

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6326232号
(P6326232)

(45) 発行日 平成30年5月16日 (2018. 5. 16)

(24) 登録日 平成30年4月20日 (2018. 4. 20)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 K	5/06	(2006. 01)	C 0 7 K	5/06
A 6 1 K	38/55	(2006. 01)	A 6 1 K	38/55
A 6 1 P	19/02	(2006. 01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	19/08	(2006. 01)	A 6 1 P	19/08
A 6 1 P	25/04	(2006. 01)	A 6 1 P	25/04

請求項の数 12 (全 61 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-552866 (P2013-552866)
(86) (22) 出願日	平成24年1月9日 (2012. 1. 9)
(65) 公表番号	特表2014-510046 (P2014-510046A)
(43) 公表日	平成26年4月24日 (2014. 4. 24)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2012/000069
(87) 国際公開番号	W02012/107153
(87) 国際公開日	平成24年8月16日 (2012. 8. 16)
審査請求日	平成27年1月8日 (2015. 1. 8)
(31) 優先権主張番号	11000974.3
(32) 優先日	平成23年2月8日 (2011. 2. 8)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者	591032596
	メルク パテント ゲゼルシャフト ミツ ト ベシュレンクテル ハフツング Merck Patent Gesell schaft mit beschrae nkter Haftung ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ ルムシュタット フランクフルター シュ トラーセ 250 Frankfurter Str. 25 O, D-64293 Darmstadt , Federal Republic o f Germany

(74) 代理人	100102842
	弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

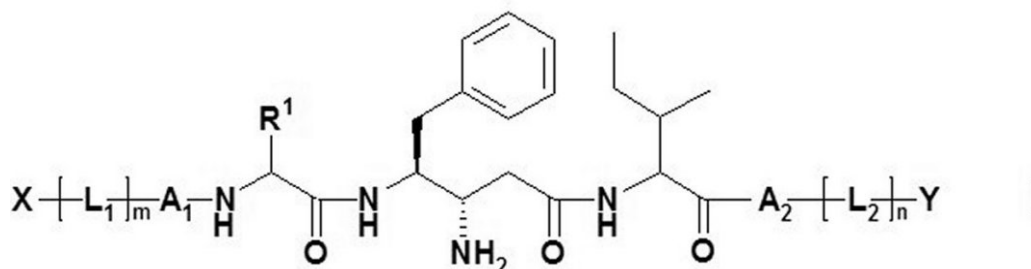
(54) 【発明の名称】 関節症の処置のためのアミノスタチン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

【化 1】



10

式中、

Tは、各々が非置換であるか、またはRによって単置換、二置換、三置換もしくは四置換されているフェニルまたはナフチル、あるいは1～4個のN、Oおよび／またはS原子を有し、R、=S、=NR'および／または=Oによって単置換、二置換または三置換されていてもよい、単環式または二環式の飽和の、不飽和の、または芳香族の複素環であり、

R¹は、エチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、また

20

はベンジルであり、

A_1 は、バリン、アミノ酪酸、ロイシン、イソロイシン、tert-ロイシン、およびフェニルアラニンからなる群から選択された、互いにペプチド状方式で結合している0～2つのアミノ酸ラジカルであり、

A_2 は、単結合または、シクロプロピルグリシン、バリン、ロイシン、イソロイシンおよびtert-ロイシンからなる群から選択された、ペプチド状方式で結合されたアミノ酸ラジカルであり、

L_1 は、単結合または $-CRR'-$ であり、

L_2 は、単結合または $NHCHRR'$ であり、

X は、H、T、1～4個のC原子を有し、非置換であるか、または $=S$ 、 $=NR$ 、 $=O$ 、 R 、 T 、 OR 、 NRR' 、 SOR 、 SO_2R 、 SO_2NRR' 、 CN 、 $COOR$ 、 $CONRR'$ 、 $NRCOR'$ 、 $NRCONRR'$ 、 $NRSO_2R'$ および/もしくは $NRCOR'$ によって単置換、二置換もしくは三置換されており、かつここで1つ、2つまたは3つの CH_2 基は、互いに独立して、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR 、 $-OCO-$ 、 $-NRCO$ 、 $-NRCONR'-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRSO_2R'-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-C\equiv C-$ 基および/または $-CH=CH-$ 基によって置き換えられていてもよく、かつ/またはさらに1～20個のH原子は、Fおよび/またはClによって置き換えられていてもよい直鎖状または分枝状アルキル、あるいは3～7個のC原子を有し、非置換であるか、または $=S$ 、 $=NR$ 、 $=O$ 、 R 、 T 、 OR 、 NRR' 、 SOR 、 SO_2R 、 SO_2NRR' 、 CN 、 $COOR$ 、 $CONRR'$ 、 $NRCOR'$ 、 $NRCONRR'$ 、 $NRSO_2R'$ および/もしくは $NRCOR'$ によって単置換、二置換もしくは三置換されており、かつここで1つ、2つまたは3つの CH_2 基は、互いに独立して、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR 、 $-OCO-$ 、 $-NRCO$ 、 $-NRCONR'-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NRSO_2R'-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONR-$ 、 $-C\equiv C-$ 基および/または $-CH=CH-$ 基によって置き換えられていてもよく、かつ/またはさらに1～11個のH原子は、Fおよび/またはClによって置き換えられていてもよい環状アルキルであり、

Y は、H、または1～4個のC原子を有する直鎖状または分枝状アルキル、または3～7個のC原子を有する環状アルキルであり、

R 、 R' は、互いに独立して、H、1～10個のC原子を有し、非置換であるか、または $=S$ 、 $=NM$ 、 $=O$ 、 Hal 、 OH 、 NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 CN 、 $CONH_2$ 、 $NHCOCH_3$ および/もしくは $NHCONH_2$ によって単置換、二置換もしくは三置換されており、かつここで1つ、2つまたは3つの CH_2 基は、互いに独立して、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NH 、 NCH_3 、 $-OCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NMSO_2M'-$ 、 $-COO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NCH_3CO-$ 、 $-CONCH_3-$ 、 $-C\equiv C-$ 基および/または $-CH=CH-$ 基によって置き換えられていてもよく、かつ/またはさらに1～20個のH原子は、Fおよび/またはClによって置き換えられていてもよい直鎖状または分枝状アルキルであり、

M 、 M' は、互いに独立して、Hであるか、あるいは、1～10個のC原子を有し、非置換であるか、または $=S$ 、 $=NR$ 、 $=O$ 、 Hal 、 OH 、 NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 CN 、 $CONH_2$ 、 $NHCOCH_3$ および/もしくは $NHCONH_2$ によって単置換、二置換もしくは三置換されている直鎖状または分枝状アルキルであり、

m は、0～1であり、

n は、0～1であり、ならびに

Hal は、F、Cl、BrまたはIであり、

但し：

(a) L_2 が単結合であり、 Y がHまたは1～4個のC原子を有する直鎖状または分枝状アルキルである場合、 A_2 は、シクロプロピルグリシン、バリン、ロイシン、イソロイシンまたはtert-ロイシンから選択され、

(b) L_2 が $-NHCHRR'-$ であり、 Y がHまたは3～7個のC原子を有する環状アルキルである場合、 A_2 は、単結合である、

10

20

30

40

50

で表される化合物、あるいはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、または立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項2】

a.) メチル (S) - 2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - [(S) - 2 - ((S) - 2 - t e r t - 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) ブチリルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ} - 3 - メチルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルブチレート

b.) メチル (S) - 2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - [(S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタノイルアミノ) ブチリルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ} - 3 - メチルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルブチレート

10

c.) メチル (S) - 2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ} - 3 - メチルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルブチレート

d.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] - 1 - オキソブチルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

e.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [2 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) アセチルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

20

f.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [2 - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) アセチルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

g.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 2 - [2 - (3 - メタンスルホニルアミノフェニル) アセチルアミノ] - 3 - メチルブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

30

h.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] - 1 - オキソブチルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

i.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] - 3 - フェニルプロピオニルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

j.) エチル 1 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] シクロプロパンカルボキシレート

40

k.) メチル (2 S, 3 S) - 2 - [(S) - 2 - ((S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチル - 1 - (S) - オキソペンチルアミノ] - 3 - メチルペンタノエート

l.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 -

50

メチルペンタノイルアミノ] - 4 - メチルペンタノエート

m.) メチル (S) - 2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - [(S) - 2 - ((S) - 2 - t e r t - 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) - 3 - メチルブチリルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ} - 3 - メチルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルブチレート

n.) メチル (S) - 2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - [(S) - 3 - メチル - 2 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) ブチリルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ} - 3 - メチルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルブチレート

o.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 4 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ペンタノイルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

10

p.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) - 3 - フェニルプロピオニルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

q.) メチル (S) - 2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - [(S) - 2 - ((S) - 2 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 3 - メチルブチリルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ} - 3 - メチルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルブチレート

20

r.) メチル (S) - 2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - [(S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 3 - メチルブチリルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ} - 3 - メチルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルブチレート

s.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 2 - [2 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ) アセチルアミノ] - 3 - メチルブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

t.) (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチル酪酸

30

u.) メチル (S) - 2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - [(R) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピオニルアミノ) - 3 - メチルブチリルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ} - 3 - メチルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルブチレート

v.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

40

w.) (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [2 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) アセチルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチル酪酸

x.) (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) - 3 - フェニルプロピオニルアミノ] - 1 - オキシブチルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチル酪酸

y.) (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (

50

1 S, 4 S) - 3 - メチル - 2 - [2 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) アセチル
アミノ] ペンタノイルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタ
ノイルアミノ] - 3 - メチル酪酸

z.) N - [(1 S, 2 S) - 1 - (1 - エチルプロピルカルバモイル) - 2 - メチル
ブチル] - (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4
- メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} -
5 - フェニルペンタンアミド

a a.) N - [(1 S, 2 S) - 1 - (1 - エチルプロピルカルバモイル) - 2 - メチ
ルブチル] - (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4
- メチル - 2 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) ペンタノイルアミノ] - 1 - オキ
ソブチルアミノ} - 5 - フェニルペンタンアミド

10

b b.) N - [(1 S, 2 S) - 1 - (1 - エチルプロピルカルバモイル) - 2 - メチ
ルブチル] - (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (3, 3
- ジメチルブチリルアミノ) - 4 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチル - 1 - オキ
ソブチルアミノ} - 5 - フェニルペンタンアミド

c c.) (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - {
(S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - フェニルプロピオニルアミ
ノ) ペンタノイルアミノ] - 1 - オキシブチルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミ
ノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチル酪酸

d d.) (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - {
(S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメトキシベン
ゾイルアミノ) ペンタノイルアミノ] - 1 - オキシブチルアミノ} - 5 - フェニルペンタ
ノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチル酪酸

20

e e.) (S) - 2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - [
(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - フェニルアセチルアミノペンタノ
イルアミノ) - 1 - オキシブチルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ} - 3 - メ
チルペンタノイルアミノ) - 3 - メチル酪酸

f f.) N - [(S) - 1 - (1 - { (S) - (S) - 2 - (S) - アミノ - 1 - ベンジ
ル - 3 - [(1 S, 2 S) - 1 - (1 - エチル - プロピルカルバモイル) - 2 - メチルブ
チルカルバモイル] プロピルカルバモイル} - 2 - メチルプロピルカルバモイル) - 3 -
メチルブチル] - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド

30

g g.) (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - {
(S) - 2 - [(S) - 2 - (3, 3 - ジメチルブチリルアミノ) - 4 - メチルペンタノ
イルアミノ] - 3 - メチル - 1 - オキシブチルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミ
ノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチル酪酸

h h.) (S) - 2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - [
(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタノイルアミノペンタノイル
アミノ) - 1 - オキシブチルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ} - 3 - メチル
ペンタノイルアミノ) - 3 - メチル酪酸

i i.) N - [(1 S, 2 S) - 1 - (1 - エチルプロピルカルバモイル) - 2 - メチ
ルブチル] - (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 4
- メチル - 2 - フェニルアセチルアミノペンタノイルアミノ) - 1 - オキシブチルアミ
ノ] - 5 - フェニルペンタンアミド

40

j j.) N - [(1 S, 2 S) - 1 - (1 - エチルプロピルカルバモイル) - 2 - メチ
ルブチル] - (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 4
- メチル - 2 - ペンタノイルアミノペンタノイルアミノ) - 1 - オキシブチルアミノ]
- 5 - フェニルペンタンアミド

である、請求項 1 に記載の化合物、あるいはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物
または立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物。

【請求項 3】

50

請求項 1 または 2 に記載の化合物、あるいはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物または立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物を含む、カテプシン D 阻害剤。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の少なくとも 1 種の化合物、ならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物および立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物を含む、医薬組成物。

【請求項 5】

さらに賦形剤および／またはアジュバントを含む、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 または 2 に記載の少なくとも 1 種の化合物、ならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物および立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物、ならびに少なくとも 1 種のさらなる医薬活性成分を含む、医薬組成物。

【請求項 7】

医薬組成物の調製方法であって、請求項 1 または 2 に記載の少なくとも 1 種の化合物、ならびに／またはその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物および立体異性体の 1 種、あるいはすべての比率でのそれらの混合物を、固体、液体または半液体の賦形剤またはアジュバントと一緒に好適な投薬形態とすることを特徴とする、前記方法。

【請求項 8】

生理学および／または病態生理学の状態の処置および／または予防において使用するための、請求項 1 または 2 に記載の少なくとも 1 種の化合物ならびに／またはその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物および立体異性体の 1 種、あるいはすべての比率でのそれらの混合物を含む医薬。

【請求項 9】

関節症、外傷性軟骨損傷、関節炎、疼痛、異痛症および痛覚過敏からなる群から選択された生理学および／または病態生理学の状態の処置および／または予防において使用するための、請求項 1 または 2 に記載の少なくとも 1 種の化合物ならびに／またはその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物および立体異性体の 1 種、あるいはすべての比率でのそれらの混合物を含む医薬。

【請求項 10】

アルツハイマー病、ハンチントン病、ムコリビドーシス、癌、特に乳癌、接触性皮膚炎、遅発性過敏症反応、炎症、子宮内膜症、癍痕、良性前立腺肥大、骨肉腫、くる病、皮膚疾患、例えば乾癬、免疫学的疾患、自己免疫疾患および免疫不全症からなる群から選択された生理学および／または病態生理学の状態の処置および／または予防において使用するための、請求項 1 または 2 に記載の少なくとも 1 種の化合物ならびに／またはその生理学的に許容し得る塩、溶媒和物および立体異性体の 1 種、あるいはすべての比率でのそれらの混合物を含む医薬。

【請求項 11】

関節内投与のための、請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 12】

a) 有効な量の請求項 1 または 2 に記載の化合物、ならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、溶媒和物、および立体異性体、あるいはすべての比率でのそれらの混合物、ならびに

b) 有効な量のさらなる医薬活性成分
の個別のバックからなる、セット（キット）。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カテプシン D の関与が引き金となる生理学および／または病態生理学の状態の処置および／または予防において使用するための、特に関節症、外傷性軟骨損傷、関

10

20

30

40

50

節炎、疼痛、異痛症または痛覚過敏の処置および／または予防において使用するための、式 I で表される化合物および特に式 I で表される少なくとも 1 種の化合物を含む医薬に関する。

【背景技術】

【0002】

関節症は、世界的に最も広範な関節疾患であり、関節症の放射線学的兆候は、65歳を超える大多数において所見される。保険制度に関してこれは大いに重要であるにもかかわらず、関節症の原因は、現在まで依然として不明であり、効果的な予防手段は、さらに依然としてかけ離れた目標である。関節ギャップ（関節軟骨の破壊によって生じた）の低減は、肋軟骨下骨における変化および骨棘の形成と共に、当該疾患の放射線学的特徴である。しかしながら、患者に対し、その後の機能障害を伴う疼痛（負荷依存性および夜間の安静時痛）が、表面化している。これらにより、また、随伴する二次疾患を以って患者を社会的に隔離させる。

10

【0003】

ドイツ国における非公式の定義による関節症の用語は、年齢に対する通常を超えて「関節の摩耗」を意味する。原因は、過剰な負担（例えば増加した体重）、先天性の、または外傷的な原因、例えば関節の位置異常、あるいはまた骨疾患、例えば骨粗鬆症による骨変形であると考えられる。関節症は、同様に他の疾患、例えば関節炎症（関節炎）（二次的関節症）の結果として発生するか、または過負荷誘発浸出（二次的炎症反応）（活性化された関節症）を伴い得る。英米の専門家の文献によって、関節表面の破壊が恐らく主に負荷の効果に帰し得る骨関節症（骨関節炎 [OA]）と、炎症性要素による関節の変形が表面化している関節炎（関節リウマチ [RA]）とが、区別されている。

20

【0004】

原則として、関節症はまた、その原因によって区別される。アルカプトン尿性関節症 (arthrosis alcaptonurica) は、以前に存在するアルカプトン尿症の場合におけるホモゲンチジン酸の関節中での増大した堆積に基づく。出血性の関節症の場合において、定期的な関節内出血が、血友病の場合において生じる（出血性の関節）。尿性関節症 (arthrosis urica) は、尿酸塩結晶（尿酸）の健康な軟骨に対する機械的な影響によって生じる (W. Pscyhyrembel et al.: Klinisches Woerterbuch mit klinischen Syndromen and einem Anhang Nomina Anatomica [Clinical Dictionary with Clinical Syndromes and a Nomina Anatomica Annex]. Verlag Walter de Gruyter & Co, 第253版, 1977)。

30

【0005】

関節症の古典的な原因は、関節の異形成である。臀部の例を使用すると、生理学的な臀部の位置の場合における最大の機械的応力を伴うゾーンは、異形成の臀部の場合におけるよりも著しく大きい領域を表すことが、明らかになる。しかしながら、関節に対して作用する力によって生じた応力は、関節の形状とは実質的に無関係である。それらは、実質的に主な応力ゾーン（単数または複数）にわたって分布する。それゆえ、より大きい圧力が、より大きいゾーンの場合における場合よりも、相対的に小さいゾーンの場合において生じるであろう。それゆえ、関節軟骨に対する生物力学的圧力は、生理学的な臀部の位置の場合におけるよりも異形成の臀部の場合において大きい。この法則は一般的に、理想的な解剖学的形状とは異なる支持関節の関節炎的变化の増加した発生の原因であると見なされる。

40

【0006】

傷害の結果が早発の摩耗の原因である場合には、外傷後関節症の用語が用いられる。議論されている二次的な関節症のさらなる原因は、機械的、炎症性、代謝的、化学的（キノロン）、栄養的、ホルモンの、神経学および遺伝的理由である。ほとんどの場合において、しかしながら、付与される診断は特発性関節症であり、それによって医師は、原因となる疾患の明らかな欠如を意味する (H. I. Roach および S. Tilley, Bone and Osteoarthritis, F. Bronner および M. C. Farach-Carson (編者), Verlag Springer, 第4巻, 2007)。

50

【0007】

関節症の医薬的原因是は、例えばジャイレース阻害剤タイプの抗生物質（フルオロキノロン、例えばシプロフロキサシン、レボフロキサシン）であり得る。これらの医薬は、貧弱に血管新生化された組織（ガラス質関節軟骨、腱組織）中でのマグネシウムイオンの錯体形成をもたらし、それは、不可逆的な損傷が結合組織に対して生じるという結果を有する。この損傷は、小児および年少者における成長期において一般的により顕著である。腱障害および関節障害は、このクラスの医薬の既知の副作用である。

【0008】

成人において、これらの抗生物質は、独立した薬理学者およびリウマチ専門医からの情報によって、ガラス質関節軟骨の加速された生理学的劣化をもたらす（M. Menschik et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 1997, pp. 2562-2565; M. Egerbacher et al., *Arch. Toxicol.* 73, 2000, pp. 557-563; H. Chang et al., *Scand. J. Infect. Dis.* 28, 1996, pp. 641-643; A. Chaslerie et al., *Therapie* 47, 1992, p. 80）。フェンプロクモンでの長期処置はまた、関節症に、関節内部構造の応力の場合における骨密度を低下させることにより有利に働き得る。

【0009】

年齢に加えての、骨関節症に対する既知の危険因子は、機械的過負荷、外傷（微視的損傷）、安全機構の喪失によって生じた関節不安定化、および遺伝因子である。しかしながら、発生および可能な介入のいずれも、完全には説明されていない（H. I. RoachおよびS. Tilley, *Bone and Osteoarthritis*, F. BronnerおよびM. C. Farach-Carson（編者）、Verlag Springer、第4巻、2007）。

【0010】

関節症によって冒された関節において、一酸化窒素の含量は、いくつかの場合において増大する。同様の状況は、軟骨組織の高度な機械的刺激により観察され（P. Das et al., *Journal of Orthopaedic Research* 15, 1997, pp. 87-93. A. J. Farrell et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 51, 1992, pp. 1219-1222; B. Fermor et al., *Journal of Orthopaedic Research* 19, 2001, pp. 729-737）、一方で適度の機械的な刺激は、正の効果を有する傾向がある。機械力の作用は、このように骨関節症の進行に原因として関与する（X. Liu et al., *Biorheology* 43, 2006, pp. 183-190）。

【0011】

原則として、関節症療法は、2つの目的を追求する：第1に正常な負荷の下での疼痛の解消、および第2に関節における機械的制限または変化の防止。これが当該疾患の進行を停止させることができないので、これらの目的を、純粹に対症療法アプローチとしての疼痛処置によって長期間において達成することはできない。後者を達成すべきである場合には、軟骨破壊を停止しなければならない。成人患者における関節軟骨は再生することができないので、関節軟骨に対する増大したポイント圧力をもたらす病原因子、例えば関節異形成または位置異常の解消は、さらに非常に重要である。

【0012】

最後に、軟骨組織における変性プロセスを医薬によって防止させるかまたは停止させようと、試みられている。

【0013】

機能状態でありかつそれゆえ関節軟骨の応力に対し耐性であるための必要な因子は、細胞外マトリックスであり、それは、主としてコラーゲン、プロテオグリカン類および水からなる。細胞外マトリックスの分解に関与する酵素は、特にメタロプロテアーゼ、アグリカナーゼおよびカテプシン酵素を含む。しかしながら、さらなる酵素は、原則としてまた軟骨マトリックス、例えばプラスミン、カリクレイン、好中球エラスターゼ、トリプターゼおよびキマーゼを分解することができる。

【0014】

カテプシンは、リソソームプロテアーゼのパパインスーパーファミリーに属する。カテプシンは、正常なタンパク質分解、ならびに標的タンパク質および組織の変換、ならびに

10

20

30

40

50

タンパク質分解カスケードおよびプロ酵素活性化の開始に関与する。さらに、それらは、MHCクラスII発現に関与する(Baldwin (1993) Proc. Natl. Acad. Sci., 90: 6796-6800; Mixuochi (1994) Immunol. Lett., 43:189-193)。しかしながら、異常なカテプシン発現の結果、重篤な疾患がもたらされ得る。

【0015】

したがって、増大したカテプシン発現は、癌細胞、例えば乳癌、肺癌、前立腺癌、神経膠芽腫および頭頸部癌において検出され、カテプシンが乳癌、肺癌、頭頸部癌および脳腫瘍における不適切な治療的成功と関連することが、示された(Kos et al. (1998) Oncol. Rep., 5:1349-1361; Yan et al. (1998) Biol. Chem., 379:113-123; Mort et al. ; (1997) Int. J. Biochem. Cell Biol., 29: 715-720; Friedrich et al. (1999) Eur. J. Cancer, 35:138-144)。さらに、異常なカテプシン発現、ならびに炎症性および非炎症性疾患、例えば関節リウマチおよび骨関節症の発生は、明らかに関与している(Keyszer (1995) Arthritis Rheum., 38:976-984)。

【0016】

カテプシン活性の分子的機構は、完全には説明されていない。一方で、例えば誘発されたカテプシン発現が、B細胞を血清がアポトーシスに対抗するものから保護すること、および細胞のカテプシンBのアンチセンスオリゴヌクレオチドでの処理がアポトーシスを誘発することが、見出された(Shibata et al. (1998) Biochem. Biophys. Res. Commun., 251: 199-20; Isahara et al. (1999) Neuroscience, 91:233-249)。これらの報告によって、カテプシンの抗アポトーシスの役割が示唆される。しかしながら、それらは、前の報告に対して一転しており、それには、アポトーシスメディエーターとしてのカテプシンが記載されている(Roberts et al (1997) Gastroenterology, 113: 1714-1726; Jones et al. (1998) Am. J. Physiol., 275: G723-730)。

【0017】

カテプシンは、リボソーム上の不活性な酵素前駆体として合成され、リソソーム系中に移送される。N末端プロペプチドのタンパク質分解的切断の後に、リソソームの酸性環境中のカテプシン濃度は、1 mMへと増加し、カテプシンは、リソソームによって細胞外接地中に放出される。

【0018】

カテプシンの場合において、システインカテプシンB、C、H、F、K、L、O、S、VおよびW、アスパルチルカテプシンDおよびEとセリンカテプシンGとの間で、区別がなされる。

臨床的開発におけるカテプシン阻害剤の例は、関節症の処置のためのカテプシンK阻害剤ならびに関節炎、神経障害性疼痛および乾癬の処置のためのカテプシンS阻害剤である。

【0019】

カテプシンDに加えて、アスパルチルプロテアーゼはまた、HIVアスパルチルプロテアーゼ(HIV-1プロテアーゼ)、レニン、ペプシンAおよびC、BACE (Asp2、メマプシン)、プラスメプシンおよびアスパルチルヘモグロビナーゼ(aspartyl haemoglobinase)を含む(Takahashi, T. et al.編、Aspartic Proteinases Structure, Function, Biology and Biomedical Implications (Plenum Press, New York, 1995)、Adams, J. et al., Ann. Rep. Med. Chem. 31, 279-288, 1996; Edmunds J. et al., Ann. Rep. Med. Chem. 31, 51-60, 1996; Miller, D. K. et al., Ann. Rep. Med. Chem 31, 249-268, 1996)。

【0020】

カテプシンDは通常、細胞内の、または貪食されたタンパク質の分解に関与し、したがってタンパク代謝(Helseth, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 3302-3306, 1984)、タンパク質異化(Kay, et al., Intracellular Protein Catabolism (編者Katunuma, et al., 155-162, 1989)および抗原プロセッシング(Guagliardi, et al., Nature, 343, 133-139, 1990; Van Noort, et al., J. Biol. Chem., 264, 14159-14164, 1989)におい

て重要な役割を果たす。

【0021】

増加したカテプシンDレベルは、多くの疾患と関連する。したがって、増大したカテプシンDレベルは、乳癌における予後不良、ならびに増大した細胞侵入および転移の増大した危険、ならびに療法後のより短い無再発生存時間および全体的なより低い生存率と関連する (Westley B. R. et al., *Eur. J. Cancer* 32, 15-24, 1996; Rochefort, H., *Semin. Cancer Biol.* 1:153, 1990; Tandon, A. K. et al., *N. Engl. J. Med.* 322, 297, 1990)。乳癌におけるカテプシンD分泌速度は、遺伝子の過剰発現によって、およびタンパク質の修正されたプロセッシングによって促進される。

【0022】

成長している腫瘍の直近において産生された、増加したレベルのカテプシンDおよび他のプロテアーゼ、例えばコラゲナーゼによって、腫瘍の環境における細胞外マトリックスが分解され得、したがって腫瘍細胞の脱離ならびにリンパおよび循環系を介しての新たな組織中への侵入が促進される (Liotta L. A., *Scientific American* Feb:54, 1992; Liotta L. A.およびStetler-Stevenson W. G., *Cancer Biol.* 1:99, 1990; Liaudet E., *Cell Growth Differ.* 6:1045-1052, 1995; Ross J. S., *Am. J. Clin. Pathol.* 104:36-41, 1995; Dickinson A. J., *J. Urol.* 154:237-241, 1995)。

【0023】

カテプシンDは、さらに脳の変性的変化、例えばアルツハイマー病と関連する。したがって、カテプシンDは、アミロイドβ前駆体タンパク質またはトランスフェクトされた細胞のアミロイドタンパク質の発現を増大させる突然変異体前駆体の切断と関連する (Cataldo, A. M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87:3861, 1990; Ladrer, U. S. et al., *J. Biol. Chem.* 269:18422, 1994; Evin G., *Biochemistry* 34:14185-14192, 1995)。

【0024】

アミロイドβ前駆体タンパク質のタンパク質分解によって生成したアミロイドβタンパク質の結果、脳中のプラークの生成がもたらされ、アルツハイマー病の発生の原因であると見られる。増大したカテプシンDレベルがまた、アルツハイマー病患者の脳脊髄液において見出され、カテプシンDの突然変異体アミロイドβ前駆体タンパク質と比較して高いタンパク質分解活性が、見出された (Schwager, A. L., et al. *J. Neurochem.* 64:443, 1995)。さらに、カテプシンD活性の著しい増大は、ハンチントン病患者からの生検において測定される (Mantle D., *J. Neurol. Sci.* 131:65-70, 1995)。

【0025】

カテプシンDは、関節症の発生において様々なレベルで必須の役割を果たすと考えられる。したがって、カテプシンDの増大したmRNAレベルは、健常イヌと比較して、自発的な関節症を有するイヌにおける股関節頭部の関節軟骨において測定される (Clements D. N. et al., *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8(6):R158; Ritchlin C. et al., *Scand. J. Immunol.* 40:292-298, 1994)。Devauchelle V. et al. (*Genes Immun.* 2004, 5(8):597-608)はまた、関節リウマチと比較して、関節症の場合におけるヒト患者中でのカテプシンDの様々な発現割合を示す (Keyszer G. M., *Arthritis Rheum.* 38:976-984, 1995をも参照)。カテプシンDはまた、ムコリピドーシスにおいて役割を果たすと思われる (Kopitz J., *Biochem. J.* 295, 2:577-580, 1993)。

【0026】

リソソームのエンドペプチターゼカテプシンDは、軟骨細胞において最も広範なプロテイナーゼである (Ruiz-Romero C. et al., *Proteomics.* 2005, 5(12):3048-59)。さらに、カテプシンDのタンパク質分解活性は、骨関節症患者からの培養した滑膜において検出され (Bo G. P. et al., *Clin. Rheumatol.* 2009, 28(2):191-9)、増加したタンパク質分解活性はまた、関節リウマチを有する患者の滑膜切除組織中に見出される (Taubert H. et al., *Autoimmunity.* 2002, 35(3):221-4)。

【0027】

Lorenz et al. (*Proteomics.* 2003, 3(6):991-1002)は、したがってまた、リソソーム

10

20

30

40

50

の、および分泌されたアスパルチルプロテアーゼカテプシンDが、カテプシンBおよびLとは対照的に関節炎および関節症に関して未だ詳細に研究されていないことを明記しているが、Lorenz et al.は、しかしながら、関節リウマチを有する患者と比較して高いタンパク質レベルのカテプシンDを、関節症を有する患者の滑膜組織中に見出した。

【0028】

Gedikoglu et al. (Ann. Rheum. Dis. 1986, 45(4):289-92)は、滑膜組織における、ならびにBylissおよびAli (Biochem. J. 1978, 171(1):149-54)は、関節症を有する患者の軟骨における、カテプシンDの増大したタンパク質分解活性を同様に検出した。

関節症の場合において、pHの低下が、軟骨の局所的な部位において生じる。pHのこの低下は、軟骨における異化プロセスについての理解のために決定的に重要である。

10

【0029】

関節症の場合において、直接相関が、したがってまた関節組織における最低のpHと、当該疾患の重篤度および進行との間で見出される。5.5のpHにおいて、軟骨の自己消化が生じる。これを、外植片培養物（例えばマウス、ウシまたはヒトから）中のペプスタチンまたはリトナビルによって事実上完全に阻害することができる。これは、カテプシンDの関節症における必須の役割またはさらに重要な役割を示唆する。その理由は、ペプスタチンが、1つの例外－BACE1－を除いてアスパルチルプロテアーゼを阻害し、これらの2種のアスパルチルプロテアーゼのみが、現在まで軟骨組織において同定されているからである。したがって、Bo G. P. et al. (Clin. Rheumatol. 2009, 28(2):191-9)はまた、関節における病理学的変化におけるカテプシンDの重要な役割を記載する。

20

【0030】

最良に知られているアスパルチルプロテアーゼ阻害剤は、ペプスタチン、最初はストレプトミセス培養物から単離されたペプチドである。ペプスタチンは、ペプシン、カテプシンおよびレニンに対して有効である。多くのアスパルチルプロテアーゼ阻害剤が、したがってペプスタチンの構造の例に関してモデル化された（米国特許第4,746,648号；Umezawa, H, et al., J Antibiot (Tokyo) 23:259-62, 1970；Morishima, H., et al., J. Antibiot. (Tokyo) 23:263-5, 1970；Lin, TyおよびWilliams, H R., J. Biol. Chem. 254: 11875-83, 1979；Jupp, R A, et al., Biochem. J. 265:871-8, 1990；Agarwal, N SおよびRich, D H, J. Med. Chem. 29:2519-24, 1986；Baldwin, E T, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 90: 6796-800, 1993；Francis, S E et al., EMBO J 13: 306-17, 1994)

30

【0031】

アスパルチルプロテアーゼおよびカテプシンDは、しばしば神経変性疾患、認知障害、認知症、アルツハイマー病、癌、マラリア、HIV感染症および心血管系の疾患の処置のための活性化化合物についての標的タンパク質として記載されており、アスパルチルプロテアーゼまたはカテプシンDの阻害剤は、これらの疾患の処置のために、例えばWO 2009013293、EP 1987834、EP 1872780、EP 1867329、EP 1745778、EP 1745777、EP 1745776、WO 1999002153、WO 1999055687、US 6150416、WO 2003106405、WO 2005087751、WO 2005087215、WO 2005016876、US 2006281729、WO 2008119772、WO 2006074950、WO 2007077004、WO 2005049585、US 6251928およびUS 6150416に開示されている。

40

【0032】

ペプチド性アスパルチルプロテアーゼ阻害剤、特にレニン－アンジオテンシン系のレニン阻害剤またはモジュレーターは、例えばEP 77028、EP 161588、EP 337334およびEP 198271から知られている。

【0033】

炎症性疾患、関節炎、特に関節リウマチの処置のためのペプチド性カテプシンD阻害剤は、US 3971736から知られている。マラリアおよびアルツハイマー病の処置ならびに癌細胞の侵入および転移の防止のためのペプチド性カテプシンDおよびプラスメプシン阻害剤は、例えばUS 5849691から知られている。

【0034】

50

既知のカテプシン D 阻害剤ならびに 2 種のモデル化合物であるペプスタチンおよびリトナビルは、カテプシン D 活性を有効に阻害するが、それらは、しかしながら、他のアスパルチルプロテアーゼについての完全に低い選択性を有する。

【0035】

血圧ならびに体液および電解質バランスの調節におけるレニン-アンジオテンシン系 (RAS) の役割 (Opiril, S. et al., N. Engl. J. Med. 1974; 291:381-401/446-57)、ならびに心血管系の疾患におけるレニンおよびペプシン阻害剤の有効性は、十分に知られており、したがって特にこれらの低選択性カテプシン D 阻害剤の経口的な、または全身的な投与に関する多数の副作用が予期され得、全身合併症もまた、局所的適用に関して化合物の拡散により予期され得る。さらに、ペプチド性化合物は特に、低い安定性を有し、したがって経口的な、または全身的な投与に好適ではない。

10

【発明の概要】

【0036】

本発明は、有用な特性を有する新規な化合物、特に医薬の調製のために使用することができるものを見出す目的に基づいた。

【0037】

本発明の目的は、特に、関節症の防止および処置のために使用することができ、特にレニンおよびペプシンと比較してカテプシン D に対する高い選択性を有する新規な活性化化合物、および特に好ましくは新規なカテプシン D 阻害剤を見出すことにあった。さらに、目的は、少なくとも局所的な、または関節内投与に関して十分に安定である新規なカテプシン D 阻害剤を見出すことにあった。

20

【0038】

発明の概要

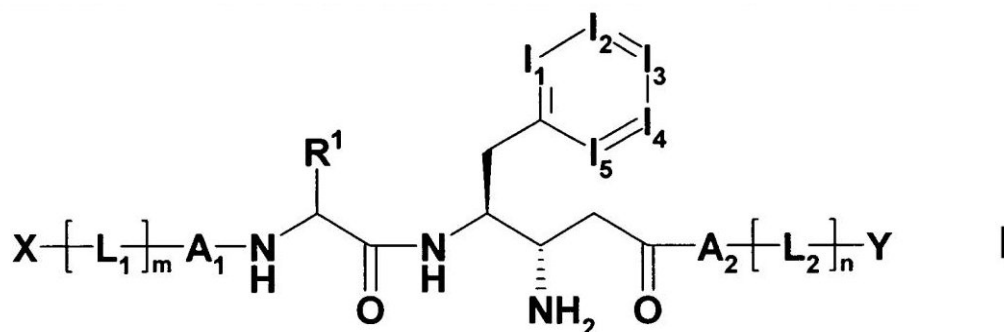
驚くべきことに、本発明のアミノスタチン誘導体がカテプシン D を高度に有効に阻害し、同時にレニンおよびペプシンと比較してカテプシン D についての高い選択性を有し、したがって関節症の処置のためのその使用の際に予期され得る副作用はほとんどないことが、見出された。さらに、本発明の化合物は、滑液中で十分に良好な安定性を有し、それは、それらが関節内投与およびしたがって関節症の処置に適していることを意味する。同様に、驚くべきことに、本発明のアミノスタチン誘導体が用量に依存して炎症によって誘発された温熱性痛覚過敏を低減することができることが、見出された。

30

【0039】

本発明は、一般式 I

【化 1】



40

式中、

I_1 、 I_2 、 I_3 、 I_4 、 I_5 は、互いに独立して N または CR' であり、T は、各々が非置換であるか、または R によって単置換、二置換、三置換もしくは四置換されているフェニルまたはナフチル、あるいは 1~4 個の N、O および / または S 原子を有し、R、= S、= NR' および / または = O によって単置換、二置換または三置換されていてもよい、単環式または二環式の飽和の、不飽和の、または芳香族の複素環であり、

【0040】

50

R^1 は、1～10個のC原子を有し、非置換であるか、または=S、=NR、=O、T、Hal、OH、 NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、CN、CONH₂、NHCOCH₃、NHCONH₂によって単置換、二置換もしくは三置換されており、かつここで1つ、2つまたは3つのCH₂基は、互いに独立して、O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NRSO₂R'-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基および/または-CH=CH-基によって置き換えられていてもよく、かつ/またはさらに1～20個のH原子は、Fおよび/またはClによって置き換えられていてもよい直鎖状または分枝状アルキル、あるいは3～7個のC原子を有し、非置換であるか、または=S、=NR、=O、T、OH、 NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、CN、CONH₂、NHCOCH₃および/もしくはNHCONH₂によって単置換、二置換もしくは三置換されており、かつここで1つ、2つまたは3つのCH₂基は、互いに独立して、O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NRSO₂R'-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基および/または-CH=CH-基によって置き換えられていてもよく、かつ/またはさらに1～11個のH原子は、Fおよび/またはClによって置き換えられていてもよい環状アルキルであり、

10

【0041】

A₁ は、互いにペプチド状方式で-CO-、-OCO-、-NRCO-、-SO₂-または-NRSO₂-に結合している0～4つのアミノ酸ラジカルであり、

20

A₂ は、互いにペプチド状方式で結合している0～4つのアミノ酸ラジカルであり、

L₁ は、単結合または-CRR'-であり、

L₂ は、単結合、-CRR'-、-NR-、-NRCR'R-または-NRCRR'CRR'-であり、

【0042】

XおよびYは、H、T、1～10個のC原子を有し、非置換であるか、または=S、=NR、=O、R、T、OR、NRR'、SOR、SO₂R、SO₂NRR'、CN、COOR、CONRR'、NRCOR'、NRCONRR'、NRSO₂R'および/もしくはNRCOR'によって単置換、二置換もしくは三置換されており、かつここで1つ、2つまたは3つのCH₂基は、互いに独立して、O、S、SO、SO₂、NR、-OCO-、-NRCONR'、-NRCO-、-NRSO₂R'-、-COO-、-CONR-、-C≡C-基および/または-CH=CH-基によって置き換えられていてもよく、かつ/またはさらに1～20個のH原子は、Fおよび/またはClによって置き換えられていてもよい直鎖状または分枝状アルキル、あるいは3～7個のC原子を有し、非置換であるか、または=S、=NR、=O、R、T、OR、NRR'、SOR、SO₂R、SO₂NRR'、CN、COOR、CONRR'、NRCOR'、NRCONRR'、NRSO₂R'および/もしくはNRCOR'によって単置換、二置換もしくは三置換されており、かつここで1つ、2つまたは3つのCH₂基は、互いに独立して、O、S、SO、SO₂、NR、-OCO-、-NRCONR'、-NRCO-、-NRSO₂R'-、-COO-、-CONR-、-C≡C-基および/または-CH=CH-基によって置き換えられていてもよく、かつ/またはさらに1～11個のH原子は、Fおよび/またはClによって置き換えられていてもよい直鎖状または分枝状の環状アルキルであり、

30

40

【0043】

R、R'は、互いに独立して、H、1～10個のC原子を有し、非置換であるか、または=S、=NR、=O、Hal、OH、 NH_2 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、CN、CONH₂、NHCOCH₃および/もしくはNHCONH₂によって単置換、二置換もしくは三置換されており、かつここで1つ、2つまたは3つのCH₂基は、互いに独立して、O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、-OCO-、-NHCONH-、-NHCO-、-NRSO₂R'-、-COO-、-CONH-、-NCH₃CO-、-CONCH₃-、-C≡C-基および/または-CH=CH-基によって置き換えられていてもよく、

50

かつ／またはさらに1～20個のH原子は、Fおよび／またはClによって置き換えられていてもよい直鎖状または分枝状アルキル、あるいは3～7個のC原子を有し、非置換であるか、または＝S、＝NR、＝O、OH、NH₂、SO₂CH₃、SO₂NH₂、CN、CONH₂、NHCOCH₃および／もしくはNHCONH₂によって単置換、二置換もしくは三置換されており、かつここで1つ、2つまたは3つのCH₂基は、互いに独立して、O、S、SO、SO₂、NH、NCH₃、－OCO－、－NHCONH－、－NHCO－、－NRSO₂R'－、－COO－、－CONH－、－NCH₃CO－、－CONCH₃－および／または－CH＝CH－基によって置き換えられていてもよく、かつ／またはさらに1～11個のH原子は、Fおよび／もしくはClによって置き換えられていてもよい環状アルキルであり、

10

【0044】

mは、0～4であり、

nは、0～2であり、ならびに

Halは、F、Cl、BrまたはIである、

で表されるアミノスタチン誘導体、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0045】

本発明は、好ましくは、式Iで表され、ここで

R¹は、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、シクロブチル、tert-ブチル、フェニル、ベンジル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、シクロペンチル、ペンチル、メチルスルファニルメチル、エチルスルファニルメチル、2-メチルスルファニルエチルまたは1-メチルスルファニルエチルである、すべての前述の化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

20

【0046】

本発明はさらに、好ましくは、式Iで表され、ここで

A₁は、アラニン、グリシン、シクロプロピルグリシン、シクロブチルグリシン、シクロペンチルグリシン、シクロヘキシルグリシン、3-オキセタニルグリシン、3-オキセタニルグリシン、テトラヒドロフラン-3-イルグリシン、テトラヒドロフラン-2-イルグリシン、エチルスルファニルメチルグリシン、2-メチルスルファニルエチルグリシン、1-メチルスルファニルエチルグリシン、バリン、ノルバリン、アミノ酪酸、ロイシン、イソロイシン、プロリン、tert-ロイシン、ノルロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、ナフチルアラニン、O-メチルセリン、O-エチルセリン、－OCO－、－NRCO、－SO₂－および－NRSO₂－からなる群から選択された、互いにペプチド状方式で結合している0～4つのアミノ酸ラジカルである、

30

すべての前述の化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0047】

本発明はさらに、好ましくは、式Iで表され、ここで

A₂は、アラニン、グリシン、シクロプロピルグリシン、シクロブチルグリシン、シクロペンチルグリシン、シクロヘキシルグリシン、3-オキセタニルグリシン、3-オキセタニルグリシン、テトラヒドロフラン-3-イルグリシン、テトラヒドロフラン-2-イルグリシン、エチルスルファニルメチルグリシン、2-メチルスルファニルエチルグリシン、1-メチルスルファニルエチルグリシン、バリン、ノルバリン、アミノ酪酸、ロイシン、イソロイシン、プロリン、tert-ロイシン、ノルロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、ナフチルアラニン、O-メチルセリンおよびO-エチルセリンからなる群から選択された、互いにペプチド状方式で結合している0～4つのアミノ酸ラジカルである、すべての前述の化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、

40

50

プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0048】

特に好ましいのは、式 I で表され、式中、

R^1 が、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、シクロブチル、*tert*-ブチル、フェニル、ベンジル、2-オキセタニル、3-オキセタニル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、シクロペンチル、ペンチル、メチルスルファニルメチル、エチルスルファニルメチル、2-メチルスルファニルエチルまたは1-メチルスルファニルエチルであり、

【0049】

A_1 は、アラニン、グリシン、シクロプロピルグリシン、シクロブチルグリシン、シクロペンチルグリシン、シクロヘキシルグリシン、3-オキセタニルグリシン、3-オキセタニルグリシン、テトラヒドロフラン-3-イルグリシン、テトラヒドロフラン-2-イルグリシン、エチルスルファニルメチルグリシン、2-メチルスルファニルエチルグリシン、1-メチルスルファニルエチルグリシン、バリン、ノルバリン、アミノ酪酸、ロイシン、イソロイシン、プロリン、*tert*-ロイシン、ノルロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、ナフチルアラニン、O-メチルセリン、O-エチルセリン、-OCO-、-NR₂CO-、-SO₂-および-NR₂SO₂-からなる群から選択された、互いにペプチド状方式で結合している0~4つのアミノ酸ラジカルであり、ならびに

【0050】

A_2 は、アラニン、グリシン、シクロプロピルグリシン、シクロブチルグリシン、シクロペンチルグリシン、シクロヘキシルグリシン、3-オキセタニルグリシン、3-オキセタニルグリシン、テトラヒドロフラン-3-イルグリシン、テトラヒドロフラン-2-イルグリシン、エチルスルファニルメチルグリシン、2-メチルスルファニルエチルグリシン、1-メチルスルファニルエチルグリシン、バリン、ノルバリン、アミノ酪酸、ロイシン、イソロイシン、プロリン、*tert*-ロイシン、ノルロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、ナフチルアラニン、O-メチルセリンおよびO-エチルセリンからなる群から選択された、互いにペプチド状方式で結合している0~4つのアミノ酸ラジカルである、すべての前述の化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物である。

【0051】

本発明はさらに、好ましくは式1で表され、式中、

A_1 は、互いにペプチド状方式で結合している2つのアミノ酸ラジカルである、すべての前述の化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0052】

本発明はさらに、好ましくは式1で表され、式中、

A_1 は、バリンおよびロイシンからなる群から選択された、互いにペプチド状方式で結合している2つのアミノ酸ラジカルである、

すべての前述の化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0053】

本発明はさらに、好ましくは式1で表され、式中、

A_1 は、互いにペプチド状方式で結合しており、それらのS立体配置にある0~4つのアミノ酸ラジカルである、

すべての前述の化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0054】

本発明はさらに、好ましくは式1で表され、式中、

Xは、Tである、

すべての前述の化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、

プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0055】

本発明はさらに、好ましくは式1で表され、式中、

A₁は、0であり、

Xは、Tである、

すべての前述の化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0056】

本発明はさらに、好ましくは式1で表され、式中、

A₂は、互いにペプチド状方式で結合しており、それらのS立体配置にある0～2つのアミノ酸ラジカルであり、および

10

Xは、Tである、

すべての前述の化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0057】

本発明は、特に好ましくは、式1で表され、式中、

R¹は、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、シクロブチルまたはtert-ブチルである、

すべての前述の化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

20

【0058】

本発明は、極めて特に好ましくは、式1で表され、式中、

R¹は、エチルまたはイソプロピルである、

すべての前述の化合物、ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物に関する。

【0059】

極めて特に好ましいのは、式Iで表される以下の化合物である：

a.) メチル (S)-2-((2S, 3S)-2-{(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-2-((S)-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)ブチルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ}-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチルブチレート

30

b.) メチル (S)-2-((2S, 3S)-2-{(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-2-((S)-2-アミノ-4-メチルペンタノイルアミノ)ブチルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ}-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチルブチレート

c.) メチル (S)-2-((2S, 3S)-2-{(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ}-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチルブチレート

【0060】

40

d.) メチル (S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-{(S)-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]-1-オキソブチルアミノ}-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレート

e.) N-(2-ベンゾ-1, 3-ジオキソール-5-イルエチル)-(3S, 4S)-3-アミノ-4-{(S)-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチルアミノ}-5-フェニルペンタンアミド

f.) N-[2-(3, 4-ジクロロフェニル)エチル]-(3S, 4S)-3-アミノ-4-{(S)-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチルアミノ}-5-フェニルペンタンアミド

50

【0061】

g.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [2 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) アセチルアミノ] ブチリルアミノ } - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

h.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [2 - (ナフタレン - 1 - イルオキシ) アセチルアミノ] ブチリルアミノ } - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

i.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 2 - [2 - (3 - メタンスルホニルアミノフェニル) アセチルアミノ] - 3 - メチルブチリルアミノ } - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

10

【0062】

j.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] - 1 - オキソブチルアミノ } - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

k.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] - 3 - フェニルプロピオニルアミノ } - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

20

l.) エチル 1 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ } - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] シクロプロパンカルボキシレート

【0063】

m.) メチル (2 S, 3 S) - 2 - [(S) - 2 - ((S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ } - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチル - 1 - (S) - オキソペンチルアミノ] - 3 - メチルペンタノエート

30

n.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ } - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 4 - メチルペンタノエート

o.) メチル (S) - 2 - [(S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ } - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - フェニルプロピオニルアミノ] - 3 - メチルブチレート

【0064】

40

p.) メチル (S) - 2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - [(S) - 2 - ((S) - 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) - 3 - メチルブチリルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ } - 3 - メチルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルブチレート

q.) メチル (S) - 2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - [(S) - 3 - メチル - 2 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) ブチリルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ } - 3 - メチルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルブチレート

r.) メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 4 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミ

50

ノ) ペンタノイルアミノ] ペンタノイルアミノ} - 5-フェニルペンタノイルアミノ) - 3-メチルペンタノイルアミノ] - 3-メチルブチレート

【0065】

s.) メチル (S) - 2 - [(2S, 3S) - 2 - ((3S, 4S) - 3-アミノ-4-[(S) - 3-メチル-2 - [(S) - 2 - (3-メチルブチリルアミノ) - 3-フェニルプロピオニルアミノ] ブチリルアミノ} - 5-フェニルペンタノイルアミノ) - 3-メチルペンタノイルアミノ] - 3-メチルブチレート

t.) メチル (S) - 2 - ((2S, 3S) - 2 - {(3S, 4S) - 3-アミノ-4-[(S) - 2 - ((S) - 2 - tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ) - 3-メチルブチリルアミノ] - 5-フェニルペンタノイルアミノ} - 3-メチルペンタノイルアミノ) - 3-メチルブチレート

10

u.) メチル (S) - 2 - ((2S, 3S) - 2 - {(3S, 4S) - 3-アミノ-4-[(S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ) - 3-メチルブチリルアミノ] - 5-フェニルペンタノイルアミノ} - 3-メチルペンタノイルアミノ) - 3-メチルブチレート

【0066】

v.) メチル (S) - 2 - [(2S, 3S) - 2 - ((3S, 4S) - 3-アミノ-4-[(S) - 2 - [2 - (2, 4-ジクロロフェノキシ) アセチルアミノ] - 3-メチルブチリルアミノ} - 5-フェニルペンタノイルアミノ) - 3-メチルペンタノイルアミノ] - 3-メチルブチレート

20

w.) (S) - 2 - [(2S, 3S) - 2 - ((3S, 4S) - 3-アミノ-4-[(S) - 3-メチル-2 - [(S) - 4-メチル-2 - (3-メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5-フェニルペンタノイルアミノ) - 3-メチルペンタノイルアミノ] - 3-メチル酪酸

x.) N - ((1S, 2S) - 2-メチル-1-フェネチルカルバモイルブチル) - (S) - 3-アミノ-4-[(S) - (S) - 3-メチル-2 - [(S) - 4-メチル-2 - (3-メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5-フェニルペンタンアミド

【0067】

y.) N - [(1S, 2S) - 2-メチル-1 - (ピリジン-3-イルカルバモイル) ブチル] - (S) - 3-アミノ-4-[(S) - (S) - 3-メチル-2 - [(S) - 4-メチル-2 - (3-メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5-フェニルペンタンアミド

30

z.) メチル (S) - 2 - ((2S, 3S) - 2 - {(3S, 4S) - 3-アミノ-4-[(R) - 2 - ((S) - 2 - アミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ) - 3-メチルブチリルアミノ] - 5-フェニルペンタノイルアミノ} - 3-メチルペンタノイルアミノ) - 3-メチルブチレート

aa.) N - [(1S, 2S) - 2-メチル-1 - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル) ブチル] - (S) - 3-アミノ-4-[(S) - (S) - 3-メチル-2 - [(S) - 4-メチル-2 - (3-メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5-フェニルペンタンアミド

40

【0068】

bb.) メチル (S) - 2 - [(S) - 2 - ((3S, 4S) - 3-アミノ-4-[(S) - 3-メチル-2 - [(S) - 4-メチル-2 - (3-メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5-フェニルペンタノイルアミノ) - 3-ナフタレン-1-イルプロピオニルアミノ] - 3-メチルブチレート

cc.) N - ((1S, 2S) - 1-ベンジルカルバモイル-2-メチルブチル) - (S) - 3-アミノ-4-[(S) - (S) - 3-メチル-2 - [(S) - 4-メチル-2 - (3-メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5-フェニルペンタンアミド

50

dd.) N-[(1S, 2S)-1-(シクロプロピルメチルカルバモイル)-2-メチルブチル]- (S)-3-(S)-アミノ-4-{(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ}-5-フェニルペンタンアミド

【0069】

ee.) メチル (S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-{(S)-3, 3-ジメチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ}-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレート

ff.) (S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-{(S)-3-メチル-2-[2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)アセチルアミノ]ブチリルアミノ}-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチル酪酸

10

gg.) (S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-{(S)-3-メチル-2-[(S)-2-(3-メチルブチリルアミノ)-3-フェニルプロピオニルアミノ]-1-オキソブチルアミノ}-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチル酪酸

【0070】

hh.) N-[(1S, 2S)-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルカルバモイル)-2-メチルブチル]- (S)-3-(S)-アミノ-4-{(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ}-5-フェニルペンタンアミド

20

ii.) N-[(S)-1-(3-メチルブチルカルバモイル)エチル]- (3S, 4S)-3-アミノ-4-{(S)-3-メチル-2-[2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)アセチルアミノ]ブチリルアミノ}-5-フェニルペンタンアミド

jj.) N-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(3-メチルブチルカルバモイル)ブチル]- (S)-3-(S)-アミノ-4-{(S)-3-メチル-2-[2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)アセチルアミノ]ブチリルアミノ}-5-フェニルペンタンアミド

【0071】

30

kk.) (S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-{(1S, 4S)-3-メチル-2-[2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)アセチルアミノ]ペンタノイルアミノ}-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチル酪酸

ll.) N-(2, 6-ジエチルフェニル)- (3S, 4S)-3-アミノ-4-{(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ}-5-フェニルペンタンアミド

mm.) N-[(1S, 2S)-1-(1-エチルプロピルカルバモイル)-2-メチルブチル]- (S)-3-(S)-アミノ-4-{(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ}-5-フェニルペンタンアミド

40

【0072】

nn.) N-(2, 6-ジエチルフェニル)- (3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-(4-フェニルブチリルアミノ)ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド

oo.) N-{(2S, 3S)-1-[1-((S)-ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピルカルバモイル]-2-メチルブチル}-3-(S)-アミノ-4-{(S)-2-(2S, 3S)-3-メチル-2-[2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)アセチルアミノ]ペンタノイルアミノ}-5-フェニルペンタンアミド

pp.) N-[(1S, 2S)-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルブ

50

ロピルカルバモイル) - 2 - メチルブチル] - (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) - 3 - フェニルプロピオニルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタンアミド

【0073】

qq.) N - [(S) - 2 - メチル - 1 - (ピリジン - 3 - イルオキシメチル) プロピル] - (3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタンアミド

rr.) N - [(S) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシメチル) - 2 - メチルプロピル] - (3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタンアミド

ss.) N - (S) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェノキシメチル) - 2 - メチルプロピル] - (3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタンアミド

【0074】

tt.) N - (1 - ベンジル - 2 - フェニルエチル) - (3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ} - 5 - フェニルペンタンアミド

uu.) tert - ブチル [(S) - 1 - ((S) - 1 - { (1S, 2S) - 2 - アミノ - 1 - ベンジル - 3 - [(S) - 1 - ((S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピルカルバモイル) - 2 - ナフタレン - 1 - イルエチルカルバモイル] プロピルカルバモイル} - 2 - メチルプロピルカルバモイル) - 2 - フェニルエチル] カルバメート

vv.) N - [(1S, 2S) - 1 - (1 - エチルプロピルカルバモイル) - 2 - メチルブチル] - (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) ペンタノイルアミノ] - 1 - オキソブチルアミノ} - 5 - フェニルペンタンアミド

【0075】

ww.) N - [(1S, 2S) - 1 - (1 - エチルプロピルカルバモイル) - 2 - メチルブチル] - (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (3, 3 - ジメチルブチリルアミノ) - 4 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチル - 1 - オキソブチルアミノ} - 5 - フェニルペンタンアミド

xx.) (S) - 2 - [(2S, 3S) - 2 - ((S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - フェニルプロピオニルアミノ) ペンタノイルアミノ] - 1 - オキソブチルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチル酪酸

yy.) (S) - 2 - [(2S, 3S) - 2 - ((S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 3 - メチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ) ペンタノイルアミノ] - 1 - オキソブチルアミノ} - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチル酪酸

【0076】

zz.) (S) - 2 - ((2S, 3S) - 2 - { (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - フェニルアセチルアミノペンタノイルアミノ) - 1 - オキソブチルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ} - 3 - メチルペンタノイルアミノ) - 3 - メチル酪酸

aaa.) N - [(S) - 1 - (1 - { (S) - (S) - 2 - (S) - アミノ - 1 - ベンジル - 3 - [(1S, 2S) - 1 - (1 - エチル - プロピルカルバモイル) - 2 - メチルブチルカルバモイル] プロピルカルバモイル} - 2 - メチルプロピルカルバモイル) - 3 - メチルブチル] - 4 - トリフルオロメトキシベンズアミド

10

20

30

40

50

b b b.) (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - { (S) - 2 - [(S) - 2 - (3, 3 - ジメチルブチルアミノ) - 4 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチル - 1 - オキソブチルアミノ } - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチル酪酸

【0077】

c c c.) (S) - 2 - ((2 S, 3 S) - 2 - { (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタノイルアミノペンタノイルアミノ) - 1 - オキソブチルアミノ] - 5 - フェニルペンタノイルアミノ } - 3 - メチルペンタノイルアミノ) - 3 - メチル酪酸

d d d.) N - [(1 S, 2 S) - 1 - (1 - エチルプロピルカルバモイル) - 2 - メチルブチル] - (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - フェニルアセチルアミノペンタノイルアミノ) - 1 - オキソブチルアミノ] - 5 - フェニルペンタンアミド

e e e.) N - [(1 S, 2 S) - 1 - (1 - エチルプロピルカルバモイル) - 2 - メチルブチル] - (S) - 3 - (S) - アミノ - 4 - [(S) - 3 - メチル - 2 - ((S) - 4 - メチル - 2 - ペンタノイルアミノペンタノイルアミノ) - 1 - オキソブチルアミノ] - 5 - フェニルペンタンアミド

ならびにそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物。

【0078】

本明細書中に示したアミノ酸ラジカルは、以下のアミノ酸のラジカルを表す：

— 天然アミノ酸 — アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン

【0079】

— 非天然アミノ酸、例えばシクロプロピルグリシン、シクロブチルグリシン、シクロペンチルグリシン、シクロヘキシルグリシン、3 - オキセタニルグリシン、3 - オキセタニルグリシン、テトラヒドロフラン - 3 - イルグリシン、テトラヒドロフラン - 2 - イルグリシン、エチルスルファニルメチルグリシン、2 - メチルスルファニルエチルグリシン、1 - メチルスルファニルエチルグリシン、ノルバリン、アミノ酪酸、tert - ロイシン、ノルロイシン、ナフチルアラニン、O - メチルセリン、O - エチルセリンなど。

【0080】

前述のアミノ酸が複数種の鏡像異性体形態において存在し得る場合には、すべてのこれらの形態およびまたその混合物（例えばDL形態）は、本明細書中に含まれる。

【0081】

さらに、略語は、以下の意味を有する：

B o c t e r — ブトキシカルボニル

C B Z — ベンジルオキシカルボニル

D N P — 2, 4 - ジニトロフェニル

F M O C — 9 - フルオレニルメトキシカルボニル

i m i - D N P — イミダゾール環の1位における2, 4 - ジニトロフェニル

O M e — メチルエステル

P O A — フェノキシアセチル

D C C I — ジシクロヘキシルカルボジイミド

H O B t — 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

【0082】

H a l は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素、特にフッ素または塩素を示す。

【0083】

アルキルは、非分枝状（直鎖状）、分枝状または環状炭化水素鎖であり、1、2、3、

10

20

30

40

50

4、5、6、7、8、9または10個のC原子を有する。Aは、好ましくはメチル、さらにエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル、さらにまたペンチル、1-、2-または3-メチルブチル、1, 1-, 1, 2-または2, 2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-, 2-, 3-または4-メチルペンチル、1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 2, 2-, 2, 3-または3, 3-ジメチルブチル、1-または2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1, 1, 2-または1, 2, 2-トリメチルプロピル、直鎖状または分枝状ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル、さらに好ましくは例えばトリフルオロメチルを示す。

【0084】

10

環状アルキルまたはシクロアルキルは、好ましくは（Aが環状である場合には、それは）シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを示す。

【0085】

単環式または二環式の飽和の、不飽和の、または芳香族の複素環は、好ましくは非置換であるか、または単置換、二置換もしくは三置換された2-または3-フリル、2-または3-チエニル、1-, 2-または3-ピロリル、1-, 2-, 4-または5-イミダゾリル、1-, 3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、3-, 4-または5-イソキサゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-, 5-または6-ピリミジニル、

20

【0086】

さらに好ましくは1, 2, 3-トリアゾール-1-, -4-または-5-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-, -3-または5-イル、1-または5-テトラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾール-4-または-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-または-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-または-5-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-3-または-5-イル、1, 2, 3-チアジアゾール-4-または-5-イル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-インドリル、4-または5-イソインドリル、1-, 2-, 4-または5-ベンズイミダゾリル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-ベンゾピラゾリル、2-, 4-, 5-, 6-または7-ベンゾキサゾリル、3-, 4-, 5-, 6-または7-ベンズイソキサゾリル、2-, 4-, 5-, 6-または7-ベンゾチアゾリル、2-, 4-, 5-, 6-または7-ベンズイソチアゾリル、4-, 5-, 6-または7-ベンズ-2, 1, 3-オキサジアゾリル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-キノリル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-イソキノリル、3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-シンノリニル、2-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-キナゾリニル、5-または6-キノキサリニル、2-, 3-, 5-, 6-, 7-または8-2H-ベンゾ-1, 4-オキサジニル、さらに好ましくは1, 3-ベンゾジオキサソール-5-イル、1, 4-ベンゾジオキサソール-6-イル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾール-4-もしくは-5-イルまたは2, 1, 3-ベンゾキサジアゾール-5-イルを示す。

30

40

【0087】

複素環式ラジカルはまた、部分的に、または完全に水素化されていてもよく、また例えば2, 3-ジヒドロ-2-, -3-, -4-または5-フリル、2, 5-ジヒドロ-2-, -3-, -4-または5-フリル、テトラヒドロ-2-または-3-フリル、1, 3-ジオキサラン-4-イル、テトラヒドロ-2-または-3-チエニル、2, 3-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-または-5-ピロリル、2, 5-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-または-5-ピロリル、1-, 2-または3-ピロリジニル、テトラヒドロ-1-, -2-または-4-イミダゾリル、2, 3-ジヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-または-5-ピラゾリル、テトラヒドロ-1-, -3-または-4-ピラゾリル、1, 4-ジヒドロ-1-, -2-, -3-または-4-ピリジル、1, 2, 3,

50

4-テトラヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-, -5-または-6-ピリジル、1-, 2-, 3-または4-ピペリジニル、2-, 3-または4-モルホリニル、テトラヒドロ-2-, -3-または-4-ピラニル、1, 4-ジオキサニル、1, 3-ジオキサニ-2-, -4-または-5-イル、ヘキサヒドロ-1-, -3-または-4-ピリダジニル、ヘキサヒドロ-1-, -2-, -4-または-5-ピリミジニル、1-, 2-または3-ピペラジニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-または-8-キノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-または-8-イソキノリル、2-, 3-, 5-, 6-, 7-または8-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ-1, 4-オキサジニル、
【0088】

10

さらに好ましくは2, 3-メチレンジオキシフェニル、3, 4-メチレンジオキシフェニル、2, 3-エチレンジオキシフェニル、3, 4-エチレンジオキシフェニル、3, 4-(ジフルオロメチレンジオキシ)フェニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-もしくは6-イル、2, 3-(2-オキソメチレンジオキシ)フェニルまたはまた3, 4-ジヒドロ-2H-1, 5-ベンゾジオキセピン-6-もしくは-7-イル、さらに好ましくは2, 3-ジヒドロベンゾフラニルまたは2, 3-ジヒドロ-2-オキソフラニルを示す。
【0089】

複素環は、さらに、例えば2-オキソピペリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、2-オキソ-1H-ピリジン-1-イル、3-オキソモルホリン-4-イル、4-オキソ-1H-ピリジン-1-イル、2, 6-ジオキソピペリジン-1-イル、2-オキソピペラジン-1-イル、2, 6-ジオキソピペラジン-1-イル、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル、2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル、3-オキソ-2H-ピリダジン-2-イル、2-カプロラクタム-1-イル(=2-オキソアゼパン-1-イル)、2-ヒドロキシ-6-オキソピペラジン-1-イル、2-メトキシ-6-オキソピペラジン-1-イルまたは2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オン-2-イルを示す。

20

【0090】

これらの化合物のすべての生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物はまた、本発明によるものである。

本発明はまた、これらの化合物の光学的に活性な形態(立体異性体)、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマーならびに水和物および溶媒和物に関する。

30

【0091】

本発明の式Iで表される化合物は、それらの分子構造のためにキラルであり得、したがって様々な鏡像異性体形態において存在し得る。それらは、したがってラセミ体または光学的に活性な形態であり得る。本発明の化合物のラセミ体または立体異性体の薬学的有効性が異なり得るので、鏡像異性体を使用することが所望され得る。これらの場合において、最終生成物、しかしまたさらに中間体を、当業者に知られている化学的もしくは物理的手段によって鏡像異性体化合物に分離するか、または既にそれ自体で合成において使用してもよい。

【0092】

40

薬学的に、または生理学的に許容し得る誘導体は、例えば本発明の化合物の塩およびまたいわゆるプロドラッグ化合物を意味するものと解釈される。プロドラッグ化合物は、例えばアルキルまたはアシル基(以下のアミノおよび水酸保護基をも参照)、糖またはオリゴペプチドで修飾されており、有機体中で迅速に切断されるかまたは放出されて、本発明の有効な化合物を生成する、式Iで表される化合物を意味するものと解釈される。これらはまた、例えばInt. J. Pharm. 115 (1995), 61-67に記載されているように、本発明の化合物の生分解性高分子誘導体を含む。

【0093】

好適な酸付加塩は、すべての生理学的または薬理的に許容し得る酸の無機または有機塩、例えばハロゲン化物、特に塩酸塩もしくは臭化水素酸塩、乳酸塩、硫酸塩、クエン酸

50

塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、リン酸塩、メチルスルホン酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩である。

【0094】

式Iで表される化合物の溶媒和物は、それらの相互の引力に起因して生成する、不活性溶媒分子の式Iで表される化合物上へのアダクション(adduction)を意味するものと解釈される。溶媒和物は、例えば水和物、例えば一水和物もしくは二水和物、またはアルコール、すなわちアルコールとの、例えばメタノールまたはエタノールとの付加化合物である。

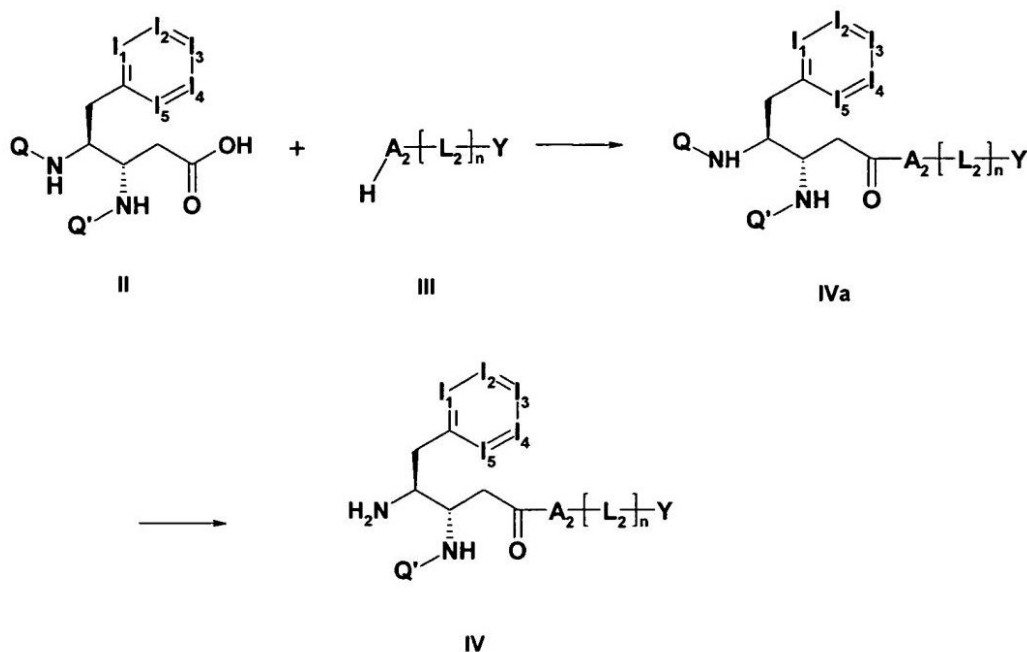
【0095】

本発明はまた、本発明の式Iで表される化合物の混合物、例えば2種のジアステレオマーの、例えば比率1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100または1:1000における混合物に関する。それらは、特に好ましくは2種の立体異性体化合物の混合物である。

【0096】

本発明はさらに、式Iで表される化合物の調製方法であって、
a) 式IIで表され、式中 I_1 、 I_2 、 I_3 、 I_4 および I_5 が請求項1において示した意味を有し、QおよびQ'が相互に直交性(orthogonal)のアミノ保護基を示す化合物を、式IIIで表され、式中Y、 L_2 、nおよび A_2 が請求項1において示した意味を有する化合物と、式IIで表される化合物のカルボキシル基と式IIIで表される化合物のアミノ基との間のペプチド結合の形成を伴って反応させて、式IVaで表される化合物を生成し、式IVaで表される化合物を式IVで表される化合物に、保護基Qの切断によって変換すること、

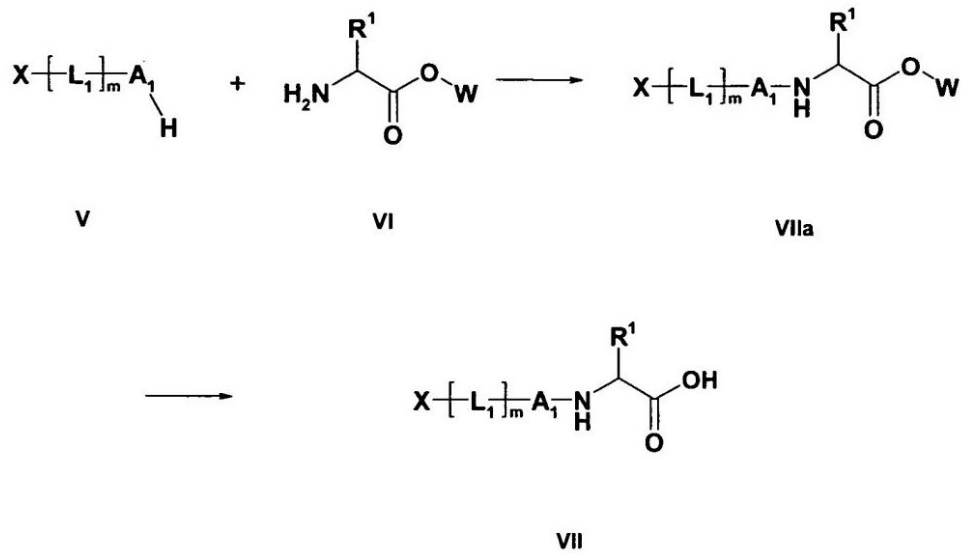
【化2】



【0097】

ならびに式Vで表され、式中X、 L_1 、mおよび A_1 が請求項1において示した意味を有する化合物を、式VIで表され、式中 R^1 が請求項1において示した意味を有し、Wが酸保護基を示す化合物と、式Vで表される化合物のカルボキシル基と式VIで表される化合物のアミノ基との間のペプチド結合の形成を伴って反応させて、式VIIaで表される化合物を生成し、式VIIaで表される化合物を式VIIで表される化合物に、保護基Wの切断によって変換すること、

【化 3】



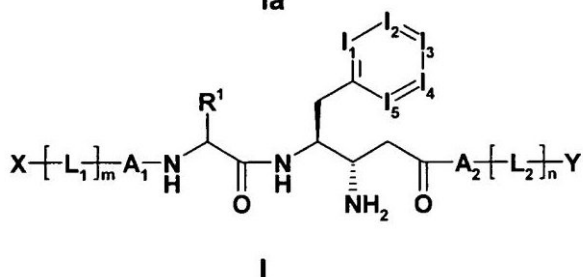
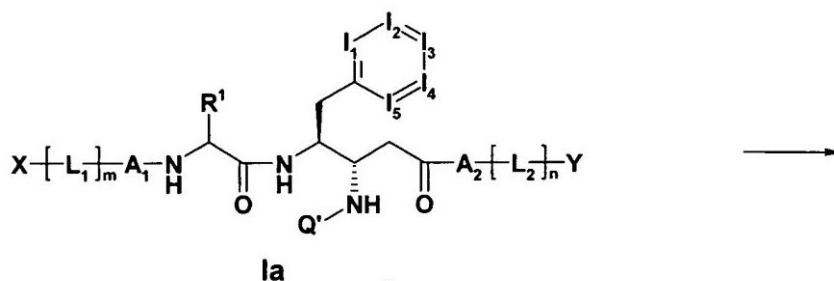
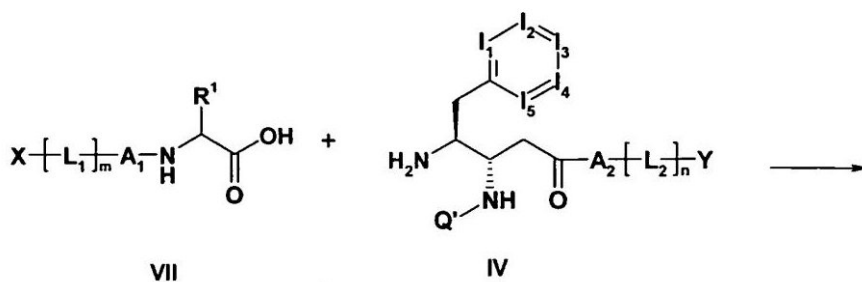
10

【0098】

ならびに式V I Iで表され、式中X、L₁、m、A₁およびR¹が請求項1において示した意味を有する化合物を、式I Vで表され、式中I₁、I₂、I₃、I₄、I₅、Y、L₂、nおよびA₂が請求項1において示した意味を有し、Q'がアミノ保護基である化合物と、式V I Iで表される化合物のカルボキシル基と式I Vで表される化合物のアミノ基との間のペプチド結合の形成を伴って反応させて、式I aで表される化合物を生成し、式I aで表される化合物を式Iで表される化合物に、保護基Q'の切断によって変換すること、

20

【化 4】



【0099】

b) 式 I で表される化合物の塩基をその塩の 1 種に、酸での処理によって変換し、または
c) 式 I で表される化合物の酸をその塩の 1 種に、塩基での処理によって変換する
ことを特徴とする、前記方法に関する。

【0100】

V I I a および I V a を生成するためのペプチドカップリング反応を、例えばカップリング試薬としての D A P E C I の補助によって行い、I a を生成するためのカップリング反応を、例えば H A T U カップリングの補助によって行う。ペプチド結合の形成のためのさらなる結合方法は、当業者に知られている。式 I V a で表される化合物上のアミノ保護基 Q、例えば B O C 保護基を、式 I V a で表される化合物から、例えば H C L / ジオキサンまたは T F A / D C M によって好適な条件下で切断する。同様に、式 I a で表される化合物上のアミノ保護基 Q'、例えば Z 保護基を、式 I a で表される化合物から、好適な条件下での例えば P d / C の存在下での水素化分解によって切断する。他の部分中の例えばカルボキシ基上のさらなる保護基、例えばベンジルカルボキシレートを、例えば P d / c の存在下での水素化分解によって切断して、例えばベンジルエステルの場合において遊離のカルボン酸を生成する。

【0101】

反応を、各場合において段階的に行い、保護基概念の適合を伴う構成要素の一連の結合反応を修正することもまた、可能である。

出発物質または出発化合物は、一般的に知られている。それらが新規である場合には、それらを、自体公知の方法によって調製することができる。

所望により、出発物質をまた、それらを反応混合物から単離せず、代わりにそれらをさらに式 I で表される化合物に直ちに変換することにより、in situ で生成することができる。

【0102】

10

20

30

40

50

式 I で表される化合物を、好ましくはそれらをそれらの官能的誘導体から、ソルボリシス、特に加水分解によって、または水素化分解によって遊離させることにより得る。ソルボリシスまたは水素化分解のための好ましい出発物質は、相応して保護されたアミノ、カルボキシルおよび／または水酸基を 1 つまたは 2 つ以上の遊離のアミノ、カルボキシルおよび／または水酸基の代わりに含むもの、好ましくはアミノ保護基を N 原子に結合した H 原子の代わりに担持するものである。

【0103】

好ましいのは、さらに水酸保護基を水酸基の H 原子の代わりに担持する出発物質である。好ましいのはまた、保護されたカルボキシル基を遊離のカルボキシル基の代わりに担持する出発物質である。複数の同一の、または異なる保護されたアミノ、カルボキシルおよび／または水酸基が出発物質の分子中に存在することもまた、可能である。存在する保護基が互いに異なる場合には、それらを、多くの場合において選択的に切断することができる。

10

【0104】

用語「アミノ保護基」は、一般的に知られており、アミノ基を化学反応に対して保護する（遮断する）のに適しているが、所望の化学反応が分子中の他の個所で行われた後に容易に除去され得る基に関する。そのような基の典型的なものは、特に非置換もしくは置換アシル基、さらに非置換もしくは置換アリール（例えば 2, 4-ジニトロフェニル）またはアラルキル基（例えばベンジル、4-ニトロベンジル、トリフェニルメチル）である。アミノ保護基が所望の反応または一連の反応の後に除去されるので、それらのタイプおよび大きさは、さらに決定的ではなく、好ましいのは、1~20 個、特に 1~8 個の C 原子を有するものである。

20

【0105】

用語「アシル基」は、本プロセスに関して最も広い意味において理解されるべきである。それは、脂肪族、芳香脂肪族、芳香族または複素環式カルボン酸またはスルホン酸および特にアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルおよびとりわけアラルコキシカルボニル基から誘導されたアシル基を包含する。そのようなアシル基の例は、アルカノイル、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、アラルカノイル、例えばフェニルアセチル、アロイル、例えばベンゾイルまたはトルイル、アリールオキシアルカノイル、例えばフェノキシアセチル、アルキルオキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、BOC、2-ヨードエトキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、例えば CBZ、4-メトキシベンジルオキシカルボニルまたは FMOC である。好ましいアシル基は、CBZ、FMOC、ベンジルおよびアセチルである。

30

【0106】

用語「酸保護基」または「カルボキシル保護基」は、同様に一般的に知られており、-COOH 基を化学反応に対して保護するのに適しているが、所望の化学反応が分子中の他の個所で行われた後に容易に除去され得る基に関する。遊離酸の代わりにエステル、例えば置換および非置換アルキルエステル（例えばメチル、エチル、tert-ブチルおよびそれらの置換誘導体）、置換および非置換ベンジルエステルまたはシリルエステルを使用するのが、典型的である。酸保護基のタイプおよび大きさは決定的ではなく、好ましいのは、1~20 個、特に 1~10 個の C 原子を有するものである。

40

【0107】

用語「水酸保護基」は、同様に一般的に知られており、水酸基を化学反応に対して保護するのに適しているが、所望の化学反応が分子中の他の個所で行われた後に容易に除去され得る基に関する。そのような基の典型的なものは、前述の非置換または置換アリール、アラルキルまたはアシル基、さらにまたアルキル基である。水酸保護基のそれらのタイプおよび大きさは決定的ではなく、好ましいのは、1~20 個、特に 1~10 個の C 原子を有するものである。水酸保護基の例は、とりわけベンジル、p-ニトロベンゾイル、p-トルエンスルホニルおよびアセチルであり、ここでベンジルおよびアセチルが好ましい。

50

【0108】

アミノ、酸および水酸保護基のさらなる典型的な例は、例えば“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”、第4版、Wiley-Interscience、2007中に見出される。

出発物質として使用するべき式Iで表される化合物の官能的誘導体を、例えば前記標準的学術書および特許出願に記載されているように、アミノ酸およびペプチド合成の既知の方法によって調製することができる。

【0109】

式Iで表される化合物を、それらの官能的誘導体から、使用する保護基に依存して、例えば強酸の補助によって、有利にはトリフルオロ酢酸または過塩素酸を使用して、しかしまた他の強無機酸、例えば塩酸または硫酸、強有機酸、例えばトリクロロ酢酸、またはスルホン酸、例えばベンゾイルもしくはp-トルエンスルホン酸を使用して遊離させる。付加的な不活性溶媒および/または触媒の存在は可能であるが、常に必要であるわけではない。

10

【0110】

それぞれの合成経路に依存して、出発物質を、任意に不活性溶媒の存在下で反応させることができる。

【0111】

好適な不活性溶媒は、例えばヘプタン、ヘキサン、石油エーテル、DMSO、ベンゼン、トルエン、キシレン、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素、クロロホルムまたはジクロロメタン；アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノール；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル（好ましくはインドール窒素上の置換のため）、テトラヒドロフラン（THF）またはジオキサン；グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチルまたはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグライム）；ケトン、例えばアセトンまたはブタノン；アミド、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン（NMP）またはジメチルホルムアミド（DMF）；ニトリル、例えばアセトニトリル；エステル、例えば酢酸エチル、カルボン酸または酸無水物、例えば酢酸または無水酢酸、ニトロ化合物、例えばニトロメタンまたはニトロベンゼン、任意にまた前記溶媒の互いの混合物または水との混合物である。

20

30

【0112】

溶媒の量は、決定的ではない；10g～500gの溶媒を、好ましくは1gの反応させるべき式Iで表される化合物あたり加えることができる。

酸結合剤、例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩もしくは重炭酸塩または弱酸の他のアルカリもしくはアルカリ土類金属塩、好ましくはカリウム、ナトリウムもしくはカルシウム塩を加えるか、あるいは有機塩基、例えばトリエチルアミン、ジメチルアミン、ピリジンもしくはキノリン、または過剰のアミン構成成分を加えることが、有利であり得る。

【0113】

本発明の得られた化合物を、対応する溶液から分離することができ、ここでそれらを調製し（例えば遠心分離および洗浄によって）、分離の後に他の組成物中に保存することができるか、またはそれらは、調製物溶液中に直接残留することができる。本発明の得られた化合物をまた、特定の使用のために所望の溶媒中に吸収させることができる。

40

【0114】

好適な反応温度は、0～40℃、好ましくは5～25℃の温度である。

反応継続時間は、選択した反応条件に依存する。一般的に、反応継続時間は、0.5時間～10日、好ましくは1～24時間である。マイクロ波を使用した際には、反応時間を、1～60分の値に低下させることができる。

【0115】

式Iで表される化合物およびまたそれらの調製のための出発物質を、さらに、文献（例

50

えば標準的学術書、例えばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)に記載されているように、例えば知られており、前記反応に適している反応条件の下で、既知の方法によって調製する。またここで自体公知であり、本明細書中でより詳細に記載していない変法を、使用することができる。

【0116】

慣用の精製操作ステップ、例えば水の反応混合物への添加および抽出によって、化合物を溶媒の除去の後に得ることが可能になる。生成物のさらなる精製のために、これに蒸留もしくは結晶を続けるか、またはクロマトグラフィーの精製を行うのが、有利であり得る。

10

【0117】

式 I で表される酸を、関連する付加塩に、塩基を使用して、例えば等量の酸および塩基の不活性溶媒、例えばエタノール中での反応および包括的な蒸発によって変換することができる。この反応のための好適な塩基は、特に生理学的に許容し得る塩を生成するものである。したがって、式 I で表される酸を、対応する金属塩、特にアルカリもしくはアルカリ土類金属塩に、塩基（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム）を使用して、または対応するアンモニウム塩に変換することができる。生理学的に許容し得る塩を生成する有機塩基、例えばエタノールアミンはまた、この反応に適している。

【0118】

他方、式 I で表される塩基を、関連する酸付加塩に、酸を使用して、例えば等量の塩基および酸の不活性溶媒、例えばエタノール中での反応、これと共にその後の蒸発によって変換することができる。この反応のための好適な酸は、特に、生理学的に許容し得る塩を生成するものである。

20

【0119】

したがって、無機酸、例えば硫酸、硝酸、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸または臭化水素酸、リン酸、例えばオルトリン酸、スルファミン酸、さらに有機酸、特に脂肪族、脂環式、芳香脂肪族、芳香族または複素環式の一塩基または多塩基カルボン酸、スルホン基または硫酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタンまたはエタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンモノおよびジスルホン酸またはラウリル硫酸を使用することが、可能である。生理学的に許容し得ない酸との塩、例えばピクリン酸塩を、式 I で表される化合物の単離および／または精製のために使用することができる。

30

【0120】

式 I で表される化合物は、良好に耐受され、それらがアスパルチルプロテアーゼおよび特にカテプシン D を選択的に阻害するので有用な薬理学的特性を有することが、見出された。

【0121】

本発明は、したがってさらに、本発明の化合物の、カテプシン D によって、および／またはカテプシンの D 促進シグナル伝達によって生じ、促進され、かつ／または伝播する疾患の処置および／または予防のための医薬の調製のための使用に関する。

40

【0122】

本発明は、したがってまた、特に、生理学的および／または病態生理学的状態の処置および／または予防において使用するための、本発明の少なくとも 1 種の化合物ならびに／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物および立体異性体の 1 種、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を含む医薬に関する。

【0123】

特に好ましいのは、特にカテプシン D に関連する生理学的および／または病態生理学的

50

状態である。

【0124】

生理学のおよび／または病態生理学の状態は、医学的に関連する生理学のおよび／または病態生理学の状態、例えば疾患または病気および医学的障害、愁訴、徴候または合併症など、特に疾患を意味するものと解釈される。

【0125】

本発明はさらに、関節症、外傷性軟骨損傷および関節炎、特に関節リウマチからなる群から選択された生理学のおよび／または病態生理学の状態の処置および／または予防において使用するための、本発明の少なくとも1種の化合物ならびに／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物および立体異性体の1種、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を含む医薬に関する。

10

【0126】

本発明はさらに、アルツハイマー病、ハンチントン病、ムコリピドーシス、癌、特に乳癌、接触性皮膚炎、遅発性過敏症反応、炎症、子宮内膜症、瘢痕、良性前立腺肥大、骨肉腫、くる病、皮膚疾患、例えば乾癬、免疫学的疾患、自己免疫疾患および免疫不全症からなる群から選択された生理学のおよび／または病態生理学の状態の処置および／または予防において使用するための、本発明の少なくとも1種の化合物ならびに／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物および立体異性体の1種、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を含む医薬に関する。

20

【0127】

この関連において、脳癌、肺癌、扁平上皮癌、膀胱癌、胃癌、膵臓癌、肝臓癌、腎臓癌、結腸直腸癌、乳癌、頭部癌、頸部癌、食道癌、婦人科の癌、甲状腺癌、リンパ腫、慢性白血病および急性白血病を、癌性疾患と見なすべきであり、それらのすべては通常、過剰増殖疾患の群中で重要である。

【0128】

疼痛は、複雑な知覚であり、それは、急性の事象としては警告および制御シグナルの特徴を有するが、慢性疼痛としてはこれを喪失しており、この場合においては（慢性疼痛症候群として）、今日では独立した症候群と見なされ、処置されるべきである。痛覚過敏は、疼痛に対する過剰の感受性および通常苦痛な刺激に対する反応のための医薬において使用される用語である。疼痛を誘発し得る刺激は、例えば圧力、熱、寒さまたは炎症である。痛覚過敏は、知覚過敏、すなわち刺激に対する過剰の感受性についての総称の形態である。異痛症は通常、疼痛を生じない刺激によって引き起こされた疼痛の感覚のための医薬において使用される用語である。

30

【0129】

上に開示した医薬が上記の生理学のおよび／または病態生理学の状態の処置および／または予防のための医薬の調製のための本発明の化合物の対応する使用を含むことを、意図する。

【0130】

上に開示した医薬が、本発明の少なくとも1種の化合物をそのような処置を必要としている患者に投与する上記の生理学のおよび／または病態生理学の状態の処置および／または予防のための対応する方法を含むことを、さらに意図する。

40

【0131】

本発明の化合物は、好ましくは、例に記載するように酵素アッセイおよび動物実験において容易に例証することができる有利な生物学的活性を示す。そのような酵素に基づくアッセイにおいて、本発明の抗体は、好ましくは阻害効果を示し、生じ、それは通常、好適な範囲における、好ましくはマイクロモル範囲における、およびより好ましくはナノモル範囲における IC_{50} 値によって立証される。

【0132】

本発明の化合物を、ヒトまたは動物、特に哺乳動物、例えば類人猿、イヌ、ネコ、ラットまたはマウスに投与することができ、ヒトまたは動物体の治療的処置において、および

50

前述の疾患の対抗において使用することができる。それらを、さらに診断薬として、または試薬として使用することができる。

【0133】

さらに、本発明の化合物を、カテプシンDの単離および活性または発現の調査のために使用することができる。さらに、それらは、特に妨害されたカテプシンD活性に関する疾患のための診断方法において使用するのに適している。本発明は、したがってさらに、本発明の化合物の、カテプシンDの単離および活性もしくは発現の調査のための、またはカテプシンDの結合剤および阻害剤としての使用に関する。

【0134】

診断的目的のために、本発明の化合物を、例えば放射活性物質で標識することができる。放射活性標識の例は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{231}I および ^{125}I である。好ましい標識方法は、ヨードゲン(iodogen)法(Fraker et al., 1978)である。さらに、本発明の化合物を、酵素、フルオロフォアおよびケモフォア(chemophore)によって標識することができる。酵素の例は、アルカリホスファターゼ、 β -ガラクトシダーゼおよびグルコースオキシダーゼであり、フルオロフォアの例は、フルオレセインであり、ケモフォアの例は、ルミノールであり、例えば蛍光着色のための自動化された検出システムは、例えば、US 4,125,828およびUS 4,207,554に記載されている。

【0135】

式Iで表される化合物を、医薬組成物の調製のために、特に非化学的方法によって使用することができる。この場合において、それらを、少なくとも1種の固体、液体および／または半液体の賦形剤またはアジュバントと一緒に、ならびに任意に1種または2種以上のさらなる活性成分(単数または複数)と組み合わせて好適な剤形とする。

【0136】

本発明は、したがってさらに、少なくとも1種の式Iで表される化合物ならびに／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を含む、医薬組成物に関する。特に、本発明はまた、さらなる賦形剤および／またはアジュバントを含む医薬組成物、ならびにまた少なくとも1種のさらなる医薬活性成分を含む医薬組成物に関する。

【0137】

特に、本発明はまた、医薬組成物の調製方法であって、式Iで表される化合物および／またはその生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物および立体異性体の1種、ならびにすべての比率でのそれらの混合物を、固体、液体および／または半液体の賦形剤またはアジュバントと一緒に、ならびに任意にさらなる医薬活性成分と一緒に好適な剤形とすることを特徴とする、前記方法に関する。

【0138】

本発明の医薬組成物を、ヒト医学または獣医学における医薬として使用することができる。患者または宿主は、あらゆる哺乳動物種、例えば霊長類種、特にヒト；マウス、ラットおよびハムスターを含むげっ歯動物；ウサギ；ウマ、ウシ、イヌ、ネコなどに属し得る。動物モデルは、実験的調査のために興味深く、ここでそれらは、ヒト疾患の処置のためのモデルを提供する。

【0139】

好適な担体物質は、経腸(例えば経口)、非経口または局所的投与に適しており、例えば新規な化合物と反応しない有機または無機物質、例えば水、植物油(例えばヒマワリ油または肝油)、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、炭水化物、例えばラクトースまたはデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリンまたはワセリンである。当該当業者の専門知識のために、当業者は、いずれのアジュバントが所望の医薬処方物に適しているかを熟知している。

【0140】

溶媒、例えば水、生理食塩水溶液またはアルコール、例えばエタノール、プロパノールもしくはグリセロール、糖溶液、例えばグルコースもしくはマンニトール溶液、または前

10

20

30

40

50

記溶媒の混合物、ゲル形成剤、錠剤補助剤および他の活性成分担体に加えて、例えば潤滑剤、安定剤および／または湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響するための塩、酸化防止剤、分散剤、消泡剤、緩衝物質、風味剤および／もしくは芳香剤または風味矯正剤(flavour correctant)、防腐剤、可溶化剤または染料を使用することがまた、可能である。所望により、本発明の組成物または医薬は、1種または2種以上のさらなる活性成分、例えば1種または2種以上のビタミンを含んでもよい。

【0141】

用語「医薬製剤」および「医薬組成物」を、本発明の目的のために同義語として使用する。

【0142】

本明細書中で使用する「薬学的に耐容される」は、それから得られた医薬組成物の、所望されない生理学的副作用、例えば悪心、めまい、消化不良などを伴わない哺乳動物への投与を促進する医薬、沈殿試薬、賦形剤、アジュバント、安定剤、溶媒および他の剤に関する。

【0143】

非経口投与のための医薬組成物において、処方物（低毒性）の、使用するアジュバントの、および一次包装の等張性、体水分正常ならびに耐容性および安全性についての要求がある。驚くべきことに、本発明の化合物は、好ましくは、直接的な使用が可能であり、毒物学的に許容し得ない剤、例えば高い濃度の有機溶媒または他の毒物学的に許容し得ないアジュバントの除去のためのさらなる精製ステップが、したがって本発明の化合物の医薬製剤における使用の前に不必要であるという利点を有する。

【0144】

本発明は、特に好ましくはまた、沈殿した非結晶質、沈殿した結晶質、または溶解したかもしくは懸濁させた形態における本発明の少なくとも1種の化合物、ならびに任意に賦形剤および／もしくはアジュバントならびに／またはさらなる医薬活性成分を含む医薬組成物に関する。

【0145】

本発明の固体化合物によって、好ましくは、存在する本発明の化合物の好ましくなく、所望されない凝集を伴わない高度に濃縮された処方物の調製が可能になる。したがって、高い活性成分含量を有する使用できる状態にある溶液を、本発明の化合物の補助によって、水性溶媒を使用して、または水性媒体中で調製することができる。

【0146】

化合物ならびに／またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物をまた、凍結乾燥することができ、得られた凍結乾燥物を、例えば注射剤の調製のために使用する。

【0147】

水性組成物を、本発明の化合物を水溶液および任意に加えるアジュバントに溶解するかまたは懸濁させることにより調製することができる。このために、定義された容積の前記のさらなるアジュバントを定義された濃度で含む貯蔵液を、有利には定義された濃度の本発明の化合物を有する溶液または懸濁液に加え、混合物を、任意に水であらかじめ計算した濃度に希釈する。あるいはまた、アジュバントを、固体形態で加えることができる。各場合において必要である貯蔵液および／または水の量を、その後得られた水溶液または懸濁液に加えることができる。本発明の化合物をまた、有利にはすべてのさらなるアジュバントを含む溶液に直接溶解するかまたは懸濁させることができる。

【0148】

本発明の化合物を含み、4～10のpHを有し、好ましくは5～9のpHを有し、250～350mOsmol/kgのオスモル濃度を有する溶液または懸濁液を、有利に調製することができる。医薬組成物を、したがって直接、実質的に苦痛を伴わずに、静脈内に、動脈内に、関節内に、皮下に、または経皮的に投与することができる。さらに、当該調製物をまた、注入溶液、例えばグルコース溶液、等張生理食塩水溶液またはリンゲル液に加えてもよく、それはまた、さらなる活性成分を含んでもよく、したがってまた比較的大

量の活性成分を投与することが可能になる。

【0149】

本発明の医薬組成物はまた、本発明の複数種の化合物の混合物を含んでもよい。

【0150】

本発明の組成物は、生理学的に良好に耐容され、調製するのが容易であり、正確に分配することができ、好ましくは保存および輸送を通じてアッセイ、分解産物および凝集に関して、ならびに複数回の凍結および融解プロセスの間安定である。それらを、好ましくは安定した方式で少なくとも3か月～2年の期間にわたり、冷蔵庫温度（2～8℃）および室温（23～27℃）および60%の相対的大気湿度（R. H.）で保存することができる。

10

【0151】

例えば、本発明の化合物を、安定した方式で乾燥により保存することができ、必要な場合には使用できる状態にある医薬組成物に溶解または懸濁によって変換する。可能な乾燥方法は、例えば、これらの例に限定されずに、窒素ガス乾燥、真空オープン乾燥、凍結乾燥、有機溶媒での洗浄およびその後の空気乾燥、液体床乾燥(liquid-bed drying)、流動床乾燥、噴霧乾燥、ローラー乾燥、層乾燥、室温での空気乾燥およびさらなる方法である。

【0152】

用語「有効な量」は、組織、系、動物またはヒトにおいて、例えば研究者または医師によって求められるかまたは所望される生物学的または医学的応答を生じる医薬または医薬活性成分の量を示す。

20

【0153】

さらに、用語「治療的に有効な量」は、この量を施与されていない対応する対象と比較して以下の結果：疾患、症候群、疾患状態、愁訴、障害の改善された処置、治癒、防止もしくは解消または副作用の防止またはまた疾患、愁訴もしくは障害の進行の低減を有する量を示す。用語「治療的に有効な量」はまた、正常な生理機能を増大するために有効である量を包含する。

【0154】

本発明の組成物または医薬の使用の際には、本発明の化合物ならびに／またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物を、一般的に既知であり、商業的に入手できる組成物または調製物と同様にして、好ましくは使用単位あたり0.1～500mg、特に5～300mgの投与量において使用する。1日用量は、好ましくは0.001～250mg／体重1kg、特に0.01～100mg／体重1kgである。組成物を、1日あたり1回または2回以上、例えば1日あたり2、3または4回投与することができる。しかしながら、患者のための個々の用量は、多数の個々の要因、例えば使用する特定の化合物の有効性、年齢、体重、健康の一般的状態、性別、栄養、投与の時間および方法、排出率、他の医薬との組み合わせならびに特定の疾患の重篤度および継続期間に依存する。

30

【0155】

医薬活性成分の有機体中での吸収の基準は、その生物学的利用能である。医薬活性成分を有機体に静脈内に注射溶液の形態で送達する場合には、その絶対的な生物学的利用能、すなわち全身的な血液、すなわち主要な循環に変化していない形態で到達する医薬の比率は、100%である。治療的活性成分の経口投与の場合において、活性成分は、一般的には処方物中で固体の形態にあり、したがって最初に溶解して、それが進入障壁、例えば胃腸管、口粘膜、鼻粘膜もしくは皮膚、特に角皮層を乗り越えることができるか、または身体によって吸収され得るようにしなければならない。薬物動態学に関する、すなわち生物学的利用能に関するデータを、J. Shaffer et al., J. Pharm. Sciences, 88 (1999), 313-318の方法と同様にして得ることができる。

40

【0156】

さらに、このタイプの医薬を、医薬分野において一般的に知られているプロセスの1つによって調製することができる。

50

【0157】

医薬を、あらゆる所望の好適な経路を介しての、例えば経口（頬側または舌下を含む）、直腸内、肺内、経鼻的、局所的（頬側、舌下もしくは経皮的を含む）、腔内または非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内および特に関節内を含む）経路による投与に適合させることができる。このタイプの医薬を、例えば活性成分を賦形剤（単数もしくは複数）またはアジュバント（単数もしくは複数）と組み合わせることによって、医薬分野において知られているすべてのプロセスによって調製することができる。

【0158】

非経口投与は、好ましくは本発明の医薬の投与に適している。非経口投与の場合において、関節内投与が、特に好ましい。

10

【0159】

本発明は、したがって好ましくはまた、本発明の医薬組成物の、関節症、外傷性軟骨損傷、関節炎、疼痛、異痛症または痛覚過敏からなる群から選択された生理学のおよび／または病態生理学の状態の処置および／または予防における関節内投与のための使用に関する。

【0160】

関節内投与は、本発明の化合物を関節軟骨に近接する滑液中に直接投与することができ、また当該個所から軟骨組織中に拡散させることができるという利点を有する。本発明の医薬組成物を、したがってまた関節ギャップ中に直接注射し、したがってそれらの作用を直接作用の部位において意図したように発生させることができる。本発明の化合物はまた、活性成分の持続放出、徐放および／またはコントロールドリリースを有する非経口的に投与すべき医薬の調製に適する。それらは、したがってまた遅延放出处方物の調製に適しており、それは、投与が比較的大きい時間的間隔が必要であるに過ぎないので、患者に有利である。

20

【0161】

非経口的投与に適合させた医薬は、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤および溶質を含み、それによって処方物が処置すべきレシピエントの血液または滑液と等張になる水性および非水性の無菌の注射溶液；ならびに懸濁媒体および増粘剤を含むことができる水性および非水性の無菌の懸濁液を含む。処方物を、単一用量または多重用量容器、例えば密封したアンプルおよびバイアルに送達し、フリーズドライした（凍結乾燥した）状態で保存し、したがって無菌の担体液体、例えば水を注射目的のために使用直前に加えることのみが必要であるようにすることができる。処方に従って調製した注射溶液および懸濁液を、無菌の粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

30

【0162】

本発明の化合物をまた、リポソーム送達系、例えば小単層ベシクル、大単層ベシクルおよび多層ベシクルの形態で投与することができる。リポソームを、様々なリン脂質、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンから形成することができる。

【0163】

本発明の化合物をまた、可溶性ポリマーに標的とした医薬賦形剤として結合させることができる。そのようなポリマーは、パルミトイルラジカルによって置換された、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノールまたはポリエチレンオキシドポリリンを含むことができる。

40

【0164】

本発明の化合物を、さらに医薬の持続放出を達成するのに適している生分解性高分子の群、例えばポリ乳酸、ポリ-ε-プロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレート、ポリ乳酸-コグリコール酸、ポリマー、例えばデキストランとメタクリレートとの間の共役、ポリホスホエステル、様々な多糖およびポリアミンおよびポリ-ε-プロラクトン

50

、アルブミン、キトサン、コラーゲンまたは変性ゼラチンおよびヒドロゲルの架橋したか、または両親媒性のブロックコポリマーに結合させることができる。

【0165】

経腸投与（経口または直腸内）に適しているのは、特に錠剤、糖衣錠、カプセル、シロップ、ジュース、ドロップまたは坐剤であり、局所的使用に適しているのは、軟膏、クリーム、ペースト、ローション、ゲル、スプレー、泡、エアゾール、溶液（例えばアルコール、例えばエタノールまたはイソプロパノール、アセトニトリル、DMF、ジメチルアセトアミド、1, 2-プロパンジオールまたはその互いとの、および／もしくは水との混合物に溶解した溶液）あるいは散剤である。また局所的使用に特に適しているのは、リポソーム組成物である。

10

【0166】

軟膏を生成する処方物の場合において、活性成分を、パラフィンまたは水混和性クリーム基材のいずれかと共に使用することができる。あるいはまた、活性成分をクリームに、水中油クリーム基材または油中水基材を使用して処方することができる。

【0167】

経皮的投与に適合させた医薬を、独立した硬膏剤として、レシピエントの表皮との拡張された密接な接触のために送達することができる。したがって、例えば、活性成分を、一般論としてPharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)に記載されているようにイオン泳動によって硬膏剤から供給することができる。

【0168】

20

上に特に述べた構成要素に加えて、本発明の医薬がまた特定のタイプの医薬製剤に関して当該分野において通常の他の剤を含んでもよいことは、言うまでもない。

【0169】

本発明はまた、

a) 有効な量の式 I で表される化合物、ならびに／またはそれらの生理学的に許容し得る塩、誘導体、溶媒和物、プロドラッグおよび立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物、ならびに

b) 有効な量のさらなる医薬活性成分

の個別のパックからなるセット（キット）に関する。

【0170】

30

当該セットは、好適な容器、例えば箱またはカートン、個別のビン、袋またはアンプルを含む。当該セットは、例えば、各々有効な量の式 I で表される化合物、ならびに／またはその薬学的に許容し得る誘導体、溶媒和物および立体異性体、ならびにすべての比率でのそれらの混合物、ならびに有効な量のさらなる医薬活性成分を溶解したかまたは凍結乾燥した形態で含む個別のアンプルを含んでもよい。

【0171】

さらに、本発明の医薬を使用して、ある既知の療法における付加効果または相乗効果を提供することができ、かつ／またはそれを使用して、ある既存の療法の有効性を回復することができる。

【0172】

40

本発明の化合物に加えて、本発明の医薬組成物はまた、例えば関節症の処置において使用するためのさらなる医薬活性成分、他のカテプシン D 阻害剤、NSAIDS、Cox-2 阻害剤、グルココルチコイド、ヒアルロン酸、アザチオプリン、メトトレキサート、抗 CAM 抗体、例えば抗 ICAM-1 抗体、FGF-18 を含んでもよい。述べた他の疾患の処置のために、本発明の医薬組成物はまた、本発明の化合物に加えて、その処置における当業者に知られているさらなる医薬活性成分を含んでもよい。

【0173】

さらなる態様がない場合であっても、当業者は、上記の記載を最も広い範囲において使用することができるであろうことが、推測される。好ましい態様を、したがって単に記載的開示と見なすべきであり、それはいかなる方法においても絶対に限定的ではない。

50

【図面の簡単な説明】

【0174】

【図1】図1は本発明による化合物のHPLC-MSを示すグラフである。

【図2】図2は化合物番号23の疼痛低減作用を示すグラフである。

【0175】

したがって、以下の例は本発明を、それを限定せずに説明することを意図する。他に示さない限り、パーセントデータは重量パーセントを示す。すべての温度を摂氏度で示す。

「慣用の精製操作」：所要に応じて水を加え、pHを、所要に応じて最終生産物の構成に依存して2～10の値に調整し、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させ、生成物を、シリカゲル上のクロマトグラフィーによって、および／または結晶によって精製する。

10

シリカゲル上のR_f値；質量分析：EI（電子衝撃イオン化）：M⁺、FAB（高速原子衝撃）：(M+H)⁺、THF（テトラヒドロフラン）、NMP（N-メチルピロリドン）、DMSO（ジメチルスルホキシド）、EA（酢酸エチル）、MeOH（メタノール）、TLC（薄層クロマトグラフィー）

【0176】

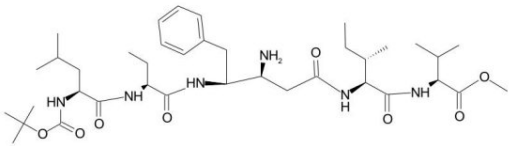
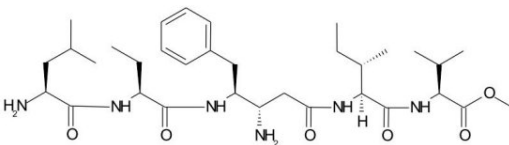
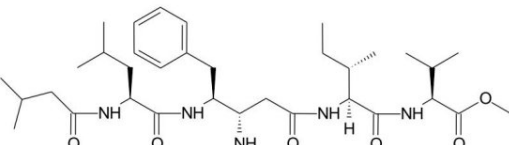
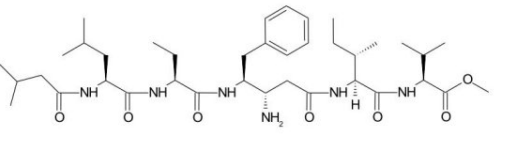
以下の物質を合成し、特徴づけした。しかしながら、物質の調製および特徴づけをまた、当業者のための他の方法によって行うことができる。

【0177】

例1：式Iで表される例示的な化合物

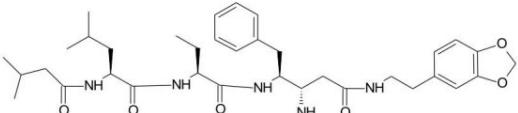
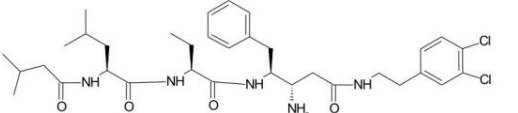
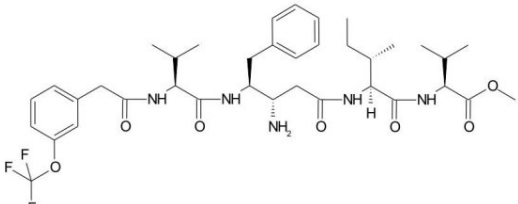
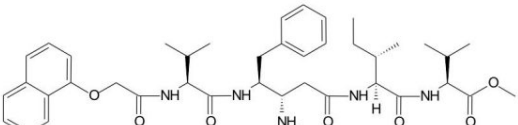
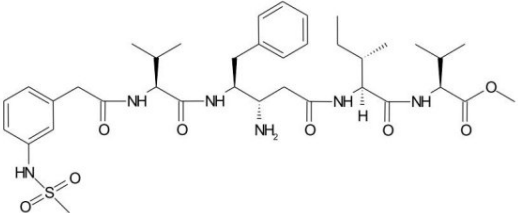
20

【表 1】

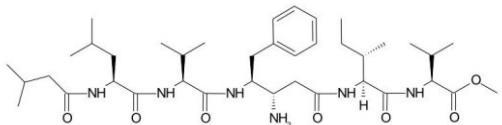
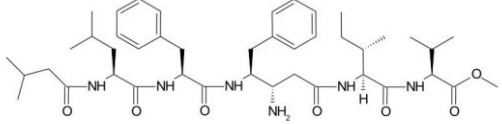
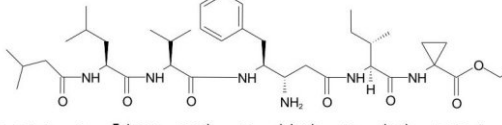
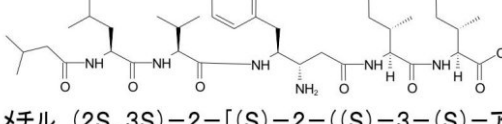
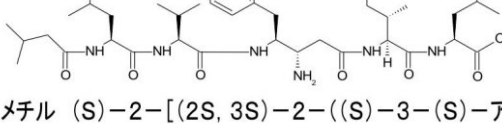
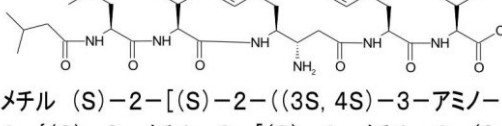
No. 化合物	分子量	M+H	Ret [min]	レニン選 択性 IC ₅₀ 例 6 を 参照	滑液中 での安 定性、 例 5 を 参照	CatD アッセイ IC ₅₀ - (M) 例 3 を 参照	GAG アッセイ IC ₅₀ - (M) 例 4 を 参照
1 	732.96	733.96	2.00			4.00E-08	3.13E-09
メチル (S)-2-((2S, 3S)-2-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-2-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メチルペンタノイルアミノ)ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ]-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチルブチレート							
2 	632.84	633.84	1.45	>30μM		2.00E-06	
メチル (S)-2-((2S, 3S)-2-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-2-((S)-2-アミノ-4-メチルペンタノイルアミノ)ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ]-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチルブチレート							
3 	631.85	632.85	2.00			5.50E-06	
メチル (S)-2-((2S, 3S)-2-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ]-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチルブチレート							
4 	716.96	717.96	1.93			9.70E-08	
メチル (S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]-1-オキソブチルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレート							

【 0 1 7 8 】

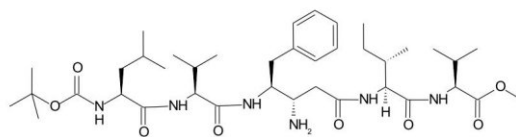
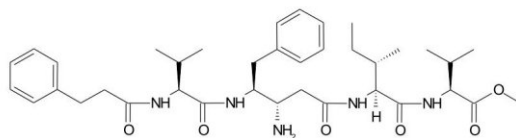
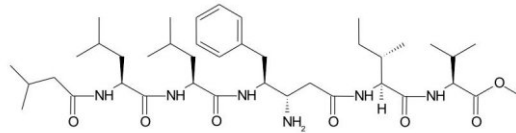
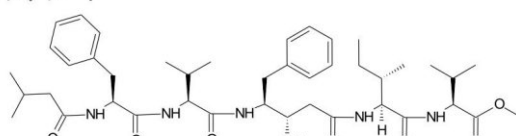
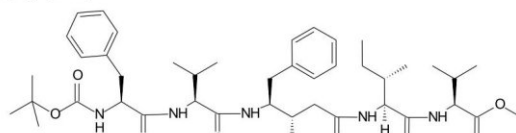
【表 2】

5									
	N-(2-ベンゾ-1,3-ジオキソール-5-イルエチル)-(3S,4S)-3-アミノ-4-[(S)-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	637.82	638.82	1.81	>30μM	1.80E-06	7.73E-09		10
6									
	N-[2-(3,4-ジクロロフェニル)エチル]-(3S,4S)-3-アミノ-4-[(S)-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	662.70	663.70	2.08	>30μM	1.20E-06			
7									20
	メチル (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)アセチルアミノ]ブチルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレート	735.84	736.84	2.09	>30μM	1.80E-08	2.14E-09		
8									30
	メチル (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[2-(ナフタレン-1-イルオキシ)アセチルアミノ]ブチルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレート	717.90	718.90	2.11	>30μM	2.00E-07			
9									40
	メチル (S)-2-[(2S,3S)-2-((3S,4S)-3-アミノ-4-[(S)-2-[2-(3-メタンСуルホニルアミノフェニル)アセチルアミノ]-3-メチルブチルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレート	744.95	745.95	1.85	>30μM	8.10E-08			

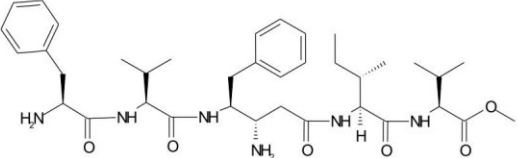
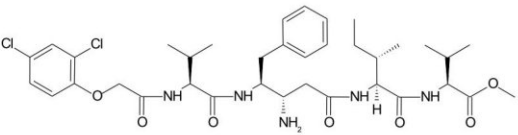
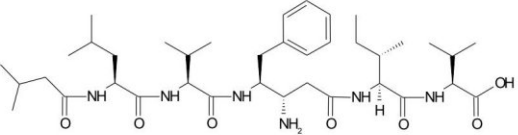
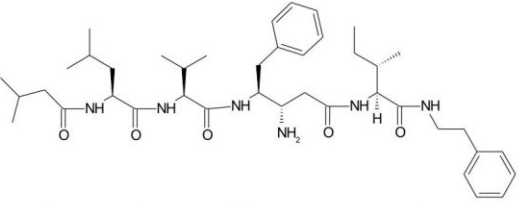
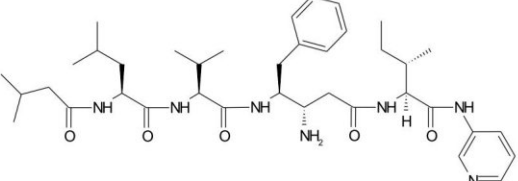
【表 3】

10								
	メチル (S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]-1-オキソブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレート	730.99	731.99	1.92			5.10E-09	10
11								
	メチル (S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]-3-フェニル-プロピオニルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレート	779.03	780.03	2.19	>30μM		6.10E-07	
12								20
	エチル 1-[(2S, 3S)-2-((S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]シクロプロパンカルボキシレート	728.97	729.97	1.93	>30μM		1.10E-07	
13								
	メチル (2S, 3S)-2-[(S)-2-((S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチル-1-(S)-オキソペンチルアミノ]-3-メチルペンタノエート	745.01	746.01	2.10			4.70E-08	30
14								
	メチル (S)-2-[(2S, 3S)-2-((S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-4-メチルペンタノエート	745.01	746.01	2.09	>30μM		1.60E-07	40
15								
	メチル (S)-2-[(S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-フェニル-プロピオニルアミノ]-3-メチルブチレート	765.00	766.00	2.05	>30μM		5.70E-09	

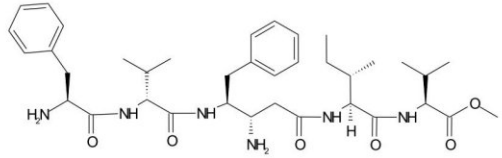
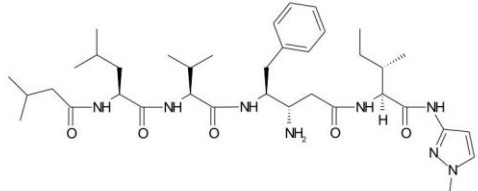
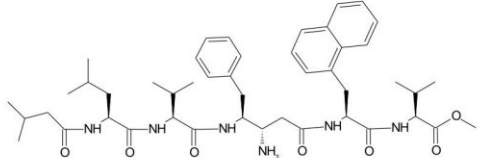
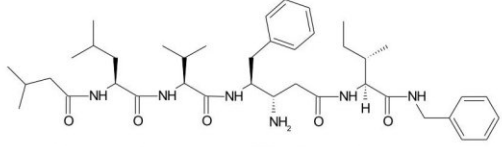
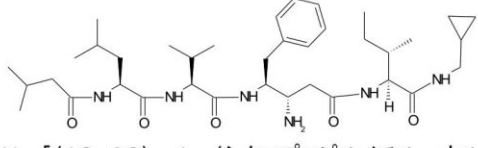
【表 4】

16		メチル (S)-2-((2S, 3S)-2-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-2-((S)-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)-3-メチルブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ]-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチルブチレート	746.98	747.98	2.20	3.60E-08	10	
17		メチル (S)-2-((2S, 3S)-2-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-(3-フェニルプロピオニルアミノ)ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ]-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチルブチレート	665.87	666.87	1.93	n.d.	5.52E-08	20
18		メチル (S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-4-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ペンタノイルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレート	745.01	746.01	2.30	n.d.		30
19		メチル (S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-2-(3-メチルブチリルアミノ)-3-フェニルプロピオニルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレート	765.00	766.00	2.14	3.90E-09		40
20		メチル (S)-2-((2S, 3S)-2-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-2-((S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ]-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチルブチレート	781.00	782.00	2.20	1.00E-09		

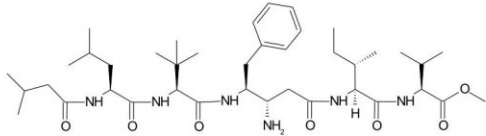
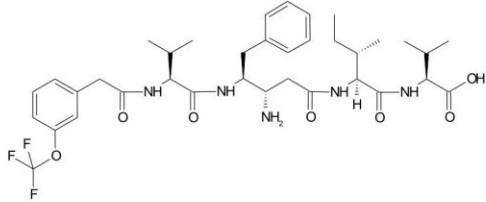
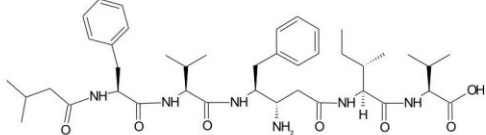
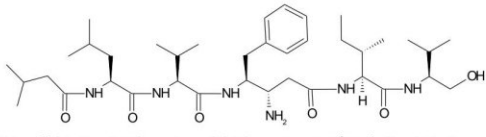
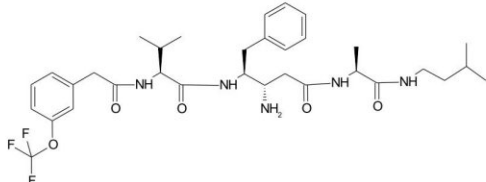
【表 5】

21								
	メチル (S)-2-((2S, 3S)-2-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ]-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチルブチレート	680.89	681.89	1.60		8.10E-08		10
22								
	メチル (S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-2-[2-(2, 4-ジクロロフェノキシ)アセチルアミノ]-3-メチルブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレート	736.73	737.73	2.14		2.70E-08		20
23								
	(S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチル酪酸	716.96	717.96	1.82		5.00E-08		
24								30
	N-((1S, 2S)-2-メチル-1-フェネチルカルバモイルブチル)-(S)-3-アミノ-4-[(S)-(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	720.99	721.99	2.18	>30μM	安定	2.40E-07	
25								40
	N-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(ピリジン-3-イルカルバモイル)ブチル)-(S)-3-アミノ-4-[(S)-(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	693.93	694.93	1.82	>30μM		5.20E-07	2.75E-08

【表 6】

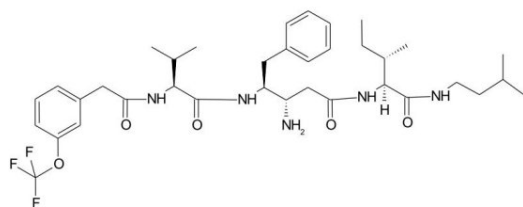
26							
	メチル (S)-2-((2S, 3S)-2-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(R)-2-((S)-2-アミノ-3-フェニルプロピオニルアミノ)-3-メチルブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ]-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチルブチレート	680.89	681.89	1.60		n.d.	10
27							
	N-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)ブチル]- (S)-3-アミノ-4-[(S)-(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	696.93	697.93	1.92	安定	4.60E-08	20
28							
	メチル (S)-2-[(S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-ナフタレン-1-イルプロピオニルアミノ]-3-メチルブチレート	815.06	816.06	2.11	>30μM	3.70E-09	30
29							
	N-((1S, 2S)-1-ベンジルカルバモイル-2-メチルブチル)-(S)-3-アミノ-4-[(S)-(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	706.97	707.97	2.06	>30μM	1.80E-07	40
30							
	N-[(1S, 2S)-1-(シクロプロピルメチル-カルバモイル)-2-メチルブチル)-(S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	670.93	671.93	2.05	>30μM	4.00E-07	

【表 7】

31										
	メチル (S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3, 3-ジメチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレート	745.01	746.01	2.02	>30μM	1.20E-07				10
32										
	(S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)アセチルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチル酪酸	721.81	722.81	1.97	>30μM	1.20E-08				20
33										
	(S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-2-(3-メチルブチリルアミノ)-3-フェニルプロピオニルアミノ]-1-オキソブチルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチル酪酸	750.98	751.98	1.92	安定	4.10E-09	2.64E-09			30
34										
	N-[(1S, 2S)-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルカルバモイル)-2-メチルブチル]-[(S)-3-((S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチリルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	702.98	703.98	1.91		6.20E-09				40
35										
	N-[(S)-1-(3-メチルブチルカルバモイル)エチル]-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)アセチルアミノ]ブチリルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	649.75	650.75	1.94	>30μM	1.90E-07				

【表 8】

36



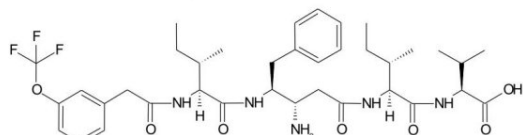
N-[(1S, 2S)-2-メチル-1-(3-メチルブチルカルバモイル)ブチル]-(S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)アセチルアミノ]ブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド

691.83 692.83 2.20 >30μM

2.80E-08 1.38E-08

10

37



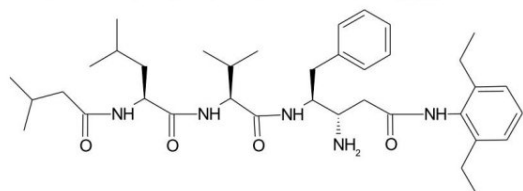
(S)-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-[(1S, 4S)-3-メチル-2-[2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)アセチルアミノ]ペンタノイルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチル酪酸

735.84 736.84 2.01 >30μM

3.20E-09 8.20E-09

20

38



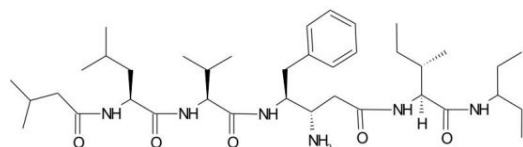
N-(2, 6-ジエチルフェニル)-(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド

635.89 636.89 2.12 >30μM

2.30E-07

30

39



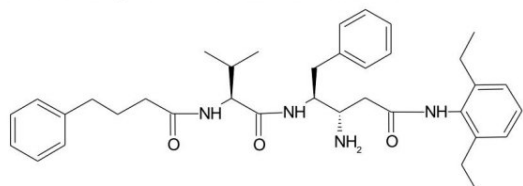
N-[(1S, 2S)-1-(1-エチルプロピルカルバモイル)-2-メチルブチル]-(S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド

686.98 687.98 2.06 >30μM 安定

9.90E-09 2.33E-10

40

40



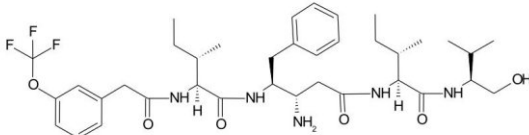
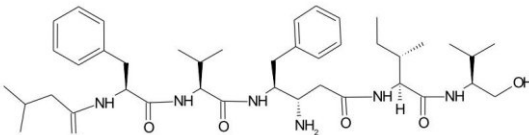
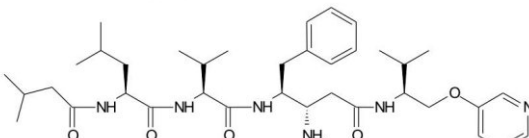
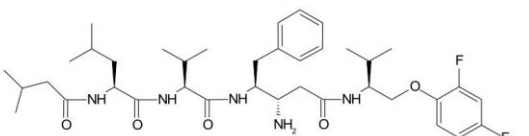
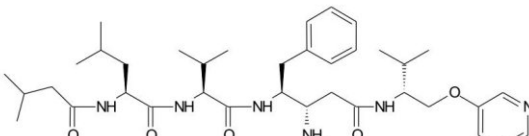
N-(2, 6-ジエチルフェニル)-(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-(4-フェニルブチルアミノ)ブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド

584.80 585.80 2.07 >30μM

8.00E-07

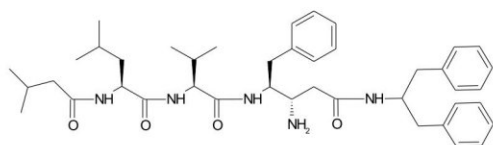
【 0 1 8 5 】

【表 9】

41									
	N-[(2S, 3S)-1-[1-((S)-ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピルカルバモイル]-2-メチルブチル]-3-(S)-アミノ-4-[(S)-(2S, 3S)-3-メチル-2-[2-(3-トリフルオロメトキシフェニル)アセチルアミノ]ペンタノイルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	721.86	722.86	2.15	>30μM	4.80E-08		10	
42									
	N-[(1S, 2S)-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルカルバモイル)-2-メチルブチル]-3-(S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-2-(3-メチルブチルアミノ)-3-フェニルプロピオニルアミノ]ブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	736.99	737.99	2.10		3.60E-09		20	
43									
	N-[(S)-2-メチル-1-(ピリジン-3-イルオキシメチル)プロピル]-3-(S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	666.90	667.90	1.72	>30μM	2.40E-07		30	
44									
	N-[(S)-1-(2,4-ジフルオロフェノキシメチル)-2-メチルプロピル]-3-(S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	701.89	702.89	2.21	>30μM	3.90E-08		40	
45									
	N-(S)-1-(2,4-ジフルオロフェノキシメチル)-2-メチルプロピル]-3-(S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド	666.90	667.90	1.73	>30μM	2.80E-07			

【表 10】

46

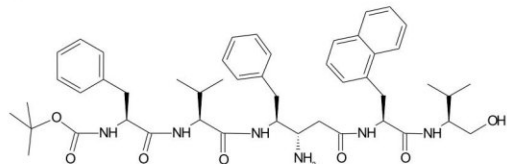


N-(1-ベンジル-2-フェニルエチル)-(3S, 4S)-3-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド

697.96 698.96 2.2

10

47

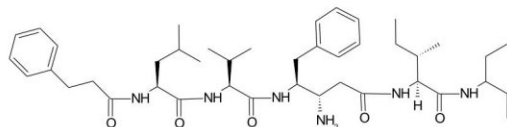


tert-ブチル [(S)-1-((S)-1-[(1S, 2S)-2-アミノ-1-ベンジル-3-[(S)-1-((S)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピルカルバモイル)-2-ナフタレン-1-イル-エチルカルバモイル]プロピルカルバモイル]-2-メチル-プロピルカルバモイル)-2-フェニル-エチル]カルバメート

837.07 838.07 2.16

20

48

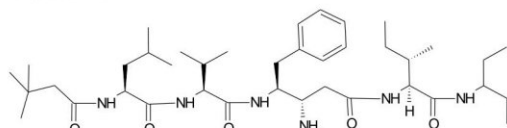


N-[(1S, 2S)-1-(1-エチルプロピルカルバモイル)-2-メチルブチル]-(S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-フェニル-プロピオニルアミノ)ペンタノイルアミノ]-1-オキソ-ブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド

735.02 736.02 2.1

30

49

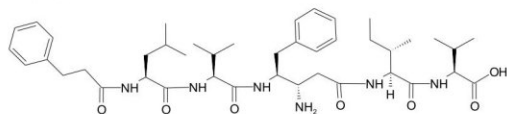


N-[(1S, 2S)-1-(1-エチルプロピルカルバモイル)-2-メチルブチル]-(S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-2-[(S)-2-(3,3-ジメチルブチルアミノ)-4-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチル-1-オキソブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド

701.00 702.00 2.07

40

50



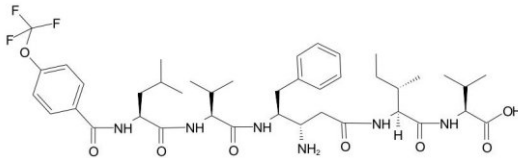
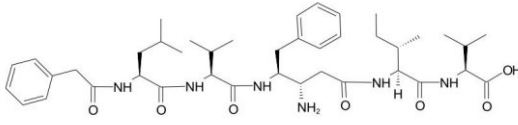
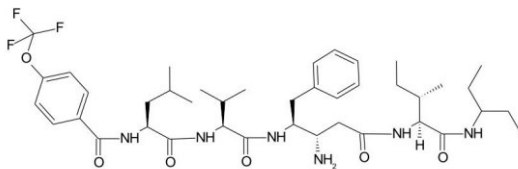
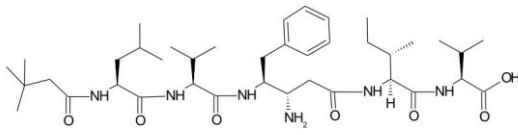
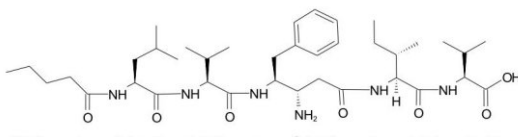
(S)-2-[(2S, 3S)-2-((S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-フェニル-プロピオニルアミノ)ペンタノイルアミノ]-1-オキソ-ブチルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチル酪酸

765.00 766.00 1.97

【0187】

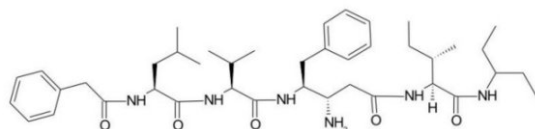
50

【表 1 1】

51		(S)-2-[(2S, 3S)-2-((S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(4-トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ)ペンタノイルアミノ]-1-オキソブチルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチル酪酸	820.95	821.95	2.04	10
52		(S)-2-((2S, 3S)-2-[(S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-((S)-4-メチル-2-フェニルアセチルアミノペンタノイルアミノ)-1-オキソブチルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ]-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチル酪酸	750.98	751.98	1.94	20
53		N-[(S)-1-(1-[(S)-(S)-2-(S)-アミノ-1-ベンジル-3-[(1S, 2S)-1-(1-エチルプロピルカルバモイル)-2-メチルブチルカルバモイル]プロピルカルバモイル]-2-メチルプロピルカルバモイル)-3-メチルブチル]-4-トリフルオロメトキシベンズアミド	790.96	791.96	2.15	30
54		(S)-2-[(2S, 3S)-2-((S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-2-[(S)-2-(3, 3-ジメチルブチリルアミノ)-4-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチル-1-オキソブチルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチル酪酸	730.99	731.99	1.99	40
55		(S)-2-((2S, 3S)-2-[(S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-((S)-4-メチル-2-ペンタノイルアミノ-ペンタノイルアミノ)-1-オキソブチルアミノ]-5-フェニルペンタノイルアミノ]-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチル酪酸	716.96	717.96	2.03	50

【表 1 2】

56

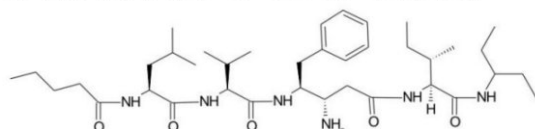


N-[(1S, 2S)-1-(1-エチルプロピルカルバモ
イル)-2-メチルブチル]-L-フェニルアラニ
ン-4-[(S)-3-メチル-2-((S)-4-メチル-
2-フェニルアセチルアミノペンタノイルアミノ)-1-
オキソブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド

720.99 721.99 2.09

10

57



N-[(1S, 2S)-1-(1-エチルプロピルカルバモ
イル)-2-メチルブチル]-L-フェニルアラニ
ン-4-[(S)-3-メチル-2-((S)-4-メチル-
2-ペンタノイルアミノ-ペンタノイルアミノ)-1-オ
キソブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミド

686.98 687.98 2.17

【0189】

20

あらゆる疑義を回避するために、本発明の化合物の化学的名称および当該化合物の化学構造の描写が誤って一致しないすべての場合において、本発明の化合物を、化学構造の描写によって一義的に定義する。

【0190】

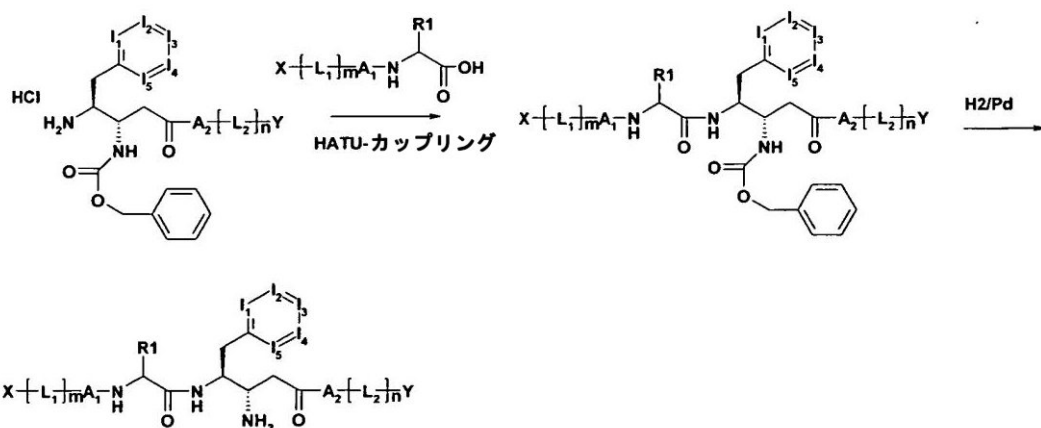
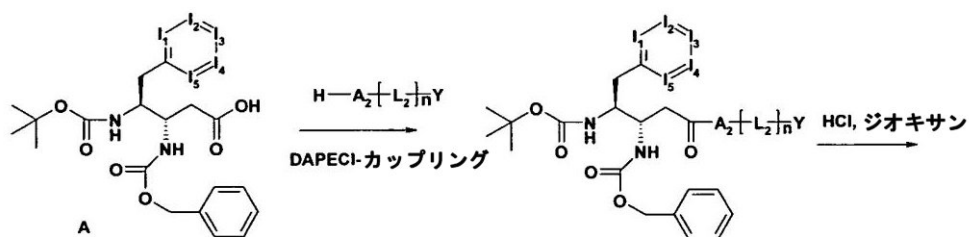
例 2：本発明の化合物の製造

本発明の化合物を、例えば以下の合成順序によって当業者に知られている方法によって製造することができる。示した例は合成を記載するが、後者を例に限定しない。

【0191】

合成順序：

【化 5】



【0192】

保護されたアミノスタチン構成要素Aから出発して、新規なペプチド結合を、対応するアミン、アミノ酸誘導体、ジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチド（典型的にはC末端上で保護された）で、当業者に知られているカップリング方法、例えばDAPECIカップリングを用いて構築する。第2のステップにおいて、BOC保護基を、好適な条件の下で（例えばHCl／ジオキサンまたはTFA／DCMによって）切断し、得られた構成要素を、対応する酸、アミノ酸誘導体、ジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチド（典型的に各々N末端上で保護されている）に結合させる。特に好ましいのは、このステップにおいて、ラセミ化を抑制するのに適しているカップリング試薬、例えばHATUまたは同様の試薬である。

【0193】

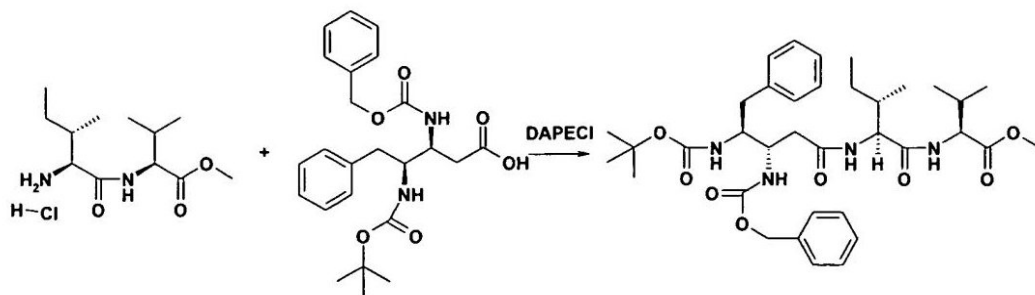
最終ステップにおいて、保護基を、スタチンのアミノ基から、好適な方法によって—例えばZ保護基の場合においてはPd／Cの存在下での水素化分解によって切断する。他の部分中のさらなるZ保護基、例えばベンジルカルボキシレートを、同様にこれらの条件の下で切断し、例えばベンジルエステルの場合においては遊離のカルボン酸を生成する。

【0194】

(A31)の製造：メチル (S) - 2 - [(2S, 3S) - 2 - ((3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - { (S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ } - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート

ステップ1

【化 6】



10

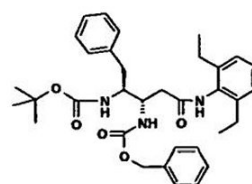
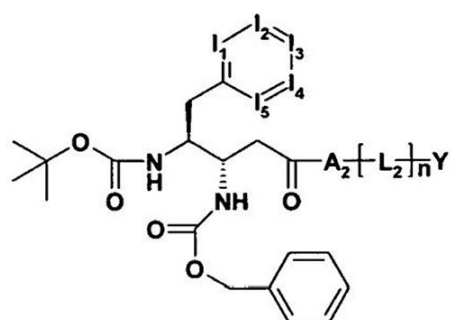
2.00 g のメチル (S)-2-((2S, 3S)-2-アミノ-3-メチルペンタノイルアミノ)-3-メチルブチレート (塩酸塩)、2.53 g の (3S, 4S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-フェニルペンタン酸、0.38 g の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、1.24 ml の4-メチルモルホリンおよび1.19 g のN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (DAPECI) を、約25 ml のDMFに、フラスコ中で氷冷しながら溶解し、混合物を一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液中に注ぎ、15分間攪拌した。生成した沈殿物を吸引しながら濾別し、希クエン酸溶液および水で洗浄し、乾燥し、3.80 g のメチル (S)-2-[(2S, 3S)-2-((4S, 5S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレートを白色固体として得た。(収率94.4%、含量94%)。MS-FAB (M+H⁺-BOC)=569.7 R_f (極性法): 2.67分。

20

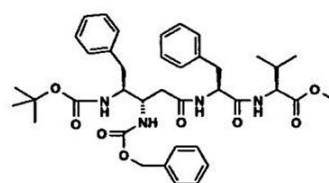
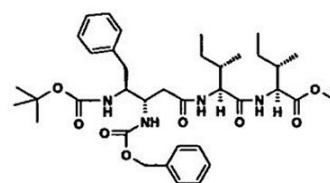
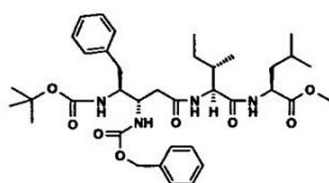
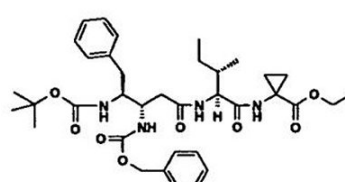
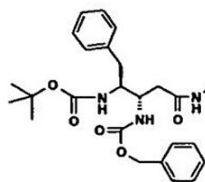
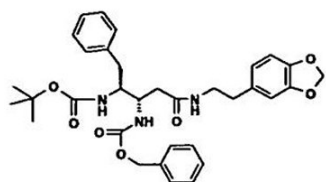
【0195】

以下の化合物を、例えば、このステップと同様にして、適用可能性をこれらの構成要素に限定せずに製造することができる。

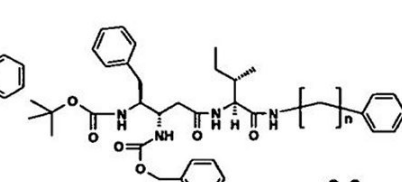
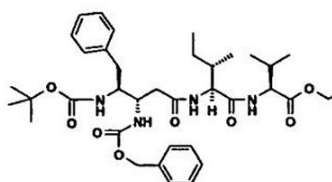
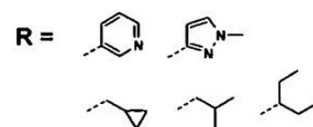
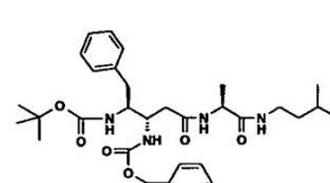
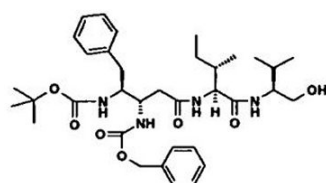
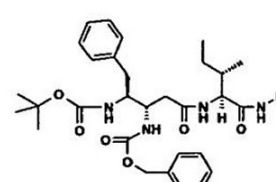
【化 7】



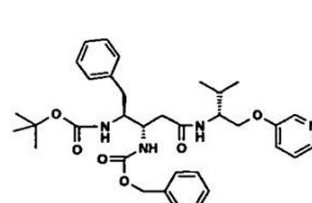
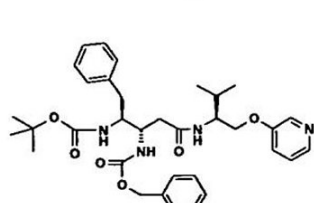
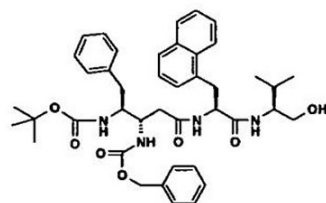
10



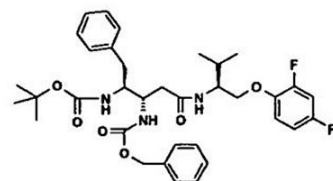
20

 $n = 0-3$ 

30



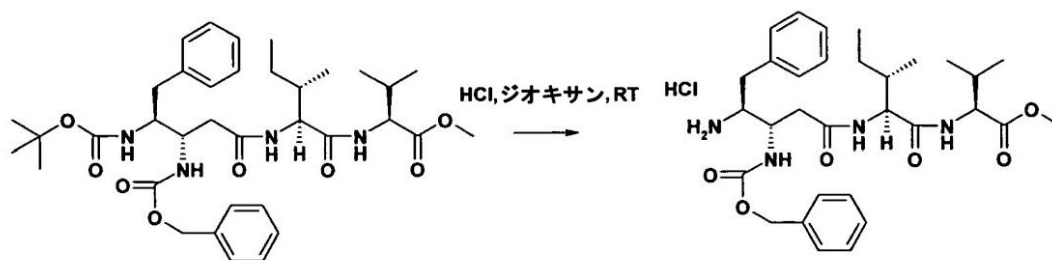
40



【0196】

ステップ 2

【化 8】

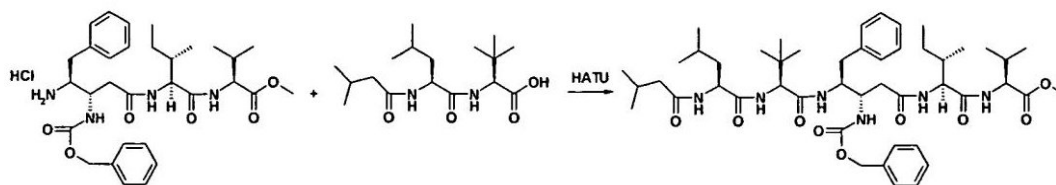


メチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート (2.76 g; 4.04 mmol) を、ジオキサンに溶解した 10 ml の HCl 溶液 (4 M) にフラスコ中で溶解し、混合物を RT で 5 時間攪拌した。過剰の HCl を、ハウスバキュームを使用して除去し、溶媒を真空において除去し、残留物を一晩凍結乾燥し、2.4 g のメチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 4 - アミノ - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレートを白色固体として得た。(収率 92.2%、含量 94%)。MS - FAB ($M + H^+$) = 569.3 R_f (極性法) : 1.67 分。

【0197】

ステップ 3

【化 9】



300 mg のメチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 4 - アミノ - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート (塩酸塩)、170.1 mg の (S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] 酪酸および 163.4 μ l のエチルジイソプロピルアミンを、約 10 ml の DMF に、フラスコ中で氷冷しながら溶解し、197.0 mg の HATU ($C_{10}H_{15}N_6O_6P_6$) を加え、混合物を RT で一晩攪拌した。

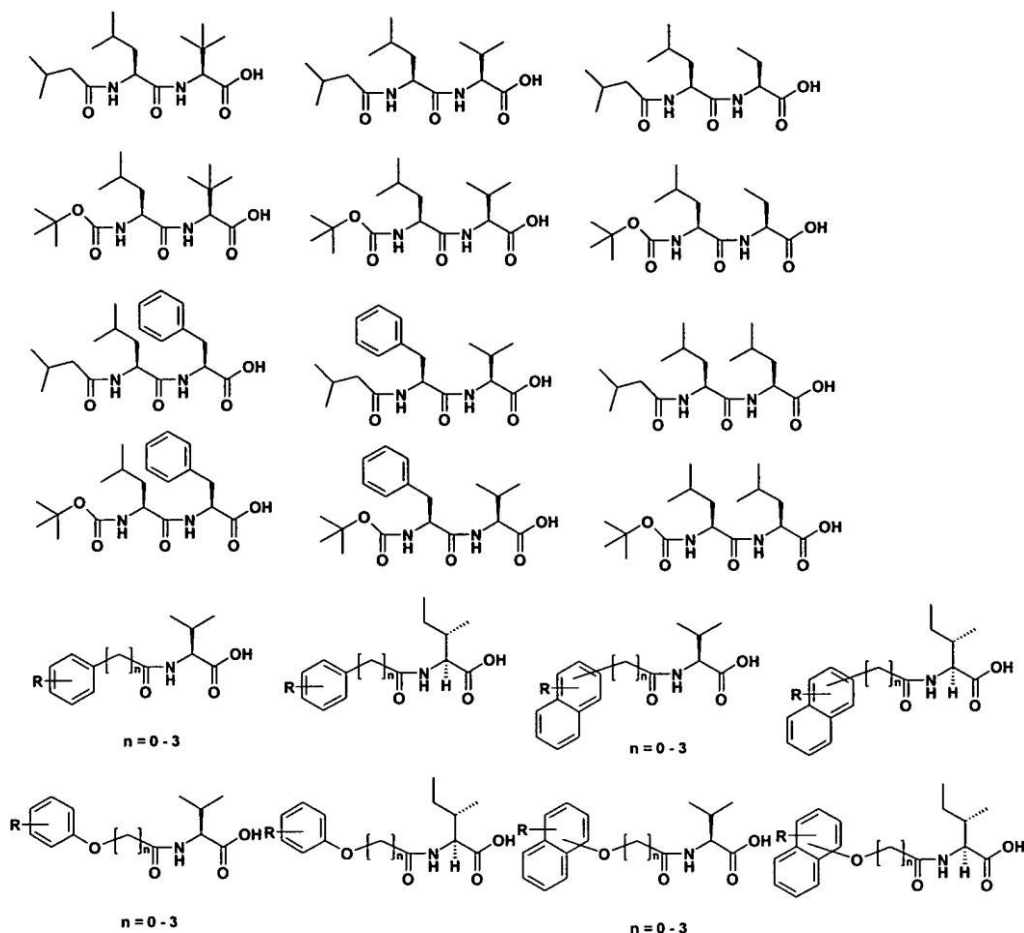
【0198】

黄色の反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液中に注ぎ、15 分間攪拌した。生成した沈殿物を吸引しながら濾別し、希ギ酸で粉末にし、再び吸引しながら濾別し、水で洗浄し、乾燥し、340 mg のメチル (S) - 2 - [(2 S, 3 S) - 2 - ((3 S, 4 S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - { (S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ } - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレートを白色固体として得た。(収率 82%)。MS - FAB ($M + H^+$) = 880.1 R_f (極性法) : 2.91 分。

【0199】

ステップ 1 において示した化合物を、例えば以下の構成要素と、このステップと同様にして、適用可能性をこれらの構成要素に限定せずに反応させることができる。

【化 1 0】



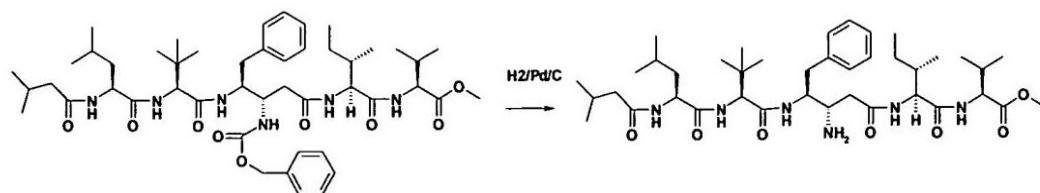
【0 2 0 0】

さらなるその後の反応、例えばBOC保護基の切断を、次のステップを行う前にこのステップに後続させることができる。

【0 2 0 1】

ステップ 4

【化 1 1】



300 mg のメチル (S) - 2 - [(2S, 3S) - 2 - ((3S, 4S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4 - { (S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [(S) - 4 - メチル - 2 - (3 - メチルブチリルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチリルアミノ } - 5 - フェニルペンタノイルアミノ) - 3 - メチルペンタノイルアミノ] - 3 - メチルブチレート を、好適な容器中で、300 mg の Pd/C (5% の Pd) の存在下で、30 ml の THF 中で、RT で大気圧で、出発物質が完全に反応するまで (一晩) 水素化した。溶媒を真空において除去し、残留物を MTBE で粉末にし、吸引しながら濾別した。分取 HPLC (Chromolith (登録商標) prep, RP18e, 100-25; 勾配 水: アセトニトリル 1 ~ 60%, 12 分において) による精製およびその後の凍結乾燥によって、89 mg のメチル (S) - 2 - [(2S, 3S) - 2 - ((3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - { (S)

10

20

30

40

50

ー 3, 3-ジメチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ) ペンタノイルアミノ] ブチルアミノ} -5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチルブチレートが白色粉末として得られた(収率31%)。MS-FAB (M+H⁺) = 746.1 R_f (極性法): 2.02分。

【0202】

化合物番号1~45(例1中の表を参照)を、例えばこの合成順序によって製造することができる。

複数の直交する保護基が存在する場合には(例えばBOCおよびZ)、保護基の切断の順序をまた逆転させることができ、したがって、例えばZの切断をBOCの切断の前に行う。

10

【0203】

方法(HPLC-MS):

Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4.6 mm LCMS; 極性m. 2.4 ml/分、220 nm、緩衝液A 0.05%のHCOOH/H₂O、緩衝液B 0.04%のHCOOH/ACN、0.0~2.8分 4%~100%の緩衝液B; 2.8~3.3分 100%の緩衝液B 3.3~3.4分 100%~4%の緩衝液B(図1を参照)

【0204】

略語:

DCM=ジクロロメタン

DMA=ジメチルアセトアミド

DMF=ジメチルホルムアミド

EA=酢酸エチル

MTBE=メチルtert-ブチルエーテル

PE=石油エーテル

RT=室温

TFA=トリフルオロ酢酸

20

【0205】

例3: カテプシンD阻害剤の同定のためのin vitro蛍光アッセイ

カテプシンD活性のモジュレーターを同定するために、連続的酵素試験を、同一の分子上のDpn(2,4-ジニトロフェニル)基からのエネルギー移動によってクエンチされる蛍光基(MCA=(7-メトキシクマリン-4-イル)アセチル)を担持する合成ペプチドを使用して、Greiner 384ウェルnbtマイクロタイタープレート中で行った。ペプチド基質のカテプシンDによる切断によって、蛍光強度の増大が生じる。物質の有効性を決定するために、物質の存在下での蛍光強度の時間依存性増大を、物質の不存在下での蛍光の時間依存性増大と比較した。

30

【0206】

使用した基準物質は、ペプスタチンA(Sigma-Aldrich)であった。使用した基質は、MCA-GKPI LFFRLK(Dnp) d-R-NH₂(Enzo Life Sciences, Loerrach)であった。使用した酵素は、ヒト肝臓から1.4 nMの最終濃度で単離されたカテプシンD(Sigma-Aldrich)であった。試験を、100 mMの酢酸ナトリウム緩衝液、1.25% (v/v)のDMSO、0.25% (w/v)のChaps、pH 5.5中で行った。連続的に希釈した物質濃度を有する各物質溶液2 μlを、各場合において4 μlのカテプシンD溶液に加え、室温で10分間培養した。当該反応を、2 μlの基質溶液(最終濃度5 μM)の添加によって開始した。Envision多重標識(multilabel)リーダー(Perkin Elmer)を使用して開始点蛍光測定(励起波長340 nm/発光波長450 nm)を行った後に、反応物を室温で60分間培養した。反応時間の間に切断されたペプチド断片の量を、その後450 nmでの蛍光強度の増大の決定によって測定した(励起波長340 nm)。

40

【0207】

例1からの表からのすべての化合物は、100 nM未満のIC₅₀値を有していた(例1からの表、最後から二番目の欄を参照)。

50

【0208】

例4：軟骨外植片アッセイ

潜在的なカテプシンD阻害剤の軟骨劣化に対する効果を調査するために、ウシ外植片に基づくpH誘発モデルを、使用する。外植片を培養する培地のpHを、ここで関節症の膝の病態生理学的pHに整合させる。このpHは、pH5.5である。このex vivoモデルにおいて、潜在的なカテプシンD阻害剤を、その後軟骨劣化プロセスの停止に関するそれらの作用に関して調査する。軟骨が破壊される場合には、グリコサミノグリカン（GAG）が、細胞培養上清中に放出される。

【0209】

遊離したGAGの量を、DMMB（ジメチルメチレンブルー塩酸塩）を用いて定量的に決定することができる。硫酸化されたGAGがジメチルメチレンブルー塩酸塩を使用して検出される場合には、633nmにおける吸収の低下を利用する。作業をまた極めて低いGAG濃度で行うことができるので、染料／GAG複合体は、DMMBのGAGとともに長時間培養した後にさえも沈殿せず、それは時々、他の測定法において短時間のみの後に起こる。濃度を決定するために、校正線をまた、コンドロイチン硫酸を使用して記録する。GAG値を使用して、 IC_{50} 値、すなわち物質がその作用の50%を示す濃度を計算することができる。

10

【0210】

溶液：培養培地、pH7.4：

FBSを有しないDMEM、1%のPen/Strepおよび30μg/mlのアスコルビン酸の添加、培地を保存しない。

20

培養培地、pH5.5：

FBSを有しないDMEM、pHを、MESの添加によって調整し、pHメーターを使用してモニタリングし、1%のPen/Strepおよび30μg/mlのアスコルビン酸を加える。

【0211】

GAG測定のための溶液：DMMB着色溶液（V=500ml）：

8mgのDMMB（ジメチルメチレンブルー）を2.5mlのエタノール+1gのギ酸ナトリウム+1mlのギ酸に溶解し、2回蒸留水で500mlとする。

30

【0212】

培養培地：FBS（FBSを有しない培地）コンドロイチン硫酸溶液（標準曲線）

以下の濃度を有する標準溶液の調製：50μg/ml；25μg/ml；12.5μg/ml；6.25μg/ml；3.125μg/ml；1.56μg/ml；0.78μg/mlおよび培地のブランク対照。標準溶液の調製を、実験もまた行った培地中で行う。

【0213】

1.) 手順：ウシ外植片のpH誘発軟骨劣化

40

ウシ外植片を、先ず調製する。軟骨劣化の誘発を、96マルチウェルプレート中で行う。1つの外植片を、ウェルあたり培養する。各場合において、FBSを有しないDMEM 200μl（培養培地pH5.5）+30μg/mlのアスコルビン酸を、加える。したがって陰性の対照、外植片（n=4）を、pH7.4で培養する（FBSなし）。この対照は、データの計算に含めず、代わりにpH変化がGAGの遊離に対して所望の効果を有することを確実にする。この時点において、試験すべき物質を加える。外植片の前培養は、行わない。外植片を、対応する物質と共に3日間、インキュベーター中で、37℃および7.5%CO₂で培養する。

【0214】

2.) 培養手順

50

カテプシンD阻害剤のGAG（グリコサミノグリカン）の遊離に対する効果を調査するために、物質を所望の濃度で使用し、3日間培養する。試験すべき化合物を、最初の実験において1 μ Mの濃度および1%のDMSOにおいて試験する。GAGの遊離に対して>50%の効果（これは、Assay Explorerにおける対照の<50%に相当する）を有する物質を、100 nMおよび1%のDMSOで次の実験において試験する。これらの条件の下でGAGの遊離に対して>50%の効果（これは、Assay Explorerにおける対照の<50%に相当する）を有する物質を、濃度／効果関係において試験する。ここでの化合物を、以下の濃度において調査する：30 μ M、10 μ M、3 μ M、1 μ M、0.3 μ M、0.1 μ M、0.03 μ M、0.01 μ M。

【0215】

使用する陽性の対照は、0.01 μ Mの濃度を有するペプスタチンAである。アッセイウィンドウを、対照（pH 5.5）によって定義し、0%効果として定義し、対照pH 5.5+0.01 μ MペプスタチンAを、100%効果として定義する。3日間の培養の後、細胞培養上清を採集し、-20℃で保存するかまたは直接測定する。遊離のGAGの量を、光度的に測定する。

【0216】

陽性対照（pH 5.5+0.01 μ MペプスタチンA）および陰性対照（pH 5.5）に基づく%におけるそれぞれの物質の効果（1つの値）を、1 μ Mおよび100 nMの濃度に関して報告する。値は、4繰返し(replicant)の平均を表す。濃度／効果関係の決定において、IC₅₀値を、データベース（Assay Explorer）に対して報告する。

【0217】

4.) 測定

細胞培養上清（200 μ l）を直接測定するか、または-20℃で保存する。GAGの濃度（上清中のGAGの μ g/ml）の正確な決定を確実にするために、測定値は、標準曲線の直線領域中に位置しなければならない。これを確実にするために、様々な希釈を、定常的に導入する（1/5、1/10、1/20、1/40）。希釈液を培地を使用して調製し、384ウェルプレート（15 μ l）中に自動的に(Hamilton)導入する。60 μ lのDMMB溶液を、同様に自動的に（または多チャンネルピペットを使用して）加える。迅速な色反応が生じ、それを、その後プレートリーダー（例えばEnvision）を使用して633 nmで測定する。

存在する試料の量に依存して、少なくとも1つの二重の決定を、行う。

【0218】

データを、MTPリーダーによってcsvまたはxlsファイルとして提供し、このフォーマット（xls）に基づいて未加工のデータとして蓄積するか、または特定の化合物の百分率効果の計算のために使用する。

【0219】

5.) 品質制御

pH誘発軟骨劣化の誘発のための対照として、4つの外植片を、pH 7.4で培養する。これは、軟骨の生理学的pHに相当し、GAGの遊離に対する効果は、したがってここで予期されない。これらのGAG値（ μ g/mlの上清）は、したがってpH 5.5での培養に対するGAG値よりも常に著しく低い。

【0220】

共に実験のチェックについての作用を奏するが、またアッセイウィンドウの定義のために重要であるさらなる対照は、ペプスタチン対照（pH 5.5+0.01 μ MペプスタチンA）である。この物質は、ほとんどのプロテアーゼの活性を非特異的に遮断し、したがって化合物の最大の可能な効果を決定する。

【0221】

(1) Klomp makers, A. & Hendriks, T. (1986) Anal. Biochem. 153, 80-84, Spectrophotometric Determination of Sulfated Glycosaminoglycans.

(2) Groves, P.J. et al. (1997) Anal. Biochem. 245, 247-248

硫酸化された G A G のジメチルメチレンブルーへのポリビニルアルコール安定化結合。

【0222】

6.) 結果

I C₅₀ 値を、例 1 における表からの数種の化合物についてこのアッセイを使用して決定し、例 1 における表中で最終欄中に示す。

【0223】

例 5：動物における抗痛覚過敏効果の調査

炎症反応を誘発するために、カラゲニン溶液（C A R、1 %、50 μl）を、ラット膝関節中に 1 つの側上に関節内に注射した。注射していない側を、対照目的のために使用した。群あたり 6 匹の動物を、使用した。しきい値を、マイクロメータースクリュー（膝関節上の中間の側方）によって決定し、温熱性痛覚過敏を、有向の赤外光源によって Hargreaves 法 (Hargreaves et al., 1988) によって足の底上で決定した。炎症の部位（膝関節）が測定部位（足の底）とは異なるので、ここで二次的温熱性痛覚過敏の用語を使用し、その機構は、有効な鎮痛薬の発見のために重要である。

【0224】

温熱性痛覚過敏の実験的記載（Hargreaves 試験）：実験動物を、プラスチックチャンバ中で石英シート上に配置する。試験の前に、実験動物に、先ず約 5～15 分の時間を付与して、それ自体を環境に習熟させる。実験動物が習熟過程の後にもはやあまり頻繁に移動しなくなったら直ちに（調査過程の終了時）、焦点がガラス底の平面中にある赤外光源を、刺激するべき後足の直下に位置させる。

【0225】

実験試行を、次にボタンを押すことにより開始する：赤外光の結果、後足の皮膚温度の上昇がもたらされる。実験を、実験動物が後足を上げることによって（痛覚しきい値に到達していることの表現として）、またはあらかじめ特定した最高温度に到達した際の赤外光源の自動的スイッチオフによって終了する。足によって反射された光を、実験動物が静かに座っている限り記録する。足を引っ込めることによってこの反射は中断され、その後赤外光源をスイッチオフし、スイッチオンからスイッチオフまでの時間を記録する。機器を、赤外光源が皮膚温度を摂氏約 45 度に 10 秒において上昇させるように校正する (Hargreaves et al., 1988)。この目的のために Ugo Basile によって生産された機器を、試験のために使用する。

【0226】

C A R を、Sigma-Aldrich から購入した。特定のカテプシン D 阻害剤、化合物番号 23（例 1、表 1 から、（S）-2-[(2S, 3S)-2-((3S, 4S)-3-アミノ-4-{(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチルアミノ}-5-フェニルペンタノイルアミノ)-3-メチルペンタノイルアミノ]-3-メチル酪酸）の投与を、関節内に、C A R の 30 分前に行った。10 μg/関節の量におけるトリアムシノロン（T A C）を、陽性対照として使用し、溶媒（ビヒクル）を、陰性対照として使用した。痛覚過敏症を、炎症を起こした足と炎症を起こしていない足との間の引っ込み回数の差異として引用する。

【0227】

結果：T A C は、C A R によって誘発された腫大を低減することができたが、特定のカテプシン D 阻害剤は、低減することができなかった。対照的に、特定のカテプシン D 阻害剤は、温熱性痛覚過敏の程度を用量の関数として低減することができた（図 2 を参照）。

【0228】

評価：化合物番号 23 は、抗痛覚過敏作用を奏することが示された。化合物番号 23 が炎症性腫大およびしたがって痛覚過敏症トリガーに対する影響を示さなかったため、これを仮定することができる。したがって、化合物番号 23 は、ヒトにおける疼痛低減作用を発生することを推測することができる。

【0229】

例 6：本発明の化合物のウシ滑液中での安定性

1.) ウシ滑液の抽出

ウシ外植片の調製において（拡散チャンバまたは他のアッセイのため）、ウシ蹄（中手骨関節）またはウシ膝のいずれかを、使用する。滑液を、両方の関節から得ることができる。このために、滑液を開放された関節から、10 ml のシリンジおよびカニューレを使用して注意深く除去し、用意した2 ml Eppendorf 容器中に移送する。Eppendorf 容器を、動物に依存して標識する（ウシパスポートが入手できる）。ここで、血液が関節の調製の間に関節ギャップに進入しないことを確実にしなければならない。この場合には、滑液は帯赤色になり、したがって廃棄しなければならない。滑液は、基本的に高度に粘性であり、色が透明ないし帯黄色である。滑液の巨視的分析と一緒に除去を、立証する。

【0230】

10

2.) S F 中の物質の安定性試験のためのバッチ

個々の化合物の安定性をチェックするために、4種の異なるウシ滑液のプールを、混合する。このために、S F あたり約1 ml を、使用する。混合物を、5 ml のガラス容器中に直接調製する。S F を、十分に、しかし注意深く混合する。気泡または泡は、形成してはならない。このために、ボルテックスユニットを、最低の速度で使用する。試験すべき化合物を、1 μ M の初期濃度（他に必要とされない限り）において試験する。物質の添加の後、バッチを、再び十分に、かつ注意深く混合する。視覚的モニタリングのために、すべてのS F バッチを撮影し、画像を対応する実験のためにe L a b B i o ファイル中に保管する。図1は、このタイプのフォトドキュメンテーション(photodocumentation)を例によって示す。バッチを、インキュベーター中で48時間、37℃および7.5% CO₂

20

【0231】

3.) 試料採取

試料採取を、あらかじめ同意された時間の後に行う（他に必要とされない限り、以下を参照）。200 μ l のS F を、1回あたり混合物から取り出し、0.5 ml の「低結合」Eppendorf 容器中に直接移送する。「低結合」Eppendorf 容器を使用して、物質の容器のプラスチックとの相互作用を最小化する。200 μ l のアセトニトリルを、既にEppendorf 容器中に導入しており、したがってS F の1+1混合物が、その後生成する。これによって、その後の分析が単純化されるが、タンパク質の沈殿が、S F の添加の直後に生じ得る。これは、プロトコルに関して注目されるべきである。0時間の試料を、物質の添加の直後に採取する。これは、安定性計算における100%の値に相当する。理想的には、使用する濃度を、ここで検索するべきである。試料を、-20℃で凍結させることができる。

30

- ・ 0時間
- ・ 6時間
- ・ 24時間
- ・ 48時間

【0232】

使用する陰性の対照は、物質を有しないS F である。使用する陽性の対照は、1 μ M の物質を有するS F である。これは、0時間の値およびしたがって100%安定性に相当する。

40

試料を、「低結合」Eppendorf 容器中に-20℃で保存する。試料を、その後定量的に測定する。

【0233】

4.) データ処理

測定した濃度(n g / m l) を、グラフ(GraphPad Prism (登録商標)) 中で時間に対してプロットする。物質の百分率安定性を、ここで決定する。使用する100%値は、0時間におけるS F 中の初期値である。データを、それぞれの実験番号の下でe L a b B i o に蓄積し、M S R データベースにおいて報告する（対応する培養時間の後のパーセント安定性として）。

5.) 結果

50

測定したすべての化合物は、安定を維持した（例1中の表を参照）。

【0234】

例7：レニン阻害活性の同定のためのin-vitro蛍光アッセイ

レニン活性のモジュレーターを同定するために、連続的酵素試験を、同一の分子上のDabcyl（4'-ジメチルアミノアゾベンゼン-4-カルボキシレート）基からのエネルギー移動によってクエンチされる蛍光基Edans（=（5-（アミノエチル）アミノナフタレンスルホネート）を担持する合成ペプチドを使用して、Greiner 384ウェルマイクロタイタープレート中で行った。ペプチド性基質のレニンによる切断によって、蛍光強度の増大が生じる。物質の有効性を決定するために、物質の存在下での蛍光強度の時間依存性増大を、物質の不存在下での蛍光の時間依存性増大と比較した。使用した基準物質は、レニン阻害剤2（Z-Arg-Arg-Pro-Phe-His-Sta-Ile-His-N-Boc-LysメチルエステルZ）（Sigma-Aldrich）であった。

10

【0235】

使用した基質は、レニンFRET基質I（DABCYL-g-Abu-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-EDANS）（Anaspec, Fremont CA）であった。使用した酵素は、10 nMの最終濃度での組換えヒトレニン（Proteos, Kalamazoo, MI）であった。試験を、50 mMのMops緩衝液、1.5%（v/v）のDMSO、0.1%（w/v）のIgepal（登録商標）、pH 7.2、0.5%（w/v）のBSA中で行った。連続的に希釈した物質濃度を有する各物質溶液2 µlを、各場合において4 µlのレニン溶液に加え、室温で15分間培養した。反応を、4 µlの基質溶液（最終濃度5 µM）の添加によって開始した。Envision多重標識リーダー（Perkin Elmer）を使用して開始点蛍光測定（励起波長340 nm／発光波長495 nm）を行った後に、反応物を37℃で60分間培養した。反応時間の間に切断されたペプチド断片の量を、その後495 nmでの蛍光強度の増大の決定によって測定した（励起波長340 nm）。

20

【0236】

結果：測定したすべての化合物は、>30 µMのレニン選択性のICC50を有する（例1中の表を参照）。

【0237】

例8：注射バイアル

30

100 gの式Iで表される化合物および5 gのリン酸水素二ナトリウムを3 lの2回蒸留水に溶解した溶液を、2 N塩酸を使用してpH 6.5に調整し、滅菌状態の下で濾過し、注射バイアル中に移送し、滅菌状態の下で凍結乾燥し、滅菌状態の下で密閉する。各々の注射バイアルは、5 mgの式Iで表される化合物を含む。

【0238】

例9：溶液

溶液を、1 gの式Iで表される化合物、9.38 gのNaH₂PO₄・2H₂O、28.48 gのNa₂HPO₄・12H₂Oおよび0.1 gの塩化ベンザルコニウムから940 mlの2回蒸留水中に調製する。pHを6.8に調整し、溶液を1 lにし、照射によって滅菌する。この溶液を、点眼薬の形態で使用する事ができる。

40

【0239】

例10：軟膏

500 mgの式Iで表される化合物を99.5 gのワセリンと、無菌状態の下で混合する。

【0240】

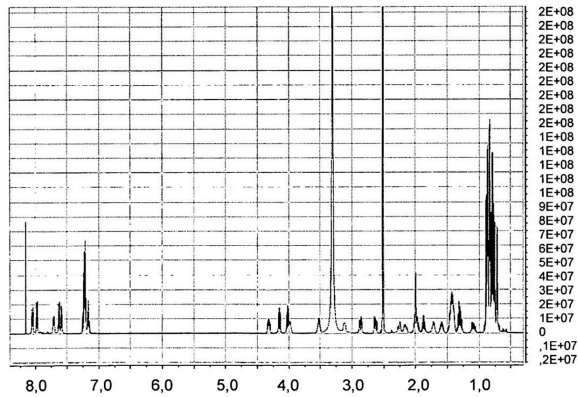
例11：アンプル

1 kgの式Iで表される化合物を60 lの2回蒸留水に溶解した溶液を、滅菌状態の下で濾過し、アンプル中に移送し、滅菌状態の下で凍結乾燥し、滅菌状態の下で密閉する。各々のアンプルは、10 mgの式Iで表される化合物を含む。

【図 1】

図 1

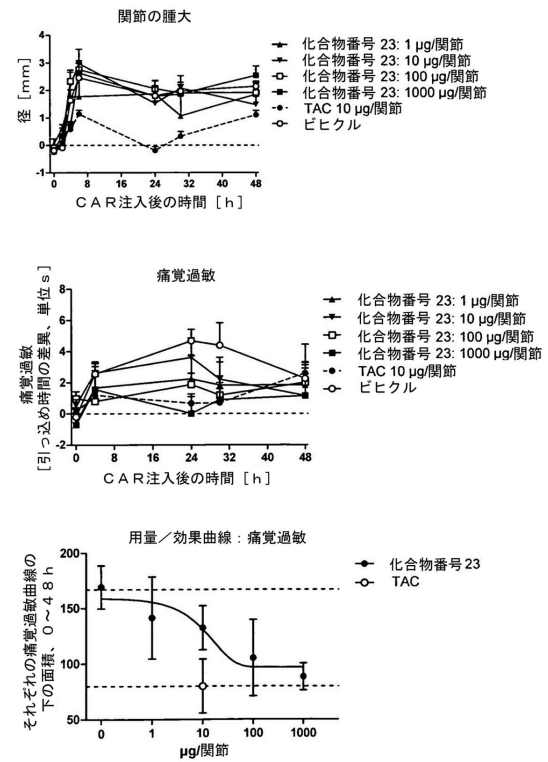
本発明の化合物 N-[(1S, 2S)-1-(1-エチルプロピルカルバモイル)-2-メチルブチル]-(S)-3-(S)-アミノ-4-[(S)-3-メチル-2-[(S)-4-メチル-2-(3-メチルブチルアミノ)ペンタノイルアミノ]ブチルアミノ]-5-フェニルペンタンアミドのHPLC-MS



【図 2】

図 2

化合物番号 23 (例 1、表 1 から)



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/04
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1

- (72)発明者 クライン, マルクス
 ドイツ連邦共和国 6 4 2 9 1 ダルムシュタット、シュタインシュトラッセ 1 6 ベー
- (72)発明者 ツァクラキディス, クリストス
 ドイツ連邦共和国 6 9 4 6 9 ヴァインハイム、イム ランクゲヴァン 5 4
- (72)発明者 グーリング, ハンス
 ドイツ連邦共和国 6 5 3 4 3 エルトフィレ、ガルテンシュトラッセ 1 デー
- (72)発明者 ルートナー, ビルギッタ
 ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 7 ダルムシュタット、ロスデルファー シュトラッセ 7 0

審査官 川口 裕美子

- (56)参考文献 特開昭61-229851 (JP, A)
 特開昭61-017546 (JP, A)
 特開昭51-095062 (JP, A)
 特表平11-508604 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 K 5 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)