

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2012年4月12日(12.04.2012)

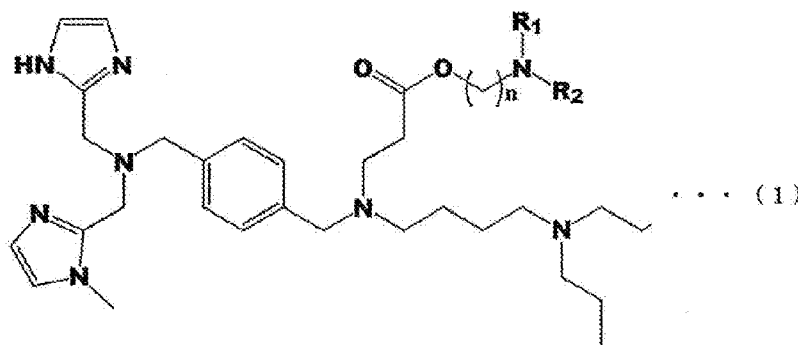
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/046653 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 233/64 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/072563
- (22) 国際出願日: 2011年9月30日(30.09.2011)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2010-226370 2010年10月6日(06.10.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社クレハ(KUREHA CORPORATION) [JP/JP]; 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松井 良 (MATSUI, Ryo) [JP/JP]; 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内 Tokyo (JP). 山崎 徹(YAMAZAKI, Toru) [JP/JP]; 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内 Tokyo (JP). 菊本 成幸 (KIKUMOTO, Shigeyuki) [JP/JP]; 〒1038552 東京都中央区日本橋浜町三丁目3番2号 株式会社クレハ内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人 もえぎ特許事務所 (MOEGI PATENT OFFICE); 〒1050001 東京都港区虎ノ門二丁目7番7号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロピア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: AMINE COMPOUND AND USE FOR SAME

(54) 発明の名称: アミン系化合物とその用途



(57) Abstract: Provided is an ester of 3-[(4-dipropylamino-butyl)-(4-[(1H-imidazole-2-ylmethyl)-(1-methyl-1H-imidazole-2-ylmethyl)-amino]-methyl)-benzyl-amino]-propionic acid which is easily hydrolyzed in serum. The amine compound of the present invention is an ester compound represented by general formula (1). (In general formula (1), n is 1-4, and R₁ and R₂ represent an alkyl group having 1-3 carbon atoms.)

(57) 要約: 3-[(4-ジプロピルアミノブチル) - (4- [[(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) - アミノ] - メチル] - ベンジル) - アミノ] - プロピオン酸のエステル体であって、血清中で容易に加水分解されるエステル体を提供する。本発明に係るアミン系化合物は、下記一般式 (1) で示されるエステル化合物である。(ただし、上記一般式 (1) 中、n は 1~4 であり、R₁ および R₂ は炭素数 1~3 のアルキル基を示す。)

WO 2012/046653 A1

明 細 書

発明の名称：アミン系化合物とその用途

技術分野

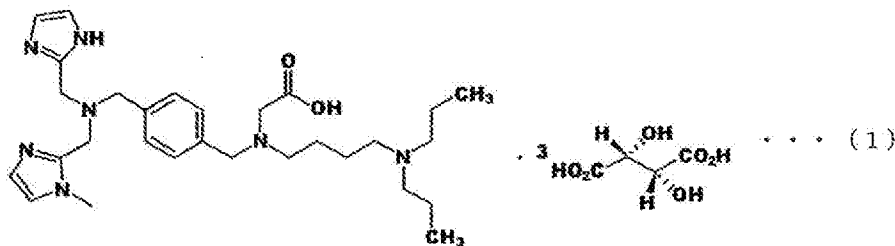
[0001] 本発明は、ケモカイン受容体CXCR4に対する拮抗作用に基づく抗ウイルス活性を有するアミン系化合物に関する。

背景技術

[0002] HIV-1は、CXCR4をレセプターの一つとして細胞に次々と感染して行くことが知られている。従って、CXCR4の適切なアンタゴニストを作製すれば、このアンタゴニスト化合物はHIV-1の感染を防ぐことができるため、新しい作用機序を有する抗HIV-1剤になり得ると考えられている。

[0003] 本出願人らにより、新規のCXCR4アンタゴニストとして（「2-（[4-（ジプロピルアミノ）ブチル] { [4-（{ [（1H-イミダゾール-2-イル）メチル] [（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）メチル] アミノ} メチル）フェニル] メチル} アミノ）酢酸・トリー（2R, 3R）-酒石酸塩」）（2-（[4-(dipropylamino)butyl]{[4-({[(1H-imidazol-2-yl)methyl] [(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)methyl]amino}methyl)phenyl]methyl}amino)acetic acid tri-(2R,3R)-tartrate）（化学式（1）参照）が見出されている（特許文献1、2）。

[0004] [化1]



[0005] 上記の化学式（1）で示す化合物は、HIV-1に対して有効であり、かつ、毒性および副作用が少ない薬剤としての利用が期待されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2004/024697号パンフレット

特許文献2：国際公開第2005/085209号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] しかし、特許文献1および2に開示した化合物の中には、いくつかの課題を有する化合物が存在する。例えば、上記化学式(1)で示される化合物である3-[(4-ジプロピルアミノブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) - アミノ] - メチル} - ベンジル) - アミノ] - プロピオン酸(以下、化合物Aとも称する)は、優れたCXC R4拮抗作用を有するものの経口吸収性が良好ではない。そのため、経口剤として利用するためには、化合物Aの一部を化学修飾することにより、経口吸収性を向上させることが好ましい。

[0008] 特許文献2には、化合物Aのエチルエステル体が開示されているものの、本発明の発明者らは、化合物Aのエチルエステル体が血清中でほとんど加水分解されないことを見出した。化合物Aのエステル体が血清中で加水分解されない場合、例えば化合物Aのエステル体が被投与者の体内に蓄積することで、思わぬ副作用あるいは毒性を発現するといった問題を引き起こす可能性がある。

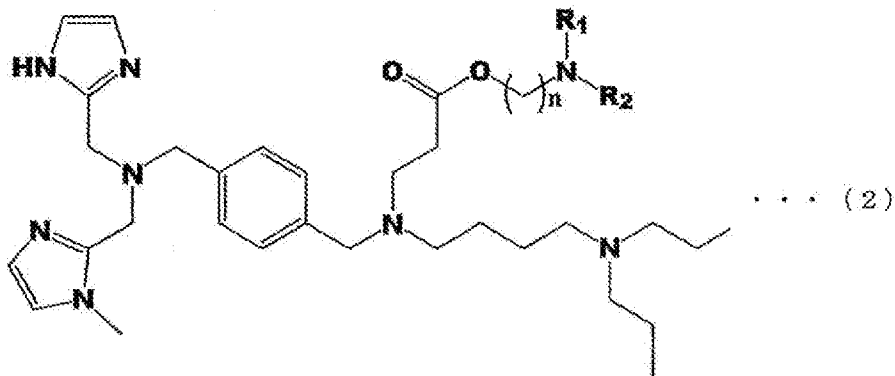
[0009] 本発明は、上記課題に鑑みてなされたものであり、その主たる目的は、3-[(4-ジプロピルアミノブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) - アミノ] - メチル} - ベンジル) - アミノ] - プロピオン酸のエステル体であって、血清中で容易に加水分解されるエステル体を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明の発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、ジアルキルアミンを含むアルコール類を用いたエステル体であれば、血清中で容易に加水分解されることを見出し、本発明を完成するに至った。また、本発明の発明者らは、ジアルキルアミンを含むアルコール類を用いたエステル体が、加水分解後の化合物（化合物A）と同等の抗HIV活性を有することも見出した。本発明に係る新規知見に基づいてなされたものであり、以下の発明を包含する。

[0011] 本発明に係るアミン系化合物は、下記一般式（2）で示されることを特徴としている。

[0012] [化2]



（ただし、上記一般式（2）中、 n は1～4であり、 R_1 および R_2 は炭素数1～3のアルキル基を示す。）

[0013] 本発明に係るアミン系化合物では、上記一般式（2）中の n が2または3であることが好ましい。

[0014] 本発明に係るアミン系化合物では、上記一般式（2）中の n が2であり、 R_1 および R_2 がメチル基またはエチル基であることが好ましい。

[0015] 本発明に係るアミン系化合物は、3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸2-ジメチルアミノ-エチルエステルであることが好ましい。

[0016] また、本発明に係るアミン系化合物を有効成分として含有する医薬組成物、および、本発明に係るアミン系化合物をプロドラッグとして含有する医薬組成物も本発明の範疇に含まれる。

[0017] さらに、本発明に係るアミン系化合物を有効成分として含有するCXC R4拮抗剤、抗ウイルス剤、リウマチ疾患改善剤および癌転移疾患改善剤についても本発明の範疇に含まれる。

[0018] なお、上記一般式(2)で示されるアミン系化合物の薬理的に許容される塩もまた本発明の範疇に含まれる。本発明に係るアミン系化合物は、薬理的に許容される塩の中でも、クエン酸との塩であることが好ましい。

発明の効果

[0019] 本発明に係るアミン系化合物は、容易に加水分解される。すなわち、本発明に係るアミン系化合物は、被投与体の体内における代謝を受けてエステル体が分解されることにより、3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) -アミノ] -メチル} -ベンジル) -アミノ] -プロピオン酸へと容易に変換される。これによって、本発明に係るアミン系化合物は、優れた経口吸収性および高い安全性を実現することができる効果を奏する。

[0020] また、本発明に係るアミン系化合物は、加水分解後の化合物と同等のCXC R4拮抗作用に基づく抗HIV活性を有する。これによって、本発明に係るアミン系化合物は、上記の効果と併せて、CXC R4拮抗作用に基づく各種疾患（例えば、HIVなどのウイルス感染症、リウマチ、癌転移疾患等）に対して優れた治療効果または予防効果を奏する。

発明を実施するための形態

[0021] (プロドラッグ)

本発明に係るアミン系化合物の一実施形態について、以下に説明する。本実施形態では、アミン系化合物の詳細について説明するに先立って、プロドラッグについて説明すると共に本発明の位置づけについても以下に簡単に説

明する。

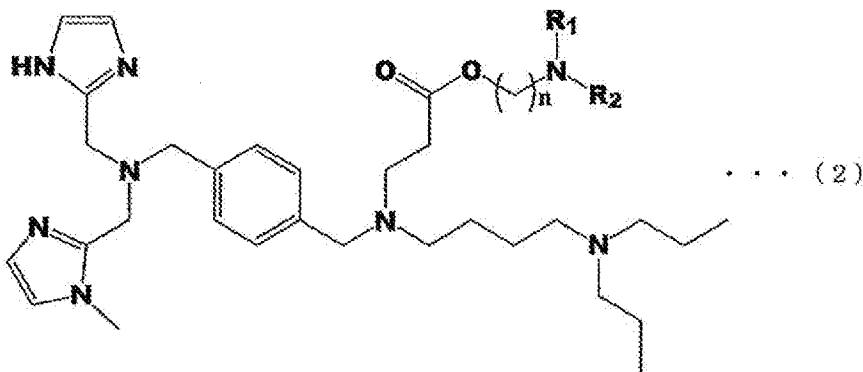
[0022] 本発明の発明者らのグループは、優れたC X C R 4拮抗剤を有する新規化合物を開発すべく研究を重ねた結果、一群のアミン系化合物を見出し、薬理活性を十分確認している（例えば、特許文献1、2）。しかし、これら一群のアミン系化合物の中には、経口吸収性が良好でないものもあり、それらの化合物については、経口吸収性を高めるためにカルボキシル基をエステル化し、いわゆるプロドラッグとしている。

[0023] ここで、本明細書等における「プロドラッグ」について説明する。高い薬理活性をもつ化合物であっても、投与した後消化管内や肝臓で分解され、最終的に生体内中の有効成分がわずかとなってしまふ場合がある。プロドラッグとは、このような問題を解決するために考え出されたものであり、生体内あるいは目標部位に到達してから薬理活性をもつ化合物に変換され、薬理効果を発揮（活性化）するように化学修飾された化合物である。換言すれば、本明細書等における「プロドラッグ」とは、生体に投与された後、化学的あるいは生化学的な代謝を受けて有効な薬剤になる前駆体物質を意味している。

[0024] (アミン系化合物の構造)

本発明に係るアミン系化合物は一般式(2)で示すことができる。

[0025] [化3]



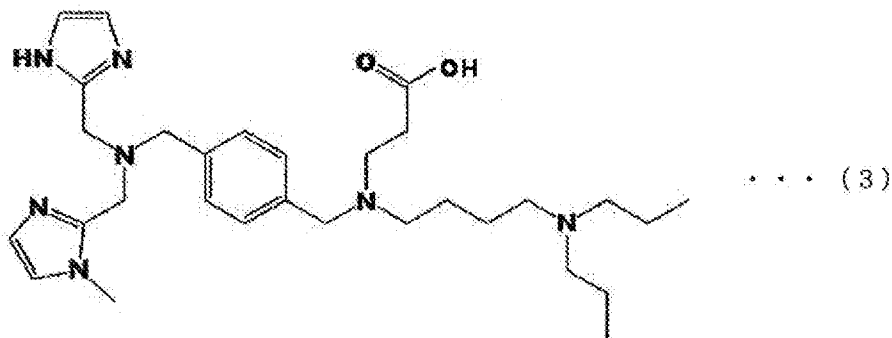
(ただし、上記一般式(2)中、nは1~4であり、R₁およびR₂は炭素数1~3のアルキル基を示す。)

[0026] アミン系化合物のプロドラッグへの変換には様々な置換基による化学修飾によりなされるが、脂溶性を高めて経口吸収性を改善するためには、カルボキシル基をエステル化することが好ましい。カルボキシル基をエステル化したアミン系化合物は、肝臓などに存在するエステラーゼの作用により容易に加水分解され、薬理活性本体となる。

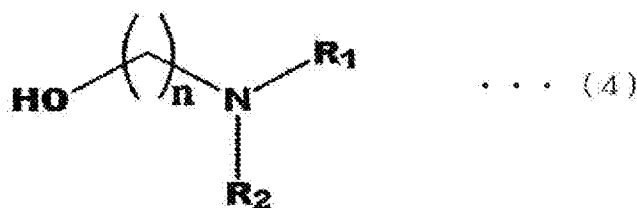
[0027] したがって、本発明に係るアミン系化合物は、経口投与された後、腸管壁から吸収される。そして、腸管壁内または血漿中において、肝臓などからのエステラーゼにより加水分解され代謝活性化される。

[0028] 本発明に係るアミン系化合物では、ジアルキルアミン系のエステル体とすることが好ましい。すなわち、本発明に係るアミン系化合物は、3-[(4-ジプロピルアミノブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸(下記の化学式(3)参照)におけるカルボキシル基と、下記一般式(4)で示すアルコール類におけるヒドロキシル基とがエステル結合したエステル体であることが好ましい。

[0029] [化4]



[0030] [化5]



[0031] ここで、一般式(4)中、 n は1~4であり、 R_1 および R_2 は炭素数1~3のアルキル基を示す。一般式(4)中の n は2または3であることが好ましく、 n が2であることがより好ましい。また、一般式(4)中の R_1 はメチル基またはエチル基であることが好ましく、メチル基であることがより好ましい。同様に、一般式(4)中の R_2 はメチル基またはエチル基であることが好ましく、メチル基であることがより好ましい。なお、 R_1 および R_2 は、同一であってもよいし、異なってもよいが、 R_1 および R_2 がいずれもメチル基であることが最も好ましい。なお、炭素数1~3のアルキル基は直鎖状であってもよいし、分岐鎖を有していてもよい。

[0032] すなわち、本発明に係るアミン系化合物は、3-[(4-ジプロピルアミノブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) - アミノ] - メチル } - ベンジル) - アミノ] - プロピオン酸と、2-ジメチルアミノエタノールとのエステルであることが最も好ましい。

[0033] (アミン系化合物の詳細)

本発明のアミン系化合物の詳細について以下に例示する。

[0034] 本発明に係るアミン系化合物の一例の構造式を表1に示す。以下、本明細書中では、表1中の化合物番号を踏まえて化合物を識別する。例えば、化合物No. n ($n=1\sim 9$)は、単に化合物 n ($n=1\sim 9$)と表記する。なお、表1の化合物Aおよび化合物Bは、本発明に係るアミン系化合物ではないが、本発明の内容理解を容易とするために、便宜上表1中に記載している。化合物1~9、化合物Aおよび化合物Bの名称は以下のとおりである。

[0035] 化合物No. 1 : 3-[(4-ジプロピルアミノブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) - アミノ] - メチル } - ベンジル) - アミノ] - プロピオン酸2-ジメチルアミノエチルエステル

[0036] 化合物No. 2 : 3-[(4-ジプロピルアミノブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) - アミノ] - メチル } - ベンジル) - アミノ] - プロピオン酸2-ジメチルアミノエチルエステル

- ールー2-イルメチル) -アミノ] -メチル} -ベンジル) -アミノ] -プロピオン酸2-ジエチルアミノ-エチルエステル
- [0037] 化合物No. 3 : 3 - [(4-ジプロピルアミノ-ブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) -アミノ] -メチル} -ベンジル) -アミノ] -プロピオン酸2-ジプロピルアミノ-エチルエステル
- [0038] 化合物No. 4 : 3 - [(4-ジプロピルアミノ-ブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) -アミノ] -メチル} -ベンジル) -アミノ] -プロピオン酸2-ジメチルアミノ-プロピルエステル
- [0039] 化合物No. 5 : 3 - [(4-ジプロピルアミノ-ブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) -アミノ] -メチル} -ベンジル) -アミノ] -プロピオン酸2-ジエチルアミノ-プロピルエステル
- [0040] 化合物No. 6 : 3 - [(4-ジプロピルアミノ-ブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) -アミノ] -メチル} -ベンジル) -アミノ] -プロピオン酸2-ジプロピルアミノ-プロピルエステル
- [0041] 化合物No. 7 : 3 - [(4-ジプロピルアミノ-ブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) -アミノ] -メチル} -ベンジル) -アミノ] -プロピオン酸2-ジメチルアミノ-ブチルエステル
- [0042] 化合物No. 8 : 3 - [(4-ジプロピルアミノ-ブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) -アミノ] -メチル} -ベンジル) -アミノ] -プロピオン酸2-ジエチルアミノ-ブチルエステル
- [0043] 化合物No. 9 : 3 - [(4-ジプロピルアミノ-ブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) -アミノ] -メチル} -ベンジル) -アミノ] -プロピオン酸2-ジエチルアミノ-ブチルエステル

ール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロ
ピオン酸2-ジプロピルアミノ-ブチルエステル

[0044] 化合物A : 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル) - (4- { [(1H
-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-
2-イルメチル) -アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオ
ン酸

[0045] 化合物B : 3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル) - (4- { [(1H
-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-
2-イルメチル) -アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオ
ン酸エチルエステル

[0046]

[表1]

No.	構造式	No.	構造式
1		7	
2		8	
3		9	
4		A	
5		B	
6			

[0047] (アミン系化合物の形態)

本発明に係るアミン系化合物は、塩の形態であってもよい。本発明に係るアミン系化合物の塩としては、薬理的に許容される塩であれば特に限定されるものではない。

[0048] 薬理的に許容される塩としては、例えば、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩

、酢酸塩、硫酸塩、硝酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、グルクロン酸、テレフタル酸、リン酸などを挙げることができる。これらの中でも、塩酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩であることが好ましく、クエン酸塩であることがより好ましい。また、本発明に係るアミン系化合物は、水和物、又は溶媒和物を形成していてもよい。

[0049] (アミン系化合物の性質)

本発明に係るアミン系化合物は、 $CXCR4$ 拮抗作用に基づいた抗HIV活性を有する。すなわち、本発明に係るアミン系化合物は、化合物Aを薬理活性体とするプロドラッグであると同時に、それ自体も $CXCR4$ 拮抗作用に基づいた抗HIV活性を有する化合物である。

[0050] また、本発明に係るアミン系化合物は、 $CXCR4$ 拮抗に基づいた疾患であれば、抗HIV活性以外の疾患に対しても効果を有する。これらの疾患の一例として、リウマチおよび癌転移疾患などを挙げることができる。

[0051] (医薬製剤)

本発明に係るアミン系化合物は、上述した $CXCR4$ 拮抗作用に基づいた各種疾患の治療または予防に用いられる医薬製剤の有効成分として利用することができる。医薬製剤に含まれる本発明に係るアミン系化合物は、その一部がさらに化学修飾されていてもよい。すなわち、医薬製剤は、本発明に係るアミン系化合物を薬理活性体とするプロドラッグを含む形態であってもよい。

[0052] このようなプロドラッグとしては、例えば、一般式(2)で示される本発明に係るアミン系化合物に含まれる複素環における窒素原子または鎖状中の窒素原子に生体内で代謝されて脱離する適当な官能基を少なくとも1つ結合されたものであればよい。官能基としては、例えば、アルコキシカルボニル基、ジアルキルアミノスルホン基など挙げることができる。

[0053] なお、医薬製剤に有効成分として含まれるアミン系化合物は、上述した薬

理学的に許容される塩の形態であってもよい。

[0054] 医薬製剤には、本発明に係るアミン系化合物以外にも、それ自体公知の薬理学上許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他添加剤を添加してもよい。具体的には、水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、グリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、ラクトース、でんぷん等の炭水化物、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カリウム、タルク、ラノリン、ワセリン、マクロゴール、結晶セルロース、ヒロキシプロピルセルロース等を混合することができる。

[0055] 医薬製剤の剤形は、特に限定されるものではない。剤形としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、座剤、注射剤、点眼剤、液剤、トローチ剤、エアゾール剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤などを挙げることができる。

[0056] 医薬製剤の投与量は、疾患の種類、程度、投与する化合物及び投与経路、患者の年齢、性別、体重により異なる。しかし、一般的に経口投与の場合には、成人一人当たり0.1～5000mgの投与量とすることが好ましく、1～3000mgの投与量とすることがより好ましい。本発明に係るアミン系化合物を薬理活性体とするプロドラッグの場合には、1～5000mgの投与量とすることが好ましい。

[0057] なお、本発明は上述した実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、実施形態に開示された技術的手段を適宜組み合わせ得られる形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。

実施例

[0058] 以下、実施例に基づいて本発明をより具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

[0059] 最初に、3-[(4-ジプロピルアミノ-ブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2

－イルメチル)－アミノ]－メチル}－ベンジル)－アミノ]－プロピオン酸2－ジメチルアミノ－エチルエステル(表1中の化合物No. 1、以下単に化合物1とも称する)の製造例を実施例1として具体的に説明する。化合物1は一般に用いられている有機化学反応によって製造することができる。以下、特に標記のない場合の試薬類は当業者が容易に入手可能な市販品(例えば東京化成社(東京)製、関東化学社(東京)製等)を用いているものとする。

[0060] [実施例1]

[製造例1] 3－[(4－ジプロピルアミノ－ブチル)－(4－{[(1H－イミダゾール－2－イルメチル)－(1－メチル－1H－イミダゾール－2－イルメチル)－アミノ]－メチル}－ベンジル)－アミノ]－プロピオン酸2－ジメチルアミノ－エチルエステル[化合物1]のクエン酸塩の合成

[0061] [製造例1－1] : N－{4－[(ベンジリデン－アミノ)－メチル]－ベンジル}－N' , N'－ジプロピル－ブタン－1, 4－ジアミンの合成

N－(4－アミノメチル－ベンジル)－N' , N'－ジプロピル－ブタン－1, 4－ジアミン・3塩酸塩11.7g(29.2mmol)を蒸留水に溶解し、トルエンで洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液でpH11に調整し、トルエンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮、減圧乾燥を行うことにより8.07g(27.7mmol)をフリー体として得た。これをメタノール81mlに溶解して系内をアルゴン置換し、ベンズアルデヒド2.88ml(1.02eq)を加えた後、オルトギ酸トリメチル5.63ml(2.0eq)を加え、アルゴン雰囲気中で25時間攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮し、減圧乾燥することにより標記の化合物10.45g(99.4%)を淡黄色油状物として得た。

MS(Fab., Pos.): m/z=480[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ =

0.85(6H, t, J=7.3Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.34-1.51(8H, m), 2.30-2.36(6H, m), 2.36-2.43(2H, m), 2.45(2H, t, J=7.3Hz), 2.79(2H, t, J=7.3Hz), 3.55(2H, s), 4.10(2H, q, J=7.1Hz), 4.81(2H, s), 7.16-7.32(4H, m), 7.41-7.43(3H, m), 7.77-7.80(2H, m), 8.40(1H, s).

[0062] [製造例 1-2] : 3- [{4- [(ベンジリデン-アミノ) -メチル] -ベンジル} - (4-ジプロピルアミノ-ブチル) -アミノ] -プロピオン酸エチルエステルの合成

製造例 1-1 で合成した化合物 10.45g (27.5mmol) をアセトニトリル 200ml に溶解し、系内をアルゴン置換した後にイッテルビウムトリフレート 859mg (5mol%)、及びアクリル酸エチル 6.02ml (2.0eq) を加え、室温で 92 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮し、トルエン 200ml を加え、炭酸カリウム水溶液 (pH 10) で洗浄した。水層にトルエン 100ml を加えて再抽出を行った。得られた有機層は、先の有機層と合わせて蒸留水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮しトルエン共沸の後、減圧乾燥することにより標記の化合物 13.13g (99.5%) を淡橙色油状物として得た。

[0063] [製造例 1-3] : 3- [(4-アミノメチル-ベンジル) - (4-ジプロピルアミノ-ブチル) -アミノ] -プロピオン酸エチルエステルの合成

製造例 1-2 で合成した化合物 13.13g (27.4mmol) をエタノール 39ml に溶解し、氷冷下で 1mol/l 塩酸水溶液 328ml (12eq) を 30 分間かけて滴下し、室温で 5 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮し、トルエン及び酢酸エチルで洗浄した。炭酸カリウムで pH 9 として水層にクロロホルムを加え、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して減圧乾燥することにより、標記の化合物 9.84g (91.8%) を無色油状物として得た。

[0064] [製造例 1-4] : 3- [(4-ジプロピルアミノ-ブチル) - (4- { [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) -アミノ] -メチル} -ベンジル) -アミノ] -プロピオン酸エチルエステルの合成

製造例 1-3 で合成した化合物 9.14g (23.3 mmol) をエタノール 90ml に溶解し、2-イミダゾールカルボアルデヒド 2.35g (1.05eq) 及びオルトギ酸トリメチル 7.10ml を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応系を氷浴で冷却し、ここに水素化ホウ素ナトリウム 1.32 (1.5eq) を加え、室温で 2 時間攪拌した。

[0065] 反応終了後、氷冷下で濃塩酸 20ml と蒸留水 130ml を加えて攪拌することによ

り水素化ホウ素ナトリウムをクエンチした。ここに炭酸カリウム34gを入れて中和し、pH10-11としてトルエンを加えた。得られた有機層を蒸留水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、減圧乾燥した。これをエタノール200mlに溶解し、1-メチル-2-イミダゾールカルボアルデヒド3.03g(1.2eq)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム11.65g(2.4eq)を加え、室温で3日間攪拌した。

[0066] 反応終了後、溶媒を約半量まで濃縮し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液300mlにゆっくりと加えた。これにトルエンを加え、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH：250g、クロロホルム/アセトニトリル=2/1）で精製し、標記の化合物10.05g(77.6%)を無色油状物として得た。

[0067] [製造例1-5]：3-[(4-ジプロピルアミノブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸の合成

製造例1-4で合成した化合物4.71g(8.32mmol)をメタノール47mlに溶解し、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液16.6ml(2eq)を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、メタノール分を濃縮し、1mol/l塩酸16.6mlを加えた。ここに食塩を飽和するまで加えたのちクロロホルムを加え、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を真空乾燥することにより標記の化合物3.44g(76.9%)を無色粘稠液体として得た。

[0068] [製造例1-6]：3-[(4-ジプロピルアミノブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸2-ジメチルアミノエチルエステル[化合物1]の合成

製造例1-5で合成した化合物114.4mg(0.213mmol)にジメチルアミノエタ

ノール0.250ml(2倍量)を加えて全体に馴染ませ、ここに4mol/l塩化水素/ジオキサン溶液1.1mlを注意深く加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、溶液を濃縮し、水を加えた。これを酢酸エチルで洗浄し、水酸化ナトリウム水溶液でpH9に調整した。この水層に酢酸エチルを加えて、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで洗浄した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロマトレックスNH、クロロホルム/アセトニトリル=1/1）で精製し、標記の化合物81.2mg(62.6%)を無色粘稠液体として得た。

MS(Fab., Pos.): m/z=609[M+H]⁺

¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ =

0.85(6H, t, J=7.3Hz), 1.35-1.48(8H, m), 2.26(6H, s), 2.26-2.39(6H, m), 2.42(2H, t, J=7.6Hz), 2.47-2.54(4H, m), 2.79(2H, t, J=7.6Hz), 3.46(2H, s), 3.55(5H, s), 3.62(2H, s), 3.67(2H, s), 4.14(2H, t, J=5.6Hz), 6.87(1H, d, J=1.2Hz), 6.99(1H, d, J=1.2Hz), 7.08(1H, brs), 7.12(1H, brs), 7.26(2H, d, J=8.1Hz), 7.32(2H, d, J=8.1Hz), 12.35(1H, brs).

[0069] [製造例1-7]: 3-[(4-ジプロピルアミノブチル) - (4-{ [(1H-イミダゾール-2-イルメチル) - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル) - アミノ] - メチル} - ベンジル) - アミノ] - プロピオン酸2-ジメチルアミノエチルエステル [化合物1] のクエン酸塩の合成

クエン酸1水和物88.2 mg (0.420 mmol) にアセトン0.5 ml を加え、ここに攪拌下、製造例1-6で合成した化合物101.2 mg (0.166 mmol) のアセトン0.5 ml 溶液を滴下した。アセトン1.5 ml を加え、室温で40分間攪拌した。これをデカンテーションして固体をアセトン4 ml で3回洗浄した。得られた固体を減圧乾燥することにより、化合物1のクエン酸塩を白色固体として得た (181.3 mg (100%)) 。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ =

0.88(6H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.47(2H, m), 1.35-1.48(8H, m), 2.35-2.42(2H, m), 2.

38(6H, s), 2.54(5H, d, J=15.2Hz), 2.62(5H, d, J=15.2Hz), 2.67-2.70(2H, m), 2.76-2.78(2H, m), 2.88-2.91(6H, m), 3.51-3.55(9H, m), 3.59(2H, s), 4.15(2H, t, J=5.6Hz), 6.84(1H, d, J=1.2Hz), 7.03(2H, s), 7.11(1H, d, J=1.2Hz), 7.23(2H, d, J=8.1Hz), 7.32(2H, d, J=8.1Hz).

[0070] 次に、本発明に係るアミン系化合物の抗HIV活性試験および加水分解試験の結果を実施例2として表す。

[0071] [実施例2]

[試験例1]

まず、本発明に係るアミン系化合物の抗HIV活性試験の結果を試験例1として以下に示す。ここでは、表1における化合物1、化合物Aおよび化合物Bを用いた場合を示す。

[0072] 96穴マイクロタイタープレートに種々の濃度の試験化合物（化合物1、化合物Aおよび化合物B）とともにHIV-1IIIB感染MT-4細胞(3.0×10^4 /well、MOI (Multiplicity of infection):0.01)を感染直後に加えた。炭酸ガスインキュベーターで37°C、5日間培養した後、MTT(テトラゾリウム)法(Pawels, et al、ジャーナル オブ ヴィロロジメソッド(J. of Virol. Method.)、20、309-321(1988))で生存する細胞数を測定した結果を表2に示す。

[0073] [表2]

化合物No.	EC50 (μ M)
1	0.003
A	0.003
B	0.003

[0074] [試験例2]

次に、化合物1の加水分解試験を試験例2として以下に示す。エステル体である化合物1は、加水分解されることにより化合物Aとなる。

[0075] チューブに、ヒト血清プール(コスモバイオ社製)またはCrj:CD(SD)IGS雄性ラット(日本チャールスリバー社製)より全採血し、遠心分離(3500r.p.m.×10分)することによって得たプール血清を147 μ l分注した。そこへ生理食塩水(

光製薬社製)を147 μ l分注した。次いで3分間プレインキュベートした。そこへ化合物1の25mmol/LDMSO溶液を生理食塩水で希釈し、500 μ mol/lに調整した溶液を、3 μ l加え混和した。サーモミキサーにて反応を開始し、30分後、0.1%ギ酸/メタノール溶液600 μ lを加えて、混和した。これを遠心分離(15000r.p.m.×5分)し、上清についてLCMS(液体クロマトグラフ質量分析)測定を行い、化合物1が化合物Aに変化していることを確認した。化合物Aへの変化率(%)を表3に示す。

[0076] [表3]

化合物No.	ヒト		ラット	
	0分	30分	0分	30分
1	0%	113%	0%	90%

[0077] 試験例1に示すとおり、化合物1のEC50は0.003 μ Mであり化合物Aおよび化合物Bと同等の抗HIV活性を示していることが示された。なお、EC50は、HIV感染による細胞障害を50%阻害する濃度(50%Effective Concentration)を意味している。

[0078] また、試験例2に示すとおり、ヒトおよびラット血清のいずれにおいても化合物1は、ほぼ100%の割合で化合物Aに変化していることが示された。すなわち、ヒト血清中において化合物1は、加水分解されやすく、ヒトへの投与の際の安全性が高いことが示された。

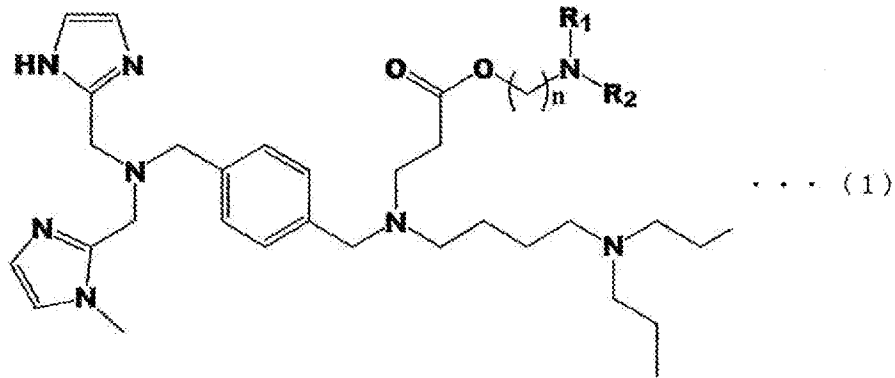
産業上の利用可能性

[0079] 本発明に係るアミン系化合物は、CXCR4拮抗作用に基づいた各種疾患を治療または予防する医薬製剤の有効成分として好適に利用することができる。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（1）で示されるアミン系化合物又はその薬理的に許容される塩。

[化1]



（ただし、上記一般式（1）中、 n は1～4であり、 R_1 および R_2 は炭素数1～3のアルキル基を示す。）

[請求項2] 上記一般式（1）中の n が2または3である、請求項1に記載のアミン系化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項3] 上記一般式（1）中の n が2であり、 R_1 および R_2 がメチル基またはエチル基である、請求項2に記載のアミン系化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項4] 上記一般式（1）で示されるアミン系化合物が、3-[(4-ジプロピルアミノブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸2-ジメチルアミノエチルエステルである、請求項1から3のいずれか1項に記載のアミン系化合物又はその薬理的に許容される塩。

[請求項5] 3-[(4-ジプロピルアミノブチル)-(4-{[(1H-イミダゾール-2-イルメチル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチル)-アミノ]-メチル}-ベンジル)-アミノ]-プロピオン酸2-ジメチルアミノエチルエステルのクエン酸塩であ

る、請求項4に記載のアミン系化合物またはその薬理的に許容される塩。

[請求項6] 請求項1から5のいずれか1項に記載のアミン系化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項7] 請求項1から5のいずれか1項に記載のアミン系化合物又はその薬理的に許容される塩をプロドラッグとして含有する請求項6に記載の医薬組成物。

[請求項8] 請求項1から5のいずれか1項に記載のアミン系化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するCXC R4拮抗剤。

[請求項9] 請求項1から5のいずれか1項に記載のアミン系化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗ウイルス剤。

[請求項10] CXC R4拮抗作用に基づくリウマチ疾患改善剤であって、請求項1から5のいずれか1項に記載のアミン系化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有するリウマチ疾患改善剤。

[請求項11] CXC R4拮抗作用に基づく癌転移疾患改善剤であって、請求項1から5のいずれか1項に記載のアミン系化合物又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する癌転移疾患改善剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/072563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D233/64(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D233/64, A61K31/4164, A61P31/18, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/085209 A1 (Kureha Chemical Industry Co., Ltd.), 15 September 2005 (15.09.2005), entire text; particularly, claims; table 1, compound no.56 and thereafter & JP 2007-91755 A & US 2007/0208007 A1 & EP 1724263 A1 & KR 10-2006-0131969 A & CN 1950343 A & CA 2558600 A	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 November, 2011 (16.11.11)

Date of mailing of the international search report
29 November, 2011 (29.11.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D233/64(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D233/64, A61K31/4164, A61P31/18, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2011年
日本国実用新案登録公報	1996-2011年
日本国登録実用新案公報	1994-2011年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CPlus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2005/085209 A1 (呉羽化学工業株式会社) 2005.09.15, 全文、特に特許請求の範囲、表1の化合物No. 56以降等 & JP 2007-91755 A & US 2007/0208007 A1 & EP 1724263 A1 & KR 10-2006-0131969 A & CN 1950343 A & CA 2558600 A	1-11

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.11.2011

国際調査報告の発送日

29.11.2011

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4P

9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3492