

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-534540
(P2008-534540A)

(43) 公表日 平成20年8月28日(2008.8.28)

(51) Int.Cl.

C07K 5/062 (2006.01)
C07K 5/083 (2006.01)
C07K 5/02 (2006.01)
C07K 5/023 (2006.01)
C07K 5/027 (2006.01)

F 1

C07K 5/062 Z N A
C07K 5/083
C07K 5/02
C07K 5/023
C07K 5/027

テーマコード(参考)

4 C08 4
4 H04 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 190 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-503408 (P2008-503408)
(86) (22) 出願日 平成18年3月22日 (2006.3.22)
(85) 翻訳文提出日 平成19年11月28日 (2007.11.28)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2006/002617
(87) 國際公開番号 WO2006/103015
(87) 國際公開日 平成18年10月5日 (2006.10.5)
(31) 優先権主張番号 102005014245.1
(32) 優先日 平成17年3月30日 (2005.3.30)
(33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(71) 出願人 506207901
アイキュリス・ゲゼルシャフト・ミット・
ペシュレンクテル・ハフツング・ウント・
コムパニー・コマンディットゲゼルシャフ
ト
A i C u r i s G m b H & C o.
K G
ドイツ連邦共和国デー-4 2 1 1 7 ヴッパ
ータール、フリードリッヒ-エーベルト-
シュトラーセ 4 7 5 番
(74) 代理人 100081422
弁理士 田中 光雄
(74) 代理人 100101454
弁理士 山田 卓二

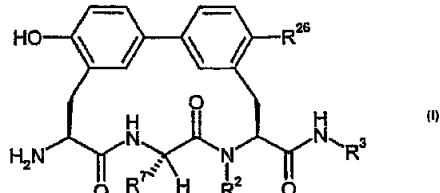
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌性アミドマクロサイクルV

(57) 【要約】

本発明は、式(I)の抗菌性アミドマクロサイクル[式中、R²~R⁶は、水素、ハロゲン、アミノまたはメチルを表し、R⁷は、式(II)、(III)、(IV)または(V)(ここで、R¹は、水素またはヒドロキシを表し、そして*は、炭素原子との結合部位を表す)の基を表し、そしてR²は、水素またはメチルを表す]に関する。本発明はまた上述のマクロサイクルの製造方法、疾患の処置および/または予防のためのその使用および疾患、特に、細菌性感染症を処置および/または予防する薬剤を製造するためのその使用に関する。

【化1】

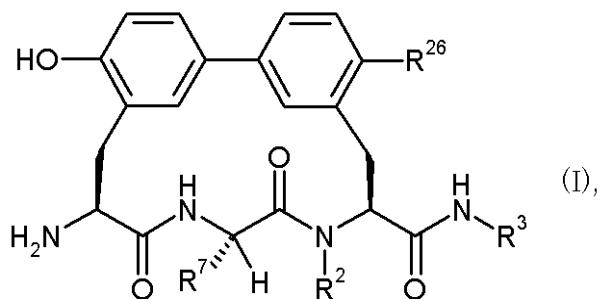


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 :

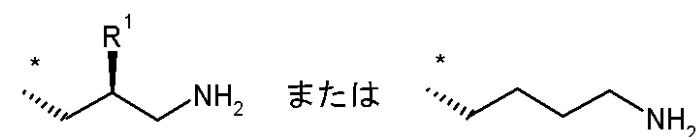
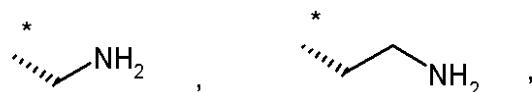
【化 1】



《式中、

 $R^{2 \sim 6}$ は、水素、ハロゲン、アミノまたはメチルを表し、 R^7 は、式 :

【化 2】



(ここで、

 R^1 は、水素またはヒドロキシを表し、

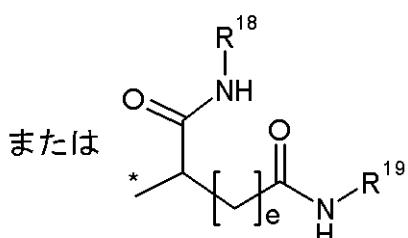
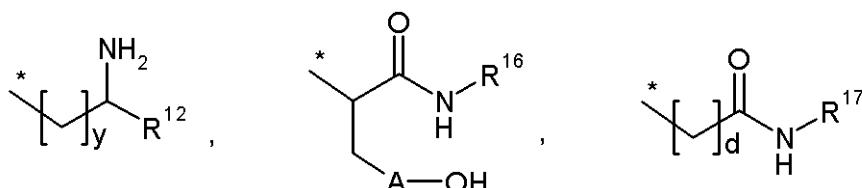
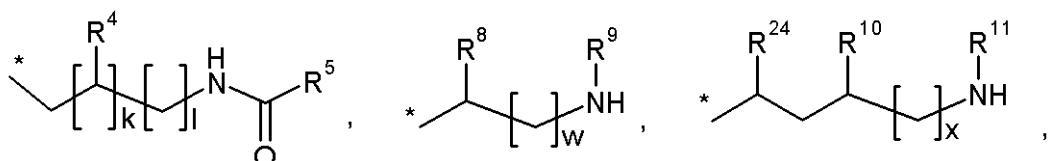
* は、炭素原子との結合部位である) の基を表し、

 R^2 は、水素またはメチルを表し、 R^3 は、式 :

20

30

【化3】



ここで、

* は、窒素原子との結合部位であり、

A は、結合またはフェニルを表し、

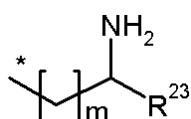
R⁴ は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R⁵ は、式：

10

20

【化4】



[ここで、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R²⁻³ は、水素または式 * - (CH₂)_n - OH または * - (CH₂)_o - NH₂
(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

n および o は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である) の基を表し、

m は、数 0 または 1 である] の基を表し、

30

40

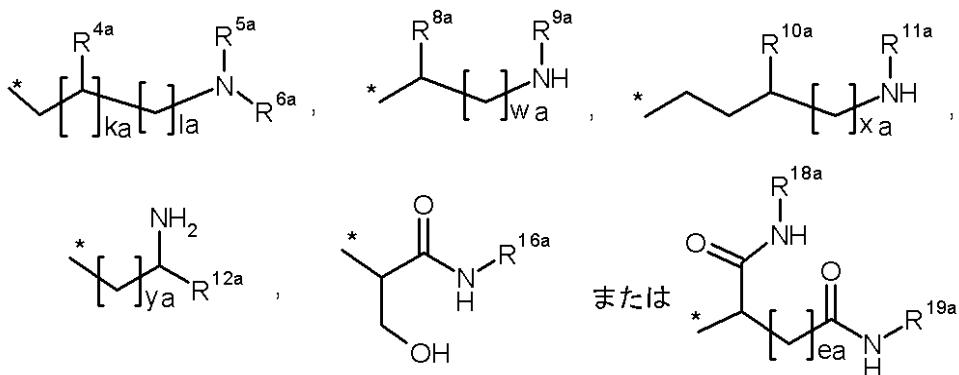
R⁸ および R¹⁻² は、互いに独立して、式 * - CONHR¹⁻⁴ または式 * - CH₂CO
NHR¹⁻⁵

{ ここで、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R¹⁻⁴ および R¹⁻⁵ は、互いに独立して、式：

【化5】



10

[式中、

*は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4a}は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R^{5a}は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、R^{6a}は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{5a}およびR^{6a}は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、R^{8a}およびR^{12a}は、互いに独立して、*-(CH₂)_{z1a}-OH、*-(CH₂)_{z2a}-NH-R^{13a}、*CONHR^{14a}または*CH₂CONHR^{15a}

20

[式中、

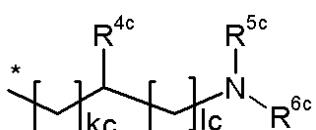
*は、炭素原子との結合部位であり、

Z_{1a}およびZ_{2a}は、互いに独立して、数1、2または3であり、R^{13a}は、水素またはメチルを表し、

そして、

R^{14a}およびR^{15a}は、互いに独立して式：

【化6】



30

(式中、

*は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4c}は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R^{5c}は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、R^{6c}は、水素またはアミノエチルを表し、k_cは、数0または1であり、

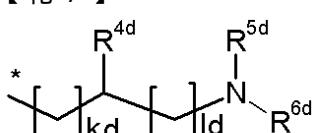
そして、

1_cは、数1、2、3または4である)の基を表す)を表し、

40

R^{9a}およびR^{11a}は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、R^{10a}は、アミノまたはヒドロキシを表し、R^{16a}は、式：

【化7】



(式中、

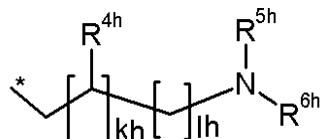
*は、窒素原子との結合部位であり、

50

R^{4d} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、
 R^{5d} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、
 R^{6d} は、水素またはアミノエチルを表し、
 k_d は、数 0 または 1 であり、
 そして、

l_d は、数 1、2、3 または 4 である) の基を表し、
 R^{18a} および R^{19a} は、互いに独立して、水素または式：

【化 8】



10

(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、
 R^{4h} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、
 R^{5h} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、
 R^{6h} は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{5h} および R^{6h} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

 k_h は、数 0 または 1 であり、

そして、

l_h は、数 1、2、3 または 4 である) の基を表し、
 ここで、 R^{18a} および R^{19a} は、同時には水素ではない、
 k_a は、数 0 または 1 であり、
 e_a は、数 1、2 または 3 であり、

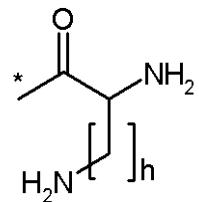
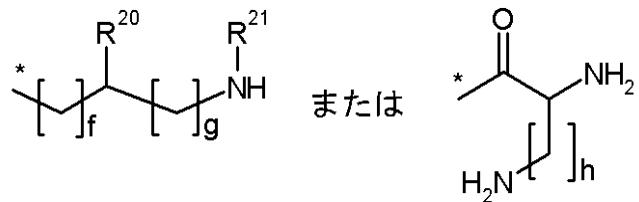
そして、

l_a 、 w_a 、 x_a および y_a は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である] の基を表し、

20

R^9 および R^{11} は、互いに独立して、水素、メチル、* - C(NH₂) = NH または式：

【化 9】



30

[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、
 R^{20} は、水素または * - (CH₂)_i - NH R²²

(式中、

 R^{22} は、水素またはメチルを表し、

そして、

 i は、数 1、2 または 3 である) を表し、 R^{21} は、水素またはメチルを表し、 f は、数 0、1、2 または 3 であり、 g は、数 1、2 または 3 であり、

そして、

40

50

h は、数 1、2、3 または 4 である] の基を表し、
または、

R^8 は、 $^* - (C H_2)_{z_1} - O H$

(式中、

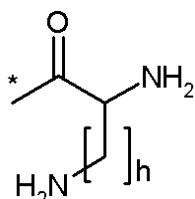
* は、炭素原子との結合部位であり、

z_1 は、数 1、2 または 3 である) を表し、

そして、

R^9 は、式：

【化 10】



10

(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

そして、

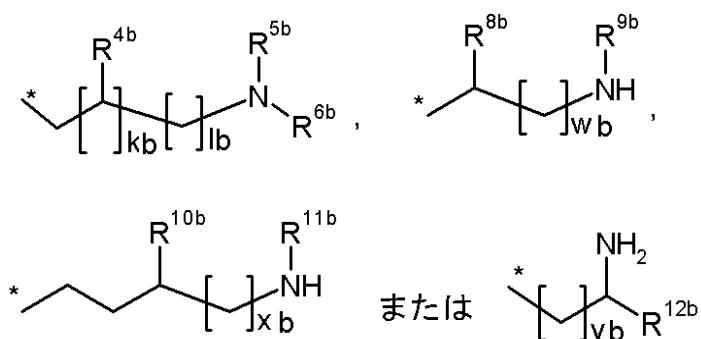
h は、数 1、2、3 または 4 である) の基を表し、

R^{10} は、アミノまたはヒドロキシを表し、

20

R^{16} および R^{17} は、互いに独立して、式：

【化 11】



30

[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4b} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5b} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6b} は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{5b} および R^{6b} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

R^{8b} および R^{12b} は、互いに独立して、 $^* - (C H_2)_{z_1b} - O H$ 、 $^* - (C H_2)_{z_2b} - N H R^{13b}$ 、 $^* - C O N H R^{14b}$ または $^* - C H_2 C O N H R^{15b}$

40

(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{13b} は、水素またはメチルを表し、

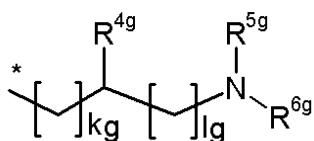
そして、

z_1b および z_2b は、互いに独立して、数 1、2 または 3 であり、

そして、

R^{14b} および R^{15b} は、互いに独立して式：

【化12】



(式中、

*は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4g}は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5g}は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6g}は、水素またはアミノエチルを表し、

k gは、数0または1であり、

そして、

l gは、数1、2、3または4である]の基を表す]を表し、

R^{9b}およびR^{11b}は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、

R^{10b}は、アミノまたはヒドロキシを表し、

k bは、数0または1であり、

1 b、w b、x bおよびy bは、互いに独立して、数1、2、3または4である]の基を表し、

R¹⁸およびR¹⁹は、互いに独立して、水素または式：

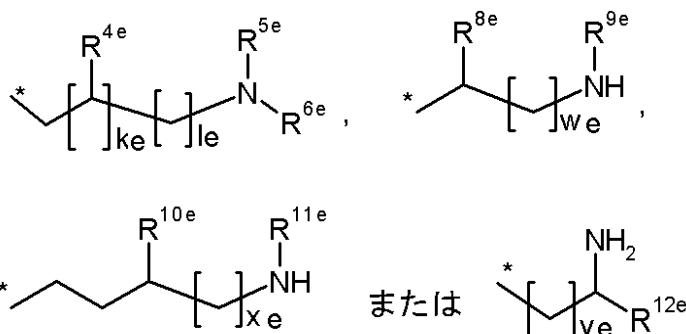
10

20

20

30

【化13】



[式中、

*は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4e}は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5e}は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6e}は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{5e}およびR^{6e}は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

R^{8e}およびR^{12e}は、互いに独立して、*- (CH₂)_{z1e}-OHまたは*- (CH₂)_{z2e}-NH R^{13e}

(式中、

*は、炭素原子との結合部位であり、

R^{13e}は、水素またはメチルを表し、

そして、

Z_{1e}およびZ_{2e}は、互いに独立して、数1、2または3である]を表し、

R^{9e}およびR^{11e}は、互いに独立して水素またはメチルを表し、

R^{10e}は、アミノまたはヒドロキシを表し、

k eは、数0または1であり、

そして、

40

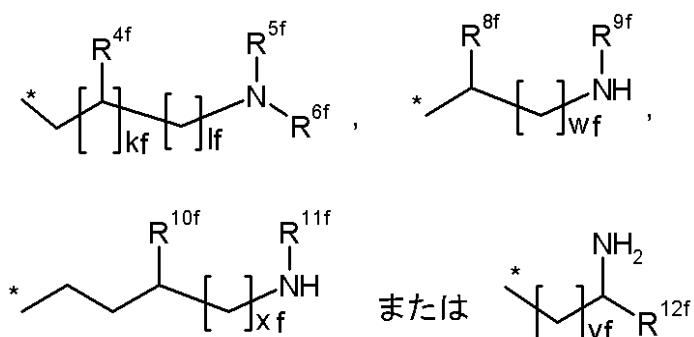
50

l e、w e、x e および y e は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である] の基を表す、
ただし、R^{1~8} および R^{1~9} は、同時に水素ではない、
R^{2~4} は、式 * - C O N H R^{2~5}

{ 式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、
R^{2~5} は、式：

【化 1 4】



10

20

30

[式中、
* は、窒素原子との結合部位であり、
R^{4~f} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、
R^{5~f} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、
R^{6~f} は、水素またはアミノエチルを表すか、
または、
R^{5~f} および R^{6~f} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

R^{8~f} および R^{1~2~f} は、互いに独立して、* - (C H₂)_{z~1~f} - OH または * - (C H₂)_{z~2~f} - N H R^{1~3~f}

(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、
R^{1~3~f} は、水素またはメチルを表し、
そして、

Z_{1~f} および Z_{2~f} は、互いに独立して、数 1、2 または 3 である) を表し、
R^{9~f} および R^{1~1~f} は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、
R^{1~0~f} は、アミノまたはヒドロキシを表し、
k_f は、数 0 または 1 であり、
そして、

l_f、w_f、x_f および y_f は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である] の基を表す}

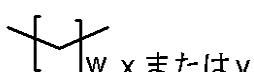
の基を表し、

d および e は、互いに独立して、数 1、2 または 3 であり、

k は、数 0 または 1 であり、

l、w、x および y は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 であり、

【化 1 5】



40

50

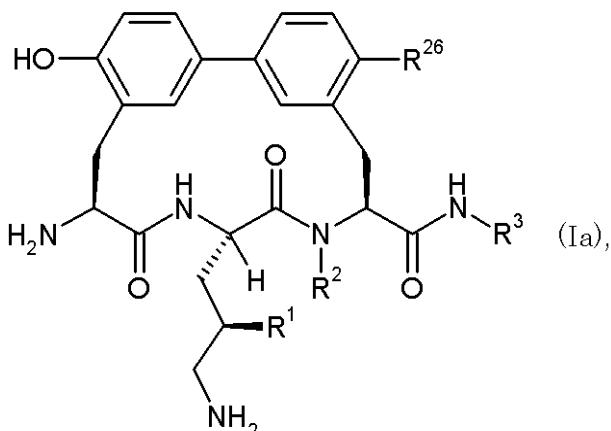
は、w、x または y が 3 である場合は、互いに独立してヒドロキシ基を持つことができる] の基を表す》

の化合物、またはその塩、その溶媒和物またはその塩の溶媒和物の一つ。

【請求項 2】

式 :

【化 1 6】



(式中、

R^{2~6} は、水素、ハロゲン、アミノまたはメチルを表し、R¹ は、水素またはヒドロキシを表し、R² は、水素またはメチルを表し、R³ は、請求項 1 に定義されている通りである)

に該当することを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物、またはその塩、その溶媒和物またはその塩の溶媒和物の一つ。

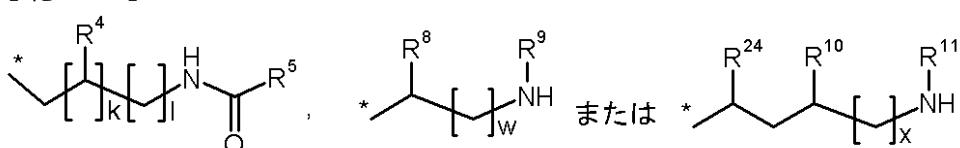
【請求項 3】

R^{2~6} が、水素、塩素またはメチルを表すことを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R³ が、式 :

【化 1 7】

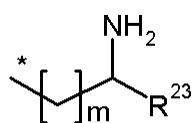


ここで、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R⁴ は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R⁵ は、式 :

【化 1 8】



[ここで、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{2~3} は、水素または式 * - (CH₂)_n - OH または * - (CH₂)_o - NH₂

(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

10

20

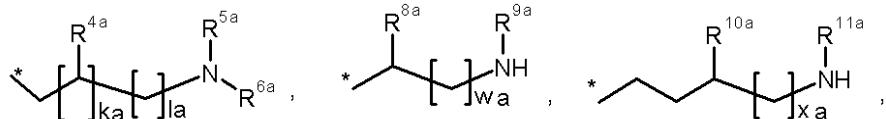
30

40

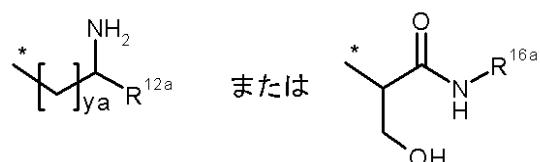
50

n および o は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である) の基を表し、
 m は、数 0 または 1 である] の基を表し、
 R^8 は、式 $* - CONHR^{1-4}$ または式 $* - CH_2 CONHR^{1-5}$
{ ここで、
 $*$ は、炭素原子との結合部位であり、
 R^{1-4} および R^{1-5} は、互いに独立して、式：

【化 19】



10



[式中、

$*$ は、窒素原子との結合部位であり、
 R^{4a} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、
 R^{5a} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、
 R^{6a} は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{5a} および R^{6a} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

R^{8a} および R^{1-2a} は、互いに独立して、 $* - (CH_2)_{Z1a} - OH$ 、 $* - (CH_2)_{Z2a} - NH R^{1-3a}$ 、 $* - CONHR^{1-4a}$ または $* - CH_2 CONHR^{1-5a}$

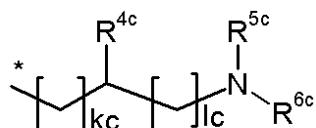
[式中、

$*$ は、炭素原子との結合部位であり、
 $Z1a$ および $Z2a$ は、互いに独立して、数 1、2 または 3 であり、
 R^{1-3a} は、水素またはメチルを表し、

そして、

R^{1-4a} および R^{1-5a} は、互いに独立して式：

【化 20】

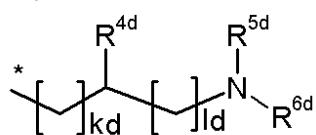


(式中、

$*$ は、窒素原子との結合部位であり、
 R^{4c} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、
 R^{5c} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、
 R^{6c} は、水素またはアミノエチルを表し、
 k_c は、数 0 または 1 であり、
 そして、
 l_c は、数 1、2、3 または 4 である) の基を表す] を表し、
 R^{9a} および R^{1-1a} は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、
 R^{10a} は、アミノまたはヒドロキシを表し、
 R^{1-6a} は、式：

40

【化21】



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4d} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R^{5d} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、R^{6d} は、水素またはアミノエチルを表し、

kd は、数0または1であり、

そして、

ld は、数1、2、3または4である]の基を表し、

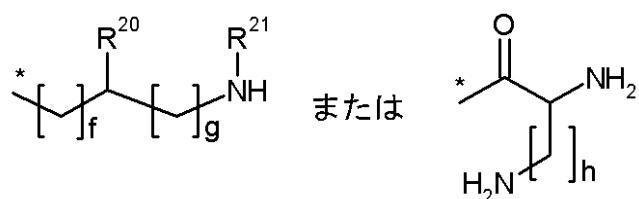
ka は、数0または1であり、

そして、

la、wa、xa および ya は、互いに独立して、数1、2、3または4である]の基を表す}の基を表し、

R⁹ および R¹¹ は、互いに独立して、水素、メチル、* - C(NH₂) = NH または式：

【化22】



[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R²⁰ は、水素または* - (CH₂)_i - NH R²²

(式中、

R²² は、水素またはメチルを表し、

そして、

i は、数1、2または3である]を表し、

R²¹ は、水素またはメチルを表し、

f は、数0、1、2または3であり、

g は、数1、2または3であり、

そして、

h は、数1、2、3または4である]の基を表し、

または、

R⁸ は、* - (CH₂)_{z1} - OH

(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

Z1 は、数1、2または3である]を表し、

そして、

R⁹ は、式：

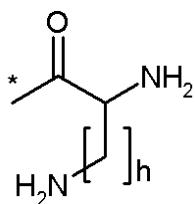
10

20

30

40

【化23】



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

そして、

h は、数1、2、3または4である)の基を表し、

R^{1 0} は、アミノまたはヒドロキシを表し、R^{2 4} は、式* - C O N H R^{2 5}

{式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{2 5} は、式：

10

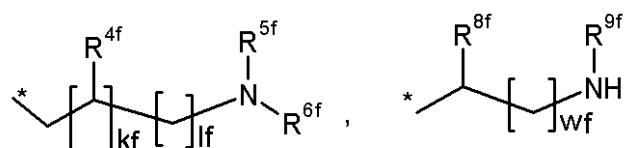
20

30

40

50

【化24】



[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4 f} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R^{5 f} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、R^{6 f} は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{5 f} および R^{6 f} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、R^{8 f} および R^{1 2 f} は、互いに独立して、* - (C H₂)_{z 1 f} - OH または * - (C H₂)_{z 2 f} - N H R^{1 3 f}

(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{1 3 f} は、水素またはメチルを表し、

そして、

Z_{1 f} および Z_{2 f} は、互いに独立して、数1、2または3である)を表し、R^{9 f} および R^{1 1 f} は、互いに独立して水素またはメチルを表し、R^{1 0 f} は、アミノまたはヒドロキシを表し、

k f は、数0または1であり、

そして、

1 f、w f、x f および y f は、互いに独立して、数1、2、3または4である]の基を表す}の基を表し、

k は、数0または1であり、

1、w および x は、互いに独立して、数1、2、3または4であり、

【化25】



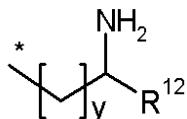
は、 w または x が3である場合は、互いに独立して、ヒドロキシ基を持つことができる基を表す、

ことを特徴とする請求項1～3のいずれか一つに記載の化合物、またはその塩、その溶媒和物またはその塩の溶媒和物の一つ。

【請求項5】

R^3 が、式：

【化26】



ここで、

*は、窒素原子との結合部位であり、

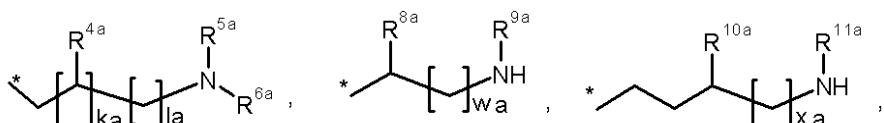
$\text{R}^{1\sim 2}$ は、式* - CONHR^{1~4}または* - CH₂CONHR^{1~5}

{ここで、

*は、炭素原子との結合部位であり、

$\text{R}^{1\sim 4}$ および $\text{R}^{1\sim 5}$ は、互いに独立して、式：

【化27】



[式中、

*は、窒素原子との結合部位であり、

$\text{R}^{4\sim a}$ は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

$\text{R}^{5\sim a}$ は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

$\text{R}^{6\sim a}$ は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

$\text{R}^{5\sim a}$ および $\text{R}^{6\sim a}$ は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

$\text{R}^{8\sim a}$ および $\text{R}^{1\sim 2\sim a}$ は、互いに独立して、* - (CH₂)_{z1a} - OH、* - (CH₂)_{z2a} - NH_{1~3a}、* - CONHR^{1~4~a}または* - CH₂CONHR^{1~5~a}

[式中、

*は、炭素原子との結合部位であり、

$\text{Z}1\text{a}$ および $\text{Z}2\text{a}$ は、互いに独立して、数1、2または3であり、

$\text{R}^{1~3~a}$ は、水素またはメチルを表し、

そして、

$\text{R}^{1~4~a}$ および $\text{R}^{1~5~a}$ は、互いに独立して式：

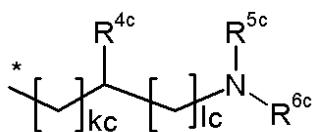
10

20

30

40

【化28】



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4c} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5c} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6c} は、水素またはアミノエチルを表し、

k c は、数0または1であり、

そして、

l c は、数1、2、3または4である]の基を表す]を表し、

R^{9a} および R^{11a} は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、

R^{10a} は、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{16a} は、式：

10

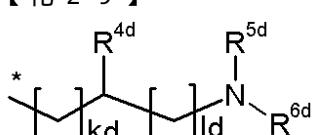
20

30

40

50

【化29】



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4d} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5d} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6d} は、水素またはアミノエチルを表し、

k d は、数0または1であり、

そして、

l d は、数1、2、3または4である]の基を表し、

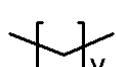
k a は、数0または1であり、

そして、

l a、w a、x a および y a は、互いに独立して、数1、2、3または4である]の基を表す]の基を表し、

y は、数1、2、3または4であり、

【化30】



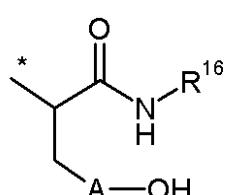
は、y が3である場合は、ヒドロキシ基を持つことができる の基を表す、

ことを特徴とする、請求項1～3のいずれか一つに記載の化合物、またはその塩、その溶媒和物またはその塩の溶媒和物の一つ。

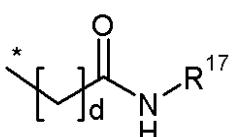
【請求項6】

R³ が、式：

【化31】



または



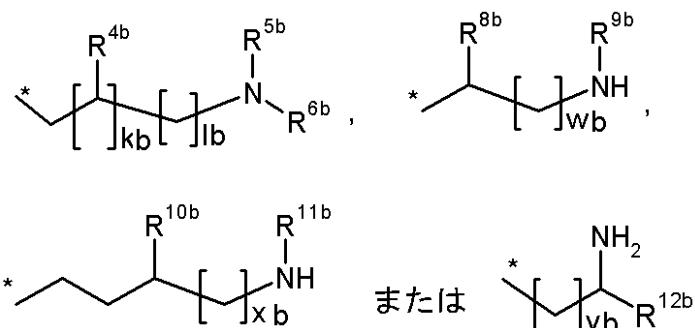
{ ここで、

* は、窒素原子との結合部位であり、

A は、結合またはフェニルを表し、

R^{1~6} および R^{1~7} は、互いに独立して、式：

【化 3 2】



10

[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4 b} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5 b} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6 b} は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

20

R^{5 b} および R^{6 b} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

R^{8 b} および R^{1~2 b} は、互いに独立して、* - (C H₂)_{z 1 b} - O H または * - (C H₂)_{z 2 b} - N H R^{1~3 b}

(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{1~3 b} は、水素またはメチルを表し、

そして、

Z_{1 b} および Z_{2 b} は、互いに独立して、数 1、2 または 3 である) を表し、

30

R^{9 b} および R^{1~1 b} は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、

R^{1~0 b} は、アミノまたはヒドロキシを表し、

k b は、数 0 または 1 であり、

l b、w b、x b および y b は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である] の基を表し、

d は、数 1、2 または 3 である]

の基を表す、

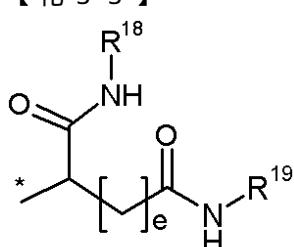
ことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその塩、その溶媒和物またはその塩の溶媒和物の一つ。

【請求項 7】

40

R³ が、式：

【化 3 3】



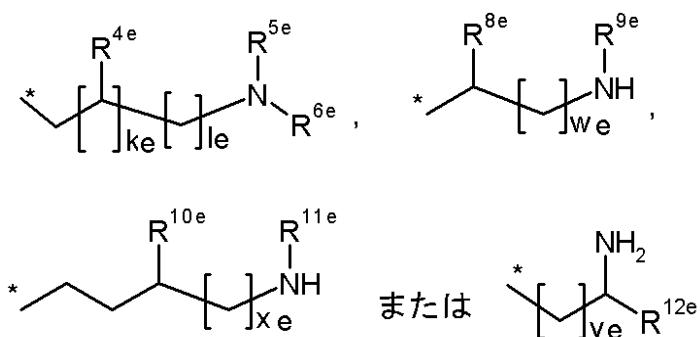
{ ここで、

50

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{1-8} および R^{1-9} は、互いに独立して、水素または式：

【化 3 4】



10

[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4-e} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5-e} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6-e} は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

20

R^{5-e} および R^{6-e} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

R^{8-e} および R^{1-2-e} は、互いに独立して、* - (CH₂)_{z-1-e} - OH または * - (CH₂)_{z-2-e} - NH R^{1-3-e}

(式中

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{1-3-e} は、水素またはメチルを表し、

そして、

$Z-1-e$ および $Z-2-e$ は、互いに独立して数 1、2 または 3 である) を表し、

R^{9-e} および R^{1-1-e} は、互いに独立して水素またはメチルを表し、

R^{1-0-e} は、アミノまたはヒドロキシを表し、

30

$k-e$ は、数 0 または 1 であり、

そして、

$l-e$ 、 $w-e$ 、 $x-e$ および $y-e$ は、数 1、2、3 または 4 である] の基を表し、

ここで、 R^{1-8} および R^{1-9} は、同時に水素ではない、

e は、数 1、2 または 3 である] の基を表す、

ことを特徴とする請求項 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物、またはその塩、その溶媒和物またはその塩の溶媒和物の一つ。

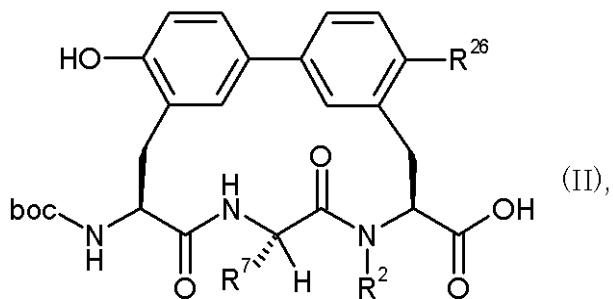
【請求項 8】

請求項 1 に記載の式(I)の化合物またはその塩、溶媒和物またはその塩の溶媒和物の一つの製造方法であって、

40

[A] 式：

【化35】



(式中、R²、R⁷およびR^{2~6}は、請求項1に示されている意味を有し、そして、bocは、tert-ブトキシカルボニルである)

の化合物を、二段階工程における第一段階で、一つまたはそれ以上の脱水剤の存在下で、式：

H₂N R³ (III)

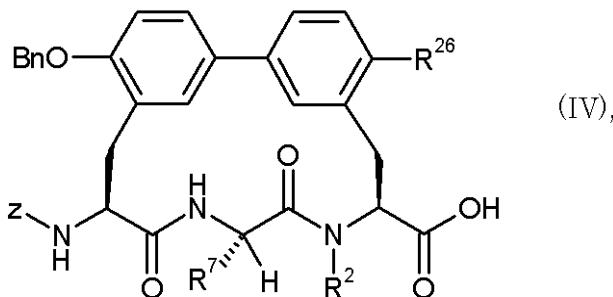
(式中、R³は、請求項1に示されている意味を有する)

の化合物と反応せしめ、

そして、引き続いて、酸と反応させるか、かつ/または、水素化分解反応させる、または、

[B]式：

【化36】



(式中、R²、R⁷およびR^{2~6}は、請求項1に示されている意味を有し、そして、Zは、ベンジルオキシカルボニルである)

の化合物を、二段階工程における第一段階で、一つまたはそれ以上の脱水剤の存在下で、式：

H₂N R³ (III)

(式中、R³は、請求項1に示されている意味を有する)

の化合物と反応せしめ、

そして、引き続いて、酸と反応させるか、または、水素化分解反応せる、を特徴とする、方法。

【請求項9】

請求項1に記載の式(I)の化合物またはその溶媒和物の一つの製造方法であって、当該化合物の塩または当該化合物の塩の溶媒和物を、塩基を添加してクロマトグラフィーによって当該化合物に変換させることを特徴とする、方法。

【請求項10】

疾患の処置および/または予防のための請求項1~7のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項11】

40

50

疾患を処置および/または予防する薬剤の製造のための請求項1～7のいずれか一つに記載の化合物の使用。

【請求項12】

細菌性疾患を処置および/または予防する薬剤の製造のための請求項1～7のいずれか一つに記載の化合物の使用。

【請求項13】

請求項1～7のいずれか一つに記載の少なくとも一つの化合物と、少なくとも一つの不活性な、非毒性の薬学的に適切な賦形剤を含んでなる薬剤。

【請求項14】

細菌性感染症の処置および/または予防のための請求項13に記載の薬剤。

10

【請求項15】

抗菌的有効量の請求項1～7のいずれか一つに記載の少なくとも一つの化合物または請求項13または14に記載の薬剤を投与することによってヒトおよび動物の細菌性感染症を制御する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗菌性アミド-マクロサイクルおよびその製造方法、疾患の処置および/または予防のためのその使用、ならびに疾患、特に、細菌性感染症を処置および/または予防する薬剤を製造するためのその使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

WO 03/106480およびWO 04/012816には、抗菌活性を有し、それアミドおよびエステル置換基を有するビフェノマイシンB系のマクロサイクルが述べられている。

【0003】

米国特許第3,452,136号、R.U.Meyer, Stuttgart University, Germany 1991の論文、V.Leitnerberger, Stuttgart University, Germany 1991の論文、Synthesis (1992), (10), 1025-30、J.Chem.Soc., Perkin Trans.1 (1992), (1), 123-30、J.Chem.Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744、Synthesis (1991), (5), 409-13、J.Chem.Soc., Chem.Commun. (1991), (5), 275-7、J.Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8、J.Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61には、天然物であるビフェノマイシンB (biphenomycin B) が抗菌活性を有していると述べられている。ビフェノマイシンBの合成のいくつかの工程が、Synlett (2003), 4, 522-526に述べられている。

30

【0004】

Chirality (1995), 7(4), 181-92、J.Antibiot. (1991), 44(6), 674-7、J.Am.Chem.Soc. (1989), 111(19), 7323-7、J.Am.Chem.Soc. (1989), 111(19), 7328-33、J.Org.Chem. (1987), 52(24), 5435-7、Anal.Biochem. (1987), 165(1), 108-13、J.Org.Chem. (1985), 50(8), 1341-2、J.Antibiot. (1993), 46(3), C-2、J.Antibiot. (1993), 46(1), 135-40、Synthesis (1992), (12), 1248-54、Appl.Environ.Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8、J.Chem.Soc., Chem.Commun. (1992), (13), 951-3には、更にマクロサイクルがヒドロキシ基で置換されている、構造的に関連する天然物、ビフェノマイシンAが述べられている。

40

50

【0005】

天然物は、その特性の点からは、抗菌性薬剤の要件を満たしていない。抗菌活性を有する構造的に異なる薬剤は、市場で利用可能であるが、耐性の出現は、常に起こり得る。したがって、優れたより効果のある治療のための新規薬剤が望まれる。

【0006】

それ故、本発明の目的の一つは、ヒトおよび動物の細菌性疾患を処置するために同じかまたは改善された抗菌活性を有する新規でかつ代替的な化合物を提供することにある。

【発明の開示】

【0007】

驚くべきことに、天然物のカルボキシ基が、塩基性基を含むアミド基で置き換えられているそうした天然物のある誘導体が、ビフェノマイシン耐性 S. オウレウス株(RN 4220 Bi^R および T17)に対する抗菌活性を有していることがわかった。10

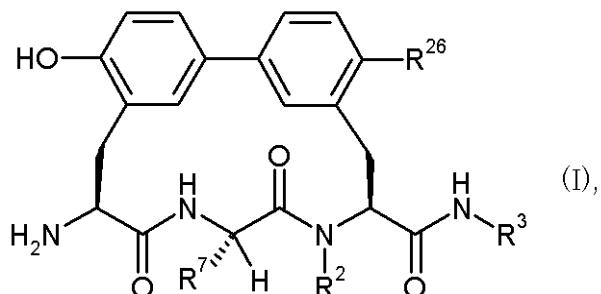
【0008】

加えて、この誘導体は、S. オウレウス野生型株およびビフェノマイシン耐性 S. オウレウス株に対する改善された自然発生的耐性率を示す。

【0009】

本発明は、式：

【化1】

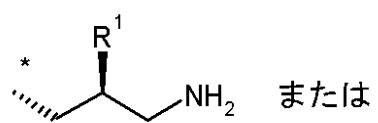
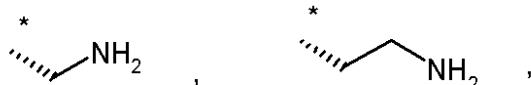


《式中、

R²~⁶ は、水素、ハロゲン、アミノまたはメチルを表し、30

R⁷ は、式：

【化2】



(ここで、

R¹ は、水素またはヒドロキシを表し、

* は、炭素原子との結合部位である)の基を表し、

R² は、水素またはメチルを表し、

【0010】

R³ は、式：

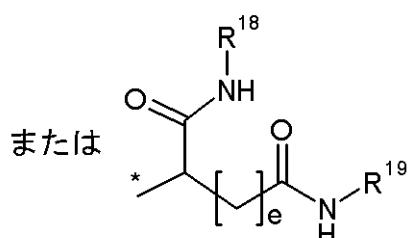
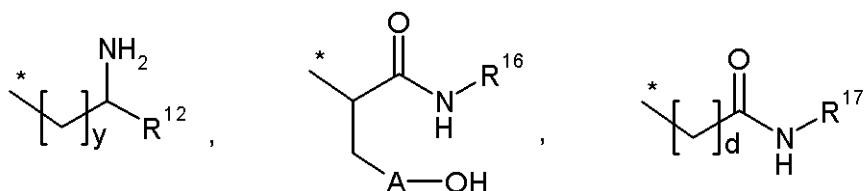
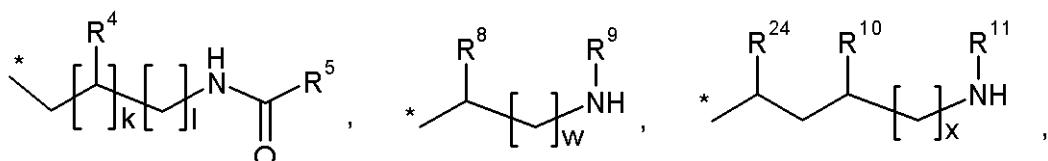
10

20

30

40

【化3】



ここで、

10

* は、窒素原子との結合部位であり、

A は、結合またはフェニルを表し、

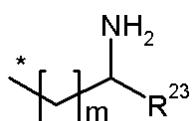
R⁴ は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

20

【0011】

R⁵ は、式：

【化4】



30

[式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R²⁻³ は、水素または式 * - (CH₂)_n - OH または * - (CH₂)_o - NH₂ (式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

n および o は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である) の基を表し、

m は、数 0 または 1 である] の基を表し、

【0012】

40

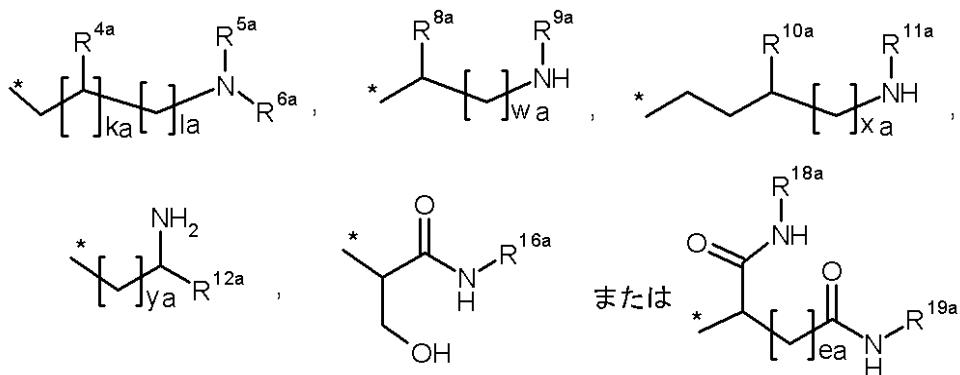
R⁸ および R¹⁻² は、互いに独立して、式 * - CONHR¹⁻⁴ または * - CH₂CONHR¹⁻⁵

{式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R¹⁻⁴ および R¹⁻⁵ は、互いに独立して、式：

【化5】



10

[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

 R^{4a} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、 R^{5a} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、 R^{6a} は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

 R^{5a} および R^{6a} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

【0013】

20

 R^{8a} および R^{12a} は、互いに独立して、 $* - (CH_2)_{z1a} - OH$ 、 $* - (CH_2)_{z2a} - NH R^{13a}$ 、 $* - CONHR^{14a}$ または $* - CH_2 CONHR^{15a}$
[式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

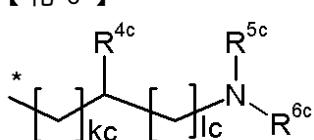
 $Z1a$ および $Z2a$ は、互いに独立して、数 1、2 または 3 であり、 R^{13a} は、水素またはメチルを表し、

そして、

 R^{14a} および R^{15a} は、互いに独立して式：

【化6】

30



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

 R^{4c} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、 R^{5c} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、 R^{6c} は、水素またはアミノエチルを表し、 k_c は、数 0 または 1 であり、

そして、

1c は、数 1、2、3 または 4 である) の基を表す] を表し、

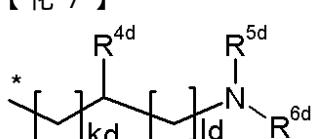
40

【0014】

 R^{9a} および R^{11a} は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、 R^{10a} は、アミノまたはヒドロキシを表し、 R^{16a} は、式：

【化7】

50



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4d} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5d} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6d} は、水素またはアミノエチルを表し、

k d は、数0または1であり、

そして、

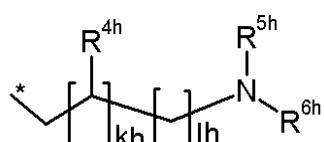
1d は、数1、2、3または4である)の基を表し、

【0015】

R^{18a} および R^{19a} は、互いに独立して、水素または式：

10

【化8】



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4h} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5h} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6h} は、水素またはアミノエチルを表すか、

20

R^{5h} および R^{6h} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

k h は、数0または1であり、

そして、

1h は、数1、2、3または4である)の基を表し、

ここで、R^{18a} および R^{19a} は、同時には水素ではない、

k a は、数0または1であり、

e a は、数1、2または3であり、

そして、

30

l a、w a、x a および y a は、互いに独立して、数1、2、3または4であり、

【0016】

R⁹ および R¹¹ は、互いに独立して、水素、メチル、* - C(NH₂) = NH または式：

【化9】



40

[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R²⁰ は、水素または* - (CH₂)_i - NH R²²

(式中、

R²² は、水素またはメチルを表し、

そして、

i は、数1、2または3である)を表し、

R²¹ は、水素またはメチルを表し、

f は、数0、1、2または3であり、

50

g は、数 1、2 または 3 であり、

そして、

h は、数 1、2、3 または 4 である] の基を表し、

【0 0 1 7】

または、

R⁸ は、* - (C H₂)_{z 1} - O H

(式中、

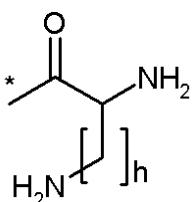
* は、炭素原子との結合部位であり、

Z 1 は、数 1、2 または 3 である) を表し、

そして、

R⁹ は、式：

【化 1 0】



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

そして、

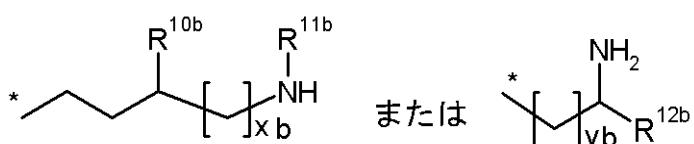
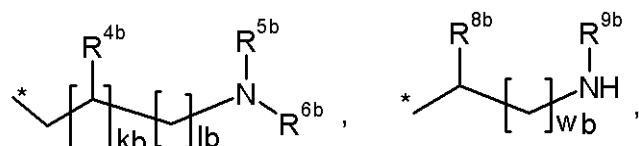
h は、数 1、2、3 または 4 である) の基を表し、

R¹⁰ が、アミノまたはヒドロキシを表し、

【0 0 1 8】

R¹⁶ および R¹⁷ は、互いに独立して、式：

【化 1 1】



[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4b} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5b} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6b} は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{10b} および R^{11b} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

【0 0 1 9】

R^{8b} および R^{12b} は、互いに独立して、* - (C H₂)_{z 1 b} - O H、* - (C H₂)_{z 2 b} - N H R^{13b}、* - C O N H R^{14b} または * - C H₂ C O N H R^{15b}

[式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{13b} は、水素またはメチルを表し、

10

20

30

40

50

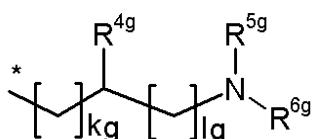
そして、

Z_1^b および Z_2^b は、互いに独立して、数 1、2 または 3 であり、

そして、

R^{1-4^b} および R^{1-5^b} は、互いに独立して式：

【化 1 2】



10

(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4g} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5g} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6g} は、水素またはアミノエチルを表し、

k_g は、数 0 または 1 であり、

そして、

l_g は、数 1、2、3 または 4 である)の基を表す]を表し、

R^{9b} および R^{1-1^b} は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、

R^{1-0^b} は、アミノまたはヒドロキシを表し、

20

k_b は、数 0 または 1 であり、

l_b 、 w_b 、 x_b および y_b は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である]の基を表し、

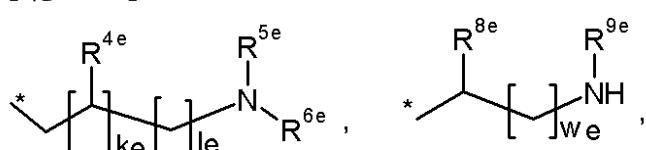
20

の基を表し、

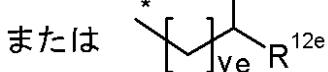
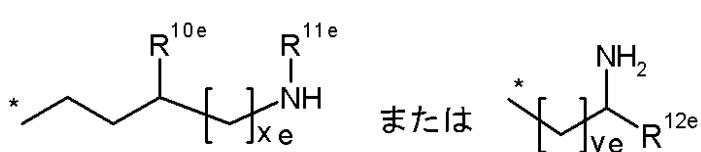
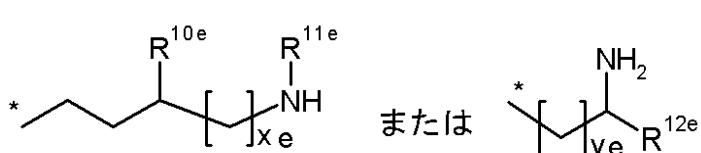
【0 0 2 0】

R^{1-8} および R^{1-9} は、互いに独立して、水素または式：

【化 1 3】



30



30

[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4e} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5e} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6e} は、水素またはアミノエチルを表すか、

40

または、

R^{5e} および R^{6e} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

R^{8e} および R^{1-2e} は、互いに独立して、* - (CH₂)_{z1e} - OH または * - (CH₂)_{z2e} - NH R^{1-3e}

(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{1-3e} は、水素またはメチルを表し、

そして、

50

Z_{1e}およびZ_{2e}は、互いに独立して、数1、2または3である)を表し、R^{9e}およびR^{11e}は、互いに独立して水素またはメチルを表し、R^{10e}は、アミノまたはヒドロキシを表し、k_eは、数0または1であり、そして、

l_e、w_e、x_eおよびy_eは、互いに独立して、数1、2、3または4である]の基を表す、

ただし、R¹⁸およびR¹⁹は、同時には水素ではない、

【0021】

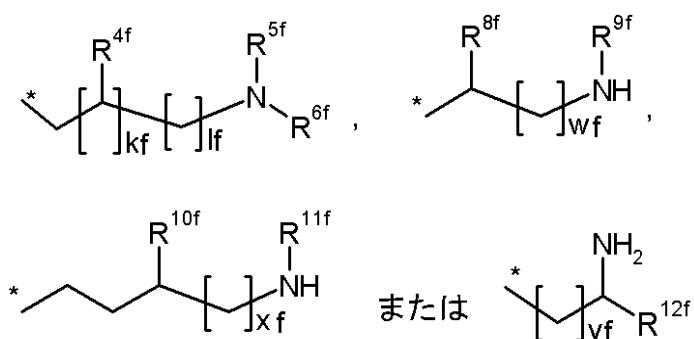
R²⁴は、式^{*}-CONHR²⁵

{式中、

^{*}は、炭素原子との結合部位であり、

R²⁵は、式:

【化14】



[式中、

^{*}は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4f}は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5f}は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6f}は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{5f}およびR^{6f}は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

【0022】

R^{8f}およびR^{12f}は、互いに独立して、^{*}-(CH₂)_{z1f}-OH、または^{*}-(CH₂)_{z2f}-NHR^{13f}

(式中、

^{*}は、炭素原子との結合部位であり、

R^{13f}は、水素またはメチルを表し、

そして、

Z_{1f}およびZ_{2f}は、互いに独立して、数1、2または3である)を表し、

R^{9f}およびR^{11f}は、互いに独立して水素またはメチルを表し、

R^{10f}は、アミノまたはヒドロキシを表し、

k_fは、数0または1であり、

そして、

l_f、w_f、x_fおよびy_fは、互いに独立して、数1、2、3または4である]の基を表す}の基を表し、

dおよびeは、互いに独立して、数1、2または3であり、

kは、数0または1であり、

l、w、xおよびyは、互いに独立して、数1、2、3または4であり、

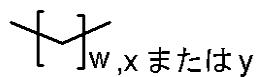
10

20

30

40

【化15】



は、w、x または y が 3 である場合は、互いに独立してヒドロキシ基を持つことができる基を表す》

の化合物、およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物に関する。

【0023】

式(I)によって含まれてあり、かつ下記に言及されている化合物が、塩、溶媒和物および塩の溶媒和物でない限り、式(I)によって含まれてあり、かつ下記に代表的実施態様として言及されている化合物、および塩、溶媒和物およびその塩の溶媒和物はもちろん、式(I)の化合物、およびその塩、溶媒和物およびその塩の溶媒和物が、本発明の化合物である。

10

【0024】

本発明化合物は、その構造によっては、立体異性体(エナンチオマー、ジアステレオマー)として存在し得る。それ故、本発明は、エナンチオマーおよびジアステレオマーならびにそれらのそれぞれの混合物に関連する。立体異性的に純粋な構成物は、キラル相でのクロマトグラフィーまたはキラルアミンまたはキラル酸を用いる結晶化のような公知のプロセスによる公知の方法でエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーのそうした混合物から単離することができる。

20

【0025】

本発明は、またその化合物の構造によっては、こうした化合物の互変異性体に関連する。

【0026】

本発明の目的のために好ましい塩は、本発明化合物の生理学的に許容される塩である。

【0027】

化合物(I)の生理学的に許容される塩には、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、トリフルオロ酢酸および安息香酸の塩が含まれる。

30

【0028】

化合物(I)の生理学的に許容される塩には、また、例証かつ好ましいものとして、アルカリ金属塩(たとえば、ナトリウム塩およびカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(たとえば、カルシウム塩およびマグネシウム塩)およびアンモニアから誘導されるアンモニウム塩または、例証かつ好ましいものとして、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシリルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、ジヒドロアビエチルアミン(dihydroabietylamine)、アルギニン、リジン、エチレンジアミンおよびメチルピペリジンのような1から16個までの炭素原子を有する有機アミン)のような通例の塩基との塩が含まれる。

40

【0029】

本発明では、溶媒和物は、溶媒分子と配位結合して(coordination)、固体または液体状態の複合体を形成する化合物のそれらの形態を指す。水和物は、配位結合が、水との間でおこなわれる溶媒和物の特定の形態である。

【0030】

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

【0031】

炭素原子の記号#は、化合物がこの炭素原子における立体配置に関して、純粋なエナンチオマー(enantiopure form)であり、本発明では、90%を超える(>90%ee)エナ

50

ンチオマー過剰率を意味する。

【0032】

R^3 が表し得る基の式中、それぞれの場合において、近くに * がある線の端点は、炭素原子あるいは CH_2 基を表すのではなく、 R^3 が結合している窒素原子に結合する部分を形成する。

【0033】

R^7 が表し得る基の式中、それぞれの場合において、近くに * がある線の端点は、炭素原子あるいは CH_2 基を表すのではなく、 R^7 が結合している炭素原子に結合する部分を形成する。

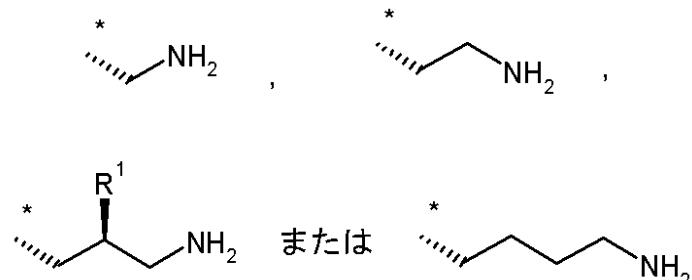
【0034】

本発明では、式(I)中で、

$R^{2\sim 6}$ が、水素、ハロゲン、アミノまたはメチルを表し、

R^7 が、式：

【化16】

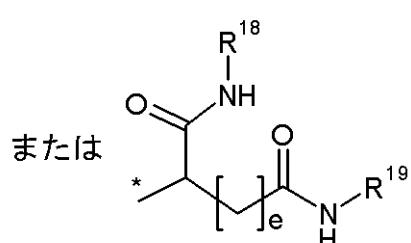
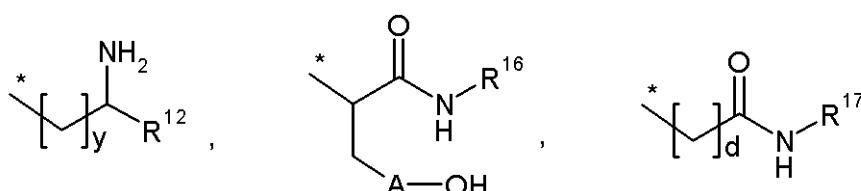
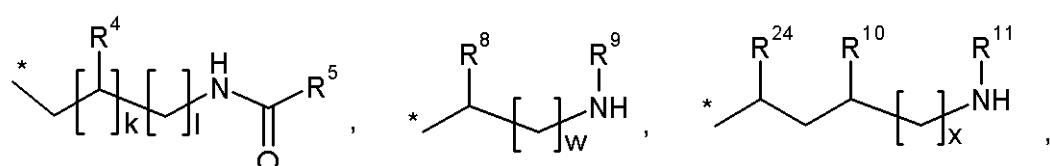


(ここで、
 R^1 は、水素またはヒドロキシを表し、
* は、炭素原子との結合部位である)の基を表し、
 R^2 が、水素またはメチルを表し、

【0035】

R^3 が、式：

【化17】



ここで、

* は、窒素原子との結合部位であり、

A は、結合またはフェニルを表し、

10

20

30

40

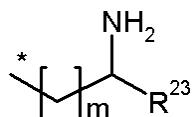
50

R^4 は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

【0036】

R^5 は、式：

【化18】



[式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{2-3} は、水素または式 $^* - (CH_2)_n - OH$ または $^* - (CH_2)_o - NH_2$ （式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

n および o は、互いに独立して、数1、2、3または4である）の基を表し、

m は、数0または1である]の基を表し、

10

【0037】

R^8 および R^{1-2} は、互いに独立して、式 $^* - CONHR^{1-4}$ または $^* - CH_2CONHR^{1-5}$

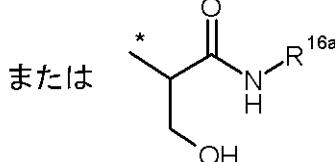
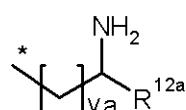
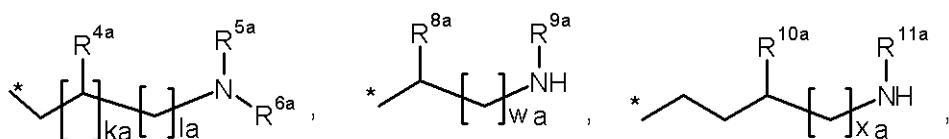
{式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{1-4} および R^{1-5} は、互いに独立して、式：

20

【化19】



30

[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4-a} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5-a} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6-a} は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{5-a} および R^{6-a} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

40

【0038】

R^{8-a} および R^{1-2-a} は、互いに独立して、 $^* - (CH_2)_{z-1-a} - OH$ 、 $^* - (CH_2)_{z-2-a} - NH R^{1-3-a}$ 、 $^* - CONHR^{1-4-a}$ または $^* - CH_2CONHR^{1-5-a}$ （式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

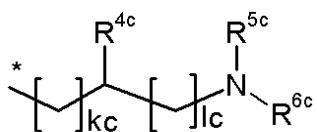
$Z-1-a$ および $Z-2-a$ は、互いに独立して、数1、2または3であり、

R^{1-3-a} は、水素またはメチルを表し、

そして、

R^{1-4-a} および R^{1-5-a} は、互いに独立して式：

【化20】



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R<sup>4c</sup> は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R<sup>5c</sup> は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R<sup>6c</sup> は、水素またはアミノエチルを表し、

k c は、数0または1であり、

そして、

l c は、数1、2、3または4である]の基を表す]を表し、

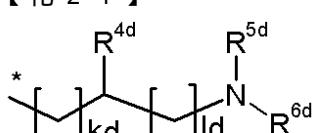
【0039】

R<sup>9a</sup> および R<sup>11a</sup> は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、

R<sup>10a</sup> は、アミノまたはヒドロキシを表し、

R<sup>16a</sup> は、式：

【化21】



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R<sup>4d</sup> は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R<sup>5d</sup> は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R<sup>6d</sup> は、水素またはアミノエチルを表し、

k d は、数0または1であり、

そして、

l d は、数1、2、3または4である]の基を表し、

k a は、数0または1であり、

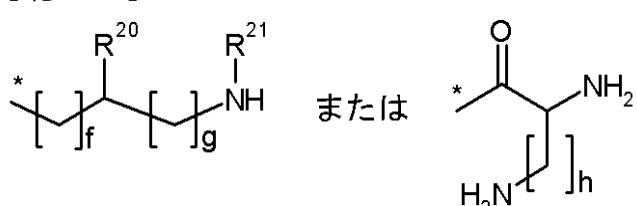
そして、

l a、w a、x a および y a は、互いに独立して、数1、2、3または4である]の基を表す]の基を表し、

【0040】

R⁹ および R¹¹ は、互いに独立して、水素、メチル、* - C (N H₂) = N H または式：

【化22】



[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R²⁰ は、水素または* - (C H₂)_i - N H R²²

(式中、

R<sup>22</sup> は、水素またはメチルを表し、

そして、

40

50

i は、数 1、2 または 3 である)を表し、
 R²^b は、水素またはメチルを表し、
 f は、数 0、1、2 または 3 であり、
 g は、数 1、2 または 3 であり、
 そして、
 h は、数 1、2、3 または 4 である]の基を表し、

【0 0 4 1】

または、

R⁸ は、* - (C H₂)_z₁ - OH

(式中、

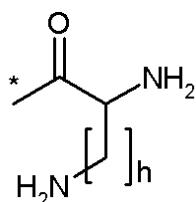
* は、炭素原子との結合部位であり、

Z₁ は、数 1、2 または 3 である)を表し、

そして、

R⁹ は、式:

【化 2 3】



10

20

(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

そして、

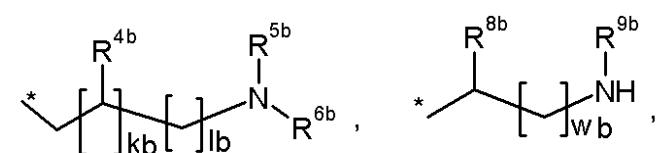
h は、数 1、2、3 または 4 である)の基を表し、

R¹⁰ は、アミノまたはヒドロキシを表し、

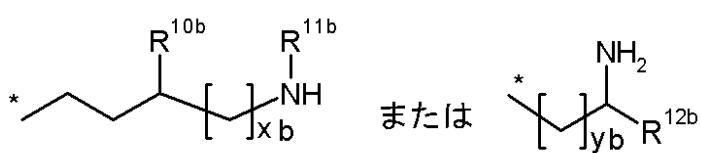
【0 0 4 2】

R¹⁶ および R¹⁷ は、互いに独立して、式:

【化 2 4】



30



40

[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4b} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5b} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6b} は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{5b} および R^{6b} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

【0 0 4 3】

R^{8b} および R^{12b} は、互いに独立して、* - (C H₂)_z_{1b} - OH、* - (C H₂)_z_{2b} - NH R^{13b}、* - CONHR^{14b} または * - CH₂CONHR^{15b}

50

(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{1~3}^b は、水素またはメチルを表し、

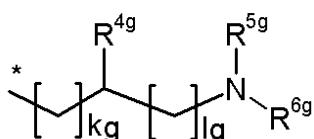
そして、

Z₁^b および Z₂^b は、互いに独立して、数 1、2 または 3 であり、

そして、

R^{1~4}^b および R^{1~5}^b は、互いに独立して式：

【化 2 5】



10

(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4~g} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5~g} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6~g} は、水素またはアミノエチルを表すか、

k^g は、数 0 または 1 であり、

そして、

l^g は、数 1、2、3 または 4 である) を表し、

20

【0 0 4 4】

R^{9~b} および R^{1~1}^b は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、

R^{1~0}^b は、アミノまたはヒドロキシを表し、

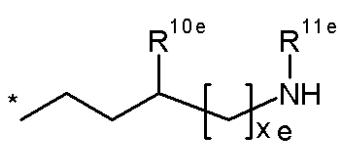
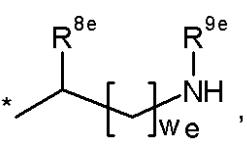
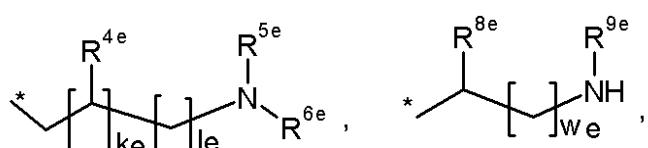
k^b は、数 0 または 1 であり、

l^b、w^b、x^b および y^b は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である] の基を表し、

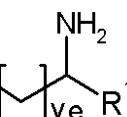
R^{1~8} および R^{1~9} は、互いに独立して、水素または式：

【化 2 6】

30



または



[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4~e} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5~e} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6~e} は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{5~e} および R^{6~e} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

40

【0 0 4 5】

R^{8~e} および R^{1~2~e} は、互いに独立して、* - (C H₂)_{z~1~e} - OH、または * - (C H₂)_{z~2~e} - NH R^{1~3~e}

50

(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{1~3e} は、水素またはメチルを表し、

そして、

Z^{1e} および Z^{2e} は、互いに独立して、数 1、2 または 3 である) を表し、

R^{9e} および R^{11e} は、互いに独立して水素またはメチルを表し、

R^{10e} は、アミノまたはヒドロキシを表し、

k^e は、数 0 または 1 であり、

そして、

l^e、w^e、x^e および y^e は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である] 10 の基を表し、

ここで、R^{1~8} および R^{1~9} は、同時に水素ではない、

【0046】

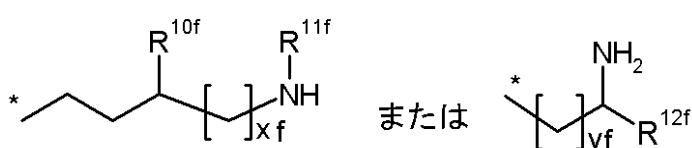
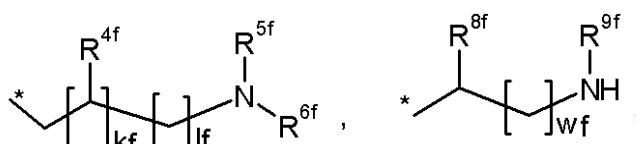
R^{2~4} は、式 * - C O N H R^{2~5}

{式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{2~5} は、式 :

【化27】



[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4f} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5f} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6f} は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{5f} および R^{6f} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

【0047】

R^{8f} および R^{12f} は、互いに独立して、* - (C H₂)_{z1f} - OH、または

* - (C H₂)_{z2f} - NH R^{13f}

(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{13f} は、水素またはメチルを表し、

そして、

Z^{1f} および Z^{2f} は、互いに独立して、数 1、2 または 3 である) を表し、

R^{9f} および R^{11f} は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、

R^{10f} は、アミノまたはヒドロキシを表し、

k^f は、数 0 または 1 であり、

そして、

l^f、w^f、x^f および y^f は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である] 50 の基を表す} の基を表し、

20

30

40

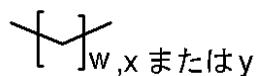
50

d および e は、互いに独立して、数 1、2 または 3 であり、

k は、数 0 または 1 であり、

l、w、x および y は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 であり、

【化 28】



は、w、x または y が 3 である場合は、互いに独立してヒドロキシ基を持つことができる基を表す、

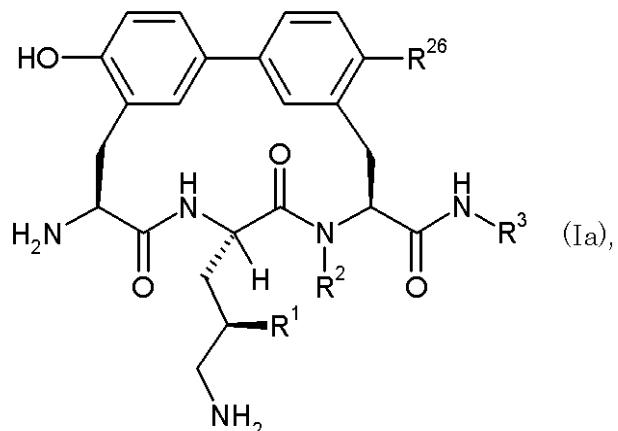
化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物が優先される。

10

【0 0 4 8】

本発明では、また式：

【化 29】



20

(式中、

$\text{R}^{2 \sim 6}$ は、水素、ハロゲン、アミノまたはメチルを表し、

30

R^1 は、水素またはヒドロキシを表し、

R^2 は、水素またはメチルを表し、

R^3 は、上記に定義されている通りである)

の化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物が優先される。

【0 0 4 9】

本発明では、式(I)または式(Ia)中で、 $\text{R}^{2 \sim 6}$ が、水素、塩素またはメチルを表す化合物もまた優先される。

【0 0 5 0】

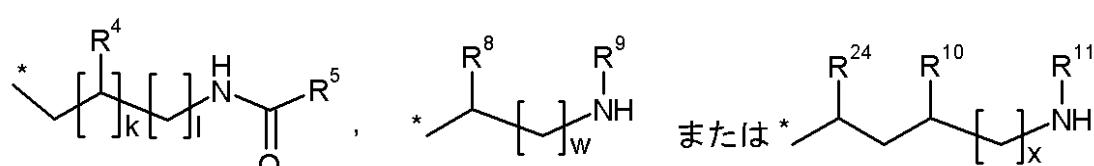
本発明では、式(I)または式(Ia)中で、 $\text{R}^{2 \sim 6}$ が、水素を表す化合物もまた優先される。

40

【0 0 5 1】

本発明では、式(I)または式(Ia)中で、 R^3 が、式：

【化 30】



ここで、

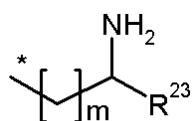
* は、窒素原子との結合部位であり、

50

R⁴ は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R⁵ は、式：

【化31】



[式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{2 3} は、水素または式 * - (C H₂)_n - O H または * - (C H₂)_o - N H₂

(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

n および o は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である) の基を表し、

m は、数 0 または 1 である] の基を表し、

【0052】

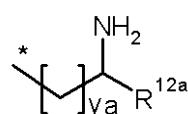
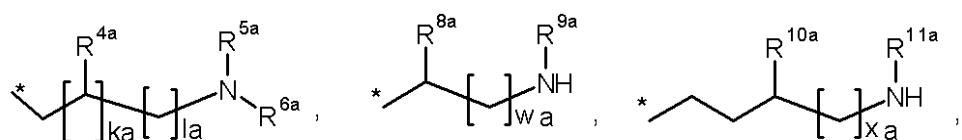
R⁸ は、式 * - C O N H R^{1 4} または * - C H₂ C O N H R^{1 5}

{式中、

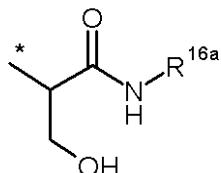
* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{1 4} および R^{1 5} は、互いに独立して、式：

【化32】



または



20

30

[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4 a} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5 a} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6 a} は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{5 a} および R^{6 a} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

【0053】

R^{8 a} および R^{1 2 a} は、互いに独立して、* - (C H₂)_{z 1 a} - O H、* - (C H₂)_{z 2 a} - N H R^{1 3 a}、* - C O N H R^{1 4 a} または * - C H₂ C O N H R^{1 5 a}

{式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

Z_{1 a} および Z_{2 a} は、互いに独立して、数 1、2 または 3 であり、

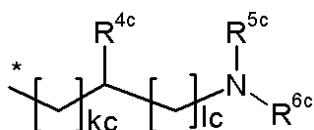
R^{1 3 a} は、水素またはメチルを表し、

そして、

R^{1 4 a} および R^{1 5 a} は、互いに独立して式：

40

【化33】



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R<sup>4c</sup> は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R<sup>5c</sup> は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R<sup>6c</sup> は、水素またはアミノエチルを表し、

k c は、数0または1であり、

そして、

l c は、数1、2、3または4である)の基を表す]を表し、

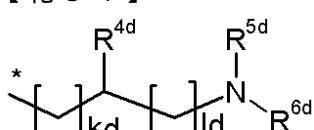
【0054】

R<sup>9a</sup> および R<sup>11a</sup> は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、

R<sup>10a</sup> は、アミノまたはヒドロキシを表し、

R<sup>16a</sup> は、式:

【化34】



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R<sup>4d</sup> は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R<sup>5d</sup> は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R<sup>6d</sup> は、水素またはアミノエチルを表し、

k d は、数0または1であり、

そして、

l d は、数1、2、3または4である)の基を表し、

k a は、数0または1であり、

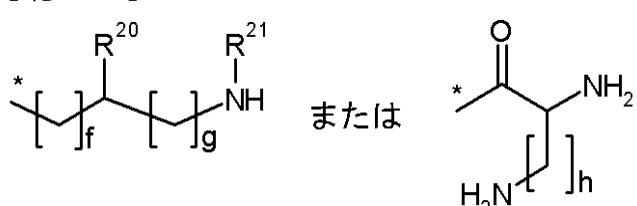
そして、

l a、w a、x a および y a は、互いに独立して、数1、2、3または4である)の基を表す]の基を表し、

【0055】

R⁹ および R¹¹ は、互いに独立して、水素、メチル、* - C(NH₂) = NH または式:

【化35】



[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R²⁰ は、水素または* - (CH₂)_i - NH R²²

(式中、

R<sup>22</sup> は、水素またはメチルを表し、

そして、

10

20

30

40

50

i は、数 1、2 または 3 である)を表し、
 R²¹ は、水素またはメチルを表し、
 f は、数 0、1、2 または 3 であり、
 g は、数 1、2 または 3 であり、
 そして、
 h は、数 1、2、3 または 4 である]の基を表し、

【0056】

または、

R⁸ は、* - (C H₂)_z₁ - OH
 (式中、

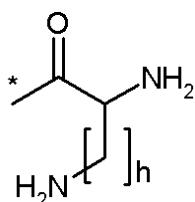
* は、炭素原子との結合部位であり、

Z₁ は、数 1、2 または 3 である)を表し、

そして、

R⁹ は、式:

【化36】



10

20

(式中、
 * は、窒素原子との結合部位であり、
 そして、
 h は、数 1、2、3 または 4 である)の基を表し、
 R¹⁰ は、アミノまたはヒドロキシを表し、

【0057】

R²⁴ は、式 * - CONHR²⁵

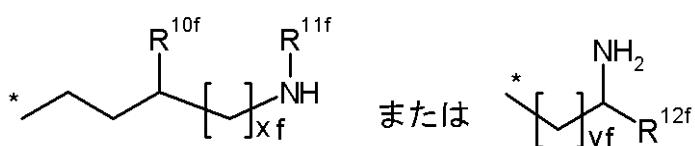
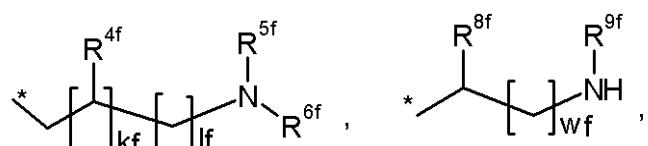
{ 式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R²⁵ は、式:

30

【化37】



40

[式中、
 * は、窒素原子との結合部位であり、
 R⁴^f は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、
 R⁵^f は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、
 R⁶^f は、水素またはアミノエチルを表すか、
 または、
 R⁵^f および R⁶^f は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

50

【0058】

R^{8f} および R^{12f} は、互いに独立して、 $^* - (CH_2)_{z1f} - OH$ 、
または $^* - (CH_2)_{z2f} - NH R^{13f}$

(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{13f} は、水素またはメチルを表し、

そして、

$Z1f$ および $Z2f$ は、互いに独立して、数 1、2 または 3 である) を表し、

R^{9f} および R^{11f} は、互いに独立して水素またはメチルを表し、

R^{10f} は、アミノまたはヒドロキシを表し、

kf は、数 0 または 1 であり、

そして、

$l f$ 、 $w f$ 、 $x f$ および $y f$ は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である

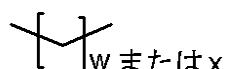
]

の基を表す} の基を表し、

k は、数 0 または 1 であり、

l 、 w および x は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 であり、

【化38】



10

20

30

40

50

は、 w または x が 3 である場合は、互いに独立してヒドロキシ基を持つことができる
の基を表す、

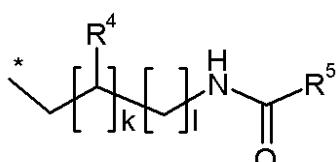
化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物もまた特に優先される。

【0059】

本発明では、式(I)または(Ia)中、

R^3 が、式:

【化39】



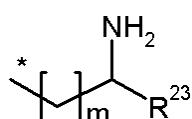
ここで、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^4 は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^5 は、式:

【化40】



[式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R^{23} は、水素または式 $^* - (CH_2)_n - OH$ または $^* - (CH_2)_o - NH_2$
(式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

n および o は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である) の基を表し、

m は、数 0 または 1 である] の基を表し、

k は、数 0 または 1 であり、

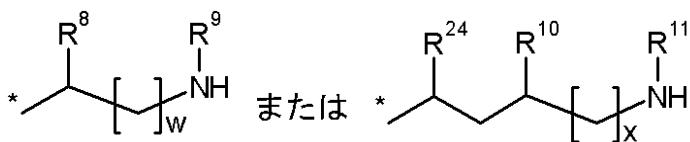
1は、数1、2、3または4であるの基を表す、
式(I)または(Ia)の化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物が
特に優先される。

【0060】

本発明では、式(I)または(Ia)中、

R³が、式：

【化41】



10

ここで、

*は、窒素原子との結合部位であり、

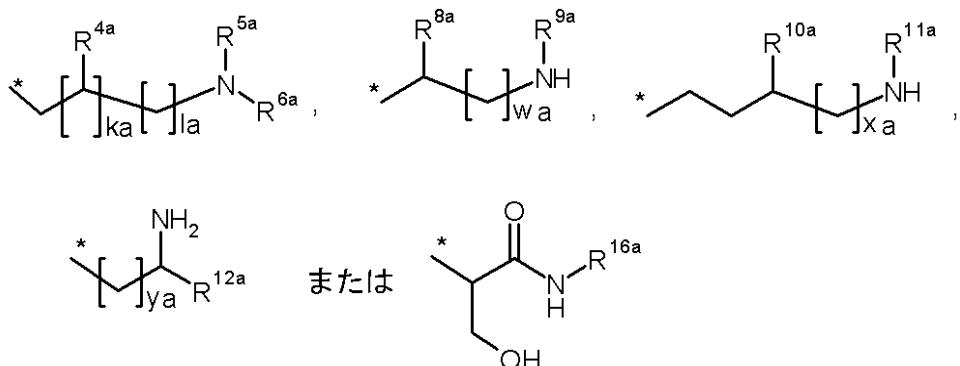
R⁸は、式*-CONHR¹⁻⁴または*-CH₂CONHR¹⁻⁵

{式中、

*は、炭素原子との結合部位であり、

R¹⁻⁴およびR¹⁻⁵は、互いに独立して、式：

【化42】



20

[式中、

*は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4-a}は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5-a}は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6-a}は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R^{5-a}およびR^{6-a}は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

【0061】

R^{8-a}およびR^{1-2-a}は、互いに独立して、*-CH₂)_{z-1-a}-OH、*-CH₂)_{z-2-a}-NHR^{1-3-a}、*-CONHR^{1-4-a}または*-CH₂CONHR^{1-5-a}

40

{式中、

*は、炭素原子との結合部位であり、

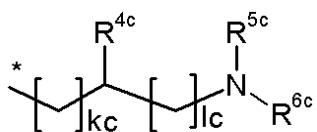
Z_{1-a}およびZ_{2-a}は、互いに独立して、数1、2または3であり、

R^{1-3-a}は、水素またはメチルを表し、

そして、

R^{1-4-a}およびR^{1-5-a}は、互いに独立して式：

【化43】



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4c} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R^{5c} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、R^{6c} は、水素またはアミノエチルを表し、

k c は、数0または1であり、

そして、

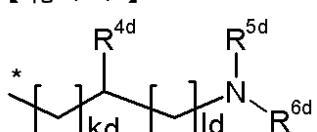
1 c は、数1、2、3または4である]の基を表す]を表し、

R^{9a} および R^{11a} は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、R^{10a} は、アミノまたはヒドロキシを表し、

【0062】

R^{16a} は、式：

【化44】



(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4d} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R^{5d} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、R^{6d} は、水素またはアミノエチルを表し、

k d は、数0または1であり、

そして、

1 d は、数1、2、3または4である]の基を表し、

k a は、数0または1であり、

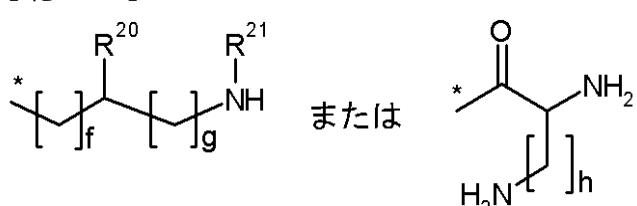
そして、

1 a、w a、x a および y a は、互いに独立して、数1、2、3または4である]の基を表す]の基を表し、

【0063】

R⁹ および R¹¹ は、互いに独立して、水素、メチル、* - C (N H₂) = N H または式：

【化45】



[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R²⁰ は、水素または* - (C H₂)_i - N H R²²

(式中、

R²² は、水素またはメチルを表し、

そして、

10

20

30

40

50

i は、数 1、2 または 3 である)を表し、
 R²¹ は、水素またはメチルを表し、
 f は、数 0、1、2 または 3 であり、
 g は、数 1、2 または 3 であり、
 そして、
 h は、数 1、2、3 または 4 である]の基を表し、

【0064】

または、

R⁸ は、* - (C H₂)_z₁ - OH

(式中、

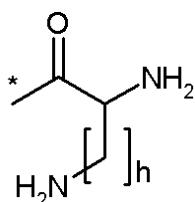
* は、炭素原子との結合部位であり、

Z₁ は、数 1、2 または 3 である)を表し、

そして、

R⁹ は、式:

【化46】



10

20

(式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

そして、

h は、数 1、2、3 または 4 である)の基を表し、

R¹⁰ が、アミノまたはヒドロキシを表し、

【0065】

R²⁴ は、式 * - CONHR²⁵

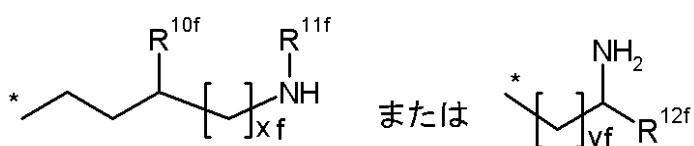
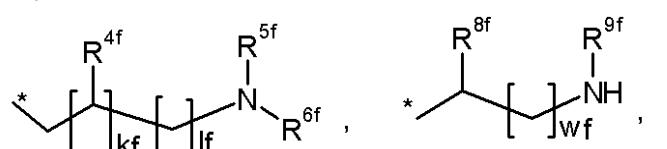
{式中、

* は、炭素原子との結合部位であり、

R²⁵ は、式:

30

【化47】



40

[式中、

* は、窒素原子との結合部位であり、

R⁴^f は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R⁵^f は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R⁶^f は、水素またはアミノエチルを表すか、

または、

R⁵^f および R⁶^f は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

50

【0066】

R^{8f} および R^{12f} は、互いに独立して、 $* - (CH_2)_{z1f} - OH$ または $* - (CH_2)_{z2f} - NH R^{13f}$

(式中、

$*$ は、炭素原子との結合部位であり、

R^{13f} は、水素またはメチルを表し、

そして、

$Z1f$ および $Z2f$ は、互いに独立して、数1、2または3である)を表し、

R^{9f} および R^{11f} は、互いに独立して水素、またはメチルであり、

R^{10f} は、アミノまたはヒドロキシを表し、

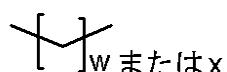
kf は、数0または1であり、

そして、

$l f$ 、 $w f$ 、 $x f$ および $y f$ は、互いに独立して、数1、2、3または4である]の基を表す}の基を表し、

w および x は、互いに独立して、数1、2、3または4であり、

【化48】



は、 w または x が3である場合は、互いに独立してヒドロキシ基を持つことができる の基を表す、

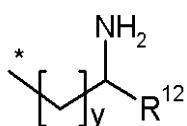
式(I)または(Ia)の化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物が特に優先される。

【0067】

本発明では、式(I)または(Ia)中、

R^3 が、式:

【化49】



ここで、

$*$ は、窒素原子との結合部位であり、

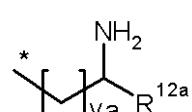
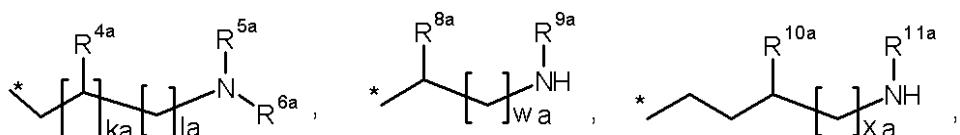
R^{12} は、式 $* - CONHR^{14}$ または $* - CH_2CONHR^{15}$

{式中、

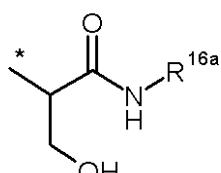
$*$ は、炭素原子との結合部位であり、

R^{14} および R^{15} は、互いに独立して、式:

【化50】



または



[式中、

$*$ は、窒素原子との結合部位であり、

10

20

30

40

50

R^{4a} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、
 R^{5a} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、
 R^{6a} は、水素またはアミノエチルを表すか、
 または、

R^{5a} および R^{6a} は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

【0068】

R^{8a} および R^{12a} は、互いに独立して、 $^* - (CH_2)_{z1a} - OH$ 、 $^* - (CH_2)_{z2a} - NH R^{13a}$ 、 $^* - CONHR^{14a}$ または $^* - CH_2 CONHR^{15a}$

〔式中、

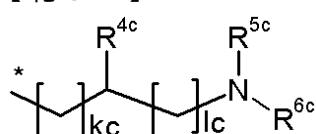
10

 * は、炭素原子との結合部位であり、 $Z1a$ および $Z2a$ は、互いに独立して、数 1、2 または 3 であり、 R^{13a} は、水素またはメチルを表し、

そして、

 R^{14a} および R^{15a} は、互いに独立して式：

【化51】



20

〔式中、

 * は、窒素原子との結合部位であり、 R^{4c} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、 R^{5c} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、 R^{6c} は、水素またはアミノエチルを表し、 k_c は、数 0 または 1 であり、

そして、

1c は、数 1、2、3 または 4 である) の基を表す] を表し、

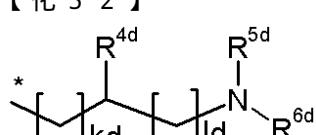
 R^{9a} および R^{11a} は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、 R^{10a} は、アミノまたはヒドロキシを表し、

30

【0069】

 R^{16a} は、式：

【化52】



〔式中、

 * は、窒素原子との結合部位であり、 R^{4d} は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

40

 R^{5d} は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、 R^{6d} は、水素またはアミノエチルを表し、 k_d は、数 0 または 1 であり、

そして、

1d は、数 1、2、3 または 4 である) の基を表し、

 k_a は、数 0 または 1 であり、

そして、

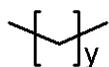
 l_a 、 w_a 、 x_a および y_a は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である]

の基を表す } の基を表し、

 y は、数 1、2、3 または 4 であり、

50

【化53】



は、yが3である場合は、ヒドロキシ基を持つことができるの基を表す、式(I)または(Ia)化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物もまた優先される。

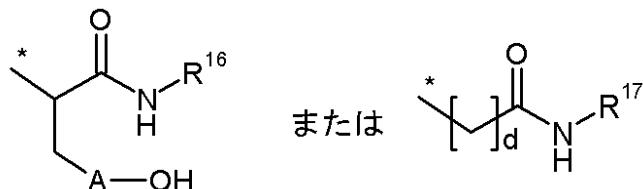
【0070】

本発明では、式(I)または(Ia)中、

R³が、式：

10

【化54】



{ここで、

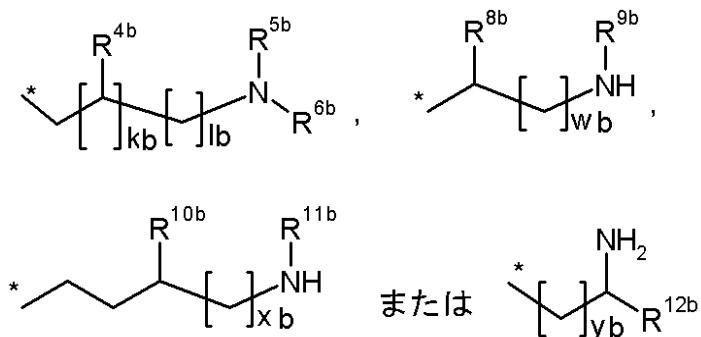
*は、窒素原子との結合部位であり、

Aは、結合またはフェニルを表し、

20

R¹⁶およびR¹⁷は、互いに独立して、式：

【化55】



30

[式中、

*は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4b}は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、

R^{5b}は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、

R^{6b}は、水素またはアミノエチルを表すか、

【0071】

または、

R^{5b}およびR^{6b}は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、

R^{8b}およびR^{12b}は、互いに独立して、*- (CH₂)_{z1b}-OHまたは*- (CH₂)_{z2b}-NHR^{13b}

(式中、

*は、炭素原子との結合部位であり、

R^{13b}は、水素またはメチルを表し、

そして、

Z_{1b}およびZ_{2b}は、互いに独立して、数1、2または3である)を表し、

R^{9b}およびR^{11b}は、互いに独立して、水素またはメチルを表し、

R^{10b}は、アミノまたはヒドロキシを表し、

40

50

k b は、数 0 または 1 であり、

1 b、w b、x b および y b は、互いに独立して、数 1、2、3 または 4 である] の基を表し、

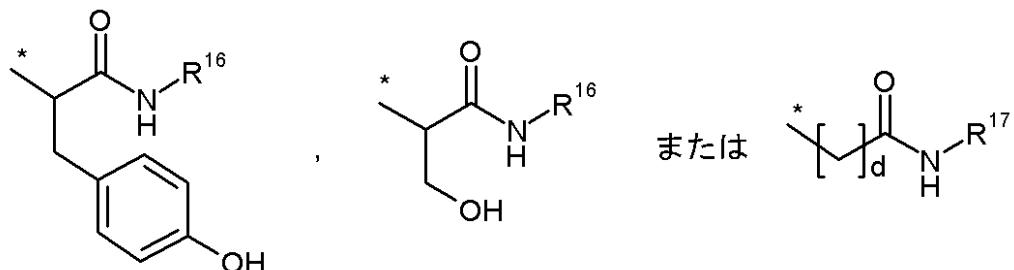
d は、数 1、2 または 3 である] の基を表す、

式 (I) または (Ia) の化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物もまた優先される。

【0072】

こうした化合物のうち、特に好適な化合物は、R³ が、式：

【化56】



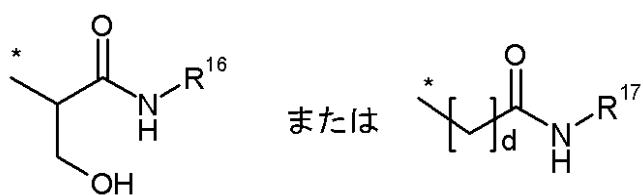
10

の基、

特に、式：

【化57】

20



20

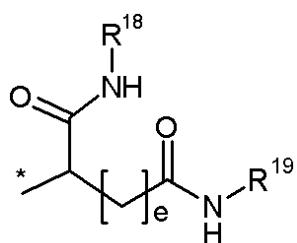
の基を表す化合物である。

【0073】

30

本発明では、式 (I) または (Ia) 中、R³ が、式：

【化58】

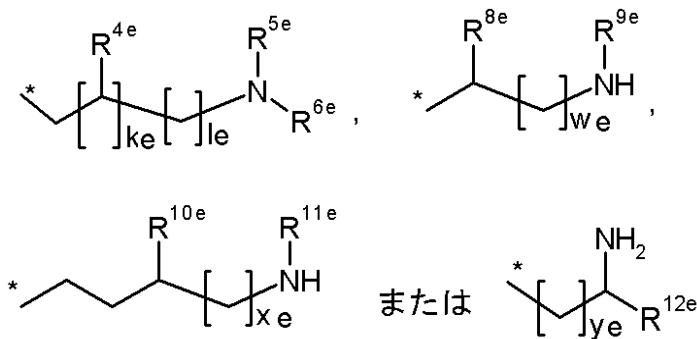


{ここで、* は、窒素原子との結合部位であり、

R¹⁸ および R¹⁹ は、互いに独立して水素または式：

40

【化59】



10

[式中、

*は、窒素原子との結合部位であり、

R^{4e}は、水素、アミノまたはヒドロキシを表し、R^{5e}は、水素、メチルまたはアミノエチルを表し、R^{6e}は、水素またはアミノエチルを表すか、

【0074】

または、

R^{5e}およびR^{6e}は、それらが結合している窒素原子と一体となってピペラジン環を形成し、R^{8e}およびR^{12e}は、互いに独立して、*-(CH₂)_{z1e}-OHまたは*-(CH₂)_{z2e}-NHR^{13e}

(式中、

*は、炭素原子との結合部位であり、

R^{13e}は、水素またはメチルであり、

そして、

Z_{1e}およびZ_{2e}は、互いに独立して数1、2または3である)を表し、R^{9e}およびR^{11e}は、互いに独立して水素またはメチルを表し、R^{10e}は、アミノまたはヒドロキシを表し、

keは、数0または1であり、

そして、

1e、we、xeおよびyeは、互いに独立して、数1、2、3または4である]を表し、

ここで、R¹⁸およびR¹⁹は、同時に水素ではない、

eは、数1、2または3である}の基を表す、

式(I)または(Ia)の化合物およびその塩、その溶媒和物およびその塩の溶媒和物もまた優先される。

【0075】

本発明は、更に、方法、

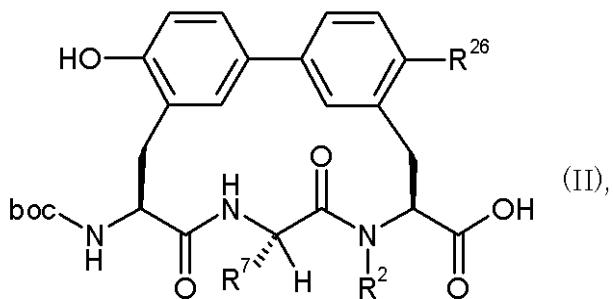
[A]式:

20

30

40

【化60】



10

(式中、R²、R⁷およびR²⁻⁶は、上記に示されている意味を有し、そして、bocは、tert-ブトキシカルボニルである)

の化合物を、二段階工程における第一段階で、一つまたはそれ以上の脱水剤の存在下で、式：

H₂N R³ (III)

(式中、R³は、上述の意味を有する)の化合物と反応せしめ、そして、引き続いて、酸と反応させる、かつ/または、水素化分解反応させる、

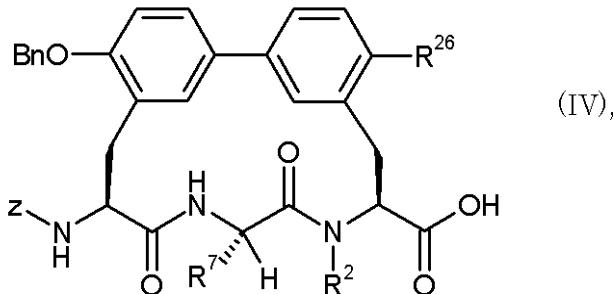
【0076】

20

または、

[B]式：

【化61】



30

(式中、R²、R⁷およびR²⁻⁶は、上記に示されている意味を有し、そして、Zは、ベンジルオキシカルボニルである)

の化合物を、二段階工程における第一段階で、一つまたはそれ以上の脱水剤の存在下で、式：

H₂N R³ (III)

(式中、R³は、上記に示されている意味を有する)の化合物と反応せしめ、

そして、引き続いて、酸と反応させるか、かつ/または、水素化分解反応によって、式(I)の化合物またはその塩、その溶媒和物またはその塩の溶媒和物を製造する方法に関する。

【0077】

塩の遊離塩基は、たとえば、塩基を加えてアセトニトリル・水 グラジエントを用いる逆相カラムによるクロマトグラフィーによって、特にRP18 Phenomenex Luna C18 (2)カラムおよび塩基としてジエチルアミンを用いることによって得ることができる。

【0078】

本発明は、更に請求項1による式(I)の化合物またはその溶媒和物の製造方法に関し、その方法において化合物の塩または化合物の塩の溶媒和物は、塩基を添加してクロマト

40

50

グラフィーによってその化合物に変換する。

【0079】

R¹のヒドロキシ基は、式(III)の化合物と反応させる間、必要に応じて、tert-ブチルジメチルシリル基で保護される(この基は、第二反応工程で除去される)。

【0080】

式(III)の化合物のラジカルR³における反応官能性は、酸に不安定の保護基(たとえば、boc)を優先して、すでに保護されている合成に取り入れられる。式(I)の化合物を生じさせるためにこの反応が行われた後、この保護基は脱保護反応によって除去することができる。これは、保護基化学の標準的な方法で行われる。酸性条件下、または水素化分解による脱保護反応が好ましい。

10

【0081】

方法[A]および[B]の第一段階の反応は、通常、適宜塩基の存在下で、好ましくは大気圧下で0から40までの温度範囲で、不活性溶媒中で行われる。

【0082】

この関連で適切な脱水剤の例としては、たとえば、N,N'-ジエチル-、N,N'-ジプロピル-、N,N'-ジイソプロピル-、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチル-ポリスチレン(PS-カルボジイミド)のようなカルボジイミド類、または、カルボニルジイミダゾールのようなカルボニル化合物、または2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウム-3-スルファートのような1,2-オキサゾリウム化合物、または2-tert-ブチル-5-メチルイソキサゾリウム過塩素酸塩、または2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリンのようなアシルアミノ化合物、またはプロパンホスホニックアンヒドリド(propanephosphonic anhydride)、またはクロロギ酸イソブチル、またはビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホリルクロリド、またはベンゾトリアゾリルオキシトリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(benzotriazolyloxytri(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate)、またはO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HBTU)、2-(2-オキソ-1-(2H)-ピリジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TPTU)またはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)、または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(BOP)、またはこの混合物、または塩基とこれらの混合物が挙げられる。

20

【0083】

塩基の例としては、たとえば、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム、または重炭酸ナトリウム若しくは重炭酸カリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩、または、トリアルキルアミン、たとえば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、4-ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。

30

【0084】

縮合は、塩基、特にジイソプロピルエチルアミンの存在下で、HATUと共にあるいは、塩基、特にトリエチルアミンの存在下でEDCおよびHOBtと共に進行するのが好ましい。

40

【0085】

不活性な溶媒の例には、ジクロロメタンまたはトリクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素、ベンゼンのような炭化水素、または二トロメタン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルが挙げられる。同様に、溶媒の混合物を使用することも可能である。特に好ましいのは、ジメチルホルムアミドである。

50

【0086】

方法 [A] および [B] の第二段階での酸との反応は、大気圧下で 0 から 40 までの温度範囲で行うのが好ましい。

【0087】

これに関連して適切な酸は、ジオキサン中の塩化水素、酢酸中の臭化水素またはメチレンクロリド中のトリフルオロ酢酸が挙げられる。

【0088】

方法 [B] の第二段階での水素添加分解は、通例、溶媒中で水素およびパラジウム・活性炭の存在下、好ましくは、大気圧下で 0 から 40 までの温度範囲で行われる。

【0089】

溶媒の例には、水および冰酢酸と混合する、メタノール、エタノール、n-プロパノールまたはイソプロパノールのようなアルコール類が（エタノール、水および冰酢酸の混合物が優先される）挙げられる。

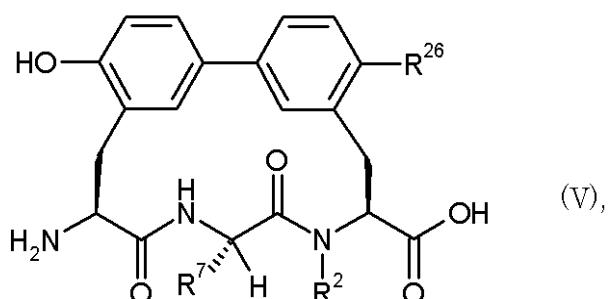
【0090】

式 (III) の化合物は公知であるか、あるいは公知の方法に準じて製造することができる。

【0091】

式 (II) の化合物は公知であるか、あるいは式：

【化62】



10

20

30

（式中、R²、R⁷ および R²⁶ は、上記に言及した意味を有する）の化合物をジ（tert-ブチル）ジカルボナート(di(tert-butyl)dicarbonate)と、塩基の存在下で反応させることによって製造することができる。

【0092】

この反応は、通例、溶媒中、好ましくは大気圧下、0 から 40 までの温度範囲で行う。

【0093】

塩基の例には、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムのようなアルカリ金属の水酸化物、または炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、またはDBU、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンのような他の塩基類が挙げられる（水酸化ナトリウムまたは炭酸ナトリウムが優先される）。

【0094】

溶媒の例には、メチレンクロリドまたは 1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールのようなアルコール類、または水が挙げられる。

【0095】

この反応は、水の中で水酸化ナトリウムと共に、あるいはメタノール中で炭酸ナトリウムと共にに行われるのが好ましい。

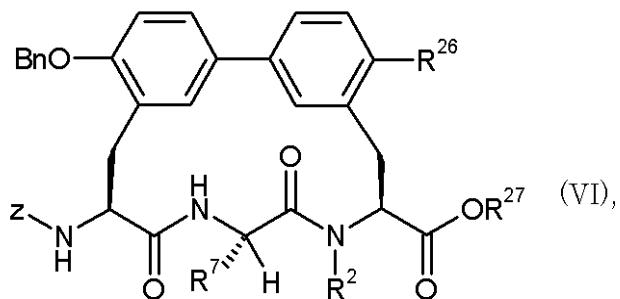
【0096】

式 (V) の化合物は公知であるか、あるいは式：

40

50

【化63】



(式中、R²、R⁷およびR^{2~6}は、上記に言及した意味を有し、そして、R^{2~7}は、ベンジル、メチルまたはエチルを表す)

の化合物を酸と共に反応させるか、あるいは、方法[B]の第二段階で述べられたような水素化分解によって反応させ、必要に応じて、続いて塩基と反応させ、メチルまたはエチルエステルを加水分解することによって製造することができる。

【0097】

加水分解は、たとえば、式(VI)の化合物の反応に述べられたように行い、式(IV)の化合物を生じせしめる。

20

【0098】

式(IV)の化合物は、公知であるか、あるいは、式(VI)の化合物のベンジル、メチルまたはエチルエステルを加水分解することによって製造することができる。

【0099】

この反応は、通例、好ましくは大気圧下、0から40までの温度範囲で、塩基の存在下、溶媒中で行われる。

【0100】

塩基の例には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物が挙げられる(水酸化リチウムが優先される)。

30

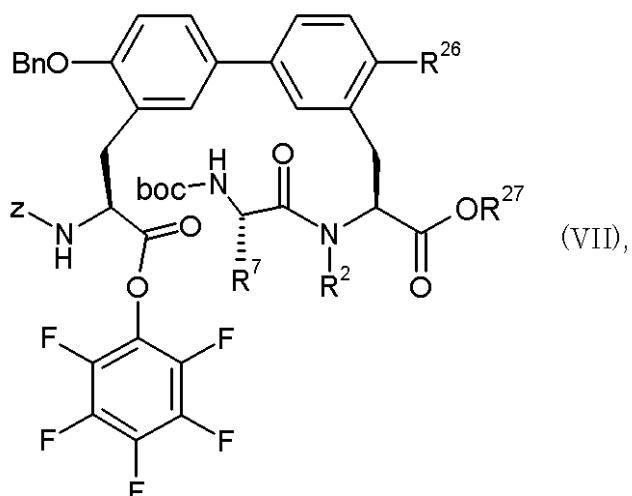
【0101】

溶媒の例には、ジクロロメタンまたはトリクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類、テトラヒドロフランまたはジオキサンのようなエーテル類、メタノール、エタノール、またはイソブロパノールのようなアルコール類、またはジメチルホルムアミドが挙げられる。この溶媒類を混合して使用するか、またはこの溶媒類と水との混合物を使用することも同様に可能である。テトラヒドロフランまたはメタノールと水の混合物が特に好ましい。

【0102】

式(VI)の化合物は公知であるか、あるいは式：

【化64】



(式中、R²、R⁷、R²⁶およびR²⁷は、上記に言及した意味を有する)
の化合物を、第一段階で方法[A]および[B]の第二段階で述べられたように酸と、そして第二段階で塩基と反応せしめることによって製造することができる。

【0103】

第二段階における塩基との反応は、通例、溶媒中、好ましくは、大気圧下、0℃から40℃までの温度範囲で行われる。

【0104】

塩基の例には、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、または炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、またはDBU、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンのような他の塩基類が含まれる(トリエチルアミンが優先される)。

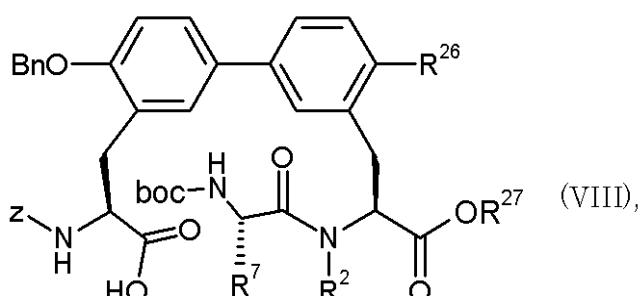
【0105】

溶媒の例には、クロロホルム、メチレンクロリドまたは1,2-ジクロロエタン、またはテトラヒドロフランのようなハロゲン化炭素類、またはこの溶媒類の混合物が挙げられる(メチレンクロリドまたはテトラヒドロフランが優先される)。

【0106】

式(VII)の化合物は公知であるか、あるいは式:

【化65】



(式中、R²、R⁷およびR²⁶およびR²⁷は、上記に言及した意味を有する)
の化合物を方法[A]および[B]の第一段階で述べられたように脱水剤の存在下でペンタフルオロフェノールと反応させることによって製造することができる。

【0107】

10

20

30

40

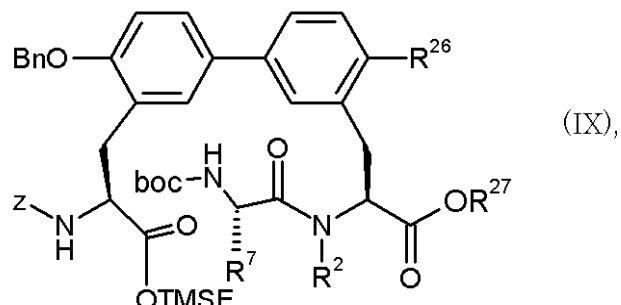
50

この反応は、大気圧下、-40から40までの温度範囲でジクロロメタン中でD M A PおよびE D Cと共に行うのが好ましい。

【0108】

式(VIII)の化合物は公知であるか、あるいは式:

【化66】



(式中、R²、R⁷、R²⁶およびR²⁷は、上記に言及した意味を有する)
の化合物をフッ化物、特に、テトラブチルアンモニウムフルオリドと反応させることによつて、製造することができる。

【0109】

この反応は、通例、好ましくは、大気圧下、-10から30までの温度範囲で溶媒中で行われる。

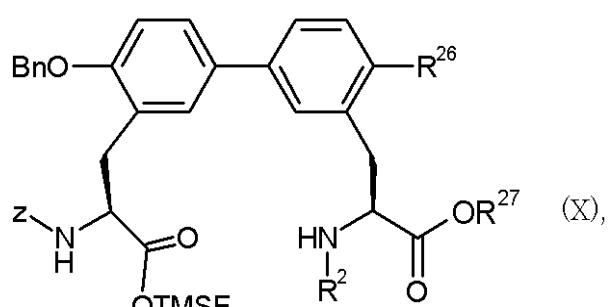
【0110】

不活性溶媒の例には、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類、またはベンゼンまたはトルエンのような炭化水素類、またはテトラヒドロフランまたはジオキサンのようなエーテル類、またはジメチルホルムアミドが挙げられる。この溶媒類を混合して使用することも同様に可能である。テトラヒドロフランおよびジメチルホルムアミドが好ましい溶媒である。

【0111】

式(X)の化合物は公知であるか、あるいは式:

【化67】



(式中、R²、R²⁶およびR²⁷は、上記に言及した意味を有する)
の化合物を式:

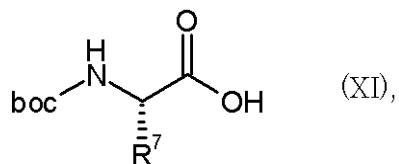
10

20

30

40

【化68】



(式中、R⁷は、上記に言及した意味を有する)

の化合物と、方法[A]および[B]の第一段階で述べられたような脱水剤の存在下で、
反応させることによって製造することができる。 10

【0112】

式(X)の化合物は公知であるか、あるいは実施例部分で述べられた方法に準じて製造
することができる。

【0113】

式(XI)の化合物は、公知であるか、あるいは公知の方法に準じて製造することができる。
20

【0114】

本発明化合物は、予測できなかった有用な範囲の薬理学的かつ薬物動態学的な効果を示
す。

【0115】

それ故、これらはヒトおよび動物の疾患の処置および/または予防のための薬剤として
使用するのに適切である。

【0116】

本発明化合物は、その薬理学的特性のため、感染性疾患、特に細菌感染症の処置および
/または予防のために、単独あるいは他の活性成分と組み合わせて使用することができる
。

【0117】

たとえば、次の細菌あるいは次の細菌の混合物：

たとえば、スタフィロコッカス属((ブドウ球菌属：staphylococci)(
スタフィロコッカス・アウレウス(黄色ブドウ球菌：Staph.aureus)、スタ
フィロコッカス・エピデルミディス(表皮ブドウ球菌：Staph.epidermid
is))およびストレプトコッカス属((連鎖球菌属：streptococci)(ス
トレプトコッカス・アガラクティー(S strept.agalactiae)、ストレプ
トコッカス・ファエカリス(糞便連鎖球菌：Strept.faecalis)、ストレ
プトコッカス・ニューモニアエ(肺炎連鎖球菌：Strept.pneumoniae)
、ストレプトコッカス・ピオジエネス(化膿性連鎖球菌：Strept.pyogene
s))であるグラム陽性球菌(gram-positive cocci);たとえば、
エシェリキア・コーリ(大腸菌：Escherichia coli)、ヘモフィルス・
インフルエンゼ(インフルエンザ菌：Haemophilus influenzae)
、シトロバクター属(Citrobacter)(シトロバクター・フレウンデー(Ci
trob.freundii)、シトロバクター・デヴェルニス(Citrob.dive
rnis))、サルモネラ菌属(Salmonella)および赤痢菌属(Shigella)
である腸内細菌科(enterobacteriaceae)のようなグラム陰性
球菌(gram-negative cocci)(ナイセリア・ゴノツロエアエ(ne
isseria gonorrhoeae:淋菌))およびグラム陰性桿菌(gram-
negative rods);また、クレブシエラ属(klebsiellas)(ク
レブシエラ・ニューモニアエ(肺炎桿菌：Klebs.pneumoniae)、クレブ
シエラ・オキシトシ(Klebs.oxytocy))、エンテロバクター(腸内細菌属
：Enterobacter)(エンテロバクター・エロゲネス(Ent.aeroge
ne))

ness)、エンテロバクター・アグロメランス(*Ent. agglomerans*)、ハフニア属(*Hafnia*)、セラチア属(*Serratia*)（セラチア・マルセッセンス(*Serr.marcescens*)）、プロテウス属(*Proteus*)（プロテウス・ミラビリス(*Pr.mirabilis*)、プロテウス・レットゲリ(*Pr.rettgeri*)、プロテウス・ブルガリス(*Pr.vulgaris*)）、プロビデンシア属(*Providencia*)、エルジニア属(*Yersinia*)、およびアシネットバクター属(*genus Acinetobacter*)によって、引き起こされる局所および/または全身性の疾患を処置および/または予防することが可能である。抗菌範囲には、また、シュードモナス属(*genus Pseudomonas*)（シュードモナス・アルギノーザ（緑膿菌：*Pss.aeruginosa*）、シュードモナス・マルトフィリア(*Pss.maltophilia*)）および、たとえば、ペプトコッカス属(*genus Peptococcus*)、ペプトストレプトコッカス属(*Peptostreptococcus*)を代表するバクテロイデス・フラジリス(*Bacteroides fragilis*)のような厳密な意味での嫌気性菌、およびクロストリジウム属(*genus Clostridium*)；また、マイコプラズマ属(*mycoplasma*)（マイコプラズマ・ニューモニアエ(*M.pneumoniae*)、マイコプラズマ・ホミニス(*M.hominis*)、マイコプラズマ・ウレアリチカム(*M.ulrealyticum*)）および、たとえば、結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*)であるマイコバクテリア(*mycobacteria*)が含まれる。

【0118】

上記の細菌の列挙は、単なる例示にすぎないものあって、決して限定的に解釈されない。言及した細菌もしくは、その混合感染によって引き起こされる疾患であって、局所的に使用することができる、本発明製剤によって、予防、改善、または処置することができる疾患について、言及することが可能な例は、たとえば、敗血性感染、骨・関節感染症、皮膚感染症、術後創傷感染症、膿瘍、蜂窩織炎(phlegmon)、創傷感染症、熱傷感染(*infected burns*)、熱傷創(*burn wounds*)、口腔領域感染症(*infections in the oral region*)、歯科手術後感染、敗血性関節炎、乳腺炎、扁桃炎、生殖器感染症および眼感染症のようなヒトにおける感染症である。

【0119】

ヒトに加えて、他の種の細菌性感染症も、処置することできる。次の例が言及できる。ブタ：大腸菌性下痢(*coli diarrhea*)、腸毒血症、敗血症、赤痢、サルモネラ症、子宮炎・乳房炎・乳汁分泌不全症候群(MMAシンドローム)(*metritis-mastitis-agalactiae syndrome*)、乳房炎；

反芻動物(畜牛、ヒツジ、ヤギ)：下痢、敗血症、気管支肺炎、サルモネラ症、パストレラ病、マイコプラズマ病、生殖器感染症；

馬：気管支肺炎、関節症(joint ill)、産褥感染(*puerperal and postpuerperal infections*)、サルモネラ病；

イヌおよびネコ：気管支肺炎、下痢、皮膚炎、中耳炎、尿路感染症、前立腺炎；

家禽(ニワトリ、七面鳥、ウズラ、ハト、鑑賞用鳥およびその他)：マイコプラズマ病、大腸菌感染症、慢性気管疾患、サルモネラ症、パストレラ病、オウム病。

【0120】

同様に、営利・商業的な魚および観賞魚を育てる際および管理する際の、細菌性の病気を処置することが可能であり、この場合、抗菌スペクトルは上記に述べた細菌を超えて、更に、たとえば、パストレラ属(*Pasteurella*)、ブルセラ属(*Brucella*)、カンピロバクター属(*Campylobacter*)、リステリア属(*Listeria*)、エリジペロスリス属(*Erysipelothrix*)、コリネバクテリア(*corynebacteria*)、ボレリア属(*Borellia*)、トレポネーマ属(*Treponema*)、ノカルジア属(*Nocardia*)、リケッチウ属(*Rickettsie*)、エルジニア属(*Yersinia*)のような他の細菌にまで拡張される。

【0121】

10

20

30

40

50

本発明は、更に、疾患、好ましくは細菌性疾患、特に細菌性感染症の処置および/または予防のための本発明化合物の使用に関する。

【0122】

本発明は、更に、疾患、特に上記に言及した疾患の処置および/または予防のための本発明化合物の使用に関する。

【0123】

本発明は、更に、疾患、特に上記に言及した疾患を処置および/または予防する薬剤を製造するための本発明化合物の使用に関する。

【0124】

本発明は、更に、抗菌的に有効な量の本発明化合物を用いる、疾患、特に上記に言及した疾患の処置および/または予防方法に関する。 10

【0125】

本発明化合物は、全身および/または局所に作用することができる。この目的のために、それは、たとえば、経口、非経口、肺、鼻内、舌下、舌、口内(buccally)、直腸、皮膚、経皮、結膜、または耳のルートのような適切な方法で、またはインプラントまたはステントとして投与することができる。

【0126】

本発明化合物は、こうした投与ルートに適切な投与形態で投与することができる。

【0127】

たとえば、錠剤(コーティングを施していない錠剤、または、たとえば胃液に耐えるか、または遅延溶解であるか、不溶性であるか、および本発明化合物の放出を制御するコーティングを施した錠剤)、口腔で急速に崩壊する錠剤またはフィルム/ウェハ(wafers)、フィルム/凍結乾燥物(Iyophilisates)、カプセル剤(たとえば、ハードまたはソフトゼラチンカプセル)、糖衣錠、顆粒剤、ペレット、散剤、乳剤、懸濁剤、エアゾール剤または溶液のような、先行技術に従って機能を果たし、本発明化合物を急速および/または改変された方法で送達し、そして結晶および/または非晶および/または溶解形で本発明化合物を含んでいる投与形態が経口投与に適切である。 20

【0128】

非経口投与は、吸収ステップを回避するか(たとえば、静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内、または腰椎内)、または吸収を介在(たとえば、筋肉内、皮下、皮内、経皮的または腹腔内)しておこなうことができる。非経口投与に適した投与形態には、とりわけ、溶液、懸濁液、乳化液、凍結乾燥剤、または無菌散剤(sterile powders)の形態での注射および点滴製剤がある。 30

【0129】

他の投与ルートでは、たとえば、吸入医薬形態(とりわけ、粉末吸入器、ネブライザ)、鼻用滴剤、液剤(点鼻薬)(nasal drops, solutions)、スプレー；舌、舌下、または口内へ投与する錠剤、フィルム/ウェハまたはカプセル剤、坐剤、耳または眼用製剤、腫用カプセル、水溶性懸濁液(ローション、振蕩剤(shaking mixtures))、脂肪親和性懸濁液(lipophilic suspensions)、軟膏、クリーム、経皮治療系(たとえば、貼付剤)、ミルク、ペースト、発泡剤、ダスティングパウダー(dusting powders)インプラントまたはステントが適切である。 40

【0130】

本発明化合物は、上述した投与形態に変換することができる。このためには、不活性な非毒性の薬学的に好適な賦形剤と混和することによって、それ自体公知の方法で行うことができる。こうした賦形剤には、とりわけ、担体(たとえば、微結晶セルロース、乳糖、マンニトール)、溶媒(たとえば、液体ポリエチレングリコール)、乳化剤および分散剤または湿潤剤(たとえば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート)、結合剤(たとえば、ポリビニルピロリドン)、合成および天然高分子(たとえば、アルブミン)、安定化剤(たとえば、アスコルビン酸のような抗酸化剤)、着色剤(たとえば、酸化鉄のような無機色素)および矯味および/または矯臭剤が含まれる。 50

【 0 1 3 1 】

本発明は、更に、通例、一つまたはそれ以上の不活性な、非毒性の薬学的に適切な賦形剤と一緒に、本発明の少なくとも一つの化合物を含んでなる薬剤に関し、そして上記に言及した目的のためのその使用に関する。

【 0 1 3 2 】

一般的に、有効な結果を達成するためには、24時間につき、体重あたり約5～250mg/kgまでの量を非経口的に投与することが、有利であることが立証されている。経口投与の量は、24時間につき、体重あたり、約5～100mg/kgである。

【 0 1 3 3 】

しかしながら、適切な場合には、特に、体重、投与ルート、活性成分に対するそれぞれ個々の応答、製剤の特質および投与がなされる時間または間隔いかんによって、上述した量を逸脱することも必要であり得る。したがって、上述の最小量より少ない量で済ますことで十分である場合もあり得ることであり、一方、他の場合では、上述の上限を超えないればならないこともあり得る。より多い量を投与する場合は、それらの量を一日にわたり、複数回のそれぞれ個々の投与量に分割することが望ましいといえる。10

【 0 1 3 4 】

以下の試験および実施例におけるパーセンテージデータは、特に述べない限り、重量によるパーセンテージであり、部(パート)は重量による部である。溶媒比、希釀比、および液体/液体溶液(liquid/liquid solutions)の濃度データは、それぞれの場合、容積(volume)に基づくものである。20

【 実施例 】**【 0 1 3 5 】****A. 実施例**

使用される略語：

【表1】

a b s.	無水の	
a q.	水性の	
B n	ベンジル	
b o c	t e r t -ブトキシカルボニル	
C D C l ₃	クロロホルム	
C H	シクロヘキサン	
d	二重線 (¹ H-NMR)	
d d	重複二重線 (doublet of doublets) (¹ H-NMR)	10
D C C	ジシクロヘキシリカルボジイミド	
D I C	ジイソプロピルカルボジイミド	
D I E A	ジイソプロピルエチルアミン (Huenig's base)	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D M A P	4-N, N-ジメチルアミノピリジン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
E A	エチル アセタート (酢酸エチルエステル)	
E D C	N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド×HCl	
E S I	エレクトロスプレーイオン化 (質量分析)	20
E x.	実施例	
F m o c	9-フルオレニルメトキシカルボニル	
H A T U	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート	
H B T U	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート	
H O B t	1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール×H ₂ O	
h	時間	
H P L C	高压・高速液体クロマトグラフィー	
L C - M S	液体クロマトグラフ質量分析	30
m	マルチプレット (¹ H-NMR)	
m i n	分	
M S	質量分析	
N M R	核磁気共鳴スペクトル	
M T B E	メチルtert-ブチルエーテル	
P d / C	パラジウム/炭素	
P F P	ペンタフルオロフェノール	

【0136】

【表2】

q	四重線 (¹ H-NMR)	
R _f	保持率 (retention index) (TLC)	
R P	逆相 (HPLC)	
R T	室温	
R _t	保持時間 (HPLC)	
s	一重線 (¹ H-NMR)	
s a t	飽和	
t	三重線 (¹ H-NMR)	
TBS	t e r t - ブチルジメチルシリル	10
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄相クロマトグラフィー	
TMS E	2-(トリメチルシリル)エチル	
TPTU	2-(2-オキソ-1(2H)-ピリジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボラート	
Z	ベンジルオキシカルボニル	

【0137】

20

L C - M S および HPLC 方法 :

方法 1 (L C - M S) : 機器 : HPLC 付 Micromass Quattro LCZ Agilent series 1100; カラム : Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm × 4 mm; 溶出剤 A : 水 11 + 50 % ギ酸 0.5 ml、溶出剤 B : アセトニトリル 11 + 50 % ギ酸 0.5 ml; グラジエント : 0.0 分 90 % A 2.5 分 30 % A 3.0 分 5 % A 4.5 分 5 % A; 流速 : 0.0 分 1 ml / 分、2.5 分 / 3.0 分 / 4.5 分 2 ml / 分; オープン : 50 ; UV 検出 : 208 - 400 nm。

【0138】

20

方法 2 (L C - M S) : MS 機器型: Micromass ZQ; HPLC 機器型: Waters Alliance 2795; カラム: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm × 4 mm; 溶出剤 A : 水 11 + 50 % ギ酸 0.5 ml、溶出剤 B : アセトニトリル 11 + 50 % ギ酸 0.5 ml; グラジエント : 0.0 分 90 % A 2.5 分 30 % A 3.0 分 5 % A 4.5 分 5 % A; 流速 : 0.0 分 1 ml / 分、2.5 分 / 3.0 分 / 4.5 分 2 ml / 分; オープン : 50 ; UV 検出 : 210 nm。

【0139】

30

方法 3 (L C - M S) : MS 機器型: Micromass ZQ; HPLC 機器型: HP1100 series ; U V DAD; カラム: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm × 4 mm; 溶出剤 A : 水 11 + 50 % ギ酸 0.5 ml、溶出剤 B : アセトニトリル 11 + 50 % ギ酸 0.5 ml; グラジエント : 0.0 分 90 % A 2.5 分 30 % A 3.0 分 5 % A 4.5 分 5 % A; 流速 : 0.0 分 1 ml / 分、2.5 分 / 3.0 分 / 4.5 分 2 ml / 分; オープン : 50 ; UV 検出 : 210 nm。

40

【0140】

方法 4 (L C - M S) : 機器 : HPLC Agilent series 1100 付 Micromass Platform LCZ ; カラム : Grom-SIL 120 ODS-4 HE, 50 mm × 2.0 mm, 3 μm; 溶出剤 A : 水 11 + 50 % ギ酸 1 ml、溶出剤 B : アセトニトリル 11 + 50 % ギ酸 1 ml; グラジエント : 0.0 分 100 % A 0.2 分 100 % A 2.9 分 30 % A 3.1 分 10 % A 4.5 分 10 % A; オープン : 55 ; 流速 : 0.8 ml / 分; UV 検出 : 208 - 400 nm。

【0141】

50

方法 5 (L C - M S) : MS 機器型: Micromass ZQ; HPLC 機器型: Waters Alliance 27

95; カラム: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 5.0 × 4.6 mm; 溶出剤A: 水 + 500 μl 50% ギ酸/1; 溶出剤B: アセトニトリル + 500 μl 50% ギ酸/1; グラジエント: 0.0分 10% B 3.0分 95% B 4.0分 95% B; オープン: 35; 流速: 0.0分 1.0 ml/分 3.0分 3.0 ml/分 4.0分 3.0 ml/分; UV検出: 210 nm。

【0142】

方法6(LC-MS): MS 機器型: Micromass ZQ; HPLC 機器型: HP 1100シリーズ; UV DAD; カラム: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 5.0 mm × 2 mm, 3.0 μm; 溶出剤A: 水 + 500 μl 50% ギ酸/1、溶出剤B: アセトニトリル + 500 μl 50% ギ酸/1; グラジエント: 0.0分 0% B 2.9分 70% B 3.1分 90% B 4.5分 90% B; オープン: 50, 流速: 0.8 ml/分; UV検出: 210 nm。 10

【0143】

方法7(LC-MS): MS 機器型: Micromass ZQ; HPLC 機器型: Waters Alliance 2790; カラム: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 5.0 mm × 2 mm, 3.0 μm; 溶出剤A: 水 + 500 μl 50% ギ酸; 溶出剤B: アセトニトリル + 500 μl 50% ギ酸/1; グラジエント: 0.0分 5% B 2.0分 40% B 4.5分 90% B 5.5分 90% B; オープン: 45; 流速: 0.0分 0.75 ml/分 4.5分 0.75 ml/分 5.5分 5.5分 1.25 ml/分; UV検出: 210 nm。 27

【0144】

方法8(LC-MS): 機器: HPLC Agilent series 1100付Micromass Platform LCZ; カラム: Thermo HyPURITY Aquastar, 3 μ 5.0 mm × 2.1mm; 溶出剤A: 水 1.1 + 50% ギ酸 0.5 ml、溶出剤B: アセトニトリル 1.1 + 50% ギ酸 0.5 ml; グラジエント: 0.0分 100%A 0.2分 100%A 2.9分 30%A 3.1分 10%A 5.5分 10%A; オープン: 50; 流速: 0.8 ml/分; UV検出: 210 nm。 20

【0145】

方法9(LC-MS): MS 機器型: Micromass ZQ; HPLC 機器型: Waters Alliance 2790; カラム: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 5.0 × 2 mm 3.0 μm; 溶出剤B: アセトニトリル + 0.05% ギ酸, 溶出剤A: 水 + 0.05% ギ酸; グラジエント: 0.0分 700% B 4.5分 90% B 5.5分 90% B; オープン: 45; 流速: 0.0分 0.75 ml/分 4.5分 0.75 ml/分 5.5分 1.25 ml/分; UV検出: 210 nm。 30

【0146】

方法10(LC-MS): 機器: HPLC agilent series 1100付Micromass Platform LCZ; カラム: Thermo Hypersil GOLD- 3 μ 2.0 × 4 mm; 溶出剤A: 水 1.1 + 50% ギ酸 0.5 ml、溶出剤B: アセトニトリル 1.1 + 50% ギ酸 0.5 ml; グラジエント: 0.0分 100%A 0.2分 100%A 2.9分 30%A 3.1分 10%A 5.5分 10%A; オープン: 50; 流速: 0.8 ml/分; UV検出: 210 nm。 40

【0147】

方法11(HPLC): 機器: DAD検出付HP 1100; カラム: Kromasil RP-18, 6.0 mm × 2 mm、3.5 μm; 溶出剤A: HClO₄ 5 ml/1 水, 溶出剤B: アセトニトリル; グラジエント: 0分 2% B, 0.5分 2% B, 4.5分 90% B, 6.5分 90% B; 流速: 0.75 ml/分; オープン: 30; UV検出: 210 nm。 40

【0148】

方法12(HPLC): 機器: DAD検出付HP 1100; カラム: Kromasil RP-18, 6.0 mm × 2 mm、3.5 μm; 溶出剤A: HClO₄ 5 ml/1 水, 溶出剤B: アセトニトリル; グラジエント: 0分 2% B, 0.5分 2% B, 4.5分 90% B, 1.5分 90% B; 流速: 0.75 ml/分; オープン: 30; UV検出: 210 nm。 50

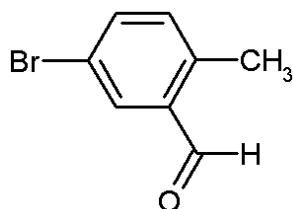
【0149】

出発化合物

実施例1A

5 - ブロモ - 2 - メチルベンズアルデヒド

【化 6 9】



塩化アルミニウム(aluminum trichloride) 77.7 g (58.3 mmol) をジクロロメタン 200 ml 中に懸濁し、0 に冷却する。2 - メチルベンズアルデヒド 40.0 g (33.3 mmol) を 30 分にわたって滴下する。次いで臭素 53.2 g (33.3 mmol) を 0 で 6 時間にわたって加え、この混合物を室温に暖め、次いで 12 時間攪拌する。この反応溶液を 500 ml の氷水に加える。この水相をジクロロメタンで数回抽出する。集められた有機相を 2 N 塩酸、飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和塩化ナトリウム水溶液で連続的に洗浄する。この有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮する。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって、次いでシクロヘキサンから結晶化によって精製する。析出した生成物をろ過によって回収する。

収率：3.2 g (理論量の 5 %)

LC-MS (方法 7): $R_t = 3.26$ 分

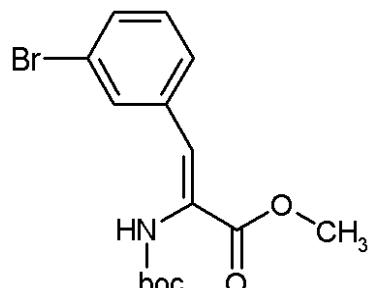
MS (EI): $m/z = 199$ ($M+H$)⁺

【0150】

実施例 2 A

メチル [(2Z)-3-(3-ブロモフェニル)-2-[*(tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]アクリラート

【化 7 0】



N,N,N,N - テトラメチルグアニジン 7.48 ml (59.5 mmol) を、200 ml の無水テトラヒドロフラン中の 3 - ブロモベンズアルデヒド 10 g (54.1 mmol) およびメチル [*(tert*-ブトキシカルボニル)アミノ] (ジメトキシホスホリル) アセタート 17.7 g (59.5 mmol) の溶液に、-70 に冷却しながら加える。-70 で 4 時間攪拌後、この反応混合物を室温で 15 時間攪拌する。水 500 ml および酢酸エチル 500 ml をこの混合物に加える。この有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして濃縮する。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相：シクロヘキサン : 酢酸エチル 4 : 1) によって精製する。

収率：定量的 (quant)

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.61$ 分

MS (EI): $m/z = 356$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.40 (s, 9H), 3.73 (s, 3H), 7.15 (br.s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.82 (br.s, 1H).

【0151】

実施例 3 A は、上記の手順に準じて対応する出発物質から製造される。

10

20

30

40

【表3】

実施例番号	構造	製造に際し、準じる実施例番号	分析データ
3 A		2 A 実施例1 Aおよび ベンジル[(tert-ブチルカルボニル)アミノ]アクリラートから	LC-MS (方法4): $R_t = 3.38$ 分. MS (EI): $m/z = 446$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.35$ (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.21 (br. s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.21-7.46 (m, 7H), 7.10 (d, 1H).

10

20

30

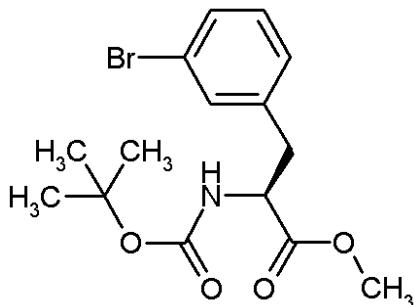
40

【0152】

実施例4A

メチル 3 - ブロモ - N - (tert-ブトキシカルボニル) - L - フェニルアラニナート

【化71】



メチル (2Z) - 3 - (3 - ブロモフェニル) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]アクリラート(実施例2A)10g (28.1mmol)を、150mlのエタノールと100mlのジオキサンの混合液中に溶解する。アルゴン雰囲気下で、水素化触媒である[(+)-1,2-ビス((2S,5S)-2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン(シクロオクタジエン)ロジウム(I)トリフルオロメタンスルホナート]100mg (0.14mmol)を加え、そしてアルゴンを30分間この溶液に通過させる。次いで水素化を3バールの水素圧のもとで5日間行う。この混合物をシリカゲルに通してろ過し、そしてエタノールを用いて注意深くアフター洗浄を行う。ろ液を真空中で濃縮し、次に粗生成物を高真空のもとで乾燥する。

収量: 9.2 g (理論量の89%)

LC-MS (方法3): $R_t = 2.63$ 分.

MS (EI): $m/z = 358$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.32$ (s, 9H), 2.74 (m_c, 1H), 3.03 (m_c, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.70 (m_c, 1H), 7.20-7.5 (m, 5H).

【0153】

実施例5Aは、上記の手順に準じて対応する出発物質から製造される。

【表4】

実施例番号	構造	製造に際し、準じる実施例番号	分析データ
5 A		4 A 実施例3 Aから	LC-MS (方法 6): $R_t = 3.81$ 分. MS (EI): $m/z = 448$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.39$ (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.83–3.15 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 5.00 (br. s, 1H), 5.09 (dd, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.14–7.48 (m, 7H).

10

20

30

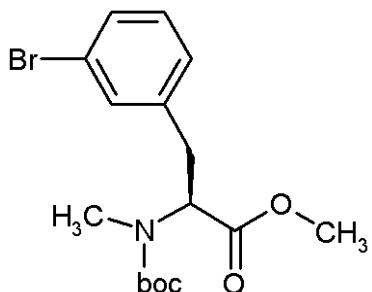
40

【0154】

実施例6 A

メチル 3 - ブロモ - N - (t e r t - プトキシカルボニル) - N - メチル - L - フエニルアラニナート

【化72】



ヨードメタン 49.8 g (350.86 mmol) および水素化ナトリウム 2.28 g (57.01 mmol) を、無水テトラヒドロフラン 220 ml 中のメチル 3 - ブロモ - N - (t e r t - プトキシカルボニル) - L - フエニルアラニナート (実施例4 A) 16.5 g (43.86 mmol) の溶液に加える。この反応混合物を室温で終夜攪拌する。1000 ml の水と 1000 ml の酢酸エチルをこの混合物に加える。この有機相を水、および飽和塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (移動相 : シクロヘキサン : 酢酸エチル 3 : 1) によって精製する。

収量 : 定量的

HPLC (方法 11): $R_t = 5.1$ 分.MS (DCI(NH₃)): $m/z = 390$ ($M+H$)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.48$ (d, 9H), 2.23 (d, 3H), 3.09 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.70 (ddd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.30 (m, 2H).

【0155】

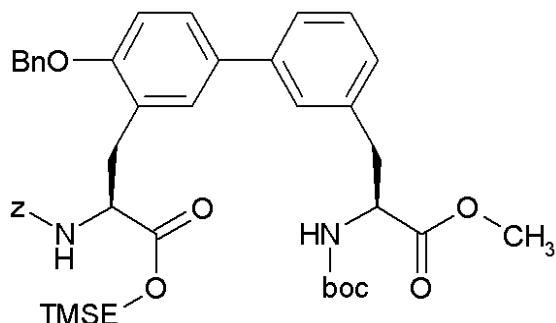
実施例7 A

メチル (2S) - 3 - (4' - (ベンジルオキシ) - 3' - { (2S) - 2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル] アミノ } - 3 - オキソ - 3 - [2 - (トリメチルシリル)エトキシ] プロピル } ビフェニル - 3 - イル) - 2 - [(t e r t - プトキシカルボニル

50

) アミノ] プロパノアート

【化 7 3】



10

80 ml の 1 - メチル - 2 - ピロリドンと 4 ml の水中のメチル 3 - プロモ - N - (tert - ブトキカルボニル) - N - メチル - L - フェニルアラニナート (実施例 4 A) 6.0 g (16.8 mmol) と 2 - (トリメチルシリル)エチル - 2 - (ベンジルオキシ) - N - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - L - フェニルアラニナート (WO 03/106480 からの実施例 84 A) 11.7 g (18.4 mmol) の溶液をアルゴンで不活性化せしめ、そして飽和させる。次いでビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II) クロリド (PdC1₂(dpdpf)) 1.37 g (1.67 mmol) および炭酸セシウム 11 g (34 mmol) を加える。アルゴンをこの反応混合物に穏やかに通過させ、それを 50 °C で 10 時間攪拌する。この混合物を冷却し、ジクロロメタン中に加え、そして、水で洗浄する。この有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次に溶媒を真空中で濃縮する。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シクロヘキサン : 酢酸エチル 15 : 1 7 : 1) によって精製する。

20

収量: 6.82 g (理論量の 52%)。

LC-MS (方法 1): R_t = 3.41 分MS (EI): m/z = 783 (M+H)⁺.

30

【0156】

次の表に挙げられている実施例 8 A および 9 A は、上記の手順に準じて対応する出発物質から製造される。

【表 5】

実施例番号	構造	製造に際し、準じる実施例番号	分析データ
8 A		7 A 実施例 4 A および 実施例 84 A から WO 03/106480 から	HPLC (方法 12): R _t = 6.62 分. MS (ES): m/z = 819 (M+Na) ⁺
9 A		7 A 実施例 5 A および 実施例 84 A から WO 03/106480 から	LC-MS (方法 9): R _t = 4.01 分. MS (ES): m/z = 873 (M+H) ⁺

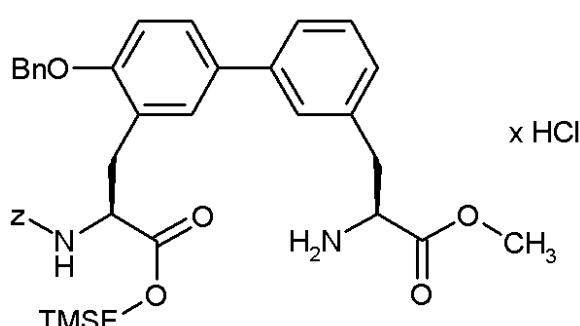
40

50

【0157】

実施例 10 A

メチル (2S)-2-アミノ-3-(4'-(ベンジルオキシ)-3'-{(2S)-2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-オキソ-3-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]プロピル}ビフェニル-3-イル)プロパノアート・塩酸塩
【化74】



10

4 M 塩化水素 - ジオキサン溶液 5.4 ml を 0 ℃ に冷却して、10 ml の無水ジオキサン中の実施例 7 A からの化合物 4.0 g (3.6 mmol) の溶液に加える。3 時間攪拌後、この溶媒を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させ、そして、高真空のもとで一定重量になるまで乾燥する。この粗生成物は更に精製することなく反応させる。

収量：定量的

20

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.24$ 分.MS (EI): $m/z = 683$ ($M-HCl+H$)⁺.

【0158】

次の表に挙げられている実施例 11 A および 12 A は、上記の手順に準じて対応する出発物質から製造される。

【表6】

実施例番号	構造	製造に際し、準じる実施例番号	分析データ
11 A		10 A 実施例 8 A から	粗生成物は更に精製することなく反応させた。
12 A		10 A 実施例 9 A から	LC-MS (方法 6): $R_t = 3.10$ 分. MS (ES): $m/z = 773$ ($M-HCl+H$) ⁺

30

40

【0159】

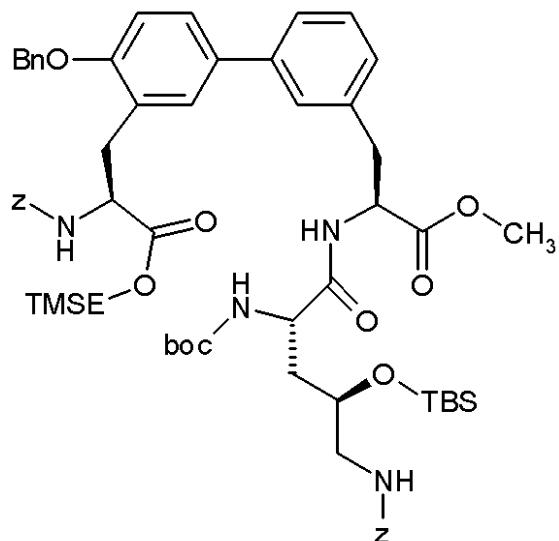
実施例 13 A

2-(トリメチルシリル)エチル (2S)-3-(4-(ベンジルオキシ)-3'-{(2S)-2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-オキソ-3-[2-(4-メチル-4-オクタノイル)オキシ]ペントナノイル)アミノ] - 3 - メトキシ-3-オキソプロピ

50

ル } ビフェニル - 3 - イル) - 2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } プロパノアート

【化 7 5】



'0 (浴温度)で、HATU 1.26 g (3.32 mmol) およびヒュニグ塩基Huenig's base) 1.1 ml (6.2 mmol) を、20 mlの無水DMF中の実施例10Aからの化合物1.91 g (2.66 mmol) および(2S,4R)-5-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - {[(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ}ペンタン酸(WO 03/106480からの実施例14A) 1.45 g (2.92 mmol) の溶液に加える。この混合物をこの温度で30分間攪拌し、次いでヒュニグ塩基を更に0.55 ml (1.1 mmol) 加え、そして温度を室温に上げる。終夜反応の後、すべてを真空中で濃縮・乾燥し、次に残渣をジクロロメタン中に加える。この有機相を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(移動相:シクロヘキサン/酢酸エチル 5 : 1 3 : 1)によって精製する。

収量: 1.89 g (理論量の61%)

LC-MS (方法3): $R_t = 3.66$ 分.

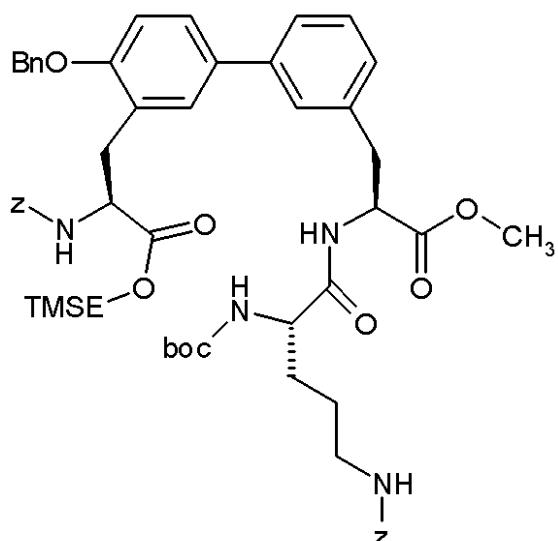
MS (EI): $m/z = 1161$ ($M+H$)⁺

【0160】

実施例14A

2 - (トリメチルシリル)エチル (2S) - 3 - { 4 - (ベンジルオキシ) - 3 ' - [(2S) - 2 - { ((2S) - 5 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンタノイル}アミノ) - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル]ビフェニル - 3 - イル} - 2 - {[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} プロパノアート

【化76】



0 (浴温度)で、HATU 1.03 g (2.7 mmol) およびヒュニグ塩基Huenig's base) 1.1 ml (6.1 mmol) を、28 ml の無水DMF 中の実施例10Aからの化合物 1.55 g (2.16 mmol) および N^5 -[(ベンジルオキシ)カルボニル]- N^2 -[(tert-ブトキシカルボニル)-L-オルニチン 0.95 g (2.59 mmol) の溶液に加える。この混合物をこの温度で30分間攪拌し、次いでヒュニグ塩基を更に0.3 ml (1.5 mmol) 加え、そして温度を室温に上げる。終夜反応の後、すべてを真空中で濃縮・乾燥し、次に残渣をジクロロメタン中に加える。この有機相を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮する。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(移動相：ジクロロメタン/酢酸エチル 30:1 5:1)によって精製する。

収量: 1.67 g (理論量の75%)

LC-MS (方法1): $R_t = 3.40$ 分.

MS (EI): $m/z = 1031$ ($M+H$)⁺

【0161】

次の表に挙げられている実施例15A～17Aは、指定された手順に準じて対応する出発物質から製造される。

20

20

30

【表7】

実施例番号	構造	製造に際し、準じる実施例番号	分析データ
15 A		13 A 実施例 11 A および 14 A から WO 03/106 480 から	LC-MS (方法 5): $R_t = 3.47$ 分. MS (ES): $m/z = 1175$ ($M+H$) ⁺
16 A		14 A 実施例 11 A および N ⁵ -[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-L-オルニチンから	LC-MS (方法 3): $R_t = 3.52$ 分. MS (ES): $m/z = 1045$ ($M+H$) ⁺
17 A		14 A 実施例 12 A および N ⁵ -[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-L-オルニチンから	LC-MS (方法 3): $R_t = 3.54$ 分. MS (ES): $m/z = 1121$ ($M+H$) ⁺

【0162】

実施例 18 A

(2S)-3-{4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ}-2-[(2S,4R)-5-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ]-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ヒドロキシペンタノイル}アミノ)-3-メトキシ-3-オキソプロピル]-ビフェニル-3-イル}-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}プロパン酸

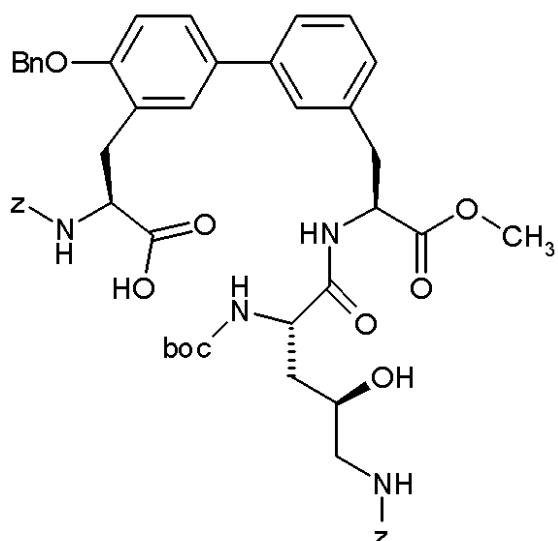
10

20

30

40

【化77】



10

THF 中の 1 N テトラ - n - プチルアンモニウムフルオリド溶液 4.88 ml (4.88 mmol) を、10 ml の無水 DMF 中の実施例 13 A からの化合物 1.89 g (1.63 mmol) の溶液に攪拌しながら加える。室温で 2 時間後、この混合物を 0 に冷却し、次に氷水および少しの 0.5 N 塩酸を加える。この混合物を直ちに酢酸エチルで抽出する。この有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、高真空のもとで乾燥する。この粗生成物は更に精製することなく反応させる。

20

収量：定量的

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.90$ 分

MS (EI): $m/z = 947$ ($M+H$)⁺

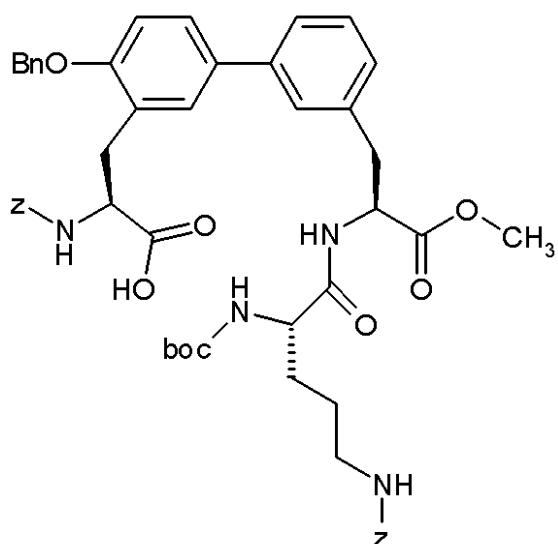
【0163】

実施例 19 A

(2S) - 3 - {4 - (ベンジルオキシ) - 3' - [(2S) - 2 - ({(2S) - 5 - {[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 2 - [(tert-ブトキシ-カルボニル)アミノ]ペントノイル}アミノ) - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル]ビフェニル - 3 - イル} - 2 - {[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}プロパン酸

30

【化78】



40

THF 中の 1 N テトラ - n - プチルアンモニウムフルオリド溶液 3.58 ml を、3.5 ml の無水 DMF 中の実施例 14 A からの化合物 2.38 g (1.79 mmol) の溶液に滴下する。室温で 2 時間後、この混合物を 0 に冷却し、次に氷水および少しの 0.5 N

50

塩酸を加える。この混合物を直ちに酢酸エチルで抽出する。この有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、高真空のもとで乾燥する。この粗生成物は更に精製することなく反応させる。

収量：定量的

LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.88$ 分.

MS (EI) : $m/z = 931$ ($M+H$)⁺.

【0164】

次の表に挙げられている実施例 20 A ~ 22 A は、指定された手順に準じて対応する出発物質から製造される。

【表 8】

実施例番号	構造	製造に際し、準じる実施例番号	分析データ
20 A		18 A 実施例 15 A から	粗生成物は更に精製することなく反応させた。 20
21 A		19 A 実施例 16 A から	粗生成物は更に精製することなく反応させた。 30
22 A		19 A 実施例 17 A から	LC-MS (方法 6) : $R_t = 3.90$ 分 MS (ES) : $m/z = 1021$ ($M+H$) ⁺ 40

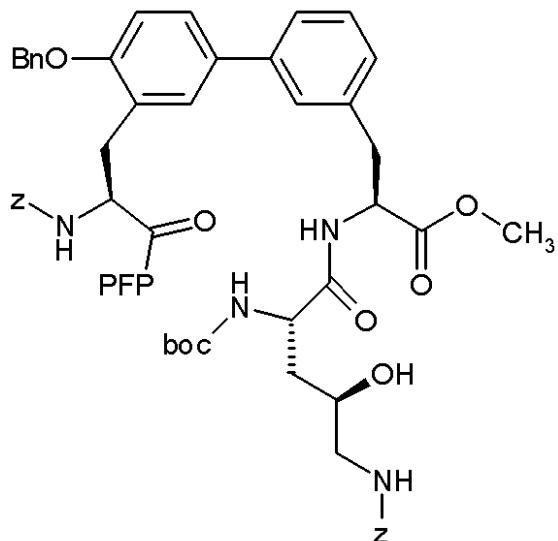
【0165】

実施例 23 A

ペンタフルオロフェニル - 3 - { 4 - (ベンジルオキシ) - 3' - [(2 S) - 2 - ({ (2 S , 4 R) - 5 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル] アミノ } - 2 -

[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - ヒドロキシペントノイル}アミノ) - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル]ビフェニル - 3 - イル} - 2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}プロパノアート

【化79】



10

20

30

50 ml の無水ジクロロメタン中の実施例 18 A からの化合物 1.54 g (1.63 mmol) の溶液を -20℃ に冷却し、次にペンタフルオロフェニル 1.2 g (6.52 mmol)、D MAP 0.02 g (0.16 mmol) および EDC 0.48 g (2.12 mmol) を攪拌しながら加える。温度を室温までゆっくり上げ、次にこの混合物を終夜攪拌する。この混合物を真空中で濃縮し、次に粗生成物を高真空のもとで一定重量になるまで乾燥する。

収量: 1.8 g (理論量の99%)

LC-MS (方法 2): $R_t = 3.14$ 分

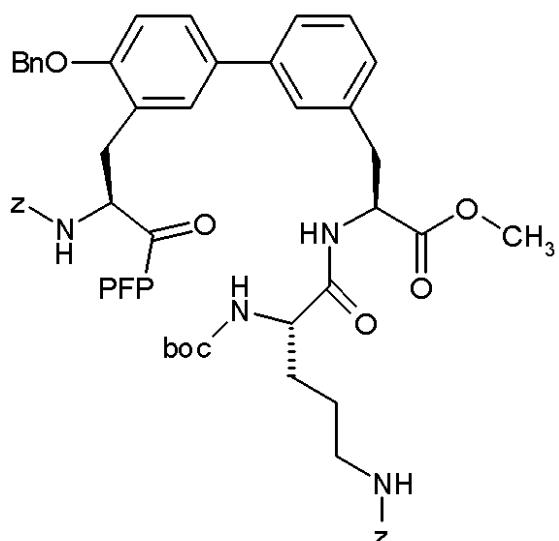
MS (EI): $m/z = 1113$ ($M+H$)⁺

【0166】

実施例 24 A

ペンタフルオロフェニル (2S) - 3 - { 4 - (ベンジルオキシ) - 3 ' - [(2S) - 2 - { (2S) - 5 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル] - アミノ} - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペントノイル}アミノ) - 3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル]ビフェニル - 3 - イル} - 2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}プロパノアート

【化 8 0】



10

20

70 ml の無水ジクロロメタン中の実施例 19 A からの化合物 1.67 g (1.79 mmol) の溶液を -20℃ に冷却し、次にペンタフルオロフェニル 1.65 g (8.95 mmol)、D M A P 0.025 g (0.18 mmol) および E D C 0.53 g (2.33 mmol) を攪拌しながら加える。温度を室温までゆっくり上げ、次にこの混合物を終夜攪拌する。この混合物を真空中で濃縮し、次に粗生成物を高真空のもとで一定重量になるまで乾燥する。

収量：定量的

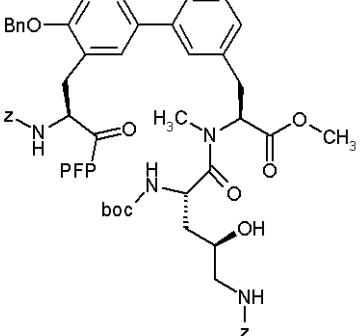
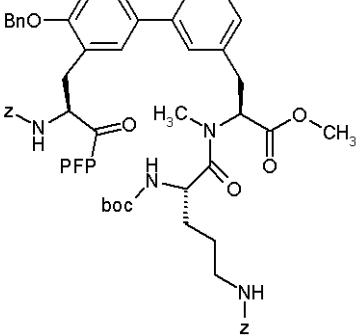
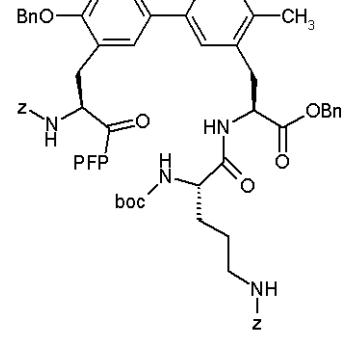
LC-MS (方法 3): $R_t = 3.47$ 分

MS (EI): $m/z = 1097$ ($M+H$)⁺

【0167】

次の表に挙げられている実施例 25 A ~ 27 A は、指定の手順に準じて対応する出発物質から製造される。

【表9】

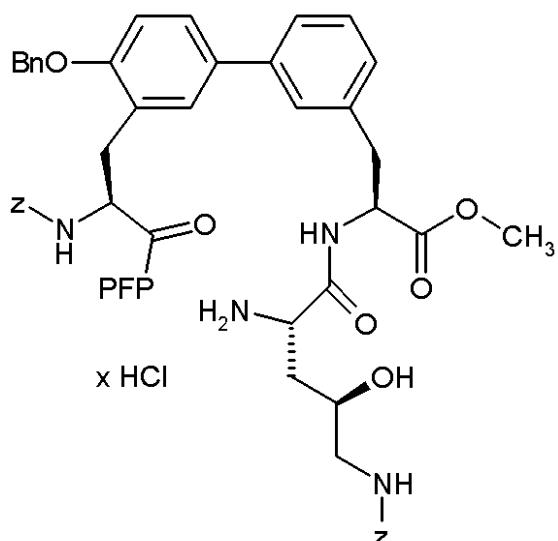
実施例番号	構造	製造に際し、準じる実施例番号	分析データ
25A		23A 実施例20A から	粗生成物は更に精製することなく反応させた。 10
26A		24A 実施例21A から	粗生成物は更に精製することなく反応させた。 20
27A		24A 実施例22A から	LC-MS (方法5): R _t = 3.32分 MS (ES): m/z = 1187 (M+H) ⁺ 30

【0168】

実施例28A

メチル (2S)-2-[((2S,4R)-2-アミノ-5-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4-ヒドロキシペンタノイル)アミノ]-3-{4'--(ベンジルオキシ)-3'-((2S)-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-オキソ-3-(ペントラフルオロフェノキシ)プロピル}ビフェニル-3-イル}プロパノアート・塩酸塩

【化 8 1】



10

0 で攪拌しながら、4 N 塩化水素 - ジオキサン溶液 20 ml を 10 ml のジオキサン中の実施例 2 3 A からの化合物 1.81 g (1.63 mmol) の溶液に加える。この混合物を 0 で 30 分間攪拌し、温度を室温に上げて、この混合物を更に 1 時間攪拌し、次いですべてを真空中で濃縮・乾燥する。高真空のもとで一定重量になるまで乾燥後、生成物が得られる。

20

収量：定量的

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.62$ 分

MS (EI): $m/z = 1013$ ($M-HCl+H$)⁺

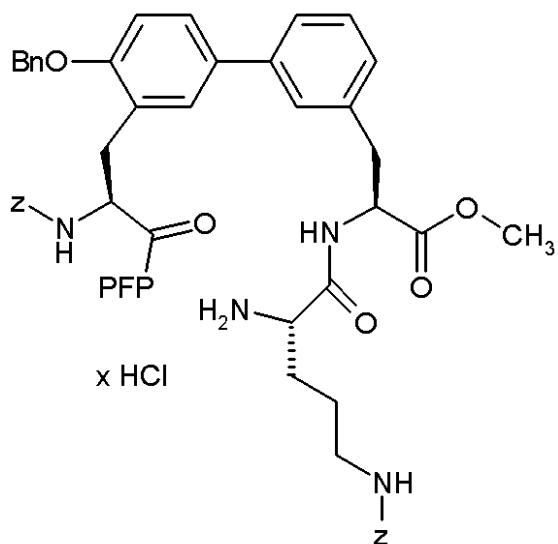
【0 1 6 9】

実施例 2 9 A

メチル (2S)-2-[((2S)-2-アミノ-5-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ペンタノイル)アミノ]-3-{4'-[(ベンジルオキシ)-3'-(2S)-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-オキソ-3-(ペンタフルオロフェノキシ)-プロピル]ビフェニル-3-イル}プロパノアート・塩酸塩

30

【化 8 2】



40

0 で攪拌しながら、4 N 塩化水素 - ジオキサン溶液 60 ml を 20 ml のジオキサン中の実施例 2 4 A からの化合物 1.96 g (1.79 mmol) の溶液に加える。この混合物を 0 で 60 分間攪拌し、温度を室温に上げて、この混合物を更に 1 時間攪拌し、次いですべてを真空中で濃縮・乾燥する。高真空のもとで一定重量になるまで乾燥後、生成物

50

が得られる。

収量：定量的

LC-MS (方法 1): $R_t = 2.73$ 分

MS (EI): $m/z = 997$ ($M-HCl+H$)⁺

【0170】

次の表に挙げられている実施例 30 A ~ 32 A は、指定の手順に準じて対応する出発物質から製造される。

【表10】

実施例番号	構造	製造に際し、準じる実施例番号	分析データ
30 A		28 A 実施例 25 A から	粗生成物は更に精製することなく反応させた。
31 A		29 A 実施例 26 A から	粗生成物は更に精製することなく反応させた。
32 A		29 A 実施例 27 A から	LC-MS (方法 5): $R_t = 3.32$ 分 MS (ES): $m/z = 1087$ ($M-HCl+H$) ⁺

【0171】

実施例 33 A

メチル (8S,11S,14S)-17-(ベンジルオキシ)-14-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-11-((2R)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}2-ヒドロキシプロピル)-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,1

10

20

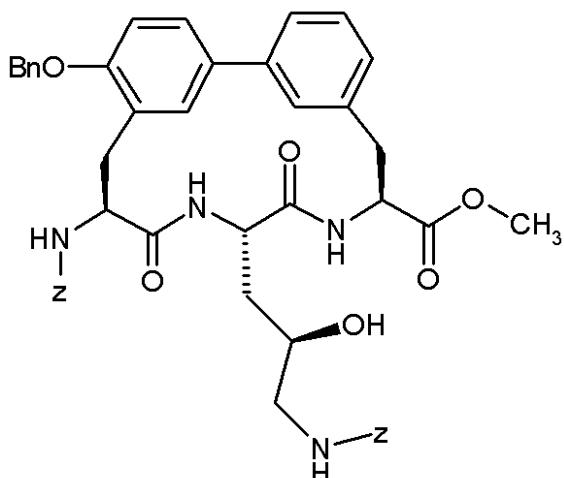
30

40

50

8 - ヘキサエン - 8 - カルボキシラート

【化 8 3】



10

150 ml のジクロロメタン中のトリエチルアミン 4.5 ml (32.6 mmol) の溶液を、600 ml の無水ジクロロメタン中の実施例 28 A からの化合物 1.71 g (1.63 mmol) の溶液に 20 分にわたって激しく攪拌しながら滴下する。この混合物を更に終夜攪拌し、次いですべてを真空中で濃縮する（浴温度は約 40）。この残渣をアセトニトリルを用いて攪拌し、次に残存する固形物をろ過によって回収し、次に高真空のもとで一定重量になるまで乾燥する。

20

収量: 0.611 g (理論量の 45%)

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.92$ 分MS (EI): $m/z = 829$ ($M+H$)⁺

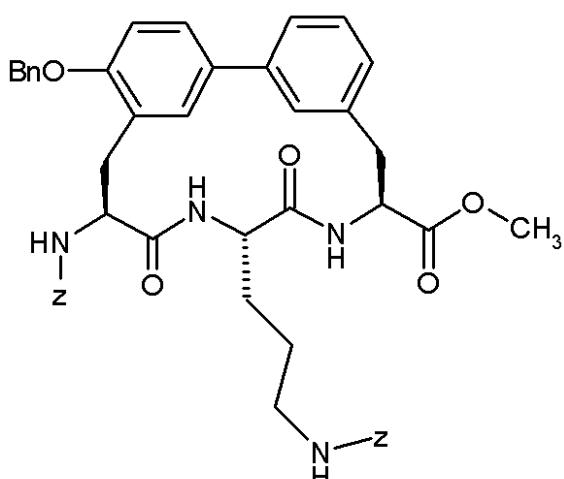
【0172】

実施例 34 A

メチル (8S,11S,14S)-17-(ベンジルオキシ)-14-{[ベンジルオキシ]カルボニル}アミノ}-11-(3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}プロピル)-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキシラート

30

【化 8 4】



40

150 ml のクロロホルム中のトリエチルアミン 5 ml (35.8 mmol) の溶液を、600 ml の無水クロロホルム中の実施例 29 A からの化合物 1.85 g (1.79 mmol) の溶液に 20 分にわたって激しく攪拌しながら滴下する。この混合物を更に終夜攪拌し、次いですべてを真空中で濃縮する（浴温度は約 40）。この残渣をアセトニトリルを用いて攪拌し、次に残存する固形物をろ過によって回収し、次に高真空のもとで一定

50

重量になるまで乾燥する。

収量: 1.21 g (理論量の83%)

LC-MS (方法 1): $R_t = 3.0$ 分

MS (EI): $m/z = 813$ ($M+H$)⁺

【0173】

次の表に挙げられている実施例35A～37Aは、指定の手順に準じて対応する出発物質から製造される。

【表11】

実施例番号	構造	製造に際し、準じる実施例番号	分析データ
35A		33A 実施例30A から	LC-MS (方法 2): $R_t = 2.83$ 分 MS (EI): $m/z = 843$ ($M+H$) ⁺
36A		34A 実施例31A から	LC-MS (方法 3): $R_t = 3.23$ 分 MS (EI): $m/z = 827$ ($M+H$) ⁺
37A		34A 実施例32A から	LC-MS (方法 1): $R_t = 3.23$ 分 MS (EI): $m/z = 903$ ($M+H$) ⁺

10

20

30

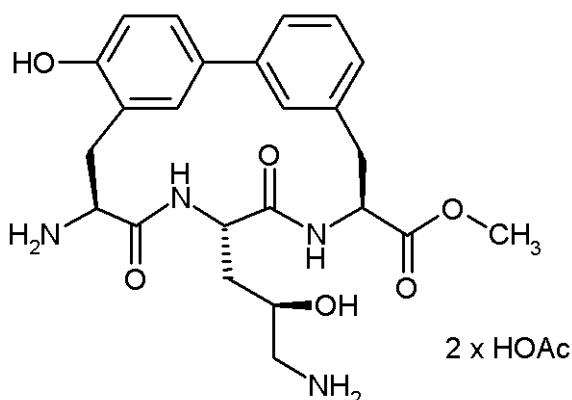
40

【0174】

実施例38A

メチル (8S,11S,14S)-14-アミノ-11-[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキシラート・ジヒドロアセタート(dihydroacetate)

【化 8 5】



実施例 33 A からの化合物 0.50 g (0.61 mmol) を、酢酸/水/エタノール (4 : 1 : 1) の混合液 60 ml に加える。パラジウム・活性炭 (10%) 100 mg を加え、次いでこの混合物を大気圧のもとで室温で 36 時間水素添加する。この反応混合物をあらかじめ洗浄したキーゼルグールに通してろ過し、次にエタノールで洗浄し、次にこのろ液を真空中でロータリーエバポレーターで濃縮する。この残渣を高真空のもとで一定の重量になるまで乾燥する。

収量：定量的

LC-MS (方法 2): $R_t = 0.88$ 分

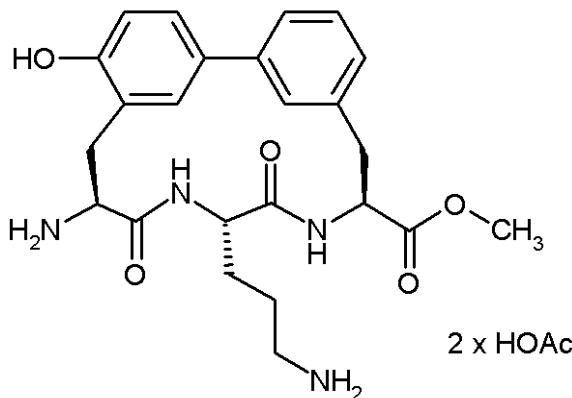
MS (EI): $m/z = 471$ ($M-2\text{HOAc}+\text{H}$)⁺.

【0175】

実施例 39 A

メチル (8S,11S,14S)-14-アミノ-11-(3-アミノプロピル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキシラート・ジヒドロアセタート

【化 8 6】



実施例 34 A からの化合物 1.19 g (1.46 mmol) を、酢酸/水/エタノール (4 : 1 : 1) の混合液 440 ml に加える。パラジウム・活性炭 (10%) 200 mg を加え、次いでこの混合物を大気圧のもとで室温で 36 時間水素添加する。この反応混合物をあらかじめ洗浄したキーゼルグールに通してろ過し、次にエタノールで洗浄し、次にこのろ液を真空中でロータリーエバポレーターで濃縮する。この残渣を高真空のもとで一定の重量になるまで乾燥する。

収量：定量的

LC-MS (方法 8): $R_t = 2.33$ 分

MS (EI): $m/z = 455$ ($M-2\text{HOAc}+\text{H}$)⁺.

【0176】

次の表に挙げられている実施例 40 A ~ 42 A は、指定の手順に準じて対応する出発物

10

20

30

40

50

質から製造される。

【表12】

実施例番号	構造	製造に際し、準じる実施例番号	分析データ
40A		38A 実施例35A から	LC-MS (方法3): $R_t = 1.22$ 分 MS (EI): $m/z = 485$ ($M-2HOAc+H$) ⁺ .
41A		39A 実施例36A から	LC-MS (方法10): $R_t = 2.33$ 分 MS (EI): $m/z = 469$ ($M-2HOAc+H$) ⁺ .
42A		39A 実施例37A から	LC-MS (方法2): $R_t = 0.96$ 分 MS (EI): $m/z = 455$ ($M-2HOAc+H$) ⁺ .

10

20

30

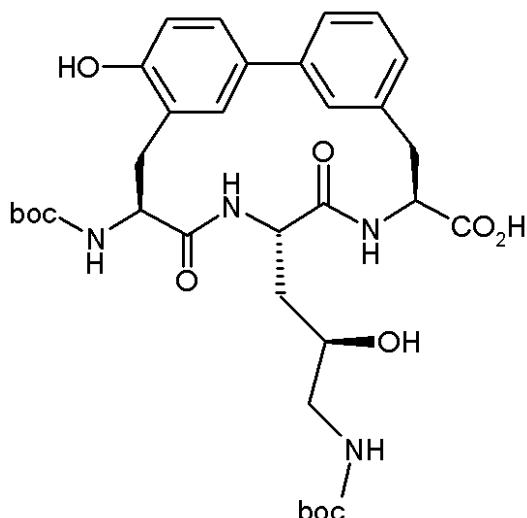
【0177】

実施例43A

(8S,11S,14S)-14-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-11-{(2R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボン酸

40

【化 8 7】



10

1 N 水酸化ナトリウム溶液 1.3 ml を 1 ml の水中の実施例 3 8 A からの化合物 150 mg (0.26 mmol) の溶液に加える。0.5 ml のメタノール中のジ - t e r t - プチルジカーボネート 170 mg (0.78 mmol) 溶液を室温で攪拌しながら加え、次にこの混合物を 4 時間攪拌する。この混合物を 15 ml の水に加え、混合物の pH を 0.1 N 塩酸を用いて 3 に調整し、次にこの混合物を酢酸エチルで振りながら 2 回抽出する。この有機相を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空中で濃縮・乾燥する。残存する固体物をクロマトグラフィー (Sephadex LH20、移動相：メタノール/酢酸 (0.25 %)) によって精製する。

20

収量：137 mg (理論量の 81%)

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.94$ 分

MS (EI): $m/z = 657$ ($M+H$)⁺

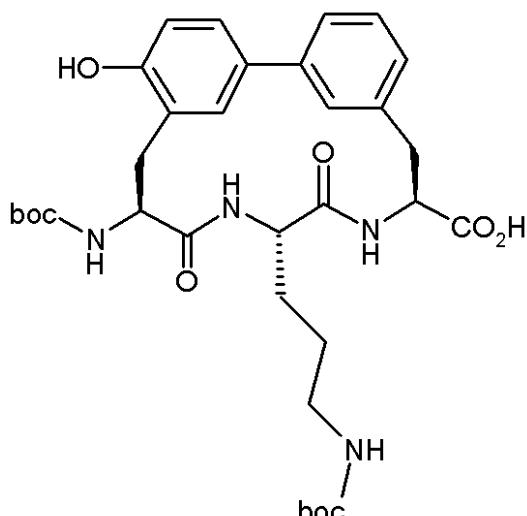
【0 1 7 8】

実施例 4 4 A

(8 S, 11 S, 14 S) - 14 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 11 - { 3 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] プロピル } - 17 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ [14.3.1.1^{2,6}] ヘンイコサ - 1 (20), 2 (21), 3, 5, 16, 18 - ヘキサエン - 8 - カルボン酸

30

【化 8 8】



40

1 N 水酸化ナトリウム 7.3 ml 溶液を 5 ml の水中の実施例 3 9 A からの化合物 0.85 g (1.45 mmol) の溶液に加える。2 ml のメタノール中のジ - t e r t - プチルカーボネート 0.95 g (4.36 mmol) を室温で攪拌しながら加え、次にこの混合

50

物を6時間攪拌する。この混合物を25mlの水に加え、混合物のpHを0.1N塩酸を用いて3に調整し、次にこの混合物を酢酸エチルで振りながら2回抽出する。この有機相を集め、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空中で濃縮・乾燥する。残存する固形物を高真空のもとで一定の重量になるまで精製する。

収量: 0.75 g (理論量の81%)

LC-MS (方法1): $R_t = 2.20$ 分

MS (EI): $m/z = 641$ ($M+H$)⁺

【0179】

次の表に挙げられている実施例45A～47Aは、指定の手順に準じて対応する出発物質から製造される。

10

【表13】

実施例番号	構造	製造に際し、準じる実施例番号	分析データ
45A		43A 実施例40A から	LC-MS (方法2): $R_t = 1.96$ 分 MS (EI): $m/z = 671$ ($M+H$) ⁺
46A		44A 実施例41A から	LC-MS (方法2): $R_t = 2.08$ 分 MS (EI): $m/z = 655$ ($M+H$) ⁺
47A		44A 実施例42A から	LC-MS (方法2): $R_t = 2.06$ 分 MS (EI): $m/z = 655$ ($M+H$) ⁺

20

30

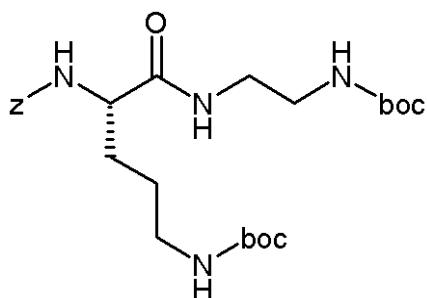
【0180】

40

実施例48A

ベンジル { (1S)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-[({2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}アミノ)カルボニル] プチル}カルバマート

【化89】



アルゴン下で、N²-[（ベンジルオキシ）カルボニル]-N⁵-（tert-ブトキシカルボニル）-L-オルニチン300mg（0.82mmol）およびtert-ブチル-（2-アミノエチル）カルバマート171mg（1.06mmol）を6mlのジメチルホルムアミド中に溶解する。次いで0（氷浴）で、EDC 204mg（1.06mmol）およびHOBt 33mg（0.25mmol）を加える。この混合物をゆっくり室温まで暖め、次に室温で12時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣に酢酸エチルを加える。この有機相を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残存する固体を高真空のもとで乾燥する。

収量：392mg（理論量の94%）

LC-MS（方法2）：R_t = 2.36分

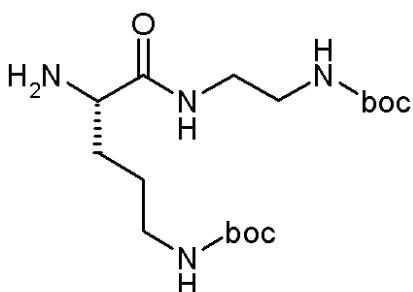
MS (ESI)：m/z = 509 (M+H)⁺

【0181】

実施例49A

N⁵-（tert-ブトキシカルボニル）-N-{2-[{(tert-butylcarbamoyl)amino}ethyl]}-L-オルニチンアミド

【化90】



50mlのエタノール中のベンジル-{(1S)-4-[{(tert-butylcarbamoyl)amino}-1-[{(2-[(tert-butylcarbamoyl)amino]ethyl)carbamoyl]butyl}carbamoyl]butyl}カルバマート（実施例48A）390mg（0.77mmol）の溶液に、大気圧下、室温で4時間パラジウム・活性炭（10%）40mgを加えて、水素添加する。この混合物をキーゼルグールに通してろ過し、次にこの残渣をエタノールで洗浄する。このろ液を真空中で濃縮・乾燥する。この生成物は更に精製することなく反応させる。

収量：263mg（理論量の91%）

MS (ESI)：m/z = 375 (M+H)⁺； 397 (M+Na)⁺.

【0182】

実施例50A

tert-ブチル-[{(1S)-4-[{(tert-butylcarbamoyl)amino}-1-(ヒドロキシメチル)butyl]carbamoyl}butyl]カルバマート

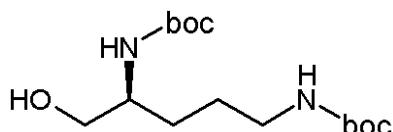
10

20

30

40

【化91】



- 10 で、4 - メチルモルホリン 91 mg (0.90 mmol) およびクロロギ酸エチル 98 mg (0.90 mmol) を、10 ml のテトラヒドロフラン中の N², N⁵ - ビス (tert - プトキシカルボニル) - L - オルニチン 300 mg (0.90 mmol) の溶液に加え、次にこの混合物を 30 分間攪拌する。この温度で、テトラヒドロフラン中の水素化リチウムアルミニウムの 1 M 溶液 1.81 ml (1.81 mmol) をゆっくり滴下する。この混合物をゆっくり室温まで暖め、そして室温で 12 時間攪拌する。氷で冷却しながら、0.1 ml の水および 0.15 ml の 4.5% 水酸化ナトリウム溶液を注意深く加え、次にこの混合物を室温で更に 3 時間攪拌する。この混合物をろ過し、そしてそのろ液を真空中で濃縮する。この残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、再び真空中で濃縮・乾燥する。この生成物は更に精製することなく反応させる。

収量: 239 mg (理論量の 83%)

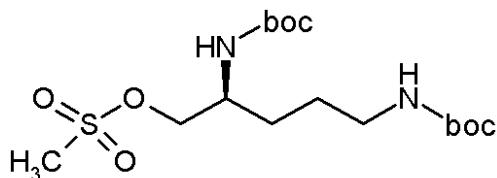
MS (ESI): m/z = 319 (M+H)⁺; 341 (M+Na)⁺

【0183】

実施例 51 A

(2S) - 2,5 - ビス [(tert - プトキシカルボニル) アミノ] ペンチル メタノスルホナート

【化92】



メタンスルホニルクロリド 103 mg (0.90 mmol) およびトリエチルアミン 0.21 ml (1.5 mmol) を、20 ml のジクロロメタン中の tert - プチル [(1S) - 4 - [(tert - プトキシカルボニル)アミノ] - 1 - (ヒドロキシメチル) プチル] カルバマート (実施例 50 A) 240 mg (0.75 mmol) の溶液に加え、この混合物を室温で 16 時間攪拌する。この混合物をジクロロメタンで希釈し、そして 0.1 N 塩酸で 2 回洗浄する。この有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、次に真空中で濃縮・乾燥する。この生成物は更に精製することなく反応させる。

収量: 218 mg (理論量の 73%)

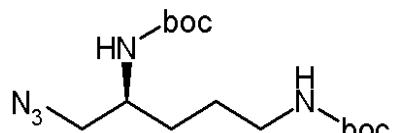
MS (ESI): m/z = 419 (M+Na)⁺.

【0184】

実施例 52 A

tert - プチル - { (4S) - 5 - アジド - 4 - [(tert - プトキシカルボニル)アミノ] ペンチル } カルバマート

【化93】



アジ化ナトリウム 36 mg (0.55 mmol) を、15 ml のジメチルホルムアミド中の (2S) - 2,5 - ビス [(tert - プトキシカルボニル) アミノ] ペンチル メタノスルホナート (実施例 51 A) 218 mg (0.55 mmol) の溶液に加え、この混合物を 70 度で 12 時間攪拌する。溶媒のほとんどを真空中で留去し、残渣を酢酸エチ

10

20

30

40

50

ルで希釈する。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で数回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空中で濃縮・乾燥する。この生成物は、更に精製することなく反応させる。

収量: 188 mg (理論量の99%)

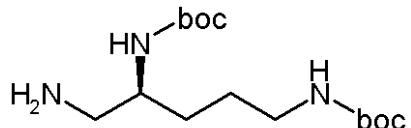
MS (ESI): $m/z = 344$ ($M+H$)⁺.

【0185】

実施例 53A

tert-ブチル { (4S)-5-アミノ-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}カルバマート

【化94】



エタノール中のtert-ブチル { (4S)-5-アジド-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}カルバマート(実施例52A)188mg(0.5mmol)の溶液に、大気圧下、室温で12時間パラジウム・活性炭(10%)20mgを加えて、水素添加する。この混合物をキーゼルグールに通してろ過し、次にこの残渣をエタノールで洗浄する。このろ液を真空中で濃縮・乾燥する。この生成物は更に精製することなく反応させる。

収量: 102 mg (理論量の59%)

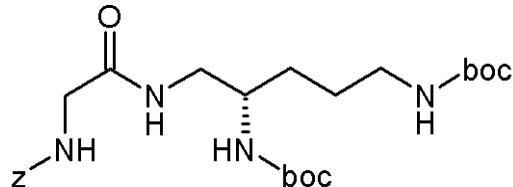
MS (ESI): $m/z = 318$ ($M+H$)⁺; 340 ($M+Na$)⁺.

【0186】

実施例 54A

ベンジル [2-({ (2S)-2,5-ビス[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}アミノ)-2-オキソエチル]カルバマート

【化95】



製造は、EDC 110mg(0.57mmol)およびHOBT 18mg(0.13mmol)を加えて、6mlのジメチルホルムアミド中のN-[(ベンジルオキシ)カルボニル]グリシン92mg(0.44mmol)とtert-ブチル { (4S)-5-アミノ-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}カルバマート(実施例53A)181mg(0.57mmol)から実施例48Aに準じて行われる。この生成物は、分取RP-HPLC(移動相 水/アセトニトリル グラジエント: 90:10:5:95)によって精製される。

収量: 105 mg (理論量の47%)

LC-MS (方法2): $R_t = 2.12$ 分.

MS (ESI): $m/z = 509$ ($M+H$)⁺

【0187】

実施例 55A

tert-ブチル { (4S)-5-[(アミノアセチル)アミノ]-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}カルバマート

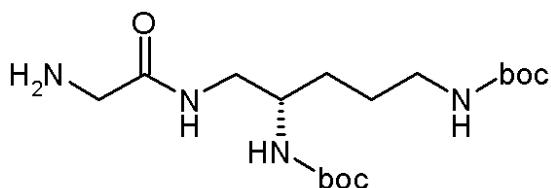
10

20

30

40

【化96】



製造は、パラジウム・活性炭（10%）11mgを加えて、50mlのエタノール中のベンジル [2-({(2S)-2,5-ビス[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}アミノ)-2-オキソエチル]カルバマート（実施例54A）105mg（0.21mmol）から実施例49Aに準じて行われる。この生成物は更に精製することなく反応させる。

収量：64mg（理論量の83%）

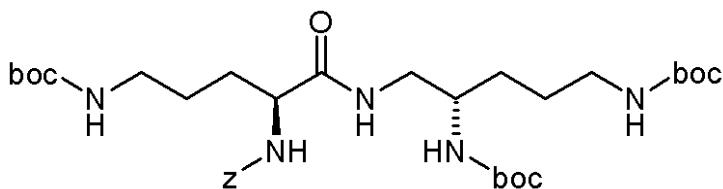
MS (ESI): m/z = 375 (M+H)⁺

【0188】

実施例56A

ベンジル { (1S)-1-[({ (2S)-2,5-ビス[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}アミノ)カルボニル] - 4 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] プチル} カルバマート

【化97】



製造は、EDC 82mg (0.43mmol) およびHOBT 13mg (0.1mmol) を加えて、6mlのジメチルホルムアミド中のN⁵- (tert-ブトキシカルボニル) - N² - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - L - オルニチン 120mg (0.33mmol) およびtert-ブチル { (4S)-5-アミノ-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル} カルバマート（実施例53A）136mg (0.43mmol) から実施例48Aに準じて行われる。この生成物は、分取RP-HPLC（移動相 水/アセトニトリル グラジエント：90:10 5:95）によって精製される。

収量：132mg（理論量の61%）

LC-MS (方法3): R_t = 2.68分.

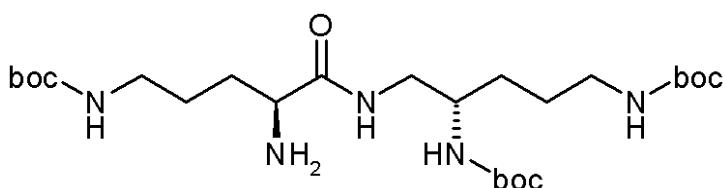
MS (ESI): m/z = 666 (M+H)⁺

【0189】

実施例57A

tert-ブチル { (4S)-4-アミノ-5-[({ (2S)-2,5-ビス[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}アミノ)-5-オキソ-ペンチル]カルバマート

【化98】



製造は、パラジウム・活性炭（10%）13mgを加えて、50mlのエタノール中の

10

20

30

40

50

ベンジル [(1 S) - 1 - [({ (2 S) - 2 , 5 - ビス [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] ペンチル } アミノ) カルボニル] - 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] ブチル } カルバマート (実施例 5 6 A) 1 3 2 m g (0 . 2 0 m m o l) から実施例 4 9 A に準じて行われる。この生成物は更に精製することなく反応させる。

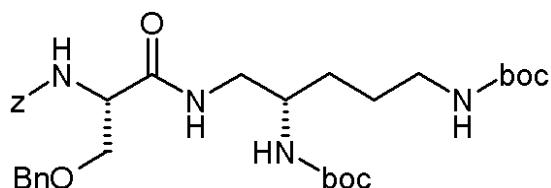
収量: 定量的

MS (ESI): m/z = 532 (M+H)⁺

【 0 1 9 0 】

実施例 5 8 A
ベンジル [(1 S) - 1 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 2 - ({ (2 S) - 2 , 5 - ビス [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] ペンチル } アミノ) - 2 - オキソエチル] カルバマート

【 化 9 9 】



製造は、 E D C 1 1 4 m g (0 . 5 7 m m o l) および H O B t 1 8 m g (0 . 1 3 m o l) を加えて、 6 m l のジメチルホルムアミド中の O - ベンジル - N - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - L - セリン 1 5 0 m g (0 . 4 6 m m o l) および t e r t - ブチル { (4 S) - 5 - アミノ - 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] ペンチル } カルバマート (実施例 5 3 A) 1 8 8 m g (0 . 5 9 m m o l) から実施例 4 8 A に準じて行われる。この生成物は、分取 R P - H P L C (移動相 水 / アセトニトリル グラジエント : 9 0 : 1 0 5 : 9 5) によって精製される。

収量: 129 m g (理論量の 45%)

LC-MS (方法 3): R_t = 2.81 分.

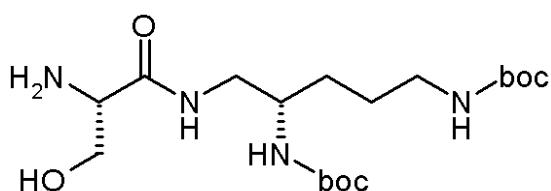
MS (ESI): m/z = 629 (M+H)⁺

【 0 1 9 1 】

実施例 5 9 A

t e r t - ブチル { (4 S) - 5 - { [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロパノイル] アミノ } - 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] ペンチル } カルバマート

【 化 1 0 0 】



5 0 m l のエタノール中のベンジル [(1 S) - 1 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 2 - ({ (2 S) - 2 , 5 - ビス [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] ペンチル } アミノ) - 2 - オキソエチル] カルバマート (実施例 5 8 A) 1 2 8 m g (0 . 7 7 m m o l) の溶液を、パラジウム・活性炭 (1 0 %) 1 3 m g を添加して、大気圧下、室温で 4 8 時間水素添加した。この混合物をキーゼルグールに通してろ過し、次にこの残渣をエタノールで洗浄する。このろ液を真空中で濃縮・乾燥する。この生成物は、分取 R P - H P L C (移動相 水 / アセトニトリル グラジエント : 9 0 : 1 0 5 : 9 5) によって精製される。

収量: 22 m g (理論量の 27%)

LC-MS (方法 1): R_t = 1.43 分

10

20

30

40

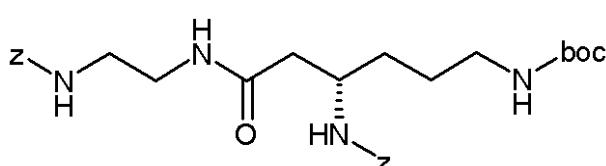
50

MS (ESI): $m/z = 405$ ($M+H$)⁺

【0192】

実施例 60A

ベンジル [2 - { (3S) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 6 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキサノイル}アミノ)エチル]カルバマート
【化101】



10

HATU 549.7 mg (1.446 mmol) および N,N -ジイソプロピルエチルアミン 339.7 mg (2.629 mmol) を、25 mL の無水 DMF 中の (3S) - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 6 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキサン酸 500 mg (1.31 mmol) の溶液に加える。室温で 15 分間攪拌後、ベンジル (2-アミノエチル)カルバマート・塩酸塩 335.5 mg (1.446 mmol) を加える。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌する。次いでこの溶媒を濃縮し、次にこの残渣をジクロロメタン中に加える。この有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。この粗生成物を、分取 HPLC によって精製する。

20

収量： 556.6 mg (理論量の 44%)

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.41$ 分

MS (ESI): $m/z = 557$ ($M+H$)⁺.

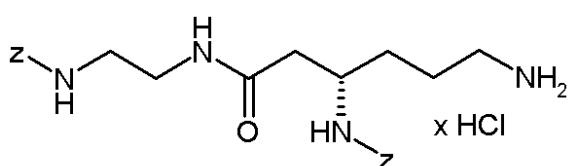
【0193】

実施例 61A

ベンジル ((1S) - 4 - アミノ - 1 - { 2 - [(2 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)アミノ] - 2 - オキソ - エチル} ブチル)カルバマート・塩酸塩

30

【化102】



0 度、4 M 塩化水素 - ジオキサン溶液 8 mL を、2 mL のジオキサン中のベンジル [2 - { (3S) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 6 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキサノイル}アミノ)エチル]カルバマート (実施例 60A) 320 mg (0.287 mmol) の溶液に加える。室温で 1 時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させ、高真空のもとで乾燥する。この粗生成物は、更に精製することなく反応させる。

40

収量：定量的

LC-MS (方法 2): $R_t = 2.84$ 分.

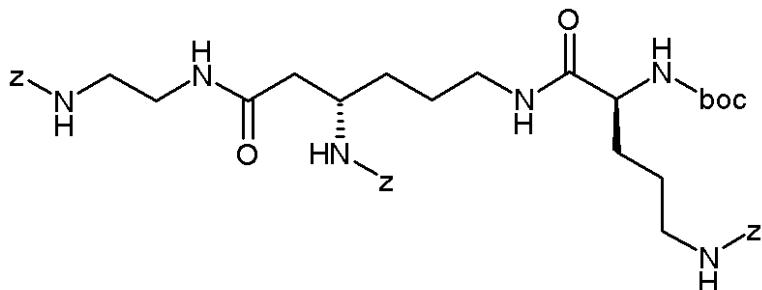
MS (ESI): $m/z = 457$ ($M-HCl+H$)⁺.

【0194】

実施例 62A

ベンジル {2 - [(3S) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 6 - { [N⁵ - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - N² - (tert-ブトキシカルボニル) - L - オルニチル]アミノ}ヘキサノイル}アミノ]エチル}カルバマート

【化103】



HATU 89.5 mg (0.235 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン 55.3 mg (0.428 mmol) を、5 ml の無水 DMF 中の N⁵-[(ベンジルオキシ)カルボニル] - N² - (tert-ブトキシカルボニル) - L - オルニチン 78.4 mg (0.214 mmol) の溶液に加える。室温で 15 分間攪拌後、5 ml の無水 DMF 中のベンジル ((1S)-4-アミノ-1-{2-[(2-{ [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)アミノ]-2-オキソエチル}ブチル)カルバマート・塩酸塩 (実施例 61A) 116 mg (0.25 mmol) の溶液を加える。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌する。次いでこの溶媒を濃縮し、次にこの残渣をジクロロメタン中に加える。この有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。この粗生成物を、分取 HPLC によって精製する。

収量：48 mg (理論量の28%)

LC-MS (方法 2): R_t = 2.33 分

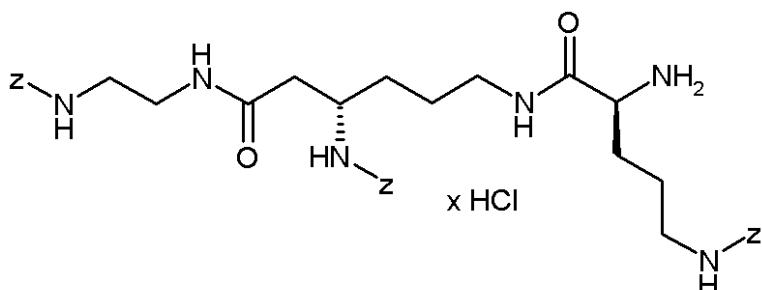
MS (ESI): m/z = 805 (M+H)⁺.

【0195】

実施例 63A

ベンジル ((4S,10S)-4-アミノ-10-{ [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-5,12,17-トリオキソ-19-フェニル-18-オキサ-6,13,16-トリアザノナデカ-1-イル)カルバマート・塩酸塩

【化104】



室温で、4 M 塩化水素 - ジオキサン溶液 2.5 ml を 1 ml のジオキサン中のベンジル {2-[((3S)-3-{ [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-6-{ [N⁵-[(ベンジルオキシ)カルボニル] - N² - (tert-ブトキシカルボニル) - L - オルニチル]アミノ}ヘキサノイル)アミノ]エチル}カルバマート (実施例 62A) 48 mg (0.060 mmol) の溶液に加える。室温で 4 時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させ、高真空のもとで乾燥する。この粗生成物は、更に精製することなく反応させる。

収量：定量的

LC-MS (方法 2): R_t = 1.69 分

MS (ESI): m/z = 705 (M-HCl+H)⁺.

【0196】

実施例 64A

ベンジル [(5S)-5-{ [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-7-{ [2-{ [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}アミノ]-7-オキソヘプチ

10

20

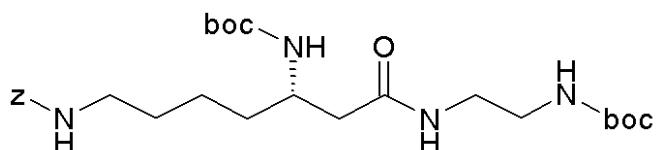
30

40

50

ル]カルバマート

【化105】



アルゴン下で、(3S)-7-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]ヘプタンカルボン酸1g(2.54mmol)、tert-ブチル(2-アミノエチル)カルバマート406mg(2.54mmol)およびトリエチルアミン0.96ml(6.85mmol)を、20mlのジメチルホルムアミド中に溶解する。次いで、0(氷浴)で、EDC 826mg(4.3mmol)およびHOBT 113mg(0.84mmol)を加える。この混合物をゆっくり室温まで暖め、次に室温で12時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣を酢酸エチル内に入れる。この有機相を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空中で濃縮する。残存する固体を高真空のもとで乾燥する。

収量：定量的

LC-MS(方法2): $R_t = 2.21$ 分.

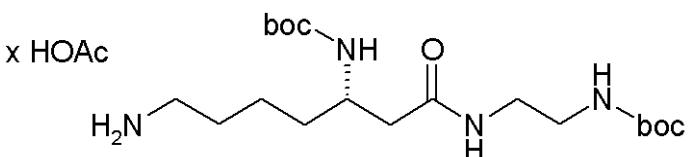
MS(ESI): $m/z = 537$ ($M+H$)⁺

【0197】

実施例65A

tert-ブチル((1S)-5-アミノ-1-{2-[(2-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ)エチル]アミノ}-2-オキソエチル)ペンチルカルバマート・ヒドロアセタート

【化106】



ベンジル[(5S)-5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-7-[(2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル)アミノ]-7-オキソヘプチル]カルバマート(実施例64A)1.3g(2.42mmol)を、100mlの氷酢酸/水混合液4/1中に溶解する。パラジウム・活性炭(10%)70mgをこれに加え、次いでこの混合物を大気圧のもとで15時間水素添加する。この反応混合物をあらかじめ洗浄したキーゼルグールに通してろ過し、次にこのろ液を真空中でロータリーエバポレーターで濃縮する。この粗生成物は、更に精製することなく反応させる。

収量：定量的

LC-MS(方法1): $R_t = 1.35$ 分.

MS(ESI): $m/z = 403$ ($M-HOAc+H$)⁺

【0198】

実施例66A

ベンジルtert-ブチル[(2S)-3-[(2S)-2,5-ビス[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル]アミノ]-3-オキソプロパン-1,2-ジイル]ビスカルバマート

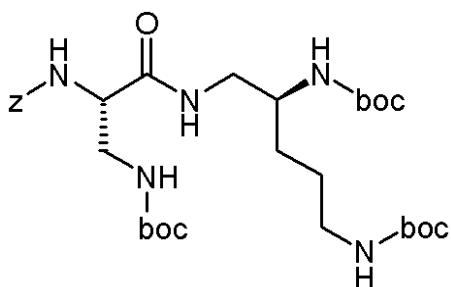
10

20

30

40

【化 1 0 7】



アルゴン下で、N-[（ベンジルオキシ）カルボニル]-3-[（tert-ブトキシカルボニル）アミノ]-L-アラニン0.127g（0.37mmol）およびtert-ブチル{（4S）-5-アミノ-4-[（tert-ブトキシカルボニル）アミノ]ペニチル}カルバマート（実施例53A）0.193g（0.49mmol）を、6mlのジメチルホルムアミドに溶解する。次いで0℃（氷浴）で、EDC 0.093g（0.49mmol）およびHOBT 0.015g（0.11mmol）を加える。この混合物をゆっくり室温まで暖め、次に室温で12時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、この残渣を酢酸エチル中に加える。この有機相を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残存する固体物を、分取HPLC（Kromasil、移動相 アセトニトリル/0.25%トリフルオロ酢酸水溶液 5:95 95:5）によって精製する。

収量: 0.126 g (理論量の53%)

LC-MS (方法 1): $R_t = 2.65$ 分.

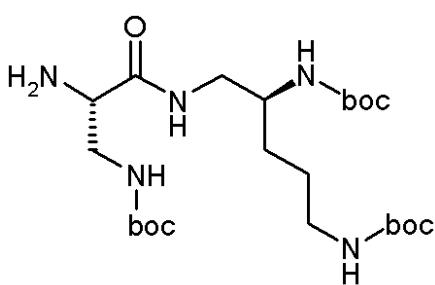
MS (ESI) : m/z = 638 (M+H)⁺

【 0 1 9 9 】

実施例 6 7 A

tert-ブチル [(2S)-2-アミノ-3-({(2S)-2,5-ビス[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}アミノ)-3-オキソプロピル]カルバマート

【化 1 0 8 】



パラジウム・活性炭(10%)20mgを、50mlのエタノール中の実施例66Aからの化合物0.122g(0.19mmol)の混合物に加え、次いでこの混合物を大気圧のもとで4時間水素添加する。この反応混合物をキーゼルグールに通してろ過し、次にこのろ液を真空中で濃縮し、高真空のもとで乾燥する。この粗生成物は、更に精製することなく反応させる。

收量：定量的

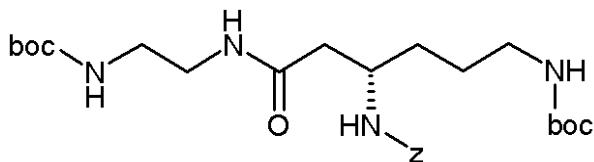
MS (ESI): $m/z = 504$ ($M+H$)⁺

【 0 2 0 0 】

实施例 6 8 A

ベンジル { (1 S) - 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 1 - [2 - ({ 2 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] エチル } アミノ) - 2 - オキソエチル] ブチル } カルバマート

【化109】



HATU 836.5 mg (2.2 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン 517.0 mg (4 mmol) を、25 ml の無水 DMF 中の {[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-6-[[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキサン酸 760.9 mg (2 mmol) の溶液に加える。室温で 15 分間攪拌後、tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバマート・塩酸塩 352.5 mg (2.2 mmol) を加える。この反応混合物を室温で 15 時間攪拌する。次いでこの溶媒を濃縮し、次にこの残渣をジクロロメタン中に加える。この有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮する。この粗生成物を、分取 HPLC によって精製する。

収量：400 mg (理論量の38%)

LC-MS (方法 1): $R_t = 2.33$ 分

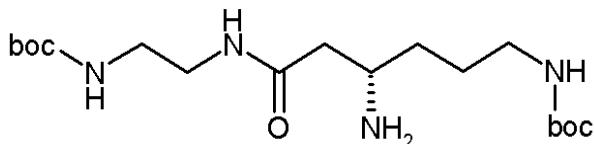
MS (EI): $m/z = 523$ ($M+H$)⁺.

【0201】

実施例 69A

tert-ブチル [(4S)-4-アミノ-6-({2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}アミノ)-6-オキソヘキシル]カルバマート

【化110】



ベンジル { (1S)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-[(2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル)アミノ]-2-オキソエチル} ブチル (実施例 68A) 400 mg (0.765 mmol) を 50 ml のエタノールに溶解する。パラジウム・活性炭 (10%) 80 mg をこれに加え、次いでこの混合物を大気圧のもとで 15 時間水素添加する。この反応混合物をあらかじめ洗浄したキーゼルグールに通してろ過し、次にこのろ液を真空中でロータリーエバポレーターで濃縮する。この粗生成物は、更に精製することなく反応させる。

収量：定量的

LC-MS (方法 3): $R_t = 1.42$ 分

MS (ESI): $m/z = 389$ ($M+H$)⁺.

【0202】

実施例 70A

ベンジル ((1S,4S)-1,4-ビス{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-13,13-ジメチル-2,6,11-トリオキソ-12-オキサ-3,7,10-トリアザテトラデカ-1-イル)カルバマート

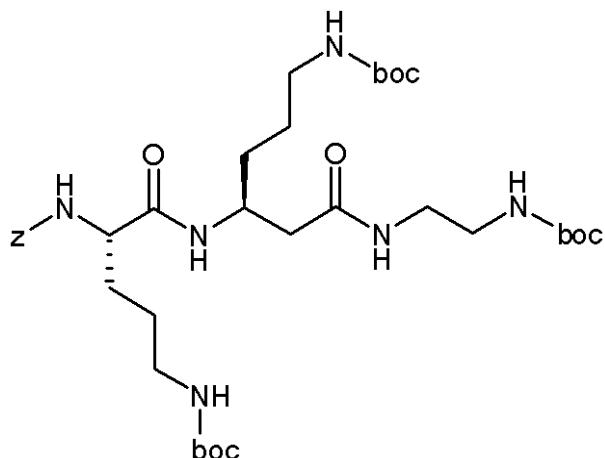
10

20

30

40

【化111】



10

アルゴン下で、N²-[（ベンジルオキシ）カルボニル]-N⁵-（tert-ブトキシカルボニル）-L-オルニチン72mg（0.197mmol）および実施例69Aからの化合物100mg（0.26mmol）を、8mlのジメチルホルムアミドに溶解する。次いで0（冰浴）で、EDC 49mg（0.26mmol）およびHOBT 8mg（0.059mmol）を加える。この混合物を室温までゆっくり暖め、次に室温で12時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣を酢酸エチル中に加える。この有機相を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残存する固体を高真空のもとで乾燥する。

20

収量：121mg（理論量の83%）

LC-MS（方法1）：R_t = 2.24分

MS (ESI) : m/z = 737 (M+H)⁺.

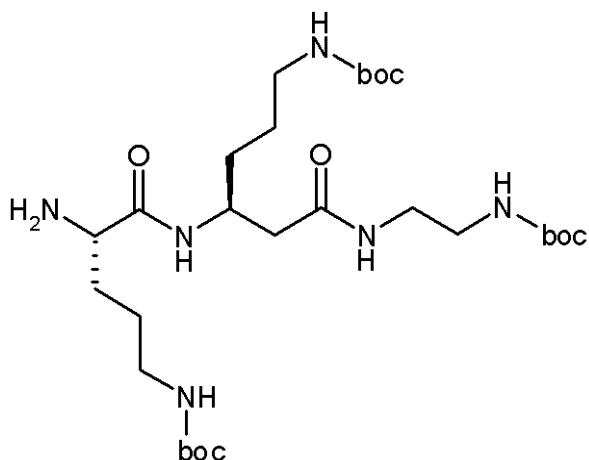
【0203】

実施例71A

tert-ブチル [(4S)-4-({(2S)-2-アミノ-5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペントノイル}アミノ)-6-({2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}アミノ)-6-オキソヘキシリル]カルバマート

30

【化112】



40

実施例70Aからの化合物120mg（0.16mmol）を10mlのエタノールに溶解する。パラジウム・活性炭（10%）15mgをこれに加え、次いでこの混合物を大気圧のもとで15時間水素添加する。この反応混合物をあらかじめ洗浄したキーゼルグールに通してろ過し、次にこのろ液を真空中でロータリーエバポレーターで濃縮する。この粗生成物は、更に精製することなく反応させる。

50

収量：定量的

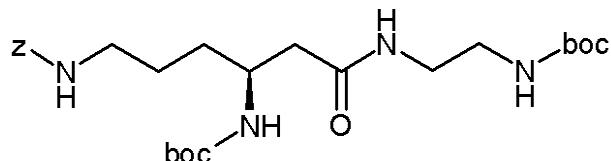
MS (ESI): m/z = 603 (M+H)⁺.

【0204】

実施例 72A

ベンジル [(4S) - 4 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 6 - { 2 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル } アミノ] - 6 - オキソヘキシル] カルバマート

【化113】



10

アルゴン下で、(3S) - 6 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] ヘキサン酸 100 mg (0.026 mmol) および tert-ブチル (2-アミノエチル)カルバマート 55 mg (0.34 mmol) を 6 ml のジメチルホルムアミドに溶解する。次いで 0 (氷浴) で、EDC 66 mg (0.34 mmol) および HOBt 11 mg (0.08 mmol) を加える。この混合物を室温までゆっくり暖め、次に室温で 12 時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣を酢酸エチル中に加える。この有機相を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残存する固体を高真空のもとで乾燥する。

20

収量: 71 mg (理論量の 51%)

LC-MS (方法 3): R_t = 2.43 分

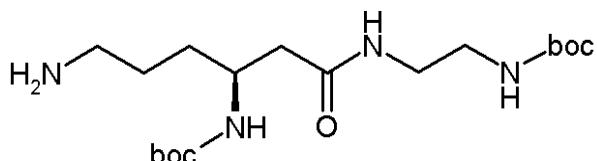
MS (ESI): m/z = 523 (M+H)⁺

【0205】

実施例 73A

tert-ブチル { (1S) - 4 - アミノ - 1 - [2 - { 2 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル } アミノ] - 2 - オキソエチル } カルバマート

【化114】



30

10 ml のエタノール中の実施例 72A からの化合物 71 mg (0.135 mmol) の溶液を、パラジウム・活性炭 (10%) 15 mg を加え、次いで大気圧のもとで室温で 12 時間水素添加する。この混合物をキーゼルグールに通してろ過し、次にこの残渣をエタノールで洗浄する。次にこのろ液を真空中で濃縮・乾燥する。この生成物は、更に精製することなく反応させる。

40

収量: 定量的

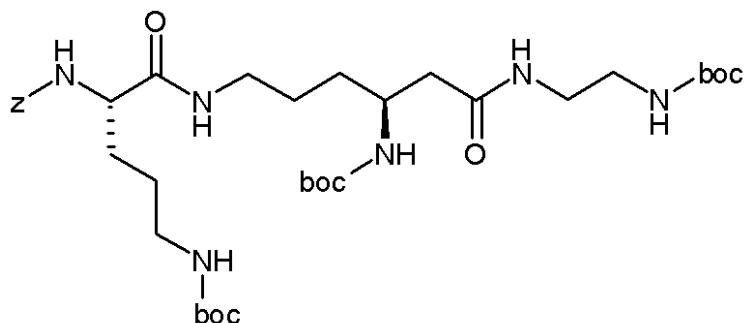
MS (ESI): m/z = 389 (M+H)⁺.

【0206】

実施例 74A

ベンジル ((1S,7S) - 7 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 1 - { 3 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] プロピル } - 16, 16 - ジメチル - 2, 9, 14 - トリオキソ - 15 - オキサ - 3, 10, 13 - トリアザヘプタデカ - 1 - イル) カルバマート

【化115】



10

アルゴン下で、N²-[（ベンジルオキシ）カルボニル]-N⁵-（tert-ブトキシカルボニル）-L-オルニチン40mg（0.11mmol）および実施例73Aからの化合物55mg（0.14mmol）を、8mlのジメチルホルムアミドに溶解する。次いで0（冰浴）で、EDC 27mg（0.14mmol）およびHOBT 4.4mg（0.033mmol）を加える。この混合物を室温までゆっくり暖め、次に室温で12時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣を酢酸エチル中に加える。この有機相を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残存する固体物を高真空のもとで乾燥する。

収量：72mg（理論量の89%）

LC-MS（方法1）：R_t = 2.2分

MS (ESI) : m/z = 737 (M+H)⁺

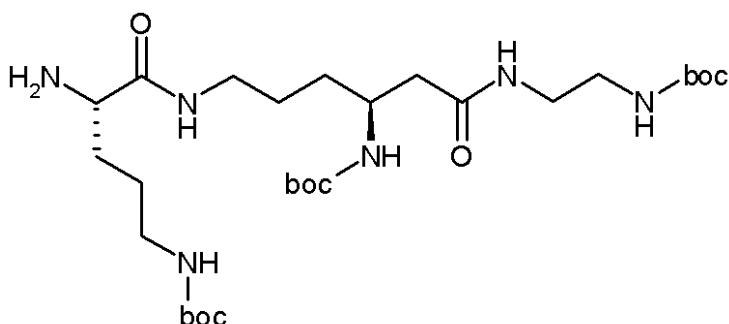
20

【0207】

実施例75A

tert-ブチル { (4S,10S)-4-アミノ-10-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-19,19-ジメチル-5,12,17-トリオキソ-18-オキサ-6,13,16-トリアザイコサ-1-イル}カルバマート

【化116】



30

10mlのエタノール中の実施例74Aからの化合物72mg（0.097mmol）の溶液を、パラジウム・活性炭（10%）10mgを加え、次いで大気圧のもとで室温で12時間水素添加する。この混合物をキーゼルグールに通してろ過し、次にこの残渣をエタノールで洗浄する。次にこのろ液を真空中で濃縮・乾燥する。この生成物は、更に精製することなく反応させる。

40

収率：定量的

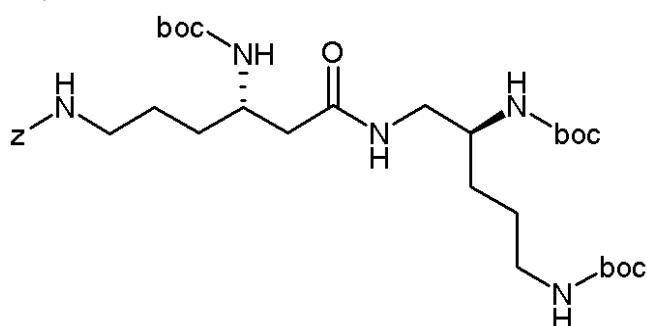
MS (ESI) : m/z = 603 (M+H)⁺

【0208】

実施例76A

ベンジル { (4S)-6-({ (2S)-2,5-ビス [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}アミノ)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-オキソヘキシリル}カルバマート

【化117】



10

アルゴン下で、(3S)-6-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ヘキサンカルボン酸(Bioorg. Med. Chem. Lett. 1988, 8, 1477-1482)0.1g(0.263mmol)およびtert-ブチル{(4S)-5-アミノ-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}カルバマート(実施例53A)0.108g(0.342mmol)を、6mlのジメチルホルムアミドに溶解する。次いで0(氷浴)で、EDC 0.066g(0.342mmol)およびHOBT 0.011g(0.079mmol)を加える。この混合物を室温までゆっくり暖め、次に室温で12時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣を酢酸エチル中に加える。この有機相を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残存する固体を高真空のもとで一定重量になるまで乾燥する。

20

収量: 0.127 g (理論量の71%)

LC-MS (方法1): $R_t = 2.36$ 分

MS (ESI): $m/z = 680$ ($M+H$)⁺

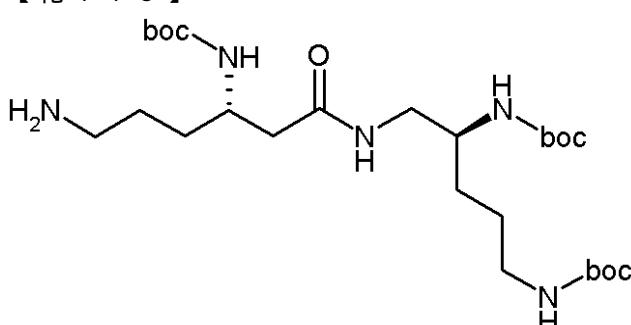
【0209】

実施例77A

tert-ブチル{(1S)-4-アミノ-1-[2-({(2S)-2,5-ビス[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}アミノ)-2-オキソエチル]ブチル}カルバマート

30

【化118】



パラジウム・活性炭(10%)20mgを10mlのエタノール中の実施例76Aからの化合物0.127g(0.19mmol)の混合物に加え、次いでこの混合物を大気圧のもとで12時間水素添加する。この反応混合物をキーゼルグールを通してろ過し、次にこのろ液を真空中で濃縮し、高真空の基で乾燥する。この粗生成物は、更に精製することなく反応させる。

40

収量: 定量的

MS (ESI): $m/z = 546$ ($M+H$)⁺

【0210】

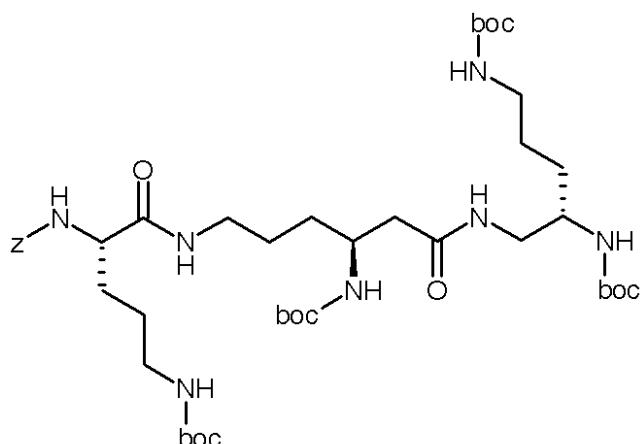
実施例78A

ベンジル{(1S,7S,12S)-7,12-ビス[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-1

50

9,19-ジメチル-2,9,17-トリオキソ-18-オキサ-3,10,16-トリアザイコサ-1-イル)カルバマート

【化119】



10

アルゴン下で、N²-[（ベンジルオキシ）カルボニル]-N⁵-（tert-ブトキシカルボニル）-L-オルニチン44mg（0.12mmol）および実施例77Aからの化合物85mg（0.16mmol）を、8mlのジメチルホルムアミドに溶解する。次いで0（冰浴）で、EDC 30mg（0.16mmol）およびHOBT 4.9mg（0.036mmol）を加える。この混合物を室温までゆっくり暖め、次に室温で12時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣を酢酸エチル中に加える。この有機相を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残存する固体を高真空のもとで乾燥する。

20

収量：91mg（理論量の85%）

LC-MS（方法1）：R_t = 2.35分。

MS (ESI) : m/z = 894 (M+H)⁺

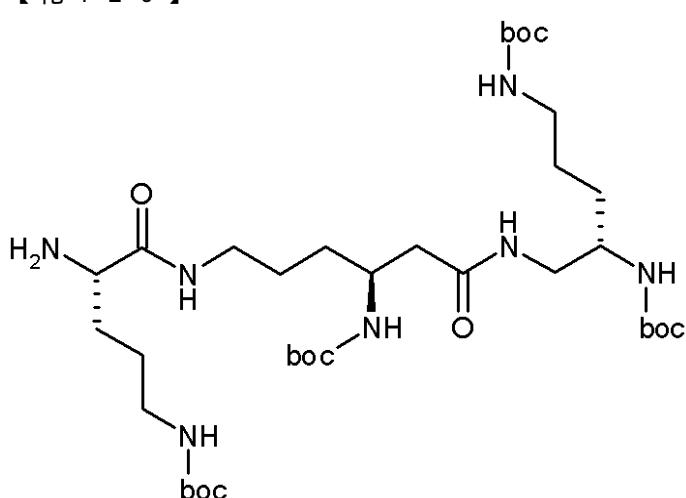
【0211】

実施例79A

tert-ブチル{（4S,10S,15S）-4-アミノ-10,15-ビス[（tert-ブトキシカルボニル）アミノ]-22,22-ジメチル-5,12,20-トリオキソ-21-オキサ-6,13,19-トリアザトリコサ-1-イル}カルバマート

30

【化120】



40

10mlのエタノール中の実施例78Aからの化合物91mg（0.10mmol）の溶液を、パラジウム・活性炭（10%）10mgを加え、次いで大気圧のもとで室温で12時間水素添加する。この混合物をキーゼルグールに通してろ過し、次にこの残渣をエタノールで洗浄する。このろ液を真空中で濃縮・乾燥する。この生成物は、更に精製することなく反応させる。

50

収量：定量的

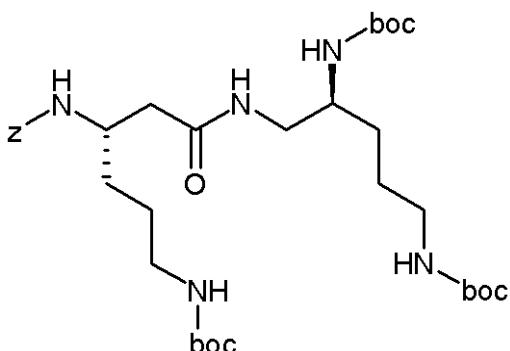
MS (ESI): $m/z = 760$ ($M+H$)⁺.

【0212】

実施例 80A

ベンジル { (1S) - 1 - [2 - {(2S) - 2,5 - ビス [(tert - プトキシカルボニル)アミノ]ペニチル}アミノ] - 2 - オキソエチル] - 4 - [(tert - プトキシカルボニル)アミノ]ブチル}カルバマート

【化121】



アルゴン下で、(3S) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 6 - [(tert - プトキシカルボニル)アミノ]ヘキサン酸(J. Med. Chem. 2002, 45, 4246-4253) 0.1 g (0.26 mmol) およびtert - ブチル { (4S) - 5 - アミノ - 4 - [(tert - プトキシカルボニル)アミノ]ペニチル}カルバマート(実施例53A) 0.11 g (0.34 mmol) を、6 ml のジメチルホルムアミドに溶解する。次いで0 (冰浴) で、EDC 0.065 g (0.34 mmol) およびHOBT 0.011 g (0.079 mmol) を加える。この混合物を室温までゆっくり暖め、次に室温で12時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣を酢酸エチル中に加える。この有機相を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残存する固体を高真空のもとで一定重量になるまで乾燥する。

収量: 0.146 g (理論量の82%)

LC-MS (方法2): $R_t = 2.5$ 分

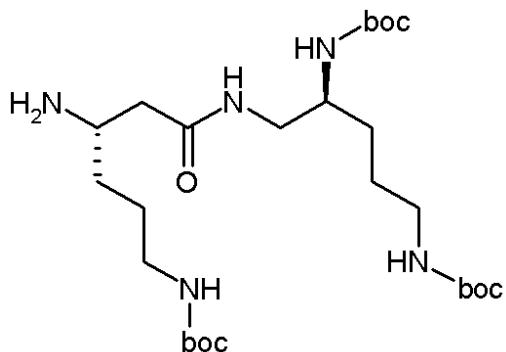
MS (ESI): $m/z = 680$ ($M+H$)⁺

【0213】

実施例 81A

tert - ブチル { (4S) - 4 - アミノ - 6 - {(2S) - 2,5 - ビス [(tert - プトキシカルボニル)アミノ]ペニチル}アミノ] - 6 - オキソヘキシル}カルバマート

【化122】



パラジウム・活性炭(10%) 22 mg を、10 ml のエタノール中の実施例80Aからの化合物 0.146 g (0.22 mmol) の混合物に加え、次いでこの混合物を大気圧

10

20

30

40

50

のもとで12時間水素添加する。この反応混合物をキーゼルグールに通してろ過し、このろ液を真空中で濃縮し、高真空のもとで乾燥する。この粗生成物は、更に精製することなく反応させる。

収量：定量的

MS (ESI): m/z = 546 (M+H)⁺

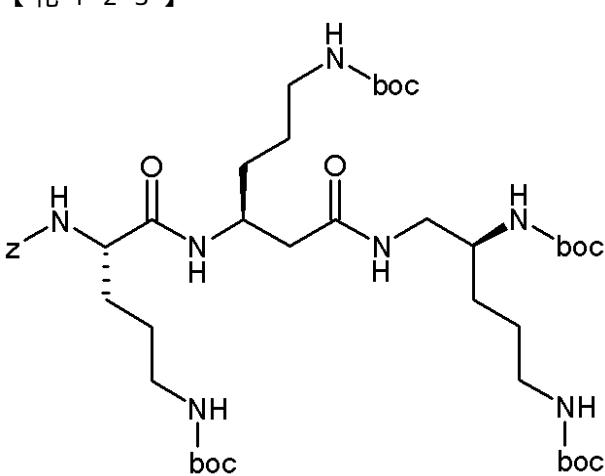
【0214】

実施例82A

ベンジル ((1S,4S,9S)-9-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ)-1,4-ビス{3-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ}プロピル}-16,16-ジメチル-2,6,14-トリオキソ-15-オキサ-3,7,13-トリアザヘプタデカ-1-イル)カルバマート

10

20



アルゴン下で、N²-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N⁵-(tert-ブトキシカルボニル)-L-オルニチン40mg (0.11mmol) および実施例81Aからの化合物77mg (0.14mmol) を、8mlのジメチルホルムアミドに溶解する。次いで0 (冰浴) で、EDC 27mg (0.14mmol) およびHOBT 4.4mg (0.032mmol) を加える。この混合物を室温までゆっくり暖め、次に室温で12時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣を酢酸エチル中に加える。この有機相を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残存する固体を高真空のもとで乾燥する。

収量：78mg (理論量の81%)

LC-MS (方法1): R_t = 2.43分

MS (ESI): m/z = 894 (M+H)⁺

30

20

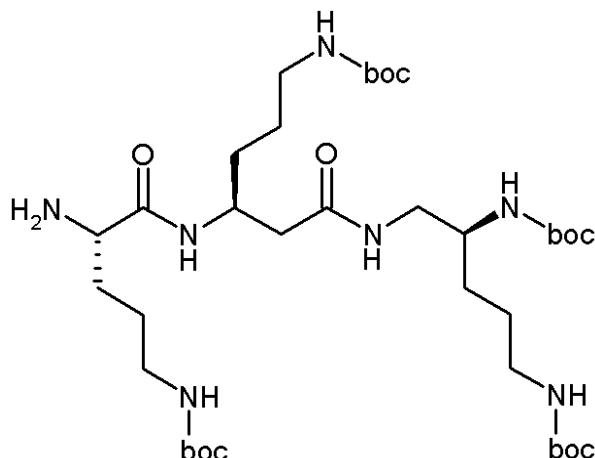
【0215】

実施例83A

tert-ブチル ((1S,6S,9S)-9-アミノ-1,6-ビス{3-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ}プロピル}-16,16-ジメチル-4,8,14-トリオキソ-15-オキサ-3,7,13-トリアザヘプタデカ-1-イル)カルバマート

40

【化124】



10

10mlのエタノール中の実施例82Aからの化合物78mg(0.088mmol)の溶液を、パラジウム・活性炭(10%)10mgを加え、大気圧のもとで室温で12時間水素添加する。この混合物をキーゼルグールに通してろ過し、次にこの残渣をエタノールで洗浄する。このろ液を真空中で濃縮・乾燥する。この生成物は、更に精製することなく反応させる。

収量：定量的

20

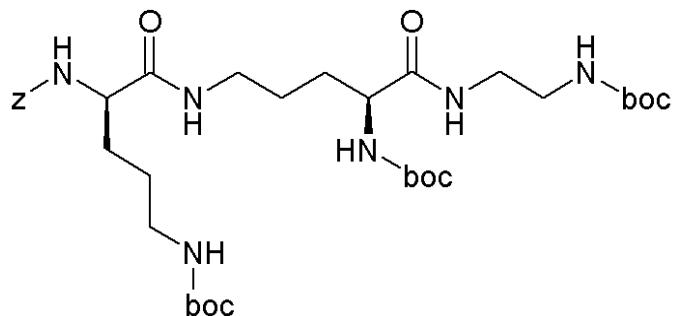
MS (ESI): m/z = 760 (M+H)⁺.

【0216】

実施例84A

$N^5 - [N^2 - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - N^5 - (tert-ブトキシカルボニル] - D - オルニチル] - N^2 - (tert-ブトキシカルボニル) - N - \{2 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル\} - L - オルニチンアミド$

【化125】



30

アルゴン下で、 $N^2 - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - N^5 - (tert-ブトキシカルボニル] - D - オルニチン$ 286mg(0.78mmol)および実施例104Aからの化合物439mg(1.17mmol)を16mlのジメチルホルムアミド中に溶解する。次いで0℃(冰浴)で、EDC 255mg(1.33mmol)およびHOBT 106mg(0.78mmol)を加え、飽和重炭酸ナトリウム水溶液0.1N塩酸および水で洗浄する。この混合物をゆっくり室温まで暖め、次に室温で48時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣をジクロロメタン中に加える。集められた有機相を真空中で濃縮し、このようにして得られた固体物は、精製することなく更に反応させる。

40

収量：0.58g(定量的)

LC-MS(方法3): $R_t = 2.59$ 分.MS (ESI): m/z = 723 (M+H)⁺

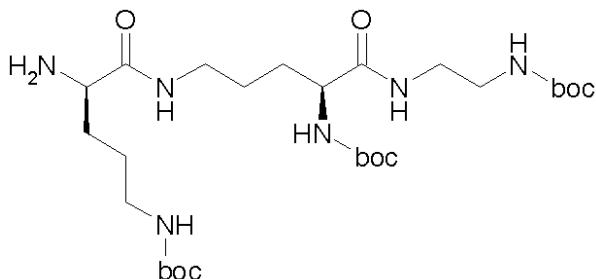
【0217】

実施例85A

50

N⁵-[N⁵-(tert-ブトキシカルボニル)-D-オルニチル]-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N-{2-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ}エチル}-L-オルニチンアミド

【化126】



10

実施例84Aからの化合物0.58g(0.80mmol)を、27mlのエタノールに溶解し、そしてPd/C 0.06g(0.06mmol)を加える。この混合物を大気圧のもとで12時間水素添加し、そしてセライトに通してろ過し、次にこのろ液を真空中で濃縮する。このようにして得られた固体は精製することなく更に反応させる。

収量: 0.47g(理論量の97%)

LC-MS(方法1): R_t = 1.61分.

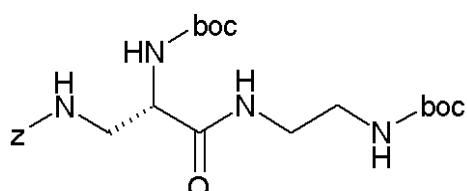
MS(ESI): m/z = 589 (M+H)⁺

【0218】

実施例86A

ベンジル-[{(2S)-2-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ}-3-{2-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ}エチル]アミノ)-3-オキソプロピル]カルバマート

【化127】



20

30

アルゴン下で、3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン-N-シクロヘキシルシクロヘキサンアミン(N-cyclohexylcyclohexanamin)(1:1)0.50g(0.96mmol)およびtert-ブチル(2-アミノエチル)カルバマート0.154g(0.96mmol)を10mlのジメチルホルムアミドおよび0.5mlのトリエチルアミンに溶解する。次いで0(冰浴)で、EDC 0.314g(1.64mmol)およびHOBT 0.043g(0.32mmol)を加える。この混合物を室温までゆっくり暖め、次に室温で12時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣を酢酸エチル中に加える。この有機相を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残存する固体を高真空のもとで一定重量になるまで乾燥する。

収量: 0.41g(理論量の88%)

LC-MS(方法2): R_t = 2.17分

MS(ESI): m/z = 481 (M+H)⁺

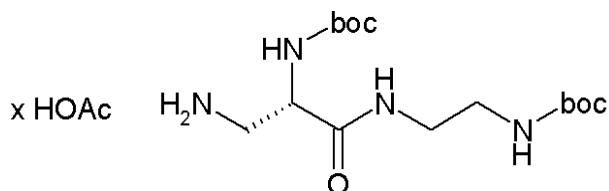
【0219】

実施例87A

3-アミノ-N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N-{2-[tert-ブトキシカルボニル]アミノ}エチル}-L-アラニンアミド・ヒドロアセタート

40

【化128】



パラジウム・活性炭(10%)50mgを、80mlの酢酸/エタノール/水(4:1:1)中の実施例86Aからの化合物0.41g(0.847mmol)の混合物に加え、次いでこの混合物を大気圧のもとで12時間水素添加する。この反応混合物をキーゼルグルに通してろ過し、そしてこのろ液を真空中で濃縮し、高真空のもとで乾燥する。この粗生成物は、更に精製することなく反応させる。

収量：定量的

LC-MS(方法2): $R_t = 1.09$ 分

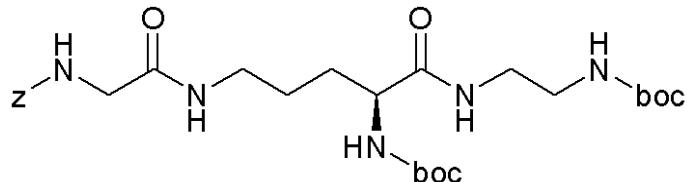
MS(ESI): $m/z = 347$ ($M-\text{HOAc}+\text{H}$)⁺

【0220】

実施例88A

$N^5 - \{N - [(\text{ベンジルオキシ})\text{カルボニル}] \text{グリシン}\} - N^2 - (\text{tert-ブトキシカルボニル}) - N - \{2 - [(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}] \text{エチル}\} - L - \text{オルニチンアミド}$

【化129】



アルゴン下で、 $N - [(\text{ベンジルオキシ})\text{カルボニル}] \text{グリシン}$ 300mg(1.43mmol)および実施例104Aからの化合物830mg(2.15mmol)を28mlのジメチルホルムアミドに溶解する。次いで0℃(氷浴)で、EDC 467mg(2.44mmol)およびHOBT 194mg(1.43mmol)を加える。この混合物をゆっくり室温まで暖め、次に室温で48時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣をジクロロメタン中に加え、次に飽和重炭酸ナトリウム溶液、0.1N塩酸および水で洗浄する。集められた有機相を真空中で濃縮し、このようにして得られた固体は、精製することなく更に反応させる。

収量：定量的

LC-MS(方法2): $R_t = 1.98$ 分.

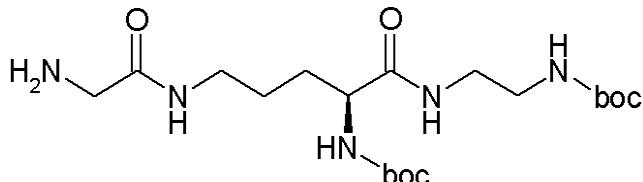
MS(ESI): $m/z = 566$ ($M+\text{H}$)⁺

【0221】

実施例89A

$N^5 - \text{グリシン} - N^2 - (\text{tert-ブトキシカルボニル}) - N - \{2 - [(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}] \text{エチル}\} - L - \text{オルニチンアミド}$

【化130】



実施例88Aからの化合物1.03g(1.82mmol)を、60mlのエタノールに

10

20

30

40

50

溶解し、そして Pd/C (10%) 100 mg (0.09 mmol) を加える。この混合物を大気圧のもとで終夜水素添加し、そしてセライトに通してろ過し、次にこのろ液を真空中で濃縮する。このようにして得られた固体物は精製することなく更に反応させる。

収量: 693 mg (理論量の84%)

LC-MS (方法 3): $R_t = 1.41$ 分.

MS (ESI): $m/z = 432$ ($M+H$)⁺

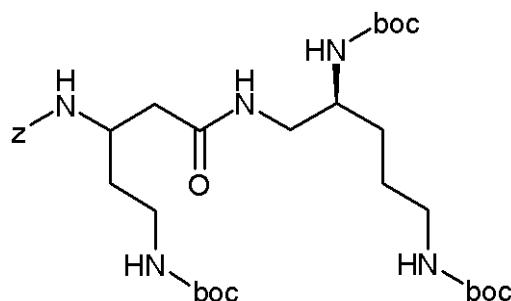
【0222】

実施例 90 A

ベンジル tert - ブチル - [5 - { (2S) - 2,5 - ビス [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] フェニル } アミノ) - 5 - オキソペンタン - 1,3 - デイル] ビスカルバマート

10

【化131】



20

3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 5 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ペンタン酸(Bioorg. Med. Chem. 2003, 13, 241-246) 0.146 g (0.40 mmol) および tert - ブチル { (4S) - 5 - アミノ - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ペンチル } カルバマート (実施例 53 A) 0.164 g (0.52 mmol) を、アルゴン下で 8 ml のジメチルホルムアミドに溶解する。次いで 0 (氷浴) で、EDC 0.10 g (0.52 mmol) および HOBt 0.009 g (0.12 mmol) を加える。この混合物を室温までゆっくり暖め、次に室温で 12 時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣を酢酸エチル中に加える。この有機相を飽和重炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウム溶液で順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮する。残存する固体物を高真空のもとで一定重量になるまで乾燥する。

30

収量: 0.232 g (理論量の87%)

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.73$ 分

MS (ESI): $m/z = 666$ ($M+H$)⁺

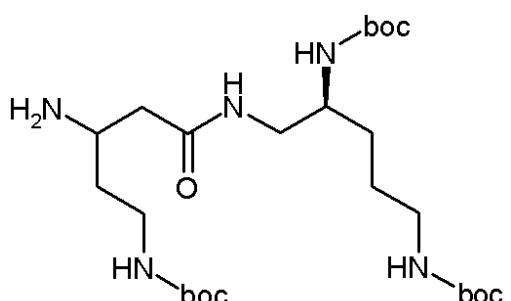
【0223】

実施例 91 A

tert - ブチル - [3 - アミノ - 5 - { (2S) - 2,5 - ビス [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ペンチル } アミノ) - 5 - オキソペンチル] カルバマート

30

【化132】



40

パラジウム・活性炭 (10%) 35 mg を、10 ml のエタノール中の実施例 90 A からの化合物 0.232 g (0.35 mmol) の混合物に加え、次いでこの混合物を大気圧のもとで 12 時間水素添加する。この反応混合物をキーゼルグールに通してろ過し、そし

50

てこのろ液を真空中で濃縮し、高真空のもとで乾燥する。この粗生成物は、更に精製することなく反応させる。

収量: 0.175 g (理論量の94%)

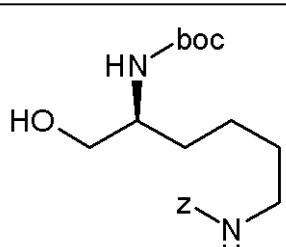
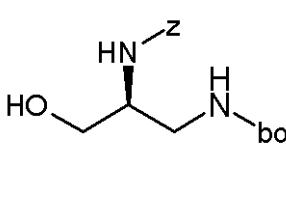
LC-MS (方法 3): $R_t = 1.8$ 分

MS (ESI): $m/z = 532$ ($M+H$)⁺

【0224】

次の表に挙げられている実施例 92A および 93A は、上記に詳述した実施例 50A の手順に準じて対応する出発化合物から製造される。

【表14】

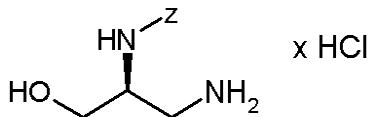
実施例番号	構造	製造原料	分析データ
92A		$N^6 - [(\text{ベンジルオキシ})-\text{カルボニル}] - N^2 - (\text{tert-ブトキシカルボニル}) - L - \text{リシン}$	LC-MS (方法 2): $R_t = 1.94$ 分 MS (ESI): $m/z = 367$ ($M+H$) ⁺
93A		$N - [(\text{ベンジルオキシ})-\text{カルボニル}] - 3 - [(\text{tert-ブトキシカルボニル}) - \text{アミノ}] - L - \text{アラニン}$	LC-MS (方法 1): $R_t = 1.98$ 分 MS (ESI): $m/z = 325$ ($M+H$) ⁺

【0225】

実施例 94A

ベンジル [(1S)-2-アミノ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]カルバマート・塩酸塩

【化133】



ベンジル *tert*-ブチル [(2S)-3-ヒドロキシプロパン-1,2-ジイル] ビスカルバマート(実施例 93A) 269 mg (0.83 mmol) および 4 M 塩化水素-ジオキサン溶液 5 mL の混合物を室温で 2 時間攪拌する。この反応溶液を濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させ、次に高真空のもとで乾燥する。この粗生成物は更に精製することなく反応させる。

収量: 212 mg (理論量の98%)

LC-MS (方法 2): $R_t = 0.55$ 分

MS (ESI): $m/z = 225$ ($M-HCl+H$)⁺.

【0226】

次の表に挙げられている実施例 95A ~ 102A は、上記に詳述した実施例 48A の手順に準じて対応する出発物質から製造される。

10

20

30

40

【表15】

実施例番号	構造	製造原料	分析データ
95A		$N^5 - [(\text{ベンジルオキシ})\text{-カルボニル}]$ $-N^2 - (\text{tert-ブトキシカルボニル})$ $-L\text{-オルニチン}$ および $\text{tert-ブチル-}(\text{2-アミノエチル})\text{カルバマート}$	LC-MS (方法1): $R_t = 2.33$ 分 MS (ESI): $m/z = 509$ ($M+H$) ⁺
96A		$N^2, N^5\text{-ビス}(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{-L-オルニチン}$ および 実施例94A	LC-MS (方法1): $R_t = 2.20$ 分 MS (ESI): $m/z = 539$ ($M+H$) ⁺
97A		$N^2 - [(\text{ベンジルオキシ})\text{-カルボニル}]$ $-N^5 - (\text{tert-ブトキシカルボニル})$ $-L\text{-オルニチン}$ および 実施例103A	LC-MS (方法1): $R_t = 2.31$ 分 MS (ESI): $m/z = 581$ ($M+H$) ⁺
98A		$O\text{-ベンジル-N-}[(\text{ベンジルオキシ})\text{カルボニル}]\text{-L-チロシン}$ および 実施例53A	LC-MS (方法2): $R_t = 2.79$ 分 MS (ESI): $m/z = 705$ ($M+H$) ⁺
99A		$N^2, N^5\text{-ビス}(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{-L-オルニチン}$ および $\text{ベンジル-}(\text{2-アミノエチル})\text{カルバマート}$	LC-MS (方法2): $R_t = 2.15$ 分 MS (ESI): $m/z = 509$ ($M+H$) ⁺

10

20

30

40

【0227】

【表16】

100A		N ⁶ -[(ベンジルオキシ)カルボニル] -N ² - (tert-ブтокシカルボニル) -L-リシンおよびtert-ブチル(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバマート	LC-MS (方法3): R _t = 2.4分 MS (ESI): m/z = 553 (M+H) ⁺	10
101A		N ⁶ -[(ベンジルオキシ)カルボニル] -N ² - (tert-ブтокシカルボニル) -L-リシンおよびベンジル(2-アミノエチル)カルバマート	LC-MS (方法3): R _t = 2.49分 MS (ESI): m/z = 523 (M+H) ⁺	20
102A		N ⁶ -[(ベンジルオキシ)カルボニル] -N ² - (tert-ブтокシカルボニル) -L-リシンおよび実施例53A	LC-MS (方法2): R _t = 2.55分 MS (ESI): m/z = 680 (M+H) ⁺	30

【0228】

次の表に挙げられている実施例103A～111Aは、上記に詳述した実施例49Aの手順に準じて対応する出発物質から製造される。

【表17】

実施例番号	構造	製造原料 実施例	分析データ
103A		92A	MS (ESI): m/z = 233 (M+H) ⁺
104A		95A	MS (ESI): m/z = 375 (M+H) ⁺
105A		97A	MS (ESI): m/z = 447 (M+H) ⁺

10

20

【0229】

【表18】

実施例番号	構造	製造原料	分析データ
106A		96A	MS (ESI): m/z = 405 (M+H) ⁺
107A		98A	LC-MS (方法3): R _t = 1.67 分 MS (ESI): m/z = 481 (M+H) ⁺
108A		99A	MS (ESI): m/z = 375 (M+H) ⁺
109A		100A	MS (ESI): m/z = 419 (M+H) ⁺
110A		101A	MS (ESI): m/z = 388 (M+H) ⁺
111A		102A	MS (ESI): m/z = 546 (M+H) ⁺

【0230】

実施例112A

tert-ブチル (2-{[(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-({[(8S,11S,14S)-14-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-11-[(3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル)-1-

10

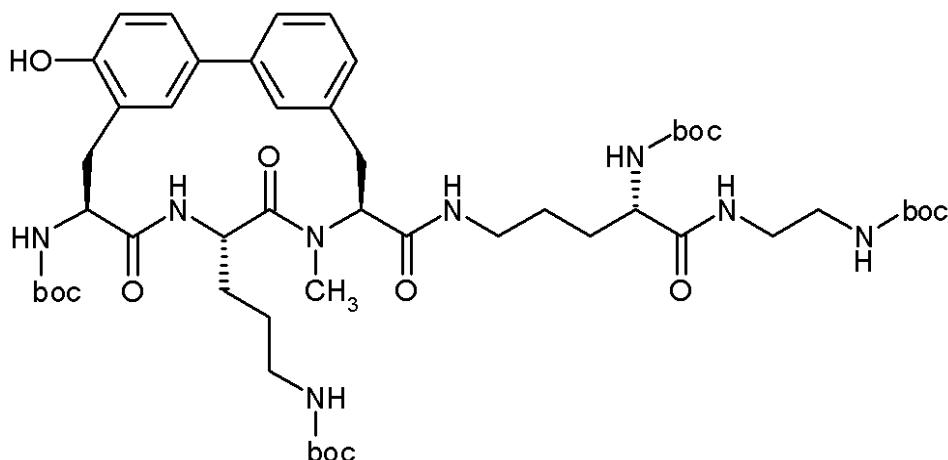
20

30

40

50

7 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 10,13 - ジオキソ - 9,12 - ジアザトリシクロ [14.3.1.1^{2,6}] ヘンイコサ - 1 (20), 2 (21) 3,5,16,18 - ヘキサエン - 8 - イル] カルボニル } アミノ } ペンタノイル] アミノ } エチル) カルバマート
【化 134】



10

(8 S , 11 S , 14 S) - 14 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 11 - { 3 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] プロピル } - 17 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 10,13 - ジオキソ - 9,12 - ジアザトリシクロ [14.3.1.1^{2,6}] - ヘンイコサ - 1 (20), 2 (21) 3,5,16,18 - ヘキサエン - 8 - カルボン酸 (実施例 46A) 50 mg (0.05 mmol) および N² - (t e r t - プトキシカルボニル) - N - { 2 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] エチル } - L - オルニチンアミド (実施例 104A) 34 mg (0.09 mmol) を、 2.5 ml の DMF に溶解し、 次に 0 に冷却する。 E D C 15 mg (0.08 mmol) および H O B t 6 mg (0.05 mmol) を加え、 この混合物を室温で 12 時間攪拌する。 この反応混合物を真空中ロータリーエバポレーターで濃縮する。 この粗生成物は更に精製することなく反応させる。

20

収量: 215 mg (理論量の 88%)

30

LC-MS (方法 3): R_t = 2.70 分

MS (ESI): m/z = 1011 (M+H)⁺

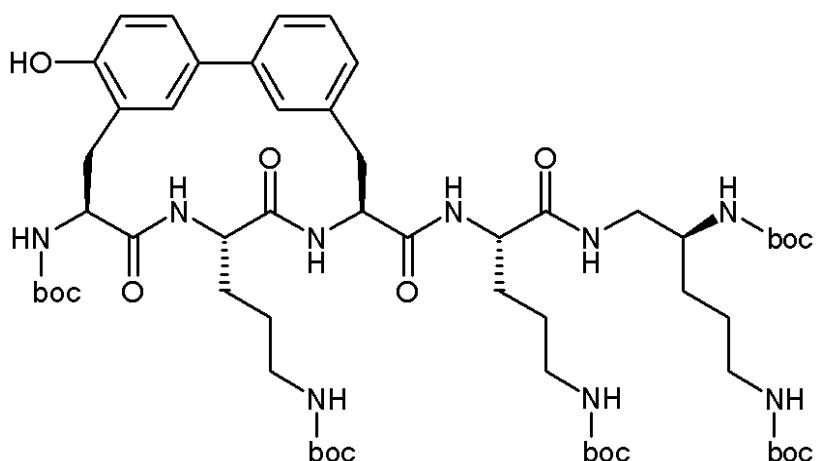
【 0231 】

実施例 113A

t e r t - ブチル [(4 S) - 5 - ({ (2 S) - 2,5 - ビス [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] ペンチル } アミノ) - 4 - ({ [(8 S , 11 S , 14 S) - 14 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 11 - { 3 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] プロピル } - 17 - ヒドロキシ - 10,13 - ジオキソ - 9,12 - ジアザトリシクロ [14.3.1.1^{2,6}] ヘンイコサ - 1 (20), 2 (21) 3,5,16,18 - ヘキサエン - 8 - イル } カルボニル } アミノ) - 5 - オキソペンチル] カルバマート

40

【化135】



10

(8S,11S,14S)-14-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-11-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボン酸(実施例44A)29mg(0.05mmol)およびtert-ブチル[(4S)-4-アミノ-5-({(2S)-2,5-ビス[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ペンチル}アミノ)-5-オキソペンチル]カルバマート(実施例57A)24mg(0.05mmol)を、2.0mlのDMFに溶解し、次に0℃に冷却する。EDC 15mg(0.08mmol)およびHOBT 6mg(0.05mmol)を加え、この混合物を室温で12時間攪拌する。この反応混合物を真空中ロータリーエバポレーターで濃縮し、次にSephadex-LH20(移動相：メタノール/酢酸0.25%)によるクロマトグラフィーによって精製する。

20

収量：53mg(理論量の54%)

30

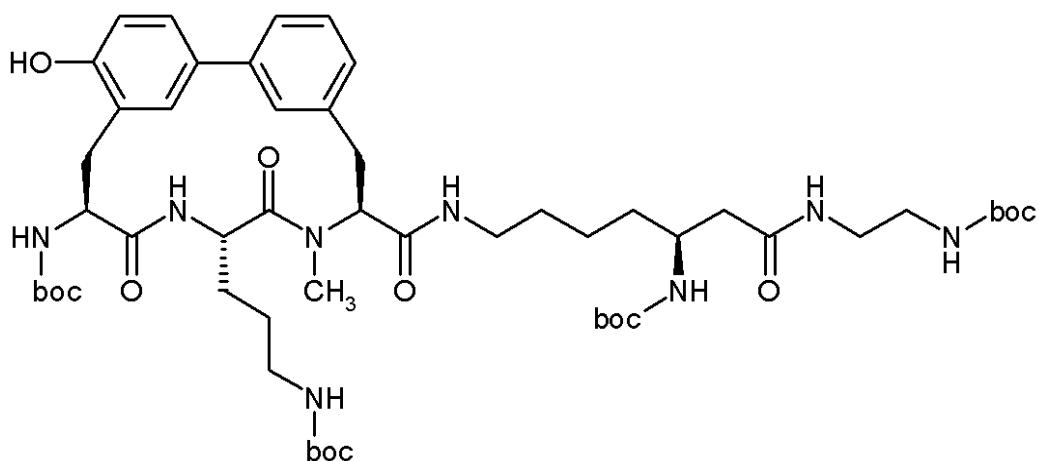
LC-MS(方法2): R_t = 2.68分
MS(ESI): m/z = 1154 (M+H)⁺

【0232】

実施例114A

tert-ブチル{2-{{3-[(8S,11S,14S)-14-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-11-[3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル]-17-ヒドロキシ-9-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-イル]カルボニル}アミノ}ヘプタノイル}アミノエチルカルバマート

【化136】



10

(8S,11S,14S)-14-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-11-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-17-ヒドロキシ-9-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボン酸(実施例46A)40mg(0.06mmol)およびtert-ブチル{((1S)-5-アミノ-1-[2-(2-tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル)アミノ}-2-オキソエチル]ペンチルカルバマート(実施例65A)46mg(0.08mmol)を、2.0mlのDMFに溶解し、次に0℃に冷却する。EDC 15mg(0.08mmol)、HOBT 3mg(0.02mmol)およびトリエチルアミン0.01ml(0.08mmol)を加え、この混合物を室温で12時間攪拌する。この反応混合物を真空中ロータリーエバポレーターで濃縮し、次に分取HPLCによって精製する。

20

収量: 6mg(理論量の9%)

LC-MS(方法2): R_t = 2.47分

MS(ESI): m/z = 1039(M+H)⁺

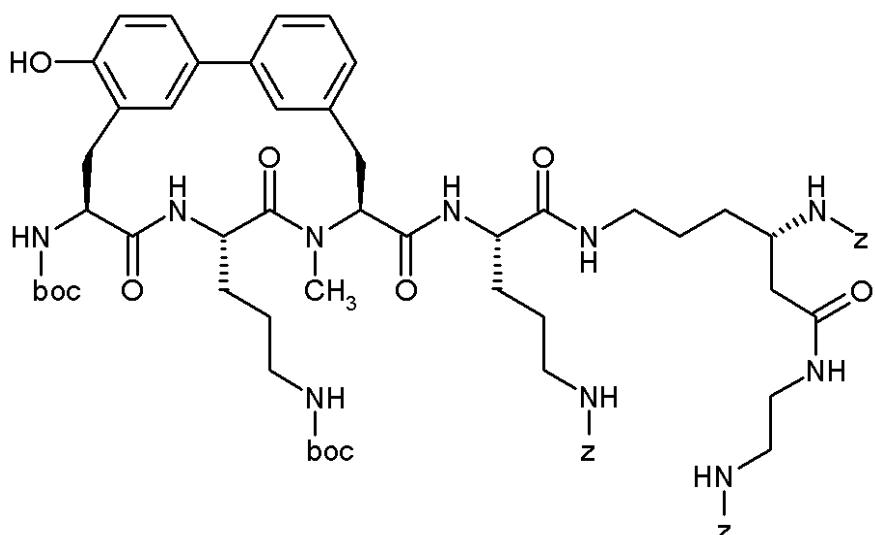
【0233】

30

実施例115A

ベンジル((1S)-4-{[(2S)-5-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-{[(8S,11S,14S)-14-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-11-{3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]プロピル}-17-ヒドロキシ-9-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-イル]カルボニル]アミノ}ペンタノイル]アミノ}-1-{2-{[(2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}エチル)アミノ]-2-オキソエチル}ブチル}カルバマート

【化137】



10

($8S,11S,14S$) - 14 - [(tert - プトキシカルボニル) アミノ] - 11 - { 3 - [(tert - プトキシカルボニル) アミノ] プロピル } - 17 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 10 , 13 - ジオキソ - 9 , 12 - ジアザトリシクロ [14 . 3 . 1 . 1 ^{2,6}] - ヘンイコサ - 1 (20) , 2 (21) , 3 , 5 , 16 , 18 - ヘキサエン - 8 - カルボン酸 (実施例 46A) 65 mg (0.06 mmol) およびベンジル ((5S,11S) - 5 - アミノ - 11 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 6 , 13 , 18 - トリオキソ - 20 - フェニル - 19 - オキサ - 7 , 14 , 17 - トリアザイコサ - 1 - イル) カルバマート・塩酸塩 (実施例 63A) 120 mg (0.13 mmol) を、3.0 ml の DMF に溶解し、次に 0 度に冷却する。EDC 25 mg (0.13 mmol) 、HOBT 4 mg (0.03 mmol) およびトリエチルアミン 0.02 ml (0.13 mmol) を加え、この混合物を室温で 12 時間攪拌する。この反応混合物を真空中ロータリーエバポレーターで濃縮し、次に分取 HPLC によって精製する。

20

収量: 50 mg (理論量の 25%) .

30

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.92$ 分

MS (ESI): $m/z = 1341$ ($M+H$)⁺

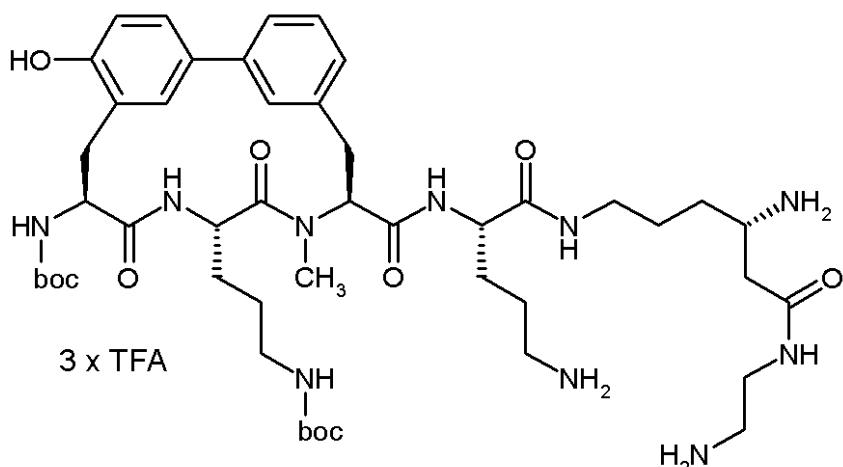
【0234】

実施例 116A

tert - ブチル { 3 - [(8S,11S,14S) - 8 - [({ (1S) - 4 - アミノ - 1 - [({ (4S) - 4 - アミノ - 6 - [(2 - アミノエチル) アミノ] - 6 - オキソヘキシリル } アミノ) カルボニル] ブチル } アミノ) カルボニル] - 14 - [(tert - プトキシカルボニル) アミノ] - 17 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 10 , 13 - ジオキソ - 9 , 12 - ジアザトリシクロ [14 . 3 . 1 . 1 ^{2,6}] ヘンイコサ - 1 (20) , 2 (21) , 3 , 5 , 16 , 18 - ヘキサエン - 11 - イル] プロピル } カルバマート・トリス (ヒドロトリフルオロアセタート)

40

【化138】



10

20

30

ベンジル { ((1 S) - 4 - { [(2 S) - 5 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 2 - ({ [(8 S , 1 1 S , 1 4 S) - 1 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 1 1 - { 3 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] プロピル } - 1 7 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 1 0 , 1 3 - ジオキソ - 9 , 1 2 - ジアザトリシクロ [1 4 . 3 . 1 . 1 ^ { 2 , 6 }] ヘンイコサ - 1 (2 0) , 2 (2 1) , 3 , 5 , 1 6 , 1 8 - ヘキサエン - 8 - イル] カルボニル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } - 1 - { 2 - [(2 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } エチル) アミノ] - 2 - オキソエチル } プチル) カルバマート (実施例 1 1 5 A) 4 9 m g (0 . 0 4 m m o l) を、 1 0 m l の氷酢酸 / 水 (4 : 1) に溶解し、 P d / C (1 0 %) 5 m g を加え、この混合物に大気圧、水素雰囲気のもとで 1 2 時間水素添加する。吸引ろ過を行い、そして、この反応混合物を真空中で濃縮し、分取 H P L C (Kromasil 100 C18, 5 μm 2 5 0 m m × 2 0 m m ; 移動相 アセトニトリル / 0 . 2 % トリフルオロ酢酸水溶液 5 : 9 5 9 5 : 5) によって精製する。

収量： 9 m g (理論量の 1 9 %)

LC-MS (方法 3) : R_t = 1.45 分

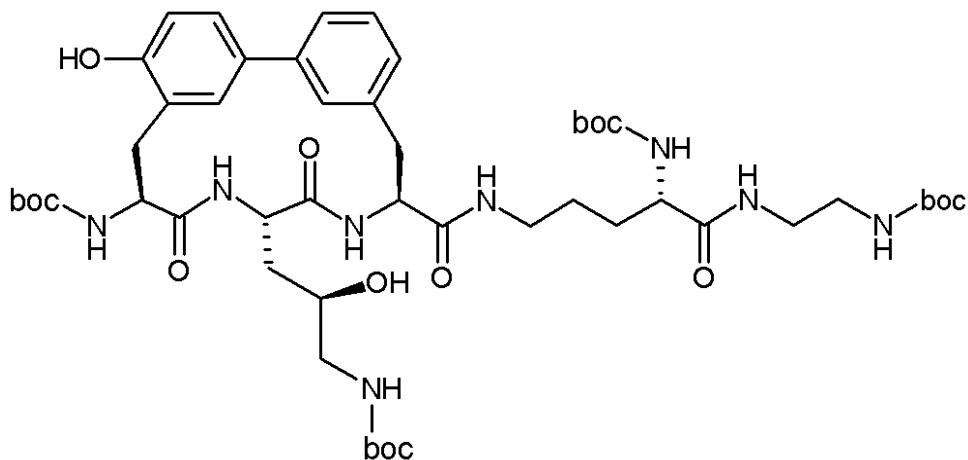
MS (ESI) : m/z = 939 (M+H)⁺

【0235】

実施例 1 1 7 A

t e r t - プチル { (2 - { [(2 S) - 2 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 5 - ({ [(8 S , 1 1 S , 1 4 S) - 1 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 1 1 - { (2 R) - 3 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } - 1 7 - ヒドロキシ - 1 0 , 1 3 - ジオキソ - 9 , 1 2 - ジアザトリシクロ [1 4 . 3 . 1 . 1 ^ { 2 , 6 }] ヘンイコサ - 1 (2 0) , 2 (2 1) , 3 , 5 , 1 6 , 1 8 - ヘキサエン - 8 - イル] カルボニル } アミノ) ペンタノイル] アミノ } エチル) カルバマート

【化139】



10

アルゴン下で、実施例43Aからの化合物50mg(0.076mmol)およびN²-[tert-ブトキカルボニル]-N-[2-[tert-ブトキカルボニル]アミノ]エチル-L-オルニチンアミド(実施例104A)37mg(0.1mmol)を、2mlのジメチルホルムアミドに溶解する。次いで、0℃(氷浴)で、EDC 19mg(0.1mmol)およびHOBT 3.1mg(0.023mmol)を加える。この混合物を室温までゆっくり暖め、次に室温で12時間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、次にこの残渣を水と共に攪拌する。この残存している固体物を吸引ろ過により回収し、次に分取HPLCによって精製する。

20

収量: 6mg(理論量の7%)

LC-MS(方法3): R_t = 2.49分

MS(ESI): m/z = 1013 (M+H)⁺

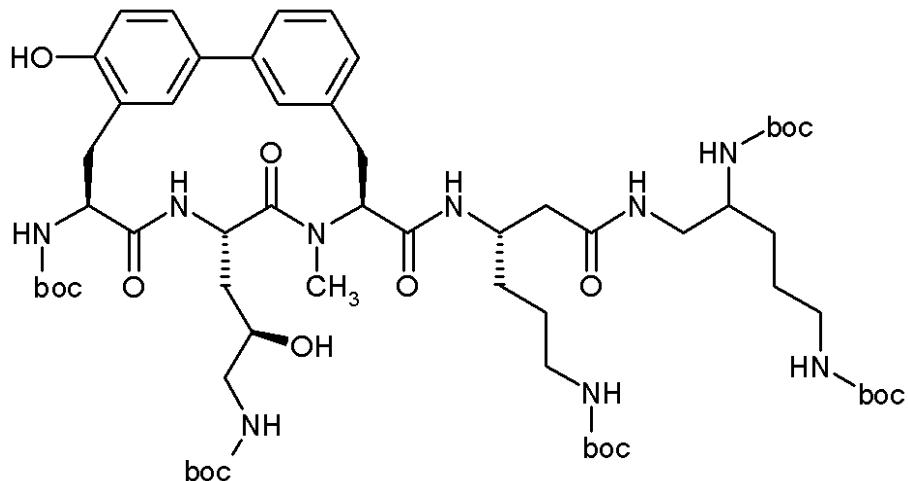
【0236】

実施例118A

ジ-tert-ブチル [5-{[(3S)-6-[tert-ブトキカルボニル]アミノ]-3-[(8S,11S,14S)-14-[tert-ブトキカルボニル]アミノ]-11-[(2R)-3-[tert-ブトキカルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-17-ヒドロキシ-9-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-イル]カルボニル]アミノ)ヘキサノイル]アミノ}ペンタン-1,4-ジイル)ビスカルバマート

30

【化140】



40

(8S,11S,14S)-14-[tert-ブトキカルボニル]アミノ]-11-[(2R)-3-[tert-ブトキカルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシプロ

50

ピル} - 17 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 10, 13 - ジオキソ - 9, 12 - ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ - 1(20), 2(21), 3, 5, 16, 18 - ヘキサエン - 8 - カルボン酸(実施例45A)30.7mg(0.046mmol)および実施例81Aからの化合物30mg(0.055mmol)を、2.0mlのDMFに溶解し、0まで冷却する。EDC 11.4mg(0.06mmol)およびHOBT 2mg(0.015mmol)を加え、この混合物を室温で12時間攪拌する。この反応混合物を真空中ロータリーエバポレーターで濃縮し、次にSephadex-LH20(移動相：メタノール/酢酸0.25%)によるクロマトグラフィーによって精製する。

収量: 13mg(理論量の24%)

LC-MS(方法3): $R_t = 2.84$ 分

MS(ESI): $m/z = 1198$ ($M+H$)⁺

【0237】

次の表に挙げられている実施例119Aは、実施例112Aの手順に準じて製造される。

【表19】

実施例番号	前駆物質実施例	構造	分析データ
119A	108A + 44A		LC-MS(方法3): $R_t = 2.57$ 分 MS(ESI): $m/z = 997$ ($M+H$) ⁺ .

10

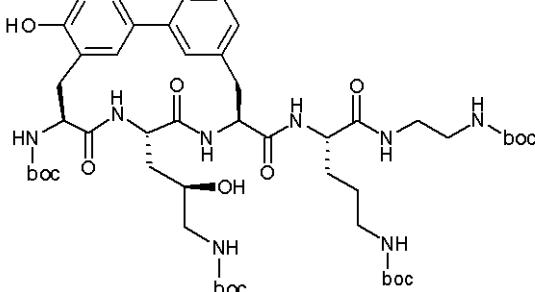
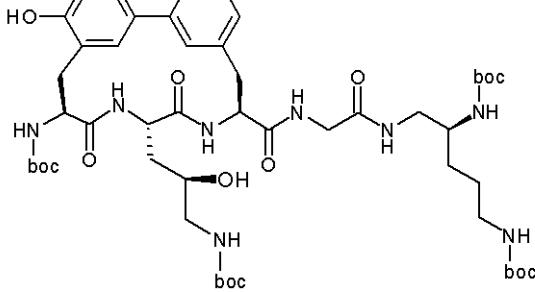
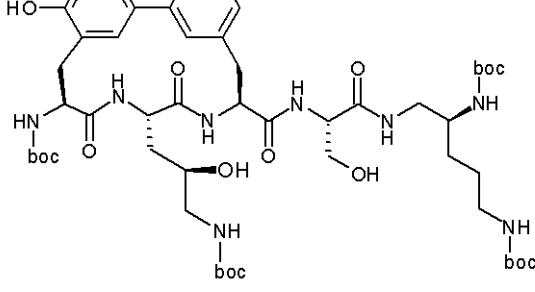
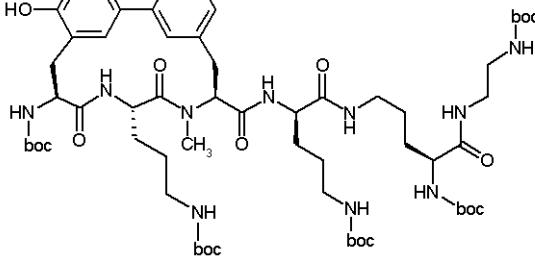
20

30

【0238】

次の表に挙げられている実施例120A～126Aは、実施例117Aの手順に準じて製造される。

【表20】

実施例番号	前駆物質実施例	構造	分析データ
120A	49A + 43A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.57$ 分 MS (ESI): $m/z = 1013$ ($M+H$) ⁺ .
121A	55A + 43A		LC-MS (方法1): $R_t = 2.5$ 分. MS (ESI): $m/z = 1013$ ($M+H$) ⁺ .
122A	106A + 43A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.46$ 分. MS (ESI): $m/z = 1043$ ($M+H$) ⁺ .
123A	85A + 46A		LC-MS (方法1): $R_t = 2.71$ 分 MS (ESI): $m/z = 1225$ ($M+H$) ⁺ .

10

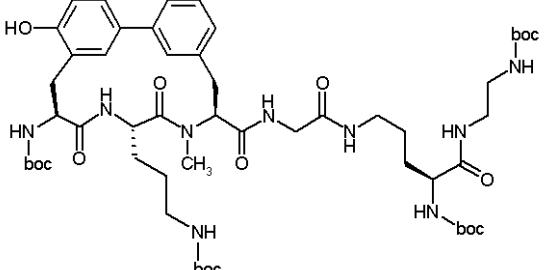
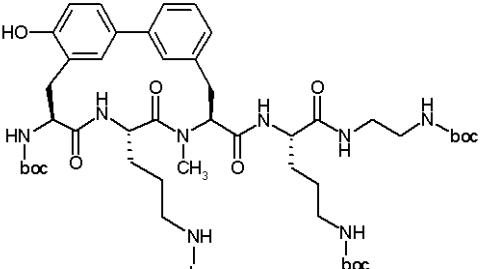
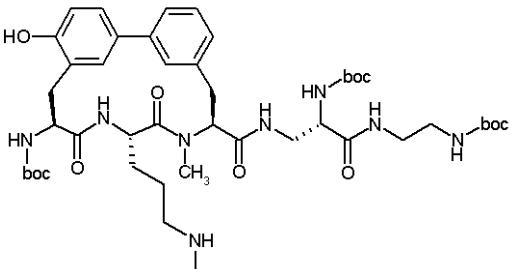
20

30

40

【0239】

【表21】

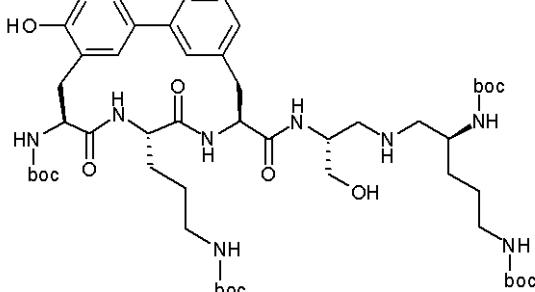
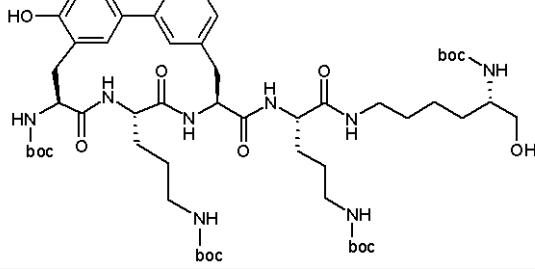
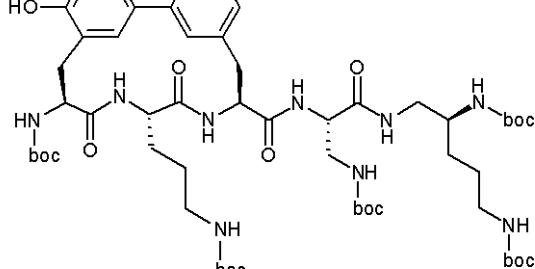
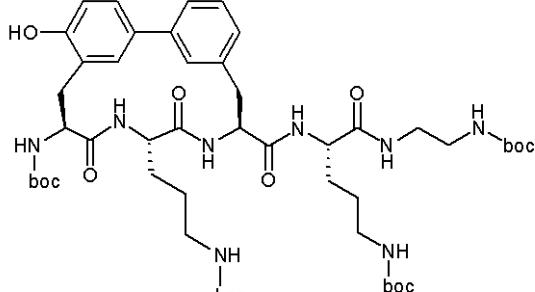
124A	89A + 46A		LC-MS (方法1): $R_t = 2.46$ 分 MS (ESI): $m/z = 1069$ ($M+H$) ⁺ .
125A	49A + 46A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.74$ 分 MS (ESI): $m/z = 1011$ ($M+H$) ⁺ .
126A	87A + 46A		LC-MS (方法2): $R_t = 2.47$ 分 MS (ESI): $m/z = 983$ ($M+H$) ⁺ .

【0240】

30

次の表に挙げられている実施例127A～149Aは、実施例113Aの手順に準じて製造される。

【表22】

実施例番号	前駆物質実施例	構造	分析データ
127A	59A + 44A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.59$ 分 MS (ESI): $m/z = 1027$ ($M+H$) ⁺ .
128A	105A + 44A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.65$ 分 MS (ESI): $m/z = 1069$ ($M+H$) ⁺ .
129A	67A + 44A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.82$ 分 MS (ESI): $m/z = 1126$ ($M+H$) ⁺ .
130A	49A + 44A		LC-MS (方法2): $R_t = 2.41$ 分 MS (ESI): $m/z = 997$ ($M+H$) ⁺ .

【0241】

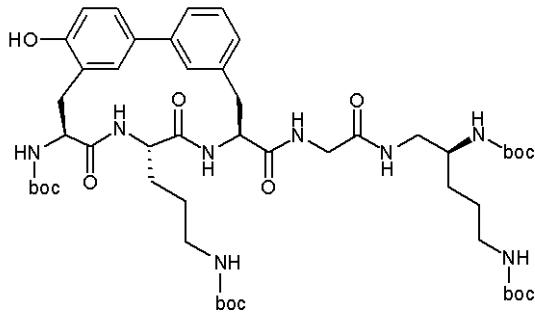
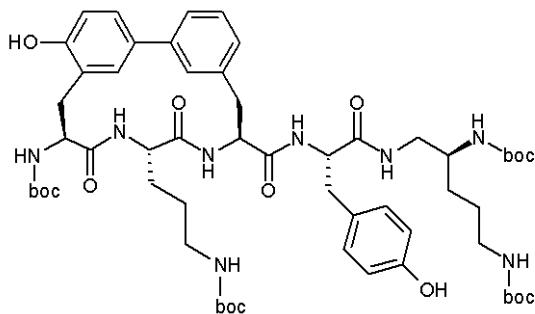
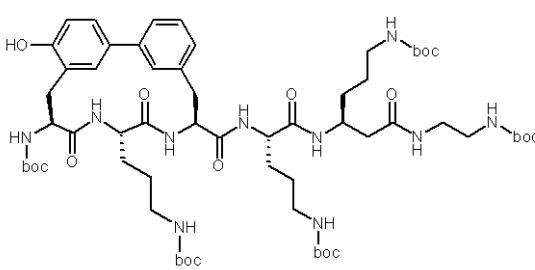
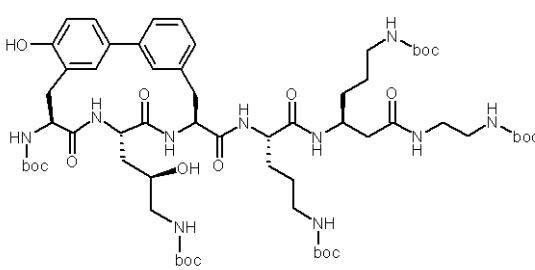
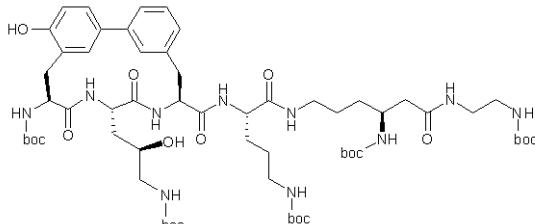
10

20

30

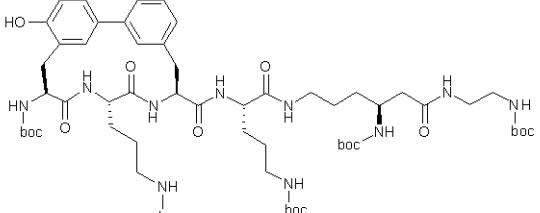
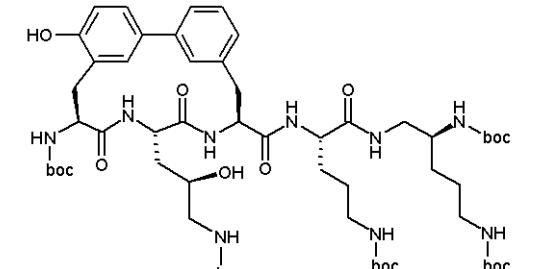
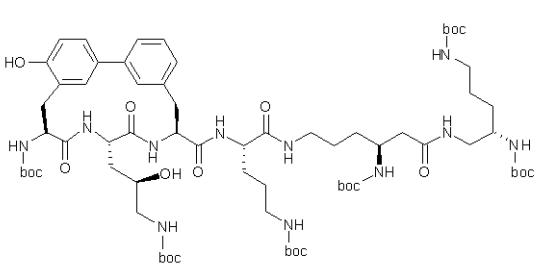
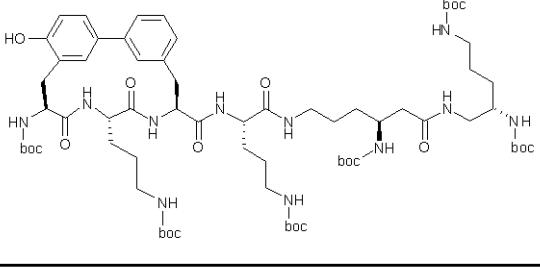
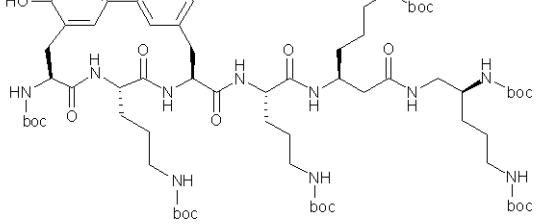
40

【表 2 3】

131A	55A + 44A		LC-MS (方法 1): $R_t = 2.56$ 分 MS (ESI): m/z = 997 ($M+H$) ⁺ .	10
132A	107A + 44A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.67$ 分 MS (ESI): m/z = 1103 ($M+H$) ⁺ .	
133A	71A + 44A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.56$ 分 MS (ESI): m/z = 1225 ($M+H$) ⁺ .	20
134A	71A + 43A		LC-MS (方法 1): $R_t = 2.64$ 分 MS (ESI): m/z = 1241 ($M+H$) ⁺ .	30
135A	75A + 43A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.47$ 分 MS (ESI): m/z = 1241 ($M+H$) ⁺ .	40

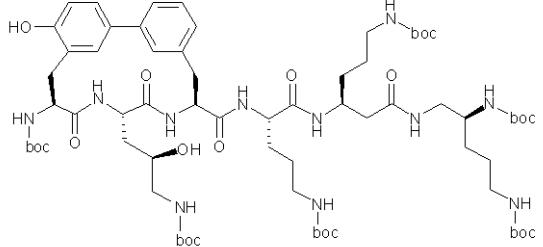
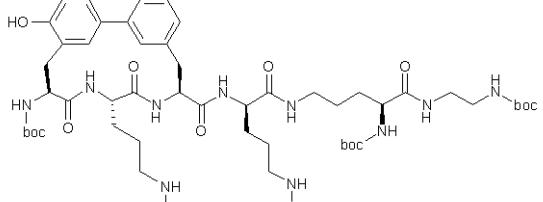
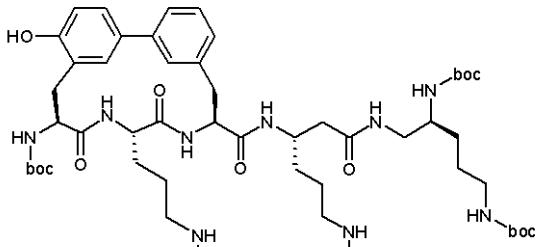
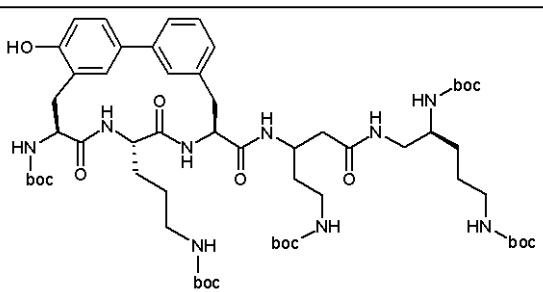
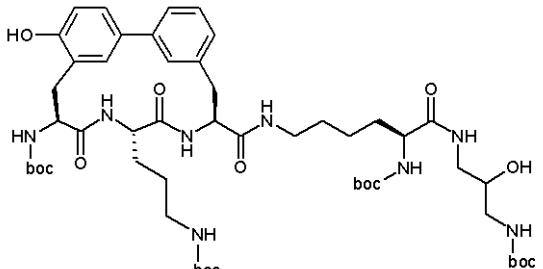
【0242】

【表 24】

136A	75A + 44A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.52$ 分 MS (ESI): $m/z = 1225$ ($M+H$) ⁺ .
137A	57A + 43A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.87$ 分 MS (ESI): $m/z = 1170$ ($M+H$) ⁺ . 10
138A	79A + 43A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.92$ 分 MS (ESI): $m/z = 1398$ ($M+H$) ⁺ . 20
139A	79A + 44A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.74$ 分 MS (ESI): $m/z = 1382$ ($M+H$) ⁺ . 30
140A	83A + 44A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.95$ 分 MS (ESI): $m/z = 1382$ ($M+H$) ⁺ .

【0243】

【表 25】

141A	83A + 43A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.72$ 分 MS (ESI): m/z = 1398 ($M+H$) ⁺ .
142A	85A + 44A		LC-MS (方法 1): $R_t = 2.66$ 分 MS (ESI): m/z = 1211 ($M+H$) ⁺ .
143A	81A + 44A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.82$ 分 MS (ESI): m/z = 1168 ($M+H$) ⁺ .
144A	91A + 44A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.65$ 分 MS (ESI): m/z = 1154 ($M+H$) ⁺ .
145A	109A + 44A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.3$ 分 MS (ESI): m/z = 1041 ($M+H$) ⁺ .

【0244】

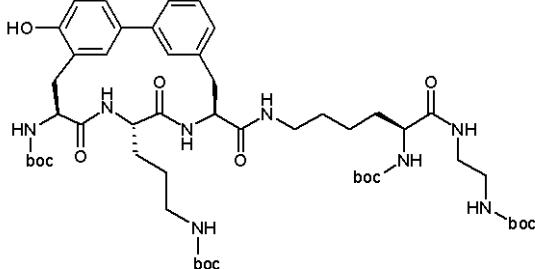
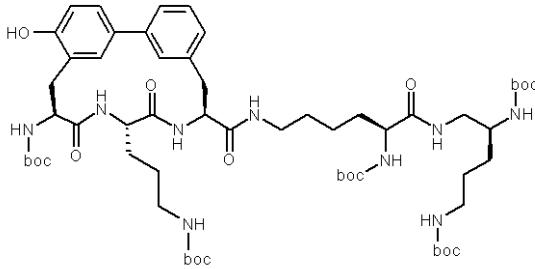
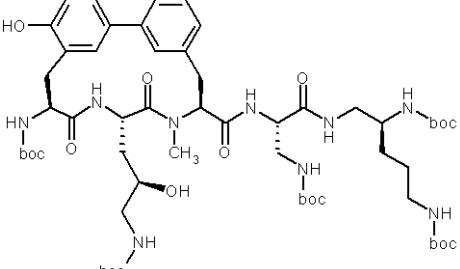
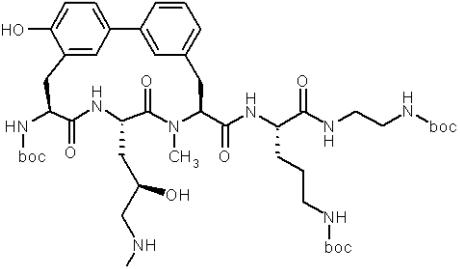
10

20

30

40

【表26】

146A	110A + 44A		LC-MS (方法2): $R_t = 2.38$ 分 MS (ESI): m/z = 1011 ($M+H$) ⁺ .
147A	111A + 44A		LC-MS (方法2): $R_t = 2.62$ 分 MS (ESI): m/z = 1168 ($M+H$) ⁺ .
148A	67A + 45A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.88$ 分 MS (ESI): m/z = 1156 ($M+H$) ⁺ .
149A	49A + 45A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.64$ 分 MS (ESI): m/z = 1027 ($M+H$) ⁺ .

【0245】

次の表に挙げられている実施例150A～187Aは、実施例48Aの手順に準じてかかるべき出発物質から製造される。

10

20

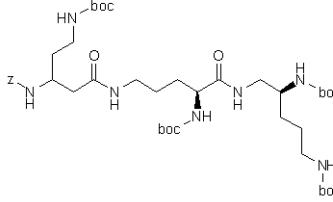
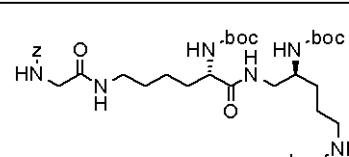
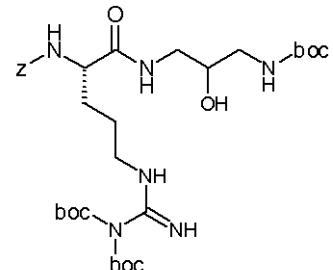
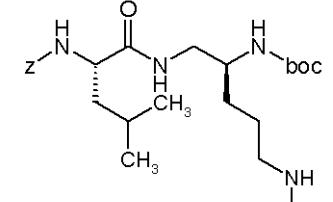
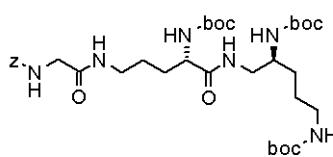
30

【表27】

実施例番号	構造	製造原料	分析データ
150A		N - [(ベンジルオキシ)カルボニル]-ベータ-アラニン および実施例53A	LC-MS (方法1): $R_t = 2.19$ 分 MS (ESI): $m/z = 523$ ($M+H$) ⁺
151A		N ² - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - N ⁵ - (tert-ブトキシカルボニル) - D - オルニチン および実施例111A	LC-MS (方法2): $R_t = 2.62$ 分 MS (ESI): $m/z = 894$ ($M+H$) ⁺
152A		N ⁵ - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - N ² - (tert-ブトキシカルボニル) - L - オルニチン および実施例53A	LC-MS (方法3): $R_t = 2.68$ 分 MS (ESI): $m/z = 666$ ($M+H$) ⁺
153A		3 - {[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - N - (tert-ブトキシカルボニル) - L - アラニンおよび 実施例190A	LC-MS (方法3): $R_t = 2.76$ 分 MS (ESI): $m/z = 852$ ($M+H$) ⁺
154A		(2S) - 4 - {[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル)-アミノ]ブタン酸 および実施例190A	LC-MS (方法3): $R_t = 2.75$ 分 MS (ESI): $m/z = 866$ ($M+H$) ⁺

【0246】

【表28】

155A		3 - {[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 5 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] ペントタン酸および 実施例190A	LC-MS (方法3): $R_t = 2.85$ 分 MS (ESI): m/z = 880 ($M+H$) ⁺	10
156A		N - [(ベンジルオキシ)カルボニル] グリシンおよび実施例 111A	LC-MS (方法2): $R_t = 2.32$ 分 MS (ESI): m/z = 737 ($M+H$) ⁺	20
157A		N^2 - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - N^5 - [[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]- (イミノ)メチル] - L-オルニチン およびtert-ブチル (3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル) カルバマート	LC-MS (方法2): $R_t = 2.58$ 分 MS (ESI): m/z = 681 ($M+H$) ⁺	30
158A		N - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - L-ロイシンおよび 実施例53A	LC-MS (方法2): $R_t = 2.53$ 分 MS (ESI): m/z = 565 ($M+H$) ⁺	40
159A		N - [(ベンジルオキシ)カルボニル] グリシンおよび実施例 190A	LC-MS (方法1): $R_t = 2.45$ 分 MS (ESI): m/z = 723 ($M+H$) ⁺	

【0247】

【表29】

160A		N ⁵ - [(ベンジルオキシ)カルボニル] -N ² - (tert-ブトキシカルボニル) -L-オルニチン および実施例110A	LC-MS (方法3): R _t = 2.53 分 MS (ESI): m/z = 737 (M+H) ⁺	
161A		N ⁵ - [(ベンジルオキシ)カルボニル] -N ² - (tert-ブトキシカルボニル) -L-オルニチン およびtert-ブチル(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバマート	LC-MS (方法3): R _t = 2.27 分 MS (ESI): m/z = 539 (M+H) ⁺	10
162A		(2S)-4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸 および実施例199A	LC-MS (方法3): R _t = 2.39 分 MS (ESI): m/z = 739 (M+H) ⁺	20
163A		(2S)-4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸 およびtert-ブチル(2-アミノエチル)カルバマート	LC-MS (方法3): R _t = 2.35 分 MS (ESI): m/z = 495 (M+H) ⁺	30
				40

【0248】

【表30】

164A		N ⁵ -[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-L-オルニチン および実施例201A	LC-MS (方法2): R _t = 2.30 分 MS (ESI): m/z = 709 (M+H) ⁺
165A		N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-ベータ-アラニン および実施例190A	LC-MS (方法3): R _t = 2.60 分 MS (ESI): m/z = 737 (M+H) ⁺
166A		3-{{[ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン および実施例104A	LC-MS (方法3): R _t = 2.47 分 MS (ESI): m/z = 695 (M+H) ⁺
167A		3-{{[ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン および実施例199A	LC-MS (方法3): R _t = 2.39 分 MS (ESI): m/z = 725 (M+H) ⁺
168A		N ⁵ -[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-L-オルニチン および実施例199A	LC-MS (方法3): R _t = 2.40 分 MS (ESI): m/z = 753 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【0249】

【表31】

169A		N ² - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - L-アルファーグルタミンおよび t e r t - ブチル(2-アミノエチル)カルバマート	LC-MS (方法3): R _t = 1.93 分 MS (ESI): m/z = 423 (M+H) ⁺
170A		N ² - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - N ⁵ - (t e r t - ブトキシカルボニル) - D-オルニチンおよび実施例207A	LC-MS (方法3): R _t = 2.26 分 MS (ESI): m/z = 637 (M+H) ⁺
171A		N ² - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - D-グルタミンおよび t e r t - ブチル(2-アミノエチル)カルバマート	LC-MS (方法3): R _t = 1.94 分 MS (ESI): m/z = 423 (M+H) ⁺
172A		N ² - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - N ⁵ - (t e r t - ブトキシカルボニル) - D-オルニチンおよび実施例209A	LC-MS (方法3): R _t = 2.25 分 MS (ESI): m/z = 637 (M+H) ⁺
173A		N - [(ベンジルオキシ)カルボニル] - L-ロイシンおよび実施例111A	LC-MS (方法2): R _t = 2.82 分 MS (ESI): m/z = 793 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【0250】

【表32】

174A		(2S)-4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸および実施例109A	LC-MS (方法3): R _t = 2.44分 MS (ESI): m/z = 753 (M+H) ⁺	10
175A		(2S)-4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸および実施例110A	LC-MS (方法3): R _t = 2.52分 MS (ESI): m/z = 723 (M+H) ⁺	
176A		(2S)-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-(フェニル)酢酸および実施例53A	LC-MS (方法2): R _t = 2.50分 MS (ESI): m/z = 585 (M+H) ⁺	20
177A		N ² , N ⁵ -ビス[(ベンジルオキシ)カルボニル]-L-O-アルニチンおよびtert-ブチル(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバマート	LC-MS (方法2): R _t = 2.15分 MS (ESI): m/z = 573 (M+H) ⁺	30
178A		N ² -[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N ⁵ -[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-D-アルニチンおよび実施例190A	LC-MS (方法3): R _t = 2.88分 MS (ESI): m/z = 880 (M+H) ⁺	40

【0251】

【表33】

179A		N—[(ベンジルオキシ)カルボニル]—ベーターアラニン および実施例111A	LC-MS (方法3): $R_t = 2.52$ 分 MS (ESI): m/z = 751 ($M+H$) ⁺
180A		N^5 —[(ベンジルオキシ)カルボニル]—N ² —(tert-ブトキシカルボニル)—L—オルニチン および実施例190A	LC-MS (方法3): $R_t = 2.76$ 分 MS (ESI): m/z = 880 ($M+H$) ⁺
181A		3—{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}—N—(tert-ブトキシカルボニル)—L—アラニンおよび実施例110A	LC-MS (方法1): $R_t = 2.46$ 分 MS (ESI): m/z = 709 ($M+H$) ⁺
182A		3—{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}—N—(tert-ブトキシカルボニル)—L—アラニンおよび実施例201A	LC-MS (方法2): $R_t = 2.31$ 分 MS (ESI): m/z = 681 ($M+H$) ⁺
183A		3—{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}—N—(tert-ブトキシカルボニル)—L—アラニンおよび実施例109A	LC-MS (方法1): $R_t = 2.38$ 分 MS (ESI): m/z = 739 ($M+H$) ⁺

10

20

30

40

【0252】

【表34】

184A		(2S)-4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタノン酸 および実施例201A	LC-MS (方法2): $R_t = 2.29$ 分 MS (ESI): m/z = 695 ($M+H$) ⁺
185A		(2S)-4-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタノン酸 およびtert-ブチル(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)カルバマート	LC-MS (方法1): $R_t = 2.38$ 分 MS (ESI): m/z = 525 ($M+H$) ⁺
186A		3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-N-[(tert-ブトキシカルボニル)アラニン]アラニン および実施例223A	LC-MS (方法1): $R_t = 2.36$ 分 MS (ESI): m/z = 711 ($M+H$) ⁺
187A		N^5 -{[(ベンジルオキシ)カルボニル]-N ² -(tert-ブトキシカルボニル)-L-オルニチン および実施例109A	LC-MS (方法3): $R_t = 2.44$ 分 MS (ESI): m/z = 767 ($M+H$) ⁺

10

20

30

40

【0253】

次の表に挙げられている実施例188A～224Aは、実施例49Aの手順に準じて該当する出発物質から製造される。

【表35】

実施例番号	構造	製造原料	分析データ
188A		実施例150A	MS (ESI) : m/z = 389 (M+H) ⁺
189A		実施例151A	MS (ESI) : m/z = 750 (M+H) ⁺
190A		実施例152A	MS (ESI) : m/z = 532 (M+H) ⁺
191A		実施例153A	MS (ESI) : m/z = 718 (M+H) ⁺
192A		実施例154A	MS (ESI) : m/z = 732 (M+H) ⁺
193A		実施例155A	LC-MS (方法2) : R _t = 1.78 分 MS (ESI) : m/z = 746 (M+H) ⁺
194A		実施例156A	MS (ESI) : m/z = 603 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【0254】

【表 3 6】

195 A		実施例 157 A	MS (ESI) : m/z = 547 (M+H) ⁺
196 A		実施例 158 A	LC-MS (方法 2) : R _t = 1.37 分 MS (ESI) : m/z = 431 (M+H) ⁺
197 A		実施例 159 A	LC-MS (方法 1) : R _t = 1.66 分 MS (ESI) : m/z = 589 (M+H) ⁺
198 A		実施例 160 A	MS (ESI) : m/z = 603 (M+H) ⁺
199 A		実施例 161 A	MS (ESI) : m/z = 405 (M+H) ⁺
200 A		実施例 162 A	MS (ESI) : m/z = 605 (M+H) ⁺

【 0 2 5 5 】

【表37】

201A		実施例163A	MS (ESI): m/z = 361 (M+H) ⁺
202A		実施例164A	MS (ESI): m/z = 575 (M+H) ⁺
203A		実施例165A	LC-MS (方法2): R _t = 1.56 分 MS (ESI): m/z = 603 (M+H) ⁺
204A		実施例166A	MS (ESI): m/z = 561 (M+H) ⁺
205A		実施例167A	MS (ESI): m/z = 591 (M+H) ⁺
206A		実施例168A	MS (ESI): m/z = 619 (M+H) ⁺
207A		実施例169A	LC-MS (方法10): R _t = 2.23 分 MS (ESI): m/z = 289 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【0256】

【表38】

208A		実施例170A	LC-MS (方法2): R _t = 1.11 分 MS (ESI): m/z = 503 (M+H) ⁺
209A		実施例171A	LC-MS (方法10): R _t = 2.20 分 MS (ESI): m/z = 289 (M+H) ⁺
210A		実施例172A	LC-MS (方法2): R _t = 1.10 分 MS (ESI): m/z = 503 (M+H) ⁺
211A		実施例173A	MS (ESI): m/z = 659 (M+H) ⁺
212A		実施例174A	MS (ESI): m/z = 619 (M+H) ⁺
213A		実施例175A	MS (ESI): m/z = 589 (M+H) ⁺
214A		実施例176A	LC-MS (方法2): R _t = 1.33 分 MS (ESI): m/z = 451 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【0257】

【表39】

215A		実施例187A	MS (ESI): m/z = 633 (M+H) ⁺
216A		実施例178A	LC-MS (方法2): R _t = 1.79 分 MS (ESI): m/z = 746 (M+H) ⁺
217A		実施例179A	MS (ESI): m/z = 617 (M+H) ⁺
218A		実施例180A	MS (ESI): m/z = 746 (M+H) ⁺
219A		実施例181A	MS (ESI): m/z = 575 (M+H) ⁺
220A		実施例182A	MS (ESI): m/z = 547 (M+H) ⁺
221A		実施例183A	MS (ESI): m/z = 605 (M+H) ⁺
222A		実施例184A	MS (ESI): m/z = 561 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【0258】

【表 4-0】

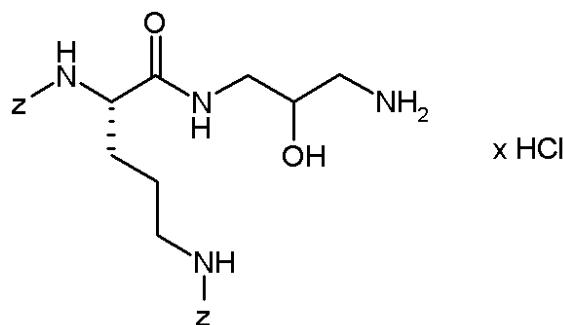
223 A		実施例 185 A	MS (ESI): m/z = 391 (M+H) ⁺
224 A		実施例 186 A	MS (ESI): m/z = 577 (M+H) ⁺

【 0 2 5 9 】

实施例 2 2 5 A

ベンジル ((4S)-5-[(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-4-{ [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-5-オキソペンチル)カルバマート・塩酸塩

【化 1 4 1】



0 度、4 N 塩化水素 - ジオキサン溶液 6.8 ml を、1 ml のジオキサン中の実施例 187 A からの化合物 0.263 g (0.46 mmol) の溶液に加える。室温で 2 時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体を高真空のもとで一定の重量になるまで乾燥する。

收量: 0.205 g (理論量の 88%)

LC-MS (方法 2): $R_t = 1.47$ 分

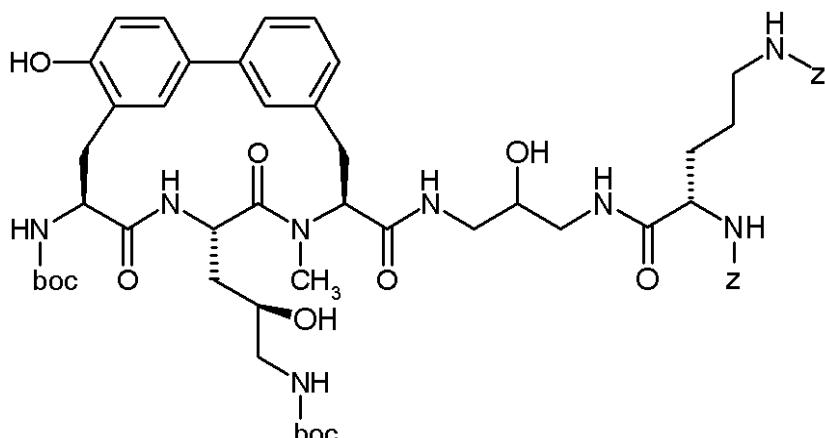
MS (EI): $m/z = 473$ ($M - HCl + H$)⁺

【 0 2 6 0 】

実施例 2 2 6 A

ベンジル [(1 S) - 4 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 1 - ({ [3 - ({ [(8 S , 1 1 S , 1 4 S) - 1 4 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 1 1 - { (2 R) - 3 - [(t e r t - プトキシカルボニル) アミノ] - 2 - ヒドロキシプロピル } - 1 7 - ヒドロキシ - 9 - メチル - 1 0 , 1 3 - ジオキソ - 9 , 1 2 - ジアザトリリシクロ [1 4 . 3 . 1 . 1 ² , ⁶] ヘンイコサ - 1 (2 0) , 2 (2 1) , 3 , 5 , 1 6 , 1 8 - ヘキサエン - 8 - イル] カルボニル } アミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル] アミノ } カルボニル) ブチル] カルバマート

【化142】



10

実施例45Aからの化合物25mg(0.037mmol)を、1.0mlのDMFに溶解し、0℃に冷却する。PyBOP 21mg(0.041mmol)およびジイソプロピルアミン15mg(0.11mmol)を加える。30分後、実施例225Aからの化合物24.7mg(0.048mmol)を加え、この混合物を12時間室温で攪拌する。この反応混合物を真空中、ロータリーエバポレーターで濃縮し、次にSephadex-LH20(移動相：メタノール/酢酸0.25%)によるクロマトグラフィーによって精製する。

収量: 12.7 mg (理論量の30%)

20

LC-MS(方法3): $R_t = 2.61$ 分

MS(ESI): $m/z = 1125$ ($M+H$)⁺

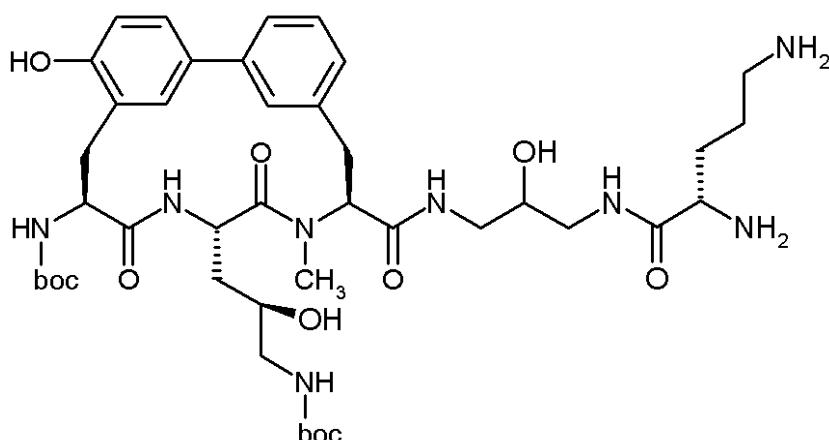
【0261】

実施例227A

tert-ブチル { (2R)-3-[(8S,11S,14S)-14-[(tert-ブトキカルボニル)アミノ]-17-ヒドロキシ-8-({ [2-ヒドロキシ-3-(L-オルニチルアミノ)プロピル]アミノ}カルボニル)-9-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-11-イル]-2-ヒドロキシプロピル}カルバマート

30

【化143】



40

実施例226Aからの化合物12.7mg(0.011mmol)を、5mlのエタノールに溶解し、5mgのPd/C(10%)を加え、この混合物を大気圧下、水素雰囲気下で12時間水素添加する。吸引ろ過を行い、この反応混合物を真空中で濃縮し、そしてこの粗生成物は、更に精製することなく、次の工程で使用される。

収量: 11 mg (理論量の95%)

50

LC-MS(方法2): $R_t = 1.26$ 分

MS(ESI): $m/z = 857$ ($M+H$)⁺

【0262】

次の表に挙げられている実施例228Aおよび229Aは、実施例112Aの手順に準じて製造される。

【表41】

実施例番号	前駆物質実施例	構造	分析データ
228A	43A + 198A		LC-MS (方法2): $R_t = 2.41$ 分 MS (ESI): $m/z = 1241$ ($M+H$) ⁺ .
229A	43A + 213A		LC-MS (方法2): $R_t = 2.41$ 分 MS (ESI): $m/z = 1227$ ($M+H$) ⁺ .

10

20

【0263】

次の表に挙げられている実施例230A～254Aは、実施例117Aの手順に準じて製造される。

【表42】

実施例番号	前駆物質実施例	構造	分析データ
230A	44A + 216A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.76$ 分 MS (ESI): m/z = 1368 ($M+H$) ⁺ .
231A	47A + 67A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.71$ 分 MS (ESI): m/z = 1140 ($M+H$) ⁺ .
232A	44A + 193A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.72$ 分 MS (ESI): m/z = 1368 ($M+H$) ⁺ .
233A	44A + 197A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.51$ 分 MS (ESI): m/z = 1211 ($M+H$) ⁺ .
234A	43A + 200A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.61$ 分 MS (ESI): m/z = 1243 ($M+H$) ⁺ .

10

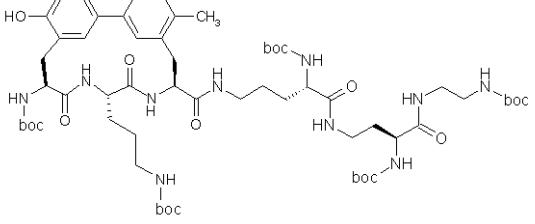
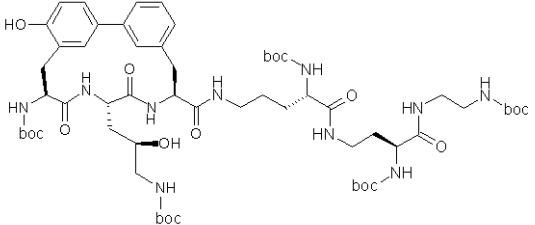
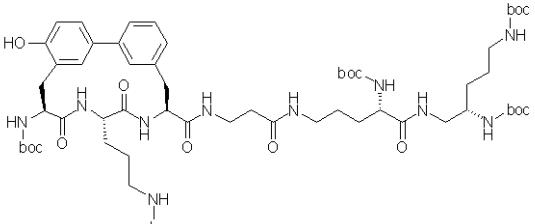
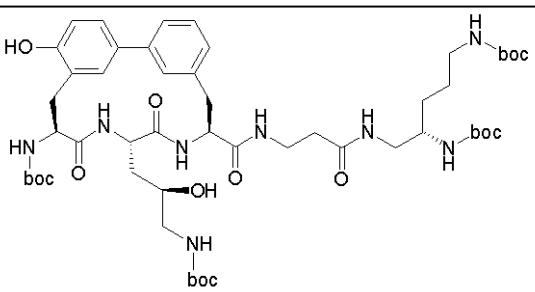
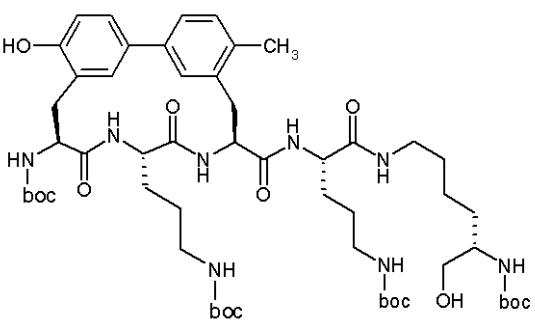
20

30

40

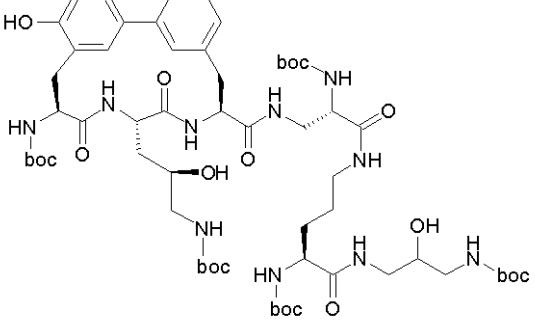
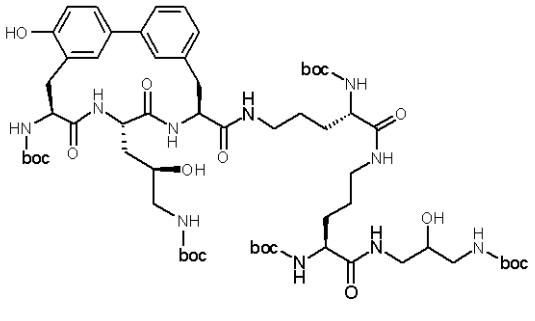
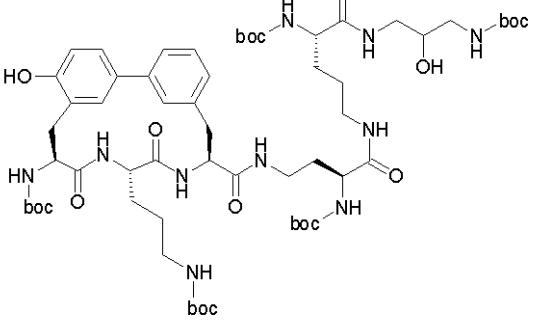
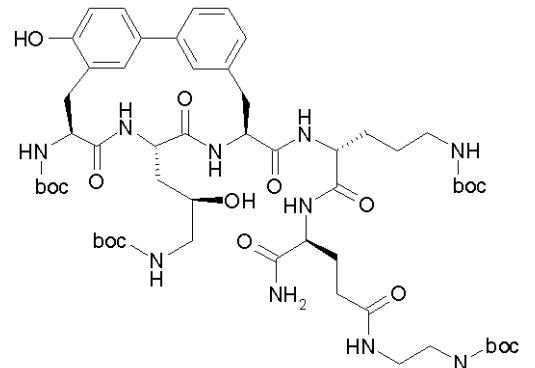
【0264】

【表43】

235A	47A + 202A		LC-MS (方法 1): $R_t = 2.65$ 分 MS (ESI): m/z = 1211 ($M+H$) ⁺ .
236A	43A + 202A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.39$ 分 MS (ESI): m/z = 1213 ($M+H$) ⁺ . 10
237A	44A + 203A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.51$ 分 MS (ESI): m/z = 1225 ($M+H$) ⁺ . 20
238A	43A + 188A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.33$ 分 MS (ESI): m/z = 1027 ($M+H$) ⁺ .
239A	47A + 105A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.63$ 分 MS (ESI): m/z = 1083 ($M+H$) ⁺ . 30

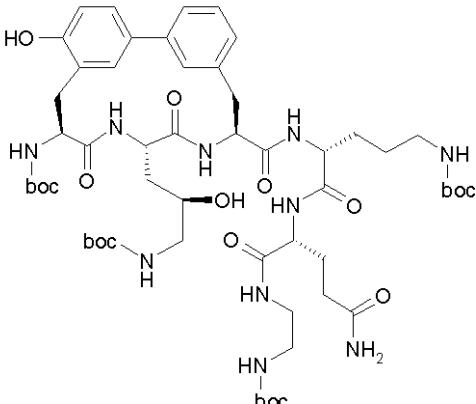
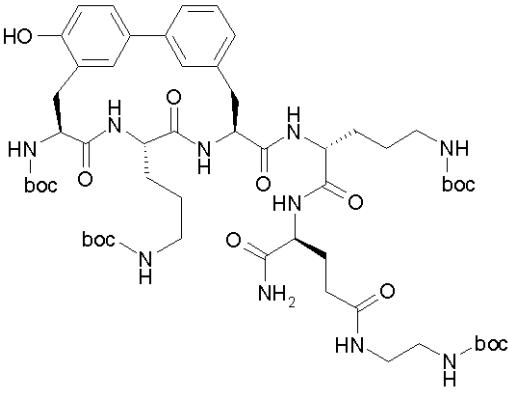
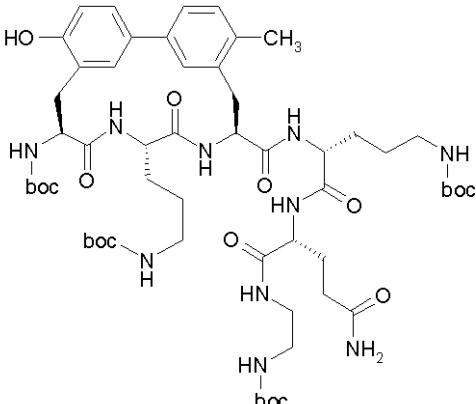
【0265】

【表 44】

240A	43A + 205A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.64$ 分 MS (ESI): m/z = 1229 ($M+H$) ⁺ .	10
241A	43A + 206A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.56$ 分 MS (ESI): m/z = 1257 ($M+H$) ⁺ .	20
242A	44A + 200A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.67$ 分 MS (ESI): m/z = 1227 ($M+H$) ⁺ .	30
243A	43A + 208A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.42$ 分 MS (ESI): m/z = 1141 ($M+H$) ⁺ .	40

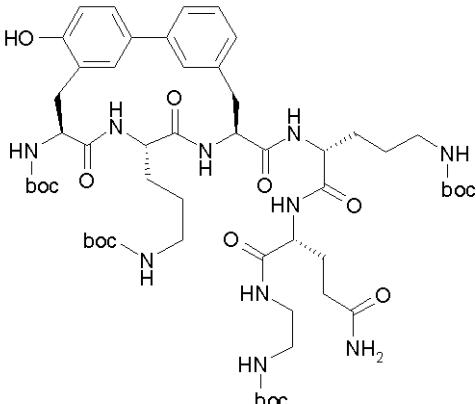
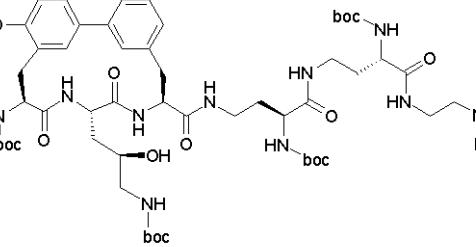
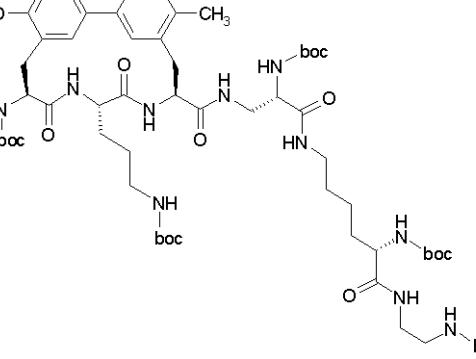
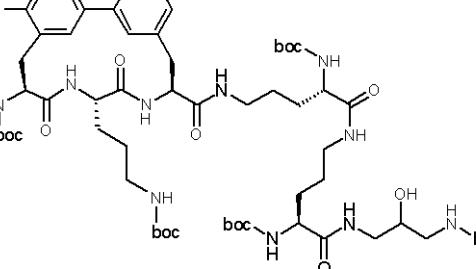
【0266】

【表45】

244A	43A + 210A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.42$ 分 MS (ESI): m/z = 1141 ($M+H$) ⁺ .	10
245A	47A + 208A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.51$ 分 MS (ESI): m/z = 1139 ($M+H$) ⁺ .	20
246A	47A + 210A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.51$ 分 MS (ESI): m/z = 1139 ($M+H$) ⁺ .	30

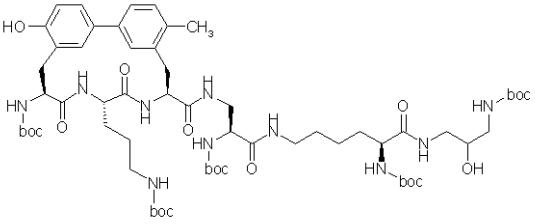
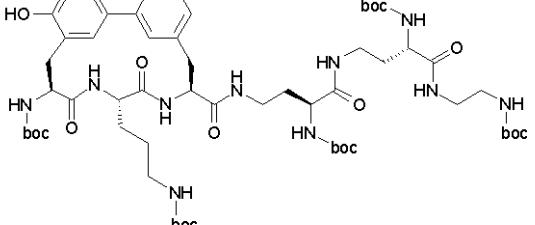
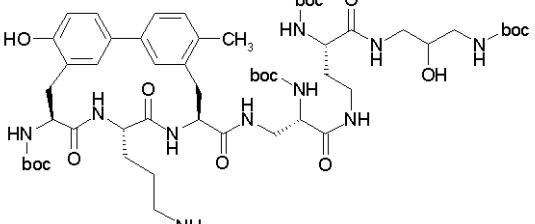
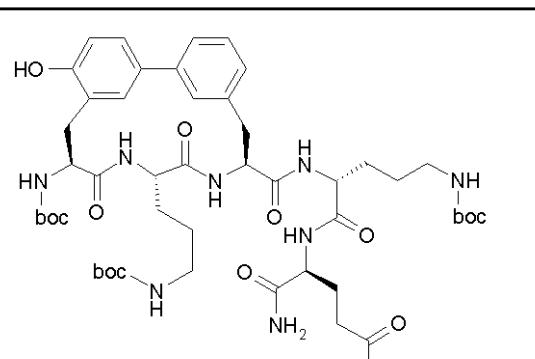
【0267】

【表 4 6】

247A	44A + 210A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.46$ 分 MS (ESI): m/z = 1125 ($M+H$) ⁺ .	10
248A	43A + 222A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.63$ 分 MS (ESI): m/z = 1199 ($M+H$) ⁺ .	20
249A	47A + 206A		LC-MS (方法 1): $R_t = 2.72$ 分 MS (ESI): m/z = 1211 ($M+H$) ⁺ .	30
250A	44A + 206A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.65$ 分 MS (ESI): m/z = 1241 ($M+H$) ⁺ .	40

【0268】

【表47】

251A	47A + 221A		LC-MS (方法1): $R_t = 2.61$ 分 MS (ESI): m/z = 1241 ($M+H$) ⁺ .
252A	44A + 222A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.71$ 分 MS (ESI): m/z = 1183 ($M+H$) ⁺ .
253A	47A + 224A		LC-MS (方法1): $R_t = 2.60$ 分 MS (ESI): m/z = 1199 ($M+H$) ⁺ .
254A	44A + 208A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.45$ 分 MS (ESI): m/z = 1125 ($M+H$) ⁺ .

10

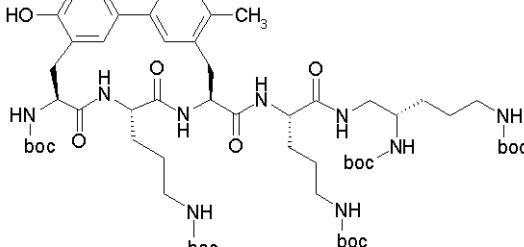
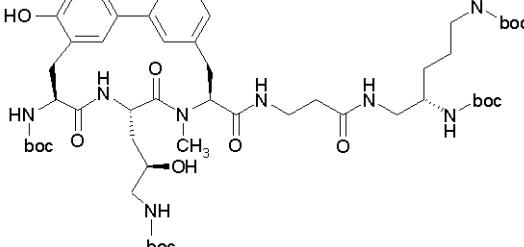
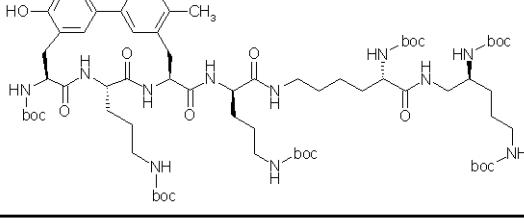
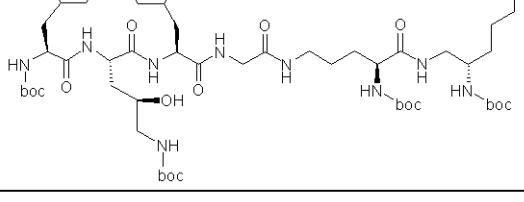
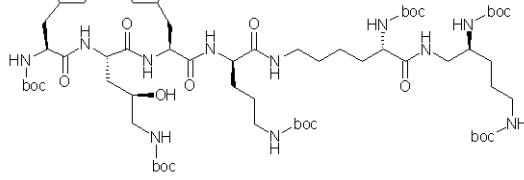
20

30

【0269】

次の表に挙げられている実施例 255A ~ 281A は、実施例 113A の手順に準じて製造される。

【表48】

実施例番号	前駆物質実施例	構造	分析データ
255A	47A + 57A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.73$ 分 MS (ESI): $m/z = 1168$ ($M+H$) ⁺ . 10
256A	45A + 188A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.42$ 分 MS (ESI): $m/z = 1041$ ($M+H$) ⁺ .
257A	47A + 189A		LC-MS (方法 3): $R_t = 3.02$ 分 MS (ESI): $m/z = 1396$ ($M+H$) ⁺ . 20
258A	43A + 194A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.65$ 分. MS (ESI): $m/z = 1241$ ($M+H$) ⁺ . 30
259A	43A + 189A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.90$ 分 MS (ESI): $m/z = 1398$ ($M+H$) ⁺ .

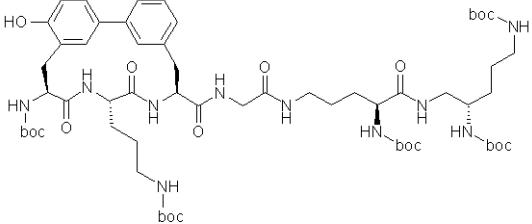
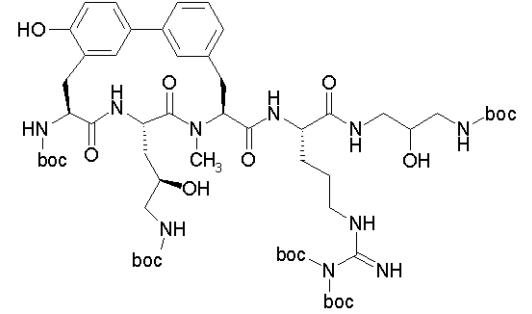
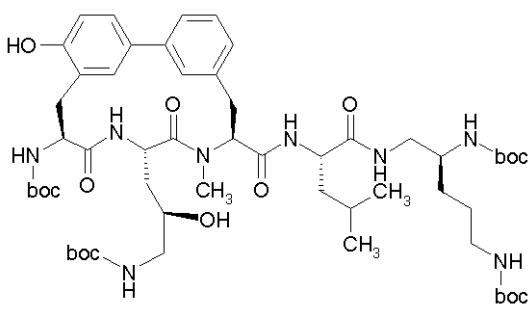
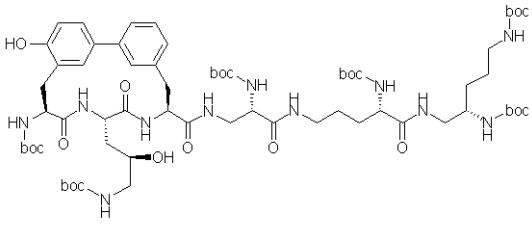
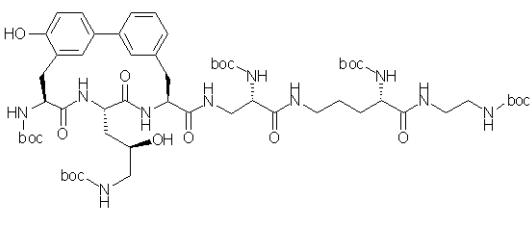
【0270】

【表49】

260A	44A + 189A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.96$ 分 MS (ESI): m/z = 1382 ($M+H$) ⁺ .
261A	44A + 192A		LC-MS (方法2): $R_t = 2.67$ 分 MS (ESI): m/z = 1354 ($M+H$) ⁺ . 10
262A	43A + 217A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.63$ 分 MS (ESI): m/z = 1255 ($M+H$) ⁺ . 20
263A	47A + 217A		LC-MS (方法2): $R_t = 2.57$ 分 MS (ESI): m/z = 1253 ($M+H$) ⁺ .
264A	44A + 218A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.95$ 分 MS (ESI): m/z = 1368 ($M+H$) ⁺ . 30
265A	43A + 218A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.90$ 分 MS (ESI): m/z = 1384 ($M+H$) ⁺ . 40

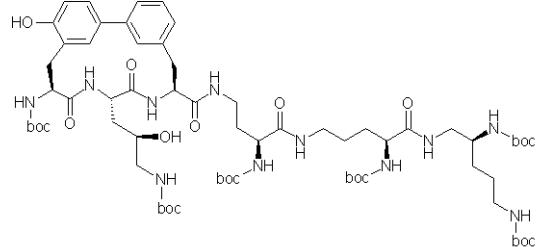
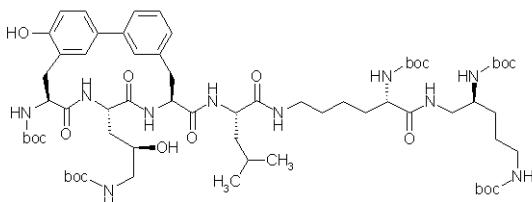
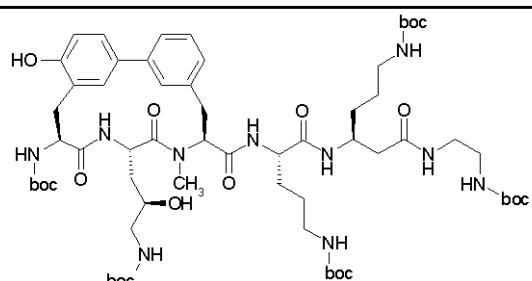
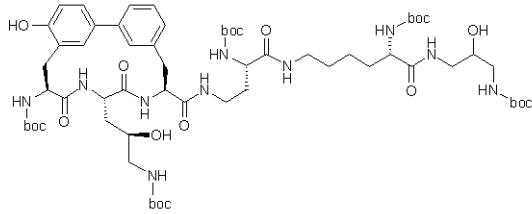
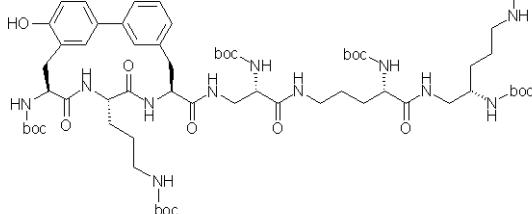
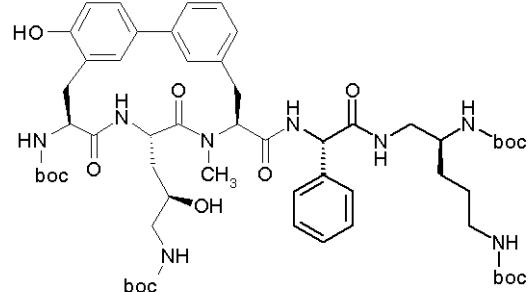
【0271】

【表 50】

266A	44A + 194A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.52$ 分 MS (ESI): $m/z = 1225$ ($M+H$) ⁺ .
267A	45A + 195A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.96$ 分 MS (ESI): $m/z = 1199$ ($M+H$) ⁺ . 10
268A	45A + 196A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.87$ 分 MS (ESI): $m/z = 1083$ ($M+H$) ⁺ . 20
269A	43A + 191A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.66$ 分 MS (ESI): $m/z = 1356$ ($M+H$) ⁺ . 30
270A	43A + 204A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.18$ 分 MS (ESI): $m/z = 1199$ ($M+H$) ⁺ .

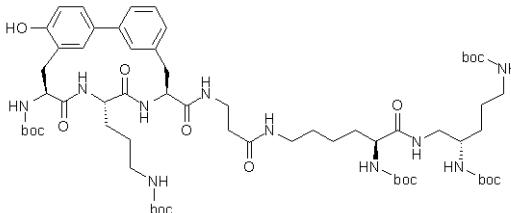
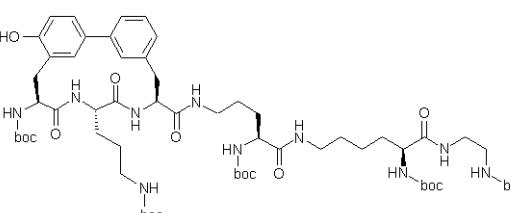
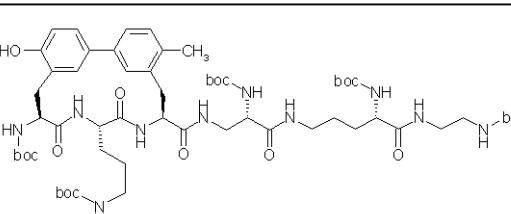
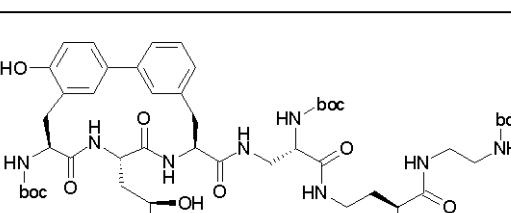
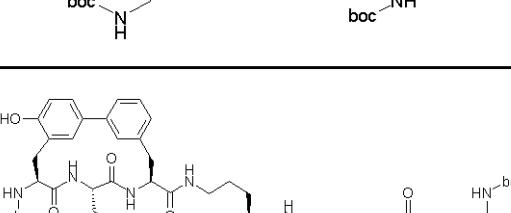
【0272】

【表 5 1】

271A	43A + 192A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.88$ 分 MS (ESI): m/z = 1370 ($M+H$) ⁺ .	
272A	43A + 211A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.87$ 分 MS (ESI): m/z = 1297 ($M+H$) ⁺ .	10
273A	45A + 71A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.56$ 分 MS (ESI): m/z = 1255 ($M+H$) ⁺ .	20
274A	43A + 212A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.35$ 分 MS (ESI): m/z = 1257 ($M+H$) ⁺ .	
275A	44A + 191A		LC-MS (方法 2): $R_t = 2.71$ 分 MS (ESI): m/z = 1340 ($M+H$) ⁺ .	30
276A	45A + 214A		LC-MS (方法 3): $R_t = 2.81$ 分 MS (ESI): m/z = 1103 ($M+H$) ⁺ .	40

【0273】

【表52】

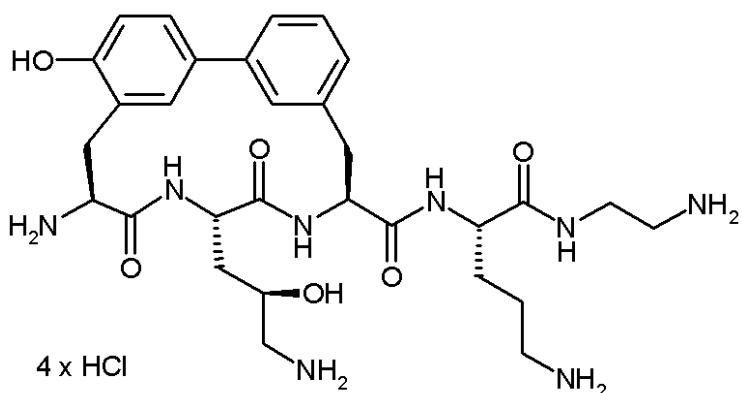
277A	44A + 217A		LC-MS (方法2): $R_t = 2.52$ 分 MS (ESI): m/z = 1239 ($M+H$) ⁺ .
278A	44A + 198A		LC-MS (方法1): $R_t = 2.61$ 分 MS (ESI): m/z = 1225 ($M+H$) ⁺ . 10
279A	47A + 204A		LC-MS (方法2): $R_t = 2.52$ 分 MS (ESI): m/z = 1239 ($M+H$) ⁺ . 20
280A	43A + 220A		LC-MS (方法1): $R_t = 2.57$ 分 MS (ESI): m/z = 1185 ($M+H$) ⁺ .
281A	43A + 215A		LC-MS (方法3): $R_t = 2.52$ 分 MS (ESI): m/z = 1271 ($M+H$) ⁺ . 30

【0274】

代表的実施態様実施例1

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-((1S)-4-アミノ-1-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}ブチル)-11-[{(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル}-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・四塩酸塩

【化144】



0 で、4 N 塩化水素 - ジオキサン溶液0.084 mlを、1 mlのジオキサン中の実施例120Aからの化合物5.7 mg (0.006 mmol)の溶液に加える。室温で2時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 3.3 mg (理論量の77%)

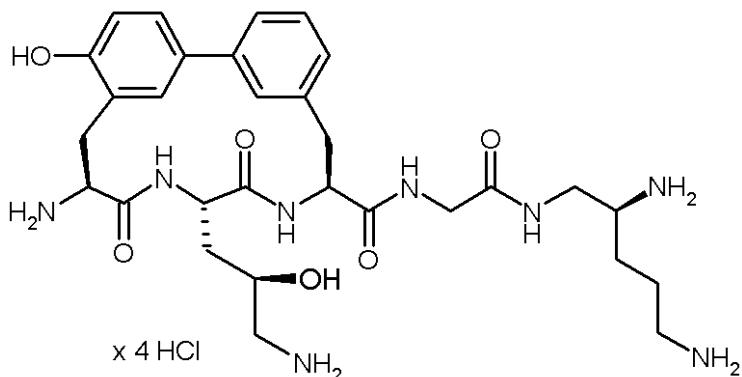
MS (ESI): $m/z = 612$ ($M-4HCl+H$)⁺.

【0275】

実施例2

(8S,11S,14S)-14-アミノ-11-[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-N-(2-{[(2S)-2,5-ジアミノペンチル]アミノ}-2-オキソエチル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]-ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・四塩酸塩

【化145】



0 で、4 N 塩化水素 - ジオキサン溶液0.062 mlを、1 mlのジオキサン中の実施例121Aからの化合物4.2 mg (0.004 mmol)の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 2 mg (理論量の64%)

MS (ESI): $m/z = 613$ ($M-4HCl+H$)⁺.

【0276】

実施例3

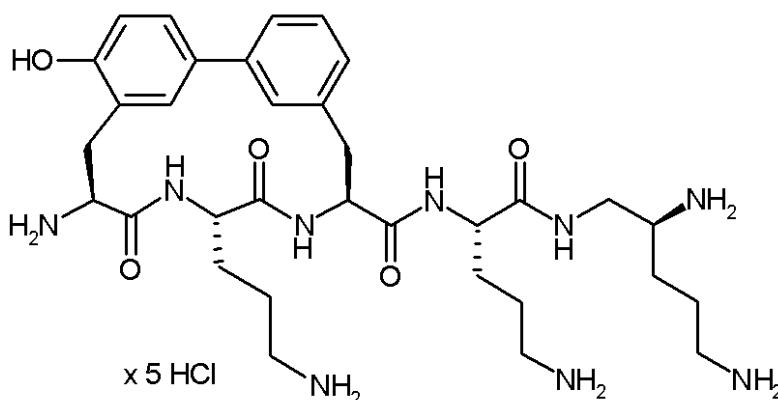
(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-[(1S)-4-アミノ-1-({[(2S)-2,5-ジアミノペンチル]アミノ}カルボニル)ブチル]-11-(3-アミノプロピル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]-ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・五塩酸塩

30

40

50

【化146】



0 度、4N 塩化水素 - ジオキサン溶液 0.4 ml を、1 ml のジオキサン中の実施例 113 A からの化合物 22.8 mg (0.02 mmol) の溶液に加える。室温で 3 時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 15.3 mg (理論量の 93%)

MS (ESI): $m/z = 654 (\text{M}-5\text{HCl}+\text{H})^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.55-1.95$ (m, 12H), 2.8-3.2 (m, 9H), 3.3-3.7 (m, 4H), 4.29 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D_2O のもとで), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H). 20

【0277】

実施例 4

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-[(1S)-4-アミノ-1-({ [(2S)-2,5-ジアミノペンチル]アミノ}カルボニル)ブチル]-11-(3-アミノプロピル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・ペント(ヒドロトリフルオロアセタート)

四塩酸塩としての実施例 3 は、分取 HPLC (Reprosil ODS-A、移動相 アセトニトリル / 0.2% トリフルオロ酢酸水溶液 5 : 95 95 : 5) によってテトラ(ヒドロトリフルオロアセタート) に変換される。

LC-MS (方法 10): $R_t = 2.21$ 分

MS (ESI): $m/z = 654 (\text{M}-5\text{TFA}+\text{H})^+$.

【0278】

実施例 5

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-{ (4S)-4-アミノ-5-[(2-アミノエチル)アミノ]-5-オキソペンチル}-11-[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・四塩酸塩

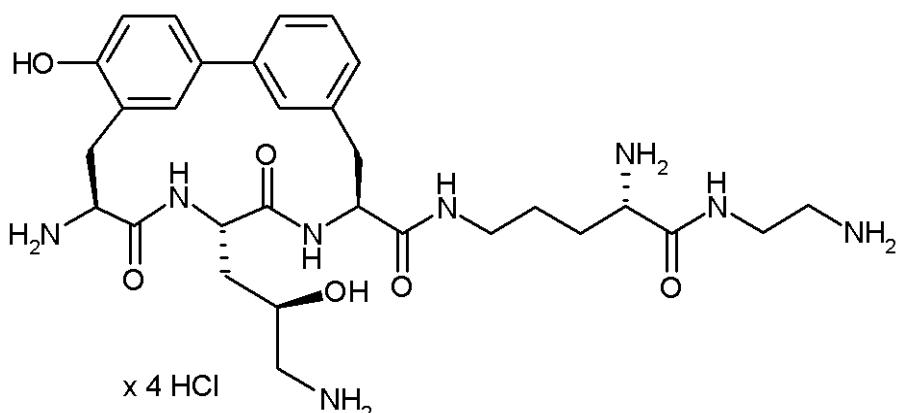
10

20

30

40

【化147】



0 度、4N 塩化水素 - ジオキサン溶液 0.27m1 を、1m1 のジオキサン中の実施例 117A からの化合物 4.6 mg (0.005 mmol) の溶液に加える。室温で 3 時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固形物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 3.4 mg (理論量の99%)

MS (ESI): m/z = 613 (M-4HCl+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.47-1.67 (m, 2H), 1.75-2.09 (m, 4H), 2.89 (m_c, 1H), 2.95-3.25 (m, 7H), 3.3 (m_c, 1H), 3.4 (m_c, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.86 (m_c, 1H), 3.98 (m_c, 1H), 4.44 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

20

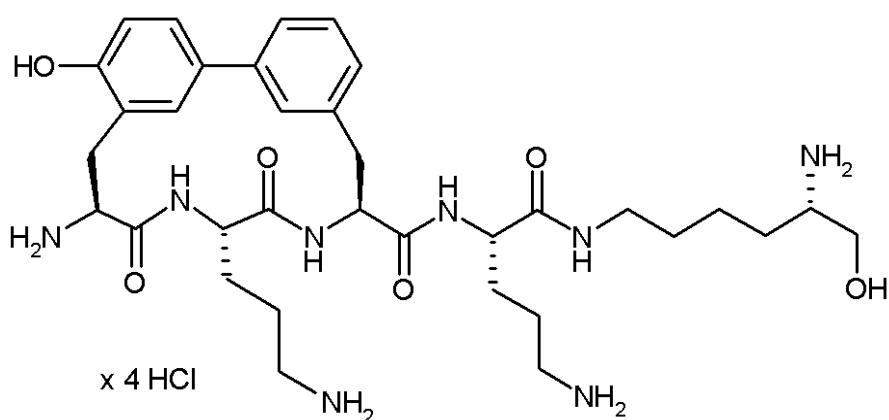
【0279】

実施例 6

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-[[(1S)-4-アミノ-1-([(5S)-5-アミノ-6-ヒドロキシヘキシリ]アミノ)カルボニル]ブチル]-11-(3-アミノプロピル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・四塩酸塩

30

【化148】



0 度、4N 塩化水素 - ジオキサン溶液 0.87m1 を、1m1 のジオキサン中の実施例 128A からの化合物 6.2 mg (0.058 mmol) の溶液に加える。室温で 3 時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固形物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 46 mg (理論量の97%)

LC-MS (方法 10): R_t = 1.84 分

50

MS (ESI): m/z = 669 (M-4HCl+H)⁺.

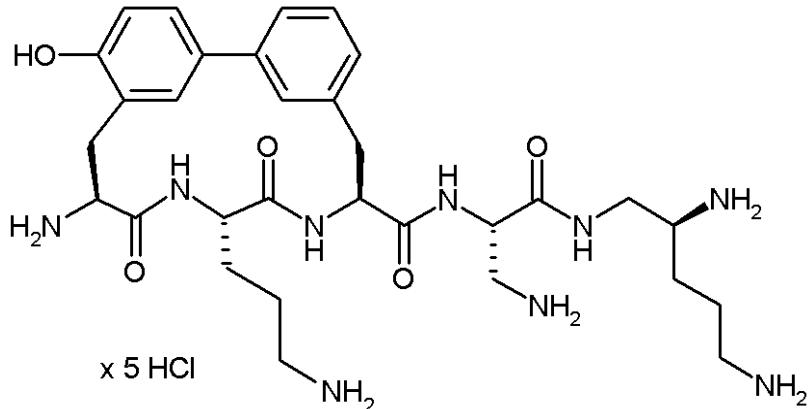
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.25-1.95 (m, 14H), 2.9-3.3 (m, 10H), 3.5-3.8 (m, 3H), 4.19 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

【0280】

実施例7

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-((1S)-1-(アミノメチル)-2-[{(2S)-2,5-ジアミノペンチル]アミノ}-2-オキソエチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・五塩酸塩

【化149】



0で、4N 塩化水素-ジオキサン溶液0.94mlを、1mlのジオキサン中の実施例129Aからの化合物70mg (0.062mmol) の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 50 mg (理論量の99%)

MS (ESI): m/z = 626 (M-5HCl+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.55-1.95 (m, 8H), 2.9-3.2 (m, 6H), 3.26 (m_c, 1H), 3.3-3.7 (m, 7H), 4.47 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

【0281】

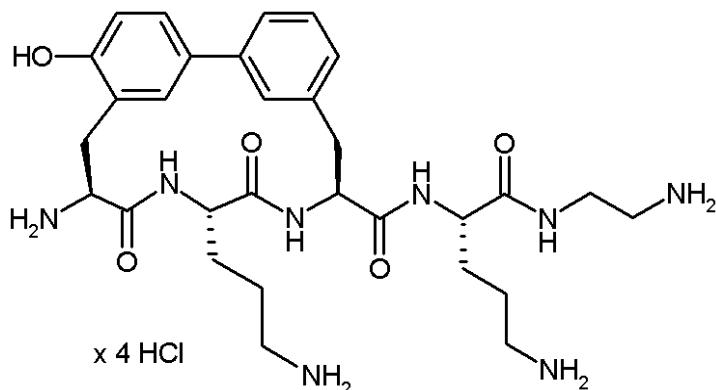
実施例8

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-((1S)-4-アミノ-1-{[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル}ブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・四塩酸塩

30

40

【化150】



0 で、4N 塩化水素 - ジオキサン溶液 0.181m l を、1m l のジオキサン中の実施例130Aからの化合物 12mg (0.012mmol) の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 8.8 mg (理論量の99%)

MS (ESI): m/z = 597 (M-4HCl+H)⁺.

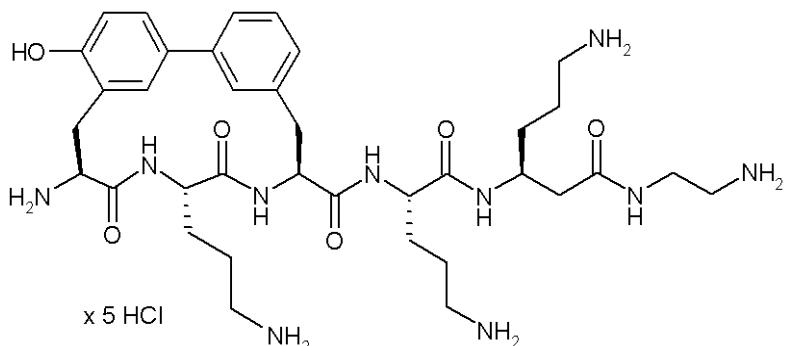
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.55-1.95 (m, 8H), 2.9-3.2 (m, 8H), 3.4-3.7 (m, 4H), 4.25 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

【0282】

実施例9

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-((1S)-4-アミノ-1-{[(1S)-4-アミノ-1-{[2-(アミノエチル)アミノ]-2-オキソエチル}ブチル]アミノ}カルボニル)ブチル-11-(3-アミノプロピル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・五塩酸塩

【化151】



0 で、4N 塩化水素 - ジオキサン溶液 0.29m l を、1m l のジオキサン中の実施例133Aからの化合物 24mg (0.02mmol) の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 17.5 mg (理論量の99%)

MS (ESI): m/z = 725 (M-5HCl+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.45-2.0 (m, 12H), 2.36 (m_c, 1H), 2.9-3.2 (m, 11H), 3.4-3.7 (m, 4H), 4.1-4.25 (m, 2H), 4.47 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

40

50

40

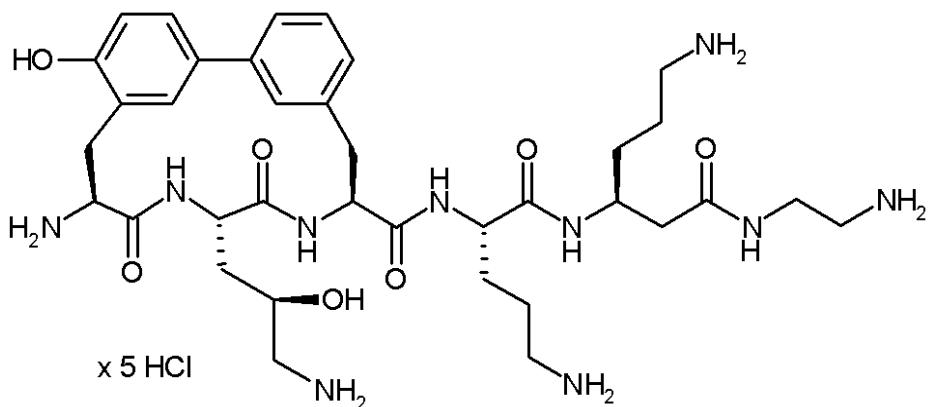
50

【0283】

実施例10

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-[(1S)-4-アミノ-1-{[(1S)-4-アミノ-1-{2-[2-アミノエチル]アミノ]-2-オキソエチル}ブチル]アミノ]カルボニル}ブチル)-11-[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・五塩酸塩

【化152】



0で、4N 塩化水素-ジオキサン溶液0.16mlを、1mlのジオキサン中の実施例134Aからの化合物13mg(0.01mmol)の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 9.5 mg (理論量の99%)

MS (ESI): m/z = 741 (M-5HCl+H)⁺.

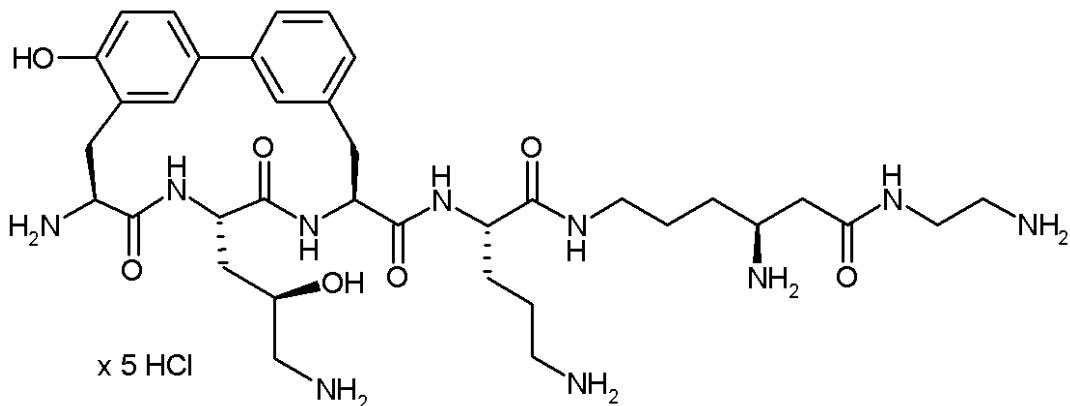
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.4-2.05 (m, 10H), 2.37 (m_c, 1H), 2.53 (m_c, 1H), 2.8-3.2 (m, 10H), 3.3-3.7 (m, 3H), 3.86 (m_c, 1H), 4.1-4.21 (m, 2H), 4.44 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.95 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H).

【0284】

実施例11

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-[(1S)-4-アミノ-1-{[(1S)-4-アミノ-6-[2-アミノエチル]アミノ]-6-オキソヘキシル}アミノ]カルボニル}ブチル)-11-[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・五塩酸塩

【化153】



10

20

30

40

50

0 度、4N 塩化水素 - ジオキサン溶液0.29mlを、1mlのジオキサン中の実施例135Aからの化合物24mg(0.02mmol)の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 17.5 mg (理論量の99%)

MS (ESI): m/z = 741 (M-5HCl+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.45-2.05 (m, 10H), 2.55 (m_c, 1H), 2.68 (m_c, 1H), 2.8-3.2 (m, 10H), 3.3-3.7 (m, 4H), 3.86 (m_c, 1H), 4.21 (m_c, 2H), 4.44 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

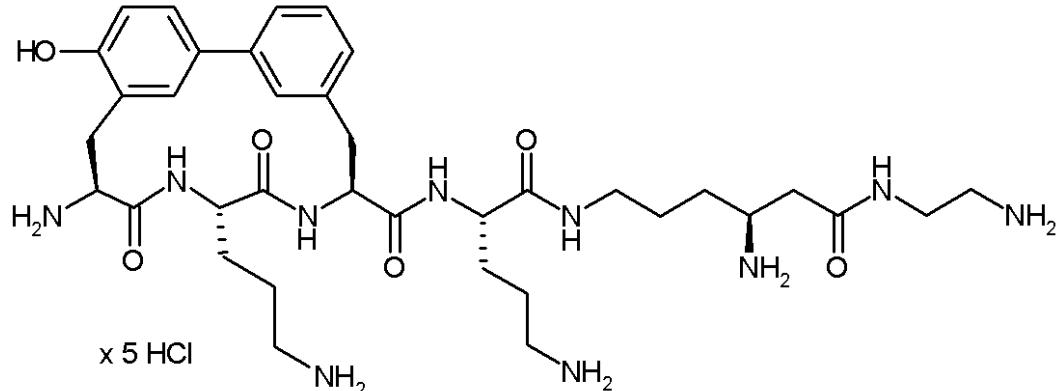
10

【0285】

実施例12

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-{(1S)-4-アミノ-1-[[(4S)-4-アミノ-6-[(2-アミノエチル)アミノ]-6-オキソヘキシル]アミノ]カルボニル]ブチル}-11-(3-アミノプロピル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・五塩酸塩

【化154】



20

0 度、4N 塩化水素 - ジオキサン溶液0.26mlを、1mlのジオキサン中の実施例136Aからの化合物21mg(0.017mmol)の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

30

収量: 15 mg (理論量の99%)

MS (ESI): m/z = 716 (M-5HCl+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.45-1.95 (m, 12H), 2.55 (m_c, 1H), 2.68 (m_c, 1H), 2.9-3.2 (m, 10H), 3.42 (m_c, 2H), 3.5-3.7 (m, 3H), 4.2 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

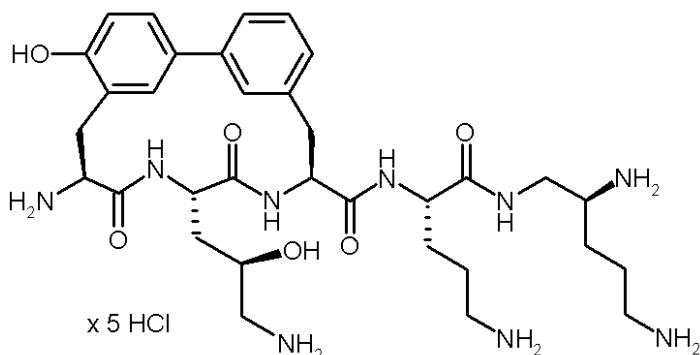
40

【0286】

実施例13

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-[(1S)-4-アミノ-1-[(2S)-2,5-ジアミノペンチル]アミノ]カルボニル]ブチル]-11-[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・五塩酸塩

【化155】



10

0 で、4N 塩化水素 - ジオキサン溶液 0.256m1 を、1m1 のジオキサン中の実施例137Aからの化合物 20mg (0.017mmol) の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 13.5 mg (理論量の93%)

MS (ESI): $m/z = 670 (\text{M}-5\text{HCl}+\text{H})^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.5\text{-}2.05$ (m, 10H), 2.8-3.2 (m, 8H), 3.3-3.7 (m, 5H), 3.86 (m_c, 1H), 4.30 (m_c, 1H), 4.44 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D_2O のもとで), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

20

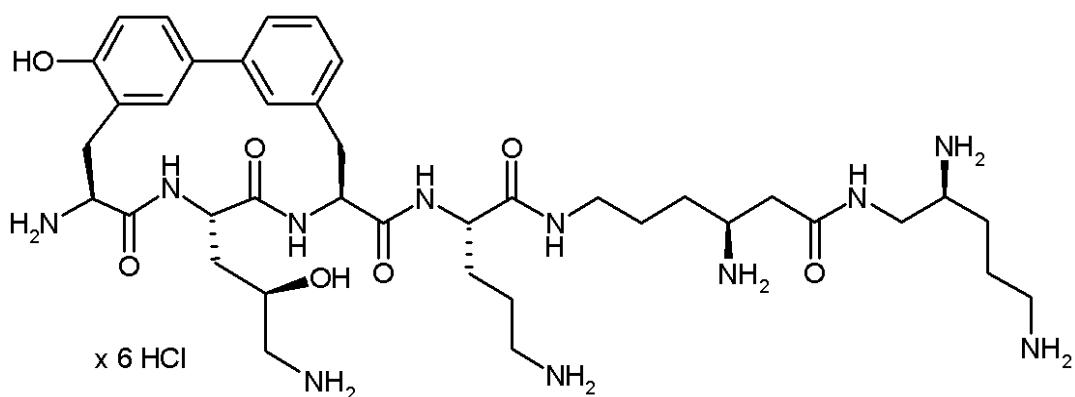
【0287】

実施例14

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-((1S)-4-アミノ-1-{[(4S)-4-アミノ-6-{[(2S)-2,5-ジアミノペンチル]アミノ}-6-オキソヘキシリ]アミノ}カルボニル)ブチル)-11-[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・六塩酸塩

30

【化156】



40

0 で、4N 塩化水素 - ジオキサン溶液 0.31m1 を、1m1 のジオキサン中の実施例138Aからの化合物 29mg (0.021mmol) の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 16.5 mg (理論量の78%)

MS (ESI): $m/z = 798 (\text{M}-6\text{HCl}+\text{H})^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O): $\delta = 1.45\text{-}2.05$ (m, 14H), 2.50 (m_c, 1H), 2.72 (m_c, 1H), 2.8-3.7 (m, 15H), 3.89 (m_c, 1H), 4.23 (m_c mc, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D_2O のもとで), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H)

50

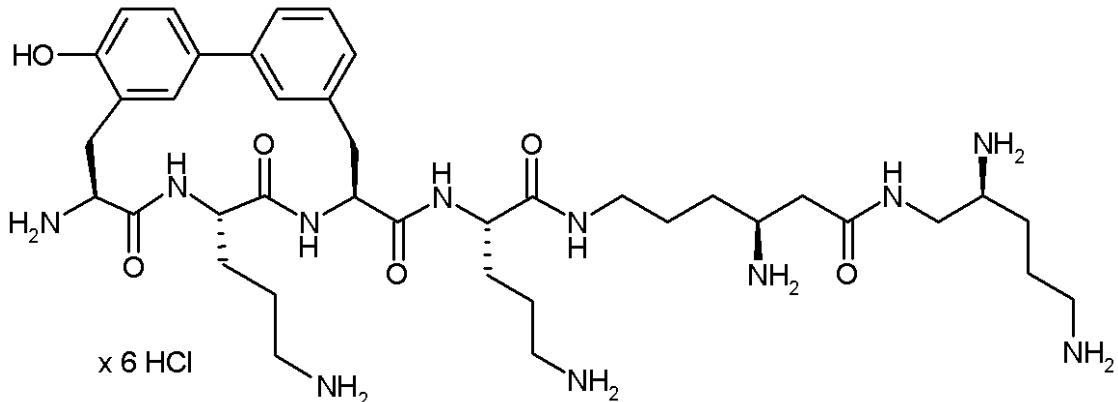
, 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

【0288】

実施例 15

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-[(1S)-4-アミノ-1-{[(4S)-4-アミノ-6-[(2S)-2,5-ジアミノペンチル]-アミノ}-6-オキソヘキシリ]アミノ]カルボニル]ブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・六塩酸塩

【化157】



10

20

0で、4N 塩化水素・ジオキサン溶液0.31m1を、1m1のジオキサン中の実施例139Aからの化合物29mg(0.021mmol)の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 16.5 mg (理論量の78%)

MS (ESI): m/z = 782 (M-6HCl+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.45-1.95 (m, 16H), 2.60 (m_c, 1H), 2.83 (m_c, 1H), 2.9-3.3 (m, 10H), 3.3-3.75 (m, 6H), 4.24 (m_c, 1H), 4.49 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

【0289】

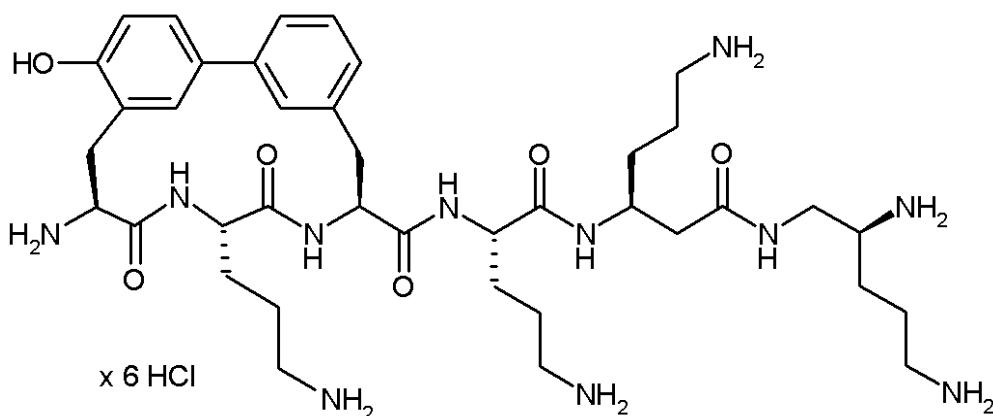
実施例 16

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-[(1S)-4-アミノ-1-{[(1S)-4-アミノ-1-(2-[(2S)-2,5-ジアミノペンチル]-アミノ)-2-オキソエチル]ブチル}アミノ]カルボニル]ブチル)-11-(3-アミノプロピル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・六塩酸塩

30

40

【化158】



0 度、4N 塩化水素 - ジオキサン溶液 0.3ml を、1ml のジオキサン中の実施例 140A からの化合物 28mg (0.02mmol) の溶液に加える。室温で 3 時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 20 mg (理論量の99%)

MS (ESI): $m/z = 782$ ($M-6HCl+H$)⁺.

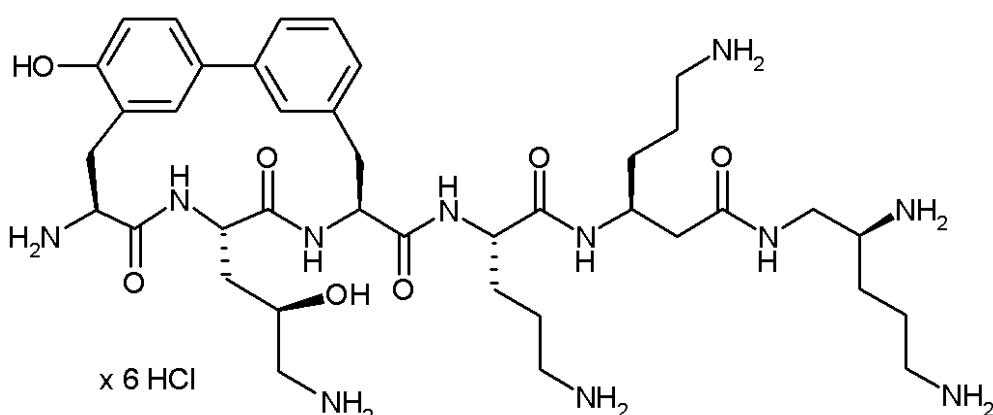
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.4-1.9 (m, 16H), 2.4 (m_c, 1H), 2.54 (m_c, 1H), 2.85-3.2 (m, 11H), 3.29 (m_c, 1H), 3.39 (m_c, 1H), 3.45-3.65 (m, 2H), 4.1-4.25 (m, 2H), 4.47 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

【0290】

実施例 17

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-[[(1S)-4-アミノ-1-([(1S)-4-アミノ-1-(2-{[(2S)-2,5-ジアミノペンチル]-アミノ}-2-オキソエチル)ブチル]アミノ}カルボニル]ブチル]-11-[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・六塩酸塩

【化159】



0 度、4N 塩化水素 - ジオキサン溶液 0.39ml を、1ml のジオキサン中の実施例 141A からの化合物 36mg (0.026mmol) の溶液に加える。室温で 3 時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 26 mg (理論量の99%)

MS (ESI): $m/z = 798$ ($M-6HCl+H$)⁺.

10

20

30

40

50

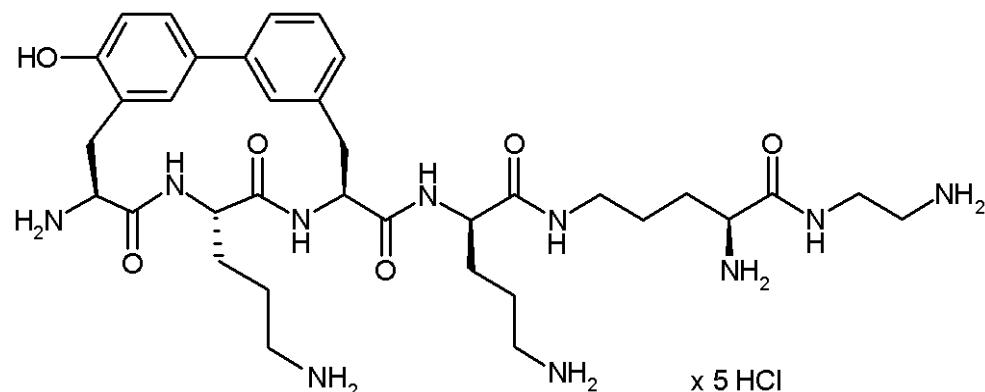
¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.4-2.05 (m, 14H), 2.41 (m_c, 1H), 2.54 (m_c, 1H), 2.85-3.2 (m, 11H), 3.29 (m_c, 1H), 3.39 (m_c, 1H), 3.45-3.65 (m, 2H), 3.85 (m_c, 1H), 4.1-4.25 (m, 2H), 4.45 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.95 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.29-7.6 (m, 4H).

【0291】

実施例 18

N⁵- (N²- { [(8S,11S,14S)-14-アミノ-11-(3-アミノプロピル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-イル]カルボニル}-L-オルニチル)-N-(2-アミノエチル)-L-オルニチンアミド・五塩酸塩

【化160】



10

20

0で、4N 塩化水素-ジオキサン溶液0.58mlを、1mlのジオキサン中の実施例142Aからの化合物47mg (0.039mmol)の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

収量: 34 mg (理論量の99%)

MS (ESI): m/z = 711 (M-5HCl+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.45-1.95 (m, 12H), 2.9-3.25 (m, 10H), 3.38 (m_c, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 3.96 (m_c, 1H), 4.26 (m_c, 1H), 4.47 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.94 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

【0292】

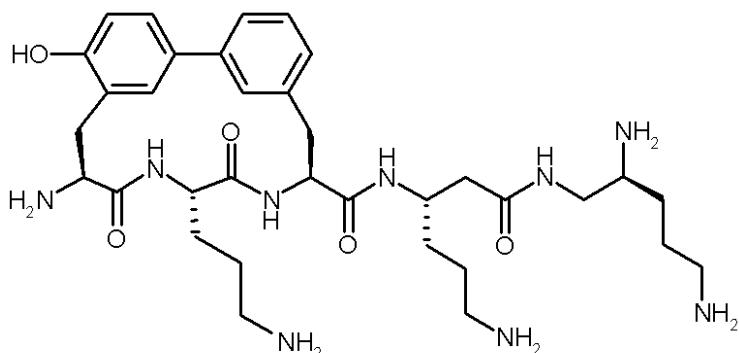
実施例 19

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-[(1S)-4-アミノ-1-(2-{[(2S)-2,5-ジアミノペンチル]アミノ}-2-オキソエチル)ブチル]-11-(3-アミノプロピル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・ペンタ(ヒドロトリフルオロアセタート)

30

40

【化161】



10

x 5 TFA

0 で、4N 塩化水素 - ジオキサン溶液 0.19ml を、1ml のジオキサン中の実施例143Aからの化合物 15mg (0.013mmol) の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。この粗生成物を分取HPLC (R eprosil ODS-A、移動相 アセトニトリル / 0.2% トリフルオロ酢酸水溶液 5 : 95 95 : 5) によってテトラ(ヒドロトリフルオロアセタート)に変換する。

収量: 5.4 mg (理論量の34%)

MS (ESI): m/z = 668 (M-5TFA+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.4-1.9 (m, 12H), 2.39 (m_c, 1H), 2.57 (m_c, 1H), 2.83-3.17 (m, 9H), 3.32 (m_c, 1H), 3.41 (m_c, 1H), 3.5-3.7 (m, 2H), 4.21 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H).

20

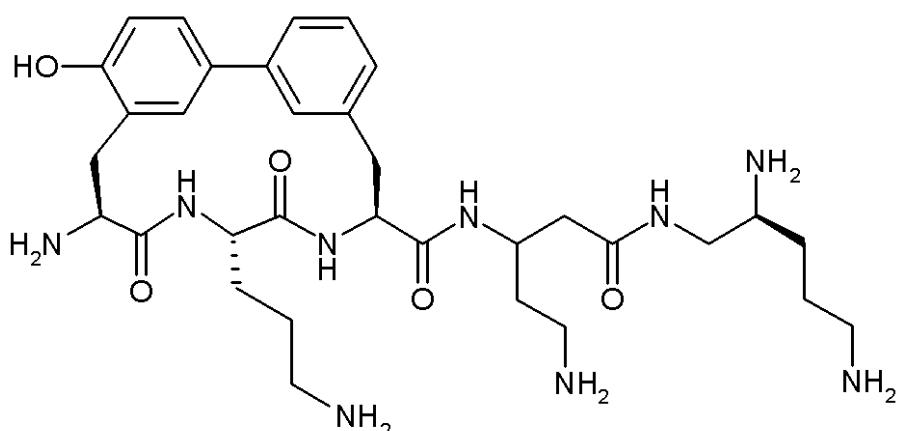
【0293】

実施例20

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-(1-(2-アミノエチル)-3-{[(2S)-2,5-ジアミノペンチル]アミノ}-3-オキソプロピル)-11-(3-アミノプロピル)-17-ヒドロキシ-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・ペント(ヒドロトリフルオロアセタート)

30

【化162】



40

x 5 TFA

0 で、4N 塩化水素 - ジオキサン溶液 0.19ml を、1ml のジオキサン中の実施例144Aからの化合物 14.8mg (0.013mmol) の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。この粗生成物を分取HPLC

50

(Reprosil ODS-A、移動相 アセトニトリル/0.2%トリフルオロ酢酸水溶液 5:95
95:5)によってペンタ(ヒドロトリフルオロアセタート)に変換する。

収量: 8.9 mg (理論量の57%)

MS (ESI): m/z = 654 (M-5TFA+H)⁺.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 1.5-2.0 (m, 10H), 2.4-2.65 (m, 2H), 2.85-3.2 (m, 9H), 3.25-3.47 (m, 2H), 3.53-3.68 (m, 2H), 4.27 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 2H).

【0294】

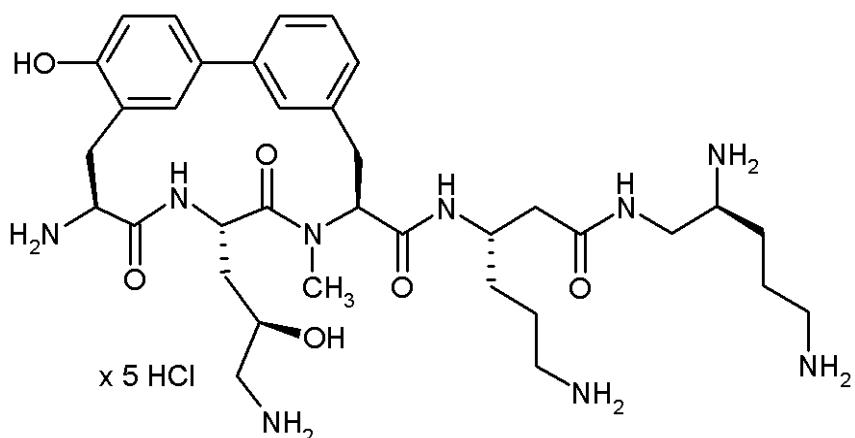
実施例21

10

(8S,11S,14S)-14-アミノ-N-[[(1S)-4-アミノ-1-(2-{[(2S)-2,5-ジアミノペンチル]アミノ}-2-オキソエチル)ブチル]-11-[(2R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル]-17-ヒドロキシ-9-メチル-10,13-ジオキソ-9,12-ジアザトリシクロ[14.3.1.1^{2,6}]ヘンイコサ-1(20),2(21),3,5,16,18-ヘキサエン-8-カルボキサミド・五塩酸塩

【化163】

20



0で、4N 塩化水素-ジオキサン溶液0.161mlを、1mlのジオキサン中の実施例118Aからの化合物12.9mg (0.011mmol)の溶液に加える。室温で3時間後、この反応溶液を真空中で濃縮し、ジクロロメタンで数回共蒸発させる。残存している固体物を一定の重量になるまで高真空のもとで乾燥する。

30

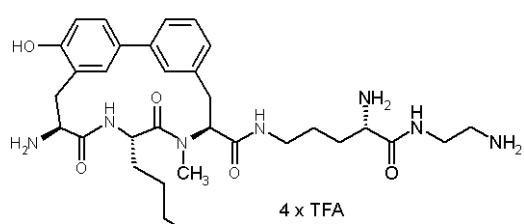
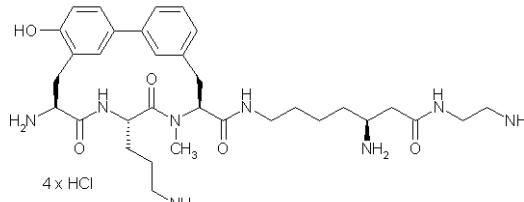
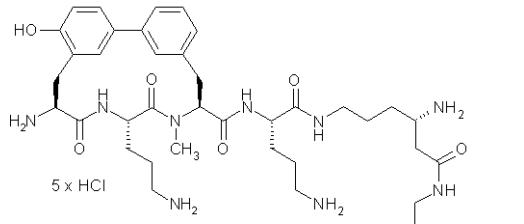
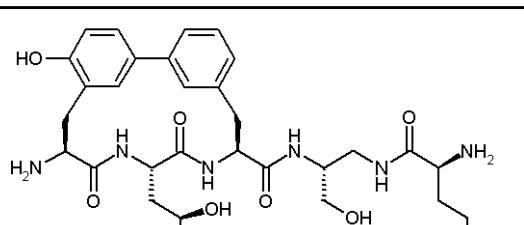
収量: 9 mg (理論量の95%)

MS (ESI): m/z = 698 (M-5HCl+H)⁺.

【0295】

次の表に挙げられている実施例はそれぞれの単離方法に従って塩酸塩またはヒドロ(トリフルオロアセタート)塩として、実施例1の手順に準じて製造される。

【表53】

実施例番号	前駆物質実施例	構造	分析データ
22	112A		LC-MS (方法 10): $R_t = 1.80$ 分 MS (ESI): $m/z = 654 (M-4TFA+H)^+$.
23	114A		LC-MS (方法 10): $R_t = 2.11$ 分 MS (ESI): $m/z = 639 (M-4HCl+H)^+$.
24	116A		LC-MS (方法 10): $R_t = 1.91$ 分 MS (ESI): $m/z = 739 (M-5HCl+H)^+$
25	122A		MS (ESI): $m/z = 643 (M-4HCl+H)^+$

10

20

30

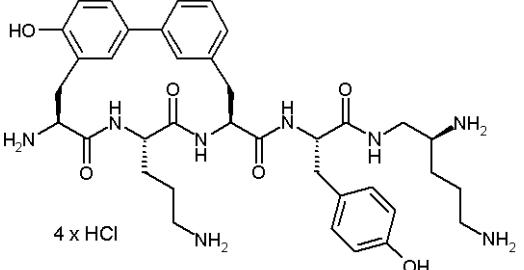
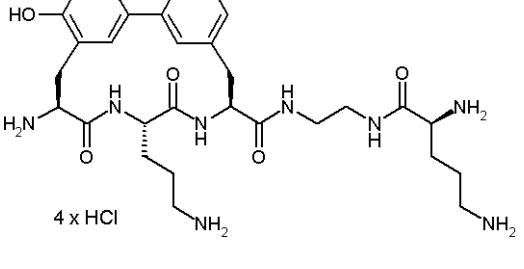
【0296】

【表54】

26	127A	<p>MS (ESI) : m/z = 613 (M-4TFA+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, D₂O) : δ = 1.5–2.0 (m, 8H), 2.85–3.2 (m, 6H), 3.3–3.7 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 4.35–4.5 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 4.7–4.9 (m, 2H, D₂O のもとで), 6.9–7.0 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.27–7.4 (m, 2H), 7.4–7.5 (m, 2H).</p>	10
27	131A	<p>MS (ESI) : m/z = 597 (M-4TFA+H)⁺ ¹H-NMR (400 MHz, D₂O) : δ = 1.5–2.0 (m, 8H), 2.9–3.2 (m, 6H), 3.3–3.7 (m, 6H), 3.96 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.7–4.9 (m, 2H, D₂O のもとで), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4–7.5 (m, 2H).</p>	30

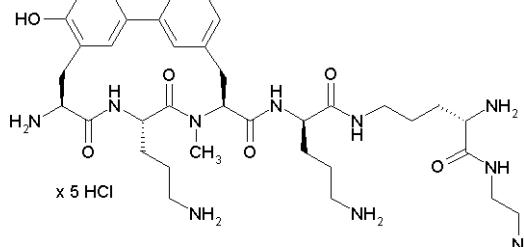
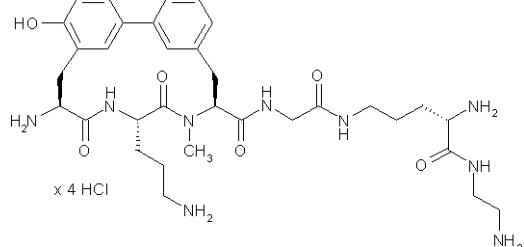
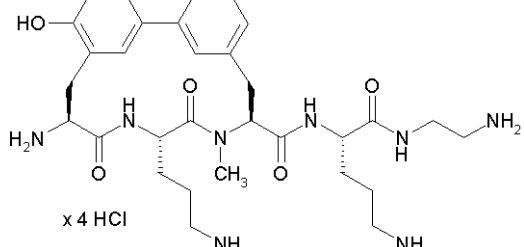
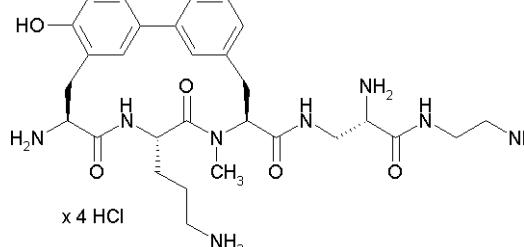
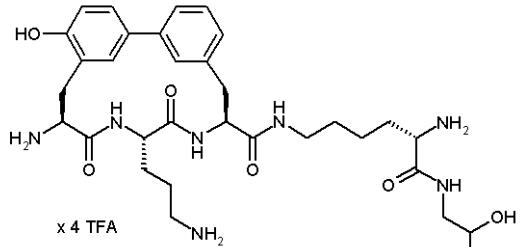
【0297】

【表55】

28	132A	 4 x HCl	LC-MS (方法 17): $R_t = 1.92$ 分 MS (ESI): $m/z = 703$ ($M-4HCl+H$) ⁺ 1H -NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.5-1.8$ (m, 8H), 2.8-3.1 (m, 9H), 3.27 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 2H), 4.7-4.9 (m, 2H, D ₂ Oのもとで), 6.7-6.8 (m, 2H), 6.9-7.0 (m, 2H), 7.05-7.2 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H).	10
29	119A	 4 x HCl	MS (ESI): $m/z = 597$ ($M-4HCl+H$) ⁺ 1H -NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.55-1.95$ (m, 8H), 2.85-3.18 (m, 7H), 3.2-3.7 (m, 5H), 3.95 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D ₂ Oのもとで), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).	30

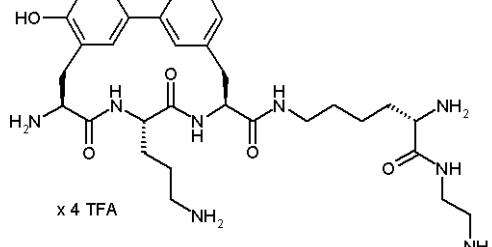
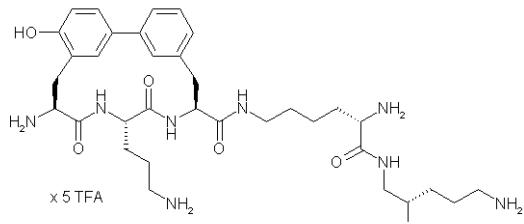
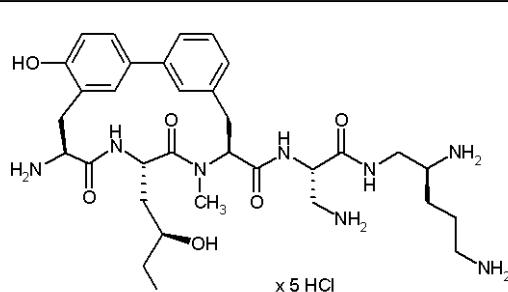
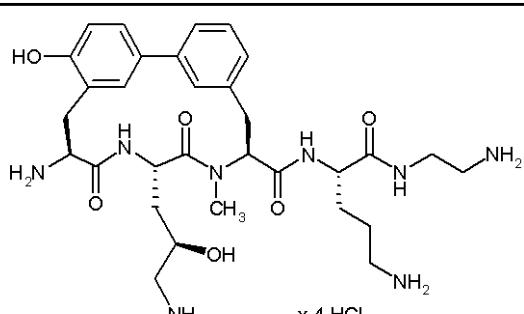
【0298】

【表 5 6】

3 0	1 2 3 A		LC-MS (方法 10): $R_t = 1.77$ 分 MS (ESI): $m/z = 725$ ($M-5HCl+H$) ⁺	
3 1	1 2 4 A		LC-MS (方法 10): $R_t = 1.95$ 分 MS (ESI): $m/z = 668$ ($M-4HCl+H$) ⁺	10
3 2	1 2 5 A		LC-MS (方法 10): $R_t = 1.92$ 分 MS (ESI): $m/z = 611$ ($M-4HCl+H$) ⁺	20
3 3	1 2 6 A		LC-MS (方法 10): $R_t = 1.81$ 分 MS (ESI): $m/z = 583$ ($M-4HCl+H$) ⁺	30
3 4	1 4 5 A		MS (ESI): $m/z = 641$ ($M-4TFA+H$) ⁺	40

【0 2 9 9】

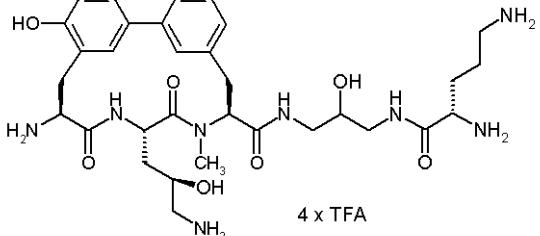
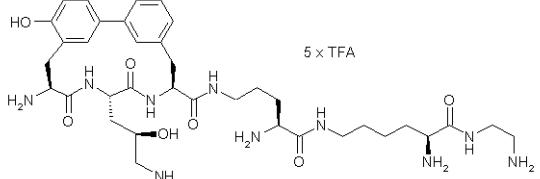
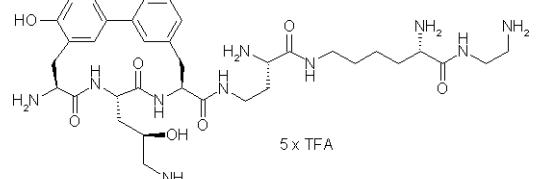
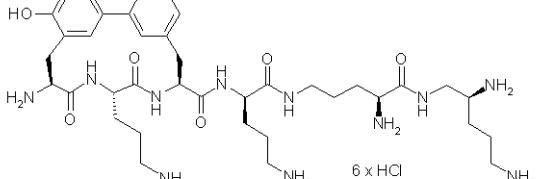
【表57】

35	146A		MS (ESI) : m/z = 611 (M-4TFA+H) ⁺	
36	147A		MS (ESI) : m/z = 668 (M-5TFA+H) ⁺	10
37	148A		MS (ESI) : m/z = 655 (M-5HCl+H) ⁺ .	20
38	149A		MS (ESI) : m/z = 627 (M-4HCl+H) ⁺ .	30

【0300】

次の表に挙げられている実施例39～93はそれぞれの単離方法に従って塩酸塩またはヒドロ(トリフルオロアセタート)塩として、実施例1の手順に準じて製造される。

【表58】

実施例番号	前駆物質実施例	構造	分析データ
39	227A		LC-MS (方法 2): $R_t = 0.25$ 分 MS (ESI): $m/z = 657$ ($M-4\text{TFA}+\text{H}$) ⁺ .
40	228A		LC-MS (方法 10): $R_t = 1.08$ 分 MS (ESI): $m/z = 741$ ($M-5\text{TFA}+\text{H}$) ⁺ .
41	229A		LC-MS (方法 10): $R_t = 0.86$ 分 MS (ESI): $m/z = 727$ ($M-5\text{TFA}+\text{H}$) ⁺ .
42	230A		LC-MS (方法 1): $R_t = 0.3$ 分 MS (ESI): $m/z = 768$ ($M-6\text{HCl}+\text{H}$) ⁺ . ¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O): $\delta = 1.5-1.9$ (m, 16H), 2.9-3.3 (m, 9H), 3.4-3.8 (m, 6H), 4.0 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H, D ₂ Oのもとで), 6.95 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4-7.5 (m, 2H).

10

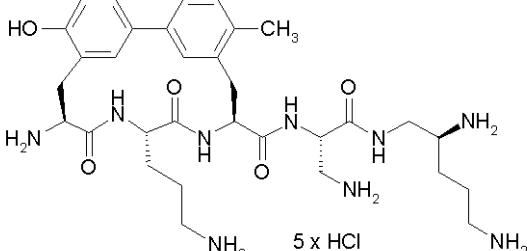
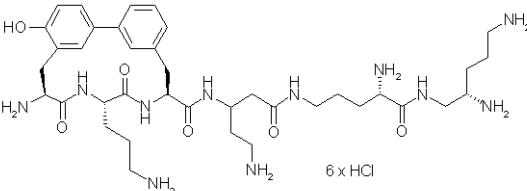
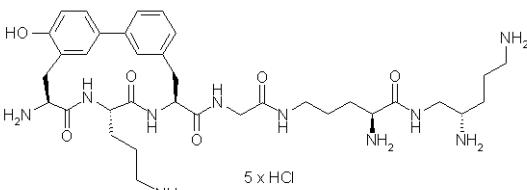
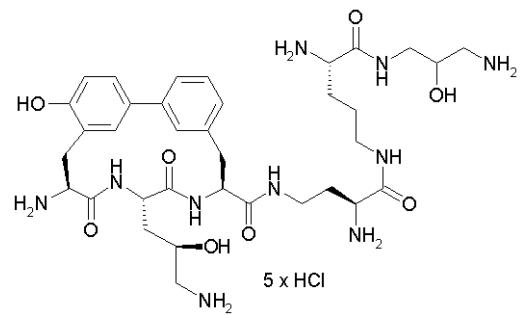
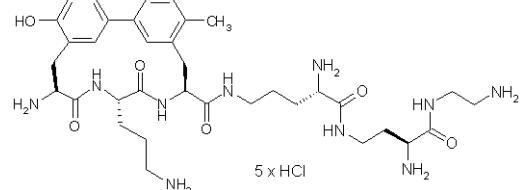
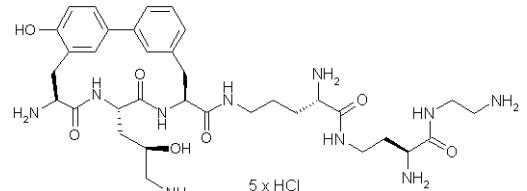
20

30

40

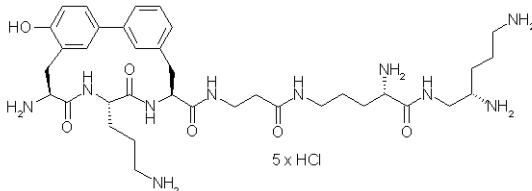
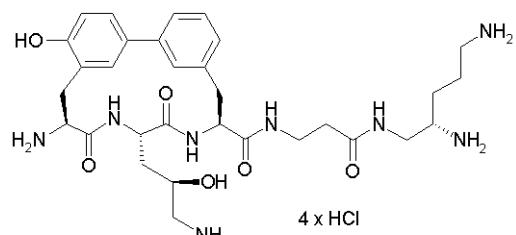
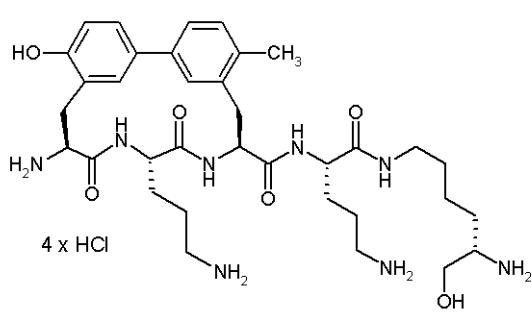
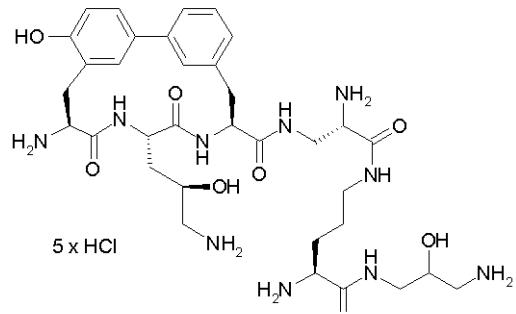
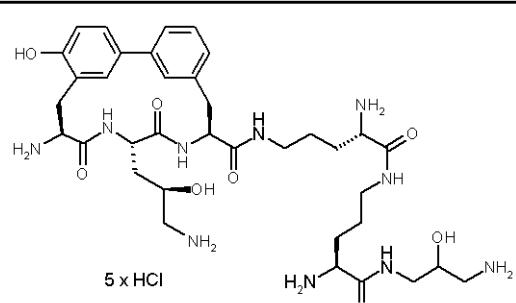
【0301】

【表 5 9】

4 3	2 3 1 A		LC-MS (方法 10): $R_t = 0.46$ 分 MS (ESI): $m/z = 640$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
4 4	2 3 2 A		LC-MS (方法 1): $R_t = 0.31$ 分 MS (ESI): $m/z = 768$ ($M-6HCl+H$) ⁺ . 10
4 5	2 3 3 A		LC-MS (方法 2): $R_t = 0.26$ 分 MS (ESI): $m/z = 711$ ($M-5HCl+H$) ⁺ . 20
4 6	2 3 4 A		LC-MS (方法 2): $R_t = 0.28$ 分 MS (ESI): $m/z = 743$ ($M-5HCl+H$) ⁺ . 30
4 7	2 3 5 A		LC-MS (方法 1): $R_t = 0.30$ 分 MS (ESI): $m/z = 711$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
4 8	2 3 6 A		LC-MS (方法 1): $R_t = 0.31$ 分 MS (ESI): $m/z = 713$ ($M-5HCl+H$) ⁺ . 40

【0 3 0 2】

【表 6 0】

4 9	2 3 7 A	 <p>5 x HCl</p>	LC-MS (方法 1): $R_t = 0.31$ 分 MS (ESI): $m/z = 725$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
5 0	2 3 8 A	 <p>4 x HCl</p>	LC-MS (方法 1): $R_t = 0.23$ 分 MS (ESI): $m/z = 627$ ($M-4HCl+H$) ⁺ .
5 1	2 3 9 A	 <p>4 x HCl</p>	LC-MS (方法 10): $R_t = 1.95$ 分 MS (ESI): $m/z = 683$ ($M-4HCl+H$) ⁺ .
5 2	2 4 0 A	 <p>5 x HCl</p>	LC-MS (方法 2): $R_t = 0.28$ 分 MS (ESI): $m/z = 729$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
5 3	2 4 1 A	 <p>5 x HCl</p>	LC-MS (方法 3): $R_t = 0.26$ 分 MS (ESI): $m/z = 757$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .

10

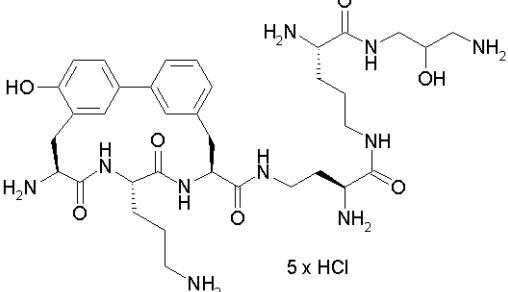
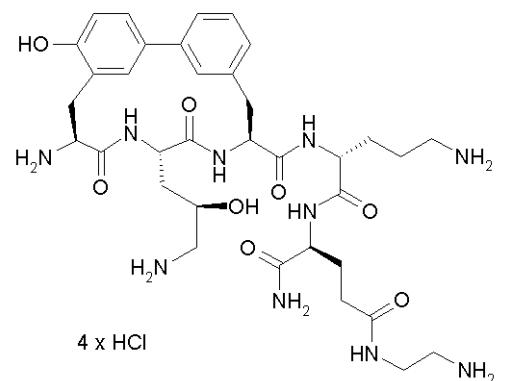
20

30

40

【0 3 0 3】

【表61】

54	242A	 <p>$5 \times \text{HCl}$</p>	<p>LC-MS (方法 2): $R_t = 0.28$ 分 MS (ESI): $m/z = 727 (\text{M}-5\text{HCl}+\text{H})^+$.</p>
55	243A	 <p>$4 \times \text{HCl}$</p>	<p>LC-MS (方法 10): $R_t = 1.96$ 分 MS (ESI): $m/z = 741 (\text{M}-4\text{HCl}+\text{H})^+$. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.6\text{--}2.15$ (m, 8H), 2.3 (m, 2H), 2.9–3.3 (m, 10H), 3.4–3.8 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.7–4.9 (m, 2H, D₂Oの上で), 6.94 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.4–7.5 (m, 2H).</p>

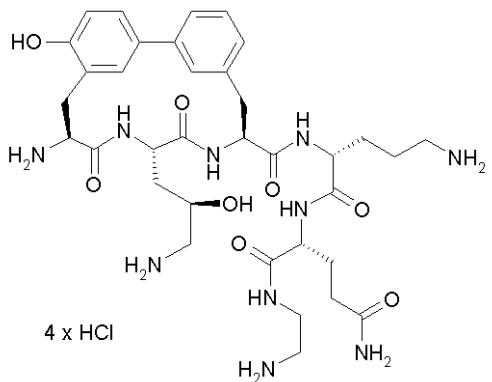
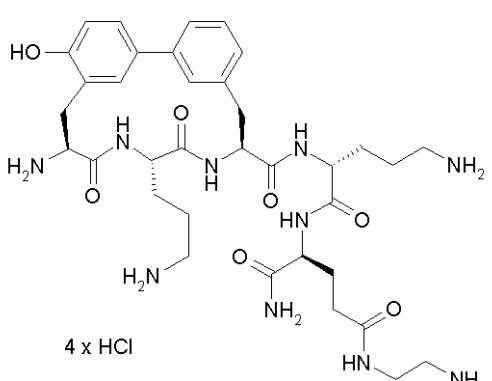
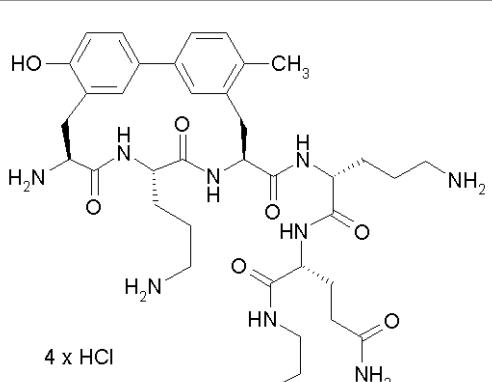
10

20

30

【0304】

【表 6 2】

5 6	2 4 4 A	 4 x HCl	LC-MS (方法 10): $R_t = 1.86$ 分 MS (ESI): $m/z = 741$ ($M-4HCl+H$) ⁺ .	10
5 7	2 4 5 A	 4 x HCl	LC-MS (方法 10): $R_t = 1.96$ 分 MS (ESI): $m/z = 739$ ($M-4HCl+H$) ⁺ .	20
5 8	2 4 6 A	 4 x HCl	LC-MS (方法 10): $R_t = 2.10$ 分 MS (ESI): $m/z = 739$ ($M-4HCl+H$) ⁺ .	30

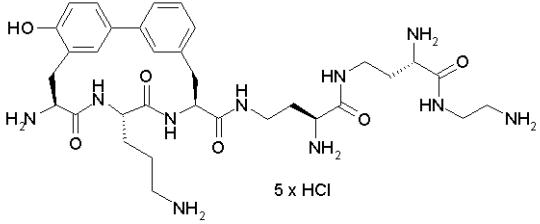
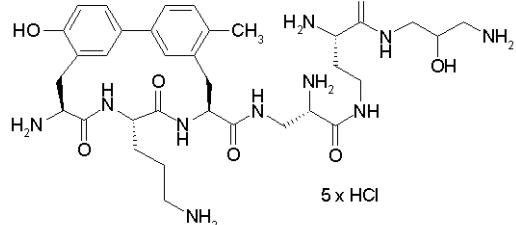
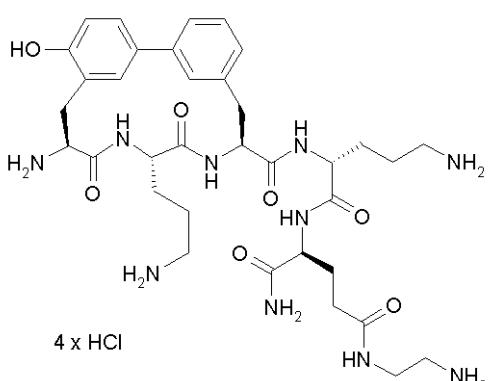
【0 3 0 5】

【表 6 3】

5 9	2 4 7 A	<p>4 x HCl</p>	LC-MS (方法 10): $R_t = 1.87$ 分 MS (ESI): $m/z = 725$ ($M-4HCl+H$) ⁺ .	10
6 0	2 4 8 A	<p>5 x HCl</p>	LC-MS (方法 3): $R_t = 0.25$ 分 MS (ESI): $m/z = 699$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .	
6 1	2 4 9 A	<p>5 x HCl</p>	LC-MS (方法 2): $R_t = 0.28$ 分 MS (ESI): $m/z = 711$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .	20
6 2	2 5 0 A	<p>5 x HCl</p>	LC-MS (方法 2): $R_t = 0.28$ 分 MS (ESI): $m/z = 741$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .	30
6 3	2 5 1 A	<p>5 x HCl</p>	LC-MS (方法 2): $R_t = 0.24$ 分 MS (ESI): $m/z = 741$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .	40

【0 3 0 6】

【表 6 4】

6 4	2 5 2 A		LC-MS (方法 2): $R_t = 0.28$ 分 MS (ESI): $m/z = 683$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
6 5	2 5 3 A		LC-MS (方法 2): $R_t = 0.28$ 分 MS (ESI): $m/z = 699$ ($M-5HCl+H$) ⁺ .
6 6	2 5 4 A		LC-MS (方法 10): $R_t = 1.88$ 分 MS (ESI): $m/z = 725$ ($M-4HCl+H$) ⁺ .

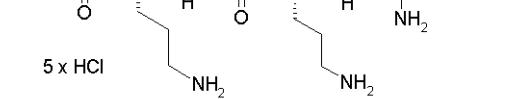
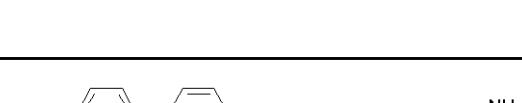
【0 3 0 7】

10

20

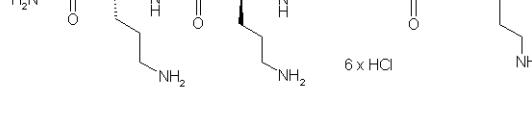
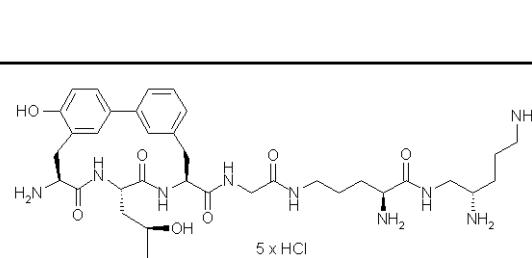
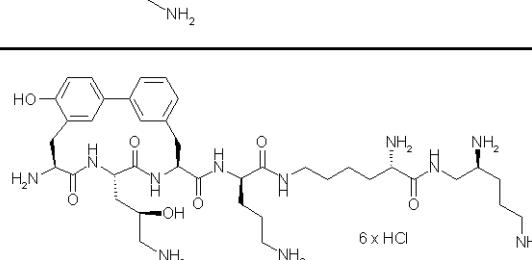
30

【表 6 5】

6 7	2 5 5 A	 <p>5 x HCl</p>	<p>LC-MS (方法 2)： $R_t = 0.29$ 分 MS (ESI)：m/z = 668 ($M-5HCl+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O)： $\delta = 1.55-1.95$ (m, 12H), 2.24 (s, 3H), 2.8-3.2 (m, 9H), 3.3-3.7 (m, 4H), 4.33 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 4.63 (m_c, 1H), 4.94 (m_c, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.55 (d, 1H)</p>
6 8	2 5 6 A	 <p>4 x HCl</p>	<p>LC-MS (方法 2)： $R_t = 0.27$ 分 MS (ESI)：m/z = 641 ($M-4HCl+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O)： $\delta = 1.55-1.95$ (m, 6H), 2.49 (m, 2H), 2.8-3.8 (m, 13H), 3.96 (m_c, 1H), 4.46 (m_c, 1H), 5.11 (m_c, 1H), 5.61 (m_c, 1H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.55 (d, 1H)</p>

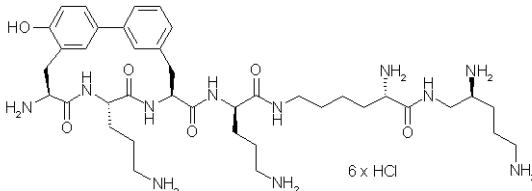
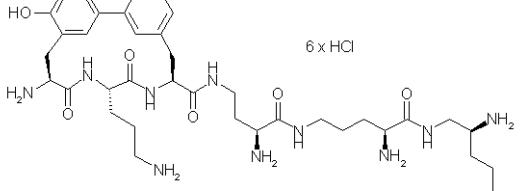
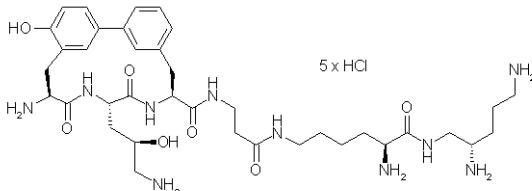
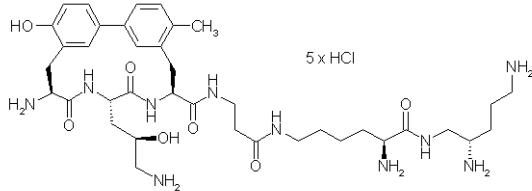
【 0 3 0 8 】

【表 6 6】

6 9	2 5 7 A	 <p>$6 \times \text{HCl}$</p>	<p>LC-MS (方法 2)： $R_t = 0.20$ 分 MS (ESI)：m/z = 796 ($M-6\text{HCl}+\text{H}$)⁺. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O)： $\delta = 1.3-1.95$ (m, 18H), 2.23 (s, 3H), 2.8-3.8 (m, 17H), 3.98 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.44 (td 1H), 7.54 (d, 1H).</p>
7 0	2 5 8 A	 <p>$5 \times \text{HCl}$</p>	<p>LC-MS (方法 2)： $R_t = 0.25$ 分 MS (ESI)：m/z = 741 ($M-5\text{HCl}+\text{H}$)⁺.</p>
7 1	2 5 9 A	 <p>$6 \times \text{HCl}$</p>	<p>LC-MS (方法 10)： $R_t = 0.86$ 分 MS (ESI)：m/z = 798 ($M-6\text{HCl}+\text{H}$)⁺.</p>

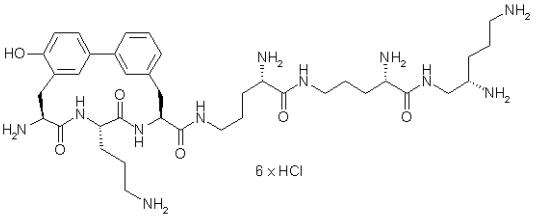
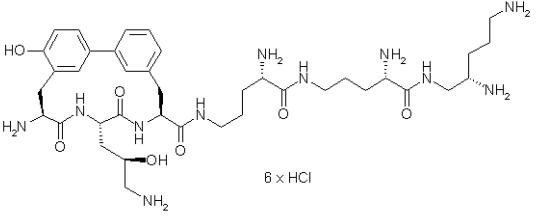
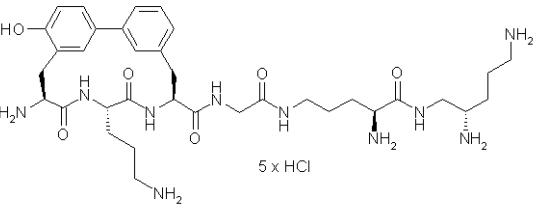
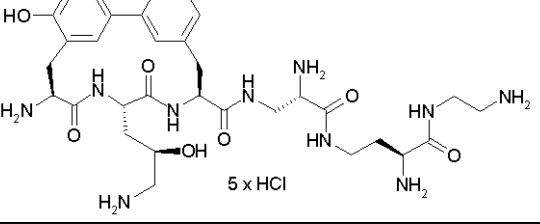
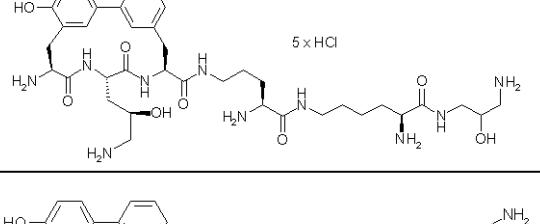
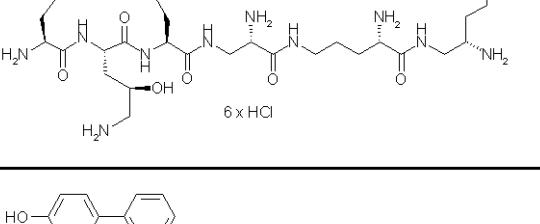
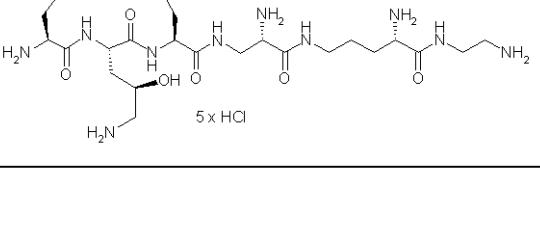
【 0 3 0 9 】

【表67】

72	260A	 <p>LC-MS (方法2): $R_t = 0.15$ 分 MS (ESI): $m/z = 782$ ($M-6HCl+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): $\delta = 1.3-1.95$ (m, 18H), 2.8-3.8 (m, 17H), 3.97 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.6-4.9 (m, 2H, D₂Oのもとで), 6.95 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.4-7.5 (m, 2H).</p>	10
73	261A	 <p>LC-MS (方法2): $R_t = 0.15$ 分 MS (ESI): $m/z = 754$ ($M-6HCl+H$)⁺.</p>	20
74	262A	 <p>LC-MS (方法2): $R_t = 0.2$ 分 MS (ESI): $m/z = 755$ ($M-5HCl+H$)⁺.</p>	30
75	263A	 <p>LC-MS (方法2): $R_t = 0.2$ 分 MS (ESI): $m/z = 753$ ($M-5HCl+H$)⁺.</p>	40

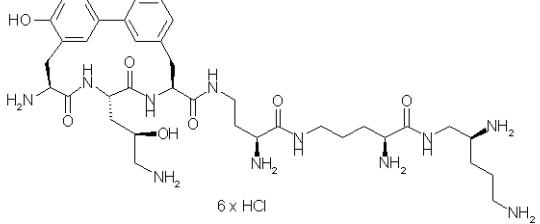
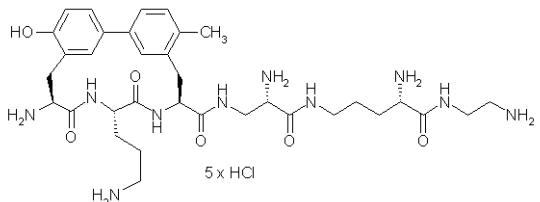
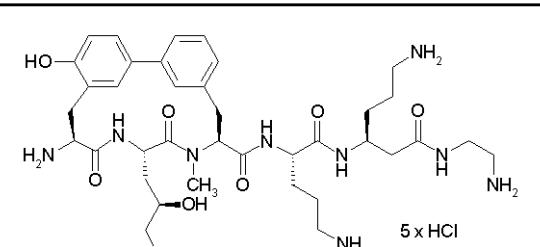
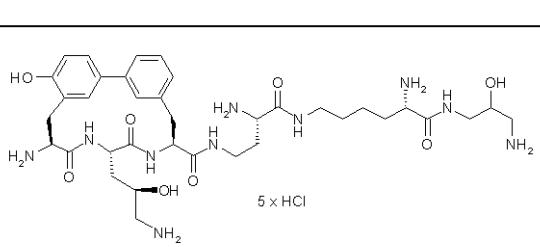
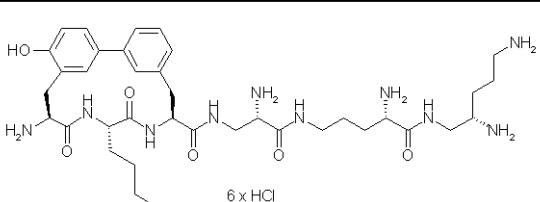
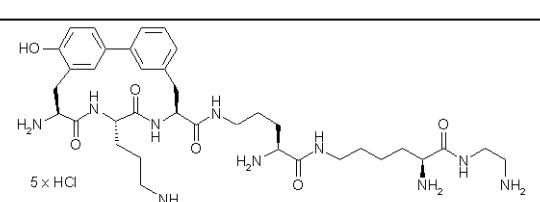
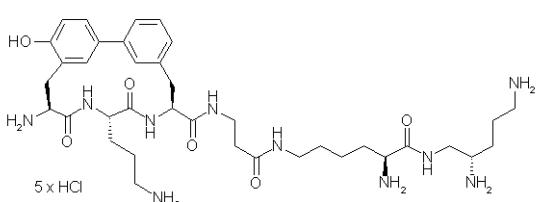
【0310】

【表 6 8】

76	264A		LC-MS (方法 2): R _t = 0.2 分 MS (ESI): m/z = 768 (M-6HCl+H) ⁺ .
77	265A		LC-MS (方法 2): R _t = 0.2 分 MS (ESI): m/z = 784 (M-6HCl+H) ⁺ . 10
78	266A		LC-MS (方法 2): R _t = 0.26 分 MS (ESI): m/z = 725 (M-5HCl+H) ⁺ . 20
79	280A		LC-MS (方法 2): R _t = 0.2 分 MS (ESI): m/z = 685 (M-5HCl+H) ⁺ .
80	281A		LC-MS (方法 2): R _t = 0.2 分 MS (ESI): m/z = 771 (M-5HCl+H) ⁺ . 30
81	269A		LC-MS (方法 2): R _t = 0.2 分 MS (ESI): m/z = 756 (M-6HCl+H) ⁺ .
82	270A		LC-MS (方法 2): R _t = 0.2 分 MS (ESI): m/z = 699 (M-5HCl+H) ⁺ . 40

【0311】

【表69】

83	271A	 6 x HCl	LC-MS (方法2): R _t = 0.2 分 MS (ESI): m/z = 770 (M-6HCl+H) ⁺ .	
84	279A	 5 x HCl	LC-MS (方法2): R _t = 0.2 分 MS (ESI): m/z = 739 (M-5HCl+H) ⁺ .	10
85	273A	 5 x HCl	LC-MS (方法2): R _t = 0.26 分 MS (ESI): m/z = 755 (M-5HCl+H) ⁺ .	20
86	274A	 5 x HCl	LC-MS (方法2): R _t = 0.2 分 MS (ESI): m/z = 757 (M-5HCl+H) ⁺ .	
87	275A	 6 x HCl	LC-MS (方法2): R _t = 0.2 分 MS (ESI): m/z = 740 (M-6HCl+H) ⁺ .	30
88	278A	 5 x HCl	LC-MS (方法2): R _t = 0.2 分 MS (ESI): m/z = 725 (M-5HCl+H) ⁺ .	
89	277A	 5 x HCl	LC-MS (方法2): R _t = 0.2 分 MS (ESI): m/z = 739 (M-5HCl+H) ⁺ .	40

【0312】

生理活性評価

使用略語：

【表 70】

A M P	アデノシン一リン酸	
A T P	アデノシン三リン酸	
B H I 媒体	ブレインハートインフュージョン媒体	
C o A	補酵素A	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D T T	ジチオトレイトイール	
E D T A	エチレンジアミン四酢酸	
K C 1	塩化カリウム	
K H ₂ P O ₄	リン酸二水素カリウム	10
M g S O ₄	硫酸マグネシウム	
M I C	最小阻止濃度	
M T P	マイクロタイタープレート	
N a C 1	塩化ナトリウム	
N a ₂ H P O ₄	リン酸水素二ナトリウム	
N H ₄ C 1	塩化アンモニウム	
N T P	ヌクレオチド三リン酸	
P B S	リン酸緩衝生理食塩水	
P C R	ポリメラーゼ連鎖反応	
P E G	ポリエチレングリコール	20
P E P	ホスホエノールピルビン酸	
T r i s	トリス [ヒドロキシメチル] アミノメタン	

【0313】

本発明化合物のイン・ビトロにおける効果は、次のアッセイで示すことができる：

E. コーリ抽出物におけるイン・ビトロの転写 - 翻訳

S 3 0 抽出物を調製するために、対数的に増殖するエッシェリキア コーリ M R E 6 0 0 (Escherichia coli MRE600)(M. Mueller; Freiburg University)を採取し、洗浄し、そしてそれをイン・ビトロ転写 - 翻訳試験(Meuller, M. および Blobel, G. Proc Natl Acad Sci USA (1984) 81, pp. 7421-7425)のために述べられているように使用する。

イン・ビトロ転写 - 翻訳試験用の反応混合物に、50 μl の反応混合物あたり1 μl の c A M P (11.25 mg / ml) を追加して加える。この試験混合物は、5 μl の試験薬物を5 % D M S O 中に加え、総計105 μl になる。1 μg / 100 μl のプラスミド p B E S T L u c (Promega, Germany) の混合物が、転写テンプレートとして使用される。30 で60分間インキュベーションした後、50 μl のルシフェリン溶液(20 mM トリシン、2.67 mM M g S O₄、0.1 mM E D T A、33.3 mM D T T pH 7.8、270 μM C o A、470 μM ルシフェリン、530 μM A T P) を加え、次にその結果生じるバイオルミネセンスをルミノメータで1分間測定する。ホタルルシフェラーゼの翻訳を50% 阻止する阻止物質の濃度がI C₅₀として示される。

【0314】

S. オウレス抽出物におけるイン・ビトロの転写 - 翻訳

S. オウレスルシフェラーゼレポータープラスミドの構築

S. オウレスからのイン・ビトロ転写 - 翻訳アッセイで使用することができるレポートプラスミドの構築のために、プラスミド p B E S T l u c (Promega Corporation, USA) が使用される。このホタルルシフェラーゼの前の、このプラスミドに存在するE. コリ t a c プロモーターは、S. オウレスからの相当するシャイン・ダルガノ(Shine-Dalgarno)配列を有している c a p A 1 プロモーターによって置き換えられる。プライマー C A P F o r,

10

20

30

40

【化164】

5'-CGGCC-

AAGCTTACTCGGATCCAGAGTTGCAAAATATAACAGGGGATTATATAATGGAAAAC
AAGAAAGGAAAATAGGAGGTTATATGGAAGACGCCA-3'

および C A P R e v .

【化165】

5'-GTCATCGTCGGGAAGACCTG-3'

がこのために用いられる。このプライマー C A P F o r は c a p A 1 プロモーター、リボソーム結合部位およびルシフェラーゼ遺伝子の 5' 部分を含んでいる。テンプレートとして p B E S T l u c を用いる P C R 後、融合 c a p A 1 プロモーターを有しているホタルルシフェラーゼ遺伝子を含んでいる P C R 生成物を単離することが可能である。これは、C l a I および H i n d I I I を用いて制限した後、同じように C l a I および H i n d I I I で消化されたベクター p B E S T l u c 中に連結される。この結果生じるプラスミド p l a は、E. コーリー中で複製することができ、S. オウレウス イン・ビトロ転写・翻訳試験におけるテンプレートとして使用することができる。

【0315】

S. オウレウスからの S 3 0 抽出物の調製

6 リットルの B H I 培地に 2 5 0 m l の S. オウレウス 株の終夜培養液を植菌し、37 度 O D 6 0 0 n m が 2 - 4 になるまで増殖させる。この細胞を遠心分離によって採取し、冷却緩衝液 A (1 0 mM トリスアセテート、p H 8.0、1 4 mM 酢酸マグネシウム、1 mM D T T、1 M K C l) 5 0 0 m l 中で洗浄する。再び遠心分離後、この細胞を 5 0 mM K C l を含んでいる 2 5 0 m l の冷却緩衝液 A 中で洗浄し、次にこの結果生じるペレットを - 2 0 度 6 0 分間凍結させる。このペレットを氷上で 3 0 分から 6 0 分で解凍し、緩衝液 B (1 0 mM トリスアセテート、p H 8.0、2 0 mM 酢酸マグネシウム、1 mM D T T、5 0 mM K C l) 中に全体の容量が 9 9 m l になるまで加える。緩衝液 B 中のリソスタフィン (0.8 m g / m l) 1.5 m l 部分を 3 個の予冷遠心分離カップに入れ、次にそれぞれを 3 3 m l の細胞懸濁液と混和する。このサンプルを時々振とうしながら、37 度 4 5 分から 6 0 分間インキュベートし、その後 1 5 0 μ l の 0.5 M D T T 溶液を加える。溶解した細胞を 3 0 0 0 0 × g、4 度、3 0 分間、遠心分離する。この細胞ペレットを緩衝液 B 中に加え、次いで再び同一の条件で遠心分離し、回収された上清を集め。この上清を再び同一条件の下で遠心分離し、次に 0.25 容量 (0.25 volumes) の緩衝液 C (6 7 0 mM トリスアセテート、p H 8.0、2 0 mM 酢酸マグネシウム、7 mM N a ₃ ホスホエノールピルバート (N a ₃ phosphoenolpyruvate)、7 mM D T T、5.5 mM A T P、7 0 μ M アミノ酸 (全種類 (complete) (Promega から))、7 5 μ g のピルビン酸キナーゼ (Sigma, Germany)) / m l を上清の上 2 / 3 まで加える。このサンプルを 37 度 3 0 分間インキュベートする。上清を 2 1 透析緩衝液 (1 0 mM トリスアセテート、p H 8.0、1 4 mM 酢酸マグネシウム、1 mM D T T、6 0 mM 酢酸カリウム) に対して、1 回緩衝液を更新して 3 5 0 0 ダルトン (Da) でカットオフし、4 度において一晩透析管中で透析する。この透析物を、透析チューブを冷却した P E G 8 0 0 0 粉末 (Sigma, Germany) で覆うことによって、約 1 0 m g / m l のタンパク質濃度まで、4 度濃縮する。この S 3 0 抽出物は、- 7 0 度で分注し保存することができる。

【0316】

S. オウレウス イン・ビトロ転写・翻訳アッセイでの I C ₅₀ の決定

化合物のタンパク質合成の阻害は、イン・ビトロ転写・翻訳アッセイで示すことができる。このアッセイは、テンプレートとしてのレポータープラスミド p l a をおよび S. オウレウスから得られる無細胞 S 3 0 抽出物を用いる、ホタルルシフェラーゼの無細胞転写および翻訳に基づいている。この結果生じるルシフェラーゼ活性は、ルミネセンス測定

10

20

30

40

50

によって検出することができる。

【0317】

使用されるS30抽出物またはプラスミドp1aの量は、この試験における最適な濃度を確保するために調製のたびに新たに試験されなければならない。試験される物質3μlは、5%DMSOに溶解し、MTP中に入れられる。次いで10μlの適切に濃縮されたプラスミド溶液p1aを加える。次いで23μlのプレミックス(500mM酢酸カリウム、87.5mMトリスアセテート、pH8.0、67.5mM酢酸アンモニウム、5mMDTT、50μgの葉酸/ml、87.5mgのPEG8000/ml、5mMATP、1.25mM各NTP、20μM各アミノ酸、50mMPEP(Na₃塩)、2.5mMCAMP、250μg各E.コーリtRNA/ml)および23μlの適切な量のS.アウレウスS30抽出物の混合物46μlを加え、混和する。30で60分間インキュベーション後、50μlのルシフェリン溶液(20mMトリシン、2.67mMMgSO₄、0.1mMEDTA、33.3mMDTTpH7.8、270μMCoA、470μMルシフェリン、530μMATP)を加え、この結果生じるバイオルミネセンスをルミノメータで1分間測定する。ホタルルシフェラーゼの翻訳を50%阻止する阻止物質の濃度がIC₅₀として報告される。10

【0318】

最小阻止濃度の決定(CLSI Standard)

最小阻止濃度(MIC)は、試験細菌の増殖を18-24時間にわたって阻止する抗生物質の最小濃度である。この阻止物質の濃度は、こうした場合において、標準的な微生物学的によって決定することができる(たとえば、米国臨床研究所標準委員会、好気下で増殖する細菌の希釈抗菌薬感受性試験(dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria)方法;承認標準第5版、NCCLS文書M7-A5[ISBN1-56238-394-9],NCCLS,940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000参照)。それによって、最初に、2倍に濃縮した50μlの試験培地中の96ウェル丸底マイクロタイタープレート(Greiner)中に試験薬物物質を1:2希釈系列で提供する。コロンビア血液寒天プレート(Becton-Dickinson)上で終夜インキュベートされる、好気性下で増殖する試験細菌(たとえば、ブドウ球菌(staphylococci)および腸球菌(enterococci))を、0.9%NaCl中で再懸濁後、約5×10⁷個細菌/mlの細菌数に調節し、次いで陽イオンで調節されたMH培地(試験培地)中で1:150希釈する。50μlのこの懸濁液をマイクロタイタープレート中に提供される試験製剤上にピペットで移す。この培養液を37で18~24時間インキュベートする。微好気性下(microaerophilically)で増殖する細菌(たとえば、連鎖球菌)の場合は、終濃度中の2%馬溶血液を、この培地に加え、次にこの培養液を5%CO₂の存在下でインキュベートする。認識できる細菌の増殖がもはや起こらない、各場合における最も低い薬物物質濃度が、MICとして特定され、μg/mlで報告される。20

【0319】

最小阻止濃度(MIC)の決定

最小阻止濃度(MIC)は、試験細菌の増殖を18-24時間にわたって阻止する抗生物質の最小濃度である。この阻止物質の濃度は、こうした場合において、標準的な微生物学的によって決定することができる(たとえば、米国臨床研究所標準委員会、好気下で増殖する細菌の希釈抗菌薬感受性試験(dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria)方法;承認標準第5版、NCCLS文書M7-A5[ISBN1-56238-394-9],NCCLS,940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000参照)。本発明化合物のMICは、96ウェルマイクロタイタープレートスケールの液体希釈試験において決定される。細菌微生物は0.4%BHプロスを添加した最少培地(18.5mMNa₂HPO₄、5.7mMKH₂PO₄、9.3mM NH₄C₁、2.8mMMgSO₄、17.1mMNaCl、0.033μg/ml 塩酸チアミン、1.2μg/mlニコチン酸、0.003μg/mlビオチン、1%グルコース、フェニルアラニンを除いてそれぞれのタンパク質を生成するアミノ酸25μg/ml; [H.-P.40

50

Kroll; 未公開]) (試験培地) で培養される。エンテロコッカス・フェシウム L4001 の場合には、熱不活性化ウシ胎児血清(FCS; GibcoBRL, Germany)を終濃度 10 % で試験培地に加える。試験細菌の終夜培養物は、新鮮な試験培地中で、OD₅₇₈ が 0.001 まで (腸球菌(enterococci) の場合は、0.01 まで) 希釀し、次に試験物質 (1 : 2 希釀ステップ) を試験培地 (200 μl の終容量) 中で希釀して 1 : 1 でインキュベートする。この培養物は、37 ℃ で 18 - 24 時間インキュベートする ; 腸球菌 (5 % CO₂ の存在下で) 。

認識できる細菌の増殖がもはや起こらない、各場合における最も低い薬物物質濃度が、MIC として特定される。

【 0320 】

最小阻止濃度 (MIC) の決定の別法

最小阻止濃度 (MIC) は、試験細菌の増殖を 18 - 24 時間にわたって阻止する抗生素の最小濃度である。この阻止物質の濃度は、こうした場合において、寒天希釀試験における変法培地を用いて標準的な微生物学的方法によって決定することができる (たとえば、米国臨床研究所標準委員会、好気下で増殖する細菌の希釀抗菌薬感受性試験(dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria)方法 ; 承認標準第 5 版、N C C L S 文書 M7-A5 [I S B N 1-56238-394-9] 、N C C L S , 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000 参照) 。細菌性微生物は、20 % 脱線維馬血液を含む 1.5 % 寒天プレートで培養される。コロンビア血液寒天プレート (Becton-Dickinson) で終夜インキュベートした試験細菌を、PBS で希釀して、約 5 × 10⁵ 細菌 / m l の細菌の個数に調整し、試験プレートに滴下する (1 - 3 μl) 。試験物質は、試験物質の様々な希釀を含む (1 : 2 希釀ステップ) 。この培養物は、5 % CO₂ の存在下、37 ℃ で 18 - 24 時間インキュベートする。

認識できる細菌の増殖がもはや発現しない、各場合における最も低い薬物物質濃度が、MIC として特定され、μg / m l で報告される。

【 0321 】

表 A (比較実施例 (ピフェノマイシン B))

【 表 71 】

実施例番号	MIC S. アウレウ ス 133	MIC S. アウレウ ス T 17	MIC E. フェシウム L 4001	IC ₅₀ S. アウレウス 133 翻訳
1	0.5	1.0	4.0	0.07
2	1.0	1.0	2.0	0.07
3	2.0	2.0	16.0	0.2
5	1.0	1.0	2.0	0.2
12	1.0	1.0	16.0	0.08
15	1.0	2.0	>32	0.1
19	1.0	1.0	16.0	0.1
67	1.0	1.0	16	0.1
68	1.0	1.0	8	0.2
ピフェノマイシン B	<0.03	>32	0.5	1.5

濃度データ : MIC (μg / m l) ; IC₅₀ (μM)

【 0322 】

S. アウレウス 133 による全身性感染症

本発明化合物の細菌感染症の処置に対する適性については、様々な動物モデルで示すことができる。この目的にために、動物を通例適切な有毒な細菌で感染させ、次いで試験化合物で処置するが、この試験化合物は、特別の治療モデルに適合する製剤中に存在する。

10

20

30

40

50

本発明化合物の細菌感染症の処置に対する適合性は、S.アウレウスに感染後のマウスの敗血症モデルにおいて明確に示すことができる。

【0323】

本目的のために、S.アウレウス 133 細胞を BH プロス(Oxoid, Germany)で終夜培養する。この終夜培養物は、新しい BH プロス中で 1 : 100 に希釈し、3 時間エックスペンド培養する。対数増殖期中の細菌を遠心分離し、次に生理食塩水緩衝溶液で 2 回洗浄する。次いで 50 ユニットの吸光係数(extinction)を有している生理食塩水溶液中の細胞懸濁液を、光度計(Dr Lange LP 2W)で調整する。希釈ステップ(1 : 15)後、この懸濁液を 10% ムチン(mucine)懸濁液と 1 : 1 混和する。マウス 20gあたりこの感染溶液 0.2mL を腹腔内投与する。これは約 $1 - 2 \times 10^6$ 細菌/マウスの細胞個数に相当する。
10 感染の 30 分後、静脈治療が行われる。雌 CFW1 マウスがこの感染実験のために使用される。この動物の生存が 6 日にわたって記録される。未処置動物が感染後 24 時間以内に死に至るようにこの動物モデルを調整する。このモデルにおいて、実施例 2 の化合物の場合、ED₁₀₀ = 1.25 mg/kg の治療効果を示すことが可能であった。

【0324】

S.アウレウスに対する自然発生的耐性率の決定

本発明化合物の自然発生的耐性率が次のように決定される：細菌性微生物を 30 mL の最少培地(18.5 mM Na₂HPO₄、5.7 mM KH₂PO₄、9.3 mM NH₄C₁、2.8 mM MgSO₄、17.1 mM NaCl、0.033 μg/mL 塩酸チアミン、1.2 μg/mL ニコチン酸、0.003 μg/mL ビオチン、1% グルコース、25 μg/mL それぞれのタンパク質を生成するアミノ酸(0.4% BH プロスを加える))中、37℃で終夜培養し、6000 × g で 10 分間遠心分離し、再度 2 mL のリン酸緩衝生理 NaCl 溶液中で懸濁する(約 2×10^9 細菌/mL)。5 × MIC または 10 × MIC に相当する濃度で試験する本発明化合物を含む予備乾燥した寒天プレート(1.5% 寒天、20% 脱線維馬血液、または PBS で希釈した 1/10 Mueller-Hinton 培地中の 1.5% 寒天、20% ウシ血清)に、100 μL のこの細胞懸濁液、並びに 1 : 10 および 1 : 100 希釈液をブレーティングし、37℃で 48 時間インキュベートする。この結果生じるコロニー(cfu)をカウントする。
20

【0325】

ビフェノマイシン - 耐性 S.アウレウス株 RN4220 Bi^R および T17 の単離

S.アウレウス株 RN4220 Bi^R をイン・ビトロで単離する。この目的のために、100 μL 部の S.アウレウス RN4220 細胞懸濁液(約 1.2×10^8 cfu/mL)を、抗生素質を含まない寒天プレート(18.5 mM Na₂HPO₄、5.7 mM KH₂PO₄、9.3 mM NH₄C₁、2.8 mM MgSO₄、17.1 mM NaCl、0.033 μg/mL 塩酸チアミン、1.2 μg/mL ニコチン酸、0.003 μg/mL ビオチン、1% グルコース、各タンパク質を生成するアミノ酸 25 μg/mL (0.4% BH プロスおよび 1% アガロースを加える))に、次に 2 μg/mL ビフェノマイシン B (10 × MIC) を含んでいる寒天プレートにブレーティングし、次に 37℃で終夜インキュベートする。抗生素質を含まないプレートでは約 1×10^7 個の細胞が増殖し、これに対して、抗生素質を含むプレート上に約 100 のコロニーが増殖し、耐性率 1×10^{-5} に相当する。抗生素質を含んでいるプレート上で増殖するいくつかのコロニーは、ビフェノマイシン B MIC 用に試験される。MIC が > 50 μM を有している一つのコロニーは、更に使用するために選択され、この株を RN4220 Bi^R と呼ぶ。
30 40

【0326】

S.アウレウス株 T17 をイン・ビトロで単離する。CFW1 マウスをマウスあたり 4×10^7 個の S.アウレウス 133 細胞で腹腔内感染させる。感染の 0.5 時間後、この動物を 50 mg/kg のビフェノマイシン B で静脈処置する。感染後 3 日目に生存している動物から腎臓を取り除く。臓器を均一化した後、ホモジエネートを、抗生素質を含まない寒天プレートおよび抗生素質を含む寒天プレート上で RN4220 Bi^R のために述べられているようにブレーティングし、次に 37℃で終夜インキュベートする。腎臓から単離

された約半分のコロニーは、抗生物質を含むプレート上で増殖を示し（ 2.2×10^6 のコロニー）、処置動物の腎臓中のビフェノマイシンB - 耐性S.アウレウス細胞の集積を示す。約20個のこうしたコロニーが、ビフェノマイシンB MICのために試験され、次に $MIC > 50 \mu M$ を有するコロニーが更なる培養のために選択され、この株をT17と呼ぶ。

【0327】

B. 製薬組成物の代表的実施形態

本発明化合物は、次の方法で製薬製剤に変換することができる：

静脈投与できる溶液：

組成：

実施例1の化合物1mg、ポリエチレングリコール400 15gおよび注射用水250g

調製：

本発明化合物をポリエチレングリコール400と共に攪拌しながら水の中に溶解する。この溶液をろ過（ポアー直径 $0.22 \mu m$ ）によって滅菌し、無菌条件下で熱滅菌注射ボトル中に分配する。これらを注入栓および圧着キャップを用いて封鎖する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT																
International application No PCT/EP2006/002617																
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">INV.</td> <td>C07K5/10</td> <td>C07K5/08</td> <td>C07K5/02</td> <td>C07K7/02</td> <td>A61K38/07</td> </tr> <tr> <td></td> <td>A61K38/06</td> <td>A61K38/08</td> <td>A61K38/03</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>					INV.	C07K5/10	C07K5/08	C07K5/02	C07K7/02	A61K38/07		A61K38/06	A61K38/08	A61K38/03		
INV.	C07K5/10	C07K5/08	C07K5/02	C07K7/02	A61K38/07											
	A61K38/06	A61K38/08	A61K38/03													
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07K C07D																
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data																
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category*</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 03/106480 A (BAYER HEALTHCARE AG; LAMPE, THOMAS; ADELDT, ISABELLE; BEYER, DIETER; BR) 24 December 2003 (2003-12-24) cited in the application the whole document</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>P, X</td> <td>WO 2005/058943 A (BAYER HEALTHCARE AG; ENDERMANN, RAINER; EHLERT, KERSTIN; RADDATZ, SIEG) 30 June 2005 (2005-06-30) page 155 - page 157; claim 1 page 164; claim 9</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>					Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO 03/106480 A (BAYER HEALTHCARE AG; LAMPE, THOMAS; ADELDT, ISABELLE; BEYER, DIETER; BR) 24 December 2003 (2003-12-24) cited in the application the whole document	1-15	P, X	WO 2005/058943 A (BAYER HEALTHCARE AG; ENDERMANN, RAINER; EHLERT, KERSTIN; RADDATZ, SIEG) 30 June 2005 (2005-06-30) page 155 - page 157; claim 1 page 164; claim 9	1-15			
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.														
A	WO 03/106480 A (BAYER HEALTHCARE AG; LAMPE, THOMAS; ADELDT, ISABELLE; BEYER, DIETER; BR) 24 December 2003 (2003-12-24) cited in the application the whole document	1-15														
P, X	WO 2005/058943 A (BAYER HEALTHCARE AG; ENDERMANN, RAINER; EHLERT, KERSTIN; RADDATZ, SIEG) 30 June 2005 (2005-06-30) page 155 - page 157; claim 1 page 164; claim 9	1-15														
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.																
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the International filing date "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed																
"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "G" document member of the same patent family																
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the international search report														
14 June 2006		22/06/2006														
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fink, D														

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP2006/002617
--

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 15 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2006/002617

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03106480	A 24-12-2003	AU 2003245928 A1	BR 0311948 A	29-03-2005	
		CA 2489454 A1	14-12-2004	CN 1675236 A	28-09-2005
		DE 10226921 A1	24-12-2003	EP 1515983 A1	23-03-2005
		JP 2006511446 T	06-04-2006	MX PA04012438 A	19-04-2005
WO 2005058943	A 30-06-2005	DE 10358824 A1		21-07-2005	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2006/002617

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES				
INV.	C07K5/10 A61K38/06	C07K5/08 A61K38/08	C07K5/02 A61K38/03	C07K7/02 A61K38/07
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC				
B. RECHERCHIERTE GEBIETE				
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07K C07D				
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen				
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data				
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN				
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile			Betr. Anspruch Nr.
A	WO 03/106480 A (BAYER HEALTHCARE AG; LAMPE, THOMAS; ADELDT, ISABELLE; BEYER, DIETER; BR) 24. Dezember 2003 (2003-12-24) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument			1-15
P, X	WO 2005/058943 A (BAYER HEALTHCARE AG; ENDERMANN, RAINER; EHLERT, KERSTIN; RADDATZ, SIEG) 30. Juni 2005 (2005-06-30) Seite 155 – Seite 157; Anspruch 1 Seite 164; Anspruch 9			1-15
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie				
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erschelen zu lassen, oder durch das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden "y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist				
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts		
14. Juni 2006		22/06/2006		
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Fink, D		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/EP2006/002617

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl sich der Anspruch 15 auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der Internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2006/002617

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03106480 A	24-12-2003	AU 2003245928 A1 BR 0311948 A CA 2489454 A1 CN 1675236 A DE 10226921 A1 EP 1515983 A1 JP 2006511446 T MX PA04012438 A	31-12-2003 29-03-2005 14-12-2004 28-09-2005 24-12-2003 23-03-2005 06-04-2006 19-04-2005
WO 2005058943 A	30-06-2005	DE 10358824 A1	21-07-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 K 5/03 (2006.01)	C 0 7 K 5/03	
C 0 7 K 5/033 (2006.01)	C 0 7 K 5/033	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100067035

弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100062144

弁理士 青山 葵

(74)代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(72)発明者 ライナー・エンデルマン

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 3 ヴッパートール、イン・デン・ビルケン 1 5 2 アー番

(72)発明者 ケルスティン・エーレルト

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 5 5 3 フェルベルト、アウフ・デン・ペーテン 5 1 番

(72)発明者 ジークフリート・ラダツ

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 0 6 5 ケルン、ヤーコブ・ベーメ・シュトラーセ 2 1 番

(72)発明者 マルティン・ミヒエルス

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 1 0 9 ケルン、ホフヌングスター・シュトラーセ 9 番

(72)発明者 ヨランダ・カンチョ・グランデ

ドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 7 3 レーフエルクーゼン、クリスティアン・ヘス・シュトラーセ 7
9 番

(72)発明者 シュテファン・ヴァイガント

ドイツ連邦共和国デー - 8 2 3 7 7 ペンツベルク、アーオルンシュトラーセ 2 1 番

(72)発明者 カリン・フィッシャー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 6 9 9 ゾーリンゲン、シュネーバッハー・ヴェーク 2 0 番

F ターム(参考) 4C084 AA01 BA01 BA14 BA15 BA16 BA25 CA59 NA14 ZB35

4H045 AA10 AA20 AA30 BA11 BA12 BA13 EA20 EA29 FA30 GA25

【要約の続き】

