



PCT

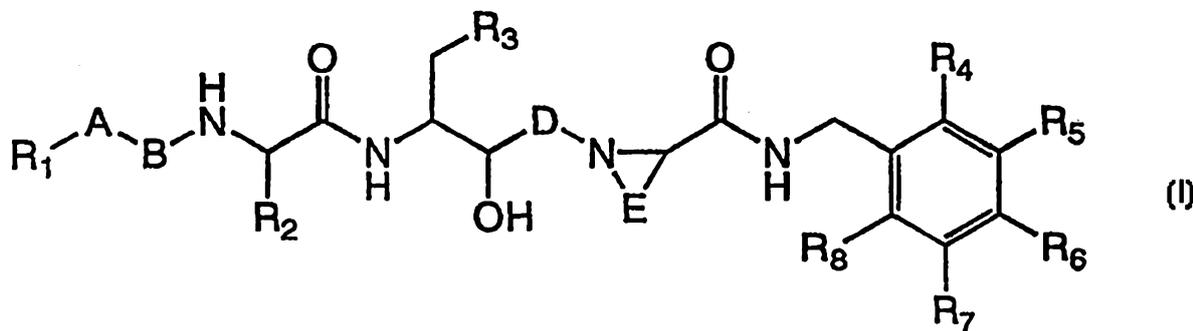
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/425, 38/06, C07D 241/04, 277/06</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/29118</p> <p>(43) 国際公開日 1998年7月9日(09.07.98)</p>
---	-----------	---

<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04734</p> <p>(22) 国際出願日 1997年12月22日(22.12.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/359226 1996年12月27日(27.12.96) 特願平9/150520 1997年5月23日(23.05.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 株式会社 ジャパンエナジー (JAPAN ENERGY CORPORATION)[JP/JP] 〒105 東京都港区虎ノ門2丁目10番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 高久 春雄(TAKAKU, Haruo)[JP/JP] 野島 俊(NOJIMA, Satoshi)[JP/JP] 三本 勤(MIMOTO, Tsutomu)[JP/JP] 寺島 啓介(TERASHIMA, Keisuke)[JP/JP] 〒335 埼玉県戸田市新曽南3丁目17番35号 株式会社 ジャパンエナジー内 Saitama, (JP) 木曾 良明(KISO, Yoshiaki)[JP/JP] 〒567 大阪府茨木市稲葉町15-26 Osaka, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 藤野清也(FUJINO, Seiya) 〒160 東京都新宿区四谷1丁目2番1号 三浜ビル8階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, JP, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
---	--

(54) Title: NOVEL TRIPEPTIDE COMPOUNDS AND ANTI-AIDS DRUGS

(54) 発明の名称 新規なトリペプチド化合物及び抗エイズ薬



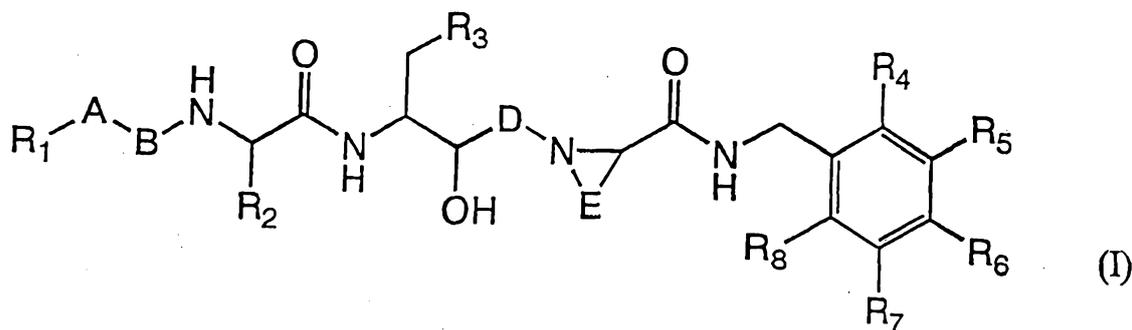
(57) Abstract

Novel tripeptide compounds having excellent HIV protease inhibitory activities and represented by general formula (I), pharmacologically acceptable salts thereof, and anti-AIDS drugs containing the same as the active ingredient. An example of the compounds is (R)-N-(2-methylbenzyl)-3-[(2S, 3S)-3-[N-(2-chromonecarbonyl)-L-asparaginyl]amino-2-hydroxy-4-phenylbutanoyl]-5, 5-dimethyl-1, 3-thiazolidine-4-carboxamide.

本発明は、H I Vプロテアーゼ阻害活性に優れる新規なトリペプチド化合物又はその薬理的に許容される塩、並びに該化合物を有効成分とする抗エイズ薬を提供する。

次の一般式 (I) で示される新規トリペプチド化合物またはその薬理的に許容される塩、並びに該トリペプチド化合物を有効成分とする抗エイズ薬。

該化合物の一例として、(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(2-クロモンカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミドを例示できる。



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GB	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AC	オーストラリア	GE	英国	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GG	グアテマラ	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガambia	MK	マケドニア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサウ	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MR	モロッコ	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	US	米国
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CA	カナダ	IL	イスラエル	NL	オランダ	YU	ユーゴスラヴィア
CC	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CG	コンゴ	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド		
CH	スイス	JP	日本	PL	ポーランド		
CI	コートジボワール	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CM	カメルーン	KR	韓国	RO	ルーマニア		
CN	中国	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
CU	キューバ	LC	セントルシア	SD	スーダン		
CCY	キプロス	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン		
CZ	チェコ	LR	リベリア	SG	シンガポール		
DE	ドイツ	LS	レソト	SI	スロベニア		
DK	デンマーク			SK	スロバキア		
EE	エストニア			SL	シエラレオネ		
ES	スペイン						

明細書

新規なトリペプチド化合物及び抗エイズ薬

技術分野

本発明は、ヒト免疫不全ウイルス(H I V ; Human immunodeficiency virus)に由来するプロテアーゼの酵素活性を阻害する作用を有する新規なトリペプチド化合物に関する。また、本発明は、該新規なトリペプチド化合物のH I Vに由来するプロテアーゼに対する阻害活性を利用し、体内でのH I Vの増殖を抑制する作用を達成する抗エイズ薬に関する。

発明の背景

エイズの原因ウイルスであるヒト免疫不全ウイルス(H I V)は、宿主細胞内で、該ウイルス粒子の形成に用いるG a g蛋白質や逆転写酵素を前駆蛋白質として産出する。この前駆蛋白質は、ウイルス由来のプロテアーゼ(H I Vプロテアーゼ)によって特定のサイズに切断されて初めてそれぞれの機能を発揮するようになる。このH I Vプロテアーゼの酵素活性を阻害し、感染性ウイルス粒子の形成と成熟をブロックするH I Vプロテアーゼ阻害剤は、抗ウイルス剤として用いることができる。いくつかのH I Vプロテアーゼ阻害剤が既に報告されており、その一つに、基質遷移状態疑似物質(transition-state mimetic)と呼ばれる合成ペプチド様化合物がある〔T. Robins, J. Plattner, J. Acquir. Immun. Defic. Syndr., 6, 162 (1993)などを参照〕。例えば、H I Vプロテアーゼが選択的に切断するアミノ酸配列、-Tyr...Pro- 或いは -Phe...Pro- に類似するフェニルアラニン ϕ [CH(OH)CH₂N] デカヒドロイソキノリ

ンカルボン酸骨格を含む Ro 31-8959 (N. A. Roberts et al., Science 248, 358-361 (1990) などを参照)等のヒドロキシエチルアミン型誘導体、又はフェニルアラニン ϕ [CH(OH)C(O)N] プロリンなどのノルスタチ骨格を含むペプチド誘導体 (T. F. Tam et al., J. Med. Chem. 35, 1318-1320 (1992) などを参照)等のヒドロキシメチルカルボキサミド型誘導体が、H I Vプロテアーゼ阻害剤として有用であり、臨床での応用が進められている。

すなわち、これらの基質遷移状態疑似物質類は、そのH I Vプロテアーゼ阻害活性を利用し、宿主細胞内で、該ウイルス粒子の形成を抑制して、H I Vの増殖・感染を阻害することにより、エイズの発症を抑える抗エイズ薬としての臨床応用がなされている (中島ら、月刊薬事 Vol. 35, 2983-2989 (1993) などを参照)。既に抗エイズ薬として臨床使用されているA Z T (アジドチミジン)、ジデオキシシチジン (D D C)、ジデオキシイノシン (D D I)などの核酸誘導体系逆転写酵素阻害剤に次ぐ、次世代の抗エイズ薬として最も有望視されている。

本出願人も、先に、3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸をその骨格構造に含む基質遷移状態疑似物質類である、一群の合成ペプチド化合物がH I Vプロテアーゼの活性を強く阻害し、抗エイズ薬として有用であることを見出し、H I Vプロテアーゼ阻害剤として提案した (特開平5-170722号公報などを参照)。更に、これらの合成ペプチド化合物を発展させ、種々の新規な構造を有し、H I Vプロテアーゼに対する阻害活性に優れた新たな化合物をも提案した (特願平8-185631号、欧州特許公開公報EP751145A2など)。

しかしながら、これらペプチド様化合物類のうち、H I Vプロテアーゼ阻害活性に優れるヒドロキシメチルカルボキサミド型誘

導体に属する従来の化合物は、臨床の場では、多くの場合、所定の効果をあげるためには比較的多量の投与が必要であった。しかし、抗エイズ薬は長期且つ連用される投与形態をとる薬剤であるため、より少量の経口投与によって効果をあげることができる、より高いH I Vプロテアーゼ阻害活性を有する化合物の開発が要望されている。具体的には、H I Vプロテアーゼとより強固に結合し、従って、より低い血中濃度においても治療効果を示す、新規な構造を有する化合物の開発が要望されている。

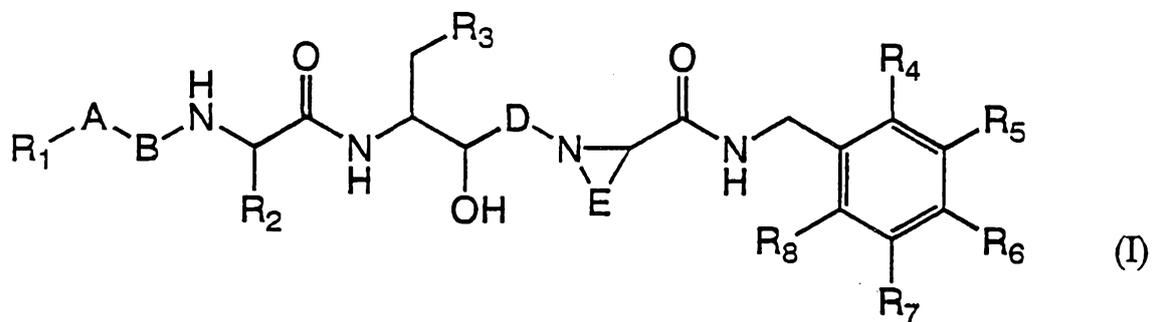
発明の開示

本発明は上記現状に鑑みなされたもので、本発明の目的は従来の抗エイズ薬として提案されている基質遷移状態疑似ペプチド化合物からなるH I Vプロテアーゼ阻害剤と比べて、高いH I Vプロテアーゼ阻害活性と、それに伴う優れた抗H I Vウイルス活性を示す新規なトリペプチド化合物を提供することである。更には、本発明は、該新規なトリペプチド化合物を有効成分とし、より少量の投与で治療効果をあげることができる抗エイズ薬を提供することを目的とするものである。

本発明者らは、上記する課題を解決すべく、従来の基質遷移状態疑似物質類の種々の改良を試み、新規なトリペプチド化合物の設計並びに創製を行った。具体的には、H I Vプロテアーゼが選択的に切断するアミノ酸配列、-Tyr...Pro- 或いは -Phe...Pro- に類似する骨格を有するトリペプチド型化合物、特に、フェニルアラニン ϕ [CH(OH)C(O)N] プロリンなどのノルスタチン骨格を含むヒドロキシメチルカルバミド型誘導体、あるいはフェニルアラニン ϕ [CH(OH)CH₂N] デカヒドロイソキノリンカルボン酸骨格等を含むヒドロキシエチルアミン型誘導体において、特に、

そのC末端のアミドの構造に新たな構造を取り入れた結果、これら新規なトリペプチド化合物が高いHIVプロテアーゼ阻害活性及びHIVウイルス増殖の抑制作用を有することを見出し、本発明を完成するに到った。加えて、従来より提唱されていたトリペプチド型化合物において、N末のアミノ基上の置換基に特定の構造の置換アセチル基を用いた結果、これら新規なトリペプチド化合物が高いHIVプロテアーゼ阻害活性及びHIVウイルス増殖の抑制作用を有することを見出し、本発明の他の態様を完成するに到った。

即ち、本発明は、下記一般式(I)：



(式中、

Aは-NH-又は-NR-〔但し、Rは炭素数6以下のアルキル基を表す〕、
-O-CH₂-、-CH₂-O-または単結合、

Bは-CO-または-SO₂-、

Dは-CO-または-CH₂-、

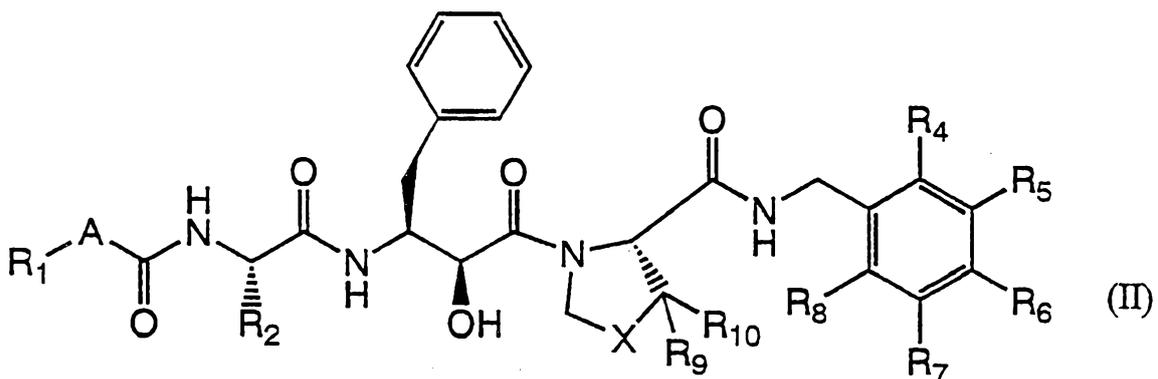
Eはその結合する窒素原子および炭素原子と共に5～7員環を形成する二価の炭化水素基あるいは当該二価の炭化水素基に含まれる炭素原子の1以上がヘテロ原子で置き換わってなる二価の基、さらには当該環は他の5～7員環と縮環していてもよく、あるいは3個を超えない置換基を有していてもよく、

R₁ は、水素又は炭素数 6 以下のアルキル基、あるいは炭素数 10 以下の芳香環基又は複素環基であって、当該アルキル基は、炭素数 4 以下のアルキルオキシ基を置換基として有してもよく、あるいは芳香環基又は複素環基は、炭素数 4 以下のアルキル基、アルキルオキシ基、モノ又はジアルキル置換アミノ基、ハロゲノ基、ヒドキシル基、アミノ基、あるいは、単環芳香環基又は単環複素芳香環基で置換された炭素数 3 以下のアルキル基又はアルケニル基で置換されていてもよく、

R₂ は炭素数 1 ~ 7 の脂肪族炭化水素基あるいは芳香族炭化水素基であって、当該脂肪族炭化水素基は直鎖式でも、分枝を有していてもよく、また、該脂肪族炭化水素基あるいは芳香族炭化水素基は、その骨格を形成する炭素原子がヘテロ原子で置き換わってもよく、さらにカルバモイル基、カルボキシ基、ハロゲノ基で置換されていてもよく、

R₃ はアリール基、アリールチオ基またはアリールオキシ基であって、当該基の環上に置換基を有してもよく、

R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ はそれぞれ、水素原子、炭素数 3 以下のアルキル基、ハロゲノ基、アミノ基、ヒドロキシ基、アミノメチル基、ヒドロキシメチル基、あるいは、炭素数 3 以下のアルキル基で置換されたモノ又はジアルキル置換アミノ基である) で示される新規トリペプチド化合物またはその薬理的に許容される塩、
特には、下記一般式 (II)



(式中、

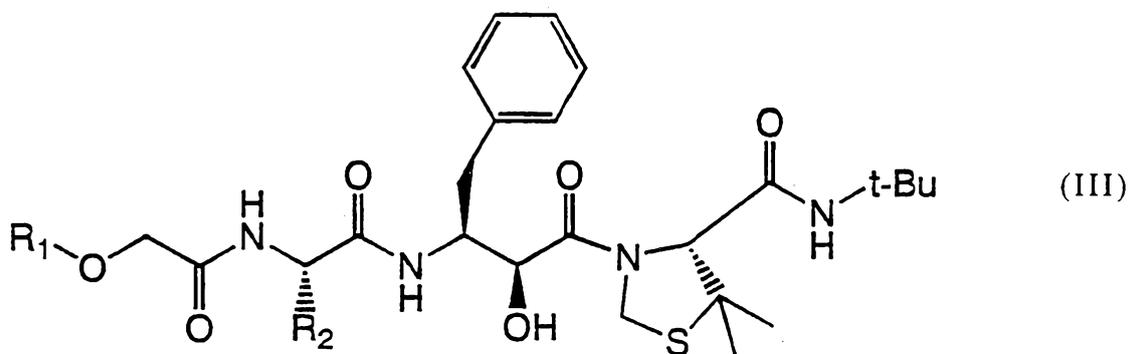
A、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ は、前記一般式 (I) と同義の基、

X は酸素原子またはイオウ原子、

R₉、R₁₀ は、それぞれ水素原子または炭素数 1 ~ 6 の脂肪族炭化水素基で、直鎖式でも、分枝を有していてもよい)

で示される新規トリペプチド化合物またはその薬理的に許容される塩、及び上記化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする抗エイズ薬である。

加えて、本発明の他の態様は、下記一般式 (III)



(式中、

R₁ は、アミノ基あるいは炭素数 4 以下のモノ又はジアルキル置換アミノ基で置換された一置換フェニル基、

R₂ は、炭素数 1 ~ 3 の直鎖式又は分枝を有するアルキル基、カルバモイルメチル基、メチルチオメチル基を表す)

で示される新規トリペプチド化合物またはその薬理的に許容される塩、及び上記化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする抗エイズ薬である。

発明を実施するための最良の形態

本発明のトリペプチド化合物は、そのH I Vプロテアーゼ阻害活性に不可欠な基質遷移状態疑似構造として、フェニルアラニン ϕ [CH(OH)C(O)N] プロリンなどのノルスタチン骨格を含むヒドロキシメチルカルボキサミド型誘導体、あるいはフェニルアラニン ϕ [CH(OH)CH₂N] デカヒドロイソキノリンカルボン酸骨格等を含むヒドロキシエチルアミン型誘導体である。即ち、基質遷移状態疑似構造を構成する、ヒドロキシメチルカルボキサミド [CH(OH)C(O)N] 型あるいはヒドロキシエチルアミン [CH(OH)CH₂N] 型の骨格において、C末端のアミノ酸として、アミノ窒素を環基内に有する環状の α -アミノ酸を有している。また、前記基質遷移状態疑似構造を構成するジペプチドのN末側に、アミノ基上に保護修飾基としてアシル基が置換した α -アミノ酸を含んでなるトリペプチド構造を形成している。一方、一般式 (I) 又は一般式 (II) で示される化合物群では、C末端の環状 α -アミノ酸は、 α -アミノカルボキサミドとされており、この α -アミノカルボキサミドのカルバモイル基の窒素原子に、無置換のベンジル基または置換基を有するベンジル基が置換したものである。他方、一般式 (III) で示される化合物群は、N末の α -アミノ酸、並びにそのアミノ基上に保護修飾基として用いるアシル基の選択に特徴を持つものである。

先ず、本発明の第一の態様である、一般式 (I) あるいは一般式 (II) で示される化合物に関して、説明をする。

本発明の一般式 (I) で示されるトリペプチド化合物における基質遷移状態疑似構造を構成する、ヒドロキシメチルカルボキサミド [CH(OH)C(O)N] 型あるいはヒドロキシエチルアミン [CH(OH)CH₂N] 型の骨格は、それぞれ、3-アミノ-2-ヒドロキ

シ-4-置換ブタノイル骨格 $[-CH_2CH(NH)CH(OH)C(O)-N]$ あるいは3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-置換ブチル骨格

$[-CH_2CH(NH)CH(OH)CH_2-N]$ として存在するが、3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-置換ブタノイル骨格 $[-CH_2CH(NH)CH(OH)C(O)-N]$ では、立体配置は(2S,3S)-体が好ましく、3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-置換ブチル骨格 $[-CH_2CH(NH)CH(OH)CH_2-N]$ では、立体配置は(2R,3S)-体が好ましい。また、二価の基Eがその環基を構成している環状の α -アミノ酸は、その立体配置は(L)-体となるものが好ましい。同じく、前記置換ブタノイル骨格又は置換ブチル骨格の3位アミノ基にペプチド結合を形成する、基R₂を側鎖とする α -アミノ酸においても、通常、その立体配置は(L)-体となるものが好ましい。

3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-置換ブタノイル骨格あるいは3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-置換ブチル骨格の4位に置換する基R₃には、一般に、従来からこの種のHIVプロテアーゼ阻害活性を有するペプチド化合物類における基質遷移状態疑似構造で選択される基は同様に利用できる。本発明においては、これら結合手の存在する環基が6員環であるもののうち、従来より好適に利用されている、アリール基、アリールオキシ基又はアリールチオ基、あるいはこれらに含まれる芳香環基上に置換基を有するものから、基R₃は選択される。例えば、R₃として、フェニル基、ナフチル基、フェニルチオ基、フェノキシ基などを挙げることができる。このアリール基などを構成する芳香環基は、単環又は二環のものが好ましく、単環がより好ましい。なお、基R₃の芳香環基上に存在する置換基は、その数は2を超えないものが好ましく、1つのものがより好ましい。また、置換基としては、炭素数4以下のアルキル基、アルキルオキシ基、アルキルアミノ基、ハロゲノ基、

ヒドロキシル基、アミノ基などを挙げる事ができる。但し、ハロゲノ基は、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、フルオロ基の何れかをいうが、クロロ基、フルオロ基がより好ましい。

従って、アリアル基、アリアルオキシ基又はアリアルチオ基、あるいはこれらに含まれる芳香環基上に置換基を有するものから選択される基 R_3 として、より好ましいものを挙げると、フェニル基、フェノキシ基、フェニルチオ基などであり、なかでも、フェニル基はさらに好ましい。

二価の基 E に関しても、一般に、従来からこの種の HIV プロテアーゼ阻害活性を有するペプチド化合物類における基質遷移状態疑似構造で選択される基は同様に利用できる。即ち、この E は、その結合する窒素原子および炭素原子とともに 5 ~ 7 員環を形成する二価の炭化水素基、あるいは当該二価の炭化水素基の炭素鎖長 3 ~ 5 の骨格に含まれる炭素原子の 1 以上がヘテロ原子で置き換わってなる二価の基、さらには当該環は他の 5 ~ 7 員環と縮環してもよく、あるいは当該環上に 3 個を超えない置換基を有していてもよい。

具体的には、二価の基 E において、炭素原子に置き換わるヘテロ原子とは、窒素原子、イオウ原子、又は酸素原子を意味し、イオウ原子においては、チオ基の他に、スルフィニル基又はスルホニル基として存在してもよい。なお、この基 E が構成している α -アミノ酸において、該ヘテロ原子は、 α 位上のアミノ基となる窒素原子並びに α 位の炭素原子の何れとも結合を形成しないことが好ましい。更に、該基 E が、その結合する窒素原子及び炭素原子とともに形成する環基は、他の 5 ~ 7 員環が縮環していてもよい。即ち、単環或いは二環以上の環基の何れであってもよいが、二環以上の環基となる際は、オルト縮合するものが好ましい。あるい

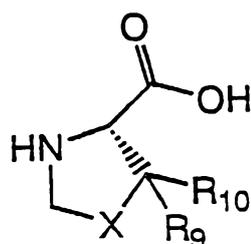
は、該環基は、該基 E の鎖状骨格上に 3 個を超えない範囲で異なる置換を有してもよい。この置換してもよい置換基は、分枝を有してもよい炭素数 1 ~ 6 の脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基又はヘテロ芳香族基、ヒドロキシ基、分枝を有してもよい炭素数 1 ~ 6 の脂肪族炭化水素オキシ基、ハロゲン基などが好ましく、また、置換基の総数は 2 を超えないものがより好ましい。なお、該基 E に含まれる同じ原子上に置換する置換基の数が 2 であるとき、その二つの置換基が互いに結合を形成する環状構造をとってもよく、即ち、架橋構造或はスピロ結合をする二環として存在してもよく、また、オキシ基の如く該原子と二重結合を形成してもよい。以下に、該基 E により構成される 5 ~ 7 員環の α -アミノ酸を、より具体的に例示により説明する。

該基 E に、炭素数 3 の直鎖状炭化水素基を選択する 5 員環の対応する α -アミノ酸として、プロリン、その 4 位に置換基を有する 4-ヒドロキシプロリン、4-ベンジルオキシプロリン、4-フェニルプロリン、4-ベンジルプロリン、4-メチルチオプロリン、4-フェニルチオプロリン、4-フルオロプロリン、4-クロロプロリンなどを例示できる。他の 5 ~ 7 員環と縮環するものとして、シクロアルカンと縮環するものである、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、オクタヒドロイソインドール-1-カルボン酸、2-アザビシクロ [3.3.0] オクタン-3-カルボン酸など、芳香族環基又はヘテロ芳香族環基と縮環するものである、インドリン-2-カルボン酸、イソインドリン-1-カルボン酸などを例示できる。また、該基 E に、炭素数 3 の直鎖状炭化水素基に含まれる炭素原子の 1 つをヘテロ原子により置き換てなる 2 価の基を選択する 5 員環の対応する α -アミノ酸として、1, 3-オキサゾリジン-4-カルボン酸、1, 3-チアゾリジン-

4-カルボン酸など、該ヘテロ5員環上に置換基を有する5-メチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボン酸、5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸などを挙げる事ができる。

該基Eに炭素数4の直鎖状炭化水素基を選択する6員環の対応する α -アミノ酸として、ピペコリン酸(2-ピペリジンカルボン酸)、更に他の5~7員環と縮環するものとして、シクロアルカンと縮環するものである、デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、デカヒドロイソキノリン-1-カルボン酸など、芳香族環基又はヘテロ芳香族環基と縮環するものである、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸などを例示できる。また、該基Eに、炭素数4の直鎖状炭化水素基に含まれる炭素原子の1つをヘテロ原子により置き換てなる2価の基を選択する6員環の対応する α -アミノ酸として、ピペラジン-2-カルボン酸などを挙げる事ができる。

ヒドロキシメチルカルボキサミド[CH(OH)C(O)N]型化合物においては、以上に例示する該環基のうち、5員又は6員の単環が好ましく、特に、5員の単環がより好ましい。即ち、対応する α -アミノ酸として、下記する一般式(XI)：

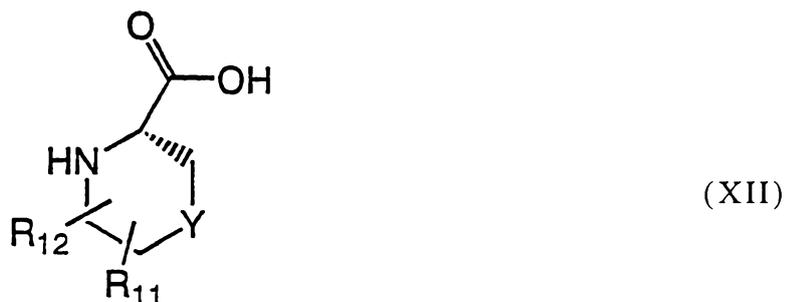


(XI)

(式中、Xは、酸素原子又はイオウ原子を表し、 R_9 、 R_{10} は、それぞれ水素原子又は炭素数1～6の脂肪族炭化水素基を表し、直鎖式であってもよく、分枝を有してもよい。)

で示されるものがより好ましく、具体的には、該5員環からなる α -アミノ酸に存在する該基 R_9 、 R_{10} に、それぞれ水素原子又はメチル基を選択する、1,3-オキサゾリジン-4-カルボン酸、1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸、更には5-メチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボン酸、5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸などが一層好ましい。

一方、ヒドロキシエチルアミン $[\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}]$ 型化合物においては、以上に例示する該環基のうち、5員又は6員環が好ましく、特には、6員環がより好ましい。即ち、対応する α -アミノ酸として、下記する一般式(XII)：



(式中、Yは、炭素原子又は窒素原子を表し、 R_{11} 、 R_{12} は、それぞれ水素原子、分枝を有してもよい脂肪族炭化水素基、あるいは更に置換を有してもよい芳香族炭化水素基又はそのヘテロ原子置換により誘導される基を表わし、また、 R_{11} 、 R_{12} は、互いに結合を形成してもよい)

で示されるものがより好ましい。具体的には、該 α -アミノ酸に、6員環からなるピペコリン酸(2-ピペリジンカルボン酸)、ピ

ペラジン-2-カルボン酸など、或いは、該6員環に分枝を有してもよい炭素数1~6の脂肪族炭化水素基2以下が置換する、又は5~7員環の他のシクロアルカンと縮環するもの、例えば、デカヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、デカヒドロイソキノリン-1-カルボン酸などを用いるとより好ましい。

R₂を側鎖とするアミノ酸残基も、一般に、従来からこの種のHIVプロテアーゼ阻害活性を有するペプチド化合物類における基質遷移状態疑似構造において、基質のP2位に相当するアミノ酸として選択される基は同様に利用できる。従って、このアミノ酸においても、通常、その立体配置は対応する(L)-体となるものは好ましい。具体的には、R₂には、炭素数1~7の脂肪族炭化水素基あるいは芳香族炭化水素基を用いることができる。なお、当該脂肪族炭化水素基は直鎖式でも、分枝を有していてもよい。また、該脂肪族炭化水素基あるいは芳香族炭化水素基は、その骨格を形成する炭素原子がヘテロ原子で置き換ってもよく、さらには、カルバモイル基、カルボキシ基、ハロゲノ基で置換されていてもよい。

R₂における炭素数1~7の脂肪族炭化水素基とは、直鎖式または分枝を有するアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基など、これらと同じ炭素骨格を有し、炭素-炭素二重結合等を有する対応する不飽和炭化水素基、その他、環構造を有する炭化水素基、例えば、シクロヘキシルメチル基などをいう。これら脂肪族炭化水素基の炭素骨格に置き換わってもよいヘテロ原子は、酸素原子、イオウ原子、窒素原子などであり、具体的には、酸素原子が置き換わったものとして、メトキシメチル基、メトキシエチル基などエーテル構造をとるものあるいは1-

ヒドロキシエチル基など水酸基となったものなど、イオウ原子が置き換わったものとして、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基などチオエーテル構造をとるものなど、更には、窒素原子が末端に置き換わり、シアノ基を形成するものも含まれる。また、骨格の主鎖のみでなく、分枝鎖を置き換えたもの、鎖の末端炭素原子を置き換えたものも含まれ、2以上のヘテロ原子置換が存在するものも含まれる。その他、カルバモイル基を置換基として有するもの、例えば、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基など、ハロゲノ基、即ち、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、フルオロ基などを置換基として有するもの、例えば、トリフルオロメトキシエチル基、トリフルオロメチル基などを例示することができる。勿論、複数種の置換基を有するもの、ヘテロ原子置換に加えて、前記の置換基を有するものも含まれる。

一方、 R_2 における芳香族炭化水素基とは、芳香環基を有する炭化水素基であり、例えば、フェニル基などの芳香環基、あるいは、結合手が芳香環上にある側鎖の炭化水素基に存在するもの、例えば、ベンジル基などをいう。これら芳香族炭化水素基の炭素骨格に置き換ってもよいヘテロ原子は、窒素原子、更には酸素原子、イオウ原子などであり、5員環を形成して芳香族性を示すイミダゾール構造、フラン構造、チオフェン構造を有するものを含む。勿論、ヘテロ原子置換は、複数であってもよい。その他、カルバモイル基、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、フルオロ基のハロゲノ基が、芳香環上のみでなく、側鎖の炭化水素基上に置換するものをも含む。

R_2 には、そのC末に連結される基質遷移状態疑似構造を形成するジペプチド様の構造の種類に応じて、従来からより好ましいとされるものは、本発明においてもより好ましいものである。具体

的には、R₂には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、メチルチオメチル基、メチルチオエチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ベンジル基、シクロヘキシルメチル基、などを用いるとより好ましい。特に、ヒドロキシメチルカルボキサミド [CH(OH)C(O)N] 型化合物においては、R₂を側鎖とするアミノ酸として、Val (イソプロピル基)、Asn (カルバモイルメチル基)、メチルチオアラニン (メチルチオメチル基)、Ala (メチル基)、2-アミノ酪酸 (エチル基)、ノルバリン (プロピル基)、ノルロイシン (ブチル基)、スレオニン (1-ヒドロキシエチル基) 等が一層好ましいものとして挙げられる。

C末端のアミド窒素上に置換する、ベンジル基あるいは置換ベンジル基において、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈はそれぞれ、水素原子、炭素数3以下のアルキル基、ハロゲノ基、アミノ基、ヒドロキシル基、アミノメチル基、ヒドロキシメチル基、あるいは、炭素数3以下のアルキル基で置換されたモノ又はジアルキル置換アミノ基である。このハロゲノ基は、クロロ基、ブロモ基、フルオロ基などであり、炭素数3以下のアルキル基は、分枝を有してもよい。また、これら置換ベンジル基において、R₄又はR₈の何れか、即ちオルト位の何れかに置換基を有するものがより好ましい。なお、このオルト位に置換する基 R₄ 又は R₈ は、嵩のより小さいものがより好ましく、メチル基、エチル基、ハロゲノ基などがさらに好ましい。例えば、置換ベンジル基において、2-メチルベンジル基、2-クロロベンジル基、3-アミノ-2-メチルベンジル基、5-アミノ-2-メチルベンジル基、3-ヒドロキシ-2-メチ

ルベンジル基、2, 6-ジメチルベンジル基、2, 3-ジメチルベンジル基、2, 5-ジメチルベンジル基などをさらに好ましいものとして挙げるができる。より具体的には、モノ置換ベンジル基においては、2位に上記メチル基又はハロゲノ基、特に、メチル基又はクロロ基が置換する、2-メチルベンジル基、2-クロロベンジル基が一層好ましい。あるいは、この2位の置換に加えて、他の置換基が存在する多置換ベンジル基においても、前記の2位に存在する置換基としては、メチル基又はハロゲノ基、特に、メチル基又はクロロ基がより好ましい。

他方、N末端のアミノ基上に存在する原子団 R_1-A-B- は、基質における P3 位に相当するものであり、本発明のトリペプチド化合物の N 末端アミノ基を保護修飾する役割を果たす。二価の基 B は、N 末端アミノ基とアミド型の結合を形成するもので、 $-CO-$ (カルボニル基) 又は $-SO_2-$ (スルホニル基) である。二価の基 A は、 $-NH-$ (イミノ基) 又は $-NR-$ [但し、R は炭素数 6 以下のアルキル基を表す] で示される低級アルキル基置換イミノ基、 $-O-CH_2-$ (オキシメチレン基)、 $-CH_2-O-$ (メチレンオキシ基)、或いは単結合である。この $-A-B-$ により、N 末端アミノ基と連結される基 R_1 は、水素又は炭素数 6 以下のアルキル基、あるいは炭素数 10 以下の芳香環基又は複素環基であり、前記アルキル基は炭素数 4 以下のアルキルオキシ基を置換基として有してもよく、あるいは芳香環基又は複素環基上に炭素数 4 以下のアルキル基、アルキルオキシ基、モノ又はジアルキル置換アミノ基、ハロゲノ基、ヒドロキシル基、アミノ基、あるいは、単環芳香環基又は単環複素芳香環基で置換された炭素数 3 以下のアルキル基又はアルケニル基を置換基として有してもよい。なお、 R_1 における炭素数 6 以下のアルキル基は、直鎖に加えて分枝のものでもよい。また、 R_1

における炭素数10以下の芳香環基又は複素環基は、単環又は二環であり、この環構造を構成する骨格原子数が10以下のものを意味する。なお、芳香族性を有する限り、個々の環を形成する員数は6に限られない。例えば、芳香族性を有する複素環基である、ベンゾフラン骨格やベンゾチオフェン骨格などの如く、5員環と6員環が縮環しているものでもよい。なお、環を構成する骨格の原子数が10以下であれば、例えば、ナフトキノン構造の如く、キノンのオキソ酸素を含め単一の共役系を構成するものも含み、また、環上の原子と二重結合を形成する環外の原子が存在し、それを含めて、芳香族性を示す共役系となる骨格、例えば、クロモン骨格などでもよい。更には、少なくとも、芳香族性を示す環が1以上が残る限り、不飽和結合に水素が付加されていてもよい。

その他、原子団 R_1-A-B- として、それが結合するトリペプチド部分、即ち、基質遷移状態疑似構造を形成するジペプチド様の構造の種類に応じで、従来からより好ましいとされるものは、本発明においてもより好ましいものである。なお、 R_1 に置換された炭素数10以下の芳香環基又は複素環基を選択する際に、この環上に置換してもよい、炭素数4以下のアルキル基、アルキルオキシ基、モノ又はジアルキル置換アミノ基においては、そのアルキル基は分枝でもよく、ハロゲン基は、クロロ基、ブロモ基、フルオロ基などを意味する。また、前記炭素数10以下の芳香環基又は複素環基の環上に置換してもよい、単環芳香環基又は単環複素芳香環基で置換された炭素数3以下のアルキル基又はアルケニル基とは、単環芳香環基、即ち、フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基などの側鎖を有するフェニル基で置換された炭素数3以下のアルキル基又はアルケニル基、あるいは単環複素芳香環基、例えば、6員環のピリジル基、5員環のフリル基などで

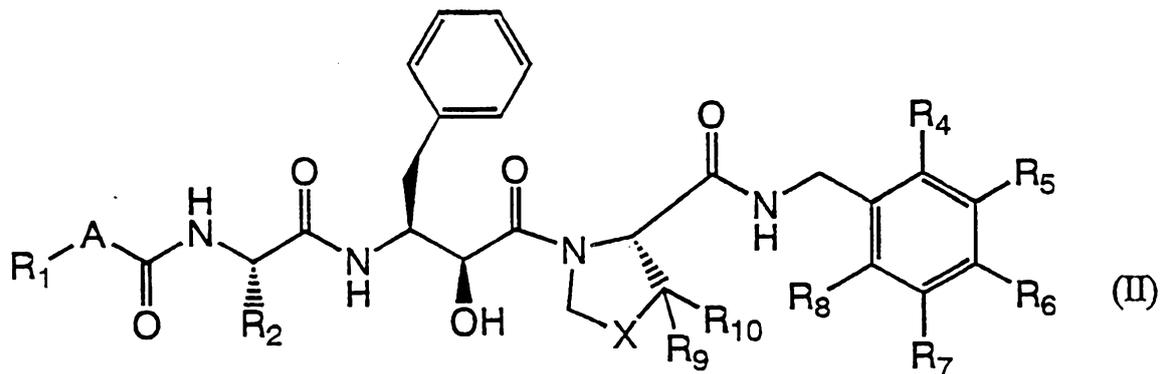
置換された炭素数 3 以下のアルキル基又はアルケニル基を意味し、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、シンナミル基などである。単環芳香環基又は単環複素芳香環基で置換された炭素数 3 以下のアルキル基又はアルケニル基を置換基として有する場合、 R_1 の基本となる芳香環基あるいは複素環基は、単環がより好ましく、原子団 R_1-A-B 自体が極めて嵩高いものとならないものが好ましい。従って、単環芳香環基又は単環複素芳香環基で置換された炭素数 3 以下のアルキル基又はアルケニル基を置換基として有する場合、その個数は 1 のものが一般に好ましい。

加えて、原子団 R_1-A-B において、 R_1 に無置換又は置換を有する炭素数 6 以下のアルキル基を選択する際には、原子団 R_1-A-B 全体として、A に $-O-CH_2-$ (オキシメチレン基)、B に $-CO-$ (カルボニル基) を選択するアルコキシアセチル基、A に $-CH_2-O-$ (メチレンオキシ基)、B に $-CO-$ (カルボニル基) を選択するアルコキシカルボニル基、A に単結合、B に $-CO-$ (カルボニル基) を選択するアルカノイル基、これらの基の R_1 上に炭素数 4 以下のアルキルオキシ基が置換しているものに相当するアルコキシアルコキシカルボニル基など、鎖式構造で形成されるアシル基が一般に好ましい。また、その際、分枝は 1 を超えない構造とするのが好ましい。

なお、上に述べた原子団 R_1-A-B において、好ましいものにおいて、一般に、B に $-CO-$ (カルボニル基) を選択するものは、 $-SO_2-$ (スルホニル基) を選択するものに較べてより好ましいものである。

上述する個々の選択肢の範囲から、より好ましいとされるものを組み合わせるとさらに好ましいものとなる。ヒドロキシメチルカルボキサミド $[CH(OH)C(O)N]$ 型化合物において、さらに好まし

い化合物の一例として、下記一般式 (II) :

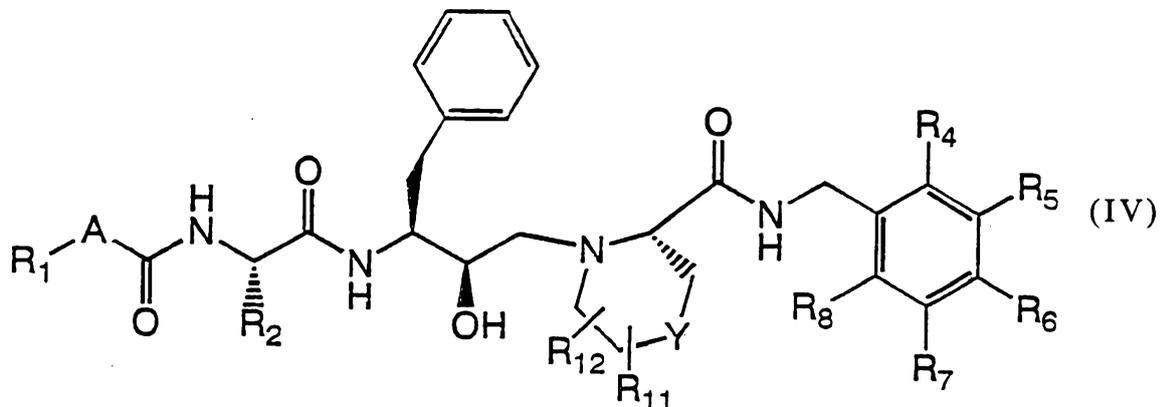


(式中、

A、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ は、前記一般式 (I) と同義の基、X は酸素原子またはイオウ原子、R₉、R₁₀ は、それぞれ水素原子または炭素数 1 ~ 6 の脂肪族炭化水素基で、直鎖式でも、分枝を有していてもよい)

で示されるトリペプチド化合物などを挙げるができる。なお、前記の一般式 (II) において、X に、イオウ原子を選択すると一層好ましいものとなる。

同じく、ヒドロキシエチルアミン [CH(OH)CH₂N] 型化合物において、さらに好ましい化合物の一例として、下記一般式 (IV) :

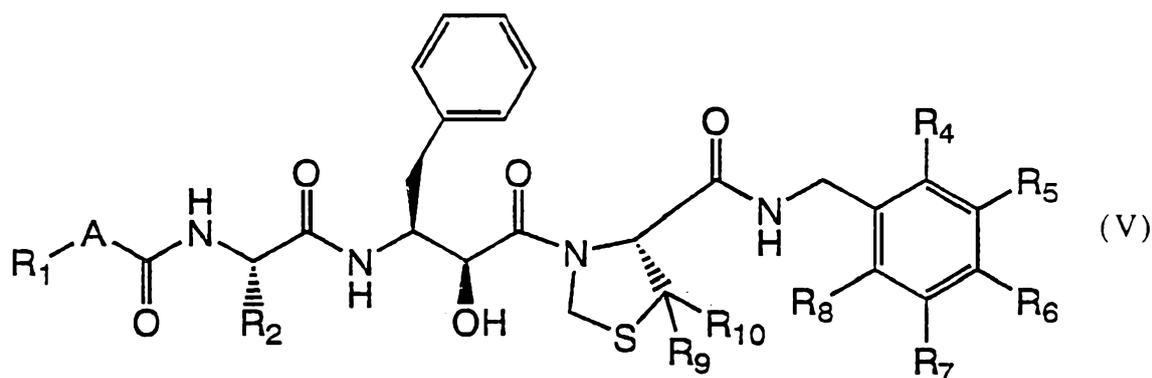


(式中、A、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ は、前記一般式 (I) と同義の基、Y は、炭素原子又は窒素原子を表し、R₁₁、R₁₂ は、それぞれ水素原子、分枝を有してもよい脂肪族炭化水素基、ある

いは更に置換を有してもよい芳香族炭化水素基又はそのヘテロ原子置換により誘導される基を表わし、また、 R_{11} 、 R_{12} は、互いに結合を形成してもよい)

で示されるトリペプチド化合物などを挙げることができる。

更には、一般式 (II) において、5員環の α -アミノ酸として、Xにイオウ原子を選択するものを用いるのが好ましい。従って、下記一般式 (V) :



(式中、A、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 は、前記一般式 (I) と同義の基、 R_9 、 R_{10} は、それぞれ水素原子または炭素数1~6の脂肪族炭化水素基で、直鎖式でも、分枝を有していてもよい) で示されるトリペプチド化合物を一層好ましいものの一態様として挙げるることができる。

上述の一般式 (II) で示される一連の化合物の例として、

(4S,5R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミド
(Z-Asn-Apns-Mox-NHBzl(2-Me))

特に、一般式 (V) で示される一連の化合物の例として、

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[N-(ベン

ジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル] アミノ-4-フェニルブ
タノイル] -1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Z-Asn-Apns-
Thz-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3- [(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3- [N-(2-ク
ロモンカルボニル)-L-アスパラギニル] アミノ-4-フェニルブタノ
イル] -1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Chc-Asn-Apns-
Thz-NHBzl(2-Me))

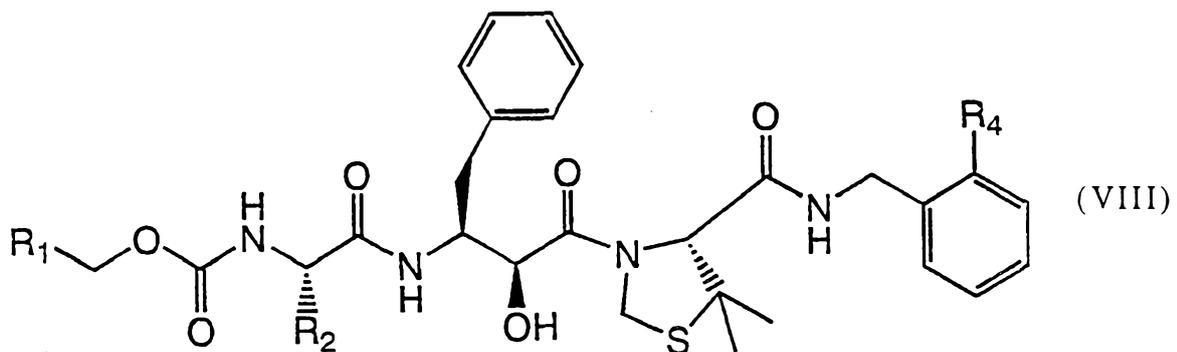
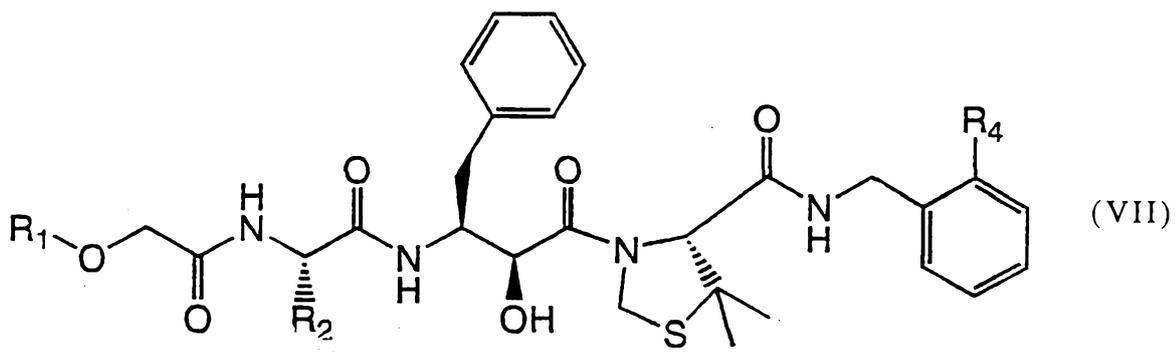
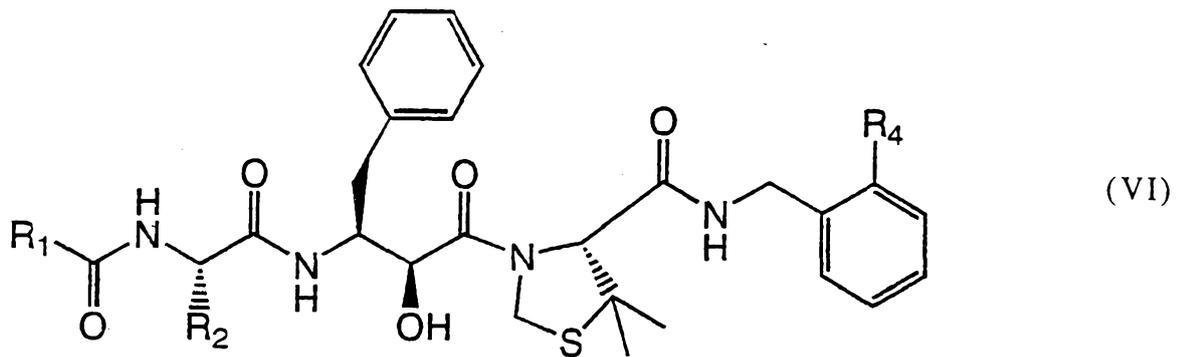
(R)-N-ベンジル-3- [(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3- [N-(ベンジルオキシ
カルボニル)-L-アスパラギニル] アミノ-4-フェニルブタノイル] -
5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Z-Asn-Apns-
Dmt-NHBzl)

(R)-N-(3-アミノ-2-メチルベンジル)-3- [(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-
[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル] アミノ-4-フェ
ニルブタノイル] -5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサ
ミド (Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(3-NH₂,2-Me))

(R)-N-(3-アミノベンジル)-3- [(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3- [N-(ベ
ンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル] アミノ-4-フェニル
ブタノイル] -5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド
(Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(3-NH₂))

(R)-N-(3-ヒドロキシ-2-メチルベンジル)-3- [(2S,3S)-2-ヒドロ
キシ-3- [N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル] アミ
ノ-4-フェニルブタノイル] -5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カ
ルボキサミド (Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(3-OH,2-Me))

さらには、一般式 (V) において、特に好ましい態様の一つであ
る下記一般式 (VI)、一般式 (VII) 又は一般式 (VIII) :



(式中、 R_1 は、前記一般式 (I) と同義の基、 R_2 は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、カルバモイルメチル基、又はメチルチオメチル基を表し、 R_4 は、メチル基又はクロロ基を表す)

で示されるトリペプチド化合物の一例として、

具体的には、一般式 (VI)、一般式 (VII) 又は一般式 (VIII) に

において、R₁が、フェニル基、2-クロモン基、ベンゾフラン-2-イル基、5-イソキノリル基、ベンゾチアゾール-2-イル基、2-キノリル基、ベンズイミダゾール-2-イル基、7-メトキシベンゾフラン-2-イル基、3-ベンジルフェニル基、キノキサリン-2-イル基、3-キノリル基、3-ジメチルアミノフェニル基、5-キノリニル基、6-キノリニル基等から選択される次の化合物、

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド
(Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-クロロベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド
(Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Cl))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-バリル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド
(Z-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[N-(2-クロモンカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド
(Chc-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[N-(ベンゾフラン-2-イルカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド
(Bfc-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3- [(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3- [N-(5-イソキノリルオキシアセチル)-L-バリル] アミノ-4-フェニルブタノイル] -5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (iQoa-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-3-[N-(2-ベンゾフランカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Bfc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-3-[N-(2-クロモンカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Chc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-3-[N-(2-キノリンカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (2-Quic-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-3-[N-(2-ベンゾチアゾールカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Btc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-3-[N-(2-ベンズイミダゾールカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Bic-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-3-[N-(7-メトキシベンゾフラン-2-カルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((7-

MeO)Bfc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-{(2S,3S)-3-[N-(3-ベンジルフェノキシアセチル)-L-アスンパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド
((3-Bzl)Phoa-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-{(2S,3S)-3-[N-(2-キノキサリンカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (2-Qxc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-{(2S,3S)-3-[N-(2-キノキサリンカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (2-Qxc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボニル)アミノプロパノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((7-MeO)Bfc-Ala-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-キノリンカルボニル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (3-Quic-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-ジメチルアミノフェノキシアセチル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((3-Me₂N)Phoa-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(5-キノリニルオキシアセチル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フ

フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (5-Qoa-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(6-キノリニルオキシアセチル)アミノブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (6-Qoa-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-ジメチルアミノフェノキシアセチル)アミノブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((3-Me₂N)Phoa-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-ジメチルアミノフェノキシアセチル)アミノプロパノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((3-Me₂N)Phoa-Ala-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

あるいは、R₁が、水素、メチル基、エチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基等から選択される次の化合物、

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(メトキシカルボニル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (MeO-CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(メトキシカルボニル)アミノブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (MeO-CO-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(エトキシカルボニル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (EtO-

CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(メトキシエトキシカルボニル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (MeO-(CH₂)₂-O-CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(メトキシアセチル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (MeO-CH₂-CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(エトキシアセチル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (EtO-CH₂-CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-アセチルアミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Ac-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-アセチルアミノブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Ac-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

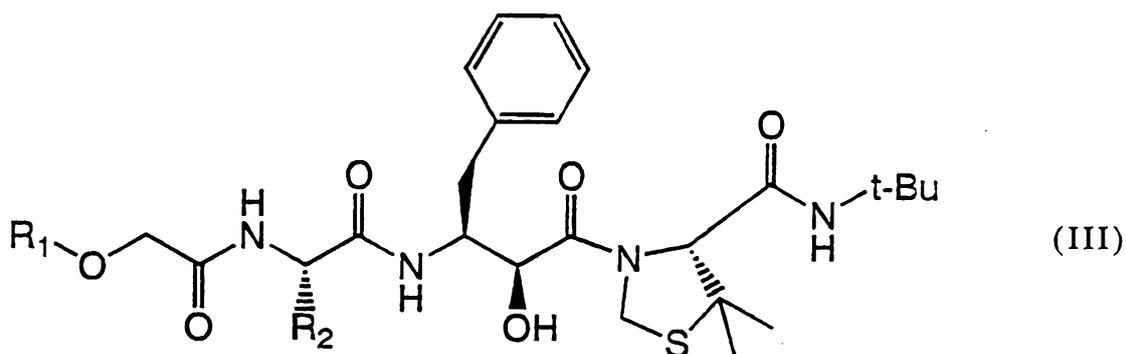
(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-[N-(メトキシカルボニル)-L-スレオニル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (MeO-CO-Thr-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-[N-(メトキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-4-フェニルブタノイ

ル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (MeO-CO-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

などを、その一例として具体的に例示することができる。

次いで、本発明において他の態様となる、一般式 (III) で示される次の化合物群について、説明する。



(式中、R₁ 及び R₂ は前記のとおり)

この一般式 (III) で示される化合物は、上記の一般式 (VII) で示される化合物とは、C末端アミドの窒素原子上の置換基が、置換ベンジル基であるか tert-ブチル基であるかを除き、類似の形態を有する。即ち、R₂ は、上記の一般式 (VII) における R₂ と同じく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、カルバモイルメチル基、並びにメチルチオメチル基のうちから選択される。好ましくは、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、カルバモイルメチル基、並びにメチルチオメチル基のうちから選択される。この一般式 (III) で示される化合物における特徴的な点は、この R₂ を側鎖とする α-アミノ酸残基の N 末アミノ基上に置換フェノキシアセチル基が保護修飾基として存在する点である。該置換フェノキシアセチル基、即ち、R₁ として、アミノ基あるいは

は炭素数4以下のモノ又はジアルキル置換アミノ基で置換された一置換フェニル基、好ましくは、当該フェニル基の3位にモノ又はジアルキル置換アミノ基が置換した一置換フェニル基を選択するものである。具体的には、特に好ましいものとして、メチルアミノ基又はジメチルアミノ基が3位に置換したフェニル基をR₁として選択する次の化合物、

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-ジメチルアミノフェノキシアセチル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((3-Me₂N)Phoa-Val-Apns-Dmt-NHtBu)

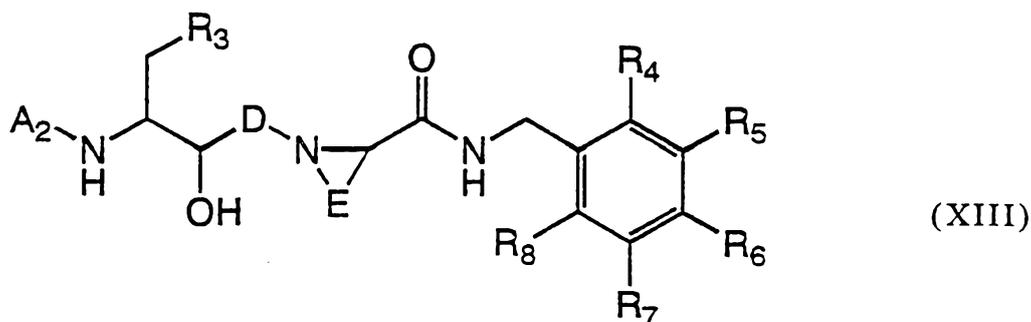
(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-ジメチルアミノフェノキシアセチル)アミノブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((3-Me₂N)Phoa-Abu-Apns-Dmt-NHtBu)

などを、その一例として具体的に例示することができる。

また、本発明のトリペプチド化合物の薬理的に許容される塩とは、例えば、該化合物に存在する、置換ベンジル基、基R₁の環基などに置換する置換基、あるいは、縮環する他の環などに塩基性を示す窒素原子などが存在するものでは、該窒素原子と薬理的に許容される種々の酸とから塩を形成したものも含み、具体的には、塩酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩などの薬理的に許容される塩が含まれる。または、置換ベンジル基などに置換するフェノール性のヒドロキシル基などを用いて、薬理的に許容される種々の1価のカチオン種とともに塩を形成したものである。具体的には、ナトリウム塩などの薬理的に許容される塩を意味する。

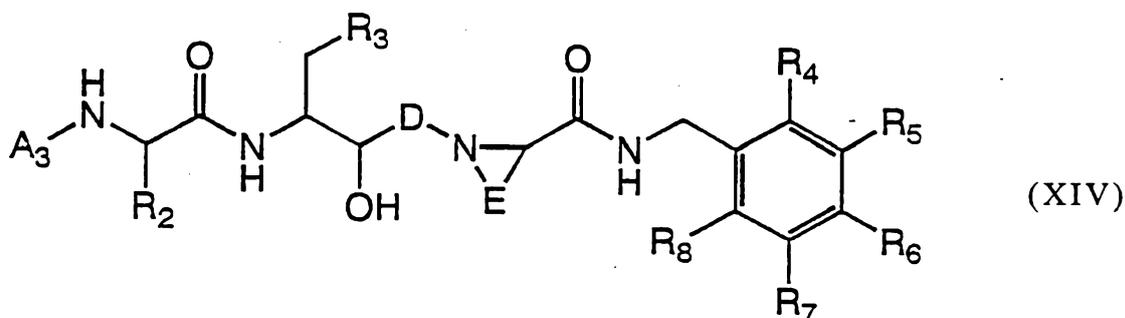
本発明の一般式(I)で示されるトリペプチド化合物類は、HIVプロテアーゼ阻害活性に不可欠な、C末端端に置換ベンジル

基がアミドの窒素原子上に置換したジペプチド骨格部分とそのN末端に存在する α -アミノ酸残基からなるトリペプチド骨格と、このトリペプチド骨格のN末の α -アミノ基を保護置換する原子団から構成されている。例えば、次ぎに示す工程に準じて、予め公知の方法に従い、下記する一般式 (XIII) :



(式中、D、E、 R_3 、ならびに R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 は、上記する一般式 (I) と同義の基を表し、 A_2 は、汎用のアミノ基に対する保護基を表す)

で示され、ジペプチド骨格部分となる中間原料化合物を調製する。酸処理により保護基 A_2 の脱保護を行った後、該中間原料のN末アミノ基に、 R_2 を側鎖とする α -アミノ酸残基を伸長し、下記一般式 (XIV) :

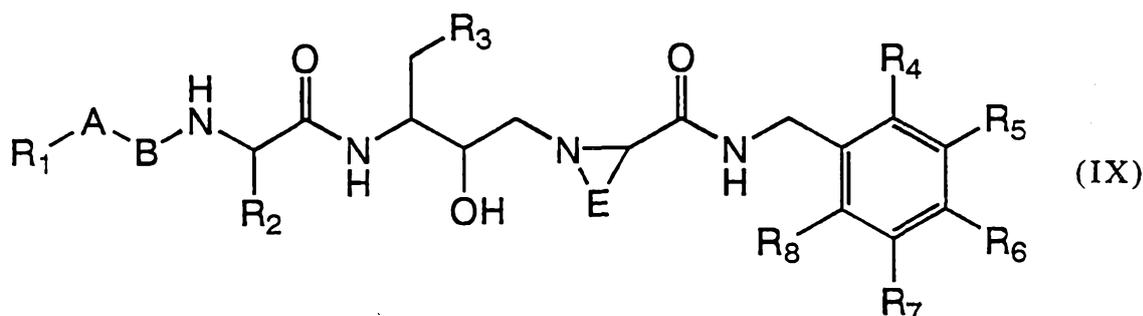


(式中、D、E、R₂、R₃、ならびにR₄、R₅、R₆、R₇、R₈は、上記する一般式(I)と同義の基を表し、A₃は、汎用のアミノ基に対する保護基を表す)

で示されるトリペプチド骨格を得る。最後に、このトリペプチド骨格のN末アミノ基に、原子団R₁-A-B-部分をN-アシル化反応等により導入することで製造することができる。なお、A₂、A₃で示す汎用のアミノ基に対する保護基は、酸を用いた処理により容易に脱保護されるものを用いる。以下に、製造方法の概要を、ヒドロキシエチルアミン型誘導体及びヒドロキシメチルカルボキサミド型誘導体のそれぞれについて、より詳しく説明する。

[1] ヒドロキシエチルアミン型誘導体の製造方法

本発明のヒドロキシエチルアミン型誘導体、即ち、下記一般式(IX)：

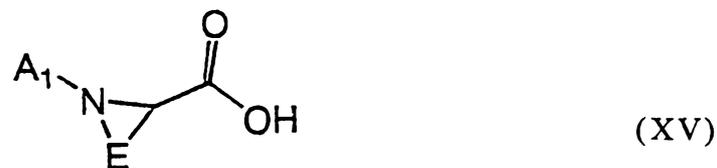


(式中、R₁、A、B、E、R₂、R₃、ならびにR₄、R₅、R₆、R₇、R₈は、上記する一般式(I)と同義の基を表す)

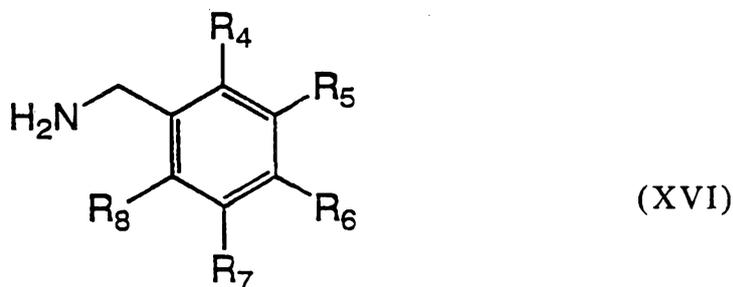
で示される化合物の製造工程を概説する。

工程〔1-1〕 一般式(XIII)で表される中間原料化合物の調製
既に公表されているヒドロキシエチルアミン型のHIVプロテアーゼ阻害剤の合成方法における中間体に相当し、その調製方法は種々の刊行物に報告されている(N. A. Roberts et al., Science 248,

358-361 (1990)、B. M. Kim et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 4, 2273-2278 (1994)などを参照)。例えば、下記する一般式(XV)：

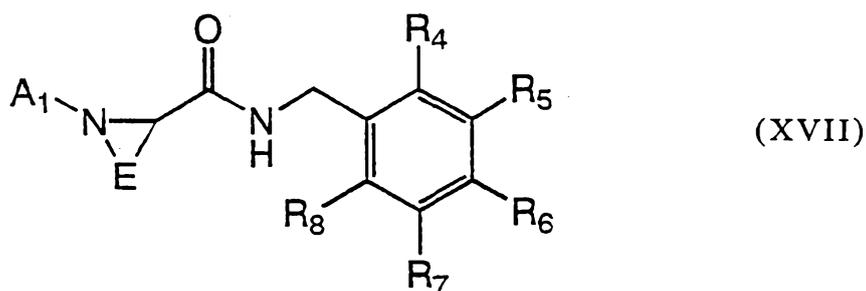


(式中、Eは、それぞれ上記する一般式(I)と同義の基を表し、 A_1 は、汎用のアミノ基に対する保護基を表す)
で示されるN末保護された環状の α -アミノ酸誘導体と、下記一般式(XVI)：



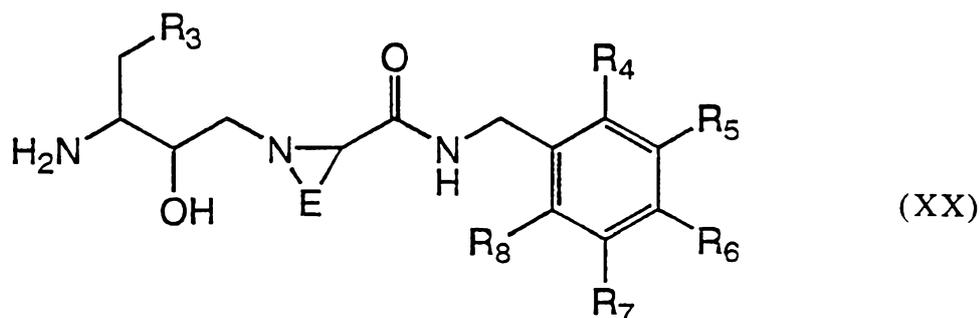
(式中、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 は、上記する一般式(I)と同義の基を表す)

で示される置換ベンジルアミンを通常のアミノ酸誘導体と通常の方法で反応させ、下記する一般式(XVII)：



(式中、E、R₃、ならびにR₄、R₅、R₆、R₇、R₈は、上記する一般式(I)と同義の基を表し、A₂は前記一般式(XVIII)の汎用のアミノ基に対する保護基を表す)

で示されるアミノアルコール誘導体に導くことができる。次いで、該アミノアルコール誘導体のN末保護基A₂を脱保護したのち、下記一般式(XX)：



(式中、E、R₃、ならびにR₄、R₅、R₆、R₇、R₈は、上記する一般式(I)と同義の基を表す)で示され、一般式(XIII)における基Dにメチレン基を選択するジペプチド中間原料を得ることができる。なお、該アミノエポキシド誘導体の立体配置に例えば、(2R,3S)-体を用いると、上記のエポキシ環の開環反応において、得られるジペプチド中間原料の立体配置も(2R,3S)-体となり、原料と同じ立体配置の光学異性体を得ることができる。

工程〔1-2〕 ペプチド鎖の伸長

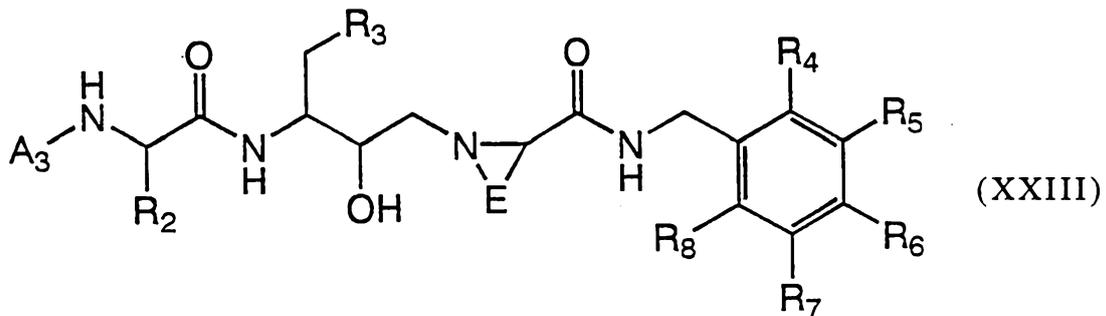
下記する一般式(XXI)：



(式中、 R_2 は、上記する一般式 (I) と同義の基を表し、 A_3 は、前記一般式 (XIV) の汎用のアミノ基に対する保護基を表す)で示される N 末保護された α -アミノ酸に、DCC (N, N'-ジシクロロヘキシルカルボジイミド) などのカルボジイミド類、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などの酸無水物を作用させて、下記する一般式 (XXII) :



(式中、 R_2 は、上記する一般式 (I) と同義の基を表し、 A_3 は、前記一般式 (XXI) の汎用のアミノ基に対する保護基を表し、 A_5 で示す原子団は、脱離可能な原子団を表す)で示される当該 α -アミノ酸酸無水物、活性エステル等を予め調製する。なお、 A_5 で示す原子団は、用いるペプチド合成試薬に由来するものである。この一般式 (XXII) で表わされる当該の α -アミノ酸酸無水物、活性エステル体等と、上記する一般式 (XX) で示される中間原料とを、例えば、N,N-ジメチルフォルムアミド (DMF) 等の溶媒中で反応させ、下記一般式 (XXIII) :



(式中、E、R₂、R₃、ならびにR₄、R₅、R₆、R₇、R₈は、上記する一般式(I)と同義の基を表し、A₃は、一般式(XXI)の汎用のアミノ基に対する保護基と同じ基を表す)で示されるトリペプチド骨格を得る。

工程〔1-3〕 N-アシル化反応等

原子団R₁-A-B-がアシル基型である場合、例えば、次に示すN-アシル化反応により導入することができる。

下記する一般式(XXIV)：



(式中、R₁、Aは、上記する一般式(I)と同義の基を表す)で示されるカルボン酸に、DCC(N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド)などのカルボジイミド類、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸などの酸無水物を作用させて、下記する一般式(XXV)：

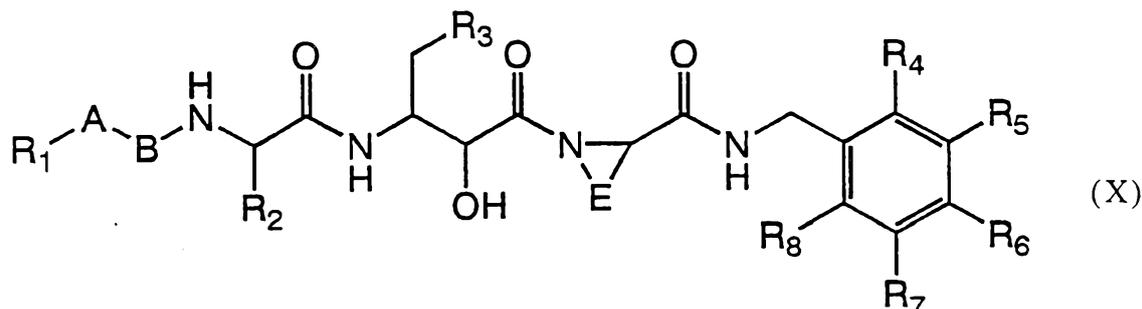


(式中、 R_1 、 A は、上記する一般式(I)と同義の基を表し、 A_3 は脱離可能な原子団を表す)で示される当該カルボン酸の酸無水物などを予め調製する。この一般式(XXV)で表わされる当該カルボン酸の酸無水物などと、 A_3 を脱離した上記する一般式(XXII I)で表され、基Dにメチレン基を選択する中間原料とを、例えば、N,N-ジメチルフォルムアミド(DMF)等の溶媒中で反応させ、N-アシル化した目的の一般式(IX)で表されるヒドロキシエチルアミン型誘導体を得ることができる。

また、基Bがスルホニル基であり、N末アミノ基と結合を形成し、スルホンアミドとなるものも、前記のN-アシル化反応に類する反応、即ち、スルホニルクロリドを用いる方法、スルホン酸無水物、活性エステル体を用いる方法により導入することができる。或いは、N末アミノ基と結合を形成すると、ウレア構造となる $-A-B-$ が $-NH-CO-$ のものでは、イソシアン酸 $R_1-N=C=O$ を用いて、N末アミノ基と縮合反応させ、目的の化合物に調製することができる。

なお、反応にあずかる基以外に、上述する反応において不都合な副反応を与える置換基が存在する場合、適宜保護基により保護して、反応を行い、しかる後に、脱保護して、以後の反応等に用いることは勿論のことである。また、置換ベンジル基等の上に置換するアミノ基は、ニトロ基として反応を進めた後、還元によりアミノ基に変換する方法をとることもできる。

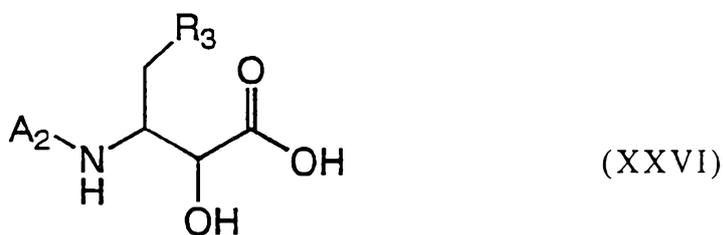
〔2〕 ヒドロキシメチルカルボキサミド型誘導体の製造方法
本発明のヒドロキシメチルカルボキサミド型誘導体、即ち、下記一般式(X)：



(式中、 R_1 、 A 、 B 、 E 、 R_2 、 R_3 、ならびに R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 は、上記する一般式 (I) と同義の基を表す)

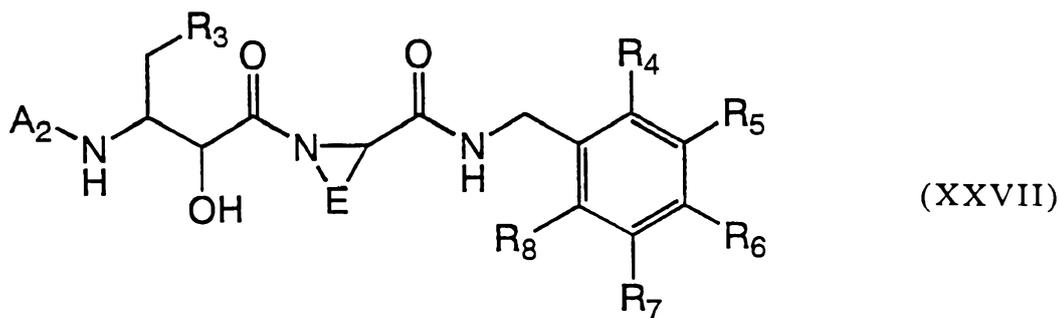
で示される化合物の製造工程を概説する。

工程〔2-1〕 一般式 (XIII) で表される中間原料化合物の調製
既に公表されているヒドロキシメチルカルボキサミド型の HIV プロテアーゼ阻害剤の合成方法における中間体に相当し、その調製方法は種々の刊行物に報告されている(木曾 良明、有機合成化学協会誌 第 52 巻、403-412 (1994) など)を参照)。例えば、上記する一般式 (XVII) で表わされる α -アミノ-カルボキサミド誘導体と、下記する一般式 (XXVI) :



(式中、 R_3 は、上記する一般式 (I) と同義の基を表し、また、 A_2 は、汎用のアミノ基に対する保護基を表し、酸を用いて脱保護できるものを示す)

で示される 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-置換ブタン酸 N-保護誘導体とを、例えば、DCC、EDC などのカルボジイミド類と HONB (N-ヒドロキシ-ノルボルネン-2, 3-ジカルボキシイミド)、HOBt (N-ヒドロキシベンゾトリアゾール) などの添加剤化合物を用いて、縮合しペプチド結合を形成することにより、下記する一般式 (XXVII) :



(式中、E、R₃、ならびに R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ は、上記する一般式 (I) と同義の基を表し、A₂ は、前記一般式 (XXVI) の汎用のアミノ基に対する保護基と同じ基を表す)

で示されるジペプチド N-保護誘導体に導くことができる。

次いで、該ジペプチド N-保護誘導体を、例えば、ジオキサン中、塩酸などの酸を用いて、N 末アミノ基の脱保護を行い、A₂ が脱離した一般式 (XIII) で表され、基 D にカルボニル基を選択する中間原料を得ることができる。なお、該 3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-置換ブタン酸 N-保護誘導体の立体配置に例えば、(2S,3S)-体を用いると、上記の縮合反応において、得られるジペプチド中間原料の立体配置も (2S,3S)-体となり、原料と同じ立体配置の光学異性体を得ることができる。

工程〔2-2〕 ペプチド鎖の伸長

工程〔2-3〕 N-アシル化反応等

上述する工程〔1-2〕 ペプチド鎖の伸長、工程〔1-3〕 N-アシル化反応等に準じて、前記の工程〔2-1〕で調製される一般式(XIII)で表され、基Dにカルボニル基を選択する中間原料と、一般式(XXII)で表わされるアミノ酸、一般式(XXIV)で表わされるカルボン酸等とを順次反応させて、目的の一般式(X)で示されるヒドロキシメチルカルボキサミド型誘導体を得ることができる。

上記する工程に従い製造される、一般式(IX)で示されるヒドロキシエチルアミン型誘導体或いは一般式(X)で示されるヒドロキシメチルカルボキサミド型誘導体は、必要に応じて、再結晶などの精製方法により不純物を除き、HIVプロテアーゼ阻害剤として用いることができる。なお、本発明のトリペプチド化合物は、一般式(XIII)で表される中間原料と一般式(XXII)で表わされるアミノ酸、一般式(XXIV)で表わされるカルボン酸等とを原料として製造されるので、その分子構造の同定は、それぞれ原料化合物に由来する構造を参照して、核磁気共鳴法、赤外吸収法などの分光学的手法により決定することで容易におこなえる。他方、本発明の一般式(III)で示されるトリペプチド化合物は、上記一般式(VII)の化合物と比較して、C末端の置換ベンジル基がtert-ブチル基に置き換わるのみで、その合成自体は、全く類似の工程で行える。即ち、出発原料の一つである置換ベンジルアミンに換え、tert-ブチルアミンを用いることで、他の合成条件は、ほぼ同じくすることで容易に合成することができる。

本発明のトリペプチド化合物は、抗エイズ薬としての臨床応用する際、慣用の製薬用担体や賦形剤を用いて常法に従い医薬品の剤型として、投与することができる。例えば、本発明のトリペプチド化合物は、注射剤として静注又は筋注したり、さらにスプレ

一剤、坐剤等として非経口投与したり、顆粒剤、カプセル剤、錠剤等として経口投与したりすることができる。なお、投与量は、投与対象者の症状、又はエイズの発症抑制、エイズの進行抑制などの治療目的に応じ、年齢、性別等を考慮して適宜定まるものであるが、通常成人1回当り用量0.5 mg/kg～50 mg/kg、好ましくは3 mg/kg～30 mg/kgの範囲で、1日2～4回投与する。なお、経口投与剤とする際、既にHIVプロテアーゼ阻害剤として提案されている種々の合成ペプチド化合物の経口投与に適用される剤型（特開平8-208478号公報などを参照）を、一般に採ることができる。

以下に、実施例により本発明のジペプチド化合物、及びその製造方法を具体的に説明する。また、本発明のトリペプチド化合物が、その高いHIVプロテアーゼ阻害活性に伴い、優れた抗HIV活性を示し、細胞毒性が低いなど医薬用途に適する特性を有することを示す。しかし、本発明は、これらの具体的な例示に限定して解釈されるべきではない。

なお、下記する各例において、原料とする Apns ((2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸；(2S,3S)-H-AHPBA)、Thz ((R)-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸)、Dmt ((R)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸)、Mox ((4S,5R)-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボン酸)、Pip ((R)-ピペコリン酸；(R)-2-ピペリジンカルボン酸)などの環状 α -アミノ酸、その他の α -アミノ酸などは、既に刊行物に公表されている方法に従い、予め該アミノ酸N-保護誘導体として調製した。その後、該アミノ基の脱保護を行い用いた。その他、Z基（ベンジルオキシカルボニル基）、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などは、

その塩化物を、アセチル基などは、酸無水物を、メトキシアセチル基、エトキシアセチル基、iQoa基（5-イソキノリルオキシアセチル基；5-イソキノリルオキシエタノイル基）、2-クロモンカルボニル基（ベンゾ-4-ピロン-2-イルカルボニル基；Chc）、ベンゾフラン-2-イルカルボニル基（Bfc）等、これらアシル基は、対応するカルボン酸あるいはその誘導体を原料として用いた。なお、Z基でN-修飾・保護されたアミノ酸誘導体など一部市販されている中間原料化合物に関しては、この市販品を利用した。

実施例 1

(R)-N-ベンジル-3-{(2S,3S)-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl)

〔工程 1〕

(R)-3-tert-ブトキシカルボニル-4-N-ベンジルカルバモイル-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン (Boc-Dmt-NHBzl)

Boc-Dmt-OH (1.31g, 5.0mmol), Et_3N (0.76 ml, 5.5 mmol) の酢酸エチル(20 ml)溶液に、氷冷下 DPP-Cl (1.14 ml, 5.5mmol)を加え1時間攪拌した。さらに、benzylamine (0.60 ml, 5.5 mmol), Et_3N (0.76 ml, 5.5 mmol)を加え終夜攪拌した。反応液に AcOEt を加え、3% Na_2CO_3 ($\times 2$), 1N-HCl($\times 2$), 5% NaCl で洗浄、 MgSO_4 で乾燥した。濾過、濃縮後残渣を AcOEt - n-hexane から再結晶して標記化合物(1.46 g, 65%)を得た。

〔工程 2〕

(R)-N-ベンジル-3-{(2S,3S)-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジ

メチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl)

工程 1 の化合物 Boc-Dmt-NHBzl (0.23g, 0.65mmol) に 4N-HCl/dioxane (3ml) を加え 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、DMF(5ml) に溶解し、Et₃N(0.11ml) で中和した。この溶液に、Z-Asn-Apns-OH(0.22g), HOBt(68mg), EDC・HCl(105mg) を加え、そのまま終夜攪拌した。反応液に H₂O(20ml) を加え、析出した固体を 5% NaHCO₃, H₂O で洗浄、酢酸エチルから再結晶して標記化合物(120mg, 36%) を得た。

HPLC 16.69min

TOF-mass 676(M+1)

実施例 2

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-{(2S,3S)-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Z-Asn-Apns-Thz-NHBzl(2-Me))

〔工程 1〕

(R)-N-(2-メチルベンジル)-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (H-Thz-NHBzl(2-Me))

Boc-Thz-OH (6.99g, 30mmol), 2-methylbenzylamine (4.46 ml, 36.0mmol), HOBt (4.05g, 30 mmol) の CH₂Cl₂(100ml) 溶液に、氷冷下、EDC・HCl (6.30g, 33.0mmol) を加え終夜攪拌した。反応液を、3% Na₂CO₃ (×2), 1N-HCl, 5% NaCl で洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を CH₂Cl₂(100 ml) に再溶解し、メタンスルホン酸 MSA (5.86 ml, 90mmol) を加え 2 時間攪拌した。反応液に H₂O(150ml) を加え攪拌後、水層を Na₂CO₃ で pH8 として CH₂Cl₂(100ml) 抽出、5% NaCl で洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、

濃縮後、残渣を AcOEt - n-hexane から再結晶して標記化合物(6.04 g, 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)

δ (ppm); 2.56 (s, 3H), 2.85-3.05 (m, 3H), 3.2-3.4 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.0-4.2 (m, 2H), 4.2-4.3 (br, 2H), 7.0-7.2 (br, 4H), 8.34 (br, 1H)

TOF-Mass ; 237(M+1)

〔工程 2〕

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Z-Asn-Apns-Thz-NHBzl(2-Me))

工程 1 の化合物 H-Thz-NHBzl(2-Me)(0.12g), Z-Asn-Apns-OH(0.22g), HOBt(0.068g)の DMF(5ml)溶液に、EDC \cdot HCl(0.105g)を加え、そのまま終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、5% NaHCO₃, 1N-HCl, 5%NaCl で順次洗浄後、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を n-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して標記化合物(183mg)を得た。

TOF-Mass ; 662 (M+1)

HPLC 19.72min

実施例 3

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

〔工程 1〕

(R)-N-(2-メチルベンジル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (H-Dmt-NHBzl(2-Me))

Boc-Dmt-OH (2.61g, 10mmol), Et₃N (1.39 ml, 10 mmol) の DMF(10 ml)溶液に、氷冷下 DPP-Cl (2.28 ml, 11mmol)を加え 1 時間攪拌した。さらに、2-methylbenzylamine (1.36 ml, 11 mmol), Et₃N (1.53 ml, 11 mmol)を加え終夜攪拌した。反応液に AcOEt を加え、3% Na₂CO₃ (×2), 1N-HCl (×2), 5% NaCl で洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を CH₂Cl₂ (25 ml)に再溶解し、4N-HCl / dioxane(25 ml, 100mmol)を加え 3 時間攪拌した。濃縮後、残渣を H₂O に溶解し、トルエンで洗浄した。水層を 2N-NaOH で pH8 として CH₂Cl₂ 抽出、5% NaCl で洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を AcOEt - n-hexane から再結晶して標記化合物(1.90 g, 72%)を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm); 1.15(s, 3H), 1.52(s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 4.03(d, 1H, J=9.6Hz), 4.22-4.33(m, 3H), 7.12-7.22(m, 4H), 8.32-8.33(br, 1H)

TOF-Mass ; 265 (M+1)

[工程 2]

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-{(2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (H-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

Boc-Apns-OH (1.48g, 5.0 mmol), 工程 1 の化合物 H-Dmt-NHBzl(2-Me) (1.45g, 5.5 mmol), HOBt (0.68 g, 5.0 mmol)の DMF(30ml)溶液に、EDC・HCl (1.05g, 5.5 mmol)を加え終夜攪拌した。反応液に AcOEt を加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣に 4N-HCl / dioxane(25 ml, 100mmol)を加え 1 時間攪拌した。濃縮後、残渣を H₂O に溶解し、トルエンで洗浄した。水層を 2N-NaOH で pH8 として得られた析出晶を濾取、水洗後、MeOH(20ml)中に懸濁、加熱放冷して得られた沈殿物を濾取、乾燥して標記化合物(1.60 g, 72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm); 1.15-1.25(br, 2H), 1.34(s, 3H), 1.52(s, 3H), 2.16(s, 3H), 2.23-2.31(m, 1H), 2.70(t, 1H, $J=10.0\text{Hz}$), 3.09(d, 1H, $J=12.3\text{Hz}$), 4.04-4.08(br, 1H), 4.11(dd, 1H, $J=5.0\text{Hz}$, 15.3Hz), 4.22(dd, 1H, $J=5.0\text{Hz}$, 15.0Hz), 4.36(s, 1H), 4.90(s, 2H), 5.31(d, 1H, $J=6.6\text{Hz}$), 6.95(s, 3H), 7.12-7.31(m, 6H), 8.48(t, 1H, $J=4.8\text{Hz}$)

TOF-Mass ; 442 (M+1)

[工程 3]

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

工程 2 の化合物 H-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (220mg), Z-Asn-Onp (232mg), HOBt (68mg), Et_3N (0.153ml)を用い、ペプチド鎖の伸長を行い標記化合物(290 mg)を得た。

HPLC: 20.69min

TOF-Mass ; 690 (M+1)

実施例 4

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Z-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 3 工程 2 の化合物 H-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (132mg), Z-Val-OH (75mg), HOBt (41mg)の DMF(3ml)溶液に、EDC \cdot HCl(63mg)を加え、そのまま終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、5% Na_2CO_3 , 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄後、 MgSO_4 で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を n-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して標記化合

物(160mg)を得た。

HPLC : 23.87 min

TOF-Mass ; 675 (M+1)

実施例 5

(R)-N-(2-クロロベンジル)-3-{(2S,3S)-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Cl))

[工程 1]

(R)-N-(2-クロロベンジル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (H-Dmt-NHBzl(2-Cl))

Boc-Dmt-OH (2.61g, 10mmol), Et₃N (1.39 ml, 10 mmol) の DMF(10 ml)溶液に、氷冷下 DPP-Cl (2.28 ml, 11mmol)を加え 1 時間攪拌した。さらに、2-chlorobenzylamine (1.33 ml, 11 mmol), Et₃N (1.53 ml, 11 mmol)を加え終夜攪拌した。反応液に AcOEt を加え、3% Na₂CO₃ (×2), 1N-HCl(×2), 5% NaCl で洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を CH₂Cl₂(25 ml)に再溶解し、4N-HCl / dioxane(25 ml, 100mmol)を加え 3 時間攪拌した。濃縮後、残渣を H₂O を加え、2N-NaOH で pH8 として CH₂Cl₂ 抽出、5% NaCl で洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を AcOEt - n-hexane から再結晶して標記化合物(1.51 g, 53%)を得た。

TOF-Mass ; 285 (M+1)

[工程 2]

(R)-N-(2-クロロベンジル)-3-{(2S,3S)-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Cl))

工程 1 の化合物 H-Dmt-NHBzl(2-Cl) (0.14g), Z-Asn-Apns-OH (0.22g), HOBt (68mg), EDC·HCl (105mg)を用いて、実施例 1 工程 2 に従って合成し標記化合物(287mg)を得た。

HPLC : 20.89min

TOF-Mass ; 710(M+1)

実施例 6

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(2-クロモンカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Chc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

〔工程 1〕

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Boc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 3 工程 2 の化合物 H-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (1.32g) の DMF(20ml)溶液に、HOBt (0.41g), Boc-Asn-ONp (1.27g), Et₃N(0.92ml)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% NaHCO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を AcOEt - n-hexane から再結晶して標記化合物(1.79g)を得た。

〔工程 2〕

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(2-クロモンカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Chc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

工程 1 の化合物 Boc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (197mg)に 4N-HCl / ジオキサン(2 ml)を加え、2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、

DMF(3ml)に再溶解し、Et₃N (0.042 ml)で中和した。この溶液に、クロモン-2-カルボン酸 (63mg), HOBt (45mg), EDC・HCl (69mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% NaHCO₃, 1N-HCl, 5% NaClで順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(86mg)を得た。

HPLC : 20.89min

TOF-Mass ; 728 (M+1)

実施例 7

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(2-ベンゾフランカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Bfc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 6 工程 1 の化合物 Boc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (197mg) に 4N-HCl / ジオキサン(2ml)を加え、2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、DMF (3ml)に再溶解し、Et₃N (0.042ml)で中和した。この溶液に、2-ベンゾフランカルボン酸 (54mg), HOBt (45mg), EDC・HCl (69mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% NaHCO₃, 1N-HCl, 5% NaClで順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(108mg)を得た。

HPLC : 20.66 min

TOF-Mass ; 700 (M+1)

実施例 8

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(5-イソキノリニルオキシアセチル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (iQoa-

Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

〔工程 1〕

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Boc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 3 工程 2 の化合物 H-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (1.32g) の DMF(10ml)溶液に、Boc-Val-OH (0.68g), HOBt (0.43g), EDC・HCl (0.60g)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% NaHCO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して標記化合物(1.82g)を得た。

HPLC : 23.54 min

〔工程 2〕

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-(L-バリル)アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

工程 1 の化合物 Boc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (1.79g)に 4N-HCl / ジオキサン (14 ml)を加え、2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、CH₂Cl₂ に再溶解し、3% K₂CO₃, 5% NaCl で洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して標記化合物(1.35g)を得た。

HPLC:16.26 min

〔工程 3〕

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(5-イソキノリニルオキシアセチル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (iQoa-

Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (162mg), 5-イソキノリニル酢酸 (64mg), HOBt (43mg), EDC·HCl (60mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% NaHCO₃, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(168 mg)を得た。

HPLC: 17.74min

TOF-Mass ; 726 (M+1)

実施例 9

(4S,5R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミド
(Z-Asn-Apns-Mox-NHBzl(2-Me))

〔工程 1〕

(4S,5R)-3-tert-ブトキシカルボニル-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボン酸 (Boc-Mox-OH)

トレオニン H-Thr-OH (2.38 g, 20 mmol) に 2N NaOH (10 ml), HCHO (35 %, 2.11 ml) 加え、2 時間攪拌した。次いで、NH₂OH·HCl (0.14 g, 2 mmol), 2N NaOH (1 ml), Acetone (12 ml), Boc₂O (4.82 g, 22 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。その後、H₂O (50 ml), Toluene (50 ml) を加え、有機層を除去した。Acetone を留去後、5 % クエン酸で pH を 3 に調節し、AcOEt (300 ml) で抽出した。抽出液を 5 % NaCl (100 ml) で洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮して標記化合物(4.15 g, 90 %)を得た。

〔工程 2〕

(4S,5R)-3-tert-ブトキシカルボニル-4-N-(2-メチルベンジル)カルバモイル-5-メチル-1,3-オキサゾリジン (Boc-Mox-NHBzl(2-Me))

工程 1 の化合物 Boc-Mox-OH (3.14 g, 13.6 mmol) のジクロロメタン溶液 (40 ml) に HOSu (1.64 g, 14.3 mmol), EDC·HCl (2.74 g, 14.3 mmol) を氷冷下で加え、室温で 2 時間攪拌した。その後、2-メチルベンジルアミン (3.37 ml, 27.2 mmol) を氷冷下で加え、室温で 5 時間攪拌した。1N HCl (50 ml×2), 5% NaHCO₃ (50 ml×2), 5% NaCl (50 ml) で洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮して標記化合物 (3.60 g, 79 %)を得た。

[工程 3]

(4S,5R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5-メチル-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミド (Z-Asn-Apns-Mox-NHBzl(2-Me))

工程 2 の化合物 Boc-Mox-NHBzl(2-Me) (100 mg, 0.3 mmol) に 4N HCl / ジオキサン (1.5 ml) を氷冷下で加え、室温で 3 時間攪拌した。濃縮後、DMF (1 ml) に再溶解し、Et₃N (0.04 ml) で中和した。この溶液に Z-Asn-Apns-OH (140 mg, 0.32 mmol), HOBt (43 mg, 0.32 mmol), EDC·HCl (60 mg, 0.32 mmol) を氷冷下で加え、室温で終夜攪拌した。AcOEt (15 ml) を加え、5% NaHCO₃ (10 ml×2), 5% クエン酸 (10 ml×2), 5% NaCl (10 ml) で洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮した後、シリカカラムで精製 (ジクロロメタン-メタノール系)し、標記化合物 (70 mg, 35 %)を得た。

HPLC: 19.30 min

TOF-Mass ; 661 (M+1)

実施例 10

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-ピロリジン-2-カルボキサミド (Z-Asn-AHPBA [CH₂N] -

Pro-NHBzl(2-Me))

〔工程 1〕

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-tert-ブトキシホルムアミド-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-ピロリジン-2-カルボキサミド (Boc-AHPBA [CH₂N] -Pro-NHBzl(2-Me))
3(S)-(tert-ブトキシホルムアミド)-1,2(S)-エポキシ-4-フェニルブタン(0.26 g, 1 mmol) の イソプロピルアルコール (3 ml) 溶液に(S)-N-(2-メチルベンジル)-ピロリジン-2-カルボキサミド (0.64 g, 2.9 mmol) の iPrOH (3 ml) 溶液を氷冷下で加え、4 時間環流した。ジクロロメタン (20 ml) を加え、5% NaHCO₃ (20 ml), 5% クエン酸 (20 ml), 5% NaCl (20 ml) で洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮した後、AcOEt-Hexane で再結晶し、標記化合物(237 mg, 49%)を得た。

〔工程 2〕

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)-ピロリジン-2-カルボキサミド (Z-Asn-AHPBA [CH₂N] -Pro-NHBzl(2-Me))

工程 1 の化合物 Boc-AHPBA[CH₂N]Pro-NHBzl(2-Me) (144 mg, 0.3 mmol) に 4N HCl / dioxane (1.5 ml, 6 mmol)を加え、室温で 1 時間攪拌した。濃縮した後、DMF (2ml) で再溶解し、Et₃N (0.04 ml) を氷冷下で加え中和した。さらに、Z-Asn-ONp (174 mg, 0.45 mmol), Et₃N (0.1ml) を氷冷下で加え、室温で終夜攪拌した。酢酸エチル (20 ml) を加え、5% NaHCO₃ (20 ml×5), 1N HCl (20 ml) で洗浄、析出してきた白色固体を濾取して乾燥し、標記化合物(172 mg, 91%)を得た。

HPLC: 17.78 min

TOF-Mass ; 631 (M+1)

実施例 1 1

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-{(2S,3S)-3-[N-(2-ベンゾフランカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Bfc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (162 mg)、2-ベンゾフランカルボン酸 (51 mg)、HOBt (43 mg) の DMF (5 ml) 溶液に、EDC・HCl(60 mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃、1N-HCl、5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿して標記化合物(88 mg)を得た。

HPLC: 23.44 min

TOF-Mass ; 685(M+1)

実施例 1 2

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-{(2S,3S)-3-[N-(2-クロモンカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Chc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (162 mg)、2-クロモンカルボン酸 (57 mg)、HOBt (41 mg) の DMF (5 ml) 溶液に、EDC・HCl (63 mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃、1N-HCl、5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿して標記化合物(165 mg)を得た。

HPLC: 21.69 min

TOF-Mass ; 713(M+1)

実施例 1 3

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(2-キノリンカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (2-Quic-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (108 mg)、2-キノリンカルボン酸 (38 mg)、HOBt (27 mg) の DMF (5 ml) 溶液に、EDC・HCl (42 mg) を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃、5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製、ジクロロメタン/n-ヘキサンで再結晶して標記化合物 (53 mg) を得た。

HPLC: 24.52 min

TOF-Mass ; 696(M+1)

実施例 1 4

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(2-ベンゾチアゾールカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Btc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (108 mg)、2-ベンゾチアゾールカルボン酸 (36 mg)、HOBt (27 mg) の DMF (5 ml) 溶液に、EDC・HCl (46 mg) を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃、1N-HCl、5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿して標記化合物 (91 mg) を得た。

HPLC: 25.89 min

TOF-Mass ; 702(M+1)

実施例 1 5

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(2-ベンズイミダゾールカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Bic-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (108 mg)、2-ベンズイミダゾールカルボン酸 (32 mg)、HOBt (27 mg) の DMF (5 ml) 溶液に、EDC・HCl (42 mg) を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製して標記化合物 (73 mg) を得た。

HPLC: 27.48 min

TOF-Mass ; 685(M+1)

実施例 1 6

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(7-メトキシベンゾフラン-2-カルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((7-MeO)Bfc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (162 mg)、7-メトキシベンゾフラン-2-カルボン酸 (60 mg)、HOBt (43 mg) の DMF (5 ml) 溶液に、EDC・HCl (60 mg) を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製して標記化合物 (198 mg) を得た。

HPLC: 23.49 min

TOF-Mass ; 715(M+1)

実施例 17

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(3-ベンジルフェノキシアセチル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((3-Bzl)Phoa-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 1 の化合物 Boc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (197 mg) に、4N-HCl/ジオキサン(2 ml)を加え 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、DMF(3 ml)に再溶解し、Et₃N(0.047 ml)で中和した。この溶液に 3-ベンジルフェノキシ酢酸(80 mg), HOBt (45 mg), EDC・HCl (69 mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿して標記化合物(155 mg)を得た。

HPLC:23.94 min

TOF-Mass ; 780(M+1)

実施例 18

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-((2S,3S)-3-[N-(2-キノキサリンカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((2-Qxc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 6 工程 1 の化合物 Boc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (131 mg) に、4N-HCl/ジオキサン(2 ml)を加え 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、DMF(3 ml)に再溶解し、Et₃N (0.031 ml)で中和した。この溶液に、2-キノキサリンカルボン酸(38 mg), HOBt (30 mg), EDC・HCl (46 mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル/n-ヘキサ

ンで再沈殿して標記化合物(105 mg)を得た。

HPLC:20.01 min

TOF-Mass ; 713(M+1)

実施例 19

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-3-[N-(2-キノキサリンカルボニル)-L-バリル]アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (2-Qxc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 で得られた化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (162 mg)、2-キノキサリンカルボン酸 (57 mg)、HOBt (45 mg)の DMF(5 ml)溶液に、EDC・HCl (69 mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿して標記化合物(109 mg)を得た。

HPLC: 24.41min

TOF-Mass ; 698(M+1)

実施例 20

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[(S)-2-(7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボニル)アミノプロパノイル]アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((7-MeO)Bfc-Ala-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

H-Ala-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)・HCl (150mg)、トリエチルアミン(38 μl)、7-メトキシ-2-ベンゾフランカルボン酸(51mg)、HOBt (37mg)の DMF(5ml)溶液に、EDC・HCl (58mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラム

クロマトで精製、酢酸エチル／*n*-ヘキサンで再沈殿し標記化合物 (98 mg)を得た。

HPLC: 22.02 min

TOF-Mass ; 687(M+1)

実施例 2 1

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-キノリンカルボニル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (3-Quic-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (162 mg), 3-キノリンカルボン酸 (57mg), HOBt (45mg) の DMF(5ml)溶液に、EDC・HCl(69mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル／*n*-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(155 mg)を得た。

HPLC: 19.66min

TOF-Mass ; 696(M+1)

実施例 2 2

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-ジメチルアミノフェノキシアセチル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((3-Me₂N)Phoa-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (162 mg), 3-ジメチルアミノフェノキシ酢酸 (64mg), HOBt(45mg) の DMF(5ml)溶液に、EDC・HCl (69mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロ

マトで精製、酢酸エチル／n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(106 mg)を得た。

HPLC: 18.77 min

TOF-Mass ; 718(M+1)

¹H-NMR(DMSO-d₆) :

δ (ppm) ; 0.70 (d, 6H, J = 6.5 Hz), 1.36 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.90 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.6 - 2.8 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 4.13 - 4.20 (m, 3H), 4.38 - 4.50 (m, 5H), 4.94 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.06 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.28 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 6.20 - 6.24 (m, 2H), 6.33 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.0 - 7.4 (m, 10H), 7.61 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.37 (t, 1H)

実施例 2 3

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(5-キノリニルオキシアセチル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (5-Qoa-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (162 mg), 5-キノリニルオキシ酢酸 64mg), HOBt (43mg) の DMF(5ml)溶液に、EDC・HCl (63mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し標記化合物(140 mg)を得た。

HPLC: 17.81 min

TOF-Mass ; 726(M+1)

実施例 2 4

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(6-キノリニルオキシアセチル)アミノブタノイル}アミノ-4-フェニルブ

タノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (6-Qoa-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

H-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (158 mg), 6-キノリニルオキシ酢酸 (64mg), HOBt (43mg) の DMF(5ml)溶液に、EDC・HCl(63mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し標記化合物(170 mg)を得た。

HPLC:17.30 min

TOF-Mass ; 712(M+1)

実施例 2 5

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-ジメチルアミノフェノキシアセチル)アミノプロパノイル}アミノ-4-フェニルプロパノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((3-Me₂N)Phoa-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

H-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (210mg), 3-ジメチルアミノフェノキシ酢酸 (78mg), HOBt (57mg) の DMF(5ml)溶液に、EDC・HCl(81mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し標記化合物(130mg)を得た。

HPLC: 17.92 min

TOF-Mass ; 704(M+1)

実施例 2 6

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-ジメチルアミノフェノキシアセチル)アミノプロパノイル}アミノ-4-フェニルプロパノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキ

サミド ((3-Me₂N)Phoa-Ala-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

H-Ala-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)•HCl (153mg), トリエチルアミン (42 μl), 3-ジメチルアミノフェノキシ酢酸(59mg), HOBt (41mg) の DMF(5ml)溶液に、EDC•HCl(63mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(130mg)を得た。

HPLC: 17.51 min

TOF-Mass ; 690(M+1)

実施例 27

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-{(*S*)-2-(メトキシカルボニル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (MeO-CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (540mg) の酢酸エチル(4ml)溶液に、クロロギ酸メチル(85 μl), トリエチルアミン(139 μl)を加え終夜攪拌した。反応液にさらに酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(448mg)を得た。

HPLC: 20.38 min

TOF-Mass; 599 (M+1)

¹H-NMR(DMSO-d₆) :

δ (ppm) ; 0.65 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 0.70 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 1.36 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.74 (t, 1H), 4.16 (dd, 2H, J = 4.3 Hz, 15 Hz), 4.40 (d, 2H, J = 6.8 Hz),

4.50 (s, 1H), 4.93 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 5.05 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 5.25 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.09 - 7.32 (m, 10H), 7.88 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.36 (t, 1H)

実施例 2 8

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-[(*S*)-2-(メトキシカルボニル)アミノブタノイル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (MeO-CO-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

H-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (158mg) の酢酸エチル(3ml)溶液に、クロロギ酸メチル(26 μ l), トリエチルアミン(46 μ l)を加え終夜攪拌した。反応液にさらに酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(144 mg)を得た。

HPLC: 19.68 min

TOF-Mass ; 585(M+1)

実施例 2 9

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-[(*S*)-2-(エトキシカルボニル)アミノ-3-メチルブタノイル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (EtO-CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (162mg) の酢酸エチル(3ml)溶液に、クロロギ酸エチル(32 μ l), トリエチルアミン(46 μ l)を加え終夜攪拌した。反応液にさらに酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(149 mg)を得た。

HPLC: 21.17 min

TOF-Mass ; 613(M+1)

実施例 30

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-{(*S*)-2-(メトキシエトキシカルボニル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (MeO-(CH₂)₂-O-CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

〔工程 1〕

メトキシエチル p-ニトロフェニルカーボナート

メトキシエタノール(790 μl)のピリジン(10ml)溶液に、p-ニトロフェニルクロロフォルメート(2.01 g)を加え終夜攪拌した。反応液に濃縮後、塩化メチレンに溶解し 1N-HCl, 5%NaCl で順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮し、標記化合物(2.48g)を得た。

〔工程 2〕

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-{(*S*)-2-(メトキシエトキシカルボニル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) の DMF(5ml)溶液に、メトキシエチル p-ニトロフェニルカーボナート (112 mg), HOBT (41 mg), トリエチルアミン (104 μl)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(130mg)を得た。

HPLC: 20.36 min

TOF-Mass ; 643(M+1)

実施例 3 1

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-{(*S*)-2-(メトキシアセチル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (MeO-CH₂-CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (162mg) の DMF(5ml)溶液に、メトキシ酢酸(23 μ l), HOBt (48 mg), EDC \cdot HCl (63 mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンで再結晶し標記化合物 (149mg)を得た。

HPLC: 20.01 min

TOF-Mass ; 613(M+1)

¹H-NMR(DMSO-d₆) :

δ (ppm) ; 0.67 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.74 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.36 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 4.13 - 4.20 (m, 3H), 4.38 - 4.41 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.94 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 5.05 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 5.25 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.09 - 7.41 (m, 10H), 8.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.39 (t, 1H)

実施例 3 2

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-{(*S*)-2-(エトキシアセチル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (EtO-CH₂-CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (162mg) の DMF(5ml)溶液に、エトキシ酢酸(28 μ l), HOBt (41 mg), EDC \cdot HCl (63 mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3%

Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンで再結晶し標記化合物(153mg)を得た。

HPLC: 20.88 min

TOF-Mass ; 627(M+1)

実施例 3 3

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-{(*S*)-2-アセチルアミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Ac-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 8 工程 2 の化合物 H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (162mg) の酢酸エチル (5ml) 溶液に、無水酢酸 (31 μl), トリエチルアミン (46 μl) を加え終夜攪拌した。反応液にさらに酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(143 mg)を得た。

HPLC: 19.32 min

TOF-Mass ; 583(M+1)

実施例 3 4

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-{(*S*)-2-アセチルアミノブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Ac-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

H-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (158mg) の酢酸エチル(5ml) 溶液に、無水酢酸 (31 μl), トリエチルアミン (46 μl) を加え終夜攪拌した。反応液にさらに酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を酢酸

エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(136 mg)を得た。

HPLC: 18.68 min

TOF-Mass ;569 (M+1)

実施例 3 5

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-ジメチルアミノフェノキシアセチル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((3-Me₂N)Phoa-Val-Apns-Dmt-NHtBu)

[工程 1]

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Boc-Val-Apns-Dmt-NHtBu)

H-Apns-Dmt-NHtBu(393 mg), Boc-Val-OH(203 mg), HOBt (135 mg) の DMF(3ml)溶液に EDC・HCl(211mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(556 mg)を得た。

[工程 2]

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-ジメチルアミノフェノキシアセチル)アミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((3-Me₂N)Phoa-Val-Apns-Dmt-NHtBu)

工程 1 で得られた化合物 Boc-Val-Apns-Dmt-NHtBu 148mg を 4N-HCl/ジオキサン溶液で室温 2 時間処理した後、濃縮、DMF に再溶解、Et₃N(37 μl)で中和した。得られた H-Val-Apns-Dmt-NHtBu の DMF 溶液に 3-ジメチルアミノフェノキシ酢酸 (51mg),

HOBt(35mg)、EDC·HCl(53mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3%Na₂CO₃、1N-HCl、5%NaClで順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し標記化合物(130 mg)を得た。

HPLC: 17.65 min

TOF-Mass ; 670(M+1)

¹H-NMR(DMSO-d₆) :

δ (ppm) ; 0.70 (d, 6H, J = 6.8 Hz), 1.27 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.88 - 1.95 (m, 1H), 2.5 - 2.8 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 4.13 - 4.24 (m, 2H), 4.4 - 4.7 (m, 4H), 4.89 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 5.06 - 5.11 (m, 2H), 6.20 - 6.23 (m, 2H), 6.31 - 6.35 (m, 1H), 7.0 - 7.2 (m, 4H), 7.35 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 7.58 - 7.67 (m, 2H), 8.21 (d, 1H, J = 8.4 Hz)

実施例 3 6

(R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-ジメチルアミノフェノキシアセチル)アミノブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((3-Me₂N)Phoa-Abu-Apns-Dmt-NHtBu)

[工程 1] (R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-アミノブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (H-Abu-Apns-Dmt-NHtBu)

H-Apns-Dmt-NHtBu(619 mg), Boc-Abu-OH(305 mg), HOBt (213 mg) の DMF(3ml)溶液に EDC·HCl(302 mg)を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃、1N-HCl、5% NaClで順次洗浄、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を 4N-HCl/ジオキサン溶液で室温 2 時間処理した後、濃縮、残渣を H₂O に溶解し、トルエンで洗浄した。水層を 2N-NaOH で中和し、CH₂Cl₂で抽出、5% NaClで洗浄後、MgSO₄で乾燥した。濾過、濃縮乾固し標記化合物(699 mg)

を得た。

〔工程 2〕 (R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-(3-ジメチルアミノフェノキシアセチル)アミノブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド ((3-Me₂N)Phoa-Abu-Apns-Dmt-NHtBu)

工程 1 で得られた H-Abu-Apns-Dmt-NHtBu (120 mg) の DMF 溶液に 3-ジメチルアミノフェノキシ酢酸 (51mg), HOBt (35 mg)、EDC・HCl (53 mg) を加え終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し標記化合物 (120 mg) を得た。

HPLC: 17.16 min

TOF-Mass ; 656(M+1)

¹H-NMR(DMSO-d₆) :

δ (ppm) ; 0.73 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.27 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.3 - 1.7 (m, 2H), 2.5 - 2.8 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 4.1 - 4.3 (m, 2H), 4.4 - 4.7 (m, 4H), 4.89 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 5.04 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 5.16 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.20 - 6.23 (m, 2H), 6.32 - 6.35 (m, 1H), 7.0 - 7.2 (m, 4H), 7.34 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.65 - 7.75 (m, 2H), 8.19 (d, 1H, J = 8.1 Hz)

実施例 37

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{(S)-2-メタンスルホニルアミノ-3-メチルブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Me-SO₂-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

H-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (162mg) の塩化メチレン (3ml) 溶液に、塩化メタンスルホニル (25 ul), トリエチルアミン (46 μl) を加

え 2 時間攪拌した。反応液にさらに酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(127 mg)を得た。

HPLC: 19.79 min

TOF-Mass ; 619(M+1)

実施例 3 8

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-{(*S*)-2-メタンスルホニルアミノブタノイル}アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (Me-SO₂-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

H-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) (158mg) の酢酸エチル(3ml)溶液に、塩化メタンスルホニル(25 μl), トリエチルアミン(46 μl)を加え 2 時間攪拌した。反応液にさらに酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(92 mg)を得た。

HPLC: 19.08 min

TOF-Mass ; 605(M+1)

実施例 3 9

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-[N-(メトキシカルボニル)-L-スレオニル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (MeO-CO-Thr-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

H-Thr-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)(270mg)の酢酸エチル(5ml)溶液に、クロロギ酸メチル(39 μl)、トリエチルアミン(70 μl)を加え終夜攪拌した。反応液にさらに酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5%

NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトで精製、酢酸エチル/n-ヘキサンで再沈殿し標記化合物(196 mg)を得た。

HPLC: 18.21 min

TOF-Mass ; 601(M+1)

実施例 4 0

(R)-N-(2-メチルベンジル)-3-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシ-3-[N-(メトキシカルボニル)-L-アスパラギニル]アミノ-4-フェニルブタノイル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド (MeO-CO-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me))

実施例 6 工程 1 の化合物 Boc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)(70mg)に 4N-HCl/ジオキサン(2ml)を加え、2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、DMF(1ml)に再溶解し、トリエチルアミン(15 μl)で中和した。さらに、クロロギ酸メチル(9 μl)、トリエチルアミン(16 μl)を加え 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、3% Na₂CO₃, 1N-HCl, 5% NaCl で順次洗浄、MgSO₄ で乾燥した。濾過、濃縮後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトで精製し標記化合物(15 mg)を得た。

HPLC: 17.51 min

TOF-Mass ; 614(M+1)

実施例 4 1

本発明のトリペプチド化合物が、H I Vプロテアーゼ阻害活性に優れ、特に、H I Vプロテアーゼに対する阻害定数は極めて小さい特性を有しており、医薬用途に適することを検証するため、以下の試験を行った。

〔試験例 1〕 H I Vプロテアーゼ阻害活性

本発明のトリペプチド化合物が何れも高いH I Vプロテアーゼ阻害活性を示すことを検証するため、既に、文献に報告される試

験方法(木曾 良明、有機合成化学協会誌 第 52 巻、403-412 (1994)、特開平 5-170722 号公報などを参照)に従い、実施例 1～38 に記載の化合物を評価した。

試験方法

組み換え HIV-1 プロテアーゼ (Biochemistry, 250 (9), 264 (1990) を参照)、合成ペプチド基質を用いてプロテアーゼ活性を測定した。種々の濃度の被験化合物存在下、37℃, 60min 反応後の、該合成基質の Tyr-Pro 間の切断で生成するペプチド断片を逆相 HPLC にて定量して阻害率を算定した。(特開平 5-170722 号公報などを参照)

上記する方法で評価した、本発明のトリペプチド化合物の HIV プロテアーゼ阻害活性の評価結果の一例を第 1 表に示す。これら評価結果に示すとおり、本発明のトリペプチド化合物は、何れも著しく高い HIV プロテアーゼ阻害活性を示すことがわかる。なお、第 1 表に示す被験化合物濃度は、反応液中の終濃度を表わす。

第 1 表

被験化合物	(略記した分子式)	酵素活性 阻害率 (%) 添加濃度 [50nM]
実施例 1	Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl	96.0
2	Z-Asn-Apns-Thz-NHBzl(2-Me)	71.7
3	Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	100
4	Z-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	95.3
5	Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Cl)	98.4
6	Chc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	98.4
7	Bfc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	91.2

8	iQoa-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	97.7
9	Z-Asn-Apns-Mox-NHBzl(2-Me)	61.9
1 1	Bfc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	97.1
1 2	Chc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	97.4
1 3	2-Quic-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	96.6
1 4	Btc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	95.8
1 5	Bic-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	92.8
1 6	(7-MeO)Bfc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	97.1
1 7	(3-Bzl)Phoa-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	97.1
1 8	2-Qxc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	98.8
1 9	2-Qxc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	97.3
2 0	(7-MeO)Bfc-Ala-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	97.6
2 1	3-Quic-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	97.7
2 2	(3-Me ₂ N)Phoa-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	97.6
2 3	5-Qoa-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	98.5
2 4	6-Qoa-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	98.1
2 5	(3-Me ₂ N)Phoa-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	99.9
2 6	(3-Me ₂ N)Phoa-Ala-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	99.9
2 7	MeO-CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	94.9
2 8	MeO-CO-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	93.6
2 9	EtO-CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	93.0
3 0	MeO-(CH ₂) ₂ -O-CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	94.2
3 1	MeO-CH ₂ -CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	89.6
3 2	EtO-CH ₂ -CO-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	96.4

3 3	Ac-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	89.8
3 4	Ac-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	88.9
3 5	(3-Me ₂ N)Phoa-Val-Apns-Dmt-NHtBu	96.0
3 6	(3-Me ₂ N)Phoa-Abu-Apns-Dmt-NHtBu	95.0
3 7	Me-SO ₂ -Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	70.1
3 8	Me-SO ₂ -Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	76.0
3 9	MeO-CO-Thr-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	84.6
4 0	MeO-CO-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	94.3

〔試験例 2〕 酵素阻害定数 K_i の評価

本発明のトリペプチド化合物は、従来のトリペプチド型阻害物質と比較し、その阻害能が格段に優ることを検証するため、酵素阻害定数 K_i の評価を行った。なお、高い HIV プロテアーゼ阻害活性を示すことが既に文献に報告されている既知化合物 K N I - 1 6 2 (木曾 良明、有機合成化学協会誌 第 52 巻、403-412 (1994)などを参照) に関しても、同様の試験を行い、比較した。この参考例の化合物 K N I - 1 6 2 : (R)-3- [(2S,3S)-3-{N-(ベンジルオキシカルボニル)-L-アスパラギニル}アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル] -1,3-チアゾリジン-4-N'-tert-ブチルカルボキサミド) は、本発明のトリペプチド化合物と類似するヒドロキシメチルカルボキサミド型トリペプチド化合物であり、(2S,3S)-3アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル骨格を有するが、C末端のアミド窒素原子上には tert-ブチル基が置換するものである。

試験方法

合成ペプチド基質として、H-Lys-Ala-Arg-Val-Tyr-Phe(4-NO₂)-Glu-Ala-Nle-NH₂ の配列を有するものを用いた。酵素反応は、下記の組成の反応液を用いて、37℃、15min 反応後、1N HCl 75 μl を加

えて停止させ、該合成基質の Tyr の直後で切断を受けて生成する C 末端側ペプチド断片を逆相 HPLC にて定量した。

反応液の組成

組み換え HIV-1 プロテアーゼ酵素液	10 μ l
0.5mM 合成基質水溶液	10 μ l
阻害剤 DMSO 溶液	5 μ l
0.2M MES 液	
(1 M NaCl, 2mMEDTA-2Na, 2mMDTT, pH5.5)	25 μ l

逆相 HPLC 測定条件

カラム : Waters Nova-pak C18 (3.9 \times 75mm)

溶離液 : A 水(0.1% TFA)

B アセトニトリル(0.1% TFA)

流速 : 2ml/min isocratic ; 10% B 液

検出 : 蛍光 305nm 励起 275nm

第 2 表に酵素阻害定数 K_i の評価の一例を示す。なお、上述の既知化合物 KNI-162 に加えて、市販されている HIV プロテアーゼ阻害剤であるサキナビル (Saquinavir ; Ro31-8959)、リトナビル (Ritonavir ; ABT-538) の酵素阻害定数 K_i も対比のため、第 2 表に併せて示す。なお、本試験例では、酵素阻害定数 K_i は、被験化合物の終濃度を 1 ~ 100 nM の範囲で上述の酵素反応系に添加し、被験化合物濃度と残存酵素活性との関係を Reversible tight-binding inhibitor モデルに従い、下記の数式 (1) によりフィッティングすることにより算定した。但し、ミカエリス定数 (Michaelis constant) は、別途求めた値を用いた。

$$V = \frac{1V_0}{2Et} \left(\left\{ \left[\left(1 + \frac{S}{K_m} \right) + It - Et \right]^2 + 4K_i \left(1 + \frac{S}{K_m} \right) Et \right\}^{\frac{1}{2}} - \left[K_i \left(1 + \frac{S}{K_m} \right) + It - Et \right] \right) \quad (1)$$

V_0 : 初速
 K_m : ミカエリス定数
 S : 基質濃度
 E_t : 活性酵素濃度
 I_t : 阻害剤濃度

第 2 表

被験化合物	(略記した分子式)	酵素阻害定数 K_i (pM)
実施例 1	Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl	19
6	Chc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	1.7
7	Bfc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	4.8
3	Z-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	16
1 6	(7-MeO)Bfc-Val-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	14
2 8	MeO-CO-Abu-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me)	242
3 5	(3-Me ₂ N)Phoa-Val-Apns-Dmt-NhtBu	70
3 6	(3-Me ₂ N)Phoa-Abu-Apns-Dmt-NhtBu	130
(参考例) KNI-162	Z-Asn-Apns-Dmt-NHt-Bu	212
Saquinavir (Ro31-8959)		138
Ritonavir (ABT-538)		98

上記の第 2 表に示すとおり、本発明のトリペプチド化合物は、酵素阻害定数 K_i は格段に小さな値であることが判る。即ち、本発明のトリペプチド化合物は、HIV プロテアーゼとの結合能が極めて高いことが判る。また、参考例の化合物 K N I - 1 6 2 と較べても、その H I V プロテアーゼ阻害活性は格段に優ると判断される。本発明のトリペプチド化合物において、C 末端に存在する置換ベンジルアミドが、前記の結合能の向上に大きな寄与を果た

していると判断される。

〔試験例3〕 抗 HIV 活性の評価並びに細胞毒性の評価

本発明のトリペプチド化合物は、従来のトリペプチド型阻害物質と比較し、その HIV プロテアーゼ阻害能が格段に優るゆえ、宿主細胞内での HIV ウイルス粒子の形成を阻害する作用に優れることを検証するため、下記の抗 HIV 活性の評価試験を行った。同時に、細胞毒性の程度を確認する目的で、50%細胞障害濃度を評価した。なお、比較のため、市販されているペプチド型 HIV プロテアーゼ阻害物質のリトナビルに関しても、同じ評価を行った。

抗 HIV 活性、細胞毒性の試験方法

既に文献等に報告されている試験方法 (Weislow et.al., J. of the National Cancer Institute, 81, 577-585(1989)) に従い、宿主細胞に CEM-SS 細胞、HIV ウイルス株 HIV-1 IIIB を用いて、抗 HIV 活性を評価した (ヨーロッパ特許公報 EP0751145A2などを参照)。

96 穴マイクロタイタープレートに、培地に被験化合物を種々の濃度で添加し、HIV 感染 CEM-SS 細胞を加え、CO₂ インキュベーターで 37℃、6 日間培養した後、生存細胞数を XTT 法で測定する。一方、被験化合物の細胞毒性を調べる目的で、ウイルス非感染細胞を、被験化合物を種々の濃度で添加し、同様の条件下で培養を行う。参照群として、HIV 感染 CEM-SS 細胞を被験化合物無添加条件で培養する。また、対照群として、ウイルス非感染細胞を被験化合物無添加条件で培養する。

抗ウイルス活性は、上記の HIV 感染細胞群における HIV 感染による細胞障害を 50% 阻害する濃度 (EC₅₀, 50% effective concentration)、細胞毒性は、ウイルス非感染細胞群における被験化合物添加による 50%細胞障害が起こる濃度 (TC₅₀, 50%

cytotoxic concentration) でそれぞれ評価した。なお、TC₅₀の値は、本試験における最大の濃度 1.0 μg/ml においても、なんらの細胞障害が見られなかったため、>1.0 μg/ml と表記した。第3表に、評価結果の一例を示す。

第3表

被験化合物	抗ウイルス活性 EC ₅₀ (ng/ml)	細胞毒性 TC ₅₀ (μg/ml)
実施例16の化合物	1.7	>1.0
実施例27の化合物	26	>1.0
実施例35の化合物	10	>1.0
実施例36の化合物	17	>1.0
Ritonavir (参考例)	33	>1.0

上記の第3表に示すとおり、本発明のトリペプチド化合物は、酵素阻害定数 Ki は格段に小さな値であることに対応して、抗ウイルス活性が発揮される濃度も格段に低い値であることが判る。一方、細胞毒性は、抗ウイルス活性が見いだされる濃度域より3桁以上も高い濃度でしか見られない。また、その毒性は既に市販されている化合物リトナビルと大きな差違は無いことが判る。

〔試験例4〕 薬物動力学試験

(消化管吸収性および代謝特性の評価)

本発明のトリペプチド化合物の代謝特性を、ラットを被験動物に用いて評価した。対照例として、公知のトリペプチド誘導体の KN I - 272 ((R)-N-tert-ブチル-3-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-{N-(イソキノリン-5-イルオキシ)アセチル-メチルチオ-L-アラニル}アミノ-4-フェニルブタノイル}-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド; iQoa-Mta-Apns-Thz-NHtBu) に対する結果を併せて示す。投与

量は 10mg/kg とした。評価した投与方法は、被験化合物の所定量を溶解した液を被験動物の十二指腸内に投与方法 (id)、並びに、静脈内に投与方法 (iv) である。投与後、被験動物より血液を採取し、血漿中に残余する被験化合物の濃度を分析した。薬物動態に関する指標、AUC (血漿中薬物濃度曲線下面積)、MRT (平均滞留時間)、 $t_{1/2}(\lambda)$ (最終相半減期)、十二指腸内投与時の生物学的利用率、F を算定した。表 4 にその一例を示す。

第 4 表

被験化合物	投与経路	AUC	MRT	$T_{1/2}$ (λ)	F
		(μ g/ml \cdot min)	(min)	(min)	(%)
実施例 16	iv	322	67	74	-
	id	90			27
実施例 27	iv	272	71	87	-
	id	87			32
実施例 35	iv	119	68	63	-
	id	105			89
実施例 36	iv	226	124	110	-
	id	185			82
(参考例) KNI-272	iv	224	23	26	-
	id	98			43

これらの結果から、本発明のトリペプチド化合物は、何れも対照例の化合物である K N I - 2 7 2 と比較し、体内の安定性に一層優れ、より長時間にわたり血漿中濃度を高く維持することが可能であることがわかる。

実施例 40

本発明のトリペプチド化合物を有効成分として、特開平 8-208478 号に記載の手法に準じて、顆粒剤を調製した。一例を以下

に示す。

実施例 6 で得られた化合物、即ち、Chc-Asn-Apns-Dmt-NHBzl(2-Me) 50 g とヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 (結合剤) 20 g とを、エタノール (日医局方) 837g と精製水 93g との混合液 930g に溶解し、全液重量を 1000g としてコーティング液とした。

核粒子として、真球形、粒度範囲 (外径) 150~300 μm のセルフィア CP203 (商品名: 旭化成工業社製) 500 g を転動式流動層コーティング装置マルチプレックス (商品名: パウレック社製) に、給気温度 55°C、風量 40 m^3/hr の条件でセルフィア CP203 を供給し、前記コーティング液を噴霧し、乾燥させて核粒子上にコーティング層を形成した。このコーティング粒子を 42 メッシュ篩で篩い分けし、通過したものを顆粒剤とした。

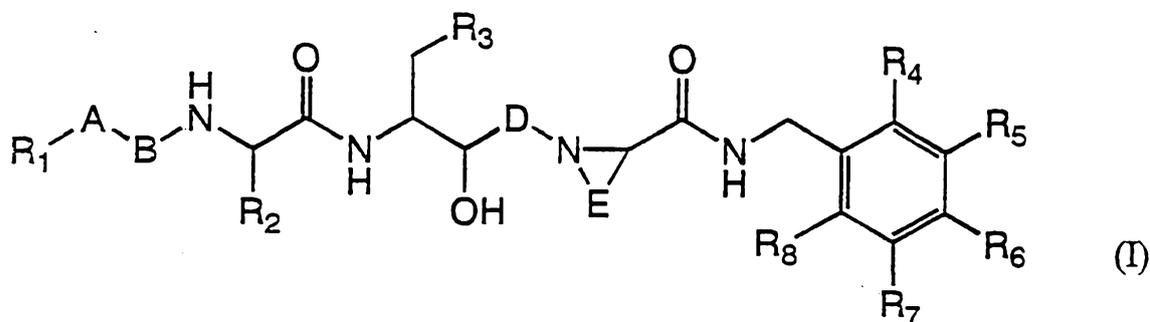
産業上の利用可能性

本発明の一般式 (I) で示されるトリペプチド化合物では、H I V プロテアーゼ阻害活性に不可欠なジペプチド様骨格部分のみならず、C 末端端のアミド窒素原子上に存在する置換ベンジル基が、H I V プロテアーゼの酵素活性点への結合に関与するため、特異的で極めて高い H I V プロテアーゼ阻害活性を示す。従って、抗エイズ薬としての臨床応用に適した際、所望の薬効を生むべく、有効成分である当該ペプチド化合物の所望血中濃度を得るに要する投与量を減らすことができる利点をもたらす。また、一般式 (III) で示されるトリペプチド化合物は、特異的で極めて高い H I V プロテアーゼ阻害活性を示すとともに、高い消化管吸収性を持つので、同じく、抗エイズ薬としての臨床応用に適した際、所望の薬効を生むべく、有効成分である当該ペプチド化合物の所望血中濃度を得るに要する投与量を減らすことができる利点をもた

らす。

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) :



(式中、

A は -NH- 又は -NR-〔但し、R は炭素数 6 以下のアルキル基を表す〕、
-O-CH₂-、-CH₂-O- あるいは単結合、

B は -CO- または -SO₂-、

D は -CO- または -CH₂-、

E はその結合する窒素原子および炭素原子と共に 5 ~ 7 員環を形成する二価の炭化水素基あるいは当該二価の炭化水素基に含まれる炭素原子の 1 以上がヘテロ原子で置き換わってなる二価の基、さらには当該環は他の 5 ~ 7 員環と縮環していてもよく、あるいは 3 個を超えない置換基を有していてもよく、

R₁ は、水素又は炭素数 6 以下のアルキル基、あるいは炭素数 10 以下の芳香環基又は複素環基であって、当該アルキル基は、炭素数 4 以下のアルキルオキシ基を置換基として有してもよく、あるいは芳香環基又は複素環基は、炭素数 4 以下のアルキル基、アルキルオキシ基、モノ又はジアルキル置換アミノ基、ハロゲノ基、ヒドキシル基、アミノ基、あるいは、単環芳香環基又は単環複素芳香環基で置換された炭素数 3 以下のアルキル基又はアルケニル

基で置換されていてもよく、

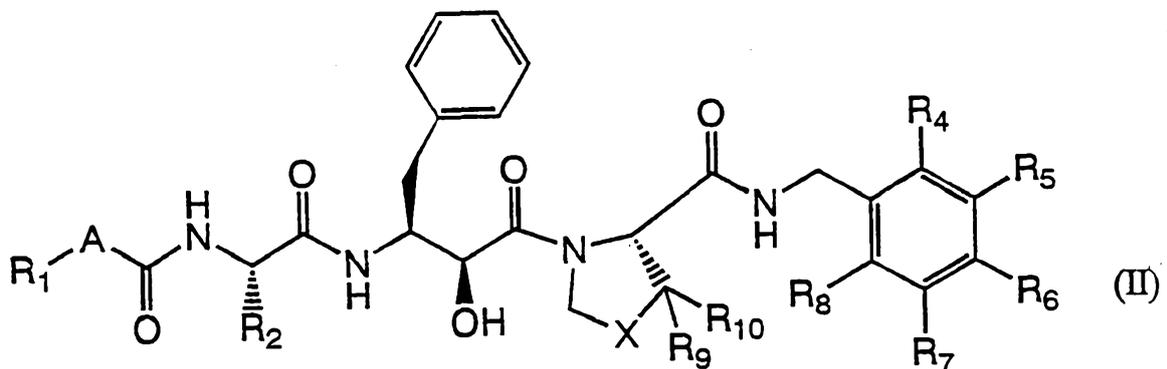
R₂ は炭素数 1 ~ 7 の脂肪族炭化水素基あるいは芳香族炭化水素基であって、当該脂肪族炭化水素基は直鎖式でも、分枝を有していてもよく、また、該脂肪族炭化水素基あるいは芳香族炭化水素基は、その骨格を形成する炭素原子がヘテロ原子で置き換わってもよく、さらにカルバモイル基、カルボキシル基、ハロゲノ基で置換されていてもよく、

R₃ はアリール基、アリールチオ基またはアリールオキシ基であって、当該基の環上に置換基を有してもよく、

R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ はそれぞれ、水素原子、炭素数 3 以下のアルキル基、ハロゲノ基、アミノ基、ヒドロキシル基、アミノメチル基、ヒドロキシメチル基、あるいは、炭素数 3 以下のアルキル基で置換されたモノ又はジアルキル置換アミノ基である)

で示される新規トリペプチド化合物またはその薬理的に許容される塩。

2. 下記一般式 (II)



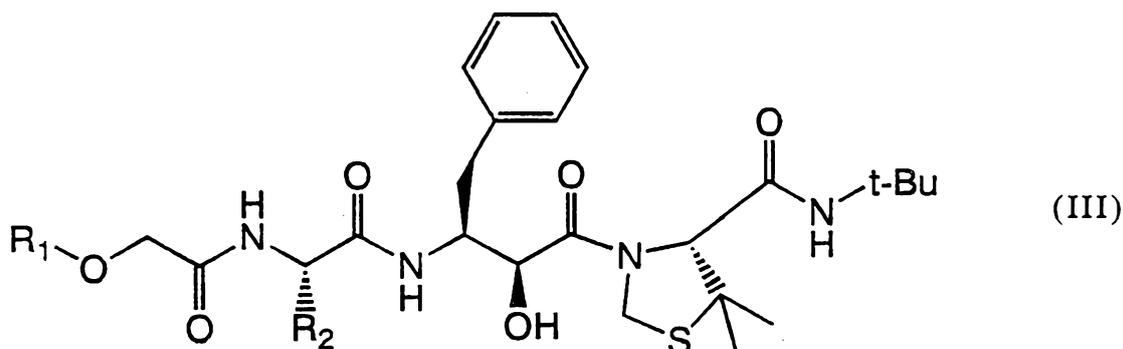
(式中、

A、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ は、前記一般式 (I) と同義の基、

X は酸素原子またはイオウ原子、

R₉、R₁₀ は、それぞれ、水素原子または炭素数 1～6 の脂肪族炭化水素基で、直鎖式でも、分枝を有していてもよい)で示される新規トリペプチド化合物またはその薬理的に許容される塩。

3. 下記一般式 (III)



(式中、

R₁ は、アミノ基あるいは炭素数 4 以下のモノ又はジアルキル置換アミノ基で置換された一置換フェニル基、

R₂ は、炭素数 1～3 の直鎖式又は分枝を有するアルキル基、カルバモイルメチル基、メチルチオメチル基を表す)

で示される新規トリペプチド化合物またはその薬理的に許容される塩。

4. 請求項 1～3 の何れかに記載の化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分とする抗エイズ薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04734

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ A61K31/425, 38/06, C07D241/04, 277/06		
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) Int.Cl ⁶ A61K31/425, 38/06, C07D241/04, 277/06		
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 practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN), WPI (DIALOG)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-100533, A (Sankyo Co., Ltd.), April 12, 1994 (12. 04. 94), Claims 1, 3 & EP, 587311, A & US, 5629406, A & CA, 2103536, A	1-4
X	JP, 5-170722, A (Japan Energy Corp.), July 9, 1993 (09. 07. 93), Claims 6, 11, 12 Claim 13 Claim 14 & EP, 490667, A & CA, 2056911, A	1, 2 3 4
A	WO, 93/13066, A1 (SYNTEX(U.S.A.) INC.), July 8, 1993 (08. 07. 93),	1, 2
Y	Claims 1, 16 & AU, 9332782, A & ZA, 9209869, A	3, 4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&"	document member of the same patent family
"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		
Date of the actual completion of the international search March 16, 1998 (16. 03. 98)	Date of mailing of the international search report March 31, 1998 (31. 03. 98)	
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04734

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-220031, A (Japan Energy Corp.), August 9, 1994 (09. 08. 94),	1, 2
Y	Claim 1, Column 5 (Family: none)	3, 4
A	Peptide Chemistry, 31st, 1993, pp.89-92, Takeo Uchiyama, et. al., "Synthesis of Hybrid Type	1, 2
Y	of Anti-HIV Drugs", Table 1	3, 4
A	J. Med. Chem., Vol. 35, No. 7, 1992, pp.1318-1320, T.F. Tam, et. al., "Intriguing Structure-Activity Relations Underlie the Point Inhibition of HIV Protease by Norstatine Peptides"	1-4
P, A	JP, 10-25242, A (Japan Energy Corp.), January 27, 1998 (27. 01. 98) (Family: none)	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl^o A 61 K 31/425, 38/06
C 07 D 241/04, 277/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl^o A 61 K 31/425, 38/06
C 07 D 241/04, 277/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN),
WPIDS (STN), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 6-100533, A (三共株式会社), 12. 4月. 1994 (12. 04. 94), Claim 1, 3, & EP, 587311, A, & US, 5629406, A, & CA, 2103536, A	1-4
X	J P, 5-170722, A (株式会社日鉱共石), 9. 7月. 1993 (09. 07. 93), Claim 6, 11, 12, Claim 13, Claim 14,	1, 2 3 4

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 16. 03. 98

国際調査報告の発送日 31.03.98

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
内藤 伸一  4C 9736
電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& EP, 490667, A, & CA, 2056911, A	
A	WO, 93/13066, A1 (SYNTEX(U.S.A.) INC.), 8. 7月. 1993 (08. 07. 93),	1, 2
Y	Claim 1, 16, & AU, 9332782, A, & ZA, 9209869, A	3, 4
A	JP, 6-220031, A (株式会社ジャパンエナジー), 9. 8月. 1994 (09. 08. 94),	1, 2
Y	Claim 1, Column 5 (ファミリーなし)	3, 4
A	Peptide Chemistry, 31st, 1993, pp.89-92, Takeo Uchiyama, et. al., 'Synthesis of Hybrid Type of Anti-	1, 2
Y	HIV Drugs', Table. 1	3, 4
A	J. Med. Chem., Vol. 35, No. 7, 1992, pp.1318-1320, T.F. Tam, et. al., 'Intriguing Structure-Activity Relations Underlie the Point Inhibition of HIV Protease by Norstatine Peptides'	1-4
P, A	JP, 10-25242, A (株式会社ジャパンエナジー), 27. 1月. 1998 (27. 01. 98) (ファミリーなし)	1-4