

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4221059号  
(P4221059)

(45) 発行日 平成21年2月12日(2009.2.12)

(24) 登録日 平成20年11月21日(2008.11.21)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>C07K</b>	<b>5/062</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 K 5/062
<b>C07K</b>	<b>5/083</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 K 5/083
<b>A61K</b>	<b>38/55</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 37/64
<b>A61P</b>	<b>29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 29/00

請求項の数 2 (全 43 頁)

(21) 出願番号	特願平8-500893	(73) 特許権者	アベンティス・インコーポレイテッド
(86) (22) 出願日	平成7年5月8日(1995.5.8)		アメリカ合衆国ニュージャージー州088
(65) 公表番号	特表平10-501221		07.ブリッジウォーター. サマセッ
(43) 公表日	平成10年2月3日(1998.2.3)		ト・コーポレート・ブルヴァード300
(86) 国際出願番号	PCT/US1995/005879	(74) 代理人	弁理士 高木 千嘉
(87) 国際公開番号	W01995/033478	(74) 代理人	弁理士 結田 純次
(87) 国際公開日	平成7年12月14日(1995.12.14)	(74) 代理人	弁理士 三輪 昭次
審査請求日	平成14年5月7日(2002.5.7)	(74) 代理人	弁理士 佐藤 辰男
(31) 優先権主張番号	08/252,798	(74) 代理人	弁理士 西村 公佑
(32) 優先日	平成6年6月2日(1994.6.2)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	08/420,859		
(32) 優先日	平成7年4月19日(1995.4.19)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エラスターゼインヒビターのプロドラッグとしてのアシル化エノール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

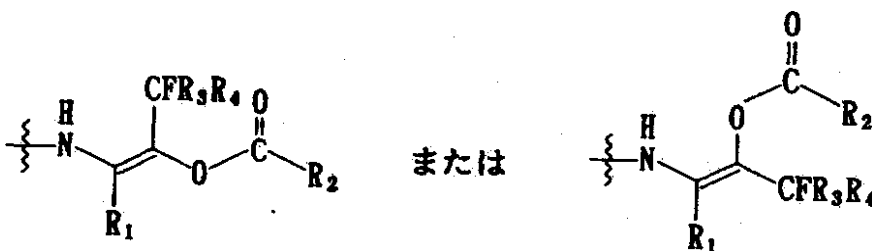
【請求項1】

式1

K - P<sub>4</sub> - P<sub>3</sub> - P<sub>2</sub> - EAC

{ 式中、

EACは、式



[ 式中、

R<sub>1</sub> は -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> であり；

R<sub>2</sub> は -H、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルまたはベンジルであり；

R<sub>3</sub> は -F であり；

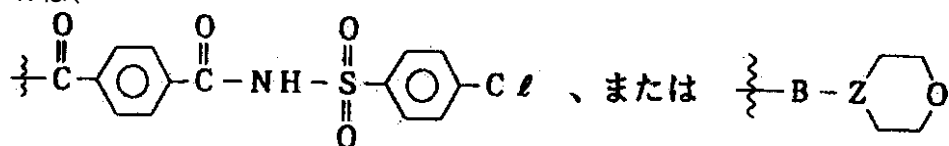
R<sub>4</sub> は -F または -CF<sub>3</sub> である ] であり；

P<sub>2</sub> は Pro であり；

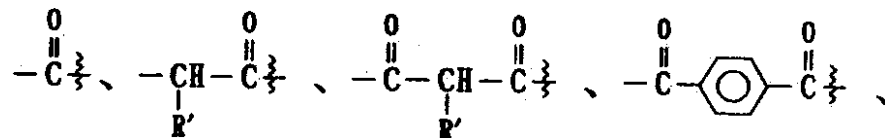
P<sub>3</sub>はIle、ValまたはAlaであり；

P<sub>4</sub>は、Alaまたは結合であり；

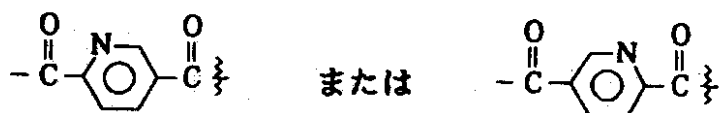
Kは、



[ 式中、ZはNであり、Bは式



10



( 式中、R はイソプロピルである ) の基である } で表される化合物またはそれらの水和物、アイソスターまたは医薬的に許容される塩。

【請求項2】

20

化合物は

( E ) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド；

( E ) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - ( 1 - オキソプロポキシ ) - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド；

( E ) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) - ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ ) - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド；

30

( Z ) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド；

( E ) - N - [ ( 1,1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - アラニル - L - アラニル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロベニル ] - L - プロリンアミド；

( E ) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロベニル ] - L - プロリンアミド；

( E ) - N - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロベニル ] - L - プロリンアミド；または

40

( E ) - N - [ 4 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニルアミノカルボニル ] ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロベニル ] - L - プロリンアミドである請求項1記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は、エラスターゼインヒビターまたはエラスターゼインヒビターのプロドラッグのいずれかであり、様々な生理的適用および最終用途適用に有用な化合物に関する。

ヒト好中球エラスターゼは、多くの炎症性疾患たとえば慢性気管支炎、嚢胞性線維症およ

50

び慢性関節リウマチに伴う組織破壊に關与する因子と考えられてきた [ J.L.Malech & J.I.Gallin, New Engl. J. Med., 317 ( 11 ) , 687 ( 1987 ) ] 。 エラスターゼはエラスチン、フィブロンクチン、コラーゲン、およびプロテオグリカンを含めた多数の結合組織巨大分子に対して、広範囲の蛋白分解活性を有する。酵素エラスターゼの存在はこれらの疾患の病的経過の一因となることが考えられる。

正常な血漿は、結合組織の代謝回轉および炎症に關与する多様な酵素を制御する大量のプロテアーゼインヒビターを含有する。たとえば  $\alpha_1$ -プロテイナーゼインヒビター (  $\alpha_1$ -PI ) はエラスターゼの活性を遮断するセリンプロテアーゼインヒビターである。 $\alpha_1$ -PIは、気腫の発症初期に際して、血漿レベルが正常の15%未満に低下することから、かなり興味をもたれてきた。

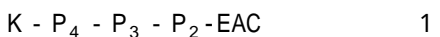
血漿由来のプロテアーゼインヒビターに加えて、気管支粘液、鼻粘液および頸部粘液を含めた分泌液ならびに精液は、エラスターゼを不活性化することが可能で、炎症細胞プロテアーゼの存在下における上皮の統合性の維持に重要な役割を果たしていると考えられる分泌ロイコプロテアーゼインヒビター ( SLPI ) と呼ばれる内因性プロテアーゼインヒビターを含有する。ある種の病的状態では、 $\alpha_1$ -PIおよびSLPIが好中球の酸化機構によって不活性化されて、好中球のプロテアーゼを実質的にインヒビターのない環境で機能させる。たとえば、成人呼吸窮迫症候群 ( ARDS ) の患者の気管支洗浄液は、活性なエラスターゼと酸化によって不活性化された  $\alpha_1$ -PIを含むことが見出されている。

酸化機構のほかに、好中球は、抗プロテアーゼによる阻害を回避するための非酸化的機構ももっている。慢性の肉芽腫性疾患を有する患者からの好中球は過剰の  $\alpha_1$ -PIの存在下に内皮細胞マトリックスを崩壊させることができる。刺激された好中球はそれらの基質と緊密に結合し、細胞と基質が緊密に接触した微小環境から血清抗プロテアーゼを効果的に排除できることを示す無視できないインビトロでの証拠がある。炎症部位への多数の好中球の流入が、この領域に起こる蛋白分解によってかなりの組織損傷をもたらすものと考えられる。

本出願人らは、好中球溶解物、精製エラスターゼおよび刺激された好中球が、軟骨マトリックスのプロテオグリカンを分解する能力を指標として、エラスターゼが軟骨マトリックスの分解に關与する主要な好中球プロテアーゼの一つであることを明らかにした。さらに、本出願人らは以前に、エラスターゼインヒビターとして有用な、価値ある薬理的活性を発揮するペプチド誘導体を見出している。たとえば、カルボキシ末端のカルボキシル基がペンタフルオロエチルカルボニル (  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{F}_5$  ) 基によって置換され、アミノ末端アミノ酸が各種ヘテロ環含有基たとえば4-モルホリンカルボニル基で保護された、エラスターゼインヒビターとして有用なペプチド誘導体は、発明者Peetら、公開日1993年3月3日の欧州特許出願OPI 0529568号に開示されている。本出願人らは最近、たとえば欧州特許出願OPI 0529568号に開示されたような既知エラスターゼインヒビターのアシル化エノール誘導体が、既知誘導体のプロドラッグとして有用であることまたはそれ自体エラスターゼインヒビターであることを発見した。

#### 発明の概要

本発明は、以下の式 1 :



を有する化合物、またはそれらの水和物、アイソスターもしくは医薬的に許容される塩に關し、これらは既知のエラスターゼインヒビターのプロドラッグとして有用であるか、またはそのままの形でエラスターゼを阻害する。

式中、

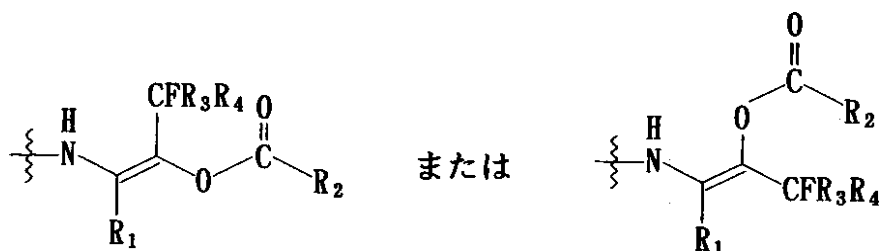
EACは、式

10

20

30

40



[ 式中、

R<sub>1</sub>は、 - CH<sub>3</sub>、 - CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 - CH<sub>2</sub>CH ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>または - CH ( CH<sub>3</sub> ) CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> であり；

R<sub>2</sub>は、 - H、または ( C<sub>1-8</sub> ) アルキル、 ( C<sub>3-12</sub> ) シクロアルキル、 ( C<sub>6-10</sub> ) アリールまたは ( C<sub>6-10</sub> ) アリール ( C<sub>1-6</sub> ) アルキルであり；

R<sub>3</sub>は、 - H、または - F であり；

R<sub>4</sub>は、 - H、 - F、 - CF<sub>3</sub>、 - CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、 - CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、 - C ( O ) OR<sub>5</sub>、もしくは - C ( O ) NR<sub>5</sub> R<sub>6</sub>であるが、または ( C<sub>1-8</sub> ) アルキル、 ( C<sub>3-12</sub> ) シクロアルキル、 ( C<sub>6-10</sub> ) アリール、 ( C<sub>6-10</sub> ) アリール ( C<sub>1-6</sub> ) アルキルであり；

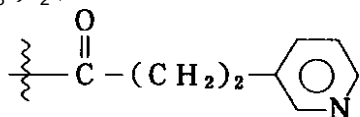
R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ独立に、 - H、または ( C<sub>1-8</sub> ) アルキル、 ( C<sub>3-12</sub> ) シクロアルキル、 ( C<sub>6-10</sub> ) アリールもしくは ( C<sub>6-10</sub> ) アリール ( C<sub>1-6</sub> ) アルキルである ] であり；

P<sub>2</sub>は、 - アミノ基の窒素が R 基 [ R は ( C<sub>1-8</sub> ) アルキル、 ( C<sub>3-12</sub> ) シクロアルキル、 ( C<sub>3-12</sub> ) シクロアルキル ( C<sub>1-6</sub> ) アルキル、 ( C<sub>4-11</sub> ) ビシクロアルキル、 ( C<sub>4-11</sub> ) ビシクロアルキル ( C<sub>1-6</sub> ) アルキル、 ( C<sub>6-10</sub> ) アリール、 ( C<sub>6-10</sub> ) アリール ( C<sub>1-6</sub> ) アルキル、 ( C<sub>3-7</sub> ) ヘテロシクロアルキル、 ( C<sub>3-7</sub> ) ヘテロシクロアルキル ( C<sub>1-6</sub> ) アルキル、 ( C<sub>5-9</sub> ) ヘテロアリール、 ( C<sub>5-9</sub> ) ヘテロアリール ( C<sub>1-6</sub> ) アルキル、融合 ( C<sub>6-10</sub> ) アリール - ( C<sub>3-12</sub> ) シクロアルキル、融合 ( C<sub>6-10</sub> ) アリール - ( C<sub>3-12</sub> ) シクロアルキル ( C<sub>1-6</sub> ) アルキル、融合 ( C<sub>5-9</sub> ) ヘテロアリール ( C<sub>3-8</sub> ) シクロアルキルまたは融合 ( C<sub>5-9</sub> ) ヘテロアリール ( C<sub>3-12</sub> ) シクロアルキル ( C<sub>1-6</sub> ) アルキルである ] によって置換されていてもよい、Ala、bAla、Leu、Ile、Val、Nva、bVal、Met、Nle、Gly、Phe、Tyr、TrpもしくはNaI ( 1 ) であるが、またはP<sub>2</sub>は、Pro、Ind、Tic、Pip、Tca、Pro ( 4-OBzl ) 、Aze、Pro ( 4-OAc ) 、Pro ( 4-OH ) であり；

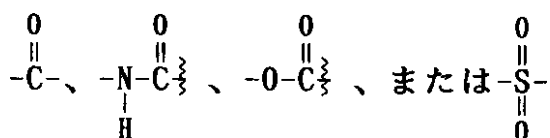
P<sub>3</sub>、Ala、bAla、Leu、Ile、Val、Nva、bVal、MetまたはNleもしくはN - メチル誘導体、Pro、Ind、TicもしくはTca、またはその アミノ基がモルホリノ - B - 基で置換されたLys もしくはその アミノ基がモルホリノ - B - 基で置換されたOrnであり；

P<sub>4</sub>は、Ala、bAla、Leu、Ile、Val、Nva、bVal、MetもしくはNle、または結合であり；

Kは、水素、ホルミル、アセチル、スクシニル、ベンゾイル、t - ブチルオキシカルボニル、カルボベンジルオキシ、トシル、ダンシル、イソバレリル、メトキシスクシニル、1 - アダマンタンスルホニル、1 - アダマンタンアセチル、2 - カルボキシベンゾイル、フェニルアセチル、t - ブチルアセチル、ビス ( ( 1 - ナフチル ) メチル ) アセチル、 - C ( O ) N - ( CH<sub>3</sub> )<sub>2</sub>、



- A - Rz  
[ 式中、A は



であり、そして

R<sub>2</sub>は6、10または12個の炭素原子を含有し、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、炭素原子1 ~ 6個を含有するアルキル、炭素原子1 ~ 6個を

10

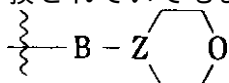
20

30

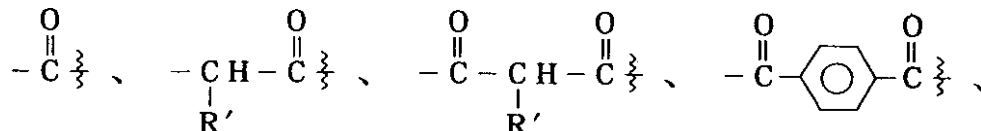
40

50

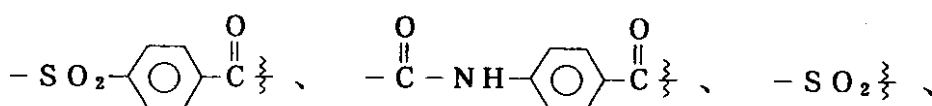
含有するアルコキシ、カルボキシ、アルキル基は炭素原子 1 ~ 6 個を含有するアルキルカルボニルアミノ、5 - テトラゾリル、および炭素原子 1 ~ 15 個を含有するアシルスルホンアミドからなる群より独立に選択されるメンバー 1 ~ 3 個によって適当に置換されているアリール基（ただしアシルスルホンアミドがアリールを含む場合には、そのアリールはさらにフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードおよびニトロから選択されるメンバーによって置換されていてもよい）；ならびにそれらと機能的に均等な他の末端アミノ保護基、または



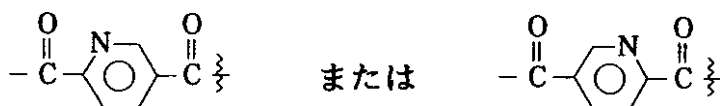
（式中、Z は N または CH であり、B は式



10



20



で表される基であり、上記式中、縦波線はそこが分子の残部に結合することすなわち Z に結合しない方であることを示し、R は水素または C<sub>1-6</sub> アルキル基である）である ] である。

すなわち、式 1 の化合物は、気腫、嚢胞性線維症、成人呼吸窮迫症候群、敗血症、播種性血管内凝固症候群、痛風、慢性関節リウマチ、慢性気管支炎、ならびに炎症性腸疾患の処置に有用な抗炎症作用を発揮するか、またはこのような作用を発揮する化合物のプロドラッグである。

30

#### 【図面の簡単な説明】

図 1 には、MDL 103,279 を用い様々な対照とともに 60 分の時間枠で実施した本明細書の例 9 に記載のヒト好中球エラスターゼのアッセイの時間経過の比較を例示する。横軸（x - 軸）はエラスターゼ反応産物の形成による吸収を表す。縦軸（y - 軸）は秒で測定した反応時間経過である。時間による吸収増加はエラスターゼ反応の速度を示す。各時間経過の線は以下に掲げる場合の結果である。

- 1 . エラスターゼ + エラスターゼ基質
- 2 . エラスターゼ + エラスターゼ基質 + エステラーゼ
- 3 . エラスターゼ + エラスターゼ基質 + MDL 103,279
- 4 . エラスターゼ + エラスターゼ基質 + エステラーゼ + MDL 103,279

40

図 2 は、本明細書の例 9 に記載のヒト好中球エラスターゼのアッセイを用いる、MDL 105,457、MDL 104,226、MDL 105,658、対照および対照 + エラスターゼの MDL 103,279 との時間経過の比較を例示する。横軸および縦軸は図 1 の場合と同じである。各時間経過の線は以下に掲げる場合の結果である。

- 1 . 対照
- 2 . 対照 + エステラーゼ
- 3 . 66nm MDL 105,457 + エステラーゼ
- 4 . 66nm MDL 103,279 - 02 + エラスターゼ
- 5 . 66nm MDL 104,226 + エラスターゼ
- 6 . 66nm MDL 105,658 + エラスターゼ

50

### 発明の詳細

式 1 の化合物のアイソスターには、(a)  $P_2 \sim P_4$  置換基の - アミノ残基の 1 もしくは 2 以上がその非天然型コンフィギュレーション (天然のコンフィギュレーションがある場合) であるか、または (b) 正常のペプチドアミド結合 [ - C(=O)NH - ] が修飾されて、たとえば、- CH<sub>2</sub>NH - (還元)、- COCH<sub>2</sub> - (ケト)、- CH(OH)CH<sub>2</sub> - (ヒドロキシ)、- CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub> - (アミノ)、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - (炭化水素)、- CH=CH - (アルケン) を形成する化合物が包含される。本発明の化合物は好ましくはアイソスター型ではなく、とくに修飾されたペプチドアミド基はないことが好ましいが、それが存在する場合には、アイソスター性修飾を最小限にすることが好ましい。

本明細書で用いられる「(C<sub>1-8</sub>) アルキル」の語は、炭素原子 1 ~ 8 個の直鎖状または分岐状のアルキル基たとえばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、n - ペンチル、sec - ペンチル、iso - ペンチル、n - ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルを意味する。同様に、「(C<sub>1-6</sub>) アルキル」の語は、炭素原子 1 ~ 6 個の直鎖状または分岐状のアルキル基、たとえばメチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、n - ペンチル、sec - ペンチル、iso - ペンチルおよび n - ヘキシルを意味する。「(C<sub>3-12</sub>) シクロアルキル」の語は、低級アルキル基によって置換されていてもよい 3 ~ 12 員の環から構成されるシクロアルキル基、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4 - メチルシクロヘキシル、4 - エチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルを意味する。「(C<sub>3-12</sub>) シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>) アルキル」の語は (C<sub>3-12</sub>) シクロアルキル基で置換された (C<sub>1-6</sub>) アルキル基たとえばシクロヘキシルメチルまたはシクロペンチルエチル基を意味する。「(C<sub>4-11</sub>) ビシクロアルキル」の語は、1 対の架橋された炭素原子を含むアルキル基、たとえば、2 - ビシクロ [1.1.0] ブチル、2 - ビシクロ [2.2.1] ヘキシルおよび 1 - ビシクロ [2.2.2] オクタンを意味する。「(C<sub>4-11</sub>) ビシクロアルキル (C<sub>1-6</sub>) アルキル」の語は、(C<sub>4-11</sub>) ビシクロアルキルで置換された (C<sub>1-6</sub>) アルキル、たとえば 2 - ビシクロヘキシルメチルを意味する。「(C<sub>6-10</sub>) アリール」の語は、環状の共役した炭素原子の芳香族集成体、たとえばフェニル、1 - ナフチルおよび 2 - ナフチルを意味する。「(C<sub>6-10</sub>) アリール (C<sub>1-6</sub>) アルキル」の語は、(C<sub>6-10</sub>) アリールによって置換された (C<sub>1-6</sub>) アルキル、たとえばベンジル、フェネチル、および 1 - ナフチルメチルを意味する。「(C<sub>3-7</sub>) ヘテロシクロアルキル」の語は酸素、窒素および硫黄から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む非芳香族炭素含有環状基たとえばモルホリニルおよびピペリジニルを意味する。「(C<sub>3-7</sub>) ヘテロシクロアルキル (C<sub>1-6</sub>) アルキル」の語は、(C<sub>3-7</sub>) ヘテロシクロアルキル基により置換された (C<sub>1-6</sub>) アルキル基、たとえばモルホリノメチルを意味する。「(C<sub>5-9</sub>) ヘテロアリール」の語は単環または二環の共役した炭素原子ならびに 1 ~ 3 個の窒素、酸素および硫黄原子の芳香族集成体たとえばピリジニル、2 - キノキサリニルおよびキノリニルを意味する。「(C<sub>5-9</sub>) ヘテロアリール (C<sub>1-6</sub>) アルキル」の語は、(C<sub>5-9</sub>) ヘテロアリール基で置換された (C<sub>1-6</sub>) アルキル基、たとえば 3 - キノリニルメチルを意味する。「融合 (C<sub>6-10</sub>) アリール - (C<sub>3-12</sub>) シクロアルキル」の語は、(C<sub>6-10</sub>) アリール基と 1 または 2 個以上の側部を共有する (C<sub>3-12</sub>) シクロアルキル基を意味し、たとえばベンゼンとシクロペンタンの融合により誘導される基すなわち 2 - インダニルを包含する。「融合 (C<sub>6-10</sub>) アリール (C<sub>3-12</sub>) シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>) アルキル」の語は融合 (C<sub>6-10</sub>) アリール (C<sub>3-12</sub>) シクロアルキル基によって置換された (C<sub>1-6</sub>) アルキル基を意味する。「融合 (C<sub>5-9</sub>) ヘテロアリール (C<sub>3-8</sub>) シクロアルキル」の語は、(C<sub>3-8</sub>) シクロアルキル基と 1 または 2 個以上の側部を共有する (C<sub>5-9</sub>) ヘテロアリール基を意味し、たとえばシクロヘキサノールとピリジンの融合によって誘導される基すなわちテトラヒドロキノリンを包含する。最後に、「融合 (C<sub>5-9</sub>) ヘテロアリール (C<sub>3-8</sub>) シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>) アルキル」の語は、融合 (C<sub>5-9</sub>) ヘテロアリール (C<sub>3-8</sub>) シクロアルキル基によって置換された (C<sub>1-6</sub>) アルキル基を意味する。

- アミノ酸はそれぞれ特徴的「R - 基」を有し、R - 基は - アミノ酸の - 炭素原子に結合した側鎖または残基である。たとえばグリシンの R - 基側鎖は水素であり、アラニ

10

20

30

40

50

ンのそれはメチルであり、バリンのそれはイソプロピルである。 - アミノ酸の特異的 R - 基または側鎖については、A.L.Lehninger ' s Text on Biochemistryを参照されたい。とくに指示のない限り、これらのペプチド基質同族体の - アミノ酸は好ましくは L - コンフィギュレーションであるが、本発明では式 1 の化合物のアミノ酸は D - もしくは L - コンフィギュレーションのいずれでもよく、またラセミ混合物を含む D - および L - 異性体の混合物である場合をも意図するものである。 - アミノ酸の認められた略号を表 I に掲げる。

表 I

<u>アミノ酸</u>	<u>記号</u>	
アラニン	Ala	
グリシン	Gly	
イソロイシン	Ile	
ロイシン	Leu	10
リジン	Lys	
フェニルアラニン	Phe	
プロリン	Pro	
トリプトファン	Trp	
チロシン	Tyr	
バリン	Val	20
ノルバリン	Nva	
ノルロイシン	Nle	
1-ナフチルアラニン	NaI(1)	
2-インドリンカルボン酸	Ind	
ザルコシン	Sar	
$\beta$ -アラニン	bAla	30
$\beta$ -バリン	bVal	
メチオニン	Met	
1,2,3,4-テトラヒドロ-3- イソキノリンカルボン酸	Tic	
チアゾリジン-4-カルボン酸	Tca	
オルニチン	Orn	
ピペコリン酸	Pip	40
アゼチジンカルボン酸	Aze	
4-ヒドロキシプロリン	Pro(4-OH)	
4-アセトキシプロリン	Pro(4-OAc)	
4-ベンジルオキシプロリン	Pro(4-OBzl)	

本発明の主題の化合物の好ましい実施態様は、式1において、

R<sub>1</sub>は、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、好ましくは-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>であり；

R<sub>2</sub>は-H、(C<sub>1-8</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>6-10</sub>)アリール、好ましく 50

は - H、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、フェニルまたはベンジルであり；

R<sub>3</sub>は、- Fであり；

R<sub>4</sub>は、- H、- F、- CF<sub>3</sub>、- C(O)OR<sub>5</sub>、- C(O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、(C<sub>1-8</sub>)アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルまたはベンジルであり；

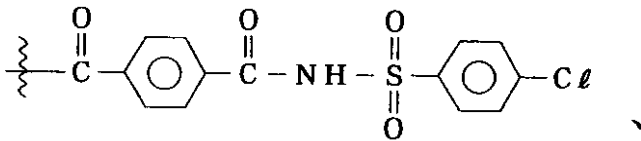
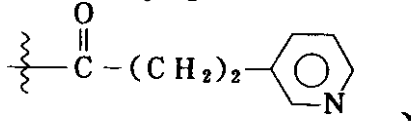
R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ独立に、- H、(C<sub>1-8</sub>)アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルまたはベンジルであり、

P<sub>2</sub>は、Pro、Pip、AzeまたはPro(4-OBzl)であり；

P<sub>3</sub>は、Ile、またはAlaであり；

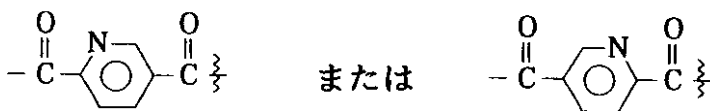
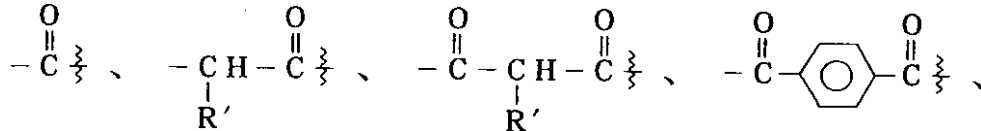
P<sub>4</sub>は、Alaまたは結合であり；

Kは、ベンゾイル、t - ブチルオキシカルボニル、カルボベンジルオキシ、イソバレリル、- C(O)N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、



または  $\text{---} \text{B} - \text{Z} - \text{C}_4\text{H}_8\text{O}$

[式中、ZはNであり、Bは式



(式中、R は水素またはC<sub>1-6</sub>アルキル基である)の基である]である化合物によって最もよく実現される。

好ましい化合物の特定の例には、

(E) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド；

(E) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - ( 1 - オキソプロポキシ ) - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド；

(E) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ ) - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド；

(Z) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド；

10

20

30

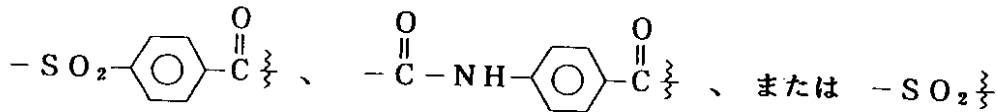
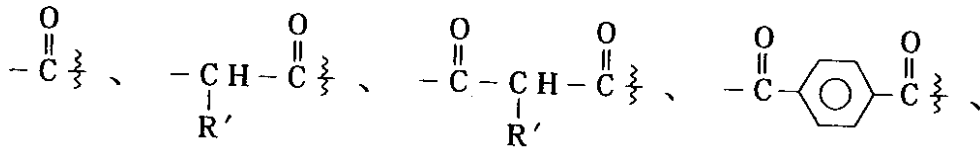
40

50

- (E) - N - [ (1,1 - ジメチルエトキシ) カルボニル ] - L - アラニル - L - アラニル  
 - N - [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) -  
 1 - プロペニル ] - L - プロリンアミド
- (E) - N - [ 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 - プロ  
 ペニル ] - L - プロリンアミド ;
- (E) - N - (4 - モルホリニルカルボニル) - L - バリル - N - [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 - プロペニル ] - L - プロ  
 リンアミド ;
- (E) - N - [ 4 - [ (4 - クロロフェニル) スルホニルアミノカルボニル ] ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - (1 - メ  
 チルエチル) - 1 - プロペニル ] - L - プロリンアミド ; 10
- (E) - N - (4 - モルホリニルカルボニル) - L - バリル - N - [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 - ブテニル ] - L -  
 プロリンアミド ;
- (Z) - N - (4 - モルホリニルカルボニル) - L - バリル - N - [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 - ブテニル ] - L -  
 プロリンアミド ;
- (E) - N - [ 4 - (4 - モルホリニルスルホニル) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1  
 - ブテニル ] - L - プロリンアミド ; 20
- (Z) - N - [ 4 - (4 - モルホリニルスルホニル) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1  
 - ブテニル ] - L - プロリンアミド ;
- (E) - N - [ 3 - (3 - ピリジル) プロパノイル ] - L - バリル - N - [ 2 - (アセチ  
 ルオキシ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 - ブテニル ]  
 - L - プロリンアミド ;
- (Z) - N - [ 3 - (3 - ピリジル) プロパノイル ] - L - バリル - N - [ 2 - (アセチ  
 ルオキシ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 - ブテニル ]  
 - L - プロリンアミド ; 30
- (E) - N - [ 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) ベンゾイル ] - L - ノルバリル - N  
 - [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル)  
 - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド ;
- (Z) - N - [ 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) ベンゾイル ] - L - ノルバリル - N  
 - [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル)  
 - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド ;
- (E) - N - [ 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) ベンゾイル ] - L - アラニル - N -  
 [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) -  
 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド ;
- (Z) - N - [ 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) ベンゾイル ] - L - アラニル - N - 40  
 [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) -  
 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド ;
- (E) - N - [ 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1  
 - ブテニル ] - L - 2 - アゼトアミド ;
- (Z) - N - [ 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1  
 - ブテニル ] - L - 2 - アゼトアミド ;
- (E) - N - [ 4 - (4 - モルホリニルカルボニル) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - (アセチルオキシ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 1 50







(式中、R は水素またはC<sub>1-6</sub>アルキル基である)の基であり；

R<sub>3</sub>は - F であり；

R<sub>4</sub>は - CF<sub>3</sub>であり；

R<sub>1</sub>は、アミノ酸Ala、bAla、Leu、Ile、Val、Nva、bVal、Met、Nle、Gly、またはN - メチル誘導体のR - 基であり；

P<sub>2</sub>は、 - アミノ基の窒素は、R基 [ Rは (C<sub>1-6</sub>) アルキル、(C<sub>3-12</sub>) シクロアルキル、(C<sub>3-12</sub>) シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>) アルキル、(C<sub>4-11</sub>) ビシクロアルキル、(C<sub>4-11</sub>) ビシクロアルキル (C<sub>1-6</sub>) アルキル、(C<sub>6-10</sub>) アリール、(C<sub>6-10</sub>) アリール (C<sub>1-6</sub>) アルキル、(C<sub>3-7</sub>) ヘテロシクロアルキル、(C<sub>3-7</sub>) ヘテロシクロアルキル (C<sub>1-6</sub>) アルキル、(C<sub>5-9</sub>) ヘテロアリール、(C<sub>5-9</sub>) ヘテロアリール (C<sub>1-6</sub>) アルキル、融合 (C<sub>6-10</sub>) アリール - (C<sub>3-12</sub>) シクロアルキル、融合 (C<sub>6-10</sub>) アリール (C<sub>3-12</sub>) シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>) アルキル、融合 (C<sub>5-9</sub>) ヘテロアリール (C<sub>3-12</sub>) シクロアルキルまたは融合 (C<sub>5-9</sub>) ヘテロアリール (C<sub>3-12</sub>) シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>) アルキルである ] により置換されていてもよいAla、bAla、Leu、Ile、Val、Nva、bVal、Met、Nle、Gly、Phe、Tyr、TrpもしくははNal (1) であるかまたはP<sub>2</sub>は、Pro、1,2,3,4 - テトラヒドロ - 3 - イソキノリンカルボン酸 (Tic)、チアゾリジン - 4 - カルボン酸 (Tca) もしくははIndであり；

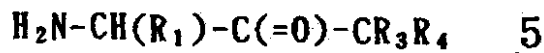
P<sub>3</sub>は、Ala、bAla、Leu、Ile、Val、Nva、bVal、Met、もしくははNleまたはN - メチル誘導体、Pro、Ind、TicもしくははTca、またはその アミノ基 (引例においては " " 基と定義されている) がモルホリノ - B - 基で置換されたLysもしくははその アミノ基 (引例においては " " 基と定義されている) がモルホリノ - B - 基で置換されたOrnであり；

P<sub>4</sub>は、Ala、bAla、Leu、Ile、Val、Nva、bVal、Met、もしくははNle、またはN - メチル誘導体、または結合である化合物が開示されている。欧州特許出願公開番号0529568 A1号は、完全に掲載されたと同様に、引用により本明細書に導入される。

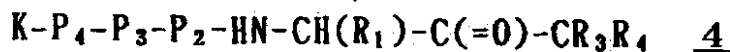
本明細書において定義されたが、欧州特許出願公開番号0529568 A1号には開示されていない式4の化合物は、本技術分野の通常の熟練者にはよく知られた自明の以下の合成操作によって製造することができる。

一般に、式4のすべての化合物は、本技術分野において既知の同種標準的化学反应を用い、反応式Bに記載のように製造できる。

### 反応式B



P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, K-P<sub>4</sub> カップリング



反応式Bは、式4の化合物を製造するための一般的な合成方式を提供する。

P<sub>2</sub>、P<sub>3</sub>およびK - P<sub>4</sub>基は構造5のアミノ酸誘導体の遊離アミノ基に連結させることができ

10

20

30

40

50

る。構造5は遊離カルボキシル酸基が上に定義した「 $CR_3R_4$ 」残基によって置換された $P_1$ 残基であることに留意すべきである。 $P_2$ 、 $P_3$ および $K - P_4$ は、よく知られたペプチドカップリング法によって、非保護、遊離アミノ化合物( $P_1 - CR_3R_4$ )に連結できる。さらに、 $P_1$ 、 $P_2$ 、 $P_3$ および $K - P_4$ 基は、最終化合物が $K - P_4 - P_3 - P_2 - P_1 - CR_3R_4$ である限り、任意の順序で互いに連結させることができる。たとえば、 $K - P_4$ を $P_3$ に連結して $K - P_4 - P_3$ を得、これを $P_2 - P_1 - CR_3R_4$ に連結することもできるし、また $K - P_4$ を $P_3 - P_2$ に連結したのち、適当にC - 末端が保護された $P_1$ に連結し、C - 末端保護基を $CR_3R_4$ に変換することもできる。

一般に、ペプチドは、N - 末端残基の - アミンを脱保護し、適当にN - 保護された次のアミノ酸と、既知の方法を用いてペプチド結合によりカップリングさせることによって延長される。この脱保護およびカップリング操作は所望の配列が得られるまで反復する。このカップリングは、反応式Bに記載のように構成アミノ酸により段階的に、もしくはフラグメント(2個ないし数個のアミノ酸)の縮合により、または両方法の組合せにより、あるいはMerrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2149-2154(この開示は引用により本明細書に導入する)によって最初に報告された方法に従い固相ペプチド合成によって実施することができる。固相合成法を用いる場合にはC - 末端カルボン酸を不溶性の担体(通常はポリスチレン)に結合させる。これらの不溶性の担体は、カルボン酸基と反応して延長条件には安定であるが、以後容易に切断できる結合を形成する基を含有する。これらの例には、クロロもしくはブromoメチル樹脂、ヒドロキシメチル樹脂、およびアミノメチル樹脂がある。これらの樹脂の多くは、所望のC - 末端アミノ酸が既に導入された形で市販品を入手できる。

また、本発明の化合物は、自動ペプチド合成装置を使用して合成することもできる。上記論文のほかに、ペプチドの合成は、Stewart & Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", 第2版, Pierce Chemical Co. 刊, Rockford, IL (1984); Gross, Meienhofer & Udenfriend編, "The Peptides; Analysis, Synthesis, Biology", 第1, 2, 3, 5および9巻, Academic Press, New York, 1980-1987; Bodanszky, "Peptide Chemistry: A Practical Textbook", Springer-Verlag, New York (1984)に開示されている。これらの開示は引用により本明細書に導入される。

2個のアミノ酸、アミノ酸とペプチド、または2個のペプチドフラグメントの間のカップリングは、標準的なカップリング操作、たとえば、アジド法、混成炭酸 - カルボン酸無水物(クロロギ酸イソブチル)法、カルボジイミド(ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミドまたは水溶性カルボジイミド)法、活性化エステル(p - ニトロフェニルエステル、N - ヒドロキシコハク酸イミドエステル)法、ウッドワード試薬K法、カルボニルジイミダゾール法、リン試薬たとえばBOP-Cl、または酸化 - 還元法を用いて実施できる。これらの方法の一部(とくにカルボジイミド法)は1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールの添加によって促進することができる。これらのカップリング反応は溶液中(液相)でも固相でも実施できる。

構成アミノ酸の官能基は一般に、望ましくない結合の形成を避けるために、カップリング反応時には保護しなければならない。使用できる保護基は、Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons刊, New York (1981)ならびに"The Peptides; Analysis, Synthesis, Biology", 第3巻, Academic Press, New York (1981)に掲載されている。これらの開示は引用により本明細書に導入される。

C - 末端残基の - カルボキシル基は通常、必須ではないが、切断するとカルボン酸を与えるエステルによって保護される。使用できる保護基には、1)アルキルエステルたとえばメチルおよびt - ブチル、2)アリールエステルたとえばベンジルおよび置換ベンジル、または3)穏和な塩基処理もしくは穏和な還元手段で切断できるエステルたとえばトリクロロエチルおよびフェナシルエステルが包含される。

延長するペプチド鎖にカップリングする各アミノ酸の - アミノ基は保護されなければならない。本技術分野において既知の任意の保護基が使用できる。これらの例には、1)アシル型たとえばホルミル、トリフルオロアセチル、フタリルおよびp - トルエンシルホニ

10

20

30

40

50

ル；2) 芳香族カルバメート型たとえばベンジルオキシカルボニル (CbzまたはZ) および置換ベンジルオキシカルボニル、1 - (p - ビフェニル) - 1 - メチルエトキシ - カルボニルおよび9 - フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)；3) 脂肪族カルバメート型たとえばtert - ブチルオキシカルボニル (Boc)、エトキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニルおよびアリルオキシカルボニル；4) 環状アルキルカルバメート型たとえばシクロペンチルオキシカルボニルおよびアダマンチルオキシカルボニル；5) アルキル型たとえばトリフェニルメチルおよびベンジル；6) トリアルキルシラン型たとえばトリメチルシラン；ならびに7) チオール含有型たとえばフェニルチオカルボニルおよびジチアスクシンオイルがある。好ましい - アミノ保護基は、BocまたはFmocのいずれかであり、好ましくはBocである。ペプチド合成用に適当に保護された多くのアミノ酸誘導体は市販品を入手できる。

10

新たに付加されたアミノ酸残基の - アミノ保護基は次のアミノ酸のカップリングの前に切断される。Boc基を用いる場合、選択される方法は、純粋なトリフルオロ酢酸中もしくはそのジクロロメタン溶液中、またはジオキサノもしくは酢酸エチル中HClである。得られたアンモニウム塩はついで、カップリングの前またはin situのいずれかで、緩衝水溶液、またはジクロロメタンもしくはジメチルホルムアミド中三級アミンにより中和する。Fmoc基を用いる場合、選択される試薬はジメチルホルムアミド中ピペリジンまたは置換ピペリジンが好ましいが、任意の二級アミンまたは塩基水溶液も使用できる。脱保護は0 ~ 室温の間の温度で行われる。

アミノ酸がもつ側鎖官能基は、ペプチドの製造時には、上述のいずれかの基を用いて保護しなければならない。これらの側鎖官能基のための適当な保護基の選択および使用がそのアミノ酸およびペプチド中の他の保護基の存在に依存することは、本技術分野の熟練者に自明の通りである。このような保護基の選択は - アミノ基の脱保護およびカップリングの間に除去されないことが重要である。

20

たとえば - アミノ保護基としてBocが用いられる場合には、以下の側鎖保護基が適当である。すなわち、LysおよびArgのようなアミノ酸のアミノ側鎖の保護にはp - トルエンシルホニル (トシル) 基、システインのようなアミノ酸のスルフィド含有側鎖の保護にはp - メチルベンジル、アセトアミドメチル、ベンジル (Bzl) またはt - ブチルスルホニル残基、SerまたはThrのようなアミノ酸のヒドロキシ含有側鎖の保護にはベンジル (Bzl) エーテルが使用できる。

30

- アミンの保護基にFmocが選ばれた場合には、通常、tert - ブチルベースの保護基が許容される。たとえば、リジンにはBoc、セリンおよびスレオニンにはtert - ブチルエーテル、ならびにグルタミン酸にはtert - ブチルエステルが使用できる。

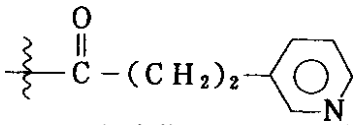
ペプチドの延長が完了したならば、すべての保護基が除去される。溶液相合成が用いられた場合には、保護基は、保護基の選択によって決定される何らかの方法で除去される。これらの操作は本技術分野の熟練者にはよく知られている。

固相合成を用いた場合には、ペプチドは通常、保護基の除去と同時に樹脂から切断される。合成にBoc保護方式を用いた場合は、ジメチルスルフィド、アニソール、チオアニソールまたはp - クレゾールのような添加物を含む無水HFによる0 での処置が樹脂からのペプチドの切断に好ましい方法である。ペプチドの切断は他の酸性試薬たとえばトリフルオロメタンスルホン酸 / トリフルオロ酢酸混合物によっても達成できる。Fmoc保護方式を用いた場合、N - 末端Fmoc基は上述の試薬で切断される。他の保護基およびペプチドは、トリフルオロ酢酸と様々な添加物たとえばアニソール等の溶液を用いて樹脂から切断される。

40

別法として、式4の化合物は、本技術分野において既知の同種標準的化学反応を用い、反応式Cに記載のように製造できる。



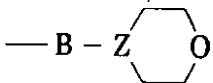


である化合物についての文献記載の製造方法 [ J. Am. Chem. Soc. ( 1980 ) , 102, 5530-8 ] によって得られる。この化合物を K - P<sub>4</sub>置換基に変換する合成操作は周知であり、本技術分野の通常の熟練者には自明である。

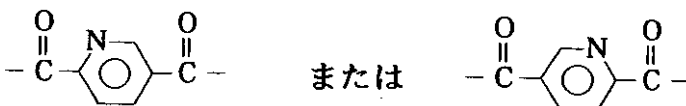
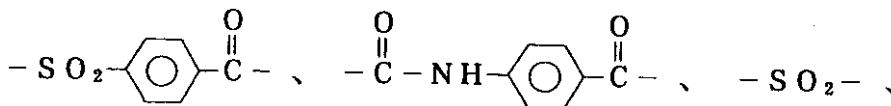
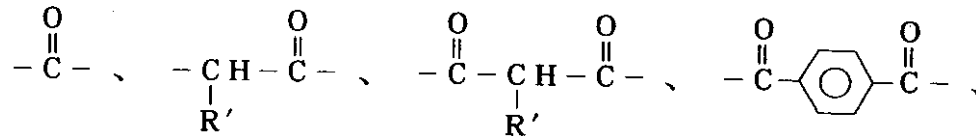
式 5 の出発アミノ化合物は、本技術分野の通常の熟練者には容易に入手可能である。たとえば、式 5 において CFR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> が - CF<sub>3</sub>、 - CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub>、 - CF<sub>2</sub>C(=O)NHR<sub>6</sub> または - CF<sub>2</sub>C(=O)OR<sub>6</sub> ( 式中、R<sub>6</sub> は C<sub>1-4</sub> の直鎖状もしくは分岐状アルキル、フェニル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチルまたはベンジルである ) である一部の保護アミノ化合物は、発明者 Michel Jungら、公開日 1986 年 9 月 24 日の欧州特許出願 OPI 0195212 に記載されている。さらに、式 5 において、CFR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> が - CF<sub>3</sub>、 - CF<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>CH<sub>3</sub> ( 式中、t は 2、3 または 4 である )、または - CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> であるアミノ化合物は欧州特許出願 OPI 0503203 ( 1992 年 9 月 16 日 ) に記載されている。式 5 において、CFR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> が - CFH<sub>2</sub> であるアミノ化合物は、Biochem. J. ( 1987 ) , 241, 871-5, Biochem. J. ( 1986 ) , 239, 633-40 および米国特許 4,518,528 号 ( 1985 年 5 月 21 日 ) に記載されている。式 5 において、CFR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> が - CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> であるアミノ化合物は、発明者 Beyら、公開日 1991 年 1 月 30 日の欧州特許出願公開 0410411、ならびに発明者 Peetら、公開日 1993 年 3 月 3 日の欧州特許出願 OPI 0529568 に記載されている。同様に、式 5 において CFR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> が - CF<sub>2</sub>C(=O)NHR<sub>6</sub> ( 式中、R<sub>6</sub> は ( C<sub>1-6</sub> ) アルキル、アリールまたはアリールアルキルである ) であるアミノ化合物は、発明者 Daniel Schirmlinら、出願日 1991 年 12 月 20 日の特許出願 PCT/US 91/09741 に記載されている。上述の引例は引用により、その全文が掲載されたと同様に、本明細書に導入される。

さらに、反応式 B および C において使用される他の出発原料は、周知の、本技術分野の通常の熟練者には自明の以下の合成操作によって製造できる。

構造 K - P<sub>4</sub> [ 式中、K は

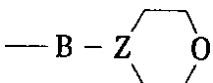


( 式中、Z は N または CH であり、B は式



( 式中、R は水素または C<sub>1-6</sub> アルキル基である ) の基である ) である ] の置換アミノ酸は本技術分野において既知の同種標準的化学反应を用いて製造できる。

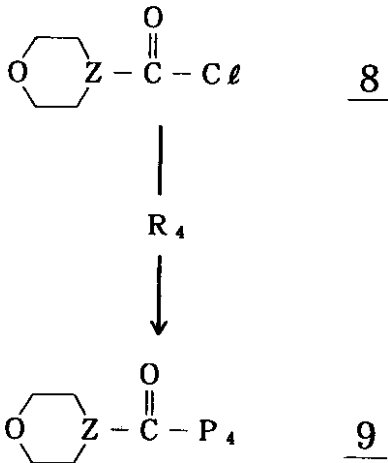
置換アミノ酸 K - P<sub>4</sub> ( 式中、K は



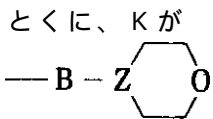
であり、B は - C(=O) - である ) の製造操作は反応式 D に概略を示す。

式中、P<sub>4</sub> および Z は上に定義した基、またはこれらの基の機能的均等体である。

反応式 D



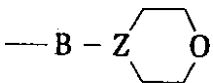
10



(式中、B は -C(=O)- である) のアミノ酸 K - P<sub>4</sub> は、K が水素であるアミノ酸 K - P<sub>4</sub> を、構造 8 の酸クロリドと、ハロゲン化水素の受容体として作用できる適当なアミン 1 ~ 4 モル当量の存在下にカップリングさせることによって製造される。ハロゲン化水素の受容体として使用できる適当なアミンは、三級有機アミン、たとえばトリエチルアミンのようなトリ(低級アルキル)アミン、またはピコリン、コリジンおよびピリジンのような芳香族アミンである。ピリジン、ピコリン、またはコリジンが用いられる場合には、これらが大過剰に用い、反応溶媒としても作用させることができる。N - メチルモルホリン(NM M)はとくにこの反応に適当である。カップリング反応は、アミノ酸 K - P<sub>4</sub>(K は水素である)の溶液に、過剰のたとえば 1 ~ 5 モル好ましくは約 4 モル過剰のアミンを加え、ついで構造 8 の酸クロリドを添加することによって実施できる。溶媒は、任意の適当な溶媒、たとえば石油エーテル; 四塩化炭素、エチレンクロリド、メチレンクロリドもしくはクロロホルムのような塩素化炭化水素; 1,2,4 - トリクロロベンゼンもしくは o - ジクロロベンゼンのような塩素化芳香族炭化水素; 二硫化炭素; ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは 1,4 - ジオキサンのようなエーテル系溶媒; またはベンゼン、トルエンもしくはキシレンのような芳香族溶媒が使用できる。このカップリング反応にはメチレンクロリドが好ましい溶媒である。反応は反応原料、溶媒、濃度、および他の因子たとえば約 0 ~ 約 60 °C、通常ほぼ室温すなわち 25 °C とすることができる温度に依存して約 15 分 ~ 約 6 時間進行させる。K が

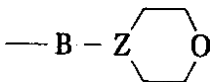
20

30

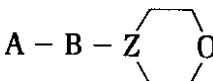


(式中、B は -C(=O)- である) の N - 保護アミノ酸 K - P<sub>4</sub> は、反応混合物から、任意の適当な方法たとえばシリカゲル上クロマトグラフィーによって単離できる。K が

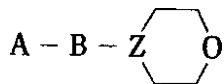
40



(式中、B は -C(=O)- 以外の基である) の置換アミノ酸 K - P<sub>4</sub> は、反応式 D における構造 8 の化合物に代えて単に、適当な中間体

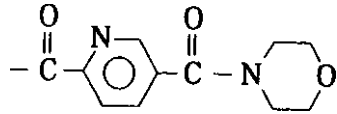


(式中、B は -C(=O)- 以外の基であり、A は Cl または OH、すなわち相当する酸、酸クロリドまたはスルホニルクロリドである) を用いることによって同様に製造できる。構造 8 の酸クロリドおよび式



(式中、Bは-C(=O)-以外の基であり、AはClまたはOH、すなわち相当する酸、酸クロリドまたはスルホニルクロリドである)の適当な中間体は、市販品を入手できるか、または周知の本技術分野の通常の熟練者には自明の方法によって容易に製造できる。

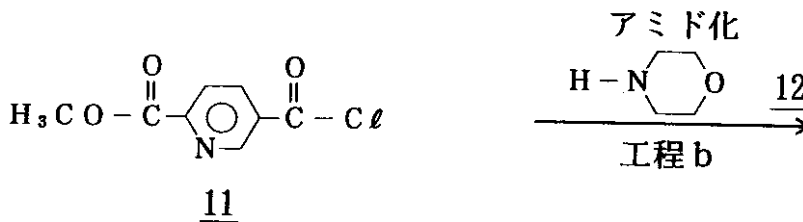
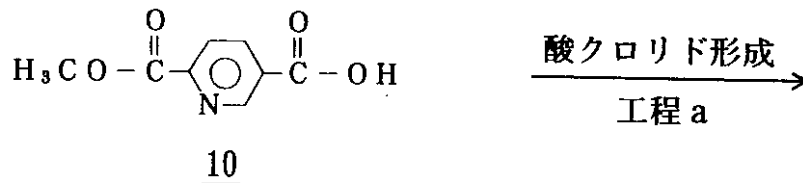
たとえば、式



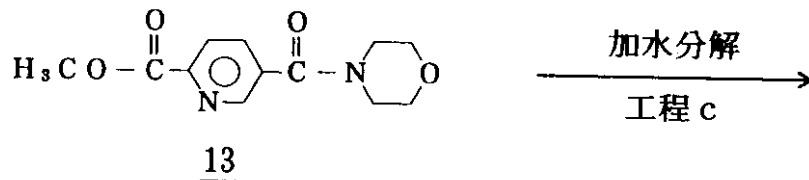
の適当な中間体は反応式E(式中、すべての置換基は上に定義した通りである)に略述するようにして製造できる。

10

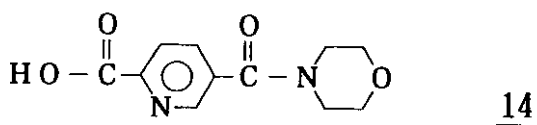
### 反応式 E



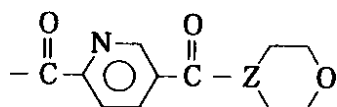
20



30



反応式 E は式



(式中、Zは前に定義した通りである)の適当な中間体を製造するための一般的合成操作を提供する。

40

工程 a においては、適当な2,5-ピリジンジカルボン酸2-メチルエステル10(Nippon Kagaku Zasshi, 1967, 88, 563)のカルボン酸官能基が、周知の本技術分野の通常の熟練者には自明の技術および操作、たとえばチオニルクロリドを用いて、その酸クロリドに変換され、相当する6-カルボメトキシニコチノイルクロリド11が得られる。

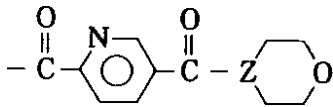
工程 b においては、酸クロリド11が周知の本技術分野の通常の熟練者には自明の技術および操作によってアミド化され、相当する5-(モルホリン-4-カルボニル)-2-ピリジンカルボン酸メチルエステル13が得られる。

工程 c においては、13のメチルエステル官能基が、周知の本技術分野の通常の熟練者には自明の技術および操作、たとえばメタノール中水酸化リチウムによって加水分解され、5

50

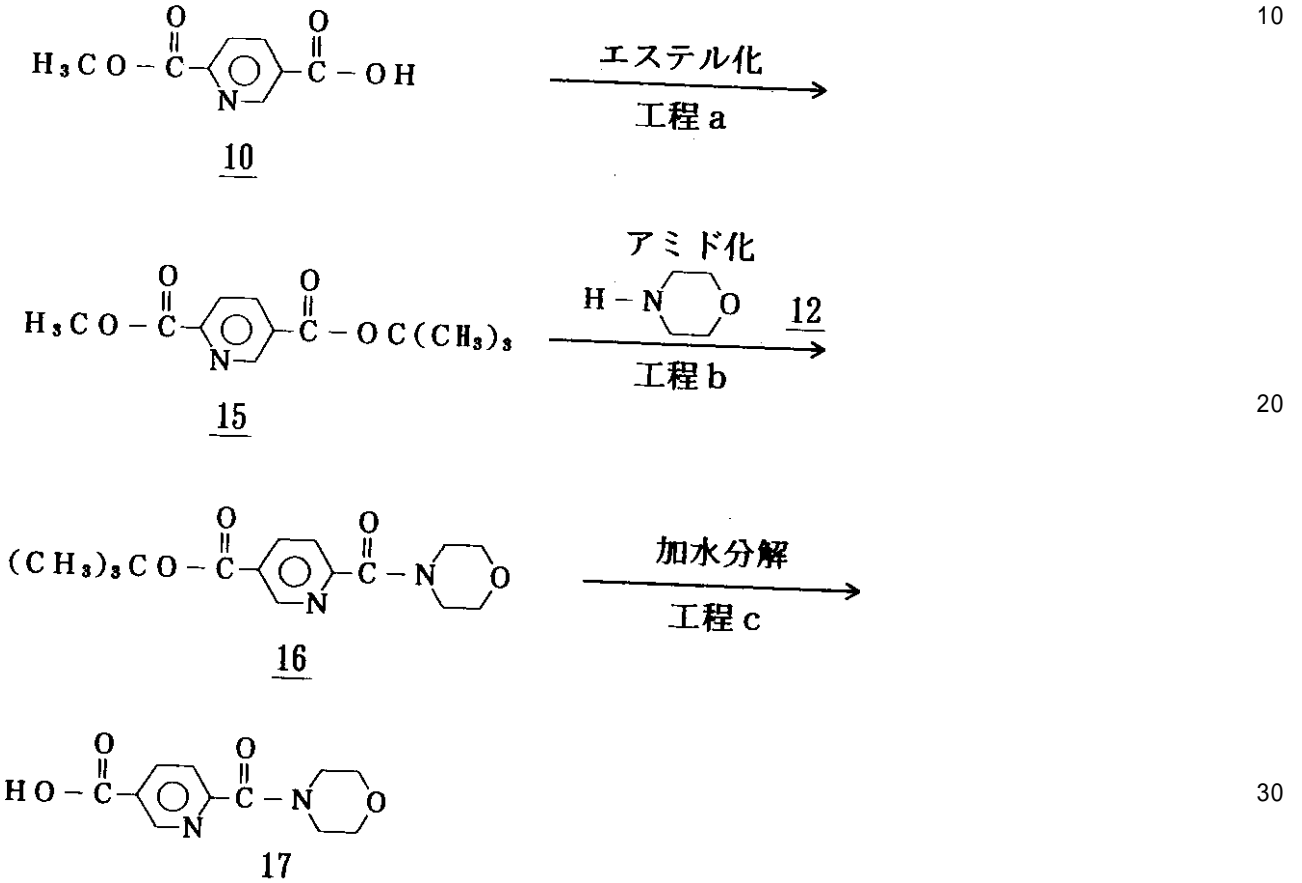
- (モルホリン - 4 - カルボニル) - 2 - ピリジンカルボン酸14が得られる。

さらに、式

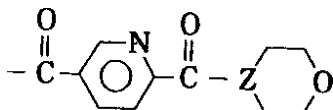


の適当な中間体が、反応式 F (式中すべての置換基は前に定義した通りである) に略述したようにして製造できる。

### 反応式 F



反応式 F は、式



(式中、Z は前に定義した通りである) の適当な中間体を製造するための一般的合成操作を提供する。

この工程 a においては、2,5 - ピリジンジカルボン酸 2 - メチルエステル10 (Nippon Kagaku Zasshi, 1967, 88, 563) の遊離カルボン酸官能基が、周知の本技術分野の通常の熟練者には自明の技術および操作、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミドの t - ブチルアルコール付加物 (Synthesis, 1979, 570) を用いて、その t - ブチルエステルに変換され、相当する 2,5 - ピリジンジカルボキシル酸 2 - メチルエステル 5 - t - ブチルエステル15 が得られる。

たとえば、2,5 - ピリジンジカルボン酸 2 - メチルエステル10 を、適当な有機溶媒たとえばメチレンクロリド中、1 モル過剰のジシクロヘキシルカルボジイミド t - ブチルアルコール付加物と混合する。反応は通常、0 ~ 室温の温度範囲で 2 ~ 24 時間行われる。2,5 - ピリジンジカルボン酸 2 - メチルエステル 5 - t - ブチルエステル15 は反応混合物から本技術分野において周知の標準的抽出方法で単離され、結晶化によって精製できる。

工程 b においては、15 のメチルエステル官能基がモルホリン12 によってアミド化され、相

10

20

30

40

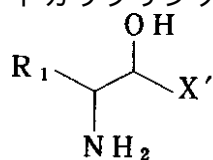
50

当する 6 - (モルホリン - 4 - カルボニル)ニコチン酸、t - ブチルエステル $16$ が得られる。

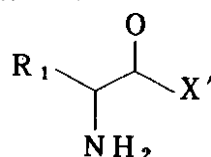
たとえば、2,5 - ピリジンジカルボン酸 2 - メチルエステル 5 - t - ブチルエステル $15$ を、適当な有機溶媒たとえばテトラヒドロフラン中 1 モル過剰のモルホリンと接触させる。反応は通常、室温から還流温度の温度範囲で 5 時間 ~ 3 日間行われる。6 - (モルホリン - 4 - カルボニル)ニコチン酸、t - ブチルエステル $16$ は反応混合物から本技術分野において周知の標準的抽出方法で単離され、結晶化によって精製できる。

工程 c においては、 $16$ の t - ブチルエステル官能基が、たとえばニトロメタン中 HCl によって加水分解され、6 - (モルホリン - 4 - カルボニル)ニコチン酸 $17$ が得られる。

一般的に式  $4$  の化合物は、本技術分野において既知の同種標準的化学反応を用いて製造できる。式  $4$  において  $\text{CFR}_3\text{R}_4$  が  $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CFH}_2$  または  $-\text{CF}_3$  の化合物の場合は、標準ペプチドカップリング法を適用する中間体は式 II a ~ b



II a



II b

(式中 X は  $\text{CFR}_3\text{R}_4$  が  $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$  または  $-\text{CF}_2\text{H}$  の場合の  $\text{CFR}_3\text{R}_4$  であり、 $\text{R}_1$  は式 1 において定義した通りである) の化合物である。同様に、上記反応式中に示した記号  $\text{P}_2$ 、 $\text{P}_3$ 、 $\text{P}_4$ 、および  $\text{K}$  も式 1 において定義した通りであるが、それらの亜群または他の改変のある基で、このような改変を示すために特定の記号にプライム符号を使用して区別された場合にはこの限りではない。反応式 G においては、記号 "X" が  $\text{CFR}_3\text{R}_4$  基の亜群としての改変を示すために使用されていることに留意すべきである。これらの化合物の製造および応用は反応式 G に示す。

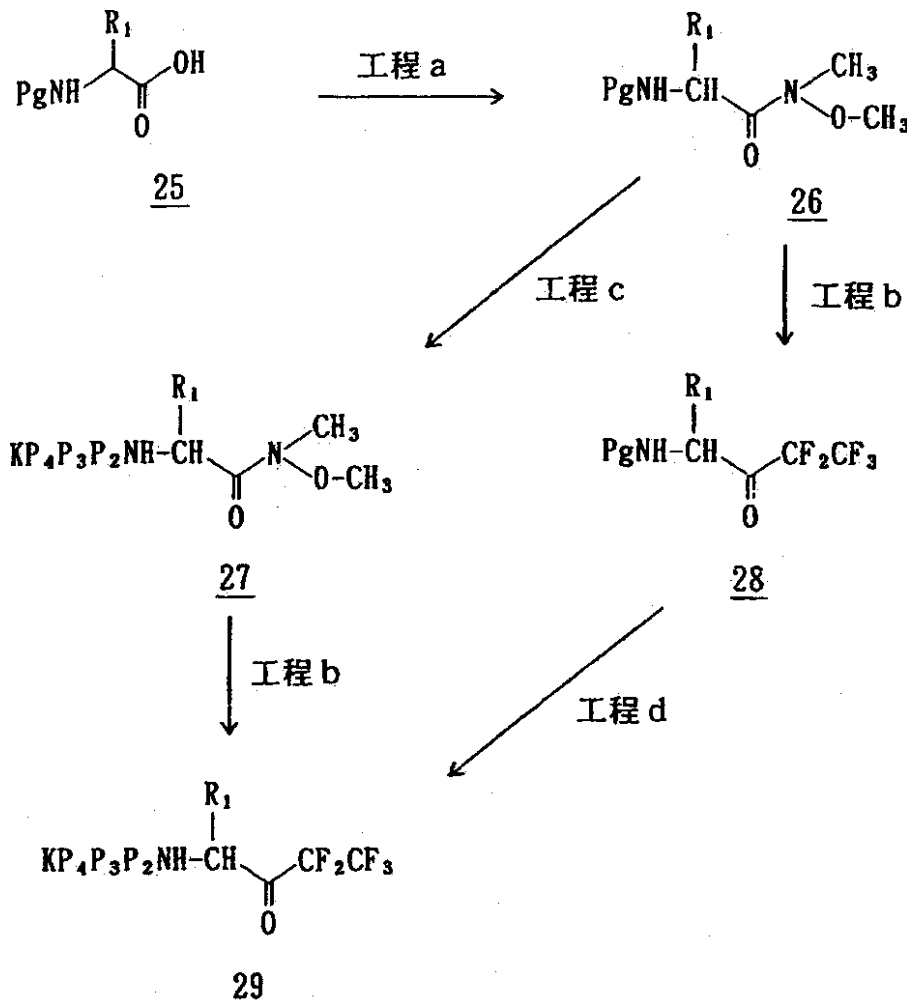
10

20



置換アザラクトン19は、無水ペンタフルオロプロパン酸または酸ハライドで処理される  
式4において $\text{CFR}_3\text{R}_4$ が $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ である化合物の別の製造経路を反応式Hに示す。

**反応式H**



化合物25として特定された必要な出発原料は、市販品をまたは既知の従来技術の原理および方法により、容易に入手できる。「Pg」の記号は先に詳細に説明した適当な保護基を意味する。

反応式Hの工程aでは、保護アミノ酸25がヒドロキサメート26に変換される。このアミド化は、保護アミノ酸25とN-アルキルO-アルキルヒドロキシシルアミンを使用し、2つのアミノ酸の間のカップリング反応によって行われる。標準的なカップリング反応は2つのアミノ酸の間のカップリングについて前述した標準的カップリング操作を用いて実施し、ヒドロキサメート26を得ることができる。

工程bにおいては、保護されたヒドロキサメート26を保護されたペンタフルオロケトン28（または29）に変換する。この反応は以下の文献M.R. Angelastro, J.P. Burkhart, P. Bey, N. P. Peet, Tetrahedron Letters, 33 (1992) 3265-3268に記載されたタイプの反応を用いて実施できる。

工程cにおいては、ヒドロキサメート26はT.H. Green "Protection Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1981, 7章に記載されているように本技術分野でよく知られた条件下に脱保護し、脱保護されたヒドロキサメートを得る。保護されたヒドロキサメートは、反応式Gに前述した方法を用いペプチド結合を介して適当に保護された次のアミノ酸をカップリングすることによりもしくはフラグメントの縮合によりまたは両方法の組合せにより延長して、延長されたペプチド27を得る。

工程dにおいては、ケトン28を前述の条件下に脱保護する。脱保護されたケトン28は、反

10

20

30

40

50

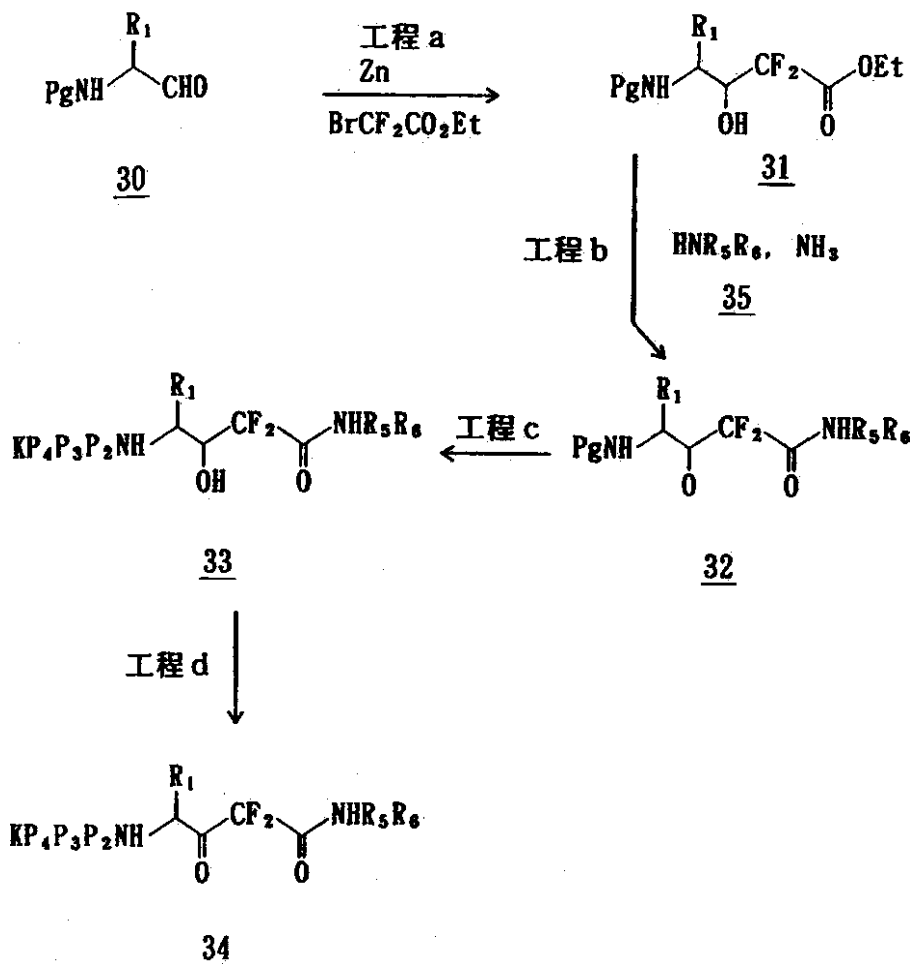
応式 G に前述した方法を用いペプチド結合を介して適当に保護された次のアミノ酸をカップリングすることによりもしくはフラグメントの縮合によりまたは両方法の組合せにより延長して、延長されたケトン 29 を得る。

別法として、25 の相当する保護されたアミノ酸エステル [ すなわち、 $\text{PgNH-CH(R}_1\text{)C(=O)OR}_4$ 、26a、式中、 $\text{R}_4$  は上に定義した通りである ] をヒドロキサメート 26 に代えて使用することができる。25 の相当する保護されたアミノ酸エステルは市販品を入手できるか、または本技術分野の通常の熟練者にはよく知られた操作で 25 から容易に合成される。工程 b においては、アミノ酸エステル 26a は、相当するヒドロキサメートに用いたのと全く同じ様式で保護されたペントフルオロケトン 28 (または 29) に変換される。工程 c および d はヒドロキサメート 26 を用いた場合に採用された工程と同じである。

反応式 H はまた、式 4 において  $\text{CFR}_3\text{R}_4$  が  $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$  または  $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$  である化合物の製造にも適用が可能で、アミノ酸エステル 26a は、適当な無水溶媒、たとえばエーテル、THF または トルエン 中 4 ~ 8 当量の  $\text{MeLi/LiBr}$  の存在下に 4 ~ 8 当量のヨウ化ペルフルオロプロピルまたはヨウ化ペルフルオロブチルでアルキル化される。反応は  $-100 \sim 0$  の低温好ましくは  $-30 \sim -80$  で実施され、それぞれ保護されたペルフルオロプロピルアミノケトンおよび保護されたペルフルオロブチルアミノケトンを与える。工程 c および d はヒドロキサメート 26 を用いた場合に採用される工程と同じである。

式 4 において  $\text{CFR}_3\text{R}_4$  が  $-\text{CF}_2\text{C(=O)-NR}_5\text{R}_6$  (式中、 $\text{R}_5$  および  $\text{R}_6$  は式 1 において定義した通りである) の製造には反応式 I を使用できる。

### 反応式 I



反応式 I の工程を行うには、保護基がカルバメート、好ましくは Pg がベンジルオキシカルボニル (Cbz) であるアルデヒド 30 から開始するのが好ましい。このように保護されたアルデヒドを亜鉛の存在下に、プロモジフルオロ酢酸のエステル好ましくはエチルエステルとの縮合反応に付す。反応は好ましくは、たとえばテトラヒドロフラン、エーテル、ジメ

10

20

30

40

50

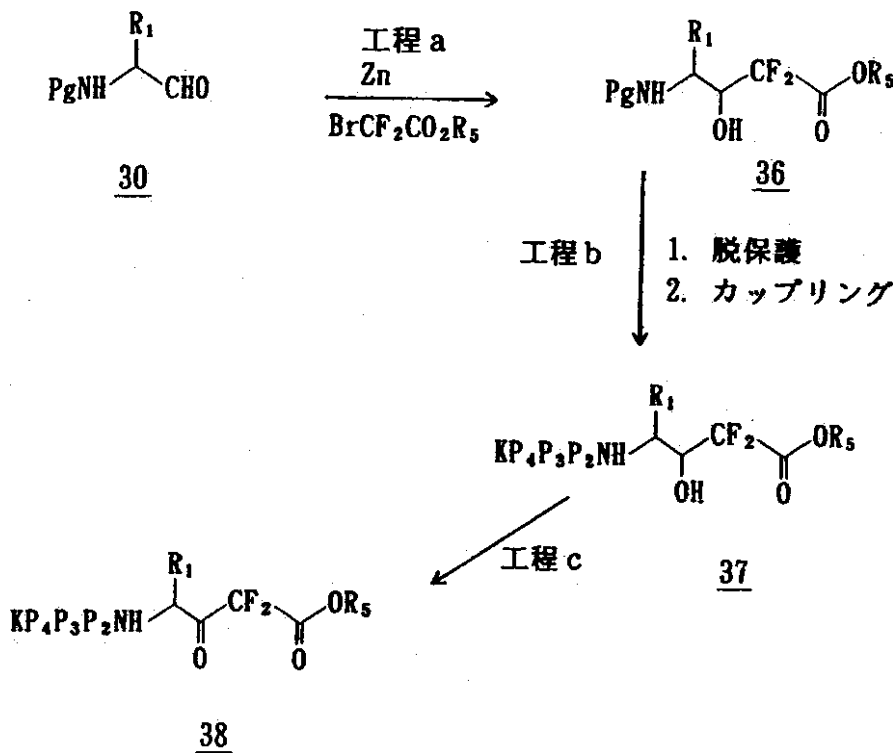
トキシエタン等の無水非プロトン性溶媒中で窒素雰囲気下を実施される。反応混合物を還流条件下、好ましくは約60℃で約1～12時間、穏やかに加熱する。反応式Iのエステル31を相当する一級アミン35と無水条件下好ましくはTHFのような溶媒を用いて処理し、二級または三級アミド32に変換する。アミド化は0℃または室温で開始し、反応を完結させるために反応混合物を還流加熱が必要な場合もある。

工程cにおいては、形成されたアミド32をT.H.Green "Protection Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, 1981, 7章に記載されているように本技術分野でよく知られた条件下に脱保護し、構造32の脱保護されたアミドを得る。脱保護されたアミドは、反応式Bに前述した方法を用いペプチド結合を介して適当に保護された次のアミンをカップリングすることによりもしくはフラグメントの縮合によりまたは両方法の組合せにより延長して、延長されたペプチド33を得る。

工程dにおいては、アルコール33のアルコール官能基を、ついで周知の本技術分野の熟練者には自明の技術および操作により、たとえばシュウ酸クロリドおよびジメチルスルホキシドを用いるスワーン酸化によって酸化し、式34の化合物を得る。

式4においてCFR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>が-CF<sub>2</sub>C(=O)-OR<sub>5</sub>(式中、R<sub>5</sub>は式1において定義した通りである)の製造には反応式Jを使用できる。

### 反応式J



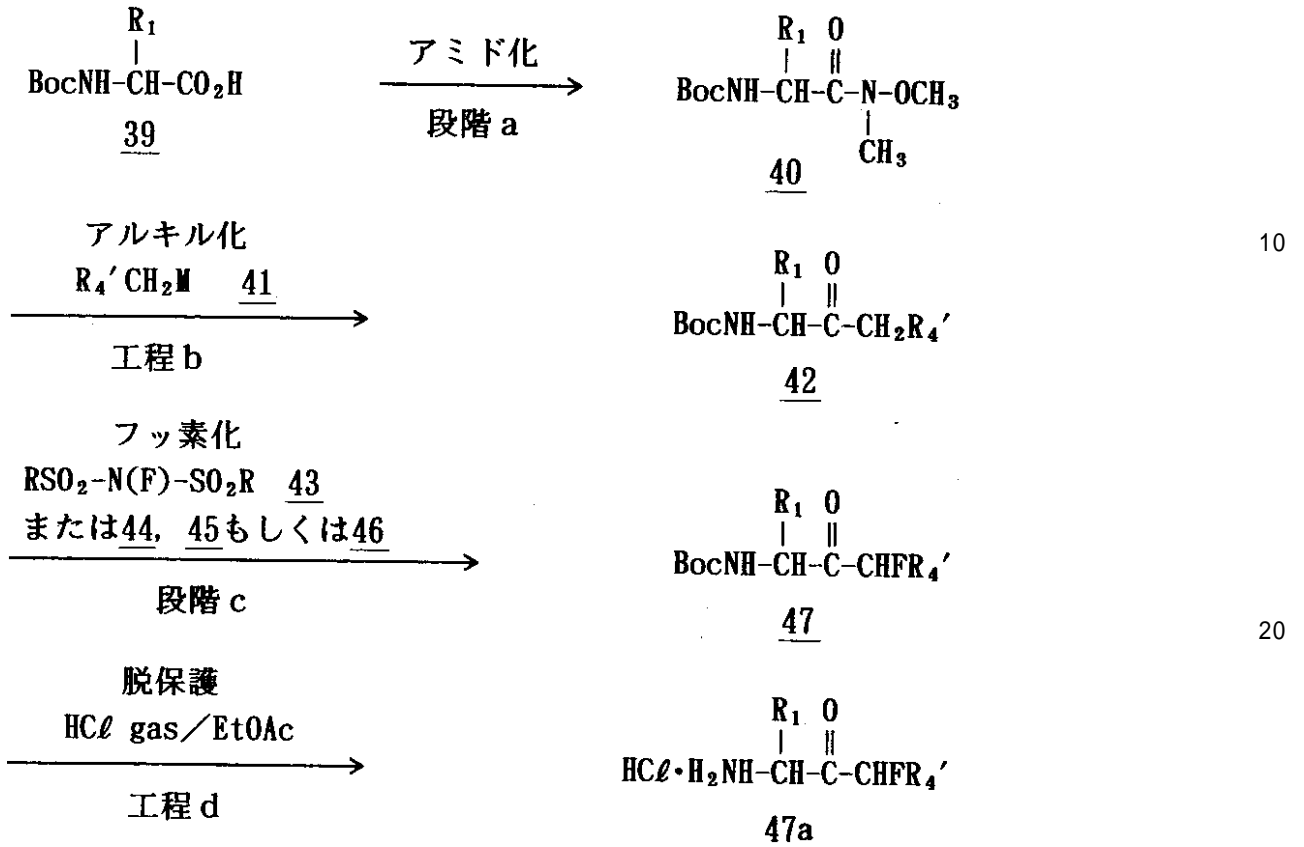
工程aは反応式Iの工程aと類似し、R<sub>5</sub>のすべての定義に適用可能である。同様に、反応式Jにおける工程bは反応式Iの工程cに用いられる工程と同じであるかまたは類似し、反応式J、工程cは反応式Iの工程dに用いられる工程と同じであるかまたは類似する。

式1の合成に用いられるすべてのアミノ酸は、市販品を入手できるかまたは容易に合成される。たとえば、P<sub>2</sub>において定義されたアミノ酸誘導体Pro(4-OAc)は本技術分野の通常の熟練者によく知られた方法を用いてPro残基ををエステル化することにより作成できる。

さらにCFR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>が-CHFR<sub>4</sub>(式中、R<sub>4</sub>は(C<sub>1-8</sub>)アルキル、(C<sub>3-12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>6-10</sub>)アリールまたは(C<sub>6-10</sub>)アリール(C<sub>1-6</sub>)アルキルである)の構造5のアミノ化合物は、反応式K(式中、すべての置換基は先に定義した通りである)に記載のようにして製造できる。アミノ基はt-ブチルオキシカルボニル基で保護されているが、上述の

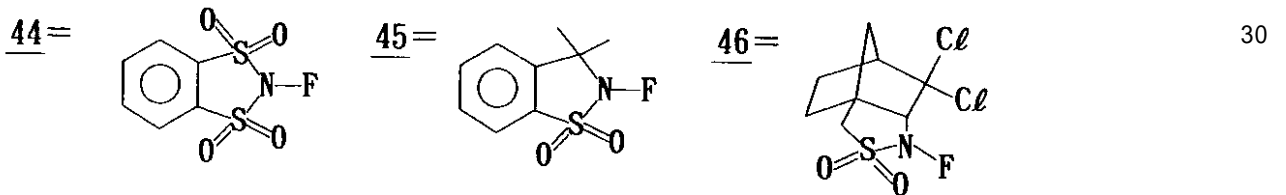
他の適当なアミノ保護基も使用できることは本技術分野の熟練者には自明の通りである。

### 反応式 K



R = CF<sub>3</sub>, フェニル

M = Li, Mg



工程 a においては、構造39の適当な酸が、周知の本技術分野の通常の熟練者には自明の技術および操作により、たとえば1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) を用いるカップリング反応により、N-メチル-N-メトキシアミンでアミド化され、構造40の相当するアミドが得られる。

工程 b においては、構造40の適当なアミドが、構造41の適当なアルキル金属化合物によってアルキル化され、構造42の相当するケト化合物が得られる。

たとえば、構造40の適当なアミドを、適当な非プロトン性無水有機溶媒たとえばテトラヒドロフランまたはジエチルエーテル中、構造41の適当なアルキル金属化合物で処理する。反応は通常、-78 ~ -40 の温度範囲で30分 ~ 5時間行われる。構造42の相当するケト化合物は反応域から本技術分野において既知の抽出方法によって回収され、クロマトグラフィーによって精製できる。

工程 c においては、構造42の適当なケト化合物が、構造43のN-フルオロスルホンイミド化合物または別のフッ素化試薬44、45もしくは46によってフッ素化され、構造47の保護されたアミノ化合物が得られる。これは、アミノ末端基がBoc基で置換されCFR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>が-CHFR<sub>4</sub>である構造5のアミノ化合物である。

たとえば、構造42の適当なケト化合物を、適当な無水非プロトン性有機溶媒たとえばテト

10

20

30

40

50

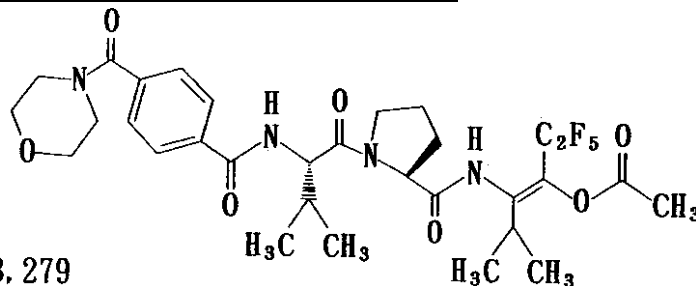
ラヒドロフラン中、 $-78 \sim -40$  の温度範囲で、適当な非求核性塩基たとえばリチウムジイソプロピルアミドで5分～2時間処理する。反応混合物について構造42のN-フルオロスルホンイミド化合物を添加し、反応を $-78 \sim -40$  の温度範囲で30分～10時間行う。CFR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>が-CHFR<sub>4</sub>である構造5のN-t-Boc保護アミノ化合物は反応域から本技術分野において既知の抽出方法によって回収され、クロマトグラフィーによって精製できる。以下の実施例は代表的な合成例を提供する。これらの実施例は単に例示的なものであっていかなる意味においても本発明の範囲の限定を意図するものではないことを理解すべきである。実施例中に用いられる以下の記号は以下に指示する意味を有する。すなわち“g”はグラム、“mmol”はミリモル、“ml”はミリリットル、“bp”は沸点、“mp”は融点、“°C”は摂氏での温度、“mmHg”は水銀柱のミリメートル、“μl”はマイクロリットル、“μg”はマイクログラム、“μM”はマイクロモルを意味する。“Et<sub>3</sub>N”はトリエチルアミン、“CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>”はメチレンクロリド、“EtOAc”は酢酸エチル、“NMM”はN-メチルモルホリン、“IBCF”はクロロギ酸イソブチル、“DMF”はN,N-ジメチルホルムアミドである。燃焼分析の結果は計算値の±0.4%以内であった。NMRスペクトルはとくに指示のない限りCDCl<sub>3</sub>中で得られた。<sup>1</sup>Hおよび<sup>13</sup>C NMRシグナルはテトラメチルシランからのppmで記録し、<sup>19</sup>F NMRシグナルはCFCl<sub>3</sub>からのppmで記録する。カップリング定数はヘルツ(Hz)で記録する。

10

## 例 1

(E)-N-[4-(4-モルホリニルカルボニル)ベンゾイル]-L-バリル-N-[2-(アセチルオキシ)-3,3,4,4,4-ペンタフルオロ-1-(1-メチルエチル)-1-ブテニル]-L-プロリンアミドの製造

20



MDL 103,279

N-[4-(4-モルホリニルカルボニル)ベンゾイル]-L-バリル-N-[3,3,4,4,4-ペンタフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソブチル]-L-プロリンアミド(2.00g、3.16mmol、欧州特許出願公開0529568A1号)、Et<sub>3</sub>N(0.66ml、4.74mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(0.77g、6.32mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8ml)中溶液をN<sub>2</sub>雰囲気下に攪拌しながら $-20^{\circ}\text{C}$ に冷却し(ドライアイス-CCl<sub>4</sub>浴)、これに無水酢酸(0.89ml、9.48mmol)を5分間を要して滴下して加える。 $-20^{\circ}\text{C}$ に1.5時間置いたのち、反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(70ml)で希釈し、有機相を0.5N塩酸水溶液(2×50ml)について0.5N塩酸水溶液-食塩水(1:9)の混合物50mlで洗浄する。乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)濃縮すると粗生成物が得られる。粗生成物は酢酸エチル-ヘキサンから再結晶が可能で、標記化合物が白色の結晶性固体として得られる(MDL 103,279;2.25g、収率85%、2回の結晶)。mp 127~137 (分解)。

30

TLC R<sub>f</sub> 0.34 (1:9アセトン-酢酸エチル)

<sup>1</sup>H NMR 8.02(br s, 1H, NHC=C), 7.88-7.84(m, 2H, 1/2アリアル), 7.51-7.46(m, 2H, 1/2アリアル), 6.85(br d, 1H, J=8.9Hz, NH), 4.87(dd, 1H, J=6.3, 8.8Hz, CH), 4.65(dd, 1H, J=2.6, 8.0Hz, CH), 3.92-3.54(m, 8H), 3.39(br s, 2H), 2.73(septet, 1H, J=6.9Hz, CHC=C), 2.52-2.24(m, 1H), 2.24(s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.25-1.85(m, 4H), 1.08(d, 3H, J=6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.07(d, 3H, J=6.7Hz, CH<sub>3</sub>), 1.05(d, 3H, J=6.8Hz, CH<sub>3</sub>), 1.01(d, 3H, J=6.8Hz, CH<sub>3</sub>)

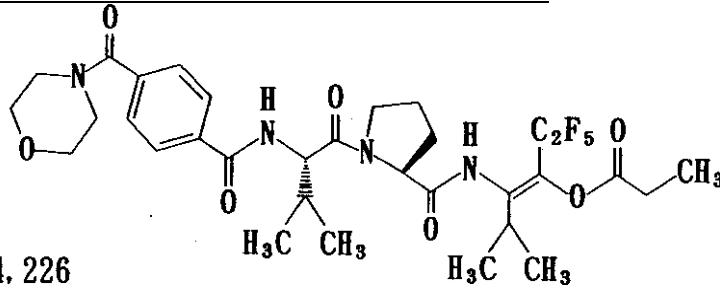
<sup>19</sup>F NMR -83.55(s, CF<sub>3</sub>), -116.50(br s, CF<sub>2</sub>)MS(Cl, CH<sub>4</sub>)m/z(相対強度)675(MH<sup>+</sup>, 25), 359(100), 317(75), 262(28), 230(40), 210(22), 70(52)分析(C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)C, H, N

40

50

## 例 2

(E) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 3,3,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - ( 1 - オキソプロポキシ ) - 1 - プテニル ] - L - プロリンアミドの製造



MDL 104,226

N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - オキソブチル ] - L - プロリンアミドを、例 1 に用いたのと同じ一般的操作を使用して、無水プロピオン酸で処理し、粗生成物を酢酸エチルから再結晶するとMDL 104,226が白色の固体として得られる。収率69%、mp 138~144 (分解)。

TLC R<sub>f</sub> 0.35 ( 1 : 9 アセトン - 酢酸エチル )

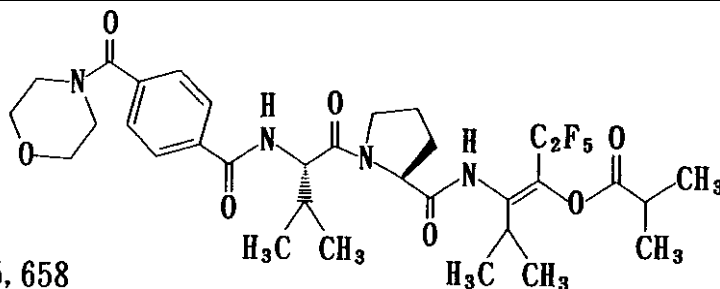
<sup>1</sup>H NMR 8.00(br s, 1H, NHC=C), 7.88-7.84(m, 2H, 1/2アリアル), 7.52-7.46(m, 2H, 1/2アリアル), 6.85(br d, 1H, J=8.8Hz, NH), 4.87(dd, 1H, J=6.3, 8.8Hz, CH), 4.65(dd, 1H, J=2.6, 8.0Hz, CH), 3.92-3.53(m, 8H), 3.40(br s, 2H), 2.71(septet, 1H, J=6.9Hz, CHC=C), 2.52(q, 2H, J=7.5Hz, COCH<sub>2</sub>), 2.50-2.40(m, 1H), 2.24-1.85(m, 4H), 1.22(t, 3H, J=7.5Hz, CH<sub>3</sub>), 1.08(d, 3H, J=6.9Hz, CH<sub>3</sub>), 1.07(d, 3H, J=6.5Hz, CH<sub>3</sub>), 1.05(d, 3H, J=6.8Hz, CH<sub>3</sub>), 1.01(d, 3H, J=6.7Hz, CH<sub>3</sub>)

<sup>19</sup>F NMR -83.57(s, CF<sub>3</sub>), -116.27および-116.55(ABquartet, J=280Hz, CF<sub>2</sub>)

MS(Cl, CH<sub>4</sub>)m/z(相対強度)689(MH<sup>+</sup>, 17), 414(20), 373(100), 317(22), 77(54), 75(23), 70(20)  
分析(C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>)C, H, N

## 例 3

(E) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ ) - 1 - プテニル ] - L - プロリンアミドの製造



MDL 105,658

N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - オキソブチル ] - L - プロリンアミドを、例 1 に用いたのと同じ一般的操作を使用して、無水イソ酪酸で処理し、粗生成物を酢酸エチルから再結晶するとMDL 105,658が白色の固体として得られる。

収率54%、mp 135~142 (分解)。

TLC R<sub>f</sub> 0.34 ( 1 : 9 アセトン - 酢酸エチル )

<sup>1</sup>H NMR 7.98(br s, 1H, NHC=C), 7.89-7.84(m, 2H, 1/2アリアル), 7.51-7.46(m, 2H, 1/2アリアル), 6.87(br d, 1H, J=8.8Hz, NH), 4.87(dd, 1H, J=6.3, 8.8Hz, CH), 4.65(dd, 1H, J=2.6, 8.1Hz, CH), 3.94-3.55(m, 8H), 3.40(br s, 2H), 2.74(septet, 1H, J=7.0Hz, COCH), 2.68(septet, 1H, J=6.9Hz, CHC=C), 2.50-2.40(m, 1H), 2.25-1.86(m, 4H), 1.26(d, 6H, J=7.0Hz, 2 x CH<sub>3</sub>), 1.09(d, 3H, J=6.9Hz, CH<sub>3</sub>), 1.07(d, 3H, J=6.8Hz, CH<sub>3</sub>), 1.05(d, 3H, J=6.9Hz, CH<sub>3</sub>), 1.01(d, 3H, J=6.7Hz, CH<sub>3</sub>)

10

20

30

40

50

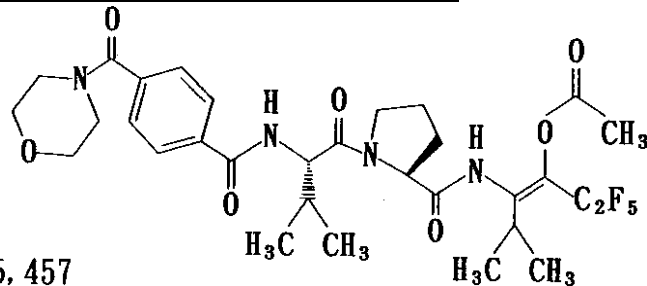
$^{19}\text{F}$  NMR - 83.68(s,  $\text{CF}_3$ ), - 116.16および - 116.66(ABquartet,  $J=282\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_2$ )

MS( $\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_4$ ) $m/z$ (相対強度)703( $\text{MH}^+$ , 20), 387(56), 317(78), 290(28), 230(35), 91(100), 89(80), 71(90), 70(80)

分析( $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_7$ )C, H, N

例 4

(Z) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミドの製造



MDL 105,457

N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - オキソブチル ] - L - プロリンアミド (0.50 g, 0.79mmol)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.16ml, 1.19mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.19 g, 1.58mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) 中の溶液を  $\text{N}_2$  雰囲気下に攪拌しながら還流加熱し、これに無水酢酸 (0.22ml, 2.37mmol) を滴下して加える。30分還流後、反応混合物を冷却し、反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45ml) で希釈し、0.5 N 塩酸水溶液 (2 × 35ml) ついで 0.5 N 塩酸水溶液 - 食塩水 (1 : 9) の混合物 25ml で洗浄する。乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮すると粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー (5 × 17cm シリカゲルカラム) に付し酢酸エチルで溶出し、ついでジエチルエーテルから再結晶すると、MDL 105,457 が白色の固体として得られる。収量 49mg (9%)。

TLC  $R_f$  0.17 (酢酸エチル)

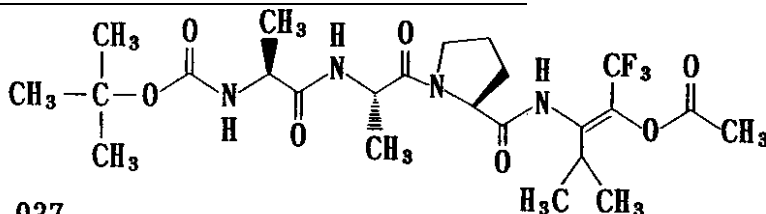
$^1\text{H}$  NMR 7.96(br s, 1H,  $\text{NHC}=\text{C}$ ), 7.89-7.83(m, 2H, 1/2アリアル), 7.53-7.46(m, 2H, 1/2アリアル), 6.78(br d, 1H,  $J=8.7\text{Hz}$ , NH), 4.84(dd, 1H,  $J=6.6, 8.8\text{Hz}$ , CH), 4.61(dd, 1H,  $J=2.6, 8.0\text{Hz}$ , CH), 3.97-3.53(m, 8H), 3.41(br s, 2H), 3.13(septet, 1H,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CHC}=\text{C}$ ), 2.50-2.39(m, 1H), 2.20-2.03および 2.01-1.87(prm, 4H), 2.13(s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 1.11(d, 6H,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2 ×  $\text{CH}_3$ ), 1.06(d, 3H,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.02(d, 3H,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ )

$^{19}\text{F}$  NMR - 84.73(t,  $J=3\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), -113.63(br s,  $\text{CF}_2$ )

MS( $\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_4$ ) $m/z$ (相対強度)675( $\text{MH}^+$ , 17), 635(16), 385(100), 121(30)

例 5

(E) - N - [ ( 1,1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - アラニル - L - アラニル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロベニル ] - L - プロリンアミドの製造



MDL 45,037

方法 A : (E) - N - [ ( 1,1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - アラニル - L - アラニル - N - [ 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - オキソプロピル ] - L - プロリンアミド (1.00 g, 1.97mmol、欧州特許出願公開0195212号) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 ml) 中溶液を、 $\text{N}_2$  雰囲気下に攪拌しながら、-20 に冷却し (ドライアイス -  $\text{CCl}_4$  浴)、これに無水酢酸 (0.56ml, 5.90mmol)、ついで直ちにを 4 - ジメチルアミノピリジン (480mg, 3.93mmol) を加える。-20 に 2 時間放置後、反応混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75ml) で希

10

20

30

40

50

釈し、0.5N塩酸水溶液(2×50ml)ついで0.5N塩酸水溶液-食塩水(1:9)の混合物50mlによって洗浄する。乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮すると粗生成物が得られる。フラッシュクロマトグラフィー(6×17cmシリカゲルカラム)に付し酢酸エチル-ヘキサン(85:15)で溶出すると、MDL 45,037 [0.54g(50%)]が白色の固体として得られる。

mp 111~114 (分解)。

TLC R<sub>f</sub> 0.35 (酢酸エチル)

<sup>1</sup>H NMR 8.44(br s, 1H, NHC=C), 7.88(br d, 1H, J=6.7Hz, NH), 5.29(br d, 1H, J=7.4Hz, NH), 4.94-4.82(m, 1H, CH), 4.75(dd, 1H, J=2.8, 8.0Hz, CH), 4.61-4.45(m, 1H, CH), 3.79-3.68および3.68-3.57(pr m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.70(septet, 1H, J=6.9Hz, CHC=C), 2.36-1.96(m, 1H), 2.23(s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 1.44(s, 9H, O-t-Bu), 1.33(d, 3H, J=6.8Hz, CH<sub>3</sub>), 1.24(d, 3H, J=6.8Hz, CH<sub>3</sub>), 1.00(d, 3H, J=6.8Hz, CH<sub>3</sub>), 0.96(d, 3H, J=6.90Hz, CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C NMR 172.2, 171.9, 171.2, 167.9, 155.7, 139.9, 132.9(q, J=35.0Hz), 119.9(q, J=274.5Hz, CF<sub>3</sub>), 80.4, 49.5, 47.5, 46.2, 30.2, 28.3, 28.25, 27.9, 24.9, 20.1, 20.02, 19.96, 19.1, 19.0, 18.5

<sup>19</sup>F NMR -66.04(s, CF<sub>3</sub>)

IR(CHCl<sub>3</sub>液膜)3428, 3293, 2980, 2936, 2878, 1788, 1670, 1630, 1460, 1370, 1333, 1244, 1219, 1179, 1141, 1117, 756cm<sup>-1</sup>

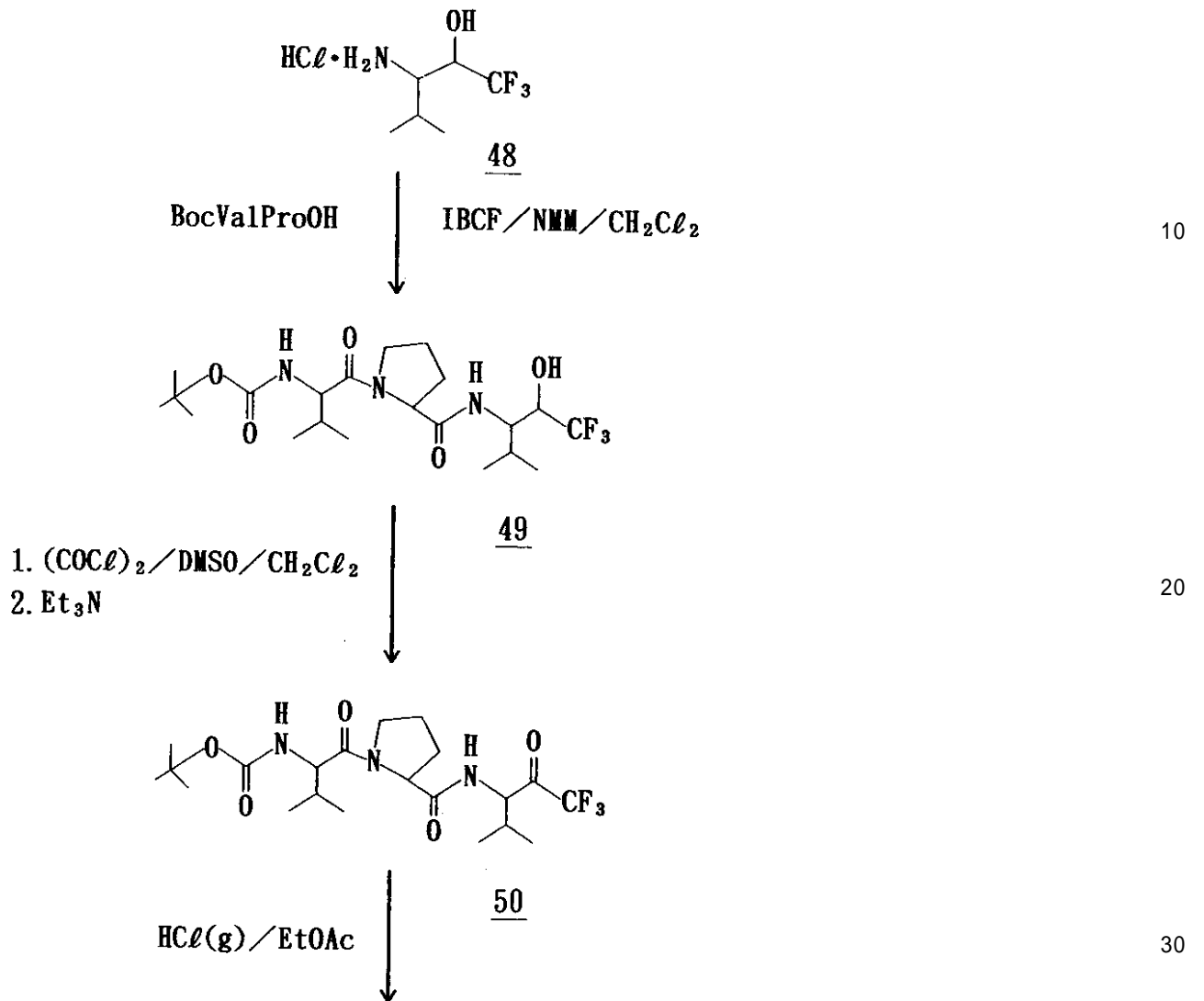
MS(Cl, CH<sub>4</sub>)m/z(相対強度)551(MH<sup>+</sup>, 38), 495(100), 453(18), 452(17), 340(17), 309(52), 284(13), 70(19)

分析C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>C, H, N

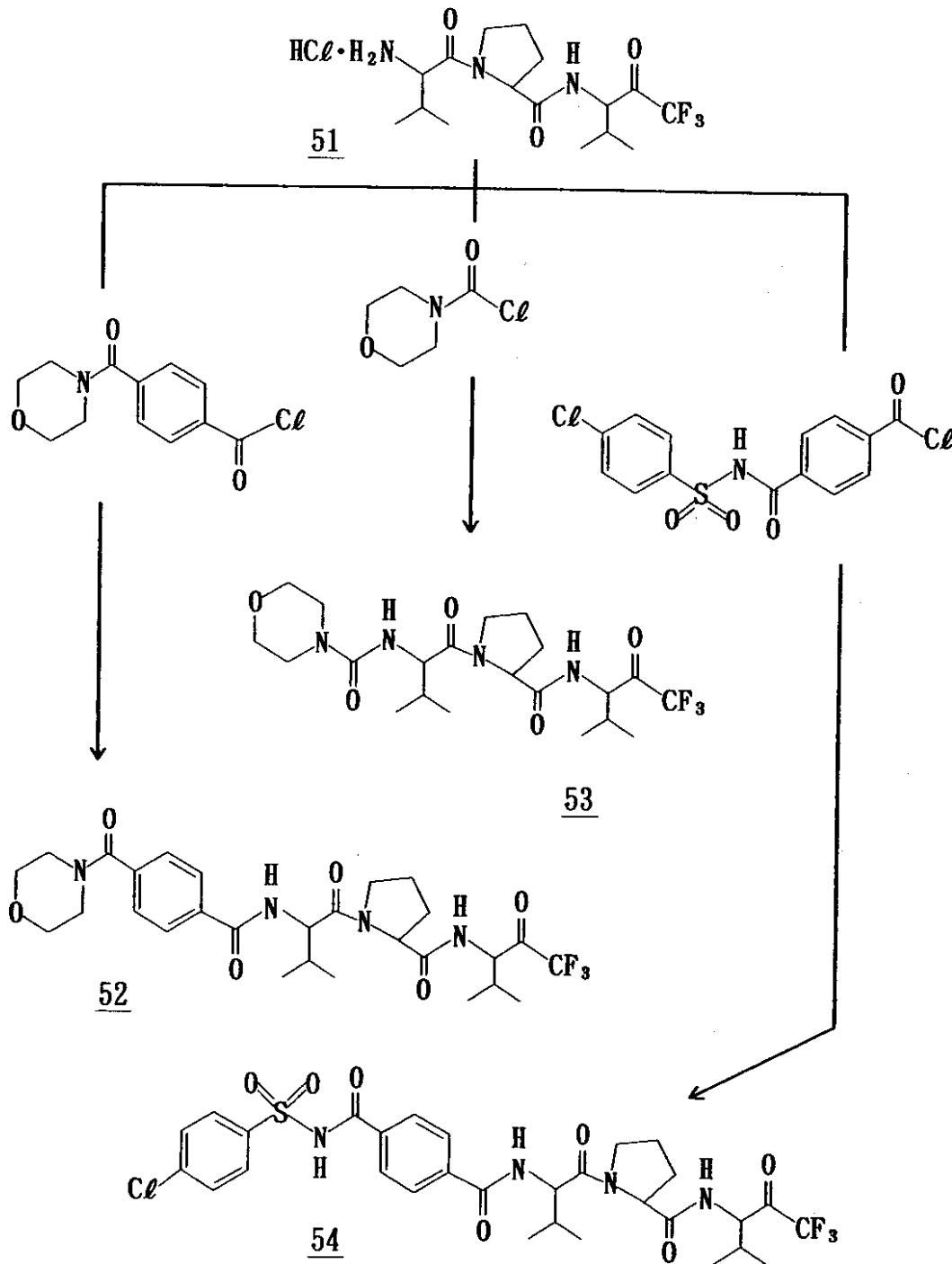
方法B: N-[ (1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-アラニル-L-アラニル-N-[3,3,3-トリフルオロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソプロピル]-L-プロリンアミド(254mg, 0.50mmol、欧州特許出願公開0195212号)のピリジン(1.25ml)中溶液を、N<sub>2</sub>雰囲気下に攪拌しながら氷-水浴中で冷却し、これに無水酢酸(0.47ml、5.0mmol)を滴下して加える。26時間置いたのち、反応混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(45ml)で希釈し、有機相を0.5N塩酸水溶液(2×30ml)ついで0.5N塩酸水溶液-食塩水(1:9)の混合物40mlによって洗浄する。乾燥して(MgSO<sub>4</sub>)濃縮すると、粗生成物[0.32g、91%(E)-エノールアセテート、<3%出発原料、3%(Z)-エノールアセテート、<sup>19</sup>F NMRによる]が得られ、フラッシュクロマトグラフィー(3×16cmシリカゲルカラム)に付し酢酸エチル-ヘキサン(4:1)で溶出すると、MDL 45,037が得られる。

例6~8においてCFR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>置換基が-CF<sub>3</sub>である標記化合物の中間体はすべて反応式Lの方法で製造できる。

## 反応式 L



反応式 L (つづき)



10

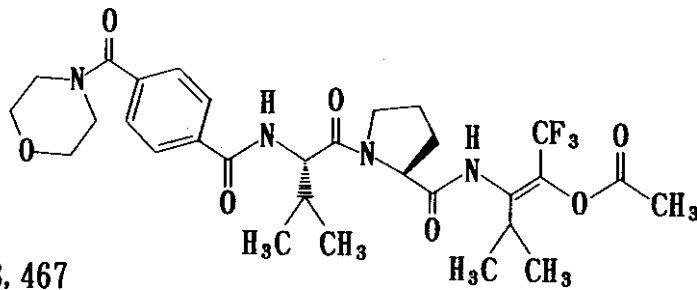
20

30

例 6

40

(E) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロペニル ] - L - プロリンアミドの製造

**MDL 103,467**

工程 a : N - [ ( 1,1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - バリル - N - [ 3,3,3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) プロピル ] - L - プロリンアミド ( 49 )

10

Boc-L-Val-Pro-OH ( 2.00 g、6.36mmol ) の CH<sub>3</sub>CN ( 85ml ) 中溶液を窒素雰囲気下に攪拌しながら - 18 に冷却し、これに NMM ( 0.70ml、6.36mmol )、ついで IBCF ( 0.83ml、6.36mmol ) を加える。15 分間置いたのち、CH<sub>3</sub>CN ( 25ml ) 中 48 ( エナンチオマーの単一对、1.78 g、6.36mmol ) および NMM ( 0.70ml、6.36mmol ) の薄い懸濁液を加える。3 時間攪拌し、ついで反応混合物を放置して温度を室温まで上昇させる。反応混合物を濃縮し、残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 400ml ) と 0.5 N 塩酸水溶液 ( 200ml ) に分配する。酸性の水層をさらに CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100 ml ) によって抽出し、有機抽出液を合わせて 0.5 N 塩酸水溶液、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 × 200ml ) および食塩水 ( 125ml ) で洗浄する。乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) 濃縮すると粗製の 49 が得られる。EtO<sub>2</sub> - ヘキサンと磨砕し、ろ過すると 49 [ 2.41 g ( 81% ) ]、2 つのジアステレオマーの混合物、比 : 約 1 : 1 ] が灰色の固体として得られる。

20

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub> ) 7.70 ( br d, 0.5H, NH ), 7.39 ( br d, 0.5H, NH ), 6.77 ( br d, 0.5H, NH ), 6.71 ( br d, 0.5H, NH ), 6.39 ( d, 0.5H, OH ), 6.36 ( d, 0.5H, OH ), 4.40-4.26 ( m, 1H, CH ), 4.09-3.94 ( m, 2H ), 3.94-3.46 ( m, 3H ), 2.20-1.60 ( m, 6H ), 1.37 ( s, 9H, t-Bu ), 0.98-0.72 ( m, 12H, 4 × CH<sub>3</sub> )

<sup>19</sup>F NMR - 74.04 ( d, J=6.8Hz, CF<sub>3</sub>, ジアステレオマー A ), - 74.14 ( d, J=6.8Hz, CF<sub>3</sub>, ジアステレオマー B )

MS ( DCI, CH<sub>4</sub> ) m/z ( 相対強度 ) 468 ( MH<sup>+</sup>, 40 ), 412 ( 92 ), 368 ( 100 )

分析 ( C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> ) C, H, N

工程 b : N - [ ( 1,1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - バリル - N - [ 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - オキソプロピル ] - L - プロリンアミド ( 50 )

30

シュウ酸クロリド ( 0.31ml、3.56mmol ) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 30ml ) 中溶液を攪拌しながら - 60 に冷却し、これに DMSO ( 0.51ml、7.12mmol ) を滴下して加える。6 分間置いたのち、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 ml ) および DMSO ( 3 ml ) の混合物中 49 ( 1.11 g、2.37mmol ) の溶液を徐々に加え、20 分後に Et<sub>3</sub>N ( 1.99ml、14.25mmol ) を添加する。反応混合物の温度を室温まで上昇させて、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100ml ) で希釈し、0.5 N 塩酸水溶液 ( 2 × 150ml )、半飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 × 100ml ) ついで食塩水 ( 75ml ) で洗浄する。乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> ) 濃縮すると、50 [ 1.06 g ( 96% ) ]、2 つのジアステレオマーの混合物、比 : 約 1 : 1 ] が白色の泡状物として得られる。

<sup>1</sup>H NMR 7.98 ( br d, 0.5H, NH ), 7.61 ( br d, 0.5H, NH ), 5.23 ( d, 1H, NH ), 4.87-4.79 ( m, 1H, CH ), 4.74 ( dd, 0.5H, CH ), 4.64 ( dd, 0.5H, CH ), 4.36-4.24 ( m, 1H, CH ), 3.82-3.68 および 3.65-3.54 ( pr m, 2H, CH<sub>2</sub>N ), 2.57-1.76 ( m, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> および 2 × CH ), 1.42 ( s, 9H, t-Bu ), 1.10-0.87 ( m, 12H, 4 × CH<sub>3</sub> )

40

<sup>19</sup>F NMR - 76.94 ( s, CF<sub>3</sub>, ジアステレオマー A ), - 77.00 ( s, CF<sub>3</sub>, ジアステレオマー B )

MS ( DCI, CH<sub>4</sub> ) m/z ( 相対強度 ) 466 ( MH<sup>+</sup>, 58 ), 410 ( 100 ), 390 ( 17 ), 366 ( 17 )

HRMS ( C<sub>21</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> ) 計算値 466.2529, 測定値 466.2507.

工程 c : N - L - バリル - N - [ 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - オキソプロピル ] - L - プロリンアミド塩酸塩 ( 51 )

50 ( 1.19 g、2.56mmol ) の溶液を攪拌しながら 0 に冷却し、HCl ガスを飽和するまで加える。混合物を 0 で 30 分間攪拌し、溶媒を真空中で除去すると 51 [ 1.0 g ( 97% ) ]、ケ

50

トン型の2つのジアステレオマーならびに水和型の2つのジアステレオマーの混合物、ジアステレオマーの比：3：1、水和型とケトン型の比：4：1]が白の固体として得られる。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 8.80(d, J=7.15Hz, 0.1H, NH), 8.73(d, J=7.15Hz, 0.2H, NH), 8.14(bs, 5H), 7.69(d, J=10.2Hz, 1H, NH), 7.52(d, J=10.2Hz, 0.2H, NH), 6.93(s, 0.3H, OH), 6.90(s, 0.7H, NH), 6.84(s, 0.7H, NH), 6.79(s, 0.3H, NH), 4.75(一連のm, 2H), 4.04-3.91(一連のm, 3H), 3.73(m, 2H), 3.47(m, 2H), 2.34-1.66(一連のm, 6H, Valの2x -CHおよび $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.07(m, 12H, 4x  $\text{CH}_3$ )

$^{19}\text{F NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) -74.84(s,  $\text{COCF}_3$ ), -74.98(s,  $\text{COCF}_3$ ), -80.88 [s,  $\text{C}(\text{OH})_2\text{CF}_3$ ], -81.10 [s,  $\text{C}(\text{OH})_2\text{CF}_3$ ]

IR(KBr錠) 3431, 2970, 1647, 1595, 1506, 1471, 1172 $\text{cm}^{-1}$

MS(DCI,  $\text{CH}_4$ )m/z(相対強度) 366( $\text{MH}^+$ , 100), 267(48), 197(20), 169(25)

HRMS( $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ )( $\text{MH}^+$ , 遊離アミン), 計算値366.2005, 測定値366.1995

工程 d : N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - オキソプロピル ] - L - プロリンアミド ( 52 )

4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) - 安息香酸 ( 1.10 g, 4.68mmol ) の1,2 - ジクロロエタン ( 10ml ) 中懸濁液を攪拌しながら、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム ( 5 mg ) およびチオニルクロリド ( 4.80mmol, 0.35ml ) を加え、混合物を還流加熱する。2時間後、反応液を室温に冷却し、真空中で濃縮するとその酸クロリドが得られる。酸クロリドを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 10ml ) に溶解し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 10ml ) 中51 ( 1.00 g, 2.49mmol ) およびNMR ( 0.82 g, 7.50mmol ) の溶液に添加する。3時間攪拌し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 50ml ) で希釈し、0.5N塩酸水溶液 ( 2 x 40ml )、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 ( 2 x 40ml ) および食塩水 ( 25ml ) で洗浄する。乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ ) 濃縮すると粗製の52が得られる。フラッシュクロマトグラフィー ( 1 : 19、アセトン : EtOAc ) で精製すると52 ( 2 : 1 :: LLL : LLD ) が白色の泡状物として得られる。収量 = 1.20 g ( 82% )

$^1\text{H NMR}$  7.85(d, J=8.0Hz, 2H, アリール), 7.76(d, J=7.0Hz, 0.33H, NH), 7.47(d, J=8.0Hz, 2H, アリール), 7.34(d, J=7.5Hz, 0.66H, NH), 6.80(d, J=8.6Hz, 1H, NH), 4.86(m, 2H), 4.70(dd, J=8.0, 2.13Hz, 0.33H, ProのCH), 4.61(dd, J=8.3, 3.1Hz, 0.66H, ProのCH), 3.91-3.35(m, 10H), 2.53-1.80

(一連のm, 6H, Valの2x -CHおよび $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.12-0.88(m, 12H, 4x  $\text{CH}_3$ )

$^{19}\text{F NMR}$  -76.89(s,  $\text{CF}_3$ ), -76.96(s,  $\text{CF}_3$ )

MS(DCI,  $\text{CH}_4$ )m/z(相対強度) 583( $\text{MH}^+$ , 20), 317(10), 267(100)

HRMS( $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$ )( $\text{MH}^+$ ) 計算値583.2793, 測定値583.2765

工程 e : N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロピニル ] - L - プロリンアミド ( MDL 103,467 )

例5、方法Aの一般的操作によって52を無水酢酸で処理し、ついで、フラッシュクロマトグラフィー [ アセトン - 酢酸エチル ( 1 : 9 ) で溶出 ] および酢酸エチル - ヘキサンからの再結晶を行うとMDL 103,467が微小白色針状結晶として得られる ( 収率38%、mp 121 ~ 129 )。

TLC  $R_f$  0.34 ( 15 : 85アセトン - 酢酸エチル )

$^1\text{H NMR}$  8.01(br s, 1H,  $\text{NHC}=\text{C}$ ), 7.89-7.84(m, 2H, 1/2アリール), 7.51-7.46(m, 2H, 1/2アリール), 6.83(br d, 1H, J=8.6Hz, NH), 4.87(dd, 1H, J=6.3, 8.7Hz, CH), 4.67(dd, 1H, J=2.4, 8.0Hz, CH), 3.93-3.52(m, 8H), 3.40(br, s, 2H), 2.72(septet, 1H, J=6.9Hz,  $\text{CHC}=\text{C}$ ), 2.55-2.45(m, 1H), 2.25(s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.23-2.02(m, 3H), 1.99-1.85(m, 1H), 1.07(d, 3H, J=6.9Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.06(d, 3H, J=6.9Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.05(d, 3H, J=6.9Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.01(d, 3H, J=6.7Hz,  $\text{CH}_3$ )

$^{19}\text{F NMR}$  -67.30(s,  $\text{CF}_3$ )

MS(CI,  $\text{CH}_4$ )m/z(相対強度) 625( $\text{MH}^+$ , 90), 414(17), 309(100), 86(35), 85(38)

分析( $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7$ )C, H, N

例 7

10

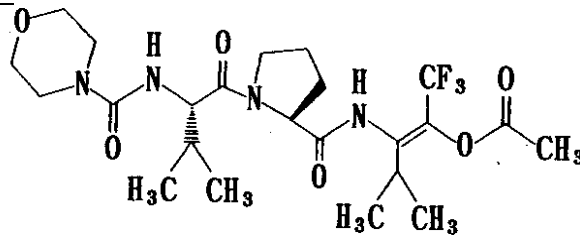
20

30

40

50

( E ) - N - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロペニル ] - L - プロリンアミドの製造



**MDL 105,070**

工程 a : N - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) - L - バリル - N - [ 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - オキソプロピル ] - L - プロリンアミド ( 53 )

10

51 ( 430mg、1.07mmol ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 35ml ) 中溶液を、アルゴン下に攪拌しながら、NMM ( 0.24ml、2.14mmol )、ついで直ちに 4 - モルホリンカルボニルクロリド ( 0.50ml、4.28mmol ) を加える。2.5時間後、反応混合物を濃縮すると、粗製の53が得られる。フラッシュクロマトグラフィー ( 20 : 80 :: アセトン : 酢酸エチル ) に付すと、53 ( 240mg、47%、ケトン型の2つのジアステレオマーならびに水和型の2つのジアステレオマーの混合物、それぞれの比 : 約 9 : 9 : 1 : 1 ) が白色の固体として得られる。

$^{19}\text{F}$  NMR - 76.94(s,  $\text{COCF}_3$ ), - 77.01(s,  $\text{COCF}_3$ ), - 82.51[s,  $\text{C}(\text{OH})_2\text{CF}_3$ ], - 83.04[s,  $\text{C}(\text{OH})_2\text{CF}_3$ ].

MS(DCI,  $\text{CH}_4$ )m/z ( 相対強度 ) 479( $\text{MH}^+$ , 62), 267(43), 213(100), 185(22)

20

HRMS( $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ ) ( $\text{M}^+$ ) 計算値478, 2403, 測定値478.2401

工程 b : ( E ) - N - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロペニル ] - L - プロリンアミド ( NDL 105,070 )

例 5、方法 A の一般的操作によって53を無水酢酸で処理し、ついで、フラッシュクロマトグラフィー [ アセトン - 酢酸エチル ( 1 : 9 ) で溶出 ] を行うとMDL 105,070が白色の固体として得られる ( 収率 6 % )。

TLC  $R_f$  0.33 ( 15 : 85アセトン - 酢酸エチル )

$^1\text{H}$  NMR 8.12(br s, 1H,  $\text{NHC}=\text{C}$ ), 5.12(br d, 1H,  $J=8.5\text{Hz}$ , NH), 4.68(dd, 1H,  $J=1.6, 7.7\text{Hz}$ , CH), 4.52(dd, 1H,  $J=6.5, 8.5\text{Hz}$ , NH), 3.92-3.79(m, 1H,  $1/2 \text{CH}_2\text{N}$ ), 3.75-3.59(m, 5H,  $1/2 \text{CH}_2\text{N}$ および  $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ), 3.49-3.31(m, 4H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2.71(septet, 1H,  $J=6.9\text{Hz}$ ,  $\text{CHC}=\text{C}$ ), 2.55-2.43(m, 1H), 2.25(s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.16-1.81(m, 4H), 1.05(d, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.04(d, 3H,  $J=7.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.01(d, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 0.96(d, 3H,  $J=6.6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ )

30

$^{19}\text{F}$ NMR - 67.33(s,  $\text{CF}_3$ )

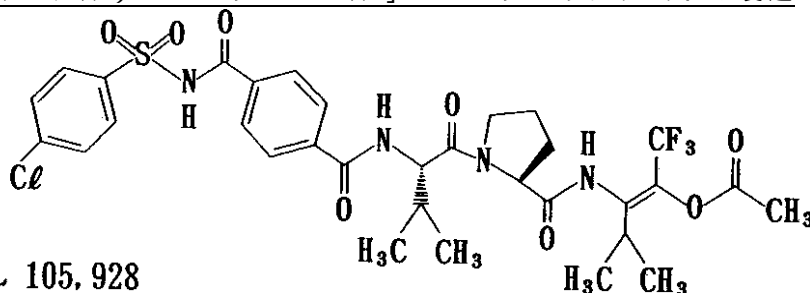
MS(CI,  $\text{CH}_4$ )m/z ( 相対強度 ) 521( $\text{MH}^+$ , 59), 501(10); 461(17), 337(10), 309(68), 213(100), 185(22), 114(10), 85(10), 84(15), 70(12)

HRMS( $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$ ) ( $\text{MH}^+$ ) 計算値521.2587, 測定値521.2603

例 8

( E ) - N - [ 4 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニルアミノカルボニル ] ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロペニル ] - L - プロリンアミドの製造

40



**MDL 105,928**

工程 a : N - [ 4 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニルアミノカルボニル ] ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロペニル ] - L - プロリンアミド ( 53 )

50

] - L - バリル - N - [ 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - オキシ  
プロピル ] - L - プロリンアミド ( 54 )

4 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニルアミノカルボニル ] 安息香酸 ( 0.68 g、2.02mmol ; 欧州特許出願公告0189305 B1 ) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 18ml ) および DMF ( 2 ml ) 中の薄い懸濁液をアルゴン下に攪拌しながら、シュウ酸クロリド ( 0.18ml、2.02mmol ) を滴下して添加する。50分後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 8 ml ) 中 51 ( 0.81 g、2.02mmol ) および NMM ( 1.00ml、9.07mmol ) を加える。3時間攪拌し、ついで反応混合物  $\text{H}_2\text{O}$  ( 75ml ) 中に注ぎ、層を分離する。水相をさらに酢酸エチル ( 2 × 35ml ) で抽出し、有機抽出液を合わせて 1 N 塩酸水溶液 ( 2 × 30ml ) ついで食塩水 ( 30ml ) により洗浄する。乾燥して (  $\text{MgSO}_4$  )、濃縮すると、粗製の 54 が得られる。フラッシュクロマトグラフィー [ 1 % の酢酸含有ヘキサン中酢酸エチルの勾配 ( 54 ~ 74 % ) ] によって精製すると、54 [ 0.96 g ( 70 % )、( 1 : 1 :: LLL : LLD ) ] が白色固体の泡状物として得られる。

$^1\text{H NMR}$  10.40(br s, 1H,  $\text{SO}_2\text{NH}$ ), 8.11-8.03 および 7.79-7.71 ならび 7.68-7.60 および 7.56-7.49(4m, 8H, 2 × Ar), 7.28-7.13(m, 2H, 2 × NH), 4.97-4.84(m, 2H, 2 × CH), 4.67(dd, 0.5H, -CH), 3.99-3.86 および 3.77-3.61(pr m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.47-1.83(m, 6H), 1.14-0.81(m, 12H, 4 ×  $\text{CH}_3$ )

$^{19}\text{F NMR}$  - 76.89(s,  $\text{CF}_3$ , ジアステレオマー A), - 76.97(s,  $\text{CF}_3$ , ジアステレオマー B)

MS(DCI,  $\text{CH}_4$ ) m/z ( 相対強度 ) 687(MH<sup>+</sup>, 38), 267(100), 249(45), 247(58)

HRMS( $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$ ) (M<sup>+</sup>) として計算値 687.1867, 測定値 687.1841

工程 b : ( E ) - N - [ 4 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニルアミノカルボニル ] ベンゾイル - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロベニル ] - L - プロリンアミド ( NDL 105,928 )

例 5、方法 A の一般的操作によって 54 を無水酢酸で処理し、ついで、フラッシュクロマトグラフィー [ 酢酸エチル中酢酸の勾配 ( 0 ~ 0.5 % ) で溶出 ] を行うと例 8 の標記化合物が得られる。

TLC R<sub>f</sub> 0.38 ( 0.5:99.5 酢酸 - 酢酸エチル )

$^1\text{H NMR}$  10.08(br s, 1H,  $\text{NHSO}_2$ ), 8.06(d, 2H, J=8.0Hz, アリール), 7.87(br s, 1H,  $\text{NHC}=\text{C}$ ), 7.77(d, 2H, J=7.8Hz, アリール), 7.65(d, 2H, J=7.8Hz, アリール), 7.51(d, 2H, J=8.0Hz, アリール), 7.05(br d, 1H, J=7.3Hz, NH), 4.92(dd, 1H, J=6.7, 7.8Hz, CH), 4.65(dd, 1H, J=1.8, 7.3Hz, CH), 3.96-3.83(m, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.76-3.65(m, 1H, 1/2  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.71(septet, 1H, J=6.8Hz,  $\text{CHC}=\text{C}$ ), 2.46-2.34(m, 1H), 2.25(s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.25-1.89(m), 1.07(d, 3H, J=6.7Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.03(d, 3H, J=6.8Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.01(d, 3H, J=6.8Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.99(d, 3H, J=6.9Hz,  $\text{CH}_3$ )

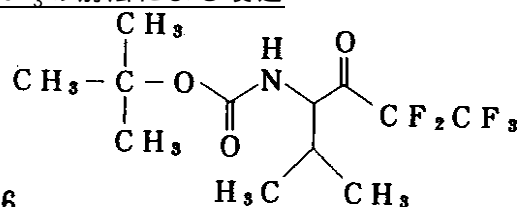
$^{19}\text{F NMR}$  - 67.00(s,  $\text{CF}_3$ )

MS(Cl,  $\text{CH}_4$ ) m/z ( 相対強度 ) 729(MH<sup>+</sup>, 100), 709(10), 669(13), 518(25), 309(100), 212(10), 70(28)

分析 ( $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_8\text{S} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N

例 9

Boc-Val-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> の別法による製造



MDL 101,286

Boc-Val N - メチル - O - メチルヒドロキサム酸 288.0 g、( 1.11mol ) および無水  $\text{Et}_2\text{O}$  4.7 L の混合物を、攪拌機、温度計、ドライアイスコンデンサー、気体分散チューブおよび連続  $\text{N}_2$  浄化機を装着した 12-L の 3 頸フラスコに充填した。得られた溶液を - 60 ~ - 65 に冷却した。  $\text{C}_2\text{F}_5\text{I}$  計 885.2 g ( 3.60mol ) を気体分散チューブを通し約 30 分を要して Boc-Val N - メチル - O - メチルヒドロキサム酸の溶液に加え、この間温度は約 - 65 に保持した。気体の添加が完了したならば直ちに、 $\text{Et}_2\text{O}$  中 1.5 M の  $\text{CH}_3\text{Li} \cdot \text{LiBr}$  2.39 L ( 3.59mol ) を 1 時間を要して加え、この間反応温度は - 52 ~ - 58 に保持した。約 1/3 の  $\text{CH}_3\text{Li} \cdot \text{Li}$

Brを添加したのち沈殿が形成されるが、添加終了時には完全な溶液となった。得られた溶液を - 52 ~ - 58 で 1 時間攪拌した。反応はGC (MDL 101,286のRt = 1.3分、Boc-Val N - メチル - O - メチルヒドロキサム酸のRt = 5.1分) でモニタリングし、Boc-Val N - メチル - O - メチルヒドロキサム酸7.2%を含有することが見出された。反応温度を - 52 ~ - 58 に維持しながら計225ml (3.47mol) のアセトンを約15分を要して加え、得られた混合物を10分間攪拌した。予め約 0 に冷却した4.7 L の0.75MKHSO<sub>4</sub>を含むフラスコに混合物を加えて反応を停止させた。有機層を分離し、3 L のH<sub>2</sub>Oにより洗浄した。有機層を500 g のMgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、ろ過して乾燥剤を除去した。ろ液を40 / 100torrで濃縮し、409 g の半固体を得た。粗製の物質を1.2 L のヘキサンに45 で溶解し、約30分を要して徐々に - 25 ~ - 30 に冷却した。析出した固体をろ過し、 - 30 において250mlのヘキサンで洗浄した。得られたMDL 101,286は真空中 (25 / 100torr) で乾燥して176.7 g であつた。ろ液を35 / 100torrで濃縮すると残留物 153.55gが得られた。この物質をキューゲルローの蒸留装置に取り、40 / 0.6torrまでの前流を捕集した。受器を換えて、40 ~ 60 / 0.6torrで100.5 g の粗製MDL 101,286を集めた。粗生成物を500mlのヘキサンに約50 で溶解した。得られた溶液を - 30 に冷却した。析出した固体をろ過し、100mlの冷 (- 30 ) ヘキサンで洗浄した。生成物を25 / 100torrで真空乾燥するとさらに68.0 g のMDL 101,286が得られ、総収量は244.7 g (収率70%)、GCによる純度は99.9%であつた。

10

分析 : C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>3</sub> (319.28) として

計算値 : C 45.14 ; H 5.68 ; N 4.39

20

分析値 : C 45.30 ; H 5.50 ; N 4.26

さらに他の実施態様では、本発明は好中球関連炎症性疾患に罹患した患者の処置方法においてそれらに治療有効量の式 I の化合物を投与することからなる方法を提供する。「好中球関連炎症性疾患」の語は、炎症部位への好中球の遊走および生物学的マトリックスの蛋白分解的崩壊におけるその関与を特徴とする疾患または状態を意味する式 I の化合物による処置がとくに有用な好中球関連炎症性疾患には、気腫、嚢胞性線維症、成人呼吸窮迫症候群、敗血症、播種性血管内凝固症候群、痛風、慢性関節リウマチ、慢性気管支炎および炎症性腸疾患が包含される。好中球関連炎症性疾患の処置にとくに好ましい式 I の化合物には以下の化合物が包含される。

( E ) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド ;

30

( E ) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - ( 1 - オキソプロポキシ ) - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド ;

( E ) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - ( 2 - メチル - 1 - オキソプロポキシ ) - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド ;

( Z ) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,4,4,4 - ペンタフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - ブテニル ] - L - プロリンアミド ;

40

( E ) - N - [ ( 1,1 - ジメチルエトキシ ) カルボニル ] - L - アラニル - L - アラニル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロペニル ] - L - プロリンアミド ;

( E ) - N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロペニル ] - L - プロリンアミド ;

( E ) - N - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロペニル ] - L - プロリンアミド ;

50

(E) - N - [ 4 - [ ( 4 - クロロフェニル ) スルホニルアミノカルボニル ] ベンゾイル ] - L - バリル - N - [ 2 - ( アセチルオキシ ) - 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 1 - プロベニル ] - L - プロリンアミド。

本明細書において使用される「患者」の語は、特定の炎症性疾患状態にある哺乳動物のような温血動物を意味する。この語の意味の範囲内に含まれる動物の例はモルモット、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ウマ、ウシ、ヒツジ、およびヒトである。

「治療的有効量」の語は、患者への単回または多重用量投与で好中球関連炎症性疾患に伴う症状の緩解を与えるのに有効な量を意味する。本明細書において、成人呼吸窮迫症候群の「症状の緩解」の語が使用された場合、処置が行われなかった場合に期待されるよりも重篤度が低下することを意味し、必ずしも疾患の完全な消失または治癒を指示するものではない。治療的有効量または用量を決定するに際しては担当の専門医により、それらに限定されるものではないが、動物の種、その大きさ、年齢および全身的健康状態、関与する特定の疾患、その疾患の関与および重篤さの程度、個々の患者の応答、投与される特定の化合物、投与様式、投与される製剤の生物学的利用性の特徴、選択された投与計画、併用薬物の使用、ならびに他の関連する環境を含めた多くの因子が考慮される。

式 I の化合物の治療的有効量は 1 日体重 1 kg あたり約 0.1mg ( mg / kg / 日 ) ~ 約 100mg / kg / 日 で変動することが期待される。好ましい量は約 0.5 ~ 約 10mg / kg / 日 で変動することが期待される。

本発明の化合物は、エラスターゼとくにヒト好中球エラスターゼのきわめて強力なインヒビターのプロドラッグであるか、またはそれ自体エラスターゼのインヒビターである。本発明の化合物は、酵素エラスターゼの阻害によってそれらの阻害作用を發揮し、それによってエラスターゼ誘発疾患、たとえばそれらに限定されるものではないが、気腫、嚢胞性線維症、成人呼吸窮迫症候群、敗血症、播種性血管内凝固症候群、痛風、慢性関節リウマチ、慢性気管支炎および炎症性腸疾患の緩解をもたらすものと考えられる。しかしながら、本発明は、最終用途への適用におけるその効果を説明する特定の理論または提案された機構によって限定されるものではないことを理解すべきである。

上述の疾患状態にある患者の処置を行うに際しては、式 I の化合物を、その化合物の有効量の生物学的利用を可能にする任意の形態または様式で、たとえば経口的に、エアゾールとして、および非経口経路によって投与することができる。たとえば式 I の化合物は、経口的、エアゾールとして、皮下、筋肉内、静脈内、経皮的、経鼻的、経直腸的、局所的等の経路により投与することができる。経口的またはエアゾールとしての投与が一般に好ましい。製剤の製造技術分野の熟練者によれば、選択された化合物の特定の性質、処置される疾患の状態、疾患の段階および他の関連する環境に応じて、適当な投与形態または様式を容易に選択することが可能である。

Remington's Pharmaceutical Science, 18 版, Mack Publishing Co. ( 1990 ) 参照。

化合物は単独でも、また医薬的に許容される担体もしくは賦形剤と配合した医薬組成物の形で投与できる。医薬組成物の場合の比率および本質は選択された化合物の溶解度および化学的性質、投与経路、ならびに標準製薬実務によって決定される。本発明の化合物は、それ自体で有効ではあるが、安定性、結晶化の便宜、溶解度の増加等の目的で、それらの医薬的に許容される塩、たとえば酸付加塩の形態で製剤化して投与することができる。他の実施態様においては、本発明は、式 I の化合物を 1 または 2 種以上の不活性担体と混合または他の方式で配合してなる組成物を提供する。これらの組成物はたとえば、アッセイ標準として、大量搬送の便利な手段として、また医薬組成物として有用である。式 I の化合物の検定可能量とは、周知の本技術分野の熟練者に自明の標準アッセイ操作および技術で容易に測定可能な量である。式 I の化合物の検定可能量は、一般に組成物の重量に対して約 0.001 ~ 約 75% の範囲である。不活性担体は、式 I の化合物を分解せず、またそれと共有結合的に反応しない任意の材料とすることができる。適当な不活性担体の例としては、水、緩衝水溶液、一般に高速液体クロマトグラフィー ( HPLC ) 分析に有用な担体、有機溶媒たとえばアセトニトリル、酢酸エチル、ヘキサン等、および医薬的に許容される担体または賦形剤である。

10

20

30

40

50

さらに特定すれば、本発明は、式 I の化合物の治療有効量を 1 または 2 種以上の医薬的に許容される担体または賦形剤と混合または他の方式で配合してなる医薬組成物を提供する。

医薬組成物は、製薬技術分野においてよく知られた方式で製造される。担体または賦形剤は活性成分のピヒクルまたは媒体として働くことができる固体、半固体または液体材料とすることができる。適当な担体または賦形剤は本技術分野でよく知られている。医薬組成物は、経口、非経口または局所的使用に適合させ、患者に錠剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、懸濁剤等の形態で投与できる。

本発明の化合物は、たとえば不活性希釈剤または摂食可能な担体とともに経口的に投与することができる。それらはゼラチンカプセル中に充填するかまたは錠剤中に圧縮することができる。経口的治療投与の目的では、化合物を賦形剤と配合して、錠剤、カプセル剤、エリキシル、懸濁剤、シロップ、ウエファース、チューイングガム等の形態で使用することができる。これらの製剤は、活性成分である本発明の化合物を少なくとも 4 % 含有するが、特定の形態によって変動させることが可能で、単位の重量あたり 4 % ~ 約 70 % とすることが便利である。組成物中に存在させる化合物の量は適当な投与量が得られるように決定される。本発明の好ましい組成物および製剤は、本発明の化合物 5.0 ~ 300mg 含有する経口投与用単位用量剤形となるように製造される。

錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ等にはまた 1 種または 2 種以上の以下の補助剤、微結晶セルロース、トラガカントゴムもしくはゼラチンのような結合剤、デンプンもしくはラクトースのような賦形剤、アルギン酸、プリモデル、トモロコシデンプン等のような崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムもしくは Sterotex のような滑沢剤、コロイド状二酸化ケイ素のようなグライダント、スクロースもしくはサッカリンのような甘味剤、またはペパーミント、サリチル酸メチルもしくはオレンジフレーバーのような賦香剤を添加することができる。用量単位剤形がカプセル剤である場合には、上述の種類 material に加えて、液体担体たとえばポリエチレングリコールまたは脂肪油を含有させることもできる。他の用量単位剤形には、用量単位剤形の物理的形態を改良するための他の様々な材料、たとえばコーティング剤を含有させることができる。すなわち、錠剤または丸剤は砂糖、セラック、もしくは他の腸溶性コーティング剤によって被覆することができる。シロップには本発明の化合物に加え、甘味剤としてのスクロース、防腐剤、着色剤およびフレーバーを含有させることができる。これらの様々な組成物の製造に用いられる材料は医薬用純度で、使用される量で非毒性でなければならない。

非経口的治療投与の目的では、本発明の化合物は溶液または懸濁液中に導入することができる。これらの製剤は本発明の化合物少なくとも 0.1 % を含有しなければならないが、その重量の 0.1 ~ 約 50 % の間で変動させることが可能である。このような組成物中に存在させる本発明の化合物の量は適当な投与量が得られるように決定される。本発明の好ましい組成物および製剤は、本発明の化合物 5.0 ~ 300mg 含有する非経口投与用単位用量剤形となるように調製される。

本発明の式 I の化合物はエアゾールによっても投与することができる。エアゾールの語は、コロイド様性質の系から加圧パッケージからなる系までの様々な系を意味する。送達は液化もしくは圧縮ガスによりまたは活性成分を分配する適当なポンプ系によって行うことができる。式 I の化合物のエアゾールは、活性成分を送達するために、単相、二相または三相系として送達することができる。エアゾールの送達には、必要な容器、アクティベーター、バルブ、サブ容器等が包含される。好ましいエアゾールは本技術分野の熟練者によって決定することができる。

本発明の式 I の化合物は局所的に投与することも可能で、この場合、担体は適当な溶液、軟膏またはゲル基剤とすることができる。たとえば、基剤は 1 種または 2 種以上の以下の材料、すなわち、ペトロラタム、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉱油、水およびアルコールのような希釈剤、ならびに乳化剤および安定剤から構成できる。局所用製剤には、式 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩を約 0.1 ~ 約 10 % w/v ( 単位容量あたりの重量 ) の濃度で含有させることができる。

10

20

30

40

50

ある種の適当な経皮投与用のデバイスが、米国特許第3,742,951、3,797,494、3,996,934 および4,031,894号に記載されている。これらのデバイスは一般にその一方の外表面を構成する支持部、他方の外表面を構成する活性薬物透過性の接着層、および両外表面の間に挟まれた活性薬物を含む少なくとも1個の貯蔵部から構成される。別法として、活性薬物は透過性接着層の全体に分布された複数個のマイクロカプセル中に含有されていてもよい。いずれの場合も、活性薬物は貯蔵部またはマイクロカプセルから膜を通し、レシピエントの皮膚または粘膜と接触している活性薬物透過性接着部に連続的に送達される。活性薬物が皮膚を通して吸収されると、活性薬物の制御された既定の流量がレシピエントに投与されることになる。マイクロカプセルの場合には封入剤を膜として機能させることもできる。

10

本発明の化合物を経皮投与するための他のデバイスでは、医薬的に活性な化合物はマトリックス中に含有され、そのマトリックスから所望の緩徐な、一定の、かつ制御された速度で送達される。マトリックスは拡散または微孔部の流れによる化合物の放出に対して透過性である。放出は速度制御性である。膜を必要としないこのような系は米国特許第3,921,636号に記載されている。これらの系では少なくとも2種類の放出が可能である。マトリックスが非孔性の場合には拡散により放出が起こる。医薬的に有効な化合物はマトリックス自体に溶解し、その中を拡散する。医薬的に有効な化合物がマトリックスの孔部内の液相を通して輸送される場合には微孔部の流れによる放出が起こる。

溶液剤または懸濁剤には、また、1種または2種以上の以下の補助剤、注射用水、食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒のような滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンのような抗菌剤；アスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウムのような抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸のようなキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩のような緩衝剤および浸透圧を調整するための物質たとえば食塩またはデキストロースを含有させることができる。非経口投与用製剤はガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジまたは多重用量バイアル中に充填することができる。

20

*in vivo*において、式1の化合物は、エステラーゼにより、ヒトエラスターゼインヒビターとして活性なことが知られている化合物に変換されるものと考えられる。たとえば、式1の化合物は、欧州特許出願OPI 0410411（公開日1991年1月30日）、欧州特許出願OPI 0195212（公開日1986年9月24日）、欧州特許出願OPI 0529568（公開日1993年3月3日）に開示された化合物に変換される。これらの引例は引用により、その全体が転載されたと同様に本明細書に導入される。以下の実施例は式1の一部の化合物によるエラスターゼ阻害の程度を例示するものである。

30

#### 例 10

#### MDL 103,279およびブタ肝臓エステラーゼの存在下におけるヒト好中球エラスターゼの *in vitro*アッセイ

ヒト好中球エラスターゼは、市販品を入手できるN-MeO Suc-Ala-Ala-Pro-Val-p-ニトロアニリドを基質として使用して*in vitro*において検定した。アッセイ法はMehdiら、*Biochemical and Biophysical Research Communication*, 166,595 (1990)に記載された方法とほぼ同様である。アッセイ混合物は、部分精製エラスターゼおよび基質(0.2mM)を0.1M HEPES (pH 7.5)、0.5M NaCl、10% DMSOおよび0.1% Brij 35中に含有させた。反応液(3.0ml、プラスチックキューベット中)は37℃に保持し、基質の加水分解は、66nMのMDL 103,279および12.5単位のブタ肝臓エステラーゼ(Sigma Chemical Co. カタログ番号E-3128)の存在下に追跡した。酵素はヒト喀痰から単離したが、最近では市販されるようになった。反応の時間経過を60分間追跡した。エラスターゼの阻害の程度は時間とともに徐々に増大し、半増時間は約10分であった。 $K_i$ が25nMと計算された最終阻害速度から、最終阻害種はMDL 101,146(欧州特許出願OPI 0529568, 1993年3月3日公開に開示)であると推定された。これは、別個にMDL 101,146について得られた $K_i$ 値と一致した。プロドラッグMDL 103,279の $K_i$ は初期速度から2  $\mu$ M以上と評価された。エラスターゼアッセイへのエステラーゼの妨害またはMDL 103,279の有意な自然(非酵素的)加水分解を除外するため、図1に

40

50

示すように、以下の対照実験を実施した。

- ( A ) エラスターゼ + エラスターゼ基質 ;
- ( B ) エラスターゼ + エラスターゼ基質 + ブタ肝臓エステラーゼ ;
- ( C ) エラスターゼ + エラスターゼ基質 + MDL 103,279 ; ならびに
- ( D ) エラスターゼ + エラスターゼ基質 + エステラーゼ + MDL 103,279

である。

例 11

MDL 104,226およびブタ肝臓エステラーゼの存在下におけるヒト好中球エラスターゼの in vitroアッセイ

ヒト好中球エラスターゼを、MDL 104,226の存在下に、例10に記載の方法および操作を用いて in vitroで検定した。MDL 104,226の使用は、図2の線4に示すように、同じ時間経過を生じ、最終の $K_i$ は25nMであった。

10

例 12

MDL 105,658およびブタ肝臓エステラーゼの存在下におけるヒト好中球エラスターゼの in vitroアッセイ

ヒト好中球エラスターゼを、MDL 105,658の存在下に、例10に記載の方法および操作を用いて in vitroで検定した。MDL 105,658の使用は、図2の線6に示すように、同じ時間経過を生じ、最終の $K_i$  (25nM) はMDL 103,279について上述した値と同じであった。

例 13

MDL 105,457およびブタ肝臓エステラーゼの存在下におけるヒト好中球エラスターゼの in vitroアッセイ

ヒト好中球エラスターゼを、MDL 105,457の存在下に、例10に記載の方法および操作を用いて in vitroで検定した。MDL 105,457の使用は、図2の線3に示すように、MDL 103,279について観察されたよりも有意に遅くエラスターゼの阻害が起こった。

20

例 14

MDL 103,467およびブタ肝臓エステラーゼの存在下におけるヒト好中球エラスターゼの in vitroアッセイ

ヒト好中球エラスターゼを、MDL 103,467の存在下、例10に記載の方法および操作を用いて in vitroで検定した。完全に加水分解されたのちの最終速度から決定された $K_i$ は16nMであった [ 母体の薬物、N - [ 4 - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) ベンゾイル ] - L - パリル - N - [ 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - オキソプロポキシ ] - L - プロリンアミド52の独立に測定した $K_i$ 、12nMに匹敵 ]。

30

例 15

MDL 105,070およびブタ肝臓エステラーゼの存在下におけるヒト好中球エラスターゼの in vitroアッセイ

ヒト好中球エラスターゼを、1.67  $\mu$ MのMDL 105,070を用い、例10に記載の方法および操作によって in vitroで検定した。完全に加水分解されたのちの最終速度から決定された $K_i$ 値は150nMであった [ 最終生成物の母体薬物、N - ( 4 - モルホリニルカルボニル ) - L - パリル - N - [ 3,3,3 - トリフルオロ - 1 - ( 1 - メチルエチル ) - 2 - オキソプロポキシ ] - L - プロリンアミド53の独立に測定した $K_i$ 、150nMに匹敵 ]。

40

FIG.1

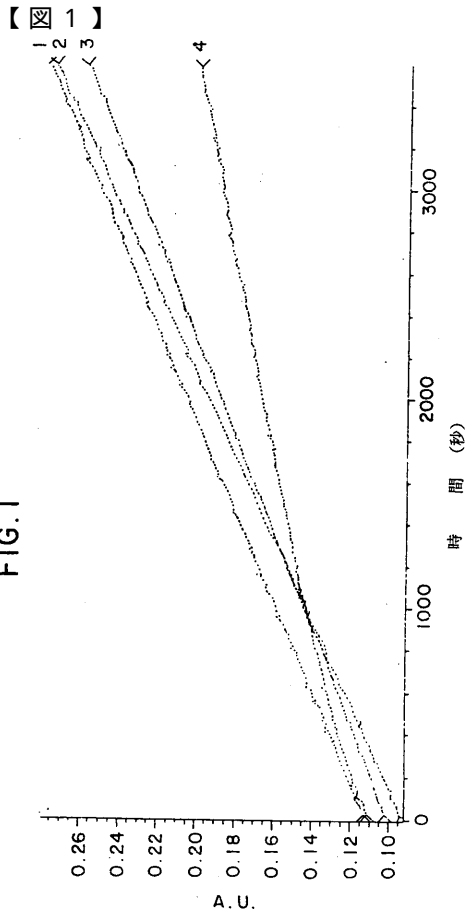
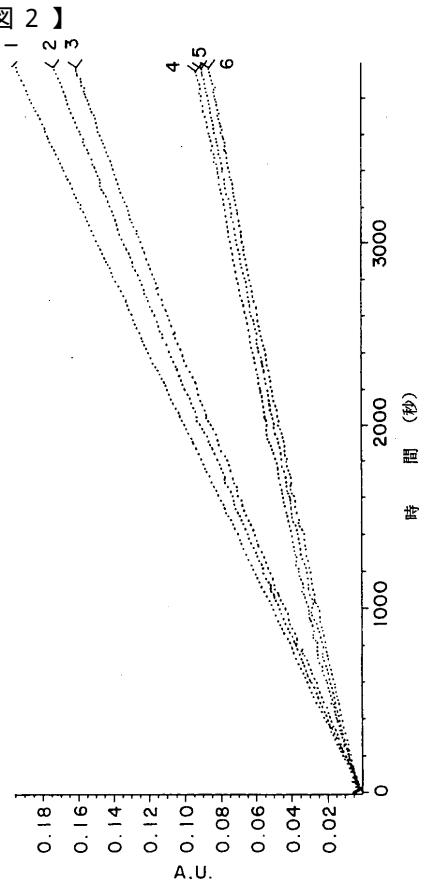


FIG.2



---

フロントページの続き

- (72)発明者 ピート, ノートン・ピー  
アメリカ合衆国オハイオ州 45241 . シンシナティ . チェスターシャードライブ8028
- (72)発明者 バークハート, ジョーゼフ・ピー  
アメリカ合衆国インディアナ州 46168 . プレインフィールド . アンドルーズブルーバード701
- (72)発明者 メーデイ, シュジャート  
アメリカ合衆国オハイオ州 45069 . ウェストチェスター . ボドフォードドライブ9259

審査官 今村 玲英子

- (56)参考文献 特表平10-501529(JP, A)  
特表平10-500992(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
C07K 5/062  
C07K 5/083  
CA(STN)  
REGISTRY(STN)