

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5038155号  
(P5038155)

(45) 発行日 平成24年10月3日(2012.10.3)

(24) 登録日 平成24年7月13日(2012.7.13)

(51) Int.Cl. F I  
**C 0 7 D 2 1 1 / 2 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )** C O 7 D 2 1 1 / 2 2 C S P  
**A 6 1 K 3 1 / 4 4 5 ( 2 0 0 6 . 0 1 )** A 6 1 K 3 1 / 4 4 5  
**A 6 1 P 3 1 / 1 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )** A 6 1 P 3 1 / 1 0

請求項の数 6 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2007-552006 (P2007-552006)	(73) 特許権者	000003698
(86) (22) 出願日	平成18年12月27日 (2006.12.27)		富山化学工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2006/326061		東京都新宿区西新宿3丁目2番5号
(87) 国際公開番号	W02007/074868	(74) 代理人	100066692
(87) 国際公開日	平成19年7月5日 (2007.7.5)		弁理士 浅村 皓
審査請求日	平成21年10月30日 (2009.10.30)	(74) 代理人	100072040
(31) 優先権主張番号	特願2005-380547 (P2005-380547)		弁理士 浅村 肇
(32) 優先日	平成17年12月29日 (2005.12.29)	(74) 代理人	100140556
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 新村 守男
		(74) 代理人	100088926
			弁理士 長沼 暉夫
		(72) 発明者	林 一也
			富山県富山市下奥井二丁目4番1号 富山化学工業株式会社 富山事業所内

最終頁に続く

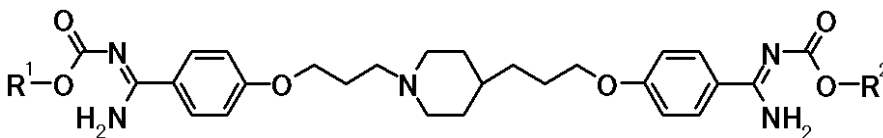
(54) 【発明の名称】 新規なアリールアミジン誘導体およびその塩ならびにそれらを含む抗真菌剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式

【化1】



「式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、同一または異なって置換されていてもよい C<sub>3</sub> - 4 アルキル基を示す。」で表されるアリールアミジン誘導体またはその塩。

【請求項2】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、同一で、C<sub>3</sub> - 4 アルキル基である請求項1記載のアリールアミジン誘導体またはその塩。

【請求項3】

4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ ( プロポキシカルボニルイミノ ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } - N ' - ( プロポキシカルボニル ) ベンズアミジンまたはその塩。

【請求項4】

4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ ( イソプロポキシカルボニルイミノ ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } - N ' - ( イソプロポキシカル

ボニル)ベンズアミジンまたはその塩。

【請求項5】

4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ ( ブトキシカルボニルイミノ ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } - N ' - ( ブトキシカルボニル ) ベンズアミジンまたはその塩。

【請求項6】

請求項1～5記載のアリールアミジン誘導体またはその塩を含有する抗真菌剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗真菌活性を有する新規なアリールアミジン誘導体およびその塩ならびにそれらを有効成分とする抗真菌剤に関する。

【背景技術】

【0002】

侵襲性カンジダ症などの重篤な深在性真菌症は、しばしば致死性疾患となる。本来、カンジダなどの真菌に対する宿主生体側の主要な防御機構は、好中球による非特異免疫によると考えられている。この防御機構が正常に機能している場合には真菌に感染する危険性は少ない。しかしながら、近年、この生体の免疫機能の低下をもたらす悪性腫瘍およびエイズなどの基礎疾患を有する患者数の増加、制癌剤・免疫抑制剤などの多用、抗菌抗生物質・ステロイドホルモンの多用、長期にわたる中心静脈栄養および静脈カテーテルの使用などにより深在性真菌症に罹患する危険が増大している(非特許文献1)。

【0003】

このような深在性真菌症の薬剤は、アムホテリシンB、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミカファンギンおよびポリコナゾールの7種類にすぎない。アムホテリシンBは、殺菌作用が非常に強いが、腎毒性などの副作用の問題があり、臨床使用には制約がある。フルシトシンは、耐性化するなどの問題があるため、現在では単独で使用されることは稀である。ミカファンギンは、クリプトコッカス属に対する活性が弱い。その他の薬剤は、いずれもアゾール系抗真菌剤と総称され、その真菌に対する殺菌作用は、アムホテリシンBのそれに比べて一般に劣る傾向にあるが、有効性と安全性の兼ね合いから、現在、最も多用されている(非特許文献2)。

【0004】

現在、フルコナゾールの反復投与を受けたエイズ患者の口腔咽頭カンジダ症病巣から、フルコナゾール耐性カンジダ・アルビカンス(*Candida albicans*)が、高頻度に検出されている。しかも、耐性株の多くは、イトラコナゾールおよびその他のアゾール系薬剤にも交叉耐性を示す。さらに、慢性粘膜皮膚カンジダ症または深在性カンジダ症を発症した非エイズ患者についても、耐性株の分離が報告されている(非特許文献3)。耐性の問題は、増加の一途を辿っている深在性真菌症患者のマネジメントに深刻な影響を与える(非特許文献3)。

一方、抗真菌活性を有するアリールアミジン誘導体が知られている(特許文献1、2)

【0005】

【特許文献1】国際公開第03/074476号公報

【特許文献2】国際公開第2006/003881号公報

【非特許文献1】臨床と微生物、第17巻、第265～266頁、1990年

【非特許文献2】臨床と微生物、第21巻、第277～283頁、1994年

【非特許文献3】臨床と微生物、第28巻、第51～58頁、2001年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

既存の薬剤とは作用機作が異なり、アゾール系薬剤耐性真菌にも効果があり、副作用が

10

20

30

40

50

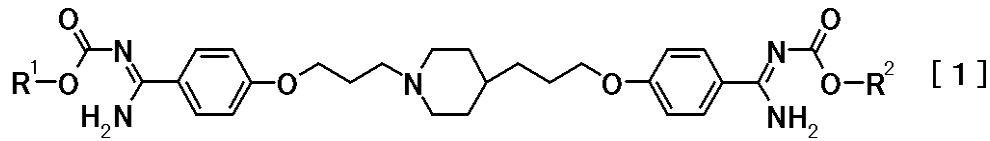
少なく、経口吸収に優れる抗真菌剤が強く望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

このような状況下において、本発明者らは、鋭意検討を行った結果、一般式[1]

【化1】



「式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって置換されていてもよい  $C_{3-4}$  アルキル基を示す。」で表されるアリールアミジン誘導体またはその塩が、経口吸収に優れ、アゾール系薬剤耐性真菌にも効果があり、副作用が少ないことを見出し、本発明を完成した。

10

【発明の効果】

【0008】

本発明化合物は、アゾール系薬剤耐性真菌を含む真菌に対して強い活性を有し、経口吸収に優れ、他剤との相互作用が少なく、高い安全性を示し、抗真菌剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

以下、本発明について詳述する。

本明細書において、特にことわらない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を；低級アルキル基とは、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルおよびイソペンチルなどの直鎖状または分枝鎖状の  $C_{1-6}$  アルキル基を； $C_{3-4}$  アルキル基とは、プロピル、イソプロピル、ブチル、*sec*-ブチル、イソブチルおよび *tert*-ブチル基を；アルアルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチルおよびナフチルメチルなどのアル  $C_{1-6}$  アルキル基を；アルコキシアルキル基とは、たとえば、メトキシメチルおよび 1-エトキシエチルなどの  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル基を；アルアルキルオキシアルキル基とは、たとえば、ベンジルオキシメチルおよびフェネチルオキシメチルなどのアル  $C_{1-6}$  アルキルオキシ  $C_{1-6}$  アルキル基を；

20

30

【0010】

アルカンスルホニル基とは、たとえば、メタンスルホニル、エタンスルホニルおよびプロパンスルホニルなどの  $C_{1-6}$  アルカンスルホニル基を；アリールスルホニル基とは、たとえば、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルおよびナフタレンスルホニルなどの基を；アルカンスルホニルオキシ基とは、たとえば、メタンスルホニルオキシおよびエタンスルホニルオキシなどの  $C_{1-6}$  アルカンスルホニルオキシ基を；アリールスルホニルオキシ基とは、たとえば、ベンゼンスルホニルオキシおよびトルエンスルホニルオキシなどの基を；

【0011】

アシル基とは、たとえば、ホルミル基、アセチル、プロピオニルおよびイソバレリルなどの直鎖状または分枝鎖状の  $C_{2-12}$  アルカノイル基、ベンジルカルボニルなどのアル  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、ベンゾイルおよびナフトイルなどのアロイル基、ニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルおよびフロイルなどの複素環式カルボニル基、3-カルボキシプロパノイルおよび 4-カルボキシブタノイルなどのカルボキシ  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、3-(メトキシカルボニル)プロパノイルおよび 4-(メトキシカルボニル)ブタノイルなどの  $C_{1-6}$  アルキルオキシカルボニル  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基、スクシニル基、グルタリル基、マレオイル基、フタロイル基ならびにアミノ酸(アミノ酸としては、たとえば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、リジン、ヒスチジン、ヒドロキシリジン、フェニルア

40

50

ラニン、チロシン、トリプトファン、プロリンおよびヒドロキシプロリンなどが挙げられる。)から誘導されるN末端が保護されていてもよい直鎖状または分枝鎖状のアミノアルカノイル基を;

【0012】

アルキルオキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、2-エチルヘキシルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルおよびtert-ペンチルオキシカルボニルなどの直鎖状または分枝鎖状のC<sub>1-12</sub>アルキルオキシカルボニル基を; アルアルキルオキシカルボニル基とは、たとえば、ベンジルオキシカルボニルおよびフェネチルオキシカルボニル基などのアルC<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル基を; アリールオキシカルボニル基とは、たとえば、フェニルオキシカルボニルなどの基を; 含酸素複素環式基とは、たとえば、テトラヒドロフリルおよびテトラヒドロピラニルなどの基を; 複素環オキシカルボニル基とは、たとえば、2-フルフリルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなどの基を; 置換シリル基とは、たとえば、トリメチルシリル、トリエチルシリルおよびトリブチルシリルなどの基を意味する。

【0013】

上記の各基は、さらに、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、カルボキシル基および低級アルキル基から選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよい。

【0014】

アミノ保護基としては、通常のアミノ基の保護基として使用しうるすべての基を含み、たとえば、アシル基、アルキルオキシカルボニル基、アルアルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アルアルキル基、アルコキシアルキル基、アルアルキルオキシアルキル基、アルカンシルホニル基、アリールシルホニル基および置換シリル基などが挙げられる。

【0015】

ヒドロキシル保護基としては、通常ヒドロキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、アシル基、アルキルオキシカルボニル基、アルアルキルオキシカルボニル基、複素環オキシカルボニル基、アルアルキル基、含酸素複素環式基、アルコキシアルキル基、アルアルキルオキシアルキル基、アルカンシルホニル基、アリールシルホニル基および置換シリル基などが挙げられる。

【0016】

脱離基としては、たとえば、ハロゲン原子、アルカンシルホニルオキシ基およびアリールシルホニルオキシ基などが挙げられる。

【0017】

一般式[1]の化合物の塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、リン酸および硫酸などの鉱酸との塩; ギ酸、トリクロロ酢酸、L-酒石酸、マレイン酸、フマル酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩; ならびにメタンシルホン酸、ベンゼンシルホン酸、p-トルエンシルホン酸、メシチレンシルホン酸およびナフタレンシルホン酸などのシルホン酸との塩などが挙げられる。

一般式[1]の化合物の好ましい塩としては、薬理的に許容される塩が挙げられる。

【0018】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の置換されていてもよいC<sub>3-4</sub>アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシル基およびカルボキシル基が挙げられる。

【0019】

本発明化合物において、好ましい化合物としては、以下の化合物が挙げられる。

R<sup>1</sup>が、C<sub>3-4</sub>アルキル基である化合物が好ましく、プロピル、イソプロピルまたはブチル基である化合物がより好ましく、ブチル基である化合物がさらに好ましい。

R<sup>2</sup>が、C<sub>3-4</sub>アルキル基である化合物が好ましく、プロピル、イソプロピルまたはブチル基である化合物がより好ましく、ブチル基である化合物がさらに好ましい。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、同一である化合物が好ましい。

10

20

30

40

50

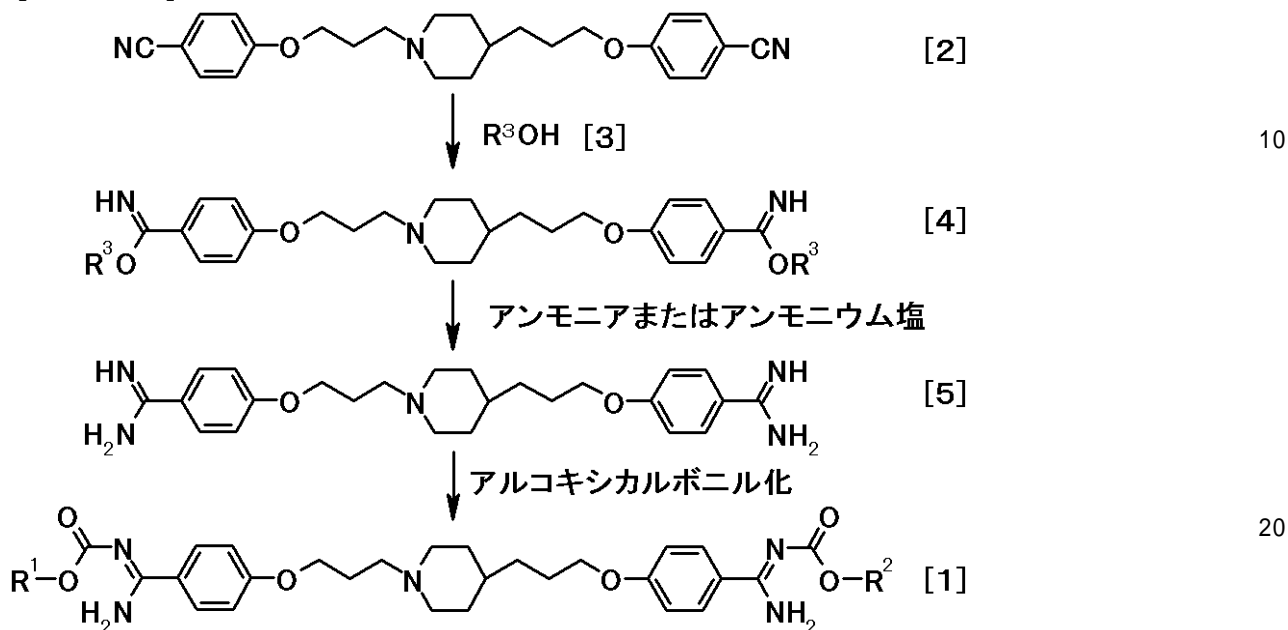
## 【0020】

次に、本発明化合物の製造法について説明する。

本発明化合物は、自体公知の方法を組み合わせることにより製造されるが、たとえば、次に示す製造法により製造することができる。

## 【0021】

[製造法1]



「式中、R<sup>3</sup>は、低級アルキル基を；R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、前記と同様の意味を有する。」

## 【0022】

(1-1)

一般式[4]の化合物は、酸の存在下、式[2]の化合物を一般式[3]の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、2-プロパノールおよび2-メチル-2-プロパノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；酢酸エチルなどのエステル類ならびに酢酸などのカルボン酸類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。また、一般式[3]の化合物を溶媒として用いることもできる。

## 【0023】

この反応に使用される酸としては、たとえば、塩化水素、臭化水素、過塩素酸、p-トルエンスルホン酸およびメタンスルホン酸などが挙げられ、その使用量は、式[2]の化合物に対して1~200倍モル、好ましくは5~100倍モルであればよい。

この反応において、一般式[3]の化合物の使用量は、式[2]の化合物に対して2~1000倍モルであればよく、溶媒として使用することが好ましい。

この反応は、-30~150℃、好ましくは10~50℃で30分間~24時間実施すればよい。

## 【0024】

(1-2)

式[5]の化合物は、一般式[4]の化合物をアンモニアまたはアンモニウム塩と反応させることにより製造することができる。

10

20

30

40

50

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、2-プロパノールおよび2-メチル-2-プロパノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；ピリジンなどのヘテロ芳香族類ならびに水などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

10

## 【0025】

アンモニウム塩としては、たとえば、塩化アンモニウム、臭化アンモニウムおよび酢酸アンモニウムなどが挙げられ、アンモニアまたはアンモニウム塩の使用量は、一般式[4]の化合物に対して3~100倍モル、好ましくは3~10倍モルであればよい。

この反応は、0~150℃、好ましくは、20~120℃で1分間~24時間実施すればよい。

## 【0026】

(1-3)

一般式[1]の化合物は、式[5]の化合物を塩基の存在下または不存在下、反応性誘導体とアルコキシカルボニル化反応に付すことによって製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；アセトン、メチルイソブチルケトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；酢酸エチルなどのエステル類；酢酸などのカルボン酸類；ピリジンなどのヘテロ芳香族類ならびに水などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

20

## 【0027】

反応性誘導体としては、たとえば、プロピル=クロロホルマート、イソプロピル=クロロホルマート、ブチル=クロロホルマートおよびイソブチル=クロロホルマートなどのクロロ炭酸エステル；4-ニトロフェニル=プロピル=カルボナート、4-ニトロフェニル=イソプロピル=カルボナート、ブチル=4-ニトロフェニル=カルボナート、イソブチル=4-ニトロフェニル=カルボナート、プロピル=1H-イミダゾール-1-カルボキシラート、ブチル=1H-イミダゾール-1-カルボキシラート、イソプロピル=1H-イミダゾール-1-カルボキシラートおよびイソブチル=1H-イミダゾール-1-カルボキシラートなどの活性エステルなどが挙げられる。これらの反応性誘導体は、系内で調製後、単離せずに使用してもよい。

30

## 【0028】

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドおよびナトリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどの無機塩類ならびにトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)およびピリジンなどの有機塩基が挙げられる。

40

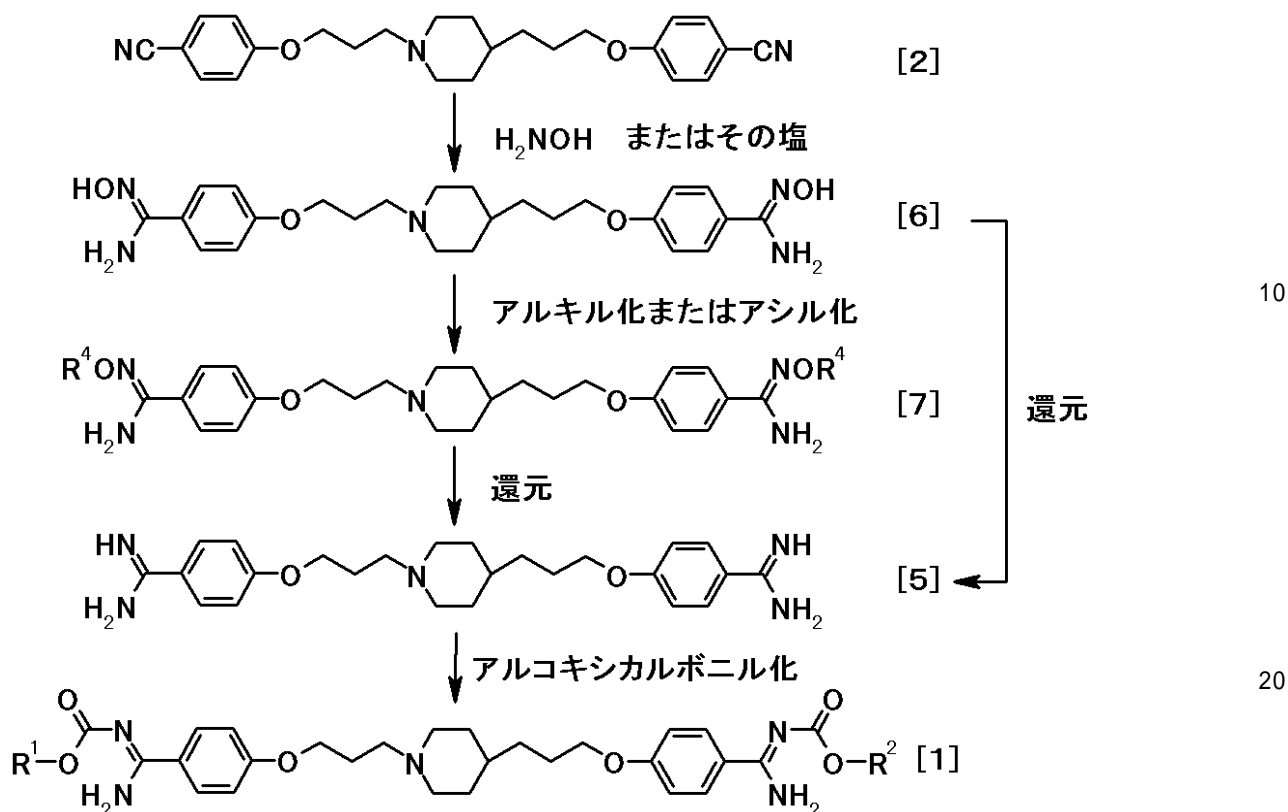
反応性誘導体および塩基の使用量は、式[5]の化合物に対して2~100倍モル、好ましくは2~10倍モルであればよい。

この反応は、-20~100℃、好ましくは20~80℃で1分間~24時間実施すればよい。

50

【0029】

[製造法2]



「式中、 $\text{R}^4$  は、置換されていてもよいアシル、低級アルキルまたはアルアルキル基を； $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、前記と同様の意味を有する。」

【0030】

式 [6] の化合物は、式 [2] の化合物から製造することができる。次いで、式 [6] の化合物をアルキル化またはアシル化することにより、一般式 [7] の化合物を製造することができる。さらに、式 [6] の化合物を還元することにより、式 [5] の化合物を製造することができる。また、一般式 [7] の化合物を還元することにより、式 [5] の化合物を製造することができる。これらの反応は、テトラヘドロン (Tetrahedron)、第51巻、第12047~12068頁、1995年；シンセティック・コミュニケーション (Synthetic Communication)、第26巻、第4351~4367頁、1996年；シンセシス (Synthesis)、第16巻、第2467~2469頁、2003年；ヘテロサイクルズ (Heterocycles)、第60巻、第1133~1145頁、2003年およびバイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レター (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter)、第12巻、第1203~1208頁、2002年などに記載の方法またはそれに準じた方法で行えばよい。次いで、式 [5] の化合物をアルコキシカルボニル化することにより、一般式 [1] の化合物を製造することができる。

次に、この一連の反応について詳細に説明する。

【0031】

(2-1)

式 [6] の化合物は、式 [2] の化合物を、塩基の存在下または不存在下、ヒドロキシルアミンまたはその塩と反応させることにより製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、2-プロパノールおよび2-メチル-2-プロパノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエ

10

20

30

40

50

チレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；ピリジンなどのヘテロ芳香族類ならびに水などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

#### 【0032】

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドおよびナトリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどの無機塩類ならびにトリエチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基が挙げられる。

10

塩基の使用量は、式[2]の化合物に対して2~100倍モル、好ましくは2~20倍モルであればよい。

ヒドロキシルアミンの塩としては、たとえば、塩酸塩および硫酸塩などが挙げられる。

ヒドロキシルアミンまたはその塩の使用量は、式[2]の化合物に対して2~100倍モル、好ましくは2~20倍モルであればよい。

この反応は、0~150℃、好ましくは50~150℃で1分間~24時間実施すればよい。

#### 【0033】

##### (2-2)

一般式[7]の化合物は、式[6]の化合物を塩基の存在下または不存在下、反応性誘導体またはアルキル化剤と反応させることによって製造することができる。

20

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；酢酸エチルなどのエステル類；酢酸などのカルボン酸類；ピリジンなどのヘテロ芳香族類ならびに水などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

30

#### 【0034】

反応性誘導体としては、たとえば、アセチルホルミルオキシド、無水酢酸、無水トリクロロ酢酸および無水トリフルオロ酢酸などの酸無水物；酢酸などの有機カルボン酸とエチル=クロロホルマートおよびイソブチル=クロロホルマートなどの炭酸モノアルキルエステルとの混合酸無水物；酢酸などの有機カルボン酸とピバル酸などの有機酸との混合酸無水物；アセチルクロリド、トリクロロアセチルクロリドおよびトリフルオロアセチルクロリドなどの酸クロリド；アセチルプロミドなどの酸プロミド；ならびにp-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステルおよびN-ヒドロキシフタルイミドエステルなどの活性エステルなどが挙げられる。これらの反応性誘導体は、系内で調製後、単離せずに使用してもよい。

40

#### 【0035】

カップリング試薬を用いて、系内で、反応性誘導体を生成させてもよい。カップリング試薬としては、たとえば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびN-エチル-N'-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドなどのカルボジイミド類；カルボニルジイミダゾールなどのカルボニル類；ジフェニルホスホリルアジドなどの酸アジド類；ジエチルホスホリルシアニドなどの酸シアニド類；2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン；O-ベンゾトリアゾール-1-イル-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム=ヘキサフルオロホスフェート；ならびにO-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム=ヘキサフルオロホスフェートなどが挙げられる。

50

## 【 0 0 3 6 】

アルキル化剤としては、たとえば、ヨウ化メチルおよびヨウ化エチルなどのハロゲン化アルキル；塩化ベンジルおよび臭化ベンジルなどのハロゲン化アルアルキル；ならびに硫酸ジメチルなどの硫酸エステルなどが挙げられる。

## 【 0 0 3 7 】

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドおよびナトリウム *tert*-ブトキシドなどの金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどの無機塩類ならびにトリエチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基が挙げられる。

10

反応性誘導体、アルキル化剤および塩基の使用量は、式 [ 6 ] の化合物に対して2~100倍モル、好ましくは2~10倍モルであればよい。

この反応は、-20~100、好ましくは0~50 で1分間~24時間実施すればよい。

## 【 0 0 3 8 】

## ( 2 - 3 )

式 [ 5 ] の化合物は、式 [ 6 ] の化合物を還元反応に付すことにより製造することができる。また、式 [ 5 ] の化合物は、一般式 [ 7 ] の化合物を還元反応に付すことにより製造することができる。

ここで用いられる還元反応としては、金属触媒を用いる接触水素添加反応および亜鉛-酢酸などの金属と酸を用いる還元などが挙げられる。

20

## 【 0 0 3 9 】

式 [ 6 ] の化合物または一般式 [ 7 ] の化合物を接触水素添加反応に付す場合、使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、2-プロパノールおよび2-メチル-2-プロパノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；酢酸エチルなどのエステル類；酢酸などのカルボン酸類；ピリジンなどのヘテロ芳香族類ならびに水などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

30

## 【 0 0 4 0 】

金属触媒としては、たとえば、パラジウム-炭素、酸化パラジウム、水酸化パラジウムおよびパラジウム黒などのパラジウム触媒；ラネーニッケルなどのニッケル触媒ならびに酸化白金などが挙げられ、その使用量は、式 [ 6 ] の化合物または一般式 [ 7 ] の化合物に対して0.001~1倍量 (W/W)、好ましくは0.01~0.5倍量 (W/W) であればよい。

水素以外の還元剤としては、たとえば、ギ酸；ギ酸ナトリウム、ギ酸アンモニウムおよびギ酸トリエチルアンモニウムなどのギ酸塩；シクロヘキセンならびにシクロヘキサジエンなどが挙げられ、その使用量は、式 [ 6 ] の化合物または一般式 [ 7 ] の化合物に対して2~100倍モル、好ましくは2~10倍モルであればよい。

40

式 [ 6 ] の化合物を接触水素添加反応に付す場合、その水素圧は、常圧~30気圧、好ましくは、2~10気圧であればよい。

一般式 [ 7 ] の化合物を接触水素添加反応に付す場合、その水素圧は、常圧であればよい。

この反応は、0~200、好ましくは0~100 で1分間~24時間実施すればよい。

## 【 0 0 4 1 】

## ( 2 - 4 )

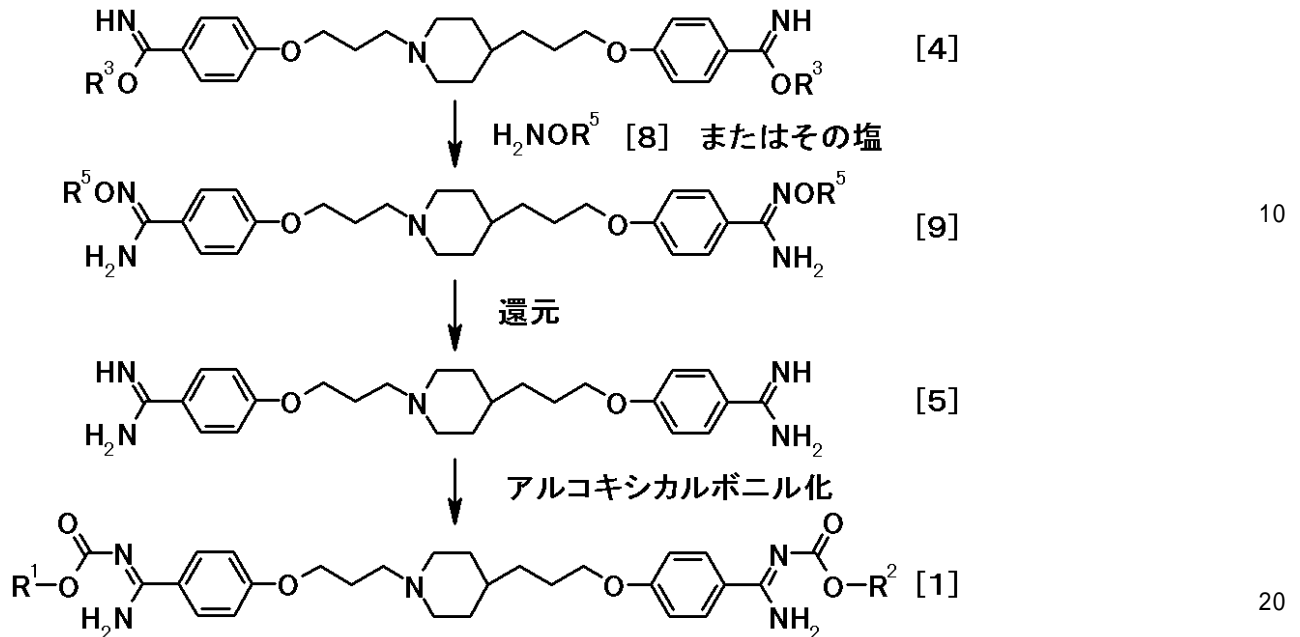
一般式 [ 1 ] の化合物は、式 [ 5 ] の化合物を塩基の存在下または不存在下、反応性誘

50

導体とアルコキシカルボニル化反応に付すことによって製造することができる。この反応は製造法 1 - 3 に準じて行えばよい。

【 0 0 4 2 】

[ 製造法 3 ]



「式中、 $R^5$  は、置換されてもよい低級アルキルまたはアルアルキル基を； $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、前記と同様の意味を有する。」

【 0 0 4 3 】

一般式 [ 9 ] の化合物は、一般式 [ 4 ] の化合物から製造することができる。一般式 [ 9 ] の化合物を還元することにより、式 [ 5 ] の化合物を製造することができる。次いで、式 [ 5 ] の化合物をアルコキシカルボニル化することにより、一般式 [ 1 ] の化合物を製造することができる。

次に、この一連の反応について詳細に説明する。

【 0 0 4 4 】

( 3 - 1 )

一般式 [ 9 ] の化合物は、一般式 [ 4 ] の化合物を一般式 [ 8 ] の化合物またはその塩と反応させることにより製造することができる。

一般式 [ 8 ] の化合物としては、たとえば、*o*-メチルヒドロキシルアミンおよび *o*-ベンジルヒドロキシルアミンなどが挙げられる。

一般式 [ 8 ] の化合物の塩としては、たとえば、塩酸塩および硫酸塩などが挙げられる。

この反応は、製造法 1 - 2 に準じて行えばよい。

【 0 0 4 5 】

( 3 - 2 )

式 [ 5 ] の化合物は、一般式 [ 9 ] の化合物を還元することにより製造することができる。この反応は製造法 2 - 3 に準じて行えばよい。

【 0 0 4 6 】

( 3 - 3 )

一般式 [ 1 ] の化合物は、式 [ 5 ] の化合物を塩基の存在下または不存在下、反応性誘導体とアルコキシカルボニル化反応に付すことによって製造することができる。この反応は製造法 1 - 3 に準じて行えばよい。

【 0 0 4 7 】

上記した製造法における化合物において、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶も使用することができる。

10

20

30

40

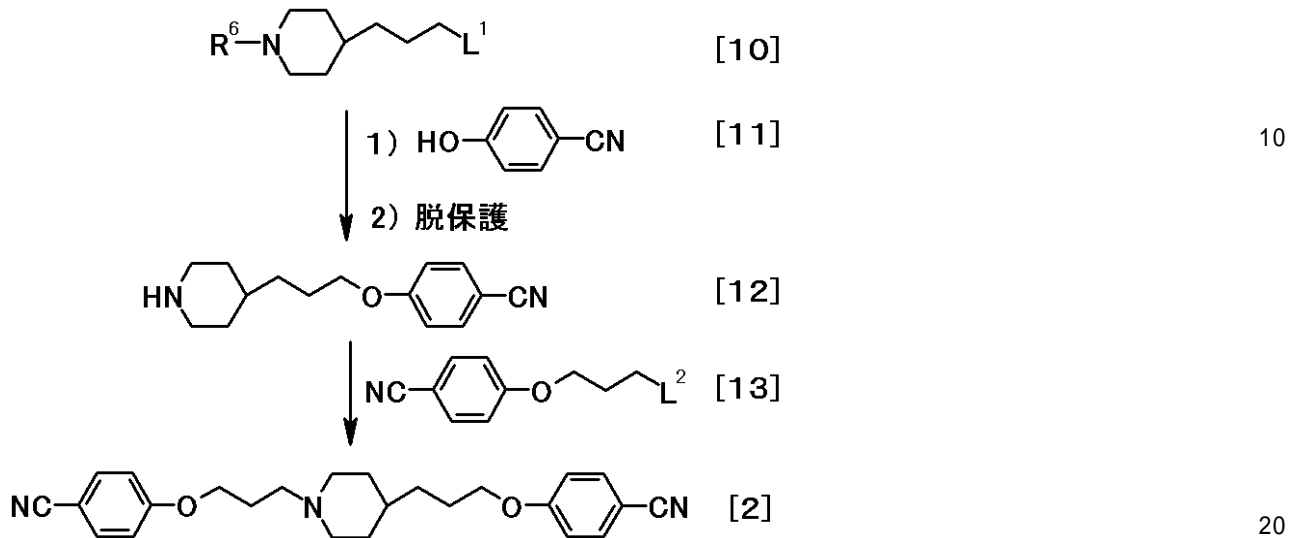
50

## 【 0 0 4 8 】

次に、本発明化合物の製造の原料である式 [ 2 ] の化合物の製造法について説明する。式 [ 2 ] の化合物は、自体公知の方法を組み合わせることにより製造されるが、たとえば、次に示す製造法により製造することができる。

## 【 0 0 4 9 】

## [ 製造法 A ]



「式中、R<sup>6</sup> は、アミノ保護基を；L<sup>1</sup> およびL<sup>2</sup> は、脱離基を示す。」

## 【 0 0 5 0 】

一般式 [ 1 0 ] の化合物としては、たとえば、ベンジル = 4 - ( 3 - プロモプロピル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート [ ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー ( J. Med. Chem. )、第46巻、2606 ~ 2620頁、2003年 ]、tert - ブチル = 4 - ( 3 - プロモプロピル ) - 1 - ピペリジンカルボキシレート [ テトラヘドロン ( Tetrahedron )、第55巻、11619 ~ 11639頁、1999年 ] および 3 - [ N - [ ( tert - ブトキシ ) カルボニル ] ピペリジン - 4 - イル ] プロピルヨージド [ ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー ( J. Med. Chem. )、第37巻、2537 ~ 2551頁、1994年 ] などが挙げられる。また、tert - ブチル = 4 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 1 - ピペリジンカルボキシレートなどを原料にして、公知の方法を組み合わせることにより合成することもできる。

## 【 0 0 5 1 】

## ( A - 1 )

式 [ 1 2 ] の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式 [ 1 0 ] の化合物を式 [ 1 1 ] の化合物と反応させた後、脱保護することにより製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、2 - プロパノールおよび2 - メチル - 2 - プロパノールなどのアルコール類；N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミドおよび1 - メチル - 2 - ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；アセトンおよび2 - ブタノンなどのケトン類；酢酸エチルなどのエステル類；ピリジンなどのヘテロ芳香族類ならびに水などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

## 【 0 0 5 2 】

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert - ブトキシドおよびナトリウムtert - ブトキ

シドなどの金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどの無機塩基ならびにトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基などが挙げられる。

【0053】

塩基の使用量は、一般式[10]の化合物に対して1~10倍モル、好ましくは1~3倍モルであればよい。

この反応で用いる式[11]の化合物の使用量は、一般式[10]の化合物に対して1~20倍モル、好ましくは1~5倍モルである。

この反応は、0~200℃、好ましくは0~150℃で1分間~24時間実施すればよい。

また、R<sup>6</sup>で示されるアミノ保護基の除去は、たとえば、プロテクティブ・グループズ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective groups in organic synthesis)第3版、第494~653頁、1999年などに記載の方法またはそれに準じた方法で行えばよい。

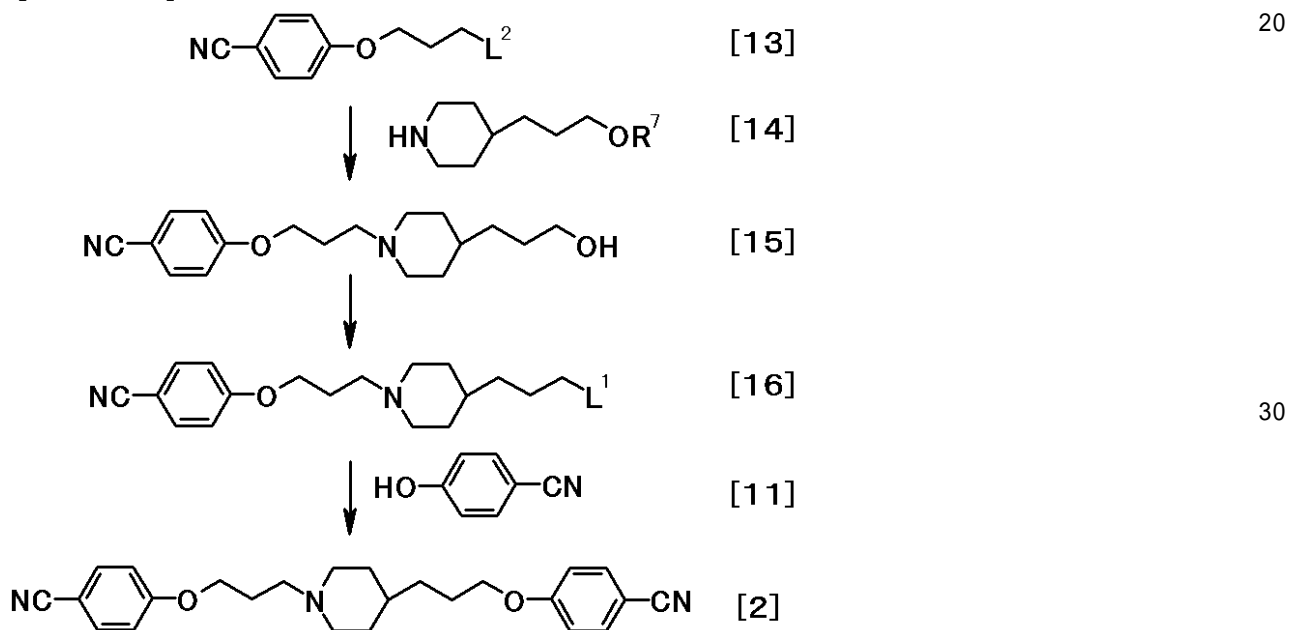
【0054】

(A-2)

式[2]の化合物は、式[12]の化合物と一般式[13]の化合物を反応させることにより製造することができる。この反応は製造法A-1に準じて行えばよい。

【0055】

[製造法B]



「式中、R<sup>7</sup>は、水素原子またはヒドロキシル保護基を；L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>は、前記と同様の意味を有する。」

【0056】

一般式[14]の化合物として、3-(4-ピペリジニル)-1-プロパノールが知られている。また、一般式[14]の化合物は、tert-ブチル=4-(3-ヒドロキシプロピル)-1-ピペリジニルカルボキシラートなどを原料にして、公知の方法を組み合わせることにより製造することができる。

【0057】

(B-1)

式[15]の化合物は、一般式[13]の化合物を一般式[14]の化合物と反応させた後、必要に応じて、脱保護することにより製造することができる。この反応は、製造法A-1に準じて行えばよい。

R<sup>7</sup>で示されるヒドロキシル保護基の除去は、たとえば、プロテクティブ・グループズ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective groups in organic synthesis)第3版

10

20

30

40

50

、第17～245頁、1999年などに記載の方法またはそれに準じた方法で行えばよい。

【0058】

(B-2)

一般式[16]の化合物は、式[15]の化合物のヒドロキシル基を脱離基へと変換することにより製造することができる。

脱離基が、アルカンスルホニルオキシ基またはアリールスルホニルオキシ基である場合は、式[15]の化合物を、塩基の存在下または不存在下、たとえば、メタンスルホニルクロリドなどのアルカンスルホニルクロリドまたはp-トルエンスルホン酸クロリドなどのアリールスルホニルクロリドと反応させればよい。

【0059】

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドおよびナトリウムtert-ブトキシドなどの金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどの無機塩基ならびにトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基などが挙げられる。

アルカンスルホニルクロリドまたはアリールスルホニルクロリドおよび塩基の使用量は、式[15]の化合物に対して1～10倍モル、好ましくは1～3倍モルであればよい。

【0060】

脱離基が、ハロゲン原子である場合は、式[15]の化合物を、たとえば、塩化チオニル、臭化チオニル、三臭化ホウ素および四臭化炭素-トリフェニルホスフィンなどと反応させればよい。

これらの試薬の使用量は、式[15]の化合物に対して1～10倍モル、好ましくは1～3倍モルであればよい。

【0061】

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサソ、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類ならびにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

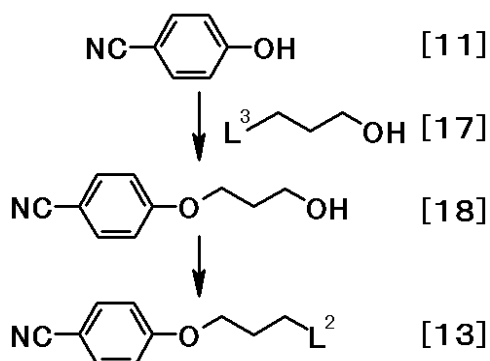
【0062】

(B-3)

式[2]の化合物は、一般式[16]の化合物を式[11]の化合物と反応させることにより製造することができる。この反応は、製造法A-1に準じて行えばよい。

【0063】

[製造法C]



10

20

30

40

50

「式中、 $L^3$  は、脱離基を； $L^2$  は、前記と同様の意味を有する。」

【0064】

一般式[17]の化合物としては、たとえば、3-クロロ-1-プロパノールおよび3-ブromo-1-プロパノールなどが挙げられる。

【0065】

(C-1)

式[18]の化合物は、式[11]の化合物を一般式[17]の化合物と反応させることにより製造することができる。この反応は、製造法A-1に準じて行えばよい。

【0066】

(C-2)

一般式[13]の化合物は、式[18]の化合物のヒドロキシル基を脱離基へと変換することにより製造することができる。この反応は、製造法B-2に準じて行えばよい。

【0067】

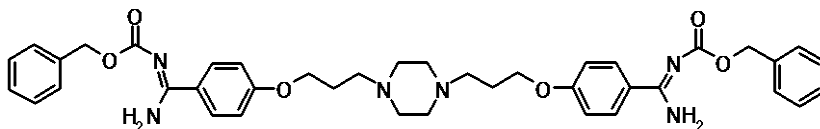
本発明化合物を医薬として用いる場合、通常、製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよく、これらは常法にしたがって、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、貼付剤、軟膏剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができる。通常、成人に対しては、経口または非経口（たとえば、注射、点滴および直腸部位への投与など）投与により、1日、0.01~1000mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

【0068】

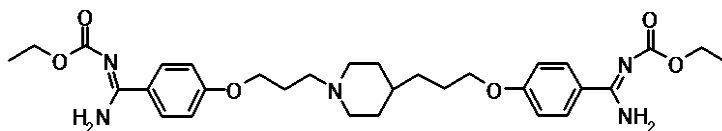
本発明化合物の有用性を明らかにするため以下の試験を行った。

比較化合物として、国際公開第03/074476号公報、実施例91に記載の化合物ならびに国際公開第2006/003881号公報、実施例32および実施例33に記載の化合物を用いた。

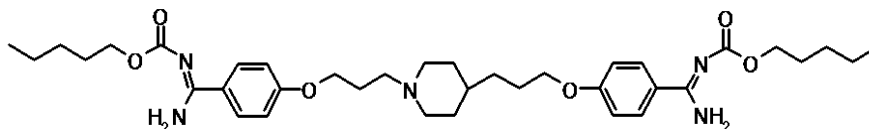
比較化合物1（国際公開第03/074476号公報、実施例91）



比較化合物2（国際公開第2006/003881号公報、実施例32）



比較化合物3（国際公開第2006/003881号公報、実施例33）



【0069】

試験例1 マウスにおけるカンジダ感染モデル試験（経口投与）

試験化合物として、実施例1、実施例2、実施例3および実施例4の化合物を用いた。

35 で一夜培養したサブローデキストロス寒天培地（SDA）平板上のカンジダ・アルビカンス（*Candida albicans*）TIMM1623を滅菌生理食塩液に懸濁し、希釈して接種菌液を作製した。

雄性マウス（4週齢、1群5匹）を一過的な易感染状態にするため、感染4日前にシクロフオスファミド200mg/kgおよび感染翌日に100mg/kgを腹腔内投与した。調製したカンジダ・アルビカンスTIMM1623の接種菌液0.2mLをマウスの尾静脈に接種し、感染を惹起した（約3

10

20

30

40

50

× 10<sup>4</sup>CFU/マウス)。試験化合物を0.1mol/L塩酸に溶解後、滅菌水にて希釈し、マウスの体重当たり3mg/kg換算にて経口投与した。治療は、感染2時間後から開始し、1日1回7日間行った。試験化合物非投与群には同量の滅菌生理食塩液を投与した。マウスの生存匹数を感染後14日間観察し、記録した。

その結果、試験化合物非投与群ではマウスは全例死亡した。一方、実施例1、実施例2、実施例3および実施例4の化合物投与群は、80%以上のマウスが生存した。

実施例1、実施例2、実施例3および実施例4の化合物は、優れた治療効果を示した。

#### 【0070】

試験例2 マウスにおけるカンジダ感染モデル試験（皮下投与）

試験化合物として、実施例3の化合物を用いた。

雄性マウス（4週齢、1群5匹）を一過的な易感染状態にするために、シクロフォスファミドを感染4日前に200mg/kg及び感染翌日に100mg/kgを腹腔内投与した。SDAにて35℃で培養したカンジダ・アルビカンスTIMM1623を滅菌生理食塩液に懸濁後、1.5×10<sup>5</sup>cells/mLに調製し、マウスの尾静脈に0.2mL接種し、感染を惹起した（約3×10<sup>4</sup>CFU/マウス）。試験化合物は、少量の0.1mol/L塩酸で溶解後、滅菌生理食塩液で希釈した溶解液（0.01mg/mL）とし、マウスの体重当たり10mL/kgを皮下投与した（体重当たり0.1mg/kg）。投与は、感染2時間後に1回、翌日より1日1回3日間、計4回行った。試験化合物非投与群には同量の滅菌生理食塩液を投与した。マウスの生存匹数を感染後21日間観察し、記録した。

その結果、試験化合物非投与群では、マウスは全例死亡した。一方、実施例3の化合物投与群は、80%のマウスが生存した。

実施例3の化合物は、優れた治療効果を示した。

#### 【0071】

試験例3 マウスにおけるアスペルギルス感染モデル試験（経口投与）

試験化合物として、実施例3の化合物および比較化合物1を用いた。

アスペルギルス・フミガツス（*Aspergillus fumigatus*）IFM46895の胞子をポテトデキストロース寒天培地上で30℃、1週間培養した。胞子を回収し、0.05%Tween80を添加した滅菌生理食塩液に懸濁し、希釈して接種菌液を作製した。

雄性マウス（4週齢、1群5匹）を一過的な易感染状態にするために、シクロフォスファミドを感染4日前に200mg/kg及び感染翌日に100mg/kgを腹腔内投与した。接種菌液をマウスの尾静脈に0.2mL接種し、感染を惹起した（約1×10<sup>5</sup>CFU/マウス）。試験化合物は、少量の0.1mol/L塩酸で溶解後、滅菌蒸留水で希釈した溶解液（1mg/mL）とし、マウスの体重当たり10mL/kgを経口投与した（体重当たり10mg/kg）。投与は感染2時間後に1回、翌日より1日1回6日間、計7回行った。試験化合物非投与群には同量の滅菌生理食塩液を投与した。マウスの生存匹数を感染後21日間観察し、記録した。

その結果、試験化合物非投与群ではマウスは全例死亡した。比較化合物1投与群は、20%のマウスが生存した。一方、実施例3の化合物投与群は、80%のマウスが生存した。

実施例3の化合物は、優れた治療効果を示した。

#### 【0072】

試験例4 マウスにおけるアスペルギルス感染モデル試験（皮下投与）

試験化合物として、実施例3の化合物を用いた。

アスペルギルス・フミガツスIFM46895の胞子をポテトデキストロース寒天培地上で30℃、1週間培養した。胞子を回収し、0.05%Tween80を添加した滅菌生理食塩液に懸濁し、希釈して接種菌液を作製した。

雄性マウス（4週齢、1群5匹）を一過的な易感染状態にするために、シクロフォスファミドを感染4日前に200mg/kg及び感染翌日に100mg/kgを腹腔内投与した。接種菌液をマウスの尾静脈に0.2mL接種し、感染を惹起した（約1×10<sup>5</sup>CFU/マウス）。試験化合物は、少量の0.1mol/L塩酸で溶解後、滅菌生理食塩液で希釈した溶解液（0.03mg/mL）とし、マウスの体重当たり10mL/kgを皮下投与した（体重当たり0.3mg/kg）。投与は感染2時間後に1回、翌日より1日1回6日間、計7回行った。試験化合物非投与群には同量の滅菌生理食塩液を投与した。マウスの生存匹数を感染後21日間観察し、記録した。

その結果、試験化合物非投与群では、マウスは全例死亡した。一方、実施例3の化合物投与群は、60%のマウスが生存した。

実施例3の化合物は、優れた治療効果を示した。

【0073】

試験例5 ベロ(Vero)細胞増殖抑制試験

試験化合物として、実施例1および実施例2の化合物ならびに比較化合物1を用いた。Vero細胞を用いて化合物の細胞毒性を評価した。各試験化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)で溶解し、10mg/mLに調製した。10%FBS添加E' MEMで希釈し、96ウエルプレートに添加した(終濃度:50µg/mL)。細胞を10%FBS添加E' MEMに懸濁し、3000細胞/ウエル(96ウエルプレート)接種し、37℃で3日間CO<sub>2</sub>インキュベーターにて培養した。Vero細胞の生育の程度を2,3-ビス-(2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル)-5-[ (フェニルアミノ)カルボニル ] - 2H-テトラゾリウム=インナーソルト=モノナトリウム塩(XTT)アッセイによって評価した。すなわち、1mg/mLのXTTおよび25µmol/Lのフェナジン=メトサルフェート(PMS)を含むXTT溶液を各ウエルに加え、CO<sub>2</sub>インキュベーターにて2時間インキュベートした後、各々のウエルの450nmの吸光度(参照:655nm)をマイクロプレートリーダーにて測定した。コントロール(化合物非添加)と各々のウエルの吸光度比を計算し、T/C(%)を算出した。結果を表1に示す。

【0074】

【表1】

試験化合物	細胞毒性 T/C(%)
実施例1	100
実施例2	100
比較化合物1	1

本発明化合物は、比較化合物1よりもはるかに安全性に優れていた。

【0075】

試験例6 マウスにおける静脈内反復投与毒性試験

試験化合物として、実施例3の化合物、比較化合物2および比較化合物3を用いた。雄性ICR系マウス(6週齢、1群5匹)を用いて静脈内反復投与毒性試験を実施した。投与液は、各試験化合物に3倍モル量の塩酸を加え、さらに滅菌生理食塩液を加え、調製した。実施例3の化合物および比較化合物2は、それぞれ25mg/kg、比較化合物1は、6.25mg/kgを1日1回、3日間尾静脈内に投与した。また、対照群には滅菌生理食塩液を投与した。

投与終了後、1日目に各マウスをエーテル麻酔した。血液凝固阻止剤としてヘパリン液(ノボ・ヘパリン注1000、アベンティスファーマ株式会社)を含む注射筒を用いて腹大静脈から採血し、遠心分離(3300rpm、4分、10分間、KUBOTA5900型)により血漿を得た。これを用い、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)およびアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)についての血液生化学的検査をJSCC標準化対応の測定方法で実施した。コントロール(滅菌生理食塩液投与)を100した時の試験化合物および比較化合物の値を算出した。

実施例3の化合物は、ASTおよびALTに異常は見られなかった。一方、比較化合物2及び3は、肝障害の発現を示すASTおよびALTの上昇を認めた。

【0076】

本発明化合物は、比較化合物2および比較化合物3よりも安全性に優れていた。

【0077】

試験例7 マウス急性毒性試験(経口投与)

実施例3の化合物は、0.1mol/L塩酸で100mg/mLの懸濁液を調製した。試験化合物液は、雄性マウス(6週齢、1群2匹)に10mL/kg(体重当り1000mg/kg)経口投与し、2日後まで観察した。

その結果、投与2日後にマウスは、全例生存した。

【0078】

試験例8 マウス急性毒性試験（静脈内投与）

実施例3の化合物は、少量の0.1mol/L塩酸で溶解し、滅菌生理食塩液で5mg/mLに調製した。試験化合物液は、雄性マウス（4週齢、1群2匹）に10mL/kg（体重当り50mg/kg）静脈内投与し、2日後まで観察した。

その結果、投与2日後にマウスは、全例生存した。

【0079】

試験例7および8より本発明化合物は、安全性に優れていた。

【0080】

試験例9 ヒトにおける肝薬物代謝酵素の阻害作用

（1）CYP2D6の阻害作用

実施例3の化合物、比較化合物1、比較化合物2および比較化合物3のヒト肝薬物代謝酵素CYP2D6の阻害活性を比較した。ヒトのCYP2D6を昆虫細胞に発現させたマイクロゾームを用い、基質として3-[2-(N,N-ジエチル-N-メチルアンモニウム)エチル]-7-メトキシ-4-メチルクマリンヨージドを用いた。反応は、リン酸緩衝液中（100mmol/L、pH7.4）で行い、反応系の最終濃度は、酵素20nmol/L、基質1.5μmol/L、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸酸化型（NADP<sup>+</sup>）1.55mmol/L、グルコース6リン酸3.3mmol/L、塩化マグネシウム3.3mmol/L、グルコース6リン酸脱水素酵素（G6PDH）0.4Units/mLとした。反応液中の各化合物の濃度は、3倍希釈系列とし、最終濃度を濃度範囲72~0.0329μmol/Lとした。これらの反応液を37℃で30分間反応させた。80%アセトニトリル溶液（終濃度0.1mol/Lトリスを含む）で反応を停止し、励起波長400nm、蛍光波長465nmで測定し、測定値より活性を求めた。阻害活性をIC<sub>50</sub>で求めた。陽性対照には、キニジンを使用した。

実施例3の化合物は、72μmol/LでヒトのCYP2D6を全く阻害しなかった。比較化合物1は、IC<sub>50</sub> 0.68μmol/LでヒトのCYP2D6を強く阻害した。比較化合物2および比較化合物3は、ヒトのCYP2D6を阻害した。

【0081】

（2）CYP2C19の阻害作用

実施例3の化合物および比較化合物1のヒト肝薬物代謝酵素CYP2C19の阻害活性を比較した。ヒトのCYP2C19を昆虫細胞に発現させたマイクロゾームを用い、基質としてジベンジルフルオレセイン（dibenzylfluorescein）を用いた。反応は、リン酸緩衝液中（100mmol/L、pH7.4）で行い、反応系の最終濃度は、酵素15nmol/L、基質1.0μmol/L、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸酸化型（NADP<sup>+</sup>）1.55mmol/L、グルコース6リン酸3.3mmol/L、塩化マグネシウム3.3mmol/L、グルコース6リン酸脱水素酵素（G6PDH）0.4Units/mLとした。反応液中の各化合物の濃度は、3倍希釈系列とし、最終濃度を濃度範囲72~0.0329μmol/Lとした。これらの反応液を37℃で30分間反応させた。2mol/L水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止後、さらに37℃で2時間インキュベーションさせた。励起波長485nm、蛍光波長535nmで測定し、測定値より活性を求めた。阻害活性をIC<sub>50</sub>で求めた。陽性対照には、トラニルシプロミンを使用した。

実施例3の化合物は、72μmol/LでヒトのCYP2C19を全く阻害しなかった。一方、比較化合物1は、IC<sub>50</sub> 4.36μmol/LでヒトのCYP2C19を強く阻害した。

【0082】

（3）CYP3A4の阻害作用

実施例3の化合物および比較化合物1のヒト肝薬物代謝酵素CYP3A4の阻害活性を比較した。ヒトのCYP3A4を昆虫細胞に発現させたマイクロゾームを用い、基質としてジベンジルフルオレセイン（dibenzylfluorescein）を用いた。反応は、リン酸緩衝液中（100mmol/L、pH7.4）で行い、反応系の最終濃度は、酵素2.5nmol/L、基質1.0μmol/L、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸酸化型（NADP<sup>+</sup>）1.55mmol/L、グルコース6リン酸3.3mmol/L、塩化マグネシウム3.3mmol/L、グルコース6リン酸脱水素酵素（G6PDH）0.4Units/mLと

10

20

30

40

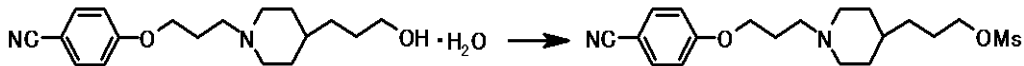
50



, m), 3.64 (2H, t, J=6.6Hz), 4.06 (2H, t, J=6.3Hz), 6.92-6.96 (2H, m), 7.55-7.59 (2H, m).

【 0 0 8 8 】

参考例 3

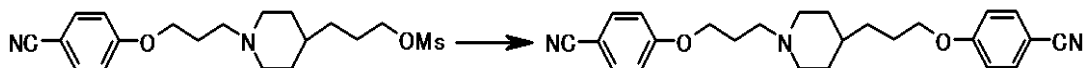


4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } ベンゾニトリル-水和物96.2gのテトラヒドロフラン870mL溶液を加熱し、テトラヒドロフラン480mLを常圧下にて留去した。この溶液に、水冷下、トリエチルアミン36.4gを加えた後、メタンスルホニルクロリド36.1gを10分間を要して滴下し、室温で20分間攪拌した。次いでトリエチルアミン6.07gおよびメタンスルホニルクロリド6.87gを加え、室温で20分間攪拌後、さらにトリエチルアミン3.03gおよびメタンスルホニルクロリド3.44gを加え、室温で20分間攪拌後、2 - プロパノール192mLを加え、水冷下、水670mLを25分間を要して滴下した。同温度で30分間攪拌後、固形物を濾取し、50% (V/V) 2 - プロパノール水100mLで2回洗浄し、白色固体の3 - { 1 - [ 3 - ( 4 - シアノフェノキシ ) プロピル ] - 4 - ピペリジニル } プロピル = メタンスルホナート93.4gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 値 : 1.18-1.38 (5H, m), 1.55-1.82 (4H, m), 1.88-2.05 (4H, m), 2.44-2.52 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.01 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=6.3Hz), 4.22 (2H, t, J=6.6Hz), 6.92-6.96 (2H, m), 7.56-7.59 (2H, m).

【 0 0 8 9 】

参考例 4

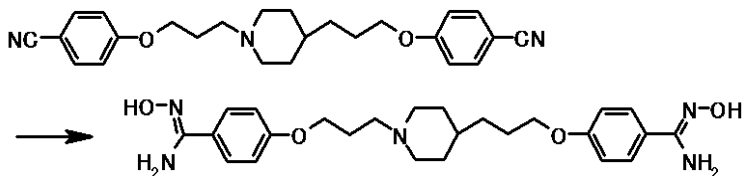


3 - { 1 - [ 3 - ( 4 - シアノフェノキシ ) プロピル ] - 4 - ピペリジニル } プロピル = メタンスルホナート91.9gのジメチルスルホキシド460mL溶液に、室温で炭酸カリウム66.9gおよび4 - シアノフェノール28.8gを加え、60 で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水640mLを20分間を要して滴下し、室温で35分間、水冷下で30分間攪拌した。固形物を濾取し、水180mLで2回、次いで2 - プロパノール360mLで洗浄し、白色固体の4 - ( 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - シアノフェノキシ ) プロピル ] - 1 - ピペリジニル } プロポキシ ) ベンゾニトリル90.0gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 値 : 1.20-1.45 (5H, m), 1.65-2.05 (8H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.99 (2H, t, J=6.5Hz), 4.06 (2H, t, J=6.3Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 6.94 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 (2H, d, J=8.8Hz).

【 0 0 9 0 】

参考例 5

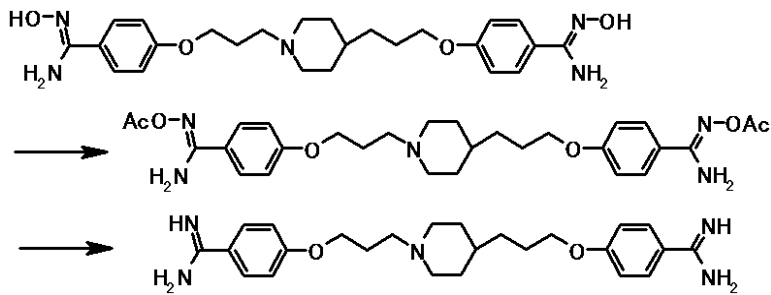


4 - ( 3 - { 4 - [ 3 - ( 4 - シアノフェノキシ ) プロピル ] - 1 - ピペリジニル } プロポキシ ) ベンゾニトリル12.6gのジメチルスルホキシド126mL懸濁液に、50%ヒドロキシルアミン水溶液19.1mLを加え、50 で19時間攪拌した。室温まで冷却し、水260mLを50分間を要して滴下し、室温で30分間、水冷下で2時間攪拌した。固形物を濾取し、白色固体の4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } - N' - ヒドロキシベンズアミジン15.0gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 値 : 1.05-1.40 (5H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.80-1.90 (4H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=6.5Hz), 4.01 (2H, t, J=6.5Hz), 5.65-5.75 (4H, m), 6.85-6.95 (4H, m), 7.55-7.65 (4H, m), 9.43 (1H, s), 9.43 (1H, s).

【 0 0 9 1 】

## 参考例 6

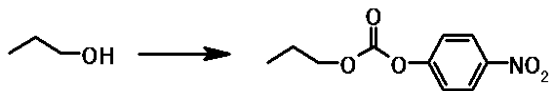


4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } - N' - ヒドロキシベンズアミジン 1.07g の酢酸 10mL 懸濁液に、室温で、無水酢酸 0.64mL を加え、室温で 40 分間攪拌した。この混合物に 5% パラジウム - 炭素 0.10g を加え、水素雰囲気下で 2 時間 15 分間攪拌した。不溶物を濾去し、6.0mol/L 塩酸 4mL を加え、不溶物を濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に 5.0mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH12.5 に調整し、固形物を濾取し、白色固体の 4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ ( イミノ ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } ベンズアミジン 0.61g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 値 : 1.00-1.40 (5H, m), 1.60-1.80 (4H, m), 1.80-1.95 (4H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.98 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 4.03 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.30-7.20 (4H, broad), 6.85-7.00 (4H, m), 7.65-7.80 (4H, m).

【 0 0 9 2 】

## 参考例 7

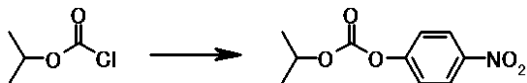


プロパノール 0.75g および トリエチルアミン 1.90mL のテトラヒドロフラン 10mL 溶液に、氷冷下、4 - ニトロフェニル = クロロホルマート 2.50g のテトラヒドロフラン 15mL 溶液を滴下した。室温で 20 分間攪拌後、反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残留物にヘキサンを加え、不溶物を濾去し、減圧下で溶媒を留去し、淡黄色油状の 4 - ニトロフェニル = プロピル = カルボナート 2.59g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 値 : 1.03 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.71-1.85 (2H, m), 4.26 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 8.28 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ).

【 0 0 9 3 】

## 参考例 8

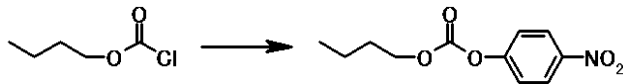


4 - ニトロフェノール 3.00g および トリエチルアミン 3.31mL のテトラヒドロフラン 30mL 溶液に、氷冷下、イソプロピル = クロロホルマート 2.46mL を滴下した。同温度で 10 分間攪拌後、反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル 50mL に溶解し、5% 炭酸カリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、淡黄色固体の 4 - ニトロフェニル = イソプロピル = カルボナート 3.00g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 値 : 1.41 (6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.96-5.07 (1H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 8.25-8.30 (2H, m).

【 0 0 9 4 】

## 参考例 9



4 - ニトロフェノール3.00gおよびトリエチルアミン3.31mLのテトラヒドロフラン30mL溶液に、氷冷下、ブチル = クロロホルマー 2.75mLを滴下した。同温度で10分間攪拌後、反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分取し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、淡黄色油状のブチル = 4 - ニトロフェニル = カルボナート4.60gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 値 : 0.99 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.41-1.52 (2H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 4.30 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.36-7.41 (2H, m), 8.26-8.31 (2H, m).

【 0 0 9 5 】

参考例 1 0

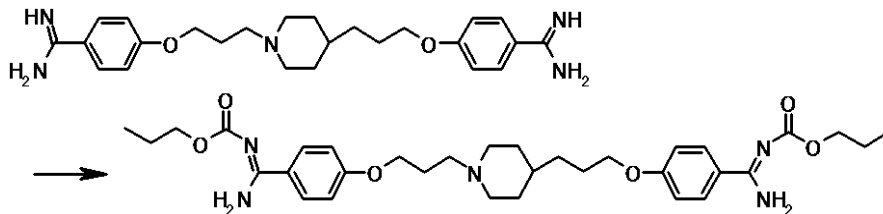


参考例 9 と同様にして、4 - ニトロフェノール3.00gとイソブチル = クロロホルマー 2.80mLから淡黄色油状のイソブチル = 4 - ニトロフェニル = カルボナート5.63gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 値 : 1.02 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.02-2.13 (1H, m), 4.08 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ), 8.28 (2H, d,  $J=9.1\text{Hz}$ ).

【 0 0 9 6 】

実施例 1

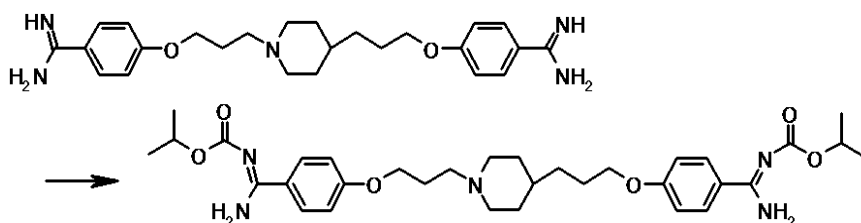


4 - ニトロフェニル = プロピル = カルボナート1.71gのN, N - ジメチルホルムアミド15mL溶液に、室温で4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ ( イミノ ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } ベンズアミジン1.50gを加え、同温度で4時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムおよび水を加えた。有機層を分取し、水、5%炭酸カリウム水溶液で2回および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; クロロホルム : メタノール = 4 : 1 ] で精製した。得られた固体をクロロホルムに溶解し、5%炭酸カリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、白色固体の4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ ( プロポキシカルボニルイミノ ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } - N ' - ( プロポキシカルボニル ) ベンズアミジン1.25gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 値 : 0.99 (6H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.22-1.45 (5H, m), 1.66-1.86 (8H, m), 1.90-2.04 (4H, m), 2.46-2.54 (2H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.99 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 4.06 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.11 (4H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.88-6.96 (4H, m), 7.82-7.88 (4H, m).

【 0 0 9 7 】

実施例 2



10

20

30

40

50

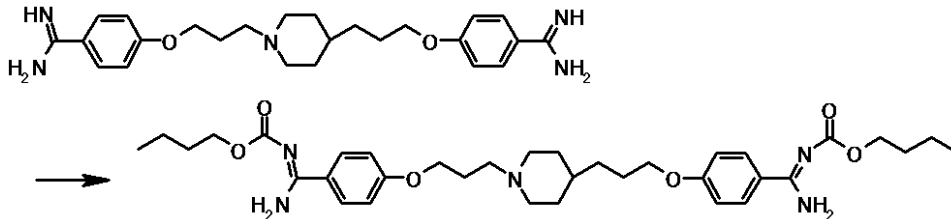
実施例 1 と同様にして、4 - ニトロフェニル = イソプロピル = カルボナート 1.71g と 4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ (イミノ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } ベンズアミジン 1.50g から白色固体の 4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ (イソプロポキシカルボニルイミノ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } - N' - (イソプロポキシカルボニル) ベンズアミジン 1.35g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 値 : 1.20-1.46 (5H, m), 1.34 (12H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.56-1.86 (4H, m), 1.88-2.04 (4H, m), 2.46-2.54 (2H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 3.99 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 4.06 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.94-5.04 (2H, m), 6.88-6.96 (4H, m), 7.80-7.88 (4H, m) .

【 0 0 9 8 】

10

実施例 3 - 1



実施例 1 と同様にして、ブチル = 4 - ニトロフェニル = カルボナート 1.82g と 4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ (イミノ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } ベンズアミジン 1.50g から白色固体の 4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ (ブトキシカルボニルイミノ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } - N' - (ブトキシカルボニル) ベンズアミジン 1.39g を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 値 : 0.95 (6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.20-1.50 (9H, m), 1.60-2.05 (12H, m), 2.45-2.54 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.99 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.06 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.16 (4H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.88-6.96 (4H, m), 7.82-7.88 (4H, m) .

【 0 0 9 9 】

実施例 3 - 2

ブチル = 4 - ニトロフェニル = カルボナート 1.82g の N , N - ジメチルホルムアミド 15mL 溶液に、室温で 4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ (イミノ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } ベンズアミジン 1.50g を加え、同温度で 2 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムおよび水を加えた。有機層を分取し、5% 炭酸カリウム水溶液 2 回および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; クロロホルム : メタノール = 4 : 1 ] で精製した。得られた固体をクロロホルムに溶解し、5% 炭酸カリウム水溶液 2 回および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、白色固体の 4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ (ブトキシカルボニルイミノ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } - N' - (ブトキシカルボニル) ベンズアミジン 1.39g を得た。

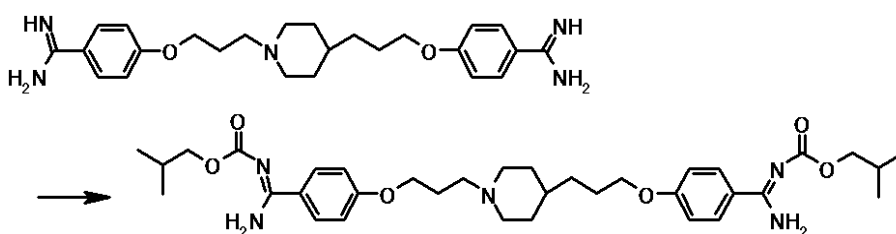
30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 値 : 0.95 (6H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.20-1.50 (9H, m), 1.60-2.05 (12H, m), 2.45-2.54 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.99 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.06 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.16 (4H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.88-6.96 (4H, m), 7.82-7.88 (4H, m) .

40

【 0 1 0 0 】

実施例 4



50

イソブチル = 4 - ニトロフェニル = カルボナート1.82gのN, N - ジメチルホルムアミド15mL溶液に、室温で4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ ( イミノ ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } ベンズアミジン1.50gを加え、同温度で17時間反応させた。反応混合物にクロロホルムおよび水を加えた。有機層を分取し、水、5%炭酸カリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶離液 ; クロロホルム : メタノール = 4 : 1 ] で精製した。得られた残留物をクロロホルムに溶解し、5%炭酸カリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し、白色固体の4 - { 3 - [ 4 - ( 3 - { 4 - [ アミノ ( イソプトキシカルボニルイミノ ) メチル ] フェノキシ } プロピル ) - 1 - ピペリジニル ] プロポキシ } - N ' - ( イソプトキシカルボニル ) ベンズアミジン1.43gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 値 : 0.99 (12H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.20-1.45 (5H, m), 1.55-2.12 (10H, m), 2.46-2.53 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.94 (4H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.99 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 4.06 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 6.88-6.96 (4H, m), 7.80-7.90 (4H, m).

【 0 1 0 1 】

#### 製剤例 1

実施例 1 で得られた化合物100mgおよび塩化ナトリウム18gを注射用水1.8Lに加えた。塩酸でpH4に調整して溶解し、注射用水で全量を2Lとした。溶解液を0.22  $\mu\text{m}$ のメンブランフィルターで濾過し、得られた薬液100mLをアンプルに充填密封し、注射剤を得た。

【 0 1 0 2 】

#### 製剤例 2

実施例 1 で得られた化合物500mg、乳糖350mg、とうもろこし澱粉250mgおよび結晶セルロース [ 商品名 : セオラス PH 1 0 1 : 旭化成ケミカルズ ] 400mgを混合し、5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液0.6mLおよび水を加えて練合した。得られた混合物を60 で乾燥した後、クロスロピドン [ 商品名 : コリドン CL : BASF ] 100mg、軽質無水ケイ酸100mgおよびステアリン酸マグネシウム20mgを加えて混合した。その混合物175mgを直径8mmの円形錠として製錠し、錠剤を得た。

【 0 1 0 3 】

#### 製剤例 3

実施例 1 で得られた化合物500mg、乳糖200mgおよびとうもろこし澱粉530mgを混合し、5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液0.6mLおよび水を加えて練合した。得られた混合物を60 で乾燥した後、クロスロピドン [ 商品名 : コリドン CL : BASF ] 70mg、結晶セルロース [ 商品名 : セオラス PH 3 0 2 : 旭化成ケミカルズ ] 180mgおよびステアリン酸マグネシウム20mgを加えて混合した。その混合物150mgを3号ゼラチンカプセルに充填し、カプセル剤を得た。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 1 0 4 】

本発明化合物は、アゾール系薬剤耐性真菌を含む真菌に対して強い活性を有し、経口吸収に優れ、高い安全性を示し、抗真菌剤として有用である。

フロントページの続き

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第03/074476(WO,A1)  
国際公開第2006/003881(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D 211/22

A61K 31/445

A61P 31/10

CA/REGISTRY(STN)