

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4073491号
(P4073491)

(45) 発行日 平成20年4月9日 (2008.4.9)

(24) 登録日 平成20年2月1日 (2008.2.1)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 323/60 (2006.01)

C O 7 C 323/60

A 6 1 K 31/17 (2006.01)

A 6 1 K 31/17

A 6 1 K 31/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/395

A 6 1 K 31/495 (2006.01)

A 6 1 K 31/495

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 37/02

請求項の数 21 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-504125
 (86) (22) 出願日 平成9年5月29日 (1997.5.29)
 (65) 公表番号 特表2001-500844 (P2001-500844A)
 (43) 公表日 平成13年1月23日 (2001.1.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1997/009413
 (87) 国際公開番号 W01998/000411
 (87) 国際公開日 平成10年1月8日 (1998.1.8)
 審査請求日 平成16年2月27日 (2004.2.27)
 (31) 優先権主張番号 08/675,439
 (32) 優先日 平成8年6月28日 (1996.6.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者

ソシエテ デ コンセイルズ デ リサー
 チェス エト デュ' アプリケーションズ
 サイエントフィクス, エス. エー. エ
 ス.

フランス, 7 5 0 1 6 パリ, リュー デ
 ユ ドクトール ブランシェ 5 1 - 5 3

(74) 代理人

弁理士 八田 幹雄

(74) 代理人

弁理士 野上 敦

(74) 代理人

弁理士 奈良 泰男

(74) 代理人

弁理士 齋藤 悦子

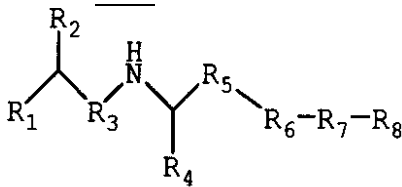
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プレニルトランスフェラーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物：



式 I

ただし、 R_1 は、 $N(R_{10})(R_{11})$ であり； R_2 は、チオール低級アルキルであり； R_3 及び R_5 は、それぞれ独立して、 CH_2 または $C(O)$ であり； R_4 は、置換または非置換チオール低級アルキルであり、この際、置換基は $CH_2NH C(O)R_{13}$ でありかつ前記置換基はチオール基に結合し；

R_6 は、 $-N(R_{14})CH(R_{15})C(O)-$ であり、この際、 R_{14} はH若しくは低級アルキルであり、および R_{15} はアリール、アリール低級アルキル、複素環、及び複素環低級アルキルから選ばれる置換若しくは非置換部分であり、この際、置換基は低級アルキル、ハロ、若しくは低級アルコキシであり、または R_{15} は、これに結合する $N(R_{14})C$ と共

に、複素環を形成し；

R_7 は、 $-N(R_{16})CH(R_{17})C(O)-$ であり、この際、 R_{16} はH若しくは低級アルキルであり；および R_{17} は、 m が1～6であり、かつ n が0～2である $(CH_2)_mS(O)_nCH_3$ である、若しくは低級アルキル及びチオ低級アルキルから選ばれる置換若しくは非置換部分であり、この際、置換基は $C(O)N(R_{10})(R_{11})$ であり；

R_8 は、OHまたは低級アルコキシであり；

R_{10} 及び R_{11} は、それぞれ独立して、Hまたは低級アルキルであり；

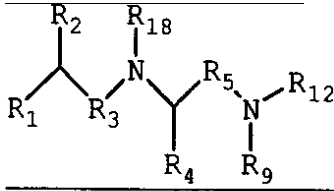
R_{13} は、低級アルキル、アリール、またはアリール低級アルキルであり；

R_4 が非置換チオール低級アルキルである際には、 R_2 及び R_4 の遊離チオール基はジスルフィド結合を形成してもよい；

または製薬上許容できるその塩。

【請求項2】

下記式 I I の化合物：



式 I I

ただし、 R_1 は、 $N(R_{10})(R_{11})$ であり；

R_2 は、チオール低級アルキルであり；

R_3 及び R_5 は、それぞれ独立して、 CH_2 または $C(O)$ であり；

R_4 は、置換または非置換チオール低級アルキルであり、この際、置換基は $CH_2NH C(O)R_{13}$ でありかつ前記置換基は前記チオール基に結合し；

R_7 は、天然または合成 α -アミノ酸の残基であり；

R_8 は、OHまたは低級アルコキシであり、または R_7 と共にホモセリンラク톤を形成し；

R_9 、 R_{10} 及び R_{11} は、それぞれ独立して、Hまたは低級アルキルであり；

R_{12} は、シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、複素環、及び複素環低級アルキルから選ばれる置換または非置換部分であり、この際、置換基は低級アルキル、アリール、ハロ、低級アルコキシ、または $C(O)-R_7-R_8$ であり；

R_{13} は、低級アルキル、アリール、またはアリール低級アルキルであり；

R_{18} は、Hであるか、または、 R_9 と共に、 $-CH_2CH_2-$ を形成し；

R_4 が非置換チオール低級アルキルである際には、 R_2 及び R_4 の遊離チオール基はジスルフィド結合を形成してもよい；

または製薬上許容できるその塩。

【請求項3】

該化合物が式 I を有する、請求の範囲第1項に記載の化合物；または製薬上許容できるその塩。

【請求項4】

該化合物が式 I I を有する、請求の範囲第2項に記載の化合物；または製薬上許容できるその塩。

【請求項5】

R_2 が CH_2SH であり；および

R_4 が $C(CH_3)_2SH$ または CH_2SH であり；

この際、 R_2 及び R_4 の遊離チオ基はジスルフィド結合を形成する、請求の範囲第1項に記載の化合物；または製薬上許容できるその塩。

【請求項 6】

R_{15} が、これに結合するN (R_{14}) Cと共に、複素環を形成し； R_{16} がHであり；および
 R_{17} が $(CH_2)_2 S (O)_n CH_3$ である、請求の範囲第 5 項に記載の化合物；または製薬
 上許容できるその塩。

【請求項 7】

R_1 が NH_2 であり；

R_3 が CH_2 であり；

R_5 が C (O) であり；および

R_8 が OH または OCH_3 である、請求の範囲第 6 項に記載の化合物；または製薬上許容で
 きるその塩。

10

【請求項 8】

R_2 が CH_2SH であり；および

R_4 が $C(CH_3)_2SCH_2NHC(O)CH_3$ または $CH_2SCH_2NHC(O)CH_3$ であ
 る、請求の範囲第 1 項に記載の化合物；または製薬上許容できるその塩。

【請求項 9】

R_{15} が、これに結合するN (R_{14}) Cと共に、複素環を形成し； R_{16} がHであり；および
 R_{17} は $(CH_2)_2 S (O)_n CH_3$ である、請求の範囲第 8 項に記載の化合物；または製薬
 上許容できるその塩。

【請求項 10】

R_1 が NH_2 であり；

R_3 が CH_2 であり；

R_5 が C (O) であり；および

R_8 が OH または OCH_3 である、請求の範囲第 9 項に記載の化合物；または製薬上許容で
 きるその塩。

20

【請求項 11】

R_2 が CH_2SH であり；および

R_4 が $C(CH_3)_2SH$ または CH_2SH であり；

この際、 R_2 及び R_4 の遊離チオール基はジスルフィド結合を形成する、請求の範囲第 4 項
 に記載の化合物；または製薬上許容できるその塩。

【請求項 12】

R_{12} が置換または非置換アリール、または置換または非置換アリール低級アルキルであり
 ；および R_{18} がHである、請求の範囲第 11 項に記載の化合物；または製薬上許容できる
 その塩。

30

【請求項 13】

R_1 が NH_2 であり；

R_3 が CH_2 であり；

R_5 が C (O) であり；

R_9 がHであり；および

R_{12} が置換または非置換フェニルまたはベンジルであり、この際、置換基は低級アルキル
 またはハロである、請求の範囲第 12 項に記載の化合物；または製薬上許容できるその塩
 。

40

【請求項 14】

R_2 が $(CH_2)_2SH$ であり；および

R_4 が $C(CH_3)_2SCH_2NHC(O)CH_3$ または $CH_2SCH_2NHC(O)CH_3$ であ
 る、請求の範囲第 4 項に記載の化合物；または製薬上許容できるその塩。

【請求項 15】

R_{12} が置換または非置換アリールまたはアリール低級アルキルである、請求の範囲第 14
 項に記載の化合物；または製薬上許容できるその塩。

【請求項 16】

R_1 が NH_2 であり；

50

R₃がCH₂であり；

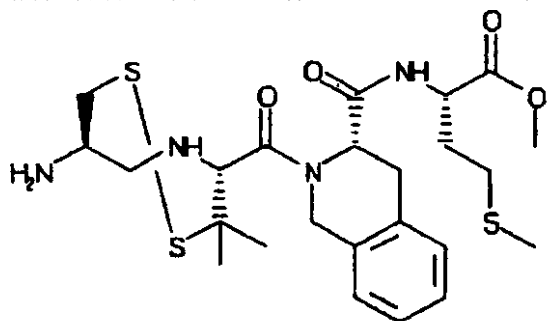
R₅がC(O)であり；

R₉がHであり；および

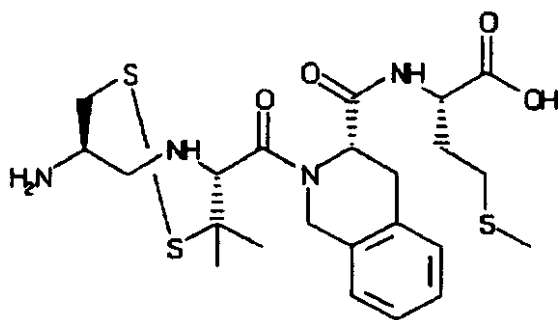
R₁₂が置換または非置換フェニルまたはベンジルであり、この際、置換基は低級アルキルまたはハロである、請求の範囲第15項に記載の化合物；または製薬上許容できるその塩。

【請求項17】

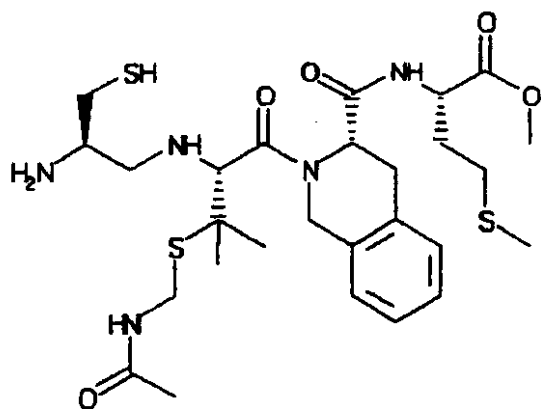
該化合物が下記式を有するものである、請求の範囲第1項または第2項に記載の化合物：



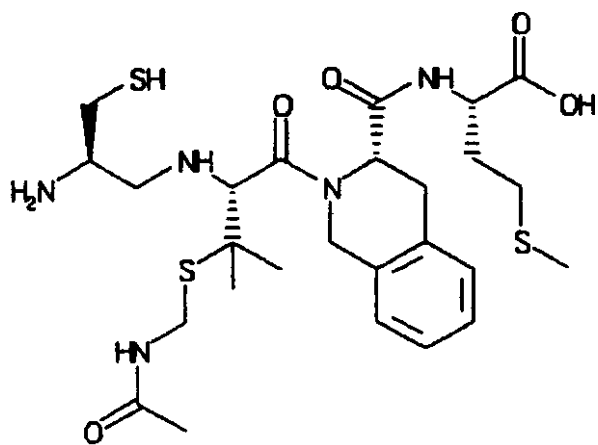
10



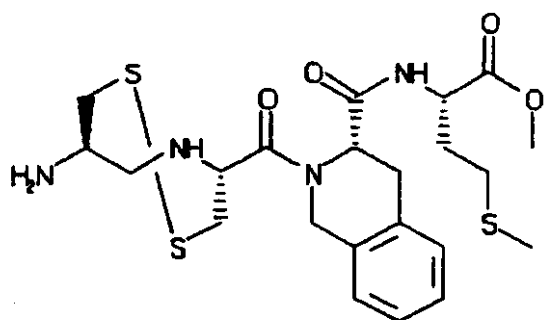
20



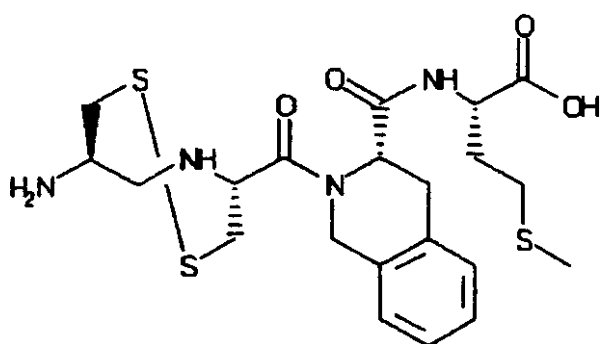
30



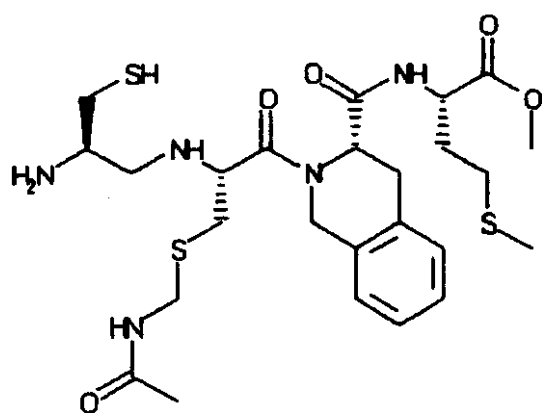
10



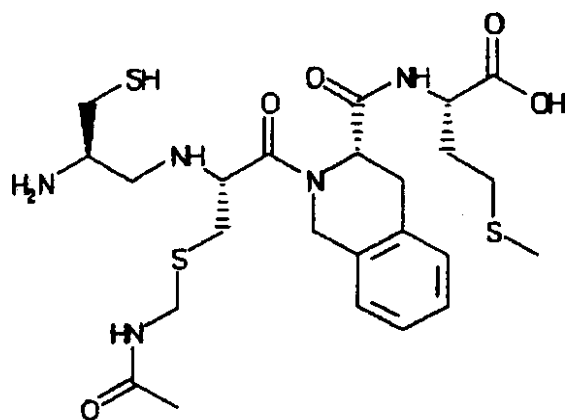
20



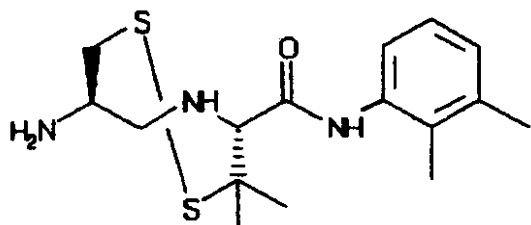
30



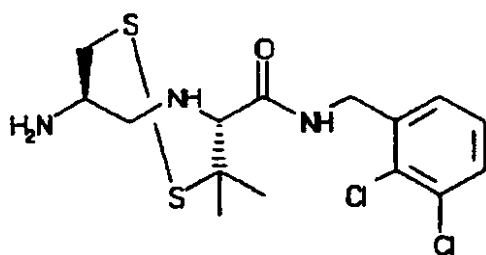
40



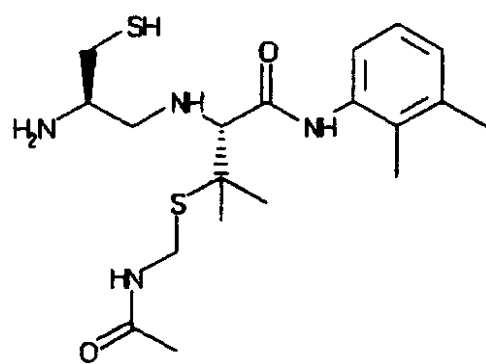
10



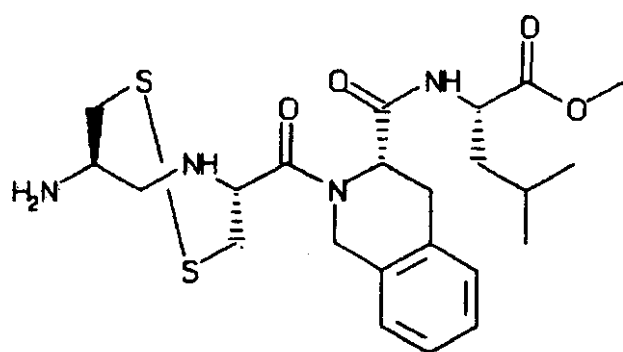
20



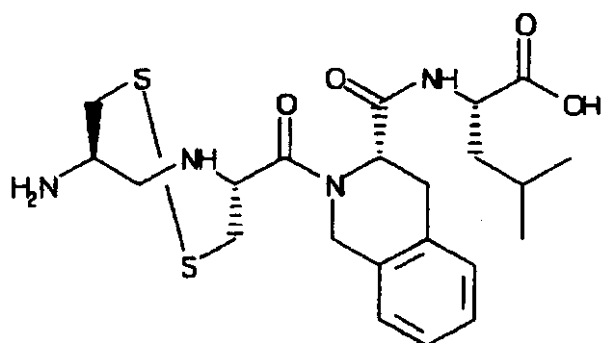
30



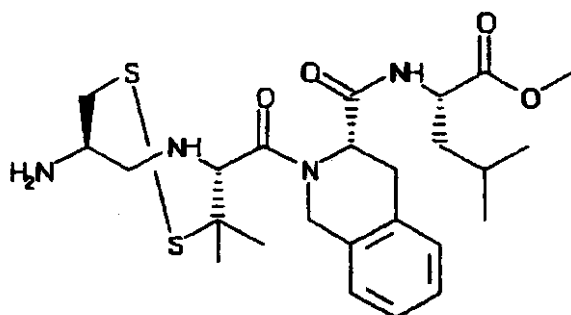
40



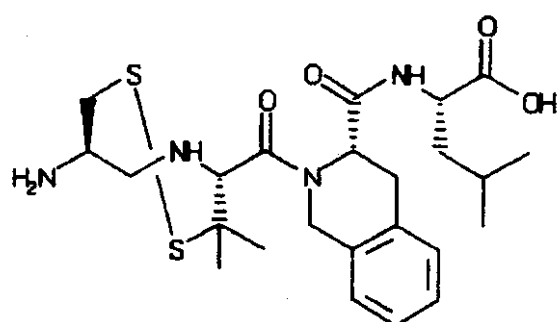
10



20



30



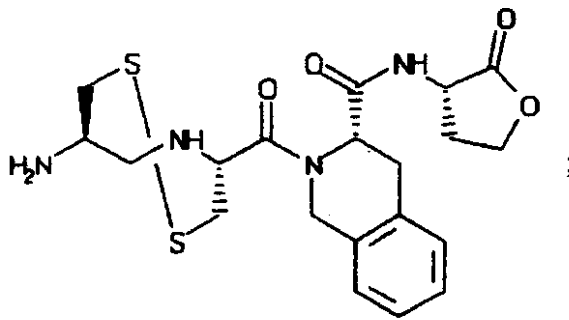
【請求項 18】

請求の範囲第 1 項または第 2 項の化合物を含む薬剤組成物。

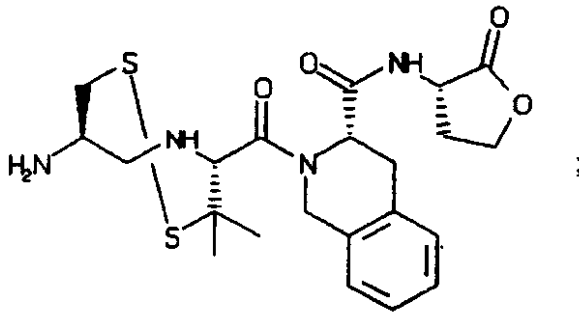
【請求項 19】

下記式：

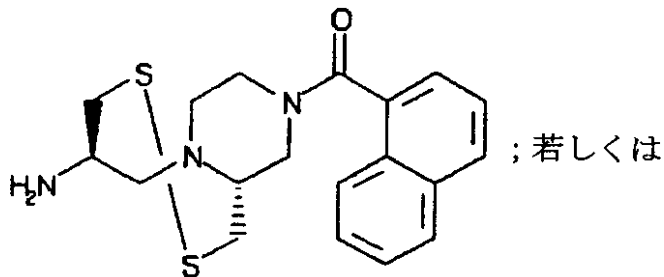
40



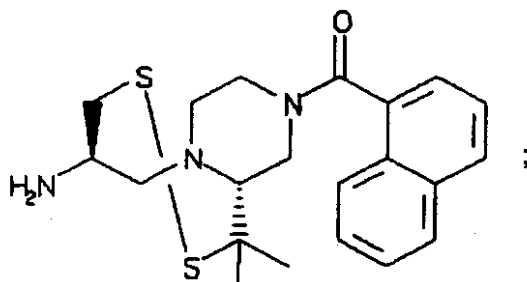
10



20



30



または製薬上許容できるその塩。

【請求項 20】

請求の範囲第 19 項に記載の化合物および製薬上許容できる担体からなる薬剤組成物。

【請求項 21】

腫瘍または再狭窄の処置を目的とする、請求の範囲第 18 項または第 20 項に記載の薬剤組成物。

40

【発明の詳細な説明】

発明の背景

タンパク質の Ras ファミリーは、細胞の成長を修飾するシグナル伝達経路 (signal transduction pathway) において重要である。このタンパク質は、リボソームで生産され、サイトゾル中に放出され、翻訳後修飾される。一連の翻訳後修飾の第一段階は、ファルネシルトランスフェラーゼやゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ等のプレニルトランスフェラーゼ酵素によって触媒される反応におけるファルネシルまたはゲラニルゲラニルピロリン酸による 168 番目の Cys のアルキル化である (ハンコック, ジェーエフ (Hancock, JF) ら、セル (Cell)、57:1167~1177 (1989 年))。次に、3つの C 末端アミノ酸が切断され (グティエレッツ, エル (Gutierrez, L.) ら、エンボ ジャ

50

ーナル (EMBO J.)、8:1093~1098 (1989年))、さらに末端のCysがメチルエステルに変換される (クラーク, エス (Clark, S.) ら、プロック ナショナルアカデミー (ユーエスエー) (Proc. Nat'l Acad. Sci. (USA))、85:4643~4647 (1988年))。Rasの形態によってはまた、168番目のCysのすぐN-末端側のシステイン残基上で可逆的にパルミトイル化 (palmitoylated) される (バス, ジューイー (Buss, JE) ら、モルセル バイオロ (Mol. Cell. Biol.)、6:116~122 (1986年))。これらの修飾はRasのC-末端領域の疎水性を増加させ、これによりRasを細胞膜の表面に局在化させると考えられる。細胞膜へのRasの局在化は、シグナル伝達 (signal transduction) には必要である (ウィランセン, ビーエム (Willumsen, BM) ら、サイエンス (Science)、310:583~586 (1984年))。

10

腫瘍発生形態のRasは、50%を超える大腸癌及び90%を超える膵臓癌などのかなり数多くの癌で観察される (ボス, ジューエル (Bos, JL)、キャンサー リサーチ (Cancer Research)、49:4682~4689 (1989年))。これらの観察は、Rasが介在するシグナル伝達の機能の干渉は癌の処置に有用であることを示唆するものである。従来、RasのC-末端のテトラペプチドは「CAAX」モチーフ ("CAAX" motif) (ただし、Cはシステインであり、Aは脂肪族アミノ酸であり、およびXはいずれかのアミノ酸である) であることが示された。この構造を有するテトラペプチドは、プレニルトランスフェラーゼの阻害剤であることが示された (ライス (Reiss) ら、セル (Cell)、62:81~88 (1990年))。これらの初期のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は乏しい効力であるため、より良好な薬物動態挙動を有する新規な阻害剤の研究が促進された (ジェームズ, ジーイー (James, GL) ら、サイエンス (Science)、260:1937~1942 (1993年); コール, エヌイー (Kohl, NE) ら、プロック ナショナルアカデミー (ユーエスエー) (Proc. Nat'l Acad. Sci. USA)、91:9141~9145 (1994年); デソルムズ, エスジェー (deSolms, SJ) ら、ジャーナル オブ メディカル ケミカル (J. Med. Chem.)、38:3967~3971 (1995年); ナガス, ティー (Nagasu, T) ら、キャンサー リサーチ (Cancer Research)、55:5310~5314 (1995年); ラーナー, イーシー (Lerner, EC) ら、ジャーナル オブ バイオロギカル ケミカル (J. Biol. Chem.)、270:26802~26806 (1995年); ラーナー, イーシー (Lerner, EC) ら、ジャーナル オブ バイオロギカル ケミカル (J. Biol. Chem.)、270:26770 (1995年); およびジェームズ (James) ら、プロック ナショナルアカデミー (ユーエスエー) (Proc. Nat'l Acad. Sci. USA)、93:4454 (1996年))。

20

30

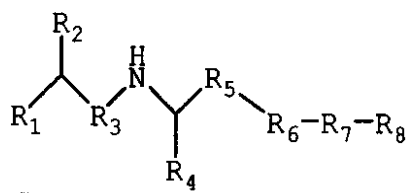
近年、プレニルトランスフェラーゼ阻害剤がヌードマウスのRas依存性腫瘍の成長を遮断できることが示された (コール, エヌイー (Kohl, NE) ら、プロック ナショナルアカデミー (ユーエスエー) (Proc. Nat'l Acad. Sci. USA)、91:9141~9145 (1994年))。加えて、腫瘍細胞系の70%を超える大きなサブリングが非形質転換上皮細胞で選択されつつプレニルトランスフェラーゼ阻害剤によって阻害されることが示された (セップーロレンチオ, アイ (Sepp-Lorenzino, I) ら、キャンサー リサーチ (Cancer Research)、55:5302~5309 (1995年))。

40

発明の要約

第一の概念においては、本発明は下記式 I または式 I I の化合物を特徴とするものである:

まず、下記式 I :



式 I

ただし、 R_1 は、 $N(R_{10})(R_{11})$ であり；

R_2 は、チオール低級アルキル (thiol lower alkyl) であり；

R_3 及び R_5 は、それぞれ独立して、 CH_2 または $C(O)$ であり；

R_4 は、置換または非置換チオール低級アルキル (thiol lower alkyl) であり、この際、置換基は $CH_2NHC(O)R_{13}$ でありかつ前記置換基は前記チオール基 (thiol group) に結合し；

R_6 は、 $-N(R_{14})CH(R_{15})C(O)-$ であり、この際、 R_{14} はH若しくは低級アルキルであり、および R_{15} は置換若しくは非置換アリール、アリール低級アルキル、複素環、若しくは複素環低級アルキルであり、この際、置換基は低級アルキル、ハロ、若しくは低級アルコキシであり、または R_{15} は、これに結合する $NR_{14}C$ と共に、複素環を形成し；

R_7 は、 $-N(R_{16})CH(R_{17})C(O)-$ であり、この際、 R_{16} はH若しくは低級アルキルであり、および R_{17} は $(CH_2)_mS(O)_nCH_3$ 若しくは置換若しくは非置換低級アルキル、チオ低級アルキルであり、この際、置換基は $C(O)N(R_{10})(R_{11})$ であり、 m は1～6であり、 n は0～2であり；

R_8 は、OH若しくは低級アルコキシであり；

R_{10} 及び R_{11} は、それぞれ独立して、Hまたは低級アルキルであり；

R_{13} は、低級アルキル、アリール、またはアリール低級アルキル (aryl lower alkyl) であり；

R_{18} は、Hであるか、または、 R_9 と共に、 CH_2CH_2 を形成し；

R_4 が非置換チオール低級アルキルである際には、 R_2 の遊離チオール基及び R_4 の遊離チオール基はジスルフィド結合を形成してもよい；または製薬上許容できるその塩がある。

一実施態様において、 R_2 は CH_2SH であってもよく； R_4 は $C(CH_3)_2SH$ または CH_2SH であってもよく、この際、 R_2 の遊離チオール基及び R_4 の遊離チオール基はジスルフィド結合を形成し； R_{15} は、これに結合する $NR_{14}C$ と共に、複素環を形成してもよく； R_{16} は、Hであってもよく；および R_{17} は $(CH_2)_2S(O)_nCH_3$ であってもよく；

さらに、 R_1 は NH_2 であってもよく； R_3 は CH_2 であってもよく； R_5 は CO であってもよく；および R_8 はOHまたは OCH_3 であってもよい。同様の実施態様によると、 R_2 は $(CH_2)SH$ であってもよく； R_4 は $C(CH_3)_2SCH_2NHC(O)CH_3$ または $CH_2SCH_2NHC(O)CH_3$ であってもよく； R_{15} は、これに結合する $NR_{14}C$ と共に、複素環を形成してもよく； R_{16} はHであってもよく；および R_{17} は $(CH_2)_2S(O)_nCH_3$ であってもよく；さらに、 R_1 は NH_2 であり； R_3 は CH_2 であり； R_5 は $C(O)$ であり；および R_8 はOHまたは OCH_3 である。

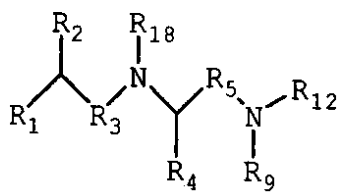
続いて、下記式 I I：

10

20

30

40



式 I I

ただし、 R_1 は、 $N(R_{10})(R_{11})$ であり；

R_2 は、チオール低級アルキル (thiol lower alkyl) であり；

R_3 及び R_5 は、それぞれ独立して、 CH_2 または $C(O)$ であり；

R_4 は、置換または非置換チオール低級アルキル (thiol lower alkyl) であり、この際、置換基は $CH_2NHC(O)R_{13}$ でありかつ前記置換基は前記チオール基 (thiol group) に結合し；

R_6 は、天然または合成 α -アミノ酸の残基であり；

R_7 は、天然または合成 α -アミノ酸の残基であり；

R_8 は、 OH または低級アルコキシであり、または R_7 と共にホモセリンラク톤を形成し；

R_9 、 R_{10} 及び R_{11} は、それぞれ独立して、 H または低級アルキルであり；

R_{12} は、置換または非置換シクロアルキル、シクロアルキル低級アルキル (cycloalkyl lower alkyl)、アリール、アリール低級アルキル (aryl lower alkyl)、複素環、または複素環低級アルキル (heterocycle lower alkyl) であり、この際、置換基は低級アルキル、アリール、ハロ、低級アルコキシ、または $C(O)-R_7-R_8$ であり；

R_{13} は、低級アルキル、アリール、またはアリール低級アルキル (aryl lower alkyl) であり；

R_{18} は、 H であるか、または、 R_9 と共に、 CH_2CH_2 を形成し；

R_4 が非置換チオール低級アルキルである際には、 R_2 の遊離チオール基及び R_4 の遊離チオール基はジスルフィド結合を形成してもよい；または製薬上許容できるその塩がある。

一実施態様としては、 R_2 が CH_2SH であり； R_4 が $C(CH_3)_2SH$ または CH_2SH であり、この際、 R_2 の遊離チオール基及び R_4 の遊離チオール基はジスルフィド結合を形成し； R_{12} が置換または非置換アリールまたはアリール低級アルキルであり；および R_{18} が H である式 I I の化合物がある。上記実施態様において、 R_1 は NH_2 であってもよく； R_3 は CH_2 であってもよく； R_5 は $C(O)$ であってもよく； R_9 は H であってもよく；および R_{12} は置換または非置換フェニルまたはベンジルであってもよく、この際、置換基は低級アルキルまたはハロである。

さらなる実施態様としては、 R_2 が $(CH_2)_2SH$ であり； R_4 が $C(CH_3)_2SCH_2NHC(O)CH_3$ または $CH_2SCH_2NHC(O)CH_3$ であり；および R_{12} が置換または非置換アリールまたはアリール低級アルキルである。上記実施態様において、 R_1 は NH_2 であってもよく； R_3 は CH_2 であってもよく； R_5 は CO であってもよく； R_9 は H であってもよく；および R_{12} は置換または非置換フェニルまたはベンジルであってもよく、この際、置換基は低級アルキルまたはハロである。

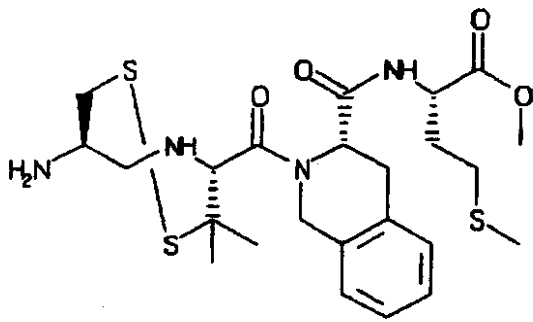
本発明の例としては、以下が挙げられる：

10

20

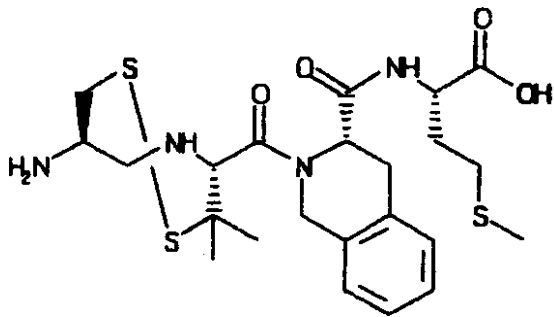
30

40

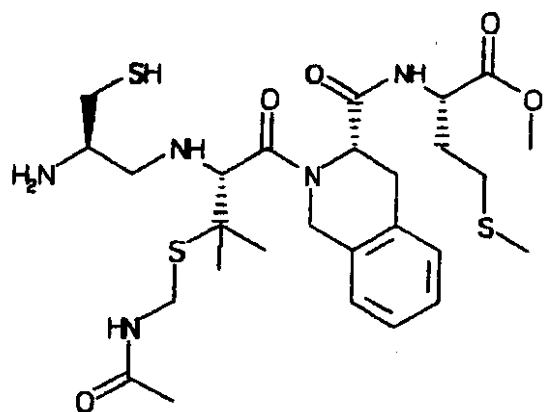


化合物 1 ；

10

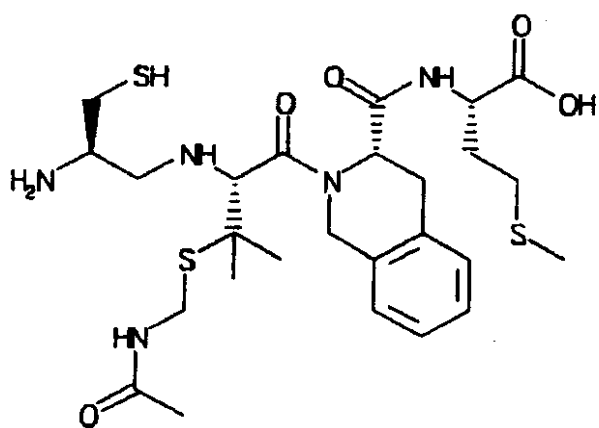


化合物 2 ；



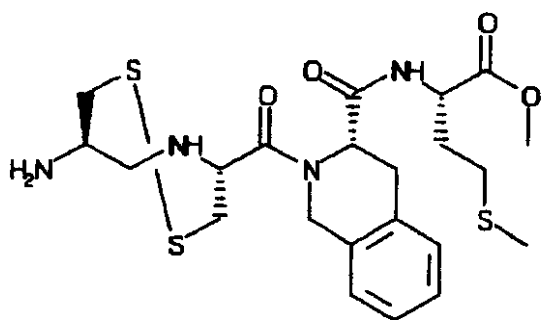
化合物 3 ;

10



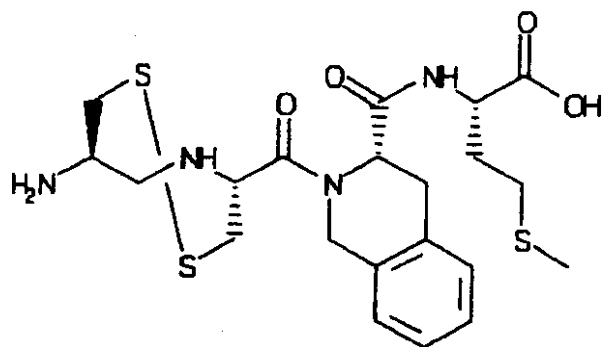
化合物 4 ;

20



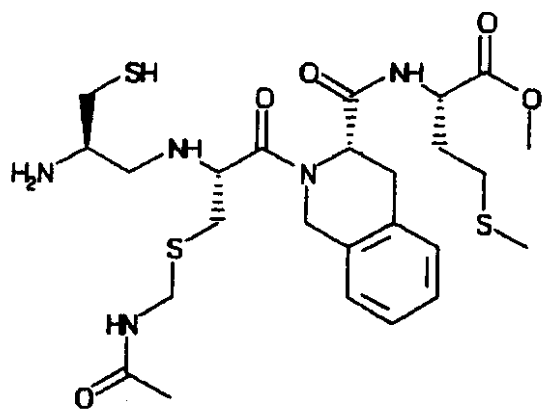
化合物 5 ;

30



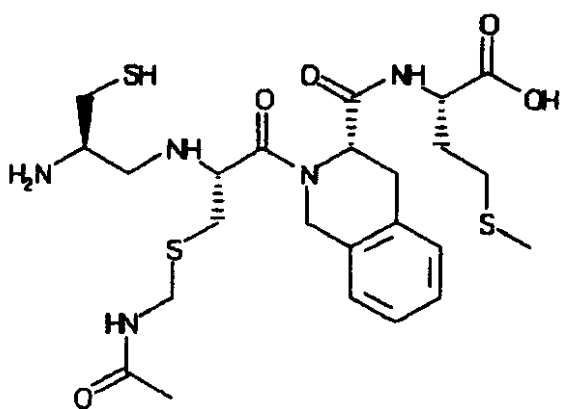
化合物 6 ;

40



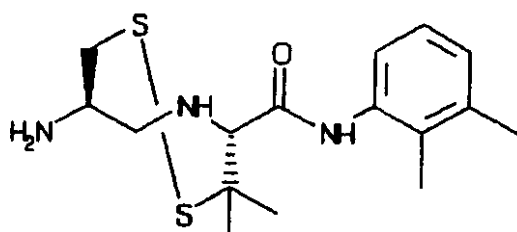
化合物 7 ;

10



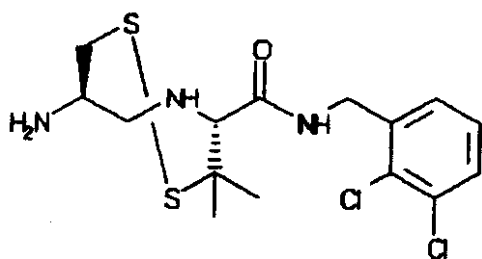
化合物 8 ;

20

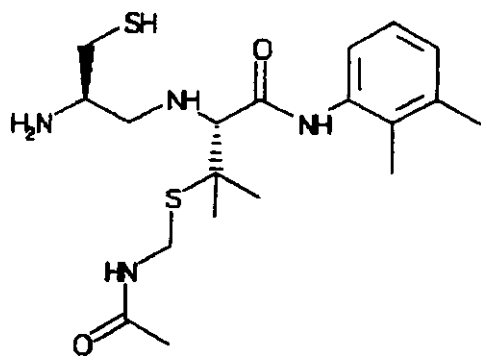


化合物 9 ;

30

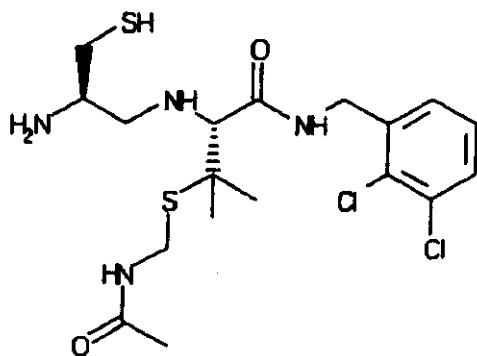


化合物 10 ;



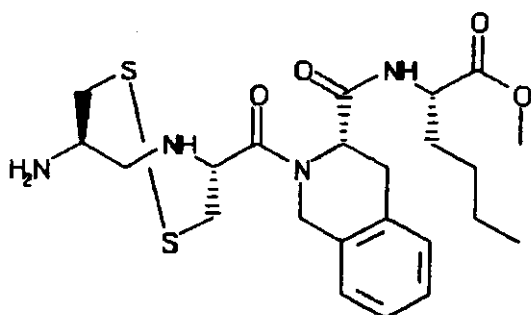
化合物 1 1 ;

10



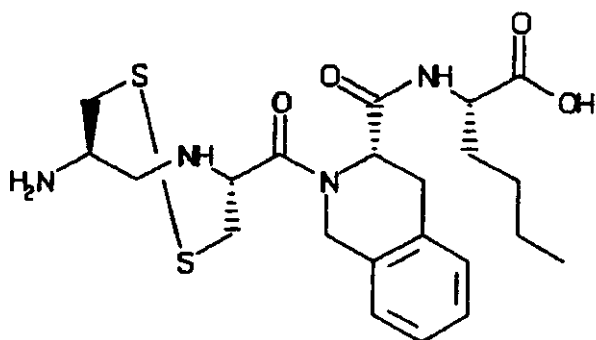
化合物 1 2 ;

20

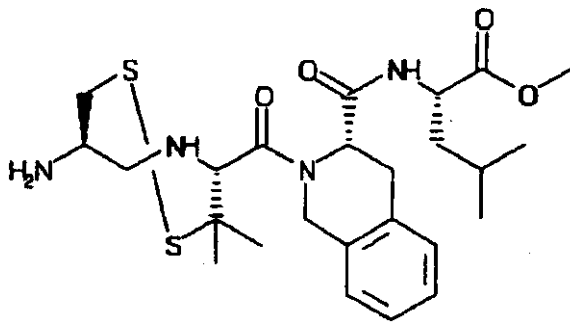


化合物 1 3 ;

30

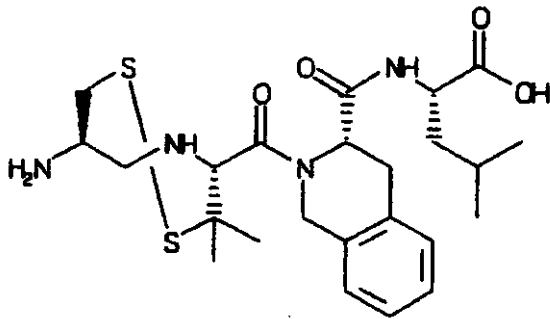


化合物 1 4 ;



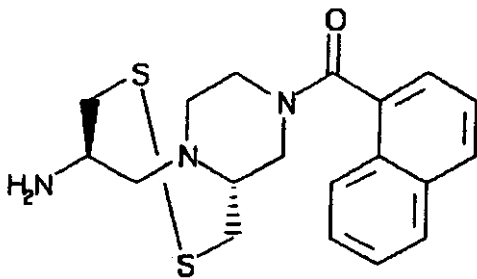
化合物 1 9 ;

10



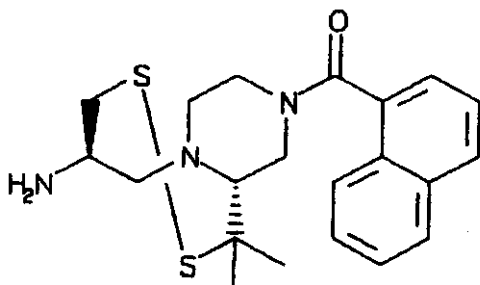
化合物 2 0 ;

20



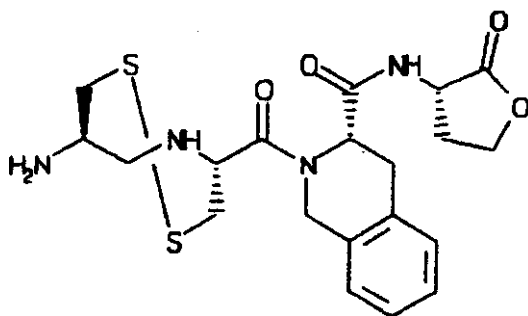
化合物 2 1 ;

30



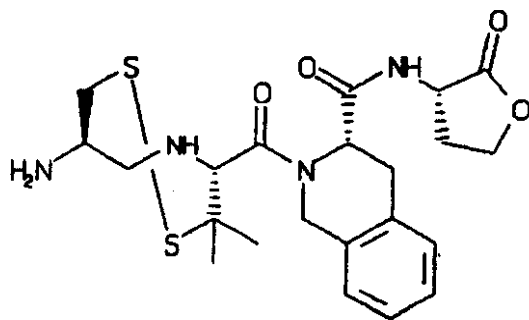
化合物 2 2 ;

40



化合物 2 3 ;

および



化合物 24。

本発明の化合物は、不斉中心を有するものであってもよく、また、ラセミ体、ラセミ体混合物としてさらには個々のジアステレオマーとして生じてもよく、この際、光学異性体を含む、可能性のあるすべての異性体が本発明に包含される。簡潔には、特定の立体配置が構造式で推定されない際には、すべての鏡像形態及びその混合物を表わすものと解される。

本明細書中に使用される、「低級アルキル」は1～6の炭素原子を有する飽和脂肪族炭化水素基を含むものである。低級アルキル基の例としては、メチル、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、及びtert-ブチルなどが挙げられる。

「低級アルコキシ」基は、1～6の炭素原子を有する基を含む。低級アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びイソプロポキシなどが挙げられる。すべてのアルキル及びアルコキシ基は、分岐鎖であってもあるいは直鎖であってもよいが、非環状である。「シクロアルキル」ということばは、3～7の炭素環を意味する。シクロアルキル基の例としては、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、及びシクロセプチルなどが挙げられる。「ハロ」ということばは、クロロ、ブロモ、ヨード、またはフッ素を意味する。「複素環低級アルキル」、「チオ低級アルキル」、「シクロアルキル低級アルキル」、及び「アリール低級アルキル」ということばは、それぞれ、1～3個の複素環、硫黄(thio)、シクロアルキル、及びアリール基で置換される。本明細書中に使用される、「アリール」は、少なくとも1つの環が芳香族である、各環が7員までの安定した1環式の、2環式のまたは3環式の炭素環を含むものである。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、ビフェニル、テトラヒドロナフチル、インダニル、及びフェナントレニルなどが挙げられる。

本明細書中に使用される、複素環ということばは、飽和または不飽和のいずれかであり、炭素原子及びN、O、及びSからなる群から選ばれる1～4個のヘテロ原子から構成される安定した5～若しくは7員員の1環式または安定した8～若しくは11員員の2環式または安定した11～若しくは15員員の3環式の複素環を表わし、さらに上記した複素環のいずれかがベンゼン環に融合する2環式の基を含む。複素環は安定した構造を形成させるヘテロ原子または炭素原子で結合してもよい。このような複素環要素の例としては、以下に制限されるものではないが、アゼピニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソキサゾリル(benzisoxazolyl)、ベンゾフラザニル(benzofurazanyl)、ベンゾピラニル(benzopyranyl)、ベンゾチオピラニル(benzothiopyranyl)、ベンゾフリル(benzofuryl)、ベンゾチオアゾイル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル(benzoxazolyl)、クロマニル(chromanyl)、シノリニル(cinnolinyl)、ジヒドロベンゾフリル(dihydrobenzofuryl)、ジヒドロベンゾチエニル(dihydrobenzothienyl)、ジヒドロベンゾチオピラニル(dihydrobenzothiopyranyl)、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン(dihydrobenzothiopyranyl sulfone)、フリル(furyl)、イミダゾリジニル(imidazolidinyl)、イミダゾリニル(imidazolinyl)、イミダゾリル、インドリニル(indolinyl)、インドリル、イソクロマニル(isochromanyl)、イソインドリニル(isoindolinyl)、イソキノリニル(isoquinolinyl)、イソチアゾリジニル(isothiazolidinyl)、イソチアゾリル(isothiazolyl)、イソチアゾリジニル(isothiazolidinyl)、モルホリニル(morpholinyl)、ナフチリジニル(naphthyridinyl)、オキサジアゾリル(oxadiazolyl)、2-オキサゼピニル(2-oxazepinyl)、2-オキソピペラジニル(2-oxopiperazinyl)、2-オキソピペリジニル(2-oxopiperidinyl)、2-オキソピロリジニル(2-oxopyrrolidinyl)、

ピペリジル (piperidyl)、ピペラジニル (piperazinyl)、ピリジル (pyridyl)、ピリジル N-オキシド (pyridyl N-oxide)、キノキサリニル (quinoxalinyll)、テトラヒドロフリル (tetrahydrofuryl)、テトラヒドロイソキノリニル (tetrahydroisoquinolinyll)、テトラヒドロキノリニル (tetrahydro-quinolinyll)、チアモルホリニル (thiamorpholinyll)、チアモルホリニルスルホキシド (thiamorpholinyll sulfoxide)、チアゾリル (thiazolyl)、チアゾリニル (thiazolinyll)、チアゾリジニル (thiazolidinyll)、チエノフリル (thienofuryl)、チエノチエニル (thienothienyl)、及びチエニル (thienyl) などが挙げられる。

基が置換される際には、1～4回置換されてもよい。様々な置換基が炭素原子またはヘテロ原子 (例えば、S、N、またはO) に結合してもよい。

本明細書中に使用される、「 α -アミノ酸の残基」ということばは、天然に発見される天然の α -アミノ酸 (例えば、システイニル (cysteinyll)、メチオニル (methionyl)、フェニルアラニニル (phenylalaninyll)、ロイシニル (leucinyll) など) または天然には発見されない合成の α -アミノ酸 (例えば、ノイルロイシル (neurleucyl) または 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸 (1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid) またはペニシラミン (penicillamine) の残基など) のいずれかである α -アミノ酸残基を表わす。

本発明の化合物は、製薬上許容できる塩の形態で提供されうる。許容

できる塩としては、以下に制限されるものではないが、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモエート、サリチル酸塩、シュウ酸塩、及びステアリン酸塩等の無機酸の酸付加塩 (acid addition salt) が挙げられる。場合によっては、水酸化ナトリウムまたはカリウム等の塩基から形成される塩もまた、本発明の概念に含まれる。製薬上許容できる塩のさらなる例としては、「ファーマシューティカル サルツ (Pharmaceutical Salts)」、ジェー ケム サイ (J. Pharm. Sci.)、66:1 (1977年) を参照。

他の概念によると、本発明は、治療上有効量の式 I または式 I I の化合物を患者に投与することによる患者、例えば、ヒト等の哺乳動物のプレニルトランスフェラーゼ (例えば、ファルネシルトランスフェラーゼまたはゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ) の阻害方法の特徴とするものである。特に、本発明は、治療上有効量の化合物またはその塩を患者に投与することによる患者の再狭窄または組織増殖性疾患 (tissue proliferative disease) (即ち、腫瘍) の処置方法をも包含するものである。組織増殖性疾患の例としては、線維症、前立腺肥大症、アテローム性動脈硬化症、及び再狭窄などの良性の (benign) (例えば、非悪性の (non-malignant)) 細胞増殖に関連するもの、ならびに癌 (例えば、ras 変異腫瘍 (ras mutant tumor)) などの悪性の細胞増殖に関連するもの双方が挙げられる。処置可能な腫瘍の例としては、胸部、結腸、脾臓、前立腺、肺、卵巣、表皮、及び造血癌 (セップーロレンチオ, アイ (Sepp-Lorenzino, I) ら、キャンサー リサーチ (Cancer Research)、55:5302 (1995年)) が挙げられる。

治療上有効量の本発明の化合物および製薬上許容できる担体物質 (例えば、炭酸マグネシウム、ラクトース、または一緒に治療用化合物がミセルを形成できるリン脂質) は共に、化合物を必要とする患者への (例えば、経口、静脈内、経皮、または皮下) 投与を目的とした薬剤組成物 (例えば、ピル、錠剤、カプセル、または液体) を形成する。ピル、錠剤、またはカプセルは、組成物が患者の小腸中を未消化のまま通過できるのに十分な時間患者の胃内の胃酸または腸酵素から組成物を保護できる物質で被覆されてもよい。

上記したような病気または疾患を処置するための本発明の化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢及び体重、さらには処置される患者のコンディションによって異なり、最終的には主治医または獣医によって決定されるであろう。主治医または獣医によって決定される際のこのような化合物の量を、本明細書中では「治療上有効量」と称する。

式 I または式 I I の化合物の製剤、式 I または式 I I の化合物の調製方法、および本明細書中に記載されるこれらの合成に使用される新規な化学中間体もまた本発明の概念に含まれる。

10

20

30

40

50

本発明の他の態様および利点は、発明の詳細な説明からおおよび請求の範囲から明らかになるであろう。

発明の詳細な説明

当業者は、本明細書の記載に基づいて、本発明を十分利用できると考えられる。したがって、下記の特定の実施態様は単に詳細に説明するものであり、開示の他の部分を制限するものではないと解される。

特記しない限り、本明細書中に使用されるすべての技術的な及び科学的な用語は本発明が属する分野における通常の知識を有するものによって一般的に理解されるのと同様の意味を有する。また、本明細書中に記載されるすべての公報、特許出願、特許、および他の引用文献は参考のために引用される。

以下に、化合物 1、4 及び 9 の合成を説明する。本発明の他の化合物は、当業者によって類似の方法で調製できる。

本発明の化合物を、例えば、グリーンスタイン (Greenstein) ら、ケミストリー オブ ザ アミノ アシズ (Chemistry of the Amino Acids)、1~3 巻 (ジェー ウィレイ (J. Wiley)、ニューヨーク (1961 年)) ; およびエム ボダンスキー (M. Bodansky) ら、ザ プラクティス オブ ペプチド シンthesis (The Practice of Peptide Synthesis) (スプリングーファーラグ (Springer-Verlag)、1984 年)) に記載されるように、標準的な液相法 (solution phase methodology) を用いて調製した。縮合反応は、適当な弱縮合剤 (mild condensing agent)、例えば、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド-HCl [1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide-HCl] (EDC)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate) (HBTU)、および必要であれば触媒、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1-hydroxybenzotriazole) (HOBt) を用いて、不活性有機溶剤、例えば、ジメチルホルミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ベンゼンまたはアセトニトリル中で行った。反応温度は、副反応を最小限に抑えるために室温未満 (-15°C~室温) に維持した。環状ジスルフィド形成は、様々な溶剤 (例えば、メタノール、テトラヒドロフラン (THF)、酢酸、水等) 中でヨウ素を用いてかなり希釈した条件下で行った。ビーカンバー (B. Kamber) ら、ヘルブキムアクタ (Helv. Chim. Acta)、63 (96): 899 (1980 年)。中間体及び最終産物は、標準的な方法、例えば、カラムクロマトグラフィーまたは HPLC を用いることによって単離、精製した。R₈が、R₉と一緒に、CH₂CH₂を形成する化合物は、保護システムで出発することによって、ウィリアムズ (Williams) ら、ジェーメドケム (J. Med. Chem.)、39 (7): 1346 (1996 年) の方法に従って作製できる。

実施例 1: N-[2(R)-アミノ-3-メルカプトプロピル]-L-ペニシアラミニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-(s)-イソキノリンカルボニルメチオニンメチルエステル環状ジスルフィド {N-[2(R)-amino-3-mercaptopropyl]-L-penicillamyl-1,2,3,4-tetrahydro-3(s)-isoquinoline carbonyl methionine methylester cyclic disulfide} (化合物 1)

a) N-tert-ブトキシカルボニル-S-トリチル-L-システニル-N,O-ジメチルアミド [N-tert-butoxycarbonyl-S-trityl-L-cysteiny-N,O-dimethylamide]:

80 ml ジメチルホルミドにおける N-tert-ブトキシカルボニル-L-システイン (8.0 g) 及び N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (N,O-dimethylhydroxylamine hydrochloride) (7.1 g) の氷冷した溶液に、4.2 ml ジエチルシアノホスホナート (diethylcyanophosphonate) 及び 14.7 ml ジイソプロピルエチルアミンを添加し、0°C で 1 時間攪拌した後、この反応混合物を一晩室温で放置した。揮発性物質を真空中で乾固するまで除去し、残渣を酢酸エチル及び水の間で分配した。酢酸エチル層を NaHCO₃ 水溶液、水で洗浄し、乾燥した (MgSO₄)。溶剤を真空中で乾燥するまで蒸発させ、残渣を CHCl₃ を溶出液として用いたシリカゲル (165 g) によるクロマトグラフィーにかけた。適当な画分を溜め、溶剤を真空中で乾燥するまで除去した。TLC (シリ

10

20

30

40

50

カゲル； CHCl_3 ／アセトン＝9：1 $R_f = 0.58$ ）の白色泡状物（foam）8.08 g。

b) 2 (R) - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - トリフェニルメチルメルカプト - プロパノール (2 (R) - t-Butoxycarbonylamino-3-triphenylmethylmercapto-propanal) :

20 ml テトラヒドロフラン (THF) における N - t - ブトキシカルボニル - S - トリチル - L - システニル - N, O - ジメチルアミド (0.85 g) の氷冷した溶液に、3 ml の THF における 1.0 M LiAlH_4 を窒素雰囲気中で滴下した。この混合液を 0°C で 30 分間攪拌した後、1 M KHSO_4 をゆっくり添加し、得られたエマルジョンをセライトパッドで濾過し、さらに酢酸エチルで洗浄した。無水 MgSO_4 で乾燥した後、溶剤を真空中で除去して乾固させることによって、0.7 g の標記化合物が得られた。TLC (シリカゲル： CHCl_3 ／アセトン＝4：1 $R_f = 0.88$) 。

c) N - t - ブトキシカルボニル - S - アセトアミドメチルペニシラミニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 (S) - イソキノリンカルボニル - メチオニンメチルエステル [N-t-butoxycarbonyl-S-acetamidomethylpenicillaminyl-1,2,3,4-tetrahydro-3 (S) - isoquinolinecarbonyl-methionine methylester] :

30 ml ジメチルホルミドにおける 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 (S) - イソキノリン (2.77 g) 及び L - メチオニンメチルエステル塩酸塩 (L-methionine methylester hydrochloride) (2.0 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (1.37 g) 及び O - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HBTU) (3.87 g) の氷冷した溶液に、4.9 ml ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) を添加した。 0°C で 30 分間攪拌した後、この反応混合物を一晩室温で放置した。揮発性物質を真空中で乾固するまで蒸発させ、残渣を EtOAc 及び水の間で分配した。EtOAc 層を NaHCO_3 水溶液、水で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。溶剤を真空中で乾燥するまで蒸発させた。これを 4.8 ml トリエチルシランを含むクロロホルム (40 ml) における 50% トリフルオロ酢酸で 1 時間処理し、揮発性物質を真空中で乾固するまで除去した。極微量のトリフルオロ酢酸 (TFA) をさらにトルエンと共に蒸発させた。 0°C まで冷却したジクロロメタン (20 ml) における上記 L - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 (S) - イソキノリンカルボニルメチオニンメチルエステル TFA 塩 [L-1,2,3,4-tetrahydro-3(S)-isoquinolinecarbonyl methionine methylester TFA salt] (2.2 g) に、1.2 ml DIEA を、さらに HOBt (0.7 g)、DMF (3 ml) における N - t - ブトキシカルボニル - S - アセトアミドメチルペニシリン (1.6 g)、および EDC (1.2 g) を添加した。この混合物を 0°C で 30 分間攪拌した後、室温で一晩放置した。揮発性物質を真空中で乾固するまで除去した。残渣を EtOAc 及び水の間で分配した。エチル酢酸層を NaHCO_3 水溶液、水で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。溶剤を真空中で乾燥するまで蒸発させて、3.3 g のオレンジ色の固体を得た。

d) L - [S - アセトアミドメチルペニシラミニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 [S] - イソキノリンカルボニル - メチオニンメチルエステルおよびその TFA 塩 [L-[S-acetamidomethylpenicillaminyl-1,2,3,4-tetrahydro-3 [S] - isoquinolinecarbonyl methionine methylester and its TFA salt] :

N - t - ブトキシカルボニル - S - アセトアミドメチルペニシラミニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 3 [S] - イソキノリンカルボニル - メチオニンメチルエステル (3.3 g) を、1 ml トリエチルシランを含む CH_2CH_2 (20 ml) における 50% TFA で 30 分間処理した。揮発性物質を真空中で乾固するまで除去した。極微量の TFA を数回トルエンを共に一緒に蒸発させた。TFA 塩を CHCl_3 (30 ml) に溶解し、過剰のトリエチルアミンで処理し、水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、さらに溶剤を真空中で蒸発させることによって、遊離塩基を得た。

e) N - [2 (R) - (t - ブトキシカルボニル) アミノ - 3 - トリフェニルメチルメルカプト - プロピル] - L - [S - アセトアミドメチル - ペニシラミニル] - 1, 2, 3

， 4-テトラヒドロ-3 (S) -イソキノリンカルボニルメチオニンメチルエステル {N [2 (R) - (t-butoxycarbonyl) amino-3-triphenylmethylmercapto-propyl] -L- [S-acetamidomethyl-penicillaminy] -1,2,3,4-tetrahydro-3 (S) -isoquinolinecarbonyl methionine methyl ester} :

1 % 酢酸を含む CH_2CH_2 (20 ml) における 2 (R) - t-ブトキシカルボニルアミノ-3-トリフェニルメチルメルカプトプロパノール (0.7 g) 及び L- [S-アセトアミドメチルペニシラミニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3 (S) -イソキノリンカルボニルメチオニンメチルエステル (0.43 g) の溶液に、トリアセトキシソディウムボロヒドライド $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ [triacetoxysodiumborohydride $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$] (360 mg) を少しずつ (in one portion) 添加した。2 時間攪拌した後、混合物を水、5 % NaHCO_3 水溶液、水で洗浄した後、乾燥した (MgSO_4)。溶剤を真空中で乾燥するまで蒸発させ、残渣を、 CHCl_3 /アセトン (19:1 ~ 9:1) を溶出液として用いたシリカゲル (50 g) によるクロマトグラフィーにかけた。適当な画分を溜め、溶剤を真空中で除去して乾燥させることによって、白色泡状物 (foam) (390 mg) の標記化合物が得られた。TLC (シリカゲル; CHCl_3 /アセトン = 4:1 Rf = 0.4)。

10

f) N- [2 (R) - (t-ブトキシカルボニル) アミノ-3-メルカプトプロピル] -L-ペニシラミニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3 (S) -イソキノリンカルボニルメチオニンメチルエステル環状ジスルフィド {N [2 (R) - (t-butoxycarbonyl) amino-3-mercaptopropyl] -L-penicillaminy] -1,2,3,4-tetrahydro-3 (S) -isoquinoline carbonyl methionine methylester cyclic disulfide} :

20

50 ml 90 % MeOH 水溶液における N- [2 (R) - (t-ブトキシカルボニル) アミノ-3-トリフェニルメチルメルカプトプロピル] -L- [S-アセトアミドメチルペニシラミニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3 (S) -イソキノリンカルボニルメチオニンメチルエステル (500 mg) の溶液に、メタノール (MeOH) (10 ml) におけるヨウ素 (250 mg) の溶液を滴下した。1 時間攪拌した後、ほとんどのメタノールを真空中で小容になるまで除去し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を水、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、水で洗浄した後、乾燥した (MgSO_4)。溶剤を真空中で乾燥するまで蒸発させて、400 mg の標記化合物を得た。

g) N- [2 (R) - アミノ-3-メルカプトプロピル] -L-ペニシラミニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3 (S) -イソキノリンカルボニルメチオニンメチルエステル環状ジスルフィド {N- [2- (R) -amino-3-mercaptopropyl] -L-penicillaminy] -1,2,3,4-tetrahydro-3 (S) -isoquinoline carbonyl methionine methylester cyclic disulfide} :

30

未精製の N- [2 (R) - (t-ブトキシカルボニル) アミノ-3-メルカプトプロピル] -L-ペニシラミニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3 (S) -イソキノリンカルボニルメチオニンメチルエステル環状ジスルフィド (400 mg) を水における 90 % トリフルオロ酢酸 (TFA) [$\text{TFA}/\text{H}_2\text{O}$ (9:1)] (10 ml) で 30 分間処理した。揮発性物質を真空中で乾固するまで除去し、極微量の TFA をトルエンと共に数回蒸発させ、ヘキサンで研磨し、デカンテーションした後、乾燥した。未精製産物を、移動相として C18 カラム及び 0.1 % TFA 及び CH_3CN を用いた調製用高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にかけた。適当な画分を溜め、溶剤を真空中で除去することによって、標記化合物を白色固体として得た (78 mg)。M/e = 541.1。

40

実施例 2: N- [2 (R) - アミノ-3-メルカプトプロピル] -L- [s-アセトアミドメチルペニシラミニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3 (S) -イソキノリンカルボニルメチオニン {N [2- (R) -amino-3-mercaptopropyl] -L- [s-acetamidomethyl-penicillaminy] -1,2,3,4-tetrahydro-3 (S) -isoquinoline carbonyl methionine} (化合物 4)

10 MeOH (50 ml) における N- [2 (R) - (t-ブトキシカルボニル) アミノ-3-トリフェニルメチルメルカプトプロピル] -L- [s-アセトアミドメチルペニシ

50

ラミニル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3 (S) -イソキノリンカルボニルメチオニンメチルエステル (実施例 1 e) (500 mg) の溶液に、2 ml の 2 N NaOH を添加した。30 分後、ほとんどのメタノールを真空中で小容になるまで除去し、水で希釈し、5 % クエン酸水溶液で酸性にし、さらに酢酸エチルで抽出した。次に、酢酸エチル抽出物を乾燥した (MgSO_4)。溶剤を真空中で乾燥するまで蒸発させた。残渣をトリエチルシラン (Et_3SiH) (0.5 ml) を含む CH_2CH_2 における 50 % THA で 40 分間処理した。揮発性物質を真空中で乾固状態になるまで除去し、極微量の TFA をトルエンと共に蒸発させた後、乾燥した。未精製産物を調製用 HPLC によって精製して、標記化合物 (100 mg) を白色固体として得た。M/e = 600.2。

実施例 3: N- [2 (R) -アミノ-3-メルカプトプロピル] -L-ペニシラミニル-2, 3-ジメチルアニリド環状ジスルフィド [N- [2- (R) -amino-3-mercaptopropyl] -L-penicillaminy] -2,3-dimethylanilide cyclic disulfide (化合物 9)

a) [N-*t*-ブトキシカルボニル-S-アセトアミドメチル] ペニシラミニル-2, 3-ジメチルアニリド [N-*t*-Butoxycarbonyl-S-acetamidomethyl] penicillaminy-2,3-dimethylanilide :

ジメチルホルミド (DMF) / CH_2CH_2 (1 : 1, 20 ml) における N- (*t*-ブトキシカルボニル) -S-アセトアミドメチルペニシラミン [N- [t-butoxycarbonyl] -S-acetamidomethyl penicillamine] (バケム カリフォルニア (Bachem California)、トランス, シーエー (Torrance, CA)) (0.64 g)、2, 3-ジメチルアニリン (0.25 g)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.41 g) の氷冷した溶液に、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド (EDC) (0.57 g) を添加した。この混合物を 0 ~ 5 °C で 30 分間攪拌した後、温度を一晩ゆっくり室温までした。溶剤を蒸発させた後、残渣を酢酸エチル (EtOAc) 及び水で分配した。 EtOAc 抽出物を NaHCO_3 水溶液、水で洗浄した後、乾燥した (MgSO_4)。溶剤を真空中で乾燥するまで蒸発させた。残渣を CHCl_3 / アセトン (= 19 : 1) を溶出液として用いたシリカゲル (40 g) によるクロマトグラフィーにかけ、適当な画分を溜め、溶剤を真空中で乾燥するまで除去することによって、350 mg の標記化合物を得た。TLC (シリカゲル; CHCl_3 / アセトン = 4 : 1 Rf = 0.77)。

b) L- [S-アセトアミドメチルペニシラミニル-2, 3-ジメチルアニリド TFA 塩 [L- [S-acetamidomethylpenicillaminy] -2,3-dimethyl anilide TFA salt] :

[N-*t*-ブトキシカルボニル-S-アセトアミドメチル] ペニシラミニル-2, 3-ジメチルアニリドを、30 分間、 CH_2CH_2 (20 ml) における 50 % TFA で処理した。揮発性物質を揮発性物質を空中で乾固するまで除去した。極微量の TFA を数回トルエンと共に一緒に蒸発させた。TFA 塩を CHCl_3 (30 ml) に溶解し、過剰のトリエチルアミンで処理し、水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、さらに溶剤を真空中で蒸発させることによって、遊離塩基を得た。

c) N- [2 (R) - (*t*-ブトキシカルボニル) アミノ-3-トリフェニルメチルメルカプトプロピル] -L- [S-アセトアミドメチルペニシラミニル] -2, 3-ジメチルアニリド {N- [2 (R) - (t-butoxycarbonyl) amino-3-triphenylmethylmercapto propyl] -L- [S-acetamidomethylpenicillaminy] -2,3-dimethylanilide} :

1 % 酢酸 (HOAc) を含む MeOH (10 ml) における 2 (R) -*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-トリフェニルメチルメルカプト-プロパノール (0.5 g; 実施例 1 b) 及び L- [S-アセトアミドメチルペニシラミニル] -2, 3-ジメチルアニリド TFA 塩 (0.3 g) の攪拌溶液に、 NaCNBH_3 (100 mg) を少しずつ添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。ほとんどの溶剤を真空中で小容になるまで蒸発させ、これを EtOAc 及び水で分配した。さらに、 EtOAc 層を NaHCO_3 水溶液、水で洗浄し、乾燥した (MgSO_4)。溶剤を蒸発させた後、残渣を CHCl_3 / アセトン (19 : 1 ~ 9 : 1) を溶出液として用いたシリカゲル (30 g) によるクロマトグラフィーにかけた。適当な画分を溜め、溶剤を真空中で除去して乾燥させることによって、360 mg の標記化合物を得た。TLC (シリカゲル; CHCl_3 / アセトン = 9 : 1 Rf = 0

10

20

30

40

50

. 13)。

d) N- [2 (R) -アミノ-3-メルカプトプロピル] -L-ペニシラミニル] -2, 3-ジメチルアニリド環状ジスルフィド {N- [2- (R) -amino-3-mercaptopropyl] -L-penicillaminy] -2,3-dimethylamilide cyclic disulfide} :

水における90% MeOH 50mlにおけるN- [2 (R) - (t-ブトキシカルボニル) アミノ-3-トリフェニルメチルメルカプトプロピル] -L- [S-アセトアミドメチルペニシラミニル] -2, 3-ジメチルアニリド (350mg) の攪拌溶液に、MeOH (5ml) におけるヨウ素 (250mg) の溶液を添加した。1時間後、ほとんどの溶剤を真空中で小容になるまで蒸発させ、水で希釈し、EtOAcで抽出した。EtOAc層を水、Na₂S₂O₃、水で洗浄した後、乾燥した (MgSO₄)。溶剤を真空中で乾燥するまで蒸発させ (220mg)、90% TFA水溶液 (ml) で30分間処理し、揮発性物質を真空中で乾固するまで除去した。未精製産物を調製用HPLCによって精製することによって、62mgの標記化合物を白色固体として得た。M/e = 340. 2。

10

他の実施態様

本発明を発明の詳細な説明と組み合わせて説明してきたが、前記説明は詳細に説明することを意図するものであり、本発明の概念を限定するものではなく、本発明の概念は添付の請求の範囲によって規定されることは理解されるべきである。他の概念、利点、及び修飾は請求の範囲に含まれる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D	285/00	(2006.01)	C 0 7 D 285/00
C 0 7 D	513/04	(2006.01)	C 0 7 D 513/04 3 9 1
C 0 7 K	5/08	(2006.01)	C 0 7 K 5/08
C 1 2 N	9/99	(2006.01)	C 1 2 N 9/99

(74)代理人

弁理士 宇谷 勝幸

(74)代理人

弁理士 藤井 敏史

(72)発明者 キム, サン, エッチ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 9 2, ニードハム, ディードハム アベニュー 4
2 3

審査官 櫛引 智子

(56)参考文献 特表平05-506779 (JP, A)

特表平09-500109 (JP, A)

特表平09-510450 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C323/60

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)