

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4002927号

(P4002927)

(45) 発行日 平成19年11月7日(2007.11.7)

(24) 登録日 平成19年8月24日(2007.8.24)

(51) Int. Cl.

F I

C07C 311/19	(2006.01)	C07C 311/19	CSP
A61K 31/18	(2006.01)	A61K 31/18	
A61K 31/351	(2006.01)	A61K 31/351	
A61P 1/00	(2006.01)	A61P 1/00	
A61P 1/12	(2006.01)	A61P 1/12	

請求項の数 3 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-508740 (P2004-508740)
 (86) (22) 出願日 平成15年5月23日(2003.5.23)
 (65) 公表番号 特表2005-534643 (P2005-534643A)
 (43) 公表日 平成17年11月17日(2005.11.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/016336
 (87) 国際公開番号 W02003/101382
 (87) 国際公開日 平成15年12月11日(2003.12.11)
 審査請求日 平成16年12月9日(2004.12.9)
 (31) 優先権主張番号 60/383,996
 (32) 優先日 平成14年5月29日(2002.5.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390023526
 メルク エンド カムパニー インコーポ
 レーテッド
 MERCK & COMPANY INC
 O P O R A T E D
 アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
 ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
 ュー 126
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100113332
 弁理士 一入 章夫
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】炭疽病治療および致死因子阻害に有用な化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

N - t - ブトキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)]
 アミノ - 3 - メチルブチルアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] ア
 ミノ - 3 - メチルブチルアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] ア
 ミノ - 2 - (4 - テトラヒドロピラニル) - アセトアミド ; および

N - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] ア
 ミノ - 3 - (S) - シクロプロピルブチルアミド ; からなる群

ならびにこれらの製薬上許容される塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーまたはそれらの混合物から選択される化合物。

【請求項 2】

N - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] ア
 ミノ - 3 - メチルブチルアミド ; または

N - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] ア
 ミノ - 2 - (4 - テトラヒドロピラニル) - アセトアミド ;

あるいはその製薬上許容される塩、エナンチオマーもしくはジアステレオマーまたはそれらの混合物である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

10

20

請求項1に記載の化合物および製薬上許容される担体を含む炭疽菌から放出される致死因子(LF)の活性を阻害するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

本願を通じて引用されている参考文献は、特許請求の発明に対する先行技術であると認められているものではない。

【0002】

炭疽病は、炭疽菌によって生じる細菌感染である。炭疽菌の内生胞子は、皮膚擦過傷、吸入または摂食を介して身体に進入することができる。炭疽菌は、多くの場合致死である炭疽病毒を産生する(Dixon et al., (1999) N. Engl. J. Med. 341, 815-26.)。 10

【0003】

炭疽病毒は、保護抗原と称される受容体結合成分ならびに浮腫因子および致死因子(「LF」と称される2つの酵素成分という3つのタンパク質からなる(Mock et al., (2001) Annu. Rev. Microbiol. 55, 647-71.)。致死因子は、マイトゲン活性化タンパク質キナーゼキナーゼ(MKK)を開裂することで毒性効果を生じるように思われる亜鉛依存性の金属プロテアーゼである(Vitale et al., (1998) Biochem. Biophys. Res. Commun. 248, 706-11, Vitale et al., (2000) Biochem. J. 352 Pt 3, 739-45, Duesbery et al., (1998) Science 280, 734-7, Duesbery et al., International Publication No. WO 99/50439, International Publication Date October 7, 1999.)。 20

【0004】

ビターレ(Vitale)らは、微小配列決定を行って、致死因子によって開裂される各種MKKでの部位を確認している(Vitale et al., (2000) Biochem. J. 352 Pt 3, 739-45の表1参照)。各種MKKの致死因子開裂は、キナーゼドメインに先行するN末端領域内で起こった。開裂部位に隣接する配列の位置合わせによって、いくつかのコンセンサス単位が明らかになった。すなわち、位置P2およびP1における疎水性残基ならびに、P4とP7の間の少なくとも1個の塩基性残基である(Vitale et al., (2000) Biochem. J. 352 Pt 3, 739-45)。

【0005】

致死因子は、in vitroで合成ペプチドを開裂させることが示されている(Hammond et al., (1998) Infect. Immun. 66, 2374-8)。in vitroでの開裂は、いずれも亜鉛をキレート化する1,10-フェナントロリンまたは10mM EDTAによって阻害された。 30

【0006】

炭疽菌は、炭疽病の病原体である孢子形成性グラム陽性桿菌である。炭疽病は、温帯区で世界的に認めることができる疾患であり(例えば、中南米、南欧および東欧、アジア、アフリカ、中東およびカリブ地域)、汚染された動物製品の取り扱いまたは摂取(例:感染動物からの未調理の肉の摂食)によってヒトに伝染し得る。鹿、ヌー、象などの野生哺乳動物ならびに山羊、羊、牛、馬および豚などの家畜は、その疾患にかかる危険性が高い。罹患は通常、汚染された土地での放牧、汚染された飼料の摂食または汚染された水たまりからの飲水から起こる。炭疽菌胞子は、土壤中で長年にわたって生存していることができる、炭疽菌についてのさらに詳細な議論については文献を参照する(Helgason et al., Applied and Environmental Microbiology 2000 66 (6) pgs.2627-2630; Wber et al., Antimicrob Agents and Chemotherapy 1988 32 (5): 642-645; and Doganay et al., Scand. J. Inf. Dis. 1991 23: 333-335)。 40

【0007】

ヒトにおいては、皮膚感染、消化管感染および吸入感染という3つの形態の炭疽病感染が起こり得る。皮膚形態では感染は、細菌または胞子が皮膚にある切り傷または擦過傷に進入する(Synder, J. W., Shapiro, D. S., Gilchrist, M. J. R., et al., Basic Diagnostic Testing Protocols for Level A Laboratories (For The Presumptive Identification of Bacillus anthracis) at www.ban.asm.la.cp.102401f, Oct. 24, 2001, pg 50

s. 1-20 and Dixon, et al., NEJM 341: 815-826 Sept 9, 1999 Number 11参照)。皮膚感染の症状は、盛り上がった痒い隆起または虫さされに似た隆起である。1～2日以内に、その隆起が進行して液で満たされた小疱となり、それが破れて中心部に特徴的な黒色壊死（死んだ）領域を有する痛みのあまりない潰瘍が形成される。治療せずに放置していると死に至る場合があるが、適切な抗生物質療法を受ければ死亡することは希である。

【0008】

消化管炭疽病は通常、その菌によって汚染された肉を摂取することで起こり、腸管の急性炎症を生じる。腹痛、吐血および重度の下痢を伴う吐き気、食欲低下、嘔吐、発熱の徴候は、消化管炭疽病を示唆するものである。その形態のヒト炭疽病の死亡率は、25%～60%と推定される。

【0009】

吸入炭疽病は、生物テロ行動などの意図的な炭疽菌のエアロゾル放出の結果である可能性が最も高い。この形態のヒト炭疽病感染には通常1～6日間の潜伏期間があり、場合によって発熱、倦怠感、疲労、痰を伴わない咳および/または軽度の胸部不快感が初期徴候としてある。多くの場合、これらの初期症状に続いて短い改善期間があり、その後急速に重度の呼吸困難を発症して、苦しい呼吸、発汗および青みがかった皮膚色を生じる。懸命の治療を行っても、呼吸困難発症から24～36時間以内に死亡するのが普通である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

ほとんどの炭疽菌株は広範囲の抗生物質に対して感受性である。今日一般的に処方される治療法は、シプロフロキサシン、ペニシリンまたはドキシサイクリンである。しかしながら、それら薬剤の効力プロファイルおよび副作用プロファイルは理想的なものではない。

【0011】

抗生物質は炭疽病の原因となる細菌を殺すことができるが、細菌自体が死滅しても、3部構成の炭疽病毒は身体を傷害し続ける。従って、改善された効力を有し、ほとんど副作用がなく、致死因子が重要なホスト分子を切り分ける鍵のような能力を阻害する新規かつ有効な治療法が現在もなお必要とされている。

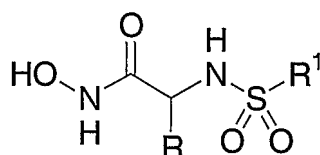
【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、下記式Iの新規化合物あるいはその化合物の製薬上許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーもしくはin vivo加水分解可能エステルまたはそれらの混合物に関するものである。

【0013】

【化3】



式I

式中、

R¹ は、C₆₋₁₀ アリール、C₅₋₁₀ ヘテロアリールまたはC₅₋₁₀ 複素環を表し；前記アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、1～3個のR^a 基で置換されていても良く；

R^a は、C₁₋₆ アルキル、ハロゲン、OH、アリール（C₁₋₆）アルキル、（C₁₋₆）アルコキシ、（C₁₋₆）アルコキシ（C₁₋₆）アルキル、ハロ（C₁₋₆）ア

10

20

30

40

50

ルキル、ニトロ、アミノ、モノ - もしくはジ - N - (C₁ - 6) アルキルアミノ、アシルアミノ、アシロキシ、カルボキシ、カルボキシ塩、カルボキシエステル、カルバモイル、モノ - およびジ - N - (C₁ - 6) アルキルカルバモイル、(C₁ - 6) アルコキシカルボニル、アリーールオキシカルボニル、ウレイド、グアニジノ、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、(C₁ - 6) アルキルチオ、(C₁ - 6) アルキルスルフィニル、(C₁ - 6) アルキルスルホニル、複素環、複素環(C₁ - 6) アルキルを表し；

R は、C₁ - 8 アルキル、C₃ - 10 シクロアルキル、C₃ - 10 ヘテロシクロアルキル、C₅ - 10 ヘテロアリーールまたは C₅ - 11 複素環を表し；前記ヘテロアリーールおよび複素環は 1 ~ 3 個の R^a 基で置換されていても良く；前記アルキルは、アリーール、複素環、(C₁ - 6) アルキルチオ、シアノ、ヘテロアリーール、グアニジノ、((1 - アミノエチル)カルボニル)アミノ、((アミノメチル)カルボニル)アミノ、((2 - アミノ)プロプ - 2 - イル)カルボニル)アミノ、アセトアミド、4 - (アミノメチル)フェニル、チオ、t - ブチルスルホニル、(C₂ - 6) アルケニルチオ、(C₂ - 6) アルキニルチオ、アミノ、モノ - もしくはジ - (C₁ - 6) アルキルアミノ、アリーールチオ、複素環チオ、(C₁ - 6) アルコキシ、アリーール(C₁ - 6) アルコキシ、アリーール(C₁ - 6) アルキルチオ、シクロアルキル、シクロアルケニル、カルボキシおよびそのエステル、ヒドロキシおよびハロゲンからなる群から選択される 1 ~ 3 個の基で置換されていても良い。

【0014】

本発明はさらに、炭疽病および炭疽病感染に関係する他の状態の治療における式 I の化合物の使用に関するものである。

【0015】

本発明の上記および他の態様については、本発明を全体として検討することで明らかになる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

本発明は、式 I の化合物、ならびに式 I の化合物および製薬上許容される担体を含む組成物を投与、好ましくは静脈投与または筋肉投与することによる炭疽病の治療または致死因子の阻害方法に関するものである。

【0017】

本発明について、別段の断りがない限り下記に定義の用語を用いて詳細に説明する。

【0018】

変数(例：アリーール、複素環、R¹、R など)がいずれかの構成要素に複数個存在する場合、各場合についてのその定義は、他のいずれの場合とも独立である。さらに、置換基/または変数の組合せは、そのような組合せによって安定な化合物が得られる場合のみ許容されるものである。

【0019】

「アルキル」という用語は、別段の定義がない限り炭素原子 1 ~ 10 個を有する 1 価アルカン(炭化水素)由来の基を指す。それは直鎖、分岐または環状であることができる。好ましいアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t - ブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルがある。アルキル基がアルキル基で置換されていると言う場合、それは「分岐アルキル基」と互換的に使用される。

【0020】

好ましくは、アルケニルは C₂ ~ C₆ アルケニルである。

【0021】

好ましくは、アルキニルは C₂ ~ C₆ アルキニルである。

【0022】

シクロアルキルは、別段の断りがない限り炭素原子間に交互または共鳴二重結合がない炭素原子 3 ~ 15 個を有するアルキル種である。それは、縮合している 1 ~ 4 個の環を有することができる。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロ

10

20

30

40

50

ペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルがある。

【0023】

ヘテロシクロアルキルとは、炭素原子およびN、OおよびSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子からなるシクロアルキル環基を意味するものであり、二環式のものを含む。前記ヘテロシクロアルキルは場合によって、本明細書に記載の1～3個のR^a基で置換されていても良い。ヘテロシクロアルキルの例には、オキサソ、メチルオキサソ、ジオキサソ、ピラン、チオラン、ピペリジン、ピロリジン、アジリジン、アゼチジンなどがある。

【0024】

アルコキシとは、C₁～C₆アルキル-O-を指し、そのアルキル基は本明細書に記載のように置換されていても良い。アルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびそれらの異性体基がある。

【0025】

ハロはハロゲンの省略形であり、塩素、フッ素、臭素およびヨウ素を指す。

【0026】

本明細書で使用される場合に「アリール」とは、各環が7員以下であり、少なくとも1個の環が芳香族である安定な単環式または二環式の環を意味するものである。そのようなアリール要素の例には、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ピフェニル、フェナントリル、アントリルまたはアセナフチルなどがある。

【0027】

本明細書で使用される複素環または複素環式とは、飽和または不飽和であって、炭素原子およびN、OおよびSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子からなる安定な5～7員の単環式または安定な8～11員の二環式の複素環を表し、上記で定義のいずれかの複素環がベンゼン環に縮合している二環式の基を含むものである。複素環は、安定な構造を与えるいずれのヘテロ原子または炭素原子とも結合することができる。縮合複素環系は炭素環を有することができ、必要なものには1個のみの複素環がある。複素環または複素環式には、ヘテロアリール部分などがある。そのような複素環要素の例には、アゼピニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、1,3-ジオキサニル、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、2-オキサピペラジニル、2-オキサピペリジニル、2-オキサピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアゾリル、チアゾリニル、チエノフリル、チエノチエニルおよびチエニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。そのような複素環要素の例の1実施形態には、アゼピニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、2-オキサピペラジニル、2-オキサピペリジニル、2-オキサピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、2-ピリジノニル、ピラジ

10

20

30

40

50

ニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアゾリル、チアゾリニル、チエノフリル、チエノチエニル、チエニルおよびトリアゾリルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0028】

好ましくは複素環は、2 - アゼピノニル、ベンズイミダゾリル、2 - ジアザピノニル、イミダゾリル、2 - イミダゾリジノニル、インドリル、イソキノリニル、モルホリニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、ピロリジニル、2 - ピペリジノニル、2 - ピリミジノニル、2 - ピロリジノニル、キノリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニルおよびチエニルから選択される。

10

【0029】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアル」とは、各環7員以下で、少なくとも1個の環が芳香族であり、1~4個の炭素原子がN、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換わっている安定な単環式または二環式の炭素環を意味するものである。そのような複素環要素の例には、ベンズイミダゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、フリル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チエノフリル、チエノチエニル、チエニルおよびトリアゾリルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0030】

式Iの化合物に関する本発明の1実施形態では、Rはヘテロシクロアルキルであり、他の全ての変数は最初に記載の通りである。

【0031】

式Iの化合物に関する本発明の別の実施形態では、Rはヘテロアリアルであり、他の全ての変数は最初に記載の通りである。

30

【0032】

式Iの化合物に関する本発明のさらに別の実施形態では、R¹は1~3個のR^a基で置換されていても良いフェニル基であり、Rはヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアル基である。

【0033】

式Iの化合物に関する本発明のさらに別の実施形態では、R¹は1~3個のメトキシ、ハロゲン、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ナフチル、5-(2-ピリジル)チオフェン-2-イルまたはそれらの混合物の基で置換されたフェニル基であり、Rはヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアルである。

40

【0034】

式Iaの化合物に関する本発明のさらに別の実施形態では、Rはヘテロシクロアルキルであり、他の全ての変数は最初に記載の通りである。

【0035】

式Iaの化合物に関する本発明の別の実施形態では、Rはヘテロアリアルであり、他の全ての変数は最初に記載の通りである。

【0036】

式Iaの化合物に関する本発明の別の実施形態では、RはC₁₋₄アルキルであり、他の全ての変数は最初に記載の通りである。

【0037】

50

式 I a の化合物に関する本発明のさらに別の実施形態では、 R^1 は 1 ~ 3 個の R^a 基で置換されていても良いフェニル基であり、R はアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール基である。

【0038】

式 I a の化合物に関する本発明のさらに別の実施形態では、 R^1 は 1 ~ 3 個のメトキシ、ハロゲン、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ナフチル、5 - (2 - ピリジル) チオフェン - 2 - イルまたはそれらの混合物の基で置換されたフェニル基であり、R はアルキル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールである。

【0039】

本発明の別の実施形態は、式 I の化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物に関するものである。 10

【0040】

本発明の別の実施形態には、炭疽病およびそれに関連する状態の治療または予防のための医薬製造における式 I の化合物の使用が関与する。さらに別の実施形態には、致死因子を阻害する医薬製造における式 I の化合物の使用が関与する。

【0041】

式 I の化合物は、臨床的に有用な抗菌剤（例：他の β -ラクタム類またはアミノグリコシド類）、 β -ラクタマーゼの阻害薬、尿細管遮断薬（例：プロベネシド）および代謝酵素の阻害薬（例：デヒドロペプチダーゼの阻害薬、例えばシラスタチンなどの Z - 2 - アシルアミノ - 3 - 置換プロペン酸類）および腎臓に対する有害効果を軽減する N - アシル化アミノ酸類（例えば、EP - A - 1 7 8 9 1 1 参照）から選択される 1 以上の公知の薬剤と併用することができる。式 I の化合物と併用することができる薬剤の例には、イミペナム、メロペナム、バンコマイシン、シラスタチン、セフォキシチン、ペニシリン、クラブラン酸、プロベネシド、テトラサイクリン、シプロフロキサシン、ノルフロキサシンまたはそれらの混合物がある。イミペナムを薬剤として用いる場合、それをシラスタチンと併用することが好ましい（その併用は、プリマキシン（RRIMAXIN（登録商標）として市販されている）。 20

【0042】

好適な製薬上許容される本発明で使用される化合物の塩には、塩酸塩、臭化水素酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩などの酸付加塩ならびにリン酸および硫酸と形成された塩などがある。別の態様において好適な塩は、アルカリ金属塩（例えばナトリウムまたはカリウムの塩）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウムまたはマグネシウムの塩）、有機アミン塩（例えばトリエチルアミン、モルホリン、N - メチルピペリジン、N - エチルピペリジン、プロカイン、ジベンジルアミン、N, N - ジベンジルエチルアミンまたはリジンなどのアミノ酸の塩）などの塩基塩がある。好ましい製薬上許容される塩は、ナトリウム塩およびカリウム塩である。 30

【0043】

in vivo加水分解可能エステルは、ヒト身体で加水分解して親化合物を生じる製薬上許容されるエステルである。そのようなエステルは、試験動物に対して、例えば静脈投与で被験化合物を投与し、その後試験動物の体液を調べることで確認することができる。好適なカルボキシについての in vivo加水分解可能エステルには、 C_{1-6} アルコキシメチルエステル（例えばメトキシメチル）、 C_{1-6} アルカノイルオキシメチルエステル（例えばピパロイルオキシメチル）、フタリジルエステルおよび米国特許第 5 4 7 8 8 2 0 号（参照によってその全内容が本明細書に組み込まれるものとする）に開示の別のエステルなどがある。 40

【0044】

本発明で使用される化合物には、
N - t - ブトキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)]
アミノ - 3 - メチルブチルアミド；
N - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] ア 50

ミノ - 3 - メチルブチルアミド ;

N - t - ブトキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)]

アミノ - 2 - (4 - テトラヒドロピラニル) - アセトアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] ア

ミノ - 2 - (4 - テトラヒドロピラニル) - アセトアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] ア

ミノ - 3 - (S) - シクロプロピルブチルアミド ;

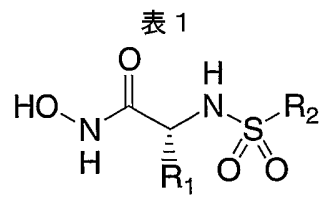
ならびにこれらの製薬上許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーもしくは *in vivo*加水分解可能エステルまたはそれらの混合物がある。

【 0 0 4 5 】

本発明の別の化合物を表 1 に開示してある。

【 0 0 4 6 】

【表 5】



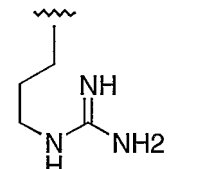
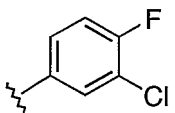
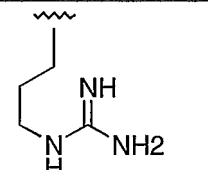
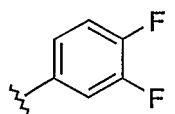
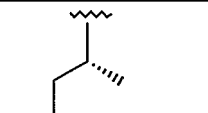
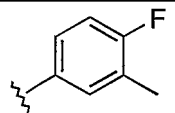
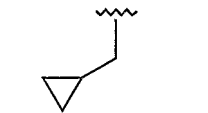
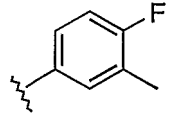
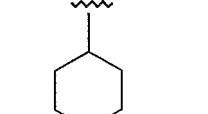
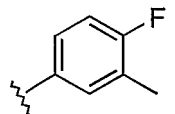
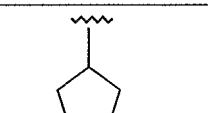
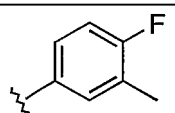
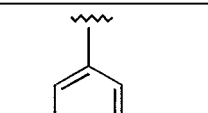
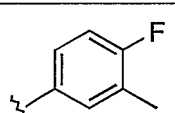
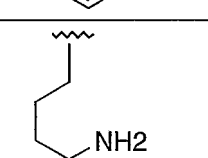
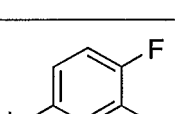
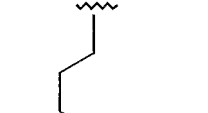
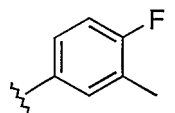
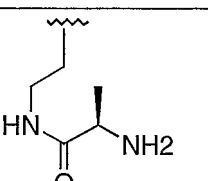
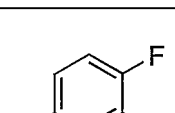
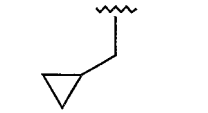
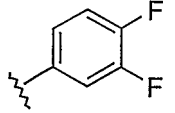
実施例番号	R1	R2
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

10

20

30

40

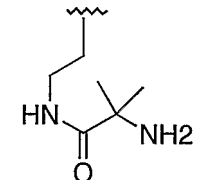
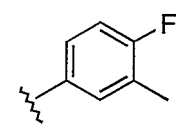
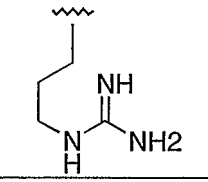
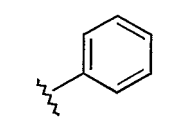
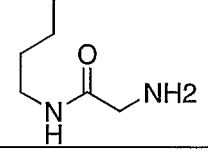
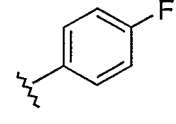

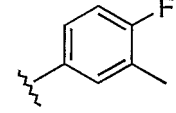
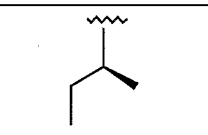
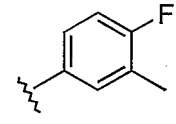

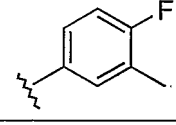
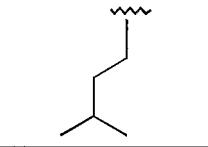
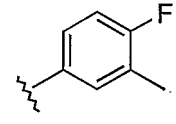
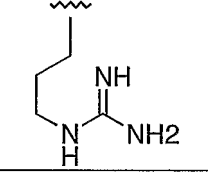
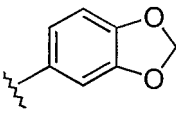
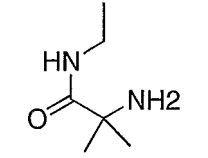
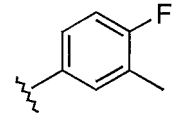
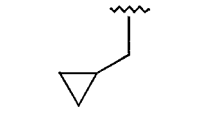
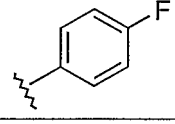
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

10

20

30

40

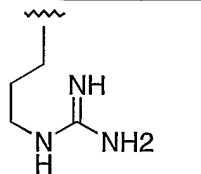
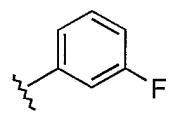
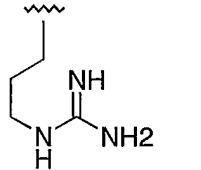
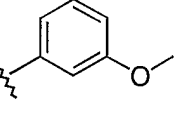
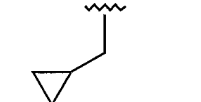
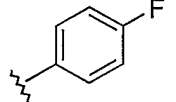
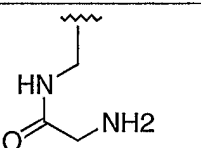
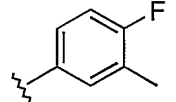
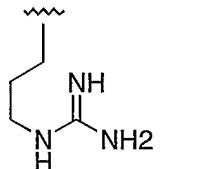
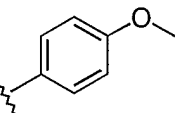
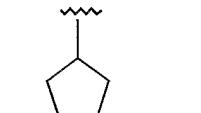
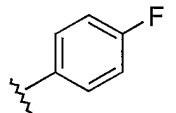
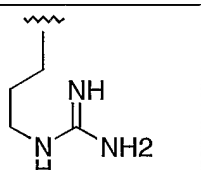
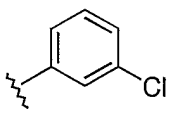
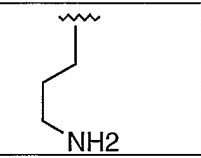
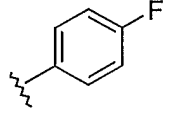
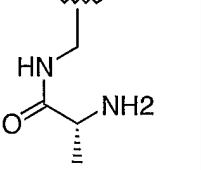
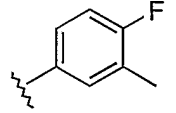
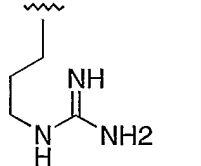
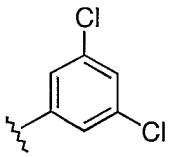
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		

10

20

30

40

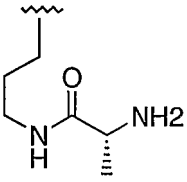
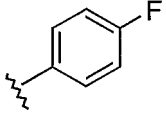
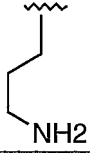
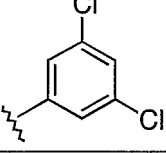
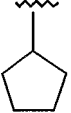
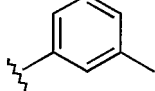
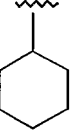
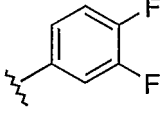
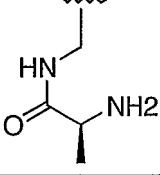
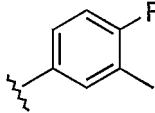
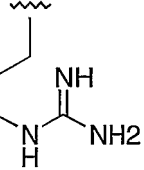
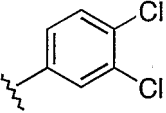

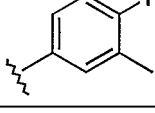
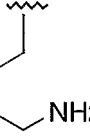
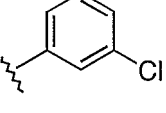
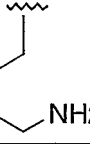
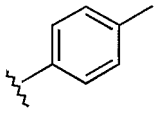
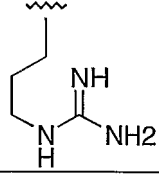
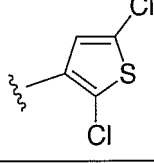
31		
32		
33		
34		
35		
36		
37		
38		
39		
40		

10

20

30

40

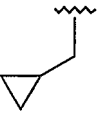
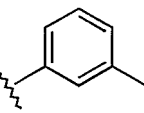
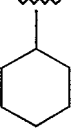
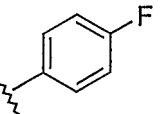
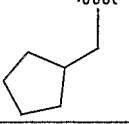
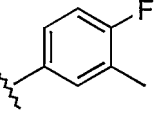
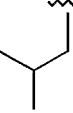
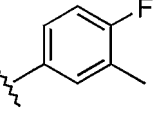
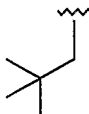
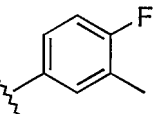
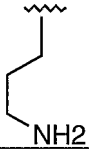
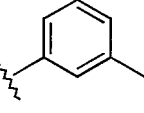
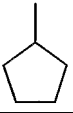
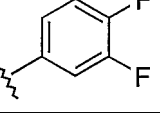
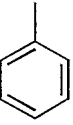
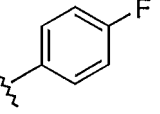
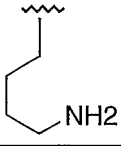
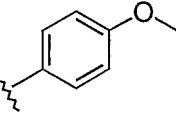
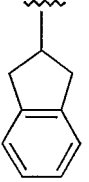
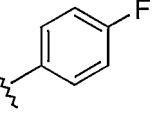
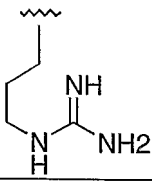
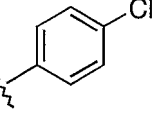
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		

10

20

30

40

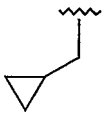
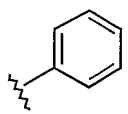
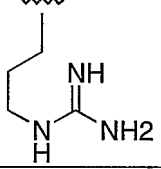
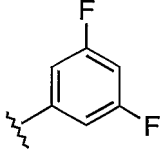
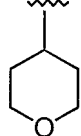
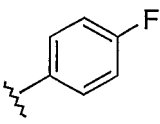
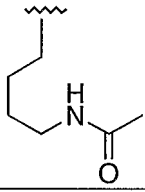
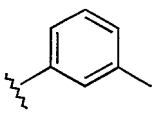
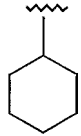
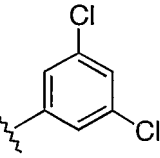
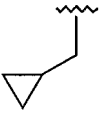
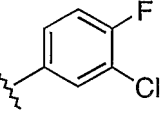
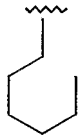
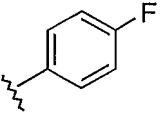
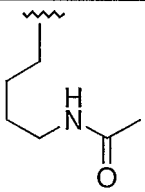
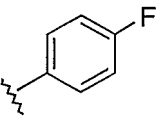
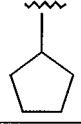
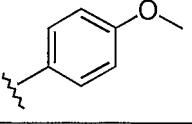

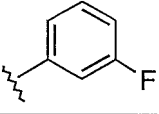
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		

10

20

30

40

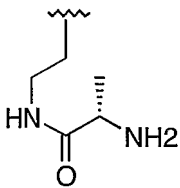
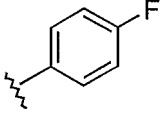
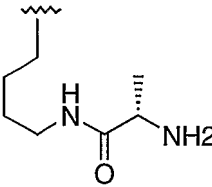
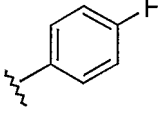
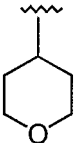
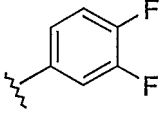

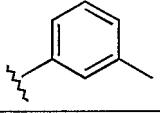
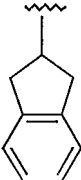
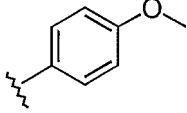
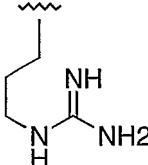
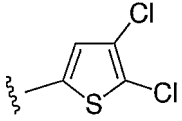
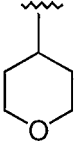
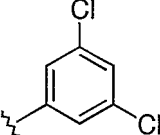
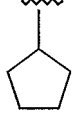
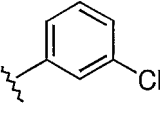
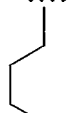
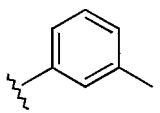
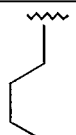
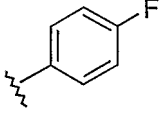
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		
69		
70		
71		

10

20

30

40

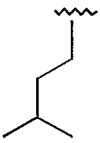
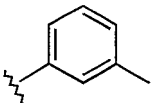
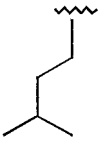
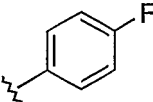
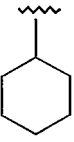
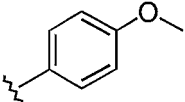

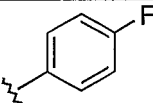
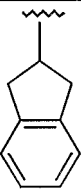
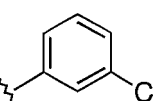
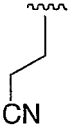
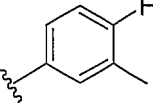
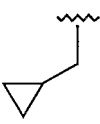
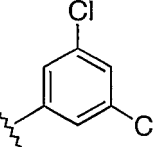
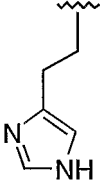
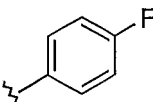

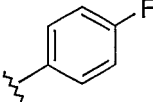
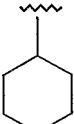
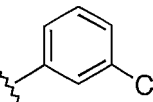
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		

10

20

30

40

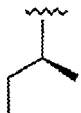
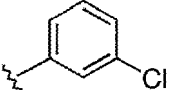

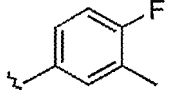
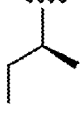
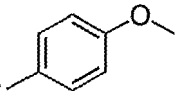
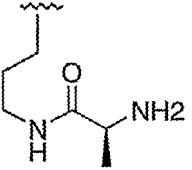
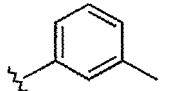
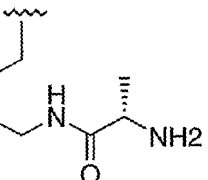
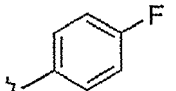
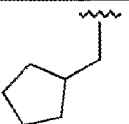
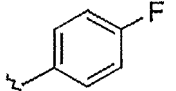

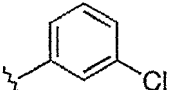
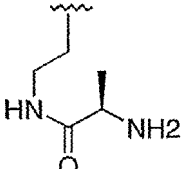
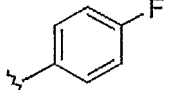
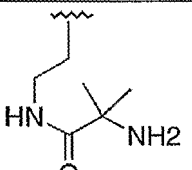
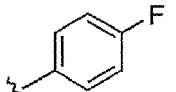

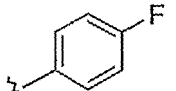
82		
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		

10

20

30

40

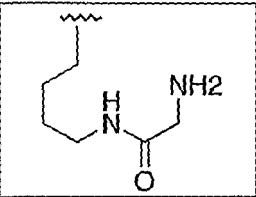
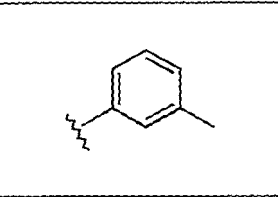
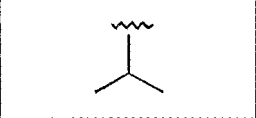
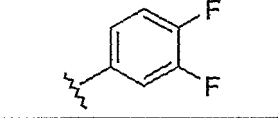
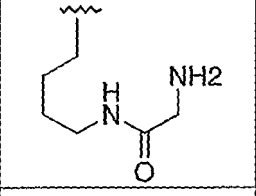
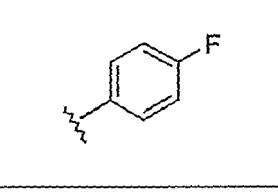
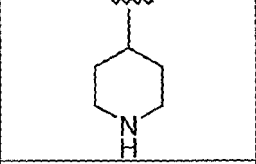
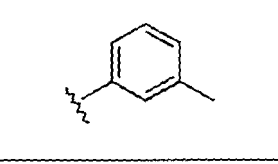
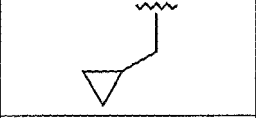
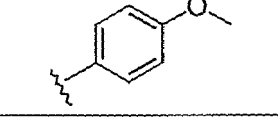
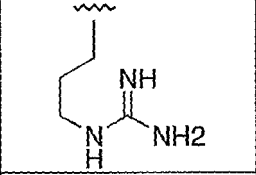
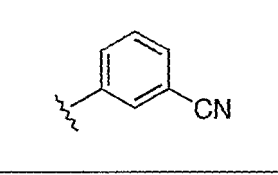
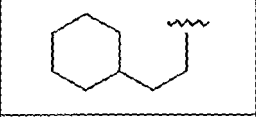
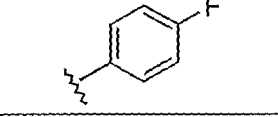
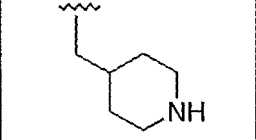
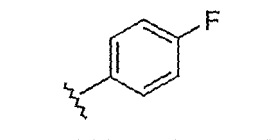
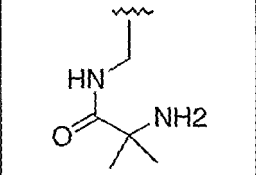
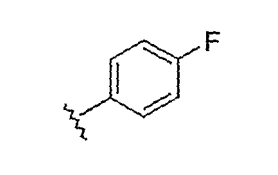
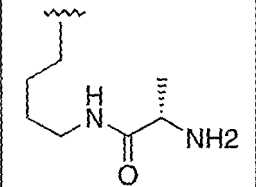
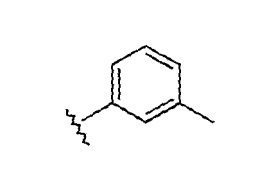
92		
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		
100		
101		

10

20

30

40


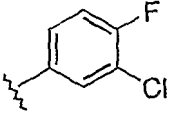
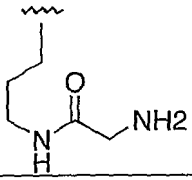
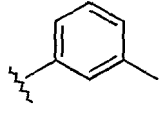

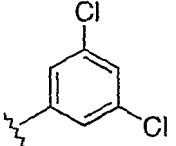

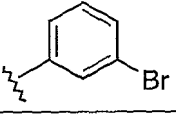

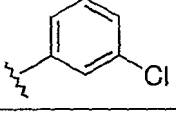
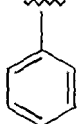
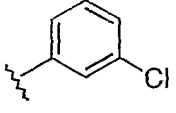
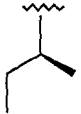
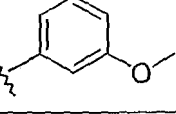

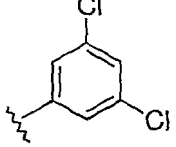
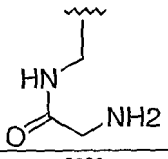
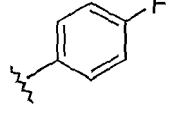

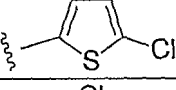
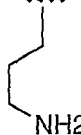
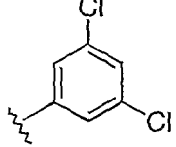
102		
103		
104		
105		
106		
107		
108		
109		
110		
111		

10

20

30

40

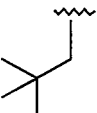
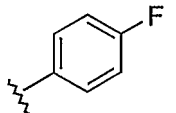

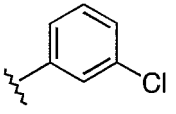
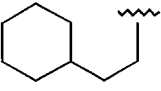
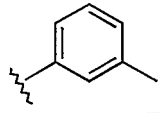

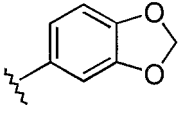
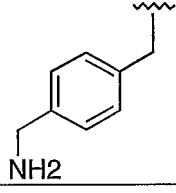
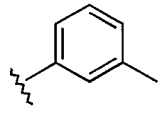

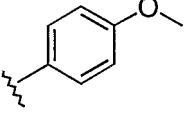

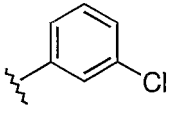
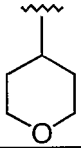
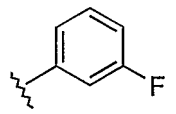

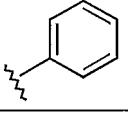
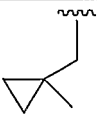
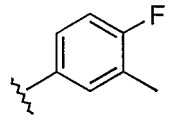
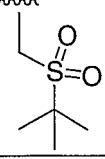
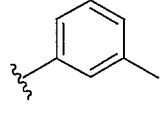
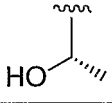
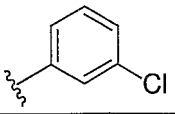
112		
113		
114		
115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		

10

20

30

40



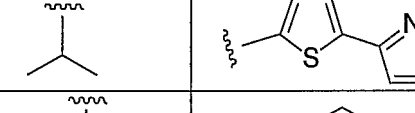
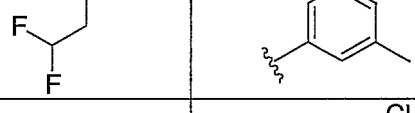

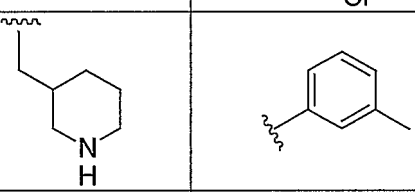
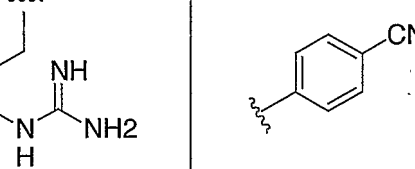
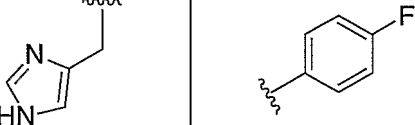
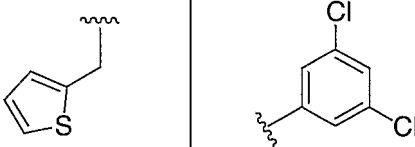
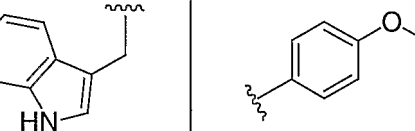
123		
124		
125		
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		
134		

10

20

30

40

135		
136		
137		
138		
139		
140		
141		
142		
143		
144		

10

20

30

40

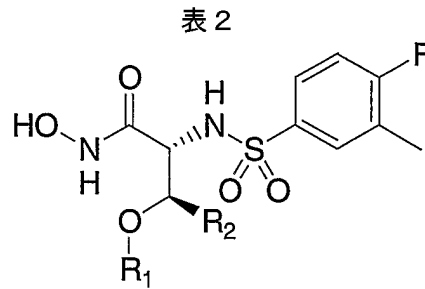
そしてこれらの製薬上許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーもしくは *in vivo* 加水分解可能エステルまたはそれらの混合物もある。

【0047】

本発明のさらに他の化合物を表2に開示してある。

【0048】

【表6】



実施例番号	R1	R2
146		Me
147		Me
148		Me
149		H
150		Me
151		Me
152		Me
153		Me

そしてこれらの製薬上許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーもしくは *in vivo*加水分解可能エステルまたはそれらの混合物もある。

【0049】

本発明で使用される好ましい化合物は、

N - t - ブトキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] アミノ - 3 - メチルブチルアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] アミノ - 3 - メチルブチルアミド ;

N - t - ブトキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] アミノ - 2 - (4 - テトラヒドロピラニル) - アセトアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] アミノ - 2 - (4 - テトラヒドロピラニル) - アセトアミド ;

N - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] アミノ - 3 - (S) - シクロプロピルブチルアミド ;

ならびにこれらの製薬上許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーもしくは *in vivo*加水分解可能エステルまたはそれらの混合物である。

【 0 0 5 0 】

特に炭疽病の治療または致死因子の阻害でヒトなどの哺乳動物の治療に式 I の化合物あるいはその製薬上許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマーもしくは *in vivo* 加水分解可能エステルまたはそれらの混合物を用いるには、通常はそれを標準的な医薬上の実務に従って医薬組成物として製剤する。

【 0 0 5 1 】

本発明で使用される化合物については、治療上有効な量で、静脈投与、皮下投与、筋肉投与あるいは当業者には公知の他の方法（例：直腸投与、経口投与、非経口投与）での投与を行うことができる。本発明で使用される好適な医薬組成物は、1 ~ 50 重量%の本発明で使用される化合物を含む無菌注射用に製造されたものである。

10

【 0 0 5 2 】

本発明の製剤の投与を受ける好適な被験者には、霊長類、ヒトおよび他の動物、特にヒトおよびネコ、ウサギおよびイヌなどの飼育動物などがある。

【 0 0 5 3 】

例示のために示した下記の非限定的な実施例は、本発明で使用される化合物が炭疽病の治療および致死因子の阻害に有用であることを示すものである。

【 0 0 5 4 】

用語の定義は次の通りである。

【 0 0 5 5 】

H O B T - ヒドロキシベンゾトリアゾール
 D M F - ジメチルホルムアミド
 D I E A - ジイソプロピルエチルアミン
 T M S O N H ₂ - O - トリメチルシリルヒドロキシルアミン
 P y B O P - ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
 T F A - トリフルオロ酢酸
 H P L C - 高速液体クロマトグラフィー
 D C M - 塩化メチレン
 E D C - 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド
 T H F - テトラヒドロフラン
 D I C - N , N - ジイソプロピルカルボジイミド
 M D F - ジメチルホルムアミド
 D M A P - 4 - ジメチルアミノピリジン
 N M P - 1 - メチル - 2 - ピロリジノン
 E D T A - エチレンジアミンテトラ酢酸。

20

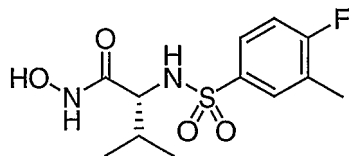
30

【 0 0 5 6 】

(実施例 1)

【 0 0 5 7 】

【 化 4 】



40

N - t - ブトキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] アミノ - 3 - メチルブチルアミド (1 . 8 g 、 4 . 9 9 m m o l) をエタノール (0 . 3 0 m L 、 5 m m o l) を含む脱水ジクロロエタン 7 5 m L に 0 で溶かした。塩化水素ガスを 3 0 分間吹き込んだ。フラスコを隔壁で密閉し、反応混合物を 2 日間攪拌した。ロータリーエバポレータで溶媒を除去した後、残留物をメタノール (1 ~ 2 m L) に溶かし、

50

DCM (20 mL) で希釈した。生成した結晶を回収し、追加のDCMで洗浄して、真空乾燥後にN - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] アミノ - 3 - メチルブチルアミドを得た。NMR (500 MHz、CD₃OD) : 0.86 (d、3H)、0.91 (d、3H)、1.86 (m、1H)、2.30 (d、3H)、3.30 (d、1H)、7.16 (t、1H)、7.67 (m、1H)、7.72 (m、1H)。

【0058】

実施例1における原料は下記のように製造した。D - バリン (1.39 g、11.9 mmol) を K₂CO₃ (3.3 g、24 mmol) を含むジオキサン/水 (1:1) 80 mL に溶かした。4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル - スルホニルクロライド (10 mmol) のジオキサン (4 mL) 溶液を高撹拌下に滴下した。反応混合物を室温で30分間撹拌した。酢酸エチル (80 mL)、1N HCl (50 mL) を加えた。有機層を1N HCl で2回洗浄し、5% K₂CO₃ で抽出した (25 mL で3回)。合わせた塩基抽出液を酸性とし、酢酸エチル (80 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し (2回)、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒をロータリーエバポレータで除去し、残留物をヘキサンで磨砕した。得られた固体を乾燥して、2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル - スルホニル)] アミノ - 3 - メチル酪酸を得た。

【0059】

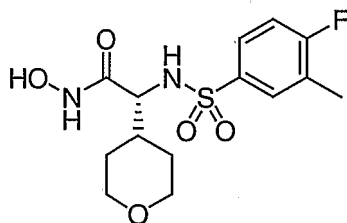
2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] アミノ - 3 - メチル酪酸 (2.64 g、9.12 mmol) を DCM (30 mL) に溶かし、次にDIEA (3.18 mL、2当量) およびO - t - ブチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.3 g、2当量) を加えた。EDC · HCl (2.1 g、1.2当量) を固体として少量ずつ加えた。40分後に追加のEDC (0.6、0.5当量) を加え、反応液をさらに30分間撹拌した。溶媒を室温でロータリーエバポレータで除去し、残留物を酢酸エチル (80 mL)、1N HCl (50 mL) で分配した。有機層を1N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。粗生成物について、5% から12% 酢酸エチル / DCM 勾配溶媒を用いるフラッシュカラム精製を行って、生成物N - t - ブトキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] アミノ - 3 - メチルブチルアミドを白色泡状物として得た。TLC (1:10 酢酸エチル:DCM) Rf 0.16。NMR (500 MHz、CD₃OD) : 0.89 (d、3H)、0.90 (d、3H)、1.08 (s、9H)、1.86 (m、1H)、2.30 (d、3H)、3.44 (d、1H)、7.18 (t、1H)、7.70 (m、1H)、7.77 (m、1H)。

【0060】

(実施例2)

【0061】

【化5】



実施例2の化合物であるN - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] - アミノ - 2 - (4 - テトラヒドロピラニル) - アセトアミドを、実施例1と同様にしてD - 4 - テトラヒドロ - ピラニルグリニンから製造した。NMR (500 MHz、CD₃OD) : 1.19 (m、1H)、1.34 (m、1H)、1.40 (m、1H)、1.74 (m、1H)、1.80 (m、1H)、2.32 (d、3

10

20

30

40

50

H)、3.31 (m, 2H)、3.37 (d, 1H)、3.90 (m, 2H)、7.18 (t, 1H)、7.65 (m, 1H)、7.72 (m, 1H)。

【0062】

(実施例3~144)

表1に示した実施例3~144の化合物は、固相で製造し、それについて下記で説明する。

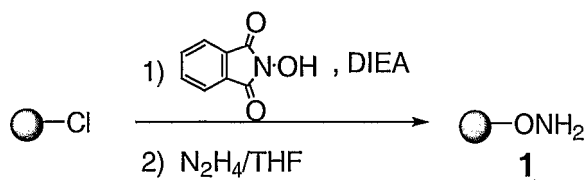
【0063】

段階1：樹脂官能化

【0064】

【化6】

10



N-ヒドロキシフタルイミド(2.8g、17mmol)、DIEA(3.0mL、17mmol)の塩化メチレン(30mL)およびDMF(15mL)溶液を、フリット付きカートリッジ中の2-クロロトリチル樹脂(1.1mmol/g負荷)4.39gに一気に加えた。樹脂懸濁液を間歇的に振盪し、実験台上に終夜放置した。樹脂をDMFで5回洗浄し、ヒドラジン溶液40mL(0.5M THF溶液)で2時間処理した。樹脂周囲に大量の白色固体が生成した。それをDMF-H₂O(1:1)で2回、DMFで4回洗浄した。ヒドラジン処理をさらに1回もう3時間繰り返した。樹脂をDMF-H₂O(1:1)で2回、DMFで4回、DCMで5回洗浄し、終夜真空乾燥して、樹脂1(4.53g)を得た。負荷量は、約1.0mmol/g重量変化である。

20

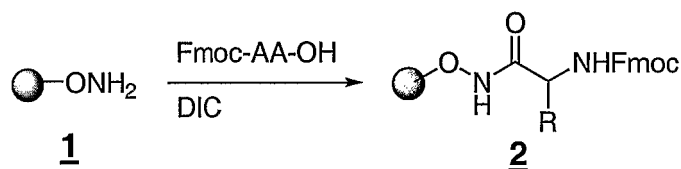
【0065】

段階2：アミノ酸の負荷

【0066】

【化7】

30



40

O-固定ヒドロキシルアミン樹脂1 500mg(約1.0mmol/g負荷)を、フリット取付カートリッジ中DCMで膨潤させ、排液した。Fmoc-D-アロ-イソロイシン(530mg、1.5mmol、3当量)、DIC(0.120mL、0.75mmol、1.5当量)のDMF(3mL)溶液を加えた。カートリッジを短時間振盪し、実験台上で1時間放置した。追加量のDIC(0.04mL、0.25mmol、0.5当量)を加えた。さらに1時間後、樹脂をDMFで4回、DCMで4回洗浄し、終夜真空乾燥して樹脂2を得た。大体の負荷量は0.70mmol/g重量増である。

【0067】

段階3

【0068】

50

【化8】



樹脂 2 150 mg (約 0.7 mmol / g 負荷) をピペリジン / DMF (25%) 2 mL で 2 時間処理した。樹脂を DMF で 3 回、DCM で 3 回洗浄した。DIEA (73 μ L、0.42 mmol、4 当量) の DMAP (約 2 mg) 含有 THF - DCM (1 : 1、0.5 mL) 溶液を樹脂に加え、次に 3 - クロロフェニルスルホニルクロライド (66 mg、3 当量) の THF - DCM (0.5 mL) 溶液を加えた。3 時間後、樹脂を DMF で 3 回、DCM で 3 回洗浄し、5% TFA / DCM (0.5 mL) で 30 分間の開裂を 2 回行った。合わせた開裂溶液を溶媒留去し、残留物を CH₃CN : H₂O に溶かし、逆相 HPLC で精製して、実施例 25 の化合物 N - ヒドロキシ - 2 (R) - (3 - クロロフェニルスルホニル) アミノ - 3 (S) - メチル吉草酸アミドを得た。NMR (500 MHz、CD₃OD) : 0.82 (d、d、6H)、1.04 (m、1H)、1.35 (m、1H)、1.64 (m、1H)、3.52 (d、1H)、7.50 (t、1H)、7.60 (d、1H)、7.76 (d、1H)、7.84 (m、1H)。

【0069】

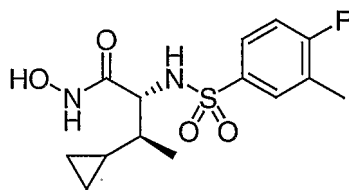
表 1 には、実施例 3 ~ 144 の化合物の構造を示してある。当業者には明らかなように、実施例 4 ~ 144 の化合物は、実施例 3 についての説明に従って、若干の変更を加えて製造した。一部の化合物では、樹脂の開裂後に脱保護段階 (50% TFA / DCM による処理) が必要であった。

【0070】

(実施例 145)

【0071】

【化9】



2 - (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ - 3 - (S) - シクロプロピル - 酪酸 (10 mg、31 μ mol) を、HOBt (4.5 mg、0.031 mmol)、DIEA (11 μ L、0.062 mmol)、O - トリメチルシリルヒドロキシルアミン (20 μ L、0.16 mmol) を含む DMF (0.3 mL) に溶かした。PyBOP (20 mg、0.038 mmol) の DMF (0.3 mL) 溶液を加えた。30 後に CH₃CN : H₂O (1 : 1、5% TFA) で反応停止し、逆相 HPLC に通すことで、凍結乾燥後に N - ヒドロキシ - 2 - (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) スルホニル] アミノ - 3 - (S) - シクロプロピルブチルアミドを得た。NMR (500 MHz、CD₃OD) : -0.04 (m、1H)、0.20 (m、1H)、0.35 (m、1H)、0.41 (m、1H)、0.54 (m、1H)、0.90 (d、3H)、1.08 (m、1H)、2.32 (d、3H)、3.60 (d、1H)、7.17 (t、1H)、7.68 (m、1H)、7.75 (m、1H)。MS : 331.1 (M

+ H⁺)。

【 0 0 7 2 】

実施例 1 4 5 における原料は下記のように製造した。グリコール酸メチル (1 0 . 4 g 、 1 1 4 m m o l) 、クロチルアルコール (1 0 0 m L 、 過剰量) を、K₂CO₃ (0 . 8 g) 存在下に 1 時間還流させ、その間に濃縮液約 1 0 m L をディーン - ストック (Dean - Stock) トラップで除去した。ヘキサン (1 0 0 m L) で希釈した後、固体を短いシリカゲルカラム (5 0 g) で濾過し、1 : 5 酢酸エチル : ヘキサン (2 5 0 m L) で洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を濃縮して 1 0 0 m L とし、ヘキサン (1 0 0 m L) で再度希釈し、シリカゲルカラムに通し、洗浄した。溶液を濃縮して油状物約 1 2 . 5 g を得た。それを減圧蒸留して、グリコール酸クロチル 9 . 3 g (9 7 ° C / 2 0 m m H g) をシ 10
ス : トランスの混合物 (1 : 1 0) として得た。NMR (5 0 0 M H z 、 C D C l₃) : 1 . 3 (m 、 3 H) 、 4 . 1 5 (s 、 2 H) 、 4 . 6 2 (d 、 2 H) 、 5 . 6 (m 、 1 H) 、 5 . 8 4 (m 、 1 H) 。シス異性体 : 1 . 7 1 (m 、 3 H) 、 残りのピークはトランス異性体と重複。

【 0 0 7 3 】

上記で得られたグリコール酸クロチル (9 . 3 g 、 7 1 m m o l) の T H F (1 0 m L) 溶液を、LiN(TMS)₂ (2 0 0 m L 、 1 . 0 M) の T H F (2 0 0 m L) 溶液に - 7 8 でゆっくり加えた。その温度で 4 0 分後、トリメチルシリルクロライド (2 5 . 5 m L 、 2 0 0 m m o l) を加えた。冷却浴を外し、反応液を終夜攪拌した。反応混合物を濃縮して約 1 5 0 m L として、酢酸エチル (5 0 0 m L) で希釈した。それを 2 N H 20
C l で 2 回洗浄した。洗浄液を追加の酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機層を 5 % K₂CO₃ で 3 回抽出した。合わせた塩基溶液を冷濃 H C l で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和 Na C l で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒留去および真空乾燥によって、2 - ヒドロキシ - 3 - メチルプロペン - 4 - エン酸をジアステレオマー混合物として得た。ジアステレオマー 1 [(2 R , 3 S) および (2 S , 3 R)] の NMR (5 0 0 M H z 、 C D₃OD) : 6 : 1 . 0 2 (d 、 3 H) 、 2 . 6 0 (m 、 1 H) 、 4 . 0 5 (d 、 1 H) 、 5 . 0 2 (m 、 1 H) 、 5 . 0 9 (m 、 1 H) 、 5 . 8 7 (m 、 1 H) ; ジアステレオマー 2 [(2 R , 3 R) および (2 S , 3 S)] : 1 . 1 1 (d 、 3 H) 、 2 . 6 (m 、 1 H) 、 4 . 0 3 (d 、 1 H) 、 5 . 0 (m 、 1 H) 、 5 . 0 9 (m 、 1 H) 、 5 . 8 0 (m 、 1 H) 。NMR によるジアステレオマー比は、約 7 : 30
1 であり、ジアステレオマー 1 が主生成物であった。

【 0 0 7 4 】

上記で得た酸 (8 . 5 g 、 6 5 m m o l) を脱水 DMF (1 0 0 m L) および D I E A (1 6 m L 、 9 1 m m o l) に溶かした。ヨウ化メチル (1 1 . 7 m L 、 8 5 m m o l) を加えた。それを 1 5 時間攪拌し、酢酸エチル (5 0 0 m L) で希釈し、0 . 1 N H C l で 3 回、ブラインで 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒留去によって、2 - ヒドロキシ - 3 - メチルペンテン - 4 - エン酸メチルエステルが残った。ジアステレオマー 1 [(2 R , 3 S) および (2 S , 3 R)] の NMR (5 0 0 M H z 、 C D₃OD) : 1 . 0 2 (d 、 3 H) 、 2 . 5 5 (m 、 1 H) 、 3 . 7 0 (s 、 3 H) 、 4 . 0 4 (d 、 1 H) 、 5 . 0 2 (m 、 1 H) 、 5 . 0 6 (m 、 1 H) 、 5 . 8 1 (m 、 1 H) ; ジアス 40
テレオマー 2 [(2 R , 3 R) および (2 S , 3 S)] : 1 . 0 8 (d 、 3 H) 、 2 . 5 8 (m 、 1 H) 、 3 . 7 0 (s 、 3 H) 、 4 . 0 7 (d 、 1 H) 、 5 . 0 0 (m 、 1 H) 、 5 . 0 6 (m 、 1 H) 、 5 . 8 0 (m 、 1 H) 。

【 0 0 7 5 】

上記で得られたメチルエステル (2 . 9 g 、 2 0 m m o l) をジヨードメタン (8 . 1 m L 、 1 0 0 m m o l) を含む脱水 D C M (1 0 0 m L) に溶かし、冷却して 0 とした。ジエチル亜鉛 (1 0 0 m L 、 1 . 0 M ヘキサン溶液) を加えた。冷却浴を外し、混合物を窒素下に 3 日間攪拌した。NH₄C l の溶液を加えて反応停止した。有機層を H C l で 2 回、ブラインで 2 回洗浄し、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒留去によって、生成物 2 - ヒドロキシ - 3 - シクロプロピル酪酸メチル 7 0 % および原料 3 0 % を含む油状物が得ら 50

れた。それをそれ以上精製せずに用いた。

【0076】

上記で得られたエステル(3g、20mmol)、ピリジン(2.0mL、24mmol)の脱水DCM(10mL)溶液を、 Tf_2O (4.0mL、24mmol)のDCM(100mL)溶液を攪拌したものに0でゆっくり加えた。0で1時間後、水を加えて反応停止した。それを希HCl(0.1N)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒留去によって、トリフレート5.3gを油状物として得た。それを NaN_3 (2.4g、36mmol)とともにDMF(80mL)中で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(400mL)で希釈し、希HClで3回、ブラインで2回洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水した。溶媒留去によって、油状物2.96gを得た。5%エーテル/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって、2-アジド-3-シクロプロピル-酪酸メチルを無色油状物として得た。所望のジアステレオマー1[(2R, 3S)および(2S, 3R)]は、 $CH_3CN:H_2O$ 勾配溶媒で溶離を行う分取逆相HPLCによって単離することができる。ジアステレオマー1[(2R, 3S)および(2S, 3R)]のNMR(500MHz、 $CDCl_3$) : 0.04(m、1H)、0.18(m、1H)、0.48(m、2H)、0.74(m、1H)、1.09(d、3H)、1.35(m、1H)、3.80(s、3H)、3.92(d、1H)。

10

【0077】

上記で単離されたアジド[(2R, 3S)および(2S, 3R)]ジアステレオマー(400mg、2.2mmol)をMeOH(10mL)に溶かし、20の水浴で冷却した。塩化第一スズ(860mg、4.4mmol)を加えた。それを15時間攪拌した。その反応混合物に、ジオキサン(10mL)、 K_2CO_3 (1.5g、10.1mmol)/ H_2O (10mL)を加えた。固体を濾過し、ジオキサン(5mL)で洗浄した。合わせた濾液および洗浄液に、4-フルオロ-3-メチルフェニルスルホニルクロライド(560mg、2.4mmol)のジオキサン(5mL)溶液を加えた。約30分後、反応液をHClでpH3の酸性とし、 $CH_3CN:H_2O$ で希釈した。生成物を、分取逆相HPLC(繰り返し注入)によって単離して、2-(4-フルオロ-3-メチルフェニルスルホンアミド)-3-シクロプロピル酪酸メチルを得た。7%EtOH/ヘプタンを溶離液とするキラルパック(Chiralpk)カラムADでさらに分離を行って、2種類のエナンチオマーを得て、所望の異性体1(2R, 3S)が最初に溶出した。NMR(500MHz、 CD_3OD) : 0.01(m、2H)、0.39(m、2H)、0.62(m、1H)、1.01(d、3H)、1.19(m、1H)、2.312(d、3H)、3.23(s、3H)、3.90(d、1H)、7.18(t、1H)、7.68(m、1H)、7.73(m、1H)。

20

30

【0078】

2(R)-[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル]アミノ-3-(S)-シクロプロピル-酪酸メチルエステル(20mg、0.061mmol)をMeOH(0.2mL)に溶かし、次にLiOH(8mg、過剰)/ H_2O (0.15mL)を加えた。2時間後、反応液を $CH_3CN:H_2O$ (1:1、5%TFA)1.5mLで酸性とし、逆相HPLCによるクロマトグラフィーを行って、2-(R)-(4-フルオロ-3-メチルフェニル-スルホンアミド)-3-(S)-シクロプロピル酪酸を得た。NMR(500MHz、 CD_3OD) : -0.01(m、1H)、0.15(m、1H)、0.40(m、2H)、0.65(m、1H)、1.02(d、3H)、1.22(m、1H)、2.31(d、3H)、4.83(d、1H)、7.16(t、1H)、7.69(m、1H)、7.75(m、1H)。

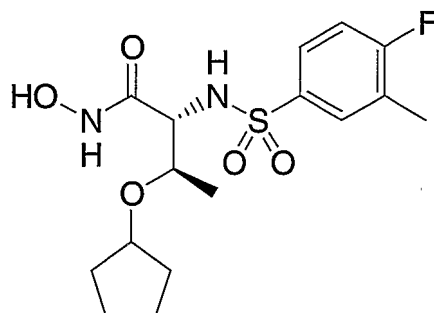
40

【0079】

(実施例146)

【0080】

【化10】



10

2(R)-[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル]アミノ-3(R)-シクロペンチキシル酪酸(11mg、0.03mmol)をDBEA(12 μ L、0.12mmol)、HOBt(8mg、0.06mmol)およびTMSONH₂(10 μ L、0.08mmol)を含むDMF(200 μ L)に溶かした。PyBOP(31mg、0.06mmol)のDMF(100 μ L)溶液を加えた。20分後、5%TFA/H₂Oで反応停止し、生成物を逆相HPLCから単離して、凍結乾燥後にN-ヒドロキシ-2(R)-[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホニル]アミノ-3(R)-シクロペンチキシルブチルアミドを得た。NMR(500MHz、CD₃OD) : 0.97(d、3H)、1.44~1.68(m、8H)、2.32(d、J_{H-F}、3H)、3.61(d、1H)、3.72(m、1H)、3.67(m、1H)、7.18(m、1H)、7.70(m、1H)、7.76(m、1H)。

20

【0081】

実施例146の原料は下記のように製造した。N-トリチル-D-トレオニンベンジルエステル(2.5g、5.5mmol)、TEA(2.8mL、20mmol)を-50で脱水トルエン100mLに溶かした。塩化スルフル(800 μ L、8mmol)のトルエン(20mL)溶液を15分以内に加えた。反応液を昇温させて室温とした。酢酸エチル(100mL)を加え、それを飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。生成物をMeOH(10mL)中で結晶化して、N-トリチル-3(S)-メチルアジリジン-2(R)-カルボン酸ベンジルを得た。NMR(500MHz、CDCl₃) : 1.37(d、3H)、1.64(m、1H)、1.95(d、1H)、5.15(d、J=12Hz、1H)、5.28(d、J=12Hz、1H)、7.19~7.28(m、12H)、7.33~7.36(m、1H)、7.36~7.39(m、3H)、7.51~7.54(m、4H)。

30

【0082】

N-トリチル-3(S)-メチルアジリジン-2(R)-カルボン酸ベンジル(2.13g、4.92mmol)を0でMeOH:DCM(1:1)20mLに溶かし、次にTFA(20mL)を加えた。室温で1時間攪拌後、過剰の試薬および溶媒をロータリーエバポレータで除去した(温度<25)。残留物をDCM(50mL)とH₂O(100mL)で分配した。水相をDCMで1回洗浄し、NaHCO₃でpHを調節して塩基性とし、酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄で脱水した。溶媒除去によって、3(S)-メチルアジリジン-2(R)-カルボン酸ベンジル650mgを得た。それを0でDMF(15mL)に溶かした。TEA(2.1mL、15mmol)を加え、次にBOC₂O(1.64g、7.5mmol)を加えた。反応液を室温で終夜攪拌した。酢酸エチル(100mL)、H₂O(100mL)を加え、有機層を10%クエン酸で2回、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水した。粗生成物について、0.1%TEAを含む5%から10%EA/ヘキサン勾配溶媒を溶離液とするフラッシュカラムクロマトグラフィーを行って、N-BOC-3(S)-メチルアジリジン-2(R)-カルボン酸ベンジルを得た

40

50

。NMR (500 MHz, CD₃OD) : 1.21 (d, 3H)、1.44 (s, 9H)、2.82 (m, 1H)、3.21 (d, 1H)、5.2 (q, 2H)、7.30 ~ 7.38 (m, 5H)。

【0083】

N-Boc-3(S)-メチルアジリジン-2(R)-カルボン酸ベンジル(50 mg、0.17 mmol)、シクロペンチルアルコール(0.5 mL、5.5 mmol)をDCM(0.5 mL)に溶かし、BF₃·Et₂O数滴を加えた。それを室温で10時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物を逆相HPLCで精製した。生成物を回収し、50% TFA/DCMで処理して2(R)-アミノ-3(R)-シクロペントキシ酪酸ベンジル・トリフルオロ酢酸塩を得た。NMR (500 MHz, CD₃OD) : 1.28 (d, 3H) 10
)、1.4 ~ 1.7 (m, 8H)、3.92 (m, 1H)、4.06 (d, 1H)、4.14 (dq, 1H)、5.26 (d, J = 12 Hz, 1H)、5.31 (d, J = 12 Hz, 1H)、7.38 (m, 3H)、7.43 (m, 2H)。

【0084】

2(R)-アミノ-3(R)-シクロペントキシ酪酸ベンジル・トリフルオロ酢酸塩(63 mg、0.16 mmol)、DIEA(174 μL、1.0 mmol)、DMAP(1 mg)をジオキサン(2 mL)に溶かし、4-フルオロ-3-メチルフェニルスルホンクロライド(約0.33 mmol)のジオキサン(1 mL)溶液をゆっくり加えた。15分後、5% TFA/H₂Oで反応停止し、逆相HPLCで精製して2(R)-[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)スルホン]アミノ-3(R)-シクロペントキシ酪酸ベンジルを得た。MeOH:EA(1 mL)中にて10% Pd/C(2 mg)で終夜水素化することでベンジルエステル保護基を脱離させて、2(R)-[(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-スルホン]アミノ-3(R)-シクロペントキシ酪酸を得た。 20

【0085】

当業者には公知の若干の変更を加えて、表2の実施例147~153の化合物を実施例146に従って製造した。

【0086】

致死因子阻害を測定するためのアッセイ

下記のアッセイは、カミングスらの報告(Cummings et al., PNAS, May 14, 2002, vol .99, no.10, page 6603-6606)および2003年2月21日出願のPCT出願US03/05552(2002年2月25日出願の米国特許出願60/359707号)(これらは参照によってその全体が本明細書に組み込まれる)に開示されている。それを用いて、致死因子の阻害薬であると考えられる化合物と反応させた後に、致死因子阻害を測定した。 30

【0087】

致死因子阻害薬化合物を用いて致死因子活性をさらに調べることができ、適切な薬理特性を有する阻害薬化合物を用いて、炭疽病の治療または予防に役立てることができる。適切な薬理特性には、効力、代謝および許容できない副作用がないことなどがある。

【0088】

高スループットの致死因子阻害薬についてのスクリーニングを用いて、多くの化合物のスクリーニングを行って、致死因子活性に影響するものを確認することができる。高スループットスクリーニングは、容易に自動化され、低レベルの純粋酵素を用いるアッセイによって行い易くなる。 40

【0089】

活性の測定

炭疽菌致死因子活性およびそのような活性に対する化合物の効果を測定する方法で、致死因子基質を用いることができる。そのような方法では、炭疽菌致死因子が活性であるインキュベーション培地を用いて炭疽菌致死因子とともに本明細書に記載の致死因子基質をインキュベーションし、被験化合物を存在させることができる。基質の開裂を、炭疽菌致死因子活性または致死因子活性に対する化合物の効果の評価基準として検出することがで 50

きる。測定は定性的または定量的なものであることができる。本発明の化合物についての致死因子酵素結合アッセイ IC_{50} 結果は $15 \mu M$ 以下の範囲である。具体的には、N - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] アミノ - 3 - メチルブチルアミドおよび N - ヒドロキシ - 2 (R) - [(4 - フルオロ - 3 - メチルフェニルスルホニル)] アミノ - 2 - (4 - テトラヒドロピラニル) - アセトアミドについての IC_{50} は、それぞれ $0.13 \mu M$ および $0.06 \mu M$ である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
C 0 7 D 309/04	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 3
		C 0 7 D	309/04

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 シヨン, ユーシエン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 チャップマン, ケビン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 シング, スレツシユ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 グオ, チヤン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 パチエツト, アーサー・エイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 特表2001-513484(JP, A)
 特表2001-503400(JP, A)
 特表平11-501910(JP, A)
 特開平11-246527(JP, A)
 国際公開第97/027174(WO, A1)
 特表2001-523723(JP, A)
 国際公開第02/074730(WO, A1)
 国際公開第01/049666(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 311/00

A61K 31/00

C07D 309/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)