

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6051223号
(P6051223)

(45) 発行日 平成28年12月27日 (2016.12.27)

(24) 登録日 平成28年12月2日 (2016.12.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 271/22 (2006.01)

C O 7 C 271/22 C S P

C O 7 C 323/57 (2006.01)

C O 7 C 323/57

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/00

請求項の数 5 (全 78 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-539300 (P2014-539300)
 (86) (22) 出願日 平成24年10月29日 (2012.10.29)
 (65) 公表番号 特表2014-533244 (P2014-533244A)
 (43) 公表日 平成26年12月11日 (2014.12.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2012/071373
 (87) 国際公開番号 W02013/064455
 (87) 国際公開日 平成25年5月10日 (2013.5.10)
 審査請求日 平成27年10月13日 (2015.10.13)
 (31) 優先権主張番号 11187737.9
 (32) 優先日 平成23年11月3日 (2011.11.3)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(73) 特許権者 512137348
 バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
 Bayer Intellectual Property GmbH
 ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート・ノーベル・シュトラッセ10番
 (73) 特許権者 300049958
 バイエル ファーマ アクチエンゲゼルシャフト
 ドイツ連邦共和国 デー-13353 ベルリン ミューラーシュトラッセ 178

最終頁に続く

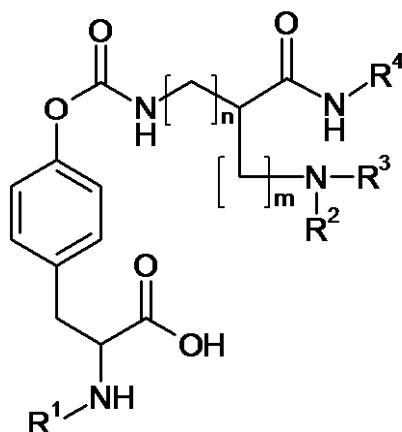
(54) 【発明の名称】 ペプチドの放出可能な結合のためのチロシンに基づくリンカー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式：

【化1】



(I)

[式中、

nは、数0、1、2、3または4を表し、

mは、数0、1、2、3または4を表し、

ここで、mおよびnは合計で、数1、2、3、4、5または6であり、

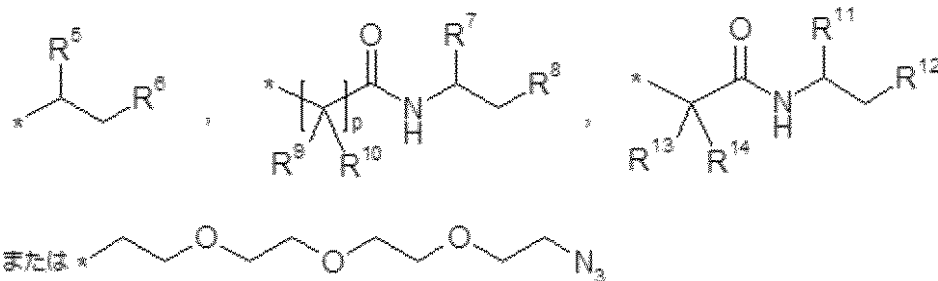
R¹は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルを表し、

R²は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、

R³は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルまたはベンジルを表し、

R⁴は、下記式の基を表し：

【化2】



10

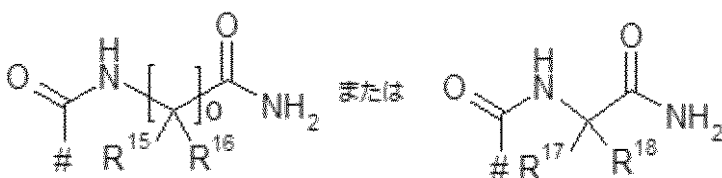
ここで、

*は、窒素との結合点であり、

pは、数1、2、3、4または5を表し、

R⁵は、水素、アミノカルボニル、(C₁-C₄)-アルキルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニルまたは下記式の基を表し：

【化3】



20

ここで、

#は、炭素原子との結合点であり、

oは、数1、2、3、4または5を表し、

R¹⁵は、水素または(C₁-C₄)-アルキルを表し、

R¹⁶は、水素または(C₁-C₄)-アルキルを表し、

R¹⁷は、天然-アミノ酸またはその同族体または異性体の側鎖を表し、

および、

R¹⁸は、水素またはメチルを表し、

R⁶は、-S-トリチル、チオリル、アジジル、アセチレニル、ヒドロキシカルボニルまたはアミンを表し、

40

R⁷は、水素またはアミノカルボニルを表し、

R⁸は、-S-トリチル、チオリル、アジジル、アセチレニル、ヒドロキシカルボニルまたはアミンを表し、

R⁹は、水素または(C₁-C₄)-アルキルを表し、

R¹⁰は、水素または(C₁-C₄)-アルキルを表し、

R¹¹は、水素またはアミノカルボニルを表し、

R¹²は、-S-トリチル、チオリル、アジジル、アセチレニル、ヒドロキシカルボニルまたはアミンを表し、

R¹³は、天然-アミノ酸またはその同族体または異性体の側鎖を表し、

および、

50

R¹⁴は、水素またはメチルを表す]

の化合物またはその塩、その溶媒和化合物またはその塩の溶媒和化合物の一つ。

【請求項2】

nは、数0、1、2または3を表し、

mは、数0、1、2または3を表し、

ここで、mおよびnは合計で、数1、2、3または4であり、

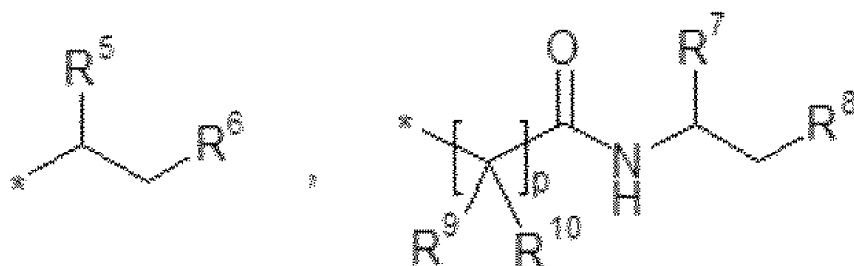
R¹は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルを表し、

R²は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、

R³は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルまたはベンジルを表し、

R⁴は、下記式の基を表し：

【化4】



ここで、

*は、窒素との結合点であり、

pは、数1、2、3、4または5を表し、

R⁵は、水素、アミノカルボニル、フェニルアミノカルボニルまたは - (C=O)NHCH₂(C=O)NH₂ を表し、

R⁶は、-S-トリチルを表し、

R⁷は、水素またはアミノカルボニルを表し、

R⁸は、-S-トリチルを表し、

R⁹は、水素を表し、

および、

R¹⁰は、水素を表す、

ことを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

nは、数2または3を表し、および、mは、数0を表すか、

または、

nは、数0を表し、および、mは、数2または3を表すか、

または、

nは、数0を表し、および、mは、数1を表し、

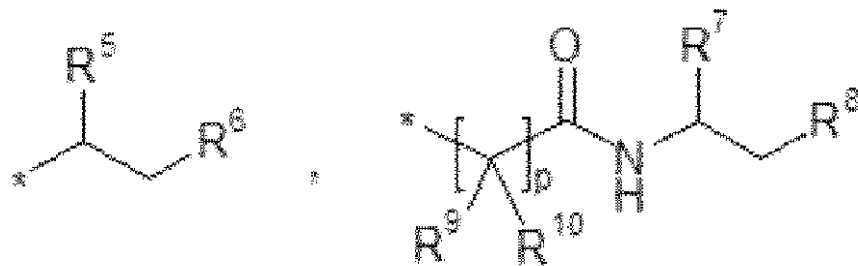
R¹は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルを表し、

R²は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、

R³は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルまたはベンジルを表し、

R⁴は、下記式の基を表し：

【化5】



10

ここで、

*は、窒素との結合点であり、

pは、数1、2、3、4または5を表し、

R⁵は、水素、アミノカルボニル、フェニルアミノカルボニルまたは - (C=O)NHCH₂(C=O)NH₂ を表し、

R⁶は、-S-トリチルを表し、

R⁷は、水素またはアミノカルボニルを表し、

R⁸は、-S-トリチルを表し、

R⁹は、水素を表し、

および、

R¹⁰は、水素を表す、

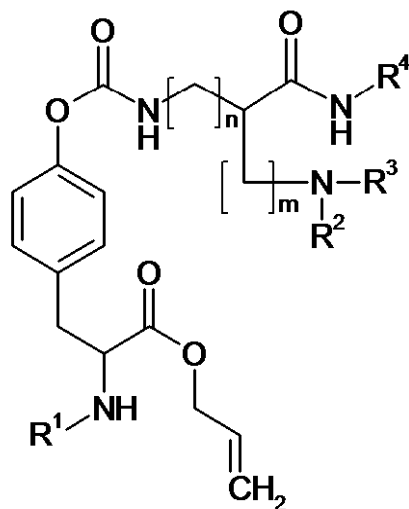
ことを特徴とする請求項1および2のいずれかに記載の化合物。

20

【請求項4】

請求項1に記載の式(I)の化合物またはその塩、その溶媒和化合物またはその塩の溶媒和化合物の一つを調製する方法であって、
式(II)の化合物：

【化6】



30

(II)

[式中、

n、m、R¹、R²、R³およびR⁴は、それぞれ請求項1において規定された通りである]
がパラジウム(0)源および還元剤と反応される、

ことを特徴とする方法。

40

50

【請求項5】

心血管、浮腫性および/または炎症性障害の治療および/または予防のための方法における使用のための、請求項1から3のいずれかに記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ペプチドまたはタンパク質の、その他の分子実体、例えば、ポリエチレングリコール、との放出可能な結合(releasable connection)を可能とする新規なチロシンに基づくリンカー、それらの調製方法および疾患の治療および/または予防のための薬剤を調製するためのそれらの使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

多くの治療的に活性なペプチドまたはタンパク質は、インビボでの高いクリアランスという問題を有する。かかる薬物の注射可能徐放性製剤を形成する巨大分子の使用を伴ういくつかのアプローチが存在する。

【0003】

非共有結合状態にて薬物分子を含有するポリマーマトリックスは周知である。これらはまた、ハイドロゲル、微小粒子またはミセルとして注射可能なものでありうる。かかる薬物製品の放出(release)動力学は患者間の高い可変性により非常に信頼できないものである可能性がある。かかるポリマーの生産は、感受性の原体(drug substance)を害する可能性があり、またはそれはその分解の際にポリマーとの副反応を経る可能性がある(D.H. Lee et al., J. Contr. Rel., 2003, 92, 291-299)。

20

【0004】

免疫原性を低減させ、腎クリアランスを低減させることにより半減期を上昇させるための、それらの溶解度を増強するためのペプチドまたはタンパク質の持続性のペグ化は、1980年代初頭から周知概念である(Caliceti P., Veronese F.M., Adv. Drug Deliv. Rev. 2003, 55, 1261-1277)。いくつかの薬物について、これは成功裏に用いられてきているが、この概念がもはや好適ではないという程度にペグ化が原体の有効性を低減させるという例が多数ある(T. Peleg-Shulman et al., J. Med. Chem., 2004, 47, 4897-4904)。

【0005】

30

好適な代替物は、ポリマーに基づくプロドラッグである。IUPAC(International Union of Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry: GLOSSARY OF TERMS USED IN MEDICINAL CHEMISTRY (Recommendations 1998); Pure & Appl. Chem. Vol 70, No. 5, 1998, p. 1129-1143)によるプロドラッグについての現在の定義は、以下の用語を述べている:

【0006】

プロドラッグ:プロドラッグは、その薬理学的効果を発揮する前に生体内変換を経るあらゆる化合物である。プロドラッグはしたがって、親分子における望ましくない特性を変化させるかまたは排除するような一過性の様式にて用いられる特定化された非毒性保護基を含有する薬物であるとしてみなすことができる。

40

【0007】

担体結合(Carrier-linked)プロドラッグ(担体プロドラッグ):担体結合プロドラッグは、所与の活性物質と、改善された物理化学的または薬物動態学的特性を生み、かつインビボで通常加水切断により容易に除くことができる、一過性の担体基との一時的結合を含有するプロドラッグである。

【0008】

カスケードプロドラッグ:カスケードプロドラッグは、担体基の切断が、活性化基をアンマスキングした後にのみ有効となるプロドラッグである。

【0009】

PEG-に基づく担体プロドラッグのいくつかの例が存在するが、それらのほとんどは活性

50

の薬物と担体との間のリンカーの酵素的活性化を必要とし、かかる酵素的活性化は主に酵素的加水分解により惹起される。エステルは、非常に容易にかつインビボで予測不可能に切断されるため、担体プロドラッグのための直接のエステルリンカーにはそれらの有用性に制限がある (J. Rautio et al., Nature Reviews Drug discovery, 2008, 7 255-270)。

【 0 0 1 0 】

一般的に用いられている代替アプローチは、ペプチドまたはタンパク質におけるアミン官能基に結合しているカスケード(cascading)リンカーである。カスケードリンカーにおいて、マスキング基は、カスケードにおける律速段階として除かなくてはならない。これはペプチドまたはタンパク質を放出するため第二の位置にてリンカーが分解することを活性化する。一般に、マスキング基は酵素的機構により除くことができる(R.B.Greenwald et al., WO2002/089789, Greenwald, et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 3657-3667, F.M.H. DeGroot et al., WO2002/083180およびWO2004/043493, および D. Shabat et al., WO2004/019993)。

10

【 0 0 1 1 】

酵素的活性化に依存しない選択肢は、WO2005/099768におけるU. Hersel et al.の概念である。彼らのアプローチにおいて、フェノール上のマスキング基は、内部求核剤(internal nucleophile)の攻撃により純粋にpH依存的に除かれる。これはリンカーがさらに分解することを活性化する。

20

【 0 0 1 2 】

WO2005/099768においてU. Hersel et al.により言及されているように、「Greenwald, DeGroot and Shabatにより記載されている上記プロドラッグシステムの不都合は、一時的結合の切断の後の、キノンメチドのような潜在的に毒性の芳香族小分子副生物の放出である。潜在的に毒性の実体は、薬物と1:1の化学量論にて放出され、高いインビボ濃度が想定されうる」。同じ問題がHersel et al.によるシステムにも同様に当てはまる。

【 0 0 1 3 】

有機低分子について、多くの異なるプロドラッグアプローチが存在する(J. Rautio et al., Nature Reviews Drug discovery, 2008, 7 255-270)。それらのマスキング基についての放出機構としてU. Hersel et al. により用いられたアプローチが、小分子のフェノール性基についてのプロドラッグアプローチとして1980年代後半から用いられている (W. S. Saari, EP 0296 811および W.S. Saari et al., J. Med. Chem. 1990, Vol 33, No 1, p 97-101)。

30

【 0 0 1 4 】

代替的なアミンに基づくプロドラッグシステムは、カスケードプロドラッグとしてのビス-ヒドロキシエチルグリシンの遅い加水分解に基づいている。ビス-ヒドロキシエチルグリシンのヒドロキシ基は、エステラーゼによる加水分解を受けやすいエステルによりマスクされている(R. Greenwald et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 726-734 およびD. Vetter et al., WO 2006/136586)。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

40

【 0 0 1 5 】

いずれもアミン官能基のマスキングに基づく上記に列挙したプロドラッグアプローチとは異なり、本発明は、ペプチドまたはタンパク質におけるチロシンのフェノール性基のマスキングに基づく。このフェノール性基上のカルバメートの内部求核剤に補助される(assisted)切断に基づく担体結合プロドラッグが用いられる。上記のその他のプロドラッグのクラスに対する鍵となる利点は、持続的に担体に結合している環状ウレアであるリンカー分解生成物の中毒学的無害である。さらに、プロドラッグの分解は、切断動力学的患者間の高い可変性をもたらしうる酵素的機構に依存するものではない。切断機構はもっぱら pH依存的である。というのは、酸性 pHにてプロトン化される内部アミンは、チロシンに基づくフェノール性カルバメートを攻撃する求核試薬として作用するためにより高い(中性)

50

pHにて活性化されるからである。

【課題を解決するための手段】

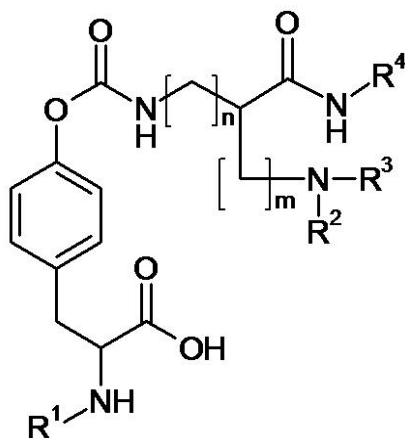
【0016】

本発明の文脈において、少なくとも一つのチロシンを含有するあらゆるペプチドまたはタンパク質の該担体リンカープロドラッグの構築を可能とするチロシンアミノ酸に基づく分子実体を包含する化合物がこのたび記載される。

【0017】

本発明は、下記式の化合物：

【化1】



(I)

[式中、

nは、数 0、1、2、3または4を表し、

mは、数 0、1、2、3または4を表し、

ここで、mおよびnは合計で(m and n together)、数 1、2、3、4、5または6であり、

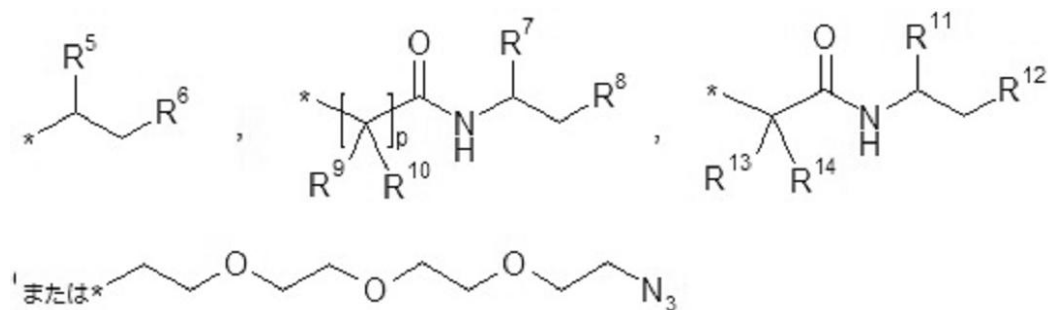
R¹は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは (9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルを表し、

R²は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、

R³は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルまたはベンジルを表し、

R⁴は、下記式の基を表し：

【化2】



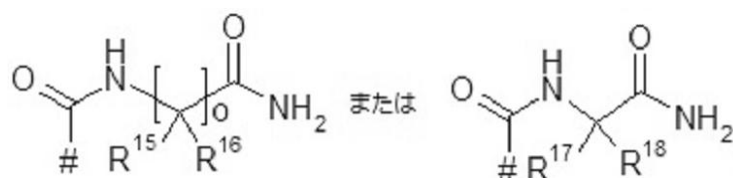
ここで、

* は、窒素との結合点(the point of attachment to)であり、

pは、数 1、2、3、4または5を表し、

R⁵は、水素、アミノカルボニル、(C₁-C₄)-アルキルアミノカルボニル、フェニルアミノカルボニルまたは下記式の基を表し：

【化 3】



ここで、

#は、炭素原子との結合点であり、

oは、数 1、2、3、4または5を表し、

R¹⁵は、水素または(C₁-C₄)-アルキルを表し、

R¹⁶は、水素または(C₁-C₄)-アルキルを表し、

R¹⁷は、天然 - アミノ酸またはその同族体(homologue)または異性体の側鎖を表し、

および、

R¹⁸は、水素またはメチルを表し、

R⁶は、-S-トリチル、チオリル(thioly)、アジジル(azidyl)、アセチレニル、ヒドロキシカルボニルまたはアミンを表し、

R⁷は、水素またはアミノカルボニルを表し、

R⁸は、-S-トリチル、チオリル、アジジル、アセチレニル、ヒドロキシカルボニルまたはアミンを表し、

R⁹は、水素または(C₁-C₄)-アルキルを表し、

R¹⁰は、水素または(C₁-C₄)-アルキルを表し、

R¹¹は、水素またはアミノカルボニルを表し、

R¹²は、-S-トリチル、チオリル、アジジル、アセチレニル、ヒドロキシカルボニルまたはアミンを表し、

R¹³は、天然 - アミノ酸またはその同族体または異性体の側鎖を表し、

および、

R¹⁴は、水素またはメチルを表す]

およびその塩、その溶媒和化合物およびその塩の溶媒和化合物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明による化合物は、式 (1)の化合物およびその塩、その溶媒和化合物およびその塩の溶媒和化合物、式 (1)により包含される以下に特定される式の化合物およびその塩、その溶媒和化合物およびその塩の溶媒和化合物、および式 (1)により包含され、以下に実施例として特定される化合物およびその塩、その溶媒和化合物およびその塩の溶媒和化合物であり、式 (1)により包含され、以下に特定される化合物は既に塩、溶媒和化合物および塩の溶媒和化合物ではないものとする。

【0019】

それらの構造に応じて、本発明による化合物は、立体異性形態(エナンチオマー、ジアステレオマー)にて存在しうる。本発明はそれゆえ、エナンチオマーまたはジアステレオマーおよびその特定の混合物を包含する。立体異性的に均質な成分は、エナンチオマーおよび/またはジアステレオマーのかかる混合物から公知の様式にて単離することができる。

【0020】

本発明による化合物が互変異性形態にて存在しうる場合、本発明はすべての互変異性形態を包含する。

【0021】

本発明の文脈において、好ましい塩は、本発明による化合物の生理的に許容される塩である。それ自体医薬適用には好適ではないが、例えば、本発明による化合物の単離または精製のために利用できる塩もまた含まれる。

【0022】

本発明による化合物の生理的に許容される塩には、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩が含まれ、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩が挙げられる。

【0023】

本発明による化合物の生理的に許容される塩には、常套の塩基の塩もまた含まれ、例えばおよび好ましくは、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩）および、アンモニアまたは1から16の炭素原子を有する有機アミン、例えばおよび好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、エチレンジアミンおよびN-メチルピペリジンに由来するアンモニウム塩が挙げられる。

【0024】

本発明の文脈において、溶媒和化合物は、固体または液体状態において、溶媒分子との配位により錯体を形成する、本発明による化合物の形態をいう。水和物は、配位が水と起こっている特定の形態の溶媒和化合物である。本発明の文脈において好ましい溶媒和化合物は水和物である。

【0025】

本発明の文脈において、置換基は、特に断りのない限り、以下の意味を有する：

【0026】

(C₁-C₄)-アルキルは、本発明の文脈において、それぞれ 1から4の炭素原子を有する直鎖または分枝状アルキルラジカルである。好ましく言及され得る例は、以下である：メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル。

【0027】

(C₁-C₄)-アルキルアミノカルボニルは、本発明の文脈において、1から4の炭素原子を含有する直鎖または分枝状アルキル置換基を有するアミノカルボニル基を表す。好ましく言及され得る例は、以下である：メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、n-ブチルアミノカルボニル、イソ-ブチルアミノカルボニル、sec-ブチルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル。

【0028】

R¹³ およびR¹⁷の意味における -アミノ酸の側鎖は、天然起源の -アミノ酸の側鎖およびこれら -アミノ酸の同族体および異性体の側鎖の両方を包含する。 -アミノ酸はこの文脈において、LおよびDの両方の立体配置を有し得、あるいはL形態およびD形態の混合物であってもよい。言及しうる側鎖の例は以下である：水素（グリシン）、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、プロパン-1-イル（ノルバリン）、2-メチルプロパン-1-イル（ロイシン）、1-メチルプロパン-1-イル（イソロイシン）、ブタン-1-イル（ノルロイシン）、フェニル（2-フェニルグリシン）、ベンジル（フェニルアラニン）、p-ヒドロキシベンジル（チロシン）、インドール-3-イルメチル（トリプトファン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、2-ヒドロキシエチル（ホモセリン）、1-ヒドロキシエチル（スレオニン）、メルカプトメチル（システイン）、メチルチオメチル（S-メチルシステイン）、2-メルカプトエチル（ホモシステイン）、2-メチルチオエチル（メチオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、カルボキシメチル（アスパラギン酸）、2-カルボキシエチル（グルタミン酸）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、4-アミノ-3-ヒドロキシブタン-1-イル（ヒドロキシリジン）、3-アミノプロパン-1-イル（オルニチン）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）、3-ウレイドプロパン-1-イル（シトルリン）。R² の意味における好ま

しい -アミノ酸側鎖は、水素（グリシン）、メチル（アラニン）、プロパン-2-イル（バリン）、プロパン-1-イル（ノルバリン）、イミダゾール-4-イルメチル（ヒスチジン）、ヒドロキシメチル（セリン）、1-ヒドロキシエチル（スレオニン）、カルバモイルメチル（アスパラギン）、2-カルバモイルエチル（グルタミン）、4-アミノブタン-1-イル（リジン）、3-アミノプロパン-1-イル（オルニチン）、3-グアニジノプロパン-1-イル（アルギニン）である。各場合において、L 立体配置が好ましい。

【0029】

本発明の文脈において、修飾因子(modifier) は、その他の分子実体、例えば、ポリエチレングリコールを意味する。

【0030】

R^4 を表しうる基の式において、*により印をつけられる線の終点は炭素原子または CH_2 基ではなく、 R^4 が結合している原子への結合の部分である。

【0031】

R^5 を表しうる基の式において、#により印をつけられる線の終点は炭素原子または CH_2 基ではなく、 R^5 が結合している原子への結合の部分である。

【0032】

好ましいのは、

n は、数 0、1、2または3を表し、

m は、数 0、1、2または3を表し、

ここで、 m および n は合計で、数 1、2、3または4であり、

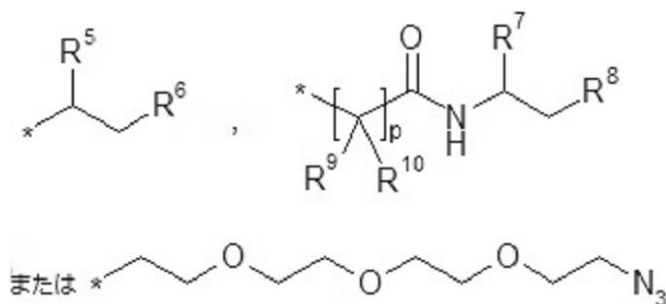
R^1 は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルを表し、

R^2 は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、

R^3 は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルまたはベンジルを表し、

R^4 は、下記式の基を表し：

【化4】



ここで、

*は、窒素との結合点であり、

p は、数 1、2、3、4または5を表し、

R^5 は、水素、アミノカルボニルまたは $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ を表し、

R^6 は、-S-トリチルを表し、

R^7 は、水素またはアミノカルボニルを表し、

R^8 は、-S-トリチルを表し、

R^9 は、水素を表し、

および、

R^{10} は、水素を表す、

式 (I) の化合物である。

【0033】

好ましいのはまた、

n は、数 2または3を表し、

および、

m は、数 0を表すか、

あるいは、

nは、数 0を表し、

および、

mは、数 2または3を表し、

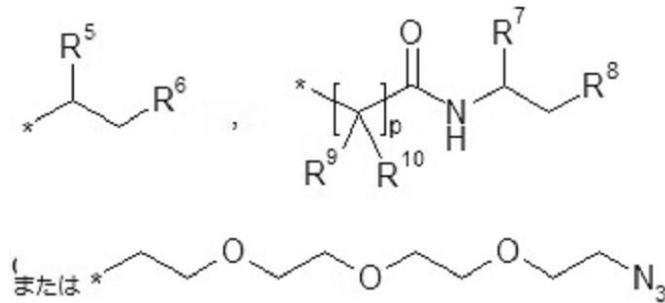
R¹は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは (9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルを表し、

R²は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、

R³は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルまたはベンジルを表し、

R⁴は、下記式の基を表し：

【化 5】



ここで、

*は、窒素との結合点であり、

pは、数 1、2、3、4または5を表し、

R⁵は、水素、アミノカルボニルまたは - (C=O)NHCH₂(C=O)NH₂を表し、

R⁶は、-S-トリチルを表し、

R⁷は、水素またはアミノカルボニルを表し、

R⁸は、-S-トリチルを表し、

R⁹は、水素を表し、

および、

R¹⁰は、水素を表す、

式 (I)の化合物である。

【 0 0 3 4 】

好ましいのはまた、

nは、数 2または3を表し、

mは、数 0を表し、

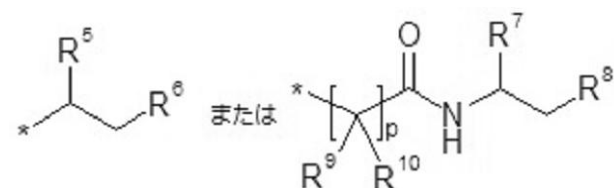
R¹は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは (9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルを表し、

R²は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、

R³は、水素またはメチルを表し、

R⁴は、下記式の基を表し：

【化 6】



ここで、

*は、窒素との結合点であり、

pは、数 1または5を表し、

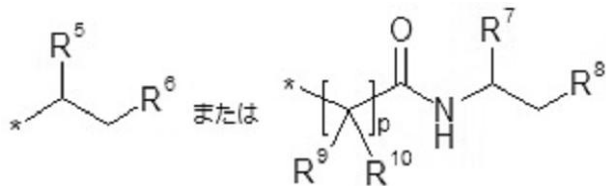
R⁵は、水素、アミノカルボニルまたは - (C=O)NHCH₂(C=O)NH₂を表し、

R⁶は、-S-トリチルを表し、

R^7 は、水素またはアミノカルボニルを表し、
 R^8 は、-S-トリチルを表し、
 R^9 は、水素を表し、
 および、
 R^{10} は、水素を表す、
 式 (I) の化合物である。

【 0 0 3 5 】

好ましいのはまた、
 n は、数 0を表し、
 m は、数 2または3を表し、
 R^1 は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは (9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル
 を表し、
 R^2 は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、
 R^3 は、水素またはメチルを表し、
 R^4 は、下記式の基を表し：

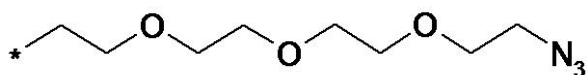


ここで、
 $*$ は、窒素との結合点であり、
 p は、数 1または5を表し、
 R^5 は、水素、アミノカルボニルまたは $-(C=O)NHCH_2(C=O)NH_2$ を表し、
 R^6 は、-S-トリチルを表し、
 R^7 は、水素またはアミノカルボニルを表し、
 R^8 は、-S-トリチルを表し、
 R^9 は、水素を表し、
 および、
 R^{10} は、水素を表す、
 式 (I) の化合物である。

【 0 0 3 6 】

好ましいのはまた、
 n は、数 2または3を表し、
 m は、数 0を表し、
 R^1 は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは (9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル
 を表し、
 R^2 は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、
 R^3 は、水素またはメチルを表し、
 R^4 は、下記式の基を表し：

【 化 8 】



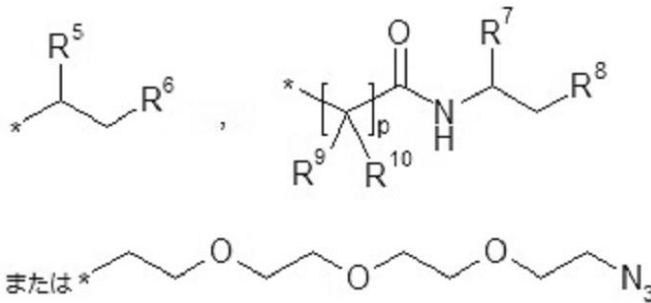
ここで、
 $*$ は、窒素との結合点である、
 式 (I) の化合物である。

【 0 0 3 7 】

好ましいのはまた、
 n は、数 0、1、2または3を表し、
 m は、数 0、1、2または3を表し、
 ここで、 m および n は合計で、数 1、2、3または4であり、
 R^1 は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは (9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルを表し、
 R^2 は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、
 R^3 は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルまたはベンジルを表し、
 R^4 は、下記式の基を表し：

【化 9】

10



ここで、

*は、窒素との結合点であり、
 p は、数 1、2、3、4または5を表し、
 R^5 は、水素、アミノカルボニル、フェニルアミノカルボニルまたは $-(C=O)NHCH_2(C=O)NH_2$ を表し、
 R^6 は、-S-トリチルを表し、
 R^7 は、水素またはアミノカルボニルを表し、
 R^8 は、-S-トリチルを表し、
 R^9 は、水素を表し、
 および、
 R^{10} は、水素を表す、
 式 (I) の化合物である。

20

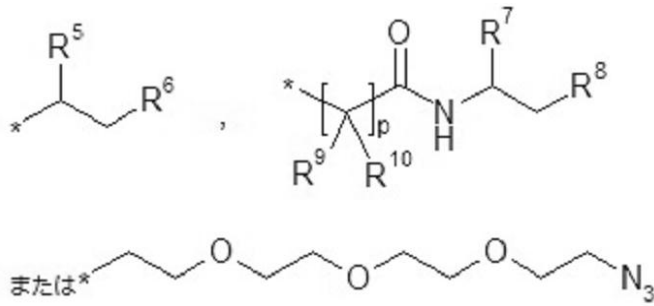
30

【 0 0 3 8 】

好ましいのはまた、
 n は、数 2または3を表し、
 および、
 m は、数 0を表すか、
 あるいは、
 n は、数 0を表し、
 および、
 m は、数 2または3を表すか、
 あるいは、
 n は、数 0を表し、
 および、
 m は、数 1を表し、
 R^1 は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは (9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルを表し、
 R^2 は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、
 R^3 は、水素、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルまたはベンジルを表し、
 R^4 は、下記式の基を表し：

40

【化 1 0】



ここで、

*は、窒素との結合点であり、

pは、数 1、2、3、4または5を表し、

R⁵は、水素、アミノカルボニル、フェニルアミノカルボニルまたは - (C=O)NHCH₂(C=O)NH₂を表し、

R⁶は、-S-トリチルを表し、

R⁷は、水素またはアミノカルボニルを表し、

R⁸は、-S-トリチルを表し、

R⁹は、水素を表し、

および、

R¹⁰は、水素を表す、

式 (1)の化合物である。

【 0 0 3 9】

好ましいのはまた、

nは、数 2または3を表し、

mは、数 0を表し、

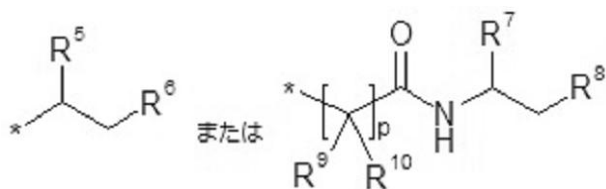
R¹は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは (9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルを表し、

R²は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、

R³は、水素またはメチルを表し、

R⁴は、下記式の基を表し：

【化 1 1】



ここで、

*は、窒素との結合点であり、

pは、数 1または5を表し、

R⁵は、水素、アミノカルボニル、フェニルアミノカルボニルまたは - (C=O)NHCH₂(C=O)NH₂を表し、

R⁶は、-S-トリチルを表し、

R⁷は、水素またはアミノカルボニルを表し、

R⁸は、-S-トリチルを表し、

R⁹は、水素を表し、

および、

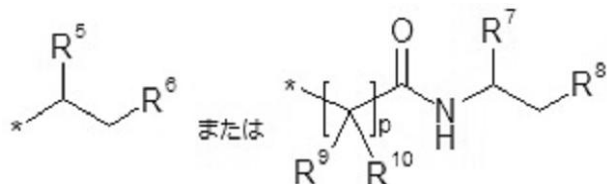
R¹⁰は、水素を表す、

式 (1)の化合物である。

【 0 0 4 0】

好ましいのはまた、
 n は、数 0を表し、
 m は、数 2または3を表し、
 R^1 は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは (9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルを表し、
 R^2 は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、
 R^3 は、水素またはメチルを表し、
 R^4 は、下記式の基を表し：

【化 1 2】



10

ここで、
 $*$ は、窒素との結合点であり、
 p は、数 1または5を表し、
 R^5 は、水素、アミノカルボニル、フェニルアミノカルボニルまたは $-(C=O)NHCH_2(C=O)NH_2$ を表し、
 R^6 は、-S-トリチルを表し、
 R^7 は、水素またはアミノカルボニルを表し、
 R^8 は、-S-トリチルを表し、
 R^9 は、水素を表し、
 および、
 R^{10} は、水素を表す、
 式 (I)の化合物である。

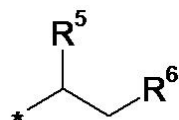
20

【0 0 4 1】

好ましいのはまた、
 n は、数 0を表し、
 m は、数 1を表し、
 R^1 は、tert-ブチルオキシカルボニルまたは (9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニルを表し、
 R^2 は、tert-ブチルオキシカルボニルを表し、
 R^3 は、水素またはメチルを表し、
 R^4 は、下記式の基を表し：

30

【化 1 3】



40

ここで、
 $*$ は、窒素との結合点であり、
 R^5 は、水素、アミノカルボニル、フェニルアミノカルボニルまたは $-(C=O)NHCH_2(C=O)NH_2$ を表し、
 および、
 R^6 は、-S-トリチルを表す、
 式 (I)の化合物である。

【0 0 4 2】

好ましいのはまた、 n は、数 2または3を表し、 m は、数 0を表す、式 (I)の化合物で

50

ある。

【 0 0 4 3 】

好ましいのはまた、 n は、数 2を表し、 m は、数 0を表す、式 (I)の化合物である。

【 0 0 4 4 】

好ましいのはまた、 n は、数 3を表し、 m は、数 0を表す、式 (I)の化合物である。

【 0 0 4 5 】

好ましいのはまた、 n は、数 0を表し、 m は、数 2または3を表す、式 (I)の化合物である。

【 0 0 4 6 】

好ましいのはまた、 n は、数 0を表し、 m は、数 1を表す、式 (I)の化合物である。

10

【 0 0 4 7 】

好ましいのはまた、 R^1 は、tert-ブチルオキシカルボニルを表す、式 (I)の化合物である。

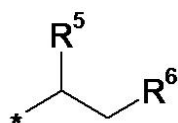
【 0 0 4 8 】

好ましいのはまた、 R^3 は、水素またはメチルを表す、式 (I)の化合物である。

【 0 0 4 9 】

好ましいのはまた、
 R^4 は、下記式の基を表し：

【 化 1 4 】



20

ここで、

*は、窒素との結合点であり、

R^5 は、アミノカルボニルを表し、

および、

R^6 は、-S-トリチルを表す、

式 (I)の化合物である。

【 0 0 5 0 】

好ましいのはまた、 R^6 は、-S-トリチルを表す、式 (I)の化合物である。

30

【 0 0 5 1 】

好ましいのはまた、 R^8 は、-S-トリチルを表す、式 (I)の化合物である。

【 0 0 5 2 】

好ましいのはまた、 R^9 は、水素を表し、 R^{10} は、水素を表す、式 (I)の化合物である。

【 0 0 5 3 】

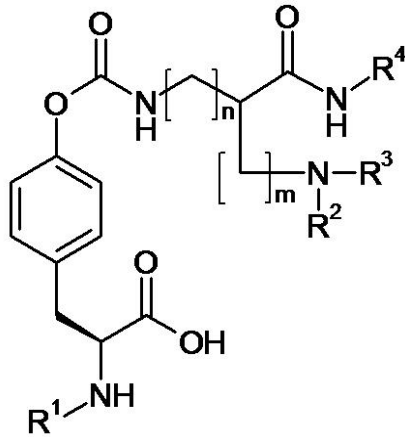
好ましいのはまた、-NHR¹ 置換基が結合する炭素原子がS 立体配置を有する、式 (I)の化合物である。

【 0 0 5 4 】

好ましいのはまた、式 (Ia)

40

【化 1 5】



(Ia)

の構造を有する式 (I) の化合物である。

【0055】

ラジカルの特定の組み合わせまたは好ましい組み合わせにおいて与えられる具体的なラジカルの定義はまた、特定されるラジカルの特定の組み合わせに関わりなく、その他の組み合わせのあらゆるラジカルの定義により置換される。

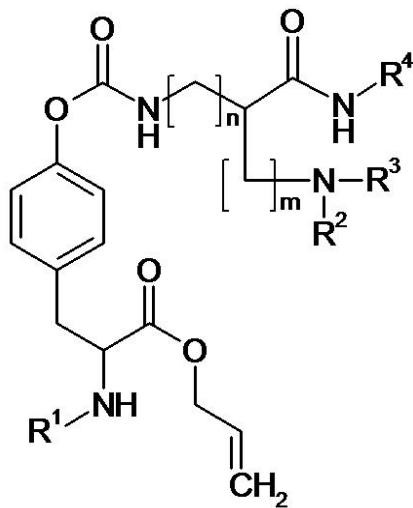
【0056】

非常に特に好ましいのは、上記の好ましい範囲の二以上の組み合わせである。

【0057】

本発明はさらに、式 (I) の化合物、またはその塩、その溶媒和化合物またはその塩の溶媒和化合物を調製する方法を提供し、ここで、式 (II) の化合物：

【化 1 6】



(II)

[式中、

n 、 m 、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ上記のとおりである]
がパラジウム(0)源および還元剤と反応される。

【0058】

反応は一般に、不活性溶媒中、所望により弱塩基の存在下で、好ましくは0 から50の温度範囲にて標準的圧力で達成される。

【0059】

不活性溶媒は、例えば、ハロ炭化水素、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタンまたは1,2-ジクロロエタン、エーテル、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフランまたは1,2-ジメトキシエタン、またはその他の溶媒、例えば、アセトン、ジメチルホルムアミド、

10

20

30

40

50

ジメチルアセトアミド、2-ブタノンまたはアセトニトリルである。溶媒の混合物を使用することも同じく可能である。好ましいのは、テトラヒドロフランである。

【0060】

パラジウム(0)源は、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)または反応の際に原位置で(in situ)パラジウム(0)へと還元されるパラジウム(II)源であり、好ましいのは、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)である。

【0061】

還元剤は、例えば、ギ酸またはトリエチルシランであり、好ましいのは、ギ酸である。

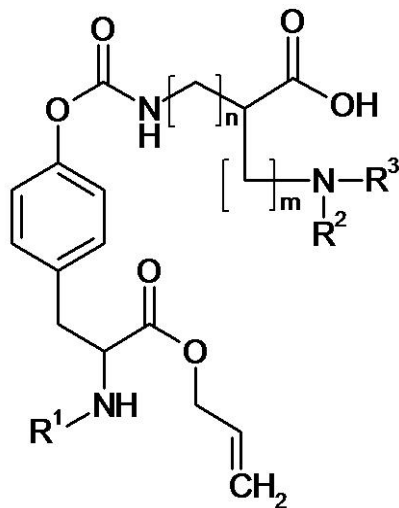
【0062】

塩基は、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンまたはリン酸カリウム溶液であり、好ましいのは、トリエチルアミンである。

【0063】

式(II)の化合物は、公知であるか、または、式(III)の化合物：

【化17】



(III)

[式中、

n、m、R¹、R²およびR³はそれぞれ上記の通りである]

を式(IV)の化合物：

【化18】



(IV)

[式中、

R⁴は上記の通りである]

と反応させることにより調製され得る。

【0064】

反応は、一般に不活性溶媒中にて、脱水試薬の存在下で、所望により塩基の存在下で、好ましくは室温から70の温度範囲にて標準的圧力にて達成される。

【0065】

不活性溶媒は、例えば、ハロ炭化水素、例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタンまたは1,2-ジクロロエタン、エーテル、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフランまたは1,2-ジメトキシエタン、またはその他の溶媒、例えば、アセトン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、2-ブタノンまたはアセトニトリルである。溶媒の混合物を使用することも同様に可能である。好ましいのは、ジクロロメタンである。

【 0 0 6 6 】

この文脈における好適な脱水試薬は、例えば、カルボジイミド、例えば、N,N'-ジエチル-、N,N'-ジプロピル-、N,N'-ジイソプロピル-、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカルボジイミドハイドロクロライド (EDC)、N-シクロヘキシル-カルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン (PS-カルボジイミド)、またはカルボニル化合物、例えば、カルボニルジイミダゾール、または1,2-オキサゾリウム(oxazolium)化合物、例えば、2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウム 3-スルフェート(sulphate)または2-tert-ブチル-5-メチルイソオキサゾリウム(isoxazolium) 過塩素酸塩(perchlorate)、またはアシルアミノ化合物、例えば、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン、またはプロパンホスホン酸無水物(propanephosphonic anhydride)、またはクロロギ酸イソブチル、またはビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホリルクロライドまたはベンゾトリアゾリルオキシトリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(hexafluorophosphate)、または0-(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ァート (HBTU)、ベンゾトリアゾール-1-イル-N-テトラメチル-ウロニウムテトラフルオロボラート (TBTU)、2-(2-オキソ-1-(2H)-ピリジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (TPTU)または0-(7-アザ-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ァート (HATU)、または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (BOP)、またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート (PYBOP)、またはN-ヒドロキシスクシンイミド、またはそれらの塩基との混合物である。

10

20

【 0 0 6 7 】

塩基は、例えば、アルカリ金属炭酸塩、例えば、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、または炭酸水素ナトリウムまたは炭酸水素カリウム、または有機塩基、例えば、トリアルキルアミン、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、4-ジメチルアミノピリジンまたはN,N-ジイソプロピルエチルアミンであり、好ましいのは、N,N-ジイソプロピルエチルアミンである。

【 0 0 6 8 】

好ましくは、縮合は、HATUを用いてN,N-ジイソプロピルエチルアミンの存在下で行われる。

30

【 0 0 6 9 】

式 (III)および(IV)の化合物は公知であるか、または適当な出発化合物から公知の方法により合成され得る。

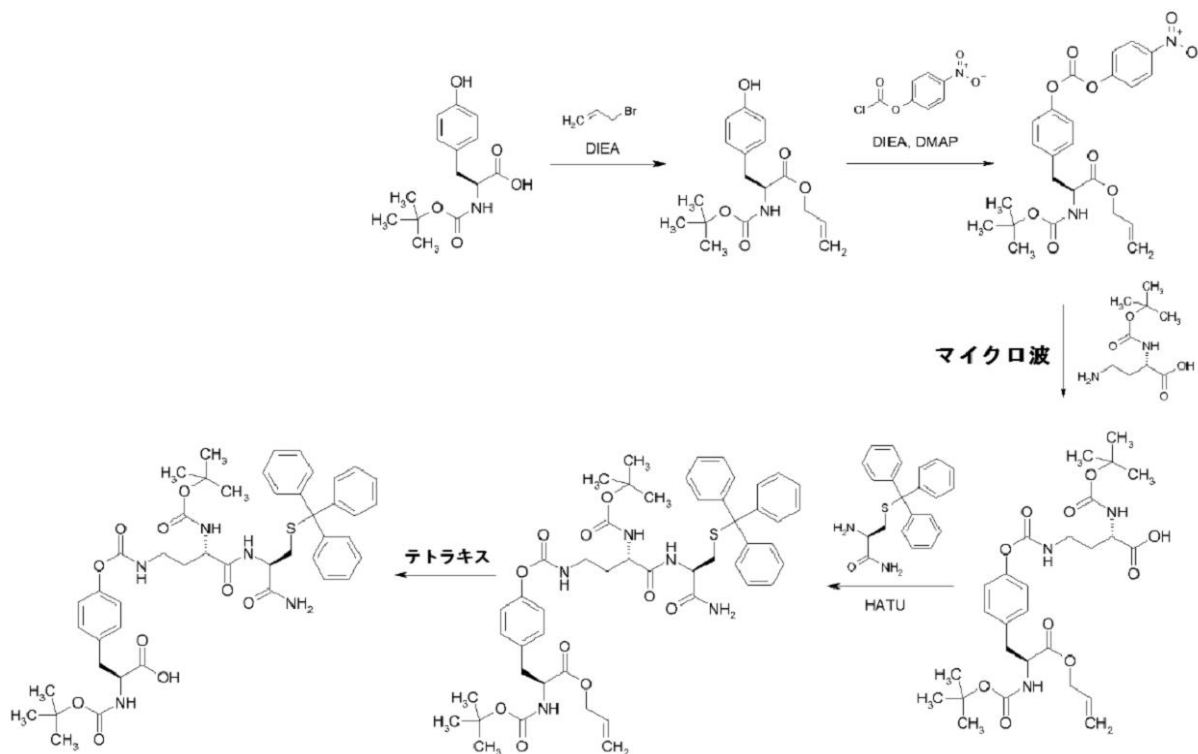
【 0 0 7 0 】

本発明による化合物の調製は以下の合成スキームにより例証することができる：

【 0 0 7 1 】

スキーム 1

【化 19】



【0072】

本発明による化合物は、ペプチドまたはタンパク質とその他の分子実体、例えば、ポリエチレングリコールまたはその他の修飾因子との放出可能な結合として、該ペプチドまたはタンパク質のプロドラッグを形成するために使用可能なものである。

【0073】

これらのチロシン誘導体の活性成分は、ペプチドまたはタンパク質配列におけるチロシンのフェノール性(penolic)OH-基とジアミノ酸の一つのアミン官能基の間のカルバメートである。ジアミノ酸の第二のアミンは酸性条件下でプロトン化されている。しかし中性または塩基性条件では、それはカルバメートを攻撃する求核試薬(nucleophile)として作用する。これは環状ウレアの形成と非修飾チロシンの放出を導く。ジアミノ酸の酸官能基は、修飾因子のための結合点として用いられる。修飾因子(modifier)をこの官能基にて結合させる多くの異なるアプローチが想定され得る。修飾因子、例えば、ポリエチレングリコールをペプチドに結合させる一般的方法論は、PEG-マレイミド(maleimide)をシステイン(システイン)残基またはその他のチオールと反応させることによる。それゆえ、所望のタスクを達成するためのまっすぐな様式は、システイン残基のそのアミン官能基を介するジアミノ酸のカルボキシ基への結合(attachment)である。システイン(cystein)のカルボキシ末端は、例えば一級アミドでありうるが、そのC-末端での多くのその他の修飾がまた可能である。ジアミノ酸とシステインまたはいずれかのその他のチオール官能基との間に、多くのスペーサー基がこの連結概念の特徴を変化させることなく好適であることが容易に想定され、というのはこの分子構築物のすべては、一方の末端でジアミノ酸から形成される環状ウレアと、他方の末端で修飾因子との間にあるままであるからである。放出されたペプチドまたはタンパク質はいかなるようにも変化されない。また、修飾因子をリンカーに結合させる化学は、チオール官能基とマレイミドとの反応に限定されない。修飾因子、例えば、PEGをチオールに連結させるその他の周知の方法が同様に好適である。また、多くのその他のチオール非含有(free)連結方法論、例えば、「クリック」-ケミストリーまたはアミン官能化修飾因子との単純なアミド結合形成が代替物である。スキーム 2は、修飾因子とチロシンに基づくアミノ酸誘導体を組み入れるペプチドとの例示的(exemplaric)結合を示す。

【0074】

10

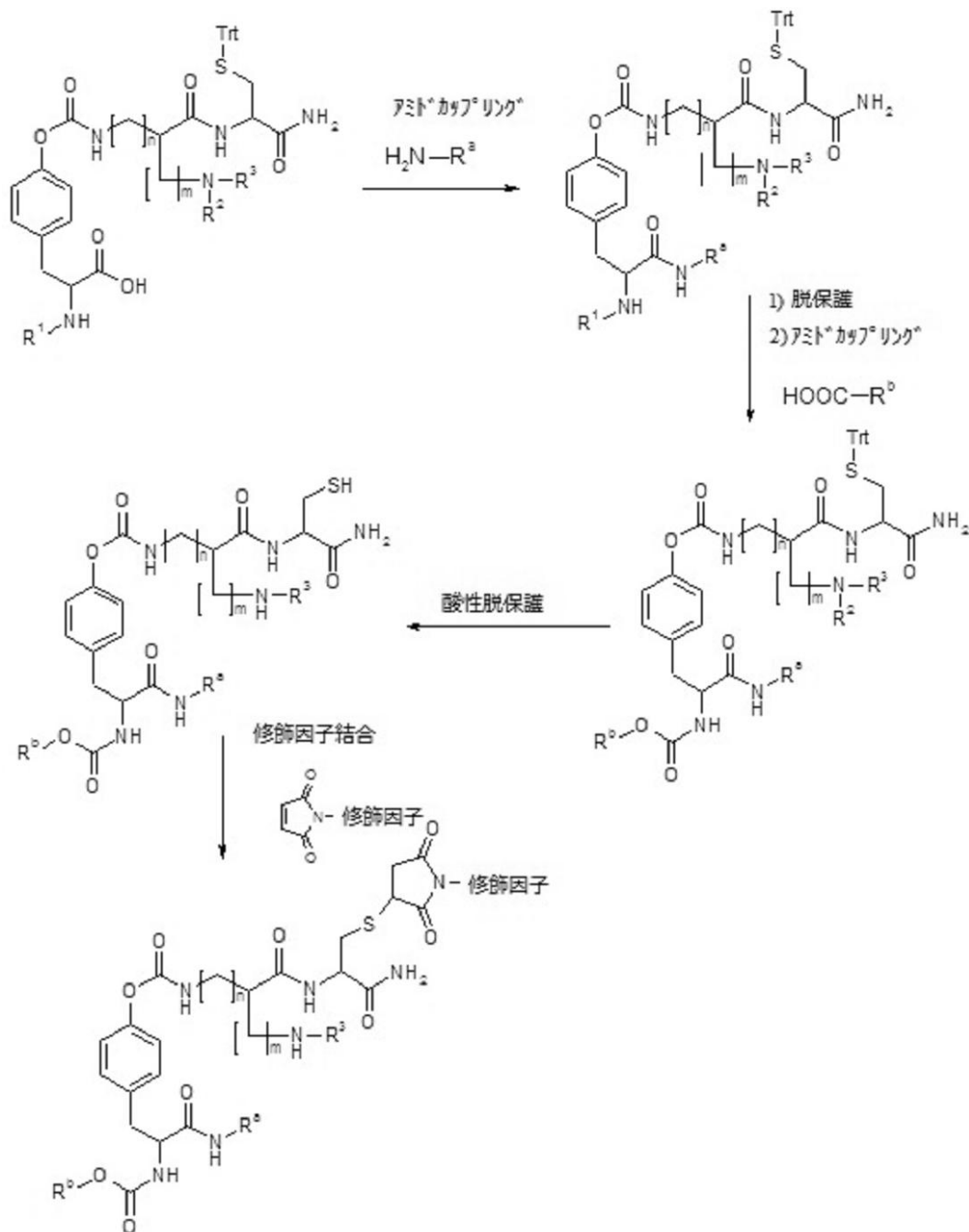
20

30

40

50

スキーム 2
【化 20】



【0075】

ペプチドまたはタンパク質は、該プロドラッグからpH依存的に放出される。プロドラッグは、約 pH4にて安定であるが、生理的 pHにて活性の薬物を放出する。ペプチドまたはタンパク質のプロドラッグからの放出の後、ペプチドまたはタンパク質中に残っているすべてのものは、リンカーの前者の結合点における非修飾チロシンである。それゆえ少なくとも一つのチロシンを含有するすべてのペプチドまたはタンパク質が、潜在的にかかる修飾を受け入れられる。

【0076】

ペプチドまたはタンパク質を放出するためのプロドラッグのpH依存的切断は、予測可能な薬物動態学を有するかかるプロドラッグの制御された分解を設計するのに役立つ。

【0077】

本発明による化合物は、溶液ならびに固相ペプチド合成プロトコールにしたがって、ペプチドまたはタンパク質に組み入れることができる。

【 0 0 7 8 】

少なくとも一つのアミノ酸を含有する好適なタンパク質およびペプチドは、これらに限定されないが、アデノシンデアミナーゼ、アディポネクチン、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、アドレノメデュリン (ADM)、アガルシダーゼ、アルブミン、アルファ-1 プロテアーゼ阻害剤 (API)、アルファ-1 アンチトリプシン b (AAT)、アルテプラゼ、アングロッドセリン (ancrod serine)、アンジオテンシン、アンジオテンシノーゲンアンジオテンシン (angiotensinogenangiotensin)、アニストレプラゼ、抗ミュー管ホルモン、アンチトロニン III、アンチトリプシン、アプロチニン、アスパラギナーゼ、アトリオペプチン、ピファリン (biphalin)、ブラジキニン、カルシトニン、コレシストキニン、絨毛性ゴナドトロピン (choriogonadotropin)、コリオマンモトロピン (choriomammatotropin)、コラゲナーゼ、コルチコリベリン、コルチコトロピン、DNase、エンドルフィン、エンケファリン、エノキサシン、エリスロポエチン、第II因子、第IIa因子、第IX因子、第IXa因子、第VII因子、第VIIa因子、第VIII因子、第VIIIa因子、第X因子、第Xa因子、第XI因子、第XIa因子、フィブリノリジン、フィブリノリジン、フォリベリン、卵胞刺激ホルモン、フォリトロピン、Fsh、ガラクトシダーゼ、ガストリン、グレリン、グルカゴン、グルカゴン様ペプチド、例えば、(GLP-1)、グルコセレブロシダーゼ、グルミトシン f、ゴナドリベリン c、ゴナドトロピン (gonadotropine)、ゴナドトロピン放出ホルモン、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、増殖因子、成長ホルモン放出ホルモン、成長ホルモン、ヘモグロビン、B型肝炎ワクチン、ヒルジン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎盤性ラクタゲン、ヒアルロニダーゼ、イダルビシン、イズロニダーゼ (iduronidase)、免疫グロブリン、インフルエンザワクチン、インヒピン、インスリン、インターフェロン、インターロイキン、イソトシニング、カリジン、ケラチノサイト増殖因子 (KGF)、ラクターゼ、レプチン、リユープロリド、レボチロキシン、リボトロピン、リシノプリル、ルリベリン、黄体ホルモン、ルトロピン、メラニン細胞刺激ホルモン、メラノリベリン、メラスタチン (melanostatin)、メラノトロピン (melanotropin)、ナトリウム利尿ペプチド、オレキシン、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (corticotropin-releasing hormone)、オキシトシン、パンクレリパーゼ、パンクレオザイミン、パパイン、副甲状腺ホルモン、ペプシン、ホスホリパーゼ-活性化タンパク質 (PLAP)、血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ (PAF-AH)、プロアンジオテンシン、プロラクチン、プロラクトリベリン、プロラクタスタチン、プロテアーゼ、プロテインC、レラキシン、セクレチン、センノレリン (sennorelin)、ソマトリベリン、ソマトメジン、ソマトロピン、ストレプトキナーゼ、スクラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、トロンプオエチン、チモポエチン (thymopoietin)、チモシン、甲状腺刺激ホルモン、チロリベリン、甲状腺刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン-放出ホルモン、チラクターゼ、組織プラスミノゲンアクチベーター (tPA)、腫瘍壊死因子 (TNF)、尿酸酸化酵素、閉経期性腺刺激ホルモン k、ウロキナーゼ、ワクチン、バソプレシン、バソトシン、 α -1 アンチトリプシンである。上記に列挙するペプチドまたはタンパク質の突然変異体バージョンまたは組換え方法論により調製されるすべてのその他のタンパク質、例えば、抗体、抗体断片、一本鎖結合タンパク質および融合タンパク質もまた、含まれる。生物活性を有するあらゆる合成ペプチドまたはタンパク質もまた含まれる。

【 0 0 7 9 】

本発明による化合物は、ヒトおよび動物における疾患の治療および/または予防のための薬剤としての使用のために好適なプロドラッグの調製のための使用のために好適なものである。

【 0 0 8 0 】

本発明による化合物は、特定のアドレノメデュリン (ADM) 放出プロドラッグの調製のための使用のために好適である。

【 0 0 8 1 】

本発明はさらに、障害の治療および/または予防のためのプロドラッグの調製のための本発明による化合物の使用を提供する。

【0082】

本発明のために、「治療」または「治療する」という用語は、疾患、障害、状態(condition)、または状況(state)、その発達および/または進行、および/またはその症状(symptom)を、阻害すること、遅延させること、軽減すること、緩和すること、停止させること、低減させること、または退行を引き起こすことを含む。「予防」または「予防する」という用語は、疾患、障害、状態、または状況、その発達および/または進行、および/またはその症状を有する、罹患する、または経験する、リスクを低減させることを含む。予防という用語には、予防法が含まれる。疾患、障害、状態、または状況の治療または予防は部分的であっても完全であってもよい。

【0083】

10

それらの薬理学的特性に基づいて、本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグは、心血管疾患、特に、慢性および急性心不全(heart failure)、拡張期および収縮期(うっ血性)心不全、急性非代償性心不全、心不全(cardiac insufficiency)、冠動脈心疾患、狭心症、心筋梗塞、虚血再灌流障害、虚血性および出血性脳卒中、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、本態性高血圧、悪性本態性高血圧、続発性高血圧、腎血管性高血圧および腎および内分泌障害に続発する高血圧、高血圧性心疾患、高血圧性腎疾患、続発性肺高血圧、急性肺性心を伴うかまたは伴わない肺塞栓症の後の肺高血圧、原発性肺高血圧、および末梢動脈閉塞性疾患の治療および/または予防のために用いることができる。

【0084】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグは、さらに妊娠性[妊娠誘発]浮腫および高血圧(子癇前症)を伴うかまたは伴わないタンパク尿の治療および/または予防のために好適である。

20

【0085】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグはさらに、肺障害、例えば、慢性閉塞性肺疾患、喘息、急性および慢性肺水腫、吸入された(inhaled)有機塵および真菌、アクチノミセス(actinomycetic)またはその他の起源の粒子に起因するアレルギー性肺炎および間質性肺炎、急性化学物質(chemical)気管支炎、急性および慢性化学物質肺水腫(例えば、ホスゲン、窒素酸化物の吸入の後)、神経原性肺水腫、放射線に起因する急性および慢性肺症状、急性および慢性間質性肺障害(例えば、限定されないが、薬物誘発間質性肺障害、例えば、プレオマイシン治療に続発するもの)、成人または新生児を含む小児における急性肺損傷/急性呼吸促迫症候群(ALI/ARDS)、肺炎および敗血症に続発するALI/ARDS、誤嚥性肺炎および誤嚥に続発するALI/ARDS(例えば、限定されないが、逆流した(regurgitated)胃内容物に起因する誤嚥性肺炎)、スモークガス(smoke gas)吸入に続発するALI/ARDS、輸血関連急性肺傷害(TRALI)、手術に続くALI/ARDSまたは急性輸肺動脈弁閉鎖不全、外傷または熱傷、人工呼吸器誘発肺損傷(VILI)、胎便吸引に続く肺損傷、肺線維症、および高山病の治療および/または予防のために好適である。

30

【0086】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグは、さらに、慢性腎疾患(ステージ1-5)、腎不全、糖尿病性腎症、高血圧性慢性腎疾患、糸球体腎炎、急速進行性および慢性腎炎症候群、非特異的腎炎症候群、ネフローゼ症候群、遺伝性腎症、急性および慢性尿細管間質性腎炎、急性腎損傷、急性腎不全、外傷後腎不全、外傷性および処置後腎損傷、心腎症候群の治療および/または予防、および腎移植の保護および機能改善のために好適である。

40

【0087】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグはさらに、真性糖尿病およびその継続性症状、例えば、糖尿病性大血管障害および糖尿病性細小血管症、糖尿病性腎症および神経障害の治療および/または予防のために好適である。

【0088】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグはさらに、中枢および末梢神経系の障害、例えば、ウイルス性および細菌性髄膜炎および脳炎(例えば、帯状疱疹性脳炎)

50

、脳損傷、脳および脊髄の原発性または続発性〔転移〕悪性新生物、神経根炎および多発性神経根炎、ギラン・バレー症候群〔急性感染性(感染後)多発神経炎、ミラー・フィッシャー症候群〕、筋萎縮性側索硬化症〔進行性脊髄筋萎縮症〕、パーキンソン病、急性および慢性多発ニューロパチー、疼痛、脳浮腫、アルツハイマー病、神経系の変性疾患および中枢神経系の脱髄性疾患、例えば、限定されないが、多発性硬化症の治療および/または予防のために用いることができる。

【0089】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグはさらに、門脈圧亢進症および肝線維症〔肝硬変〕およびその続発症、例えば、食道静脈瘤および腹水症の治療および/または予防、悪性腫瘍または炎症に続発する胸水貯留の治療および/または予防およびリンパ浮腫および静脈瘤に続発する浮腫の治療および/または予防のために好適である。

10

【0090】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグはさらに、胃腸管の炎症性障害、例えば、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、および腸の中毒性および血管障害の治療および/または予防のために好適である。

【0091】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグはさらに、敗血症、敗血症性ショック、非感染起源の全身性炎症反応症候群(SIRS)、出血性ショック、臓器不全または多臓器不全(MOF)を伴う敗血症またはSIRS、外傷性ショック、毒素ショック、アナフィラキシーショック、蕁麻疹、刺虫症および咬刺傷-関連アレルギー、血管神経性浮腫〔巨大蕁麻疹、クインケ浮腫〕、急性喉頭炎および気管炎、および急性閉塞性喉頭炎〔クループ〕および喉頭蓋炎の治療および/または予防のために好適である。

20

【0092】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグはさらに、リウマチ型の疾患および自己免疫疾患として数えられるその他の疾患形態、例えば、限定されないが、多発性関節炎、エリテマトーデス(lupus erythematoses)、強皮症、紫斑病および血管炎の治療および/または予防のために好適である。

【0093】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグはさらに、高眼圧症(緑内障)、糖尿病性網膜症および黄斑浮腫の治療のために好適である。

30

【0094】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグはさらに、虚血の手術関連状況および外科的処置、特に人工心肺(例えば、バイパス手術、心臓弁移植)を用いる心臓の処置、頸動脈の処置、大動脈の処置および頭蓋冠の機器開口(instrumental opening)または貫通を伴う処置の後のその継続性症状の治療および/または予防のために用いることができる。

【0095】

化合物を用いて調製されるプロドラッグはさらに、創傷治癒の促進および完全回復時間(reconvalescence time)の短縮を目的とする外科的処置の場合の全身(general)治療および/または予防のために好適である。それらはさらに創傷治癒の促進のために適している。

40

【0096】

化合物を用いて調製されるプロドラッグはさらに、骨密度および構造の障害、例えば、限定されないが、骨粗鬆症、骨軟化症および副甲状腺機能亢進-関連骨障害の治療および/または予防のために好適である。

【0097】

化合物を用いて調製されるプロドラッグはさらに、性機能障害、特に、男性勃起不全の治療および/または予防のために好適である。

【0098】

好ましくは、化合物を用いて調製されるプロドラッグは、心不全、冠動脈心疾患、虚血

50

性および/または出血性脳卒中、高血圧、肺高血圧、末梢動脈閉塞性疾患、子癇前症、慢性閉塞性肺疾患、喘息、急性および/または慢性肺水腫、吸入された有機塵および真菌、アクチノミセスまたはその他の起源の粒子に起因するアレルギー性肺炎および/または間質性肺炎、および/または急性化学物質気管支炎、急性および/または慢性化学物質肺水腫、神経原性肺水腫、放射線に起因する急性および/または慢性肺症状、急性および/または慢性間質性肺障害、成人または新生児を含む小児における急性肺損傷/急性呼吸促進症候群 (ALI/ARDS)、肺炎および敗血症に続発するALI/ARDS、誤嚥性肺炎および誤嚥に続発するALI/ARDS、スモークガス吸入に続発するALI/ARDS、輸血関連急性肺傷害 (TRALI)、手術に続くALI/ARDS および/または急性輸肺動脈弁閉鎖不全、外傷および/または熱傷、および/または人工呼吸器誘発肺損傷 (VILI)、胎便吸引に続く肺損傷、肺線維症、高山病、慢性腎疾患、糸球体腎炎、急性腎損傷、心腎症候群、リンパ浮腫、炎症性腸疾患、敗血症、敗血症性ショック、非感染起源の全身性炎症反応症候群 (SIRS)、アナフィラキシーショックおよび/または蕁麻疹の治療および/または予防のために好適である。

10

【0099】

本発明はさらに、障害、特に上記の障害の治療および/または予防のための本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグの使用を提供する。

【0100】

本発明はさらに、障害、特に上記の障害の治療および/または予防のための薬剤を調製するための、本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグの使用を提供する。

【0101】

20

本発明はさらに、活性の量の本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグを用いる、障害、特に上記の障害の治療および/または予防のための方法を提供する。

【0102】

本発明はさらに、本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグおよび/または以上のさらなる有効成分を含む、特に上記の障害の治療および/または予防のための、薬剤を提供する。例示的かつ好ましい有効成分の組み合わせは以下の通りである：

【0103】

ACE 阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬、ベータ-2 受容体刺激薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、グルココルチコイド受容体刺激薬、利尿薬、または組換えアンジオテンシン変換酵素-2またはアセチルサリチル酸 (アスピリン)。

30

【0104】

本発明の好ましい態様において、本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグは、ACE 阻害剤、例えば、例としておよび好ましくは、エナラプリル、キナプリル、カプトプリル、リシノプリル、ラミプリル、デラプリル、ホシノプリル、ペリンドプリル、シラザプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、モエキシプリル、スピラプリルまたはトランドプリル(trandopril) と組み合わせて投与される。

【0105】

本発明の好ましい態様において、本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグは、アンジオテンシン受容体遮断薬、例えば、例としておよび好ましくは、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタンまたはエムブサルタン(embusartan) と組み合わせて投与される。

40

【0106】

本発明の好ましい態様において、本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグは、ベータ-2受容体刺激薬、例えば、例としておよび好ましくは、サルブタモール、ピルブテロール、サルメテロール、テルブタリン、フェノテロール、ツロブテロール、クレンブテロール、レプロテロールまたはホルモテロールと組み合わせて投与される。

【0107】

本発明の好ましい態様において、本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグは、ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害剤、例えば、例としておよび好ましくは、ミルリノン、アムリノン、ピモベンダン、シロスタゾール、シルデナフィル、バルデナフィルま

50

たはタダラフィルと組み合わせて投与される。

【0108】

本発明の好ましい態様において、本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグは、グルココルチコイド受容体刺激薬、例えば、例としておよび好ましくは、コルチゾール(cortisol)、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、プレドニリデン、デフラザコート、フルオコルトロン、トリウムシノロン、デキサメタゾンまたはベタメタゾンと組み合わせて投与される。

【0109】

本発明の好ましい態様において、本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグは、利尿薬、例えば、例としておよび好ましくは、フロセミド、トラセミドおよびヒドロクロロチアジドと組み合わせて投与される。

10

【0110】

本発明は、さらに、少なくとも一つの本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグを、通常は一以上の不活性な非毒性の、医薬上好適な賦形剤とともに含む薬剤、および上記目的のためのその使用に関する。

【0111】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグは、全身的におよび/または局所的に作用しうる。この目的のために、それらは、好適な様式にて、例えば、非経口的、肺、経鼻、舌下、舌、頬側、皮膚、経皮、結膜、眼経路により、またはインプラントまたはステントとして、投与され得る。

20

【0112】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグは、これらの投与経路のために好適な投与形態にて投与され得る。

【0113】

非経口的投与は、吸収工程を避けて(例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰椎内)または吸収を含めて(例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内)、起こりうる。非経口的投与のために好適な投与形態には、溶液、懸濁液、乳濁液、凍結乾燥物または無菌粉末の形態における注射および注入のための調製物が含まれる。

【0114】

その他の投与経路のために好適なのは、例えば、吸入のための医薬形態(粉末吸入器、噴霧器を含む)、点鼻薬、点眼薬、溶液またはスプレー; フィルム/ウエハまたは水性懸濁液(ローション、振盪混合物)、親油性懸濁液、軟膏、クリーム、経皮治療システム(例えば、パッチ)、乳液、ペースト、泡状物質、散布剤、インプラントまたはステントである。

30

【0115】

非経口的投与、特に、静脈内投与が好ましい。

【0116】

本発明による化合物を用いて調製されるプロドラッグは、規定された投与形態へと変換されうる。これはそれ自体公知の様式にて、不活性な非毒性の、医薬上好適な賦形剤と混合することによって起こりうる。これらの賦形剤としては、担体(例えば、結晶セルロース、ラクトース、マンニトール)、溶媒(例えば、液体ポリエチレングリコール)、乳化剤および分散剤または湿潤剤(例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート)、結合剤(例えば、ポリビニルピロリドン)、合成および天然ポリマー(例えば、アルブミン)、安定剤(例えば、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸)、染料(例えば、無機色素、例えば、酸化鉄)および遮蔽香料および/または臭気剤(odor)が挙げられる。

40

【0117】

一般に、非経口的投与の場合、約 0.001から5 mg/kg体重の量、好ましくは、約 0.01から 1 mg/kg体重の量、投与することが、有効な結果を達成するために有利であることが判明した。

【0118】

50

にもかかわらず、いくつかの場合においては、特に、体重、投与経路、有効成分への個々の応答、調製物の性質および投与が起こる時間または間隔の関数として、規定された量から逸脱するすることが必要であることもありうる。例えば、上記の最小量より少ない量がいくつかの場合においては十分であり得、一方、別の場合においては、規定された上限を超えなければならない。より大きい量の投与の場合、これらを一日にわたって複数の個々の用量へと分けることが望ましい場合もある。

【 0 1 1 9 】

以下の実施例は、本発明を例証するものである。本発明は、実施例に限定されるものではない。

【 0 1 2 0 】

10

以下の試験および実施例におけるパーセンテージは、特に断りのない限り、重量パーセンテージであり；部分は重量部である。溶媒比、希釈比および液体/液体溶液についての濃度データはそれぞれ体積に基づく。

【実施例】

【 0 1 2 1 】

A. 実施例

略語

AA：アミノ酸

Acm：アセトアミドメチル

approx.：およそ

20

Boc：tert-ブチルオキシカルボニル

CDI：カルボニルジイミダゾール

d：日間、二重線（NMRにおいて）

TLC：薄層クロマトグラフィー

DCI：直接化学イオン化（MSにおいて）

dd：二重線の二重線(doublet of doublets)（NMRにおいて）

DIEA：N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

30

of theory：理論の（収率において）

eq.：当量

ESI：エレクトロスプレーイオン化（MSにおいて）

Fmoc：(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル

h：時間

HATU：O-(7-アザ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ァート

HPLC：高圧、高速液体クロマトグラフィー

LC-MS：液体クロマトグラフィー-結合(couple) 質量分析

m：多重線（NMRにおいて）

40

min：分間

MS：質量分析

NMR：核磁気共鳴分光法

RP：逆相（HPLCにおいて）

RT：室温

R_t：保持時間（HPLCにおいて）

s：一重線(singulet)（NMRにおいて）

TBTU：ベンゾトリアゾール-1-イル-N-テトラメチル-ウロニウムテトラフルオロボラート

tBu：tert-ブチル

TFA：トリフルオロ酢酸

50

THF：テトラヒドロフラン

Trt：トリチル

【 0 1 2 2 】

LC-MSおよびMS 方法

方法 1 (LC-MS)：装置タイプ：Waters ACQUITY SQD UPLC System；カラム：Waters Acuity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 mm x 1 mm；移動相 A：1 l 水 + 0.25 ml 99% 強度(strength)ギ酸、移動相 B：1 l アセトニトリル + 0.25 ml 99% 強度ギ酸；グラジエント：0.0 分 90% A 1.2 分 5% A 2.0 分 5% A；乾燥器：50 ；流速：0.40 ml/分；UV-検出：210 - 400 nm。

【 0 1 2 3 】

方法 2 (LC-MS)：MS 装置：タイプ：Waters (Micromass) Quattro Micro；HPLC 装置タイプ：Agilent 1100 シリーズ；カラム：Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm；移動相 A：1 l 水 + 0.5 ml 50% 強度ギ酸、移動相 B：1 l アセトニトリル + 0.5 ml 50% 強度ギ酸；グラジエント：0.0 分 100% A 3.0 分 10% A 4.0 分 10% A；乾燥器：50 ；流速：2.0 ml/分；UV-検出：210 nm。

【 0 1 2 4 】

方法 3 (HPLC)：装置タイプ：HP 1200 Series；UV DAD；カラム：Phenomenex Luna 5 μ m C5 100、150 mm x 4.6 mm；移動相 A：1 l 水 + 0.5 ml 50% 強度ギ酸、移動相 B：1 l アセトニトリル + 0.5 ml 50% 強度ギ酸；グラジエント：0.0 分 95% A 5 分 5% A；5.8 分 95% A 6.2 分 95% A；流速：2.5 ml/分；乾燥器：RT；UV 検出：210 nm。

【 0 1 2 5 】

方法 4 (HPLC)：装置タイプ：HP 1200 Series；UV DAD；カラム：Merck Chromolith Fast gradient RP18 50 mm x 2 mm；移動相 A：1 l 水 + 0.5 ml 50% 強度ギ酸、移動相 B：1 l アセトニトリル + 0.5 ml 50% 強度ギ酸；グラジエント：0.0 分 95% A 2.9 分 5% A 3.2 分 5% A；流速：3 ml/分；乾燥器：RT；UV 検出：210 nm。

【 0 1 2 6 】

マイクロ波合成機：バイアルの大きさが20 ml反応体積までの可変であり、「Robot 60」サンプルプロセッサを備えた、Biotage Emrys Initiator II synthesizer。

【 0 1 2 7 】

pH 4 クエン酸バッファー：Fluka No 82566；アジ化ナトリウムにより安定化されたクエン酸バッファー pH 4、
組成：クエン酸、 ~ 0.056 M；アジ化ナトリウム、 $\sim 0.05\%$ ；塩化ナトリウム、 ~ 0.044 M；水酸化ナトリウム、 ~ 0.068 M。

【 0 1 2 8 】

出発化合物

実施例 1A

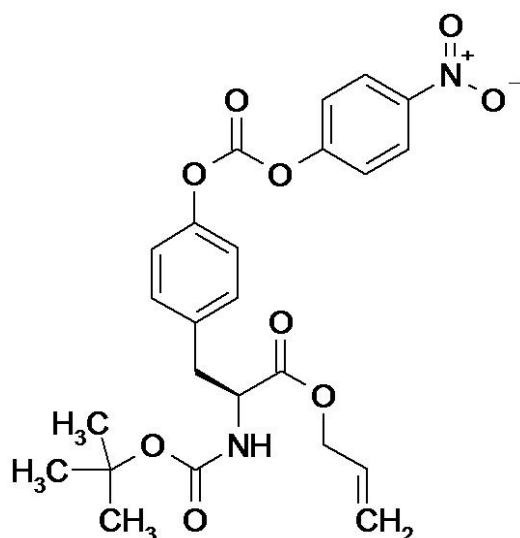
アリル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]-L-チロシナート(tyrosinate)

10

20

30

【化 2 1】



10

【 0 1 2 9】

36.7 g (114.3 mmol) N-Boc-L-チロシンアリルエステル、23.0 g (114.3 mmol) 4-ニトロフェニルクロロホルマート(chloroformate)、17.5 ml (125.7 mmol) トリエチルアミンおよび1.40 g (11.4 mmol) 4-ジメチルアミノピリジンを1000 ml ジクロロメタン中で合
 20
 わせ、室温で2時間撹拌した。反応混合物をおよそ500 ml 水およびおよそ250 ml 塩水で抽出し、およそ100 g 硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を回転蒸発（およそ40 、およそ200 mbar、およそ30分間）により除き、生成物を温かいジエチルエーテルに溶解し、一晚4 で結晶化させた。結晶をろ別し(filtered of)、冷ジエチルエーテルで洗浄し、高減圧下で(およそ0.1 mbar、18 時間) 乾燥させた。収率 は29.86 g(59.6 mmol、52% of theory)の所望の生成物であった。

【 0 1 3 0】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.23$ 分、 $m/z = 487$ (M+H)⁺

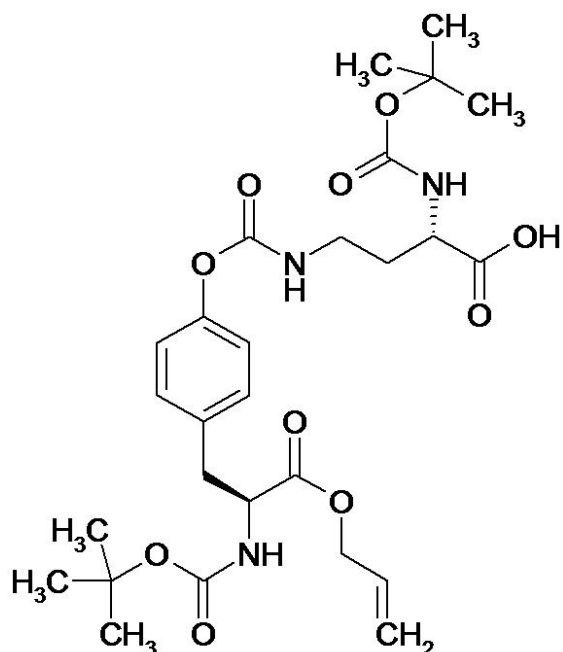
【 0 1 3 1】

実施例 2A

30

(2S)-4-{[(4-{(2S)-3-(アリルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソプロピル}フェノキシ)カルボニル]-アミノ}-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸

【化 2 2】



10

【 0 1 3 2 】

4.0 g (8.22 mmol) の実施例 1Aからの化合物を60 ml ジクロロメタンに溶解した。1.7 95 (8.22 mmol) (2S)-4-アミノ-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸および1. 43 ml (8.22 mmol) N,N-ジイソプロピルエチルアミンを添加した。反応混合物を3 部に分けた。部を30分間マイクロ波合成機中で封管中75 で加熱した。合わせた反応混合物から、溶媒を回転蒸発 (およそ40 、およそ200 mbar、およそ30分間) により除いた。生生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ600 ml シリカゲルのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン/酢酸エチル 4/1、ジクロロメタン/酢酸エチル 1/1、ジクロロメタン/メタノール 4/1およびジクロロメタン/メタノール 1/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、4.02 g (6.54 mmol, 80% of theory)の所望の生成物を得た。

20

【 0 1 3 3 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.07$ 分、 $m/z = 564$ (M-H)⁻

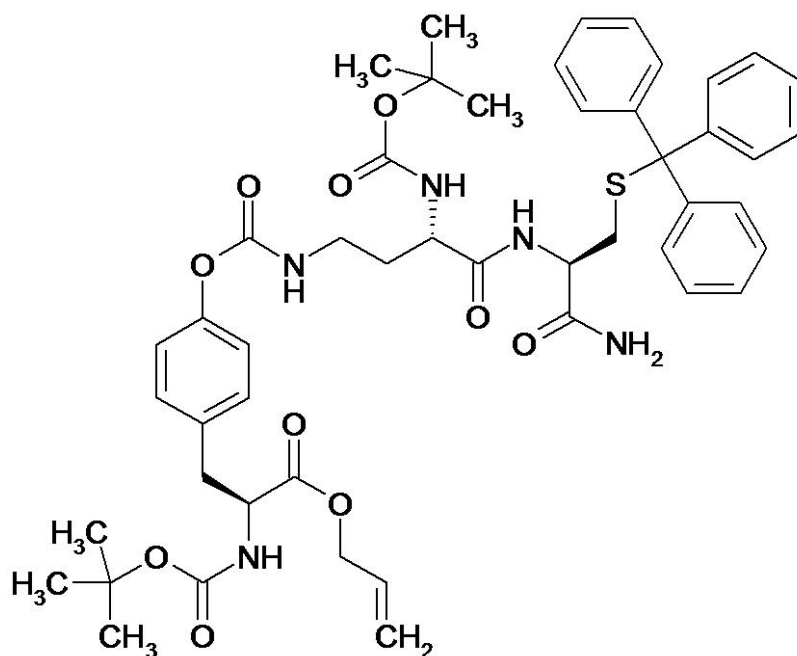
30

【 0 1 3 4 】

実施例 3A

アリル 0-((3S)-4-{[(2R)-1-アミノ-1-オキソ-3-(トリチルスルファニル)プロパン-2-イル]アミノ}-3-[(tert-ブトキシ-カルボニル)アミノ]-4-オキソブチル}カルバモイル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシナート

【化 2 3】



10

【 0 1 3 5 】

20

2.50 g (4.42 mmol)の実施例 2Aからの化合物を100 ml ジクロロメタンに溶解した。1.602 g (4.42 mmol) S-トリチル-L-システインアミド、0.77 ml (4.42 mmol) N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび1.68 g (4.42 mmol) HATU を添加した。反応混合物を5 部に分けた。部を30分間封管中60 でマイクロ波合成機中で加熱した。合わせた反応混合物から溶媒を回転蒸発 (およそ40 、およそ200 mbar、およそ30分間) により除いた。生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ600 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン/酢酸エチル 2/1、ジクロロメタン/酢酸エチル 1/1、ジクロロメタン/メタノール 20/1およびジクロロメタン/メタノール 10/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより4.12 g (3.30 mmol、75% of theory、73% 純度)の所望の生成物を得た。

30

【 0 1 3 6 】

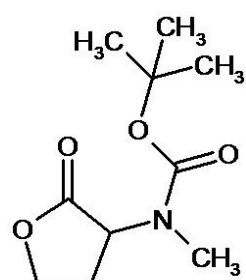
LC-MS (方法 1): $R_t = 1.36$ 分、 $m/z = 911$ ($M+H$)⁺

【 0 1 3 7 】

実施例 4A

tert-ブチル-メチル(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)カルバメート

【化 2 4】



40

【 0 1 3 8 】

化合物を、Alberico、Dino; Paquin、Jean-Francois; Lautens、Mark; Tetrahedron、2005、vol. 61、p. 6283 - 6297にしたがって合成した。

【 0 1 3 9 】

5.18 g (25.7 mmol) tert-ブチル(テトラヒドロ-2-オキソ-3-フラニル)カルバメート、4.81 ml (77.2 mmol) ヨードメタンを100 mlの乾燥ジメチルホルムアミド(fomamide) に

50

溶解した。溶液を0℃に冷却し、1.34 g (ミネラルオイル中60%、33.5 mmol) 水素化ナトリウムを添加した。反応を室温まで昇温させ、一晚撹拌した。反応混合物をおよそ400 ml 水に添加し、混合物を3回およそ300 ml 酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより8.70 g (25.7 mmol、100% of theory、63% 純度)の所望の生成物を得た。

【0140】

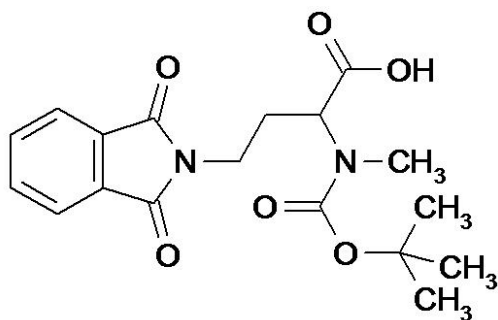
分析データは文献と一致した。生成物を次の合成工程にさらに精製せずに用いた。

【0141】

実施例 5A

2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-イル)ブタン酸

【化25】



20

【0142】

8.70 g (およそ25 mmol、およそ63% 純度)の実施例 4Aからの化合物を560 ml ジメチルホルムアミドに溶解した。8.23 g (44.4 mmol) フタルイミドカリウム(potassium phthalimide)を添加し、反応混合物を150℃に7時間加熱した。およそ400 mlの溶媒を回転蒸発(およそ60℃、およそ10 mbar、およそ30分間)により除いた。反応混合物をおよそ100 ml 水、200 g 氷および15 ml 酢酸の混合物に注いだ。残りの氷の融解の後、反応混合物を濾過し、ろ液をおよそ100 ml ジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ70 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン/酢酸エチル 9/1からジクロロメタン/酢酸エチル 6/4であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、2.39 g (6.04 mmol、24% of the theory) 生成物を得た。

30

【0143】

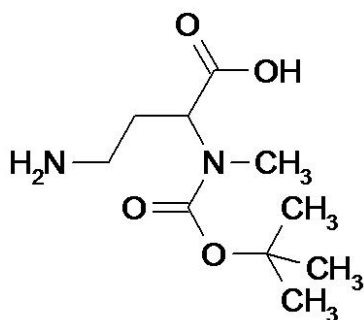
LC-MS (方法 1): $R_t = 0.92$ 分、 $m/z = 363$ ($M+H$)⁺

【0144】

実施例 6A

4-アミノ-2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ブタン酸

【化26】



40

【0145】

11.8 g (32.6 mmol)の実施例 5Aからの化合物をおよそ640 ml エタノールに溶解し、23

50

.8 ml (488 mmol) ヒドラジン水和物を反応混合物に添加した。一晩攪拌した後、反応混合物を濾過し、ろ液を減圧下で濃縮して乾燥させた。生生成物をエタノールに溶解し、およそ50 g シリカゲルを添加し、溶媒を減圧下で除いた。結果として得られた固体をおおよそ500 g シリカゲルカラムに添加し、クロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン/メタノール 9/1からジクロロメタン/メタノール 1/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、2.98 g (12.8 mmol、39 % of theory)の生成物を得た。

【 0 1 4 6 】

LC-MS (方法 2): $R_t = 0.21$ 分、 $m/z = 233$ ($M+H$)⁺

DCI MS (方法 5): $m/z = 233$ ($M+H$)⁺

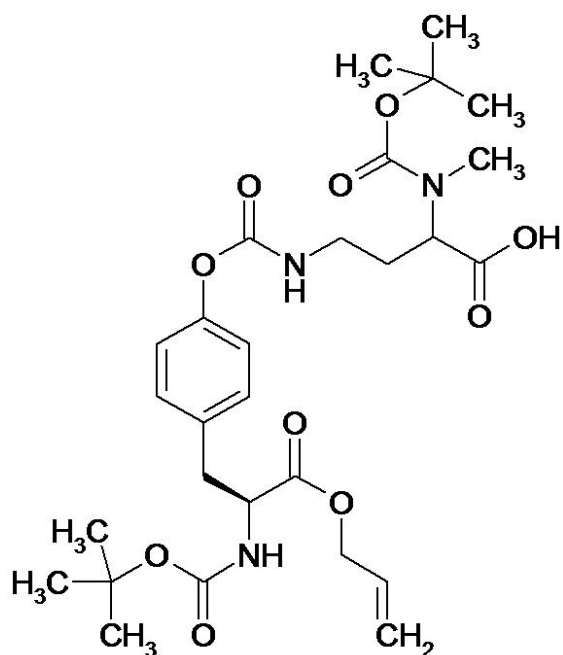
10

【 0 1 4 7 】

実施例 7A

4-{[(4-{(2S)-3-(アリルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソプロピル}フェノキシ)カルボニル]-アミノ}-2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ブタン酸

【化 2 7】



20

30

【 0 1 4 8 】

0.931 g (1.92 mmol)の実施例 1Aからの化合物を30 ml ジクロロメタンに溶解した。0.455 g (1.92 mmol)の実施例 6Aからの化合物を添加した。反応混合物を2部に分けた。部を30分間封管中80 °でマイクロ波合成機中で加熱した。合わせた反応混合物から溶媒を減圧下で除いた。生生成物をC18 カラムでの水メタノールグラジエント、9/1から1/9を用いる分取RP-HPLCにより精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、0.523 g (0.85 mmol、44 % of theory) の所望の生成物を2つのジアステレオマーの混合物として得た。

40

【 0 1 4 9 】

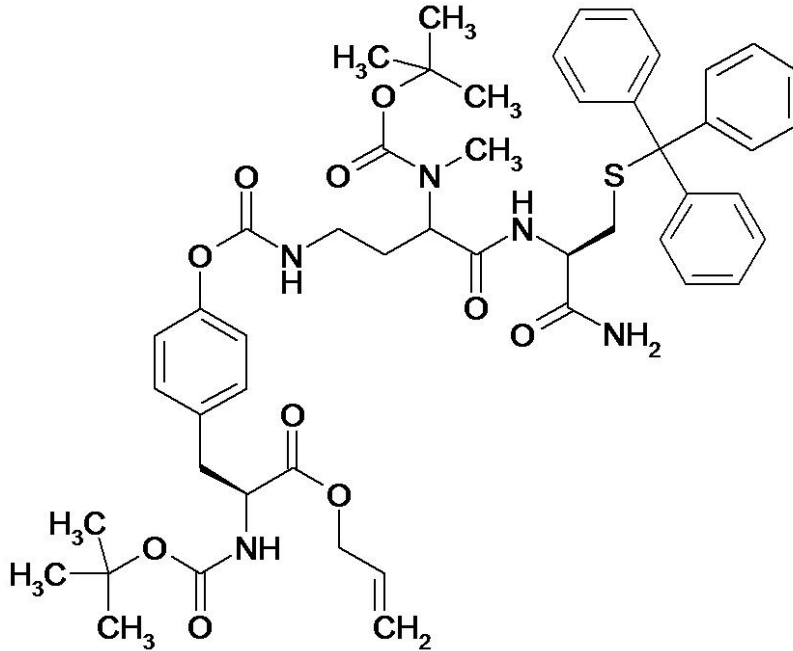
LC-MS (方法 1): $R_t = 1.08$ および 1.11 分、 $m/z = 578$ ($M-H$)⁻

【 0 1 5 0 】

実施例 8A

アリル-0-[(4-{[(2R)-1-アミノ-1-オキソ-3-(トリチルスルファニル)プロパン-2-イル]アミノ}-3-[(tert-ブトキシカルボニル)-(メチル)アミノ]-4-オキソブチル)カルバモイル]-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシナート

【化 2 8】



10

【 0 1 5 1】

20

2.24 g (3.86 mmol)の実施例 7Aからの化合物を100 ml ジクロロメタンに溶解した。1.401 g (3.86 mmol) S-トリチル-L-システインアミド、0.67 ml (3.86 mmol) N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび1.47 g (3.86 mmol) HATU を添加した。反応混合物を5 部に分けた。部を30分間封管中60 でマイクロ波合成機中で加熱した。合わせた反応混合物から溶媒を回転蒸発 (およそ40 、およそ200 mbar、およそ30分間) により除いた。生成物をC18 カラムでの水メタノールグラジエント、9/1から1/9を用いる分取RP-HPLCにより精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、3.26 g (2.75 mmol、71% of theory、78% 純度)の所望の生成物をジアステレオマーの混合物として得た。

【 0 1 5 2】

30

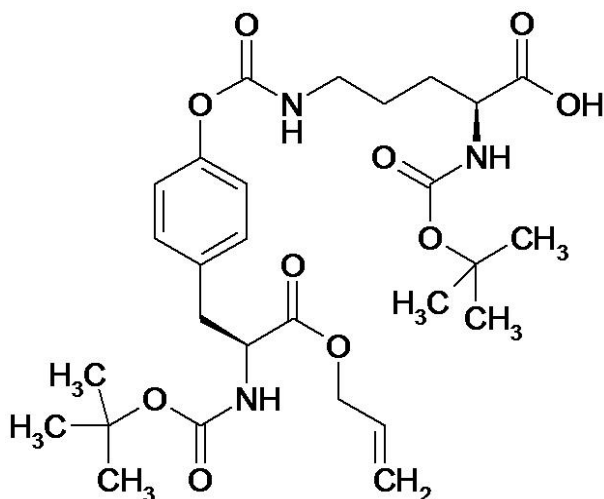
LC-MS (方法 1): $R_t = 1.41$ および 1.43 分、 $m/z = 924$ (M+H)⁺

【 0 1 5 3】

実施例 9A

N⁵-[(4-{(2S)-3-(アリルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソプロピル}フェノキシ)カルボニル]-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-L-オルニチン

【化 2 9】



40

50

【 0 1 5 4 】

6.00 g (12.33 mmol) の実施例 1Aからの化合物を120 ml ジクロロメタンに溶解した。2.57 g (12.33 mmol) N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)-L-オルニチンを添加した。反応混合物を6 部に分けた。部を90分間封管中75 でマイクロ波合成機中で加熱した。合わせた反応混合物をおよそ100 ml 飽和塩化アンモニウム溶液で抽出した。水相を各およそ30 ml ジクロロメタンで2回逆抽出した。合わせた有機相をおよそ50 ml 塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除いた。生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ600 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン、ジクロロメタン/メタノール 40/1からジクロロメタン/メタノール 1/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、2.63 g (4.06 mmol、33% of theory、89% 純度)の所望の生成物を得た。

10

【 0 1 5 5 】

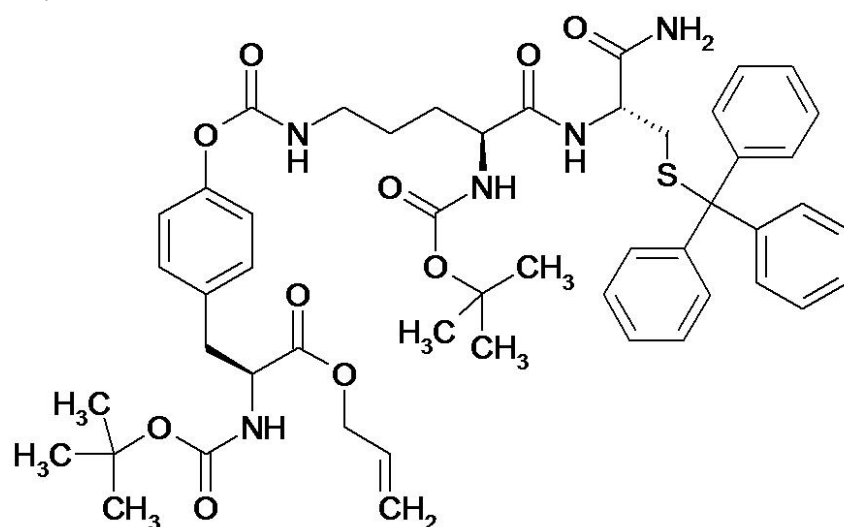
LC-MS (方法 1): $R_t = 1.03$ 分、 $m/z = 578$ (M-H)⁻

【 0 1 5 6 】

実施例 10A

N^5 -[(4-{(2S)-3-(アリルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソプロピル}フェノキシ)カルボニル]- N^2 -(tert-ブトキシカルボニル)-L-オルニチル-S-トリチル-L-システインアミド

【 化 3 0 】



20

30

【 0 1 5 7 】

1.20 g (2.07 mmol)の実施例 9Aからの化合物を48 ml ジクロロメタンに溶解した。0.750 g (2.07 mmol) S-トリチル-L-システインアミド、0.36 ml (2.07 mmol) N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび0.787 g (2.07 mmol) HATU を添加した。反応混合物を3 部に分けた。部を30分間封管中60 でマイクロ波合成機中で加熱した。合わせた反応混合物から溶媒を回転蒸発 (およそ40 、およそ200 mbar、およそ30分間) により除いた。生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ400 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン/酢酸エチル 2/1、ジクロロメタン/酢酸エチル 1/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、1.30 g (1.5 mmol、56% of theory、82% 純度)の所望の生成物を得た。

40

【 0 1 5 8 】

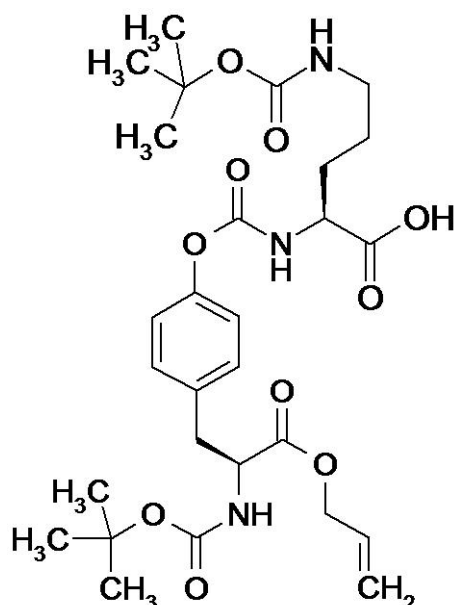
LC-MS (方法 1): $R_t = 1.35$ 分、 $m/z = 924$ (M+H)⁺

【 0 1 5 9 】

実施例 11A

N^2 -[(4-{(2S)-3-(アリルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソプロピル}フェノキシ)カルボニル]- N^5 -(tert-ブトキシカルボニル)オルニチン

【化 3 1】



10

【 0 1 6 0 】

3.00 g (6.16 mmol)の実施例 1Aからの化合物を60 ml ジクロロメタンに溶解した。1.43 g (6.16 mmol) N^5 -(tert-ブトキシカルボニル)-L-オルニチンを添加した。反応混合物を3 部に分た。部を30分間封管中75 でマイクロ波合成機中で加熱した。合わせた反応混合物をおよそ500 ml 飽和塩化アンモニウム溶液で抽出した。水相を2回各およそ30 ml ジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機相をおよそ50 ml 塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除いた。生生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ500 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン、ジクロロメタン/メタノール 20/1からジクロロメタン/メタノール 1/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、2.29 g (3.50 mmol、57% of theory、89% 純度)の所望の生成物を得た。

20

【 0 1 6 1 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.07$ 分、 $m/z = 578$ ($M-H$)⁻

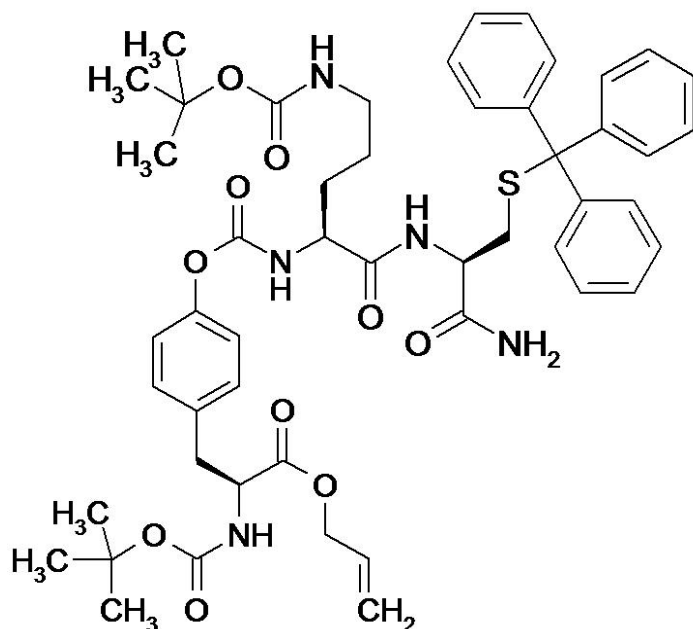
30

【 0 1 6 2 】

実施例 12A

N^2 -[(4-{(2S)-3-(アリルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソプロピル}フェノキシ)カルボニル]- N^5 -(tert-ブトキシカルボニル)-L-オルニチル-S-トリチル-L-システインアミド

【化 3 2】



10

【 0 1 6 3 】

1.50 g (2.59 mmol) の実施例 11A からの化合物を 60 ml ジクロロメタンに溶解した。0.940 g (2.59 mmol) S-トリチル-L-システインアミド、0.45 ml (2.60 mmol) N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 0.984 g (2.59 mmol) HATU を添加した。反応混合物を 3 部に分けた。部を 30 分間封管中 60 でマイクロ波合成機中で加熱した。合わせた反応混合物から溶媒を回転蒸発（およそ 40 、およそ 200 mbar、およそ 30 分間）により除いた。生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ 400 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン/酢酸エチル 2/1、ジクロロメタン/酢酸エチル 1/1 であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、1.72 g (1.64 mmol、63% of theory、88% 純度) の所望の生成物を得た。

20

【 0 1 6 4 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.35$ 分、 $m/z = 924$ ($M+H$)⁺

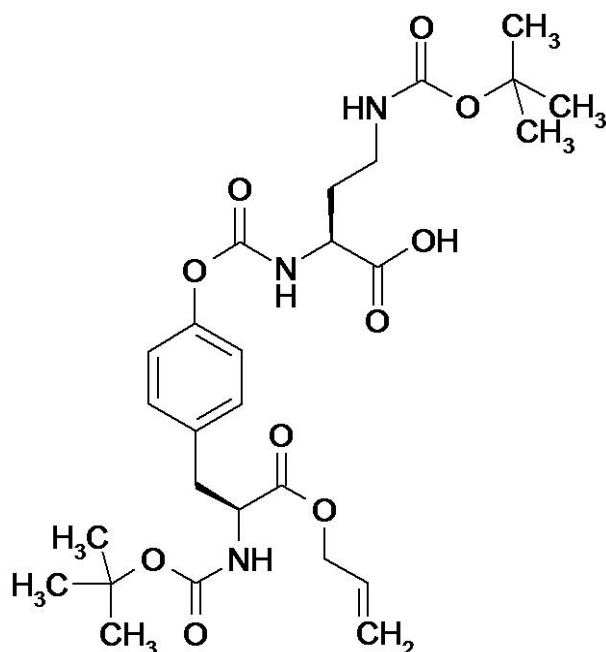
30

【 0 1 6 5 】

実施例 13A

(2S)-2-[[4-[(2S)-3-(アリルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソプロピル]フェノキシ]カルボニル]-アミノ]-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸

【化 3 3】



10

【0166】

7.50 g (15.4 mmol)の実施例 1Aからの化合物を150 ml ジクロロメタンに溶解した。3.36 g (15.4 mmol) (2S)-2-アミノ-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸を添加した。反応混合物を10 部に分けた。部を30分間封管中75 °Cでマイクロ波合成機中で加熱した。合わせた反応混合物をおよそ100 ml 飽和塩化アンモニウム溶液で抽出した。水相を2回各およそ50 ml ジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機相をおよそ50 ml 塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除いた。生生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ1 l シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン/酢酸エチル 4/1、ジクロロメタン/メタノール 10/1からジクロロメタン/メタノール 1/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、8.70 g (10.8 mmol、70% of theory) の所望の生成物を得た。

20

【0167】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.06$ 分、 $m/z = 564$ ($M-H$)⁻

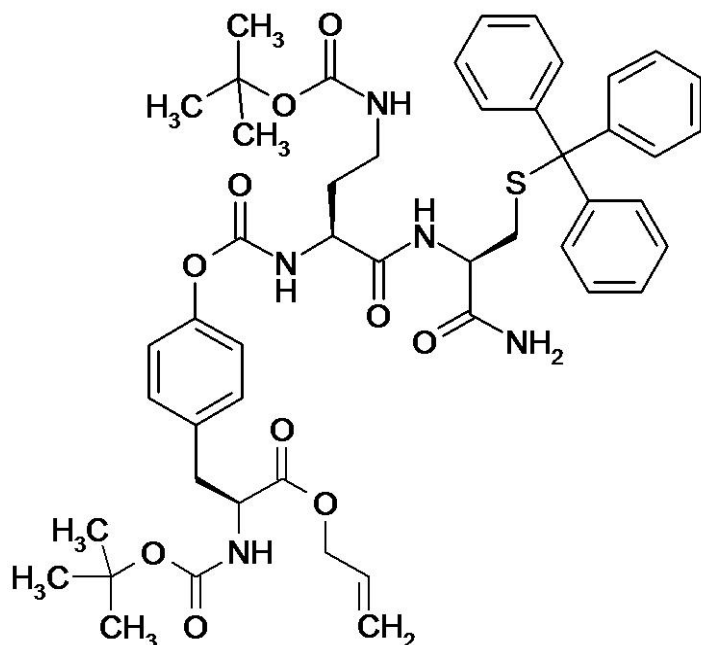
30

【0168】

実施例 14A

アリル-N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-{[(4R,7S)-4-カルバモイル-13,13-ジメチル-6,11-ジオキソ-1,1,1-トリフェニル-12-オキサ-2-チア-5,10-ジアザテトラデカン-7-イル]カルバモイル}-L-チロシナート

【化 3 4】



10

【0169】

3.00 g (5.30 mmol)の実施例 13Aからの化合物を120 ml ジクロロメタンに溶解した。1.92 g (5.30 mmol) S-トリチル-L-システインアミド、0.92 ml (5.30 mmol) N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび2.02 g (5.30 mmol) HATU を添加した。反応混合物を6 部に分けた。部を30分間封管中60 でマイクロ波合成機中で加熱した。合わせた反応混合物から溶媒を回転蒸発 (およそ40 、およそ200 mbar、およそ30分間) により除いた。生生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ800 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン/酢酸エチル 2/1、ジクロロメタン/酢酸エチル 1/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、4.91 g (3.73 mmol、70% of theory、69% 純度)の所望の生成物を得た。

20

【0170】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.35$ 分、 $m/z = 910$ ($M+H$)⁺

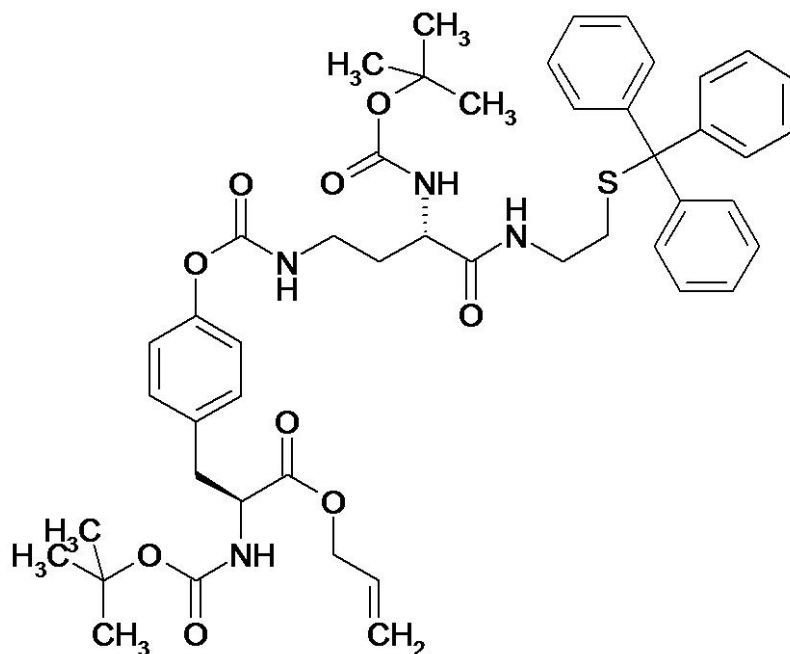
30

【0171】

実施例 15A

アрил-N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-{[(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソ-4-{[2-(トリチルスルファニル)エチル]アミノ}ブチル]カルバモイル}-L-チロシナート

【化 3 5】



10

【 0 1 7 2 】

20

351 mg (0.63 mmol) の実施例 2A からの化合物を 15 ml ジクロロメタンに溶解した。200 mg (0.63 mmol) 2-(トリチルスルファニル)エタンアミン、0.11 ml (0.63 mmol) N,N-ジイソプロピルエチル-アミンおよび 238 mg (0.63 mmol) HATU を添加した。反応混合物を 30 分間封管中 60 でマイクロ波合成機中で加熱した。反応混合物から溶媒を減圧下で除いた。生成物を C18 カラムでの水メタノールグラジエント、9/1 から 1/9 を用いる分取 RP-HPLC により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、98 mg (0.110 mmol、16% of theory) の所望の生成物を得た。

【 0 1 7 3 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.45$ 分、 $m/z = 867$ (M+H)⁺

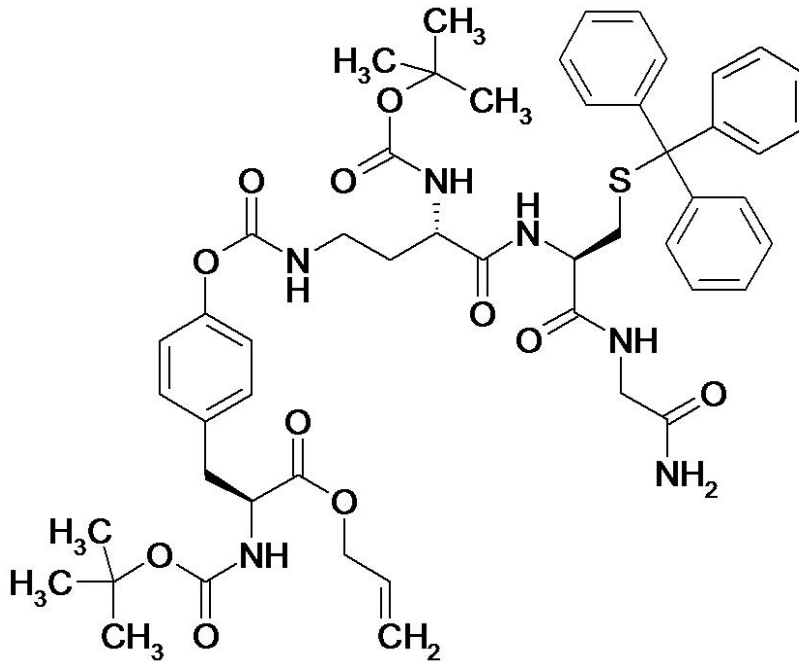
【 0 1 7 4 】

30

実施例 16A

N-{(2S)-4-{[(4-{(2S)-3-(アリルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソプロピル}フェノキシ)-カルボニル]アミノ}-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタノイル}-S-トリチル-L-システイニルグリシンアミド

【化 3 6】



10

【 0 1 7 5 】

20

173 mg (0.31 mmol) の実施例 2A からの化合物を 10 ml ジクロロメタンに溶解した。128 mg (0.31 mmol) S-トリチル-L-システニルグリシンアミド、53 μ l (0.31 mmol) N,N-ジイソプロピルエチル-アミンおよび 116 mg (0.31 mmol) HATU を添加した。反応混合物を 30 分間封管中 60 でマイクロ波合成機中で加熱した。反応混合物から溶媒を減圧下で除いた。生成物を C18 カラムでの水メタノールグラジエント、9/1 から 1/9 を用いる分取 RP-HPLC により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、57 mg (0.02 mmol、18% of theory) の所望の生成物を得た。

【 0 1 7 6 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.31$ 分、 $m/z = 968$ ($M+H$)⁺

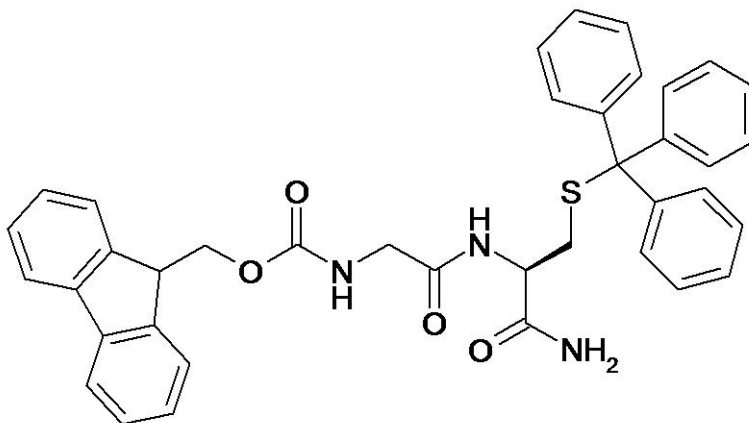
【 0 1 7 7 】

30

実施例 17A

N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]グリシル-S-トリチル-L-システインアミド

【化 3 7】



40

【 0 1 7 8 】

1.00 g (3.36 mmol) の N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]グリシンを 30 ml ジクロロメタンに溶解した。1.41 g (3.36 mmol) S-トリチル-L-システニルグリシンアミド、0.59 ml (3.36 mmol) N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 1.28 g (3.36 mmol)

50

I) HATU を添加した。反応混合物を30分間封管中60 °でマイクロ波合成機中で加熱した。反応混合物から溶媒を減圧下で除いた。生生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ300 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン、ジクロロメタン/メタノール 20/1、ジクロロメタン/メタノール 10/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、1.63 g (2.06 mmol、81 % of theory) の所望の生成物を得た。

【 0 1 7 9 】

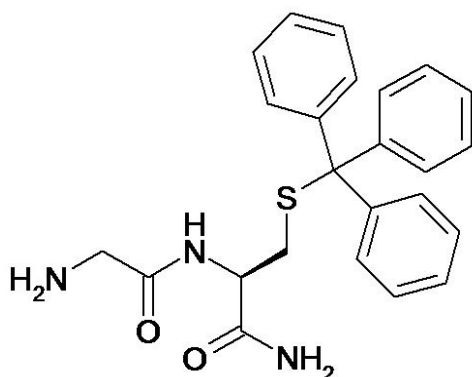
LC-MS (方法 1): $R_t = 1.31$ 分、 $m/z = 642$ ($M+H$)⁺

【 0 1 8 0 】

実施例 18A

グリシル-S-トリチル-L-システインアミド

【 化 3 8 】



【 0 1 8 1 】

1.53 g (2.38 mmol) の実施例 17Aからの化合物を18 ml ジメチルホルムアミドに溶解し、0.47 ml (4.79 mmol) DIEAを添加した。1時間の反応時間の後、生生成物をC18 カラムでの水メタノールグラジエント、9/1から1/9を用いる分取RP-HPLCにより精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、416 mg (0.97 mmol、40% of theory) の所望の生成物を得た。

【 0 1 8 2 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.76$ 分、 $m/z = 418$ ($M-H$)⁻

【 0 1 8 3 】

実施例 19A

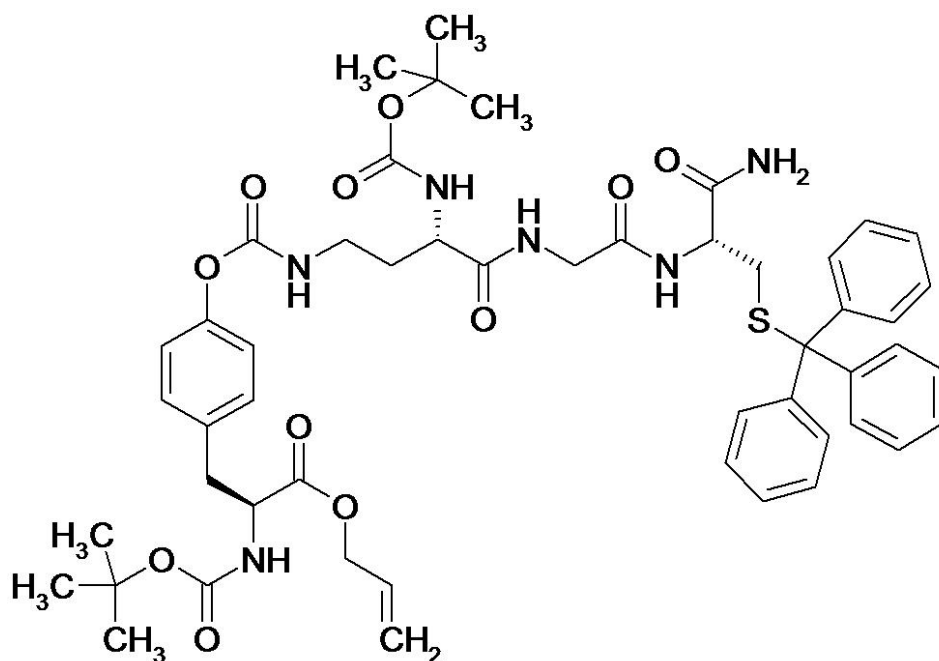
N-((2S)-4-((4-((2S)-3-(アリルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソプロピル)フェノキシ)-カルボニル)アミノ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタノイル}グリシル-S-トリチル-L-システインアミド

10

20

30

【化 3 9】



10

【 0 1 8 4 】

20

559 mg (0.99 mmol)の実施例 2Aからの化合物を15 ml ジクロロメタンに溶解した。415 mg (0.99 mmol)の実施例 18Aからの化合物、173 μ l (0.99 mmol) N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび376 mg (0.99 mmol) HATU を添加した。反応混合物を 30分間封管中60 でマイクロ波合成機中で加熱した。反応混合物から溶媒を減圧下で除いた。生生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ70 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン、ジクロロメタン/メタノール 20/1からジクロロメタン/メタノール 5/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、860 mg (0.69 mmol、70% of theory) の所望の生成物を得た。

【 0 1 8 5 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.30$ 分、 $m/z = 968$ ($M+H$)⁺

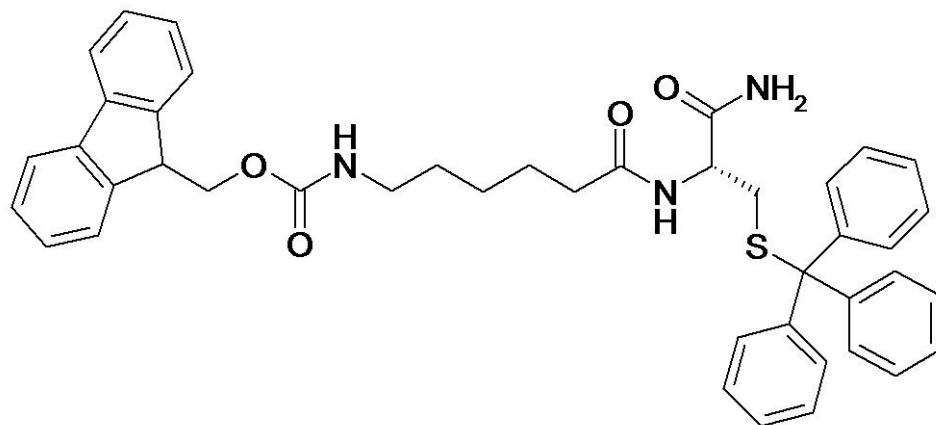
30

【 0 1 8 6 】

実施例 20A

9H-フルオレン-9-イルメチル-(6-{[(2R)-1-アミノ-1-オキソ-3-(トリチルスルファニル)プロパン-2-イル]アミノ}-6-オキソヘキシル)カルバメート

【化 4 0】



40

【 0 1 8 7 】

500 mg (1.42 mmol) 6-{[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ}ヘキサン酸を18 ml ジクロロメタンに溶解した。513 mg (1.42 mmol) S-トリチル-L-システイニ

50

ルグリシンアミド、246 μ l (1.42 mmol) N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび537 mg (1.42 mmol) HATU を添加した。反応混合物を30分間封管中60 でマイクロ波合成機中で加熱した。反応混合物から溶媒を減圧下で除いた。生成物をC18 カラムでの水メタノールグラジエント、9/1から1/9を用いる分取RP-HPLCにより精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、678 mg (0.70 mmol、49% of theory) の所望の生成物を得た。

【0188】

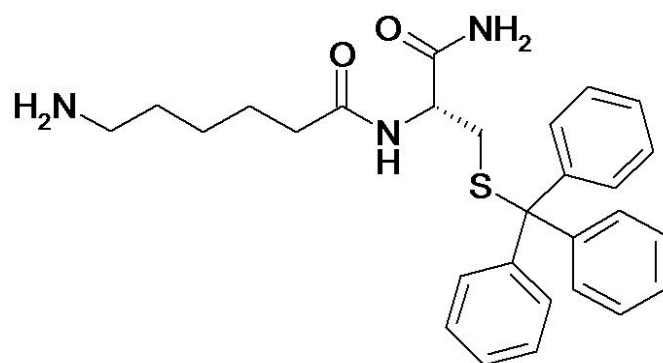
LC-MS (方法 1): $R_t = 1.38$ 分、 $m/z = 698$ (M+H)⁺

【0189】

実施例 21A

6-アミノ-N-[(2R)-1-アミノ-1-オキソ-3-(トリチルスルファニル)プロパン-2-イル]ヘキサンアミド

【化41】



【0190】

678 mg (0.97 mmol)の実施例 20Aの化合物を7 ml ジメチルホルムアミドに溶解し、0.19 ml (1.94 mmol) DIEAを添加した。1時間の反応時間の後、生成物をC18 カラムでの水メタノールグラジエント、9/1から1/9を用いる分取RP-HPLCにより精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、457 mg (0.93 mmol、95% of theory) の所望の生成物を得た。

【0191】

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.85$ 分、 $m/z = 476$ (M+H)⁺

【0192】

実施例 22A

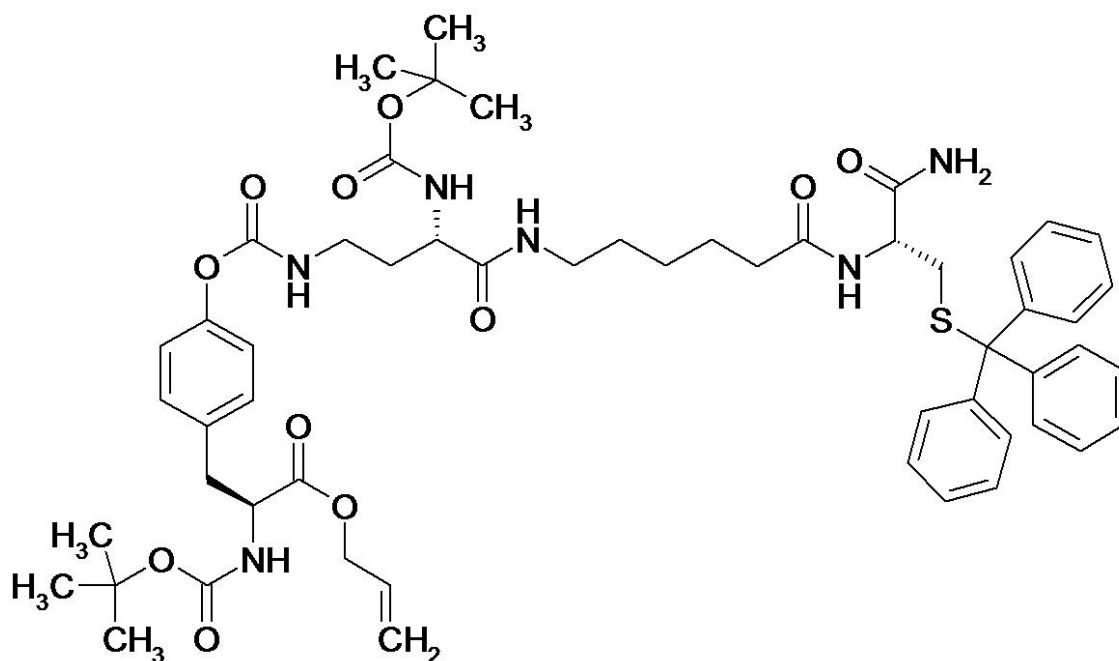
アリル-O-({(3S)-4-[(6-{[(2R)-1-アミノ-1-オキソ-3-(トリチルスルファニル)プロパン-2-イル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-アミノ]-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブチル}カルバモイル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシナート

10

20

30

【化 4 2】



10

【 0 1 9 3 】

20

457 mg (0.81 mmol)の実施例 2Aからの化合物を15 ml ジクロロメタンに溶解した。384 mg (0.81 mmol)の実施例 21Aからの化合物、141 μ l (0.81 mmol) N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび307 mg (0.81 mmol) HATU を添加した。反応混合物を30分間封管中60℃でマイクロ波合成機中で加熱した。反応混合物から溶媒を減圧下で除いた。生成物をC18 カラムでの水メタノールグラジエント、9/1から1/9を用いる分取RP-HPLCにより2部にて精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、255 mg (0.22 mmol、28% of theory) の所望の生成物を得た。

【 0 1 9 4 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.31$ 分、 $m/z = 1032$ ($M+H$)⁺

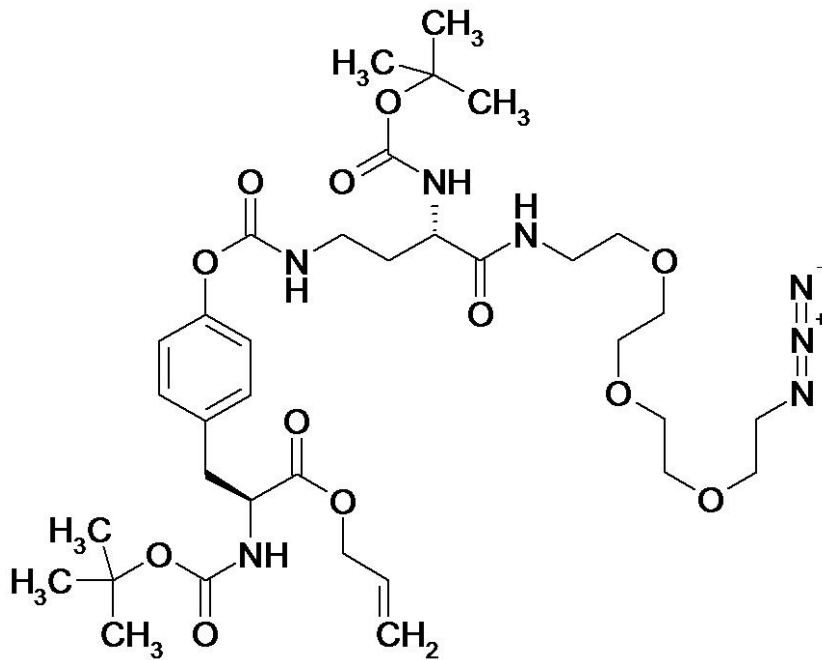
【 0 1 9 5 】

30

実施例 23A

アリル-O-((14S)-1-アジド-14-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザヘキサデカン-16-イル)カルバモイル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシナート

【化 4 3】



10

【 0 1 9 6 】

20

518 mg (0.92 mmol) の実施例 2A からの化合物を 15 ml ジクロロメタンに溶解した。200 mg (0.92 mmol) 2-{2-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]エトキシ}エタンアミン、160 μ l (0.92 mmol) N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび 348 mg (0.92 mmol) HATU を添加した。反応混合物を 30 分間封管中 60 でマイクロ波合成機中で加熱した。反応混合物から溶媒を減圧下で除いた。生成物を C18 カラムでの水メタノールグラジエント、9/1 から 1/9 を用いる分取 RP-HPLC により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、76 mg (0.34 mmol、37% of theory) の所望の生成物を得た。

【 0 1 9 7 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.15$ 分、 $m/z = 766$ ($M+H$)⁺

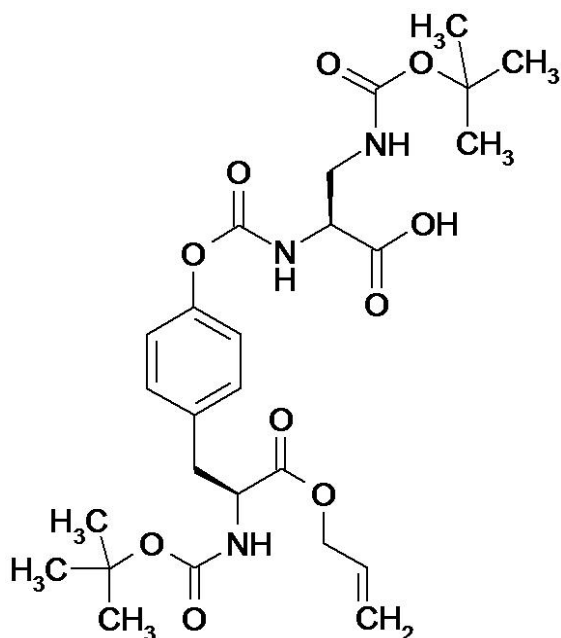
30

【 0 1 9 8 】

実施例 24A

N-[(4-{(2S)-3-(アリルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソプロピル}フェノキシ)カルボニル]-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-L-アラニン

【化 4 4】



10

【 0 1 9 9 】

2.45 g (5.0 mmol)の実施例 1Aからの化合物を40 ml ジクロロエタンに溶解した。1.03 g (5.0 mmol) 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-L-アラニンを添加した。反応混合物を85℃に2時間加熱した。溶媒を減圧下で除いた。生生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ150 ml シリカゲでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン/メタノール 20/1からジクロロメタン/メタノール 1/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、1.23 g (2.2 mmol、44% of theory) の所望の生成物を得た。

20

【 0 2 0 0 】

LC-MS (方法 1): $R_f = 1.06$ 分、 $m/z = 550$ ($M-H$)⁻

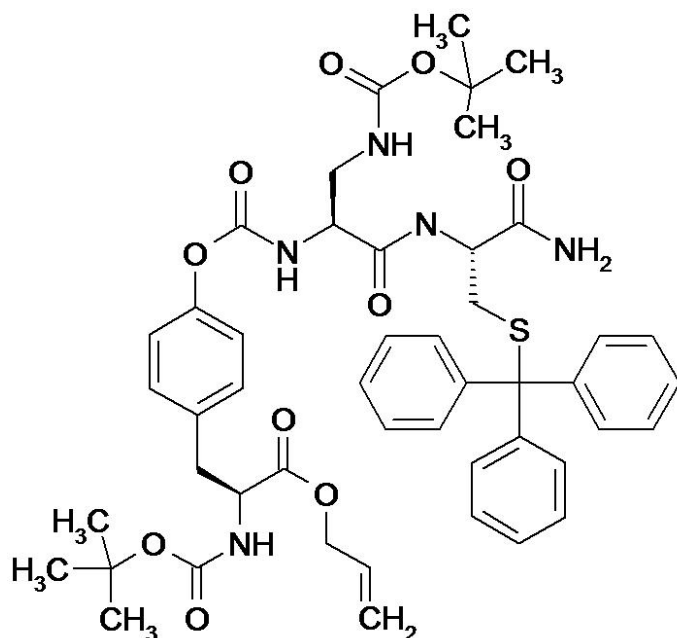
【 0 2 0 1 】

实施例 25A

N-[(4-((2S)-3-(アリルオキシ)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソプロピル}フェノキシ)カルボニル]-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-L-アラニル-S-トリチル-L-システインアミド

30

【化 4 5】



10

【 0 2 0 2 】

1.23 g (2.23 mmol)の実施例 24Aからの化合物を25 ml ジクロロメタンに溶解した。0.81 g (2.23 mmol) S-トリチル-L-システインアミド、0.39 ml (2.23 mmol) N,N-ジイソプロピルエチルアミンおよび0.85 g (2.23 mmol) HATU を添加した。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物から溶媒を回転蒸発（およそ40 、およそ200 mbar、およそ30 分間）により除いた。生生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ70 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン/メタノール 20/1 からジクロロメタン/メタノール 5/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、2.38 g (2.03 mmol、91% of theory、76% 純度) の所望の生成物を得た。

20

【 0 2 0 3 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.37$ 分、 $m/z = 897$ ($M+H$)⁺

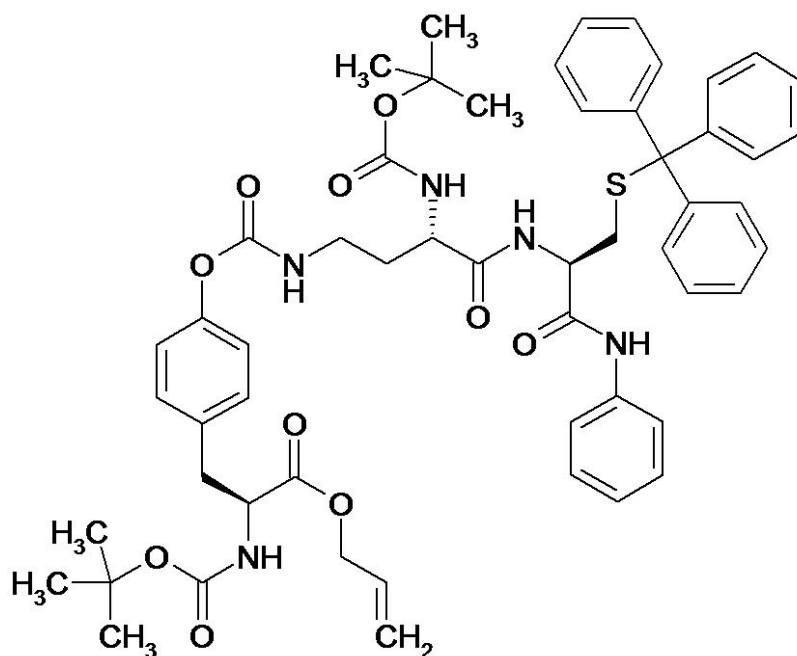
30

【 0 2 0 4 】

実施例 26A

アリル-O-({(3S)-4-{[(2R)-1-アニリノ-1-オキソ-3-(トリチルスルファニル)プロパン-2-イル]アミノ}-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブチル}カルバモイル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシナート

【化 4 6】



10

【 0 2 0 5 】

20

456 mg (0.68 mmol) の実施例 2Aからの化合物を8 ml ジクロロメタンに溶解した。 300 mg (0.68 mmol) N-フェニル-S-トリチル-L-システインアミド、0.12 ml (0.68 mmol) N, N-ジイソプロピルエチルアミンおよび260 mg (0.68 mmol) HATU を添加した。反応混合物を室温で4時間撹拌した。反応混合物から溶媒を減圧下で除いた。生成物をC18 カラムでの水メタノールグラジエント、9/1から1/9を用いる分取RP-HPLCにより2部にて精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、361 mg (0.37 mmol、53% of theory) の所望の生成物を得た。

【 0 2 0 6 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.48$ 分、 $m/z = 987$ ($M+H$)⁺

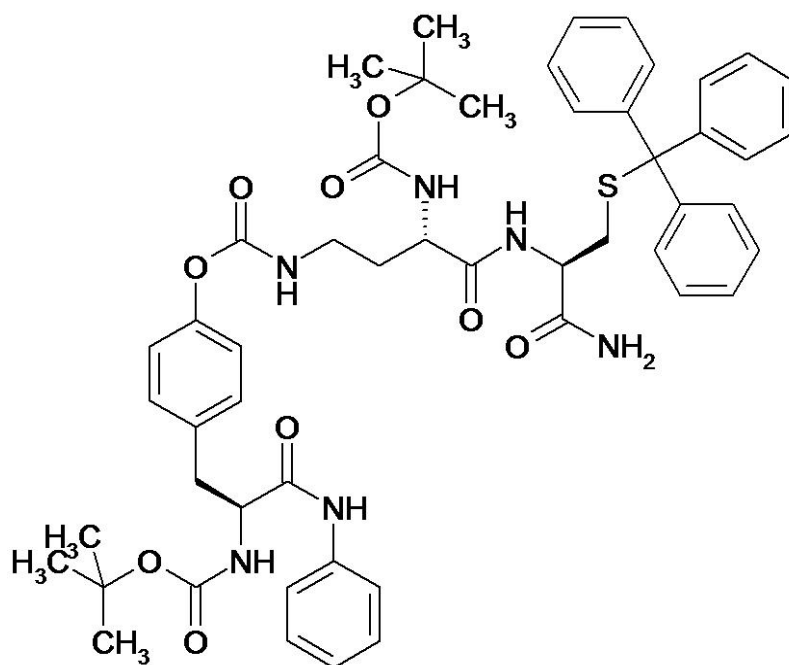
【 0 2 0 7 】

30

実施例 1B

tert-ブチル-[(2S)-1-{[(2R)-1-アミノ-1-オキソ-3-(トリチルスルファニル)プロパン-2-イル]アミノ}-4-{[(4-{(2S)-3-アニリノ-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソプロピル}フェノキシ)カルボニル]アミノ}-1-オキソブタン-2-イル]カルバメート

【化 4 7】



10

【 0 2 0 8 】

20

250 mg (0.29 mmol) の実施例 1 の化合物を 10 ml ジクロロメタンに溶解した。40 mg (0.43 mmol) アニリン、164 mg (0.43 mmol) HATU および 75 μ l (0.43 mmol) DIEA を添加した。反応混合物を 30 分間封管中 60 でマイクロ波合成機中で加熱した。生生成物を減圧下で濃縮して乾燥させた。生生成物をメタノールに溶解し、C18 カラムでの水/メタノールグラジエントを用いる分取 RP-HPLC により精製し、271 mg 生成物 (88% of theory) を得た。

【 0 2 0 9 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.31$ 分、 $m/z = 945$ ($M+H$)⁺

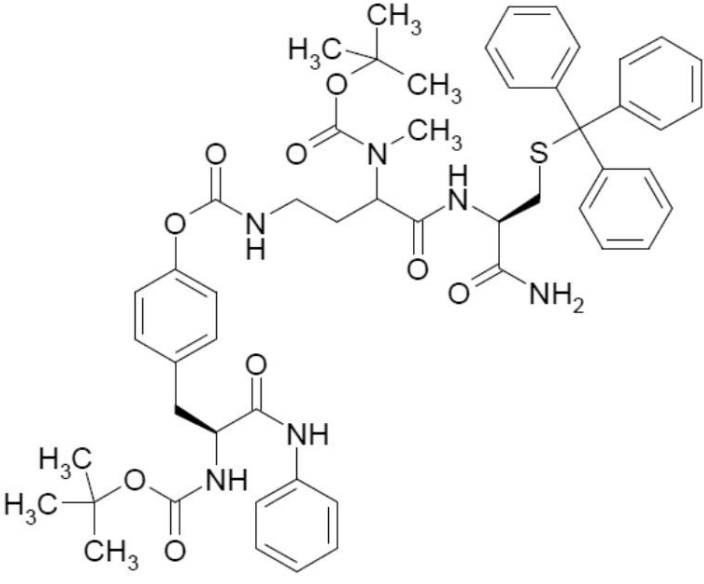
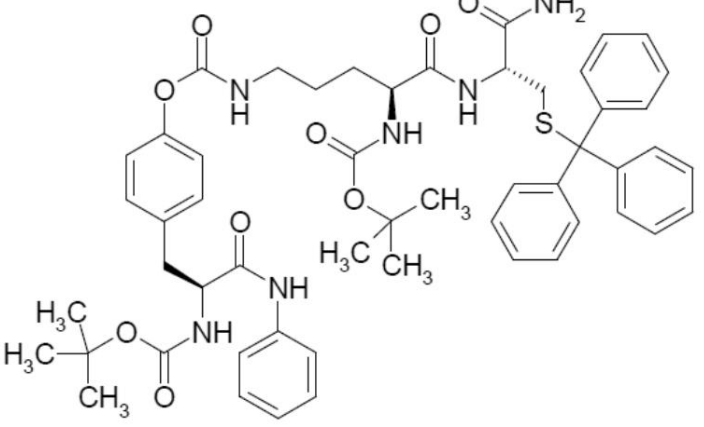
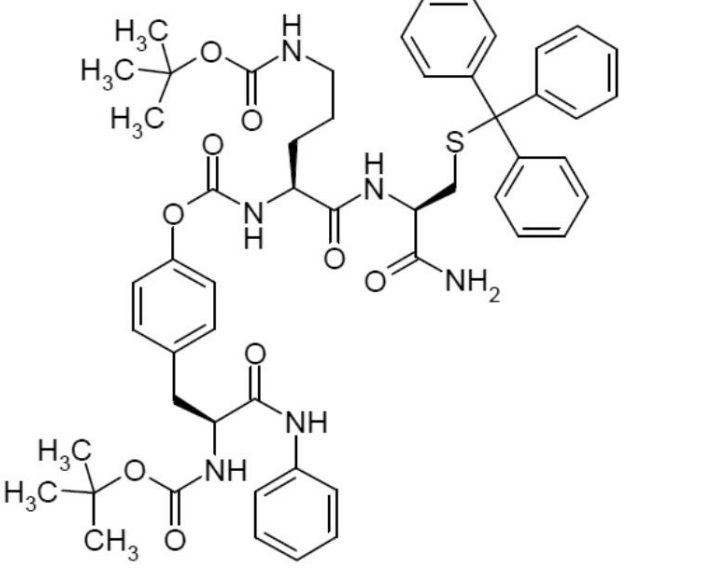
【 0 2 1 0 】

適当なカルボン酸(実施例(working example)2から12)を用いて、以下の表の実施例は、実施例 1Bと同様にして調製される。

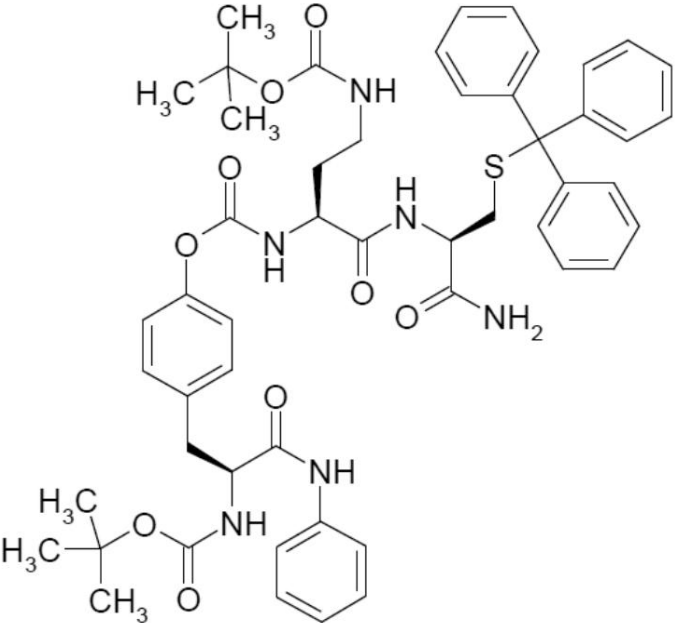
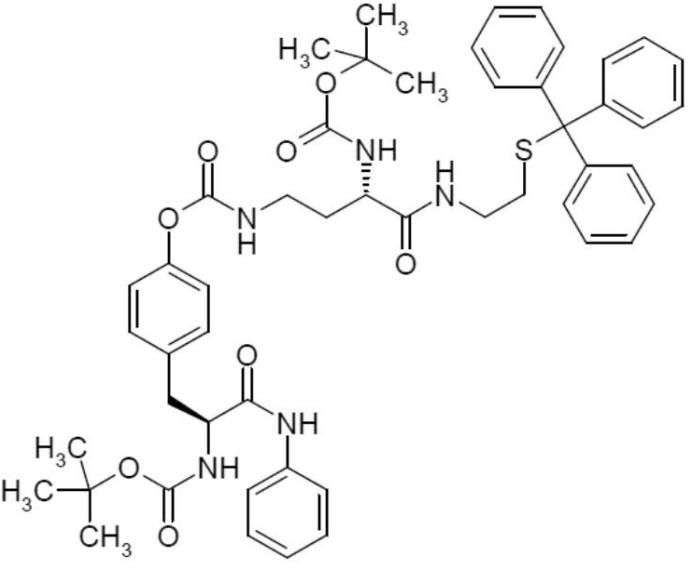
30

【 0 2 1 1 】

【表 1】

実施例	構造	特徴決定
2B		LC-MS (方法 1): $R_t = 1.34$ および 1.37 分、 $m/z = 959$ $(M+H)^+$
3B		LC-MS (方法 1): $R_t = 1.32$ 分、 $m/z = 959$ $(M+H)^+$
4B		LC-MS (方法 1): $R_t = 1.32$ 分、 $m/z = 959$ $(M+H)^+$

【表 2】

5B		LC-MS (方法 1): $R_t = 1.30$ 分、 $m/z = 945$ $(M+H)^+$
6B		LC-MS (方法 1): $R_t = 1.43$ 分、 $m/z = 903$ $(M+H)^+$

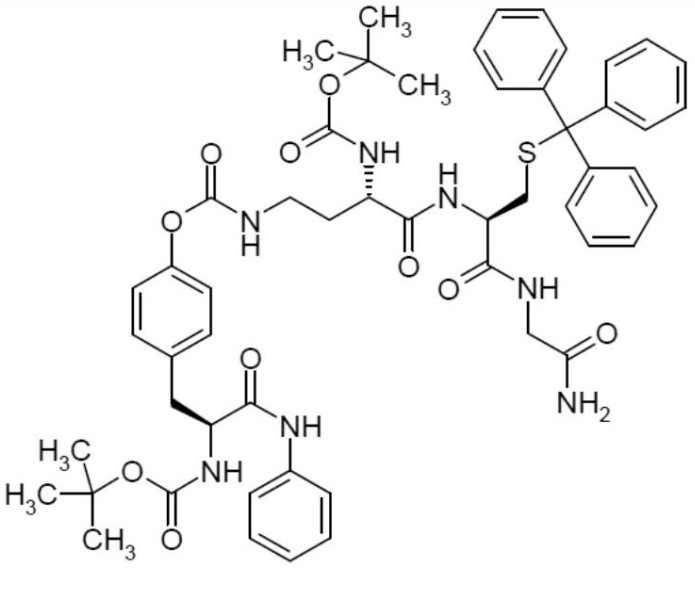
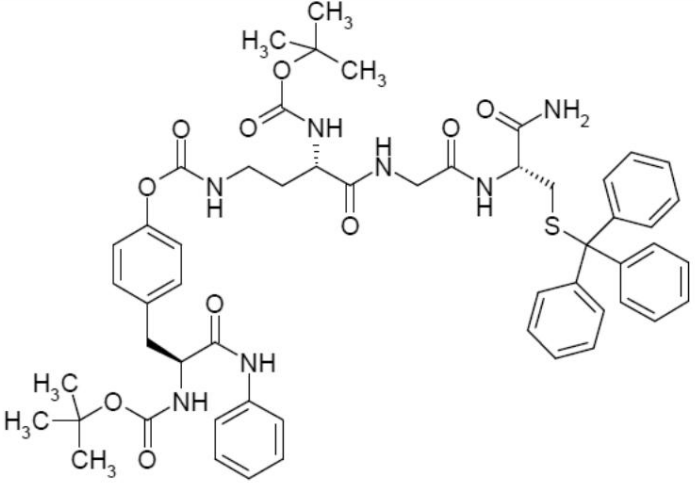
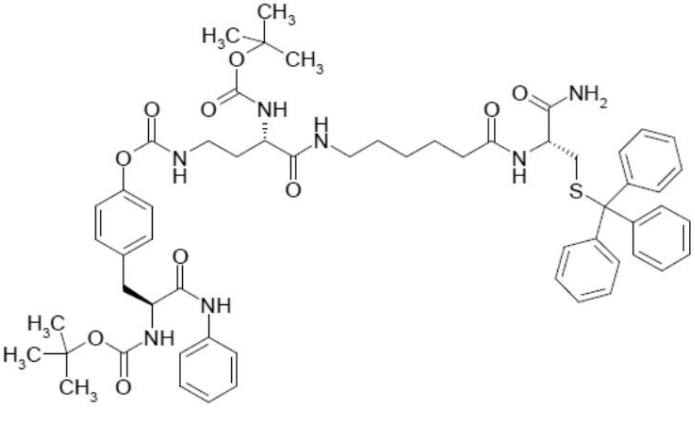
10

20

30

【 0 2 1 3 】

【表 3】

7B		<p>LC-MS (方法 1): $R_t = 1.29$ 分、 $m/z = 1002$ $(M+H)^+$</p>
8B		<p>LC-MS (方法 1): $R_t = 1.27$ 分、 $m/z = 1002$ $(M+H)^+$</p>
9B		<p>LC-MS (方法 1): $R_t = 1.29$ 分、 $m/z = 1058 (M+H)^+$</p>

10

20

30

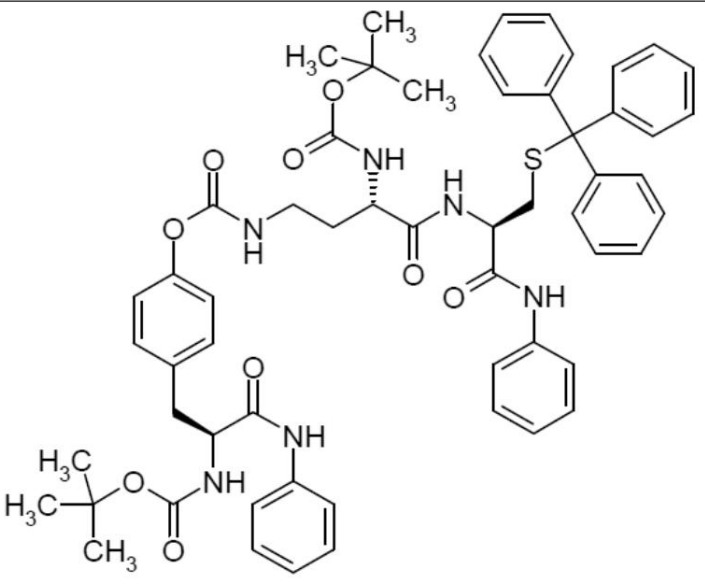
40

【表 4】

10B		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.42$ 分、 $m/z = 801$ $(M+H)^+$
11B		LC-MS (方法 1): $R_t = 1.36$ 分、 $m/z = 931$ $(M+H)^+$

【 0 2 1 5 】

【表 5】

12B		LC-MS (方法 1): $R_t = 1.48$ 分、 $m/z = 1022$ $(M+H)^+$
-----	--	---

10

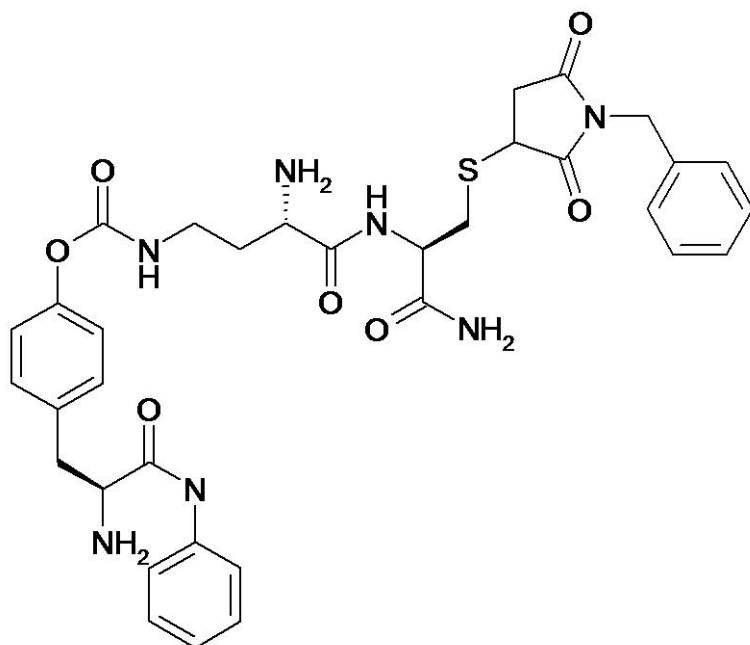
【0216】

20

実施例 1C

O-{{[(3S)-3-アミノ-4-({(2R)-1-アミノ-3-[(1-ベンジル-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)スルファニル]-1-オキソプロパン-2-イル}アミノ)-4-オキソブチル]カルバモイル}-N-フェニル-L-チロシンアミド

【化 48】



30

40

【0217】

238 mg (0.25 mmol) の実施例 1B の化合物を 10 ml ジクロロエタンに溶解した。0.12 ml トリエチルシラン、およそ 10 ml トリフルオロ酢酸およびおよそ 0.5 ml 水を添加した。反応混合物をおよそ 30 分間室温で撹拌した。100 ml ジクロロエタンを添加し、反応混合物を減圧下で蒸発させておよそ 1 ml の溶媒体積とした。およそ 100 ml 水を添加し、反応混合物をおよそ 50 ml ジクロロメタンで 3 回抽出した。水相に 15 ml の酢酸を添加した。水相を凍結させ、凍結乾燥した。凍結乾燥物をおよそ 50 ml メタノールに溶解し、0.183 mg (0.98 mmol) N-ベンジルマレイミドを添加した。反応混合物を一晩室温で撹拌した。

50

反応混合物を 蒸発乾固させ、およそ5 ml メタノールに再溶解し、C18での水/メタノールグラジエントを用いる分取RP-HPLCにより精製した。画分を自動フラクションコレクターで20 mlの試験管に収集した。十分な酸性度を確実にするために、各バイアルを収集の前に0.5 ml 酢酸(acetic acid)で満たした。実施例 1Cの化合物を含有するすべての画分を含めた。アセトニトリルを30 水浴温度およびおよそ50 mbarでロータリーエバポレーターでおよそ30分間部分的に除いた。0.5 ml 酢酸(acetic acid)の添加の後、残りの溶液を凍結乾燥した。総収率は、168 mg (0.24 mmol、98% of theory) の所望の生成物であった。

【 0 2 1 8 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.55$ 分、 $m/z = 690$ ($M+H$)⁺

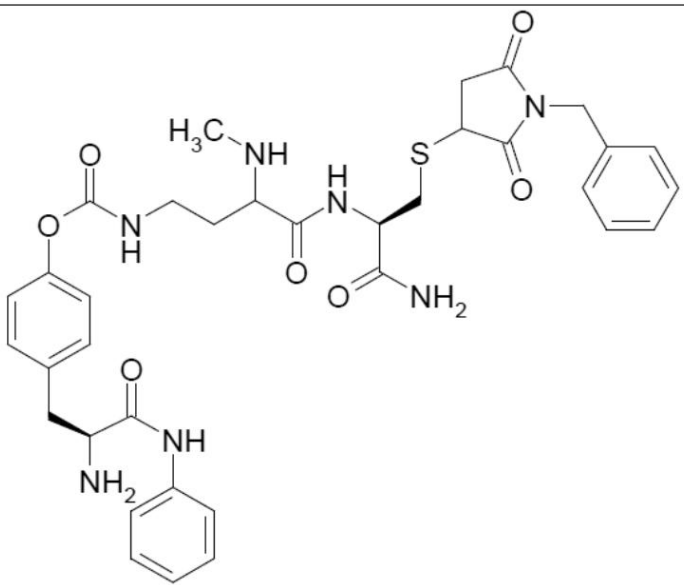
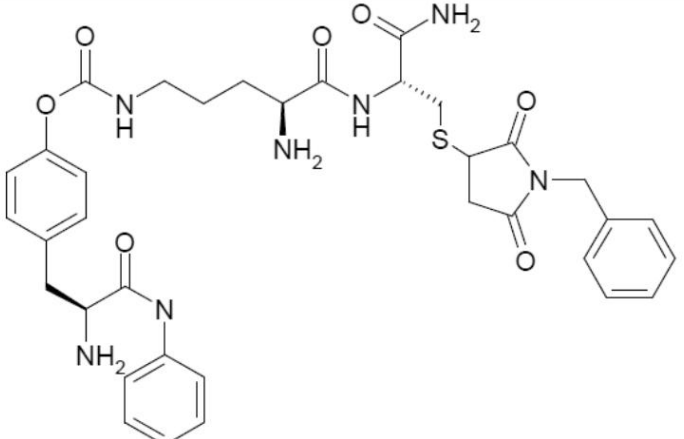
10

【 0 2 1 9 】

適当な前駆物質(実施例2Bから9B)を用いて、以下の表の実施例が実施例 1Cと同様にして調製される。

【 0 2 2 0 】

【表 6】

実施例	構造	特徴決定
2C		LC-MS (方法 1): $R_t = 0.64$ 分、 $m/z = 704$ ($M+H$) ⁺
3C		LC-MS (方法 1): $R_t = 0.63$ 分、 $m/z = 704$ ($M+H$) ⁺

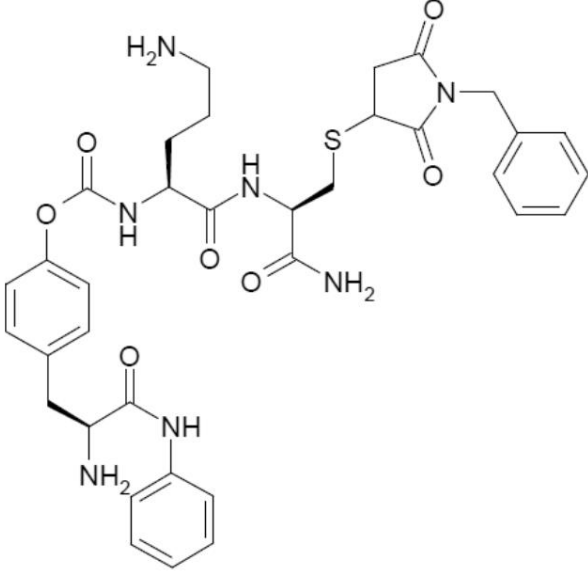
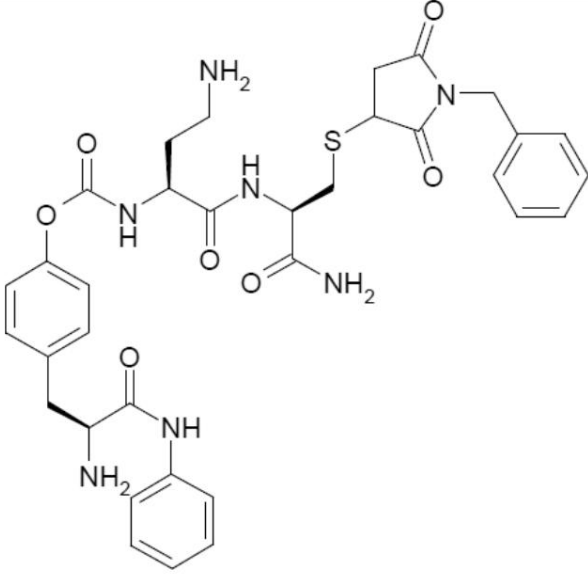
20

30

40

【 0 2 2 1 】

【表 7】

4C		LC-MS (方法 1): $R_t = 0.61$ 分、 $m/z = 704$ $(M+H)^+$
5C		LC-MS (方法 1): $R_t = 0.55$ 分、 $m/z = 690$ $(M+H)^+$

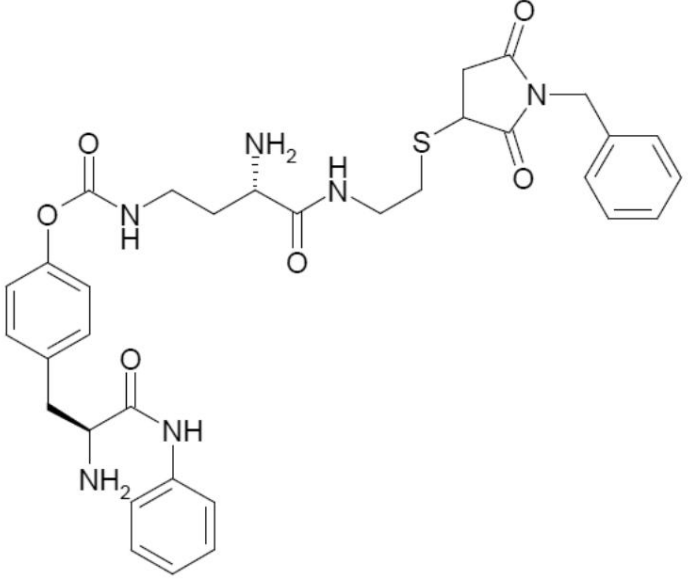
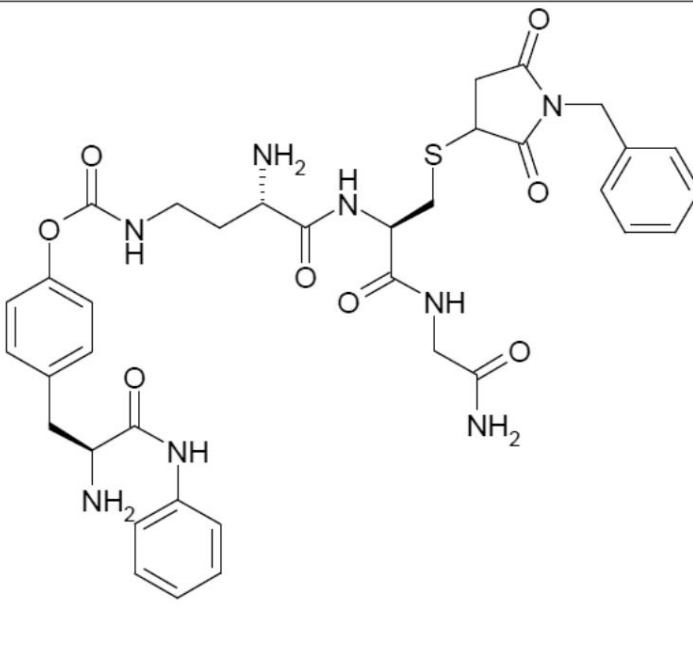
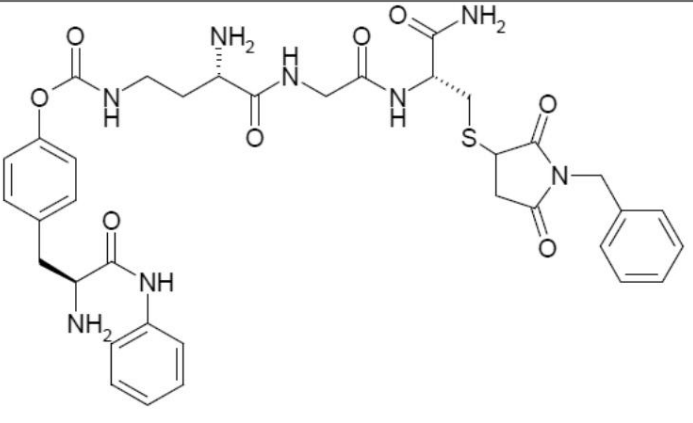
10

20

30

【 0 2 2 2 】

【表 8】

6C		LC-MS (方法 1): $R_t = 0.67$ 分、 $m/z = 647$ $(M+H)^+$
7C		LC-MS (方法 1): $R_t = 0.61$ 分、 $m/z = 747$ $(M+H)^+$
8C		LC-MS (方法 1): $R_t = 0.61$ 分、 $m/z = 747$ $(M+H)^+$

【 0 2 2 3 】

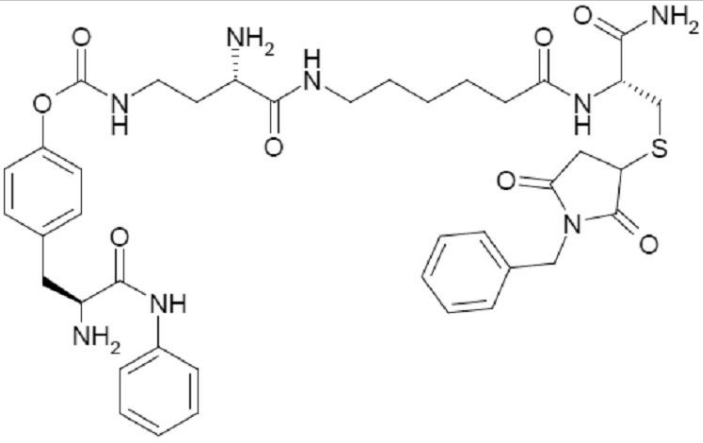
10

20

30

40

【表 9】

9C		LC-MS (方法 2): R _t = 1.53 分、 m/z = 803 (M+H) ⁺
----	--	---

10

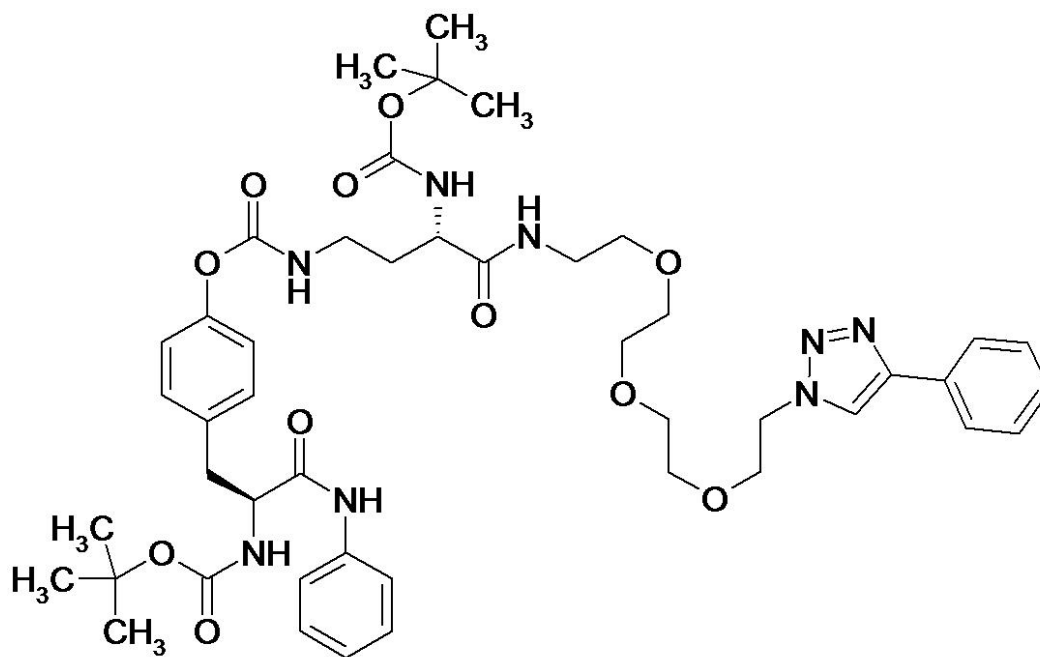
【 0 2 2 4 】

実施例 10Ca

Nアルファ-(tert-ブトキシカルボニル)-O-{[(14S)-14-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-13-オキソ-1-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,6,9-トリオキサ-12-アザヘキサデカン-16-イル]カルバモイル}-N-フェニル-L-チロシンアミド

20

【化 4 9】



30

【 0 2 2 5 】

40 mg (0.05 mmol)の実施例 10Bの化合物を4 ml DMSOおよび 1 ml 水の混合物に溶解した。10 mg (0.10 mmol) フェニルアセチレン、0.8 mg 硫酸銅(II) (0.005 mmol)、445 mg (2.25 mmol) アスコルビン酸ナトリウムおよび1.8 mg (0.01 mmol) 1,10-フェナントリン(phenantroline) を添加した。反応混合物のpHを3から4 滴の 10% 硫酸の添加により4に調整し、反応混合物を一晩撹拌した。反応混合物をおよそ10 ml 水により希釈し、およそ10 ml 酢酸エチル(ethyl acetate) で2回抽出した。合わせた有機相を蒸発乾固させ、およそ5 ml メタノールに再溶解し、C18での水/メタノールグラジエントを用いる分取RP-HPLCにより精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、36 mg (0.04 mmol、79% of theory) の所望の生成物を得た。

40

【 0 2 2 6 】

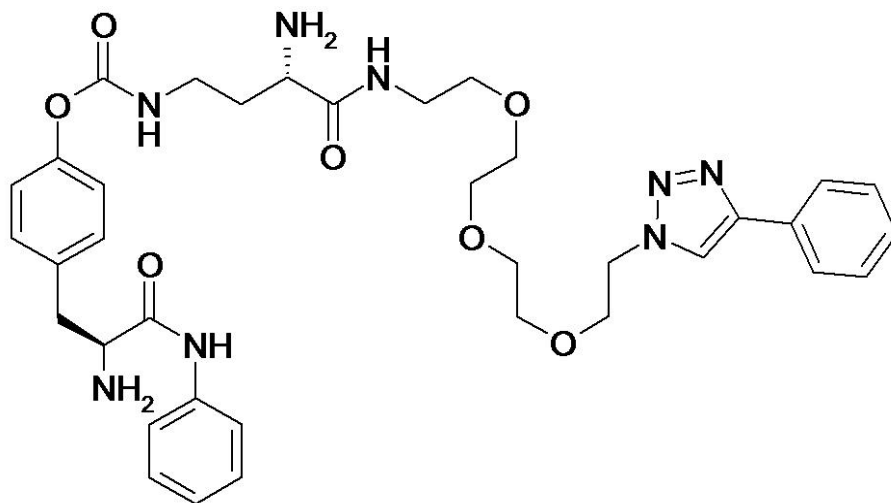
50

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.12$ 分、 $m/z = 903$ ($M+H$)⁺

【0227】

実施例 10Cb

O-{[(14S)-14-アミノ-13-オキソ-1-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,6,9-トリオキサ-12-アザヘキサデカン-16-イル]カルバモイル}-N-フェニル-L-チロシナミド
【化50】



10

【0228】

36 mg (0.04 mmol)の実施例 10Caの化合物を2.5 ml ジクロロエタンに溶解した。0.02 ml トリエチルシラン、およそ2.5 ml トリフルオロ酢酸およびおよそ 0.1 ml 水を添加した。反応混合物をおよそ30分間室温で撹拌した。反応混合物(mixrture)を蒸発乾固させ、およそ15 ml 水に再溶解した。反応混合物をおよそ10 mlの ジクロロメタンで3回抽出した。およそ0.5 ml 酢酸の添加(adition)の後、水相を凍結乾燥した。凍結乾燥物をおよそ5 ml メタノールに再溶解し、C18での水/メタノールグラジエントを用いる分取RP-HPLCにより精製した。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、13 mg (0.02 mmol、45% of theory) の所望の生成物を得た。

【0229】

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.57$ 分、 $m/z = 703$ ($M+H$)⁺

【0230】

適当な前駆物質(実施例11B および 12B)を用いて、以下の表の実施例が実施例 1C と同様にして調製される。

【0231】

20

30

【表 10】

実施例	構造	特徴決定
11C		LC-MS (方法 1): $R_t = 0.60$ 分、 $m/z = 676$ $(M+H)^+$
12C		LC-MS (方法 2): $R_t = 1.69$ 分、 $m/z = 767$ $(M+H)^+$

【0232】

実施例 (Working example)

【0233】

実施例 1

O-({(3S)-4-{[(2R)-1-アミノ-1-オキソ-3-(トリチルスルファニル)プロパン-2-イル]アミノ}-3-[(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ]-4-オキソブチル}カルバモイル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシン

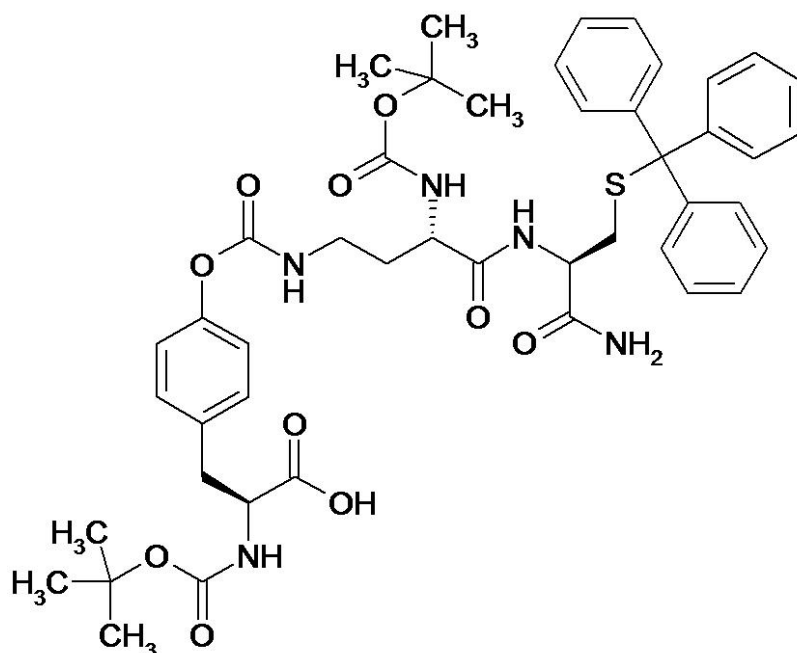
10

20

30

40

【化 5 1】



10

【 0 2 3 4 】

20

4.14 g (4.55 mmol)の実施例 3Aからの化合物を90 ml テトラヒドロフランに溶解した。3.17 ml (22.8 mmol) トリエチルアミン、0.86 ml (22.8 mmol) ギ酸および0.526 g (0.455 mmol) テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) を添加した。反応混合物を一晩室温で撹拌した。反応をおよそ100 ml 水により希釈し、およそ100 ml ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ500 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン、ジクロロメタン/メタノール 20/1およびジクロロメタン/メタノール 1/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、94.5% 純度の2.62 g 生成物を得た。生成物をさらにC18での水/メタノールグラジエントを用いる分取RP-HPLCにより

30

【 0 2 3 5 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.22$ 分、 $m/z = 871$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆、 /ppm): = 7.92 (d, 1H)、7.65 (t, 1H)、7.28-7.35 (m、12H)、7.25-7.28 (t, 3H)、7.15-7.20 (m, 4H)、6.95 (d, 2H)、4.29 (q, 1H)、4.00 (m, 1H)、3.92 (m, 1H)、3.11 (m, 3H)、2.90 (m, 1H)、2.36 (m, 2H)、1.84 (m, 1H)、1.68 (m, 1H)、1.34 (d, 18H)。

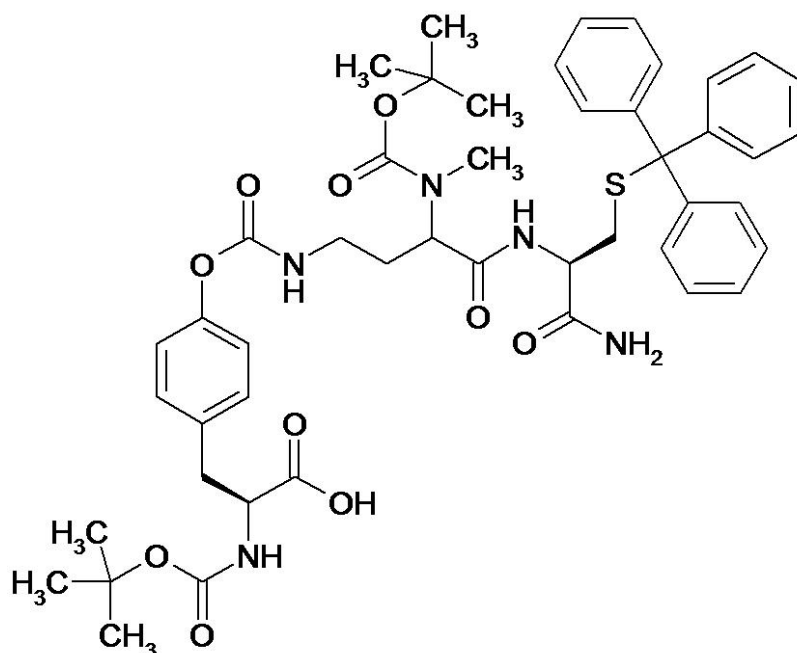
【 0 2 3 6 】

実施例 2

0-[(4-{[(2R)-1-アミノ-1-オキソ-3-(トリチルスルファニル)プロパン-2-イル]アミノ}-3-[(tert-ブトキシカルボニル)-(メチル)アミノ]-4-オキソブチル)カルバモイル]-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシン

40

【化 5 2】



10

【 0 2 3 7 】

20

2.2 g (2.38 mmol)の実施例 8Aからの化合物を48 ml テトラヒドロフランに溶解した。1.66 ml (11.9 mmol) トリエチルアミン、0.45 ml (11.9 mmol) ギ酸および 0.275 g (0.238 mmol) テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) を添加した。反応混合物を一晩室温で撹拌した。反応をおよそ50 ml 水により希釈し、およそ50 ml ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ100 g シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン、ジクロロメタン/メタノール 50/1 およびジクロロメタン/メタノール 4/1であった。生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、1.44 g (1.61 mmol、68% of theory)の生成物をジアステレオマーの混合物として得た。

30

【 0 2 3 8 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.20$ および1.24 分、 $m/z = 884$ ($M+H$)⁺

【 0 2 3 9 】

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆、 /ppm): = 8.00 (m、1H)、7.65-7.90 (m、4H)、7.18-7.35 (m、18H)、7.10 (m、2H)、6.96 (m、4H)、4.60 (m、1H)、4.46 (m、1H)、4.30 (m、2H)、4.05 (m、2H)、3.00 (m、4H)、2.75 (m、6H)、2.36 (m、3H)、2.00 (m、2H)、1.82 (m、2H)、1.40 (m、3H)、1.35 (s、18H)。

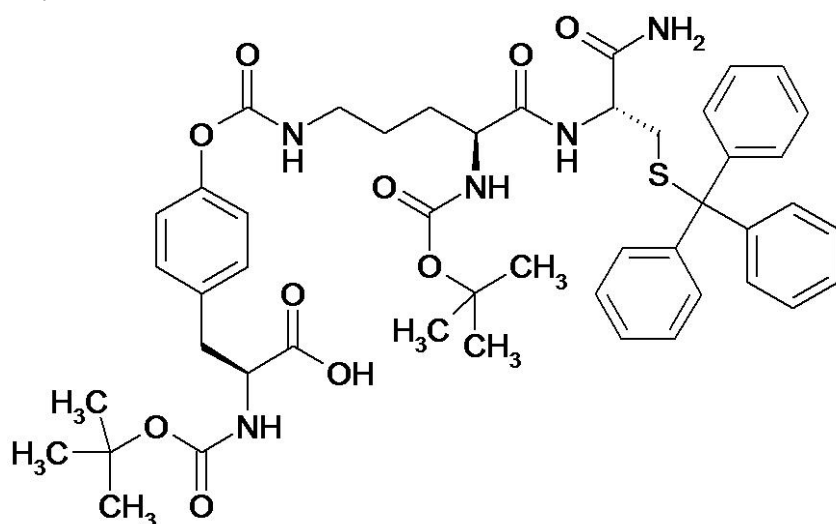
【 0 2 4 0 】

実施例 3

N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N⁵-[(4-{(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-カルボキシエチル}フェノキシ)-カルボニル]-L-オルニチル-S-トリチル-L-システインアミド

40

【化 5 3】



10

【 0 2 4 1】

3.06 g (2.33 mmol)の実施例 10Aからの化合物を46 ml テトラヒドロフランに溶解した。1.63 ml (11.6 mmol) トリエチルアミン、0.44 ml (11.6 mmol) ギ酸および 0.265 g (0.233 mmol) テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) を添加した。反応混合物を一晩室温で撹拌した。反応をおよそ50 ml 水により希釈し、およそ50 ml ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ500 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン、ジクロロメタン/メタノール 40/1 およびジクロロメタン/メタノール 1/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。これにより、86% 純度の1.40 g 生生成物を得た。生成物をさらにC18 カラムでの水/メタノールグラジエントを用いる分取RP-HPLCにより精製し、2 画分を得た：0.93 g 生成物 (45% of theory)。

20

【 0 2 4 2】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.18$ 分、 $m/z = 885$ ($M+H$)⁺

【 0 2 4 3】

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆、 /ppm): = 7.89 (d、1H)、7.65 (t、1H)、7.25-7.35 (m、12H)、7.20-7.25 (m、6H)、7.10-7.20 (m、3H)、6.95 (d、2H)、4.29 (m、1H)、4.05 (m、1H)、3.88 (m、1H)、3.11 (d、1H)、3.00 (m、4H)、2.75 (m、2H)、2.36 (m、3H)、1.64 (m、1H)、1.51 (m、3H)、1.36 (s、9H)、1.32 (s、9H)。

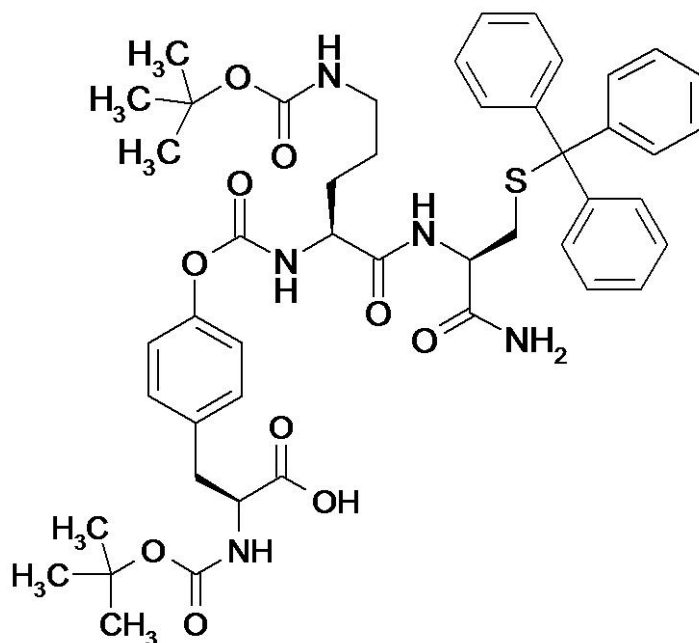
【 0 2 4 4】

実施例 4

N⁵-(tert-ブトキシカルボニル)-N²-[(4-{(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-カルボキシエチル}フェノキシ)-カルボニル]-L-オルニチル-S-トリチル-L-システインアミド

30

【化 5 4】



10

【 0 2 4 5 】

5.27 g (5.65 mmol)の実施例 12Aからの化合物をおよそ60 ml テトラヒドロフランに溶解した。2.1 ml (15.2 mmol) トリエチルアミン、0.57 ml (15.2 mmol) ギ酸および 0.35 g (0.30 mmol) テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) を添加した。反応混合物を一晩室温で撹拌した。反応をおよそ60 ml 水により希釈し、およそ50 ml ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ500 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン、ジクロロメタン/メタノール 20/1 およびジクロロメタン/メタノール 1/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生生成物をさらに、C18 カラムでの水/メタノールグラジエントを用いる分取RP-HPLCにより精製し、1.37 g (24% of theory)の生成物を得た。

20

30

【 0 2 4 6 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.17$ 分、 $m/z = 885$ ($M+H$)⁺

【 0 2 4 7 】

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆、 /ppm): = 12.6 (bs、1H)、8.05 (d、1H)、7.97 (d、1H)、7.06 - 7.39 (m、20H)、6.97 (d、2H)、6.79 (t、1H)、4.30 (dd、1H)、4.07 (m、1H)、4.00 (m、1H)、2.85 - 3.04 (m、3H)、2.30 - 2.40 (m、2H)、1.65 (m、1H)、1.41 - 1.60 (m、4H)、1.37 (s、9H)、1.32 (s、9H)。

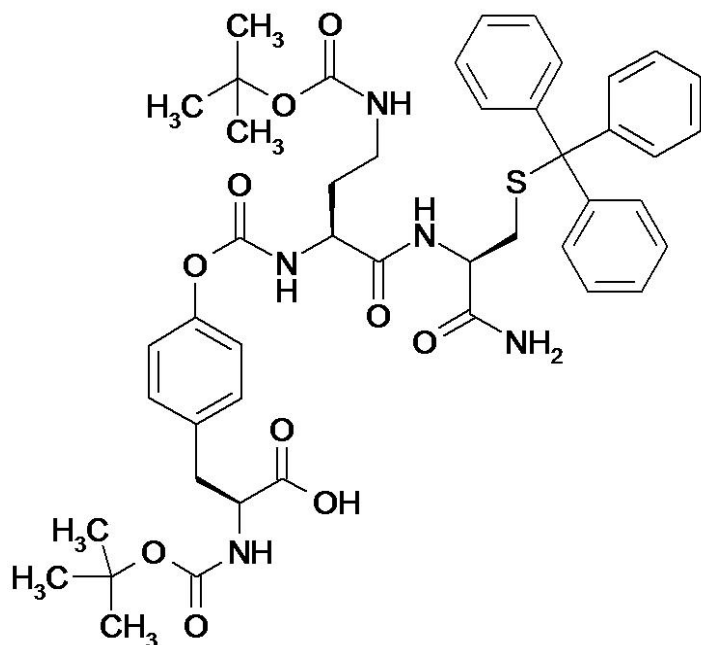
【 0 2 4 8 】

実施例 5

N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-[(4R,7S)-4-カルバモイル-13,13-ジメチル-6,11-ジオキソ-1,1,1-トリフェニル-12-オキサ-2-チア-5,10-ジアザテトラデカン-7-イル]カルバモイル}-L-チロシン

40

【化 5 5】



10

【 0 2 4 9 】

4.91 g (5.40 mmol)の実施例 14Aからの化合物をおよそ110 ml テトラヒドロフランに溶解した。3.8 ml (27 mmol) トリエチルアミン、1.02 ml (27 mmol) ギ酸および 0.62 g (0.54 mmol) テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) を添加した。反応混合物を一晩室温で攪拌した。反応をおよそ60 ml 水により希釈し、およそ50 ml ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ500 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン、ジクロロメタン/メタノール 40/1 およびジクロロメタン/メタノール 1/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生生成物をさらに、C18 カラムでの水/メタノールグラジエントを用いる分取RP-HPLCにより精製し、1.96 g (42% of theory)の生成物を得た。

20

30

【 0 2 5 0 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.20$ 分、 $m/z = 871$ ($M+H$)⁺

【 0 2 5 1 】

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆、/ppm): δ = 12.6 (bs、1H)、8.05 (t、2H)、7.16 - 7.39 (m、19H)、7.12 (d、1H)、6.98 (d、2H)、6.83 (t、1H)、4.32 (dd、1H)、4.00 - 4.11 (m、2H)、2.92 - 3.12 (m、3H)、2.81 (m、1H)、2.30 - 2.40 (m、2H)、1.82 (m、1H)、1.67 (m、1H)、1.38 (s、9H)、1.32 (s、9H)。

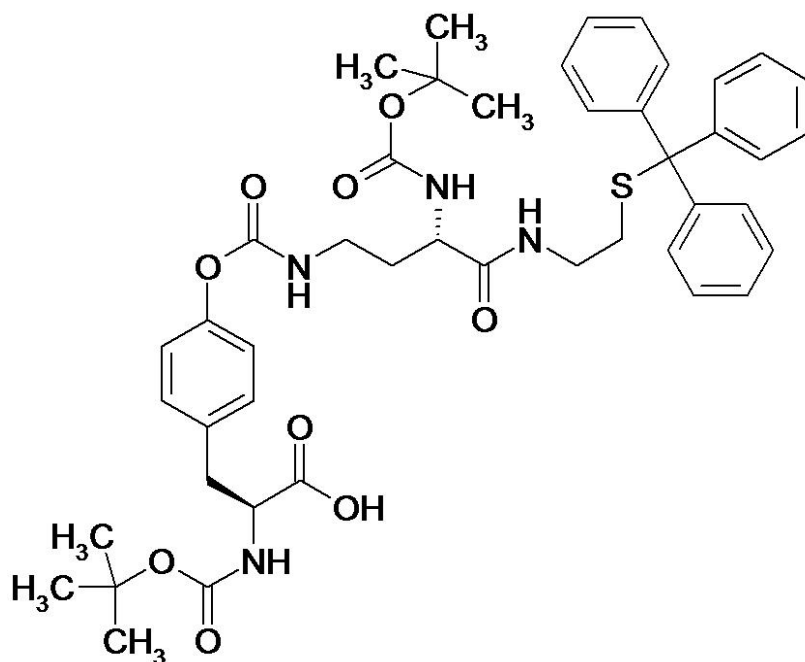
【 0 2 5 2 】

実施例 6

N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-{[(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソ-4-{[2-(トリチルスルファニル)-エチル]アミノ}ブチル]カルバモイル}-L-チロシン

40

【化 5 6】



10

【 0 2 5 3 】

20

98 mg (0.1 mmol)の実施例 15Aからの化合物をおよそ4 ml テトラヒドロフランに溶解した。70 μ l (0.5 mmol) トリエチルアミン、19 μ l (0.5 mmol) ギ酸および 11 mg (0.01 mmol) テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) を添加した。反応混合物を一晩室温で撹拌した。反応をおよそ5 ml 水により希釈し、およそ5 ml ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生生成物をC18 カラムでの水/メタノールグラジエントを用いる分取RP-HPLCにより精製し、67 mg (79% of theory)の生成物を得た。

【 0 2 5 4 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.32$ 分、 $m/z = 827$ (M+H)⁺

【 0 2 5 5 】

30

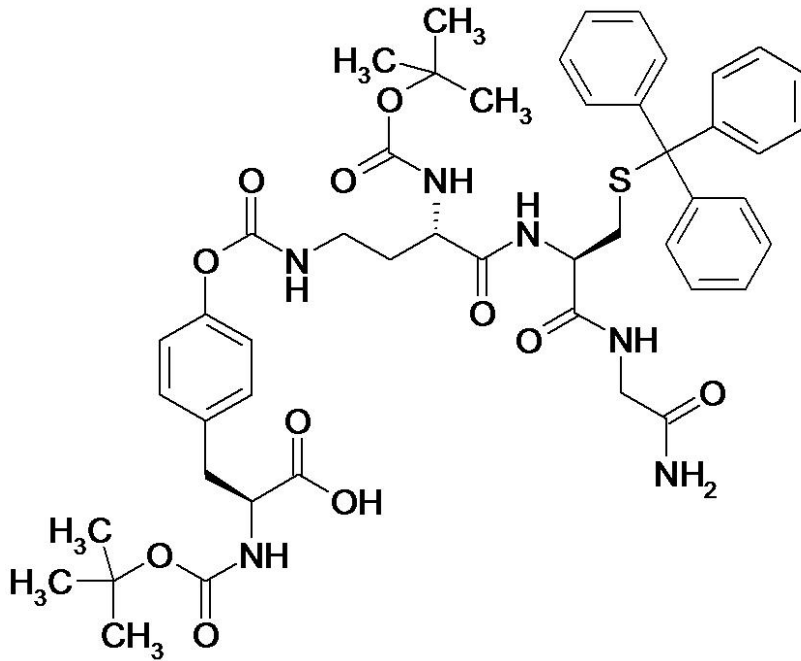
¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆、 /ppm): = 12.6 (bs、1H)、7.85 (t、1H)、7.59 (m、1H)、7.29 - 7.37 (m、12H)、7.18 - 7.27 (m、5H)、7.07 (bs、1H)、6.98 (d、2H)、6.88 (d、1H)、4.07 (m、1H)、3.90 (m、1H)、2.93 - 3.09 (m、5H)、2.81 (m、1H)、2.20 (t、2H)、1.78 (m、1H)、1.64 (m、1H)、1.36 (s、9H)、1.32 (s、9H)。

【 0 2 5 6 】

実施例 7

N-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[(4-{(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-カルボキシエチル}フェノキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル]-S-トリチル-L-システイニルグリシンアミド

【化 5 7】



10

【 0 2 5 7 】

20

60 mg (0.031 mmol)の実施例 16Aからの化合物をおよそ3 ml テトラヒドロフランに溶解した。22 μ l (0.16 mmol) トリエチルアミン、6 μ l (0.16 mmol) ギ酸および 4 mg (0.003 mmol) テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) を添加した。反応混合物を一晩室温で撹拌した。反応をおよそ5 ml 水により希釈し、およそ5 ml ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生生成物をC18 カラムでの水/メタノールグラジエントを用いる分取RP-HPLCにより精製し、26 mg (86% of theory)の生成物を得た。

【 0 2 5 8 】

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.55$ 分、 $m/z = 927$ ($M+H$)⁺

【 0 2 5 9 】

30

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆、 /ppm): $\delta = 12.6$ (bs、1H)、8.08 (m、2H)、7.63 (t、1H)、7.18 - 7.38 (m、18H)、7.03 - 7.15 (m、3H)、6.99 (d、2H)、4.28 (dd、1H)、3.95 - 4.10 (m、2H)、3.64 (dd、1H)、3.51 (m、1H)、3.04 - 3.13 (m、2H)、3.00 (dd、1H)、2.81 (m、1H)、2.42 (d、2H)、1.84 (m、1H)、1.67 (m、1H)、1.36 (s、9H)、1.32 (s、9H)。

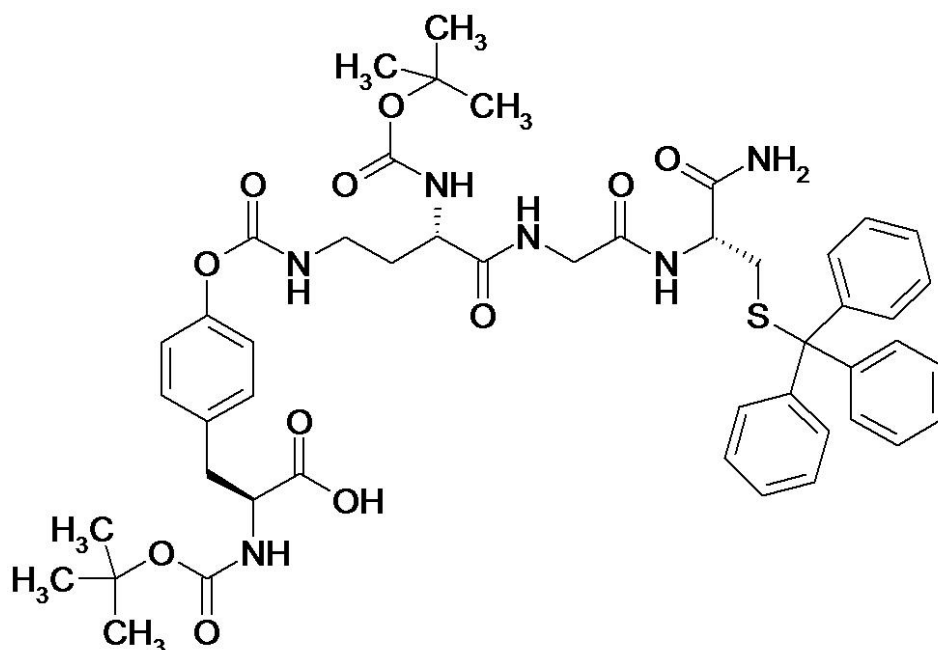
【 0 2 6 0 】

実施例 8

N-[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-{[(4-{(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-カルボキシエチル}フェノキシ)カルボニル]アミノ}ブタノイル]グリシル-S-トリチル-L-システインアミド

40

【化 5 8】



10

【 0 2 6 1】

860 mg (0.89 mmol)の実施例 19Aからの化合物をおよそ20 ml テトラヒドロフランに溶解した。620 μ l (4.45 mmol) トリエチルアミン、168 μ l (4.45 mmol) ギ酸および 103 mg (0.089 mmol) テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) を添加した。反応混合物を一晩室温で撹拌した。反応をおよそ50 ml 水により希釈し、およそ50 ml ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生成物をC18 カラムでの水/メタノールグラジエントを用いる分取RP-HPLCにより精製し、329 mg (38% of theory)の生成物を得た。

20

【 0 2 6 2】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.16$ 分、 $m/z = 927$ (M+H)⁺

【 0 2 6 3】

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆、 δ /ppm): d = 8.16 (d, 1H)、8.04 (t, 1H)、7.64 (t, 1H)、7.20 - 7.39 (m, 15H)、7.15 (d, 3H)、7.07 (d, 1H)、6.95 (d, 2H)、4.28 (dd, 1H)、4.02 (dd, 1H)、3.91 (m, 1H)、3.76 (m, 2H)、2.99 - 3.15 (m, 3H)、2.88 (m, 1H)、2.29 - 2.42 (m, 2H)、1.86 (m, 1H)、1.68 (m, 1H)、1.37 (s, 9H)、1.33 (s, 9H)。

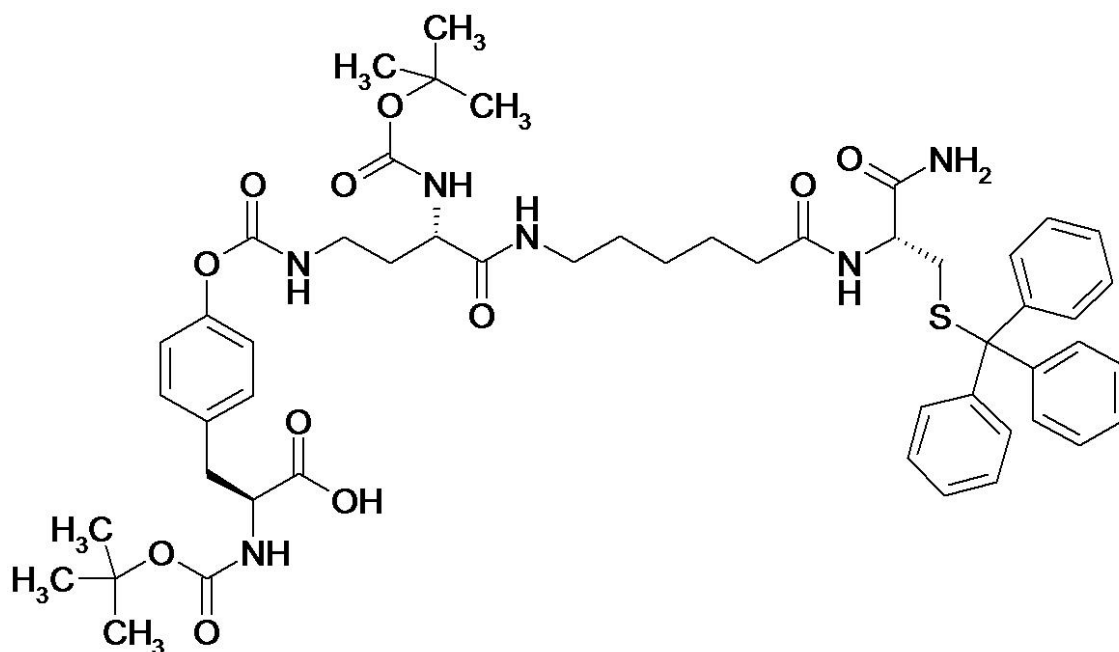
30

【 0 2 6 4】

実施例 9

O-((3S)-4-[(6-[(2R)-1-アミノ-1-オキソ-3-(トリチルスルファニル)プロパン-2-イル]アミノ]-6-オキソヘキシル)アミノ]-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-オキソブチル}カルバモイル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシン

【化 5 9】



10

【 0 2 6 5 】

250 mg (0.24 mmol)の実施例 22Aからの化合物をおよそ5 ml テトラヒドロフランに溶解した。170 μ l (1.22 mmol) トリエチルアミン、48 μ l (1.22 mmol) ギ酸および 28 mg (0.024 mmol) テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) を添加した。反応混合物を一晚室温で攪拌した。反応をおよそ20 ml 水により希釈し、およそ20 ml ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生成物をC18 カラムでの水/メタノールグラジエントを用いる分取RP-HPLCにより精製し、167 mg (65% of theory)の生成物を得た。

20

【 0 2 6 6 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.19$ 分、 $m/z = 983$ ($M+H$)⁺

【 0 2 6 7 】

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆、 δ /ppm): d = 12.6 (bs、1H)、8.00 (d、1H)、7.75 (t、1H)、7.63 (t、1H)、7.18 - 7.37 (m、19H)、7.12 (d、1H)、7.08 (s、1H)、7.00 (d、2H)、4.31 (m、1H)、4.06 (m、1H)、3.93 (m、1H)、2.92 - 3.11 (m、6H)、2.81 (dd、1H)、2.30 (m、2H)、2.10 (t、2H)、1.79 (m、1H)、1.66 (m、1H)、1.40 - 1.54 (m、3H)、1.37 (s、9H)、1.32 (s、9H)、1.23 (m、2H)。

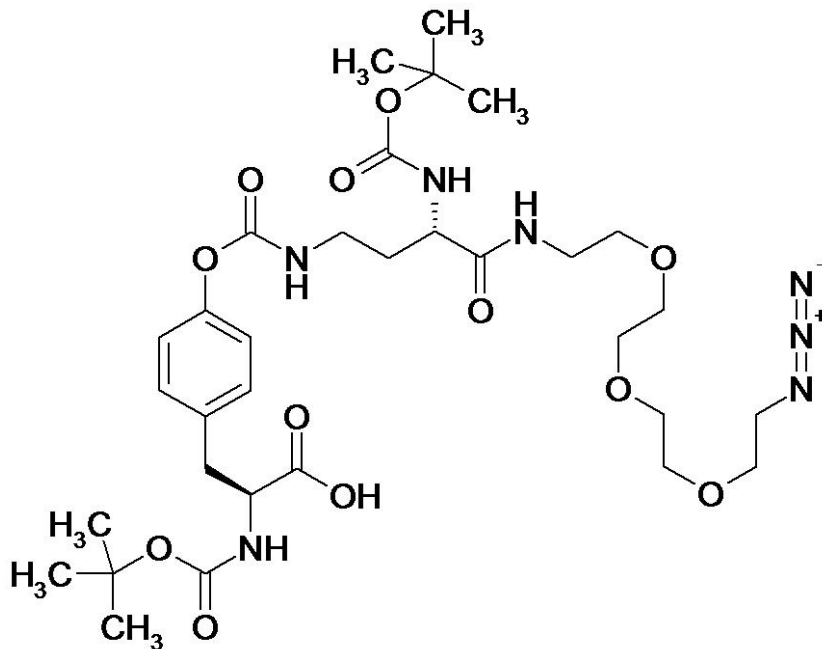
30

【 0 2 6 8 】

実施例 10

O-((14S)-1-アジド-14-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザヘキサデカン-16-イル}カルバモイル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシン

【化 6 0】



10

【 0 2 6 9】

276 mg (0.344 mmol)の実施例 23Aからの化合物をおよそ15 ml テトラヒドロフランに溶解した。235 μ l (1.68 mmol) トリエチルアミン、63 μ l (1.68 mmol) ギ酸および 39 mg (0.034 mmol) テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) を添加した。反応混合物を一晩室温で撹拌した。反応をおよそ20 ml 水により希釈し、およそ20 ml ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生生成物をC18 カラムでの水/メタノールグラジエントを用いる分取RP-HPLCにより精製し、167 mg (65% of theory)の生成物を得た。

20

【 0 2 7 0】

LC-MS (方法 1): R_t = 0.98 分、 m/z = 726 ($M+H$)⁺

【 0 2 7 1】

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆、 δ /ppm): d = 7.85 (t, 1H)、7.61 (t, 1H)、7.15 (d, 2H)、6.91 - 6.99 (m, 3H)、3.96 (m, 1H)、3.86 (bs, 1H)、3.59 (dd, 2H)、3.46 - 3.57 (m, 9H)、3.40 (m, 4H)、3.13 - 3.29 (m, 2H)、2.98 - 3.11 (m, 3H)、2.82 - 2.92 (m, 1H)、1.79 (m, 1H)、1.66 (m, 1H)、1.38 (s, 9H)、1.34 (s, 9H)。

30

【 0 2 7 2】

実施例 11

3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-N-[(4-{(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-カルボキシエチル}-フェノキシ)カルボニル]-L-アラニル-S-トリチル-L-システインアミド

CN(C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1S(c2ccccc2)(c3ccccc3)c4ccccc4)C(=O)NCCOC(=O)Cc5ccc(OCCNC(=O)C6=C(C)C(C)C6)cc5)C(=O)O

10

2.38 g (2.03 mmol)の実施例 25Aからの化合物をおよそ35 ml テトラヒドロフランに溶解した。1.42 ml (10 mmol) トリエチルアミン、0.38 ml (10 mmol) ギ酸および 0.24 g (0.20 mmol) テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) を添加した。反応混合物を一晩室温で撹拌した。反応をおよそ20 ml 水により希釈し、およそ30 ml ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生生成物をジクロロメタンに溶解し、およそ70 ml シリカゲルでのクロマトグラフィーにかけた。用いた溶媒は、ジクロロメタン/メタノール 10/1からジクロロメタン/メタノール 1/1であった。生成物を含有する画分を合わせ、減圧下で濃縮して乾燥させ、0.72 g (41% of theory)の生成物を得た。

20

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.18$ 分、 $m/z = 855$ ($M-H$)⁻

30

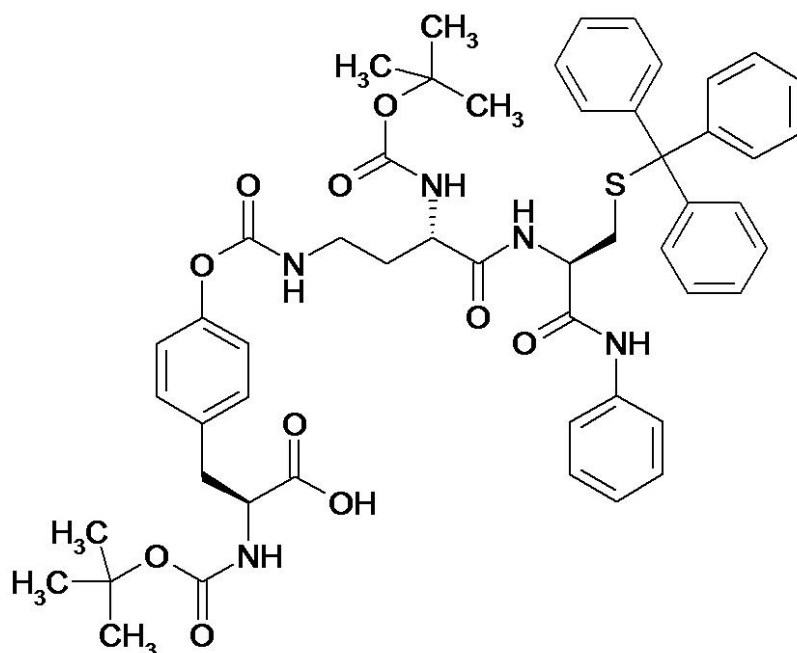
¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆、 /ppm): = 8.15 (m、1H)、7.75 (m、1H)、7.16 - 7.39 (m、19H)、6.99 (d、2H)、6.80 (m、1H)、4.25 (m、2H)、)、4.13 (m、2H)、)、4.00 (m、2H)、2.92 - 3.12 (m、3H)、2.81 (m、1H)、2.40 (m、2H)、1.38 (s、9H)、1.32 (s、9H)、1.10 (m、4H)。

实施例 12

0-((3S)-4-{[(2R)-1-アニリノ-1-オキソ-3-(トリチルスルファニル)プロパン-2-イル]アミノ}-3-[(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ]-4-オキソブチル}カルバモイル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシン

40

【化 6 2】



10

【 0 2 7 7 】

20

405 mg (0.41 mmol)の実施例 26Aからの化合物を10 ml テトラヒドロフランに溶解した。0.29 ml (2.05 mmol) トリエチルアミン、78 μ l (2.05 mmol) ギ酸および 47 mg (0.04 mmol) テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) を添加した。反応混合物を一晩室温で撹拌した。反応をおよそ10 ml 水により希釈し、およそ10 ml ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を塩水で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して乾燥させた。生生成物をC18 カラムでの水/メタノールグラジエントを用いる分取RP-HPLCにより精製し、306 mg (79% of theory)の生成物を得た。

【 0 2 7 8 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.39$ 分、 $m/z = 947$ (M+H)⁺

【 0 2 7 9 】

30

¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆、 δ /ppm): $\delta = 8.08$ (d, 1H)、7.60 (m, 1H)、7.55 (m, 1H)、7.28-7.35 (m, 16H)、7.22-7.6 (m, 4H)、7.07 (m, 2H)、6.92 (m, 2H)、4.60 (m, 1H)、4.05 (m, 4H)、2.85-3.20 (m, 4H)、2.80 (m, 1H)、2.45 (m, 2H)、1.85 (m, 1H)、1.66 (m, 1H)、1.35 (d, 18H)、1.28 (m, 2H)。

【 0 2 8 0 】

B. 担体リンカー活性の評価

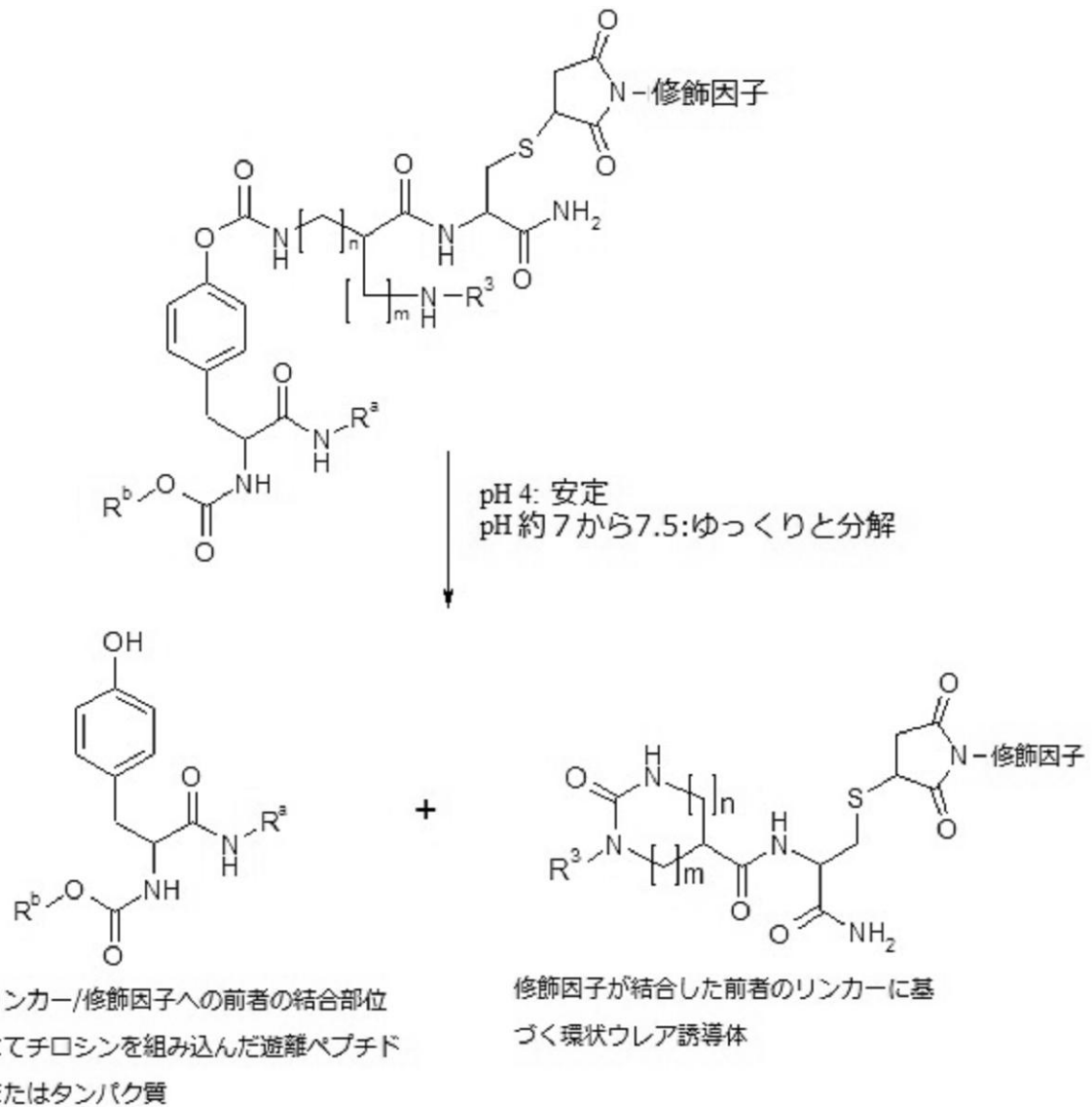
担体リンカーとしての使用のための本発明による化合物の適合性は、以下のアッセイ系を用いて実証することができる。異なるリンカーの異なる動力学を例証するために、チロシンに基づく分子の単純な誘導体を合成し、pH 4 および pH 7.4のバッファー中での異なる時点での切断をモニターした。チロシンに基づくリンカー構造の正確な組成に基づいて、遊離チロシン OH 基の同時の(concomittant)放出を伴う環状ウレアの形成は、異なる切断動力学を有する。これらは容易にインビトロで測定することができ、インビボ動力学のための予測因子として用いることができる。スキーム 3は、チロシン含有ペプチドおよび修飾因子が結合した前者のリンカーに基づく環状ウレア誘導体を放出するプロドラッグの例示的な(exemplaric)分解を示す。

40

【 0 2 8 1 】

スキーム 3

【化 6 3】



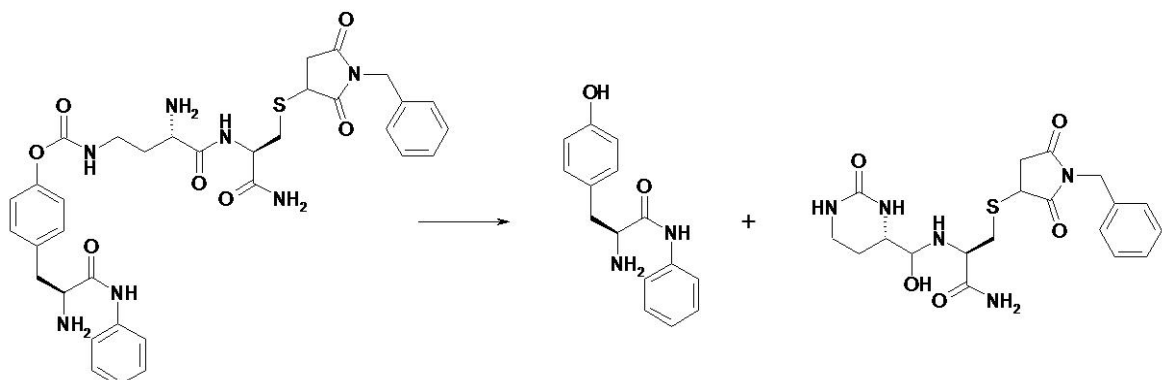
【 0 2 8 2 】

実施例 1C、0-[(3S)-3-アミノ-4-((2R)-1-アミノ-3-[(1-ベンジル-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)スルファニル]-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-4-オキソブチル]カルバモイル-N-フェニル-L-チロシニアミドを用いた、切断反応は以下の通りである:

【 0 2 8 3 】

スキーム 4

【化 6 4】



【 0 2 8 4 】

1) 試験記載 (インピトロ)

異なるリンカーの安定性に関する動態研究のために、0.3 mg の乾燥(dry)試験化合物を 0.5 ml アセトニトリルに溶解する。より良好な希釈のために、サンプルを約 10 秒間超音波処理(sonified)する。次いで1.0 mlのバッファー溶液を添加し、サンプルを再び超音波処理(sonified)する。

【 0 2 8 5 】

使用する溶液/バッファーの化学組成:

pH 4: 1 リットルの脱イオン水を1N 塩酸を用いてpH 4に調整した

pH 7.4: 90 g 塩化ナトリウム、13.61 gリン酸二水素カリウムおよび83.35 g 1 M 水酸化ナトリウム溶液を1 リットルの脱イオン水に溶解した。この溶液を1:10の比にて水により希釈した。

【 0 2 8 6 】

試験化合物濃度を室温で24時間の間毎時間HPLCにより分析する。試験化合物の量 (quantity)をピーク面積により決定する。

【 0 2 8 7 】

HPLC 方法: DAD (G1315B)、バイナリー・ポンプ (g1312A)、オートサンプラー (G1329A)、カラムサーモスタット (G1330B)を備えた、Agilent 1100、カラム: Kromasil 100 C18 / 250 mm x 4 mm / 5 μ m、カラム温度: 30 、溶出液 A: 水 + 5 ml 過塩素酸/l、溶出液 B: アセトニトリル、グラジエント: 0-1.0分 90% A、10% B; 1.0-20.0 分 10% A、90% B; 20.0-21.0 分 10% A、90% B; 21.0-23.0 分 90% A、10% B; 23.0-25.0 分 90% A、10% B; 流速: 1.5 ml/分、検出: 210 nm、注入体積: 10 μ l。

【 0 2 8 8 】

試験化合物の切断の結果を表1に示す。

【 0 2 8 9 】

表 1:

【表 1 1】

実施例番号	% 切断 pH 4、0時間	% 切断 pH 4、24時間	% 切断 pH 7.4、0時間	% 切断 pH 7.4、6時間	% 切断 pH 7.4、24時間
1C	0	1	0	7	21
2C	0	0	0	6	21
3C	0	0	0	2	11
4C	0	0	0	23	65
5C	0	0	0	75	100
6C	0	0	0	6	20
7C	0	0	0	6	23
8C	0	0	0	6	23
9C	0	0	0	7	25
10Cb	0	0	0	4	14
11C	0	19	0	100	100
12C	0	0	0	29	76

【 0 2 9 0 】

データは、実施例 11Cが、pH4においてさえ、非常に急速に切断されることを示す。実施例 4C、実施例 5Cおよび実施例 12Cは急速に切断されるが、一方、実施例 3Cおよび実施例 10Cbはゆっくりと切断される。その他のすべては、中程度の切断動力学を有する。

【 0 2 9 1 】

C. 医薬組成物の例示的態様

本発明による化合物は、以下のようにして医薬調製物へと変換することができる:

【 0 2 9 2 】

静脈内 (i.v.) 溶液:

本発明による化合物を生理的に許容される溶媒（例えば、pH 4からpH 7のバッファー、等張塩化ナトリウム溶液、グルコース溶液 5% および/または PEG 400 溶液 30%）に飽和溶解度未満の濃度にて溶解する。溶液を濾過により滅菌し、無菌の発熱物質-非含有注射容器に充填する。

【 0 2 9 3 】

皮下 (s.c.) 溶液:

本発明による化合物を、生理的に許容される溶媒（例えば、pH 4 からpH 7のバッファー、等張塩化ナトリウム溶液、グルコース溶液 5% および/または PEG 400 溶液 30%）に飽和溶解度未満の濃度にて溶解する。溶液を濾過により滅菌し、無菌の発熱物質-非含有注射容器に充填する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00

(74)代理人 100114188
弁理士 小野 誠

(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100151448
弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文

(72)発明者 インゴ・フランメ
ドイツ 5 1 5 8 0 ライヒスホーフ、アウフ・デン・シュミッテン 1 番

(72)発明者 ヨハネス・ケーベルリング
ドイツ 4 1 4 6 6 ノイス、アツァリエンシュトラッセ 3 0 番

(72)発明者 ハンス・ゲオルク・レルヒエン
ドイツ 5 1 3 7 5 レーフェルクーゼン、ジュールダーシュトラッセ 3 番

(72)発明者 ニルス・グリーベノウ
ドイツ 4 1 5 4 1 ドルマーゲン、クアフュルステンシュトラッセ 3 9 番

(72)発明者 ルドルフ・ショーエ・ローブ
ドイツ 4 2 3 2 7 ヴッパータール、アルントシュトラッセ 1 0 アー番

(72)発明者 スヴェン・ヴィトロック
ドイツ 4 2 1 0 9 ヴッパータール、アム・ゾンネンシャイン 6 0 番

(72)発明者 ウルズラ・クレンツ
ドイツ 4 2 7 9 9 ライヒリンゲン、アム・クロスター 3 3 番

審査官 中島 芳人

(56)参考文献 特表 2 0 1 4 - 5 3 2 6 8 2 (J P , A)
特表 2 0 0 9 - 5 3 1 3 2 5 (J P , A)
特表 2 0 0 7 - 5 3 1 7 3 5 (J P , A)

米国特許出願公開第2009/0186832 (US, A1)
特表2013-500950 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C

A61K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)