

(19) **日本国特許庁(JP)**

(12) **特 許 公 報 (B2)**

(11) 特許番号

特許第4223553号
(P4223553)

(45) 発行日 平成21年2月12日(2009.2.12)

(24) 登録日 平成20年11月28日 (2008.11.28)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 237/22 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/325 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

CO7C 271/22 (2006.01)

C O 7 C 237/22

A61K 31/16

A 6 1 K 31/325

C O 7 B 61/00

C O 7 C 271/22

A

譜求項の数 12 (全 22 頁)

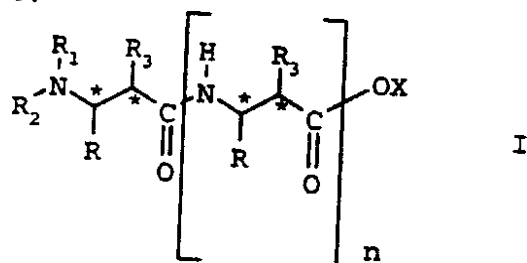
(21) 出願番号	特願平10-501214	(73) 特許権者	ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(86) (22) 出願日	平成9年6月12日 (1997. 6. 12)		スイス国、4 0 5 6 パーゼル、リヒトシ
(65) 公表番号	特表2000-517293 (P2000-517293A)		ュトラーセ 3 5
(43) 公表日	平成12年12月26日 (2000. 12. 26)	(74) 代理人	弁理士 青山 葆
(86) 国際出願番号	PCT/EP1997/003077		
(87) 国際公開番号	W01997/047593	(74) 代理人	弁理士 小島 一晃
(87) 国際公開日	平成9年12月18日 (1997. 12. 18)		
審査請求日	平成14年5月21日 (2002. 5. 21)	(74) 代理人	弁理士 岩崎 光隆
(31) 優先権主張番号	9612402. 9	(72) 発明者	ゼーバッハ、ディーター
(32) 優先日	平成8年6月13日 (1996. 6. 13)		スイス、ツューハー—8 0 4 4 チューリッ
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		ヒ、オレリシュトラーセ 3 番
(31) 優先権主張番号	9621496. 0		
(32) 優先日	平成8年10月15日 (1996. 10. 15)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	審査官	近藤 政克
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ペプチド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I



「式中、

各Rは、H、-R₅、-OR₅、-C(O)R₅、-R₅C(O)R₆、-C(O)OR₅、-R₅C(O)OR₆、-R₅OC(O)R₆、-R₅OC(O)OR₆、-R₅NR₆C(O)R₇、-R₅C(O)NR₆R₇、-C(O)NR₆R₇、-R₅OC(O)NR₆R₇、-R₅NR₆C(O)NR₇R₈、-R₅NR₆C(O)OR₇、-R₅-O-R₆、-R₅-NR₆R₇、-R₅-S-R₆、-R₅-SO_m-R₆、-R₅OR₆-O-R₇、-R₅NR₆R₇-O-R₈、-R₅SO_mR₆-O-R₇、-C(O)R₅-O-R₆、-C(O)OR₅-O-R₆、-R₅C(O)R₆-O-R₇、-R₅C(O)OR₆-O-R₇、-R₅OC(O)R₆-O-R₇、-R₅OC(O)OR₆-O-R₇、-R₅NR₆C(O)R₇-O-R₈、-C(O)NR₅R₆-O-R₇、-R₅C(O)NR₆R₇-O-R₈、-R₅OC(O)NR₆R₇-O-R₈、-

$R_5NR_6C(O)NR_7R_8-O-R_9$ 、 $-R_5NR_6C(O)OR_7-O-R_8$ 、 $-R_5OR_6$
 $-S-R_7$ 、 $-R_5NR_6R_7-S-R_8$ 、 $-R_5SO_mR_6-S-R_7$ 、 $-C(O)R_5-S-R_6$ 、
 $-C(O)OR_5-S-R_6$ 、 $-R_5C(O)R_6-S-R_7$ 、 $-R_5C(O)OR_6-S-R_7$ 、
 $-R_5OC(O)R_6-S-R_7$ 、 $-R_5OC(O)OR_6-S-R_7$ 、 $-R_5NR_6C(O)R_7-S-R_8$ 、
 $-C(O)NR_5R_6-S-R_7$ 、 $-R_5C(O)NR_6R_7-S-R_8$ 、
 $-R_5OC(O)NR_6R_7-S-R_8$ 、 $-R_5NR_6C(O)NR_7R_8-S-R_9$ 、 $-R_5NR_6C(O)OR_7-S-R_8$ 、
 $-R_5OR_6-NR_7R_8$ 、 $-R_5NR_6R_7-NR_8R_9$ 、 $-R_5SO_mR_6-NR_7R_8$ 、
 $-C(O)R_5-NR_6R_8$ 、 $-C(O)OR_5-NR_6R_8$ 、 $-R_5C(O)R_6-NR_7R_8$ 、
 $-R_5C(O)OR_6-NR_7R_8$ 、 $-R_5OC(O)R_6-NR_7R_8$ 、
 $-R_5OC(O)OR_6-NR_7R_8$ 、 $-R_5NR_6C(O)R_7-NR_8R_9$ 、 $-C(O)NR_5R_6-NR_7R_8$ 、
 $-R_5C(O)NR_6R_7-NR_8R_9$ 、 $-R_5OC(O)NR_6R_7-NR_8R_9$ 、
 $-R_5NR_6C(O)NR_7R_8-NHR_9$ または $-R_5NR_6C(O)OR_7-NR_8R_9$ で
 あり、ただし、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は、各々独立して、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10}
 C_{1-10} アルケニル、 C_{1-10} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{6-14} アラルキル、 C_{6-14} アラルケ
 ニルまたは C_{6-14} アラルキニルであり、 m は1、2、3または4であり；および、 R_5 、
 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は、各々、非置換であるか、または、ハロ、 NO_2 、 $-OH$ 、 C_{1-4}
 C_{1-4} アルキル、 $-SH$ 、 $-SO_3$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アシルオキシ、 C_{1-4} アル
 キルアミノ、 C_{1-4} ジアルキルアミノ、トリハロメチル、 $-CN$ 、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4}
 C_{1-4} アルキルスルフィニルまたは C_{1-4} アルキルスルホニルから選択された6つ以下の置換
 基で置換されており、

10

20

または、 R は、それ自体で、または R_3 と共に、あるいはすぐ隣にある窒素原子に結合し
 たカルボニル基と共に、環式構造、例えば炭素環または複素環を形成し（ただし、 R 置換
 基は全て同一ではない）；

R_1 および R_2 （同一または異なり得る）は、 H 、 N -保護基または R について上記で定義
 した通りであるか、または R_1 および R_2 は、3-7員複素環構造において共に結合するか
 、または R_1 および R_2 は OX と共にアミド結合を示し；

R および R_3 の両方共が H ではないのであれば、各 R_3 （同一または異なり得る）は、 R に
 ついて上記で定義した通りであるか、

または、 R_3 は、それ自体で、または R と共に、あるいはその β -アミノ酸残基の窒素原子
 と共に、環式構造、例えば炭素環または複素環を形成し；

30

X は H 、 O -保護基または R について上記で定義した通りであり（ただし X が $-OR_5$ で
 はない場合、または OX が R_1 または R_2 と共にアミド結合を示す場合を除く）；

*の付された炭素原子は、 R または R_3 が H でないとき、光学活性中心であり；

n は2、3、4、5、6、7、8、9または10である]

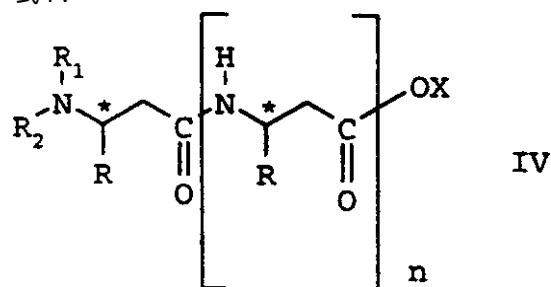
で示される化合物。

【請求項2】

n が5または6である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式IV



40

[式中、

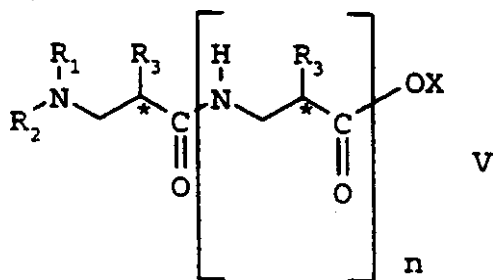
R 、 R_1 、 R_2 、 X 、*および n は請求項1で定義した通りである]

で示される請求項1に記載の化合物。

50

【請求項 4】

式 V



10

[式中、

R₁、R₂、R₃、X、*および n は請求項 1 で定義した通りである]

で示される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

β - ターン擬似物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

所望の生物活性を有する化合物のスクリーニングに使用する、少なくとも 2 以上の請求項 1 の化合物を含む化合物ライブラリー。

【請求項 7】

2 ~ 1 0 0 0 の請求項 1 の化合物を含む、請求項 6 に記載の化合物ライブラリー。

20

【請求項 8】

2 0 ~ 1 0 0 の請求項 1 の化合物を含む、請求項 6 に記載の化合物ライブラリー。

【請求項 9】

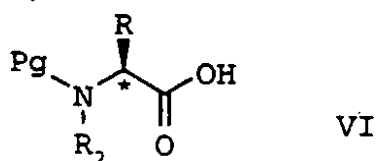
2 0 ~ 1 0 0 0 0 0 の請求項 1 の化合物を含む、請求項 6 に記載の化合物ライブラリー。

【請求項 1 0】

第一の β - アミノ酸残基またはその前駆体の β - アミノ基と第二の β - アミノ酸残基またはその前駆体の α - カルボキシル基との間にアミド結合を形成し、アミド結合形成段階を必要なだけ繰り返すことを含む、請求項 1 に記載の化合物の製造法。

【請求項 1 1】

式 VI



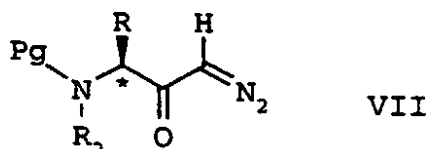
VI

30

[式中、

Pg はアミン保護基であり、R、R₂および * は請求項 1 で定義した通りである]

で示される N - 保護 α - アミノ酸を、例えばトリエチルアミン/エチルクロロホルメート存在下で、ジアゾメタンと反応させることにより、式 VII



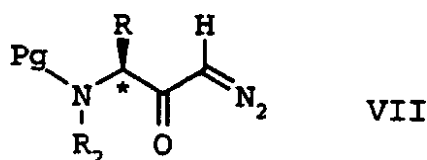
VII

40

で示されるジアゾケトン中間体を得る Arndt-Eistert homologation を含む請求項 1 に記載の化合物の製造法。

【請求項 1 2】

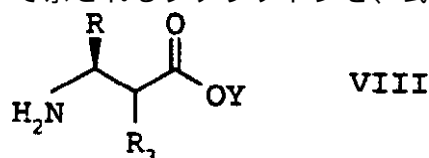
式 VII



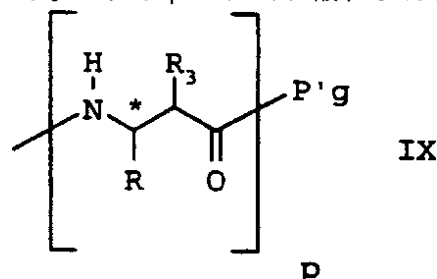
VII

50

[式中、
Pgはアミン保護基であり、R、R₂および*は請求項1で定義した通りである]
で示されるジアゾケトンを、式VIII



[式中、
RおよびR₃は請求項1で定義した通りであり、YはO - 保護基である]
で示されるβ - アミノ酸、または式IX



[式中、
R、R₃および*は請求項1で定義した通りであり、P'gはO - 保護基であり、pは1、2、3、4、5、6、7、8または9である]
で示されるβ - アミノ酸またはβ - ペプチド残基とカップリングさせることを含む請求項1で定義した式Iで示される化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、ペプチド、特にβ - ペプチド、すなわちβ - アミノ酸のペプチドに関する。天然に存在する多くの生物活性化合物は、α - アミノ酸を基本としたタンパク質またはペプチドである（すなわち、1つのアミノ酸のα - カルボキシル基が、アミド結合により、隣のアミノ酸のα - アミノ基に結合しているα - アミノ酸配列）。近年、新規な医薬活性薬物発見のための方法として、ペプチド・ライブラリーを作製し、次いで、このライブラリー内で、所望の活性、例えば所望の結合活性を有する化合物についてのアッセイが行なわれてきた。しかし、特に、α - アミノ酸ペプチドは、吸収不良であることが多く、インビボでタンパク質分解を受けることから、医薬用途には完全に満足できるものではない。今回、我々は、β - アミノ酸を基本とした新規なペプチドを製造し、これらのペプチドが予測以上の望ましい特性を有することを発見した。

従って、本発明は、2つ以上の異なるβ - アミノ酸残基を含むβ - ペプチドを提供する。本明細書の趣旨では、β - ペプチドは2つ以上のβ - アミノ酸残基（1つのアミノ酸のα - カルボキシル基が、アミド結合により、隣のアミノ酸のβ - アミノ基に結合している）を含む。本発明のβ - ペプチドは、任意の数のアミノ酸残基を含み得るが、簡便には2 ~ 11、好ましくは4 ~ 7、特に5または6のβ - アミノ酸残基を含む。

本発明のβ - ペプチドのβ - アミノ酸残基は、特徴的には、β - アミノ - n - プロピオン酸誘導体であり、これは典型的に、α - および/またはβ - 炭素原子の位置でさらに置換されており、またさらに例えば、N末端アミノ窒素原子の位置で置換されていてもよい。このα - 、β - およびアミノ置換基は、所望によりO、NまたはSから選択された4つまでのヘテロ原子が間に入っている1 ~ 4炭素原子を含み、所望によりカルボニル（すなわち - C(=O) - ）基を含み、所望によりハロ、NO₂、- OH、C₁₋₄アルキル、- SH、- SO₃、- NH₂、C₁₋₄アシル、C₁₋₄アシルオキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄ジアルキルアミノ、トリハロメチル、- CN、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、またはC₁₋₄アルキルスルホニルから選択した6以下の置換基によりさらに置換されている置換基を含み得る。簡便には、このα - 、β - およびアミノ置換基は、式Iの「R」置換基として下記に定義した任意の置換基を含み得る。例えば、α - およびβ - 置換

10

20

30

40

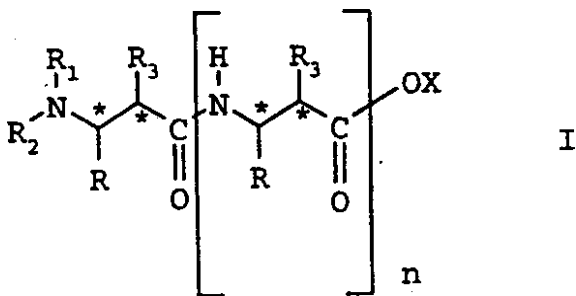
50

基は、 α -アミノ酸の α -炭素原子上に存在する置換基、例えば -H、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂-フェニル、CH₂-pOH-フェニル、-CH₂-インドール、-CH₂-SH、-CH₂-CH₂-S-CH₃、-CH₂OH、-CHOH-CH₃、-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NH₂、-CH₂-CH₂-CH₂-NH-C(NH)NH₂、-CH₂-イミダゾール、-CH₂-COOH、-CH₂-CH₂-COOH、-CH₂-CONH₂、-CH₂-CH₂-CONH₂からなる群から選択し得るか、または隣接する-NH基と共にプロリンアミノ酸残基を形成している。

本発明の β -ペプチドは、好ましくは、 β -アミノ酸残基のみを含む。しかし、本発明は、 β -ペプチド、例えば、7つ以上の酸残基を含むより長い β -ペプチドを含み、これは β -アミノ酸ではない、例えば α -または γ -アミノ酸、または α -、 β -または γ -ヒドロキシカルボン酸の酸残基を1または数個、例えば1または2つ含む。

β -アミノ酸残基の α -および/または β -炭素原子上に存在する特徴的な置換基は、ペプチド鎖に対して放射状方向に存在する。

好ましくは、本発明は式 I



[式中、

R置換基全てが同一ではないならば、各Rは、H、-R₅、-OR₅、-C(O)R₅、-R₅C(O)R₆、-C(O)OR₅、-R₅C(O)OR₆、-R₅OC(O)R₆、-R₅OC(O)OR₆、-R₅NR₆C(O)R₇、-R₅C(O)NR₆R₇、-C(O)NR₆R₇、-R₅OC(O)NR₆R₇、-R₅NR₆C(O)NR₇R₈、-R₅NR₆C(O)OR₇、-R₅-O-R₆、-R₅-NR₆R₇、-R₅-S-R₆、-R₅SO_m-R₆、-R₅OR₆-O-R₇、-R₅NR₆R₇-O-R₈、-R₅SO_mR₆-O-R₇、-C(O)R₅-O-R₆、-C(O)OR₅-O-R₆、-R₅C(O)R₆-O-R₇、-R₅C(O)OR₆-O-R₇、-R₅OC(O)R₆-O-R₇、-R₅OC(O)OR₆-O-R₇、-R₅NR₆C(O)R₇-O-R₈、-C(O)NR₅R₆-O-R₇、-R₅C(O)NR₆R₇-O-R₈、-R₅OC(O)NR₆R₇-O-R₈、-R₅NR₆C(O)NR₇R₈-O-R₉、-R₅NR₆C(O)OR₇-O-R₈、-R₅OR₆-S-R₇、-R₅NR₆R₇-S-R₈、-R₅SO_mR₆-S-R₇、-C(O)R₅-S-R₆、-C(O)OR₅-S-R₆、-R₅C(O)R₆-S-R₇、-R₅C(O)OR₆-S-R₇、-R₅OC(O)R₆-S-R₇、-R₅OC(O)OR₆-S-R₇、-R₅NR₆C(O)R₇-S-R₈、-C(O)NR₅R₆-S-R₇、-R₅C(O)NR₆R₇-S-R₈、-R₅OC(O)NR₆R₇-S-R₈、-R₅NR₆C(O)NR₇R₈-S-R₉、-R₅NR₆C(O)OR₇-S-R₈、-R₅OR₆-NR₇R₈、-R₅NR₆R₇-NR₈R₉、-R₅SO_mR₆-NR₇R₈、-C(O)R₅-NR₆R₈、-C(O)OR₅-NR₆R₈、-R₅C(O)R₆-NR₇R₈、-R₅C(O)OR₆-NR₇R₈、-R₅OC(O)R₆-NR₇R₈、-R₅OC(O)OR₆-NR₇R₈、-R₅NR₆C(O)R₇-NR₈R₉、-C(O)NR₅R₆-NR₇R₈、-R₅C(O)NR₆R₇-NR₈R₉、-R₅OC(O)NR₆R₇-NR₈R₉、-R₅NR₆C(O)NR₇R₈-NHR₉または-R₅NR₆C(O)OR₇-NR₈R₉であり、

ただし、R₅、R₆、R₇、R₈およびR₉は、各々独立して、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルケニル、C₁₋₁₀アルキニル、C₆₋₁₀アリール、C₆₋₁₄アラルキル、C₆₋₁₄アラルケニルまたはC₆₋₁₄アラルキニルであり、mは1、2、3または4であり；および、R₅、R₆、R₇、R₈およびR₉は、各々、非置換であるか、または、ハロ、NO₂、-OH、C₁₋₄アル

キル、 $-SH$ 、 $-SO_3$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} アシル、 C_{1-4} アシルオキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} ジアルキルアミノ、トリハロメチル、 $-CN$ 、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニルまたは C_{1-4} アルキルスルホニルから選択された6つ以下の置換基で置換されており、

または、 R は、それ自体で、または R_3 と共に、あるいはすぐ隣にある窒素原子に結合したカルボニル基と共に、環構造、例えば炭素環または複素環を形成し；

R_1 および R_2 （同一または異なり得る）は、 H 、 N -保護基または R について上記で定義した通りであるか、または R_1 および R_2 は、3-7員複素環構造において共に結合するか、または R_1 および R_2 は OX と共にアミド結合を示し；

R および R_3 の両方共が H ではないのであれば、各 R_3 （同一または異なり得る）は、 R について上記で定義した通りであるか、または、 R_3 は、それ自体で、または R と共に、あるいはその β -アミノ酸残基の窒素原子と共に、環構造、例えば炭素環または複素環を形成し；

X は H 、 O -保護基または R について上記で定義した通りであり、ただし、 X が $-OR_5$ でない場合、または OX が R_1 または R_2 と共にアミド結合を示す場合を除き；

n は1、2、3、4、5、6、7、8、9または10である]

で示される化合物を提供する。

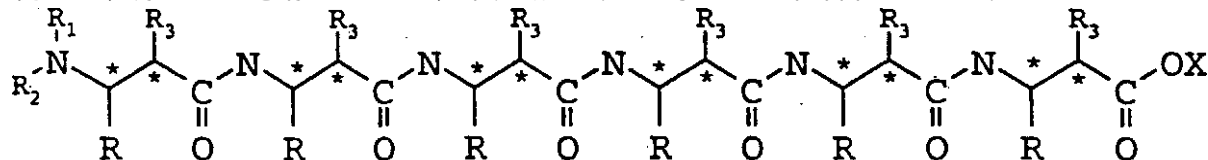
本発明の β -ペプチドおよび特に式Iで示される化合物は、以後、本発明の化合物と呼ぶ。

特徴的には R および R_3 が H でない場合、 R および R_3 はペプチド鎖に対して放射状方向にある。

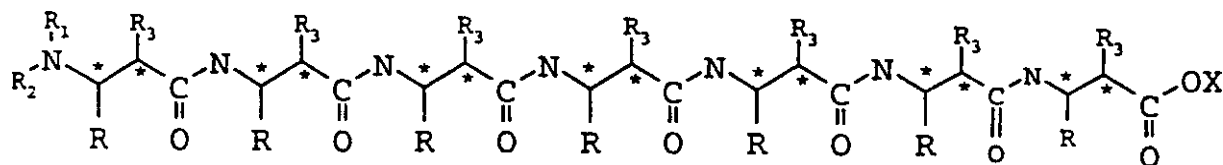
典型的には R または R_3 が環構造を形成する場合、環構造は3-7員環構造である。

好ましくは n は4、5、6または7であるか、またはより好ましくは n は5または6である。

従って、好ましい態様において、本発明は式IIで示される化合物または式III



II



III

[式中、

R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 および X は上記で定義した通りである]

で示される化合物を提供する。

R_1 および R_2 が共に環構造で結合している場合、その構造は所望により上記の R_5 等で置換されており、1つ以上の環、例えばフェニル環と融合し得る。例えば、 R_1 および R_2 環系はピペリジンまたはピリジン環系であり得る。

R_1 または R_2 のいずれかが OX と共にアミド結合を示している場合、すなわち、式Iで示される化合物が環式化合物である場合、 n は好ましくは少なくとも2である。

特記しない限り、本明細書において、「本発明の化合物」なる語は、塩の形並びに遊離塩基の形、また化合物が固相に結合している場合の化合物を包含する。アミン置換基などの塩基性置換基が存在する場合、塩は二酸付加塩、例えば二塩酸塩であり得る。

ハロゲンなる語は、 F 、 Cl 、 Br および I 、好ましくは F および Cl を含む。

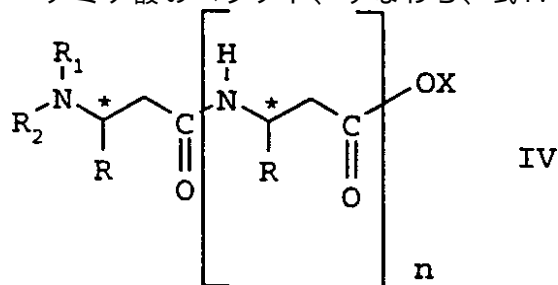
R_1 または R_2 として適当な N - 保護基は、式 $H(CH_2CH_2O)_p-$ (ただし、 $p = 3 \sim 30$) ; $R_{10}CO-$; $R_{11}OCO-$ または $R_{12}SO_2-$

[ただし、 R_{10} は、 C_{1-4} アルキルまたは $H(CH_2-O-CH_2)_p$ (ただし、 p は上記で定義した通りである) であり、 R_{11} は、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジルまたはナフチルであり ; R_{12} はフェニル、ナフチルまたは C_{1-4} アルキルフェニルである] で示される基を含み、

この中で $R_{11}OCO-$ が特に好ましく、特に R_{11} が tert ブチルである場合 (すなわち保護基 Boc)、または R_{11} がベンジルである場合 (すなわち慣用的に Z と呼ばれる保護基) が好ましい。

X として適当な O - 保護基は、アルキル基、例えば C_{1-4} アルキル、または芳香族基、例えばベンジルであり、ペンタフルオロフェニルなどの置換フェニル基を含む。

特別な態様において、式 I で示される化合物は α - 炭素原子の位置で置換されていない β - アミノ酸のペプチド、すなわち、式 IV



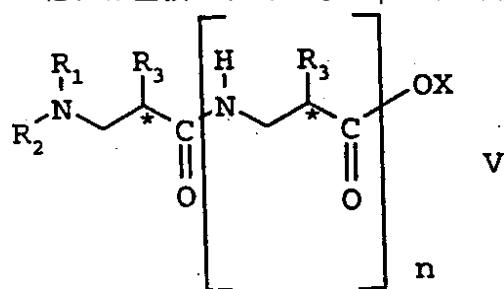
[式中、

R 、 R_1 、 R_2 、 X および n は上記で定義した通りである]

で示される化合物である。

α - 炭素原子の位置で置換されていない β - アミノ酸および式 IV で示される対応するペプチドは、簡便には、それぞれ、 β^3 アミノ酸および β^3 ペプチドと呼ぶ。

さらに特別な態様において、式 I で示される化合物は、 β - 炭素原子の位置でアミノ置換の他には置換されていない β - アミノ酸のペプチド、すなわち、式 V



[式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、 X および n は上記で定義した通りである]

で示される化合物である。

β - 炭素原子の位置でアミノ置換基の他には置換されていない β - アミノ酸および式 V で示される対応するペプチドは、簡便には、それぞれ、 β^2 アミノ酸および β^2 ペプチドと呼ぶ。

さらに特別な態様において、本発明の化合物は、 β^2 - および β^3 - アミノ酸の混ざったもの、例えば β^2 - アミノ酸と β^3 - アミノ酸が交互に配置したもの、または独立して連続した β^2 - アミノ酸が独立して連続した β^3 - アミノ酸に結合したものがある。

R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 および X 置換基は、上記に示したような多くの意味を有し得る。しかし、簡便には、特別な態様において、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 および X は、 α - アミノ酸の α - 炭素原子上に存在する置換基、例えば、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2$ -フェニル、 CH_2 -pOH-フェニル、 $-CH_2$ -インドール、 $-CH_2-SH$ 、 $-CH_2-CH_2-S-CH_3$ 、 $-CH_2O$

10

20

30

40

50

H、 $-CHOH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-NH-C(NH)NH_2$ 、 $-CH_2$ -イミダゾール、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CONH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-CONH_2$ からなる群から選択し得るか、または隣接する $-NH$ 基と共にプロリンアミノ酸残基を形成する。

本発明により、本発明の化合物は所望の特性を有することが判明した。例えば、式Iで示される化合物(式中、 n は5または6である)は、溶解状態で安定なヘリックス構造を形成でき、これは、ペプチドが少なくとも15-20アミノ酸残基からなる場合にのみ溶解状態で明瞭な二次構造が認められる α -ペプチドとは対照的である。従って、 L - β -アミノ酸を含む代表的な式Iで示される化合物は、5ピッチの稠密な左巻きまたは(M) 3_1 ヘリックスを形成することが判明した。 D - β -アミノ酸を含む代表的な式Iで示される化合物は、対応する稠密な右巻きヘリックスを形成する。 L -アミノ酸の α -ペプチドにより形成される対応するヘリックスは、5.6ピッチの右巻き 3_1 α -ヘリックスである。本発明の化合物の他の構造は、以後、および以後言及する引用文献で述べる。

その構造からおよび好ましい態様において、本発明の β -ペプチド、特に β -ヘキサペプチドは β -ターン擬似物として使用し得る。

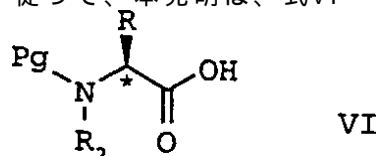
一般的に、本発明の化合物はまた、例えばペプシンなどのペプチダーゼの作用に対して α -ペプチドよりもはるかに安定性が高い。式で示される化合物は、それ自体で、都合のよいことに、インピボにおいて α -ペプチドよりも相応じて長い半減期、例えば血清半減期を示す。

上記の式Iにおいて、アステリスク(*)で示した炭素原子は、光学活性中心であり得(すなわち、 R および R_3 がHではない場合)、 R または S 立体配置であり得る。従って、本発明は、純粋な異性体形、例えば、少なくとも90%、好ましくは少なくとも95%の単一異性体形、並びにこれらの形を混合した本発明の化合物からなる。従って、本発明の化合物は、個々のエナンチオマーの形であり得るか、または、ラセミ体またはジアステレオ異性体混合物、またはあり得る異性体の任意の別の混合物の形(例えばラセミ構築単位から誘導)であり得る。

本発明の化合物は、 α -アミノ酸ペプチドの製造に使用し得る方法と類似の方法を含む製造化学的方法により製造し得る。かかる方法は、液相および固相方法の両方を含み、例えば、 Boc および $Fmoc$ 法の両方を使用する。従って、式Iで示される化合物は、第一の β -アミノ酸残基またはその前駆体の β -アミノ基と第二の β -アミノ酸残基またはその前駆体の α -カルボキシル基の間でアミド結合を形成する、連続的アミド結合形成法により製造し得る。アミド結合形成段階は、所望の β -ペプチドが得られるのに必要なだけ、特異的 β -アミノ酸残基またはその前駆体を用いて繰り返し得る。また、2、3またはそれ以上の β -アミノ酸残基を含有する β -ペプチドが共に結合して、より大きな β -ペプチドを形成し得る。環式化合物は、前以て製造した直鎖状 β -ペプチドの N 末端と C 末端の間でペプチド結合を形成することにより製造し得る。

β -アミノ酸は、対応する α -アミノ酸からエナンチオ選択的に、例えば N -保護 α -アミノ酸のArndt-Eistert homologationにより製造し得る。簡便には、このホモロゲーション後に、 β -アミノ酸残基とウォルフ転位の反応性ジアゾケトン中間体とカップリングしてもよい。

従って、本発明は、式VI

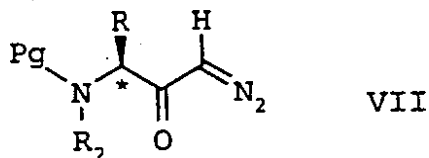


[式中、

Pg はアミン保護基であり、 R および R_2 は上記で定義した通りである]

で示される N -保護 α -アミノ酸を、例えばトリニチルアミン/エチルクロロホルメートの存在下で、ジアゾメタンと反応させることにより、

式VII



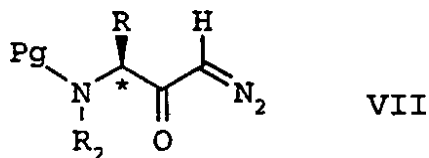
[式中、

Pg、RおよびR₃は上記で定義した通りである]

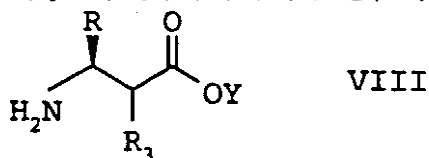
で示されるジアゾケトン中間体を生成するArndt-Eistert homologationを含む、式Iで示される化合物の製造法を含む。

本発明はまた、式VII

10



で示されるジアゾケトン、式VIII

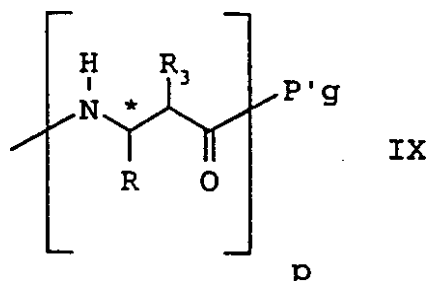


[式中、

RおよびR₃は上記で定義した通りであり、YはO - 保護基である]

で示されるβ - アミノ酸、または式IX

20



[式中、

RおよびR₃は上記で定義した通りであり、P'gはO - 保護基であり、pは1、2、3、4、5、6、7、8または9である]

で示されるβ - アミノ酸またはβ - ペプチド残基とカップリングさせることを含む、式Iで示される化合物の製造法を含む。

任意の適当な反応条件または方法を、式VIIIとIXで示される化合物との間のカップリング反応に使用し得る。例えば、カップリング反応は、銀触媒、例えばEt₃N中Agベンゾエートの存在下、冷却しながら、例えば0 から - 40 の温度で、暗所にて、不活性雰囲気下で行い得る。別に、例えば、カップリング反応は、光により、例えば低圧水銀ランプで反応混合物を照射することにより触媒され得る。

40

本発明の式の化合物を使用して、所望の活性、特に特定の医薬用途を示す生物活性を有する化合物のスクリーニングに使用する個別の化合物集合または化合物ライブラリーを確立し得る。

従って、本発明はまた、本発明の化合物を多数含む、個別の化合物集合（典型的には2から約1000の化合物を含む）および化合物ライブラリー（典型的には20から100の化合物、何千の化合物まで、例えば100,000またはそれ以上の化合物を含む）を含む。

認識されているように、R、R₁、R₂、R₃およびX置換基が同じであるかどうかは、式Iで示される化合物の製造用を選択した基礎単位や反応段階に依存する。所望のR、R₁、R₂、R₃およびX置換基を選択して、特定の構造特性を有する関連化合物群を提供でき

50

、また関連のない構造的に異なる化合物を提供することができる。

所望の生物活性を有する化合物は、適当なスクリーニングアッセイを用いて同定し得る。例えば、以下のスクリーニングアッセイを使用して、対応する医薬的用途を示す特定の生物活性をスクリーニングし得る。

式 I で示される化合物の抗炎症および免疫抑制活性は、以下および類似のアッセイにより決定する：IL-1 β 分泌阻害、LPS熱、THP-1細胞からのサイトカイン放出、およびラットにおける機能的IL-1アンタゴニストアッセイおよびカラゲーニン誘導足浮腫アッセイ（EP 0606044およびEP 0618223）；マクロフィリン結合、混合リンパ球反応（MLR）、IL-6媒介増殖、局所移植片対宿主（GvH）反応、ラットにおける腎同種移植片反応、ラットにおける実験誘導アレルギー性脳脊髄炎（EAE）、フロインドアジュバント関節炎、FKBP結合、ステロイド増強およびMipおよびMip様因子阻害アッセイ（WO 94/09010、EP 0296123およびEP 0296122）。

10

式 I で示される化合物の中樞神経系（CNS）活性は、以下および類似のアッセイにより決定する：Weber et al.の方法を含むセロトニン1D（5HT_{1D}）レセプターアゴニストアッセイ（Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.337,595-601（1988））（およびEP 0641787に記載）；5HT₃レセプターアゴニストアッセイ（GB 2240476およびEP 0189002に記載）；ラットアッセイおよびドーパミンレセプター（D₁およびD₂）結合アッセイにおけるアポモルヒネ誘導かみつき行動などの精神病およびパーキンソン病の治療活性についてのアッセイ（GB 20206115Bに記載）；ドーパミンレセプターアンタゴニスト活性についてのアッセイ（精神分裂病および関連性疾患に関連、EP 0483063およびEP 0544240に記載）；老人性痴呆およびアルツハイマー病関連活性についてのアッセイ（EP 0534904に記載）；脳虚血関連活性についてのアッセイ（EP 0433239に記載）、および単離モルモット回腸における蠕動反射などの胃腸管運動に関連したアッセイおよび抗セロトニン作用のアッセイ（特に5-HT₄レセプターにおいて）（EP 0505322に記載）。

20

骨およびカルシウム代謝に関連した式 I で示される化合物の活性は、WO 94/02510、GB 2218102BおよびWO 89/09786に記載アッセイまたはその類似のアッセイにより測定する。

喘息および他のアレルギーおよび炎症症状に関連した式 I で示される化合物の活性は、以下のアッセイ方法により測定する：PDEイソ酵素阻害、ホルミルMet Leu Phe（fMLP）による好酸球活性化阻害、TNF α 分泌阻害、SRSA産生阻害、モルモットにおける細菌エンドトキシン（LPS）誘導致死、マウスにおけるアラキドン酸誘導刺激性皮膚炎、ヒト気管支弛緩、SRSA誘導気管支狭窄の抑制、ボンベシン誘導気管支狭窄の抑制、アカゲザルにおけるメタコリン（MeCH）誘導気管支狭窄の抑制、およびモルモットアッセイにおける気道過敏症の抑制（欧州特許出願第94810628.1 [EP 0664289]、WO 94/12493およびGB 2213482に記載）。

30

式 I で示される化合物のセリンプロテアーゼ、例えばトロンピン阻害活性は、WO 94/20526に記載のアッセイを用いて測定する。式 I で示される化合物の糖タンパクIIb/IIIaアンタゴニスト活性は、Cook et al.により記載されたアッセイ法により測定する

(Thrombosis and Haemostasis, 70(3), 531-539(1993)および

Thrombosis and Haemostasis, 70(5), 838-847(1993))Müller et

40

al. (J. Biol. Chem., Vol. 268, No. 9, 6800-6808(1993))。

式 I で示される化合物の抗癌活性は、EP 0296122に記載の抗腫瘍活性アッセイにより、または例えばGB 2239178に記載の試験法により測定する。多剤耐性（MDR）逆転活性は、EP 0296122に記載のアッセイにより測定する。

上記した特許文献および他の刊行物の関連した教義を、参照して本明細書に取りこむ。これらのアッセイにおいて適当な活性レベルを示す式 I で示される化合物は、対応する治療または疾患症状に関連した医薬品として有用である。

従って、本発明は、医薬品として使用する式 I で示される化合物および前記した任意のアッセイと関連した任意の疾患の治療のための医薬品の製造における式 I で示される化合物

50

の使用を含む。本発明はまた、医薬品としての式 I で示される化合物の使用、および医薬的に許容される希釈剤または担体と共に有効量の式 I で示される化合物を含む医薬組成物を含む。

さらに、本発明を、単なる例示により、添付図面を引用して以下の記載および実施例において説明する。

図 1 a は、MeOH 中、0.2 mM 濃度における、1. Boc-b-HAla-b-HLeu-OMe、2. Boc-b-HVal-b-HAla-b-HLeu-OMe、3. H-(b-HVal-b-HAla-b-HLeu)₂-OMe および 4. a-ヘキサペプチド TFA.H-Val-Ala-Leu-Val-Ala-Leu-OMe の CD スペクトルオーバーレイである。

図 1 b は、1. MeOH 中、2. トリフルオロエタノール (TFE) 中、および 3. ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP) 中における、0.2 mM 濃度の H-(β-HVal-β-HAla-β-HLeu)₂-OMe の CD スペクトルオーバーレイであり、

図 1 c は、1. 0.2 mM、2. 0.04 mM および 3. 0.02 mM の MeOH 中、および 4. pH < 1 の 0.02 mM の水性 H₂SO₄ 中における H-(β-HVal-β-HAla-β-HLeu)₂-OH.TFA の CD スペクトルオーバーレイである。

図 1 d は、0.2 mM 濃度における、1. TFE 中の環式 β-トリペプチドシクロ (β-HVal-β-HAla-β-HLeu) および 2. 環式 β-ヘキサペプチドシクロ (β-HVal-β-HAla-β-HLeu-β-HVal-β-HAla-β-HLeu) の CD スペクトルオーバーレイである。

図 2 は、a) NMR スペクトルにより測定した H-(β-HVal-β-HAla-β-HLeu)₂-OH.TFA の左巻きヘリックス、と b) (R)-アミノメチルバリル-(R)-アミノメチルアラニル-(R)-アミノメチルロイシル-(R)-アミノメチルバリル-(R)-アミノメチルアラニル-(R)-アミノメチルロイシネートトリフルオロアセテートの推定右巻きヘリックス二次構造の 3₁ヘリックス構造の比較を示す。

図 3 は、MeOH 中、10 deg cm²mol⁻¹における 2 × 10⁻⁴ モル楕円率 [Q] の濃度の H-(β-HVal-β-HAla-β-HLeu)₂-OH.TFA (曲線 A) および (R)-アミノメチルバリル-(R)-アミノメチルアラニル-(R)-アミノメチルロイシル-(R)-アミノメチルバリル-(R)-アミノメチルアラニル-(R)-アミノメチルロイシネートトリフルオロアセテート (曲線 B) の CD スペクトルオーバーレイである。

式 I で示される化合物の製造および分析は、発明者および共同研究者による最近の文献に詳細に記載されており、これには以下が含まれる：

1. Seebach et al. Helvetica Chimica Acta (1996), Vol. 79, p. 913-941 ;
2. Seebach et al. Helvetica Chimica Acta (1996), Vol. 79, p. 2043-2066 ;
3. T. Hintermann and D. Seebach, Synlett (1997), p. 437-438 ;
4. Seebach et al. Helvetica Chimica Acta (1996), Vol. 80, p. 173-182.

従って、式 I で示される以下の化合物の製造、分析および特性は、上記番号 1. の文献に詳細に記載されている：

1 i) メチル (3S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 5 - メチルヘキサノエート ;

1 ii) メチル - [(3S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - ブタノイル] - (3S) - 3 - アミノ - 5 - メチルヘキサノエート (Boc-β-HAla-β-HLeu-OMe) ;

1 iii) メチル - [(3S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルペンタノイル] - (3S) - 3 - アミノ - 5 - メチルヘキサノエート (Boc-β-HVal-β-HAla-β-HLeu-OMe) ;

1 iv) [(3S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルペンタノイル] - (3S) - 3 - アミノ - 5 - メチルヘキサノ酸 (Boc-β-HVal-β-HAla-β-HLeu-OH) ;

1 v) N - (tert - ブトキシカルボニル - β - ホモ - バリン - β - ホモ - アラニン - β - ホモ - ロイシン - β - ホモ - バリン - β - ホモ - アラニン - β - ホモ - ロイシン - メチルエステル (Boc- (β-HVal-β-HAla-β-HLeu)₂-OMe) ;

1 vi) β - ホモ - バリン - β - ホモ - アラニン - β - ホモ - ロイシン - β - ホモ - バリン - β - ホモ - アラニン - β - ホモ - ロイシン - メチルエステル - トリフルオロアセテート

10

20

30

40

50

(H-(β -HVal- β -HAla- β -HLeu)₂-OMe TFA) ;

1 vii) N-(tert-ブトキシカルボニル)- β -ホモ-バリン- β -ホモ-アラニン- β -ホモ-ロイシン- β -ホモ-バリン- β -ホモ-アラニン- β -ホモ-ロイシン (Boc-(β -HVal- β -HAla- β -HLeu)₂-OH) ;

1 viii) β -ホモ-バリン- β -ホモ-アラニン- β -ホモ-ロイシン- β -ホモ-バリン- β -ホモ-アラニン- β -ホモ-ロイシン-トリフルオロアセテート (H-(β -HVal- β -HAla- β -HLeu)₂-OH-TFA) ;

1 ix) ペンタフルオロフェニル [(3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタノイル)-(3S)-3-アミノブタノイル]-(3S)-3-アミノ-5-メチル-ヘキサノエート (Boc- β -HVal- β -HAla- β -HLeu-OPFP) ;

1 x) シクロ(- β -HVal- β -HAla- β -HLeu) ;

1 xi) N-(tert-ブトキシカルボニル)- β -ホモ-バリン- β -ホモ-アラニン- β -ホモ-ロイシン- β -ホモ-バリン- β -ホモ-アラニン- β -ホモ-ロイシン-ペンタフルオロフェニルエステル (Boc(β -HVal- β -HAla- β -HLeu)₂-OPFP) ;

1 xii) シクロ(- β -HVal- β -HAla- β -HLeu- β -HVal- β -HAla- β -HLeu)。

従って、追加の以下の式 I で示される化合物の製造、分析および特性は、上記番号 2 . の文献で詳細に記載されている :

2 i) メチル-N-{(tert-ブトキシ)カルボニル}-(S)-アラニル-(R)- β -ホモバリル-(S)- β -ホモアラニル-(S)- β -ホモロイシネート (Boc-Ala- β -HVal- β -HAla- β -HLeu-OMe) ;

2 ii) メチル-[2-{(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ}-2-メチルプロパノイル]-(R)- β -ホモバリル-(S)- β -ホモアラニル-(S)- β -ホモロイシネート (Boc-Aib- β -HVal- β -HAla- β -HLeu-OMe) ;

2 iii) メチル-[3-{(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ}-プロパノイル]-(R)- β -ホモバリル-(S)- β -ホモアラニル-(S)- β -ホモロイシネート (Boc- β HGly- β -HVal- β -HAla- β -HLeu-OMe) ;

2 iv) メチル-N-{(tert-ブトキシ)カルボニル}-(S)- β -ホモアラニル-(R)- β -ホモバリル-(S)- β -ホモアラニル-(S)- β -ホモロイシネート (Boc- β -HAla- β -HVal- β -HAla- β -HLeu-OMe) ;

2 v) メチル-N-{(tert-ブトキシ)カルボニル}-(R)- β -ホモアラニル-(R)- β -ホモバリル-(S)- β -ホモアラニル-(S)- β -ホモロイシネート (Boc-(R)- β -HAla- β -HVal- β -HAla- β -HLeu-OMe) ;

2 vi) メチル-[3-{(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ}-3-メチルブタノイル]-(R)- β -ホモアラニル-(R)- β -ホモバリル-(S)- β -ホモアラニル-(S)- β -ホモロイシネート (Boc- β -HAib- β -HVal- β -HAla- β -HLeu-OMe) ;

2 vii) メチル-N-{(tert-ブトキシ)カルボニル}-(2S, 2R)-2-メチル- β -ホモアラニル-(R)- β -ホモバリル-(S)- β -ホモアラニル-(S)- β -ホモロイシネート (Boc-(S, S)- β -HAla(α Me)- β -HVal- β -HAla- β -HLeu-OMe) ;

2 viii) メチル-N-{(tert-ブトキシ)カルボニル}-(2R, 3R)-2-メチル- β -ホモアラニル-(R)- β -ホモバリル-(S)- β -ホモアラニル-(S)- β -ホモロイシネート (Boc-(R, S)- β -HAla(α Me)- β -HVal- β -HAla- β -HLeu-OMe) ;

2 ix) メチル-N-{(tert-ブトキシ)カルボニル}-(S)-N-メチル- β -ホモアラニル-(R)- β -ホモバリル-(S)- β -ホモアラニル-(S)- β -ホモロイシネート (Boc(Me)- β -HAla- β -HVal- β -HAla- β -HLeu-OMe) ;

2 x) メチル-N-{(tert-ブトキシ)カルボニル}-(R)- β -ホモバリル-(S)- β -ホモアラニル-(S)- β -ホモロイシル-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)-(R)- β -ホモバリル-(S)- β -ホモアラニル-(S)- β -ホモロイシネート (Boc- β -HVal- β -HAla- β -HLeu-Aib- β -HVal- β -HAla- β -HLeu-OMe) ;

2 xi) メチル-N-{(tert-ブトキシ)カルボニル}-(R)- β -ホモバリル-(S)

10

20

30

40

50

) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシル - (3 - アミノプロパノイル) - (R)
) - β - ホモバリル - (S) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシネート (Boc-
 β - HVal - β - HAla - β - HLeu - β - HGly - β - HVal - β - HAla - β - HLeu-OMe) ;

2 xii) メチル - N - { (tert-ブトキシ) カルボニル } - (R) - β - ホモバリル - (S)
) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシル - (S) - β - ホモアラニル - (R)
 - β - ホモバリル - (S) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシネート (Boc- β -
 HVal - β - HAla - β - HLeu - β - HAla - β - HVal - β - HAla - β - HLeu-OMe) ;

2 xiii) メチル - N - { (tert-ブトキシ) カルボニル } - (R) - β - ホモバリル - (S)
) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシル - (2 S , 3 S) - 2 - メチル - β -
 ホモアラニル - (R) - β - ホモバリル - (S) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホ
 モロイシネート (Boc- β - HVal - β - HAla - β - HLeu- (S , S) - β - HAla (α Me) - β - HVal -
 β - HAla - β - HLeu-OMe) ;

2 xiv) (R) - β - ホモバリル - (S) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシ
 ル - (2 S , 3 S) - 2 - メチル - β - ホモアラニル - (R) - β - ホモバリル - (S)
 - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシントルフルオロアセテート (β - HVal - β - H
 Ala - β - HLeu- (S , S) - β - HAla (α Me) - β - HVal - β - HAla - β - HLeu-OH $\cdot$ CF₃COOH) ;

2 xv) ベンジル - (3 S) - [N - { (tert-ブトキシ) カルボニル } - (R) - β - ホ
 モバリル - (S) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシルオキシ] - ブタノエー
 ト (Boc- β - HVal - β - HAla - β - HLeu- (S) - 3HB-OBn) ;

2 xvi) (3 S) - [N - { (tert-ブトキシ) カルボニル } - (R) - β - ホモバリル -
 (S) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシルオキシ] - ブタン酸 (Boc- β - HVal
 - β - HAla - β - HLeu- (S) - 3HB-OH) ;

2 xvii) メチル - N - { (tert-ブトキシ) カルボニル } - (R) - β - ホモバリル - (S)
) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシル - { (S) - 3 - ヒドロキシ - ブタ
 ノイル } - (R) - β - ホモバリル - (S) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイ
 シネート (Boc- β - HVal - β - HAla - β - HLeu- (S) - 3HB- β - HVal - β - HAla - β - HLeu-OMe) 。
 番号 2 . の文献にも記載されているように、下記の β - ヘプタペプチドを比較のために製
 造する。

2 xviii) メチル - N - { (tert-ブトキシ) カルボニル } - (R) - β - ホモバリル - (S)
) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシル - (R) - β - ホモアラニル - (R)
) - β - ホモバリル - (S) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシネート (Boc-
 β - HVal - β - HAla - β - HLeu- (R) - β - HAla - β - HVal - β - HAla - β - HLeu-OMe) ;

2 xix) メチル - N - { (tert-ブトキシ) カルボニル } - (R) - β - ホモバリル - (S)
) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシル - (3 - アミノ - 3 - メチルブタノイ
 ル) - (R) - β - ホモバリル - (S) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシネ
 ート (Boc- β - HVal - β - HAla - β - HLeu - β - HAib - β - HVal - β - HAla - β - HLeu-OMe) ;

2 xx) メチル - N - { (tert-ブトキシ) カルボニル } - (R) - β - ホモバリル - (S)
) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシル - (2 R , 3 S) - 2 - メチル - β -
 ホモアラニル - (R) - β - ホモバリル - (S) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモ
 ロイシネート (Boc- β - HVal - β - HAla - β - HLeu- (R , S) - β - HVla (α Me) - β - HVal - β -
 HAla - β - HLeu-OMe) ;

2 xxi) メチル - N - { (tert-ブトキシ) カルボニル } - (R) - β - ホモバリル - (S)
) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシル - (S) - N - メチル - β - ホモアラ
 ニル - (R) - β - ホモバリル - (S) - β - ホモアラニル - (S) - β - ホモロイシネ
 ート (Boc- β - HVal - β - HAla - β - HLeu-Me - β - HAla - β - HVal - β - HAla - β - HLeu-OMe) 。

これら後者の化合物は、「許容されない」 β - アミノ酸残基 (すなわち、軸方向に置換基
 をもつ残基) をその中心位置に有し、少なくとも部分的に二次構造が欠失しているこ
 とを示す CD スペクトル結果を示す。

上記化合物は、 β^3 ペプチド、すなわち、 β 位に側鎖を有するペプチドである。本発明の
 β^2 ペプチド、すなわち、 α 位に置換基を有するペプチドの製造は、番号 3 . の文献とし

10

20

30

40

50

て上記したT.HintermannおよびD.Seebachの文献に、およびまた下記の実施例に記載されている。

これらの実施例で使用した略称、方法および装置は、下記に示す。使用した製造および分析方法は、実質的に、上記の番号1.および2.の文献に記載された通りである。

EDC(1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩)、HOBt(1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール)、h.v.(高真空、0.01-0.1Torr)、NMM(N-メチル-モルホリン)。全般：フラッシュクロマトグラフィー(FC); SiO₂60(0.04-0.063, Fluka)。IR: Perkin Elmer 1600 FTIR、v, cm⁻¹。NMRスペクトル: Bruker AMX 500、Gemini 300またはGemini 200。δ(ppm)はSiMe₄(=0ppm)を対象とし、JはHzで示す; 炭素重複はDETP法により確認した。MS: VG Tribrid spectrometer(EI)、VG ZAB2-SEQで3ニトロベンジルアルコールを用いる(FAB, 3-NOBA)。

10

実施例 1

ベンジル(2R)-2-{(2R)-3-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-2-メチルプロパノイルアミノメチル}-4-メチルペンタノエートの製造

アルゴン下、(2R)-3-(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ-2-メチルプロパノエート(0.81g、4.0mmol)のTHF(20ml)溶液を-15℃まで冷却し、連続的に、NMM(0.46ml、4.2mmol)、イソブチルクロロホルメート(0.55ml、4.2mmol)、および5分間攪拌した後、冷却しておいたベンジル(2R)-2-アミノメチル-4-メチルペンタノエートトルエンスルホネート((2)、1.79g、4.4mmol)およびNMM(0.48ml、4.4mmol)のDMF(10ml)溶液で処理した。混合物を2時間かけて室温まで加温し、さらに2時間攪拌し続けた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をAcOEtに溶かし、10%クエン酸水溶液(3×)、飽和K₂CO₃水溶液(3×)、H₂Oおよび飽和NaCl水溶液で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)させ、蒸発させた。FC(ヘキサン/AcOEt 2:1)で精製すると白色固体の表題化合物(1.46g、87%)が得られた。¹H-NMR(200MHz、CDCl₃): 0.92(d, J=5.5, 6H, CH(CH₃)₂); 1.05(d, J=6.5, 3H, CH₂CH₃); 1.23-1.40(m, 1H, CH(CH₃)₂); 1.44(s, 9H, C(CH₃)₃); 1.52-1.77(m, 2H, CH₂CH(CH₃)₂); 2.30-2.50(m, 1H, COCH₂); 2.68-2.85(m, 1H, COCH₂); 3.08-3.42(m, 3H, 3NCH); 3.45-3.60(m, 1H, NCH); 5.04(br., 1H, NHCOCH₂); 5.16(s, 2H, CH₂Ph); 5.90(br., 1H, NHCOOtBu); 7.10-7.28(m, 5H, H-芳香族)。

20

30

実施例 2

ベンジル(2R)-2-{(2R)-2-{(2R)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]メチル-3-メチルブタノイルアミノ}-2-メチルプロパノイルアミノメチル}-4-メチルペンタノエートの製造:

Boc保護したジペプチドであるベンジル(2R)-2-{(2R)-3-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]-2-メチルプロパノイルアミノメチル}-4-メチルペンタノエート(243mg、0.58mmol)を飽和HCl/ジオキサン(1ml)に溶かし、2時間室温で攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を高真空下で乾燥させ、THF(5ml)に溶かした。この溶液を連続的に、(2R)-2-(tert-ブトキシ)カルボニルアミノメチル-3-メチルブタノエート(148mg、0.64mmol)、NMM(0.20ml、1.8mmol)、およびHOBt(95mg、0.70mmol)で処理し、0℃に冷却し、EDC(123mg、0.64mmol)で処理した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、室温で6時間攪拌し、AcOEtで希釈し、10%クエン酸水溶液(3×)、飽和K₂CO₃水溶液(3×)、H₂Oおよび飽和NaCl水溶液(2×)で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)させ、蒸発させた。FC(Et₂O)により精製すると白色固体の表題化合物(231mg、74%)が得られた。¹H-NMR(300MHz、CDCl₃): 0.85-0.92(m, 12H, 2CH(CH₃)₂); 1.00(d, J=4.5, 3H, CH₂CH₃); 1.14

40

50

- 1.30 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.49—1.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.74—1.88 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.02—2.13 (m, 1H, COCHR); 2.35—2.50 (m, 1H, COCHR); 2.66—2.77 (m, 1H, COCHR); 3.10—3.54 (m, 6H, 3NCH_2); 5.08 (d, $J=12.3$, 1H, CH_2Ph); 5.11 (br., 1H, NH Boc); 5.13 (d, $J=12.3$, CH_2Ph); 6.32 (br., 1H, CONH); 6.46 (br., 1H, CONH); 7.25—7.40 (m, 5H, H—芳香族)。 ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): 15.7; 20.1; 20.9; 22.3; 22.6; 26.0; 28.4; 28.7; 38.9; 40.5; 40.8; 41.0; 42.2; 43.8; 54.0; 66.7; 79.3; 128.5; 128.7; 128.9; 136.0; 156.4; 174.8; 175.5; 175.6。

10

実施例 3

(2R)-2-[(2R)-2-[(2R)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]メチル-3-メチルブタノイルアミノ]-2-メチルプロパノイルアミノ]メチル-4-メチルペンタノエートの製造:

アルゴン下、ベンジルエステルであるベンジル(2R)-2-[(2R)-2-[(2R)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]メチル-3-メチルブタノイルアミノ]-2-メチルプロパノイルアミノ]メチル-4-メチルペンタノエート(177mg、0.33mmol)のEtOH/DMF(5ml/2.5ml)溶液に、10% Pd/C(15mg)を加えた。アルゴンガスを H_2 に換え、懸濁液を18時間室温で攪拌し、触媒をセライト濾過して取り除き、濾液を蒸発させた。得られた表題遊離酸(152mg)はさらに精製することなく使用した。

20

実施例 4 ベンジル N-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-(R)-アミノメチルバリル-(R)-アミノメチルアラニル-(R)-アミノメチルロイシル-(R)-アミノメチルバリル-(R)-アミノメチルアラニル-(R)-アミノメチルロイシネートの製造:

Boc保護したトリペプチドである、ベンジル(2R)-2-[(2R)-2-[(2R)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]メチル-3-メチルブタノイルアミノ]-2-メチルプロパノイルアミノ]メチル-4-メチルペンタノエート(107mg、0.20mmol)を飽和HCl/ジオキサン(1ml)に溶かし、室温で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を高真空下で乾燥させ、THF(8ml)に溶かした。酸である、(2R)-2-[(2R)-2-[(2R)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニルアミノ]メチル-3-メチルブタノイルアミノ]-2-メチルプロパノイルアミノ]メチル-4-メチルペンタノエート(89mg、0.20mmol)を加え、溶液を0℃に冷却し、連続的に、NMM(0.067ml、0.60mmol)、HOBt(34mg、0.25mmol)およびEDC(42mg、0.22mmol)で処理した。混合物を室温で24時間攪拌し、次いで、 CHCl_3 (75ml)で希釈し、10%クエン酸水溶液(3×)、飽和 K_2CO_3 水溶液(3×)、 H_2O および飽和NaCl水溶液(2×)で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO_4)させ、蒸発させた。FC($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1)により精製すると白色固体の表題化合物(119mg、69%)が得られた。 $[\alpha]_D^{25} = -110.2$ ($c=0.95$, CHCl_3)。IR(CHCl_3): 3445m、3307m、3008m、2965s、2873m、1702m、1654s、1522s、1469m、1368m、1170s。 ^1H -NMR(500 MHz, CDCl_3): 0.88—0.93 (m, 18H, 6CH_3); 0.96 (d, $J=6.6$, 6H, 2CH_3); 1.03 (d, $J=7.0$, 3H, CH_3); 1.16 (d, $J=7.1$, 3H, CH_3); 1.24—1.29 (m, 2H, $2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.52—1.63 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.80—1.85 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.89—1.92 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.99—2.05 (m, 1H, COCHR); 2.06—2.11 (m, 1H, COCHR); 2.42—2.52 (m, 3H, 3COCHR)

30

40

50

; 2.71—2.76 (m, 1H, COCHR); 3.05 - 3.75 (m, 12H, 6NCH₂); 5.10 (d, J=12.3, 1H, CH₂Ph); 5.16 (d, J=12.2, 1H, CH₂Ph); 5.54 (t, J=5.9, 1H, NH Boc); 6.80 (br., 1H, NHCO); 7.02 (br., 1H, NHCO); 7.09 (br., 1H, NHCO); 7.15 (br., 1H, NHCO); 7.31—7.37 (m, 6H, 5H—芳香族/NHCO)。¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃): 15.4; 15.5; 20.3; 20.4; 21.0; 21.1; 22.3; 22.6; 23.1 (CH₃); 25.9; 26.0; 28.4; 28.4 (CH); 28.5 (CH₃); 38.8; 38.8; 39.8 (CH₂); 40.8 (CH); 41.0; 41.2 (CH₂); 42.0; 42.3; 42.6; 42.8; 44.3; 45.3; 54.8; 55.1 (CH); 66.7 (CH₂); 79.0 (C); 128.2; 128.3; 128.6 (CH); 135.9; 156.3; 174.6; 174.6; 174.9; 175.2; 175.3; 175.4 (C)。MS (FAB): 860 (18, [M+1]⁺), 859 (30, M⁺), 764 (10), 761 (20), 760 (59), 759 (100), 91 (21)。

実施例 5

(R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラニル - (R) - アミノメチルロイシル - (R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラニル - (R) - アミノメチルロイシネートトリフルオロアセテートの製造:

Boc保護したヘキサペプチドである、ベンジル N - [(tert - ブトキシ) カルボニル] - (R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラニル - (R) - アミノメチルロイシル - (R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラニル - (R) - アミノメチルロイシネート (98mg, 0.11mmol) を CH₂Cl₂ / CF₃COOH 1:1 (1ml) に溶かし、室温で 4.5 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を高真空下で乾燥させ、MeOH (5ml) に溶かした。この溶液に、アルゴン下で、10% Pd/C (15mg) を加えた。アルゴンガスを H₂ に換え、懸濁液を 24 時間室温で撹拌し、触媒をセライト濾過して取り除き、濾液を蒸発させた。得られた無色の油状物を FC (CH₂Cl₂ / MeOH 15:1) により精製し、CF₃COOH を加え、溶媒を蒸発させ、無色の油状物を高真空下で乾燥させるとガラス状の表題化合物 (83mg, 96%) が得られた。¹H - NMR (300MHz, CD₃OD): 0.85 - 1.03 (m, 24H, 4CH(CH₃)₂); 1.09 - 1.16 (m, 6H, 2CH₂CH(CH₃)₂); 1.16 - 1.31 (m, 2H, 2CH₂CH(CH₃)₂); 1.40—1.71 (m, 4H, 2CH₂CH(CH₃)₂); 1.72—1.95 (m, 2H, 2CH₂CH(CH₃)₂); 2.22—2.32 (m, 1H, COCHR); 2.45 - 2.54 (m, 1H, COCHR); 2.55 - 2.84 (m, 4H, 4COCHR); 3.06 - 3.43 (m, 1OH, 1ONCH); 3.45 - 3.66 (m, 2H, 2NCH)。¹³C-NMR (75MHz, CD₃OD): 16.2; 16.7; 20.2; 20.8; 21.2; 22.6; 23.4; 23.7; 27.2; 27.4; 30.5; 30.9; 40.7; 40.7; 41.2; 41.8; 42.0; 42.6; 42.8; 43.5; 45.0; 45.7; 51.9; 54.1; 174.6; 176.1; 177.1; 177.6; 177.9; 179.0。

式 I (式中、R および R₃ は両方共 H ではない) で示される化合物、すなわち α, β 二置換化合物は、N - アシル - β - アミノエステルから製造した Li₂誘導体のアルキル化により製造し得る (D. Seebach, H. Estermann, Tetrahedron Lett. (1987), 28, 3103 & D. Seebach, H. Estermann, Helv. Chim. Acta. (1988), 71, 1824)。

固相合成

本発明の化合物は、固相合成法を用いて製造し得る。

従って、Ala、Val、Leu および Phe 側鎖を 3 または 2 位に有する (S) 立体配置の Fmoc - N - 保護 β - アミノ酸を用いて、オルト - クロロ - トリチルクロライドレジン上での標準的な条件下における慣用的な手動固相合成法により β - ヘプタペプチドである H - β³ - HVal - β³ - HAla - β³ - HLeu - β³ - HPhe - β³ - HVal - β³ - HAla - β³ - HLeu - OH および H - β² - HVal - β² - HAla - β² - HLeu - β² - HPhe - β² - HVal - β² - HAla - β² - HLeu - O

Hを製造する。

Fmoc - β^3 - HLeu - OHおよびFmoc - β^2 - HLeu - OHのオルト - クロロ - トリチルレジンによるエステル化は、Barlos et al.の方法に従って行う (Tetrahedron Lett. (1989), 30, 39 43)。レジン (150 mg、1.05 mmol Cl⁻/g) を、2 ml CH₂Cl₂で10分間湿潤させる。次いで、Fmoc - β^3 - HLeu - OHまたはFmoc - β^2 - HLeu - OH (41 mg、112 μ mol) のCH₂Cl₂ (2 ml) およびiPr₂EtN (77 μ l、448 μ mol) 溶液を連続的に加え、懸濁液をアルゴン下で4時間混合する。続いて、レジンを濾過し、CH₂Cl₂/MeOH/iPr₂EtN (17:2:1、3×3分)、CH₂Cl₂ (3×3分)、DMF (2×3分)、CH₂Cl₂ (3×3分)、MeOH (2×3分) で洗浄する。300 nmにおけるジベンゾフルベン付加物の吸光度を測定することにより、サンプル3 mgで測定したレジンの置換は、それぞれ、Fmoc - β^3 - HLeu - OHおよびFmoc - β^2 - HLeu - OHで0.42 (74%) および0.43 (75%) である。アルゴン気泡下、Fmoc基を、20%ピペリジンDMF溶液 (4 ml、2×20分) を用いて除去する。次いで、レジンを濾過し、DMF (6×3分) で洗浄する。各カップリング段階において、 β^2 - または β^3 - アミノ酸 (3等量)、BOP (3等量) およびHOBt (3等量) のDMF (2 ml) およびiPr₂EtN (9等量) 溶液を、連続的にレジンに加え、懸濁液をアルゴン下で1時間混合する。カップリング反応の監視は、古典的なニンヒドリン試験 (Fmoc脱保護 β^3 - ペプチドレジンにニンヒドリンにより青色を発色しない) ではなく、2, 4, 6 - トリニトロベンゼン - スルホン酸 (TNBS) (W.S.Hancock and J.E.Battersby, Anal.Biochem. (1976), 71, 260) を用いて行う。陽性TNBS試験の場合 (不完全なカップリングを示す)、懸濁液をさらに1時間反応させる。次いで、次段階のFmoc脱保護段階の前に、レジンを濾過し、DMF (3×3分) で洗浄する。最後のFmoc保護基を除去した後、レジンをDMF (6×3分)、CH₂Cl₂ (3×3分)、Et₂O (3×3分) で洗浄し、高真空下で3時間乾燥させる。最後に、アルゴン下で2% TFAのCH₂Cl₂溶液 (2 ml、5×15分) を用いてペプチドをレジンから離す。溶媒を除去し、油状残渣をエーテル中で粉碎すると、粗ヘプタペプチドであるH - β^3 - HVal - β^3 - HAla - β^3 - HLeu - β^3 - HPhe - β^3 - HVal - β^3 - HAla - β^3 - HLeu - OH (68 mg、89%) およびH - β^2 - HVal - β^2 - HAla - β^2 - HLeu - β^2 - HPhe - β^2 - HVal - β^2 - HAla - β^2 - HLeu - OH (60 mg、79%) が白色固体として得られる。化合物はさらにHPLCにより精製する。

β^2 - および β^3 - アミノ酸を含むペプチド

β^2 - および β^3 - アミノ酸の混合物を含むペプチドは、実質的に、適当な β^2 - および β^3 - アミノ酸出発原料由来の β^2 - および β^3 - ペプチドの製造で上記した通りに製造する。例えば、下記の化合物を製造する：

3 i) (2S) - 2 - { (3S) - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ブチリルアミノ) - メチル } - 4 - メチル - ペンタン酸ベンジルエステル ; Smp : 113.0 - 113.5、 R_f (ペンタン/EE 2:1) = 0.25、 $[\alpha]_D^{RT}$ = -23.0 (c = 0.85、CHCl₃)

3 ii) (3S) - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - (2R) - 2 - メチル - プロピルアミノ) - 5 - メチル - ヘキサン酸ベンジルエステル ; Smp : 113.5 - 114.0、 R_f (ペンタン/EE 1:1) = 4.5、 $[\alpha]_D^{RT}$ = +7.9 (c = 0.97、CHCl₃)

3 iii) (2S) - 2 - ({ 3 - [(2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - (3S) - 3 - メチル - ブチリルアミノ] - ブチリルアミノ } - メチル) - 4 - メチル - ペンタン酸ベンジルエステル ; Smp : 167.0 - 168.0、 R_f (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) = 0.30、 $[\alpha]_D^{RT}$ = +10.6 (c = 0.95、CHCl₃)

3 iv) (3S) - 3 - [(3R) - 3 - (3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - メチル - ペンタノイルアミノ) - (2S) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ] - 5 - メチル - ヘキサン酸ベンジルエステル ; Smp : 126.0 - 127.0、 R_f (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) = 0.23、 $[\alpha]_D^{RT}$ = +65.75 (c = 0.71、CHCl₃)

3 v) (3S) - 3 - (3 - [3 - [2 - ({ 3 - [2 - tert - ブトキシカルボニルアミ

ノ - メチル) - 3 - メチル - (2S) ブチリルアミノ] - (3S) - ブチリルアミノ) - 4 - メチル - (2S) - ペンタノイルアミノ] - 4 - メチル - (3R) - ペンタノイルアミノ} - (2S) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 5 - メチル - ヘキサン酸ベンジルエステル; Smp: 209.0 - 210.0、 R_f (CH₂Cl₂/MeOH 96:4) = 0.23、 $[\alpha]_D^{RT} = +141.10$ (c = 0.80、CHCl₃)

3 vi) (3S) - 3 - (3 - [3 - [2 - (3 - [2 - アミノメチル - 3 - メチル - (2S) ブチリルアミノ] - (3S) - ブチリルアミノ) - 4 - メチル - (2S) - ペンタノイルアミノ] - 4 - メチル - (3R) - ペンタノイルアミノ} - (2S) - 2 - メチル - プロピオニルアミノ) - 5 - メチル - ヘキサン酸塩酸塩 (NMR および MS (FAB) スペクトルにより同定)

3 vii) BocNHβ² - HVal - β³ - HAla - β² - HLeu - β³ - HVal - β² - HAla - β³ - HLeu - β² - HVal - β³ - HAla - β² - HLeu - β³ - HVal - β² - HAla - β³ - HLeu - OBn; Smp: 220.0 - 221.0、 R_f (CH₂Cl₂/Et₂O/MeOH 48:48:4) = 0.66、 $[\alpha]_D^{RT} = +216.38$ (c = 0.81、CHCl₃)

3 viii) TFA · H₂N - β² - HVal - β³ - HAla - β² - HLeu - β³ - HVal - β² - HAla - β³ - HLeu - β² - HVal - β³ - HAla - β² - HLeu - β³ - HVal - β² - HAla - β³ - HLeu - OH; (NMR および MS (FAB) スペクトルにより同定)

3 ix) ベンジル (2R) - 2 - { (2R) - 3 - [(tert - ブトキシ) カルボニルアミノ] - 2 - メチルプロパノイル - アミノメチル} - 4 - メチルペンタノエート; $[\alpha]_D^{RT} = +53.3$ (c = 1.07、CHCl₃)

3 x) (3S) - 3 - ((3S) - 3 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - ブチリルアミノ) - 5 - メチル - ヘキサン酸ベンジルエステル; Smp: 122.5 - 123.5、 R_f (ペンタン/EE 3:1) = 0.08、 $[\alpha]_D^{RT} = -34.70$ (c = 0.98、CHCl₃)

3 xi) ベンジル (2R) - 2 - { (2R) - 2 - { (2R) - 2 { (tert - ブトキシ) カルボニルアミノ] メチル - 3 - メチル - ブタノイルアミノ} - 2 - メチルプロパノイルアミノメチル} - 4 - メチルペンタノエート; $[\alpha]_D^{RT} = 69.62$ (c = 0.88、CHCl₃)

3 xii) (3S) - 3 - [(3R) - 2 - { (2R) - 2 - [(tert - ブトキシカルボニル - アミノ - 4 - メチル - ペンタノイルアミノ) - (3S) - ブチリルアミノ] - 5 - メチル - ヘキサン酸ベンジルエステル; Smp: 178.5 - 179.5、 R_f (CHCl₃/MeOH 97:3) = 0.37、 $[\alpha]_D^{RT} = -35.03$ (c = 0.99、CHCl₃)

3 xiii) (3S) - 3 - (3 - {3 - [2 - (3 - [2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ - メチル) - 3 - メチル - (2S) - ブチリルアミノ] - 2 - メチル - (2S) - プロピオニルアミノ} - メチル) - 4 - メチル - (2S) - ペンタノイルアミノ] - 4 - メチル - (3R) - ペンタノイルアミノ} - (3S) - ブチリルアミノ) - 5 - メチル - ヘキサン酸ベンジルエステル; Smp: 221.0 - 222.0、 R_f (CHCl₃/Et₂O/MeOH 75:23:4) = 0.12、 $[\alpha]_D^{RT} = +88.98$ (c = 0.57、CHCl₃)

3 xiv) (3S) - 3 - (3 - {3 - [2 - (3 - [2 - アミノメチル - 3 - メチル - (2S) - ブチリルアミノ] - 2 - メチル - (2S) - プロピオニルアミノ} - メチル) - 4 - メチル - (2S) - ペンタノイルアミノ] - 4 - メチル - (3R) - ペンタノイルアミノ} - (3S) - ブチリルアミノ) - 5 - メチル - ヘキサン酸トリフルオロアセテート (NMR および MS (FAB) スペクトルにより同定)。

構造決定、結果および分析

本発明の化合物に関する構造決定の方法、分析および得られた結果は、上記番号1. および2. の文献に詳細に記載しており、円二色性 (CD) スペクトル、NMR および X 線結晶学測定を含む。これらの文献はまた、使用した方法の記載およびペプシンによる酵素分解に対する本発明のβ - ペプチドの安定性に関する研究で得られた結果を含む。

式IVで示される化合物と式Vで示される化合物の比較

CD スペクトル並びに生成物 [(R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラ

10

20

30

40

50

ニル - (R) - アミノメチルロイシル - (R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラニル - (R) - アミノメチルロイシネートトリフルオロアセテート] および生成物 $[H - (\beta - HVal - \beta - HAla - \beta - HLeu)_2 - OH - TFA]$ の酵素的開裂に対する安定性を比較する。

上記番号 1 . および 2 . の Seebach et al. の文献で述べたように、 α - 炭素原子の位置で置換されていない L 立体配置の β - アミノ酸から構築した、 $H - (\beta - HVal - \beta - HAla - \beta - HLeu)_2 - OH - TFA$ などの β - ペプチドは、MeOH 溶液中で $(M)_3$ へリックスを形成する (図 2 a)。 β - 炭素原子の位置で置換されていない β - アミノ酸から構築した β - ペプチドは、図 2 b に示したように逆の (P) へリックスを有すると推定され得る。 α - ペプチドの場合と同じく、 β - ペプチドのへリックス二次構造の存在も、光学測定により確認され得る。上記番号 1 . および 2 . の Seebach et al. の文献で述べたように、特徴的な CD スペクトルが、 $H - (\beta - HVal - \beta - HAla - \beta - HLeu)_2 - OH - TFA$ などの β - ペプチドにおいて、谷が約 216 nm でピークが約 197 nm といった典型的なパターンが観察される (図 3 の曲線 A およびまた図 1 a から 1 c 参照)。これらの特徴は、図 3 a で示される $(M)_3$ へリックス構造と一致する。室温で測定した (R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラニル - (R) - アミノメチルロイシル - (R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラニル - (R) - アミノメチルロイシネートトリフルオロアセテートのメタノール中 CD スペクトルは、図 3 の曲線 B で示す。実際、この後者の化合物のスペクトルのパターンは、 $H - (\beta - HVal - \beta - HAla - \beta - HLeu)_2 - OH - TFA$ と類似しているが、コットン効果 (CE) の符号は、216 nm で正であり (モル楕円度 $\Theta [10 \text{ deg cm}^2 \text{ mol}^{-1}] = 3.3 \times 10^4$ 対 -4.9×10^4)、198 nm で負であり ($\Theta = -7.9 \times 10^4$ 対 9.1×10^4)、かかる鏡像型スペクトルは 2 つの異性体から生じる。これは、右巻きまたは (P) へリックスを形成している、(R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラニル - (R) - アミノメチルロイシル - (R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラニル - (R) - アミノメチルロイシネートトリフルオロアセテートに一致し、この主鎖は、 $H - (\beta - HVal - \beta - HAla - \beta - HLeu)_2 - OH - TFA$ と鏡像の関係にある (図 2 参照)。後者と比較して前者の CE 強度が弱い程、構造が不安定であることを示唆し得る。安定性を調べるために、前者の CD スペクトルを -20 で測定し、216 nm のモル楕円度で 40 % 増加することが判明した。より劇的な変化が溶媒の変化時に認められる。216 nm におけるモル楕円度は水中で 3.3×10^4 (メタノール) から 1.7×10^4 に減少し、アセトニトリル中では 5.9×10^4 に増加する。従って、溶媒の極性が低い程、(R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラニル - (R) - アミノメチルロイシル - (R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラニル - (R) - アミノメチルロイシネートトリフルオロアセテートの二次構造が形成され易くなる。

(R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラニル - (R) - アミノメチルロイシル - (R) - アミノメチルバリル - (R) - アミノメチルアラニル - (R) - アミノメチルロイシネートトリフルオロアセテートを、ペプシンの基質として試験し (上記番号 1 . および 2 . の Seebach et al. の β^3 - ペプチドに記載)、 β^3 - ペプチドにおいては、 α - ペプチドである $H - (Val - Ala - Leu)_2 - OH$ が数分以内で分解する条件下でも数日間全く安定であることが認められる。

β^2 - および β^3 - アミノ酸を含むペプチド

構造決定から、化合物 3 vi) として上記したヘキサペプチドなどの交互に配置した β^2 - および β^3 - アミノ酸を含有するペプチドは、安定な構造を示すと考えられるが、この構造は 3_1 へリックス構造ではないようである。しかし、化合物 3 xiv) として上記したヘキサペプチドなどの β^2 - および β^3 - アミノ酸の化合物は、 3_1 へリックス構造を示さないと考えられる。

バイオアベイラビリティ

本発明に記載のモデルである β^3 - ペプチド、 $\beta - HAla - \beta - HLys - \beta - HAla - \beta - HLeu - \beta - HLys - \beta - HAla - \beta - HLeu$ 、TFA 塩の経口バイオアベイラビリティは、標準的な

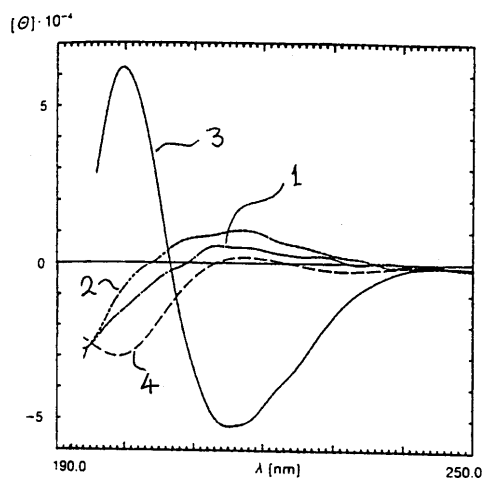
方法を用いてラットで測定する。絶対経口バイオアベイラビリティは約 1 % であることが判明している。より大きな経口バイオアベイラビリティが、この特性を亢進するために選択した置換基を有する本発明の別の化合物で認められ得る。

上記化合物はまた、ラットに静脈内投与され、血中で約 10 時間という比較的長い半減期を有することが認められ、全身クリアランスは約 15 ml/分/kg であり、分布容積は約 2 l/kg である。それ故、この化合物の比較的低い経口バイオアベイラビリティは、胃腸管からの吸収が低いことが原因であると考えられる。

β -ペプチドが溶解状態で示す安定な構造、酵素分解に対する安定性、およびその望ましい薬物動態特性から、本発明の化合物は、有用な医薬品を提供する可能性がある。

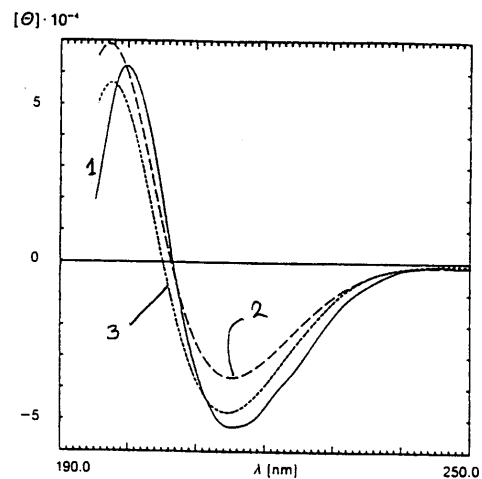
【図 1 a】

Figure 1 a

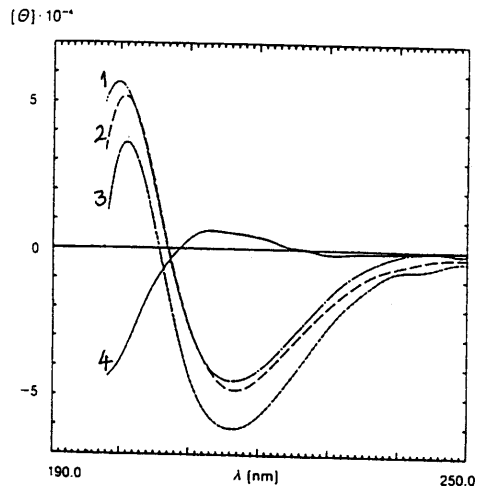


【図 1 b】

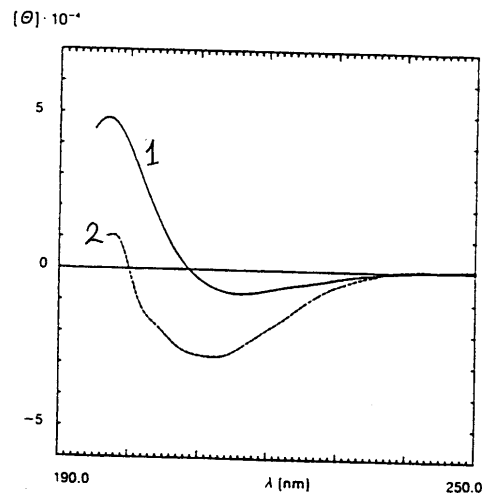
Figure 1 b



【図 1 c】
Figure 1 c



【図 1 d】
Figure 1 d



【図 2】

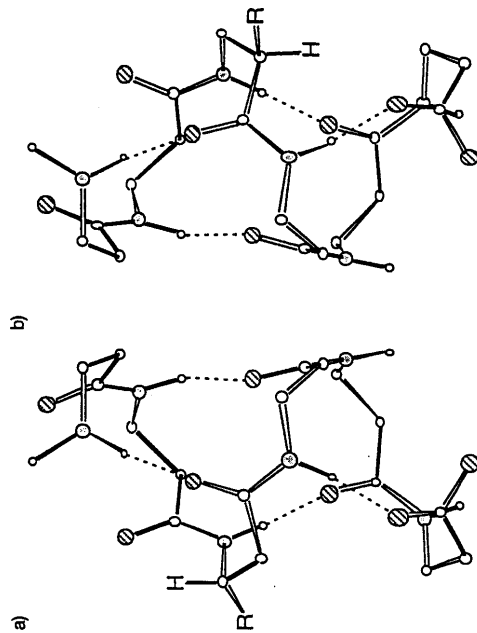
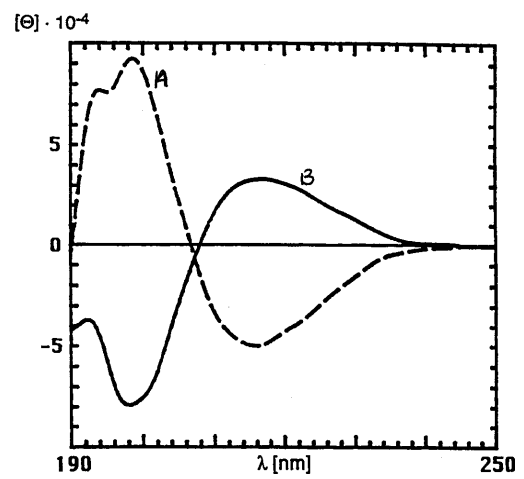


Figure 2

【図 3】
Figure 3



フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第94/020457(WO, A1)

- Int.J.Peptide Protein Res., 1986年, 28, p.67-78
J.CHEM.SOC.PERKIN TRANS.I, 1982年, p.1587-1592
J.POLM.SCI., 1979年, 17(7), p.1911-1921
Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae, 1976年, 83(3), p.301-308
J.MATHEMAT.SCI., 1974年, 1(1), p.21-28
Chem.Pharm.Bull., 1972年, 20(3), p.601-604
J.CHEM.SOC.PERKIN TRANS.I, 1972年, p.605-611
Chem.Ber., 1956年, 89, p.1608-1614
J.PRAKT.CHEM., 1968年, 38, p.88-100
J.CHEM.SOC.PERKIN TRANS.I, 1986年, p.155-156

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C237/22
A61K 31/16
A61K 31/325
C07B 61/00
C07C271/22
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)