

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3987586号
(P3987586)

(45) 発行日 平成19年10月10日(2007.10.10)

(24) 登録日 平成19年7月20日(2007.7.20)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 C 237/20 (2006.01)
A 6 1 K 31/165 (2006.01)
A 6 1 K 31/19 (2006.01)
A 6 1 K 31/195 (2006.01)
A 6 1 K 31/215 (2006.01)

C O 7 C 237/20
 A 6 1 K 31/165
 A 6 1 K 31/19
 A 6 1 K 31/195
 A 6 1 K 31/215

請求項の数 4 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-41047
 (22) 出願日 平成6年3月11日(1994.3.11)
 (65) 公開番号 特開平7-89919
 (43) 公開日 平成7年4月4日(1995.4.4)
 審査請求日 平成13年3月8日(2001.3.8)
 (31) 優先権主張番号 9305144
 (32) 優先日 平成5年3月12日(1993.3.12)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)
 (31) 優先権主張番号 9319667
 (32) 優先日 平成5年9月23日(1993.9.23)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 597011463
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
 ユトラーセ 35
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (72) 発明者 アンドレアス・ピリッヒ
 オーストリア、アー―1130ヴィーン、
 ゲマインデベルクガッセ73/2/5番
 (72) 発明者 ブリジット・シャルピオ
 オーストリア、アー―1235ヴィーン、
 ブラントストレムガッセ17/2番

最終頁に続く

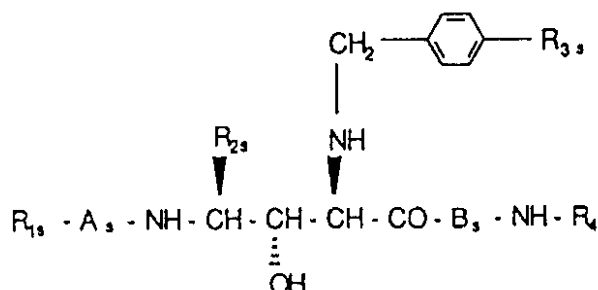
(54) 【発明の名称】 2, 4-ジアミノ-3-ヒドロキシカルボン酸誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I s

【化1】



Is

10

〔式中、A_s は結合；窒素原子について(5-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)-SCH₂CO-)、(ベンゾチアジアゾル-2-イル)SCH₂CO-または(1-メチル-1,3,4-トリアゾル-2-イル)SCH₂CO-で置換されていてもよいL-第3級-ロイシノイル；窒素原子について(2-ピリジルメチル)N(メチル)-CO-または(ベンゾイミダゾル-2-イルメチル)N(メチル)-CO-で置換されていてもよいL-バリノイル；L-イソロイシノイル；遊離カルボキシ基について1から4個の炭素原子からなるアルキルで置換されていてもよいL-アスパルチル；L-アスパラギノイル；または窒

20

素原子について(5 - メチル - 1, 3, 4 - チアジアゾル - 2 - イル) SCH_2CO - で置換されていてもよいシス - 1 - アミノシクロペンタ - 2 - イルカルボニルまたはシス - 1 - アミノシクロヘキサ - 2 - イルカルボニルを意味し；

B_s は結合または L - パリノイルを意味し；

R_{1s} は水素；第 3 級 - ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニル；または $\text{R}_{5s} \text{Y}_s$ - (式中、 R_{5s} は、イソブチル、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イル、イミダゾ[1, 2 - a]テトラヒドロピリミジン - 2 - イル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリミジン - 2 - イルメチルまたは 2 - (ベンゾイミダゾル - 2 - イル)エチルを意味し； Y_s は - CO - ； - NHCO - または - $\text{O} - \text{CO}$ - を意味する)で示される基を意味し；

10

R_{2s} はベンジルを意味し；

R_{3s} は塩素、臭素、メチル、メトキシ、エトキシまたは 2 - ヒドロキシエトキシを意味し；および

R_4 は 2 (R) - ヒドロキシインダン - 1 (S) - イルを意味する]

で示される、遊離形または塩形である化合物。

【請求項 2】

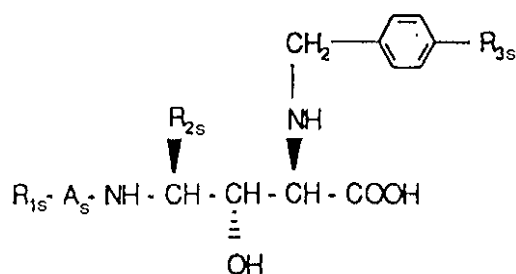
遊離形または塩形である、4 (S) - (ベンジルオキシカルボニル - L - 第 3 級 - ロイシノイル)アミノ - 3 (S) - ヒドロキシ - 2 (R) - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - フェニルペンタン酸 1 (S) - アミノ - 2 (R) - ヒドロキシインダンアミド。

【請求項 3】

20

a) 式 II

【化 2】



30

〔式中、 A_s 、 R_{1s} 、 R_{2s} および R_{3s} は請求項 1 で定義の意味〕

で示される化合物を、 $\text{H} - \text{B}_s - \text{NH} - \text{R}_4$

〔式中、 B_s および R_4 は請求項 1 で定義の意味〕

で示される化合物と反応させ、または

b) R_{1s} が水素以外である請求項 1 記載の式 I s の化合物の製造のために、 R_{1s} が水素である対応する式 I s で示される化合物を適当に置換し、および、必要な場合には、そこで保護形で得られた式 I s の化合物を脱保護し、または非保護形で得られた式 I で示される化合物を適当に保護し、得られた式 I s で示される化合物を遊離形または塩形で回収することを含む、請求項 1 記載の式 I s の化合物の製造法。

40

【請求項 4】

遊離形または薬理学的に許容可能な塩形である請求項 1 記載の化合物を、少なくとも 1 種の薬理学的に許容可能な担体または希釈物と共に含む、レトロウイルスに起因する疾病を処置するための医薬組成物。

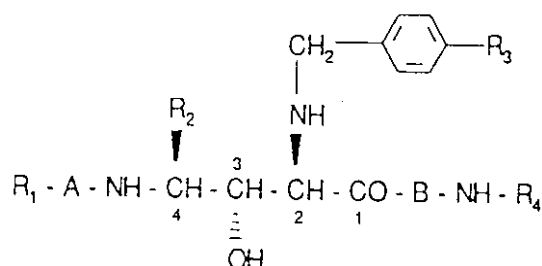
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシカルボン酸誘導体に関する。それは式 I

【化 4】



〔式中、AおよびBはそれぞれ独立して結合、または所望により置換されていても良いアミノアシル基を意味し、

R_1 は水素；アミノ保護基；または式 R_5Y- （式中、 R_5 は水素または所望により置換されていても良いアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリルアルキル基を意味し；およびYは $-CO-$ ； $-NHCO-$ ； $-NHCS-$ ； $-SO_2-$ ； $-O-CO-$ ；または $-O-CS-$ を意味する）で示される基を意味し；

R_2 は天然アミノ酸の側鎖；アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはシクロアルキルアルキル基；またはトリメチルシリルメチル、2-チエニルメチルまたはスチリルメチルを意味し；

R_3 はハロゲン、アルキル、アルコキシまたはヒドロキシアルコキシ；および

R_4 は2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル；(S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル；または所望により4位をメトキシで置換されていてもよい2-ヒドロキシベンジルを意味する〕

で示される、遊離形または塩形の化合物（以後「本発明の化合物」と略称する）に関する。

【0002】

【従来の技術】

今日、レトロウィルスに感染されたひとのレトロウィルスを効果的に阻害し、従ってそれにより生じる疾病、例えば後天性免疫不全症候群(AIDS)等の処置または予防をする化合物の発見が明らかに必要とされている。

レトロウィルス阻害を実施するための一つの研究は、蛋白分解性成熟によりウィルスポリペプチド前駆体を処理するに必須なウィルスプロテイナーゼ、例えばHIVプロテイナーゼの阻害剤の使用である。

【0003】

【発明の構成】

本発明の化合物は抗ウィルスの活性である。それらはHIVプロテイナーゼを阻害する。それらは、構造的に類似の化合物よりも使用をより好適にする特に有益な薬理学的特性、特に経口生体内利用能をもつ。

【0004】

R_1 は好ましくは水素、2-ピリジルメトキシカルボニル、ベンジル-CH(OH)-カルボニル、フェノキシメチルカルボニルまたは第3級-ブトキシカルボニルまたはベンジロキシカルボニルのようなアミノ保護基である；特に第3級-ブトキシカルボニルまたはベンジロキシカルボニルであり、さらには好ましくはベンジロキシカルボニルである。

【0005】

Aが所望により置換されていても良いアミノアシル基である場合、それは好ましくは、所望により置換されていても良い、アラニン、ロイシン、イソロイシン、アスパラギン、バリン、第3級-ブチルグリシン、第3級-ロイシンまたはヒスチジンのようなアミノアシル基である。好ましくは、所望により保護されていてもよい天然アミノ酸、好ましくはタンパク質の通常の構成部分となるアミノ酸分子、または第3級-ロイシンである。特にL-バリン、L-第3級-ロイシンまたは結合、さらに好ましくはL-第3級-ロ

10

20

30

40

50

イシンである。

【 0 0 0 6 】

R₂は好ましくは天然アミノ酸、好ましくは α -アミノ酸、好ましくはタンパク質の通常の構成部分となるアミノ酸の側鎖である。それは、例えばイソプロピル、アミノカルボニルメチル、メチル、1-メチルプロピル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジルまたはイソブチル、好ましくはベンジルである。

【 0 0 0 7 】

Bが所望により置換されていても良いアミノアシル基である場合、それは好ましくは、所望により置換されていても良い、フェニルアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、アラニンまたはアスパラギンのような α -アミノアシル基である。好ましくは、所望により置換されていてもよい天然 α -アミノ酸、好ましくはタンパク質の通常の構成部分となるアミノ酸である。Bは特にL-バリンまたは結合、さらに好ましくは結合である。

10

【 0 0 0 8 】

R₃は好ましくはハロゲン、メチルまたはメトキシ、特にメトキシである。

R₄は好ましくは、所望により、上記で定義のように置換されていても良い2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イルまたは2-ヒドロキシベンジル、特に2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イルである。

Yは好ましくは-CO-または-O-CO-、特に-O-CO-である。

【 0 0 0 9 】

R₅は好ましくは、所望により置換されていても良いアルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル基、特にアルキルである；所望により置換されていても良いヘテロアリールアルキルの場合、好ましくはピリジルアルキル、特に2-ピリジルメチルである；所望により置換されていても良いアリールアルキルである場合、好ましくはベンジル-CH(OH)-である；所望により置換されていても良いアルキルである場合、好ましくはフェノキシメチルである。

20

【 0 0 1 0 】

所望により置換されていても良いアミノアシル基は、好ましくは非置換である。置換されている場合、例えば1~4個の炭素原子からなるアルキルで置換されているO-第3級-L-アスパルチルまたは、窒素原子を、例えば(2-ピリジルメチル)N(メチル)CO-、(5-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)SCH₂CO-、(ベンズイミダゾル-2-イル)SCH₂CO-、(1-メチル-1,3,4-トリアゾル-2-イル)SCH₂CO-または(ベンズイミダゾル-2-イル-メチル)N(メチル)CO-で置換されている。好ましくはS形である。好ましくはバリンまたは第3級-ロイシンのような α -アミノアシル基である。

30

【 0 0 1 1 】

所望により置換されていても良いアルキルは、好ましくは1~5個の炭素原子からなり、好ましくは1~4個の炭素原子からなる、例えばメチル、エチル、イソプロピルまたは第3級-ブチルである；特に1または4個の炭素原子からなる。置換基は、例えばフェノキシ、ヒドロキシまたは所望により保護されていても良いアミノ基である。

【 0 0 1 2 】

所望により置換されていても良いアリールアルキルは、例えば合わせて7~10個の炭素原子からなるフェニルアルキル、例えばベンジルまたは2-フェニルエチルである；それは所望により、例えばベンジル-CH(OH)-またはフェニル-CH(CH₂OH)-のようなヒドロキシ基で置換されていてもよく、または例えばアルキレン部分が1~4個の炭素原子からなるナフチルアルキルである。

40

【 0 0 1 3 】

アミノ保護基は、好ましくはベンジルオキシカルボニルまたは第3級-ブトキシカルボニルである。

所望により置換されていても良いヘテロアリールアルキルは、好ましくはピリジルアルキル、特に2-ピリジルメチルである。

50

アリール、ヘテロアリールおよびアリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルのアリール部分は、単環または多環、例えばピリジル、ナフチル、9-フルオレニルメトキシカルボニル(FMOC)またはベンゾイミダゾリルであり得る。アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルのアルキレン部分は例えばヒドロキシで置換され得る。

【0014】

ヘテロサイクリック基およびヘテロサイクリックアルキル基のヘテロサイクリック部分は、窒素、酸素および硫黄から選択された1個またはそれ以上のヘテロ原子をもつ飽和ヘテロサイクリック基である。好ましくは5または6環構成原子をもち、好ましくは3個までのヘテロ原子を持つ。

シクロアルキルアルキルは好ましくはシクロヘキシルアルキルである；好ましくはアルキレン部分は1～4個の炭素原子を持つ。

【0015】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくは塩素または臭素である。

アルキルおよびアルコキシは好ましくは1～4個、特に1または2個の炭素原子、さらに特にメチルまたはメトキシである。

ヒドロキシアルキルは好ましくは2～4個の炭素原子からなる - ヒドロキシアルキル、特に2-ヒドロキシエトキシである。

【0016】

塩は、例えば塩酸塩のような酸付加塩である。

式Iで示される化合物は、数個のキラル中心をもち、従って、種々の立体異性体として存在できる。本発明は、特記しない限り、全ての立体異性体およびラセミ混合物を提供する。異性体は通常の技術、例えばクロマトグラフィーにより回収または分離できる。式Iから明らかなように、2位の炭素原子はRであり、3および4位はSである。

【0017】

本発明の好ましいサブグループは、上記で定義の式I

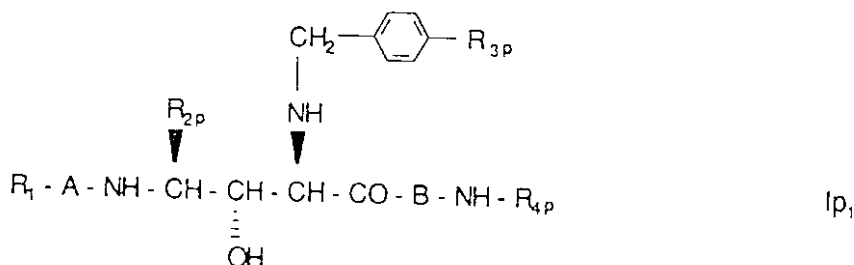
〔式中、 R_4 は2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル〕

で示される、遊離形または塩形の化合物である；他のサブグループは、 R_4 が(S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチルである；他のサブグループは、 R_4 が2-ヒドロキシベンジル、または好ましくは2-ヒドロキシ-4-メトキシベンジルである。

【0018】

本発明の化合物の更なるサブグループは、式I p₁

【化5】



〔式中、 R_{2p} は上記 R_2 で示唆した意味、但しシクロアルキルアルキルはシクロヘキシルアルキルを意味する、

R_{3p} はアルコキシまたはヒドロキシアルコキシを意味する、

R_{4p} は2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イルまたは(S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチルを意味する；および

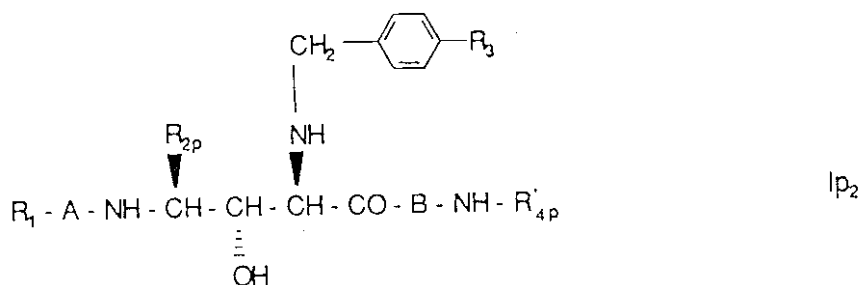
残りの置換基は上記で定義の通り〕

で示される、遊離形または塩形の化合物である。

【0019】

本発明の化合物の更なるサブグループは、式I p₂

【化 6】



10

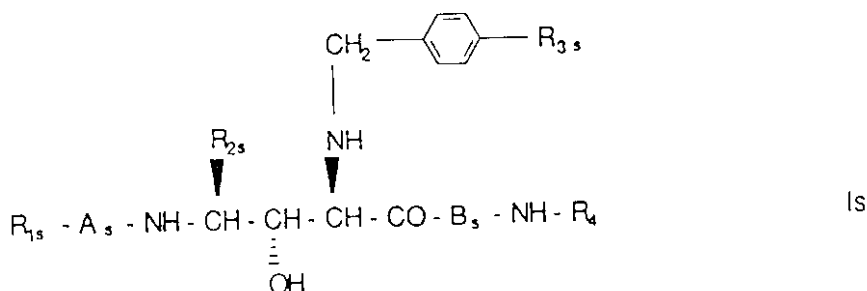
〔式中、 R'_{4p} は2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル；(S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル；または2-ヒドロキシ-4-メトキシベンジルを意味する；および残りの置換基は上記で定義の通り〕

で示される、遊離形または塩形の化合物である。

【0020】

本発明の化合物の更なるサブグループは、式 Is

【化 7】



20

〔式中、 A_s は結合；窒素原子を、所望により、(5-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル)- SCH_2CO -)、(ベンゾチアゾル-2-イル) SCH_2CO または(1-メチル-1,3,4-トリアゾル-2-イル) SCH_2CO -で置換されていてもよいL-第3級-ロイシノイル；窒素原子を、所望により、(2-ピリジルメチル) $\text{N}(\text{メチル})-\text{CO}$ -または(ベンゾイミダゾル-2-イルメチル) $\text{N}(\text{メチル})-\text{CO}$ -で置換されていてもよいL-バリノイル；L-イソロイシノイル；遊離カルボキシ分子を、所望により、1から4個の炭素原子でアルキルで置換されていてもよいL-アスパルチル；L-アスパラギノイル；または、窒素原子を、所望により、(5-メチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル) SCH_2CO -で置換されていてもよいシス-1-アミノシクロペンタ-2-イルカルボニルまたはシス-1-アミノシクロヘキサ-2-イルカルボニル分子を意味し；

30

B_s は結合またはL-バリノイルを意味し；

R_{1s} は水素；第3級-ブトキシカルボニルまたはベンジルオキシカルボニル；または R_{5s} Y_s - (式中、 R_{5s} は、イソブチル、2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル、イミダゾ[1,2-a]テトラヒドロピリミジン-2-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イルメチル；または(2-ベンゾイミダゾル-2-イル)エチルを意味し； Y_s は- CO -；- NHCO -；または- OCO -を意味する)で示される基を意味し；

40

R_{2s} はベンジルを意味し；

R_{3s} は塩素、臭素、メチル、メトキシ、エトキシまたは2-ヒドロキシエトキシを意味し；および

R_4 は上記で定義の意味〕

で示される、遊離形または塩形の化合物である。

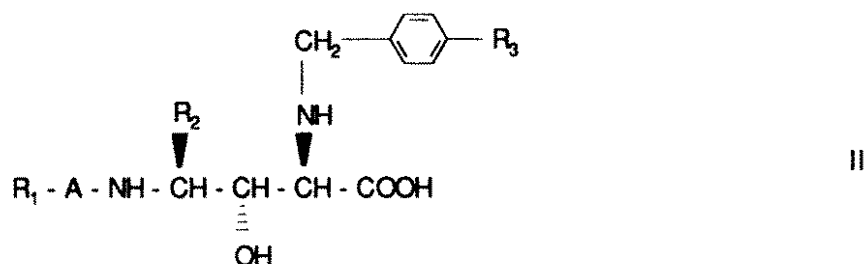
【0021】

50

本発明の化合物は、

a) 式

【化 8】



10

〔式中、置換基は全て上記で定義の意味〕

で示される化合物を、 $\text{H} - \text{B} - \text{NH} - \text{R}_4$

〔式中、B および R_4 は上記で定義の意味〕

で示される化合物と反応させ、または

b) R_1 が水素または HY - 以外である式 I で示される化合物の製造において、 R_1 が水素または HY - である対応する式 I で示される化合物を適当に置換し、

および、必要な場合には、そこで保護形で得られた式 I の化合物を脱保護し、または非保護形で得られた式 I で示される化合物を適当に保護し、得られた式 I で示される化合物を遊離形または塩形で回収すること

20

を含む方法により製造され得る。

【0022】

本発明の方法の変形は、アミノ酸結合においては既知の方法で果たすことができる。方法変形 a) において、式 $\text{H} - \text{B} - \text{NH} - \text{R}_4$ で示される化合物は、所望により保護されおよび/または置換形であり得、またはエステルまたはアミド形の試薬を使用できる。方法変形 b) において、反応は対応する N - 末端保護および/または置換アミノ酸で好適になし得、または式 $\text{R}_1 - \text{A} - \text{Z}$ (式中、Z はニトロフェノールまたは N - ヒドロキシサクシニミドのような脱離基および R_1 は上記で定義の意味) で示される化合物でなし得る。

本発明の方法変形は、例えば、アミド、例えばジメチルホルムアミドまたはエーテル、例えばテトラヒドロフランのような反応条件で不活性な溶媒中で、反応温度が室温(好まし

30

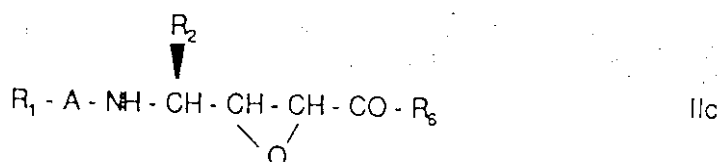
い) から反応混合物の沸点の間でなし得る。

最終産物は、既知の方法、例えばクロマトグラフィーにより単離し精製できる。

【0023】

出発物質は既知の方法で製造できる。式 II で示される化合物は、例えば式 II c

【化 9】



40

〔式中、 R_6 は所望により保護されていても良いヒドロキシまたは $-\text{B} - \text{NH} - \text{R}_4$ で示される基、および残りの置換基は上記で定義の意味〕

で示される化合物のエポシキ環を、適当なベンジルアミンの存在下で開裂することにより製造できる。これは、既知の方法で、例えばエーテル、例えばテトラヒドロフランのような反応条件下で不活性な溶媒、またはアルコール、例えばエタノール中で、反応温度は約 - 50 から反応混合物の沸点の間、好ましくは約 - 20 から約 80 の間で行い得る。

50

【化 1 0】



【 0 0 2 5 】

【 0 0 2 6 】

40

【 0 0 2 7 】

c h = 鹽酸塩形

d c h = ジヒドロ塩酸塩形

d e p r . = 脱保護

E t = エチル

E x . = 実施例

i B u = 2 - メチルプロピル

M e = メチル

m . p . = 融点

O M e = メトキシ

P h e = フェニル

p r o t . = 保護

t L e u = 第3級 - ロイシノイル = - N H C H [- C (C H ₃) ₃] C O -

Z = ベンジルオキシカルボニル

【 0 0 2 8 】

実施例 1 : 4 (S) - 第3級 - ブトキシカルボニルアミノ - 3 (S) - ヒドロキシ - 2 (R) - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - フェニル - ペンタン酸 1 (S) - アミノ - 2 (R) - ヒドロキシインダン - アミド (変形 a)

[A , B = 結合 ; R ₁ = B O C ; R ₂ = B z ; R ₃ = O M e ; R ₄ = 2 (R) - ヒドロキシインダン - 1 (S) - イル]

3 9 0 mg の 4 (S) - 第3級 - ブトキシカルボニルアミノ - 3 (S) - ヒドロキシ - 2 (R) - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - フェニルペンタン酸 (式IIで示される化合物) を 5 0 ml のジメチルホルムアミドに溶解する。1 3 0 mg の 1 (S) - アミノ - 2 (R) - ヒドロキシインダン、1 2 0 mg のヒドロキシベンゾトリアゾールおよび 1 7 0 mg の N - エチル - N ' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩を加え、混合物を 3 日間室温で攪拌する。溶媒を蒸発させ、酢酸エチルを加え、溶液を 1 N H C l 、飽和 N a H C O ₃ 溶液および塩水で洗浄し、乾燥し、溶媒を蒸発させる。標題化合物が得られる (m . p . 1 8 3 - 1 8 5 ° - シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 / 2 から) 。

【 0 0 2 9 】

出発物質は下記の方法で得られる :

a) 4 (S) - 第3級 - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - フェニル - ペンタ - 2 (E) - エン酸エチルエステル (式VI)

3 . 1 2 ml のオキザリルクロライドを 4 0 ml の乾燥ジクロロメタンに溶解し、- 5 5 ° に冷却する。次に、2 . 8 1 ml のジメチルスルフォキシドを注意深く滴下し、次に 4 0 ml のジクロロメタン中に溶解した 6 . 9 8 g の B O C - L - フェニルアラニノールおよび 3 . 1 2 5 ml のジメチルスルフォキシドを - 5 0 ° で加える。反応混合物を - 6 0 ° で 1 時間攪拌し、トリエチルアミンと反応させ、室温になるまで攪拌する。2 0 0 ml のジクロロメタンで希釈した後、混合物を 1 N H C l で洗浄し、乾燥し溶媒を蒸発させる。残渣をトルエンに溶解し、6 . 3 2 g のエトキシカルボニルメチレントリフェニルホスホランを加え、反応混合物を 8 0 ° で 1 時間熱する。溶媒を蒸発させた後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかける (溶媒 : トルエン / 酢酸エチル 4 / 1) (m . p . 4 7 °) 。

【 0 0 3 0 】

b) 4 (S) - 第3級 - ブトキシカルボニルアミノ - 2 (S) , 3 (R) - エポキシ - 5 - フェニル - ペンタン酸エチルエステル (式IIc)

3 g の 4 (S) - 第3級 - ブトキシカルボニルアミノ - 5 - フェニル - ペンタ - 2 (E) - エン酸エチルエステルを 3 0 ml のジクロロメタンに溶解する。1 . 3 7 g の m - クロロ過安息香酸を加え、反応混合物を 5 日間攪拌する。溶媒を蒸発させた後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかける (溶媒 : トルエン / 酢酸エチル 4 / 1) (m . p . 5 5 - 6 1 °) 。

【 0 0 3 1 】

c) 4 (S) - 第3級 - ブトキシカルボニルアミノ - 3 (S) - ヒドロキシ - 2 (R) - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - フェニル - ペンタン酸エチルエステル 1 2 . 8 g の 4 (S) -

10

20

30

40

50

第3級 - ブトキシカルボニル - 2 (S), 3 (R) - エポキシ - 5 - フェニル - ペンタン酸エチルエステルを100 mlのエタノールに溶解する。10 gの4 - メトキシベンジルアミンを加え、溶液を70°で12時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかける(溶媒: シクロヘキサン / 酢酸エチル 3 / 1)(油状)。

【0032】

d) 4 (S) - 第3級 - ブトキシカルボニルアミノ - 3 (S) - ヒドロキシ - 2 (R) - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - フェニル - ペンタン酸(式II)

9 gの4 (S) - 第3級 - ブトキシカルボニルアミノ - 3 (S) - ヒドロキシ - 2 (R) - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - フェニル - ペンタン酸エチルエステルを300 mlのテトラヒドロフランに溶解し、22 mlの1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加える。反応混合物を16時間室温で攪拌し、300 mlの水で希釈する。テトラヒドロフランを蒸発させ、水性溶液を酢酸エチルで洗浄する。1 N HClでの酸化により、白色沈澱が起き、それを濾取し乾燥する(m.p.: 203 - 206°)。

10

【0033】

実施例2: 4 (S) - (ベンジルオキシカルボニル) - L - 第3級 - ロイシノイル)アミノ - 3 (S) - ヒドロキシ - 2 (R) - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - フェニル - ペンタン酸1 (S) - アミノ - 2 (R) - ヒドロキシインダン - アミド(方法変形b)

[A = L - t L e u ; B = 結合 ; R₁ = Z ; R₂ = B z ; R₃ = O M e ; R₄ = 2 (R) - ヒドロキシインダン - 1 (S) - イル]

360 mgのN - メチルモルホリンを、850 mgの4 (S) - アミノ - 3 (S) - ヒドロキシ - 2 (R) - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - フェニル - ペンタン酸1 (S) - アミノ - 2 (R) - ヒドロキシインダン - アミド二塩酸塩(実施例3の化合物)の20 mlジメチルホルムアミド溶液に加える。480 mgのN - ベンジルオキシカルボニル - L - 第3級 - ロイシン、290 mgの3, 4 - ジヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1, 2, 3 - ベンゾトリアジンおよび340 mgのN - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド塩酸塩を加え、溶液を室温で3日間攪拌する。溶媒を蒸発させ、酢酸エチルを加え、混合物を1 N HCl、飽和NaHCO₃溶液および塩水で洗浄する。有機層を乾燥し、溶媒を蒸発し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかける(溶媒: シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 / 2)。標題化合物が得られる[m.p. 146 - 148° - エーテルから ; [α]_D²⁰ = - 28.9° (c = 1, CH₃OH) ; 塩酸塩のm.p. = 128 - 134° - エーテルから ; [α]_D²⁰ = - 16.8° (c = 1, CH₃OH)]

20

30

【0034】

実施例3: 4 (S) - アミノ - 3 (S) - ヒドロキシ - 2 (R) - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - フェニル - ペンタン酸1 (S) - アミノ - 2 (R) - ヒドロキシインダン - アミド(脱保護)

[A, B = 結合 ; R₁ = H ; R₂ = B z ; R₃ = O M e ; R₄ = 2 (R) - ヒドロキシインダン - 1 (S) - イル]

6 gの4 (S) - 第3級 - ブトキシカルボニルアミノ - 3 (S) - ヒドロキシ - 2 (R) - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - フェニル - ペンタン酸1 (S) - アミノ - 2 (R) - ヒドロキシインダン - アミド(実施例1の化合物)を20 mlのジクロロメタンおよび4 mlのメタノールの混合物に溶解する。300 mlの3 N HClのジエチルエーテル溶液を加え、混合物を3時間室温で攪拌する。白色沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空で乾燥する。標題化合物が二塩酸塩形で得られる(m.p.: 147 - 151°)。

40

【0035】

実施例4: N - {4 (S) - [(N - ベンジルオキシカルボニル - 第3級 - ロイシノイル)アミノ - 3 (S) - ヒドロキシ - 2 (R) - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - フェニル}ペンタノイル - L - パリン - N - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ)ベンジル]アミド(保護)

[A = L - t L e u ; B = L - V a l ; R₁ = Z ; R₂ = B z ; R₃ = O M e ; R₄ = 2 - O H, 4 - O M e - B z]

182 mgの4 (S) - [(N - (L - 第3級 - ロイシノイル)アミノ] - 3 (S) - ヒドロキシ -

50

2(R) - (4 - メトキシベンジルアミノ) - 5 - フェニル]ペンタノイル - L - バリン - N - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ)ベンジル]アミド(実施例 30 の化合物)を 20 ml のジメチルホルムアミドに溶解する。34 μ l のトリエチルアミンおよび 62.3 mg N - (ベンジルオキシカルボニルオキシ) - サクシンイミドを加え、混合物を室温で 3 日間攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかける(溶媒：酢酸エチル / メタノール 98 / 2)。標題化合物が得られる(m.p. : 82 - 89 $^{\circ}$)。

【0036】

下記の更なる本発明の化合物が、類似の方法で得られる：

【表 1】

【表2】

Ex. No.	R ₁	A	R ₃	B	R ₄	方法変形	m.p.
A) R ₂ = Bz:							
5	BOC	結合	OMe	結合	(S)-CH(Phe)CH ₂ OH	a)	65-68°
6	BOC	結合	O(CH ₂) ₂ OH	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	a)	77-82°
7	BOC	結合	OEt	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	a)	65-69°
8	BOC	結合	Br	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	a)	186-189°
9	BOC	結合	Cl	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	a)	180-183°
10	BOC	L-tLeu	OMe	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	a)	180-195°
11	BOC	L-tLeu	OMe	L-Val	2-OH, 4-OMe-Bz	a)	85-92°
12	BOC	L-tLeu	OMe	L-Val	2-OH-Bz	a)	83-92°
13	Z	L-tLeu	OMe	結合	(S)-CH(Phe)CH ₂ OH	b)	143-147°
14	Z	L-tLeu	O(CH ₂) ₂ OH	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	b)	109-113°
15	Z	L-tLeu	OEt	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	b)	104-109°
16	Z	L-tLeu	Cl	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	b)	134-136°
17	Z	L-tLeu	Br	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	b)	148-151°
18	Z	L-tLeu	OMe	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	b)	81-91°
19	H	L-Val ¹⁾	OMe	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	b)	70-76°
20	H	L-tLeu ²⁾	OMe	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	b)	88-95°
21	H	L-tLeu	OMe	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	b)	95-98°
22	Z	L-Val	OMe	L-Val	2-OH, 4-OMe-Bz	b)	78-82°
23	H	結合	OMe	結合	(S)-CH(Phe)CH ₂ OH	depr.	dch 134-136°
24	H	結合	O(CH ₂) ₂ OH	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	depr.	dch 185-190°
25	H	結合	OEt	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	depr.	dch 151-156°
26	H	L-Val	OMe	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	depr.	dch 160-164°
27	H	結合	Br	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	depr.	dch 185-190°
28	H	結合	Cl	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	depr.	dch 178-181°
29	H	L-tLeu	OMe	結合	2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル	depr.	dch R _f =0.1
30	H	L-tLeu	OMe	L-Val	2-OH, 4-OMe-Bz	depr.	b 73-80°
31	H	L-tLeu	OMe	L-Val	2-OH-Bz	depr.	
32	Z	L-tLeu	OMe	L-Val	2-OH-Bz	prot.	

Ex. No.	R ₁	A	R ₃	方法変形	m.p.
B)	R ₂ = Bz; B = a bond; R ₄ = 2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イル;				
33	イミダゾ [1,2-a]ピリミジン -2-イル-CO-	L-tLeu	OMe	b)	b 104-110°
34	(2,4-ジ-OMe-Phe)-NHCO-	L-tLeu	OMe	b)	b 102-105°
35	2-(ベンゾイミダゾル-2-イル)エチル -CO-	L-tLeu	OMe	b)	b 130-134°
36	iBu-OCO-	結合	OMe	b)	b 123-125°
37	イミダゾ [1,2-a]テトラヒドロピリミジン -2-イル-CO-	L-tLeu	OMe	b)	b 118-125°
38	イミダゾ [1,2-a]ピリミジン -2-イルメチル -CO-	L-tLeu ₃)	OMe	b)	b 110-120°
39	H	L-tLeu ₄)	OMe	b)	b 90-95°
40	H	L-tLeu	OMe	b)	b 95-108°
41	Z	L-Val	OEt	b)	b 138-140°
42	Z	L-Val	O(CH ₂) ₂ OH	b)	b 86-87°
43	Z	L-iLeu	OMe	b)	b 112-115°
44	Z	L-(O-tBu)Asp	OMe	b)	b 70-75°
45	Z	L-Asp	OMe	b); depr.	ch 111-114°
46 ₅)	Z	L-Asn	OMe	b)	b 158-162°
47 ₆)	BOC	シス-1-アミノシクロペンチン-2-イルCO-	OMe	b)	b 79-82°
48 ₆)	BOC	シス-1-アミノシクロペンチン-2-イルCO-	OMe	b)	b 70-78°
49 ₅)	BOC	シス-1-アミノシクロヘキサ-2-イルCO-	OMe	b)	b 78-86°
50 ₆)	BOC	シス-1-アミノシクロヘキサ-2-イルCO-	OMe	b)	b 82-93°
51 ₅)	H	シス-1-アミノシクロヘキサ-2-イルCO-	OMe	depr.	dch 103-107°
52 ₅)	H	シス-1-アミノシクロヘキサ-2-イルCO-	OMe	depr.	dch 128-138°
53 ₆)	H	シス-1-アミノシクロペンチン-2-イルCO-	OMe	depr.	dch 98-102°
54 ₅)	H	シス-1-アミノシクロペンチン-2-イルCO-	OMe	depr.	dch 115-120°
55 ₅)	H	シス-1-アミノシクロペンチン-2-イルCO- ^{a)}	OMe	b)	b 75-83°
56 ₆)	H	シス-1-アミノシクロペンチン-2-イルCO- ^{a)}	OMe	b)	b 83-90°
57	(2-OH, 4-OMe-Phe)-NHCO-	I-Val	OMe	b)	b 95-105°
58	BOC	結合	Me	a)	b 71-73°
59	H	結合	Me	depr.	dch 145-151°
60	Z	L-tLeu ⁷⁾	Me	b)	b 88-93°
61	H	L-Val	OMe	b)	b 106-109°

¹⁾ N原子を(2-ピリジルメチル)N(CH₃)CO-で置換

²⁾ N原子を(5-メチル-1,3,4-トリアゾル-2-イル)SCH₂CO-で置換

³⁾ N原子を(ベンゾチアゾル-2-イル)SCH₂CO-で置換

⁴⁾ N原子を(1-メチル-1,3,4-トリアゾル-2-イル)SCH₂CO-で置換

⁵⁾ シクロアルキル環の形状に関して、異性体 A

⁶⁾ シクロアルキル環の形状に関して、異性体 B

⁷⁾ N原子を(ベンゾイミダゾル - 2 - イルメチル)N(CH₃)CO - で置換

⁸⁾ トルエン / 酢酸エチル 1 / 2 中

【0037】

更なる中間体：

A) 式IIで示される化合物

上記実施例1で記載したのと同様に、下記の式II

〔式中、R₂ = BzおよびR₁、AおよびR₃は、それぞれ：

- BOC、結合および2 - ヒドロキシエトキシ(m.p. 218 - 221°)；

- BOC、結合およびエトキシ(m.p. 191 - 194°)；

- BOC、L - tLeuおよびOMe(m.p. 124 - 125°)；

- BOC、結合およびBr(m.p. 214 - 217°)；

- BOC、結合およびCl(m.p. 111 - 115°)〕

で示される化合物が得られる。

【0038】

B) BOC - L - 第3級 - L - フェニルアラニノール

25 gの第3級 - ブチルオキシカルボニル - L - 第3級 - ロイシンを250 mlの乾燥ジメチルホルムアミドに溶解し、16.36 gのフェニルアラニノール、14.62 gのヒドロキシベンゾトリアゾールおよび24.9 gのN - エチル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を加える。混合物を1日攪拌する。沈澱を濾取し、酢酸エチルで注意深く洗浄し、真空で乾燥する(m.p. 198 - 201°)。

【0039】

C) L - バリン - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ)ベンジル]アミド

a) 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒドオキシム

10 gの2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒドを200 mlのエタノールに溶解する。6.9 gのヒドロキシルアミン塩酸塩および13.7 mlのトリエチルアミンを加え、混合物を5時間、室温で攪拌する。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチルへ取り込み、有機層をNaHCO₃ - 溶液および水で洗浄する。MgSO₄で乾燥後、溶媒を蒸発させ、残渣を次工程に更なる精製はせずに使用する。

【0040】

b) 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - ベンジルアミン

11.1 gの2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - ベンズアルデヒドオキシムを40 mlのギ酸を含む400 mlのメタノールに溶解する。1 gのパラジウム黒を加え、溶液を室温で3時間水素添加する。濾過後、溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにかけ(溶媒：酢酸エチル / メタノール 5 / 1 + 2% NH₃ - 溶液)油状物を得る：

¹H - NMR(DMSO)：3.67(s, 3H)；3.78(bs, 2H)；4.70(bs, 1H, 変換可能)；6.25(d, J = 9 Hz, 1H)；6.30(s, 1H)；6.95(d, J = 9 Hz, 1H)

【0041】

c) N - 第3級 - ブトキシカルボニル - L - バリン - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ)ベンジル]アミド

306 mgの2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - ベンジルアミンを、676 mgの第3級 - ブチルオキシカルボニル - L - バリン - p - ニトロフェニルエステルの10 mlジメチルホルムアミド溶液にアルゴン下加える。反応混合物を2日間室温で攪拌する。溶媒を蒸発させた後、残渣を酢酸エチルに溶解し、0.1N NaOH、水および塩水で洗浄する。有機層をMgSO₄で乾燥し、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る(溶媒：トルエン / 酢酸エチル 2 / 1)。生産物は固体として得られる(m.p. 41 - 45°)。

【0042】

d) L - バリン - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ)ベンジル]アミド

400 mgのN - 第3級 - ブチルオキシカルボニル - L - バリン - [(2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ)ベンジル]アミドおよび1.5 mlのトリフルオロ酢酸の10 mlジクロロメタン溶液を5時間室温で攪拌する。ジクロロメタンを除去し、残渣を酢酸エチルに取り込み、5% NaHCO₃ - 溶液および次に塩水で数回洗浄する。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を蒸発させ、生産物を油状物として得る：

¹H - NMR (CHCl₃) : 0.80 (d, J = 10 Hz, 3 H) ; 1.00 (d, J = 10 Hz, 3 H) ; 2.25 - 2.40 (m, 1 H) ; 3.23 (d, J = 3.6 Hz, 1 H) ; 3.76 (s, 3 H) ; 4.20 - 4.40 (m, 2 H) ; 6.37 (dd, J = 2.6 Hz, J = 8.3 Hz, 1 H) ; 6.50 (d, J = 2.6 Hz, 1 H) ; 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) ; 8.24 (bs, 1 H)。

10

【0043】

D) L - バリン - [(2 - ヒドロキシ)ベンジル]アミド

上記C)と同様にして油状物として得られる：

¹H - NMR : 0.79 (d, 3 H) ; 1.00 (d, 3 H) ; 2.37 (desp, 1 H) ; 3.30 (d, 1 H) ; 4.20 - 4.41 (m, 2 H) ; 6.81 (t, 1 H) ; 6.93 (d, 1 H) ; 7.08 (d, 1 H) ; 7.20 (t, 1 H) ; 8.22 (bs, 1 H)。

【0044】

以後「本発明の薬剤」と略称する、式Iで示される、遊離形または薬理学的に許容可能な塩、例えば酸付加塩形の化合物は、興味深い薬理学的特性を持つ。それらは、従って、薬剤としての用途が示唆される。特に、それらは抗ウイルス活性、特にHIV - プロテイナーゼ阻害活性を示す一方、レニンまたはペプシンのようなひとプロテイナーゼに対しては低い阻害活性を示すに過ぎないかまたは全く示さない。更に、それらは、通常のペプチド性抗 - HIVプロテイナーゼ剤に比して、特に著しい経口生体学的利用能 (oral bioavailability) を持つ。この活性は、下記の試験で示すことができる：

20

【0045】

1. HIV - プロテイナーゼによるペプチド開裂の測定

HIV - プロテイナーゼの阻害は、文献に記載されているように測定する：A. リチャードら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.) 265巻、7733 - 7736頁 (1990) およびL. H. フィリップら、バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.) 171巻、439 - 444頁 (1990)。簡単には、ペプチドH - Lys - Ala - Arg - Val - Leu - Nph - Glu - Ala - Nle - NH₂ (式中、Nphはp - ニトロフェニルアラニンおよびNleはノルロイシン) を、組換えHIV - 1 - およびHIV - 2 - プロテイナーゼの基質として使用する。開裂はLeuとNph残基の間で起こる。反応は、開裂により観察される300 nmの減少の割合により、分光測定的に追跡する。

30

この試験中、本発明の薬剤は、K_i - 値は、HIV - 1 - プロテイナーゼに対しては約2 nMから約1 μMを、HIV - 2 - プロテイナーゼに対しては約8 nMから約10 μMを示す。

【0046】

2. 細胞測定

HIV - 1 (HTLV - III_B) - 誘導細胞変性効果はMT4 - 細胞中で、文献に記載されているように測定する (R. パウエルスら、ジャーナル・オブ・ビロロジカル・メソッズ (J. Virol. Meth.) 20巻、309 - 321頁 [1988])。簡単には、HIV感染に対して高い寛容性を予め示す、HIV - 1形質転換T4細胞系、MT4を標的細胞系として使用する。HIV - 誘導細胞変性効果の阻害は終点として使用する。HIV - および疑似感染細胞の両方の生存率を、3 - (4,5 - ジメチルチアゾル - 2 - イル) - 2,5 - ジフェニルテトラゾリウムブロミド (MTT) の本来の場所への減少を通して、分光測定的に測定する。HIV - 対疑似 - 感染細胞における試薬の種々の濃度での効果の比較は、細胞毒性 (TC₅₀) およびウイルス - 阻害 (IC₅₀) 濃度の決定を可能にする。

40

この試験で、本発明の薬剤のIC₅₀ - 値は、約10 nMから約1 μMである。

【0047】

50

3. マウスにおける経口生物学的利用能の測定

文献から既知のように、ペプチド基本薬剤は、特徴的に、少ない経口生物学的利用能を示す。HIV患者の長期のプロテイナーゼ阻害剤の投与が予期されるため、経口生物学的利用能のある有用な医薬が重要である。これがこのペプチド構造群の有効な医薬の発展の主要な障害である。驚くべきことに、本発明の薬剤は経口投与後に優れた生体学的利用能を示す。これは下記の試験により示される：

【0048】

経口投与のために、試験物質(25 mg/ml)の、例えばクレモフォー(Cremophor)RH40(商標)/マイシン(Maisine)(商標)/プロピレングリコール/エタノール(38/32/15/15)のような好適な溶媒の溶液を製造する。雌のBalb/cマウスを試験開始前24時間絶食させ、実験の間中水は自由に摂取させる。薬剤投与後の種々の時間において、血液サンプルを麻酔下で殺し、頸部脱臼に続いて、頸静脈を切断して得る。サンプルはヘパリン含有試験管(通常0.4 - 0.6 ml)に回収する。サンプル分析のために、固体層を抽出し、HPLCを使用する。サンプル中の薬の濃度は、薬剤投与と血液標準濃度のピーク面積における最小面積直線後退分析の比(阻害剤/内部標準)により計算する。濃度対時間のデータにより、「曲線下面積」(AUC)値が台形公式により計算される。

この試験中、本発明の薬剤は、125 mg/kgの用量で、AUC - 値が約25 μ M・時間から約160 μ M・時間である。

【0049】

本発明の薬剤は、従って、医薬として、特に抗-HIV-プロテイナーゼ剤として、例えばレトロ-ウィルス感染の予防および処置に使用される。この用途のため、有効濃度は、もちろん特に用いる試薬、投与の方法および望ましい処置に依存して変化する。しかしながら、一般に十分な結果が、薬剤の一日量約0.02 mg/動物体重kgから約50 mg/動物体重kgで投与した場合に得られ、好適には一日2~4回に分けて投与する。一日の総量は約1 mg~約3500 mg、好ましくは約10 mg~約2000 mg、特に約500 mg~約1500 mg、特に約600 mgの一日1回または2回投与である。

【0050】

薬剤はこのような指示で使用される一般的な既知のものと類似の方法で投与し得る。代謝は、既知の構造的に関連した化合物、例えばR₄が2(R)-ヒドロキシインダン-1(S)-イルである本発明の薬剤に従って起き、インダニル分子の3または4位の水酸化で始まるように思われる。

【0051】

実施例2に記載の薬剤、すなわち4(S)-(ベンジルオキシカルボニル-L-第3級-ロイシノイル)アミノ-3(S)-ヒドロキシ-2(R)-(4-メトキシベンジルアミノ)-5-フェニル-ペンタン酸1(S)-アミノ-2(R)-ヒドロキシ-インダン-アミドの遊離形または薬理学的に許容可能な塩は、抗-HIV-プロテイナーゼ剤として、最も好ましい本発明の薬剤である。HIV-プロテイナーゼをK_i = 9.5 nMおよびHIV-2プロテイナーゼをK_i = 50 nMで阻害し、さらに優れた経口取り込みを持つ。レニンおよびカテプシンDのような内因性プロテイナーゼを阻害しないため、レトロウィルス性酵素に特異的である。細胞測定では、IC₅₀が約0.25 μ Mである。この抗-HIV活性のため、この薬剤はこのような指示のある通常用いられている既知の標準品と同様かまたは低い濃度の同様の経路による投与で、投与し得ることを示唆する。

【0052】

この薬剤は、既知の化学療法的に許容可能な希釈剤および担体と組み合わせて、例えば非経口または静脈内に、好ましくは経口で、錠剤またはカプセルの形で投与できる。活性物質の濃度は、もちろん、例えば用いる試薬、望ましい処置およびその形の性質に依存して変化する。

このような組成物は、本発明の一部を構成する。本発明は、従って、本発明の薬剤を少なくとも1種の薬理学的に許容可能な担体または希釈剤と共に含む医薬組成物をまた含む。

【0053】

10

20

30

40

50

高い吸収率および薬充填を示す経口投与のために安定な組成物は、本発明の薬剤を親水層、親油層および界面活性剤を含む担体媒質と調剤して得ることができる。好ましくは、組成物は「濃縮前マイクロエマルジョン」または「濃縮前エマルジョン」、特に o/w (水中油) 型マイクロエマルジョンまたはエマルジョンの形である。しかしながら、組成物は水性層、好ましくは水を更に含むマイクロエマルジョンまたはエマルジョンの形であり得る。「濃縮前マイクロエマルジョン」は、経口投与後、例えば水中または胃液中で自然にマイクロエマルジョンを形成する形の製剤である。「マイクロエマルジョン」は、自然にまたは実質的に自然に、成分が接触した場合に形成される、不透明でないまたは実質的に不透明でない分散物である。マイクロエマルジョンは熱力学的に安定である。「濃縮前エマルジョン」は、経口投与後、例えば水中または胃液中で自然にエマルジョンを形成する形の製剤である。エマルジョン形は、不透明であり熱力学的に安定である。親油層は、約 10 ~ 85 重量%の担体媒質を含む；界面活性剤は約 5 ~ 80 %の担体媒質を含む；親水層は、約 10 ~ 50 重量%の担体媒質を含む。本発明の薬剤は、好ましくは、組成物の約 1 ~ 15 重量%、さらに好ましくは約 2 ~ 10 重量%で存在する。

【0054】

親水層は、例えばトランスクトール(Transcutol)(商標)(式、 $C_2H_5 - [O - (CH_2)_2]_2 - OH$ である)、グリコフロール(Glycofurol)(商標)(テトラヒドロフルフリルアルコールポリエチレングリコールエーテルとしてまた既知)および 1,2 - プロピレングリコール、またはそれらの混合物であり、好ましくは 1,2 - プロピレングリコールである。更なる親水成分、例えばエタノールのような低級アルカノール類もまた含み得る。

【0055】

好ましい親油層成分は、中鎖脂肪酸トリグリセリド類、混合モノ - 、ジ - 、トリ - グリセリド類およびエステル交換反応したエトキシ化植物油である。好ましい中鎖脂肪酸トリグリセリドは、商品名ミグリオール(Miglyol)(商標)、カプテックス(Captex)(商標)、ミリトール(Myritol)(商標)、カプムル(Capmul)(商標)、カプテックス(Captex)(商標)、ネオビー(Neobee)(商標)およびマゾール(Mazol)(商標)として既知であり、商業的に使用可能であるものである；ミグリオール 812 (商標)が最も好ましい。混合モノ - 、ジ - 、トリ - グリセリド類は、好ましくは C_{12-20} 脂肪酸モノ - 、ジ - およびトリ - グリセリド類の混合物、特に C_{16-18} 脂肪酸モノ - 、ジ - およびトリ - グリセリド類の混合物からなる。混合モノ - 、ジ - およびトリ - グリセリド類である脂肪酸成分は、飽和および不飽和脂肪酸残基両方を含む。エステル交換反応したエトキシ化植物油は、グリセロールと共に、例えばアーモンド油、ピーナッツ油、オリーブ油、桃油、ヤシ油または、好ましくはトウモロコシ油、ヒマワリ油またはサフフラワー油、特に好ましくはトウモロコシ油を含む。それらは、一般にエステル交換反応およびグリセリン分解をするために、グリセロールと共に高温で適当な触媒の存在下、不活性雰囲気中で連続した攪拌をしながら(例えばステンレススチール反応装置中で)熱することにより得られる。モノ - 、ジ - およびトリ - グリセリド成分に加えて、エステル交換反応産物はまた一般的に遊離グリセリンの少量を含む。好ましくはグリセリンのいくつかは、軟ゼラチンカプセルを作る場合、「実質的に無グリセリン群」を形成するために最初に除去される。

【0056】

トウモロコシ油エステル交換反応産物およびグリセリンは、特に好ましい混合モノ - 、ジ - およびトリ - グリセリドを形成する。好ましいグリセリド生産物の例は、マイシン(Maisine)(商標)の名で市販されているエステル交換反応生産物である。この生産物は、リノレン酸およびオレイン酸モノ - 、ジ - およびトリグリセリドを、少量のパルミチン酸およびステアリン酸モノ - 、ジ - およびトリ - グリセリドと共に含む(トウモロコシ油は約 56 重量%のリノレン酸、30 重量%オレイン酸、約 10 重量%パルミチン酸および約 3 重量%のステアリン酸成分を含む)。マイシン(商標)[エタプリスマ・ガッテフォッセ(Etablissements Gattefosse)、シエメ・デ・ジェナ、ピー・オー・ボックス 603、69804、セプリ、セデックス(フランス)]の物理的性質は：10% (一般的に 3.9 ~ 4.9 %、または「実質的に無グリセリン群」では、約 0.2 %)までの遊離グリセリン；約 35 %

(一般的に30～40%、または「実質的に無グリセリン群」では約32～36%、例えば約36%)のモノグリセリド；約50%(または「実質的に無グリセリン群」では、約46～48%)ジグリセリド；約10%(または「実質的に無グリセリン群」では、約12～15%)トリグリセリド；および約1%の遊離オレイン酸である。マイシン(商標)の脂肪酸内容は、一般的に約11%のパルミチン酸；約2.5%のステアリン酸；約29%のオレイン酸；約56%のリノレン酸；および約1.5%の他の酸である。

【0057】

もし本発明の薬剤がマイクロエマルジョンまたはエマルジョン形で投与された場合、混合モノ-、ジ-およびトリ-グリセリドは透明であり、20～25℃で保存しても20日間以上透明なままであるのが好ましい。約2および8℃の間の冷蔵庫の中に24時間、次に室温で1時間おいた混合モノ-、ジ-およびトリ-グリセリドはまた透明でなければならない。モノ-、ジ-およびトリ-グリセリドはまた、好ましくは低飽和脂肪酸量である。これらの要求に合う混合モノ-、ジ-およびトリ-グリセリドは、飽和脂肪酸を除去し、不飽和脂肪酸分量を増やすため、当分野で既知の分離技術(例えば遠心などの分離技術を組み合わせた凍結法)により、商業的に利用可能な生産物から得られ得る。一般的に全飽和脂肪酸分量は、親油層の全重量を基本にして少なくとも15重量%以下(例えば<10%、または<15%)である。モノ-グリセリド分画中の飽和脂肪酸分量の減少は分離技術を行った後に観察できる。適当な方法は、WO 93/09211号に記載されている。

【0058】

親油層は、あるいは、平均分子量が200から800であるポリエチレングリコールと種々の天然植物油の、適当な触媒の存在下での反応により得られた、適当なエステル交換反応したエトキシ化植物油を含む。方法は、既知であり、例は、米国特許第3288824号に記載されている。エステル交換反応したエトキシ化トウモロコシ油は、ラブラフィル(Labrafil)(商標)の名で市販されている。例は、ラブラフィルM2125CS(商標)およびラブラフィルM1944CS(商標)である。ラブラフィルM2130CS(商標)もまた使用される。好ましいエステル交換反応したエトキシ化植物油はラブラフィルM2125CS(商標)である。

【0059】

好ましい界面活性剤の例は：

i)天然水添ヒマシ油およびエチレンオキシドの反応生産物。種々の界面活性剤が市販されている。商品名クレモフォー(Cremophor)(商標)で市販されているポリエチレングリコール-水添ヒマシ油は、特に好ましい。特に好ましいのはクレモフォーRH40(商標)であり、その鹸化価は約50から60、酸価は約1以下、水分含量は約2%以下、 n_D^{60} は約1.453から1.457およびHLB(親水性/親油性バランス)約14から16である；およびクレモフォーRH60(商標)は鹸化価約40から50、酸価は約1以下、ヨウ素価は約1以下、水分含量は約4.5から5.5%、 n_D^{60} は約1.453から1.457およびHLBは約15から17である。商品名クレモフォーEL(商標)の名で市販されているポリエチレングリコールヒマシ油もまた好ましい。商品名ニッコル(Nikkol)(商標)(例えば、ニッコルHCO-40(商標)およびHCO-60(商標))、マッペグ(Mapeg)(商標)(例えばマッペグCO-40h(商標))、インクロカス(Incrocas)(例えばインクロカス40(商標))およびタガト(Tagat)(商標)(例えばタガトRH40(商標))の名で市販されている類似のまたは同等の生産物もまた使用し得る。

【0060】

ii)ポリオキシエチレン-ソルビタン-脂肪酸エステル、この型のモノ-およびトリ-ラウリル、パルミチル、ステアリルおよびオレイルエステルは、例えばトウィン(Tween)の名で既知であり、市販されている。特に好ましいのは、トウィン40(商標)およびトウィン80(商標)である。

【0061】

iii)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、この型のポリオキシエチレンステアリン酸エス

10

20

30

40

50

テルは、例えばミルジ(Myrij)(商標)の名で既知であり、市販されている。この組で特に好ましい生産物は、ミルジ52(商標)である。

【0062】

iv)ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン共重合体およびブロック共重合体、この型は、例えばプルロニック(Pluronic)(商標)、エムカリックス(Emkalyx)(商標)およびポロキサマー(Poloxamer)の名で既知であり、市販されている。この組で特に好ましい生産物は、プルロニックF68(商標)およびポロキサマー188(商標)である。

v)ジオクチルスルホサクシネートまたはジ - [2 - エチルヘキシル] - サクシネート。

【0063】

vi)リン脂質、特にレクチン類。好ましいレクチンは、特に大豆レクチンを含む。vii)プロピレングリコールジカルプレート(商品名ミグリオール(Miglyol)840(商標)としてまた既知であり、市販されている)、プロピレングリコールジウレエート、プロプレングリコールヒドロキシステアレート等のようなプロピレングリコールモノ - およびジ - 脂肪酸エステル。

選択される界面活性剤は、好ましくはHLB(親水性/親油性バランス)が少なくとも10である。

【0064】

本明細書中で商品名で記載している生産物の全ての物理的特性は、例えばH.P.フィルダー、「レクシコン・デル・ヒルフォストツフェ・フュア・ファルマチエ、コスメティック・ウント・アングレンゼンデ・ゲビエテ(Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und Angrenzende Gebiete)」、エディティオ・カントール、デー - 7960、アウレンドルフ、ドイツ、第3版および補追(1989)から得られる。好ましくは、親水層成分、親油層成分および界面活性剤は、「ミクロエマルジョン」の標準3次元プロット内に存在する。このようにして得た組成物は、高い安定性の濃縮前マイクロエマルジョンである。

【0065】

あるいは、成分は前濃縮エマルジョンを提供するために選択し得る。前濃縮エマルジョンもまた良い安定特性を示す。

【0066】

医薬組成物は、更なる添加剤または成分、例えば抗酸化剤もまた含み得る。経口投与した場合、例えば濃度および標準生物学的利用能試験で得られた高いレベルの生物学的利用能の見地から、特に有利な特性を示す。薬物動態パラメーター、例えば吸収および血中濃度はまた、驚くほど予想以上となり、投与における不規則な吸収という問題は無くなるか軽減され得る。更に、医薬組成物は、テンサイド(tenside)物質、例えば胃腸管に存在する胆汁塩と一緒に有効である。

【0067】

経口で使用する組成物は、好ましくは、例えば経口投与可能カプセル殻内に詰めることにより、単位用量として調合する。カプセル殻は、軟または硬ゼラチンカプセルであり得る。しかしながら、もし望むなら、医薬組成物は飲料溶液の形であり得、および飲料に適したエマルジョンまたはマイクロエマルジョン系を提供するため、水または他の水性系を含み得る。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 P 31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 37/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 C 237/22	(2006.01)	C 0 7 C 237/22	
C 0 7 C 271/22	(2006.01)	C 0 7 C 271/22	
C 0 7 C 275/16	(2006.01)	C 0 7 C 275/16	
C 0 7 D 213/40	(2006.01)	C 0 7 D 213/40	
C 0 7 D 277/74	(2006.01)	C 0 7 D 277/74	
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4

(72)発明者 ベーター・エトマイヤー

オーストリア、アー - 1 1 4 0 ヴィーン、プファッヘンベルゲンガッセ 7 - 9 / 3 / 1 2 番

(72)発明者 フーベルト・グシュタッハ

オーストリア、アー - 1 0 7 0 ヴィーン、ブライト・ガッセ 1 7 / 5 番

(72)発明者 フィリップ・レーア

オーストリア、アー - 2 3 4 0 メートリング、ブリーツニッツガッセ 2 3 / 8 / 4 番

(72)発明者 ディーター・ショルツ

オーストリア、アー - 1 0 4 0 ヴィーン、ヴェイリンガーガッセ 3 1 / 5 番

審査官 爾見 武志

(56)参考文献 特表平 7 - 5 0 1 7 8 6 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

CA(STN)

REGISTRY(STN)