

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3833704号

(P3833704)

(45) 発行日 平成18年10月18日(2006.10.18)

(24) 登録日 平成18年7月28日(2006.7.28)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 F 9/30 (2006.01)
 A 6 1 K 31/66 (2006.01)
 A 6 1 P 25/02 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/06 (2006.01)

C O 7 F 9/30
 A 6 1 K 31/66
 A 6 1 P 25/02
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/06

請求項の数 6 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-503179
 (86) (22) 出願日 平成7年6月19日(1995.6.19)
 (65) 公表番号 特表平10-502081
 (43) 公表日 平成10年2月24日(1998.2.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1995/007128
 (87) 国際公開番号 W01996/000732
 (87) 国際公開日 平成8年1月11日(1996.1.11)
 審査請求日 平成14年5月15日(2002.5.15)
 (31) 優先権主張番号 08/267,630
 (32) 優先日 平成6年6月29日(1994.6.29)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者
 シューリング コーポレイション
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 033, ケニルワース, ギャロッピング
 ヒル ロード 2000
 (74) 代理人
 弁理士 山本 秀策
 (72) 発明者
 マックキトリック, ブライアン エイ.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 003, ブルームフィールド, ローレル
 アベニュー 67
 (72) 発明者
 シーザーニッキ, マイケル エフ.
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 060, ウォッチャング, ギルダースリ
 ーブ プレイス 30

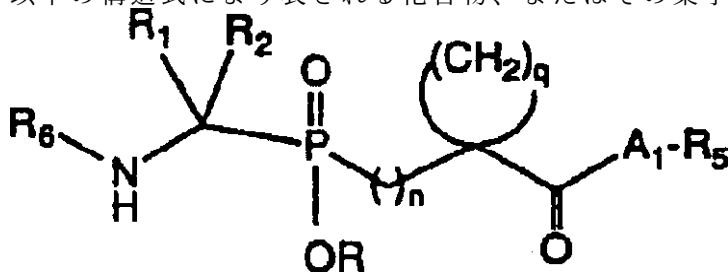
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホスフィン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造式により表される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩：

ここで、Rは、Hまたは(C₁—C₈)アルキルであり；R₁およびR₂は、独立して、以下からなる群から選択される：H、(C₁—C₈)アルキル、アリールおよびアリール(C₁—C₈)アルキル；R₅は—OR₉であり、ここで、R₉は水素または(C₁—C₈)アルキルであり；

nは1であり；

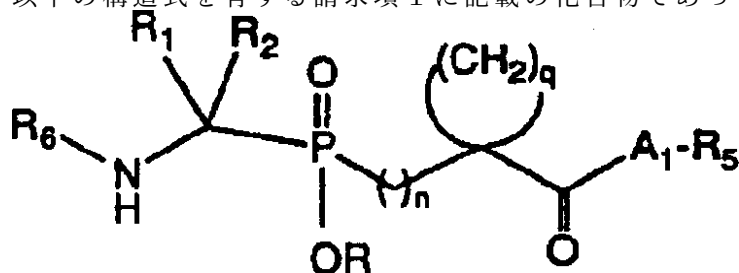
qは4～6であり；

A₁およびR₅は一緒になってα-アミノアシル誘導体の基を形成し、ここで、A₁は、α-イミノ基にて分子に結合する2価のα-イミノアシル基であり、そしてここで、R₅は、A₁のアシル末端に結合し；R₆は、フェニルメトキシカルボニル、アリールカルボニルまたは—A₂—R₇であり、こ

ここで、 A_2 は、アシル末端にて分子に結合する2価の α -イミノアシル基であり、そしてここで R_7 は、該 α -イミノ原子に結合した R_8SO_2- であり、ここで R_8 は、 (C_1-C_8) アルキルであり、
該 α -アミノアシル誘導体および該 α -イミノアシル基は、Rキラル形態またはSキラル形態の天然の α アミノ酸に由来する、
化合物。

【請求項2】

以下の構造式を有する請求項1に記載の化合物であって、



10

ここで、Rは、Hまたはメチルであり；

R_1 および R_2 は、独立して、以下からなる群から選択される：H、 (C_1-C_8) アルキル、ベンジル、ナフチルメチルおよび置換されたベンジルであり、ここで該置換基は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-O$ -ベンジル、 $-OSO_2CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-CO(O)H$ およびホルホルノカルボニルからなる群より選択され、；

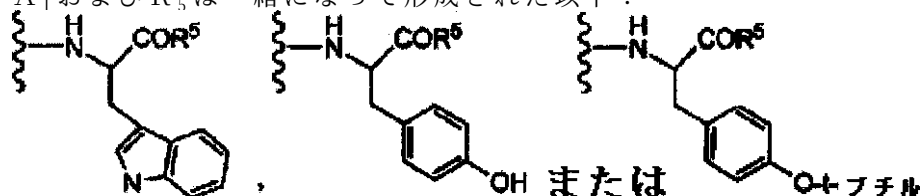
20

R_5 は $-OR_9$ であり、ここで、 R_9 は水素または (C_1-C_8) アルキルであり；

n は1であり；

q は4～6であり；

A_1 および R_5 は一緒になって形成された以下：

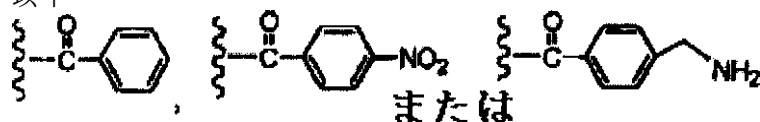


であり、

30

R_6 は、フェニルメトキシカルボニル、 $-C(O)-CH(NHSO_2CH_3)-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-C(O)-CH(NHSO_2CH_3)-(CH_2)_4-NH-C(O)-O-C_6H_5$ -フェニル、

以下



である、

化合物。

【請求項3】

40

以下からなる群から選択される請求項1に記載の化合物：N-[[1-[[ヒドロキシ[2-フェニル-1(R)-[[フェニルメトキシ]カルボニル]アミノ]エチル]ホスフィニル]メチル]シクロペンチル]カルボニル]-L-トリプトファン；

N-[[1-[[ヒドロキシ[2-(4-メトキシフェニル)-1(R,S)-[[フェニルメトキシ]カルボニル]アミノ]エチル]ホスフィニル]メチル]シクロペンチル]カルボニル]-L-トリプトファン；

N-[[1-[[ヒドロキシ[2-フェニル-1(R)-[[フェニルメトキシ]カルボニル]アミノ]エチル]ホスフィニル]メチル]シクロペンチル]カルボニル]-L-チロシン；

N-[[1-[[ヒドロキシ[2-フェニル-1(R)-[[2(S)-[(メチルスル

50

ホニル) アミノ] -1-オキソ-6- [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] ヘキシル] アミノ] エチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファン;

N- [[1- [[ヒドロキシ [2- (4-メトキシフェニル) -1 (R, S) - [[2 (S) - [(メチルスルホニル) アミノ] -1-オキソ-6- [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] ヘキシル] アミノ] エチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファン;

N- [[1- [[ヒドロキシ [2- (4-ヒドロキシフェニル) -1 (R, S) - [[2 (S) - [(メチルスルホニル) アミノ] -1-オキソ-6- [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] ヘキシル] アミノ] エチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファン;

10

N- [[1- [[ヒドロキシ [2- フェニル-1 (R) - [[2 (S) - [(メチルスルホニル) アミノ] -1-オキソ-6- [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] ヘキシル] アミノ] エチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-チロシン;

N- [[1- [[ヒドロキシ- [1 (R) - [[6-アミノ-2 (S) - [(メチルスルホニル) アミノ] -1-オキソヘキシル] アミノ] -2-フェニルエチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファンリチウム塩;

N- [[1- [[ヒドロキシ- [1 (R, S) - [[6-アミノ-2 (S) - [(メチルスルホニル) アミノ] -1-オキソヘキシル] -アミノ] -2- (4-メトキシフェニル) エチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファンリチウム塩;

20

N- [[1- [[ヒドロキシ- [1 (R, S) - [[6-アミノ-2 (S) - [(メチルスルホニル) アミノ] -1-オキソヘキシル] -アミノ] -2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファンリチウム塩;

N- [[1- [[ヒドロキシ- [1 (R) - [[6-アミノ-2 (S) - [(メチルスルホニル) アミノ] -1-オキソヘキシル] -アミノ] -2-フェニルエチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-チロシンリチウム塩;

N- [[1- [[ヒドロキシ- [1 (R) - [[4- (アミノメチル) ベンゾイル] アミノ] -2-フェニルエチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファン;

30

N- [[1- [[ヒドロキシ- [1 (R) - [[4-ニトロベンゾイル] アミノ] -2-フェニルエチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファン;

N- [[1- [[ヒドロキシ [2- [4- (4-モルホリンカルボニル) フェニル] -1 (R, S) - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] エチル] -ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファン; および N- [[1- [[ヒドロキシ [2- (4-ヒドロキシフェニル) -1 (R, S) - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] エチル] -ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファン。

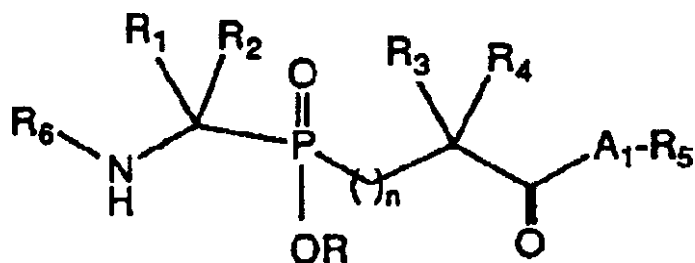
40

【請求項4】

エンドセリン変換酵素を阻害する処置が必要な哺乳類において、該エンドセリン変換酵素を阻害するに有効な量の請求項1、2または3のいずれかに記載の化合物を、薬学的に受容可能なキャリアー中に含む薬学的組成物。

【請求項5】

以下の構造式により表される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩の、エンドセリン変換酵素を阻害する薬剤を調製するための使用;



ここで、Rは、Hまたは(C₁—C₈)アルキルであり；

R₁およびR₂は、独立して、以下からなる群から選択される：H、(C₁—C₈)アルキル、アリールおよびアリール(C₁—C₈)アルキル；

R₃およびR₄は、独立して、H、アルキルおよびC₅—C₇環からなる群より選択され；

R₅は—OR₉であり、ここで、R₉は水素または(C₁—C₈)アルキルであり；

nは1であり；

qは4～6であり；

A₁およびR₅は一緒になってα-アミノアシル誘導体の基を形成し、ここで、A₁は、α-イミノ基にて分子に結合する2価のα-イミノアシル基であり、そしてここで、R₅は、A₁のアシル末端に結合し；

R₆は、フェニルメトキシカルボニル、アリールカルボニルまたは—A₂—R₇であり、ここで、A₂は、アシル末端にて分子に結合する2価のα-イミノアシル基であり、そしてここでR₇は、該α-イミノ原子に結合したR₈SO₂—であり、ここでR₈は、(C₁—C₈)アルキルであり、

該α-アミノアシル誘導体および該α-イミノアシル基は、Rキラル形態またはSキラル形態の天然のαアミノ酸に由来する、使用。

【請求項6】

前記化合物が：

以下からなる群から選択される化合物：N—[[1—[[ヒドロキシ[2-フェニル-1(R)—[[フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]—ホスフィニル]メチル]シクロペンチル]カルボニル]—L—トリプトファン；

N—[[1—[[ヒドロキシ[2-(4-メトキシフェニル)-1(R, S)—[[フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]—ホスフィニル]メチル]シクロペンチル]カルボニル]—L—トリプトファン；

N—[[1—[[ヒドロキシ[2-フェニル-1(R)—[[フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]エチル]—ホスフィニル]メチル]シクロペンチル]カルボニル]—L—チロシン；

N—[[1—[[ヒドロキシ[2-フェニル-1(R)—[[2-(S)—[(メチルスルホニル)アミノ]—1-オキソ-6-[[フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]ヘキシル]アミノ]エチル]—ホスフィニル]メチル]シクロペンチル]カルボニル]—L—トリプトファン；

N—[[1—[[ヒドロキシ[2-(4-メトキシフェニル)-1(R, S)—[[2(S)—[(メチルスルホニル)アミノ]—1-オキソ-6-[[フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]ヘキシル]アミノ]エチル]—ホスフィニル]メチル]シクロペンチル]カルボニル]—L—トリプトファン；

N—[[1—[[ヒドロキシ[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1(R, S)—[[2(S)—[(メチルスルホニル)アミノ]—1-オキソ-6-[[フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]ヘキシル]アミノ]エチル]—ホスフィニル]メチル]シクロペンチル]カルボニル]—L—トリプトファン；

N—[[1—[[ヒドロキシ[2-フェニル-1(R)—[[2(S)—[(メチルスルホニル)アミノ]—1-オキソ-6-[[フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]ヘキシル]アミノ]エチル]—ホスフィニル]メチル]シクロペンチル]カルボニル]—L—

10

20

30

40

50

チロシン；

N- [[1- [[ヒドロキシ- [1 (R) - [[6-アミノ-2 (S) - [(メチルスルホニル) アミノ] -1-オキソヘキシル] アミノ] -2-フェニルエチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファンリチウム塩；

N- [[1- [[ヒドロキシ- [1 (R, S) - [[6-アミノ-2 (S) - [(メチルスルホニル) アミノ] -1-オキソヘキシル] -アミノ] -2- (4-メトキシフェニル) エチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファンリチウム塩；

N- [[1- [[ヒドロキシ- [1 (R, S) - [[6-アミノ-2 (S) - [(メチルスルホニル) アミノ] -1-オキソヘキシル] -アミノ] -2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファンリチウム塩；

10

N- [[1- [[ヒドロキシ- [1 (R) - [[6-アミノ-2 (S) - [(メチルスルホニル) アミノ] -1-オキソヘキシル] -アミノ] -2-フェニルエチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-チロシンリチウム塩；

N- [[1- [[ヒドロキシ- [1 (R) - [[4- (アミノメチル) ベンゾイル] アミノ] -2-フェニルエチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファン；

N- [[1- [[ヒドロキシ- [1 (R) - [[4-ニトロベンゾイル] アミノ] -2-フェニルエチル] ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファン；

20

N- [[1- [[ヒドロキシ [2- [4- (4-モルホリンカルボニル) フェニル] -1 (R, S) - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] エチル] -ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファン；およびN- [[1- [[ヒドロキシ [2- (4-ヒドロキシフェニル) -1 (R, S) - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] エチル] -ホスフィニル] メチル] シクロペンチル] カルボニル] -L-トリプトファン、ならびにN- [2- [[ヒドロキシ [1- [[2 (S) - [(メチルスルホニル) アミノ] -1-オキソ-6- [[フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] ヘキシル] アミノ] -2- (2-ナフタレニル) エチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチル-1-オキソペンチル] -L-トリプトファンニナトリウム塩、およびN- [2- [[ヒドロキシ [3-メチル-1- [[2- [(メチルスルホニル) アミノ] -1-オキソ-6- [[フェニルメトキシ) -カルボニル] アミノ] ヘキシル] アミノ] ブチル] ホスフィニル] メチル] -4-メチル-1-オキソペンチル] -L-トリプトファンニナトリウム塩からなる群から選択される、請求項5に記載の使用。

30

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は、エンドセリン (endothelin) 変換酵素の阻害剤としてのホスフィン酸誘導体の使用、新規ホスフィン酸誘導体、および該新規化合物を含有する薬学的組成物に関する。エンドセリンは、ペプチドのファミリーであり、エンドセリン-1、エンドセリン-2、エンドセリン-3 (ET-1、ET-2、およびET-3) を包含し、これらは強力な血管収縮能力、および分裂促進能力を示す。ET-1 (その前駆体ビッグ-エンドセリン-1 (BET-1) より100倍強力である) は、BET-1からエンドセリン変換酵素 (ECE) により遊離すると考えられている。S.Bertenshawら、*J. Med. Chem.*, 36 (1993)、173-176頁を参照のこと。エンドセリンレセプターブロッカーは、腎臓病の進行における傷害に対して保護すると報告されている。A.Benigniら、*Kidney International*, 44 (1993)、440-444頁を参照のこと。それゆえ、ECEの阻害 (これはまた、エンドセリンのレセプターに対して、エンドセリンを利用できなくする) は、エンドセリンの過剰な産生により特徴付けられる疾患状態を処置し得る。従って、本発明のホスフィン酸誘導体は、心筋虚血、うっ血性心不全、不整脈、高血圧、肺高血圧、喘息、大脳欠陥痙攣、クモ膜下出血、子癇前症、創傷治癒、月経制御、急性／慢性腎不全、腎臓虚血、腎臓糸球体硬化症、アテローム硬化症、バーガー病、タカヤス動

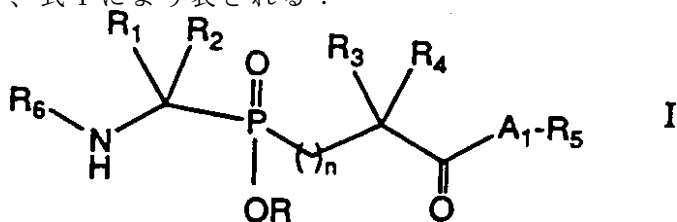
40

50

肺炎、糖尿病合併症、肺ガン、胃腸疾患、内毒素ショック、および敗血症の治療に有用である。

発明の要旨

エンドセリン変換酵素阻害剤として使用される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、式 I により表される：



10

ここで、Rは、H、(C₁–C₈) アルキル、またはアルカノイルオキシメチレンであり；R₁、R₂、R₃およびR₄は、独立して、以下からなる群から選択される：H、(C₁–C₈) アルキル、(C₁–C₈) アルケニル、(C₁–C₈) アルケニル (C₁–C₈) アルキル、アリール、アリール (C₁–C₈) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C₁–C₈) アルキル、ヒドロキシ (C₁–C₈) アルキル、カルボキシ (C₁–C₈) アルキル、チオ (C₁–C₈) アルキル、(C₁–C₆) アルコキシチオ (C₁–C₈) アルキル、アミノ (C₁–C₈) アルキル、(C₁–C₈) アルキルアミノ (C₁–C₈) アルキル、シクロアルキル置換 (C₁–C₈) アルキル、およびヘテロシクロアルキル；あるいは、R₁およびR₂は、これらを結合する炭素と共に一緒になって、3～8員のシクロアルキル環を形成し、そしてR₃およびR₄は上記で定義された通りである；あるいはR₃およびR₄は、これらを結合する炭素と共に一緒になって、3～7員のシクロアルキル環を形成し、そしてR₁およびR₂は上記で定義された通りである；あるいはR₁およびR₂は一緒に、ならびにR₃およびR₄は一緒になって、各々上記のシクロアルキル環を形成し；

20

R₅は–OR₉または–NHR₉であり、ここで、R₉は水素または(C₁–C₈) アルキルであり；

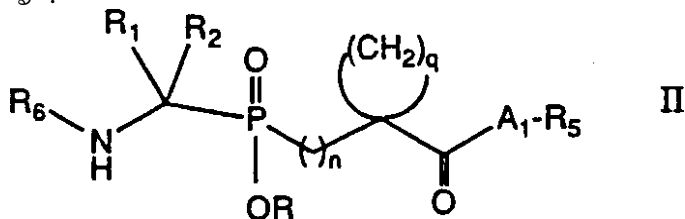
nは0または1であり；

A₁はp-アミノベンゾイルまたはp-アミノベンゼンスルホニルであり、あるいはA₁およびR₅は共にα-アミノアシル誘導体の基を形成し、ここで、A₁は、α-イミノ基で分子に結合する2価のα-イミノアシル基であり、そしてここで、R₅は、A₁のアシル末端に結合し；

30

R₆は、フェニルメトキシカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、または–A₂–R₇であり、ここで、A₂は、アシル末端で分子に結合する2価のα-イミノアシル基であり、そしてここでR₇は、H、R₈OCO–、R₈SO₂–、およびR₈NHCO–からなる群から選択されるα-イミノ原子上の置換基であり、ここでR₈は、アリール、アリールメチル、または(C₁–C₈) アルキルである。

本発明の新規化合物は、構造式IIに表される化合物またはその薬学的に受容可能な塩である：



40

ここで、Rは、H、(C₁–C₈) アルキル、またはアルカノイルオキシメチレンであり；R₁およびR₂は、独立して、以下からなる群から選択される：H、(C₁–C₈) アルキル、(C₁–C₈) アルケニル、(C₁–C₈) アルケニル (C₁–C₈) アルキル、アリール、アリール (C₁–C₈) アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール (C₁–C₈) アルキル、ヒドロキシ (C₁–C₈) アルキル、カルボキシ (C₁–C₈) アルキル、チオ (C₁–C₈) アルキル、(C₁–C₆) アルコキシチオ (C₁–C₈) アルキル、アミノ (C₁–C₈) ア

50

ルキル、(C₁—C₈) アルキルアミノ (C₁—C₈) アルキル、シクロアルキル—置換 (C₁—C₈) アルキル、およびヘテロシクロアルキル；あるいは、R₁およびR₂は、これらを結合する炭素と共に一緒になって、3～8員のシクロアルキル環を形成する；

R₅は—OR₉または—NHR₉であり、ここで、R₉は水素または(C₁—C₈) アルキルであり；

nは0または1であり；

qは4～6であり；

A₁はp-アミノベンゾイルまたはp-アミノベンゼンスルホニルであり、あるいはA₁およびR₅は共にα-アミノアシル誘導体の基を形成し、ここで、A₁は、α-イミノ基で分子に結合する2価のα-イミノアシル基であり、そしてここで、R₅は、A₁のアシル末端に結合し；

10

R₆は、フェニルメトキシカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、または—A₂—R₇であり、ここで、A₂は、アシル末端で分子に結合する2価のα-イミノアシル基であり、そしてここでR₇は、H、R₈OCO—、R₈SO₂—、およびR₈NHCO—からなる群から選択されるα-イミノ原子上の置換基であり、ここでR₈は、アリール、アリールメチル、または(C₁—C₈) アルキルである。

式Iの好ましい化合物は、A₁—R₅が、L-トリプトファン、L-チロシニル、またはL-O-メチルチロシニルである化合物である。R₁およびR₂が、独立して、H、アリールアルキル、分枝アルキル、およびシクロアルキルからなる群から選択される式Iの化合物もまた、好ましい。特に好ましくは、R₁およびR₂の一方が水素であり、そして他方がベンジル、2-ナフチルメチル、または分枝アルキルである化合物である。

20

好ましい化合物の他のグループは、R₃およびR₄が、独立して、水素およびアルキルからなる群から選択され、好ましくはアルキル基はイソ-プロピルおよびイソ-ブチルであるか、あるいはR₃およびR₄が共に、それらを結合する炭素と一緒に、5員または7員のシクロアルキル環を形成するものである。

式Iの好ましい化合物においては、nは1である。Rが水素であり、そしてR₅がヒドロキシである式Iの化合物もまた、好ましい。

式Iの好ましい化合物のさらに別のグループは、R₆がフェニルメトキシカルボニルまたはA₂—R₇であるものである。ここでA₂は、RまたはSキラル形態の天然α-アミノ酸（好ましくは、リジン、ε-CBZリジン、アルギニン、イソロイシン、ロイシン、バリン、フェニルアラニン、アラニン、グリシン、またはチロシン）から誘導されるα-イミノアシル基であり、そしてR₇はベンジルオキシカルボニルまたはメタンスルホニルである。

30

同様に、式IIの好ましい化合物は、A₁—R₅が、L-トリプトファン、L-チロシニル、またはL-O-メチルチロシニルである化合物である。

R₁およびR₂が、独立して、H、アリールアルキル、および分枝アルキルからなる群から選択される式IIの化合物もまた、好ましい。特に好ましくは、R₁およびR₂の一方が水素であり、そして他方がベンジル、2-ナフチルメチル、または分枝アルキルである化合物である。

式IIの好ましい化合物においては、nは1である。qについて好ましい値は4である。Rが水素であり、そしてR₅がヒドロキシである式IIの化合物もまた、好ましい。

40

式IIの好ましい化合物のさらに別のグループは、R₆がフェニルメトキシカルボニルまたはA₂—R₇であるものである。ここでA₂は、RまたはSキラル形態の天然α-アミノ酸（好ましくは、リジン、ε-CBZリジン、アルギニン、イソロイシン、ロイシン、バリン、フェニルアラニン、アラニン、グリシン、またはチロシン）から誘導されるα-イミノアシル基であり、そしてR₇はベンジルオキシカルボニルまたはメタンスルホニルである。

本発明はまた、式Iの化合物のエンドセリン変換酵素阻害剤としての使用に関し、特に式IIの化合物のエンドセリン変換酵素阻害剤としての使用に関する。

他の局面において、本発明は、式IIの化合物を薬学的に受容可能なキャリア中に含有する薬学的組成物に関する。

【図面の簡単な説明】

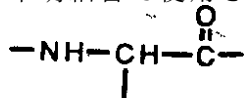
50

図1および図2は、麻酔されたラットのBET-1に対する血圧上昇応答についての本発明の2つの化合物（以下に示される）の効果を示す図である。

図3、4、5、および6は、単離灌流されたモルモットの肺における虚血／低酸素症誘発されたET-1放出についての本発明の4つの化合物（以下に示される）の効果を示す図である。

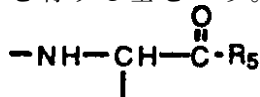
詳細な説明

本明細書で使用される用語「2価の α -イミノアシル基」とは、構造式



アミノ酸側鎖

を有する基をいう。同様に、用語「 α -アミノアシル誘導体の基」は、構造式



アミノ酸側鎖

の基をいう。 α -イミノアシル基および α -アミノアシル誘導体は、RまたはSキラル形態の天然 α -アミノ酸またはエステルから誘導される。

本明細書で使用される用語「アルキル」は、1個～8個の炭素原子の直鎖または分枝アルキル鎖を意味する。「アルコキシ」は、1個～6個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味する。「アルケニル」は、1つまたはそれ以上の二重結合を鎖中に共役または非共役にて有する1個～8個の炭素原子の直鎖または分枝鎖を意味する。

「シクロアルキル」は、3個～6個の炭素原子の飽和炭素環式環を意味する。「ヘテロシクロアルキル」は、3員～6員の飽和環を意味し、ここで、1個～3個の環の構成要素は、独立して、イオウ、酸素、および窒素からなる群から選択され得、例えば、テトラヒドロフラン、チオピラニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、またはテトラヒドロチオフェニルである。

「アルカノイルオキシメチレン」は、式 低級アルキル-C(O)-O-CH₂-を有する基を意味する。

本明細書で使用される用語「アリール」は、フェニル、インダニル、ナフチル、またはテトラヒドロナフチル環を意味し、H、アルキル、-OH、アルコキシ、カルボキシ、ハロ、アミノアルキル、カルバミル、-NO₂、トリフルオロメチル、モルホリンカルボニル、フェニル、フェノキシ、ベンゾイルオキシ、およびフェニルチオからなる群から選択される1つまたはそれ以上の置換基を有するか、またはフェニル環上の隣接アルキルおよびアルコキシ置換基は、5員環または6員環（例えば、ジヒドロベンゾフラン）を形成する。

「ヘテロアリール」は、フラニル、チエニル、ピロリル、またはそれらのベンゾ縮合形態（例えば、インドリルおよびベンゾフラン）を表し、必要に応じて、アリールについて記載したように置換される。

「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素基をいう。

本発明の化合物は、少なくとも1つの不斉炭素原子を有し、それゆえ、全ての異性体（ジアステレオマーおよび回転異性体を含む）は、本発明の一部として意図される。本発明は、両方とも純粋な形態および混合物（ラセミ混合物を含む）でのdおよびl異性体を含む。異性体は、通常の技術を用いて、エナンチオマーの出発物質を反応させることによって、あるいは式IまたはIIの化合物の異性体を分離することによって調製され得る。異性体はまた、例えば、二重結合が存在する場合には、幾何異性体を含み得る。このような幾何異性体の全ても、本発明について意図される。

当業者は、式IまたはIIのいくつかの化合物について、一方の異性体が他方の異性体よりも薬理的に活性が大きいことを示すということを理解する。

アミノ基を有する本発明の化合物は、有機および無機酸と薬学的に受容可能な塩を形成し得る。塩形成のための適切な酸の例には、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ

10

20

30

40

50

酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ならびに当業者に周知の他の鉱酸およびカルボン酸がある。塩は、遊離塩基形態と、塩を生成するに十分な量の所望の酸とを接触させることにより調製される。遊離塩基形態は、塩を適切な塩基性希釈水溶液（例えば、希釈 NaHCO_3 水溶液）で処理することにより再生成され得る。遊離塩基形態は、特定の物理的性質（例えば、極性溶媒中の溶解度）において各塩形態といくぶん異なるが、塩は、その他の点では、本発明の目的においてその各遊離塩基形態と等価である。

酸性である本発明の化合物は、無機および有機塩基と薬学的に受容可能な塩を形成する。このような塩の例には、アルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩があり、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、金塩、および銀塩がある。薬学的に受容可能なアミンにより形成される塩もまた含まれ、例えば、アンモニア塩、アルキルアミン塩、ヒドロキシアルキルアミン塩、N-メチルグルカミンなどがある。

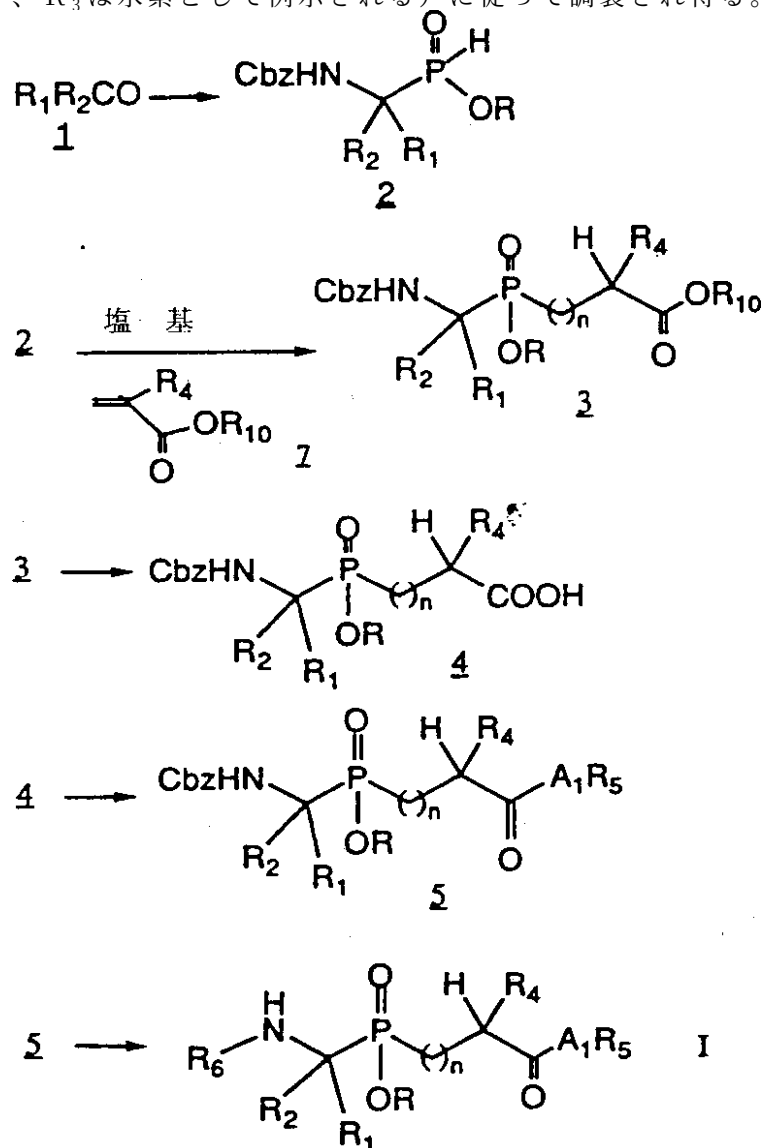
10

式 I および II の化合物は、当業者に公知の方法によって、市販の出発物質を用いて調製されるか、または公知の方法により容易に調製される。以下の説明で、本発明の化合物を調製する 2 つのプロセスを例示する。

プロセス A :

R_3 および R_4 の一方が水素であり、そして他方が上記で定義される通りであり、そして残りの変数が上記で定義される通りである式 I の化合物は、以下の反応スキーム（ここでは、 R_3 は水素として例示される）に従って調製され得る。

20



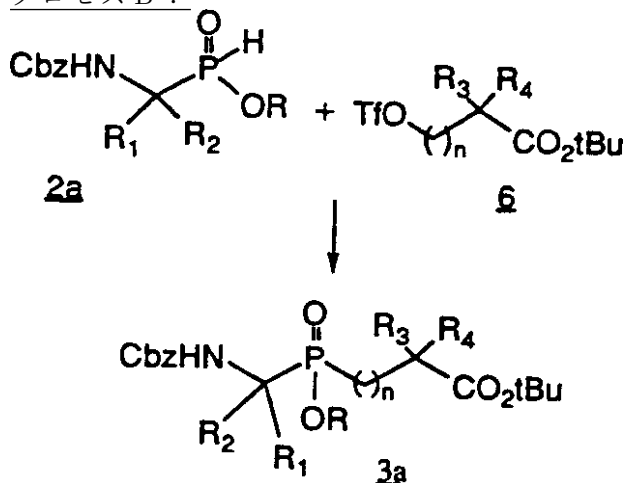
30

40

50

ホスフィン酸 2（ここで、 R_1 、 R_2 および R は、上記で定義された通りであり、そして Cbz はベンジルオキシカルボニルである）は公知化合物であり、そしてカルボニル化合物 1 から公知の方法により調製され得る。あるいは、アミノ基は、他の適切な保護基（例えば、*tert*-ブトキシカルボニル）により保護され得る。ホスフィン酸 2 を、共役付加生成物 3（ここで、 n は1である）に、公知の方法によりまたは公知方法の改変により転換する。公知の方法では、ホスフィン酸 2 を、1当量の適切な塩基（例えば、 NaH ）で脱プロトン化し、そしてテトラヒドロフラン（THF）のような溶媒中でアクリレート 7 と反応させる（ここで、 R_{10} は、カルボン酸保護基であり、例えば、メチル、エチル、ベンジル、2-トリメチルシリルエチル、または3,4-ジメトキシベンジルである）。化合物 3 は脱保護されて、標準的な方法論を用いて酸 4 となる。酸 4 は、適切なカップリング剤（例えば、1, 1'-カルボニルジイミダゾール）を用いて有機溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド（DMF））中で、アミノ酸エステル（例えば、トリプトファンメチルエステル）とカップリングされ、化合物 5 となる。化合物 5 は、標準ペプチドカップリング手順および必要ならば保護基操作により化合物 I にさらに合成され得る。

プロセス B:



ホスフィン酸エステル 2 a（ここで、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、および R_4 は上記で定義された通りである）は、適切な塩基（例えば、リチウムジイソプロピルアミド（LDA））で適切な溶媒（例えば、THF）中にて低温で脱プロトン化され、次いで式 6 のトリフレート（Tf）と反応され、化合物 3 a となる。化合物 3 a は、プロセス A に記載した方法により式 I の化合物にさらに合成され得る。

上記プロセスの出発物質は当該分野で公知であるか、あるいは公知方法により調製され得る。これらのいくつかは、以下の調製例に例示される。

本発明は、ECEを阻害する方法に関し、この方法は、このような処置が必要な哺乳類に、本発明の式 I の化合物のECE阻害に有効な量を投与する工程を包含する。式 I の化合物は、好ましくは、薬学的に受容可能なキャリア中にて、特に経口投与に適切な薬学的キャリア中にて投与される。

処置局面の方法に加えて、式 II の新規化合物もまた特許請求され、それゆえ、本発明はまた、式 II の化合物のECE阻害に有効な量を薬学的に受容可能なキャリア中に含有する薬学的組成物に関する。

式 I または II の化合物は、任意の通常の経口投薬形態（例えば、カプセル剤、錠剤、散剤、カシェ剤、懸濁剤または水剤）で投与され得る。処方物および薬学的組成物は、従来の薬学的に受容可能な賦形剤および添加物ならびに従来の技術を用いて調製し得る。このような薬学的に受容可能な賦形剤および添加物としては、非毒性の相溶性の充填剤、結合剤、崩壊剤、緩衝液、防腐剤、抗酸化剤、滑沢剤、調味剤、増粘剤、着色剤、乳化剤などが挙げられる。式 I の化合物を含有する同様の薬学的組成物もまた、調製され得る。

式 I または II の化合物の1日のECE阻害剤の用量は、1日当たり約0.1から約100mg/kg体重、好ましくは約10mg/kgである。従って、70kgの平均体重に対しては、用量レベルは1日

10

20

30

40

50

当たり約7 mgから約7 gの薬剤、好ましくは約700mgの薬剤であり、これらは単回または2-4回に分けて投与される。しかし、正確な用量は、かかっている臨床医により決定され、そして投与される化合物の効力、患者の年齢、体重、状態および応答に依存する。以下に、出発物質の調製例および式IおよびIIの化合物を得るためのプロセスの実施例を示す。調製例および実施例において、以下の略語が用いられる：R.T.は室温である。飽和 (sat'd) は飽和 (saturated) である。aq. は水溶液である。EtOAcは酢酸エチルである。Et₂Oはジエチルエーテルである。EDCは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩である。HOBTは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物である。HOAcは酢酸である。Msはメタンスルホン酸である。Cbzはカルボベンジルオキシである。そしてBocはt-ブトキシカルボニルである。

10

調製例 1

4-((1,1-ジメチルエトキシカルボニル) アミノメチル) 安息香酸

1M NaOH (50ml)、1,4-ジオキサン (100ml)、およびH₂O (50ml) 中の4-(アミノメチル) 安息香酸 (7.6 g、50mmol) の氷冷溶液に、ジ-t-ブチルジカーボネート (12.0 g、55mmol) を迅速に攪拌しながら添加する。混合物を1時間攪拌し、次いでエバポレートして、体積を減らす。得られた水溶液を氷浴中で冷却し、EtOAc (250ml) の層で覆い、そして濃HClで酸性化する。水層をEtOAc (2×100ml) で抽出し、一緒にしたEtOAc層を飽和NaClで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そしてエバポレートして乾燥する。残渣を再結晶 (EtOAc/ヘキサン) して表題化合物 (7.78 g、62%) を針状結晶として得る。

分析計算値 C₁₃H₁₇N₂O₄: C, 62.14; H, 6.82; N, 5.57%. 実測値: C, 62.18; H, 6.82; N, 5.55%. FAB MS m/z 252 (M+H)⁺.

20

調製例 2

(4-メトキシフェニル) エタナール

トルエン (250ml) 中のメチル4-メトキシフェニルアセテート (45.0 g) の -78°C まで冷却した攪拌溶液に、DIBALHの1.5Mトルエン (167ml) 溶液を5時間かけて添加し、反応温度を-78°Cで保持する。さらに0.5時間攪拌し、次いで1:1の水/1M HCl (1500ml) およびEt₂O (500ml) に注ぐ。スラリーを1時間攪拌し、層を分離し、そして水層をEt₂O (2×500ml) で抽出する。一緒にした有機層を飽和NaHCO₃ (500ml) および飽和NaClで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そしてエバポレートしてオイルを得る。バルブ-バルブ蒸留 (bulb-to-bulb distillation) (100-130°C、1 mmHg) を行い、表題化合物 (33.9 g、90%) を無色液体として得る。

30

¹H Nmr

(CDCl₃) δ 9.71 (1H, t, J=2.4 Hz), 7.12 (2H, m), 6.89 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.61 (2H, m).

適切な出発物質、ならびに本質的に同様の手順を用いて、以下の化合物を調製する：

調製例 2 A: [(4-フェニルメトキシ) フェニル] エタナール

¹H Nmr (CDCl₃) δ 9.76 (1H, t, J=2.4 Hz), 7.49-7.37 (5H, m), 7.17 (2H, m), 7.02 (2H, m), 5.10 (2H, s), 3.66 (2H, m).

40

調製例 3

N-(トリフェニルメチル) - (4-メトキシフェニル) アセタールジミン

CH₂Cl₂ (100ml) 中の (4-メトキシフェニル) エタナール (28.92 g、0.193mol) およびMgSO₄ (20 g) の攪拌スラリーに、トリチルアミン (50.0 g、0.193mol) のCH₂Cl₂ (180ml) 溶液を10分かけて添加する。1時間後、混合物を濾過し、そして濾液をエバポレートして乾燥し、表題化合物を粘稠なオイルとして得る。

^1H Nmr (CDCl_3) δ 7.36-7.15 (16H, m), 7.15 (2H, m), 6.83 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.73 (2H, m).

適切な出発物質、ならびに本質的に同様の手順を用いて、以下の化合物を調製する。

調製例 3 A : N- (トリフェニルメチル) - [(4-フェニルメトキシ) フェニル] アセタールジミン

^1H Nmr (CDCl_3) δ 7.46-7.20 (21H, m), 7.13 (2H, m), 6.93 (2H, m), 5.08 (2H, m), 3.75 (2H, m).

調製例 4

1-アミノ-2- (4-メトキシ) フェニルエチル ホスフィン酸

適切な (neat) ビス (トリメチルシリル) ホスホナイトを、ヘキサメチルジシラザン (61 ml, 0.29mol) およびホスフィン酸アンモニウム (24 g, 0.29mol) から調製し、そして CH_2Cl_2 (100ml) で希釈する。 CH_2Cl_2 (250ml) 中の調製例 3 の攪拌氷冷溶液に N_2 下で、ビス (トリメチルシリル) ホスホナイトの溶液をカニューレにより添加する。反応混合物を室温にする。20時間後、反応混合物を氷浴中で冷却し、そして 85% EtOH (250ml) でクエンチする。4日後、沈殿物を回収し、85% EtOH で洗浄し、空気乾燥し、そして減圧乾燥して、表題化合物 (23.1 g, 56%) を白色粉末として得る。FAB MS m/z 216 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

適切な出発物質、ならびに本質的に同様の手順を用いて、以下の化合物を調製する：

調製例 4 A : 1-アミノ-2- (4-フェニルメトキシ) フェニルエチル ホスフィン酸

^1H Nmr ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFA}$) δ 8.21 (3H, bs), 7.41-7.28 (5H, m), 7.21 (2H, m), 7.03 (1H, d, $J=555.5$ Hz), 6.95 (2H, m), 5.06 (2H, s), 3.51 (1H, bm), 3.04 (1H, m), 2.81 (1H, td, $J=14.4, 8.9$ Hz). FAB MS m/z 292.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

調製例 5

2- (4-メトキシ) フェニル-1 (R,S) - [N- [(フェニルメトキシ) カルボニル]] -アミノエチル ホスフィン酸

氷冷 1M NaOH (100ml) 中の調製例 4 (21.5 g, 0.10mol) の攪拌溶液に、ベンジルクロロホルメート (16ml, 0.11mol) および 1M NaOH (100ml) を別々に添加し、そして 6 時間攪拌する。さらなるベンジルクロロホルメート (8 ml, 0.05mol) を添加し、そして反応混合物を 1M NaOH の添加により pH 9 に調節する。4 時間後、反応混合物を濃 HCl の添加により pH 1 に酸性化する。沈殿物を回収し、 H_2O で洗浄し、空気乾燥し、次いで減圧乾燥して、表題化合物 (34.8 g, 100%) を白色粉末として得る。FAB MS m/z 350 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

適切な出発物質、ならびに本質的に同様の手順を用いて、以下の化合物を調製する。

調製例 5 A : 1 (R,S) - [N- [(フェニルメトキシ) カルボニル]] アミノ-2- (4-フェニルメトキシ) フェニルエチル ホスフィン酸

^1H Nmr ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.71 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.46-7.28 (8H, m), 7.21 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.92 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=533.5$ Hz), 5.07 (2H, s), 4.96 (2H, m), 3.79 (1H, m), 2.95 (1H, dt, $J=14.4, 4.0$ Hz), 2.69 (1H, td, $J=14.4, 8.2$ Hz). FAB MS m/z 426.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

調製例 6

P (R,S) -2-フェニル-1 (R) - [(フェニルメトキシ) カルボニル] -アミノエチルホスフィン酸メチルエステル

氷冷の 10:1 の 1,4-ジオキサン/MeOH (150ml) 中の 2-フェニル-1 (R) - [(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノエチルホスフィン酸 (Baylisら, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1 (1984), p.2845) (3.12 g, 9.77mmol) の攪拌溶液に、エーテル中の過剰の CH_2N_2 を添加する。 CH_3OH を添加し、得られた懸濁液を分散し、そして反応混合物を室温にする。過剰の CH_2N_2 を HOAc の添加により消失させる。シロップになるまで反応混合物をエバポレートし、次いで EtOAc (100ml) 中に溶解し、飽和 NaHCO_3 (50ml) および飽和 NaCl で洗浄し

10

20

30

40

50

、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そしてエバポレートして表題化合物 (2.72 g、84%) を、放置すると結晶化するシロップとして得る。リンにおけるジアステレオマー混合物。

¹H Nmr (CDCl₃) δ

7.32-7.17 (10 H, m), 7.01* (0.4 H, d, J=558.8 Hz) および 6.99* (0.6 H, d, J=559.1 Hz), 5.18* (0.6 H, d, J=9.2 Hz) および 5.09* (0.4 H, d, J=9.0 Hz), 5.00* (0.8 H, s) および 4.98* (1.2 H, s), 4.21 (1H, m), 3.73* (1.8 H, d, J=11.4 Hz) および 3.72* (1.2 Hd, J=11.4 Hz), 3.15 (1H, m), 2.91 (1H, m).

★ジアステレオマーシグナル

10

適切な出発物質、ならびに本質的に同様の手順を用いて、以下の化合物を調製する：

調製例 6 A : P (R,S)-1 (R,S) - [(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ -2- (4-フェニルメトキシ) フェニルエチル ホスフィン酸メチルエステル

リンにおけるジアステレオマー混合物。

¹H Nmr (CDCl₃) δ 7.44-7.21

(10 H, m), 7.15-7.06 (2H, m), 7.04* (0.5 H, d, J= 556.0 Hz), 7.02* (0.5 H, d, J=556.0 Hz), 6.88 (2H, m), 5.08-4.97 (5H, m), 4.21 (1H, m), 3.76* (1.5 H, d, J=11.9 Hz), 3.74* (1.5 H, d, J=11.9 Hz), 3.12 (1H, m), 2.89 (1H, m).

20

★ジアステレオマーシグナル

調製例 7

P (R,S) -2- (4-メトキシ) フェニル-1 (R,S) - [(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノエチルホスフィン酸メチルエステル

6:1のTHF/CH₃OH (60ml) 中の調製例 5 (6.00 g、17.2mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (42mg、0.34mmol) の攪拌氷冷懸濁液に、EDC (3.62 g、18.9mmol) を添加する。20分後、氷浴を取り外し、反応混合物を4時間攪拌し、次いでシロップになるまでエバポレートする。シロップをEtOAc (60ml) と1M HCl (60ml) との間に分配する。水層をEtOAc (2×60ml) で抽出し、そして一緒にした有機層をH₂O (100ml)、10% NaHCO₃ (100ml)、および飽和NaClで洗浄し、次いで乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そしてエバポレートして、表題化合物をシロップ (5.40 g、87%) として得る。FAB MS m/z 364.2 (M+H)⁺。

30

調製例 8

t-ブチル シクロペンタンカルボキシレート

金属ボンベ (bomb) をCO₂-アセトン浴中で冷却し、そしてイソブチレン (150ml)、シクロペンタンカルボン酸 (29.4 g、0.26mol)、t-ブタノール (4 ml) およびH₂SO₄ (1 ml) を充填する。ボンベを冷浴から取り出し、密封し、そして3日間攪拌する。ボンベをCO₂-アセトン浴中で冷却し、空気に対して開放し、そして反応混合物を室温で保持しながら、N₂流動下でイソブチレンをエバポレートする。Et₂O (300ml) を添加し、そして混合物を飽和NaHCO₃ (300ml) および飽和NaClで洗浄し、次いで乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そして濃縮して無色のオイル (41.5 g、95%) を得る。これはさらなる精製をせずに用いられる。

40

¹H Nmr (CDCl₃) δ 2.58 (1H, m), 1.90-1.35 (8H, m), 1.39 (9H, s).

調製例 9

t-ブチル1-ヒドロキシメチルシクロペンタンカルボキシレート

THF (800ml) 中のジイソプロピルアミン (34ml、0.24mol) の攪拌している氷冷溶液に、n-BuLiのヘキサン溶液 (2.5M、100ml、0.25mol) を添加する。0.5時間後、混合物を-78℃

50

まで冷却し、そして調製例 8 (41 g、0.24mol) の THF (100ml) 溶液をカニューレにより N₂ 下で 0.5 時間かけて添加する。1 時間後、攪拌している -78℃ の溶液に、パラホルムアルデヒド (36 g、5 当量) を添加し、-78℃ で 1 時間攪拌し、次いで氷浴を取り外す。得られたゲル状懸濁液を 4 時間攪拌し、次いで飽和 NH₄Cl (800ml) でクエンチする。EtOAc (2 × 800ml) で抽出し、一緒にした EtOAc 抽出液を 1M HCl および飽和 NaCl で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そして濃縮する。粗生成物を蒸留し、表題化合物 (42.5 g、89%) を無色液体として得る。

¹H Nmr (CDCl₃) δ 2.58 (1H, m), 1.90-1.35 (8H, m), 1.39 (9H, s).

調製例 10

10

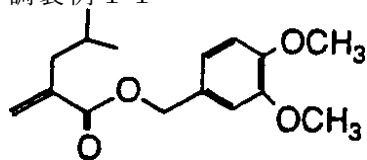
t-ブチル 1-[(トリフルオロメタンスルホニル) オキシ]メチルシクロペンタンカルボキシレート

-78℃ まで N₂ 下で冷却した CH₂Cl₂ (75ml) 中のピリジン (10ml、124mmol) の攪拌溶液に、トリフリック無水物 (10 g、35.5mmol) の CH₂Cl₂ (10ml) 溶液を滴下漏斗により滴下する。10 分後、調製例 9 (4.73 g、23.7mmol) の CH₂Cl₂ (20ml) 溶液を滴下する。得られた反応混合物を -78℃ で 0.5 時間攪拌し、次いで冷浴を取り外す。反応混合物が室温に達した時に、ヘキサン (500ml) に注ぎ、1M HCl (3 × 200ml)、H₂O (200ml)、飽和 NaHCO₃ (200ml) および飽和 NaCl で洗浄し、次いで乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、そしてエバポレートして乾燥する。得られた赤みがかったオイル (7.34 g、93%) を、フリーザーの温度で貯蔵して固化し、そしてさらなる精製をせず用いる。

20

¹H Nmr (CDCl₃) δ 4.51 (2H, s), 2.11-2.05 (2H, m), 1.79-1.54 (4H, m), 1.44 (9H, s).

調製例 11



工程 1: ホルムアルデヒド水溶液 (37%、16.1ml) を、氷浴中で冷却した (CH₃)₂NH 水溶液 (40%、12.5ml) に添加する。混合物を 10 分間攪拌し、次いでイソブチルマロン酸 (16.7 g、104mmol) を添加する。反応混合物を室温まで温め、次いで 90℃ で 1 時間加熱する。反応混合物を室温まで冷却し、1N HCl で pH 1 まで酸性化し、そして Et₂O で抽出する。Et₂O 層を MgSO₄ で乾燥し、そして減圧下で濃縮する。

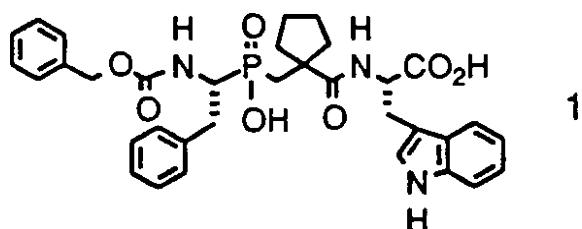
30

工程 2: 工程 1 の生成物の CH₂Cl₂ (90ml) 溶液を氷浴中で冷却し、そして 3,4-ジメトキシベンジルアルコール (29.2 g、174mmol)、ジメチルアミノピリジン (750mg、6 mmol)、および DCC (30.8 g、150mmol) の CH₂Cl₂ (180ml) 溶液を添加する。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いでフリーザー (-20℃) で 18 時間保持する。反応混合物を濾過し、濾液を CH₂Cl₂ で洗浄し、減圧濃縮し、そして粗生成物をシリカゲルのクロマトグラフィーにより、ヘキサン中の 10% EtOAc で溶出することにより精製し、22 g (理論値の 76%) の表題化合物を得る。

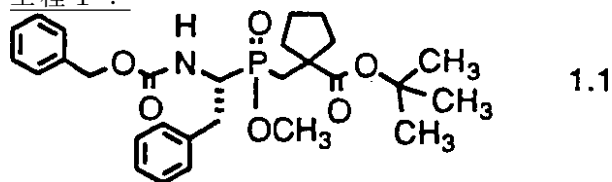
40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.82-6.98 (m, 3H), 6.2 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 3.80 (s, 6H), 2.20 (d, J=6.7 Hz, 2H), 1.82 (m, 1H), 0.90 (d, J=6.7 Hz, 6H).

実施例 1



工程 1 :



10

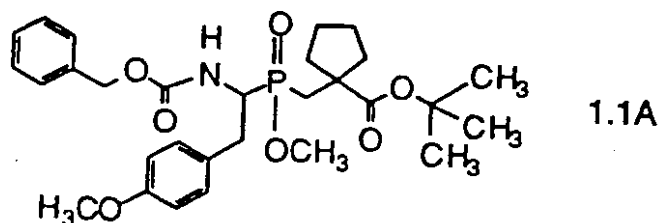
THF (15ml) 中のジイソプロピルアミン (1.93ml、13.8mmol) の攪拌している氷冷溶液に、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6M, 8.6ml、13.8mmol) を N_2 下で添加する。15分後、反応混合物を -78°C まで冷却する。この -78°C のLDA溶液に、調製例6 (4.20g、12.5mmol) のTHF (25ml) 溶液を、温度が -60°C 未満に保持される速度で添加する。添加完了後、反応混合物を10分間混合し、次いで調製例10 (4.98g、15.0mmol) のTHF (12ml) 溶液を添加する。反応混合物を -78°C で15分間攪拌し、次いで氷浴を取り外す。4時間後、反応混合物を飽和 NH_4Cl (200ml) でクエンチし、そして EtOAc ($2 \times 200\text{ml}$) で抽出する。一緒にした有機抽出液を1M HCl (400ml)、飽和 NaHCO_3 (400ml)、および飽和 NaCl で洗浄し、
次いで乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、そしてエバポレートする。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (3:2 EtOAc /ヘキサン) により分離して、化合物1.1 (3.78g、59%) を白色固体として得る。 ^1H Nmr分析は、リンにおける2:1のジアステレオマー混合物であることを示す。

20

主要なジアステレオマー ; ^1H Nmr (CDCl_3) δ 7.38-7.07 (10 H, m), 5.06-4.95 (3 H, m), 4.28 (1H, m), 3.64 (3H, d, $J=10.3$ Hz), 3.32 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.31-2.03 (4H, m), 1.83-1.50 (6 H, s), 1.48 (9H, s). 少量の
ジアステレオマー ; ^1H Nmr (CDCl_3) δ 7.38-7.07 (10 H, m), 5.22 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 5.06-4.95 (2 H, m), 4.28 (1H, m), 3.74 (3H, d, $J=10.3$ Hz), 3.22 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.31-2.03 (4H, m), 1.83-1.50 (6 H, m), 1.46 (9H, s). FAB
HRMS : 計算値 $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{P}$ 516.2515 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. 実測値 516.2532.

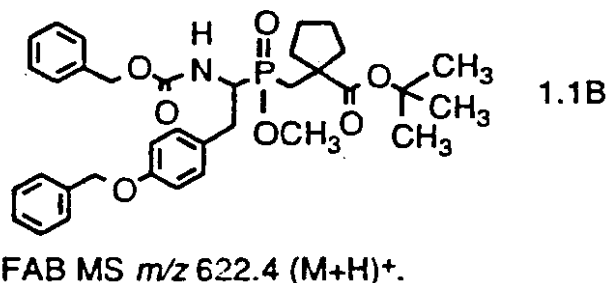
30

適切な出発物質、ならびに本質的に同様の手順を用いて、以下の化合物を調製する：

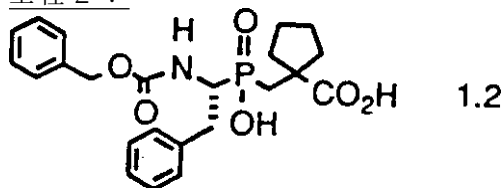


$^1\text{H Nmr}$ (CDCl_3) δ 7.36-7.08 (7 H, m), 6.84-6.76 (2 H, m), 5.21-4.92 (3H, m), 4.23 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.74-3.59 (3H, m), 3.28-3.09 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.30-1.99 (4H, m), 1.78-1.50 (6H, m), 1.46 (9H, s).

10



工程 2 :



20

方法 (i) : CH_2Cl_2 (120ml) 中の実施例 1.1 (7.50 g、14.6mmol) の攪拌氷冷溶液に、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (20ml) を添加する。1 時間後に、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (20ml) を 1 時間ごとの間隔で、TLC が出発物質を示さなくなるまで (約 4.5 時間) 添加する。反応混合物をシロップになるまでエバポレートし、次いで CH_2Cl_2 に溶解し、そしてエバポレートして乾燥した (2 $\times$)。残渣を EtOAc から結晶化して化合物 1.2 を得る (5.77 g、89%)。

分析

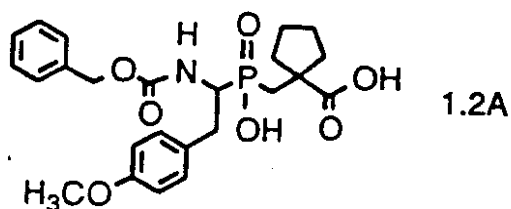
30

計算値 ; $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{P}$: C, 62.02; H, 6.34; N, 3.14; P, 6.95%. 実測値 ; C, 62.24; H, 6.09; N, 3.25; P, 6.97%.

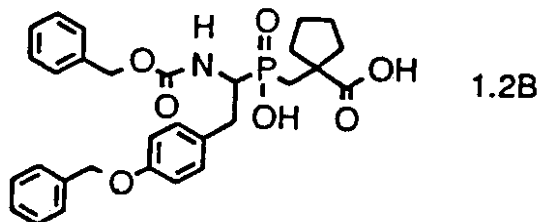
方法 (ii) : 化合物 1.1 (2.144 g、4.16mmol) を 4M HCl/1,4-ジオキサン (45ml) に溶解する。反応混合物を 4 時間攪拌し、次いでさらに 4M HCl/1,4-ジオキサン (45ml) を添加する。6 時間後、反応混合物をシロップになるまでエバポレートし、そして 1M NaOH (150 ml) に溶解する。EtOAc (2 $\times$ 100ml) で水溶液を洗浄し、そして濃 HCl で pH 1 まで水層を酸性化する。エマルジョン水溶液を EtOAc (150ml) で抽出し、次いで NaCl で水層を飽和させ、そして EtOAc (350ml) で抽出する。一緒にした EtOAc 層を飽和 NaCl で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、そしてエバポレートして乾燥し、化合物 1.2 (1.810 g、98%) を白色固体として得る。

40

適切な出発物質、ならびに本質的に同様の方法 (ii) に記載されている手順を用いて、以下の化合物を調製する :

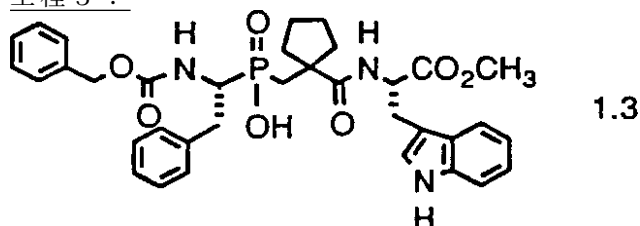


FAB HRMS 計算値 $C_{24}H_{30}NO_7P$: 476.1838; 実測値 476.1850.



FAB MS m/z 552.2 ($M+H$)⁺.

工程 3 :

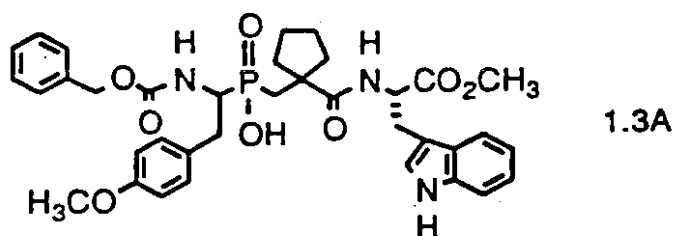


DMF (18ml) 中の実施例1.2 (1.505 g、3.38mmol) の攪拌氷冷溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール (0.823 g、5.07mmol) を添加する。0.5時間後、反応混合物を室温まで温め、そしてさらに1時間後、L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (1.72 g、6.75mmol)、次いでN-メチルモルホリン (0.74ml、6.7mmol) を添加する。反応混合物を48時間攪拌し、次いでEtOAc (200ml) と1M HCl (200ml) との間に分配する。水層をNaClで飽和し、そしてEtOAc (200ml) で抽出する。一緒にしたEtOAc層を、 H_2O で数回洗浄し、飽和NaClで1回洗浄し、次いで乾燥 ($MgSO_4$) し、濾過し、そしてエバポレートする。残渣のフラッシュクロマトグラフィー (1:24 MeOH/ CH_2Cl_2 、次いで1:2:47 CH_3CO_2H /MeOH/ CH_2Cl_2) により、化合物1.3 (1.740 g、80%) をベージュ色の泡沫として得る。

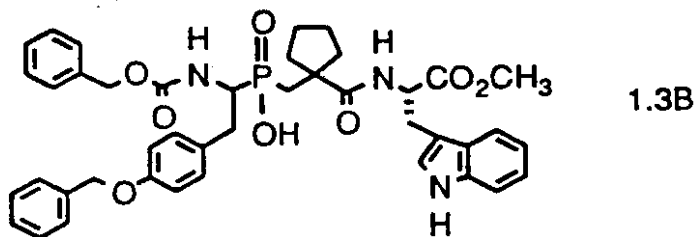
FAB HRMS 計算

値 $C_{35}H_{41}N_3O_7P$: ($M+H$)⁺ 646.2682; 実測値 646.2698.

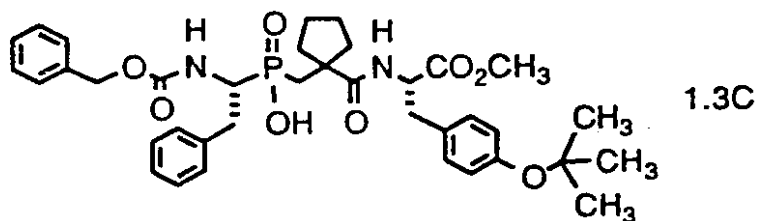
適切な出発物質、ならびに本質的に同様の手順を用いて、以下の化合物を調製する：



FAB HRMS 計算値 $C_{36}H_{43}N_3O_8P$: 676.2788 (M+H)⁺; 実測値 676.2778.



FAB MS m/z 752.4 (M+H)⁺.

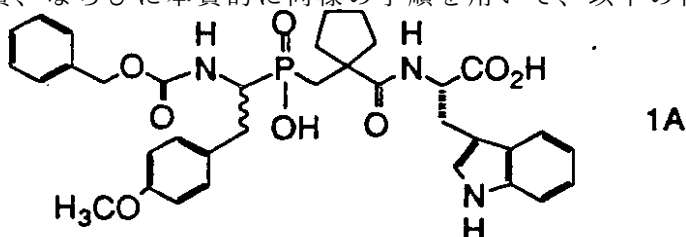


FAB MS m/z 679 (M+H)⁺

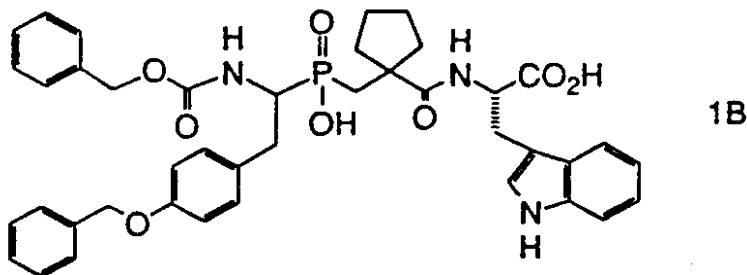
工程 4 : 実施例 1.3 (200mg、0.31mmol) および LiOH·H₂O (33mg、0.79mmol) の混合物を 3:2 CH₃OH/H₂O (5 ml) 中で室温で 4 時間撹拌する。反応混合物を減圧濃縮し、そして得られた水性懸濁液を希釈 HCl で pH 1 まで酸性化する。沈殿物を濾過し、これを H₂O で洗浄し、空気乾燥し、次いで減圧乾燥して化合物 1 (182mg、93%) を白色固体として得る。

分析計算値 $C_{34}H_{38}N_3O_7P \cdot H_2O$: C, 62.86; H, 6.21; N, 6.47; P, 4.77%. 実測値 C, 63.19; H, 5.92; N, 6.40; P, 4.72%. FAB MS m/z 632 (M+H)⁺.

適切な出発物質、ならびに本質的に同様の手順を用いて、以下の化合物を調製する：



FAB HRMS 計算値 $C_{35}H_{41}N_3O_8P$: 662.2631 (M+H)⁺; 実測値 662.2648.



化合物 1 B は、2 つのジアステレオマーの混合物である。

分析計算値

$C_{41}H_{44}N_3O_8P \cdot 1.2H_2O$: C, 64.84; H, 6.16; N, 5.53; P, 4.08%. 実測値 C, 64.61; H, 5.81; N, 5.44; P, 3.97%.

10

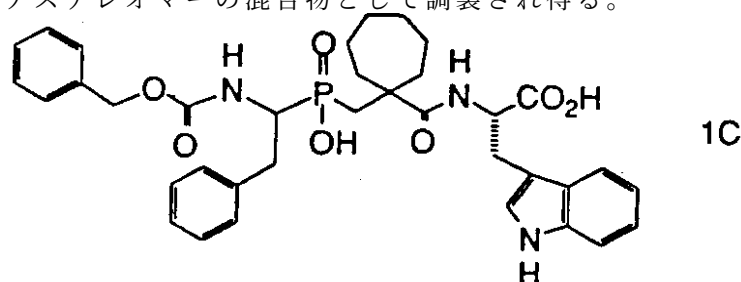
20

30

40

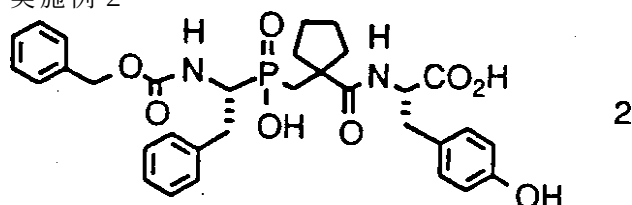
50

適切な出発物質を用い、そして実施例 1 の工程 1 - 4 の手順に従って、以下の化合物もまた、2 つのジアステレオマーの混合物として調製され得る。



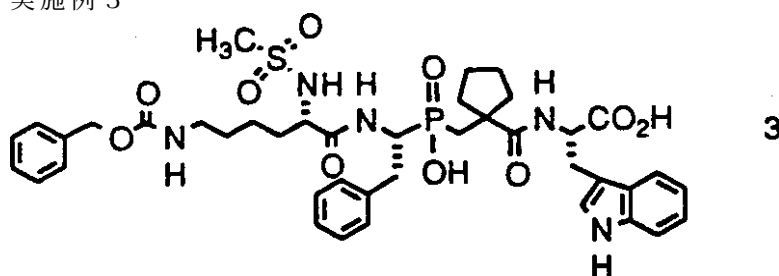
^1H Nmr (DMSO- d_6) δ 8.04-7.94 (1H, m), 7.60-7.54 (1H, m), 7.58-6.96 (15 H, m), 4.98-4.88 (2H, m), 4.58-4.42 (1H, m), 3.87-3.74 (1H, m), 3.21-3.16 (3H, m), 2.76-2.64 (1H, m), 2.16-1.13 (14H, m).

実施例 2

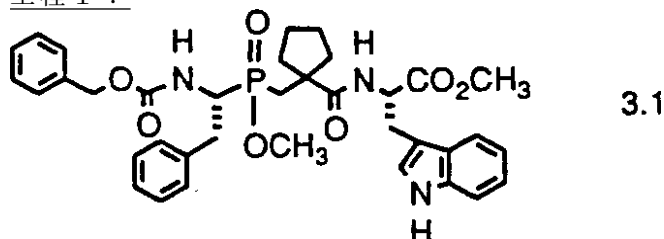


実施例 1.3C (150mg、0.22mmol) の攪拌 CH_2Cl_2 (4 ml) 溶液に、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (8 ml) を添加する。2 時間後、反応混合物をエバポレートして乾燥し、表題化合物のメチルエステル (13 mg、99%) を泡沫として得る。FAB MS 623 (M+H) $^+$ 。このエステル (130mg、0.21mmol) の CH_3OH (3 ml) 溶液に、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (37mg、0.88mmol) を添加する。反応混合物を一晩攪拌し、次いで減圧濃縮して、 CH_3OH を除去する。得られた水溶液混合物を H_2O (10ml) で希釈し、 EtOAc (10ml) で洗浄し、1M HCl で pH 1 まで酸性化し、そして EtOAc (50ml) で抽出する。水層を NaCl で飽和させ、そして EtOAc (50ml) で抽出する。一緒にした EtOAc 抽出液を飽和 NaCl で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濾過し、そしてエバポレートして乾燥し、化合物 2 (107mg、84%) を得る。FAB MS m/z 609 (M+H) $^+$ 。

実施例 3



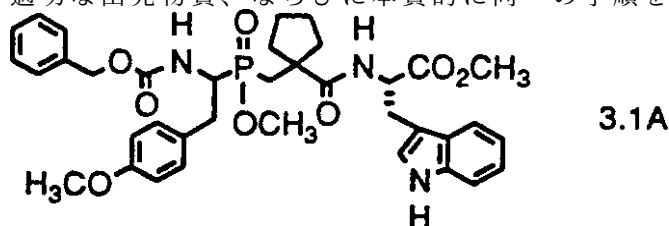
工程 1 :



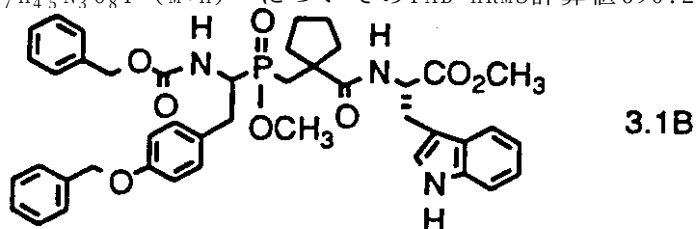
実施例 1.3 (1.80 g、2.8mmol) の EtOAc (50ml) 溶液を、 CH_2N_2 の Et_2O 溶液で、黄色が消えなくなるまで処理する。数滴の $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ を添加し、過剰の CH_2N_2 を分解し、そして 1M HCl (50ml) および飽和 NaCl (50ml) で、混合物を洗浄する。有機層を Et_2O 中の過剰の CH_2N_2 で処理する。 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ を添加して、過剰の CH_2N_2 を分解し、飽和 NaHCO_3 (50ml) および飽和 NaCl (50ml) で、混合物を洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そしてエバポレートして、

泡沫として化合物3.1を得る（1.78 g、96%）。 $C_{36}H_{43}N_3O_7P$ (M+H)⁺ についてのFAB HRMS 計算値660.2839。実測値660.2812。

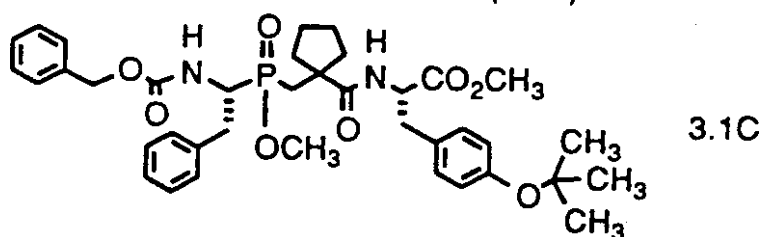
適切な出発物質、ならびに本質的に同一の手順を用いて、以下の化合物を調製する：



$C_{37}H_{45}N_3O_8P$ (M+H)⁺ についてのFAB HRMS計算値690.2944。実測値690.2970。

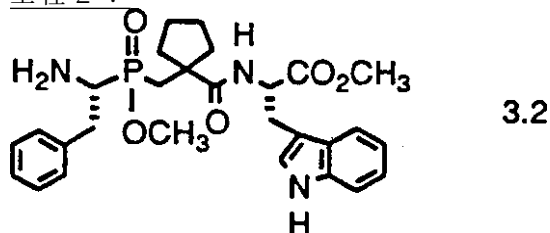


FAB MS m/z 766.7 (M+H)⁺.



$C_{38}H_{50}N_2O_8P$ (M+H)⁺ についてのFAB HRMS計算値693.3305。実測値693.3319。

工程 2：



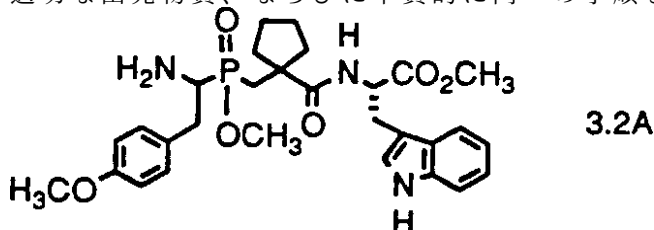
10% Pd/C (0.26 g) を含有する、実施例3.1 (1.75 g、2.66mmol) のCH₃OH (100ml) 溶液をH₂雰囲気下で5時間攪拌する。触媒をセライトを通す濾過により除去し、そして濾過パッドをCH₃OHで洗浄する。一緒にした濾液をエバポレートし、洗浄して、乾燥し、無色のガラス体として化合物3.2を得る（1.34 g、96%）。

¹H Nmr (CDCl₃) δ 8.31

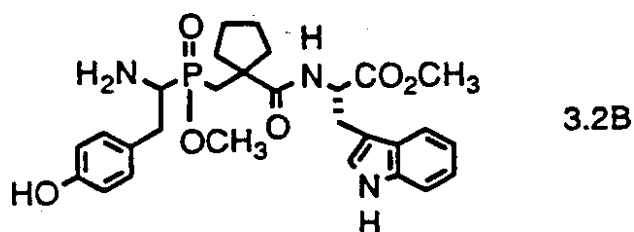
(1H, bs), 7.66 (1H, d, J 7.5 Hz), 7.36-7.06 (10 H, m), 4.85 (1H, m), 3.59-3.41 (7H, m), 3.32-3.11 (4H, m), 2.85-2.50 (4H, bm), 2.36-1.48 (9H, m).

FAB MS m/z 526 (M+H)⁺.

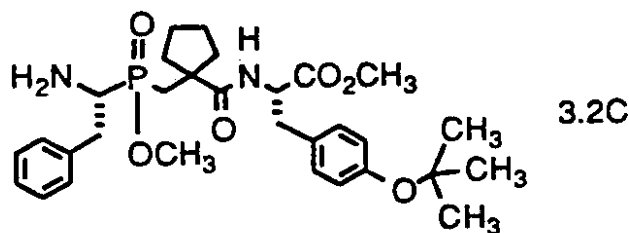
適切な出発物質、ならびに本質的に同一の手順を用いて、以下の化合物を調製する：



$C_{29}H_{39}N_3O_6P$ (M+H)⁺ についてのFAB HRMS計算値556.2576。実測値556.2586。

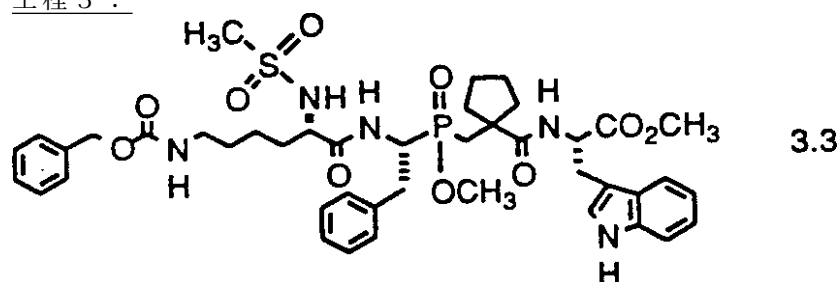


FAB MS m/z 542.2 (M+H)⁺.



FAB MS 559.4 (M+H)⁺.

工程 3 :



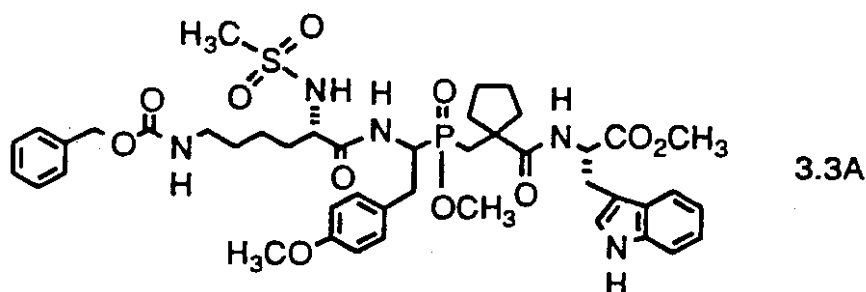
実施例3.2 (3.00 g、5.85mmol)、N^ε-フェニルメトキシカルボニル-N^α-メチルスルホニル-(S)-リジン (ε-CBZ-α-Ms-Lys) (2.09 g、5.85mmol) およびHOBT (0.87 g、6.43mmol) のCH₂Cl₂ (80ml) 攪拌溶液に、EDC (1.23 g、6.43mmol) を添加する。48時間後、反応混合物を1M HCl (200ml) 中に注ぎ、そしてEtOAc (2 × 200ml) で抽出する。水層をNaClで飽和させ、そしてEtOAc (100ml) で抽出する。一緒にした有機層を10% NaHCO₃ (150ml) および飽和NaClで洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、そしてエバポレートする。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけ (1 : 10 : 10 CH₃OH/EtOAc/ヘキサン)、うす黄色の泡沫として化合物3.3を得る (4.02 g、79%) (FAB MS m/z 866.5 (M+H)⁺)。

適切な出発物質、ならびに本質的に同一の手順を用いて、以下の化合物を調製する：

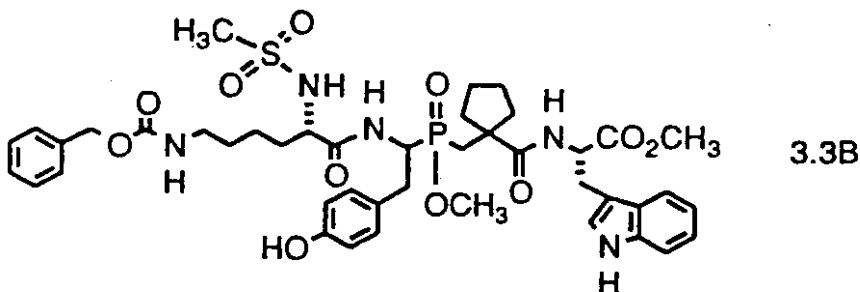
10

20

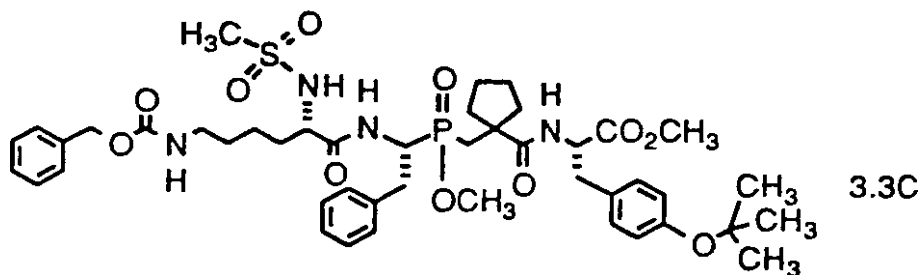
30



3.3A

FAB MS m/z 896 ($M+H$)⁺.

3.3B

FAB MS m/z 851.4 ($M-OCH_3+H$)⁺.

3.3C

$C_{45}H_{64}N_4O_{11}PS$ ($M+H$)⁺ についての FAB HRMS 計算値 889.4030。実測値 899.5338。

工程 4：実施例 3.3 (3.70 g、4.27 mmol) の CH_2Cl_2 /4M HCl-ジオキサン (400 ml) の 96：4 の溶液を室温で一晩攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮し、化合物 3 のメチルエステルを、泡沫として得る。FAB MS m/z 852.1 ($M+H$)⁺。LiOH·H₂O で処理し、酸性化し、そして

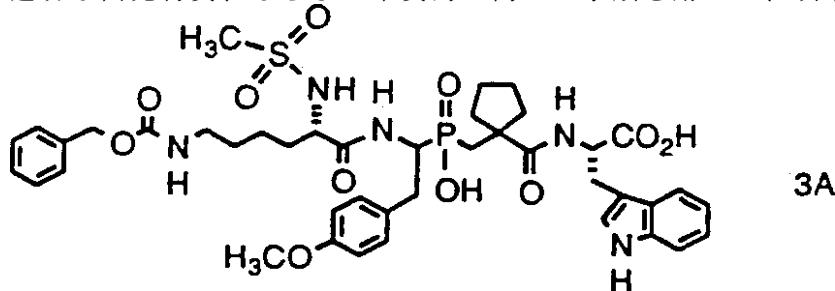
30

実施例 2 において記載された方法と同様の方法で抽出し、表題化合物 3 を白色固体として得る (3.10 g、87%)。 $C_{41}H_{52}N_5O_{10}PS \cdot 1.1H_2O$ についての分析計算値

分析計算値

$C_{41}H_{52}N_5O_{10}PS \cdot 1.1H_2O$: C, 57.41; H, 6.37; N, 8.17; P, 3.61%。実測値; C, 57.06; H, 5.99; N, 8.03; P, 4.01%。 FAB MS m/z 838 ($M+H$)⁺。

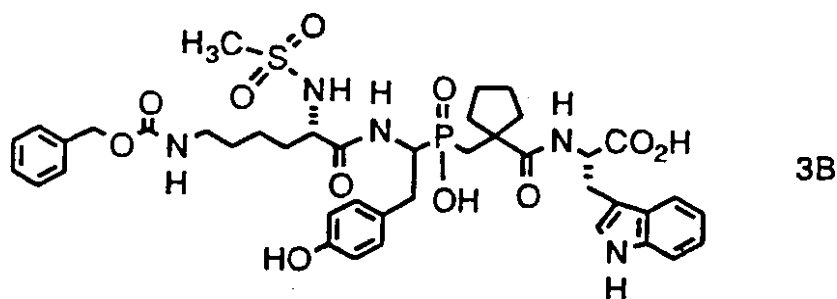
適切な出発物質、ならびに本質的に同一の手順を用いて、以下の化合物を調製する：



3A

$C_{42}H_{55}N_5O_{11}PS$ ($M+H$)⁺ についての FAB HRMS 計算値 868.3356。実測値 868.3405。

40

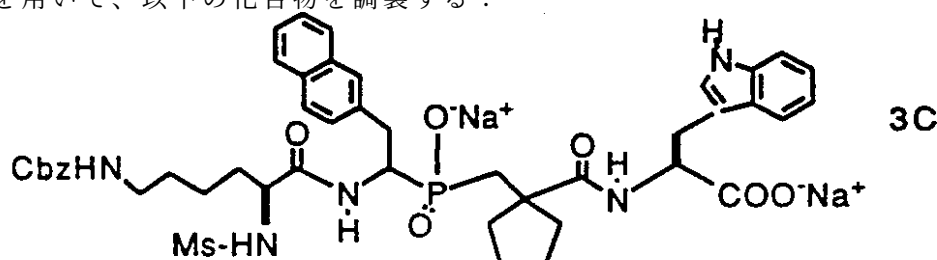


$C_{41}H_{52}N_5O_{11}PS \cdot 1.5H_2O$ についての分析計算値：

計算値：C, 55.90; H, 6.29; N, 7.95; P, 3.52%. 実測値：C, 56.03; H, 5.95; N, 7.79; P, 3.48%.

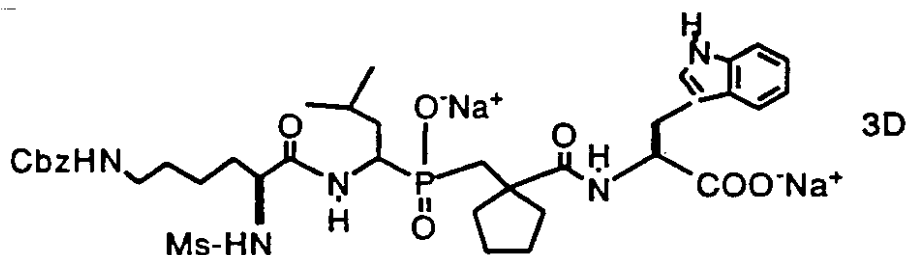
FAB MS m/z 854.5 ($M+H$)⁺.

適切な出発物質、ならびに実施例 3 の工程 1 ~ 4 に記載されている手順と本質的に同一の手順を用いて、以下の化合物を調製する：



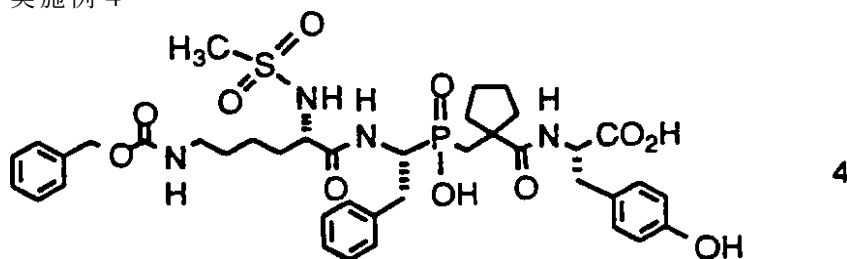
HRMS (FAB): 計算値 $C_{45}H_{52}N_5O_{10}PSNa_3$, m/e 954.2866;

測定値 954.2856.



HRMS (FAB): 計算値 $C_{38}H_{54}N_5O_{10}Na$, m/e 826.3227; 測定値 826.3204.

実施例 4



化合物 3.3C (276mg、0.31mmol) の CH_2Cl_2 (4ml) 攪拌溶液に CF_3CO_2H (8 ml) を添加した。4 時間後、反応混合物をエバポレートして乾燥する。残渣を CH_3OH に溶解し、濾過し、そしてエバポレートして乾燥する。得られた泡沫を CH_3OH (2 ml) に溶解し、そして $LiOH \cdot H_2O$ (63mg、1.5mmol) および H_2O (2 ml) を添加し、そして一晩攪拌する。水溶液を pH 1 まで 1M HCl で酸性化し、沈殿物を回収し、 H_2O で洗浄し、空気乾燥し、そして減圧下で乾燥する。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにかけ (C_{18} 、 H_2O 、次いで 1:1 H_2O/CH_3OH)、所望の生成物および対応するメチルエステルの混合物を得 (142mg)、 1H nmr スペクトルで決定する。混合物を、1 : 1 CH_3OH/H_2O (6 ml) 中の $LiOH \cdot H_2O$ (25mg、0.60mmol)

10

20

30

40

50

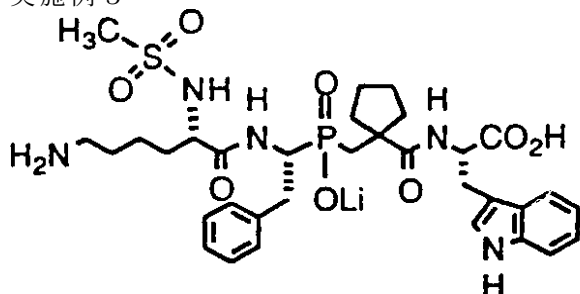
で3時間処理する。CH₃OHを減圧下でエバポレートし、得られた水溶液を1M HClで酸性化し(pH 1)、得られた沈殿物を濾過し、H₂Oで洗浄し、空気乾燥し、そして減圧下で乾燥し、化合物4を白色粉末として得る(124mg、50%)。C₃₉H₅₁N₄O₁₁PS.H₂Oについての分析計算値

C, 56.24; H, 6.41; N,

6.73%. 実測値: C, 56.40; H, 6.11; N, 6.69%. FAB HRMS 計算値

C₃₉H₅₂N₄O₁₁PS (M+H)⁺ 815.3091. 実測値 815.3107.

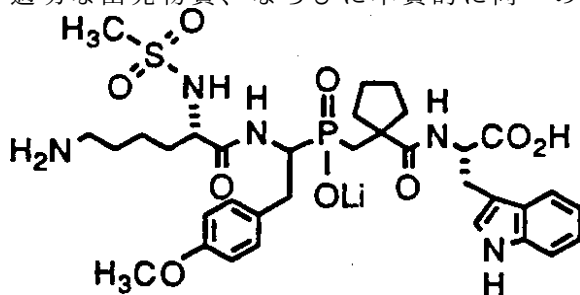
実施例5



5

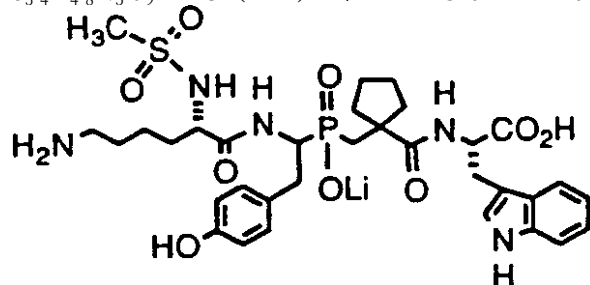
10% Pd/C (10mg) を含有する、化合物3 (106mg、0.127mmol) およびLiOH.H₂O (5.3mg、0.126mmol) の1:1 CH₃OH-H₂O (8 ml) 溶液をH₂下で15時間攪拌する。触媒をセライトを通す濾過により除去し、そして濾過パッドをCH₃OHおよびH₂Oで洗浄する。一緒にした濾液および洗浄液を減圧下で濃縮し、CH₃OHを除去し、得られた水溶液を凍結乾燥し、化合物5を白色粉末として得る(88.9mg、99%)。C₃₃H₄₆N₅O₈PLiS (M+H)⁺についてのFAB HRMS計算値710.2965。実測値710.2983。[α]_D = -18.9° (c 0.94 H₂O)。

適切な出発物質、ならびに本質的に同一の手順を用いて、以下の化合物を調製する:



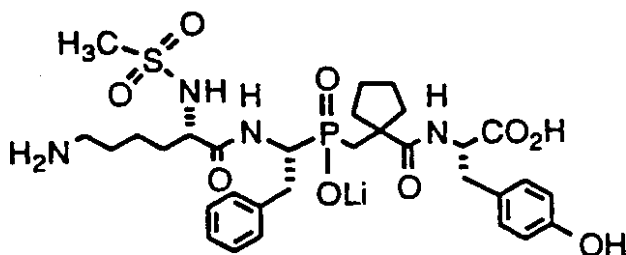
5A

C₃₄H₄₈N₅O₉PLiS (M+H)⁺についてのFAB HRMS計算値740.3070。実測値740.3088。



5B

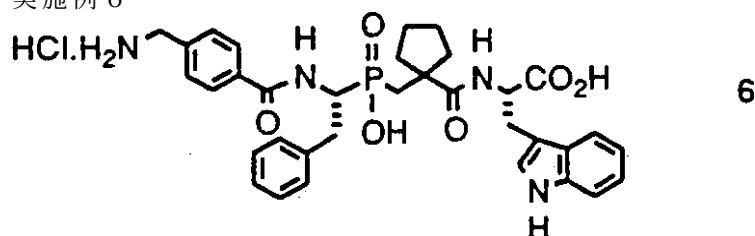
FAB MS *m/z* 726.5 (M+H)⁺.



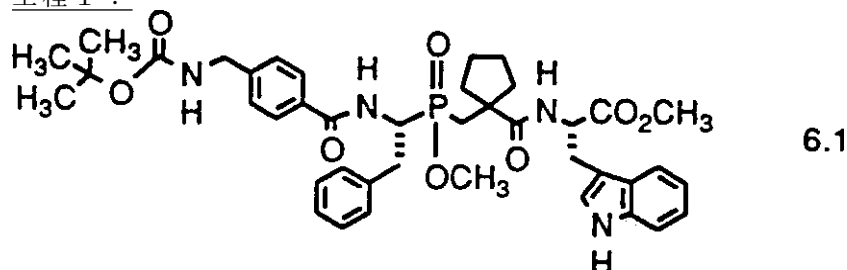
5C

FAB MS 687 (M+H)⁺.

実施例 6

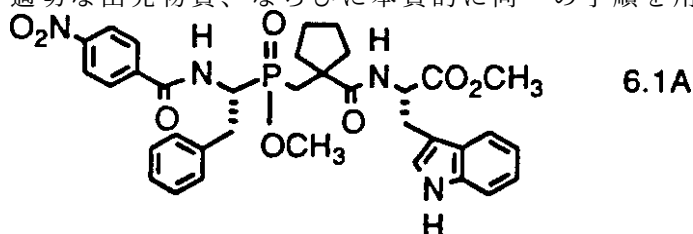


工程 1 :

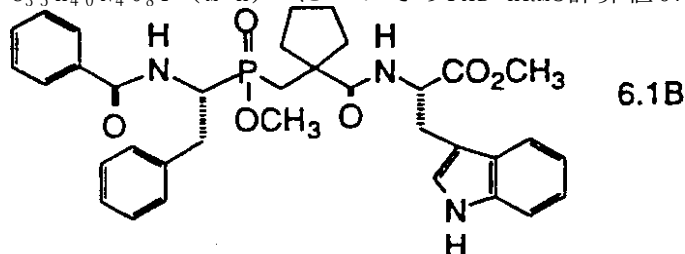


調製例 1 (0.60 g、2.39mmol)、 CH_2Cl_2 (15ml) 中の、 $(\text{COCl})_2$ (0.21ml、2.4mmol) および DMF (2 滴) から新たに調製した 4-((1,1-ジメチルエトキシカルボニル)-アミノ)メチルベンゾイルクロライドの攪拌氷冷懸濁液に、化合物 3.2 (1.20 g、2.28mmol) および N-メチルモルホリン (0.53ml、4.8mmol) の CH_2Cl_2 (14ml) 溶液を添加する。反応混合物を 3 時間攪拌し、次いで 1M HCl (50ml)、飽和 NaHCO_3 、および飽和 NaCl で洗浄し、乾燥 (20

し (MgSO_4)、濾過し、そしてエバポレートする。残渣をフラッシュクロマトグラフィー

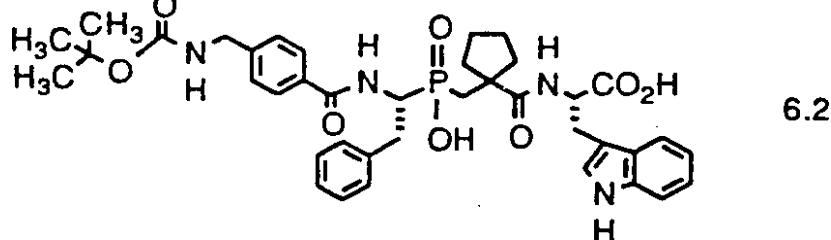


$\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{P}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ についての FAB HRMS 計算値 675.2584。実測値 675.2570。



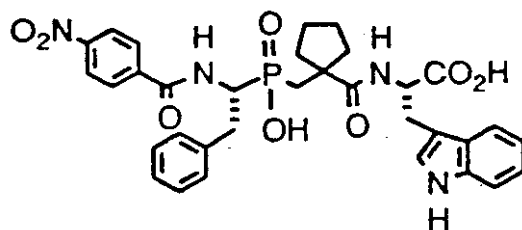
FAB MS m/z 630.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

工程 2 : 実施例 3、工程 4 の手順を用いて、化合物 6.1、6.1A および 6.1B を脱保護し、以下を得る：

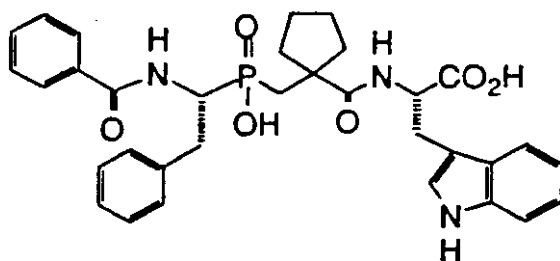


$\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_8\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$ についての分析計算値：

C, 62.56; H, 6.61; N, 7.48; P, 4.14%.

実測値 ; C, 62.84; H, 6.48; N, 7.67; P, 4.24%. FAB MS m/z 731.4 (M+H)⁺.

6.2A

FAB MS m/z 647.3 (M+H)⁺.

6.2B

C₃₃H₃₆N₃O₆P·H₂Oについての分析計算値 :

C, 63.96; H, 6.18; N, 6.78; P, 4.93%.

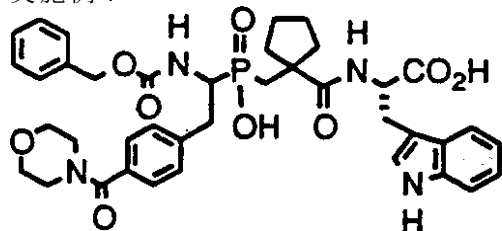
実測値 : C, 63.74; H, 5.82; N, 6.72; P, 4.99%.

工程 3 : 化合物 6.2 (300mg、0.41mmol) および 4M HCl/ジオキサン (50ml) の混合物を 2.5 時間攪拌する。反応混合物をエバポレートして乾燥し、表題化合物 6 をベージュ色の粉末として得る (0.27 g、100%)。

FAB MS

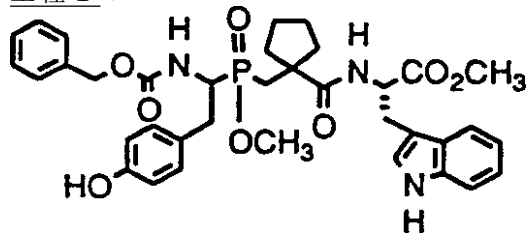
 m/z 631 (M-HCl+H)⁺.

実施例 7



7

工程 1 :

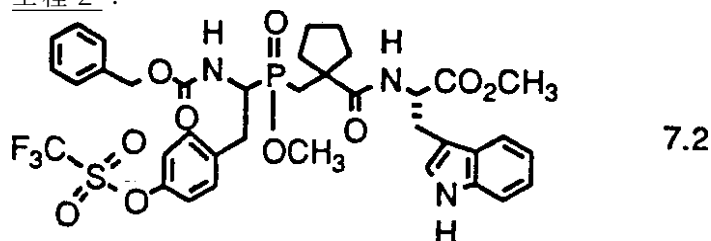


7.1

化合物 3.2B (1.40 g、2.58mmol) の CH₂Cl₂ (25ml) の攪拌溶液に、N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ) スクシンイミド (0.71 g、2.85mmol) を添加する。30 時間後、反応混合物を EtOAc (200ml) で希釈し、そして溶液を 1M HCl (200ml)、飽和 NaHCO₃ (200ml)、および飽和 NaCl (200ml) で溶液を洗浄し、次いで乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そしてエバポレートする。フラッシュクロマトグラフィーにかけ (5 %、CH₃OH/CH₂Cl₂)、化合物 7.1 を白色固体として得る (1.22 g、70%)。

FAB MS m/z 676.4 (M+H)⁺.

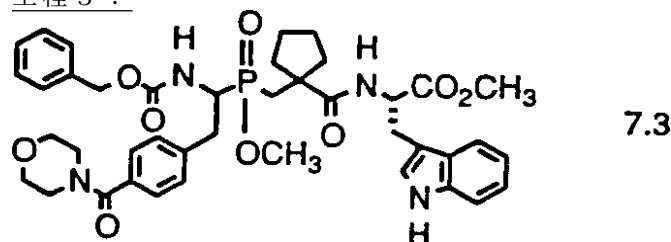
工程 2 :



化合物7.1 (1.090 g、1.61mmol) およびトリエチルアミン (0.27ml、1.9mmol) の攪拌氷冷溶液に、N-フェニルトリフリミド (N-phenyl triflimide) を添加する。反応混合物を室温まで加温し、そして20時間攪拌し、次いでEtOAc (150ml) と1M HCl (150ml) との間に分配する。有機層を飽和NaHCO₃ (150ml) および飽和NaCl (150ml) で洗浄し、次いで乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そしてエバポレートして乾燥する。フラッシュクロマトグラフィー (20% ヘキサン/EtOAc、次いでEtOAc) にか、化合物7.2を泡沫として得る (1.070 g、82%)。C₃₇H₄₁N₃O₁₀PF₃S・0.5H₂Oについての分析計算値

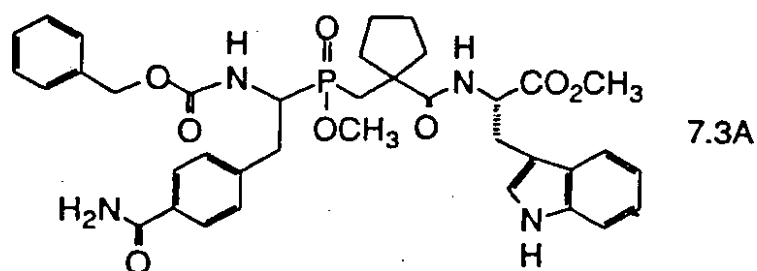
C, 54.41; H, 5.18; N, 5.14%. 実測値 C, 54.21; H, 5.07; N, 5.05%. FAB MS *m/z* 808.6 (M+H)⁺.

工程 3 :



化合物7.2 (150mg、0.186mmol) およびモルホリン (0.50ml、5.7mmol) のDMF (1 ml) 溶液に、1,3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (16mg、0.039mmol) およびPd (OAc)₂ (5mg、0.02mmol) を添加し、次いで混合物を3時間にわたってCOで泡立たせる。混合物を70°CでCO雰囲気下で6時間加熱し、室温まで冷却する。EtOAc (15ml) を添加し、そして溶液を1M HCl (2 × 15ml)、H₂O (4 × 15ml)、および飽和NaClで洗浄する。有機層をC H₂N₂のEt₂O溶液で黄色が消えなくなるまで処理し、そして過剰のCH₂N₂をCH₃CO₂Hを添加することにより分解する。乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにか (4% CH₃OH/CH₂Cl₂)、化合物7.3を無色のガラス体として得る (99mg、69%)。

FAB MS *m/z* 773.5 (M+H)⁺.

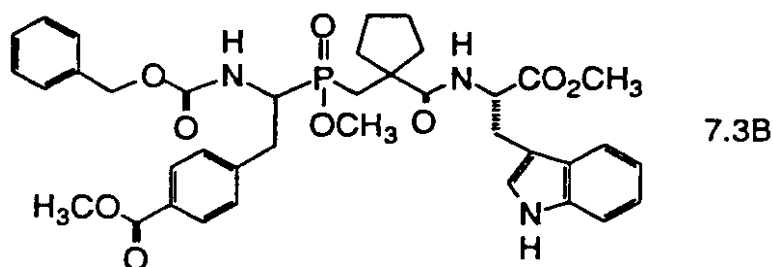


化合物7.2 (200mg、0.25mmol) およびトリエチルアミン (77 μl、0.55mmol) のDMF (1 ml) 溶液に、1,3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (20mg、0.048mmol) およびPd (OAc)₂ を添加する。混合物をNH₃で2分間にわたって泡立たせ、次いで混合物をCOで2分間にわたって泡立たせる。混合物をCOとNH₃との混合物を含有する風船の下に置き、そして70°Cまで6時間にわたって加熱する。反応混合物を冷却し、そしてEtOAc (15ml) で希釈し、次いでH₂O (6 × 15ml) および飽和NaClで洗浄する。乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにか (5% MeOH/CH₂Cl₂)、化合物7.3A

を無色のガラス体として得る (63mg、36%)。

¹H Nmr

(CD₃OD) δ 7.62-7.49 (3H, m), 7.42-7.29 (2H, m), 7.20-7.01 (6H, m), 6.99-6.79 (5H, m), 4.88-4.63 (3H, m), 4.62-4.53 (1H, m), 4.13-3.92 (1H, m), 3.50-3.32 (6H, m), 3.19-2.38 (4H, m), 2.20-1.72 (4H, m), 1.55-1.22 (6H, m).



10

上記と同様の手順を用い (但し、NH₃は除外し、反応混合物中にCH₃OHを含む)、化合物7.3Bを得る。FAB MS *m/z* 718.5 (M+H)⁺。

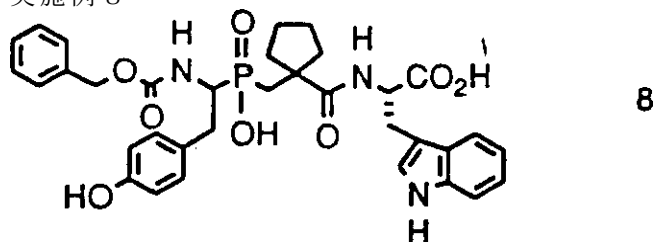
工程4：引き続き、化合物7.3 (93mg、0.12mmol) を、HCl/1,4-ジオキサン/CH₂Cl₂およびLiOH·H₂Oで実施例3の工程4に記載されているように脱保護し、表題化合物をオフホワイトの粉末として得る (75mg、83%)。C₃₉H₄₅N₄O₉P·2.5H₂Oについての分析計算値

C, 59.31; H, 6.38; N, 7.09; P, 3.92%.

実測値 C, 59.12; H, 6.03; N, 7.02; P, 4.37%. FAB MS *m/z* 745.5 (M+H)⁺.

20

実施例8



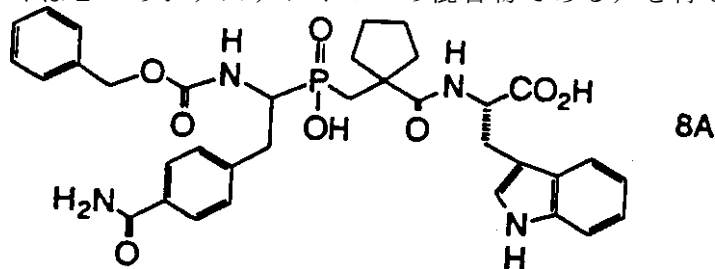
化合物7.1 (46mg、0.068mmol) を、HCl/1,4-ジオキサン/CH₂Cl₂およびLiOH·H₂Oで実施例3の工程4に記載されているように連続的に脱保護し、化合物8を得る (41mg、92%)。C₃₄H₃₈N₃O₈P·2H₂Oについての分析計算値

C, 59.73; H, 6.19; N, 6.15%. 実測値 C, 59.96; H,

5.83; N, 6.14%. FAB MS *m/z* 648.3 (M+H)⁺.

30

同様の方法で、化合物7.3Aおよび7.3Bを脱保護し、以下の化合物8Aおよび8B (これらの各々は2つのジアステレオマーの混合物である) を得る：

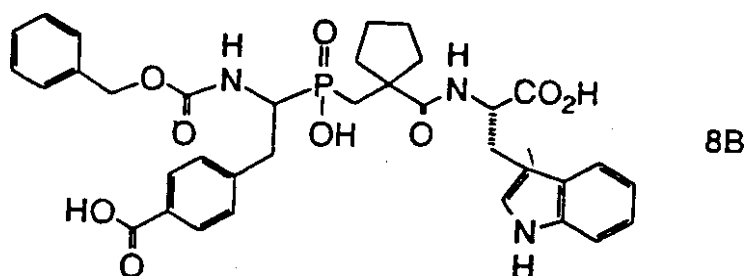


40

C₃₅H₃₉N₄O₈P·2H₂Oについての分析計算値：

C, 59.15; H, 6.10; N, 7.88%. 実測値：

C, 59.31; H, 5.74; N, 7.15%. FAB MS *m/z* 675 (M+H)⁺.



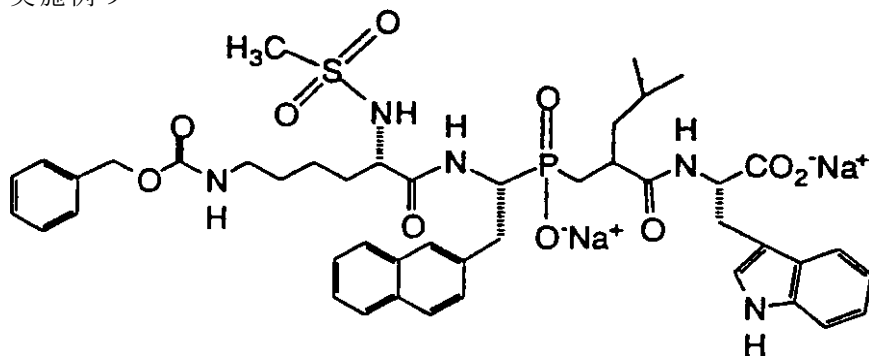
8B

$C_{35}H_{38}N_3O_9P \cdot 1.5H_2O$ についての分析計算値：

C, 59.82; H, 5.88; N, 5.98; P,

4.41%. 実施例: C, 59.69; H, 5.64; N, 5.89; P, 4.62%.

実施例 9



工程 1：2-ナフチルトリフレート (90 g、326mmol) の DMF (240ml) 溶液に、トリフェニルホスフィン (9.6 g、36.6mmol)、ビニルアセテート (149 g、1862mmol)、および酢酸パラジウム (3.8 g、17mmol) を添加する。反応混合物を 1 時間還流し、次いで飽和 $NaHCO_3$ 溶液を添加してクエンチする。混合物を Et_2O で抽出し、乾燥し、そして濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し (ヘキサン中の 5% $EtOAc$)、35 g (165mmol、51%) の 2- (2-ナフチル) ビニルアセテートを得る。

アミノジフェニルメタン (106 g、578mmol) および乾燥 H_3PO_2 (95 g、1376mmol) のジオキサン (200ml) 温溶液に、激しく攪拌しながら 2- (2-ナフチル) -ビニルアセテート (70 g、330mmol) のジオキサン (200ml) 溶液を添加する。この混合物に、濃 HCl (30ml) を添加し、3 時間還流し、次いで室温まで冷却する。白色沈殿物を濾過により回収し、 CH_3OH で洗浄し、乾燥して次亜リン酸を得る (120 g、91% 理論値)。

1H NMR (200 MHz, 酢酸 d_4) δ 3.5-3.75 (m, 1H), 3.85-4.00 (m, 1H), 4.10-4.25 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.15-9.00 (d, $J=570$ Hz, 1H), 7.55-8.25 (m, 17H).

工程 2： 工程 1 の生成物 (80 g、200mmol)、 CF_3CO_2H (150ml)、およびアニソール (150ml) の混合物を 85~90°C で 3 時間攪拌する。超減圧下で揮発分を除去する。残渣を CH_2Cl_2 で粉にする。沈殿物を濾過により回収する。

得られた残渣を 10% $NaOH$ 水溶液 (140ml) に溶解し、そして 550ml まで H_2O で希釈する。溶液を氷浴中で冷却し、そしてベンジルククロホルメート (83.65 g、490mmol) を、溶液の pH を 10~12 の間に 10% $NaOH$ 水溶液を添加することにより維持しながら、滴下する。ベンジルククロホルメートの添加後、反応混合物を pH 1 に濃 HCl を用いて酸性化する。 $EtOAc$ (500ml) を反応混合物に添加し、生成物を沈殿させ、濾過により回収する (55 g、75%)。0°C まで冷却した得られた残渣 (7.5 g、20.3mmol) のジオキサン (300ml) と CH_3OH (40ml) との混合物溶液に、トリメチルシリルジメタンのヘキサン溶液 (Aldrich) を、黄色が消えなくなるまで滴下する。反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌し、減圧下で濃縮する。生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中の 3% CH_3OH で溶出する) で精製し、7.2 g の生成物を得る (93%)。MS (FAB) m/e 384 ($M+H$)⁺。

工程 3： アルゴン下で -78°C まで冷却した工程 2 の生成物 (7.2 g、18.8mmol) および調製例 11 (8.5 g、30.5mmol) の脱酸素乾燥 THF (100ml) 溶液に、 NaH のオイル分散液 (70mg

10

20

30

40

50

、60%、1.8mmol) を添加する。冷却を中止し、反応混合物を室温まで加温する。1 時間後、反応を飽和NH₄Cl溶液 (200ml) を添加することによりクエンチする。有機相をEt₂O (3 × 200ml) で抽出し、そしてブラインで洗浄する。一緒にした有機相をMgSO₄で乾燥し、そして減圧下で濃縮する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の30% EtOAcで溶出する) により精製し、11.0 g の生成物 (88%) を得る。

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 0.85-1.00 (m, 6H), 1.27-1.40 (m, 1H), 1.45-1.70 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.27-2.40 (m, 1H), 2.90-3.55 (m, 3H), 3.62-3.76(m, 3H), 4.87-4.95 (m, 6H), 4.5 (m, 1H), 4.90-5.23 (m, 5H), 6.85-7.90 (m, 15H).

10

工程 4 : 工程 3 の生成物 (11.0 g、16.6mmol) と CF₃CO₂H (50ml) のアニソール (20ml) 溶液とを混合し、0 °C まで冷却する。反応混合物を40分間攪拌し、そして揮発分をkugel rhorer蒸留で室温で除去する。得られた残渣をDMF (100ml) に溶解し、そしてトリプトファンメチルエステル塩酸塩 (8.45 g、33.17mmol)、HOBT (3.9 g、29mmol)、EDCI (14.5 g、48.8mmol)、およびN-メチルモルホリン (15.6 g、154mmol) を添加する。反応混合物を室温で18時間アルゴン下で攪拌する。希HCl (1N、200ml) を添加し、次いでEt₂Oで抽出する (3 × 150ml)。一緒にした有機層をブラインおよび飽和NaHCO₃溶液で洗浄する。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc中の5 % CH₃OH) により精製し、9.5 g (71%) の所望の生成物を得る。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.70-

20

1.50 (m, 6H), 1.05-2.10 (m, 4H), 2.20-2.40 (m, 1H), 2.70-3.50 (m, 5H), 3.55-3.90 (m, 6H), 4.35-4.55 (m, 1H), 7.00-8.60 (m, 17H). MS (FAB) m/e 計算値 712.3164, 実測値 712.3152 (M+H)⁺.

工程 5 : 工程 4 の生成物 (300mg、0.42mmol) のエチルアルコール (100ml) 溶液に、パラジウムカーボン (10%、100mg) を添加する。懸濁液を60psiで2時間にわたって水素添加する。触媒を濾過により除去し、そして濾液を減圧下で濃縮する。

工程 4 に記載された手順と同様の手順を用い、得られたアミン (780mg、1.31mmol) と ε - CBZ- α -Ms-Lys (1.00 g、2.8mmol) とをカップリングさせ、660mg (理論値72%) の生成物を、1:2の比の2セットのジアステレオマーの混合物として得る。

30

より低い極性のジアステレオマー : ¹H NMR (300

MHz, CD₃OD) δ 0.95 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.20-1.75 (m, 9H), 1.83 (s, 3H), 1.87-2.02 (m, 1H), 2.13-2.30 (m, 1H), 2.80-3.10 (m, 5H), 3.15-3.80 (m, 8H), 4.65-4.80 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.0-7.9 (m, 17H).

MS (FAB) m/e 918.8 (M+H)⁺.より高い極性のジアステレオマー ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.7-1.1 (m, 12H), 1.2-1.45 (m, 2H), 1.55-1.77 (m, 1H), 1.80- 2.05 (m, 1H), 2.10-2.32 (m, 1H), 2.40-3.50 (m, 9H), 3.55-3.85 (m, 7H), 4.70-4.90 (m, 2H), 5.10-5.15 (m, 2H), 7.0-7.9 (m, 17H). MS (FAB) m/e 918.8 (M+H)⁺.

40

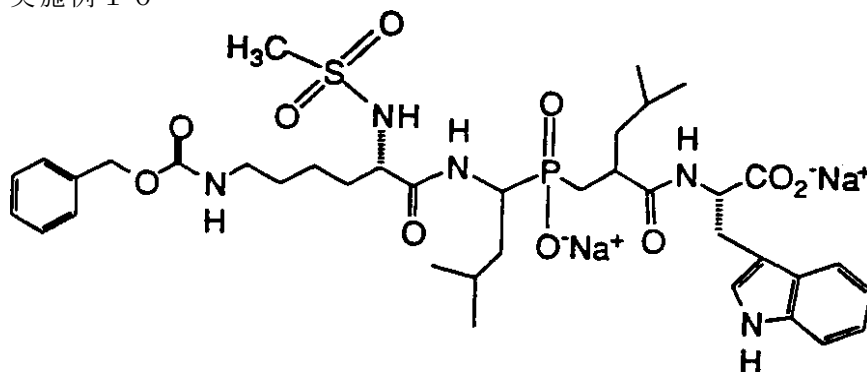
工程 6 : 2.7 g の工程 6 の生成物のTHF (100ml) 溶液に、0.5M NaOH水溶液 (100ml) を添加する。反応混合物を室温で15時間にわたって攪拌し、そしてpHを8に希HClを添加することにより調節する。溶媒を超減圧下で除去し、残渣を逆相HPLC (C-18カラム、CH₃OH/H₂Oで溶出) にかき、3つのジアステレオマーを得る:A (400mg、理論値14.5%)、B (720 mg、理論値26%) ;およびC (350mg、理論値12.7%) 。

A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.95 (d, $J=6.5$ Hz, 6H) 1.78 (s, 3H), 1.15-1.80 (m, 11H) 2.87-3.02 (m, 4H), 3.22 (m, 1H), 3.53 (d, $J=12$ Hz, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.90-7.87 (m, 17H). MS (FAB) m/e 計算値 956.3016, 実測値 956.3022 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

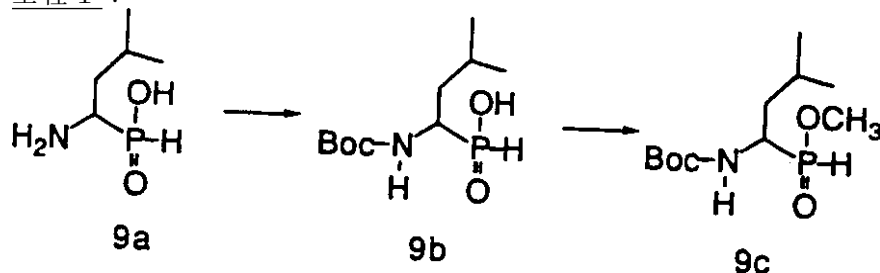
B: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.63 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.5$ Hz, 1.5H), 0.94 (d, $J=6.5$ Hz, 1.5H), 0.90-2.05 (m, 14H), 2.78 (s, 1.5H), 2.65-2.95 (m, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.37-3.52 (m, 2H), 3.7 (m, 1H), 4.30-4.47 (m, 1H), 4.63 (m, 0.5H), 4.79 (m, 0.5H), 5.07-5.15 (m, 2H), 6.98-7.85 (m, 17H). MS (FAB) m/e 912 ($\text{M}+2\text{H}-\text{Na}$) $^+$ 912.

C: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.70 (m, 6H), 0.80-1.18, m, 7H), 1.50 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.67-2.87 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.97 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.33-7.52 (m, 9H), 7.68-7.90 (m, 5H).

実施例 10



工程 1 :



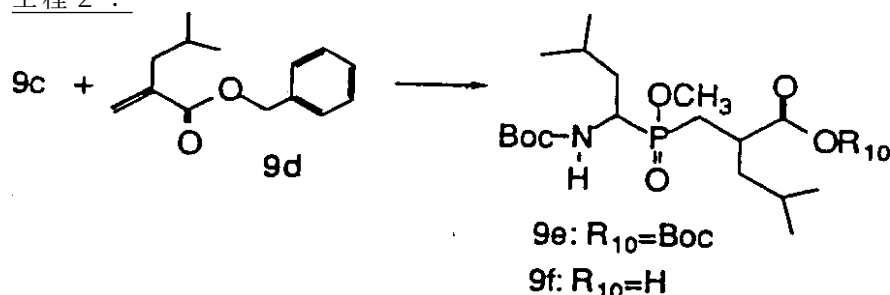
化合物 9a (4.80 g、31mmol) の NaOH 水溶液 (22ml、1M) に、室温でジ-tert-ブチルカルボネート (11g、40mmol) を添加し、そして室温で 1 時間、pH を 8~9 に維持しながら攪拌する。反応混合物を Et_2O で抽出する。水相を pH2 に、6N HCl を用いて酸性化し、そして EtOAc で抽出する。有機層を乾燥し、そして減圧下で濃縮し、化合物 9b を得る (6.0 g、86%)

^1H NMR (アセトン- d_6 , 300 MHz) δ 7.85 (s, 0.5H), 5.80 (s, 0.50H), 6.25 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 1.10-1.90 (m, 12H), 0.85 (m, 6H).

ホスフィン酸 9b (6.0 g、27mmol) のジオキサン (20ml) および CH_3OH (1 ml) 溶液に、トリメチルシリルジメタンのヘキサン溶液 (Aldrich) を黄色が消えなくなるまで添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌する。減圧下で溶媒を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ、 CH_2Cl_2 中の 2% CH_3OH で抽出し、化合物 9c を得る (4.4 g、61%)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.90 (s, 0.5H), 6.10 (s, 0.5H), 4.55-4.70 (m, 1H), 3.95-4.20 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 1.45 (s, 9H) 1.40-1.90 (m, 3H), 0.95-1.05 (m, 6H).

工程 2 :



10

化合物 9c (1.65 g、6.2mmol)、およびアクリレート 9d (1.3 g、6.0mmol) の溶液を実施例 9 の工程 3 と同様の方法で処理し、化合物 9e を得る (1.91 g、3.9mmol、63%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30-7.42 (m, 5H), 5.12 (m, 2H), 3.45-3.80 (m, 3H), 2.80-3.15 (m, 1H), 1.40 (br. s, 9H), 1.10-2.20 (m, 9H), 0.80-1.00 (m, 12H).

化合物 9e (1.9 g、3.9mmol) の EtOAc (20ml) の溶液に、Pd-C (10%、300mg) を添加する。懸濁液を室温で 60psi で 2 時間にわたって水素添加する。混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮してカルボン酸 9f を得る (1.4 g、92%)。

20

$^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6 , 300 MHz) δ 6.00-6.30 (m, 1H), 3.80-4.10 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 3H), 2.70-2.90 (m, 1H), 1.30-1.40 (br. s, 9H), 1.30-2.20 (m, 9H), 0.75-0.95 (m, 12H).

工程 3 : 9f (0.60 g、1.5mmol) とトリプトファンメチルエステル塩酸塩 (48 g、1.9mmol) を実施例 9 の工程 4 と同様の方法でカップリングさせ、ヘキサン中の 5 % EtOAc を用いるカラムで溶出し、0.540 g (63%) の所望生成物を得る。

30

$^1\text{H NMR}$ (アセトン- d_6 , 300 MHz) δ 6.90-7.65 (m, 6H), 5.95-6.20 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 1H), 3.75-4.05 (m, 1H), 3.35-3.65 (m, 6H), 3.05-3.30 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 1H), 1.10-2.20 (m, 9H), 1.30-1.40 (br. s, 9H), 0.65-0.95 (m, 12H).

得られた化合物 (0.40 g、0.71mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (アルゴン下で攪拌) に、 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ を添加する。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、残渣を CH_2Cl_2 中に溶解し、そして NaHCO_3 水溶液で洗浄する。溶媒を除去し、所望の粗アミンを得る (0.250 g、76%)。

工程 4 : 工程 3 の生成物 (0.100 g、0.21mmol) と ϵ -CBZ- α -Ms-Lys (.119 g、0.33mmol) とを、実施例 9 の工程 4 の手順を用いてカップリングし、 CH_2Cl_2 中の 2 % CH_3OH を用いるカラムで溶出し、0.110 g (61%) の生成物を得る。

40

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.50-7.60 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H), 6.95-7.20 (m, 3H), 5.00-5.15 (br. s, 2H), 4.60-4.80 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.45-3.80 (m, 6H), 3.05-3.45 (m, 5H), 2.70-3.00 (m, 6H), 1.10-2.20 (m, 11H), 0.60-1.10 (m, 12H).

工程 5 : 工程 4 からエステルを THF (30ml) に溶解し、そして NaOH の溶液 (0.5N、30ml) を添加する。反応混合物を室温で一晩攪拌する。溶媒を減圧下で除去し、そして残渣を

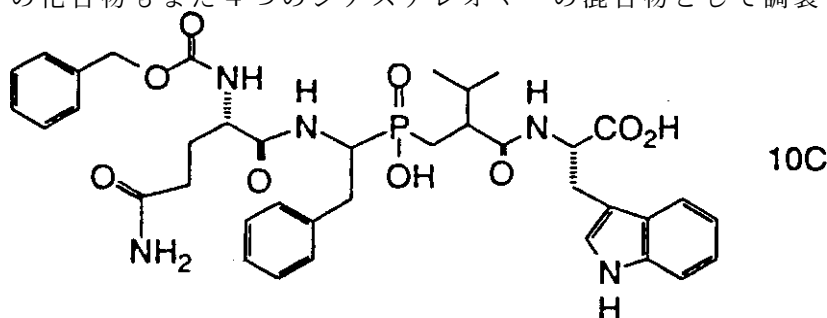
50

逆相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-18) にかき、CH₃OH-H₂O (75% CH₃OH~100% CH₃OH) で溶出し、表題化合物を2つの画分として得る：

10A (0.045 g, 25 %), 単一のジアステレオマー: ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.40-7.60 (m, 2H), 6.90-7.40 (m, 10H), 5.50 (s, 0.5H), 5.00-5.05 (br. s, 1.5H), 4.50-4.60 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.92-3.20 (m, 4H), 2.50-2.95 (m, 5H), 1.00-1.90 (m, 15H). 0.75-1.00 (m, 8H). MS (FAB) 850.5 (M+H)⁺, 872.5 (M+Na)⁺
10B (0.120g, 65 %), 3つのジアステレオマーの混合物 . ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.40-7.70 (m, 2H), 6.90-7.40 (m, 10H), 5.01-5.10 (br. s, 2H), 4.50-4.70 (m, 2H), 3.80-4.50 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 3H), 2.95 (s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H), 1.10-1.90 (m, 14H), 0.70-1.00 (m, 9H), 0.55-0.60 (m, 3H). MS (FAB) 850.5 (M+H)⁺, 872.5 (M+Na)⁺.

10

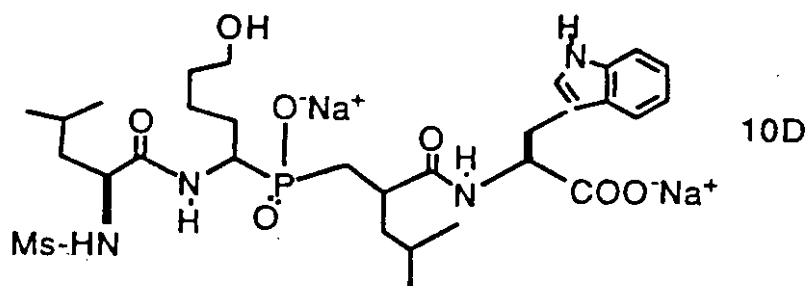
適切な出発物質および実施例10の工程2~5で概説した工程と同様の手順に従って、以下の化合物もまた4つのジアステレオマーの混合物として調製し得る：



20

FAB MS *m/z* 748.3 (M+H)⁺.

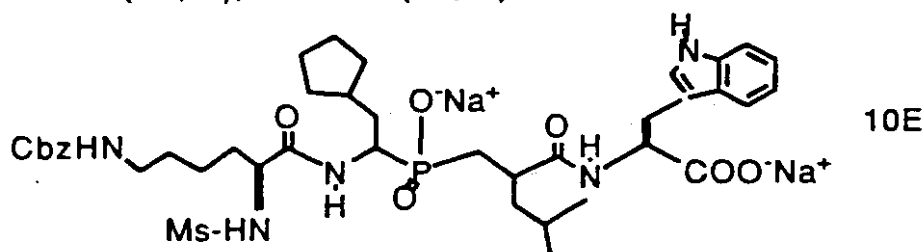
実施例10で記載した手順と同様の手順を用いて、以下の化合物を調製する：



10

MS (FAB) m/e 739 ($(M+Na)^+$, モノナトリウム塩). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.57-0.70, 0.97-1.07 (12H, m, CH_3), 0.80-1.80 (10.5H, m), 1.80-2.10 (3.5H, m), 2.55-2.75 (1H, m), 2.92 (1.8H, s), 3.01 (1.2H, s), 3.13-3.25 (1H, m), 3.35-3.50 (1H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 3.85-4.10 (2H, m), 3.65 (1H, m), 6.97-7.40 (4H, m), 7.65-7.72 (1H, m).

20



MS (FAB) m/e 854 ($(M+2Na)^+$, ジナトリウム塩). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.86 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.95 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.10-2.00 (16H, m), 2.89 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.02-3.22 (4H, m), 3.96 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.59 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.00-7.43 (9H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.0$ Hz).

30

以下の処方物は、本発明の特定の投薬形態を例示する。それぞれにおいて、「活性化合物」という用語は式 I または II の化合物を指す。

実施例 A

錠剤

番号	成分	mg/錠剤	mg/錠剤
1	活性化合物	100	500
2	ラクトース USP	122	113
3	コーンスターチ (食品グレード)	30	40
	精製水で10%ペーストとして		
4	コーンスターチ (食品グレード)	45	40
5	ステアリン酸マグネシウム	3	7
	合計	300	700

40

製造方法

50

番号1および2を適切な混合機で10～15分間混合する。混合物を番号3と共に顆粒状にする。必要ならば、粗いスクリーン（screen）（例えば、1/4インチ、0.63cm）にかけて湿った粒を粉碎する。湿った粒を乾燥する。必要ならば乾燥粒をスクリーンにかけ、番号4と混合し、そして10～15分間混合する。番号5を加え、そして1～3分間混合する。適切な打錠機で、混合物を適切な大きさおよび重さに圧縮する。

実施例 B

カプセル

番号	成分	mg/錠剤	mg/錠剤	
1	活性化化合物	100	500	10
2	ラクトース USP	106	123	
3	コーンスターチ（食品グレード）	40	70	
4	ステアリン酸マグネシウム NF	4	7	
	合計	250	700	

製造方法

番号1、2、および3を適切な混合器で10～15分間混合する。番号4を加え、そして1～3分間混合する。適切なカプセル化機で、混合物を適切な2ピースの硬いゼラチンカプセルに充填する。 20

非経口用調製物

成分	mg/177μl	mg/177μl
活性化化合物滅菌粉末	100	500

実施例 C

製造方法

再構成のためには、注射用滅菌水を添加するか、あるいは注射用静菌水を添加する。

式IおよびIIの化合物のインビトロおよびインビボECE阻害活性を、以下の手順により決定し得る。 30

BETチャレンジ方法：ECEインビボ活性を、Vemulapalliら、Life Sciences, 53 (1993)、783-793頁により記載されているように決定する。簡単にいえば、体重250～275gのオスCharles River CDラット（Wilmington, MA）を、イナクチン（Inactin）,100mg/kgで腹腔内投与により麻酔する。気管にカテーテルを入れる。右頸動脈および右頸静脈にカニューレを入れ、それぞれ血圧（BP）を記録し、そして薬剤を注入する。BPを、動脈カテーテルをStatham圧力変換器に接続することにより記録し、そしてGrassポリグラフ上に表示する。直腸温度を37℃に保つ。15～30分の平衡化期間の後、ラットに生理食塩水ビヒクル（20 μl/分）または試験化合物（0.01～0.25mg/kg/分）を、研究中、注入する。注入開始から30分後、ラットをBET-1（5 μg/kg）で静脈カテーテルを通してチャレンジし、そしてBPをさらに15分間モニターする。 40

図1および図2は、本発明の2つの化合物のBETチャレンジの結果を示す：

化合物A：N-[[1-[[ヒドロキシ-[1(R)-[6-アミノ-2(S)-[(メチルスルホニル)アミノ]-1-オキソヘキシル]-アミノ]-2-フェニルエチル]ホスフィニル]メチル]シクロペンチル]カルボニル]-L-トリプトファンリチウム塩；

化合物B：N-[2-[[ヒドロキシ[1-[[2(S)-[(メチルスルホニル)アミノ]-1-オキソ-6-[[フェニルメトキシ]-カルボニル]アミノ]ヘキシル]アミノ]-2-(2-ナフタレニル)エチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチル-1-オキソペンチル]-L-トリプトファンナトリウム塩。

図1は、ビヒクルと比較して、0.1mg/kg/分の用量で投与した化合物Aが、BET-1チャレンジに応答して約15mmHg低い血圧を示すことを示す。図2は、ビヒクルと比較して、0.1mg/ 50

kg/分の用量で投与された化合物Bは効果を有しないが、0.30mg/kg/分の用量での投与は、BET-1チャレンジに応答して約22mmHg低い血圧を示すことを示す。

単離灌流モルモット肺方法： この方法は、Vemulapalliら、J.Pharmacol.Exp.Therap., 262,3 (1992), 1062-1069頁に記載されている通りである。簡単にいえば、オスDunkin-Hartleyモルモット(400~600g)を、ペントバルビタール30mg/kgで腹腔内投与により麻酔する。気管にカニューレをいれ、呼吸を助ける。右頸静脈にカニューレを入れ、生理食塩水ビヒクルまたは試験化合物を投与するか、あるいは化合物を経口または皮下に投与する。生理食塩水ビヒクルまたは試験化合物の投与10分後、開胸を行い、気管、肺、および心臓を無傷で取り出し、加温した以下の組成のTyrode緩衝液(34~35℃)中に置く：(単位mM) NaCl 120、KCl 4.8、MgSO₄・7H₂O 1.2、KH₂PO₄ 1.2、NaHCO₃ 25、CaCl₂・2H₂O 11.25、グルコース11、およびBSA 0.5%。肺動脈および気管にカニューレを入れ、そして肺を灌流装置上に設置する。肺を、3.2ml/分の速度で、肺動脈を通して酸素化した(95% O₂および5% CO₂) Tyrode溶液(34~35℃で維持)で灌流する。肺を、室内の空気で、2.5ml/ストロークおよび50ストローク/分の体積で機械的に換気する。肺通気圧(PIP)を、Statham圧力変換器を備える灌流装置のサイドアームを通してモニターし、そしてGrassポリグラフ上に記録する。肺を15分間にわたって安定化させる。肺流出物(50ml)を15分ごとに、各100μlアプロチニン(200カリクレイン阻害単位/ml)およびダイズトリプシン阻害剤(20 N-α-ベンゾイル-L-アルギニンエチルエステル単位/ml)を含有する冷却ポリプロピレン遠心分離チューブ(Corning)中に回収した。虚血-低酸素(I/H)を、15分間、換気および灌流を中止し、次いで60分間再灌流および再換気することにより生じさせる。実験の終わりに、肺を5-ヒドロキシトリプタミン(0.5mg)で、肺動脈カニューレを通して直接肺にチャレンジすることにより、心肺反応性について試験する。

別の研究においては、麻酔したモルモットに、生理食塩水ビヒクルまたは試験化合物を投与する。10分後、肺を取り出し、そして上記のように灌流装置上に設置する。15分の平衡化期間の後、BET-1(15分間の30μg)またはET-1(15分間の0.6μg)を、灌流媒体中に直接注入し、そしてビヒクル中のPIPに関する効果および試験化合物によって処理されたモルモットの肺を評価する。

図3~6は、単離灌流モルモット肺におけるI/H誘導性ET-1放出に関する本発明の4つの化合物の結果を示す。化合物としては、上記で同定された化合物AおよびB、および以下が挙げられる：

化合物C：N-(2-((1-((6-アミノ-2-(メチルスルホニル)アミノ)-1-オキソヘキシル)アミノ)-2-フェニルエチル)ヒドロキシホスフィニル)メチル)-3-メチル-1-オキソブチル)-L-トリプトファン；および

化合物D：N-[2-[[ヒドロキシ[2-[1-[4-メチル-1-オキソ-2-[[フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]ペンチル]アミノ]-2-フェニルエチル]ホスフィニル]メチル]-4-メチル-1-オキソペンチル]-トリプトファン。

図3は、I/Hにより生じたPIPにおける上昇(ビヒクルのみ投与結果を参照のこと)が、1時間および3時間で、化合物Aを30mg/kgの用量で経口投与することにより減少することを示す。アスタリスクは、ビヒクルと比較して、統計学的有意性(P<0.05)を示す。

図4は、I/Hにより生じたPIPにおける上昇が、1時間で3mg/kgの皮下(sc)投与、および6時間で10mg/kgおよび30mg/kgの化合物Bのsc投与によって減少することを示す。

図5は、I/Hにより生じたPIPにおける上昇が、10mg/kgの化合物Cの静脈内(iv)投与によって減少することを示す。同様に、図6は、10mg/kgの化合物Dのiv投与により、I/H後のET-1放出の減少を示す。

ECEアッセイ方法(インビトロ)： ECEアッセイは、膜結合ETレセプターへの結合によって、チロシン-13で標識された[¹²⁵I]BET-1から放出される[¹²⁵I]ET-1を定量的に測定することに基づく。モルモット肺膜(GPLGM)を、ホスホルアミドン(phosphoramidon)感受性ECEの適切な組織源として選択した。GPLGMはまた、高密度ETレセプターを含有することが見いだされた。従って、この調製物は、[¹²⁵I]BET-1の変換からの[¹²⁵I]ET-1の定量的測定のための、ECEおよび飽和濃度のETレセプターの両方の供給源として用いられた。ECE

アッセイの選択された実験条件下で、結合した特異的な [125 I]BET-1は、ECE活性に直接関係した。アッセイを試験化合物の異なる濃度の存在下で実施し、ECE活性を阻害するそれらの効力を評価した。

モルモット肺膜 (GPLGM) の調製：凍結モルモット肺 (Keystone Biologicals, Cleveland, OH) を秤量し、そして10倍のグラム組織重量の溶液A (50mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.25M スクロース、および2mM EDTA) 中で、Polytron組織ホモジナイザー (プローブPTA-20S) を用いてホモジナイズする。ホモジナイズを、各10秒間で7回に設定した速度で、かつホモジナイズの間に氷上で5～8分の間隔で、4回、繰り返す。ホモジネートを、30分間2000gで回転させる (SS34ローター中で4100rpmまたはSA-600ローター中で3800rpm)。膜を含有する上清を注意深くデカントし、そして保存する。ペレットを上記のように溶液A中で再ホモジナイズし、そしてホモジネートを2000gで30分間回転させる。上清を取り出し、最初の回転からの上清と混合し、そして45Tiローター中 (107022g) で37000rpmで60分間回転させる。膜を含有するペレットを、溶液B (10mM Tris-HCl, pH7.4, および0.125M スクロース) 中に、Dounceホモジナイザーを用いて懸濁する。サンプルを1mMの画分に分け、すぐにドライアイスメタノール浴中で冷凍し、そして-80℃で保存する。全工程を4℃で行う。

ルブロール処理したGPLGM (L-GPLGM) の調製：上記のように調製されたGPLGM画分を解凍し、そして1mg膜タンパク質/mLの濃度で、0.06%ルブロールPX、50mM Tris-HCl (pH7.4)、および100mM NaClを含有する溶液中に再懸濁する。混合物を1時間攪拌し、次いで1時間、45Tiローター中で37000rpm (107022g) で回転させる。上清を捨て、そしてペレットを、50mM Tris-HCl (pH7.4)、および100mM NaClを含有する溶液中で、Dounceホモジナイザーを用いて再懸濁し、そして最終容量を最初の容量の半分に調節する。ホモジネートを1時間、45Tiローター中で37000rpm (107022g) で回転させる。膜ペレットを溶液B中で懸濁し、そして上記のように処理する。全行程を4℃で行う。

ECEアッセイ：20μgのタンパク質を含有するL-GPLGMのサンプルを、100mM Tris-HCl (pH 7)、100mM NaCl、および5mg/ml BSA (画分V、98～99%アルブミン) (Sigma Chemical Co.) を含有する溶液中で、100μLの最終反応容量でインキュベートする。ECEアッセイを、[125 I]BET-1を添加することにより開始し、500pMの最終濃度を得る。反応を30分間37℃で実施する。反応を4mLの溶液C (10mM Tris-HCl, pH7.4, および150mM NaCl) を4℃で添加することにより終了させ、その後、Whatman GF/Bガラスマイクロファイバーフィルター上で迅速に濾過する。フィルターを4℃で1時間にわたって、50mM Tris-HCl (pH7.4)、10mg/mL BSA、および0.1%アジ化ナトリウムを含有する溶液中で前もって浸漬する。試験管およびフィルターを4回、4mLの溶液Cで4℃で洗浄し、そしてγカウンターでフィルター上に残存する放射能を計数する。非特異的結合を、1μMの非標識ET-1 (Peninsula Laboratories, Inc., Belmont, CA) の存在下、反応混合物中で測定する。全反応を2連で、実施する。

ECE阻害アッセイ：ECE活性についての試験化合物の効果を試験するために、ECEアッセイを、化合物の異なる濃度の存在下で実施する。アッセイを、L-GPLGMを化合物とともに、4℃で2時間インキュベートしたのちにアッセイを開始する。化合物存在下のECE活性を、膜調製物 (これは、同時に測定される) のコントロールECE活性の割合として表示する。ECE活性の50%阻害を生じる化合物の濃度 (IC_{50} 値) を、コントロールECE活性の割合対化合物の濃度の対数のプロットから決定する。

ECEアッセイの評価：化合物によるECE阻害の選択性を評価するために、ECEアッセイと同一の同時実験を、250pM [125 I]ET-1を [125 I]ET-1の代わりに用いて実施する。特異的 [125 I]ET-1結合量を、化合物を含有しないコントロール中の量の割合として表示する。これらの結果は、レセプターに結合するET-1上の化合物の直接的効果に関する情報を提供する。このような実験は、研究を通して日常的に行われ、そして結果をECEアッセイの完全性の指標、およびECE阻害活性の値の有効性として用いる。

タンパク質アッセイ。タンパク質の濃度を、SchaffnerおよびWeissmann (1973) に記載のアミドブラック結合アッセイにより、BSAを標準として用いて測定する。

10

20

30

40

50

上記のインビトロECEアッセイを用いて、ECE IC₅₀ (nM) データを、実施例に示す多くの化合物について得た。

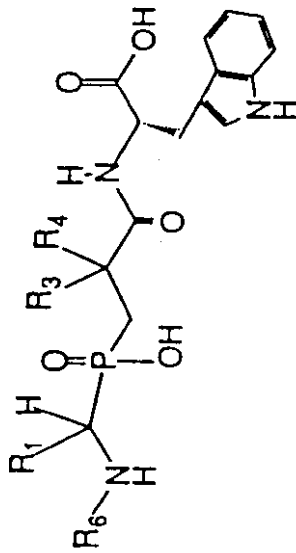
実施例番号	IC ₅₀ (nM)
1	190
1A	115
1B	400
1C	800
2	130
3	60
3A	50
3B	55
3C	55
3D	55
4	119
5	70
5A	40
5B	100
5C	100

実施例番号	IC ₅₀ (nM)
6	90
6.2A	50
6.2B	250
7	50
8	85
8A	290
8B	490
9A	65
9B	4500
9C	4500
10A	40
10B	1400
10C	200
10D	150
10E	55

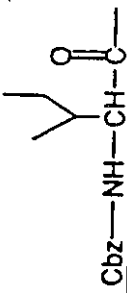
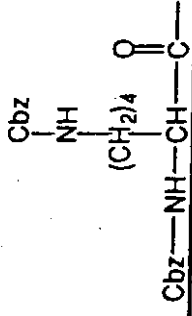
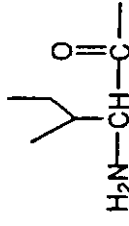
本発明の範囲内のさらなる化合物は、上記の方法と同様の方法により調製され、そして以下の表に示されるインビトロでのECE阻害活性を有することが見いだされた：

10

20



異性体	R ₆	R ₁	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (nM)
A	H ₂ N(CH ₂) ₄ CH(NHMs)C(O)-	2- ナフチルメチル	H	イソ-ブチル	27
B	H ₂ N(CH ₂) ₄ CH(NHMs)C(O)-	2- ナフチルメチル	H	イソ-ブチル	60
C	H ₂ N(CH ₂) ₄ CH(NHMs)C(O)-	2- ナフチルメチル	H	イソ-ブチル	68
--	Cbz-NH-CH((CH ₃) ₂ CHCH ₂)C(O)-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H	イソ-ブチル	160
--	H ₃ CO-C ₆ H ₄ -C(O)-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	R ₃ +R ₄ = -(CH ₂) ₄ -		160
--	Cbz	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	R ₃ +R ₄ = -(CH ₂) ₄ -		190
--	Cbz	HO-(CH ₂) ₄ -	H	イソ-ブチル	200
--		2- ナフチルメチル	H	イソ-ブチル	230
--	H ₂ N(CH ₂) ₄ CH(NHCbz)C(O)-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H	イソ-プロピル	250
--	Cbz-NH(CH ₂) ₄ CH(NHMs)-C(O)-	イソ-ブチル	R ₃ +R ₄ = -(CH ₂) ₄ -		260
--	Cbz	2- ナフチルメチル	H	イソ-ブチル	300
A	Cbz-NH(CH ₂) ₄ CH(NHMs)-C(O)-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H	イソ-プロピル	390

異性体	R ₆	R ₁	R ₃	R ₄	IC ₅₀ (nM)
B	Cbz-NH(CH ₂) ₄ CH(NHMs)-C(O)-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H	イソ・プロピル	1500
--	Cbz	NH ₂ -(CH ₂) ₄ -	H	イソ・ブチル	400
--		C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H	イソ・プロピル	400
--	Cbz	H	R ₃ +R ₄ = -(CH ₂) ₄ -		420
--	H ₂ N(CH ₂) ₄ CH(NHMs)C(O)-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H	イソ・プロピル	500
--	Cbz-NH(CH ₂) ₄ CH(NHMs)-C(O)-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H	イソ・ブチル	500
--	Cbz	2- ナフチルメチル	R ₃ +R ₄ = -(CH ₂) ₄ -		500
--	H ₂ N(CH ₂) ₃ CH(NHMs)C(O)-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H	イソ・プロピル	550
--	Cbz-NH(CH ₂) ₄ CH(NHMs)-C(O)-	2- ナフチルメチル	H	イソ・プロピル	800
--	Cbz	シクロペンチルメチル	H	イソ・ブチル	1000
--		C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H	イソ・プロピル	1100
--	Cbz	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H	イソ・プロピル	1300
--	Cbz-NH(CH ₂) ₄ CH(NHMs)-C(O)-	イソ・ブチル	H	イソ・ブチル	1400
--		C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H	イソ・プロピル	1600

Cbz=カルボベンジルオキシ; Ms= メタンホルモル

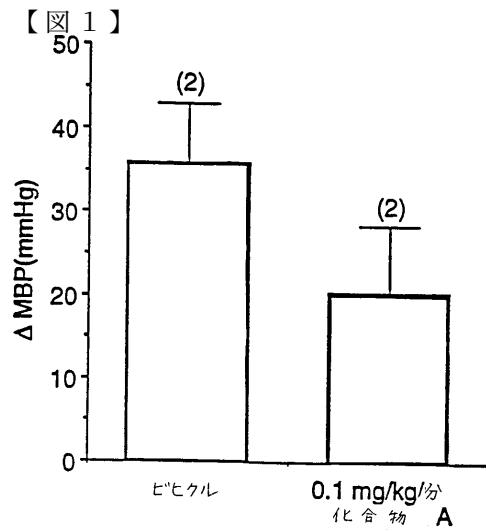


Fig. 1

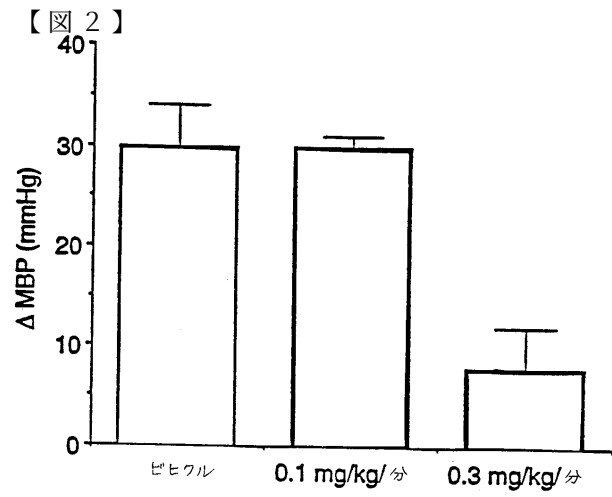


Fig. 2

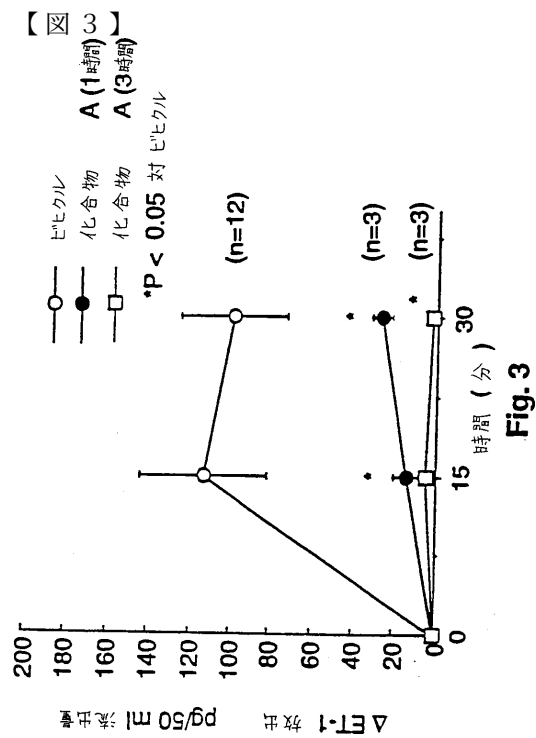


Fig. 3

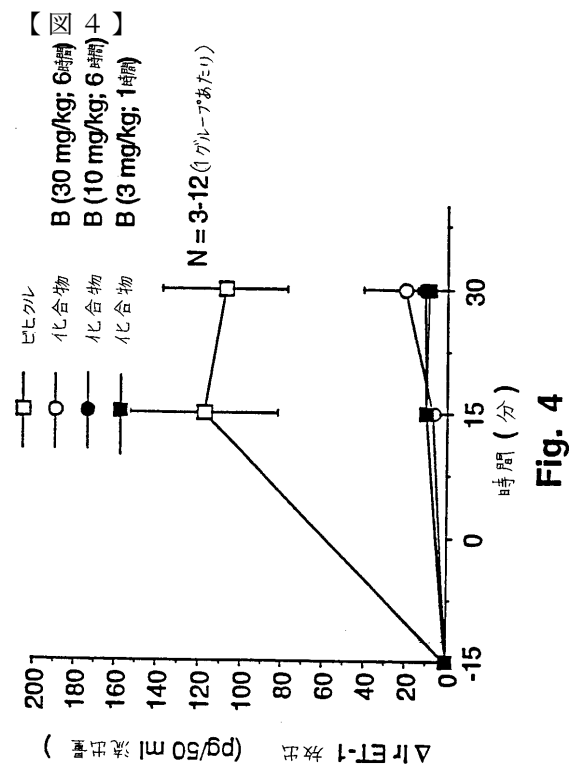


Fig. 4

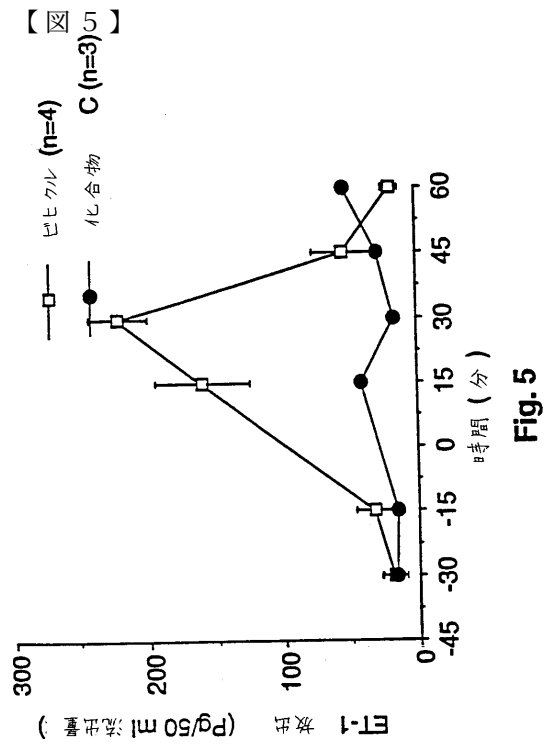


Fig. 5

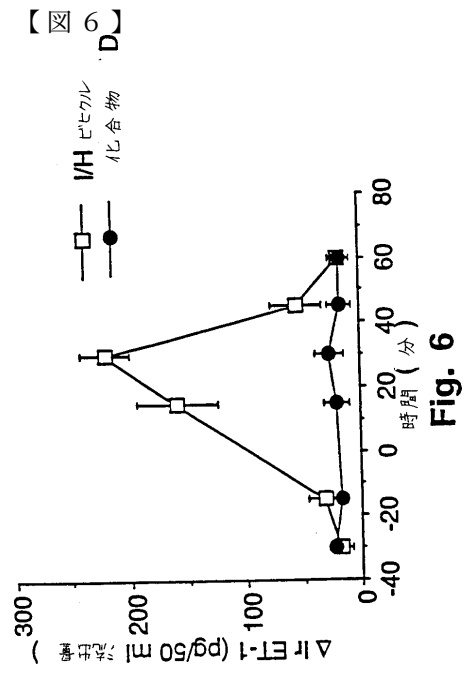


Fig. 6

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P	3/08	(2006.01)	A 6 1 P 3/08
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
C 0 7 F	9/572	(2006.01)	C 0 7 F 9/572 A

- (72)発明者 チャッカラムニル, サミュエル
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08816, イースト ブランズウィック, ストラトフ
ォード ロード 79
- (72)発明者 チャン, シン
大韓民国 キョンギード, クワニー ミョンーシ, チャルサン 3 ドン, ジュコン アパ
ートメント ナンバー1319-1401
- (72)発明者 デフリーズ, ショーン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92069, サン マルコス, アベニダ ベルデ 540
- (72)発明者 スタンフォード, アンドリュー ダブリュー.
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07928, チャサム タウンシップ, オーバールック
ロード 27

審査官 吉良 優子

(56)参考文献 特表平6-505474 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07F 9/30
A61K 31/66
A61P 1/00
A61P 3/08
A61P 9/00
A61P 9/06
A61P 9/10
A61P 9/12
A61P 11/00
A61P 13/02
A61P 25/02
A61P 35/00
A61P 43/00
C07F 9/572
CA(STN)
REGISTRY(STN)