, 2H), 7.47 (d, J= 7.5, 1H).

¹³C NMR (CD₃OD): 20.0, 20.1, 23.3, 25.4, 28.1, 28.5, 28.9, 38.1, 40.0, 51.2, 51.6, 53.1, 57.2, 57.4, 59.5, 61.9, 62.4, 112.6, 125.7, 126.2, 126.3, 127.9, 128.1, 128.15, 128.2, 128.4, 128.7, 141.3, 141.9, 152.4, 155.9, 169.9, 172.5.

50

【 0 1 3 1 】

(ステップ G) (1S,5S)-{1-[5-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-(ジエトキシ-ホスホリルオキシ)-ヘキシルカルバモイル]-2,2-ジフェニル-エチル}-カルバミン酸メチルエステルの合成

化合物 P L - 1 0 0 (ステップ F の生成物、2 0 3 m g、0 . 3 2 5 m m o l) を無水テトラヒドロフラン (3 m L) およびリン酸トリエチル 0 . 2 m L に N₂ 雰囲気下で溶解した。この混合物をこの温度で 1 5 分攪拌し、その後クロロリン酸ジエチル (0 . 0 6 1 m L、0 . 4 2 3 m m o l) を添加した。水素化ナトリウム (鉱物油中 6 0 %) (1 7 m g、0 . 4 2 3 m m o l) を 0 で加えた。この溶液を 0 で 1 時間攪拌し、さらに室温で 1 2 時間攪拌した。この溶液に、アンバーライト (Amberlite) X A D - 2 を 2 0 m L 10
加え、このビーズを溶媒と十分に混合した。この混合物に、氷水 2 m L を加え、T H F を留去した。その後、ビーズを蒸留水 (6 回、1 0 0 m L) で洗浄した後、酢酸エチル (3 0 m L) で 3 回抽出した。合わせた相を溶媒留去し、残渣を高真空で乾燥した。粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン (8 / 2)、次に E t O A c 1 0 0 % を溶離液として用いたフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。この反応の収量は、1 5 2 m g、6 1 % であった。

LC-MS: 761.2 (M+H)⁺, 純度 90%

¹H NMR (CD₃OD): 0.68-0.75 (m, 1H), 0.75-0.84 (m, 1H), 0.84-1.10 (m, 9H), 1.21-1.50 (m, 8H), 1.88 (m, 1H), 2.58-2.71 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.89-3.08 (m, 2H), 3.49-3.60 (s, 3H), 3.65-3.74 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.07-4.21 (m, 4H), 4.29 (d, J = 10.8, 1H), 6.71 (d, J = 8.0, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.20-7.32 (m, 5H), 7.32-7.45 (m, 3H), 7.50 (d, J = 7.5, 2H), 7.86 (br s, 1H). 20

³¹P NMR (CD₃OD): 1.62

【 0 1 3 2 】

(ステップ H) (1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル (P L - 4 6 1) の合成

上述で合成したステップ G の生成物 (1 5 2 m g) を無水ジクロロメタン (3 . 0 m L) に溶解した。トリメチルシリルプロミド (0 . 5 m L) を 0 で添加した。この混合物を、この温度で 1 時間攪拌し、さらに室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残渣に水 0 . 2 m L を加えた。E t O H 3 m L を加え、混合し、留去した。このステップを 3 回繰り返し、残渣を減圧乾燥した。本実施例 1 の表題誘導体が、9 8 m g、7 0 % で得られた。 30

LC-MS: 705.2 (M+H)⁺, 純度 95%

¹H NMR (CD₃OD): 0.65-0.73 (m, 1H), 0.75-0.83 (m, 1H), 0.89 (d, J = 5.6, 8 H), 1.27-1.38, (m, 1H), 1.42-4.55 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 2.57-2.68 (m, 1H), 2.78-2.90 (m, 1H), 2.91- 3.09 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 1H), 3.87-4.05 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.29 (d, J = 11.3, 1H), 4.90 (d, J = 11.4, 1H), 6.73 (d, J = 8.0, 2H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 6H), 7.33-7.45 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.5, 2H). 40

³¹P NMR (CD₃OD): 2.80

【 0 1 3 3 】

[実施例 2]

(1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステルナトリウム塩 (P L - 4 6 2) の合成

実施例 1 の最終生成物 7 0 . 7 m g を 0 . 1 N N a O H 1 m L に添加し、蒸留水 1 m L で希釈した。その後、この溶液を凍結し、凍結乾燥した。目的物質が、9 5 % の純度で 6 7 . 2 m g (9 2 %) 得られた。

¹H NMR (CD₃OD): 0.72-0.83 (m, 1H), 0.90 (d, J = 5.8, 9H), 1.26-1.38 (m, 1 50

H), 1.53-1.65 (m, 1H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.79-2.89 (m, 1H), 2.98-3.00 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.58-3.71 (m, 1H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.84-3.95 (m, 1H), 4.28 (d, J = 11.1, 1H), 4.91 (d, J = 11.0, 1H), 6.70 (d, J = 7.6, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 6H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.50 (d, J = 7.7, 2H).

^{31}P NMR (CD_3OD): 3.13

【0134】

〔実施例3〕

(1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル}-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル (PL-507) の合成

10

表題化合物の合成は、本発明のスキーム2に基づいている。

【0135】

(ステップA) (1S)-(4-{[5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(ジエトキシホスホリルオキシメチル)-ペンチル]-イソブチル-スルファモイル}-フェニル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(VIII)の合成

(1S)-{4-[(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシメチル-ペンチル)-イソブチル-スルファモイル]-フェニル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(VII) (実施例1、ステップD) 2.00 g (3.7 mmol) を、不活性アルゴン雰囲気下、0 でリン酸トリエチル 0.63 mL および THF 10 mL に溶解した。クロロリン酸ジエチル 0.63 mL (4.44 mmol) を添加し、その後、鉱物油中60%のNaHを0.25 g (6.2 mmol) 少量ずつ加える。この混合物を放置により室温にまで戻し、2時間攪拌したままにする (LC-MSは1時間後に反応の完了を示した)。この溶液に、アンパーライトXAD-2樹脂を20 mL 添加し、そのスラリーを十分に混合し、氷水200 mL に加えた。15分攪拌した後、樹脂懸濁液を濾過し、樹脂を蒸留水(500 mL)で数回洗浄する。目的生成物は、アセトン(50 mL x 5回)、EtOAc(50 mL x 5回)で樹脂から脱着する。その後、有機相を Na_2SO_4 で乾燥する。溶媒を留去すると透明なオイル2.66 g (89%) が得られる。この粗生成物は、2種のリン酸ジエチルを含有し、そのまま次のステップに使用する。

20

^1H NMR (CD_3OD): 0.91 (d, J = 6.3, 6H), 1.11-1.21 (m, 2H), 1.33 (t, J = 6.9, 10H), 1.43 (s, 9H), 1.53 (s, 10H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.88-2.96 (m, 3H), 2.96-3.04 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.01-4.14 (m, 4H), 7.61 (d, J = 8.3, 2H), 7.72 (d, J = 8.4, 2H).

30

^{31}P NMR (CD_3OD): 1.59

【0136】

(ステップB) (2S)-リン酸 6-アミノ-2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル ジエチルエステル(IX)の合成

前ステップで得られた粗生成物(VIII、2.66 g)をEtOH 12 mL に溶解する。濃HClを4 mL 加え、短時間70 に加熱し、その後室温で3時間放置する。溶媒を留去して除き、残渣をエーテル50 mL で粉末化させる。高粘度の残渣はその後、氷水3 mL に溶解し、50% NaOHでpHを12に調整する。得られた高粘度のスラリーをEtOAcで抽出(50 mL、3回)し、有機相を Na_2SO_4 で乾燥する。乾燥剤を濾別した後、有機相を濃縮して目的生成物(IX) 1.84 g (98%) を得る。

40

LC-MS: 480.2 (M+H)⁺, 純度95%

^1H NMR (CD_3OD): 0.91 (s, 6H), 1.11-1.26 (m, 3H), 1.28-1.43 (m, 8H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.56 (t, J = 6.7, 2H), 2.85-2.91 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 1H), 3.79-3.99 (m, 1H), 3.94 (d, J = 5.3, 1H), 4.09-4.11 (m, 4H), 6.69 (d, J = 7.9, 2H), 7.50 (d, J = 7.9, 2H).

^{31}P NMR (CD_3OD): 1.61

【0137】

50

(ステップC) (2S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-ナフタレン-2-イル-プロピオン酸 (すなわちL-Moc-2-ナフチルアラニン)の合成

1 N N a O H 5 m L および飽和 N a ₂ C O ₃ 0 . 5 m L (得られる溶液のpHは10)中の、L-2-ナフチルアラニン(215mg、1mmol)(Peptech Corp.社)に、メトキシカルボニルオキシスクシンイミド(187mg、1.1mmol)の5mL溶液を添加した。その後、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。このアルカリ性溶液をエーテル(10mL)で1回抽出し、その水相を1N H C lで酸性にした。これをE t O A c 20mLで2回抽出し、合わせた有機相を1N H C l、50mLで洗浄した。この有機相をN a ₂ S O ₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、オイルを得、これが固化して目的物質200mg(73%)を得た。この中間体(N-置換アミノ酸と称する)をさらに精製することなしに次のステップに使用した。

10

【0138】

(ステップD) (1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル}-2-ナフタレン-2-イル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル(PL-507)の合成

L-Moc-2-ナフチルアラニン(ステップC)100mgを、DMF 1.5mL中、E D A C 100mgおよびH O B t 57mgで30分間活性化した。その後、リン酸 6-アミノ-2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル ジエチルエステル(ステップB)を100mg添加し、室温で1時間攪拌した。このDMF溶液に、1M K₂C O₃ 40mLを加え、10分間置いた。その後、E t O A c 50mLを加え、この混合物を激しく攪拌した。E t O A c相を分離し、次に、5%クエン酸(50mL)で1回、続いて水(50mL)で3回、最終的にブラインで抽出した。有機相を分離し、溶媒留去した。残渣を、D C M 50mL中に溶かし、再び溶媒留去した。残渣を、D C M 50mL中に再び溶かし、T M S B r 0.5mLを加えた。この溶液を一晩(16時間)放置した。D C Mを留去し、氷冷M e O H:水(1:1)溶液を加え、短時間攪拌し、溶媒を留去した。残渣は、エーテルで粉末化した後、1N N a O Hに溶解した。この透明な溶液をエーテルで抽出し、水相を6N H C lで酸性にした。その後、沈殿した白い結晶を濾過により集め、一晩減圧乾燥した。表題化合物を88mg得た。

20

LC-MS: 679.8 (M+H)⁺, 純度95%

¹H NMR (CD₃OD): 0.89-0.98 (m, 8H), 1.15 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 4.39 (t, J = 6.8, 1H), 6.91 (d, J = 8.0, 2H), 7.34 (d, J = 8.0, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.0, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.70-7.82 (m, 3H).

30

³¹P NMR (CD₃OD): 2.56

【0139】

〔実施例4〕

(2S,2S)リン酸モノ-(2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-3-ナフタレン-1-イル-プロピオニルアミノ}-ヘキシル)エステル(PL-498)の合成

40

【0140】

(ステップA) (2S)-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-3-ナフタレン-1-イル-プロピオン酸の合成

1 N N a O H 5 m L および飽和 N a ₂ C O ₃ 0 . 5 m L (得られる溶液のpHは10)中の、L-1-ナフチルアラニン(215mg、1mmol)(Peptech Corp.社)に、モルホリン-4-カルボニルクロリド(150mg、1.0mmol)の5mL溶液を添加した。その後、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。このアルカリ性溶液をエーテル(10mL)で1回抽出し、その水相を1N H C lで酸性にした。これをE t O A c 20mLで2回抽出し、合わせた有機相を1N H C l 50mLで洗浄した。この有機相をN a ₂ S O ₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、これが固化して目的物質125mg(73%)を

50

得た。この中間体をそのまま次のステップに使用した。

【 0 1 4 1 】

(ステップ B) (2S,2S) リン酸モノ-(2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-{2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-3-ナフタレン-1-イル-プロピオニルアミノ}-ヘキシル) エステル (P L - 4 9 8) の合成

本化合物は、実施例 3 (ステップ D) の生成物の合成と同様に、(2S)-2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-3-ナフタレン-1-イル-プロピオン酸 (本実施例のステップ A) 1 0 0 m g を使って合成した。得られた沈殿した残渣を、さらに逆相分取 H P L C で精製した。最終化合物を 4 1 m g 得た。

LC-MS: 734.8 (M+H)⁺, 純度95%

¹H NMR (CD₃OD): 0.83-0.98 (m, 8H), 1.00-1.25 (m, 4H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.52-1.66 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.77-2.92 (m, 2H), 2.98-3.16 (m, 3H), 3.40-3.49 (m, 1H), 3.50-3.56 (m, 6H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 4.59 (t, J = 6.0, 1H), 6.75 (d, J = 8.0, 2H), 7.30-7.60 (m, 7H), 7.75 (d, J = 8.0, 1H), 7.90 (d, J = 7.8, 1H), 8.23 (d, J = 7.8, 2H).

³¹P NMR (CD₃OD): 2.71

【 0 1 4 2 】

〔 実施例 5 〕

(2S,2S)-リン酸 モノ-{6-(2-アセチルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオニルアミノ)-2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシル} エステル (P L - 5 0 4) の合成

【 0 1 4 3 】

(ステップ A) (2S)-2-アセチルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオン酸の合成

1 N N a O H 5 m L および飽和 N a ₂ C O ₃ 0 . 5 m L (得られる溶液の pH は 1 0) 中の、L-ジフェニルアラニン (1 0 0 m g、0 . 4 m m o l) (Peptech Corp. 社) に、塩化アセチル (0 . 5 m m o l) の 5 m L 溶液を添加した。その後、この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。このアルカリ性溶液をエーテル (1 0 m L) で 1 回抽出し、その水相を 1 N H C l で酸性にした。これを E t O A c 2 0 m L で 2 回抽出し、合わせた有機相を 1 N H C l 5 0 m L で洗浄した。この有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、溶媒留去して、オイルを得、これが固化して目的物質 7 0 m g (6 0 %) を得た。この中間体をそのまま次のステップに使用した。

【 0 1 4 4 】

(ステップ B) (2S,2S)-リン酸 モノ-{6-(2-アセチルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオニルアミノ)-2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシル} エステル (P L - 5 0 4) の合成

本化合物は、実施例 3 (ステップ D) の生成物の合成と同様に、(2S)-2-アセチルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオン酸 (本実施例のステップ A) 1 0 0 m g を使って合成した。最終生成物を 3 0 % で得た (3 0 m g)。

LC-MS: 689.3 (M+H)⁺, 純度95%

¹H NMR (CD₃OD): 0.77-1.04 (m, 9H), 1.10-1.17 (m, 1H), 1.23-1.49 (m, 1H), 1.46-1.57 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 2H), 2.92-3.08 (m, 2H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.79-3.95 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.34 (d, J = 11.3, 1H), 5.19-5.28 (m, 1H), 6.77-6.85 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 6H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.49-7.62 (m, 2H).

³¹P NMR (CD₃OD): 2.70

【 0 1 4 5 】

〔 実施例 6 〕

(1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル (P L - 5 1 5) の合成

《第一の方法論》

表題化合物の合成は、本発明のスキーム 3 に基づいている。

【0146】

(ステップ A) (1-{5-[(4-アミノ-3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ヒドロキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル(X) (PL-337) の合成

実施例 1 のステップ F の生成物 (0.624 g、1 mmol) を MeCN 5 mL に 24 で溶解した。SelectFluor 0.35 g (1 mmol) を一度に添加し、1 時間攪拌した。水 1 mL を加え、その溶液を直接、分取逆相 HPLC に注入した。生成物を集め、凍結乾燥して白色固体 250 mg (38%) を得た。

LC-MS: 643.3 (M+H)⁺, 純度 99%

¹H NMR (MeOD): 0.71-0.85 (m, 2H), 0.88 (d, J = 6.3, 6H), 0.91-0.96 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.38-3.40 (t, J = 5, 1H), 3.49-3.52 (m, 5H), 4.28 (d, J = 10, 1H), 4.87 (d, J = 10, 1H), 6.90 (t, J = 8.3, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.39 (m, 4H).

【0147】

(ステップ B) (1S,5S)-(1-[5-[(4-アミノ-3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-(ジエトキシ-ホスホリルオキシ)-ヘキシルカルバモイル]-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステルの合成

ステップ A の生成物を、実施例 1、ステップ G に記載の手順に従って、クロロリン酸ジエチルでリン酸化した。157 mg (68%) を得た。

LC-MS: 779.3 (M+H)⁺, 純度 95%

¹H NMR (CD₃OD): 0.82 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.2, 8H), 0.96 (m, 3H), 1.36 (d, J = 3.7, 6H), 1.90 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.5 および 14.8, 4H), 4.32 (d, J = 11.4, 1H), 4.92 (d, J = 11.4, 1H), 6.90 (t, J = 8.3, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.39 (m, 4H).

³¹P NMR (CD₃OD): 1.65

【0148】

(ステップ C) (1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル(XI) (PL-515) の合成

脱保護は、実施例 1 のステップ G に記載の手順を用いて行った。101 mg を得た。

LC-MS: 723.2 (M+H)⁺, 純度 95%

¹H NMR (CD₃OD): 0.65-0.77 (m, 1H), 0.77-0.85 (m, 1H), 0.85-1.05 (m, 9H), 1.25-1.39 (m, 1H), 1.40-1.52 (m, 1H), 1.82-1.98 (m, 1H), 2.58-2.72 (m, 1H), 2.82-2.92 (m, 1H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.64-3.75 (m, 1H), 3.80-3.92 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 1H), 4.29 (d, J = 11.4, 1H), 7.19 (t, J = 6.6, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 6H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 2H).

³¹P NMR (CD₃OD): 2.74

【0149】

《第二の方法論》

表題化合物の合成は、本発明のスキーム 4 に基づいている。

【0150】

(ステップ A) (1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル (PL-461) の合成

(2S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオン酸 ((実施例 1、ステップ E) 0.9 g、3 mmol) を、DMF (5 mL) 中、EDAC (1.7 g、9 mmol)

10

20

30

40

50

o 1) および HOBt (1.2 g、9 mmol) で活性化した。この溶液に、(2S)-リン酸 6-アミノ-2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル ジエチルエステル(IX) (実施例 3、ステップ B) 1.17 g を添加し、この混合物を 3 時間攪拌した。その後、アンバーライト XAD-2 樹脂 20 g を加え、このビーズを 10 分間浸漬させた。この樹脂をガラスフィルターに移し、蒸留水 (400 mL) および 1 M NaHCO_3 (200 mL) で十分に洗浄した。その後、ビーズを MeOH 50 mL で 4 回、次に EtOAc 200 mL で洗浄した。有機相を溶媒留去した。残渣をシリカゲルに吸着させ、短いシリカゲルカラム (EtOAc) に通し、濃縮して、白色結晶 2.4 g (83%) を得た。

NMR は実施例 1 のステップ H と一致した。

10

【0151】

(ステップ B) (1S,5S)-{1-[5-[(4-アミノ-3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-(ジエトキシ-ホスホリルオキシ)-ヘキシルカルバモイル]-2,2-ジフェニル-エチル}-カルバミン酸メチルエステル (XII) の合成

上述したステップ A の生成物である、(1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル (0.555 g、0.73 mmol) を、 MeCN 5 mL に溶解した。Selectfluor (0.26 g、0.7 mmol) を添加し、この混合物を 30 分間攪拌した。この混合物を逆相分取 HPLC で精製し、凍結乾燥して白色固体 278 mg (48%) を得た。

20

^1H NMR は先に記載したものと一致した。上述した第一の方法論を参照されたい。

【0152】

(ステップ C) (1S,5S)-(1-{5-[(4-アミノ-3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-ホスホノオキシ-ヘキシルカルバモイル}-2,2-ジフェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル (XIII、この特定のケースでは化合物 XI) (PL-515) の合成

本誘導体の合成手順は、上記方法論の脱保護ステップに記載されたものと同様である。逆相 HPLC 後、収量 139 mg (70%) を得た。

^1H NMR は先に記載したものと一致した。上述した第一の方法論を参照されたい。

【0153】

[実施例 7]

30

(2S,2S)-酢酸 2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオニルアミノ)-ヘキシルエステル (PL-521) の合成

表題化合物の合成は、本発明のスキーム 5 に基づいている。

【0154】

(ステップ A) (2S)-酢酸 6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル (XIV、 $R_{1A} = \text{CH}_3$) の合成

(1S)-{4-[(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシメチル-ペンチル)-イソブチル-スルファモイル]-フェニル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (実施例 1 のステップ D の中間生成物(VII)、97 mg、0.18 mmol) の無水 CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液に、N,N-ジメチルアミノピリジン (22 mg、0.18 mmol) および無水酢酸 (0.014 mL、0.18 mmol) を添加した。この混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した。酢酸エチル (50 mL) を加え、有機相を水 (30 mL) で洗浄し、その後、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒留去した。残渣を、酢酸エチルで溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。得られた収率は定量的であった (100 mg)。

40

LC-MS: 586.2 (M+H)⁺, 純度 95%

【0155】

(ステップ B) (2S)-酢酸 6-アミノ-2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル (XV、 $R_{1A} = \text{CH}_3$) の合成

50

この誘導体は、(2S)-酢酸 6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステルから、実施例 15 のステップ B の記載と同様に合成した。黄色固体 (66 mg) を精製することなしに次の反応に使用した。

LC-MS: 386.2 (M+H)⁺, 純度95%

【0156】

(ステップ C) (2S,2S)-酢酸2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオニルアミノ)-ヘキシルエステル (XVI, R_{1A} = CH₃) (PL-521) の合成

本誘導体は、(2S)-酢酸 6-アミノ-2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル (ステップ B の生成物) から、実施例 15 のステップ B の記載と同様に合成した。最終生成物は、ヘキサン/酢酸エチル (2/8) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。黄色固体が 70% の収率で得られた (70 mg)。

LC-MS: 667.3 (M+H)⁺, 純度95%

¹H NMR (アセトン-d₆): 0.85-0.97 (m, 12H), 1.21-1.41 (m, 2H), 1.88-2.00 (s, 3H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.83-2.90 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 1H), 3.01-3.10 (br s, 1H), 3.45-3.60 (s, 3H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.00-4.11 (m, 1H), 4.38-4.45 (d, J = 11.0, 1H), 4.89-4.98 (t, J = 10.0, 1H), 5.43-5.58 (br s, 1H), 6.28-6.48 (d, J = 8.9, 1H), 6.72-6.83 (d, J = 8.0, 2H), 6.85-6.93 (br s, 1H), 7.12-7.22 (t, J = 7.4, 1H), 7.21-7.31 (d, J = 7.0, 4H), 7.31-7.45 (m, 5H), 7.48-7.57 (d, J = 8.0, 2H).

【0157】

〔実施例 8〕

(2S,2S)-ニコチン酸 2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオニルアミノ)-ヘキシルエステル (PL-520) の合成

【0158】

(ステップ A) (2S)-ニコチン酸 6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル (XIV, R_{1A} = 3-ピリジル) の合成

(1S)-{4-[(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシメチル-ペンチル)-イソブチル-スルファモイル]-フェニル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (実施例 1、ステップ D の中間生成物 (VII), 130 mg, 0.24 mmol) を無水 DMF (1 mL) に溶解し、トリエチルアミン 0.066 mL (0.48 mmol) で処理し、次に EDC (120 mg, 0.65 mmol)、HOBt (88 mg, 0.65 mmol)、およびニコチン酸 (27 mg, 0.22 mmol) で処理した。混合物を室温で一晩攪拌した。生成物は、酢酸エチル (40 mL) および水 (40 mL) で抽出した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、その後溶媒留去して、粗生成物 200 mg を得た。この化合物は、溶出液として酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製した。透明オイルを 100% の収率で得た (150 mg)。

LC-MS: 649.3 (M+H)⁺, 純度95%

¹H NMR (アセトン-d₆): 0.90-1.14 (d, J = 5.9, 6H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.51-1.55 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 3.00-3.11 (m, 2H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H), 4.35-4.44 (t, J = 9.1, 1H), 4.50-4.58 (dd, J = 4.4 and 11.5, 1H), 5.89-5.99 (br s, 1H), 7.53-7.60 (m, 1H), 7.70-7.77 (d, J = 8.2, 2H), 7.80-7.87 (d, J = 8.2, 2H), 8.24-8.31 (d, J = 7.3, 1H), 8.75-8.82 (m, 1H), 8.82-8.88 (m, 1H), 9.12-9.18 (br s, 1H).

【0159】

(ステップ B) (2S)-ニコチン酸 6-アミノ-2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブ

チル-アミノ]-ヘキシルエステル (XV、 $R_{1A} = 3$ -ピリジル) の合成

ステップAの生成物である、(2S)-ニコチン酸 6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル (150 mg、0.23 mmol) を、 CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加えた。この混合物を、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル (40 mL) および1 M NaOH (40 mL) (pH = 10) で抽出した。有機相部分を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、溶媒留去した。残渣 (100 mg) を、さらに精製することなしに次の反応に使用した。収率は定量的であった。

LC-MS: 449.2 (M+H)⁺, 純度95%

【0160】

10

(ステップC) (2S,2S)-ニコチン酸 2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオニルアミノ)-ヘキシルエステル (PL-520) の合成

ステップBの生成物である、(2S)-ニコチン酸 6-アミノ-2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル (100 mg、0.22 mmol) を無水DMF (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン 0.062 mL (0.45 mmol) で処理し、次にEDC (100 mg、0.56 mmol)、HOBt (75 mg、0.56 mmol)、および(2S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオン酸 (56 mg、0.19 mmol) で処理した。混合物を室温で一晩攪拌した。生成物は、酢酸エチル (40 mL) および水 (40 mL) で抽出した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、その後溶媒留去して、粗生成物オイル 160 mg を得た。この残渣を、ヘキサン/酢酸エチル (2/8) 溶出混合液を用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製した。表題化合物を、透明オイルとして20%の収率で得た (25 mg)。

20

LC-MS: 730.2 (M+H)⁺, 純度95%

¹H NMR (アセトン- d_6): 0.80-0.97 (m, 9H), 0.97-1.13 (m, 2H), 1.26-1.40 (m, 1H), 1.40-1.57 (m, 1H), 2.61-2.73 (m, 1H), 2.86-2.98 (m, 2H), 3.00-3.17 (m, 2H), 3.45-3.59 (s, 3H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 4.34-4.47 (m, 2H), 4.90-4.99 (t, J = 9.7, 1H), 6.35-6.44 (m, 1H), 6.68-6.79 (d, J = 7.9, 1H), 6.91-7.00 (br s, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.35-7.48 (m, 4H), 7.49-7.64 (m, 2H), 7.75-7.84 (m, 1H), 8.25-8.36 (m, 1H), 8.76-8.88 (br s, 1H), 9.12-9.26 (br s, 1H).

30

【0161】

〔実施例9〕

(2S,2S)-ジメチルアミノ-酢酸 2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオニルアミノ)-ヘキシルエステル (PL-534) の合成

【0162】

(ステップA) (2S)-ジメチルアミノ-酢酸 6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル (XIV、 $R_{1A} = (CH_3)_2NCH_2-$) の合成

40

本表題化合物を、(1S)-{4-[(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシメチル-ペンチル)-イソブチル-スルファモイル]-フェニル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (実施例1のステップDの中間生成物(VII)) から、N,N-ジエチルグリシンを使って実施例15のステップAに記載と同様に得た。透明オイルを100%の収率で得た (150 mg)。

LC-MS: 629.3 (M+H)⁺, 純度95%

¹H NMR (アセトン- d_6): 0.81-0.95 (d, J = 6.1, 6H), 1.18-1.30 (m, 2H), 1.32-1.43 (s, 9H), 1.43-1.52 (s, 8H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.93-2.00 (m, 1H), 2.19-2.29 (s, 4H), 2.69-2.80 (m, 4H), 2.90-3.05 (m, 6H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.85-3.97

50

(m, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 5.78-5.88 (m, 1H), 7.68-7.80 (m, 3H), 8.80-8.88 (br s, 1H).

【 0 1 6 3 】

(ステップ B) (2S)-ジメチルアミノ-酢酸 6-アミノ-2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル (XV、 $R_{1A} = (CH_3)_2NCH_2-$) の合成

表題誘導体を、(2S)-ジメチルアミノ-酢酸 6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステルから、実施例 15 のステップ B に記載と同様に得た。最終生成物 (100 mg) をそのまま次のステップに使用した。

LC-MS: 429.3 (M+H)⁺, 純度90%

10

【 0 1 6 4 】

(ステップ C) (2S,2S)-ジメチルアミノ-酢酸 2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオニルアミノ)-ヘキシルエステル (PL-534) の合成

表題化合物を、(2S)-ジメチルアミノ-酢酸 6-アミノ-2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステルから、実施例 15 のステップ C に記載と同様に得た。粗生成物を分取 LC で精製した。最終化合物は 10% の収率で得られた (10 mg)。

LC-MS : 710.3 (M+H)⁺, 純度92%

¹H NMR (アセトン-d₆): 0.81-0.98 (m, 12H), 1.14-1.30 (m, 2H), 1.31-1.45 (m, 1H), 2.58-2.77 (m, 2H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.42-3.56 (s, 3H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.99-4.17 (m, 3H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.36-4.45 (m, 1H), 4.86-4.96 (m, 1H), 6.33-6.42 (m, 1H), 6.74-6.83 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.31-7.44 (m, 5H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H).

20

【 0 1 6 5 】

[実施例 10]

(2S,2S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸 2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオニルアミノ)-ヘキシルエステル (PL-530) の合成

【 0 1 6 6 】

30

(ステップ A) (2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸 6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-[(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル (XIV、 $R_{1A} = (CH_3)_2CHCH(NH_2)-$) の合成

表題化合物を、(1S)-{4-[(5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-ヒドロキシメチル-ペンチル)-イソブチル-スルファモイル]-フェニル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (実施例 1、ステップ D の中間生成物(VII)) から、(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸を使って実施例 15 のステップ A に記載と同様に得た。粗生成物は、ヘキサン/酢酸エチル (1/1) 混合液で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで精製した。得られた収率は 100% であった (150 mg)。

LC-MS: 777.3 (M+H)⁺, 純度95%

40

¹H NMR (アセトン-d₆): 0.80-1.00 (m, 14), 1.13-1.28 (s, 2H), 1.30-1.44 (s, 11H), 1.45-1.56 (s, 10), 1.58-1.67 (m, 1H), 2.87-3.04 (m, 4H), 3.84-3.97 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.99-5.14 (m, 2H), 5.78-5.89 (m, 1H), 6.38-6.52 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.65-7.83 (m, 4H), 8.77-8.86 (m, 1H).

【 0 1 6 7 】

(ステップ B) (2S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸 6-アミノ-2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル (XV、 $R_{1A} = (CH_3)_2CHCH(NH_2)-$) の合成

本誘導体は、(2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸 6-tert-ブトキ

50

シカルボニルアミノ-2-[(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ベンゼンスルホニル)-イソ
ブチル-アミノ]-ヘキシルエステル(ステップAの生成物)から、実施例15のステップ
Bに記載と同様に合成した。最終生成物は、定量的な収率で得られ(110mg)、精製
することなしに次のステップに使用した。

LC-MS: 577.3 (M+H)⁺, 純度90%

【0168】

(ステップC)(2S,2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸 2-[(4-ア
ミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジ
フェニル-プロピオニルアミノ)-ヘキシルエステルの合成

表題化合物は、(2S)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸 6-アミノ-2-[(4
-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-ヘキシルエステル(ステップBの生
成物)から、実施例15のステップCに記載と同様に合成した。透明オイルが86%の収
率で得られた(120mg)。

LC-MS: 858.3 (M+H)⁺, 純度95%

【0169】

(ステップD)(2S,2S)-2-アミノ-3-メチル-酪酸 2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)
-イソブチル-アミノ]-6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジフェニル-プロピオニルア
ミノ)-ヘキシルエステル(PL-530)の合成

無水THF(8mL)中の(2S,2S)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸
2-[(4-アミノ-ベンゼンスルホニル)-イソブチル-アミノ]-6-(2-メトキシカルボニルア
ミノ-3,3-ジフェニル-プロピオニルアミノ)-ヘキシルエステル(ステップC、120m
g、0.14mmol)に、窒素雰囲気下、パラジウム10重量%担持活性炭(160m
g)を添加した。この混合物を水素雰囲気下、室温で一晩反応させた。この溶液を濾過し
、パラジウム担持炭素をTHF(50mL)で洗浄した。溶媒を留去し、残渣(110m
g)を、酢酸エチルを溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーで精製した。透
明なオイルが47%の収率で得られた(47mg)。

LC-MS: 796.4 (M+H)⁺, 純度95%

¹H NMR (アセトン-d₆): 0.84-0.97 (m, 12H), 0.97-1.08 (m, 2H), 1.27-1.43 (m
, 3H), 1.49-1.62 (m, 4H), 1.80-1.93 (m, 1H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.36-2.46 (m, 1
H), 2.58-2.74 (m, 2H), 2.86-2.96 (m, 3H), 2.99-3.10 (m, 2H), 3.46-3.52 (s, 3H),
3.52-3.60 (m, 2H), 3.75-3.87 (m, 2H), 3.95-4.04 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.37
-4.44 (m, 1H), 4.89-4.97 (m, 1H), 5.40-5.48 (m, 1H), 6.30-6.40 (m, 1H), 6.76-6.8
3 (d, J = 8.2, 1H), 6.87-7.03 (m, 2H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 3H), 7.3
5-7.45 (m, 4H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 1H).

【0170】

[化合物の生物学的利用能]

想定される化合物からリン酸基がin vivoで開裂する程度を評価するため、化合物PL
-100、PL-462(PL-100に基づく化合物)、PL-337、PL-515
(PL-337に基づく化合物)を雄のSprague-Dawleyラットに経口投与し(50mg/
kg)、その血漿中濃度を投与後に異なる時間間隔で測定した。

【0171】

PL-100は、次式:

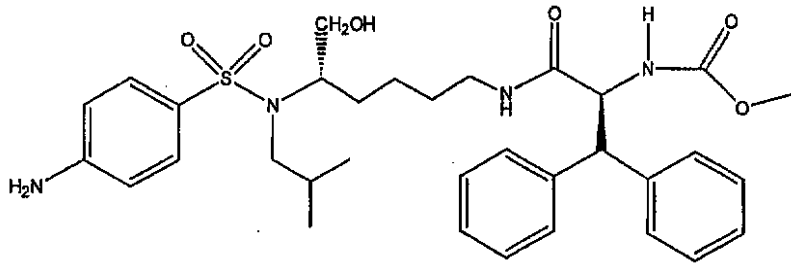
10

20

30

40

【化 4 5】



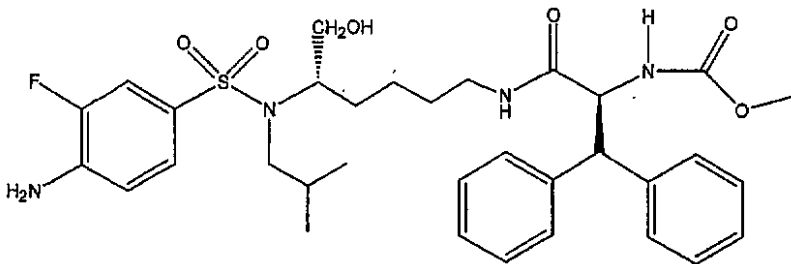
の活性成分（プロテアーゼ阻害剤）である。

10

【 0 1 7 2 】

P L - 3 3 7 は、次式：

【化 4 6】



20

の活性成分（プロテアーゼ阻害剤）である。

【 0 1 7 3 】

この活性成分は、H I V - 1 アスパラギン酸プロテアーゼに対して有効であることが明らかにされている（米国特許第 6 , 6 3 2 , 8 1 6 号）。この活性成分はまた、非変異 H I V - 1 ウイルス株（野生型ウイルスである N L 4 . 3 ）のみならず、いくつかの変異株に対して試験した場合にも、強力な抗ウイルス活性を示す。

【 0 1 7 4 】

被験物質（P L - 1 0 0、P L - 4 6 2、P L - 3 3 7、および P L - 5 1 5）はいずれも、別の媒体中で最終濃度 2 5 m g / m L に調製した。この媒体の組成は次のとおりである：（ 1 ） 2 0 % エタノール； 5 0 % プロピレングリコール； 0 . 0 5 % w / v Tween 20 および水（M i x）；（ 2 ） P B S 緩衝液（P B S）。

30

【 0 1 7 5 】

被験物質は、雄の Sprague-Dawley ラットに 5 0 m g / k g の単回経口投与量で投与した。各被験物質を、3 匹のラットで試験した。血液試料（ 0 . 2 ~ 0 . 3 m L ）を、 1 0 分、 2 0 分、 4 0 分、 6 0 分、 1 2 0 分、 1 8 0 分および 3 6 0 分の投与後時間に採取した。採取した血液は、遠心分離して血漿を単離した。得られた血漿を分離し、 - 7 0 °C で保存した。

【 0 1 7 6 】

血漿試料は、標準物質および品質対照試料とともに処理してタンパク質を沈殿させ、その後、P L - 1 0 0、P L - 4 6 2、P L - 5 1 5、および P L - 3 3 7 の存在を H P L C - M S で分析した。

40

【 0 1 7 7 】

【表 2】

Table 1

化合物	PL-462 (Ex. No. 2)	PL-100 (Ex. No. 1-F)	PL-515 (Ex. No. 6)	PL-337 (Ex. No. 6-A)
賦形剤	PBS	Mix	PBS	Mix
ラットの個体数	3	3	3	3
用量(mg/Kg)	50 (経口)	50 (経口)	50 (経口)	50 (経口)
AUC (μg/hr*ml)	0.816 ± 0.295 (PL-100, 検出)	0.675 ± 0.171	1.075 ± 0.625 (PL-337, 検出)	1.180 ± 0.196
Cmax (nM)	330 ± 109	498 ± 203	545 ± 215	681 ± 131
Tmax (分)	93 ± 60	40 ± 16	87 ± 60	60 ± 15

50 mg/Kg PL-462 = 43 mg/Kg PL-100

50 mg/Kg PL-515 = 43 mg/Kg PL-337

AUC : 薬物血中濃度時間曲線下面積

【0178】

この結果は、化合物 PL-462 および PL-515 を水溶液で経口送達することができることを示す。水溶液で送達された PL-462 および PL-515 はいずれも、血液試料中で全く検出されず、母体薬剤である PL-100 および PL-337 への急速な代謝が示唆された。

【0179】

PL-462 および PL-515 溶液の水性の投与は、PL-100 および PL-337 の非水性の製剤と比較して同等またはわずかに優れた、化合物 PL-100 および PL-337 の送達を示した。

【0180】

これらの結果に基づいて、本発明に記載のリン酸化された化合物はいずれも、類似の薬物動態特性を示すと考えられる。

【0181】

選択した化合物の分配計数 (LogP) および対応する HIV プロテアーゼ阻害剤 (薬物) は以下のとおりである：

【0182】

【表 3】

Table 2.

化合物	LogP	対応する薬物	LogP
PL-461 (or PL-462)	-1.2	PL-100	3.6
PL-515	-0.75	PL-337	3.8

【0183】

LogP は、化合物 1 mg をそれぞれオクタノール 0.8 mL および pH 7.4 のリン酸緩衝液 (0.04 M KH_2PO_4) 0.8 mL に溶解することにより標準的な方法で測定した。相中の化合物濃度は LC-MS により検出した。この試験は、化合物の生理学的な pH における溶解度を明らかにする。得られた LogP は、本化合物が対応する薬物と

比較して非常に可溶性であることを示す。

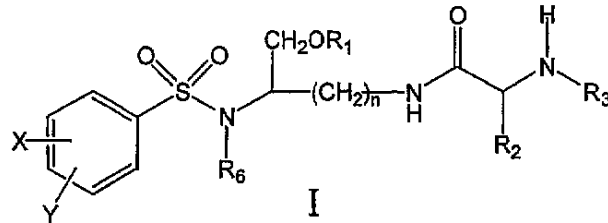
【 0 1 8 4 】

Table 3 に記載した化合物は、スキーム 1、1 A、2、3、4、または 5 に従って、より具体的には上述した各実施例に記載と同様に、合成した。Table 3 に記載した化合物の番号（実施例 No.）は、上述した実施例の番号に対応している。

【 0 1 8 5 】

【表 4】

Table 3: リシンをベースにした本発明の化合物の構造



実施例 No.

(PL-#)	X	Y	n	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆	X'/Y'	D, L, DL R, S, RS
1 (PL-461)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
2 (PL-462)	4-NH ₂	H	4	(NaO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
3 (PL-507)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	ナフチル-2-CH ₂	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
4 (PL-498)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	ナフチル-1-CH ₂	CO	4-モルホリン-iso-ブチル	H/H	S,S
5 (PL-504)	4-NH ₂	H	4	(HO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ CO	iso-ブチル	H/H	S,S
6 (PL-515)	4-NH ₂	3-F	4	(HO) ₂ P(O)	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
7 (PL-521)	4-NH ₂	H	4	CH ₃ CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
8 (PL-520)	4-NH ₂	H	4	3-ピリジル-CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
9 (PL-534)	4-NH ₂	H	4	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S
10 (PL-530)	4-NH ₂	H	4	(CH ₃) ₂ CHCH(NH ₂)CO	(C ₆ H ₅) ₂ CH	CH ₃ O-CO	iso-ブチル	H/H	S,S

フロントページの続き

(72)発明者 ブレント・リチャード・ストラニクス

カナダ・ケベック・H 9 R・3 L 7・ポワント・クレール・メイウッド・1 0 9

(72)発明者 ヴァレリー・ペルロン

カナダ・ケベック・H 7 R・6 H 7・ラヴァル・ウエスト・セブンティーンズ・アヴェニュー・7
8 0 5

審査官 近藤 政克

(56)参考文献 米国特許第0 6 6 3 2 8 1 6 (U S , B 1)

米国特許第0 6 5 0 6 7 8 6 (U S , B 1)

特開平1 1 - 2 0 9 3 3 7 (J P , A)

国際公開第0 2 / 0 0 6 2 9 2 (W O , A 1)

特表2 0 0 4 - 5 1 7 0 4 5 (J P , A)

特表2 0 0 3 - 5 3 0 3 2 9 (J P , A)

Richard B. Silverman , The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action , Academic P
ress, Inc. , 1 9 9 2 年 , 352-357

Advanced Drug Delivery and Reviews , 1 9 9 6 年 , 19(2) , 115-130

Drug Development Research , 1 9 9 5 年 , 34(2) , 220-230

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07F 9/09

A61K 31/27

A61K 31/661

A61P 31/18

C07C 311/41

CA/REGISTRY(STN)