

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4205340号
(P4205340)

(45) 発行日 平成21年1月7日(2009.1.7)

(24) 登録日 平成20年10月24日(2008.10.24)

(51) Int.Cl.

F 1

C07C 317/48	(2006.01)	C07C 317/48
A61K 31/198	(2006.01)	A61K 31/198
A61P 1/00	(2006.01)	A61P 1/00
A61P 1/02	(2006.01)	A61P 1/02
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 1/04

請求項の数 39 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2001-570616 (P2001-570616)
(86) (22) 出願日	平成13年3月23日 (2001.3.23)
(65) 公表番号	特表2003-528853 (P2003-528853A)
(43) 公表日	平成15年9月30日 (2003.9.30)
(86) 國際出願番号	PCT/US2001/009433
(87) 國際公開番号	W02001/072703
(87) 國際公開日	平成13年10月4日 (2001.10.4)
審査請求日	平成20年3月5日 (2008.3.5)
(31) 優先権主張番号	60/191,923
(32) 優先日	平成12年3月24日 (2000.3.24)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	304048436 ファルマシア コーポレーション アメリカ合衆国 ニュージャージー州O7 977, ピーパック, ルート・206・ノ ース 100
(74) 代理人	100096666 弁理士 室伏 良信
(72) 発明者	ウェッバー、ロナルド、キース アメリカ合衆国 ミズーリ、セント チャ ールズ、 ウォルフラム ウェイ 53 79
(72) 発明者	アワスティ、アロク、ケイ アメリカ合衆国 イリノイ、スコーキー、 キーストーン アヴェニュー 9438

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】酸化窒素シンターゼ阻害剤として有用なアミジノ化合物およびその塩

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システインまたはその製薬上許容できる塩。

【請求項 2】

化合物が製薬上許容できる塩の形をしている、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

少なくとも 1 個のアニオン性対イオンを有する、請求項 2 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 4】

アニオン性対イオンがハライド、カルボキシレート、スルホネート、サルフェート、ホスフェート、ホスホネート、樹脂結合アニオン、オキサイドおよびニトレートより成る群から選ばれる、請求項 3 記載の製薬上許容できる塩。 10

【請求項 5】

アニオン性対イオンがハライドである、請求項 4 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 6】

ハライドがクロリドである、請求項 4 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 7】

アニオン性対イオンがカルボキシレートである、請求項 4 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 8】

カルボキシレートがホルメート、アセテート、プロピオネート、トリフルオロアセテー

10

20

ト、スクシネット、サリシレート、DL - アスパルテート、D - アスパルテート、L - アスパルテート、DL - グルタメート、D - グルタメート、L - グルタメート、グリセレート、スクシネット・立体、DL - タータレート、D - タータレート、L - タータレート、(±) - マンデレート、(R) - (-) - マンデレート、(S) - (+) - マンデレート、シトレート、ムケート、マレート、マロネート、ベンゾエート、DL - マレート、D - マレート、L - マレート、ヘミマレート、1 - アダマンタンアセテート、1 - アダマンタンカルボキシレート、フラビアナート、スルホノアセテート、(±) - ラクテート、L - (+) - ラクテート、D - (-) - ラクテート、パモエート、D - アルファ - ガラクトロネート、グリセレート、DL - システート、D - システート、L - システート、DL - ホモシステート、D - ホモシステート、L - ホモシステート、DL - システート、D - システート、L - システート、(4S) - ヒドロキシ - L - プロリン、シクロプロパン - 1,1 - ジカルボキシレート、2,2 - ジメチルマロネート、スクアラート、チロシンアニオン、プロリンアニオン、フマレート、1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトエート、ホスホノアセテート、カーボネート、ビカーボネート、3 - ホスホノプロピオネート、DL - ピログルタメート、D - ピログルタメートおよびL - ピログルタメートより成る群から選ばれる、請求項7記載の製薬上許容できる塩。 10

【請求項9】

アニオン性対イオンがスルホネートである、請求項4記載の製薬上許容できる塩。

【請求項10】

スルホネートがメタンスルホネート、トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、トリフルオロメチルスルホネート、エタンスルホネート、(±) - 樟脑スルホネート、ナフタレンスルホネート、1R - (-) - 樟脑スルホネート、1S - (+) - 樟脑スルホネート、2 - メシチレンスルホネート、1,5 - ナフタレンジスルホネート、1,2 - エタンジスルホネート、1,3 - プロパンジスルホネート、3 - (N - モルホリノ) プロパンスルホネート、ビフェニルスルホネート、イセチオネートおよび1 - ヒドロキシ - 2 - ナフタレンスルホネートより成る群から選ばれる、請求項9記載の製薬上許容できる塩。 20

【請求項11】

アニオン性対イオンがサルフェートである、請求項4記載の製薬上許容できる塩。

【請求項12】

サルフェートがサルフェート、一カリウムサルフェート、一ナトリウムサルフェートおよび水素サルフェートより成る群から選ばれる、請求項4記載の製薬上許容できる塩。 30

【請求項13】

アニオン性対イオンがホスフェートである、請求項4記載の製薬上許容できる塩。

【請求項14】

ホスフェートがホスフェート、二水素ホスフェート、カリウム水素ホスフェート、二カリウムホスフェート、カリウムホスフェート、ナトリウム水素ホスフェート、二ナトリウムホスフェート、ナトリウムホスフェート、カルシウム二水素ホスフェート、カルシウムホスフェート、カルシウム水素ホスフェート、三塩基性カルシウムホスフェートおよびヘキサフルオロホスフェートより成る群から選ばれる、請求項4記載の製薬上許容できる塩。 40

【請求項15】

アニオン性対イオンがホスホネートである、請求項4記載の製薬上許容できる塩。

【請求項16】

ホスホネートがビニルホスホネート、2 - カルボキシエチルホスホネートおよびフェニルホスホネートより成る群から選ばれる、請求項4記載の製薬上許容できる塩。

【請求項17】

アニオン性対イオンが樹脂結合アニオンである、請求項4記載の製薬上許容できる塩。

【請求項18】

樹脂結合アニオンがポリアクリレート樹脂およびスルホン化ポリ(スチレンジビニルベンゼン)樹脂より成る群から選ばれる、請求項4記載の製薬上許容できる塩。 50

【請求項 19】

樹脂結合アニオンがポリアクリレートから成る樹脂である、請求項 18 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 20】

樹脂結合アニオンがジビニルベンゼンで架橋されたポリアクリレートから成る樹脂である、請求項 19 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 21】

樹脂結合アニオンがスルホン化ポリ（スチレンジビニルベンゼン）から成る樹脂である、請求項 18 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 22】

樹脂結合アニオンがジビニルベンゼンで架橋されたスルホン化ポリ（スチレンジビニルベンゼン）から成る樹脂である、請求項 21 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 23】

アニオン性対イオンがニトトレートである、請求項 4 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 24】

少なくとも 1 個のカチオン性対イオンを有する、請求項 4 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 25】

カチオン性対イオンがアンモニウムカチオン、アルカリ金属カチオン、アルカリ土類金属カチオン、遷移金属カチオンおよび樹脂結合カチオンより成る群から選ばれる、請求項 24 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 26】

カチオン性対イオンがアンモニウムカチオンである、請求項 25 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 27】

アンモニウムカチオンがアンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、エタノールアンモニウム、ジシクロヘキシリアンモニウム、グアニジニウムおよびエチレンジアンモニウムの各カチオンより成る群から選ばれる、請求項 26 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 28】

カチオン性対イオンがアルカリ金属カチオンである、請求項 25 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 29】

アルカリ金属カチオンがリチウムカチオン、ナトリウムカチオン、カリウムカチオンおよびセシウムカチオンより成る群から選ばれる、請求項 28 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 30】

カチオン性対イオンがアルカリ土類金属カチオンである、請求項 25 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 31】

アルカリ土類金属カチオンがベリリウムカチオン、マグネシウムカチオンおよびカルシウムカチオンより成る群から選ばれる、請求項 30 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 32】

カチオン性対イオンが遷移金属カチオンである、請求項 25 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 33】

遷移金属カチオンが亜鉛カチオンである、請求項 32 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 34】

カチオン性対イオンが樹脂結合カチオンである、請求項 25 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 35】

樹脂結合カチオンがカチオン官能化ポリ（スチレンジビニルベンゼン）樹脂である、請

10

20

30

40

50

求項 3 4 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 3 6】

樹脂結合カチオンがアミン化ポリ(スチレンジビニルベンゼン)樹脂である、請求項 3 4 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 3 7】

樹脂結合カチオンがカチオン官能化ポリアクリル系樹脂である、請求項 3 4 記載の製薬上許容できる塩。

【請求項 3 8】

樹脂結合カチオンがアミン化ポリアクリル系樹脂である、請求項 3 4 記載の製薬上許容できる塩。 10

【請求項 3 9】

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システイン。

【発明の詳細な説明】

【0001】

この出願は、ここで参照することにより本明細書に含められる、2000年3月24日に出願された米国仮特許出願第60/191,923号の優先権の利益を主張するものである。

【0002】

(発明の背景)

発明の分野

本発明は、酸化窒素シンターゼ阻害剤として有用なアミジノ(amidino)化合物に関する。 20

【0003】

関連技術

アセチルコリンにより引き起こされる血管弛緩が血管内皮に依存性であることは1980年代の初期以来知られている。今では酸化窒素(NO)であることが知られている内皮誘導弛緩因子(EDRF)は、酸化窒素シンターゼ(NOS)によって血管内皮の中に生成せしめられる。NOの血管拡張剤としての活性は100年を優に超える年数の間知られている。加えて、NOはアミルニトライド、グリセリルトリニトロートおよび他のニトロ血管拡張剤に由来する活性種である。EDRFのNOとしての同定は生化学的経路の発見と一致し、その経路によってNOが酵素NOシンターゼでアミノ酸L-アルギニンから合成される。 30

【0004】

酸化窒素は可溶性グアニル酸シクラーゼの内因性刺激物質である。内皮依存性弛緩に加えて、NOは食細胞の細胞毒性および中枢神経系における細胞-対-細胞伝達を含めて多数の生物学的作用に関係する。

【0005】

NOシンターゼには、次のとおり、少なくとも3つのタイプのものがある：

【0006】

(i) NOを受容体または物理的刺激に応答して放出する、内皮中に見いだされる構成Ca⁺⁺/カルモジュリン依存性酵素。 40

【0007】

(ii) NOを受容体または物理的刺激に応答して放出する、脳内に見いだされる構成Ca⁺⁺/カルモジュリン依存性酵素。

【0008】

(iii) エンドトキシンおよびサイトカイン類によって、血管平滑筋、マクロファージ、内皮細胞および多数の他の細胞の活性化後に誘発されるCa⁺⁺依存性酵素。一度発現したこの誘導性酸化窒素シンターゼ(以後、“iNOS”)は、NOを長期間にわたって連続的に生成させる。

【0009】

2種の上記構成酵素の各々によって放出されるNOは、幾つかの生理学的反応の基礎をなす形質導入機構として作用する。誘導性酵素によって生成せしめられるNOは、腫瘍細胞および浸入微生物の細胞毒性分子である。また、過剰のNO生成の悪影響、特に異常な血管拡張および組織損傷は、主として、iNOSによって合成されたNOの結果であろうことも明らかである。

【0010】

NOが関節炎のようなある種特定の状態の結果として起こる軟骨の変性に関係しているだろうという成長体の証拠が存在し、またNO合成はリュウマチ性関節炎および変形性関節症において増すことも知られている。

【0011】

治療用に提案されたNOシンターゼ阻害剤のあるものは非選択性である；それらは構成性および誘導性の両NOシンターゼを阻害する。このような非選択性NOシンターゼ阻害剤の使用は、高血圧症および起こり得る血栓症と組織損傷を含めて構成NOシンターゼの過阻害という潜在的に重大な結果を回避するために、大きな注意を払うことを必要とする。特に、毒素ショック治療のための、L-NMMAの治療使用の場合、患者は、その治療の間ずっと、連続血圧モニターに付されなければならないことが勧められてきた。かくして、非選択性NOシンターゼ阻害剤には、適切な予防措置を講ずるという条件で、治療上の有用性があるが、NOシンターゼ阻害剤が誘導性NOシンターゼをNOシンターゼの構成同質異性体(*constitutive isoform*)よりもかなり大きい程度まで阻害するという意味で選択性であるそれらNOシンターゼ阻害剤は、治療上の利益がさらに大きく、かつより使いやすいと思われる(S. MoncadaおよびE. HiggsのFASEBJ., 9, 1319-1330, 1995)。

10

【0012】

次の個々の刊行物が、酸化窒素の合成を阻害し、そして酸化窒素シンターゼの誘導性同質異性体を優先的に阻害する化合物を開示している：

【0013】

PCT特許出願第WO96/35677号

PCT特許出願第WO96/33175号

PCT特許出願第WO96/15120号

PCT特許出願第WO95/11014号

PCT特許出願第WO95/11231号

30

【0014】

PCT特許出願第WO99/46240号

PCT特許出願第WO95/24382号

PCT特許出願第WO94/12165号

PCT特許出願第WO94/14780号

PCT特許出願第WO93/13055号

【0015】

PCT特許出願第WO99/62875号

欧州特許第EP0446699A1号

40

米国特許第5,132,453号

米国特許第5,684,008号

米国特許第5,830,917号

【0016】

米国特許第5,854,251号

米国特許第5,863,931号

米国特許第5,919,787号

米国特許第5,945,408号

米国特許第5,981,511号。

【0017】

50

PCT特許出願第WO 95 / 25717号明細書は、ある種特定のアミジノ誘導体を、誘導性酸化窒素シンターゼを阻害するに当たって有用であるとして開示している。

【0018】

PCT特許出願第WO 99 / 62875号明細書は、さらなるアミジノ化合物を、誘導性酸化窒素シンターゼを阻害するに当たって有効であるとして開示している。

【0019】

(発明の概要)

変形性関節症のモデルであるヒトの軟骨外植検定においてiNOS阻害剤として非常に効きめがあるという利点を有する化合物が、今や見いだされた。同時に、本発明の化合物は、驚くべきことに、テスト系において、特にWO 95 / 25717号明細書の化合物に比較して、ある種特定の非標的器官に浸透できない。標的器官(軟骨)と他の器官との間に予想されるアクセスにおけるこの驚くべき弁別は、本発明の化合物の予想外の利点である。

10

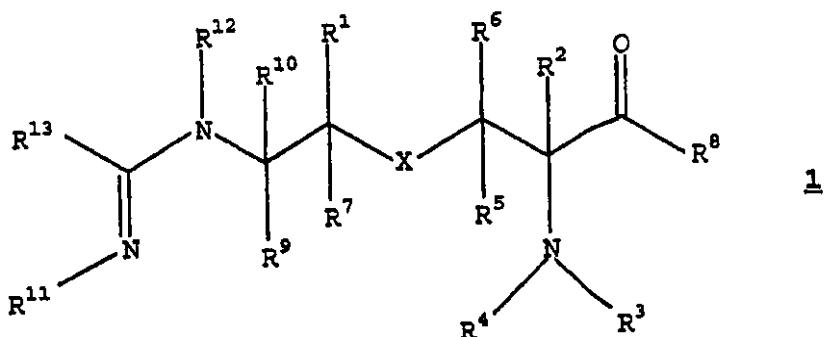
【0020】

本発明は、1つの広い面において、新規な化合物、製薬組成物、および酸化窒素合成の阻害または調整を必要とする被験者において、酸化窒素シンターゼの誘導性同質異性体を、酸化窒素シンターゼの構成同質異性体以上に優先的に阻害または調整する化合物を投与することによって、そのような酸化窒素合成を阻害または調整するために、上記の化合物および組成物を使用する方法に関する。また、酸化窒素レベルを下げる必要とする被験者において、そのような酸化窒素レベルを低下させることが、本発明のもう1つの目的である。本発明の化合物は有効な酸化窒素シンターゼ阻害活性を有し、酸化窒素の合成または過合成功能を1つの寄与部分をなす疾病または状態の治療または予防において有効であると予想される。

20

【0021】

本発明は、1つの態様において、式1：



【0022】

に相当する構造を有する化合物またはその塩を提供する：但し、上記の式において：

【0023】

Xは-S-、-S(O)-および-S(O)₂-より成る群から選ばれ；

40

【0024】

R²はC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₅アルコキシ-C₁アルキルおよびC₁-C₅アルキルチオ-C₁アルキルより成る群から選ばれ；

【0025】

R³およびR⁸に関し：

【0026】

R⁸は-O-R¹⁴および-N(R¹⁵)(R¹⁶)より成る群から選ばれ；そしてR³は-H、-OH、-C(O)-R¹⁷、C(O)-O-R¹⁸および-C(O)-S-R¹⁹より成る群から選ばれるか；または

【0027】

50

R^8 は $-N(R^{20})$ であり、そして R^3 は $-C(O)$ であり、この場合 R^8 と R^3 とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成するか；または

【0028】

R^8 は $-O$ であり、そして R^3 は $-C(R^{21})(R^{22})$ であり、この場合 R^8 と R^3 とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成し；

【0029】

R^3 が $-C(R^{21})(R^{22})$ であるならば、 R^4 は $-C(O)-O-R^{23}$ であるか；さもなければ R^4 は $-H$ であり；

【0030】

R^1 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、独立に、 $-H$ 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニルおよび C_1-C_5 アルコキシ- C_1 アルキルより成る群から選ばれ；

10

【0031】

R^9 および R^{10} は、独立に、 $-H$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニルおよび C_1-C_5 アルコキシ- C_1 アルキルより成る群から選ばれ；

【0032】

R^{11} および R^{12} に関し：

【0033】

R^{11} は $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-O-R^{24}$ および $-C(O)-S-R^{25}$ より成る群から選ばれ；そして R^{12} は $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-O-R^{26}$ および $-C(O)-S-R^{27}$ より成る群から選ばれるか；または

20

【0034】

R^{11} は $-O$ であり、そして R^{12} は $-C(O)$ であり、この場合 R^{11} と R^{12} とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成するか；または

【0035】

R^{11} は $-C(O)$ であり、そして R^{12} は $-O$ であり、この場合 R^{11} と R^{12} とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成し；そして

【0036】

R^{13} は C_1 アルキルであり；

30

【0037】

R^{14} は $-H$ および C_1-C_6 アルキルより成る群から選ばれ；ここで R^{14} が C_1-C_6 アルキルであるとき、 R^{14} は、場合によって、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の部分によって置換されており；

【0038】

R^{15} および R^{16} に関し：

【0039】

R^{15} は $-H$ 、アルキルおよびアルコキシより成る群から選ばれ；そして R^{16} は $-H$ 、 $-OH$ 、アルキル、アルコキシ、 $-C(O)-R^{27a}$ 、 $-C(O)-O-R^{28}$ および $-C(O)-S-R^{29}$ より成る群から選ばれ；ここで R^{15} および R^{16} が、独立に、アルキルまたはアルコキシであるとき、 R^{15} および R^{16} は、独立に、場合によって、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の部分によって置換されているか；または

40

【0040】

R^{15} は $-H$ であり；そして R^{16} はシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれ；

【0041】

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{27a} 、 R^{28} および R^{29} は、独立に、 $-H$ およびアルキルより成る群から選ばれ、ここでアルキルは、場合によって、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成

50

る群から選ばれる 1 つまたは 2 つ以上の部分によって置換されており；そして

【 0 0 4 2 】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{27a} 、 R^{28} および R^{29} がいずれも、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれる部分であるとき、その部分は、場合によって、-OH、アルコキシおよびハロゲンより成る群から選ばれる 1 つまたは 2 つ以上の置換基によって置換されている。

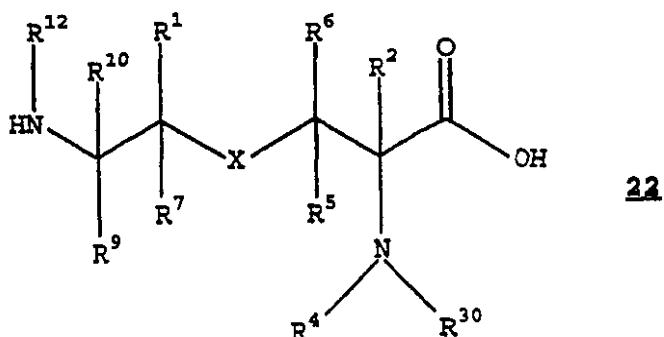
【 0 0 4 3 】

10

もう 1 つの態様は、炎症関連疾患の治療または予防を必要とする被験者を、炎症関連疾患治療量または同予防量の本発明の化合物で治療することを含む、炎症関連疾患の治療または予防方法を提供する。

【 0 0 4 4 】

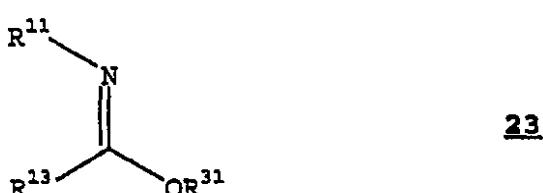
さらにもう 1 つの態様において、本発明は、式1の化合物の製造方法であって、式2 2：



20

【 0 0 4 5 】

に相当する構造を有するジアミンまたはその塩を、式2 3：



30

【 0 0 4 6 】

(式中、 R^{31} は $C_1 - C_6$ アルキルである。)

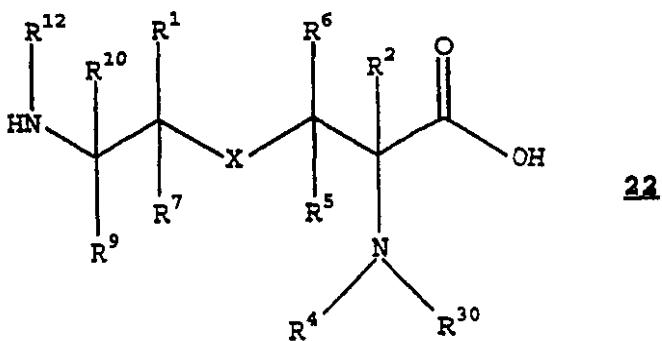
【 0 0 4 7 】

に相当する構造を有するアルキルアセトイミデートにより処理することを含む上記の方法を提供する。上記処理は、所望によっては、酸または塩基の存在下で、好ましくは塩基の存在下で行うことができる。

40

【 0 0 4 8 】

本発明は、さらなる態様において、式2 2：



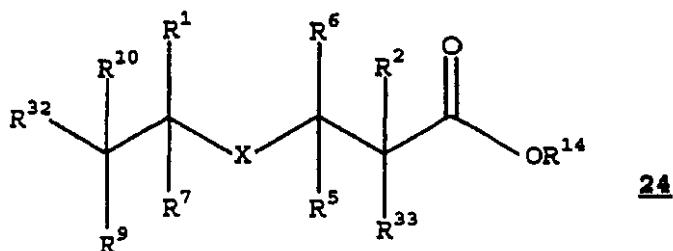
10

【0049】

(式中、 R^{30} は- H、- OH、- C(O) - R^{17} 、- C(O) - O - R^{18} および- C(O) - S - R^{19} より成る群から選ばれ、そして他の置換基は前記で定義されたとおりである。)

【0050】

に相当する構造を有するジアミン化合物またはその塩の製造方法であって、式24：



20

【0051】

(式中、 R^{33} は- Hおよび保護されたアミノ基より成る群から選ばれ；また R^{32} は保護されたアミノ基であり；そして R^{14} は- Hおよび C_1 - C_6 アルキルより成る群から選ばれ；ここで R^{14} が C_1 - C_6 アルキルであるとき、 R^{14} は、場合によって、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の部分によって置換されている。)

30

【0052】

に相当する構造を有する保護されたジアミン化合物またはその塩を処理することを含み、ここでその処理は脱保護基剤を用いて行われ、それによって前記ジアミン化合物を生成させる上記の方法が提供される。

【0053】

(発明の詳しい説明)

式1の化合物は、とりわけ、被験者の炎症の治療に、または他の酸化窒素シンターゼ媒介疾患の治療に、例えば痛みおよび頭痛の治療で鎮痛薬として、または発熱治療のための解熱薬として有効である。例えば、本発明の化合物は、限定されるものではないが、リュウマチ性関節炎、脊椎関節症、痛風性関節炎、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、若年性関節炎、急性リュウマチ性関節炎、腸性関節炎、神経障害性関節炎、乾癬性関節炎および発熱性関節炎を含めて関節炎を治療するのに有効である。本発明の化合物がL-アルギニンからのNO生成を阻害する際に利点を提供する状態に、関節炎状態がある。

40

【0054】

本発明の化合物は、喘息、気管支炎、月経痙攣（例えば月経困難症）、早産、腱炎、滑液包炎、乾癬、湿疹、火傷、日焼け、皮膚炎のような皮膚関連の状態、膵臓炎、肝炎、並びに白内障手術および屈折矯正手術のような眼の手術からのものを含めて手術後炎症の治療においてさらに有効である。本発明の化合物は、また、炎症性腸疾患、クローン病、胃炎

50

、過敏性腸症候群および潰瘍性大腸炎のような胃腸の状態を治療するのにも有効であると思われる。本発明の化合物は、結腸直腸癌、乳房、肺、前立腺、膀胱、子宮頸および皮膚の癌のような癌の予防または治療に有効であるだろう。本発明の化合物は、血管疾患、偏頭痛、結節性動脈周囲炎、甲状腺炎、再生不良性貧血、悪性リンパ腫、硬皮症 (sclerodema)、リューマチ熱、I型糖尿病、重症筋無力症を含めて神経筋接合部疾患、多発性硬化症を含めて白質疾患、サルコイドーシス、ネフローゼ症候群、ベーチェット病症候群、多発性筋炎、歯肉炎、腎炎、過敏症、傷害後発生膨化、心筋虚血等のような疾患のにおける炎症および組織損傷を治療する際に有効であろう。本発明の化合物は、また、緑内障、網膜炎、網膜症、ブドウ膜炎、眼の光恐怖症のような眼の病気、並びに眼の組織に対する急性傷害に関連した炎症および痛みの治療においても有効であろう。本発明の化合物の用途の中でも、緑内障の治療が、特に緑内障の症状が、酸化窒素が媒介する神経の損傷におけるような酸化窒素の生成によって引き起こされる場合に、特に興味の引かれるものである。本発明の化合物は、また、ウイルス性感染症および囊胞性線維症と関連があるもののような肺の炎症の治療でも有効であるだろう。本発明の化合物は、また、アルツハイマー病を含めて皮質痴呆のようなある種特定の中枢神経系の疾患、および卒中、虚血および外傷に由来する中枢神経系の損傷の治療にも有効だろう。本発明の化合物は、有害な副作用が有意に少ないという追加の利益を伴って、関節炎治療用のような抗炎症剤として有用である。これらの化合物は、また、アレルギー性鼻炎、呼吸窮迫症候群、内毒素ショック症候群およびアテローム硬化症の治療でも有効であろう。これらの化合物は、また、限定されるものではないが、術後痛、歯痛、筋肉痛および癌由来の痛みのような痛みの治療でも有効であろう。本発明の化合物は、アルツハイマー病のような痴呆の予防に有効であると思われる。

【0055】

これらの化合物は、また、ヒトの治療に有効である外に、哺乳動物、齧歯動物等を含めてコンパニオンアニマル、外来動物および家畜の獣医学治療にも有効である。より好ましい動物に馬、犬および猫がある。

【0056】

本発明の化合物は、また、共同療法において、一部または完全に、他の常用の抗炎症療法に代えて、ステロイド類、NSAID類、COX-2選択性阻害剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、LTB₄拮抗薬およびLTA₄ヒドロラーゼ阻害剤のようなものと共に使用してもよい。

【0057】

本発明の化合物がNO阻害を抑制する際に利点を与える他の状態を挙げると、心臓血管虚血、糖尿病（I型またはII型）、鬱血性心不全、心筋炎、アテローム性硬化症、偏頭痛、緑内障、大動脈瘤、逆流性食道炎、下痢、過敏性腸症候群、囊胞性線維症、肺気腫、喘息、気管支拡張症、痛覚過敏症（異痛症）、脳虚血（局所虚血、血栓症発作および全体虚血（例えば、心停止に対して二次）の両者）、多発性硬化症、およびNOで媒介される他の中枢神経系疾患、例えばパーキンソン病がある。NO阻害が有効であるだろうさらなる神経変性疾患としては、低酸素症、低血糖症、てんかんのような疾患における、並びに（脊髄および頭部外傷のような）中枢神経系（CNS）の外傷、高圧酸素発作および同毒性、痴呆、例えば初老期痴呆および AIDS 関連痴呆、カヘキシー、シドナム舞蹈病、ハンチングトン病、筋萎縮性側索硬化症、コルサコフ病、脳血管障害に関する痴愚、睡眠障害、分裂病、鬱病、月経前症候群（PMS）関連の鬱病または他の症状、不安および敗血症性ショックの場合における神経変性または神経壞死が挙げられる。

【0058】

本発明の化合物は、また、体形成痛（侵害受容的か神経障害的かのいずれか）を含めて急性および慢性の両痛みの治療においても有効である。酸化窒素阻害剤は、一般的なNSAIDまたはオピオイド鎮痛薬を投与するのが普通であろう神経障害的痛みを含めていかなる事態においても用いることができるだろう。

【0059】

10

20

30

40

50

本発明の化合物で治療するのが有利であるさらに他の疾患または状態に、遅延オピエート鎮痛薬を必要とする患者におけるオピエート耐性、およびベンゾジアゼピン類を服用する患者におけるベンゾジアゼピン耐性、並びに他の中毒挙動、例えばニコチン中毒、アルコール中毒および摂食障害の治療または予防がある。本発明の化合物および方法は、また、休薬症状の治療または予防、例えばオピエート、アルコールまたは煙草中毒からの休薬症状の治療または予防においても有効である。本発明の化合物は、また、治療で抗菌剤または抗ウイルス剤と組み合わせるときに組織の損傷を防ぐのにも有効である可能性がある。

【 0 0 6 0 】

本発明の化合物は、また、広範囲の薬剤；TNF、IL-1およびIL-2のようなサイトカイン類による治療；および移植治療における短期免疫抑制に対する補助薬によって誘発される敗血症性および／または中毒性の出血性ショックに関連する全身性低血圧症を含めて、L-アルギニンからのNO生成を抑制する際にも有効である。

10

【 0 0 6 1 】

本発明は、さらに、新生物の治療および予防のための、本発明の化合物の使用に関する。本発明の化合物および方法によって治療可能または予防可能な新生物を挙げると、脳癌、骨癌、白血病、リンパ腫、基底細胞癌のような上皮細胞誘導新生物（上皮癌）、腺癌、口唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌および胃癌のような胃腸癌、大腸癌、肝癌、膀胱癌、肺臓癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、並びに扁平細胞癌および基底細胞癌のような皮膚癌、前立腺癌、腎細胞癌、および体全体を通じて上皮細胞を作る他の既知の癌がある。新生物は、胃腸癌、肝癌、膀胱癌、肺臓癌、卵巣癌、前立腺癌、子宮頸癌、肺癌、乳癌、並びに扁平細胞癌および基底細胞癌のような皮膚癌から選ばれるのが好ましい。本発明の化合物および方法は、また、放射線療法で生ずる線維症を治療するにも使用できる。本発明の化合物および方法は、家族性腺腫性ポリポージス（FAP）によるものを含めて腺腫様ポリープを有する被験者を治療するのに使用することができる。さらに、本発明の化合物および方法は、FAPの危険がある患者にポリープができないようにするために使用することができる。

20

【 0 0 6 2 】

本発明の化合物の他の抗腫瘍薬との連結治療は相乗効果を生むか、或いはまた治療効力に必要な副作用原因剤の治療用量を少なくすることによって、または副作用原因剤により引き起こされる有毒な副作用の症状を直接減ずることによって、化学療法関連の有毒な副作用を減らす。本発明の化合物は、さらに、放射線療法に対する、副作用減らすか、または効力を高めるための補助剤として有効である。本発明において、本発明の化合物と治療上組み合わせができる他の薬剤としては、酵素のシクロオキシゲナーゼ-2（“COX-2”）を阻害することができる任意の治療剤が挙げられる。このようなCOX-2阻害剤は、酵素・シクロオキシゲナーゼ-1（“COX-1”）に比較してCOX-2を選択的に阻害するのが好ましい。このようなCOX-2阻害剤は“COX-2選択的阻害剤”として知られている。さらに好ましくは、本発明の化合物は、COX-2選択的阻害剤と治療上組み合わせることができ、この場合試験管内テストで、COX-2選択的阻害剤は、COX-1の阻害に比較して少なくとも10：1、さらに好ましくは少なくとも30：1、それよりもさらに好ましくは少なくとも50：1の比率でCOX-2を選択的に阻害する。本発明の化合物と治療上での組み合わせに有効なCOX-2選択的阻害剤を挙げると、セレコキシブ（celecoxib）、バルデコキシブ（valdecoxib）、デラコキシブ（deracoxib）、エトリコキシブ（etoricoxib）、ロフェコキシブ（rofecoxib）、ABT-963（2-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-(3-ヒドロキシ-3-メチル-1-ブトキシ)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3(2H)-ピリダジノン；PCT特許出願第WO00/24719号に記載）、またはメロキシカム（meloxicam）がある。本発明の化合物は、また、有利なことに、COX-2選択的阻害剤のプロドラッグ、例えばパレコキシブ（parecoxib）と治療上組み合わせて使用することができる。

30

【 0 0 6 3 】

40

50

本発明の化合物と組み合わせる際に有効な他の化学療法剤は、例えば次の非包括的かつ非限定的リストから選ぶことができる。

【0064】

アルファ - ジフルオロメチルオルニチン (DFMO)、5 - FU - フィブリノーゲン、アカンチフォル酸 (acanthifolic acid)、アミノチアジアゾール、ナトリウムブレキナー (brequinar sodium)、カルモフル (carmofur)、Ciba-Geigy CGP - 30694、シクロペンチルシトシン、リン酸シタラビンステアレート、シタラビンコンジュゲート類、Lilly DATHF、Merrel Dow DDTC、デザクアニン (dezaguanine)、ジデオキシシチジン、ジデオキシグアノシン、ジドックス (didox)、Yoshitomi DM DC、ドキシフルリジン (doxifluridine)、Wellcome EHNA、Merck & Co. EX - 015、ファザラビン (fazarabine)、フロクスウリジン (flouxuridine)、リン酸フルダラビン (fludarabine phosphate)、5 - フルオロウラシル、N - (2' - フラニジル) - 5 - フルオロウラシル、Daiichi Seiyaku FO - 152、イソプロピルピロリジン、Lilly LY - 188011、Lilly LY - 264618、メトベンザブリム (methobenzaprim)、メトレキセート、Wellcome MZPE S、ノルスペルミジン (norspermidine)、NCI NSC - 127716、NCI NSC - 264880、NCI NSC - 39661、NCI NSC - 612567、Warner-Lambert PALA、ペントスタチン (pentostatin)、ピリトレキシム (piritrexim)、ブリカマイシン (plicamycin)、Asahi Chemical PL - AC、Takeda TAC - 788、チオグアニン、チアゾフリン (tiazofurin)、Erbamont TIF、トリメトトリキセート (trimetrexate)、チロシンキナーゼ阻害剤、チロシン蛋白質キナーゼ阻害剤、Taisho UFT、ウリシチン (uracytin)、Shionogi 254-S、アルド - ホスファミド同族体、アルトレタミン (altratamine)、アナキシロン (anaxirone)、Boehringer Mannheim BBR - 2207、ベルトラブシル (bestrabucil)、ブドチタン (budotitane)、Wakunaga CA - 102、カルボプラチニン (carboplatin)、カルムスチン (carmustine)、Chinooin - 139、Chinooin - 153、クロラムブシル (chlorambucil)、シスプラチニン (cisplatin)、シクロホスファミド、American Cyanamid CL - 286558、Sanofi CY - 233、シプラテート (cyplataate)、Degussa D - 19 - 384、Sumimoto DACHP (Myr) 2、ジフェニルスピロムスチン (diphenylspiromustine)、二白金細胞増殖抑制剤、Erbamontジスタマイシン (distamycin) 誘導体、Chugai DWA - 2114R、ITI E09、エルムスチン (elmustine)、Erbamont FCE - 24517、リン酸エストラムスチンナトリウム (estrامustine phosphate sodium)、フォテムスチン (fotemustine)、Unimed G - 6 - M、Chinooin GYKI - 17230、ヘプスルファン (hepsulfam)、イホスファミド (ifosfamide)、イプロプラチニン (iproplatin)、ロムスチン (lomustine)、マフォスファミド (mafostamide)、ミトラクトール (mitolactol)、Nippon Kayaku NK - 121、NCI NSC - 264395、NCI NSC - 342215、オキサリплатин (oxaliplatin)、Upjohn PCNU、プレドニムスチン (prednimustine)、Proter PTT - 119、ラニムスチン (ranimustine)、セムスチン (semustine)、Smith Kline SK & F - 101772、Yakult Honsha SN - 22、スピロムスチン (spromustine)、Tanabe Seiyaku TA - 077、タウロムスチン (tauromustine)、テモゾーロミド (temozol 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240 250 260 270 280 290 300 310 320 330 340 350 360 370 380 390 400 410 420 430 440 450 460 470 480 490 500 510 520 530 540 550 560 570 580 590 600 610 620 630 640 650 660 670 680 690 700 710 720 730 740 750 760 770 780 790 800 810 820 830 840 850 860 870 880 890 900 910 920 930 940 950 960 970 980 990 1000 1010 1020 1030 1040 1050 1060 1070 1080 1090 1100 1110 1120 1130 1140 1150 1160 1170 1180 1190 1200 1210 1220 1230 1240 1250 1260 1270 1280 1290 1300 1310 1320 1330 1340 1350 1360 1370 1380 1390 1400 1410 1420 1430 1440 1450 1460 1470 1480 1490 1500 1510 1520 1530 1540 1550 1560 1570 1580 1590 1600 1610 1620 1630 1640 1650 1660 1670 1680 1690 1700 1710 1720 1730 1740 1750 1760 1770 1780 1790 1800 1810 1820 1830 1840 1850 1860 1870 1880 1890 1900 1910 1920 1930 1940 1950 1960 1970 1980 1990 2000 2010 2020 2030 2040 2050 2060 2070 2080 2090 2100 2110 2120 2130 2140 2150 2160 2170 2180 2190 2200 2210 2220 2230 2240 2250 2260 2270 2280 2290 2300 2310 2320 2330 2340 2350 2360 2370 2380 2390 2400 2410 2420 2430 2440 2450 2460 2470 2480 2490 2500 2510 2520 2530 2540 2550 2560 2570 2580 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2649 2650 2651 2652 2653 2654 2655 2656 2657 2658 2659 2659 2660 2661 2662 2663 2664 2665 2666 2667 2668 2669 2669 2670 2671 2672 2673 2674 2675 2676 2677 2678 2679 2679 2680 2681 2682 2683 2684 2685 2686 2687 2688 2689 2689 2690 2691 2692 2693 2694 2695 2696 2697 2698 2698 2699 2699 2700 2701 2702 2703 2704 2705 2706 2707 2708 2709 2709 2710 2711 2712 2713 2714 2715 2716 2717 2718 2719 2719 2720 2721 2722 2723 2724 2725 2726 2727 2728 2729 2729 2730 2731 2732 2733 2734 2735 2736 2737 2738 2739 2739 2740 2741 2742 2743 2744 2745 2746 2747 2748 2749 2749 2750 2751 2752 2753 2754 2755 2756 2757 2758 2759 2759 2760 2761 2762 2763 2764 2765 2766 2767 2768 2769 2769 2770 2771 2772 2773 2774 2775 2776 2777 2778 2778 2779 2779 2780 2781 2782 2783 2784 2785 2786 2787 2788 2789 2789 2790 2791 2792 2793 2794 2795 2796 2797 2798 2798 2799 2799 2800 2801 2802 2803 2804 2805 2806 2807 2808 2809 2809 2810 2811 2812 2813 2814 2815 2816 2817 2818 2819 2819 2820 2821 2822 2823 2824 2825 2826 2827 2828 2829 2829 2830 2831 2832 2833 2834 2835 2836 2837 2838 2839 2839 2840 2841 2842 2843 2844 2845 2846 2847 2848 2849 2849 2850 2851 2852 2853 2854 2855 2856 2857 2858 2859 2859 2860 2861 2862 2863 2864 2865 2866 2867 2868 2869 2869 2870 2871 2872 2873 2874 2875 2876 2877 2878 2878 2879 2879 2880 2881 2882 2883 2884 2885 2886 2887 2888 2889 2889 2890 2891 2892 2893 2894 2895 2896 2897 2898 2898 2899 2899 2900 2901 2902 2903 2904 2905 2906 2907 2908 2909 2909 2910 2911 2912 2913 2914 2915 2916 2917 2918 2919 2919 2920 2921 2922 2923 2924 2925 2926 2927 2928 2929 2929 2930 2931 2932 2933 2934 2935 2936 2937 2938 2939 2939 2940 2941 2942 2943 2944 2945 2946 2947 2948 2949 2949 2950 2951 2952 2953 2954 2955 2956 2957 2958 2959 2959 2960 2961 2962 2963 2964 2965 2966 2967 2968 2969 2969 2970 2971 2972 2973 2974 2975 2976 2977 2978 2978 2979 2979 2980 2981 2982 2983 2984 2985 2986 2987 2988 2989 2989 2990 2991 2992 2993 2994 2995 2996 2997 2998 2998 2999 2999 3000 3001 3002 3003 3004 3005 3006 3007 3008 3009 3009 3010 3011 3012 3013 3014 3015 3016 3017 3018 3019 3019 3020 3021 3022 3023 3024 3025 3026 3027 3028 3029 3029 3030 3031 3032 3033 3034 3035 3036 3037 3038 3039 3039 3040 3041 3042 3043 3044 3045 3046 3047 3048 3049 3049 3050 3051 3052 3053 3054 3055 3056 3057 3058 3059 3059 3060 3061 3062 3063 3064 3065 3066 3067 3068 3069 3069 3070 3071 3072 3073 3074 3075 3076 3077 3078 3078 3079 3079 3080 3081 3082 3083 3084 3085 3086 3087 3088 3089 3089 3090 3091 3092 3093 3094 3095 3096 3097 3098 3098 3099 3099 3100 3101 3102 3103 3104 3105 3106 3107 3108 3109 3109 3110 3111 3112 3113 3114 3115 3116 3117 3118 3119 3119 3120 3121 3122 3123 3124 3125 3126 3127 3128 3129 3129 3130 3131 3132 3133 3134 3135 3136 3137 3138 3139 3139 3140 3141 3142 3143 3144 3145 3146 3147 3148 3149 3149 3150 3151 3152 3153 3154 3155 3156 3157 3158 3159 3159 3160 3161 3162 3163 3164 3165 3166 3167 3168 3169 3169 3170 3171 3172 3173 3174 3175 3176 3177 3178 3178 3179 3179 3180 3181 3182 3183 3184 3185 3186 3187 3188 3189 3189 3190 3191 3192 3193 3194 3195 3196 3197 3198 3198 3199 3199 3200 3201 3202 3203 3204 3205 3206 3207 3208 3209 3209 3210 3211 3212 3213 3214 3215 3216 3217 3218 3219 3219 3220 3221 3222 3223 3224 3225 3226 3227 3228 3229 3229 3230 3231 3232 3233 3234 3235 3236 3237 3238 3239 3239 3240 3241 3242 3243 3244 3245 3246 3247 3248 3249 3249 3250 3251 3252 3253 3254 3255 3256 3257 3258 3259 3259 3260 3261 3262 3263 3264 3265 3266 3267 3268 3269 3269 3270 3271 3272 3273 3274 3275 3276 3277 3278 3278 3279 3279 3280 3281 3282 3283 3284 3285 3286 3287 3288 3289 3289 3290 3291 3292 3293 3294 3295 3296 3297 3298 3298 3299 3299 3300 3301 3302 3303 3304 3305 3306 3307 3308 3309 3309 3310 3311 3312 3313 3314 3315 3316 3317 3318 3319 3319 3320 3321 3322 3323 3324 3325 3326 3327 3328 3329 3329 3330 3331 3332 3333 3334 3335 3336 3337 3338 3339 3339 3340 3341 3342 3343 3344 3345 3346 3347 3348 3349 3349 3350 3351 3352 3353 3354 3355 3356 3357 3358 3359 3359 3360 3361 3362 3363 3364 3365 3366 3367 3368 3369 3369 3370 3371 3372 3373 3374 3375 3376 3377 3378 3378 3379 3379 3380 3381 3382 3383 3384 3385 3386 3387 3388 3389 3389 3390 3391 3392 3393 3394 3395 3396 3397 3398 3398 3399 3399 3400 3401 3402 3403 3404 3405 3406 3407 3408 3409 3409 3410 3411 3412 3413 3414 3415 3416 3417 3418 3419 3419 3420 3421 3422 3423 3424 3425 3426 3427 3428 3429 3429 3430 3431 3432 3433 3434 3435 3436 3437 3438 3439 3439 3440 3441 3442 3443 3444 3445 3446 3447 3448 3449 3449 3450 3451 3452 3453 3454 3455 3456 3457 3458 3459 3459 3460 3461 3462 3463 3464 3465 3466 3467 3468 3469 3469 3470 3471 3472 3473 3474 3475 3476 3477 3478 3478 3479 3479 3480 3481 3482 3483 3484 3485 3486 3487 3488 3489 3489 3490 3491 3492 3493 3494 3495 3496 3497 3498 3498 3499 3499 3500 3501 3502 3503 3504 3505 3506 3507 3508 3509 3509 3510 3511 3512 3513 3514 3515 3516 3517 3518 3519 3519 3520 3521 3522 3523 3524 3525 3526 3527 3528 3529 3529 3530 3531 3532 3533 3534 3535 3536 3537 3538 3539 3539 3540 3541 3542 3543 3544 3545 3546 3547 3548 3549 3549 3550 3551 3552 3553 3554 3555 3556 3557 3558 3559 3559 3560 3561 3562 3563 3564 3565 3566 3567 3568 3569 3569 3570 3571 3572 3573 3574 3575 3576 3577 3578 3578 3579 3579 3580 3581 3582 3583 3584 3585 3586 3587 3588 3589 3589 3590 3591 3592 3593 3594 3595 3596 3597 3598 3598 3599 3599 3600 3601 3602 3603 3604 3605 3606 3607 3608 3609 3609 3610 3611 3612 3613 3614 3615 3616 3617 3618 3619 3619 3620 3621 3622 3623 3624 3625 3626 3627 3628 3629 3629 3630 3631 3632 3633 3634 3635 3636 3637 3638 3639 3639 3640 3641 3642 3643 3644 3645 3646 3647 3648 3649 3649 3650 3651 3652 3653 3654 3655 3656 3657 3658 3659 3659 3660 3661 3662 3663 3664 3665 3666 3667 3668 3669 3669 3670 3671 3672 3673 3674 3675 3676 3677 3678 3678 3679 3679 3680 3681 3682 3683 3684 3685 3686 3687 3688 3689 3689 3690 3691 3692 3693 3694 3695 3696 3697 3698 3698 3699 3699 3700 3701 3702 3703 3704 3705 3706 3707 3708 3709 3709 3710 3711 3712 3713 3714 3715 3716 3717 3718 3719 3719 3720 3721 3722 3723 3724 3725 3726 3727 3728 3729 3729 3730 3731 3732 3733 3734 3735 3736 3737 3738 3739 3739 3740 3741 3742 3743 3744 3745 3746 3747 3748 3749 3749 3750 3751 3752 3753 3754 3755 3756 3757 3758 3759 3759 3760 3761 3762 3763 3764 3765 3766 3767 3768 3769 3769 3770 3771 3772 3773 3774 3775 3776 3777 3778 3778 3779 3779 3780 3781 3782 3783 3784 3785 3786 3787 3788 3789 3789 3790 3791 3792 3793 3794 3795 3796 3797 3798 3798 3799 3799 3800 3801 3802 3803 3804 3805 3806 3807 3808 3809 3809 3810 3811 3812 3813 3814 3815 3816 3817 3818 3819 3819 3820 3821 3822 3823 3824 3825 3826 3827 3828 3829 3829 3830 3831 3832 3833 3834 3835 3836 3837 3838 3839 3839 3840 3841 3842 3843 3844 3845 3846 3847 3848 3849 3849 3850 3851 3852 3853 3854 3855 3856 3857 3858 3859 3859 3860 3861 3862 3863 3864 3865 3866 3867 3868 3869 3869 3870 3871 3872 3873 3874 3875 3876 3877 3878 3878 3879 3879 3880 3881 3882 3883 3884 3885 3886 3887 3888 3889 3889 3890 3891 3892 3893 3894 3895 3896 3897 3898 3898 3899 3899 3900 3901 3902 3903 3904 3905 3906 3907 3908 3909 3909 3910 3911 3912 3913 3914 3915 3916 3917 3918 3919 3919 3920 3921 3922 3923 3924 3925 3926 3927 3928 3929 3929 3930 3931 3932 3933 3934 3935 3936 3937 3938 3939 3939 3940 3941 3942 3943 3944 3945 3946 3947 3948 3949 3949 3950 3951 3952 3953 3954 3955 3956 3957 3958 3959 3959 3960 3961 3962 3963 3964 3965 3966 3967 3968 3969 3969 3970 3971 3972 3973 3974 3975 3976 3977 3978 3978 3979 3979 3980 3981 3982 3983 3984 3985 3986 3987 3988 3989 3989 3990 3991 3992 3993 3994 3995 3996 3997 3998 3998 3999 3999 4000 4001 4002 4003 4004 4005 4006 4007 4008 4009 4009 4010 4011 4012 4013 4014 4015 4016 4017 4018 4019 4019 4020 4021 4022 4023 4024 4025 4026 4027 4028 4029 4029 4030 4031 4032 4033 4034 4035 4036 4037 4038 4039 4039 4040 4041 4042 4043 4044 4045 4046 4047 4048 4049 4049 4050 4051 4052 4053 4054 4055 4056 4057 4058 4059 4059 4060 4061 4062 4063 4064 4065 4066 4067 4068 4069 4069 4070 4071 4072 4073 4074 4075 4076 4077 4078 4078 4079 4079 4080 4081 4082 4083 4084 4085 4086 4087 4088 4089 4089 4090 4091 4092 4093 4094 4095 4096 4097 4098 4098 4099 4099 4100 4101 4102 4103 4104 4105 4106 4107 4108 4109 4109 4110 4111 4112 4113 4114 4115 4116 4117 4118 4119 4119 4120 4121 4122 4123

omide)、テロキシロン(teroxirone)、テトラプラチン(tetraplatin)、トリメラモール(trimelamol)、Taiho 4181-A、アクラルビシン(aclarubicin)、アクチノマイシンD(actinomycin D)、アクチノプラノン(actinoplanone)、Erbamont A DR-456、エロブリシニン(aeroplysinin)誘導体、Ajinomoto AN-201-II、Ajinomoto AN-3、Nippon Sodaアニソマイシン類(anisomycins)、アントラサイクリン(anthracycline)、アジノマイシン-A(azinomycin-A)、ビスカベリン(bisucaberin)、Bristol-Myers BL-6859、Bristol-Myers BMY-25069、Bristol-Myers BMY-25551、
10 Bristol-Myers BMY-26605、Bristol-Myers BMY-27557、Bristol-Myers BMY-28438、硫酸ブレオマイシン(bleomycin sulfate)、ブリオスタチン-1(bryostatin-1)、Taiho C-1027、カリケマイシン(calichemycin)、クロモキシマイシン(chromoximycin)、ダクチノマイシン(dactinomycin)、ダウノルビシン(daunorubicin)、Kyowa Hakko DC-102、Kyowa Hakko DC-79、Kyowa Hakko DC-88A、Kyowa Hakko DC89-A1、Kyowa Hakko DC92-B、ジトリサルビシンB(ditrisarubicin)、Shionogi DOB-41、ドキソルビシン(doxorubicin)、ドキソルビシン-フィブリノーゲン、エルサミシン-A(elسامicin-A)、エピルビシン(epirubicin)、エルブスタチン(erbstatin)、エソルビシン(esorubicin)、エスペラミシン-A1(esperamicin-A1)、エスペラミシン-A1b、Erbamont FCE-21954、Fujisawa FK-973、フォストリエシン(fostriecin)、Fujisawa FR-900482、グリドバクチン(glidobactin)、グレガチン-A(gregatin-A)、グリンカマイシン(grincamycin)、ヘルビマイシン(herbimycin)、イダルビシン(idarubicin)、イルジン類(il ludins)、カズサマイシン(kazusamycin)、ケサリルホジン類(kesarirhodins)、Kyowa Hakko KM-5539、Kirin Brewery KRN-8602、Kyowa Hakko KT-5432、Kyowa Hakko KT-5594、Kyowa Hakko KT-6149、American Cyanamid LL-D49194、Meiji Seika ME-2303、メノモガリル(menogaril)、ミトマイシン(mitomycin)、ミトキサントロン(mitoxantrone)、SmithKline M-TAG、ネオエナクチン(neoenactin)、Nippon Kayaku NK-313、Nippon Kayaku NKT-01、SRI International NSC-357704、オキサリシン(oxalysine)、オキサウノマイシン(oxaunomycin)、ペプロマイシン(peplomycin)、ピラチン(pilatin)、ピラウビシン(piraubicin)、ポロトラマイシン(porothramycin)、ピリンドマイシンA(pyrindamycin)、Tobishi RA-I、ラパマイシン(rapamycin)、リゾキシン(rhizoxin)、ロドルビシン(rodo rubicin)、シバノミシン(sibananomycin)、シウェンマイシン(siwe mycin)、Sumitomo SM-5887、Snow Brand SN-706、Snow Brand SN-07、ソランジシン-A(sorangicin-A)、スバルソマイシン(sparsomycin)、SS Pharmaceutical SS-21020、SS Pharmaceutical SS-7313B、SS Pharmaceutical SS-9816B、ステッフィマイシンB(steffimycin)、Taiho 4181-2、タリソマイシン(talisomycin)、Takeda TAN-868A、テルペンテシン(terpentecin)
20
30
40
50

)、トラジン(thiazine)、トリクロザリンA(tricrozarin A)、Upjohn U-73975、Kyowa Hakko UCN-10028A、Fujisawa WF-3405、Yoshitomi Y-25024 ゾルビシン(zorubicin)、アルファ-カロチン、アルファ-ジフルオロメチル-アルギニン、アシトレチン(acitretin)、Biotec AD-5、Kyorin AH C-52、アルストニン(alstonine)、アモナフィド(amonafide)、アンフェチニル(amphethinile)、アムサクリン(amsacrine)、アンジオstatt(Angiostat)、アンキノマイシン(ankinomycin)、アンチ-ネオプラストン A10(anti-neoplaston A10)、アンチ-ネオプラストンA2、アンチ-ネオプラストンA3、アンチ-ネオプラストンA5、アンチ-ネオプラストンAS2-1、Henkel APPD、アフィジコリングリシネート(aphidicolin glycinate)、アスパラギナーゼ、アバロール(Avarol)、バッカリソ(baccharin)、バトラサイリン(batracyllin)、ベンフルロン(benfluron)、ベンゾトリプト(benzotript)、Ipsen-Beaufour BLM-23015、ビサントレン(bisantrene)、Bristo-Meyers BMY-40481、ベスターホウ素-10(Vestar boron-10)、ブロモフォスファミド(bromofosfamide)、Wellcome BW-502、Wellcome BW-773、カラセミド(caracemide)、塩酸カラメチゾール(carmethizole hydrochloride)、Ajinomoto CDAT、クロルスルファキノキサロン(chlorsulfaquinoxalone)、Chemex CHX-2053、Chemex CHX-100、Warner-Lambert CI-921、Warner-Lambert CI-937、Warner-Lambert CI-941、Warner-Lambert CI-958、クランフェヌル(clanfenur)、クラビリデノン(claviridenone)、ICN化合物1259、ICN化合物4711、コントラカン(Contracan)、Yakult Honsha CPT-11、クリスナトール(crisnatol)、クラダーム(curadarm)、サイトカラシンB(cytocalasin B)、シタラビン(cytarabine)、サイトサイチン(cytocytin)、Merz D-609、DAB ISマレエート、ダカルバジン(dacarbazine)、ダテリブチニウム(datelliptinium)、ジデムニン-B(didemnin-B)、ジヘマトポルフィリンエーテル、ジヒドロールエンペロン(dihydronperone)、ジナリン(dinaline)、ジスタマイシン(distamycin)、Toyo Pharmar DM-341、Toyo Pharmar DM-75、Daiichi Seiyaku DN-9693、エリプラビン(elliprabin)、酢酸エリブチニウム(elliptinium acetate)、Tsumura EPMTc、エルゴタミン(ergotamine)、エトポシド(etoposide)、エトレチネート(etretinate)、フェンレチニド(fenretinide)、Fujisawa FR-57704、硝酸ガリウム、ゲンクワダフニン(genkwadaphnin)、Chugai GLA-43、Glaxo GR-63178、グリフォラン(grifolan)NMF-5N、ヘキサデシルホスホコリン、Green Cross HO-221、ホモハリントニン(homoharringtonine)、ヒドロキシ尿素、BTG ICRF-187、イルモフォシン(ilmofosine)、イソグルタミン、イソトレチノイン(isotretinoïn)、Otsuka JI-36、Ramot K-477、Otsuka K-76COONa、Kureha Chemical K-AM、MECT Corp KI-8110、American Cyanamid L-623、ロイコレグリン(leukoregulin)、ロニダミン(lonidamine)、Lundbeck LU-23-112、Lilly LY-186641、NC1(US)MAP、マリシン(marycin)、Merrill Dow MDL-27048、Medco MEDR-340、メルバロン(me 10
20
30
40
50

r barone)、メロシアニン(merocyanine)誘導体、メチルアニリノアクリジン、Morecular Genetics MGI-136、ミナクチビン(minactivin)、ミトナフィド(mitonafide)、ミトクイドン(mitoquidone)、モピダモール(mopidamol)、モトレチニド(motretinide)、Zenyaku Kogyo MST-16、N-(レチノイル)アミノ酸類、Nisshin Flour Milling N-021、N-アシル化デヒドロアラニン類、ナファザトロム(nafazatron)、Taisho NCU-190、ノコダゾール(nocodazole)誘導体、Normosang、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、オクトレオチド(octreotide)、Ono ONO-1112、オクイザノシン(oquistanzocine)、Akzo Org-10172、パンクラチスタチン(pancratistatin)、パゼリブチン(pazelliptine)、Warner-Lambert PD-111707、Warner-Lambert PD-115934、Warner-Lambert PD-131141、Pierre Fabre PE-1001、ICRTペプチドD、ピロキサントロン(piroxantrone)、ポリヘマトポルフィリン、ポリブレン酸(polyphasic acid)、エファモールポルフィリン(Efamol porphyrin)、プロビマン(probimane)、プロカルバジン(procarcabazine)、プログルミド(proglumide)、インビトロン・プロテアーゼネキシンI(Invitron protease nexin I)、Tobishi RA-700、ラゾキサン(razoxane)、Sapporo Breweries RB-S、レストリクチン-P(restrictin-P)、レテリブチン(retelliptine)、レチノイン酸、Rhone-Poulenc RP-49532、Rhone-Poulenc RP-56976、SmithKline SK & F-104864、Sumitomo SM-108、Kuraray SMANCS、Seapharm SP-10094、スパトール(spatol)、スピロシクロプロパン誘導体、スピロゲルマニウム、Unimed、SS Pharmaceutical SS-554、ストリポルジノン(strypoldinone)、Sty whole dione、Suntory SUN 0237、Suntory SUN 2071、スーパーオキシドジスムターゼ、Toyama T-506、Toyama T-680、タキソール(taxol)、Teijin TEI-0303、テニポシド(teniposide)、タリプラスチン(thaliblastine)、Eastman Kodak TJ B-29、トコトリエノール(tocotrienol)、Topostatin、Teijin TT-82、Kyowa Hakko UCN-01、Kyowa Hakko UCN-1028、ウクライン(ukrain)、Eastman Kodak USB-006、硫酸ビンプラスチン(vinblastine sulfate)、ビンクリスチン(vincristine)、ビンデシン(vindesine)、ビネストラミド(vinestramide)、ビノレルビン(vinorelbine)、ビントリプトール(vintripotol)、ビンゾリジン(vinzolidine)、ウィザノリド類(withanolides)、Yamanouchi YM-534、ウログアニリン(uroguanylin)、コンブレタスタチン(combretastatin)、ドラスタチン(dolastatin)、イダルビシン(idarubicin)、エピルビシン(epirubicin)、エストラムスチン(estramustine)、シクロホスファミド、9-アミノ-2-(S)-カンプトテシン、トポテカン(topotecan)、イリノテカン(irinotecan:Camptosar)、エキセメスタン(exemestane)、デカペptyl(decapeptyl:トリプトレリン[tryptorelin])、またはオメガ-3脂肪酸。

【0065】

本発明の化合物との組み合わせ療法で使用することができる放射線防護剤の例を挙げると、AD-5、アドクノン(adchnon)、アミフォスチン同族体(amifostin)

ne analogues)、デトックス(detox)、ジメスナ(dimesna)、I-102、MM-159、N-アシル化-デヒドロアラニン類、TGA-Genentech、チプロチモド(ti pro timod)、アミフォスチン(amifostine)、WR-151327、FUT-187、経皮性ケトプロフェン(ketoprofen transdermal)、ナブメトン(nabumetone)、スーパー・オキシドジスムターゼ・チロン(Chirón)、およびスーパー・オキシドジスムターゼ・エンゾン(Enzon)がある。

【0066】

本発明の化合物は、また、血管形成関連疾患または状態、例えば腫瘍増殖、転移、黄斑変性およびアテローム性動脈硬化(atherosclerosis)の治療または予防においても有効である。 10

【0067】

さらなる態様において、本発明は、緑内障のような目の疾患または状態の治療または予防のための治療上の組み合わせを提供する。例えば、本発明の化合物は、緑内障に悩んでいる患者の眼圧を下げる薬物との治療上の組み合わせにおいて有利に使用される。このような眼圧低下薬物を限定することなく挙げると、ラタノプロスト(latanoprost)、トラボプロスト(travoprost)、ビマトプロスト(bimatoprost)またはウノプロストール(unoprostol)がある。本発明の化合物と、それにプラスされる眼圧低下薬物との治療上の組み合わせは、各々が異なる機構に影響を及ぼすことによってその効果を達成すると考えられるが故に有効である。 20

【0068】

本発明のもう1つの組み合わせにおいては、本発明の化合物は、ベンゾチエピン(benzothipine)薬またはベンゾチアゼピン(benzothiazepine)抗高脂肪血症薬のような抗高脂肪血症薬またはコレステロール低下薬との治療上の組み合わせにおいて使用することができる。本発明の治療上の組み合わせにおいて有効なベンゾチエピン抗高脂肪血症薬の例は、ここで参照することにより本明細書に含められる米国特許第5,994,391号明細書に見いだすことができる。ある種のベンゾチアゼピン抗高脂肪血症薬は、WO93/16055号明細書で記載されている。あるいはまた、本発明の化合物との組み合わせにおいて有効な抗高脂肪血症薬またはコレステロール低下薬は、HMG Co-Aレダクターゼ阻害剤であることができる。この治療上の組み合わせで有効なHMG Co-Aレダクターゼ阻害剤の例を個々に挙げると、ベンフルオレックス(benfluorex)、フルバスタチン(fluvastatin)、ロバスタチン(lovastatin)、プロバスタチン(provastatin)、シムバスタチン(simvastatin)、アトルバスタチン(atorvastatin)、セリバスタチン(cerivastatin)、ベルバスタチン(bervastatin)、ZD-9720(PCT特許出願第WO97/06802号明細書に記載)、ZD-4522(カルシウム塩についてCAS No.147098-20-2;ナトリウム塩についてCAS No.147098-18-8;欧州特許第EP521471号に記載)、BMS 180431(CAS No.129829-03-4)またはNK-104(CAS No.141750-63-2)がある。本発明の化合物と、それに加えられる抗高脂肪血症薬またはコレステロール低下薬との治療上の組み合わせは、例えば血管中のアテローム硬化性病変が形成される危険を下げるときに有効である。例えば、アテローム硬化性病変は、血管中の炎症部位で始まることが多い。抗高脂肪血症薬またはコレステロール低下薬が、血液中の脂質レベルを低下させることによって、アテローム硬化性病変が形成される危険を下げるることは立証されている。本発明を1つだけの作用機構に限定するものではないが、この組み合わせの化合物は、1つの機構として、例えば血中脂質レベルの低下と相俟って血管の炎症を低下させることによって、アテローム硬化性病変の改善された制御を提供するように協力して働くと考えられる。 30

【0069】

本発明のもう1つの態様において、本発明の化合物は、偏頭痛のような中枢神経の状態ま 40

たは障害の他の治療用化合物または療法との組み合わせにおいて使用することができる。例えば、本発明の化合物は、カフェイン、5-HT-1B/1D作動薬（例えば、スマトリプタン（sumatriptan）、ナラトリプタン（naratriptan）、ゾルミトリプタン（zolmitriptan）、リザトリプタン（rizatRIPTAN）、アルモトリプタン（almotriptan）またはフロバトリプタン（frovatriptan）、ドーパミンD4拮抗薬（例えば、ソネピプラゾール（sonepiprazole））、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ナプロキセンナトリウム、イソメテブテン、ジクロラールフェナゾン、ブタルビタール、麦角アルカロイド（例えば、エルゴタミン、ジヒドロエルゴタミン、ブロモクリプチン（bromocriptine）、エルゴノビンまたはメチルエルゴノビン）、三環式抗うつ薬（例えば、アミトリプチリンまたはノルトリプチリン）、セロトニン作動性拮抗薬（例えば、メチセルギドまたはシプロヘプタジン）、ベータ-アドレナリン作動性拮抗薬（例えば、プロプラノロール（propranolol）、チモロール、アテノロール、ナドロールまたはメトプロロール）、またはモノアミンオキシダーゼ阻害剤（例えば、フェネルジンまたはイソカルボキサジド）と治療上組み合わせて使用することができる。
。

【0070】

さらなる態様は、本発明の化合物とオピオイド化合物との治療上の組み合わせを提供する。この組み合わせで有効なオピオイド化合物は、限定なしで挙げると、モルヒネ、メサドン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボルファノール、レバロルファン、コデイン、ジヒドロコデイン、ジヒドロヒドロキシコデイノン、ペントゾシン、ヒドロコドン、オキシコドン、ナルメフェン（nalmetene）、エトルフィン、レボルファノール、フェンタニール、スフェンタニル（sufentanil）、DAMGO、ブトルファノール、ブプレノルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、CTOP、ジブレノルフィン、ベータ-フナルトレキサミン（beta-funaltrexamine）、ナロキソナジン（naloxonazine）、ナロルフィン、ペントゾシン、ナルブフィン、ナロキソンベンゾイルヒドラゾン、ブレマゾシン（bremazocine）、エチルケトシクラゾシン、U50,488、U69,593、スピラドリン（spiradoline）、ノルビナルトルフィミン（norbinaltorphimine）、ナルトリンドール（naltindole）、DPDPE、[D-1a²,glu⁴]デルトルフィン（[D-1a²,glu⁴]deltorphin）、DSLET、メトエンケファリン、ロイエンカファリン（leu-enkaphalin）、ベータ-エンドルフィン、ダイノルフィンA、ダイノルフィンBおよびアルファ-ネオエンドルフィンがある。本発明とオピオイド化合物との組み合わせにとっての1つの長所は、本発明の化合物はオピオイド化合物の用量の減少を可能にし、それによってオピオイド中毒のようなオピオイドの副作用の危険やひどさが軽減されるということである。

【0071】

用語「アルキル」は、単独または組み合わせで、線状または分枝鎖状の、好ましくは1～約10個の炭素原子を含む、さらに好ましくは1～約6個の炭素原子を含む非環式アルキル基を意味する。「アルキル」は、また、3～約7個の炭素原子、好ましくは3～5個の炭素原子を含む環式アルキル基も包含する。これらアルキル基は、場合によって、以下において定義される基で置換されていることができる。このようなアルキル基の例に、メチル、エチル、クロロエチル、ヒドロキシエチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、シアノブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、アミノペンチル、イソ-アミル、ヘキシル、オクチル等がある。

【0072】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つという多さで二重結合を含んでいる線状または分枝鎖状の不飽和非環式炭化水素基を指す。このような基は2～約6個の炭素原子、好ましくは2～約4個の炭素原子、さらに好ましくは2～約3個の炭素原子を含む。このアルケニル基は、場合によって、以下において定義される基で置換されていてもよい。適したア
。

10

20

30

40

50

ルケニル基の例に、プロペニル、2-クロロプロピレン基、ブテン-1-イル、イソブテニル、ペンテン-1-イル、2-メチルブテン-1-イル、3-メチルブテン-1-イル、ヘキセン-1-イル、3-ヒドロキシヘキセン-1-イル、ヘプテン-1-イルおよびオクテン-1-イル等がある。

【0073】

用語「アルキニル」は、1つまたは2つ以上という多さで三重結合を含んでいる線状または分枝鎖状の不飽和非環式炭化水素基を指し、このような基は2～約6個の炭素原子、好ましくは2～約4個の炭素原子、さらに好ましくは2～約3個の炭素原子を含んでいる。このアルキニル基は、場合によって、以下において定義される基で置換されていてもよい。
。適したアルキニル基の例に、エチニル、プロピニル、ヒドロキシプロピニル、ブチン-1-イル、ブチン-2-イル、ペンチン-1-イル、ペンチン-2-イル、4-メトキシペンチン-2-イル、3-メチルブチン-1-イル、ヘキシン-1-イル、ヘキシン-2-イル、ヘキシン-3-イル、3,3-ジメチルブチン-1-イル基等がある。
10

【0074】

用語「アルコキシ」は、メトキシ基のような、各々1～約6個の炭素原子、好ましくは1～約3個の炭素原子のアルキル部分を有する線状または分枝鎖状のオキシ含有基を包含する。用語「アルコキシアルキル」も、1つまたは2つ以上のアルコキシ基をアルキル基に結合して、即ちモノアルコキシアルキルおよびジアルコキシアルキル基を形成するためにそのように結合して有するアルキル基を包含する。このような基の例に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびtert-ブトキシアルキル基がある。「アルコキシ」基は、これをフルオロ、クロロまたはブロモのような1個または2個以上のハロ原子でさらに置換して「ハロアルコキシ」基を与えることができる。このような基の例に、フルオロメトキシ、クロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ、フルオロエトキシ、テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシおよびフルオロブロボキシがある。
20

【0075】

用語「アルキルチオ」は、炭素原子1～約6個の線状または分枝鎖状のアルキル基を二価の硫黄原子に結合して含んでいる基を包含する。「低級アルキルチオ」の例はメチルチオ($\text{CH}_3-\text{S}-$)である。
30

【0076】

用語「アルキルチオアルキル」は、アルキル基に結合されているアルキルチオ基を包含する。このような基の例にメチルチオメチルがある。

【0077】

用語「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子のようなハロゲンを意味する。

【0078】

用語「ヘテロサイクリル(heterocyclic)」は、1個または2個以上の炭素原子がN、S、PまたはOで置換されている、飽和または不飽和の、単環または多環の炭素環を意味する。これは、例えば次の構造：



【0079】

(式中、Z、 Z^1 、 Z^2 または Z^3 はC、S、P、OまたはNであり、但しZ、 Z^1 、 Z^2 または Z^3 のうちの1つは炭素以外のものであるが、二重結合によって他のZ原子に結合されているとき、または他のO若しくはS原子に結合されているときはOまたはSではない。)
40
50

【0080】

を含む。さらに、随意の置換基は Z、Z¹、Z²または Z³に各々が C であるときだけ結合されることが分かる。用語「ヘテロサイクリル」は、また、ピペラジニル、ジオキサンニル、テトラヒドロフラニル、オキシラニル、アジリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、チアゾーリジニル、その他のような完全飽和環構造も包含する。用語「ヘテロサイクリル」は、また、ジヒドロフラニル、ピラゾリニル、イミダゾリニル、ピローリニル、クロマニル、ジヒドロチオフェニル、その他ののような部分的に不飽和の環構造も包含する。

【0081】

用語「ヘテロアリール」は、完全不飽和複素環を意味する。

10

【0082】

「複素環」または「ヘテロアリール」のいずれかにおいて、関心のある分子に対する結合点は、ヘテロ原子の所であることもできるし、或いは環内の他の場所であることができる。

【0083】

用語「シクロアルキル」は、各環が 3 ~ 約 7 個の炭素原子、好ましくは 3 ~ 約 5 個の炭素原子を含む単環または多環の炭素環を意味する。例を挙げると、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロアルケニルおよびシクロヘプチルのような基がある。用語「シクロアルキル」は、さらに、シクロアルキル環がベンゾチエピンの 7 員複素環式環と共に通の炭素環原子を有するスピロ系を包含する。

20

【0084】

用語「オキソ」は二重結合した酸素を意味する。

【0085】

用語「アルコキシ」は、メトキシ基のような、酸素原子に結合されているアルキル基を含む基を意味する。より好ましいアルコキシ基は、1 ~ 約 10 個の炭素原子を有する「低級アルコキシ基」である。なおもさらに好ましいアルコキシ基は、1 ~ 約 6 個の炭素原子を有する。このような基の例に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシおよび tert - ブトキシがある。

【0086】

用語「アリール」は、限定されるものではないが、置換されているか、または置換されていないフェニル、ナフチルまたはアントラセニルを含めて完全不飽和の単環または多環の炭素環を意味する。

30

【0087】

用語「組み合わせ療法」は、本発明の明細書に記載される治療上の状態または疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、痛み、炎症、偏頭痛、新生物、血管形成関連状態または疾患、その他を治療するための、2 種または 3 種以上の治療剤の投与を意味する。このような投与は、一定比率の活性成分を有する单一のカプセル、または各活性成分のための、複数の個別のカプセルでのような、実質的に同時様式でのこれら治療剤の共投与を包含する。加えて、このような投与は、また、各タイプの治療剤の逐次様式での使用も包含する。いずれの場合も、この治療養生法は、本明細書に記載される状態または疾患の治療において、薬物の組み合わせの有益な効果を与える。

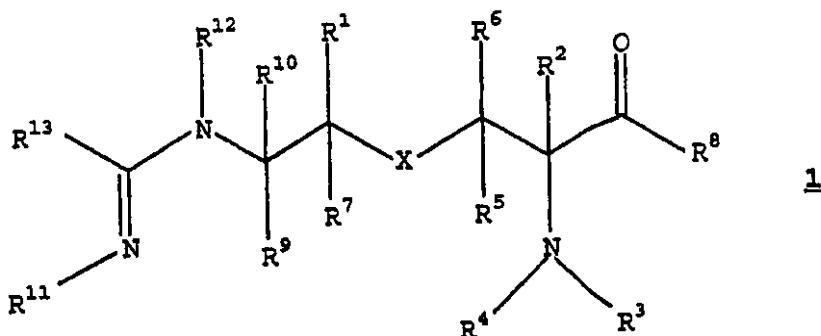
40

【0088】

成句「治療上有効な」は、上記組み合わせ療法において活性成分の合計量を限定することを意図するものである。この合計量は、高脂血症状を軽減または解消するという目標を達成するものである。

【0089】

本発明は、1 つの態様において、式 1 に相当する構造を有する化合物またはその塩を提供する：



10

〔 0 0 9 0 〕

式1の構造において、Xは- S - 、 - S (O) - および - S (O)₂ - より成る群から選ばれる。Xは- S - であるのが好ましい。R²はC₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニル、C₁ - C₅アルコキシ - C₁アルキルおよびC₁ - C₅アルキルチオ - C₁アルキルより成る群から選ばれ、この場合これら基は、各々、場合によって、- OH、アルコキシおよびハロゲンよりなる群から選ばれる1つまたは2つ以上の置換基により置換されている。R²は、場合によっては- OH、アルコキシおよびハロゲンよりなる群から選ばれる置換基により置換されているC₁ - C₆アルキルであるのが好ましい。R³およびR⁸に関し、R⁸は- OR¹⁴および- N(R¹⁵)(R¹⁶)より成る群から選ばれ、そしてR³は- H、- OH、- C(O) - R¹⁷、- C(O) - O - R¹⁸および- C(O) - S - R¹⁹より成る群から選ばれるか；またはR⁸は- N(R²⁰) - であり、そしてR³は- C(O) - であり、この場合R⁸とR³とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成するか；またはR⁸は- O - であり、そしてR³は- C(R²¹)(R²²) - であり、この場合R⁸とR³とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成する。R³が- C(R²¹)(R²²) - である場合、R⁴は- C(O) - O - R²³であるか；さもなければR⁴は- Hである。R¹、R⁵、R⁶およびR⁷は、独立に、- H、ハロゲン、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニルおよびC₁ - C₅アルコキシ - C₁アルキルより成る群から選ばれる。R⁹およびR¹⁰は、独立に、- H、C₁ - C₆アルキル、C₂ - C₆アルケニル、C₂ - C₆アルキニルおよびC₁ - C₅アルコキシ - C₁アルキルより成る群から選ばれる。R¹¹およびR¹²に関し、R¹¹は- H、- OH、- C(O) - O - R²⁴および- C(O) - S - R²⁵より成る群から選ばれ、そしてR¹²は- H、- OH、- C(O) - O - R²⁶および- C(O) - S - R²⁷より成る群から選ばれるか；またはR¹¹は- O - であり、そしてR¹²は- C(O) - であり、この場合R¹¹とR¹²とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成するか；またはR¹¹は- C(O) - であり、そしてR¹²は- O - であり、この場合R¹¹とR¹²とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成する。R¹³はC₁アルキルである。R¹⁴は- HおよびC₁ - C₆アルキルより成る群から選ばれ、ここでR¹⁴がC₁ - C₆アルキルであるとき、R¹⁴は、場合によって、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の部分によって置換されている。R¹⁵およびR¹⁶に関し、R¹⁵は- H、アルキルおよびアルコキシより成る群から選ばれ、そしてR¹⁶は- H、- OH、アルキル、アルコキシ、- C(O) - R^{27a}、- C(O) - O - R²⁸および- C(O) - S - R²⁹より成る群から選ばれ；ここでR¹⁵およびR¹⁶が、独立に、アルキルまたはアルコキシであるとき、R¹⁵およびR¹⁶は、独立に、場合によって、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の部分によって置換されているか；またはR¹⁵は- Hであり；そしてR¹⁶はシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれる。R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R^{27a}、R²⁸およびR²⁹は、独立に、- Hおよびアルキルより成る群から選ばれ、ここでアルキルは、場合によって、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれる1つまたは2

20

30

40

50

つ以上の部分によって置換されている。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{27a} 、 R^{28} および R^{29} がいずれも、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれる部分であるとき、その部分は、場合一によって、-OH、アルコキシおよびハロゲンより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の置換基によって置換されている。

【0091】

1つの好ましい態様において、 R^8 は-OHである。 R^8 が-OHであるとき、XはSであるのが好ましい。さらなる態様において、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 および R^{10} は、独立に、-Hおよび C_1 - C_3 アルキルより成る群から選ばれる。 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} は各々-Hであるのが好ましい。 R^{13} はいろいろな基、例えばフルオロメチルまたはメチルであることができる。 R^1 は、場合によって-OHおよびハロゲンより成る群から選ばれる置換基により置換されている C_1 - C_6 アルキルであることができる； R^1 は、場合によってハロゲンにより置換されている C_1 アルキルであるのが好ましい； R^1 はフルオロメチル、ヒドロキシメチルおよびメチルより成る群から選ばれるのがさらに好ましい。1つの重要な態様において、 R^1 はメチルであることができる。或いはまた、 R^1 はフルオロメチルであることができる。もう1つ別の態様では、 R^1 はヒドロキシメチルであることができる。もう1つの態様において、 R^2 は、場合によって-OH、アルコキシおよびハロゲンより成る群から選ばれる置換基により置換されている C_1 - C_6 アルキルである。1つの好ましい態様において、 R^2 は、場合によってハロゲンにより置換されている C_1 アルキルである。例えば、 R^2 はメチルであることができる。或いはまた、 R^2 はフルオロメチルであることができる。さらにもう1つの例では、 R^2 はヒドロキシメチルであることができる。なおもう1つの態様では、 R^2 はメトキシメチルであることができる。

【0092】

本発明の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^{11} および R^{12} は各々-Hであるのが好ましい。この態様では、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 および R^{10} は、独立に、-Hおよび C_1 - C_3 アルキルより成る群から選ばれることがさらに好ましい。 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} は各々-Hであるのが好ましい。このさらなる態様においては、 R^{13} は、例えばフルオロメチルであることができるか、または、他の例では R^{13} はメチルであることができる。これら例の好ましい化合物において、 R^2 は、場合によって-OH、アルコキシおよびハロゲンより成る群から選ばれる置換基により置換されている C_1 - C_6 アルキルである。 R^2 は、場合によってハロゲンにより置換されている C_1 アルキルであるのが好ましい。1つのこのような例において、 R^2 はフルオロメチルである。もう1つの例では、 R^2 はメチルである。或いはまた、 R^2 はヒドロキシメチルであることができる。これに代わる他の態様では、 R^2 はメトキシメチルであることができる。

【0093】

R^{13} がメチルであるとき、 R^1 は、例えば-H、または、場合によって-OHおよびハロゲンより成る群から選ばれる置換基により置換されている C_1 - C_6 アルキルであることができる。ある好ましい態様では、 R^1 は-Hである。或いはまた、 R^1 は、場合によって-OHおよびハロゲンより成る群から選ばれる置換基により置換されている C_1 - C_6 アルキルであることができる。例えば、 R^1 はメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル異性体またはヘキシリ異性体であることができる。例えば、 R^1 はエチルであることができる。或いはまた、 R^1 は、場合によって-OHおよびハロゲンより成る群から選ばれる置換基により置換されている C_1 アルキルであることができる；例えば、 R^1 はメチルであることができる。或いはまた、 R^1 はフルオロメチルであることができる。これに代わる他の態様では、 R^1 はヒドロキシメチルであることができる。

【0094】

もう1つの態様において、 R^8 は-OR¹⁴であることができる。R¹⁴は前記で定義したと

10

20

30

40

50

おりであることができる。R¹⁴は、場合によってシクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の部分によって置換されているC₁ - C₆アルキルであるのが好ましく；R¹⁴はC₁ - C₃アルキルであるのがさらに好ましく；そしてR¹⁴はメチルであるのがなおもさらに好ましい。化合物1のさらにもう1つの態様において、R⁸は-N(R¹⁵)(R¹⁶)であることができ、ここでR¹⁵およびR¹⁶は前記で定義したとおりである。さらにもう1つの態様において、R⁸は-N(R²⁰)-であることができ、そしてR³は-C(O)-であることができ、この場合R⁸とR³とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成している。なおももう1つの態様では、R⁸は-O-であることができ、そしてR³は-C(R²¹)(R²²)-であることができ、この場合R⁸とR³とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成している。10

【0095】

式1の化合物において、R¹¹は-OH、-C(O)-R²⁴および-C(O)-S-R²⁵より成る群から選ばれることができる。R¹¹は-OHであるのが好ましい。さらなる態様において、R¹¹が-OHであるとき、R¹²は-Hである。

【0096】

しかし、本発明は、また、R¹¹が-O-であり、そしてR¹²が-C(O)-であり、この場合R¹¹とR¹²とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成している式1の有用な化合物も提供する。もう1つの有用な態様において、R¹¹は-C(O)-であり、そしてR¹²は-O-であり、この場合R¹¹とR¹²とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成している。或いはまた、R¹²は-OH、-C(O)-O-R²⁶および-C(O)-S-R²⁷より成る群から選ばれることができる。この代替態様では、R¹¹は-Hであるのが好ましい。20

【0097】

本発明は、また、式1の化合物の製薬上許容できる塩も提供する。例えば、このような製薬上許容できる塩は、本発明の化合物が少なくとも1個のアニオン性対イオンを有するカチオン形態をしているものであることができる。本発明の製薬上許容できる塩で有用なアニオン性対イオンの例には、ハライド、カルボキシレート、スルホネート、サルフェート、ホスフェート、ホスホネート、樹脂結合アニオン、オキサイドおよびニトレートがある。アニオン性対イオンがハライドであるとき、それは、例えばフルオリド、クロリド、ブロミドまたはヨージッドであることができる。ハライド対イオンはクロリドであるのが好ましい。アニオン性対イオンがカルボキシレート（即ち、カルボン酸官能基を含む化合物のアニオン形態）であるとき、そのカルボキシレート対イオンは広く様々なものであることができる。カルボキシレート対イオンは、例えばホルメート、アセテート、プロピオネート、トリフルオロアセテート、スクシネート、サリシレート(salicylate)、DL-アスパルテート、D-アスパルテート、L-アスパルテート、DL-グルタメート、D-グルタメート、L-グルタメート、グリセレート、スクシネート・立体、DL-タータレート、D-タータレート、L-タータレート、(±)-マンデレート、(R)-(-)-マンデレート、(S)-(+) -マンデレート、シトレート、ムケート、マレエート、マロネート、ベンゾエート、DL-マレート、D-マレート、L-マレート、ヘミマレート、1-アダマンタンアセテート、1-アダマンタンカルボキシレート、フラビアナート(flavianate)、スルホノニアセテート、(±)-ラクテート、L-(+)-ラクテート、D-(-)-ラクテート、パモエート(pamoate)、D-アルファ-ガラクトロネート(galacturonate)、グリセレート、DL-アスコルベート、D-アスコルベート、L-アスコルベート、DL-システート(cystate)、D-システート、L-システート、DL-ホモシステート、D-ホモシステート、L-ホモシステート、DL-システエート、D-システエート、L-システエート、(4S)-ヒドロキシ-L-プロリン、シクロプロパン-1,1-ジカルボキシレート、2,2-ジメチルマロネート、スクアラート(squarate)、チロシンアニオン、プロリニアニオン、フマレート、1-ヒドロキシ-2-ナフトエート、ホスホノニアセテート、カ30
40
50

一ボネート、ビカーボネート、3 - ホスホノプロピオネート、D L - ピログルタメート、D - ピログルタメートまたはL - ピログルタメートであることができる。或いはまた、アニオン性対イオンはスルホネートであることができる。例えば、スルホネート対イオンは、メタンスルホネート、トルエンスルホネート、ベンゼンスルホネート、トリフルオロメチルスルホネート、エタンスルホネート、(±) - 樟脑スルホネート、ナフタレンスルホネート、1 R - (-) - 樟脑スルホネート、1 S - (+) - 樟脑スルホネート、2 - メチレンスルホネート、1, 5 - ナフタレンジスルホネート、1, 2 - エタンジスルホネート、1, 3 - プロパンジスルホネート、3 - (N - モルホリノ) プロパンスルホネート、ビフェニルスルホネート、イセチオネート (isethionate) または1 - ヒドロキシ - 2 - ナフタレンスルホネートであることができる。もう1つの態様において、アニオン性対イオンはサルフェートであることができる。本発明で有用なサルフェートの例を限定なしで挙げると、サルフェート、モノカリウムスルホネート、モノナトリウムサルフェートおよび水素サルフェートがある。アニオン性対イオンはスルファメートであることができる。アニオン性対イオンがホスフェートであるとき、それは、例えばホスフェート、二水素ホスフェート、カリウム水素ホスフェート、二カリウムホスフェート、カリウムホスフェート、ナトリウム水素ホスフェート、二ナトリウムホスフェート、ナトリウムホスフェート、カルシウム二水素ホスフェート、カルシウムホスフェート、カルシウム水素ホスフェート、三塩基性カルシウムホスフェートまたはヘキサフルオロホスフェートであることができる。アニオン性対イオンはホスホネートであることができる。例えば、ホスホネート対イオンはビニルホスホネート、2 - カルボキシエチルホスホネートおよびフェニルホスホネートであることができる。或いはまた、アニオン性対イオンはニトレートであることができる。この塩は、また、前記化合物の酸化亜鉛のような酸化物との付加反応に由来することもできる。10

【0098】

アニオン性対イオンは、所望とされるならば、高分子樹脂に結合させることができる。言い換えると、アニオン性対イオンは樹脂結合アニオンであることができる。例えば、樹脂結合アニオンは、樹脂がアニオン性カルボキシレート基を含むポリアクリレート樹脂であることができる。本発明の塩で有用なポリアクリレート樹脂の例は、Bio - Rex 70 (Bio - Rad社製) である。もう1つ別の例では、樹脂結合アニオンはスルホン化ポリ(ステレンジビニルベンゼン)共重合体樹脂であることができる。本発明でアニオン性対イオンとして有用なスルホン化ポリ(ステレンジビニルベンゼン)共重合体樹脂の非限定例に、Amberlite IPR - 69 (Rohm & Haas社) またはDowex 50WX4 - 400 (Dow社) がある。ポリアクリレート樹脂またはスルホン化ポリ(ステレンジビニルベンゼン)樹脂は、所望とされるならば、ジビニルベンゼンのような架橋剤により架橋することができる。30

【0099】

もう1つの態様において、式1の化合物の製薬上許容できる塩は、本発明の化合物が少なくとも1個のカチオン性対イオンを有するアニオン性形態をしているものであることができる。カチオン性対イオンは、例えばアンモニウムカチオン、アルカリ金属カチオン、アルカリ土類金属カチオン、遷移金属カチオンまたは樹脂結合カチオンであることができる。カチオン性対イオンがアンモニウムカチオンであるとき、それは置換されていることもできるし、或いは非置換であることもできる。例えば、アンモニウムカチオンは、アルキルアンモニウムカチオンまたはジ-、トリ-若しくはテトラ-アルキルアンモニウムカチオンであることができる。或いはまた、アンモニウムカチオンは、アリールアンモニウムまたはジ-、トリ-若しくはテトラ-アリールアンモニウムカチオンであることができる。アンモニウムカチオンは、アルキルおよびアリールの両基を含んでいることができる。アンモニウムカチオンは、芳香族、例えばピリジニウムカチオンであることができる。アンモニウムカチオン中には、また、他の官能基もまた存在していることができる。アンモニウムカチオンは、例えばアンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、エタノールアンモニウム、ジシク4050

ロヘキシリアンモニウム、グアニジニウムまたはエチレンジアンモニウムの各カチオンであることができる。或いはまた、カチオン性対イオンは、リチウムカチオン、ナトリウムカチオン、カリウムカチオンまたはセシウムカチオンのようなアルカリ金属カチオンであることができる。上記に代わる他の態様において、カチオン性対イオンは、ベリリウムカチオン、マグネシウムカチオンまたはカルシウムカチオンのようなアルカリ土類金属カチオンであることができる。カチオンは、所望とされるならば、亜鉛カチオンのような遷移金属カチオンであることができる。

【0100】

カチオン性対イオンは、所望とされるならば、高分子樹脂に結合されていることができる。言い換えると、アニオン性対イオンは樹脂結合カチオンであることができる。例えば、樹脂結合カチオンは、カチオン官能化されたポリ(スチレンジビニルベンゼン)樹脂であることができる。本発明で有用なカチオン官能化ポリ(スチレンジビニルベンゼン)樹脂の例は、アンモニウム官能化樹脂であるBio-Rex-5(Bio-Rad社)である。これに代わる他の態様において、樹脂結合カチオンは、アミン化ポリアクリル系樹脂のようなカチオン官能化ポリアクリル系樹脂であることができる。本発明のカチオン性対イオンとして有用なアミン化ポリアクリル系樹脂の例は、AG-4-XR(Bio-Rad社)である。

10

【0101】

本発明のさらにもう1つの態様において、式1の化合物は両性イオンの形で存在することができる。言い換えると、この化合物はその分子内にカチオン性とアニオン性の両部位を含んでいることができる。このような両性形態は、別個の対イオンなしで存在することもできるし、或いはカチオン性およびアニオン性の両対イオンと共に存在することもできる。

20

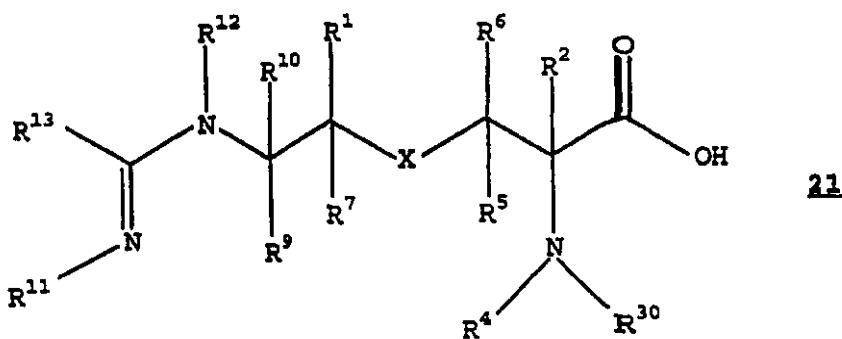
【0102】

もう1つの態様は、治療を必要とする被験者を炎症関連疾患治療量または同予防量の、本発明の化合物または塩で治療することを含む、炎症関連疾患の治療または予防方法を提供する。

【0103】

さらにもう1つの態様において、本発明は、式21：

30



40

【0104】

の化合物またはその塩の製造方法を提供する：但し上記の式において、Xは-S-、-S(O)-および-S(O)₂-より成る群から選ばれ；R²はC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₅アルコキシ-C₁アルキルおよびC₁-C₅アルキルチオ-C₁アルキルより成る群から選ばれ；R³⁰は-H、-OH、-C(O)-R¹、-C(O)-O-R¹⁸および-C(O)-S-R¹⁹より成る群から選ばれ；R¹、R⁵、R⁶およびR⁷は、独立に、-H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニルおよびC₁-C₅アルコキシ-C₁アルキルより成る群から選ばれ；R⁹およびR¹⁰は、独立に、-H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニルおよびC₁-C₅アルコキシ-C₁アルキルより成る群から選ばれ；

50

【0105】

R¹¹およびR¹²に関し：

【0106】

R¹¹は-H、-OH、-C(O)-O-R²⁴および-C(O)-S-R²⁵より成る群から選ばれ；そしてR¹²は-H、-OH、-C(O)-O-R²⁶および-C(O)-S-R²⁷より成る群から選ばれるか；またはR¹¹は-O-であり、そしてR¹²は-C(O)-であり、この場合R¹¹とR¹²とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成しているか；またはR¹¹は-C(O)-であり、そしてR¹²は-O-であり、この場合R¹¹とR¹²とはそれらが結合される原子と一緒にになって環を形成し；

【0107】

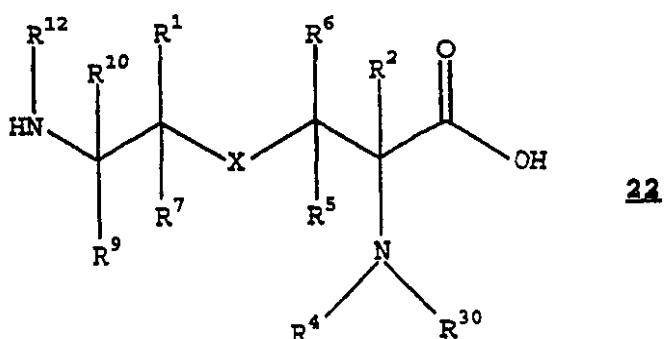
10

R¹³はC₁アルキルであり；

【0108】

R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷およびR^{27a}は、独立に、-H、並びに、場合によって、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の部分によって置換されているアルキルより成る群から選ばれ；そしてR¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷およびR^{27a}がいずれも、独立に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれる部分であるとき、その部分は、場合によって、-OH、アルコキシおよびハロゲンより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の置換基によって置換されている。化合物21を製造する本発明の方法は、式22：

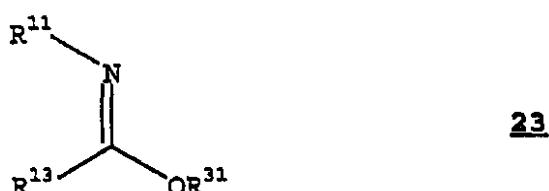
20



30

【0109】

に相当する構造を有するジアミン化合物（またはその塩）を、式23：



40

【0110】

（式中、R³¹はC₁-C₆アルキルである。）

【0111】

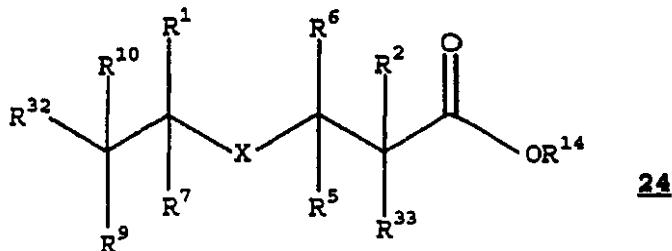
に相当する構造を有するアルキルアセトイミデート（またはその塩）により処理することを含む。R¹¹は-Hおよび-OHより成る群から選ばれるのが好ましい。R¹¹は、例えば-Hであることができる。或いはまた、R¹¹は-OHであることができる。R¹¹が-Hまたは-OHであるとき、R¹³はメチルまたはハロメチルであるのが好ましい。R¹³はメチルであるのがさらに好ましい。また、R¹¹が-Hまたは-OHであるとき、R³¹はC₁-

50

C_3 アルキルであるのが好ましく、エチルであるのがさらに好ましい。好ましい態様において、ジアミン化合物のアルキルアセトイミドートによる処理は塩基の存在下で行われる。塩基は、例えばヒドラジン類、金属スルフィド、金属水酸化物、金属アルコキシド、アミン類、ヒドロキシリルアミン類、金属水素化物、金属アミド錯体または塩基性樹脂であることができる。塩基が塩基性樹脂であるとき、それは、例えば重合体結合ジアザビシクロ[4.4.0]デセ-2-エン樹脂であることができる。例えば、塩基性樹脂は、ポリ(スチレンジビニルベンゼン)共重合体に結合されたジアザビシクロ[4.4.0]デセ-2-エンを有するその共重合体の骨格を有することができる。塩基がアミンであるとき、それは本質的に任意の置換または非置換アミンであることができる。例えば、アミンは、
1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネ-5-エン；1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン；または1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エンであることができる。塩基がアルカリ金属水酸化物であるとき、それは例えば水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムであることができる。塩基が金属水素化物であるとき、それは例えば水素化ナトリウム、水素化カリウムまたは水素化カルシウムであることができる。
10

【0112】

さらなる態様においては、本発明は、式22に相当する構造を有するジアミン化合物（またはその塩）の製造方法であって、式24：



【0113】

(式中、 R^{33} は $-NH_2$ および保護されたアミノ基より成る群から選ばれ；また R^{32} は保護されたアミノ基であり；そして R^{14} は $-H$ および C_1-C_6 アルキルより成る群から選ばれ；ここで R^{14} が C_1-C_6 アルキルであるとき、 R^{14} は、場合によって、シクロアルキル、ヘテロサイクリル、アリールおよびヘテロアリールより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の部分によって置換されている。)
30

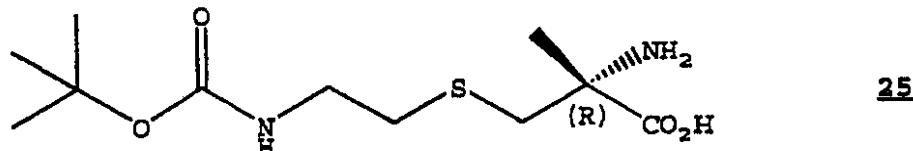
【0114】

に相当する構造を有する保護されたジアミン化合物（またはその塩）を処理することを含み、ここでその処理は脱保護基剤を用いて行われ、それによって上記ジアミン化合物を生成させる上記の方法を提供する。本発明で有用な保護されたアミノ基は性質が大幅に変わっていることができる。本発明で R^{32} か R^{33} のいずれかについて有用な数多くの保護アミノ基が、Theodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wutsによって説明されている（有機合成における保護基 [Protective Groups in Organic Synthesis]、第3版、John Wiley & Sons社、ニューヨーク、1999年、第494-653頁）。例えば、 R^{32} と R^{33} のいずれかまたは両者は、4-クロロベンジルイミノ基であることができる。 R^{33} が4-クロロベンジルイミノ基であるとき、 R^{32} は $-NH_2$ であるのが好ましい。もう1つの態様では、 R^{32} と R^{33} のいずれかまたは両者は、t-ブトキシカルボニルアミノ基であることができる。 R^{33} がt-ブトキシカルボニルアミノ基であるとき、 R^{32} は $-NH_2$ であるのが好ましい。さらにもう1つの態様では、 R^{32} と R^{33} のいずれかまたは両者は、N-フタルイミド基であることができる。 R^{33} がN-フタルイミド基であるとき、 R^{32} は $-NH_2$ であるのが好ましい。もう1つの態様では、 R^{32} と R^{33} のいずれかまたは両者は、ベンジルオキシカルボニルアミノ基であることができる。本発明の1つの好ましい態様において、保護されたアミノ基は、アルデヒドとそれに対応するアミノ基とのシップ塩基を形成する
40

反応に由来する任意のそのような基である。化合物2_4の化合物2_2への転化を行うのに、非常に多様な脱保護基剤が本発明で有利に使用することができる。多くのこののような脱保護基剤が前記のGreeneおよびWuttsによって述べられている。例えば、保護されたアミノ基が4-クロロベンジルアミノ基またはt-ブトキシカルボニルアミノ基であるとき、脱保護基剤は酸であるのが好ましい。一部の有用な酸脱保護基剤を限定することなく挙げると、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、リン酸、亜リン酸および酢酸がある。他の例では、R³²またはR³³がN-フタルイミド基であるとき、脱保護基剤は酸または塩基のいずれであってもよい。N-フタルイミド基用の脱保護基剤が塩基であるとき、塩基は、例えばヒドラジン類、金属スルフィド、金属水酸化物、金属アルコキシド、アミン類、ヒドロキシリルアミン類および金属アミド錯体であることができる。N-フタルイミド基用の脱保護基剤が酸であるとき、酸は、例えば塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、リン酸、亜リン酸または酢酸であることができる。化合物2_4の脱保護基剤による処理は水の存在下で行われるのが好ましい。

【0115】

この反応において、R¹⁴は-Hであるのが好ましい。R³³は-NH₂またはその塩であるのが好ましい。R²はメチルであるのが好ましい。もう1つの好ましい態様において、R¹、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹およびR¹⁰は各々-Hである。さらに好ましい態様は、R³³がt-ブトキシカルボニルアミノ基である場合の態様である。特に好ましい態様では、化合物2_4は式2_5：

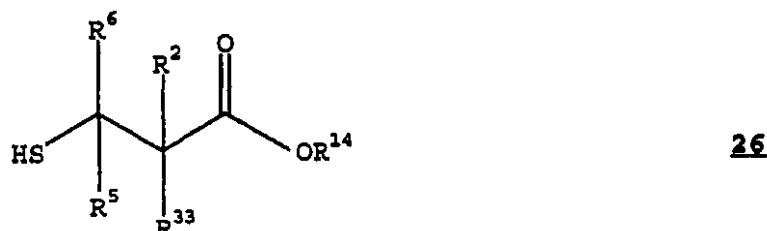


【0116】

に相当する構造（またはその塩）を有し、この場合カッコで囲ったRは、カルボン酸官能基に対してアルファ位の炭素がRの絶対配置の中に存在していることを意味する。言い換えると、化合物2_5はR-鏡像異性体またはその塩である。

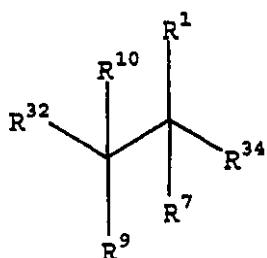
【0117】

本発明は、また、保護されたジアミン化合物2_4（またはその塩）の製造方法であって、式2_6：



【0118】

の構造を有するスルフヒドリル化合物を、式2_7：

27

【0119】

10

(式中、R<sup>34</sup>は求核性置換離脱基である。)

【0120】

の構造を有する保護されたアミノエチルアルキル化用化合物により処理することを含み、それによって上記保護ジアミン化合物を形成する上記の方法を提供する。この反応は塩基の存在下で行われるのが好ましい。塩基は、例えばヒドラジン類、金属スルフィド、金属水酸化物、金属アルコキシド、アミン類、ヒドロキシリアルアミン類および金属アミド錯体であることができる。塩基はアルカリ金属水酸化物であるのが好ましく、そして塩基は水酸化カリウムまたは水酸化ナトリウムであるのがさらに好ましい。式27の構造中のR³⁴は広い範囲で変わることができ、そして製薬上許容できるアニオンか、または製薬上許容できるアニオンに交換できるアニオンのいずれかを生成させる本質的に任意の求核性離脱基であることができる。言い換えると、(R³⁴)-は、製薬上許容できるアニオン、または製薬上許容できるアニオンに交換できるアニオンである。例えば、R³⁴は、クロロ、プロモ、ヨード、メタンスルホナト、トルエンスルホナト、ベンゼンスルホナトまたはトリフルオロメタンスルホナトであることができる。R³⁴はクロロ、プロモまたはヨードであるのが好ましく、そしてR³⁴はプロモであるのがさらに好ましい。この反応において、R³³は-NH₂であるのが好ましい。この反応において、R²は、場合によって-OH、アルコキシおよびハロゲンより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の置換基によって置換されているC₁-C₆アルキルであることができる。R²は、場合によって-OH、アルコキシおよびハロゲンより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の置換基によって置換されているC₁-C₃アルキルであるのが好ましく、そしてR²はC₁-C₃アルキルであるのがさらに好ましい。例えば、R²は、有利なことに、メチルであることができる。さらなる態様において、R⁵およびR⁶は各々-Hであることができる。さらにもう1つの態様において、R¹およびR⁷は、独立に、-H、および、場合によって、1つまたは2つ以上のハロゲンによって置換されているC₁-C₆アルキルより成る群から選ぶことができる；好ましくは、R¹およびR⁷は各々-Hである。この反応において、R³²は、好ましいことに、4-クロロベンジルイミノ基、t-ブトキシカルボニルアミノ基およびN-フタルイミド基より成る群から選ぶことができ、そしてR³²はt-ブトキシカルボニルアミノ基であるのがより好ましい。

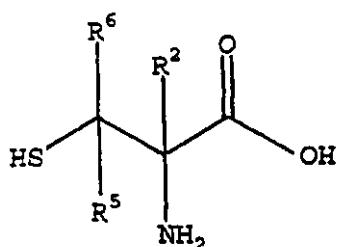
20

【0121】

30

本発明は、また、式28：

40

28

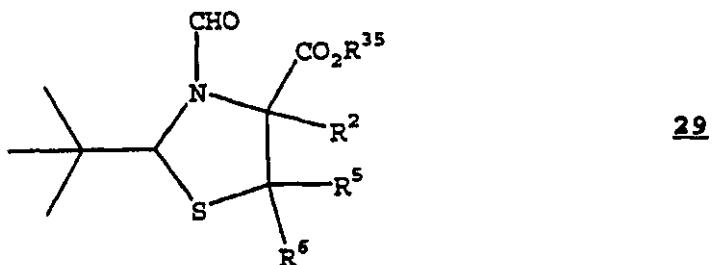
【0122】

50

(式中、R²、R⁵およびR⁶は前記で定義したとおりである。)

【0123】

の構造を有するスルフヒドリル化合物の製造方法であって、式29：



10

【0124】

(式中、R³⁵は-HおよびC₁-C₆アルキルより成る群から選ばれる部分である。)

【0125】

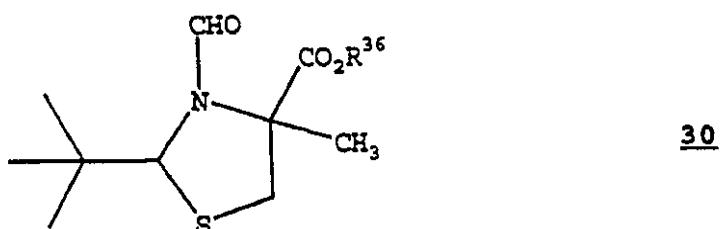
の構造を有するチアゾリジン化合物またはその塩を加水分解条件下で処理することを含み、それによって上記スルフヒドリル化合物を形成する上記の方法を提供する。加水分解条件は、好ましくは、チアゾリジン化合物を水の存在下で酸と接触させることを含む。酸は塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、リン酸、亜リン酸および酢酸より成る群から選ばれるのが好ましい。この反応の1つの態様において、R⁵およびR⁶は各々-Hである。もう1つの態様において、化合物29のR²は、場合によって- OH、アルコキシおよびハロゲンより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の置換基によって置換されているC₁-C₆アルキルである。R²は、場合によって、アルコキシおよびハロゲンより成る群から選ばれる1つまたは2つ以上の置換基によって置換されているC₁-C₃アルキルであるのが好ましく、そしてR²はC₁-C₃アルキルであるのがより好ましい。例えば、R²はメチルであることができる。本発明のもう1つの態様において、化合物29のR³⁵はメチルである。

20

【0126】

本発明は、また、式30：

30



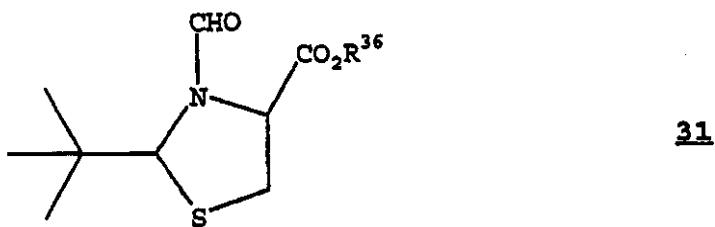
【0127】

(式中、R³⁶はC₁-C₆アルキルである。)

40

【0128】

の構造を有するメチルチアゾリジン化合物（またはその製薬上許容できる塩）の製造方法であって、式31：



【0129】

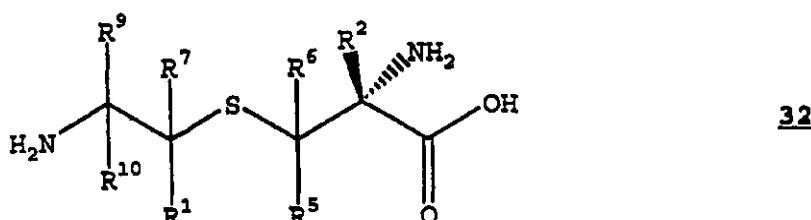
の構造を有する脱プロトン化可能なチアゾリジン化合物をメチル化条件下で処理することを含み、それによって上記メチルチアゾリジン化合物を形成する上記の方法を提供する。
メチル化条件は、脱プロトン化可能なチアゾリジン化合物を塩基およびメチル化剤により処理することを含むのが好ましい。塩基の性質は大幅に変わることができる。塩基は、例えば金属水酸化物、金属アルコキシド、金属水素化物および金属アミド錯体であることができる。塩基は金属アミド錯体であるのが好ましい。本発明で塩基として有用な一部の金属アミド錯体を限定することなく挙げると、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムジイソプロピルアミド、カリウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド、リチウムアミド、カリウムアミド、ナトリウムジエチルアミド、リチウムジエチルアミド、カリウムジエチルアミド、メチルリチウム、t-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、メチルナトリウム、t-ブチルナトリウム、sec-ブチルナトリウムおよびメチルマグネシウムプロミドがある。このメチル化反応において、R³⁶はC₁-C₃アルキルであることができる；例えば、R³⁶はメチルであることができる。

【0130】

本発明は、さらに、脱プロトン化可能なチアゾリジン化合物31の製造方法であって、システインC₁-C₆アルキルエステルを縮合条件下でピバルアルデヒドと接触させることを含み、それによって上記脱プロトン化可能なチアゾリジン化合物を形成する上記の方法を提供する。好ましくは、縮合条件は接触を塩基の存在下で行うことを含む。塩基は大幅に変わることができる。例えば、塩基は、限定するものではないが、ヒドラジン類、金属スルフィド、金属水酸化物、金属アルキル塩基、金属アルコキシド、アミン類、ヒドロキシリアルアミン類および金属アミド錯体であることができる。塩基が金属アミド錯体であるとき、それは、例えばリチウムビス(トリメチルシリル)アミドであることができる。この縮合反応において、R³⁶はC₁-C₃アルキルであるのが好ましく、そしてR³⁶はメチルであるのがより好ましい。

【0131】

もう1つの態様において、本発明は式32：



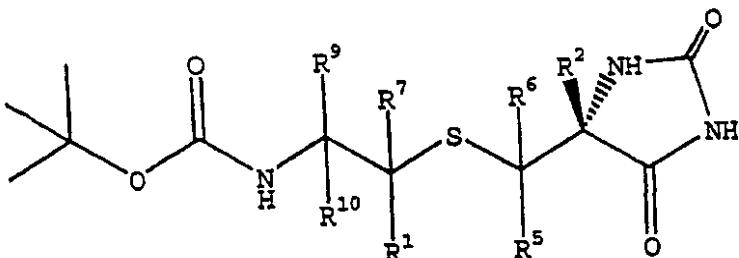
【0132】

(式中：R²はC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₅アルコキシ-C₁アルキルおよびC₁-C₅アルキルチオ-C₁アルキルより成る群から選ばれ；R¹、R⁵、R⁶およびR⁷は、独立に、-H、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニルおよびC₁-C₅アルコキシ-C₁アルキルより成る群から選ばれ；R⁹およびR¹⁰は、独立に、-H、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、

$C_2 - C_6$ アルキニルおよび $C_1 - C_5$ アルコキシ - C_1 アルキルより成る群から選ばれ；そして R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 および R^{10} がいずれも、独立に、アルキル、アルケニルおよびアルキニルより成る群から選ばれる部分であるとき、その部分は、場合によって - OH、アルコキシおよびハロゲンより成る群から選ばれる 1 つまたは 2 つ以上の置換基によって置換されている。）

【0133】

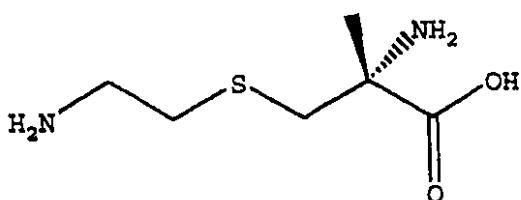
の構造を有するアルファ - アミノ酸化合物（またはその塩、鏡像異性体若しくはラセミ化合物）の製造方法であって、式33：

33

10

【0134】

の構造を有するヒダントイン化合物（またはその塩、鏡像異性体若しくはラセミ化合物）を加水分解条件下で処理することを含み、それによって上記アルファ - アミノ酸化合物を形成する上記の方法を提供する。加水分解条件は、例えばヒダントイン化合物を酸と接触させて酸水解物を生成させることを含むことができる。この加水分解反応で有用な酸に、例えば塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸またはリン酸がある。このアルファ - アミノ酸化合物32の製造方法は、酸水解物をイオン交換樹脂で処理することをさらに含むことができる。別法として、加水分解条件は、ヒダントイン化合物を塩基と接触させて塩基水解物を生成させることを含むことができる。この塩基加水分解で有用な塩基は、限定することなく挙げると、ヒドラジン類、金属スルフィド、金属水酸化物または金属アルコキシドがある。加水分解が塩基媒介で行われようと、或いは酸媒介で行われようと、 R^1 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、各々、化合物33の構造中で - H であることが好ましい。また、 R^9 および R^{10} も各々 - H であることが好ましい。特に好ましい態様において、アルファ - アミノ酸化合物は式34：

34

20

30

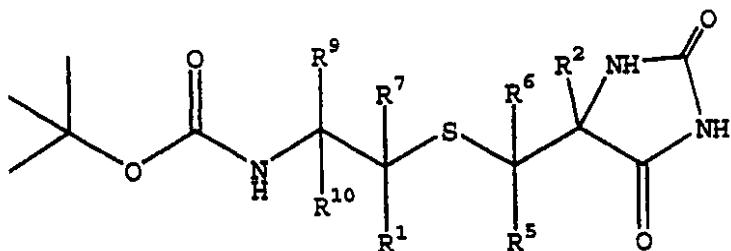
【0135】

の構造（またはその塩、鏡像異性体若しくはラセミ化合物）を有する。

【0136】

本発明は、さらに、式35：

40

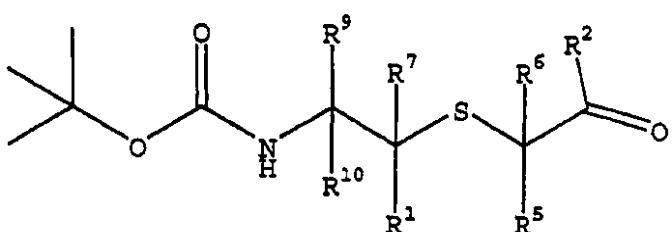
35

【0137】

(式中: R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹およびR¹⁰は、前記で定義されたとおりである。)

10

【0138】

の構造を有するヒダントイン化合物（またはその塩、鏡像異性体若しくはラセミ化合物）の製造方法であって、式36：36

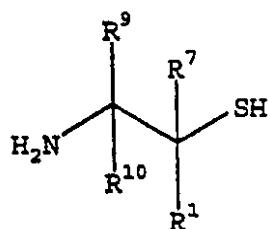
20

【0139】

の構造を有するアルファ - スルホケトン化合物を炭酸アンモニウム源および水の存在下でシアノ化物源と接触させることを含み、それによって上記ヒダントイン化合物を生成させる上記の方法を提供する。シアノ化物源は、例えばシアノ化水素またはシアノ化金属塩であることができる。シアノ化物源がシアノ化金属塩であるとき、その塩はシアノ化ナトリウム、シアノ化カリウムまたはシアノ化リチウムであるのが好ましい。シアノ化金属塩はシアノ化ナトリウムであるのがより好ましい。このヒダントイン形成反応における化合物36について、R¹、R⁵、R⁶およびR⁷は各々 - H であるのが好ましい。R⁹およびR¹⁰が各々 - H であることがさらに好ましい。化合物35を製造する方法はキラル分離工程をさらに含むことができる。化合物35の製造方法がキラル分離工程をさらに含むときは、その生成物としてのヒダントイン化合物は、化合物33（またはその塩若しくは鏡像異性体）の構造を有するのが好ましい。

30

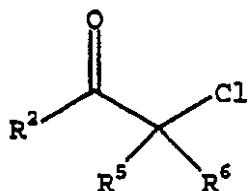
【0140】

本発明によれば、また、アルファ - スルホケトン化合物36の製造方法であって、式37：37

40

【0141】

の構造を有するアミノチオール化合物を塩基の存在下でジ - t - プチルカーボネートと接触させて中間混合物を生成させ；そしてその中間混合物を式38：

38

【0142】

の構造を有するアルファ - クロロケトン化合物と接触させることを含み、それによって上記アルファ - スルホケトン化合物を生成させる上記方法も提供される。この反応において、塩基は大幅に変えることができる。例えば、塩基は、限定するものではないが、ヒドラジン類、金属スルフィド、金属水酸化物、金属アルコキシド、アミン類、ヒドロキシリアルミニン類および金属アミド錯体であることができる。塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウムのような金属水酸化物であるのが好ましい。この反応において、R¹、R⁵、R⁶およびR⁷は各々 - Hであることが好ましい。R⁹およびR¹⁰は各々 - Hであることがさらに好ましい。

【0143】

用語「製薬上許容できる塩」は、アルカリ金属塩を形成するために、および遊離酸または遊離塩基の付加塩を形成するために一般に用いられる塩を包含する。塩の特性は、それが製薬上許容できるという条件で特に重要なわけではない。製薬上許容できる塩は、対応する親化合物または中性化合物に比較してそれら塩の水性溶解性がより大きいので、本発明の方法の生成物として特に有用である。このような塩は製薬上許容できるアニオンまたはカチオンを有していなければならない。本発明の化合物の適した製薬上許容できる酸付加塩は、無機酸から、または有機酸から作ることができる。このような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸である。適切な有機酸に、脂肪族系、脂環式、芳香族系、アリール脂肪族系、複素環式、カルボン酸系およびスルホン酸系の有機酸類があり、その例はギ酸、酢酸、プロピオン酸、琥珀酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、サリチル酸、p - ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸 (embonic acid [パモ酸])、メタンスルホン酸、エチルスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、スルファニル酸、ステアリン酸、シクロヘキシリノスルホン酸、アルギン酸、ガラクトロン酸である。本発明の化合物の適した製薬上許容できる塩基付加塩に、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マンガン、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から作られる金属塩、またはN, N' - デベンジルエチレンジアミン、コリン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N - メチルグルカミン) およびプロカインから作られる有機塩がある。可能なときであるが、本発明の化合物の適した製薬上許容できる酸付加塩として、塩酸、臭化水素酸、硼酸、フルオロ硼酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、炭酸（炭酸アニオンおよび重炭酸アニオンを含む）、スルホン酸および硫酸のような無機酸、並びに酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イソチオノン酸、乳酸、ラクトビオニ酸 (lactobionic acid)、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、琥珀酸、トルエンスルホン酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸のような有機酸から誘導されるものが挙げられる。適した製薬上許容できる塩基塩に、アンモニウム塩、ナトリウム塩およびカリウム塩のようなアルカリ金属塩、並びにマグネシウム塩およびカルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩がある。これらの塩は、全て、本発明の化合物の対応する共役塩基または共役酸から、適切な酸または塩基を上記化合物の共役塩基または共役酸とそれぞれ反応させることによる慣用の方法によって製造することができる。もう1つの製薬上許容できる塩は樹脂結合塩である。

【0144】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は未加工の化学薬品として投与することが可能であるが、それらを製剤組成物として与えることが好ましい。さらなる面によれば、本発明は、本発明の化合物またはその製薬上許容できる塩若しくは溶媒和化合物を、1種または2種以上のそれらの製薬上許容できるキャリアー、および場合によって用いられる1種または2種以上の他の治療成分と共に含む製剤組成物を提供する。キャリアー（1種または2種以上）は、この製剤の他の成分と相溶性で、かつそのレシピエントに有害でないという意味で許容できるものでなければならない。

【0145】

この製剤には、経口投与、非経口投与（皮下、皮内、筋肉内、静脈内および関節内投与を含む）、直腸投与および局所投与（皮膚、頬側、舌下および眼内投与を含む）に適したものがあるが、但し最も適したルートは、例えばレシピエントの状態および疾患に依存するだろう。この製剤は、都合がよいことに、単位剤形として与えることができ、また調剤技術分野でよく知られている方法のいずれによっても製造することができる。全ての方法が、本発明の化合物またはその製薬上許容できる塩または溶媒和化合物を、1種または2種以上の補助成分を構成するキャリアーと合わせる工程を含む。これらの製剤は、一般に、活性成分を液体キャリアーまたは微細個体キャリアー或いはその両者と均一かつ緊密に合わせ、次いでその生成物を、必要ならば、所望とされる製剤に成形することによって製造される。

【0146】

経口投与に適した本発明の製剤は、各々前もって決められた量の活性成分を含んでいるカプセル剤、カシュ剤または錠剤のような個別単位形として；粉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または懸濁液として；或いは水中油形液体エマルジョンまたは油中水形液体エマルジョンとして与えることができる。活性成分は、また、巨丸剤、舐剤またはペースト剤として与えることもできる。

【0147】

錠剤は、所望によっては1種または2種以上の補助成分と共に圧縮または成形することによって作ることができる。圧縮錠剤は、場合によってバインダー、滑剤、不活性希釈剤、潤滑性の表面活性剤または分散剤と混合された、粉末または顆粒のような自由流動性形態をした活性成分を、適した機械で圧縮することによって作ることができる。成形錠剤は、不活性な液体希釈剤で湿らせた粉末化された化合物の混合物を、適した機械で成形することによって作ることができる。これらの錠剤は、場合によっては被覆することもできるし、或いは刻み目を付けることもでき、また中の活性成分を徐放または制御放出できるように調合することができる。

【0148】

非経口投与用の製剤としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌薬、および製剤を予定したレシピエントの血液と等張にする溶質を含んでいることができる水性および非水性の無菌注射液；並びに懸濁剤および増粘剤を含んでいることができる水性および非水性の無菌懸濁液が挙げられる。これらの製剤は単位服用量（unit-dose）または多重服用量（multi-dose）容器、例えばシールされたアンプルおよびバイアルの中に与えることができ、また使用直前に無菌液体キャリアー、例えば食塩水、注射用の水の添加を必要とするのみの凍結乾燥（freeze-dried）（リオフィライズド：liophilized）状態で貯蔵することができる。即時注射液および同懸濁液は、先に説明した種類の無菌の粉剤、顆粒剤および錠剤から調製することができる。

【0149】

直腸投与用製剤は、カカオ脂またはポリエチレングリコールのような通常のキャリアーを有する座剤として与えることができる。

【0150】

口の中に、例えば頬側または舌下投与で局所投与するための製剤に、活性成分をスクロースとアラビアゴムまたはトラガカントゴムのような香味付け基剤中に含むトローチ剤、および活性成分をゼラチンとグリセリンまたはスクロースとアラビアゴムのような基剤中に

10

20

30

40

50

含む香錠がある。

【0151】

好みしい単位剤形製剤は、活性成分を、以下に挙げる有効用量またはその適切な細分量で含んでいるものである。

【0152】

本発明の製剤は、上記で特に述べた成分に加えて、当該製剤のタイプに関心がある技術では普通である他の薬剤を含んでいることができることを理解すべきであり、例えば経口投与に適したものに芳香剤がある。

【0153】

本発明の化合物は、1日当たり $0.001 \sim 2500\text{mg/kg}$ の用量で経口投与または注射で投与することができる。成人のヒトについての用量範囲は、一般に、 $0.005\text{mg} \sim 10\text{g}/\text{日}$ である。個別単位の形で与えられる錠剤または他の投与形態は、都合がよいことに、本発明の化合物を、そのような投薬においてまたは複数の投薬として、例えば $5 \sim 500\text{mg}$ 、通常は約 $10 \sim 200\text{mg}$ を含んでいる単位形として有効な量で含んでいることができる。10

【0154】

式1の化合物は、経口投与または注射（静脈または皮下注射）で投与するのが好みしい。患者に投与される化合物の正確な量は主治医の責任である。しかし、使用される用量は、患者の年齢と性別、治療される正確な疾患、およびそのひどさを含めて多数の因子に依存する。また、投与ルートは状態およびそのひどさに依存して変わるだろう。20

【0155】

本発明の化合物は、互変異性形、幾何異性形または立体異性形で存在することができる。本発明は、シス - およびトランス - 幾何異性体、E - およびZ - 幾何異性体、R - およびS - 鏡像異性体、ジアステレオマー、d - 異性体、I - 異性体、それらのラセミ混合物およびそれらの他の混合物を含めて全てのこのようない化合物を、本発明の範囲に入ると考えるものである。このような互変異性形、幾何異性形または立体異性形の製薬上許容できる塩も、また、本発明内に包含される。20

【0156】

用語「シス」および「トランス」は、二重結合で接続されている2個の炭素原子が、各々、2つの最高順位基をその二重結合の同じ側に有するか（「シス」）、または二重結合の反対側に有する（「トランス」）立体異性の形を示す。説明された化合物のあるものはアルケニル基を含み、これはシスおよびトランスまたは“E”および“Z”的立体異性形の両者を包含することを意味する。30

【0157】

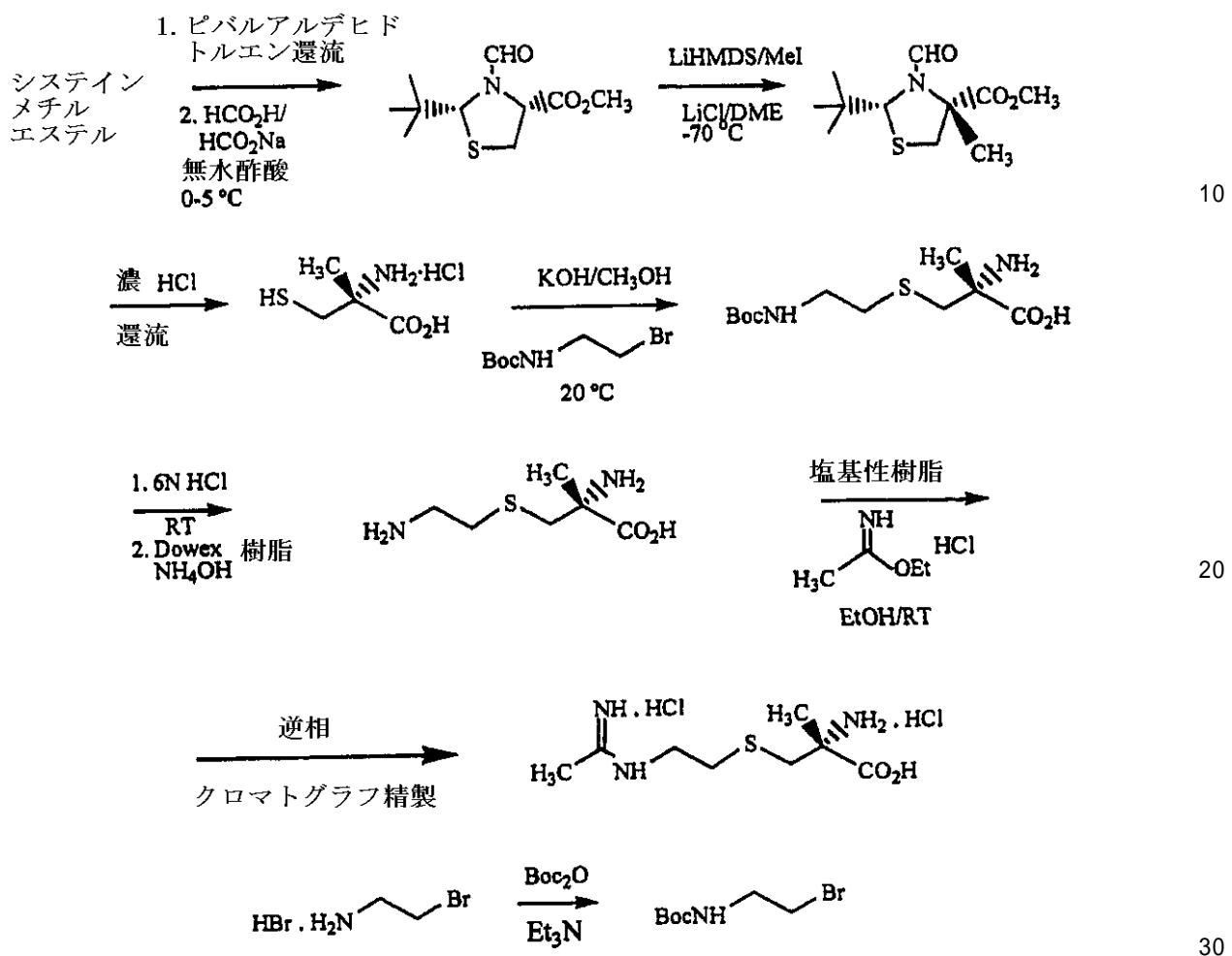
説明した化合物のあるものは1つまたは2つ以上の立体中心を有し、これは存在する各立体中心についてR形、S形、およびR形とS形との混合物を包含することを意味する。

【0158】

次の一般的合成順序が本発明の化合物を製造する際に有用である。

【0159】

反応式 1a



【0160】

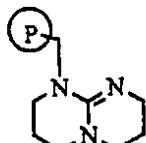
B o c = t - プトキシカルボニル

R T = 室温

E t = エチル

M e = メチル

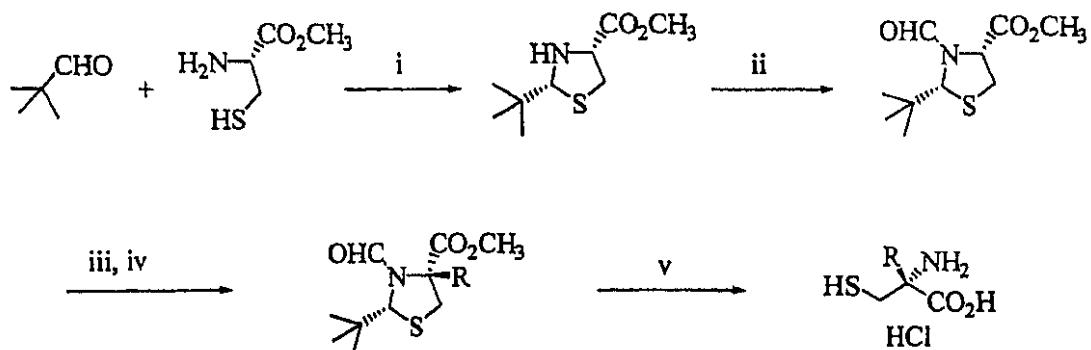
塩基性樹脂 = 重合体結合トリアザビシクロ [4 . 4 . 0] デセ - 5 - エン



40

【0161】

反応式 1 b



10

【0162】

 $R = \text{アルキルまたはアルコキシアルキル}$

(i) ディーン - スタークトラップによるペンタン;

(ii) HCO_2Na , Ac_2O , HCO_2H ;(iii) $\text{LiN}[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2$, DMPU, THF, -78;

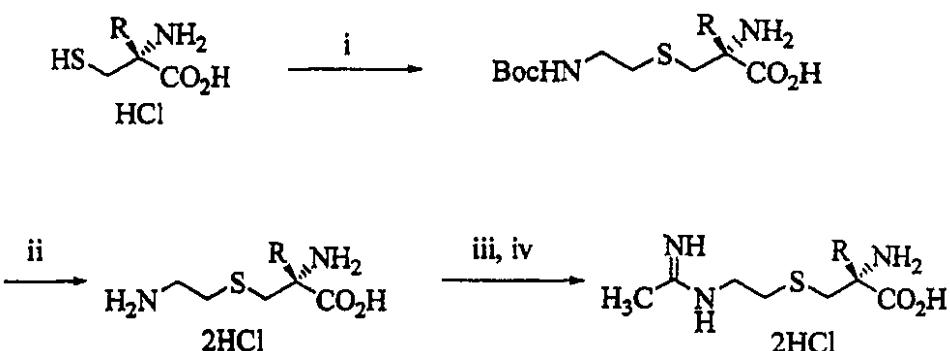
20

(iv) RI または RSO_3CF_3 ;

(v) 6N HCL, 還流 2 日間.

【0163】

反応式 1c



30

【0164】

 $R = \text{アルキルまたはアルコキシアルキル}$

40

(i) NaH , NMP, Boc-NHCH₂CH₂Br;

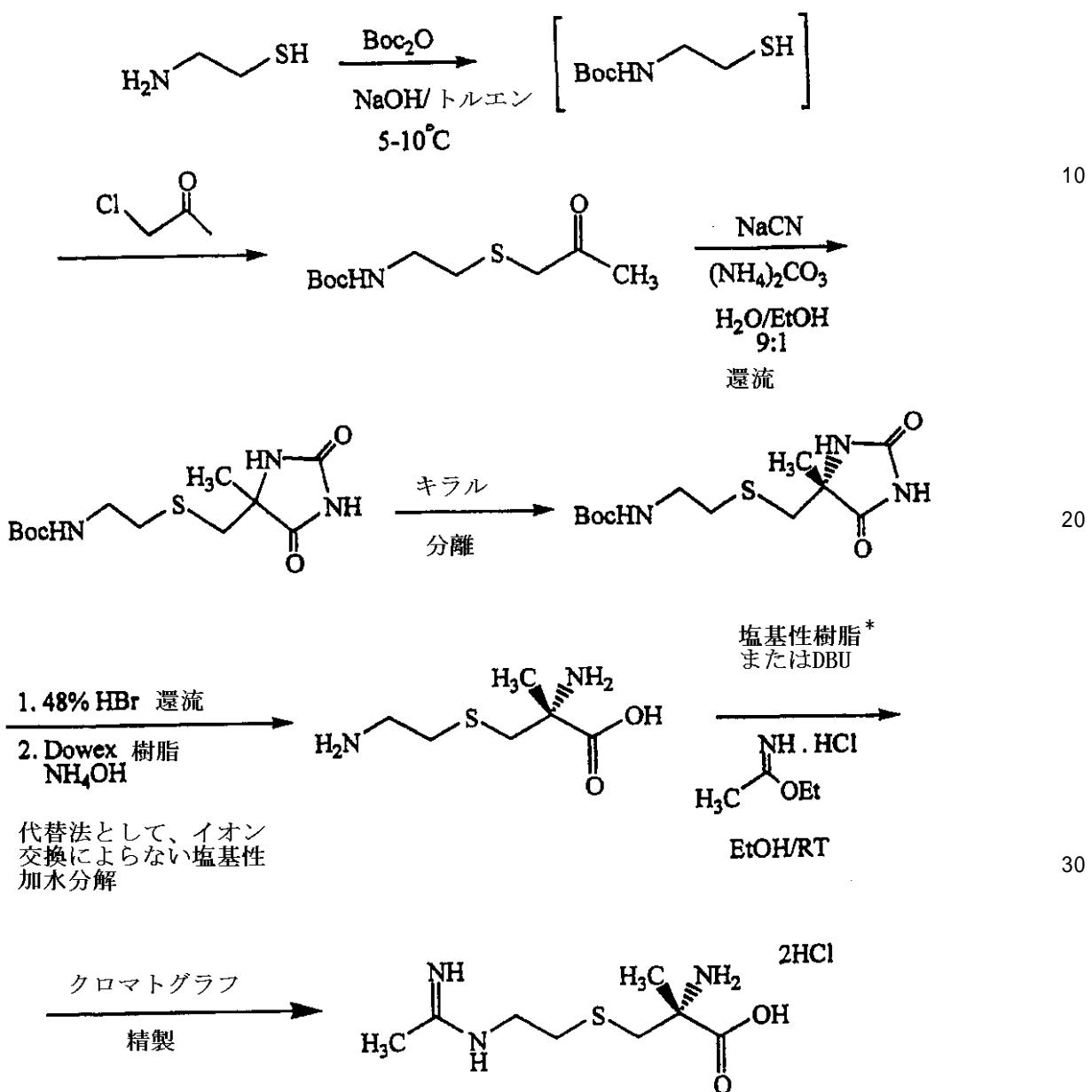
(ii) 1N HCl;

(iii) エチルアセトイミデート, NaOH;

(iv) イオン交換

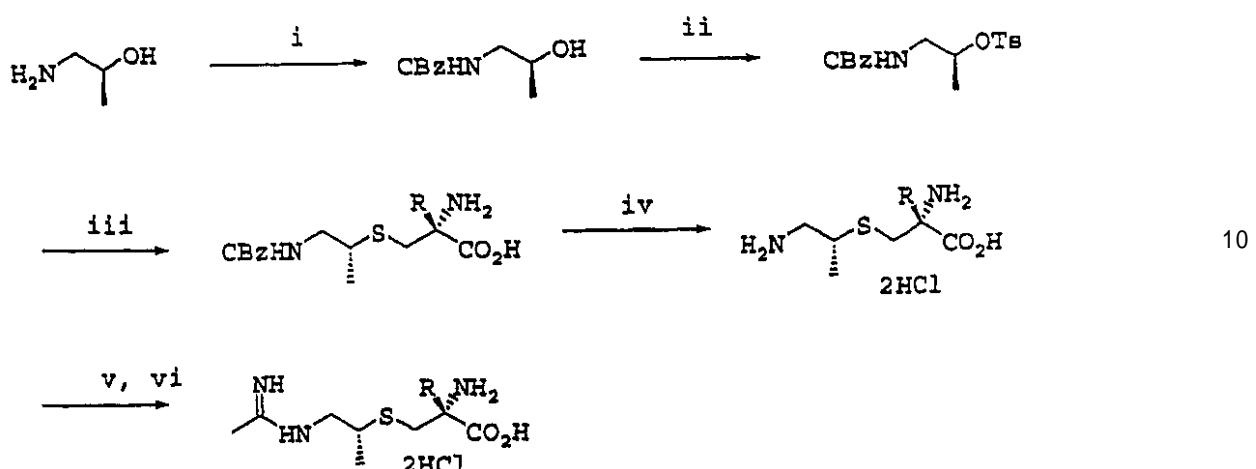
【0165】

反応式 2



【 0 1 6 6 】

反応式 3



【0167】

 $R = \text{アルキル}$

(i) ベンジルクロロホルムート、ベンゼン；

20

(ii) トルエンスルホニルクロリド、トリエチルアミン；

(iii) 2-メチル-L-システイン-HCl, NaH, NMP；

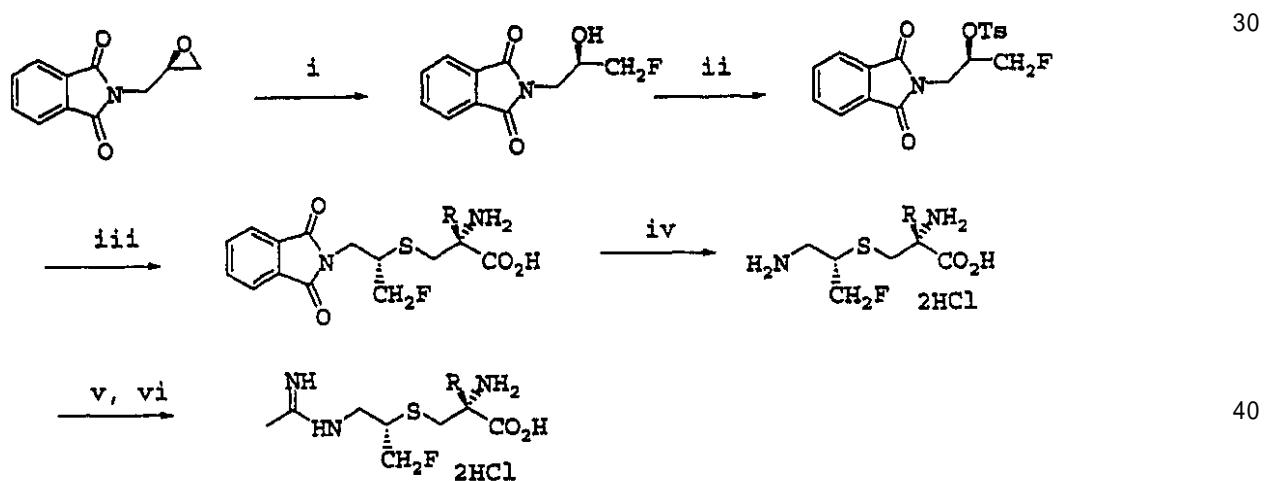
(iv) 6N HCl, 還流；

(v) エチルアセトイミデート, NaOH；

(vi) イオン交換。

【0168】

反応式 4



【0169】

 $R = \text{アルキル}$ (i) $\text{KHF}_2, n\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{F}_3$ ；

(ii) トルエンスルホニルクロリド、トリエチルアミン；

(iii) 2-メチル-L-システイン-HCl, NaH, NMP；

(iv) 6N HCl, 還流；

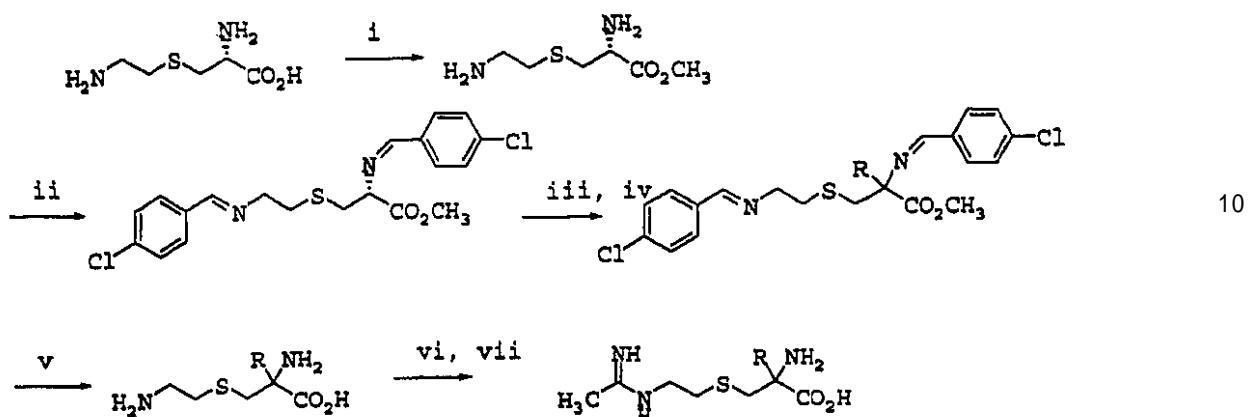
(v) エチルアセトイミデート, NaOH；

(vi) イオン交換。

50

【0170】

反応式 5



【0171】

 $R =$ アルキルまたはアルコキシアルキル(i) CH_3OH , HCl ;(ii) 4-クロロベンズアルデヒド, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$, CH_3CN , MgSO_4 ;

20

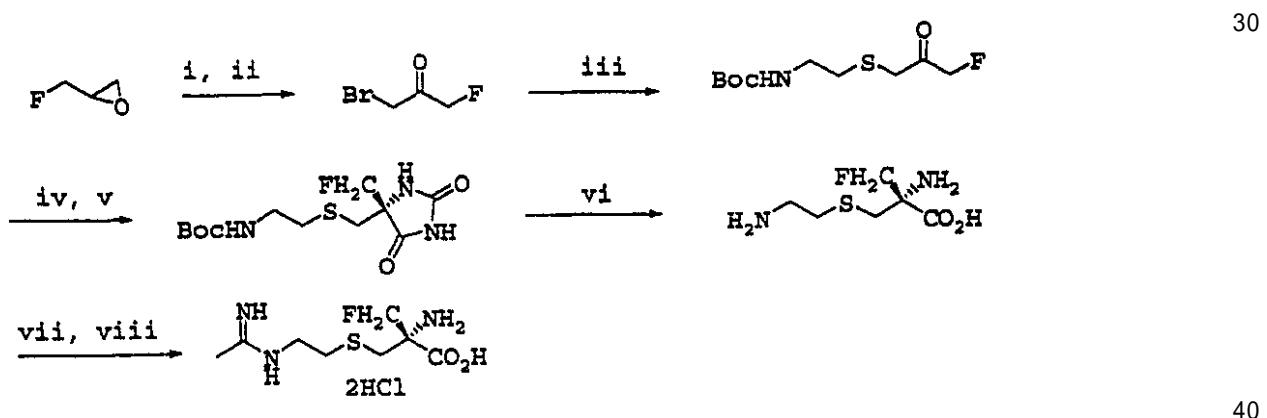
(iii) $\text{NaN}[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2$, -78°C;(iv) RI ;(v) HCl ;

(vi) エチルアセトイミデート, 塩基;

(vii) イオン交換.

【0172】

反応式 6



【0173】

(i) HBr (合成 1971, 646-7, J Chem Soc, 1961, 3448-52);(ii) $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$;(iii) $\text{Boc-NHCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, NaOH , トルエン;(iv) NaCN , $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, EtOH ;

(v) キラル分離;

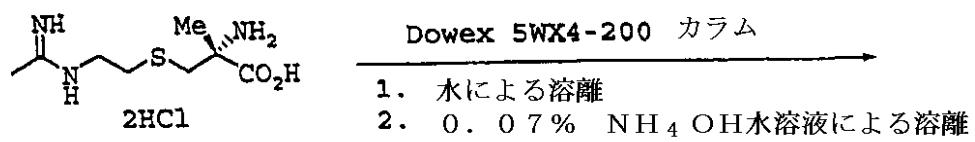
(vi) 48% HBr ;

(vii) エチルアセトイミデート, 塩基;

50

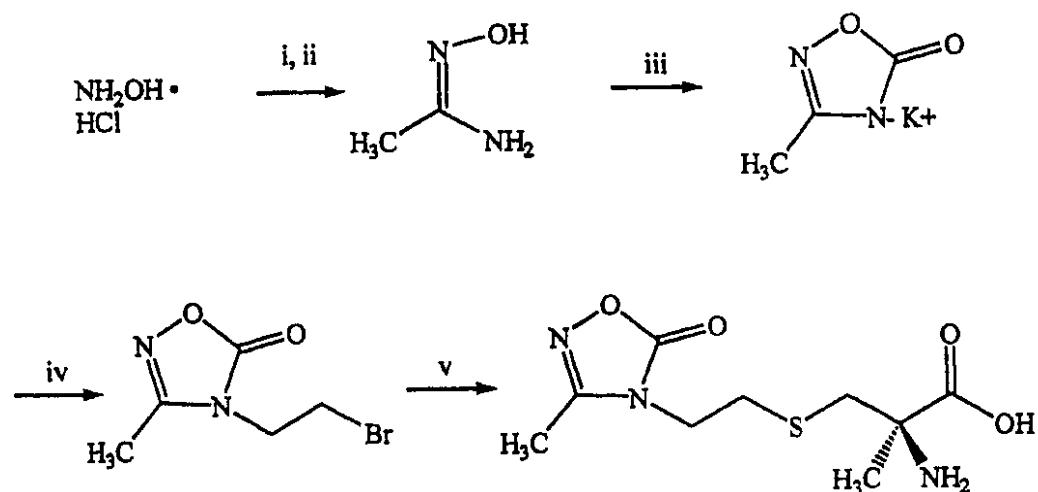
(v i i i) H C l .
【 0 1 7 4 】

反応式 7



【 0 1 7 5 】

反応式 8



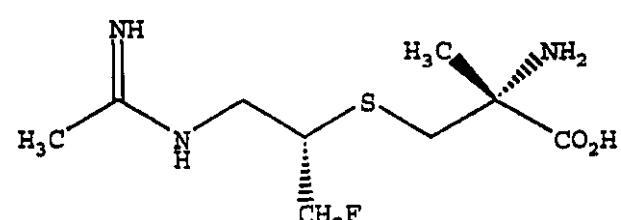
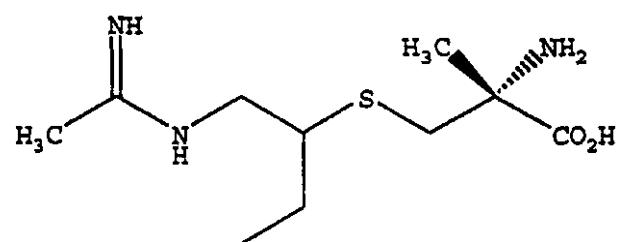
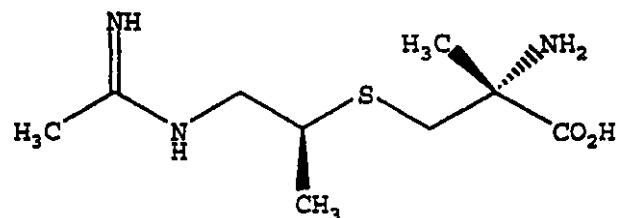
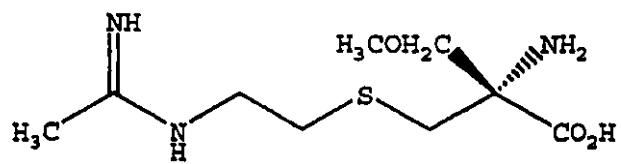
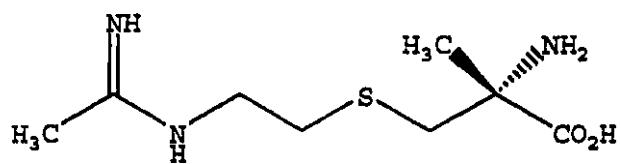
【 0 1 7 6 】

- i) NaOH ;
- i i) アセトニトリル, 1晩還流;
- i i i) ジエチルカルボネート, カリウム t - プロキシド;
- i v) 1, 2 - ジブロモエタン, D M F ;
- v) NaOH, -メチルシステイン

【 0 1 7 7 】

40

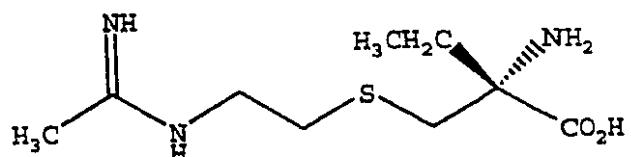
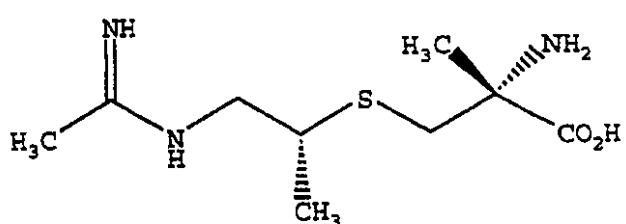
次の構造は本発明によって提供される多くの化合物の実例である。ここに与えられる例は限定することを意図するものではなく、この技術分野の当業者は、本発明の開示が与えられたとすれば、多数の代替構造が本発明によって包含されることを認識するだろう。



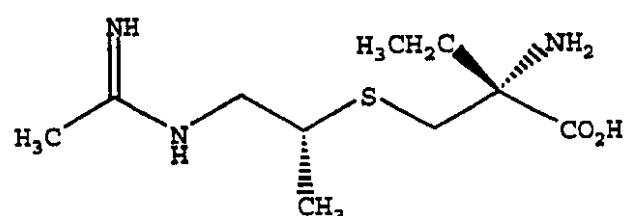
10

20

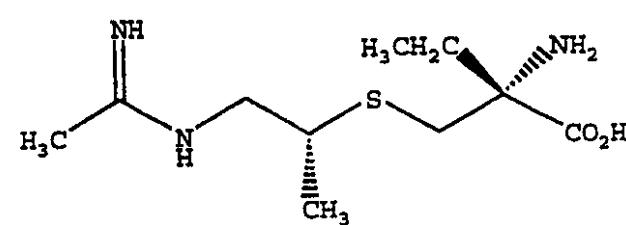
30

78

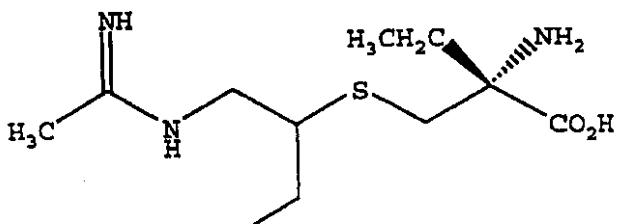
10

9

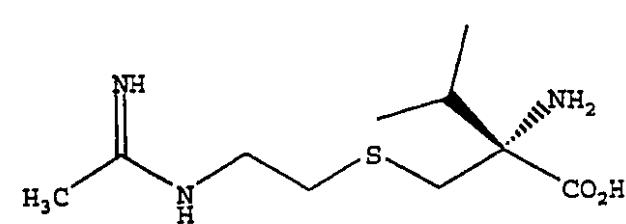
20

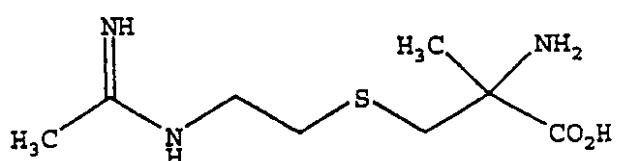
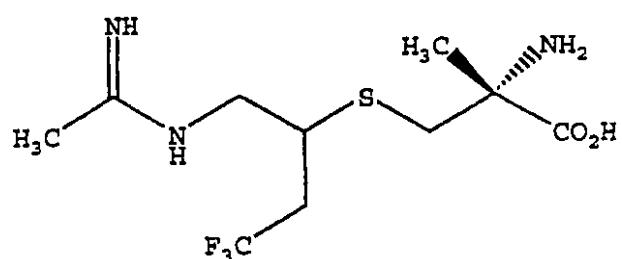
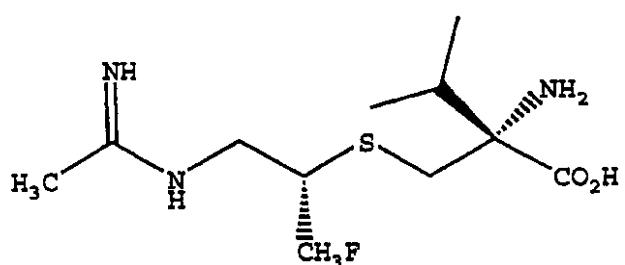
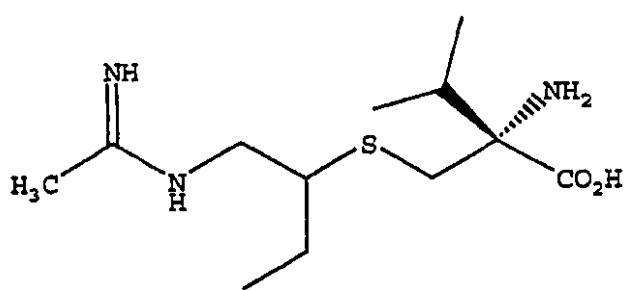
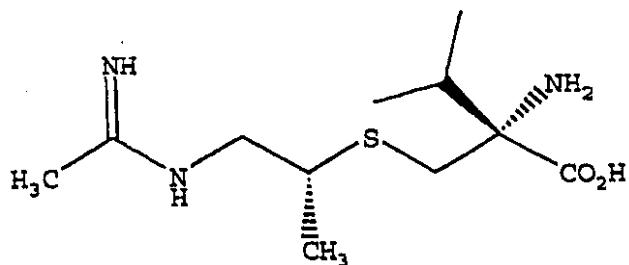
10

30

11

40

12

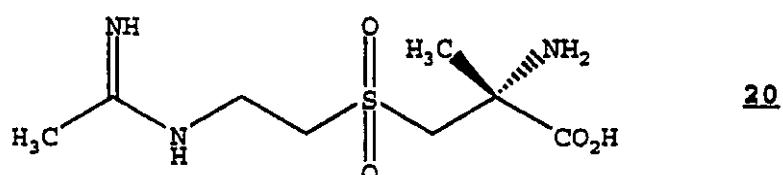
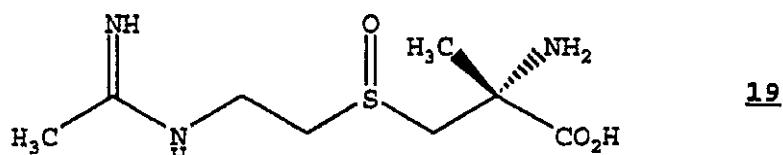
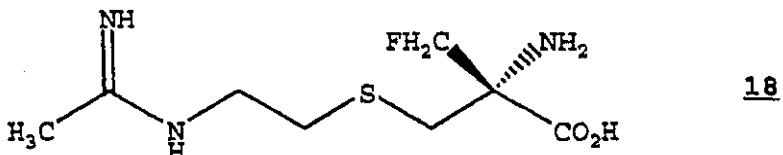


10

20

30

40

**【0178】**

次の化合物は、本発明によって包含されるか、または本発明の化合物の製造において有用な化合物のさらなる例である。

【0179】

(2R, 4R) - メチル - 2 - t e r t - ブチル - 1 , 3 - チアゾリン - 3 - ホルミル - 4 - カルボキシレート

【0180】

(2R, 4R) - メチル - 2 - t e r t - ブチル - 1 , 3 - チアゾリン - 3 - ホルミル - 4 - メチル - カルボキシレート

【0181】

S - [2 - [(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システイントリフルオロ酢酸塩

【0182】

(S) - 1 - [(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] - 2 - プロパノール

【0183】

(S) - 1 - [(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] - 2 - プロパノールトシレート

【0184】

S - [(1R) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1 - メチルエチル] - 2 - メチル - L - システイントリフルオロ酢酸塩

【0185】

S - [(1R) - 2 - アミノ - 1 - メチルエチル] - 2 - メチル - L - システイン塩酸塩

【0186】

S - (2 - アミノエチル) - L - システイン , メチルエステル

【0187】

N - [(4 - クロロフェニル) メチレン] - S - [2 - [[(4 - クロロフェニル) メチレン] アミノ] エチル] - L - システイン , メチルエステル

【0188】

N - [(4 - クロロフェニル) メチレン] - S - [2 - [[(4 - クロロフェニル) メチレン] アミノ] エチル] - 2 - メチル - D / L - システイン , メチルエステル

【0189】

20

30

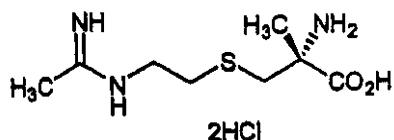
40

50

次の実施例は本発明を例証するために与えられるもので、本発明の範囲を限定しようと/orするものではない。この技術分野の当業者であれば、次の製造手順の条件および方法の既知の変形が、これらの化合物を製造するのに使用できることは直ちに理解されるだろう。

【0190】

実施例 1



10

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル]
- 2 - メチル - L - システイン , 二塩酸塩

【0191】

実施例 - 1 A) (2 R , 4 R) - メチル - 2 - t e r t - ブチル - 1 , 3 - チアゾリン
- 3 - ホルミル - 4 - カルボキシレート

Jeanguenat および Seebach の J . Chem . Soc . Perkin Trans . 、 1 、 2291 (1991) および Patterson 等の Tetrahedron 、 49 、 2131 (1993) を参照されたい : (R) システインメチルエステル 塩酸塩 (8 . 59 g 、 50 ミリモル) 、 ピバルアルデヒド (8 . 61 g 、 100 ミリモル) およびトリエチルアミン (5 . 57 g 、 55 ミリモル) を、 ペンタン (800 mL) 中で、 ディーン - スタークトラップを用いて水を連続除去しながら環流させた。この混合物を濾過し、そして蒸発させた。得られたチアゾリジン (9 . 15 g 、 45 ミリモル) およびギ酸ナトリウム (3 . 37 g 、 49 . 5 ミリモル) をギ酸 (68 mL) 中で攪拌し、そして無水酢酸 (13 mL 、 138 ミリモル) で 0 ~ 5 °C で 1 時間にわたって滴下処理した。この溶液を RT まで加温し、そして一晩攪拌した。その溶媒を蒸発させ、そしてその残分を 5 % NaHCO₃ 水溶液で中和し、そしてエーテル (3 X) で抽出した。それらの有機相を合わせて乾燥し (無水 MgSO₄) 、濾過し、そして蒸発させて表題化合物を与える。この化合物をヘキサン - エーテルから白色結晶 (8 . 65 g) として結晶化させた (総収率 80 % 、 8 : 1 配座異性体混合物) 。 ¹H NMR (CDCl₃) 主要配座異性体 : 1 . 04 (s , 9 H) , 3 . 29 (d , 1 H) , 3 . 31 (d , 1 H) , 3 . 78 (s , 3 H) , 4 . 75 (s , 1 H) , 4 . 90 (t , 1 H) , 8 . 36 (s , 1 H) 。 MS m / z (エレクトロスプレイ) 232 (M + H)⁺ (100 %) , 204 (10) 164 (24) 。

20

【0192】

実施例 - 1 B) (2 R , 4 R) - メチル - 2 - t e r t - ブチル - 1 , 3 - チアゾリン
- 3 - ホルミル - 4 - メチル - 4 - カルボキシレート

実施例 - 1 A の生成物・ (2 R , 4 R) - メチル - 2 - t e r t - ブチル - 1 , 3 - チアゾリジン - 3 - ホルミル - 4 - カルボキシレート (8 . 65 g 、 37 . 4 ミリモル) の N₂ 下、 - 78 °C にある無水テトラヒドフラン (130 mL) 中溶液に DMPU (25 mL) を加え、その混合物を 5 分間攪拌した。テトラヒドフラン (37 . 5 mL) 中 1 M のリチウム ビス (トリメチルシリル) アミドを加え、その混合物を 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (5 . 84 g 、 41 . 1 ミリモル) を加えた後、その混合物を - 78 °C で 4 時間保持し、次いで連続攪拌しながら室温まで加温した。その溶媒を真空中で蒸発させ、そしてブラインおよび酢酸エチルを加えた。その水相を 3 X の EtOAc で抽出し、そしてその有機層を合わせて 10 % KHSO₄ 、水およびブラインで洗浄した。次に、それらを乾燥し (無水 MgSO₄) 、濾過し、そして全溶媒を減圧下で駆出した。残留油のシリカ上における 1 ~ 10 % の EtOAc / ヘキサンによるクロマトグラフィーは、表題化合物 (5 . 78 g 、 63 % 、 2 . 4 : 1 配座異性体混合物) をもたらした。 ¹H NMR (CDCl₃)

30

40

50

I_3) 主要配座異性体: 1.08 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 2.72 (d, 1H), 3.31 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H); 副次的配座異性体: 0.97 (s, 9H), 1.79 (s, 3H), 2.84 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.29 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); MS m/z (エレクトロスプレイ) 246 ($M + H$)⁺ (100%), 188 (55) 160 (95)。Daicel Chemical Industries・Chirace1 OASカラム上における保持時間 16.5 分、10 - 40% IPA / ヘキサン 0 - 25 分、> 95% ee。

【0193】

実施例 - 1 C) (2R) 2 - メチル - L - システイン塩酸塩

10

実施例 - 1 B の生成物・(2R, 4R) - メチル - 2 - tert - ブチル - 1, 3 - チアゾリン - 3 - ホルミル - 4 - メチル - 4 - カルボキシレート (5.7 g, 23.2 ミリモル) を、N₂下で 6 N HCl (100 mL) と共に攪拌し、そして激しい環流下に 2 日間保持した。この溶液を冷却し、EtOAc で洗浄し、そして蒸発させて生成物の (2R) 2 - メチル - システイン塩酸塩 (3.79 g, 95%) を淡黄色の粉末としてもたらした。¹H NMR (DMSO - d₆) 1.48 (s, 3H), 2.82 (t, 1H), 2.92 (bs, 2H), 8.48 (s, 3H)。MS m/z (エレクトロスプレイ) 136 [$M + H^+$]。

【0194】

実施例 - 1 D) S - [2 - [(1, 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システイントリフルオロ酢酸塩

20

水素化ナトリウム (2.6 g, 鉛油中 60%、65 ミリモル) を、酸素を含まない 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (5 mL) が入っている、オープン乾燥され、真空冷却された RB フラスコに加えた。この混合物を -10°まで冷却し、そして N₂下で攪拌した。酸素を含まない 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (2.5 mL) に溶解された実施例 - 1 C の生成物・2 - メチル - L - システイン塩酸塩 (3.6 g, 21.0 ミリモル) を一部分ずつ加えた。H₂ の発生が全て止まった後、酸素を含まない 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (1.5 mL) 中の 2 - [(1, 1 - ジメチルエトキシカルボニル) - アミノ] エチルプロミド (4.94 g, 21 ミリモル) を -10° で加えた。次に、この反応混合物を 4 時間攪拌し、室温まで加温した。この溶液を 1 N HCl で中和し、そしてその 1 - メチル - 2 - ピロリジノンを真空蒸発で除去した。0.05% トリフルオロ酢酸水溶液中 1 ~ 20% のアセトニトリルによる逆相クロマトグラフィーは表題化合物 (5.9 g) をもたらし、それは適切な部分を凍結乾燥することによって回収された。¹H NMR (DMSO - d₆ / D₂O) 1.31 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.78 (d, 1H), 3.04 (d, 1H), 3.06 (t, 2H)。C₁₁H₂₂N₂O₄S の HRMS・計算値: 279.1375 ($M + H^+$)、実測値 279.1379。

30

【0195】

実施例 - 1 E) S - (2 - アミノエチル) - 2 - メチル - L - システイン塩酸塩

実施例 - 1 D の生成物・S - [2 - [(1, 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システイントリフルオロ酢酸塩 (5.5 g, 14.0 ミリモル) を 1 N HCl (100 mL) に溶解し、そして窒素下で室温において一晩攪拌した。この溶液を凍結乾燥によって除去して表題化合物・S - (2 - アミノエチル) - 2 - メチル - L - システイン塩酸塩を与えた。¹H NMR (DMSO - d₆ / D₂O) 1.43 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (d, 1H), 2.95 (t, 2H), 3.07 (d, 1H)。m/z [M + H⁺] 179。

40

【0196】

実施例 - 1 E の生成物を H₂O に溶解し、その pH を 1 N NaOH で 10 に調整し、そしてエチルアセトイミデート塩酸塩 (1.78 g, 14.0 ミリモル) を加えた。この反応混合物を 15 ~ 30 分間攪拌し、その pH を 10 まで上げ、そしてこのプロセスを 3 回繰り返した。その pH を HCl で 3 に調整し、そしてその溶液を洗浄された DOWEX

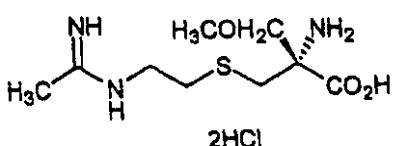
50

50WX4-200カラムの上に装填した。このカラムを H_2O および 0.25M NH_4OH で、続いて 0.5M NH_4OH で洗浄した。0.5M NH_4OH 溶液からの部分を直ちに凍結し、合わせ、そして凍結乾燥して油を与え、これを 1N HCl に溶解し、そして蒸発させて表題化合物を白色固体 (2.7g) として与えた。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6 / \text{D}_2\text{O}$) 1.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.52 (d, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.94 (d, 1H), 3.23 (t, 2H)。 $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ の HRMS・計算値: 220.1120 [M + H⁺]、実測値 220.1133。

【0197】

実施例 2

10



2 - [[[2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] チオ] メチル] - O - メチル - D - セリン , 二塩酸塩

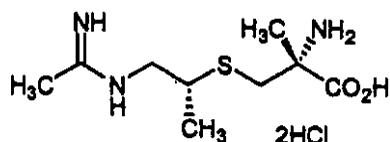
【0198】

この実施例で用いられた手順と方法は、工程・実施例-1Bにおいてヨウ化メトキシメチルがヨウ化メチルの代わりに用いられたことを除けば、実施例1のものと同じであった。これらの手順は表題生成物を白色固体 (2.7g) としてもたらした。 $^1\text{H NMR}$ (D_2O) 2.06 (s, 3H), 2.70 (m, 3H), 3.05 (d, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.46 (d, 1H), 3.62 (d, 1H)。 $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ の HRMS・計算値: 250.1225 [M + H⁺]、実測値 250.1228。

20

【0199】

実施例 3



30

S - [(1 R) - 2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 1 - メチルエチル] - 2 - メチル - L - システイン , 二塩酸塩

【0200】

実施例-3A) (S)-1-[(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] - 2 - プロパノール

(S)-1-アミノ-2-プロパノール (9.76g、130ミリモル) の 0 の無水ベンゼン (60mL) 中溶液に、無水ベンゼン (120mL) 中のベンジルクロロホルメート (10.23g、60ミリモル) を一部分ずつゆっくりと、窒素雰囲気下で激しく攪拌しながら、20分の期間にわたって加えた。この混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで室温まで加温し、そしてさらに 2 時間攪拌した。この混合物を水 (2X) およびブライン (2X) で洗浄し、その後有機層を無水 MgSO_4 上で乾燥した。全ての溶媒を蒸発させると、表題生成物が油として与えられた。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 1.22 (d, 3H), 2.40 (bs, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.27 (m, 1H), 7.38 (m, 5H)。MS m/z (エレクトロスプレイ) 232 [M + 23]⁺ (100%)，166 (96%)。

40

【0201】

50

実施例 - 3 B) (S) - 1 - [(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] - 2 - プロパノールトシレート

実施例 - 3 A) の生成物・(S) - 1 - [(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] - 2 - プロパノール (9 . 7 4 g、 4 6 . 7 ミリモル) およびトリエチルアミン (7 . 2 7 g、 7 2 ミリモル) の 0 の塩化メチレン (6 0 m L) 中溶液に、 塩化メチレン (1 8 m L) 中のトルエンスルホニルクロリド (9 . 1 5 g、 4 8 ミリモル) を一部分ずつゆっくりと、 窒素下で激しく攪拌しながら、 2 0 分の期間にわたって加えた。この混合物を室温まで加温し、 そして窒素下でさらに 3 6 時間攪拌した。その有機層を 1 N H C l 、 水、 5 % N a H C O₃ 溶液、 水およびブラインで洗浄し、 その後無水 M g S O₄ 上で乾燥した。全ての溶媒を蒸発させると白色固体が与えられ、 それを、 シリカグラフを、 酢酸エチル / ヘキサン (1 : 4) を用いて通過させて過剰のトルエンスルホニルクロリドを除去し、 次いで酢酸エチル / ヘキサン (1 : 3) と共に通過させて表題生成物を白色結晶として与えた。
この物質を酢酸エチル / ヘキサンから再結晶化して白色針状結晶 (1 0 . 8 g) を与えた。¹H N M R (C D C l₃) 1 . 2 2 (d , 3 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 3 . 2 0 (m , 1 H) , 3 . 4 3 (dd , 1 H) , 4 . 6 6 (m , 1 H) , 5 . 0 2 (m , 1 H) , 5 . 0 4 (A B q , 2 H) , 7 . 3 4 (m , 7 H) , 7 . 7 7 (d , 2 H) 。 M S m / z (エレクトロスプレイ) 3 8 6 [M + 2 3]⁺ (1 0 0 %) , 3 2 0 (6 6) 。この生成物を、 R e g i s T e c h n o l o g i e s I n c . の P e r k l e C o v a l e n t (R , R) - G E M 1 H P L C カラムで、 イソプロパノール / ヘキサンの移動相および 1 0 % のイソプロパノール勾配を 5 分、 次いで 1 0 ~ 4 0 % のイソプロパノールを 2 5 分の期間用いて、 そして U V およびレーザー旋光分析法の両検出器を用いて調べた。保持時間・主ピーク： 2 2 . 2 分、 > 9 8 % e e 。

【 0 2 0 2 】

実施例 - 3 C) S - [(1 R) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1 - メチルエチル] - 2 - メチル - L - システイントリフルオロ酢酸塩

実施例 - 1 C の生成物・2 - メチル - L - システイン塩酸塩 (1 g、 6 . 5 ミリモル) を、 オープン乾燥され、 N₂ フラッシュされた R B フラスコに加え、 酸素を含まない 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (5 m L) に溶解し、 そしてその系を 0 まで冷却した。水素化ナトリウム (0 . 8 6 g、 鉛油中 6 0 % 、 2 0 . 1 ミリモル) を加え、 その混合物を 0 で 1 5 分間攪拌した。酸素を含まない 1 - メチル - 2 - ピロリジノン (1 0 m L) に溶解された実施例 - 3 B の生成物・(2 S) - 1 - [(N - ベンジルオキシカルボニル) アミノ] - 2 - プロパノールトシレート (2 . 5 g、 7 ミリモル) の溶液を 1 0 分間にわたって加えた。 0 で 1 5 分後に、 その反応混合物を室温で 4 . 5 時間攪拌した。この溶液を、 次に、 1 N H C l で pH 4 まで酸性化し、 そして 1 - メチル - 2 - ピロリジノンを真空蒸発で除去した。 0 . 0 5 % トリフルオロ酢酸水溶液中 2 0 ~ 4 0 % のアセトニトリルによる逆相クロマトグラフィーは、 表題化合物を 0 . 5 7 g でもたらし、 これを凍結乾燥で回収した。¹H N M R (H₂O , 4 0 0 M H z) 1 . 0 (d , 3 H) , 1 . 4 (s , 3 H) , 2 . 6 (m , 2 H) , 2 . 8 (m , 1 H) , 3 . 1 (m , 2 H) , 3 . 6 (s , 1 H) , 5 . 0 (A B q , 2 H) , 7 . 3 (m , 5 H) 。 M S m / z (エレクトロスプレイ) : 3 2 7 [M + H⁺] (1 0 0 %) , 2 3 8 (2 0) , 2 2 4 (1 0) および 1 0 0 (2 5) 。

【 0 2 0 3 】

実施例 - 3 D) S - [(1 R) - 2 - アミノ - 1 - メチルエチル] - 2 - メチル - L - システイン塩酸塩

実施例 - 3 C) の生成物・S - [(1 R) - 2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 1 - メチルエチル] - 2 - メチル - L - システイントリフルオロ酢酸塩 (0 . 5 g、 1 . 1 4 ミリモル) を 6 N H C l に溶解し、 そして 1 . 5 時間環流させた。この混合物を次に室温まで冷却し、 そして E t O A c で抽出した。その水性相を真空中で濃縮して表題生成物・(2 R , 5 R) - S - (1 - アミノ - 2 - プロピル) - 2 - メチル - システイン塩酸塩 (0 . 2 9 g) を与えた。この生成物はさらに精製することなく用いられた。¹H

10

20

30

40

50

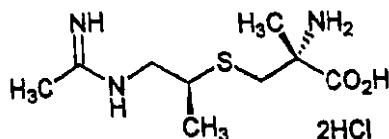
NMR (H_2O , 400 MHz) 1.2 (m, 3 H), 1.4 (m, 3 H), 2.7 (m, 1 H), 2.8 - 3.2 (m, 2 H), 3.4 (m, 1 H)。 (回転異性形に因るピークの一部ダブリングがある)。MS m/z (エレクトロスプレイ) : 193 [M + H⁺] (61%), 176 (53), 142 (34), 134 (100) および 102 (10)。

【0204】

実施例 - 3 D の生成物・S - [(1R) - 2 - アミノ - 1 - メチルエチル] - 2 - メチル - L - システイン塩酸塩 (0.2 g、0.76 ミリモル) を 2 mL の H_2O に溶解し、その pH を 1N NaOH で 10.0 に調整し、そしてエチルアセトイミデート塩酸塩 (0.38 g、3 ミリモル) を 4 つの部分に分けて 10 分間にわたって加え、その pH を 必要に応じて 1N NaOH で 10.0 に調整した。1 時間後に、その pH を 1N HCl で 3 に調整した。この溶液を水洗した DOWEX 50WX4 - 200 カラムの上に装填した。このカラムを H_2O および 0.5N NH₄OH で洗浄した。その塩基性部分をプールし、そして真空中で濃縮して乾燥状態にした。この残分を 1N HCl で酸性化し、そして実施例 3 の表題化合物に濃縮した (49 mg)。¹H NMR (H_2O , 400 MHz) 1.3 - 1.0 (m, 3 H), 1.5 (m, 3 H), 2.1 - 1.8 (m, 3 H), 3.4 - 2.6 (m, 5 H), 3.6 (m, 1 H) (回転異性体が観察)。MS m/z (エレクトロスプレイ) : 234 [M + H⁺] (100%), 176 (10) および 134 (10)。

【0205】

実施例 4



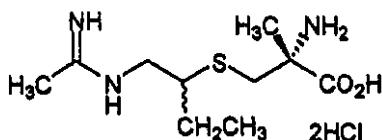
S - [(1S) - 2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 1 - メチルエチル] - 2 - メチル - L - システイン、二塩酸塩

【0206】

ここで用いられた手順と方法は、表題物質・S - [(1S) - 2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 1 - メチルエチル] - 2 - メチル - L - システイン塩酸塩を与えるために、工程・実施例 - 3 A において (R) - 1 - アミノ - 2 - プロパノールが (S) - 1 - アミノ - 2 - プロパノールの代わりに用いられたことを除けば、実施例 3 のものと同じであった。¹H NMR (H_2O , 400 MHz) 3.6 (m, 1 H), 3.4 - 2.6 (m, 5 H), 2.1 - 1.8 (m, 3 H), 1.5 (m, 3 H) および 1.3 - 1.0 (m, 3 H)。C₉H₁₉N₃O₂S についての HRMS・計算値 [M + H⁺] : 234.1276、実測値 : 234.1286。

【0207】

実施例 5



S - [(1R / S) - 2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 1 - エチルエチル] - 2 - メチル - L - システイン、二塩酸塩

【0208】

この合成で用いられる手順と方法は、工程・実施例 - 3 A において (R / S) - 1 - アミ

10

20

30

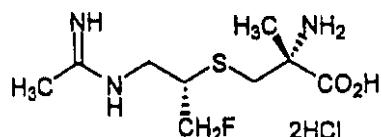
40

50

ノ - 2 - ブタノールが (S) - 1 - アミノ - 2 - プロパノールの代わりに用いられることを除けば、実施例 3 のものと同じである。

【 0 2 0 9 】

実施例 6



10

S - [(1 S) - 2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 1 - (フルオロメチル) エチル] - 2 - メチル - L - システイン , 二塩酸塩

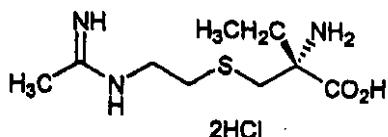
【 0 2 1 0 】

2 - [(2 R) - オキシラニルメチル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオン (G . Alexander 等の Tetrahedron Asymmetry , 7 , 1641 - 8 , 1996) の試料を、 2 - [(2 R) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオンを与るために、触媒の $n\text{Bu}_4\text{NH}_2\text{F}_3$ の存在下において二フッ化水素カリウムで処理する。この合成で用いられる手順と方法は、工程・実施例 - 3 B において 2 - [(2 R) - 3 - フルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 - ジオンが、表題生成物を生成させるために、 (S) - 1 - [(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] - 2 - プロパノールの代わりに用いられることを除けば、実施例 3 のものと同じである。

20

【 0 2 1 1 】

実施例 7



30

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - エチル - L - システイン , 二塩酸塩

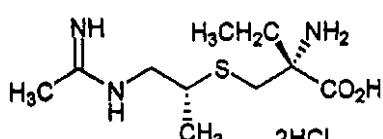
【 0 2 1 2 】

この合成で用いられた手順と方法は、エチルトリフラートが実施例 - 1 B でヨウ化メチルの代わりに用いられたことを除けば、実施例 1 で用いられたものと同じであった。水中 10 ~ 40 % のアセトニトリル勾配を用いる逆相クロマトグラフィーを使用して表題生成物を精製した（収率 20 %）。¹H NMR (D_2O) 0.83 (t, 3 H) , 1.80 (m, 2 H) , 2.08 (s, 3 H) , 2.68 (m, 1 H) , 2.78 (m, 1 H) , 2.83 (m, 1 H) , 3.11 (m, 1 H) , 3.36 (t, 2 H) 。 $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ についての HRMS ・ 計算値： 234.1276 [$\text{M} + \text{H}^+$] 、実測値： 234.1284。

40

【 0 2 1 3 】

実施例 8



S - [(1 R) - 2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 1 -

50

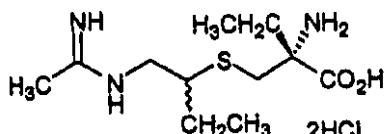
メチルエチル] - 2 - エチル - L - システイン , 二塩酸塩

【0214】

この合成で用いられる手順と方法は、エチルトリフラートが実施例 - 1 B でヨウ化メチルの代わりに用いられることを除けば、実施例 1 で用いられたものと同じである。このようにして製造された 2 - エチル - L - システイン塩酸塩は、表題化合物を与るために、実施例 3 C ~ 3 E の手順と方法に記載されるとおり処理される。

【0215】

実施例 9



10

S - [(1 R / S) - 2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 1 -
エチルエチル] - 2 - エチル - L - システイン , 二塩酸塩

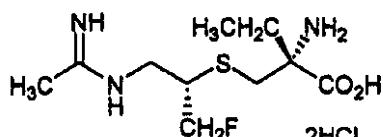
【0216】

この合成で用いられる手順と方法は、表題化合物を与るために 2 - エチル - L - システイン塩酸塩（実施例 7 で製造）が 2 - メチル - L - システイン塩酸塩の代わりに用いられることを除けば、実施例 5 で用いられたものと同じである。

20

【0217】

実施例 10



S - [(1 S) - 2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 1 - フルオロ
メチルエチル] - 2 - エチル - L - システイン , 二塩酸塩

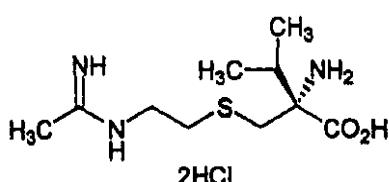
30

【0218】

この合成で用いられる手順と方法は、表題化合物を与るために (2 R) - 2 - エチルシステイン塩酸塩（実施例 7 で製造）が (2 R) - 2 - メチルシステイン塩酸塩の代わりに用いられることを除けば、実施例 6 で用いられたものと同じである。

【0219】

実施例 11



40

2 - [[[2 - (1 - イミノエチル) アミノ] エチル]
チオ] メチル] - D - バリン , 二塩酸塩

【0220】

実施例 - 11 a) イソプロピルトリフラート

ジエチルエーテル (300 mL) 中で窒素下において攪拌されている銀トリフラート (25 . 25 g, 98 . 3 ミリモル) を、エーテル (200 mL) 中のヨウ化イソプロピル (16 . 54 g, 98 . 5 ミリモル) で 15 分間にわたって処理した。この混合物を 10 分間攪拌し、次いで濾過した。その濾液を減圧下で蒸留した。その留出物を大気圧で再蒸留

50

してジエチルエーテルの大部分を除去すると、後に表題イソプロピルトリフラート - ジエチルエーテル（重量で 84 : 16）（15.64 g、補正して 70%）の混合物が無色の液体として残された。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1.52 (d, 6 H), 5.21 (7重項, 1 H)。

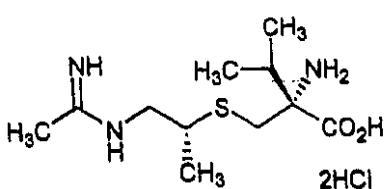
【0221】

ここで用いられた手順と方法は、イソプロピルトリフラートが実施例 - 1 B でヨウ化メチルの代わりに用いられたことを除けば、実施例 1 で用いられたものと同じであった。粗表題生成物は、水中 10 ~ 40% のアセトニトリル勾配の溶離を用いる逆相クロマトグラフイーで精製された。¹H NMR (H₂O, 400 MHz) 0.94 (dd, 6 H), 2.04 (7重項, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 2.65, 2.80 (dm, 2 H), 2.85, 3.10 (dd, 2 H), 3.37 (t, 2 H)。C₁₀H₂₂N₃O₂S の HRM S・計算値：248.1433 [M + H⁺]、実測値 248.1450。

10

【0222】

実施例 1 2



20

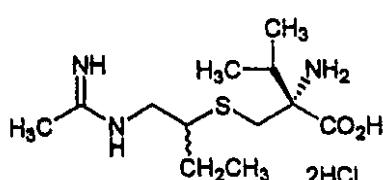
2 - [[[(1 R) - 2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 1 - メチルエチル] チオ] メチル] - D - バリン , 二塩酸塩

【0223】

この合成で用いられる手順と方法は、表題化合物を与えるためにイソプロピルトリフラート（実施例 - 11 A で製造）がヨウ化メチルの代わりに用いられることを除けば、実施例 3 で用いられたものと同じである。

【0224】

実施例 1 3



30

2 - [[[(1 R / S) - 2 - (1 - イミノエチル) アミノ] - 1 - エチルエチル] チオ] メチル] - D - バリン , 二塩酸塩

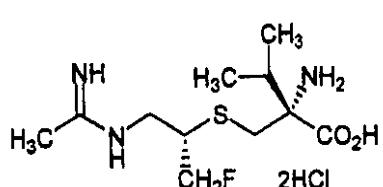
【0225】

この合成で用いられる手順と方法は、表題化合物を与えるために (2 R) - 2 - イソプロピルトリフラート（実施例 - 11 A で製造）がヨウ化メチルの代わりに用いられることを除けば、実施例 5 で用いられたものと同じである。

40

【0226】

実施例 1 4



2 - [[[(1 S) - 2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 1 - フルオロメチルエチル] チオ] メチル] - D - バリン , 二塩酸塩

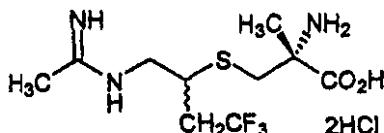
50

【0227】

この合成で用いられる手順と方法は、表題化合物を与えるために(2R)-2-イソプロピルトリフラート(実施例-11Aで製造)がヨウ化メチルの代わりに用いられることを除けば、実施例6で用いられたものと同じである。

【0228】

実施例15



10

S - [(R / S) - 2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] - 1 - (トリフルオロメチル) エチル] - 2 - メチル - L - システイン , 二塩酸塩

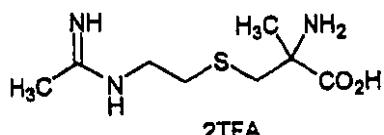
【0229】

(R / S) - 1 - [(1 , 1 - ジメチルエトキシカルボニル) アミノ - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 - ブタノールを与えるために、 t - ブチル - N - (2 - オキソエチル) カルバメートが 1 , 1 , 1 - トリフルオロエチルマグネシウムブロミドで処理される。この合成で用いられる手順と方法は、表題化合物を与えるために(R / S) - 1 - [(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 2 - ブタノールが (S) - 1 - [(ベンジルオキシカルボニル) アミノ] - 2 - プロパノールの代わりに用いられることを除けば、実施例3に記載されたものと同じである。

20

【0230】

実施例16



30

S - [2 - (1 - イミノエチルアミノ) エチル] - 2 - メチル - (D / L) - システイン , ビストリフルオロ酢酸塩

【0231】

実施例-16A) S - (2 - アミノエチル) - L - システイン , メチルエステル

S - (2 - アミノエチル) - L - システインの 10 g (50 ミリモル) 試料を 400 mL のメタノールに溶解した。冷却されたこの溶液中に無水 HCl を 30 分間泡立てた。室温で一晩攪拌した後、その溶液を濃縮して 12.7 g の表題化合物を与えた。

【0232】

実施例-16B) N - [(4 - クロロフェニル) メチレン] - S - [2 - [[(4 - クロロフェニル) メチレン] アミノ] エチル] - L - システイン , メチルエステル

実施例-16Aの生成物・S - (2 - アミノエチル) - L - システインメチルエステルの 12.7 g (50 ミリモル) 試料をアセトニトリルに溶解した。この溶液に 12.2 g (100 ミリモル) の無水 MgSO₄、14 g (100 ミリモル) の 4 - クロロベンズアルdehyd および 100 ミリモルのトリエチルアミンを加えた。この混合物を 12 時間攪拌し、小さい容積になるまで濃縮し、そして 500 mL の酢酸エチルで希釈した。この有機溶液を (0.1 %) NaHCO₃、(2N) NaOH およびブライン溶液で連続的に洗浄した。その有機相を乾燥し(無水 MgSO₄)、濾過し、そして濃縮して 7.5 g の表題化合物を与えた。 [M + H⁺] = 179。

40

【0233】

実施例-16C) N - [(4 - クロロフェニル) メチレン] - S - [2 - [[(4 - クロロフェニル) メチレン] アミノ] エチル] - 2 - メチル - D / L - システインメチルエ

50

ステル

実施例 - 16B の生成物・N-[(4-クロロフェニル)メチレン]-S-[[(4-クロロフェニル)メチレン]アミノ]エチル]-L-システインメチルエステル(7.5 g、17ミリモル)の無水T H F 中試料を、窒素下で - 78 において17ミリモルのナトリウム ビス(トリメチルシリル)アミドで、続いて2.4 g(17ミリモル)のヨウ化メチルで処理した。この溶液を - 78 で4時間保持し、次いで連続攪拌しながら室温まで加温した。その溶媒を真空で蒸発させ、そしてブラインおよび酢酸エチルを加えた。その水性相を3×のE t O A c で抽出し、その有機層を合わせて10%K H S O₄、水およびブラインで洗浄し、その後それを乾燥し(無水M g S O₄)、濾過し、そして蒸発させて表題化合物を与えた。

10

【0234】

実施例 - 16D) S-(2-アミノエチル)-2-メチル-D/L-システイン、塩酸塩

実施例 - 16C の生成物・N-[(4-クロロフェニル)メチレン]-S-[[(4-クロロフェニル)メチレン]アミノ]エチル]-2-メチル-D/L-システインメチルエステル(4.37 g、10ミリモル)の試料を攪拌し、そして2 N H C lと共に一晩加熱し(60)、そしてその溶液を酢酸エチルで洗浄した(3X)。この水溶液を凍結乾燥して表題化合物を与えた。

【0235】

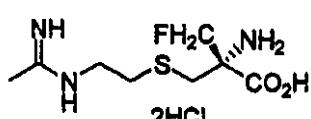
実施例 - 16D の生成物・S-(2-アミノエチル)-2-メチル-D/L-システイン二塩酸塩の試料(2.5 g、10ミリモル)をH₂Oに溶解し、そしてそのp Hを1 N N a O Hで10に調整した。次に、この反応混合物にエチルアセトイミデート塩酸塩(1.24 g、10.0ミリモル)を加えた。この反応混合物を15~30分間攪拌し、そのp Hを10まで上げ、そしてこのプロセスを3回繰り返した。そのp HをH C l溶液で4まで下げ、そしてこの溶液を蒸発させた。その残分を、逆相H P L Cで、その移動相として0.05%トリフルオロ酢酸を含むH₂Oを用いて精製して実施例16の表題生成物を与えた。M + H = 220。

20

【0236】

実施例 17

30



S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-フルオロメチル-L-システイン、二塩酸塩

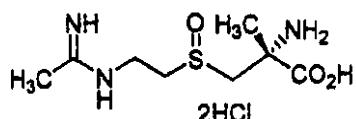
【0237】

エピプロモヒドリンをH F - ピリジンで処理してジハロゲン化アルコールを与え、これをK₂C r₂O₇で酸化して1-プロモ-3-フルオロアセトンを与える。この生成物をN a O Hの存在下で(1,1-ジメチルエトキシ)-N-(2-スルファニルエチル)カルボキサミドで処理して、(1,1-ジメチルエトキシ)-N-[2-(3-フルオロ-2-オキソプロピルチオ)エチル]カルボキサミドを与える。これを、環流しているエタノール中で、N a C N および(N H₄)₂C O₃によりラセミヒダントインに環化し、そしてそれら鏡像異性体をキラルクロマトグラフィーで分離する。そのS-鏡像異性体を熱48%H B r 溶液で処理してS-(2-アミノエチル)-2-フルオロメチル-L-システイン二塩酸塩を与え、これを塩基の存在下でのエチルアセトイミデートによる処理で表題化合物に転化させる。

40

【0238】

実施例 18



(2R)-2-アミノ-3-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]

エチル]スルフィニル]-2-メチルプロパン酸, 二塩酸塩

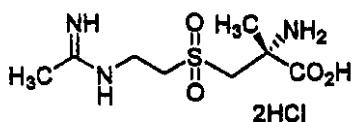
【0239】

3 mL の水中における S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システイン , 二塩酸塩 (実施例 1 、 0.2 g 、 0.73 ミリモル) の溶液を攪拌し 10
、 0 ℃ まで冷却し、そして 3% H₂O₂ (0.8 mL 、 0.72 ミリモル) のギ酸 (0.4 mL 、 0.73 ミリモル) 中溶液を 0.3 mL ずつに分けて加えた。その冷浴を取り外し
、そしてその反応混合物を室温で 48 時間攪拌した。この溶液を真空中で濃縮し、水 (1
0 mL) で希釈し、再び濃縮して粗スルホンを与えた。この残分をクロマトグラフ (C -
18 逆相、トリフルオロ酢酸を 0.05% 含む移動相 H₂O を使用) に掛けて純粋なスル
ホンを与えた。このスルホンを 1M HCl (10 mL) で処理し、そして真空中で濃縮
して表題化合物の 2 鏡像異性体の混合物 140 mg を HCl 塩の無色の油として与えた。

¹H NMR (300 MHz, D₂O) 1.5 (s , 2 H) , 1.6 (s , 1 H) , 2.
0 (s , 3 H) , 3.1 (m , 2 H) , 3.3 (m , 2 H) , 3.6 (m , 2 H) 。 C₈ 20
H₁₈N₃O₃S の HRMS · 計算値 : 236.1069 [M + H⁺] , 実測値 : 236.1
024 。

【0240】

実施例 19



30

(2R)-2-アミノ-3-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]

エチル]スルホニル]-2-メチルプロパン酸二塩酸塩

【0241】

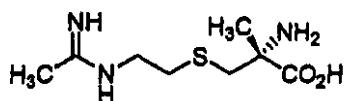
2 mL の水中における、実施例 1 の生成物 · S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システイン二塩酸塩 (0.15 g 、 0.54 ミリモル) の溶液を 0 ℃ まで冷却し、そして 3% H₂O₂ (1.6 mL 、 1.46 ミリモル) のギ酸 (0.8 mL 、 1.46 ミリモル) 中溶液を加えた。その冷浴を取り外し、そしてその反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。この溶液を真空中で濃縮し、10 mL の水で希釈し、再び濃縮して粗スルホキシドを与えた。この残分を 4 mL の水で希釈し、そして 2.5 N NaOH で pH 9 に調整した。アセトン (5 mL) を、続いて Boc₂O (0.2 g) を加え、そしてその反応混合物を室温で 48 時間攪拌した。この反応混合物を 1M HCl で 40
pH 6 に調整し、そして真空中で濃縮した。この残分をクロマトグラフ (C - 18 逆相 ;
40 ~ 50% ACN : H₂O , 0.05% TFA) に掛けて純粋な Boc 保護物質を与えた。これらの部分を真空中で濃縮し、そしてその残分を 1M HCl (3 mL) で 1 時間
処理した。この溶液を濃縮して 30 g の表題化合物を無色の油として与えた。¹H NMR (400 MHz, D₂O) 4.0 (d , 1 H) , 3.7 (d , 1 H) , 3.6 (t ,
2 H) , 3.5 (t , 2 H) , 2.1 (s , 3 H) および 1.5 (s , 3 H) ppm 。 C₈ 50
H₁₈N₃O₄S の HRMS · 計算値 : 252.1018 [M + H⁺] , 実測値 : 252.0
992 。

【0242】

40

50

実施例 2 0



S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ]

エチル] - 2 - メチル - L - システイン

【 0 2 4 3 】

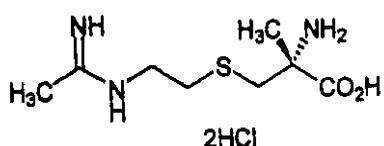
ガラス製クロマトグラフィーカラム (3 8 X 5 6 0 mm) 中の D O W E X 5 0 W X 4 - 2 0 0 (2 5 0 g) を、溶離剤が pH 6 になるまで水で洗浄した。水に溶解させた実施例 1 の生成物・ S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システイン二塩酸塩 (6 g) の溶液を上記カラムの上に入れ、それを pH が 6 に戻るまで水で洗浄した。このカラムを次に 0 . 0 7 M NH₄OH (流量 ~ 1 5 mL / 分) で洗浄し、その塩基性部分を直ちに乾燥氷 / アセトン浴に入れた。それら部分をプールし、そして凍結乾燥で乾燥状態になるまで濃縮して表題化合物を与えた。¹H N M R (4 0 0 M Hz, D M S O - d₆) 3 . 4 (m , 1 H) , 3 . 3 (m , 1 H) , 3 . 0 (d , 1 H) , 2 . 7 (m , 1 H) , 2 . 4 (m , 1 H) , 2 . 3 (d , 1 H) , 2 . 1 (s , 3 H) および 1 . 1 (s , 3 H) 。

【 0 2 4 4 】

C₈H₁₇N₃O₂S + 0 . 6 H₂O の分析・計算値 : C 4 1 . 7 6 , H 7 . 9 7 , N 1 8 . 2 6 ; 実測値 C 4 1 . 4 3 , H 7 . 4 7 , N 1 7 . 9 6 , C 1 痕跡量。

【 0 2 4 5 】

実施例 2 1

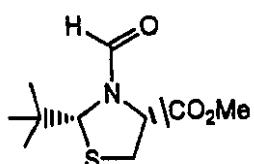


S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル]

- 2 - メチル - L - システイン, 二塩酸塩

【 0 2 4 6 】

実施例 - 2 1 A) (2 R , 4 R) - メチル - 2 - t e r t - ブチル - 1 , 3 - チアゾリジン - 3 - ホルミル - 4 - カルボキシレート



【 0 2 4 7 】

表題化合物を、 J . C h e m . S o c . P e r k i n T r a n s . 、 1 9 9 1 、 p 2 2 9 1 および Tetrahedron 、 1 9 9 3 、 p 2 1 3 1 に従って製造した。即ち、環流凝縮器、ディーン - スタークトラップ、オーバーヘッド攪拌機および熱電対を備えた 2 L の R B フラスコに、 7 0 0 mL のトルエンに溶解したピバルアルデヒド (2 3 . 7 g 、 0 . 2 7 5 モル) を加えた。攪拌を開始し、そしてその攪拌されている溶液に塩酸 L - システインメチルエステル (4 5 g 、 0 . 2 6 2 モル) を加えた。次いで、このバッヂにト

10

20

30

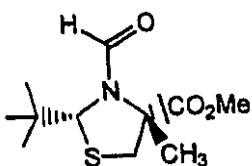
40

50

リエチルアミン（29.2 g、0.288モル）を数分間にわたり連続して加えた。この反応混合物を加熱して環流させ、そして水を除去した。このバッチを合計3時間加熱し、冷却し、そして濾過した。その塩のケーキを250mLの新しいトルエンで洗浄し、その洗液を合わせた。次いで、ギ酸（24.1 g、0.524モル）および固体ギ酸ナトリウム（19.6 g、0.288モル）を加え、その結果得られた懸濁液を-5まで冷却した。この混合物に、バッチ温度を5未満に保って、無水酢酸（53.5 g、0.524モル）を注意深く加えた。この添加後に、その反応混合物を室温まで加温し、そして攪拌を18時間続けた。この期間中に生成物が沈殿した。この粗生成物を濾過し、そして400mLのEtOAcに再溶解し、そして濾過して不溶性のナトリウム塩を除去した。次に、その有機溶液を200mLの飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和すると、最終水性層はpH7付近であった。その有機層を分離し、そしてその水性層を酢酸エチルで抽出した。それら有機層を合わせ、そして濃縮して粗生成物（60.2 g）を、白色固体にゆっくり結晶化する粘稠な油として与えた。この固体を4%の2-プロパノールを含んでいるシクロヘキサンで洗浄して、41.01 gの表題生成物を、GCで測定して>99.5%の純度および67.8%の収率で与えた。所望表題生成物であるシス異性体は98%超で存在していた。

【0248】

実施例-21B) (2R,4R)-メチル-2-tert-ブチル-1,3-チアゾリン-3-ホルミル-4-メチル-4-カルボキシレート



10

20

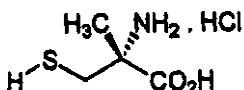
【0249】

無水の塩化リチウム（43.0 g、0.102モル）を、300mLのジメトキシエタンおよび500mLのTHFと透明な溶液が得られるまで混合した。実施例-21Aの生成物（50.0 g、0.216モル）のTHF溶液を加え、そして窒素雰囲気下で-65まで冷却した。45mLのTHFで希釈されたヨードメタン（45.0 g、0.316モル）を、続いてリチウムビス-トリメチルシリルアミドの1.0M THF溶液230mLを加えた。この反応混合物を-65で10時間攪拌した。このバッチを600mLの水中30gの酢酸で急冷し（quenched）、そして500mLの酢酸エチルで抽出した。その有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、そして濃縮して51.22g（96%）の表題生成物を淡褐色の固体として与えた。

30

【0250】

実施例-21C) (2R)-2-メチル-L-システイン塩酸塩



40

【0251】

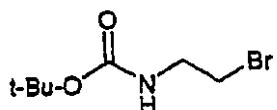
実施例-21Bの生成物の試料（20 g、83ミリモル）を、オーバーヘッド攪拌機および環流凝縮器を備えた丸底フラスコに入れた。この固体に100mLの濃塩酸を加えた。この反応混合物を95まで7日かけてゆっくり加熱した。この反応混合物を、次に、250mLのトルエンで処理して非極性有機不純物を除去した。次に、その水溶液を濃縮した。粗表題生成物が重量14 gの有機樹脂として得られた。この樹脂をエチルエーテル/塩化メチレンの下で粉末化し、そして濾過して13 gの表題物質を淡褐色の吸湿性粉末として与えた。¹H NMR (D₂O) 4.70 (s, HDO交換), 3.08 (d, 1H

50

) , 2 . 8 0 (d , 1 H) , 1 . 4 8 (s , 3 H) 。

【 0 2 5 2 】

実施例 - 2 1 D) 2 - [(1 , 1 - ジメチルエトキシカルボニル) アミノ] エチル] ブロミド

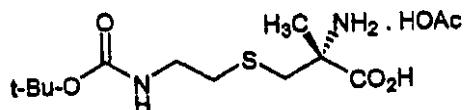


【 0 2 5 3 】

オーバーヘッド攪拌機、熱電対および窒素入口を備えた 5 L の R S フラスコに 3 リットルの酢酸エチルを装填し、そして攪拌を開始した。これにジ - t e r t - プチルジカーボネート (5 4 5 g 、 2 . 5 0 モル) および 2 - ブロモエチルアミン臭化水素酸塩 (5 5 3 . 7 g 、 2 . 7 0 モル) を窒素ブランケット下で加えた。このバッチを氷浴中で 5 まで冷却し、そして N - メチルモルホリン (2 7 3 g 、 2 . 7 0 モル) を約 0 . 5 時間にわたって滴下した。添加が完了した後、このバッチを一晩攪拌し、そして周囲温度まで暖めた。16 時間後に、このバッチを 1 . 5 L の D I 水を加えることによって急冷した。その有機層を希 H C l 、重炭酸ナトリウム溶液、続いてブラインで洗浄した。その乾燥された有機溶液は、溶媒が除去されて、凍ると淡黄色の固体になる油を与えた。合計 4 9 6 g (収率 8 8 %) の表題生成物が約 9 6 % 純度で得られた。

【 0 2 5 4 】

実施例 - 2 1 E) S - [2 - [(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システイン酢酸塩

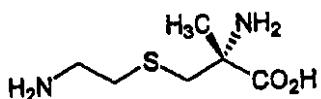


【 0 2 5 5 】

4 3 5 g のメタノールが装填されている 3 L のフラスコにオーバーヘッド攪拌機と熱電対を取り付け、そして N₂ パージ下に保持した。この反応フラスコに 1 5 0 . 0 g (0 . 8 0 4 モル) の実施例 - 2 1 C の生成物を攪拌しながら注意深く加えて溶解させた。この反応溶液に、温度を 2 0 ~ 3 0 に保って、 1 5 4 . 7 g の固体 K O H を 8 4 0 m L の脱ガスしたメタノールに溶解することによって調製した K O H 溶液を滴下した。実施例 - 2 1 C の生成物 (1 8 0 . 2 g 、 0 . 8 0 4 モル) を 3 7 5 m L のメタノールに溶解し、この溶液を上記の冷反応混合物に 1 0 ~ 1 2 において 1 時間にわたり滴下した。反応が完了したとき、このバッチの pH を pH 5 に調整した。次いで、この反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、その濾液を濃縮して 4 5 4 g の黄褐色の固体生成物をもたらした。この表題生成物を、酢酸エチルでスラリー化して重量 2 9 9 g のオフホワイトの固体を与えた。この粗表題生成物の固体は、さらに精製することなく次の工程に運ばれた。酢酸塩としての ¹H N M R (D₂O) 4 . 6 8 (s , D₂O 交換) , 3 . 1 2 (m , 3 H) , 2 . 6 8 (m , 3 H) , 1 . 8 3 (s , 3 H) , 1 . 4 2 (s , 3 H) , 1 . 3 2 (s , 9 H) 。

【 0 2 5 6 】

実施例 - 2 1 F) S - (2 - アミノエチル) - 2 - メチル - L - システイン



【0257】

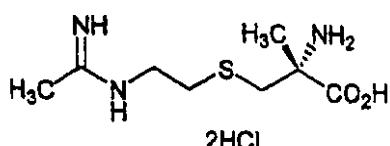
オーバーヘッド攪拌機および窒素バージ手段を備えた丸底フラスコに 150 mL の 37% 塩酸を加えた。攪拌機を始動させ、そしてこの容器に 150 mL の水を、続いて 173 g の実施例 - 21 E の粗生成物を加えた。この反応混合物を 2 時間攪拌し、その透明な褐色溶液のバッチを濃縮して、表題生成物の粗二 HCl 塩を褐色シロップ（約 157 g）として与えた。これを 200 mL の水に再溶解し、そして木炭で脱色した。この溶液を Dowe x 樹脂のカラムを通過させ、そして中性の表題生成物を水酸化アンモニウム水溶液で溶離して、約 94% 純度を持つこの物質を 64% でもたらした。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) 4.68 (s, D₂O 交換), 2.9 (m, 3 H), 2.6 (m, 3 H), 1.20 (s, 3 H)。

【0258】

重合体結合トリアザビシクロ [4.4.0] デセ - 5 - エン樹脂 (Fluka) 38 g を、丸底フラスコ中で 160 mL のエタノールの中に懸濁させた。この攪拌されている樹脂スラリーに 40 mL のエタノール中における実施例 - 21 F のアミノ酸生成物 (7.5 g) を加えた。この反応混合物にエチルアセトイミデート 6.5 g (53 ミリモル) を一部ずつ加えた。この反応混合物を窒素下で 16 時間攪拌した。その樹脂を濾過し、そしてそのフィルター上で 10 mL の濃 HCl を含んでいる 100 mL のエタノールで洗浄した。その濾液を合わせて濃縮し、12 g の粗表題生成物を淡褐色の粘稠な半固体として与えた。収率は約 60 ~ 70% で、その表題生成物は 90% の純度を示した。この表題生成物を逆相クロマトグラフィーでさらに精製した。¹H NMR (D₂O) 4.74 (s, D₂O 交換), 3.37 (t, 2 H), 3.08 (d, 1 H), 2.93 (d, 1 H), 2.74 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.48 (s, 3 H)。

【0259】

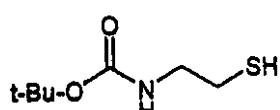
実施例 22



S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル]
- 2 - メチル - L - システイン , 二塩酸塩

【0260】

実施例 - 22 A) N - Boc - システアミン



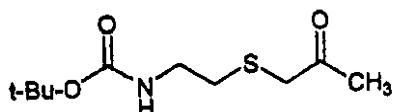
【0261】

3 L の 4 つ口 RB フラスコを窒素で 20 分間バージし、次いで 2 - アミノエタンチオール塩酸塩 (113.6 g、1 モル)、ジ - tert - プチル - ジカーボネート (218.3 g、1 モル) および 500 mL のトルエンを逐次装填した。この混合物を氷水浴で冷却し、そして窒素で 10 分間バージした。この攪拌されている混合物に水酸化ナトリウム (2

. 5 N、880 mL、2.2モル)を、0~11の間ににおいて、約1.5時間で加えた。水酸化ナトリウムの添加が完了した後、その冷却浴を外し、この結果得られた反応混合物を室温まで加温し、そして周囲温度で一晩攪拌した。これは表題生成物の溶液を与えた。

【0262】

実施例 - 22B)



10

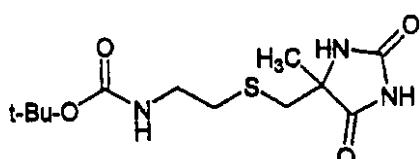
【0263】

実施例 - 22Aの生成物溶液を氷水浴で冷却した。激しく攪拌されたこの反応混合物にクロロアセトン(101.8 g、1.1モル)の試料を8~11の間ににおいて約50分間にわたって加えた。クロロアセトンの添加が完了した後、その冷却浴を外し、この結果得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。そのトルエン層を分離し、水(250 mL)で洗浄し、そして回転蒸発器で、85において、ハウス・バキューム(house vacuum)下で、続いて高真空下で濃縮して粗表題化合物(225.7 g、96.7%)を与えた。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) δ 4.95 (bs, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.54 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。

20

【0264】

実施例 - 22C) [2-[[(4-メチル-2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル)メチル]チオ]エチル]カルバミン酸, 1,1-ジメチルエチルエステル



30

【0265】

オーバーへッド攪拌機、熱電対、および空のフラスコと苛性アルカリトラップとに接続された凝縮器を備えた3 Lの4つ口RBフラスコに、実施例 - 22Bの生成物(70 g、0.3モル)、無水エタノール(80 mL)、シアン化ナトリウム(19.1 g、0.39モル)、炭酸アンモニウム(43.3 g、0.45モル)および水(720 mL)をこの順序で加えた。第4の口を栓で閉じた。この結果得られた反応混合物を67~68で6時間加熱した。続いて、そのほとんど透明な褐色の溶液を室温まで冷却した。冷却するとすぐに固体が形成し始め、その不均質混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を、次に、12%塩酸で、-2と2の間ににおいて約1時間でpH 2まで酸性化した。この冷反応混合物をpH 1.2でさらに30分間攪拌し、次いで濾過した。そのフラスコを蒸留水(2×250 mL)ですすぎ洗いし、その各々の洗い液を用いて上記固体ケーキを洗浄した。その固体を再び蒸留水(2×250 mL)で洗浄し、次に4日間風乾した。この乾燥固体を200 mLのトルエンを用いて0.5時間摩碎した。このスラリーを濾過した。その固体をトルエン(50 mL)および1:4比のトルエン/ヘキサン(100 mL)で逐次すすぎ洗いし、次いで室温で一晩風乾して、m.p. 134~136の表題化合物を83.1%の収率で与えた。¹H NMR(DMSO_{d6}, 400 MHz) δ 10.62 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.83 (m, 0.9H), 6.48 (bs, 0.1H), 3.29 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.

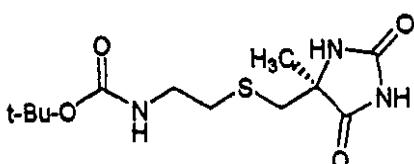
40

50

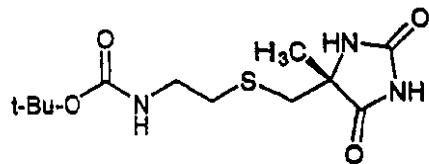
9.5 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO_d₆, 400 MHz) 178.1, 157.1, 156.1, 78.4, 63.7, 40.7, 39.4, 33.2, 28.9, 23.8。C₁₂H₂₁N₃O₄Sの分析・計算値：C, 47.51；H, 6.98；N, 13.85；S, 10.57。実測値：C, 47.76；H, 6.88；N, 13.77；S, 10.75。

【0266】

実施例 - 22D) R および S - [2 - [(4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - イミダゾリジニル) メチル] チオ] エチル] カルバミン酸, 1 , 1 - ジメチルエチルエステル



S 鏡像異性体



R 鏡像異性体

10

【0267】

実施例 - 22C の反応生成物を、メタノールで溶離する Chirilpak™ AD カラムでその R 鏡像異性体と S 鏡像異性体とに分離した。S 異性体が最初の溶離異性体で、その後に R 鏡像異性体が続いた。両異性体が後続の転位反応で用いられた。

20

【0268】

S 鏡像異性体：

MeOH 中における 25 での [] = +43.0 (365 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.49 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.9 (q, 2H, d), 3.20 (m, 2H)。IR : cm⁻¹ = 1772, 1709。

【0269】

C₁₂H₂₁N₃O₄S (式量 = 303.38) の分析・計算値：C 47.51；H 6.98；N 13.85。実測値：C 47.39；H 6.62；N 13.83。M + H = 304。

30

【0270】

R 鏡像異性体：

MeOH 中における 25 での [] = -46.3 (365 nm)。 ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) 1.48 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.85 (q, 2H, d), 3.18 (m, 2H)。IR : cm⁻¹ = 1770, 1711。

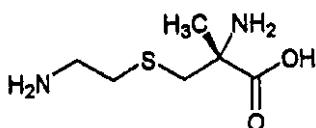
【0271】

C₁₂H₂₁N₃O₄S (式量 = 303.38) の分析・計算値：C 47.51；H 6.98；N 13.85。実測値：C 48.15；H 7.04；N 14.37。M + H = 304。

【0272】

実施例 - 22E) S - (2 - アミノエチル) - 2 - メチル - L - システイン

40



【0273】

酸加水分解法：

蒸留凝縮器を備えた 500 mL の 3 つ口丸底フラスコに実施例 - 22D の R - 異性体生成物 (45.8 g, 150.9 ミリモル) を装填し、そして室温で攪拌しながら 48% HBr

50

r 水溶液 (160 mL) により滴下式で処理した。ガスの発生が止まつたら、その混合物を、加熱マントルで、ポット温度が126に達し、同時に揮発性t-ブチルプロミド(b p 72~74)が、続いて少量のHBr水溶液(約15mL)が留出するまで加熱した。上記蒸留凝縮器を環流凝縮器に取り替え、そしてその混合物を環流温度で30時間加熱した。この溶液を濃縮し、その残分を水(250mL)に溶解し、そしてDowexTM 50WX4-200イオン交換樹脂(8.5×11cm)の上に装填し、そして水(2L)で、続いて希薄水酸化アンモニウム水溶液(30mLの28~30%水酸化アンモニウムを水3Lで1000mLまで希釈)で溶離した。所望生成物を含んでいる部分を合わせ、濃縮し、そして真空下で75~80において2時間乾燥して22.1g(82%)の表題生成物·S-(2-アミノエチル)-2-メチル-L-システインを白色固体として与えた。プロトンおよびC-13NMRスペクトルは表題生成物と一致する。Mp 157。¹H NMR(400MHz, D₂O) 1.19(3H, s), 2.53(1H, d, J=13.6Hz), 2.57-2.72(2H, m), 2.92(1H, d, J=13.6Hz), 2.92(2H, t, J=6.8Hz); ¹³C NMR(100MHz, D₂O) 24.7, 31.3, 38.9, 40.9, 59.6, 180.7。

【0274】

C₆H₁₄N₂O₂S+0.1H₂Oの分析・計算値:C, 40.02; H, 7.95; N, 15.56; S, 17.18。実測値:C, 39.93; H, 7.98; N, 15.38; S, 17.70。

【0275】

塩基加水分解法:

攪拌機を備えたステンレス鋼製オートクレーブに、実施例-22DのR-異性体生成物24.2g(0.08モル)を加えた。この装置を窒素でバージした後、128g(0.32モル)の10%苛性ソーダを加えると、溶液が生成した。このオートクレーブを密封し、そして120まで昇温して30時間加熱した。室温まで冷却した後、オートクレーブをガス抜きして、表題生成物のナトリウム塩の水溶液142mL(151g)を与えた。

¹H NMR(HClで酸性化し、そしてD₂Oで希釈した試料, 400MHz): 1.47(s, 3H), 2.75(m, 2H), 2.90(d, 1H, J=14.8Hz), 3.06(t, 2H, J=6.4Hz), 3.14(d, 1H, J=14.8Hz)。¹³C

NMR(HClで酸性化し、そしてD₂Oで希釈した試料, 100MHz): 172.9, 60.8, 39.1, 39.0, 30.4, 22.2。MS(MS/CI-LC) M+1 179。

【0276】

DBU(218L、1.46ミリモル)およびエチルアセトイミデート塩酸塩(171mg、1.34ミリモル)を、25mLの1つ口丸底フラスコ中のエタノール(6mL)に室温(~20)で溶解した。この溶液に実施例-22Eの表題生成物(200mg、1.12ミリモル)を一度に全部加えた。この混合物を実施例-22Eの表題生成物が消費されるまで(1~2時間)攪拌した。この混合物を氷浴で冷却し、次いで6M HCl(830L)で処理した。¹H NMR分析は化学的収率が95モル%以上であることを示した。その溶媒を蒸発させ、そして実施例-22の表題生成物を逆相またはイオン交換クロマトグラフィーで精製した。

【0277】

塩基加水分解反応生成物の(実施例-22Eの表題生成物~20gを含む)溶液210gを、500mLの3つ口丸底フラスコに入れた。この装置に機械的攪拌機、ディーン-スターク装置(20mL、コックの栓を備える)、凝縮器および温度コントローラを装着した。上記混合物から水(140mL)を留出させ、そのポットに1-ブタノール(150mL)を加え、そして残っている水(37mL)を共沸蒸留した。追加の1-ブタノール(13mL)を蒸留で、ポット温度が117に達するまで除去した。そのブタノールスラリーを室温まで冷却し、そしてセライトパッドを通して濾過した。その塩類を1-ブタノール(2×20mL)で洗浄した。DBU(21.8L、146ミリモル)およびエ

10

20

30

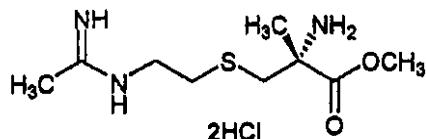
40

50

チルアセトイミデート塩酸塩（17.1 mg、13.4ミリモル）を、500 mLの3つ口丸底フラスコ中の1-ブタノール（40 mL）に室温で溶解した。この装置に機械的攪拌機、滴下漏斗および温度プローブを装着した。その滴下漏斗に上記の実施例-22Eの表題生成物 / 1-ブタノール溶液を入れ、そしてポット温度を25℃未満に維持しながら上記エチルアセトイミデート / DBU溶液に加えた。この混合物を出発物質が消費されるまで（2～3時間）攪拌した。濃HCl（94 mL）と水（100 mL）の溶液を1 Lの3つ口丸底フラスコに入れ、そして0℃まで冷却した。この装置に、機械的攪拌機、滴下漏斗および温度プローブを装着した。その滴下漏斗に上記反応混合物を入れた。この反応混合物を、温度を25℃未満に維持しながら上記HCl水溶液に加えた。この溶液に酢酸エチル（100 mL）を加え、そしてその層を分離した。その水性層をもう一度酢酸エチル（100 mL）で洗浄した。¹H NMR分析は、化学的収率が95モル%以上であることを示した。この実施例-22の表題生成物を逆相またはイオン交換クロマトグラフィーで精製した。¹H NMR（400 MHz, D₂O）1.49 (3 H, s), 2.08 (3 H, s), 2.74 (2 H, m), 2.91 (1 H, d), 3.17 (1 H, d), 3.35 (2 H, t)。

【0278】

実施例23



S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 -
メチル - L - システインメチルエステル , 二塩酸塩

【0279】

無水メタノール（40 mL）に溶解した実施例22の生成物（1.0 g、3.42ミリモル）を、磁気攪拌子および熱電対を備えた500 mLの3つ口丸底フラスコに加えた。窒素下にあるこの反応混合物を0℃まで冷却した。この反応溶液中にHClガスを1分間泡立てた。この反応混合物を室温まで加温し、そして一晩攪拌し続けた。この反応混合物から試料を採取し、濃縮した。NMRおよび質量分析は出発物質と生成物であることを示した。その溶媒を駆出し、その油状残分を無水メタノール（40 mL）に再溶解し、0℃まで冷却し、そしてその溶液の中にHClガスを1分間泡立てた。この反応混合物を室温まで加温し、そして一晩攪拌した。この反応混合物から試料を採取し、濃縮した。NMRおよび質量分析は出発物質が微量で、大部分が生成物であることを示した。その溶媒を駆出し、その油状残分を無水メタノール（40 mL）に再溶解し、0℃まで冷却し、そしてその溶液の中に再びHClガスを1分間泡立てた。この反応混合物を室温まで加温し、そして一晩攪拌した。この反応混合物から試料を採取し、濃縮した。NMRおよび質量分析は所望とされる表題生成物であることを示すだけであった。この反応混合物を濃縮して1.01 gの淡黄色の油を与えた。収率97%。この反応混合物をアセトニトリル（50 mL）中で3時間攪拌して、表題生成物を白色の微粉末として回収した。484 mg。質量分析：(ZMD Waters Micromass、エレクトロスプレイ)、234.2におけるM+H⁺。

【0280】

¹H NMR : (400 MHz, D₂O) 1.51 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.72 (t, 2 H), 2.97 (d, 1 H), 3.19 (d, 1 H), 3.36 (t, 2 H), 3.73 (s, 3 H)。¹³C NMR : 18.58, 21.69, 30.79, 37.79, 41.58, 54.24, 60.75, 165.41, 171.35。

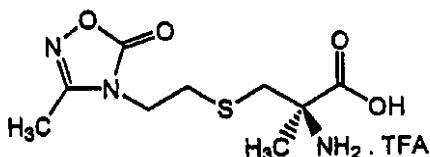
【0281】

C₉H₁₉N₃O₂S + 2HCl + 0.3H₂O (311.66) の分析・計算値 : C 34.6 50

8 , H 6 . 9 8 , N 1 3 . 4 8 , C 1 2 2 . 7 5 , S 1 0 . 2 9 。 実測値 : C 3 4 . 5
1 , H 6 . 9 9 , N 1 3 . 7 5 , C 1 2 2 . 7 5 , S 1 0 . 4 3 。

【0282】

実施例 2 4



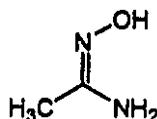
10

2 - メチル - S - [2 - (3 - メチル - 5 - オキソ -
1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 4 (5 H) - イル)

エチル] - L - システイン , トリフォルオロ酢酸塩

【0283】

実施例 - 2 4 A) N' - ヒドロキシエタンイミドアミド



20

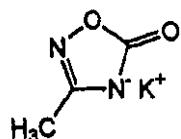
【0284】

3 L の丸底フラスコにエタノール (1 . 2 L) 中のヒドロキシリルアミン塩酸塩 (1 3 8 . 9 8 g 、 2 . 0 モル) を加え、続いてナトリウムエトキシド (1 3 6 . 1 g 、 2 . 9 モル) をゆっくり添加した。温度を 2 5 ~ 3 0 の間に保った。次に、この反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。沈殿した NaCl を濾別し、そしてエタノール (1 0 0 mL) で洗浄した。濾液中のヒドロキシリルアミン遊離塩基を、アセトニトリル (1 1 2 . 7 5 g 、 2 . 7 5 モル) 入りの 3 L のフラスコに加えた。次に、この混合物を一晩環流に付した。冷却後に、その溶媒をその原容積の 5 0 % まで真空中で注意深く除去した。その反応混合物を次に氷浴中に 1 時間入れておき、そして結晶が形成されたらそれを濾別した。その濾液を再びその原容積の 5 0 % まで注意深く濃縮した。その反応混合物を氷の中に入れ、その結果得られた結晶を濾過により再び単離して 5 2 g (3 5 %) の表題生成物を与えた。

30

【0285】

実施例 - 2 4 B) カリウム 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリン - 5 - オネート



40

【0286】

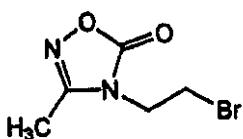
2 5 mL の丸底フラスコに、実施例 - 2 4 A の生成物 (1 g 、 0 . 0 1 3 モル) 、カリウム t - ブトキシド (1 . 5 9 g 、 0 . 0 1 3 モル) およびジエチルカーボネート (8 . 1 8 mL 、 0 . 0 6 7 モル) を加えた。この反応混合物を次に 5 時間環流させた。その溶媒を除去し、その結果得られた固体を塩化メチレンおよびジエチルエーテルを用いて摩碎した。次に、その固体表題生成物を高真空中で乾燥して 1 . 5 7 g (8 7 %) を与えた。

¹H NMR (d₆ - DMSO 、 3 0 0 MHz) 1 . 6 9 (b s , 3 H) 。 ¹³C NMR (d₆ - DMSO 、 9 9 MHz) 1 3 . 2 6 , 1 6 6 . 5 4 , 1 7 3 . 9 9 。

【0287】

50

実施例 - 24C) 3 - メチル - 1 - (1 - ブロモエチル) - 2 , 4 - オキサジアゾリン - 5 - オン



【0288】

250 mL の丸底フラスコに、DMF (100 mL) 中の実施例 - 24B の表題生成物・カリウム 3 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾリン - 5 - オネート (10.13 g、0.0734 モル) を加えた。このスラリーに 1 , 2 - ジブロモエタン (31.54 mL、0.366 モル) を加えた。この反応混合物を油浴中において 130 °C で 2 時間加熱した。その油浴を取り外し、そしてその反応混合物を冷却し、その後に水 (200 mL) および酢酸エチル (50 mL) を加えた。その有機化合物を集め、そして 3 X の 100 mL のブライインで洗浄した。この有機化合物を MgSO₄ 上で乾燥し、次いで真空中で濃縮して 9.1 g (60%) の表題化合物を与えた。

【0289】

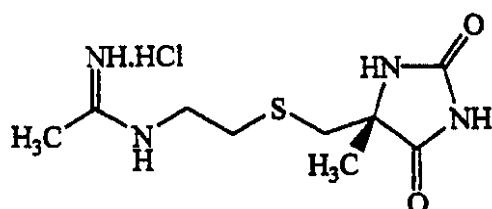
¹H NMR (CDCl₃、300 MHz) 2.21 (s, 3 H), 3.12 (t, 2 H), 3.91 (t, 2 H)。

【0290】

100 mL の丸底フラスコ中のメタノール 75 mL を、それを通して窒素を 5 分間泡立てるこによって脱酸素した。このメタノール 50 mL に NaOH (1.6 g、0.040 モル) を加えた。この懸濁液を油浴中で 45 °C において 30 分間攪拌すると、その後でその NaOH が溶解した。この結果得られた溶液を室温まで冷却し、そしてアルファ - メチルシステイン (1.72 g、0.010 モル) を 10 mL の脱酸素化メタノールの中に加えた。この反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。この反応混合物に、10 mL の脱酸素化メタノール中にある実施例 - 24C の生成物 (2.07 g、0.010 モル) を加えた。この反応は、その混合物を一晩攪拌した後に質量スペクトル分析によって示されるとおり、完了した。この反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、そして逆相クロマトグラフィーを用いて精製すると、実施例 24 の表題生成物がそのトリフルオロ酢酸塩として 3.0 g (93%) 与えられた。M.S. M + H⁺ (262.0), M + Na⁺ (282.0)。¹H NMR (CD₃OD、300 MHz) 1.39 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.74 (m, 2 H), 2.84 (m, 2 H), 3.72 (t, 2 H)。

【0291】

実施例 25



[2 - [[(4R) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - イミダゾリジニル] メチル] チオ] エチル] (1 - N - イミノエチル) アミン

【0292】

実施例 - 22D の [2 - [[(4R) - 4 - メチル - 2 , 5 - ジオキソ - 4 - イミダゾリジニル] メチル] チオ] エチル] カルバミン酸 , 1 , 1 - デミチルエチルエステル異性体生成物 (2.05 g、6.5 ミリモル) を、ジオキサン中 4.0 N の HCl 1.25 mL に溶解し、そして 10 分間攪拌した。2 N HCl (5 mL) の添加後、その反応混合物をさらに 2 時間攪拌した。次いで、この反応混合物を減圧下で濃縮して 1.68 g の赤褐

色のゴム状固体を与えた。この物質を 25 mL の脱イオン水中に吸収させ、そしてその pH を 2 N NaOH で 8.4 に調整した。次に、pH を 8.4 に保ちながらエチルアセトイミデート塩酸塩 (2.39 g、0.019 モル) を加えた。この反応混合物を、次に、室温において、pH 8.4 で 1 時間攪拌した。次いで、この反応混合物の pH を、適量の 1 N HCl を加えることによって 3.5 に調整し、そしてさらに 16 時間攪拌した。この反応混合物を、次に、回転蒸発器で濃縮して粗生成物を得、これを Gilson 分取 HPLC で精製すると、所望とされる生成物が白色の吸湿性固体として収率 70 % で与えられた。

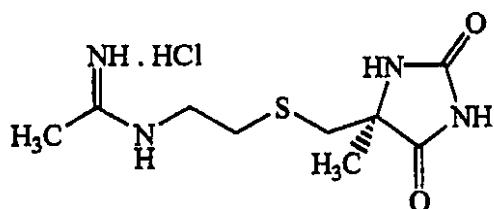
【0293】

質量 $M^{+1} = 245$ 。H₂O 中における 25 での $[] = -37.6$ (365 nm)。 10

【0294】

C₉H₁₆N₄O₂S + 1.0 HCl + 1.3 H₂O (式量 = 304.20) の分析・計算値 : C 35.54, H 6.49, N 18.42, Cl 11.65, S 10.54。実測値 : C 35.83, H 6.08, N 18.55, Cl 11.19, S 10.63。

【0295】

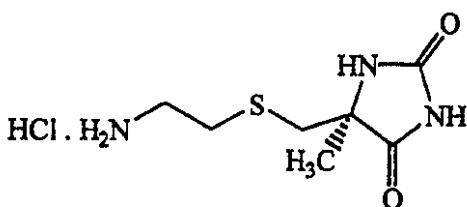
実施例 26

20

[2-[(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル]メチル]チオ]エチル] (1-N-イミノエチル)アミン塩酸塩

【0296】

実施例 - 26 A) (5S)-5-[(2-アミノエチル)チオ]メチル]-5-メチル-2,4-イミダゾリジンジオン, 一塩酸塩



30

【0297】

実施例 - 22 D の [2-[(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル]メチル]チオ]エチル]カルバミン酸, 1,1-ジメチルエチルエステル異性体生成物を、トルエン中 66 % の酢酸エチル、Biotope Flash 75 シリカゲルを用いるクロマトグラフィーで精製した。この物質の試料 (5.9 g、16.5 ミリモル、MeOH 中における 25 での $[] = +45.7$ 、365 nm) を、次に、16.5 mL の THF に溶解し、そしてジオキサン中 4.0 N の HCl 1.4.125 mL で処理した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、そして TLC でモニターした。次に、その遊離アミン生成物を逆相媒体 (YMC-ODS-AQ) を用いるクロマトグラフィーで精製すると、4.8 g の表題物質がもたらされた。 40

【0298】

実施例 - 26 A の生成物の試料 3.5 g (17.2 ミリモル) を、10 % NaOH 溶液で pH 9-10 になるまで処理した。この溶液に、10 % NaOH の溶液を加えることによって pH を 9 に調整しながら、4.26 g のエチルアセトイミデート塩酸塩を加えた。pH 9 で 2 時間攪拌した後、適量の 0.1 N HCl を加えることによってその pH を 7. 50

5に調整した。この溶液をさらに2時間攪拌し、その後0.1N HClを加えることによってそのpHを4.5にさらに調整した。この溶液を10時間攪拌した後、その水を減圧下(11ミリバール)および47の水浴の下で除去した。その粗表題生成物を逆相媒体(YMC-ODS-AQ)を用いてクロマトグラフ精製すると、156mgの表題物質が与えられた。H₂O中における25での[] = +54.8(365nm)。

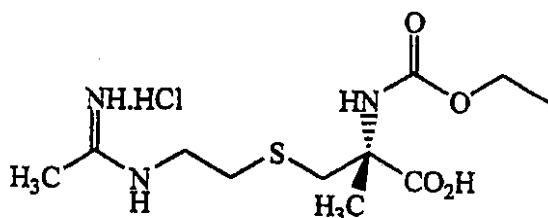
【0299】

C₉H₁₆N₄O₂S + 1.0HCl + 0.85H₂O (式量=396.09) の分析・計算値 : C 36.51, H 6.37, N 18.92, Cl 11.97, S 10.83。実測値 : C 36.69, H 6.32, N 18.85, Cl 11.46, S 11.12。

【0300】

実施例27

10



N - (エトキシカルボニル) - S - [2 - [(1 - イミノエチル)
アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システイン , 一塩酸塩

20

【0301】

実施例1の生成物の試料(3.22g、0.01モル)を50mLの脱イオン水に吸収させ、これにK₂CO₃(2.76g)を加え、続いてエチルクロロホルムート(1.08g、0.01モル)を添加した。この反応混合物を25で1時間攪拌し、次いで回転蒸発器で濃縮して白色固体を与えた。この固体をHPLCで精製して所望とされる生成物を与えた。

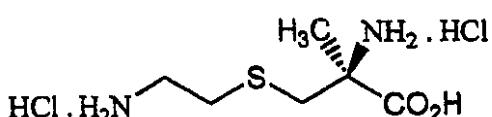
【0302】

質量M⁺¹ = 292。

【0303】

実施例28

30



S - (2 - アミノエチル) - 2 - メチル - D - システイン二塩酸塩

【0304】

実施例-22Dの[2-[[(4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-4-イミダゾリジニル]メチル]チオ]エチルカルバミン酸、1,1-ジメチルエチルエステル生成物の試料(1.025g、3.25ミリモル)を35mLの濃HClに溶解し、そして環流温度で46時間攪拌した。この反応混合物を次に減圧下で濃縮して、900mgの赤褐色のゴム状固体を与えた。この粗生成物を逆相HPLCで精製して純粋なS - (2 - アミノエチル) - 2 - メチル - D - システイン二塩酸塩(800mg、収率98%)を与えた。質量M⁺¹ = 179。H₂O中における25での[] = -85.6(365nm)。

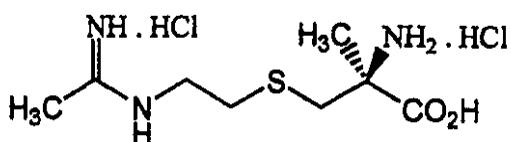
40

【0305】

C₆H₁₄N₂O₂S + 2HCl + 1H₂O + 1.6NH₄Cl (式量=356.39; 正確な質量178.07) の分析・計算値: C 20.22, H 7.35, N 14.15, Cl 35.81, S 9.00。実測値: C 20.09, H 6.95, N 14.55, Cl 36.15, S 9.56。

50

【0306】

実施例 29

[2 - (1 - イミノエチルアミノ) エチル]

- 2 - メチル - D - システイン塩酸塩

10

【0307】

実施例 28 の生成物の試料 (1.25 g、0.005 モル) を 20 mL の脱イオン水中に吸収させ、そしてその pH を 0.1 N NaOH で 8.5 ~ 9 の間に調整した。この攪拌された反応混合物に、次に、pH を 8.5 に保ちながら、エチルアセトイミデート塩酸塩 (2.39 g、0.019 モル) を加えた。次に、この反応混合物を 25 および pH 8.5 で 2 時間攪拌した。次いで、この反応混合物の pH を、適量の 0.1 N HCl を加えることによって 4.0 に調整した。この反応混合物を次に回転蒸発器で濃縮し、その粗生成物の残分を、0.1% ACOH / CH₃CN / H₂O を有する YMC AQ カラムを使用している Gilson HPLC 系で精製して所望とされる生成物を定量的収率で与えた。

20

【0308】

質量 M⁺¹ = 220。H₂O 中における 25 での [] = -134.5 (365 nm)。

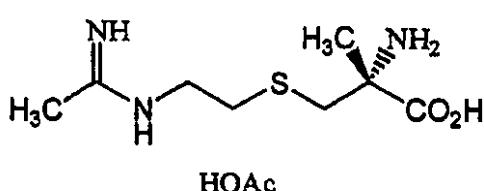
【0309】

C₈H₁₇N₃O₂S + 1.2 HCl + 2 H₂O (式量 299.09; 正確な質量 219.100.72) の分析・計算値: C 32.13, H 7.48, N 14.05, Cl 14.22, S 10.42。実測値: C 32.39, H 7.26, N 14.05, Cl 14.33, S 10.42。

【0310】

実施例 30

30



S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル]

- 2 - メチル - L - システイン , 酢酸塩

【0311】

200 ~ 400 メッシュの、アセテート形の Bio-Rad AG 1 × 8 樹脂 (300 g、960 ミリ当量) を HPLC 級の水中でスラリー化し、そして直径 8 cm のカラムの上に装填した。その水をカラム頂部まで排水し、その後 10 mL の水に溶解した実施例 1 の生成物 37 g (116 ミリモル) をそのカラムの上に装填した。この物質を次に 1 L の水で溶離した。初めの 200 mL 部分は生成物を含まず、続く 500 mL が、減圧下での水の除去後に、所望とされる表題生成物 30 g を白色ガラス状固体としてもたらした。

40

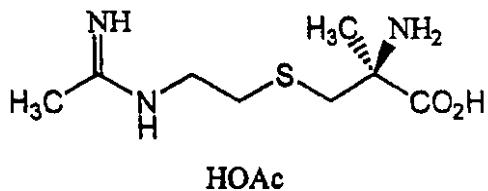
【0312】

C₈H₁₇N₃O₂S + CH₃COOH + 1.3 H₂O の分析・計算値: C 39.67, H 7.86, N 13.88。実測値: C 39.96, H 7.87, N 13.69。

【0313】

実施例 31

50



S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル]

- 2 - メチル - D - システイン , 酢酸塩

10

【 0 3 1 4 】

実施例 2 9 の生成物の、一塩酸塩としての試料 (1 0 1 m g 、 0 . 3 3 ミリモル) を、実施例 3 0 の方法で表題一酢酸塩に転化した。

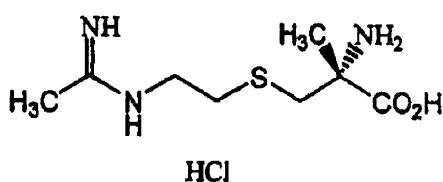
【 0 3 1 5 】

C₈H₁₇N₃O₂S · CH₃COOH + 0 . 0 5 HCl + 2 . 2 H₂O の分析・計算値 : C 37 . 4 1 , H 8 . 0 1 , N 13 . 2 , Cl 0 . 5 6 。実測値 : C 37 . 3 0 , H 7 . 9 2 , N 13 . 1 7 , Cl 0 . 4 1 。

【 0 3 1 6 】

実施例 3 2

20



S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル]

- 2 - メチル - L - システイン , 一塩酸塩

30

【 0 3 1 7 】

この物質は、実施例 1 の生成物を、実施例 2 8 に記載した条件を用いて逆相カラムを通過させることによって製造された。

【 0 3 1 8 】

C₈H₁₇N₃O₂S + 1 . 0 5 HCl + 0 . 8 H₂O の分析・計算値 : C 35 . 3 5 , H 7 . 3 6 , N 15 . 4 4 , Cl 13 . 6 5 。実測値 : C 35 . 3 3 , H 7 . 2 8 , N 15 . 4 5 , Cl 13 . 6 8 。

【 0 3 1 9 】

実施例 3 3

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システインの D - ガラクツロン酸塩

40

実施例 3 0 の酢酸塩生成物の攪拌された 0 . 0 0 1 M 溶液 1 0 m L に、 D - ガラクツロン酸一水和物 (0 . 2 1 g 、 0 . 0 0 1 モル) を加えた。2 時間攪拌した後、その溶液を真空中で濃縮した。表題ガラクツロン酸塩を 1 0 m L の水に溶解し、そして凍結乾燥した。

【 0 3 2 0 】

実施例 3 4

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - D - システインの琥珀酸塩

表題物質は、琥珀酸と実施例 3 1 の生成物から実施例 3 3 の方法によって製造された。

【 0 3 2 1 】

C₈H₁₇N₃O₂S + C₄H₆O₄ + 1 . 5 H₂O の分析・計算値 : C 39 . 5 5 , H 7 . 1 9

50

, N 1 1 . 1 5 。実測値：C 3 9 . 2 4 , H 6 . 0 4 , N 1 1 . 4 1。

【0322】

実施例35

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル]

- 2 - メチル - L - システインの琥珀酸塩

表題物質は、琥珀酸と実施例30の生成物から実施例33の方法によって製造された。

【0323】

C₈H₁₇N₃O₂S + C₄H₆O₄ + 1 . 1 H₂O の分析・計算値：C 3 9 . 9 9 , H 7 . 4 0

, N 1 2 . 3 3 。実測値：C 4 0 . 3 5 , H 7 . 1 1 , N 1 1 . 7 6。

【0324】

10

実施例36

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 -

メチル - L - システインのエタノールアミン塩

表題物質は、エタノールアミンと実施例30の生成物から実施例33の方法によって製造された。

【0325】

C₈H₁₇N₃O₂S + C₂H₇NO + 2 HC₁ + 1 . 3 H₂O の分析・計算値：C 3 1 . 7 3 ,

H 7 . 6 7 , N 1 4 . 8 0 , C₁ 1 8 . 7 3 。実測値：C 3 1 . 4 1 , H 7 . 6 0 , N

1 5 . 0 0 , C₁ 1 9 . 1 2 。

【0326】

20

実施例37

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 -

メチル - L - システインのエチレンジアミン塩

表題物質は、エチレンジアミンと実施例30の生成物から実施例33の方法によって製造された。

【0327】

C₈H₁₇N₃O₂S + 2 HC₁ + C₂H₈N₂ + 1 . 2 H₂O の分析・計算値：C 3 2 . 1 2 ,

H 7 . 9 2 , N 1 8 . 7 3 , C₁ 1 8 . 9 6 。実測値：C 3 1 . 9 0 , H 9 . 1 9 , N

1 8 . 0 8 , C₁ 1 9 . 1 1 。

【0328】

30

実施例38

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 -

メチル - L - システインの D L - アスパラギン酸塩

表題物質は、D L - アスパラギン酸と実施例30の生成物から実施例33の方法によって製造された。

【0329】

C₁₂H₂₄N₄O₆S + 1 . 8 H₂O + 0 . 4 HOAc (式量 = 4 0 8 . 8 6) の分析・計算

値：C 3 7 . 6 0 , H 7 . 2 0 , N 1 3 . 7 0 。実測値：C 3 7 . 5 9 , H 7 . 6 6 , N

1 3 . 7 3 。

【0330】

40

実施例39

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 -

メチル - L - システインの D - グルタミン酸塩

表題物質は、D - グルタミン酸と実施例30の生成物から実施例33の方法によって製造された。

【0331】

C₁₃H₂₆N₄O₆S + 1 . 8 H₂O + 0 . 3 HOAc (式量 = 4 1 6 . 8 8) の分析・計算

値：C 3 9 . 1 8 , H 7 . 4 5 , N 1 3 . 4 4 。実測値：C 3 9 . 4 7 , H 7 . 5 2 , N

1 3 . 2 9 。

【0332】

50

実施例 4 0

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル]

- 2 - メチル - L - システインのケエン酸塩

表題物質は、ケエン酸と実施例 3 0 の生成物から実施例 3 3 の方法によって製造された。

【 0 3 3 3 】

$C_{14}H_{25}N_3O_9S + 0.5H_2O + 0.1HOAc + 0.15EtOH$ (式量 = 433.36) の分析・計算値: C 40.19, H 6.35, N 9.70。実測値: C 40.32, H 5.74, N 9.58。

【 0 3 3 4 】

実施例 4 1

10

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システインの DOWEX 50WX4 - 400 イオン交換樹脂塩

DOWEX™ 50WX4 - 400 (3 g, 1.6 ミリ当量 / mL, 4.8 ミリ当量 / g) を、脱イオン水（この実験で使用した水は全て脱イオン化されたものである）で洗浄して洗液の pH を 6 にした。この樹脂を室温で 1 時間乾燥した。水 30 mL 中の実施例 3 0 の生成物 (0.6 g) を DOWEX 樹脂 (0.2 g) に加えた。この懸濁液を、ORBIT™ 振とう器を用いて周囲温度で 3 時間振とうし、次いで乾燥状態になるまで駆出した。この手順を、反応混合物の各濃縮後に加えられる 30 mL の新鮮な水で 3 回繰り返した。新鮮な水の最後の部分と共に、そのスラリーを周囲温度で一晩振とうした。

【 0 3 3 5 】

20

上記反応混合物を駆出して乾燥状態にした後、15 mL の水を加えた。その樹脂を濾過し、そして追加の水 15 mL で 3 回洗浄した。その濾液を濃縮し（数滴の酢酸を添加）、そして真空中で乾燥して 0.4 g の出発 S C - 84250 を与えた。このことは¹H NMR (D_2O) で確認された。この負荷された樹脂を作業台上で周囲温度において乾燥し、続いて真空中で 1 時間乾燥して 0.3 g の負荷樹脂を与えた。この樹脂の試料および未反応の洗浄された DOWEX 50WX4 - 400 の試料を、窒素燃焼分析に出した：無処理樹脂の結果は N の % が 0 % であり；負荷樹脂では N の % は 9.72 % であった。

【 0 3 3 6 】

実施例 4 2

30

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 -

メチル - L - システインの硫酸水素カリウム酸性塩

表題物質は、0.001 モルの $KHSO_4$ と実施例 3 0 の生成物から実施例 3 3 の方法によって製造された。

【 0 3 3 7 】

$C_8H_{17}N_3O_2S + KHSO_4 + 2H_2O$ の分析・計算値: C 24.75, H 5.68, N 10.90, S 16.00。実測値: C 24.54, H 5.66, N 10.73, S 16.38。

【 0 3 3 8 】

実施例 4 3

40

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 -

メチル - L - システインの硫酸水素カリウム酸性塩

表題物質は、0.001 モルの $KHSO_4$ と実施例 3 0 の生成物から実施例 3 3 の方法によって製造された。

【 0 3 3 9 】

実施例 4 4

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル]

- 2 - メチル - L - システインの硫酸水素酸性塩

実施例 3 0 の生成物の攪拌された 10 mL の溶液に、2 mL の 0.505 NH_2SO_4 を加えた。2 時間攪拌した後、この溶液を真空中で濃縮した。この結果得られた塩を 10 mL の水に溶解し、そして凍結乾燥した。

50

【0340】

$C_8H_{17}N_3O_2S + 0.5H_2SO_4 + 1.5H_2O$ の分析・計算値：C 32.58, H 7.23, N 14.75, S 16.42。実測値：C 32.53, H 7.17, N 14.23, S 16.28。

【0341】

実施例45

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システインのグリセリン酸塩

S - グリセリン酸を、そのカルシウム塩から、酸性形の D o w e xTM 50W樹脂と共に 10 時間攪拌することによって製造した。その樹脂を濾過し、そして H_2O で洗浄した。この結果得られた濾液を濃縮し、そして真空下で乾燥した。

【0342】

$C_3H_6O_4$ の分析・計算値：C 31.31, H 6.13。実測値：C 31.29, H 6.19。

【0343】

実施例30の生成物から、実施例33に記載した方法を用い、0.001モルのS - グリセリン酸で始めて上記S - グリセリン酸塩を製造した。

【0344】

$C_{11}H_{23}N_3O_6S + 1.5H_2O$ の分析・計算値：C 37.47, H 7.44, N 11.92, S 9.10。実測値：C 37.49, H 7.31, N 11.73, S 9.22。 20

【0345】

実施例46

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システインのリンゴ酸塩

実施例30の生成物から、実施例33に記載した方法を用い、0.001モルのリンゴ酸で始めて上記リンゴ酸塩を製造した。

【0346】

$C_8H_{17}N_3O_2S + 1.33H_2O + C_4H_6O_5$ の分析・計算値：C 38.20, H 6.85, N 11.15。実測値：C 38.37, H 6.51, N 11.09。 30

【0347】

実施例47

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システインのヘミ - リンゴ酸塩

実施例30の生成物から、実施例33に記載した方法を用い、0.0005モルのリンゴ酸で始めて上記リンゴ酸塩を製造した。

【0348】

$C_8H_{17}N_3O_2S + 1.75H_2O + 0.5C_4H_6O_5$ の分析・計算値：C 37.92, H 7.48, N 13.22。実測値：C 37.92, H 7.88, N 13.03。 40

【0349】

実施例48

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システインのリン酸二水素カリウム塩

実施例30の生成物から、実施例33に記載した方法を用いて表題の塩を製造した。

【0350】

$C_8H_{17}N_3O_2S + KH_2PO_4 + 2.5H_2O + 0.66HOAc$ の分析・計算値：C 25.44, H 6.10, N 9.55。実測値：C 25.27, H 5.95, N 9.80。

【0351】

実施例49

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システインのリン酸二水素ナトリウム塩

実施例 30 の生成物から、実施例 33 に記載した方法を用いて表題の塩を製造した。

【0352】

$C_8H_{17}N_3O_2S + NaH_2PO_4 + 2H_2O \rightarrow O \cdot 3HOAc$ の分析・計算値：C 26.2
6, H 6.20, N 10.68。実測値：C 26.57, H 6.25, N 10.72。

【0353】

実施例 50

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 -

メチル - L - システインのリン酸二水素カルシウム塩

実施例 30 の生成物から、実施例 33 に記載した方法を用いて表題の塩を製造した。

【0354】

$C_8H_{17}N_3O_2S + 2NaH_2PO_4 + 2H_2O \rightarrow$ の分析・計算値：C 19.40, H 5.09
, N 8.48。実測値：C 19.34, H 5.10, N 8.56。

【0355】

実施例 51

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 -

メチル - L - システインのリン酸カルシウム塩

実施例 30 の生成物から、実施例 33 に記載した方法を用いて表題の塩を製造した。

【0356】

$C_8H_{17}N_3O_2S + Ca(H_2PO_4)_2 + O \cdot 2HOAc \rightarrow$ の分析・計算値：C 19.96,
H 4.35, N 8.31。実測値：C 20.14, H 5.73, N 8.80。

【0357】

実施例 52

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 -

メチル - L - システインのリン酸水素カルシウム塩

実施例 30 の生成物から、実施例 33 に記載した方法を用いて表題の塩を製造した。

【0358】

$C_8H_{17}N_3O_2S + CaHPO_4 + 2 \cdot 2HCl + H_2O \rightarrow$ の分析・計算値：C 21.18,
H 4.93, N 9.26。実測値：C 21.20, H 5.28, N 9.37。

【0359】

実施例 53

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル -

L - システインのリン酸カルシウム三塩基性塩 (1.62 : 1)

実施例 30 の生成物から、実施例 33 に記載した方法を用いて表題の塩を製造した。

【0360】

$C_8H_{17}N_3O_2S + Ca_3(PO_4)_2 + HOAc + 3H_2O \rightarrow$ の分析・計算値：C 14.37,
, H 2.77, N 5.03。実測値：C 14.13, H 3.01, N 4.71。

【0361】

実施例 54

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル

- L - システインのリン酸カルシウム三塩基性塩 (1 : 1)

実施例 30 の生成物から、実施例 33 に記載した方法を用いて表題の塩を製造した。

【0362】

$C_8H_{17}N_3O_2S \cdot Ca_3(PO_4)_2 + 2 \cdot 2HCl + 2H_2O \rightarrow$ の分析・計算値：C 14.
88, H 3.62, N 6.51。実測値：C 15.09, H 3.85, N 6.23。

【0363】

実施例 55

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 -

- メチル - L - システインの Bio - RexTM 70 塩

実施例 41 に記載した方法を用いて、実施例 1 の生成物の中性形の Bio - RexTM 7
0 塩を製造した。無処理樹脂の結果は N の % が 0 % であり；負荷樹脂では N の % は 7.9

10

20

30

40

50

3 % であった。

【 0 3 6 4 】

実施例 5 6

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル
- L - システインの I P R (アンバーライト) - 6 9 塩

実施例 1 の生成物の中性形の I P R - 6 9 塩を、樹脂を H⁺ 形に転化するためにその樹脂を始めに 1 N H C l で処理したことを除けば、実施例 4 1 に記載したのと同じようにして製造した。この樹脂は、D o w e x - 5 0 のように、ポリスチレンジビニルベンゼンスルホン酸樹脂である。しかし、それは G M P 品質であって、より広いメッシュサイズをカバーしている。それは上記 D o w e x より色が薄い。この化合物の洗浄後で、それを負荷する前に、上記樹脂を H₂O 中でスラリー化し、そして一番上まで上昇した細かい粒子をデカントした。この反応混合物から 4 . 9 g の塩を回収した。N 7 . 6 9 % (または S C - 8 4 2 5 0 . 0 . 4 0 1 g / g · 樹脂)。

【 0 3 6 5 】

実施例 5 7

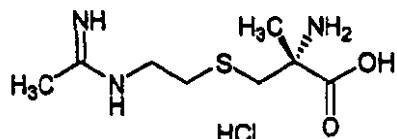
S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル
- L - システインの I P R (アンバーライト) - 6 9 塩

実施例 1 の生成物の中性形の I P R - 6 9 塩を、実施例 4 1 に記載したのと同じようにして、実施例 5 6 に記載した細かい粒子のデカントにより製造した。この樹脂は、それが G M P 品質であることを除けば B i o - R e x 7 0 と同じである。唯一の変化は一晩振とうした後であったことで、その樹脂は、さらに 2 回、その中間にストリッピング (s t r i p s) を行って振とうされた。この反応から 4 . 3 g が回収された。N 6 . 2 0 % (化合物 0 . 3 4 6 g / g · 樹脂)。

【 0 3 6 6 】

実施例 5 8

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル
- L - システインの二塩酸塩からの一塩酸塩の製造



10

20

30

【 0 3 6 7 】

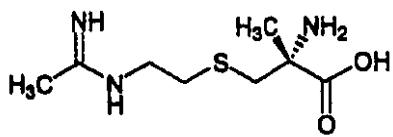
実施例 1 の生成物 ~ 1 2 0 m g を 3 m L の D M F に溶解する。1 m L のプロピレンオキシドを加え、そして攪拌する。生成物は沈殿する。エーテルで洗浄する。生成物を水に溶解し、そして凍結乾燥する。表 1 は元素分析を示す。

【 0 3 6 8 】

実施例 5 9

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル
- L - システイン塩の A g C l 沈殿法による一置換塩の製造

40



R n (H₂O)

【 0 3 6 9 】

50

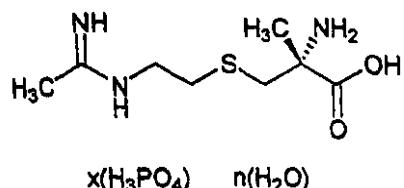
実施例 5 8 の生成物を水に溶解する。化学量論量の銀塩を加える。固体を濾過する。残っている溶液を凍結乾燥する。表 2 は元素分析を示すもので、n は水のモル数を表す。

【0370】

実施例 6 0

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル

- L - システイン塩の A g C 1 沈殿法によるリン酸塩の製造



10

【0371】

実施例 1 の生成物を水に溶解する。実施例 1 の生成物 1 モルにつき 2 モルの $A g_3P O_4$ を加え、そして混合する。固体を濾別し、この結果得られた溶液を凍結乾燥する。この結果得られた物質を分析し、そしてリン酸塩含有量を H_3PO_4 に直す。表 3 は元素分析を示すもので、x はリン酸のモル数を表す。

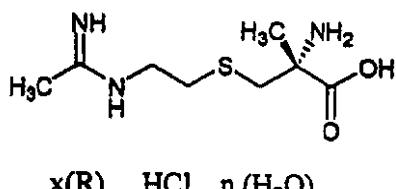
【0372】

20

実施例 6 1

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル

- L - システイン一塩酸塩からの混合塩の製造



30

【0373】

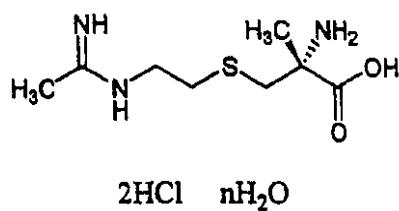
実施例 5 8 の生成物を水に溶解する。化学量論量の試薬 (R) を加える。表 4 は元素分析を示すもので、x は R のモル数を表す。

【0374】

実施例 6 2

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル

- L - システイン二塩酸塩からの混合塩の製造



40

【0375】

実施例 1 の生成物を水に溶解する。塩基を pH が 6 になるまで加える。表 5 は元素分析を示す。

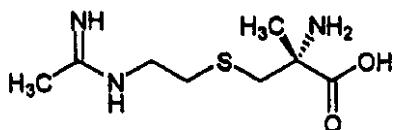
【0376】

実施例 6 3

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル

50

- L - システインニ塩酸塩からの亜鉛塩の製造



(ZnO) 2 (HCl))

【0377】

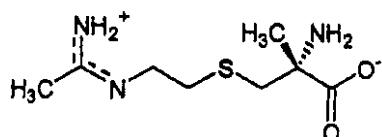
実施例 1 の生成物を水に溶解する。過剰の酸化亜鉛と混合する。この結果得られた溶液を 10 濾過および凍結乾燥する。表 6 は元素分析を示す。

【0378】

実施例 6 4

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル

- L - システイン中性化合物からの混合塩の製造



x(MA) n(H2O)

20

【0379】

実施例 20 の生成物の中性形のものを水に溶解する。所望とされる試薬と混合し、そして凍結乾燥する。表 7 は元素分析を示すもので、x は MA、金属カチオンおよび対アニオンのモル数を表す。

【0380】

実施例 6 5

S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 -

メチル - L - システイン中性化合物からの塩類の製造

30

次の表 8 は、実施例 1 の生成物から、この出願に記載された種々の方法の 1 つによって製造された塩類およびそれらの元素分析を記載するものである。表 8 はこれら塩類の元素分析を説明するもので、D は $C_8H_{17}N_3O_2S$ の式を有する S - [2 - [(1 - イミノエチル) アミノ] エチル] - 2 - メチル - L - システインを表し、そして A は指定された酸源および / または対イオン源の実験式を表す。

【0381】

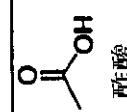
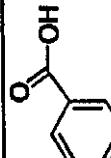
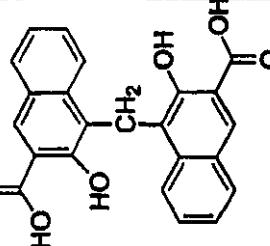
表 1.

式	計算値				実測値		
	C	H	N	Cl	C	H	N
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}(\text{HCl})(\text{H}_2\text{O})$	35.10	7.36	15.35	12.95	35.06	7.53	14.90
							13.07

【 0 3 8 2 】

表 2.

酸 (R)	式	計算値				実測値			
		C	H	N	S	C	H	N	S
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}(\text{OH})$ メタンスルホン酸	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (CH_3SO_3) (H_2O)	32.42	6.95	12.60	19.23	32.09	7.06	12.36	19.67
$\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{S}}}(\text{OH})$ トルエンスルホン酸	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_3\text{S}$ (H_2O)	43.99	6.65	10.26	15.66	43.83	6.75	9.91	14.5
$\text{HO}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}(\text{CH}_3)_2$ 乳酸	$\text{C}_4\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$ (H_2O)	40.36	7.70	12.83	9.79	40.79	7.84	12.6	9.68

HNO_3 硝酸	$\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ HNO_3 (H_2O)	31.99 6.71 18.66 10.67 32.32 5.79 18.32 -
 醋酸	$\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ 1.5(H_2O)	39.20 7.90 13.72 10.46 39.19 7.15 13.53 -
 安息香酸	$\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ 1.5(H_2O)	48.90 7.11 11.40 8.70 48.93 7.45 11.74 -
 八羟基酸	$\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 5($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$) 1.5(H_2O)	53.17 6.41 9.54 7.28 53.65 6.38 9.92 6.92

[0 3 8 3]

10

20

30

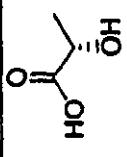
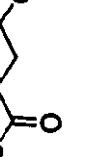
40

表 3.

式	計算値				実測値			
	C	H	N	P	C	H	N	P
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}(\text{H}_3\text{PO}_4)1.5(\text{H}_2\text{O})$	27.91	6.73	12.20	9.00	27.74	6.03	12.12	8.73
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}2(\text{H}_3\text{PO}_4)2(\text{H}_2\text{O})$	21.29	6.03	9.31	13.73	20.89	5.64	9.3	13.67

【 0 3 8 4 】

表 4.

(R)	式	計算値						実測値
		C	H	N	Cl	C	H	
CaCl ₂	CH ₄ N ₃ O ₂ S .5(CaCl ₂) 1.5(H ₂ O) (HCl)	28.41	6.26	12.42	20.96	28.42	6.3	12.26 19.6
	C ₃ H ₅ N ₃ O ₂ S C ₃ H ₆ O ₃ HCl	38.2	6.99	12.15	10.25	38.32	7.16	12.23 10.81
乳酸								
	C ₃ H ₅ N ₃ O ₂ S .5(C ₄ H ₆ O ₄) HCl .5(H ₂ O)	37.09	6.85	12.98	10.95	37.22	6.68	13.08 11.45
コハク酸								

【 0 3 8 5 】

表 5.

式	計算値						実測値			
	C	H	N	M	Cl	C	H	N	M	Cl
$\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ Li 2(HCl) 2(H ₂ O)	28.75	6.64	12.57	2.08	21.22	28.05	6.58	12.34	2.14	21.59
$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ Na 2(HCl) 1.5(H ₂ O)	28.16	6.20	12.31	—	20.78	27.71	6.10	12.47	—	22.20
$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ K 2(HCl) 2(H ₂ O)	26.23	6.05	11.47	—	19.36	25.75	5.60	11.50	—	21.13

[0 3 8 6]

10

20

30

40

表 6.

式／参照	計算値						実測値			
	C	H	N	Cl	Zn	C	H	N	Cl	Zn
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2(\text{HCl}) \text{ZnO}$	25.72	5.13	11.25	18.98	17.50	25.98	4.52	11.57	20.54	17.13

【 0 3 8 7 】

表 7.

式	計算値			実測値		
	C	H	N	C	H	N
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (NaCl) 2(H ₂ O)	30.62	6.75	13.39	30.93	6.39	13.27
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 0.5(CaCl) ₂ 1.5(H ₂ O)	31.84	6.68	13.92	31.59	6.57	13.73
$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (NaCH ₃ SO ₃) 2(H ₂ O)	28.95	6.48	11.25	28.91	6.06	10.99

【 0 3 8 8 】

表 8.

酸／式	計算値				実測値			
	C	H	N	C	H	N		
L- 酒石酸 D *0.6A *0.75 H ₂ O	38.59	6.91	12.98		38.67	6.94	12.65	
D *1.0A *0.5 H ₂ O	38.09	6.39	11.10		38.04	6.43	11.38	
D *1.2A *2.0 H ₂ O	32.48	5.75	8.88		32.76	5.50	8.96	
D *1.1A *1.5 H ₂ O	34.37	5.93	9.70		34.51	5.81	9.69	
D- 酒石酸 D *0.5A *0.5 H ₂ O	39.59	6.98	13.85		39.27	7.09	13.34	
D *1.0A *1.0 H ₂ O	37.20	6.50	10.85		37.85	6.45	10.43	
(R)-(+)-マンデル酸 D *1.0A *2.5 H ₂ O	49.99	7.87	10.93		49.90	6.92	10.83	
(S)-(+) マンデル酸 D *1.0A *2.75 H ₂ O	49.41	7.90	10.86		49.38	8.23	10.78	

クエン酸 D *0.4A *0.8 H ₂ O	40.22	7.08	14.23		40.96	6.87	13.26	
D *1.0A *0.5 H ₂ O *0.1 HOAc *.015 EtOH	40.19	6.35	9.70		40.32	5.74	9.58	
粘液酸 D *0.5A *2.0 H ₂ O			S					S
D *0.6A *1.0 H ₂ O	36.66	7.27	11.66		36.46	7.12	11.24	
D *0.5A *1.5 H ₂ O	40.73	6.84	12.95	9.89	38.09	7.13	12.03	9.30
マレイン酸 D *0.5A *1.5 H ₂ O								
マロン酸 D *0.5A *1.5 H ₂ O	39.46	7.29	13.81		39.64	6.98	13.01	

10

20

30

安息香酸						
D *1.1A *2.75 H ₂ O	50.81	7.90	11.32		50.54	6.39
D *1.0A *1.5 H ₂ O	48.90	7.11	11.40		48.93	7.45
D *2.4 A *1.4 H ₂ O	55.41	6.41	7.82		55.75	6.51

10

20

30

D *1.15A *2.75 H ₂ O *0.33 n-PrOH	36.17	8.49	14.22	13.79	36.24	8.10	13.98	13.51
D *1.0A *1.0 H ₂ O	35.10	7.36	15.35	12.95	35.06	7.53	14.90	13.07
D *1.05A *0.8 H ₂ O	35.35	7.36	15.44	13.65	35.33	7.28	15.45	13.68
D *1.0A *1.5 H ₂ O * 0.5 CaCl ₂	28.41	6.26	12.42	20.96	28.42	6.30	12.26	19.60
D *2.0A *2.0 H ₂ O * 1.0 Li ⁺	28.75	6.64	12.57	21.22	Li 2.08	28.05	6.58	12.34
D *2.0A *1.5 H ₂ O * 1.0 Na ⁺	28.16	6.20	12.31	20.78	27.71	6.10	12.47	22.20
D *2.0A *2.0 H ₂ O * 1.0 K ⁺	26.23	6.05	11.47	19.36	Zn 17.50	25.75	5.60	11.50
D *2.0A * 0.5 ZnO	25.72	5.13	11.25	18.98	Zn 17.50	25.98	4.52	11.57
D *1.20A *1.25 H ₂ O * 1.0 Me4N ⁺ Cl ⁻	36.47	8.34	14.18	19.74	8.11	36.44	8.66	14.18

10

20

30

メタノスルホン酸													
D *1.0A *1.25 HCl *0.8	28.80	6.40	11.19	11.80	17.08	28.29	6.38	11.16	12.01	17.17			
H₂O	23.10	6.74	8.08	5.11	18.50	23.03	6.58	8.16	5.18	18.58			
D *2.0A *0.75 HCl *5.0	32.42	6.95	12.60		19.23	32.09	7.06	12.36		19.67			
H₂O	28.95	6.48	11.25		28.91	6.06	10.99						
D *1.0A *1.0 H₂O	37.17	8.52	13.34		15.72	37.45	7.92	12.81		14.95			
D *1.0A- *2.0 H₂O *1.0													
Na+													
D *1.0A *1.0 Me₄N+ *1.75													
H₂O													

10

20

30

P-トルエンスルホン酸								
D *1.0A *1.5 H ₂ O	45.07	6.82	9.35		45.60	6.55	9.21	
D *2.2A *2.4 H ₂ O	46.36	6.55	6.93		46.76	6.01	6.65	
D *1.0A *1.5 HCl *1.0 H ₂ O	38.81	6.19	9.05	11.46	13.18	38.90	6.37	8.93
D *1.0 *1.0 H ₂ O	43.99	6.65	10.26		15.66	43.83	6.75	9.91
D *1.0A- *1.0 Me ₄ N+ *1.0 H ₂ O	47.28	7.94	11.61		13.29	47.39	7.90	10.40
D *1.0 A *1.0A- * 1.0 Me4N+ *1.0 H ₂ O	47.83	6.79	8.58		14.73	47.95	7.25	8.49
D *1.2 A *1.0 H ₂ O	42.74	6.18	9.84			42.94	5.83	9.34
D *2.1 A *5.0 H ₂ O	38.57	6.22	6.55			38.87	5.75	6.50

10

20

30

					Br		Br
臭化水素酸							
D *1.1A *2.25 H ₂ O 0.3	30.85	7.17	12.55	26.25	30.66	6.95	12.20
HOAc	32.01	6.04	14.00	26.62	31.51	6.33	13.82
D *0.61A *1.0 H ₂ O							25.71
エタノスルホン酸							10.16
D *1.2A	35.45	6.94	11.96		35.58	6.98	11.53
D *2.1A *1.0 H ₂ O	31.27	6.80	8.97		31.85	6.62	8.45
D-(+)-リノゴ酸							
D *0.55A *0.4 H ₂ O	40.80	7.08	13.99		40.66	6.95	13.40
1-アダマンタン酢酸							
D *0.91A *3.5 H ₂ O	53.11	9.53	9.88		53.44	8.85	10.00
1-アダマンタン-カルボン酸							
D *0.95A *3.25 H ₂ O	52.57	9.37	9.97		52.61	7.73	9.92
フラン酸							
D *1.0A *1.0 H ₂ O	39.20	4.57	12.70		11.63	38.80	3.94
							12.35
							11.84

IR-(-)-樟脑スルホン酸 D *1.0A *0.75 H ₂ O	46.04	7.51	8.95		13.66	46.12	7.44	8.72		13.66
1S-(+)-樟脑スルホン酸 D *1.0A *2.0 H ₂ O	46.48	7.48	9.03		13.79	46.41	7.85	8.74		14.13
2-メチチレンスルホン酸 D *1.0A *1.25 H ₂ O	46.19	7.18	9.50		14.51	45.96	8.54	7.33		14.91
1,5-ナフタレンジスルホン酸 D *1.0A *2.0 H ₂ O	39.86	5.25	7.35		17.92	39.65	4.25	7.33		18.77
D *0.6A *1.250 H ₂ O	40.54	5.90	10.13		17.01	40.03	4.60	10.14		17.44
1,2-エタニジスルホン酸 D *0.5A *0.5 H ₂ O	33.42	6.54	12.99		19.83	33.01	6.29	12.75		18.96
D *0.5A *1.5 HCl *1.0 H ₂ O	27.92	6.12	10.85	13.75	16.57	27.84	5.96	11.05	13.76	16.03
D *1.0A *0.8 HCl *1.5 H ₂ O	25.79	5.80	9.02	6.09	20.66	26.07	5.76	9.58	6.08	19.97

スルホ酢酸 D *1.1A *1.1 H ₂ O	33.42	5.89	11.69		17.84	31.61	6.04	10.92		17.35
1,3-プロパンジスルホン酸 D *0.67A *1.0 HCl *1.25 H ₂ O	28.96	6.28	10.12	8.54	18.08	28.72	6.32	10.10	8.96	18.12
D *0.3A *1.6 HCl *1.25 H ₂ O	29.34	6.56	11.40	15.39	14.53	29.17	6.71	11.50	15.48	14.51
L-(+)-乳酸 D *1.0A *1.0 H ₂ O	40.36	7.70	12.83		9.79	40.79	7.84	12.60		9.68
D *1.0A *1.0 H ₂ O *1.0 HCl	38.20	6.99	12.15	10.25		38.32	7.16	12.23	10.81	
硝酸 D *1.0A *1.0 H ₂ O	31.99	6.71	18.66			32.32	5.79	18.32		

10

20

30

β-丙酸 D * 1.0 A * 1.0 H ₂ O	39.20	7.90	13.72		39.19	7.15	13.53	
D * 1.0 A * 1.3 H ₂ O	39.67	7.86	13.88		39.96	7.87	13.69	
D * 1.0 A * 0.05 HCl * 2.2 H ₂ O (S-鏡像異性体)	37.41	8.01	13.20	0.56	37.30	7.92	13.17	0.41
γ-庚酸 D * 0.5 A * 1.5 H ₂ O	53.17	6.41	9.54		7.28	53.65	6.38	9.92

10

20

30

			P		P
γ-酸					
D *1.0 A-*1.5 H ₂ O	27.21	6.73	12.20	9.00	27.74
D *2.0A *2.0 H ₂ O	21.29	6.03	9.31	13.73	20.89
D *1.0 A-*2.5 H ₂ O *0.66 HOAc *1.0 K+	25.44	6.10	9.55		25.27
D *1.0 A-*2.0 H ₂ O *0.33 HOAc *1.0 Na+	26.26	6.20	10.68		26.57
D *2.0 A-*0.2H OAc *1.0Ca++	19.96	4.35	8.31		20.14
D *1.0 A-*2.2 HCl *1.0 H ₂ O *0.66HOAc *1.0 Ca++	21.18	4.93	9.26		21.20
D *2.0 A--*3.0 H ₂ O *1.0 HOAc *2.0 Ca++	14.37	2.77	5.03		14.13
D *2.0 A--*2.2 HCl *2.0 H ₂ O *0.66HOAc *3.0 Ca++	14.88	3.62	6.51		15.09

10

20

30

コハク酸 D *0.5 A *0.5 H ₂ O * 1.0HCl	37.09	6.85	12.98	10.95		37.22	6.68	13.08	11.45
D *0.5 A *0.5 H ₂ O * 1.0HCl	39.99	7.40	12.33			40.35	7.11	11.76	
D *1.0 A *1.5 H ₂ O (S-鏡像異性体)	39.55	7.19	11.53			39.24	6.04	11.41	
塩化ナトリウム D *1.0 A *2.0 H ₂ O	30.62	6.75	13.39			30.93	6.39	13.27	
塩化カルシウム D *0.5 A *1.5 H ₂ O	31.84	6.68	13.92			31.59	6.57	13.73	
D *0.5 A *2.5 H ₂ O	29.09	5.19	12.72			28.40	6.35	10.70	
D-a- クラクチロン酸 D *1.0 A *1.75 H ₂ O	37.84	7.00	9.57			7.61	37.86	7.10	9.60
									7.61

10

20

30

硫酸 D * 1.0 A-*2.0 H ₂ O * 1.0 K+	24.75	5.68	10.90		16.00	24.54	5.66	10.73		16.38
D * 0.5 A * 1.5 H ₂ O	32.58	7.23	14.75		16.42	32.53	7.17	14.23		16.28
D * 1.0 A-*2.0 CN3H6+*1.5 H ₂ O	25.97	6.97	27.25		13.86	26.12	6.44	27.32		13.31
D * 1.5 A-*0 CN3H6+ *0.75 H ₂ O	30.50	7.39	23.71		13.57	30.94	6.71	23.87		13.23
(S)-グリセリン酸 D * 0.5 A * 1.5 H ₂ O	37.49	7.44	11.92		9.10	37.49	7.31	11.73		9.22
L-(-)リソゴ酸 D * 1.0 A * 1.33 H ₂ O	38.20	6.85	11.15			38.37	6.51	11.09		
D * 0.5 A * 1.75 H ₂ O	37.92	7.48	13.22			37.92	7.88	13.03		
L-アスコルビン酸 D * 1.0 A * 2.2 H ₂ O	38.65	6.81	9.66			38.91	6.80	9.43		

3-(N-モリホリノ)プロパン スルホネート							
D *1.0 A *2.5 H ₂ O	38.04	7.87	11.83		38.41	8.12	11.64
L-システイン酸							
D *0.5 A *2.3 H ₂ O	30.73	6.71	13.03		30.91	7.05	12.98
(4S)-ヒドロキシ-L-プロリン							
D *1.0 A *0.3 H ₂ O	44.89	7.53	15.74		44.29	7.60	15.91
シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸							
D *1.0 A *1.3 H ₂ O	41.88	6.92	11.27		42.02	6.68	10.83
D *0.5 A *1.5 H ₂ O	40.50	7.45	13.48		40.70	7.10	12.98
2,2-ジメチルマロン酸							
D *1.0 A *2.2 H ₂ O	39.93	7.58	10.75		39.88	7.37	10.37
D *0.5 A *1.8 H ₂ O	39.68	7.80	13.22		40.10	7.81	13.38

10

20

30

エチノールアミン D *0.5 A *1.3 H ₂ O * 2.0HCl	31.73	7.67	14.80	18.73	31.41	7.60	15.00	19.12
エチレンジアミン D *0.5 A *1.2 H ₂ O * 2.0HCl	32.12	7.92	18.73	18.96	31.90	9.19	18.08	19.11
D,L-アスペラギン酸 D *1.0 A *1.8 H ₂ O * 0.4HOAc	37.60	7.20	13.70		37.59	7.66	13.73	
D-グルタミン酸 D *1.0 A *1.8 H ₂ O * 0.3HOAc	39.18	7.45	13.44		39.47	7.52	13.29	
スクエア酸 D *1.0A *0.5 H ₂ O	42.10	5.89	12.27		9.37	42.29	5.72	12.73
D *0.5 A *0.75 H ₂ O	41.44	6.78	14.50		11.06	41.43	6.56	14.16
								10.85

10

20

30

ブマル酸 D * 1.0 A * 2.5 H ₂ O * 2.5 EtOH	41.20	8.34	8.48		41.99	8.33	8.58
1-ヒドロキシ-2-ナフト酸 Acid D * 1.2 A * 1.0 H ₂ O * 1.0 EtOH	54.72	6.85	8.25		54.32	6.08	8.31
1-ヒドロキシ-2- ナフタレンスルホン酸 D * 0.65 A * 2.4 H ₂ O	43.42	6.58	10.48		51.01	6.53	10.39
2-カルボキシエチル ホスホン酸 CaCl ₂ D * 1.1A * 1.25 H ₂ O * 1.0	29.08	5.87	9.00		29.34	5.83	8.70
D * 1.5 A * 1.0 H ₂ O D * 1.5 A * 0.75 H ₂ O * 1.0 LiCl	33.15	6.49	9.64		33.17	6.56	9.28
	29.65	5.77	8.30		29.66	5.71	8.84

10

20

30

ホスホノ酢酸 D*0.5A*2.5H₂O	32.58	6.83	12.66		32.16	6.73	13.33	
D*2.0A*1.0H₂O	27.86	6.12	8.12		27.76	5.56	8.40	
フェニルホスホン酸 D*1.0A*0.5H₂O	43.52	6.52	10.87		43.90	6.78	10.12	
L-ピログルタミン酸 D*1.0A*1.2H₂O	42.20	7.19	15.15		42.35	7.10	15.01	
HPF ₆ D*1.0A*0.5H₂O	26.31	4.97	11.23		26.63	5.10	10.64	

【0389】

生物学的データ

次の検定法の一部または全部が、本発明の化合物の酸化窒素シンターゼ阻害活性を証明し、そしてまた有用な薬理学的性質を証明するために用いられる。

【0390】

酸化窒素シンターゼのシトルリン検定

酸化窒素シンターゼ(NOS)活性は、L-[2,3-³H]-アルギニンのL-[2,3-³H]-シトルリンへの転化をモニターすることによって測定することができる(BredtおよびSnyderのProc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.、87、682-685、1990およびMoore等のJ.Med.Chem.、39、669-672、1996)。ヒト誘導性NOS(hiNOS)、ヒト内皮構成NOS(hecNOS)およびヒトニューロン構成NOS(hncNOS)を、各々、人の組織から抽出したRNAからクローニングする。ヒト誘導性NOS(hiNOS)用のcDNAは

10

20

30

40

50

、潰瘍性大腸炎を持つ患者からの結腸試料から抽出したRNAから作られたcDNAライブラリーから分離する。ヒト内皮構成NOS(hcNOS)用のcDNAは、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)から抽出したRNAから作られたcDNAライブラリーから分離し、そしてヒトニューロン構成NOS(hncNOS)用のcDNAは、死体から得られたヒトの小脳から抽出したRNAから作られたcDNAライブラリーから分離する。組み換え酵素を、バキュロウイルスベクターを用いてSf9昆虫細胞中で発現させる(Rodi等の酸化窒素の生物学(*The biology of Nitric Oxide*)、パート4:Moncada,S.、Feelisch,M.、Busse,R.、R.Higgs,E.編の酵素学、生化学および免疫学(*Enzymology, Biochemistry and Immunology*);Portland Press Ltd.、ロンドン、1995年、第447~450頁)。酵素活性は可溶性細胞抽出物から単離し、これをDEAE-セファローズクロマトグラフィーで部分的に精製する。NOS活性を測定するために、10μLの酵素をテスト化合物の存在下または非存在下で40μLの50mMトリス(pH7.6)に加え、そして、反応を、50mMのトリス(pH7.6)、2.0mg/mLのウシ血清アルブミン、2.0mMのDTT、4.0mMのCaCl₂、20μMのFAD、100μMのテトラヒドロビオブテン、0.4mMのNADPH、および0.9μCiのL-[2,3-³H]-アルギニンを含む60μMのL-アルギニンを含んでいる反応混合物50μLの添加により開始させる。この検定におけるL-アルギニンの最終濃度は30μMである。hcNOSまたはhncNOSについては、カルモジュリンを40~100nMの最終濃度で含める。37で15分間のインキュベーションに続いて、10mMのEGTA、100mMのHEPES、pH5.5および1mMのL-シトルリンを含むストップ緩衝液(stop buffer)中のDowex 50WX-8カチオン交換樹脂の懸濁液(樹脂1部、緩衝液3部)400μLの添加によって反応を終わらせる。混合した後、その樹脂を沈降させ、そしてL-[2,3-³H]-シトルリンの形成を、その上澄みの一定部分を液体シンチレーションカウンターで計測することによって確認する。結果は、表1に、hINOS、hcNOSまたはhncNOSについて化合物のIC₅₀値として報告される。

【0391】

インビボ検定

ラットは、酸化窒素シンターゼ阻害剤の経口投与を行なうか行なわずに、エンドトキシン(LPS)1~12.5mg/kgの腹腔内注射により治療することができる。血漿の亜硝酸塩/硝酸塩レベルは、治療5時間後に測定することができる。これらの結果は、酸化窒素シンターゼ阻害剤の投与が、エンドトキシンによって誘発される酸化窒素生成の信頼できるインジケーターである血漿亜硝酸塩/硝酸塩レベルの上昇を減少させることを示すために使用することができる。

【0392】

生細胞(raw cell)の亜硝酸塩検定

RAW 264.7細胞は、NOSを誘導するために、LPSの存在下で一晩(17時間)増殖せしめられる96ウェル(well)の組織培養皿上で集密状態になるまで培養することができる。ある1つの3~6ウェルの列は無処理のままにしておき、非特異性バッケグラウンドの引き算用対照として役立てることができる。その培地を各ウェルから取り除き、その細胞を、2mg/mLのグルコースを含むクレブス-リングラー-ヘップス液(Krebs-Ringers-Hepes)(25mM、pH7.4)で2回洗浄することができる。その細胞を次に氷の上に置き、そしてL-アルギニン(30μM)+/-阻害剤を含む緩衝液50μLと共に1時間インキュベートする。この検定は、培養皿を水浴中で37まで1時間加温することによって開始させることができる。細胞内iNOSによる亜硝酸塩の生成は時間に比例する。この細胞検定を終わらせるために、細胞培養皿を氷上に置き、その亜硝酸塩含有緩衝液を取り出し、そして亜硝酸塩を従来から公にされている亜硝酸塩の蛍光定量法を用いて分析することができる。T.P.Miskol等のAnalytical Biochemistry, 214, 11-16(1993)。

10

20

30

40

50

【0393】

ヒト軟骨外植検定

骨片をダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水 (Gibco BRL) で2回、ダルベッコの改変イーグル培地 (Gibco BRL) で1回洗浄し、そしてフェノールレッドを含まない最少必須培地 (MEM) (Gibco BRL) を持つペトリ皿に入れる。軟骨を重さ約15~45mgの小さい外植片に切断し、そしてウェル1つ当たり1つまたは2つの外植片を、ウェル1つにつき200~500μLの培地を持つ96ウェルか48ウェルのいずれかの培養皿に入れる。この培地は、L-アルギニンなし、L-グルタミンなし、およびフェノールレッドなしで調製された、イーグルの塩 (Gibco BRL) による最少必須培地の特注改変培地 (custom modification) であるか、またはL-アルギニンなし、インシュリンなし、アスコルビン酸なし、L-グルタミンなし、およびフェノールレッドなしで調製された無血清ニューマン (Neuman) およびタイテル (Tytell) (Gibco BRL) 培地の特注改変培地であるかのいずれかであった。両培地に、酸化窒素シンターゼを誘導するために、使用前に、100μMのL-アルギニン (Sigma社)、2mMのL-グルタミン、1X HL-1サブルメント (Bio Whittaker社)、50mg/mLのアスコルビン酸 (Sigma社) および150pg/mLのヒト組み換えIL-1 (RD Systems社) を補充する。次に、化合物を10μLアリコートで加え、そして上記外植片を5%のCO₂を用いて37度18~24時間インキュベートする。次に、丸1日経った上澄み (the day old supernatant) を捨て、そして組み換えヒトIL-1 および化合物を含む新鮮な培地で置き換え、そしてさらに20~24時間インキュベートする。この上澄みを蛍光検定法 (Misko等のAnal. Biochem.、214、11-16、1993) により亜硝酸塩について分析する。全ての試料について4回ずつ行う。無刺激対照を培地中に組み換えヒトIL-1 の非存在下において培養する。IC₅₀値 (表1) は、亜硝酸塩生成のパーセント阻害率を6つの異なる阻害剤濃度においてプロットすることにより求められる。

【0394】

表9は、本発明の化合物の一部について生物活性の例を示す。

【0395】

表9. 生物活性

30

値は全実験および調査した全ロットにわたる平均を表す。

化合物の 実施例 番号	hiNOS IC ₅₀ (μM)	hecNOS IC ₅₀ (μM)	hncNOS IC ₅₀ (μM)	ヒト軟骨 IC ₅₀ (μM)
実施例 1	3.1	77	15	0.7
実施例 2	4.4	302	58	8.2
実施例 3	74	266	86	
実施例 4	197	1100	539	
実施例 7	3.4	78	17	
実施例 11	0.9	26	6.0	
実施例 16	7.2	>100	36	0.7
実施例 18	1.2	>100	181	
実施例 19	1.2	1080	220	

【0396】

以上の説明から、この技術分野の当業者は本発明の本質的な特徴を容易に確認でき、そして本発明の精神と範囲から逸脱することなく、本発明を色々な使用法および条件に適合させるべく本発明を様々に変更および修正することができる。

40

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61 P 1/16 (2006.01)	A 61 P 1/16
A 61 P 3/00 (2006.01)	A 61 P 3/00
A 61 P 3/08 (2006.01)	A 61 P 3/08
A 61 P 3/10 (2006.01)	A 61 P 3/10
A 61 P 7/06 (2006.01)	A 61 P 7/06
A 61 P 9/00 (2006.01)	A 61 P 9/00
A 61 P 9/02 (2006.01)	A 61 P 9/02
A 61 P 9/10 (2006.01)	A 61 P 9/10
A 61 P 11/00 (2006.01)	A 61 P 9/10 101
A 61 P 11/02 (2006.01)	A 61 P 11/00
A 61 P 11/06 (2006.01)	A 61 P 11/02
A 61 P 13/12 (2006.01)	A 61 P 11/06
A 61 P 15/00 (2006.01)	A 61 P 13/12
A 61 P 15/08 (2006.01)	A 61 P 15/00
A 61 P 17/02 (2006.01)	A 61 P 15/08
A 61 P 17/06 (2006.01)	A 61 P 17/02
A 61 P 19/02 (2006.01)	A 61 P 17/06
A 61 P 19/04 (2006.01)	A 61 P 19/02
A 61 P 19/06 (2006.01)	A 61 P 19/04
A 61 P 21/00 (2006.01)	A 61 P 19/06
A 61 P 21/04 (2006.01)	A 61 P 21/00
A 61 P 25/00 (2006.01)	A 61 P 21/04
A 61 P 25/04 (2006.01)	A 61 P 25/00
A 61 P 25/06 (2006.01)	A 61 P 25/04
A 61 P 25/10 (2006.01)	A 61 P 25/06
A 61 P 25/14 (2006.01)	A 61 P 25/10
A 61 P 25/16 (2006.01)	A 61 P 25/14
A 61 P 25/18 (2006.01)	A 61 P 25/16
A 61 P 25/20 (2006.01)	A 61 P 25/18
A 61 P 25/22 (2006.01)	A 61 P 25/20
A 61 P 25/24 (2006.01)	A 61 P 25/22
A 61 P 25/28 (2006.01)	A 61 P 25/24
A 61 P 25/30 (2006.01)	A 61 P 25/28
A 61 P 25/32 (2006.01)	A 61 P 25/30
A 61 P 25/34 (2006.01)	A 61 P 25/32
A 61 P 25/36 (2006.01)	A 61 P 25/34
A 61 P 27/02 (2006.01)	A 61 P 25/36
A 61 P 27/06 (2006.01)	A 61 P 27/02
A 61 P 29/00 (2006.01)	A 61 P 27/06
A 61 P 35/00 (2006.01)	A 61 P 29/00
A 61 P 37/06 (2006.01)	A 61 P 35/00
A 61 P 39/02 (2006.01)	A 61 P 37/06
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 39/02
C 07 C 323/58 (2006.01)	A 61 P 43/00 111 C 07 C 323/58

アメリカ合衆国 イリノイ、デス ブレインズ、 ウエストビュー ドライブ 2149
 (72)発明者 ダーリー、リチャード、シー
 アメリカ合衆国 ミズーリ、チェスター・フィールド、 プリンストン ゲイト コート 509
 (72)発明者 ガンサー、スコット、エス
 アメリカ合衆国 イリノイ、シカゴ、 ノース ウィンチエスター 7420
 (72)発明者 ヘイゲン、ティモシー、ジェイ
 アメリカ合衆国 イリノイ、ガーン、 マディソン アヴェニュー 1920
 (72)発明者 ハリナン、アン、イー¹
 アメリカ合衆国 イリノイ、エヴァンストン、 パートン アヴェニュー 135
 (72)発明者 ハンセン、ドナルド、ダブリュ
 アメリカ合衆国 イリノイ、スコーキー、 ウエスト ブラウン ストリート 5250
 (72)発明者 ヒッコリー、ブライアン、エス
 アメリカ合衆国 ミズーリ、ワイルドウッド、 パラダイス ピーク サークル 16883
 (72)発明者 ムーアマン、アラン、イー²
 アメリカ合衆国 ミズーリ、ウェルдон スプリングス、 ヘンスリー サークル 5578
 (72)発明者 ピッゼル、バーネット、エス
 アメリカ合衆国 イリノイ、スコーキー、 ノース トリップ アヴェニュー 7924
 (72)発明者 プロモ、ミシェル、エイ
 アメリカ合衆国 ミズーリ、チェスター・フィールド、 ウエストメイド ドライブ 1366
 (72)発明者 シャートマン、リチャード、アール
 アメリカ合衆国 イリノイ、エヴァンストン、 シャーマン アヴェニュー 1415、ユニット
 202
 (72)発明者 スナイダー、ジェフリー、エス
 アメリカ合衆国 ミズーリ、マンチェスター、 コーテクエイ コート 476
 (72)発明者 トリヴェディ、マヒマ
 アメリカ合衆国 イリノイ、グレンビュー、 ゴルフ ロード 2600、ナンバー 410
 (72)発明者 ツインバロフ、ソフィア
 アメリカ合衆国 イリノイ、スコーキー、 ウォーレン ストリート 5041
 (72)発明者 フィリップス、ガーリィ . ダブリュ.
 アメリカ合衆国、ミズリー、ワイルドウッド、シェパード リッジ ロード 18039
 (72)発明者 ボンダー エンブス、リチャード
 アメリカ合衆国、ミズリー、セント ルイス、サウス ティールブルック 8
 (72)発明者 ヤラマンチリ、ゴビチャンド
 アメリカ合衆国、ミズリー、セント ルイス、キャストレバー ドライブ 12746

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表2003-528852(JP,A)
 特表2002-516901(JP,A)
 特表2002-506056(JP,A)
 特表平07-502512(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 317/00
 A61K 31/00
 C07C 323/00
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)