

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4008708号
(P4008708)

(45) 発行日 平成19年11月14日(2007.11.14)

(24) 登録日 平成19年9月7日(2007.9.7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 263/58 (2006.01)

C O 7 D 263/58

C O 7 D 277/74 (2006.01)

C O 7 D 277/74

C O 7 D 413/12 (2006.01)

C O 7 D 413/12

C O 7 D 417/12 (2006.01)

C O 7 D 417/12

C O 7 F 9/6541 (2006.01)

C O 7 F 9/6541

請求項の数 8 (全 67 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-575566 (P2001-575566)
 (86) (22) 出願日 平成13年4月7日(2001.4.7)
 (65) 公表番号 特表2003-530389 (P2003-530389A)
 (43) 公表日 平成15年10月14日(2003.10.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2001/000585
 (87) 国際公開番号 W02001/077092
 (87) 国際公開日 平成13年10月18日(2001.10.18)
 審査請求日 平成13年12月25日(2001.12.25)
 (31) 優先権主張番号 2000/18327
 (32) 優先日 平成12年4月7日(2000.4.7)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)
 (31) 優先権主張番号 2000/18328
 (32) 優先日 平成12年4月7日(2000.4.7)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 503447036
 サムスン エレクトロニクス カンパニー
 リミテッド
 大韓民国キョンギード, スウォン-シ, ヨ
 ントン-ク, マエタン-ド 4 1 6
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100096183
 弁理士 石井 貞次
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節
 (74) 代理人 100125508
 弁理士 藤井 愛

最終頁に続く

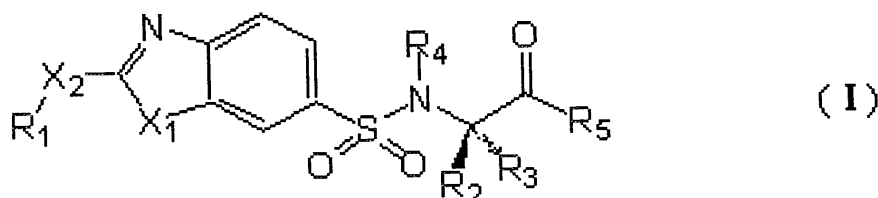
(54) 【発明の名称】 マトリックスメタロプロテインナーゼの阻害剤としてのスルホンアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(I)で表される化合物、その立体異性体又はこれらの薬学的に許容される塩:

【化1】



(I)

前記式において、

R₁ は水素、C₁ - C₁₂ のアルキル、カルボサイクリックアリール低級アルキル、C₃ - C₇ のシクロアルキル、C₃ - C₇ のシクロアルキル-低級アルキル、C₂ - C₁₂ の低級アルケニル、C₂ - C₁₂ の低級アルキニル、カルボサイクリックアリール、ヘテロサイクリックアリール、ヘテロサイクリックアリール低級アルキル、ビアリール、ハロ低級アルキル、ビアリール低級アルキルアリールアルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシ-低級アルキル、アルキルまたはアリール(チオ、スルフィニルまたはスルホニル)低級アルキル、(アミノ、モノまたはジアルキルアミノ)低級アルキル、アシルアミノ低級アルキル、(N-低級アルキル-ピペラジノ、またはN-カルボサイクリックまたはヘテロサイクリックアリール低級アルキルピペラジノ)-低級アルキルまたは(モ

ルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノまたはピペリジル)-低級アルキルであり；

R_2 は水素、低級アルキル、カルボサイクリックアリール低級アルキル、 C_{1-4} のカルボサイクリックアリール低級アルキル、 C_{1-4} のヘテロサイクリックアリール低級アルキル、 C_{1-5} のアルコキシフェニル-低級アルキル、 C_{1-5} のアルケンオキシフェニル-低級アルキル、 C_{1-5} のアルキンオキシフェニル-低級アルキル、ヘテロサイクリックアリール低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシ-低級アルキル、チオ-低級アルキル、アルキルまたはアリール(チオ、スルフィニルまたはスルホニル)低級アルキル、(アミノ、モノまたはジアルキルアミノ)低級アルキル、カルボキシル-低級アルキル、(アミノ、モノまたはジアルキルアミノ)低級アルキルまたはアシルアミノ低級アルキルであり；

R_3 は水素または C_{1-6} の低級アルキルであり；

R_4 は水素、 C_{1-12} のアルキル、 C_{3-7} のシクロアルキル、 C_{3-7} のシクロアルキル-低級アルキル、カルボサイクリックアリール、カルボサイクリックアリール低級アルキル、ヘテロサイクリックアリール、ヘテロサイクリックアリール低級アルキル、ビアリール、ビアリール低級アルキル、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシ-低級アルキル、アルキルまたはアリール(チオ、スルフィニルまたはスルホニル)低級アルキル、(アミノ、モノまたはジアルキルアミノ)低級アルキル、アシルアミノ低級アルキル、カルボキシル低級アルキル、(N-低級アルキル-ピペラジノ、N-カルボサイクリックまたはヘテロサイクリックアリールピペラジノ)-低級アルキルまたは(モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノまたはピペリジル)-低級アルキルであり；

R_5 はヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、チオール、チオアルコキシまたはヒドロキシルアミノであり；

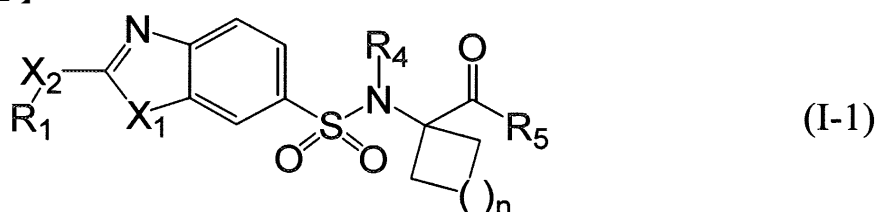
X_1 はSであり；及び

X_2 はN- R_7 (この際、 R_7 は水素、 C_{1-6} の低級アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアリールアルキルである)、SまたはOである。

【請求項2】

下記構造式(I-1)で表される化合物、その立体異性体又はこれらの薬学的に許容される塩；

【化2】



前記式において、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 X_1 及び X_2 は請求項1に記載の一般式(I)における定義と同一であり；かつ、 n は0ないし4の整数である。

【請求項3】

下記構造式(I-2)で表される化合物、その立体異性体又はこれらの薬学的に許容される塩；

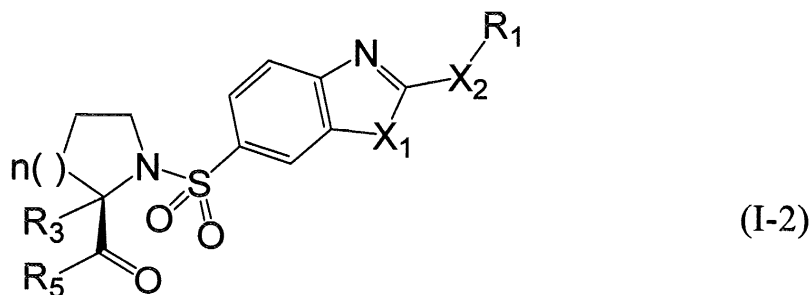
10

20

30

40

【化 3】



前記式において、 R_1 、 R_3 、 R_5 、 X_1 及び X_2 は請求項 1 に記載の一般式 (I) における定義と同一であり；かつ、 n は 0 ないし 4 の整数である。

10

【請求項 4】

マトリックスメタロプロテイナーゼを阻害することを特徴とする請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

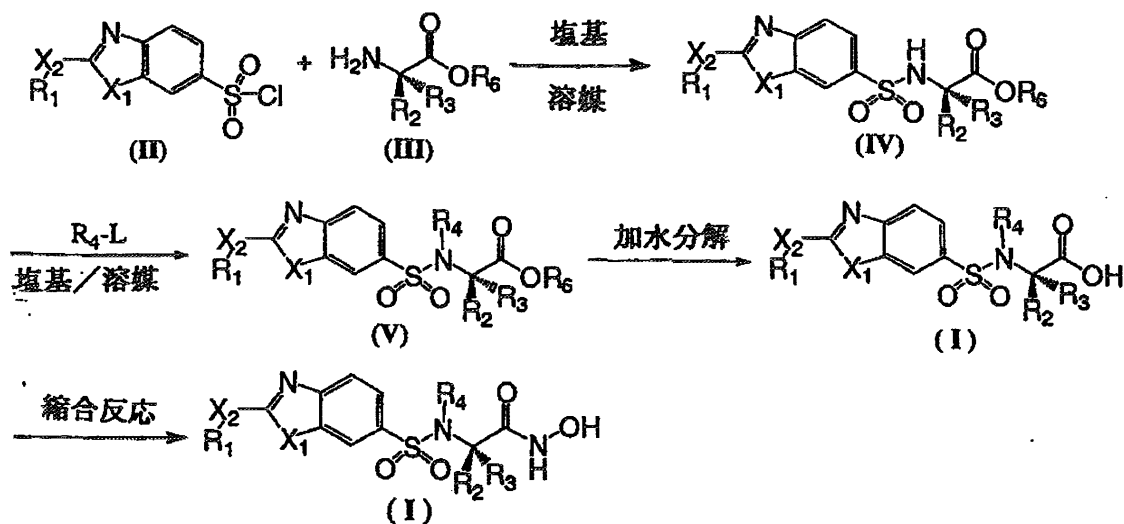
(i) スルホニルハロゲン化物 (II) と化合物 (III) を有機溶媒中で塩基の存在下に反応させ中間体化合物 (IV) を得る工程；

(i i) 中間体化合物 (IV) と R_4-L (L : 反応性離脱基) を有機溶媒中で塩基の存在下に反応させ中間体化合物 (V) を得る工程；及び、

(i i i) 中間体化合物 (V) を化合物 (I、 $R_5:OH$) に加水分解するか、または前記化合物 (I、 $R_5:OH$) をさらに縮合させて化合物 (I、 $R_5:NHOH$) を製造する工程を含む一般式 (I) の化合物を製造する方法；

20

【化 4】



30

前記式において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 及び X_2 は請求項 1 に記載の一般式 (I) における定義と同一であり；かつ、

40

R_6 はアミノ酸の保護基として使用される置換基である。

【請求項 6】

(i i i) の工程の加水分解は塩基であるリチウムヒドロキシドの存在下で行われることを特徴とする請求項 5 に記載の一般式 (I) の化合物を製造する方法。

【請求項 7】

(i) 化合物 (VI) をクロルスルホン化して化合物 (VII) を得る工程；

(i i) 前記化合物 (VII) とアミノ酸誘導体 (III) を有機溶媒中で塩基の存在下に反応させ中間体化合物 (VIII) を得る工程；

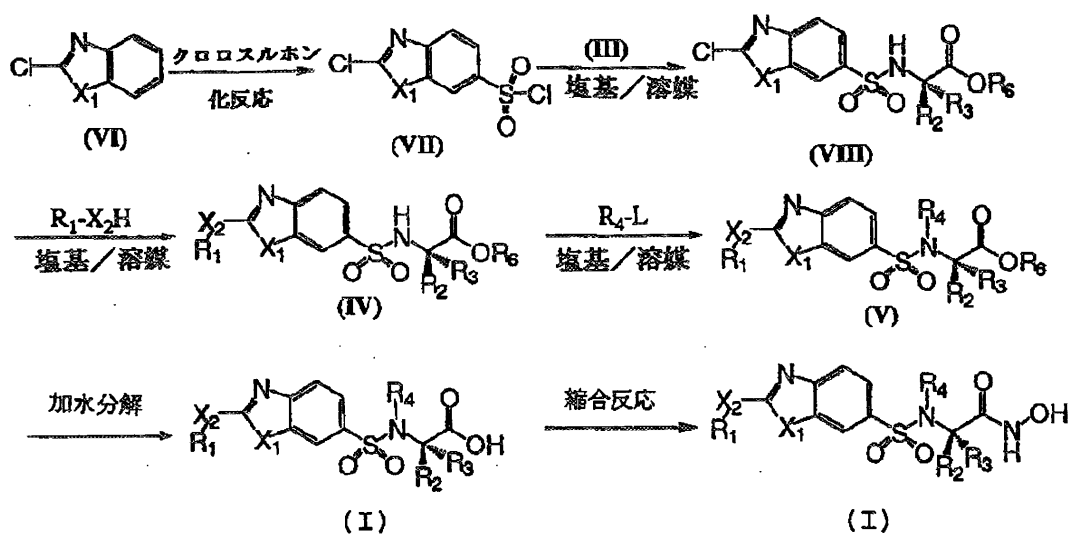
(i i i) 中間体化合物 (VIII) と R_1-X_2H を有機溶媒中で塩基の存在下に $70 \sim 80^\circ\text{C}$ で加熱して中間体化合物 (IV) を得る工程；

50

(iv) 中間体化合物(IV)と R_4-L (L : 反応性離脱基)を有機溶媒で塩基の存在下に反応させ中間体化合物(V)を得る工程;及び、

(v) 中間体化合物(V)を化合物(I、 $R_5:OH$)に加水分解するか、または前記化合物(I、 $R_5:OH$)を縮合させ化合物(I、 $R_5:NHOH$)を製造する工程をさらに含む一般式(I)の化合物を製造する方法:

【化5】



前記式において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X_1 及び X_2 は請求項1に記載の一般式(I)における定義と同一であり;かつ、 R_6 はアミノ酸の保護基として使われる置換基である。

【請求項8】

(v)工程の加水分解は、塩基であるリチウムヒドロキシドの存在下で行われることを特徴とする請求項7に記載の一般式(I)の化合物を製造する方法。

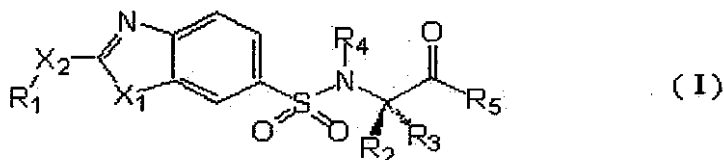
【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本発明は新規なスルホンアミド誘導体に関し、さらに詳しくはマトリックスメタロプロテイナーゼの阻害剤として有用な下記一般式(I)の新規なスルホンアミド誘導体、その薬学的に許容される塩及びこれらの製造方法に関する。

【0002】



背景技術

マトリックスメタロプロテイナーゼ(matrix metalloproteinase、以下'MMP'と称する)は活性部位に亜鉛イオン(Zn^{2+})を含有するカルシウムイオン(Ca^{2+})依存的プロテイナーゼであって、ストロメリシン、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼのファミリーなど少なくとも18種以上が同定されている。これらのMMP酵素は生理学的条件下で結合組織の種々のタンパク質成分、すなわちコラゲン、ラミニン、プロテオグリカン、フィブロネクチン、エラスチン、ゼラチンなどを分解させ、関節組織、骨組織、結合組織の成長及び組織のリモデリングに効果を及ぼす。これらMMP活性部位に Zn^{2+} を含有し Ca^{2+} 、不活性な

プロ酵素の形態で分泌され細胞の外部で活性化され、TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinase) という天然阻害剤と共に分泌される。

【0003】

一方、MMP抑制剤は、MMPの過発現及び過剰な活性化により誘発される各種疾病の予防及び治療に有用である。前記疾病の例としてはリウマチ、骨関節炎、異常骨吸収、骨粗しょう症、歯周炎、間質性腎炎、動脈硬化症、肺気腫、硬変、角膜損傷、腫瘍細胞の転移、浸潤、または成長、自家免疫疾患、血管遊出 (Vascular emigration)、または白血球の浸潤により誘発される疾患、動脈血化を挙げられる(参照: Beeley et al.、Curr. Opin. Ther. Patents、4(1):7-16、1994)。例えば、合成MMP阻害剤が卵巣癌を有するマウスモデルにおいて基底膜のリモデリングの阻害作用と共に生体内(in vivo)で抗癌効果があることが報告された(参照: Cancer Res.、53:2087、1993)。特に、癌細胞成長に必須に要求される血管形成(angiogenesis)段階において、前記MMP酵素のうちMMP-2とMMP-9が必須に役割を果たすことが知られており(参照: Biochim. Biophys. Acta、695、1983)、また、MMP酵素のうちMMP-1とMMP-3は関節炎患者の滑膜(synovium)と軟骨(cartilage)で正常値より極めて高濃度で観察されるように、前記MMP-1/MMP-3が関節炎の進行に大事な役割をすると知られているため(参照: Arthritis Rheum.、35:35-42、1992)、MMP-1/MMP-2への選択性が関節痛症などの副作用を減らすのに大事な役割を果たすと思われる。従って、最近の研究は選択的な阻害剤の開発に集中されており、多数のMMP阻害剤が多面的に設計および合成されている(参照: J. Enzyme Inhibitor、2:1-22、1987; Current Medicinal Chemistry、2:743-762、1995; Progress in Medicinal Chemistry、29:271-334、1992; Exp. Opin. Ther. Patents、5:1287-1296、1995; Drug Discovery Today、1:16-26、1996; Chem. Rev.、99:2735-2776、1999)。

【0004】

MMPに対する阻害活性を有する幾つかの化合物が知られているが、一般に、それらはMMP酵素の活性部位において亜鉛イオン(Zn^{2+})とよく配位する亜鉛結合基(zinc binding group、ZBG)を有する。このようなZBGとしてはヒドロキサム酸(hydroxamic acid)、カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、チオールなどが知られている(参照: WO 92/09564; WO 95/04033; WO 00/04030; WO 00/43404; WO 95/13289; WO 96/11209; WO 95/09834; WO 95/09620; WO 00/40577; WO 00/40600; WO 98/03166; Chem. Rev. 99:2735-2776、1999)。特に、基質の骨格に基づく多種のコハク酸誘導体がペプチド模倣阻害剤として設計および合成された(参照: WO 99/25693; WO 98/43959; WO 98/24759; WO 98/30551; WO 98/30541; WO 97/32846; WO 99/01428; EP 897908; WO 98/38179; JP 95002797; WO 99/18074; WO 99/19296; EP 641323)、このような基質模倣阻害剤は全てZBGとしてヒドロキサム酸を有し、MMP酵素に対する広いスペクトルを示す。

【0005】

しかし、上記ペプチド模倣阻害剤は吸収が遅くて経口的生体適合性が低く、また迅速な蛋白質代謝を受けやすく半減期が短い。また、MMP-1/MMP-2選択性が低く臨床試験の際関節痛という副作用がある(参照: Current Pharmaceutical Design、5:787-819、1999; Current Opinion in Drug Discovery & Development、3:353-361、2000; Drugs of the Future、21(12):1215-1220、1996)。

【0006】

前述した問題点を解決すべく、1996年に非ペプチド阻害剤が開発されたが、これらは下記のような簡単なスルホニルアミノ酸誘導体を有する前記ペプチド模倣阻害剤とは科学的構造的で区別される(参照: USP 5、506、242; J. Med. Chem.、40:2525-2532、1997)。

【0007】

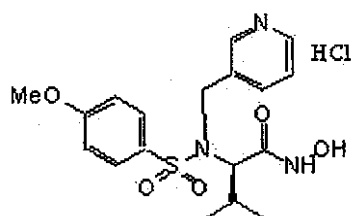
10

20

30

40

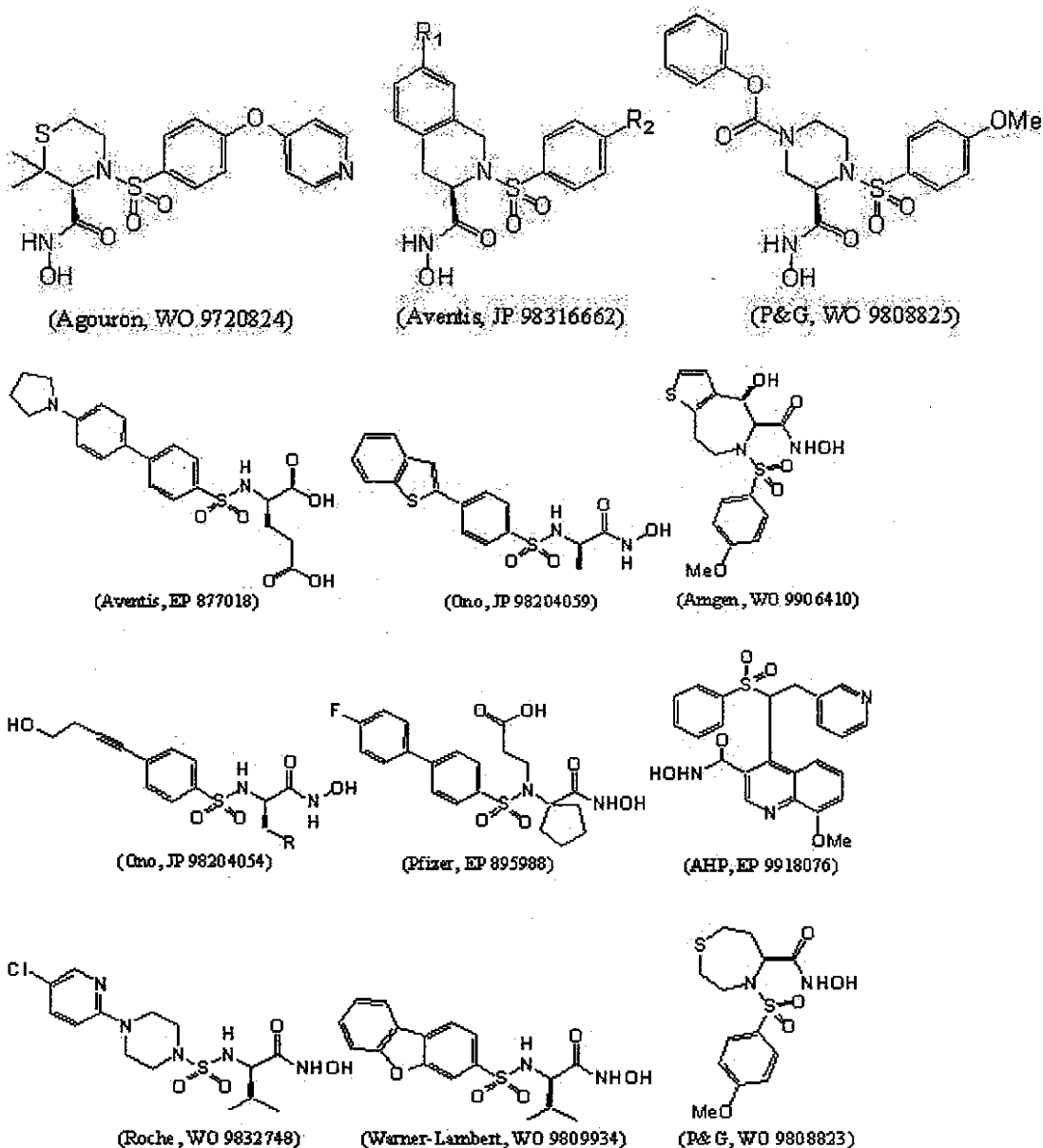
50



CGS-27023A (Novartis)

スルホンアミド誘導体のMMP阻害剤は極めて強力な試験管内(in vitro)MMP酵素活性阻害作用を示し、前記ペプチド模倣阻害剤に対して利点を有することを考慮して、多様なスルホンアミド阻害剤が合成され報告された(参照: WO 98/50348; WO 97/20824; WO 00/09485; WO 99/58531; WO 99/51572; WO 99/52889; WO 99/52910; WO 99/37625; WO 98/32748; WO 99/18076; WO 99/06410; WO 99/07675; WO 98/27069; WO 97/22587; EP 979816; EP 895988; EP 878467; EP 1041072)。In vitroでの酵素活性、選択性、及び薬理動態学プロファイルの向上を目的として、新規なスルホンアミド誘導体が、S1' 酵素のサブ活性部位(Sub-site)に結合する前記スルホンアミド阻害剤のP1'部分を変換して合成された。

【0008】



しかし、前記スルホンアミド阻害剤は比較的の高いMMP活性抑制効果を有しているが、以前のペプチド模倣阻害剤と比較するとMMP-1/MMP-2への選択性が高くなく、臨床試験において関節痛という副作用がある(参照:Current Pharmaceutical Design、5:787-819、1999; Current Opinion in Drug Discovery & Development、3:353-361、2000; Exp. Opin. Invest. Drugs、9:2159-2165、2000; Drugs of the Future、24(1):16-21、1999)。また、ZBGとしてヒドロキサム酸を有するスルホンアミド阻害剤はZBGとしてカルボン酸を有するものに比べて一般に極めて強力なin vitro 阻害活性を示すが、in vivo におけるより低い生体学的適合性及び低い代謝安定性(metabolic stability)のため経口投与は制限される(参照: J. Med. Chem.、41:640-649、1988; Investigational New Drugs 16:303-313、1999; Exp. Opin. Ther. Patents、10:111-115、2000; WO 00/63194; WO 00/27808; WO 99/18079; USP 6、117、869)。

【0009】

従って、MMPに対する阻害作用とMMP-1/MMP-2への選択性を高め、副作用を減らすことのできる物質を開発すべき大きな理由がある。

【0010】

発明の開示

10

20

30

40

50

これに、本発明者らはMMPに対する阻害作用とMMP-1/MMP-2への選択性を高めて副作用を減らすことのできる新規な物質を開発しようと鋭意努力した結果、スルホンアミド誘導体である新規な合成阻害剤がin vitroでMMPの活性を選択的に阻害することを確認し、本発明を完成するに至った。

【0011】

つまり、本発明の第1の目的はMMPの活性を阻害するスルホンアミド誘導体を提供するところにある。

【0012】

詳細な説明

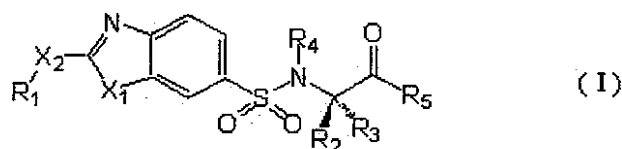
本発明の他の目的は前記誘導体の製造方法を提供するところにある。

10

【0013】

本発明はMMP活性を阻害する次の一般式(I)のスルホンアミド誘導体化合物、その異性体、これらの薬学的に許容される塩、及び前記物質の製造方法を提供する。

【0014】



20

前記式において、

R₁ は水素、C₁ - 1₂ のアルキル、カルボサイクリックアリール低級アルキル、C₃ - 7 のシクロアルキル、C₃ - 7 のシクロアルキル-低級アルキル、(オキソ、アミノまたはチオ)C₃ - 7 のシクロアルキル、(オキソ、アミノまたはチオ)C₃ - 7 のシクロアルキル-低級アルキル、C₂ - 1₂ の低級アルケニル、C₂ - 1₂ の低級アルキニル、カルボサイクリックアリール、ヘテロサイクリックアリール、ヘテロサイクリックアリール低級アルキル、ビアリール、ハロ低級アルキル、ビアリール低級アルキルアリールアルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシ-低級アルキル、アルキルまたはアリール(チオ、スルフィニルまたはスルホニル)低級アルキル、(アミノ、モノまたはジアルキルアミノ)低級アルキル、アシルアミノ低級アルキル、(N-低級アルキル-ピペラジノ、またはN-カルボサイクリックまたはヘテロサイクリックアリール低級アルキルピペラジノ)-低級アルキルまたは(モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノまたはピペリジル)-低級アルキルであり；

30

R₂ は水素、低級アルキル、カルボサイクリックアリール低級アルキル、C₁ - 4 のカルボサイクリックアリール低級アルキル、C₁ - 4 のヘテロサイクリックアリール低級アルキル、C₁ - 5 のアルコキシフェニル-低級アルキル、C₁ - 5 のアルケンオキシフェニル-低級アルキル、C₁ - 5 のアルキンオキシフェニル-低級アルキル、ヘテロサイクリックアリール低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシ-低級アルキル、チオ-低級アルキル、アルキルまたはアリール(チオ、スルフィニルまたはスルホニル)低級アルキル、(アミノ、モノまたはジアルキルアミノ)低級アルキル、カルボキシ-低級アルキル、(アミノ、モノまたはジアルキルアミノ)低級アルキルまたはアシルアミノ低級アルキルであり；

40

R₃ は水素またはC₁ - 6 の低級アルキルであり；

R₄ は水素、C₁ - 1₂ のアルキル、C₃ - 7 のシクロアルキル、C₃ - 7 のシクロアルキル-低級アルキル、(オキソ、アミノまたはチオ)C₃ - 7 のシクロアルキル、(オキソ、アミノまたはチオ)C₃ - 7 のシクロアルキル-低級アルキル、カルボサイクリックアリール、カルボサイクリックアリール低級アルキル、ヘテロサイクリックアリール、ヘテロサイクリックアリール低級アルキル、ビアリール、ビアリール低級アルキル、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ-低級アルキル、アルコキシアルキル、アシルオキシ-低級アルキル、アルキルまたはアリール(チオ、スルフィニルまたはスルホニル)低級アルキル、(アミノ、

50

モノまたはジアルキルアミノ)低級アルキル、アシルアミノ低級アルキル、カルボキシル低級アルキル、(N-低級アルキル-ピペラジノ、N-カルボサイクリックまたはヘテロサイクリックアリアルピペラジノ)-低級アルキルまたは(モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノまたはピペリジル)-低級アルキルであり;

R₅ はヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、チオール、チオアルコキシまたはヒドロキシルアミンであり;及び、

X₁ 及び X₂ は N-R₇ (ここで、R₇ は水素、C₁ - 6 の低級アルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアリールアルキルである)、S または O である。

【0015】

特に言及しない限り、前記スルホンアミド化合物の全ての異性体は本発明の範疇に属する。例えば、アルキル、アルコキシアルケン、及びアルキンの場合、この直鎖及び分枝鎖は勿論、非対称炭素原子に起因する異性体も本発明に属する。

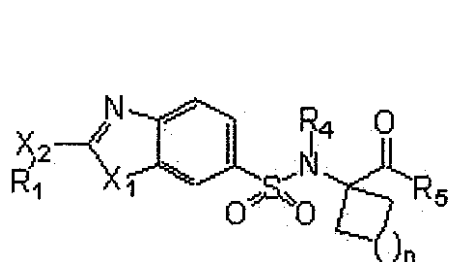
【0016】

本発明の薬学的に許容される塩には酸付加塩、及び水和物が含まれる。本発明の一般式(I)の化合物は対応する塩に転換させうるが、アルカリ金属の塩(ナトリウム、カリウムなど)、アルカリ土類金属の塩(カルシウム、マグネシウムなど)、アンモニウム塩、薬学的有機アミンの非毒性塩及び水溶性塩が望ましい。本発明の一般式(I)の化合物は無機酸の塩(塩酸塩、臭化水素塩、ヨウ化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩など)、有機酸の塩(酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、グルクロン酸塩など)の対応する塩に転換させ得るが、非毒性塩及び水溶性塩が望ましい。本発明の一般式(I)の化合物及びその塩は当業界の通常の方法により対応する水和物へも転換させうる。

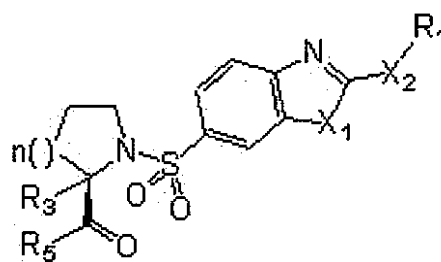
【0017】

本発明の一般式(I)の化合物のうち前記定義された R₂ と R₃ 基が互いに連結形成された環化合物は一般式(I-1)で表示でき、R₂ と R₄ 基が互いに連結形成された環化合物は一般式(I-2)で表示することができる。

【0018】



(I-1)



(I-2)

前記式において、

R₁、R₃、R₄、R₅、X₁ 及び X₂ は一般式(I)における定義と同一であり;及び、n は0ないし4の整数である。

【0019】

前記環化合物はそれぞれ1ないし2個の窒素、酸素、硫黄などのヘテロ原子を含むこともできる。

【0020】

以下、一般式(I)の化合物の製造方法を工程別に分けて説明する。前記で定義した R₁ の物理、化学的性質に応じて化合物の製造に適用し得る。

【0021】

製造方法1 R₁ が芳香族環がなく、X₂ と直接に連結された炭素が第一級炭素の場合
第1工程 中間体化合物(IV)の合成

スルホニルハロゲン化物(II)とアミノ酸誘導体化合物(III)を有機溶媒で塩基の存在下に反応させ中間体化合物(IV)を得る。この際、使用される有機溶媒としては殆んど非イオン性溶媒が可能であるが、特に望ましくはジクロロメタンまたはジクロロエタンが挙げら

10

20

30

40

50

れ、塩基としてはトリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンなどが挙げられる。

【0022】

第2工程 R₄ 基の導入

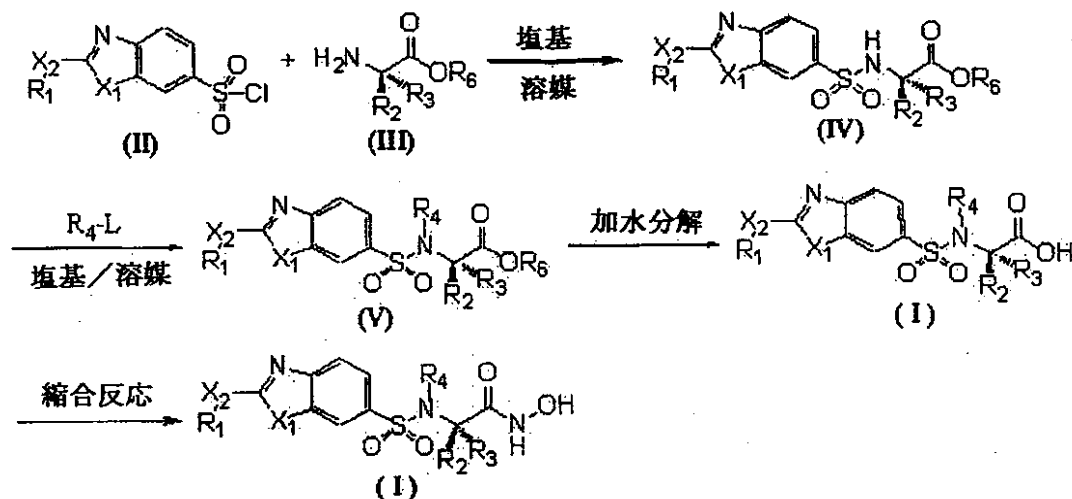
前記中間体化合物(IV)とR₄-L(L:反応性離脱基)を有機溶媒で塩基の存在下に反応させ中間体化合物(V)を得る。この際、望ましくは有機溶媒としてはDMF、THFまたはMeCNが挙げられ、塩基としてはK₂CO₃、NaHCO₃、t-BuOH、NaHなどが挙げられる。

【0023】

第3工程 中間体化合物(V)の脱保護基反応

中間体化合物(V)を塩基または酸の存在下に加水分解したり、H₂/Pd-C、KFなどの多様な条件にすることによりアミノ酸保護基であるR₆を除去して一般式(I)の化合物を製造する。この際、使用される塩基として、望ましくはNaOH、KOH、LiOH、K₂CO₃などが挙げられ、酸としてHCl、CF₃CO₂Hなどが挙げられる。R₆がシリル基である場合はHF、KF、TBAFなどのF⁻またはメタノールの存在下で中間体化合物(V)を加熱することによりシリル基を除去できる。かつ、選択的な追加工程としてヒドロキシルアミンとの縮合反応は一般に中間体化合物(V)の酸を活性化した後ヒドロキシルアミンと反応させなされ得る。酸の活性化は酸クロライド法、混成無水物法、活性化エステル方法などが用いられる(参照: J. Med. Chem.、40:2525-2532、1997; J. Med. Chem.、41:640-649、1998)。

【0024】



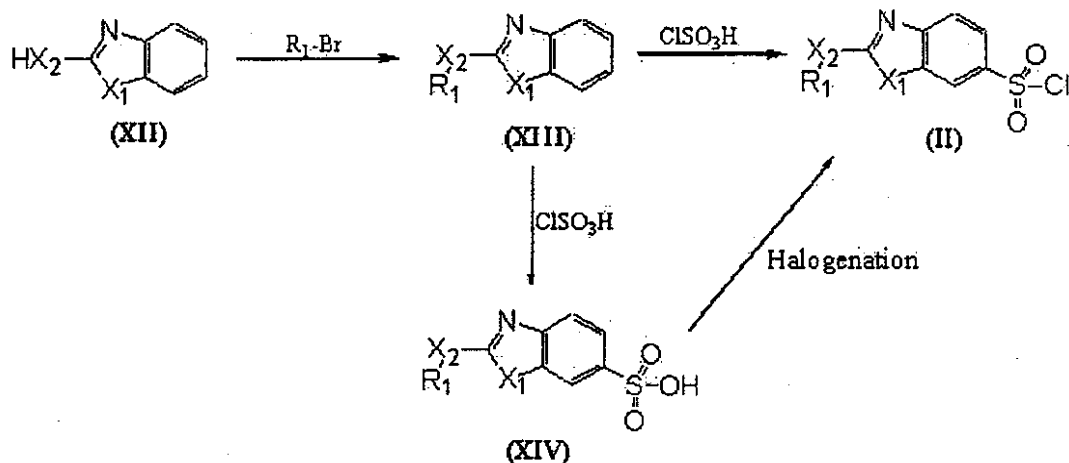
前記式において、

R₁、R₂、R₃、R₄、X₁ 及びX₂ は一般式(I)における定義と同一であり;及び、R₆ は水素、メチル、エチル、t-ブチル、ベンジル、ジフェニルメチルまたはシリル基などのアミノ酸の保護基として用いる置換基である。

【0025】

一方、出発物質として使用されたスルホニルハロゲン化物(II)は次のように製造される。

【0026】



10

第1工程 化合物(XIII)の取得

化合物(XII)を有機溶媒中で室温から100℃の温度で無機塩または有機塩を使用してアルキルハロゲン化物と置換反応させ化合物(XIII)を得る。化合物(XII)として、望ましくは2-メルカプトベンズチアゾール、2-メルカプトベンズオキサゾール、ヒドロキシベンズチアゾール、ヒドロキシベンズオキサゾール、ハロベンズチアゾールまたはハロベンズオキサゾールが挙げられ、有機溶媒として水及び水と混合可能な有機溶媒との混合溶媒が挙げられる。

20

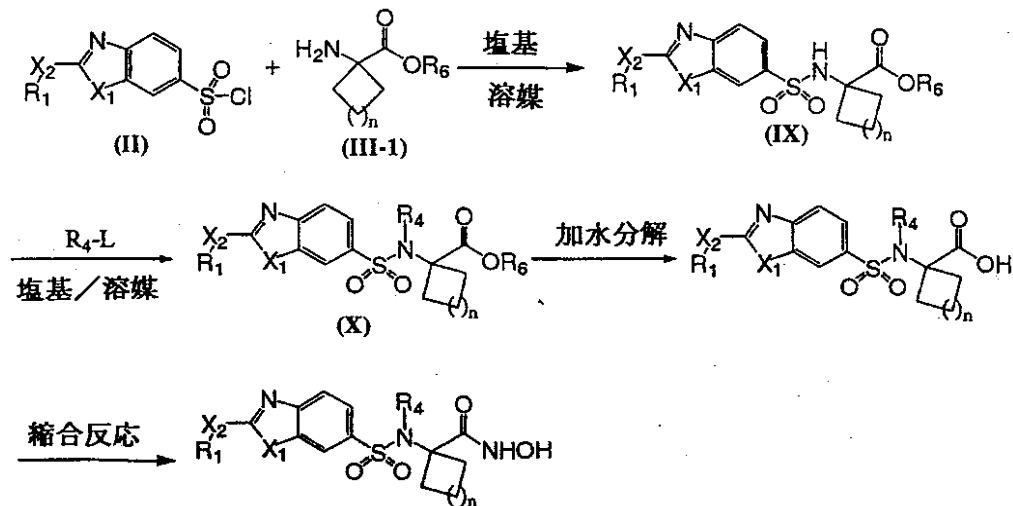
第2工程 スルホニルハロゲン化物(II)の製造

化合物(XIII)のクロルスルホン化反応は次の公知の方法を用いたり一部修正された方法で製造できる(参照: USP 4、820、332、USP 5、504、098、USP 5、985、870、USP 5、559、081、EP 168、264、USP 5、973、148、USP 5、962、490)。例えば、化合物(XIII)のクロルスルホン化は化合物(XIII)を50～130℃でジクロロメタン、1、2-ジクロロエタン、1、1、2、2-テトラクロロエタンなどの有機溶媒を使用するかまたは使用せずに2.5～5.0倍のクロルスルホン酸存在下で反応させて行う。また、クロルスルホン化反応でR1の種類に応じて違いはあるが、生成物として2-置換されたスルホニルクロライド(II)と共に2-置換されたスルホン酸(XIV)を混合物として得られる。この混合物は分離過程なしで直ちにSOCl₂、POCl₃、PCl₅などの塩素化試薬で2-置換されたスルホニルクロライド(II)を作ることができ、または前記混合物を再結晶により単離して純粋な2-置換されたスルホン酸(XIV)を得て、SOCl₂、POCl₃、PCl₅などの塩素化試薬で2-置換されたスルホニルクロライド(II)に変えて使用する。

30

【0027】

前記製造方法1において、アミノ酸誘導体(III)の代りに化合物(III-1)を使用すれば、R₂とR₃が連結され形成された環化合物を次のように製造できるが、この際化合物(III-1)は商業的に入手したり、公知の方法により製造して使用する(参照: WO 99/52889; EP 1、041、072):



10

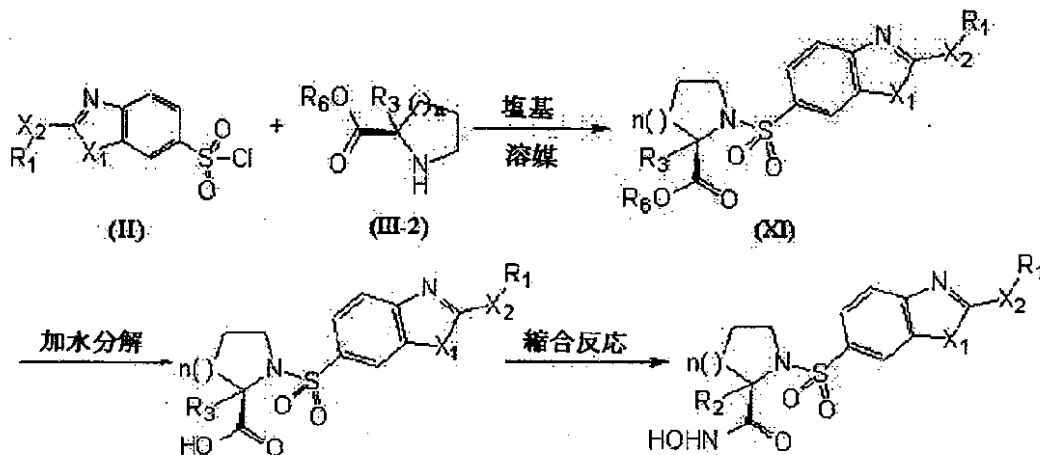
前記式において、 R_1 、 R_4 、 X_1 及び X_2 は一般式(I)における定義と同一であり；
 R_6 は水素、メチル、エチル、*tert*-ブチル、ベンジル、ジフェニルメチルまたはシリル基などのアミノ酸の保護基として使用可能な置換基であり、及び、
 n は 0 ないし 4 の整数である。

【0028】

20

また、アミノ酸誘導体化合物(III)の代りに化合物(III-2)を使用すれば、 R_2 と R_4 が連結され形成された環化合物を次のように製造できるが、この際化合物(III-2)は商業的に入手したり、公知の方法により製造して使用する(参照：USP 5、861、510；USP 5、753、635；WO 97/20824；WO 98/08814；EP 803505；WO 98/08815；WO 98/08825；WO 98/08850、WO 98/50348、EP 878467)。

【0029】



30

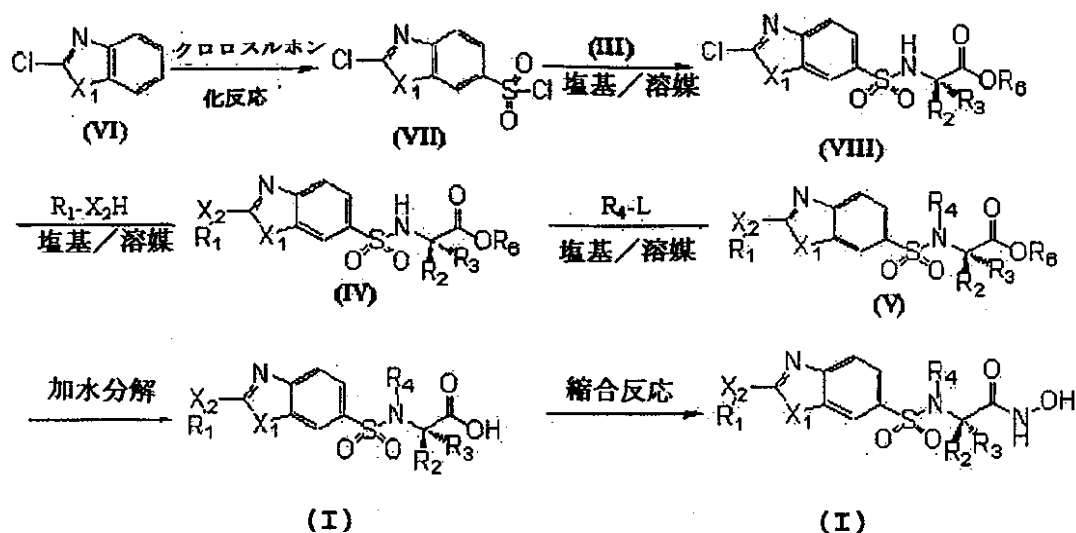
前記式において、

R_1 、 R_3 、 X_1 及び X_2 は一般式(I)における定義と同一であり；
 R_6 は水素、メチル、エチル、*tert*-ブチル、ベンジル、ジフェニルメチルまたはシリル基などのアミノ酸の保護基として用いる置換基であり；及び、
 n は 0 ないし 4 の整数である。

【0030】

40

製造方法 2 R_1 が芳香環を含んだり、 X_2 と直接に連結された炭素が第二級炭素またはヘテロ原子などを含む場合



10

前記式において、

R₁、R₂、R₃、R₄、X₁ 及び X₂ は一般式(I)における定義と同一であり;及び、R₆ は水素、メチル、エチル、*t*-ブチル、ベンジル、ジフェニルメチルまたはシリル基などのアミノ酸の保護基として用いる置換基である。

20

【0031】

第1工程 スルフォニルクロライドの合成

化合物(VI)にクロロスルホン化反応を行うことにより、化合物(VII)を得る。

【0032】

第2工程 中間体化合物(VIII)の合成

前記化合物(VII)とアミノ酸誘導体化合物(III)を有機溶媒中で塩基の存在下に反応させ中間体化合物(VIII)を得る。この際、溶媒としては殆んど全ての非イオン性溶媒を使用できるが、望ましくはジクロロメタンまたはジクロロエタンが挙げられ、塩基としてはトリエチルアミンまたはN-メチルモルホリンなどが挙げられる。

【0033】

第3工程 中間体化合物(VIII)とR₁-X₂Hの置換反応

中間体化合物(VIII)とR₁-X₂Hを有機溶媒中で塩基の存在下に70~80℃で反応させ中間体化合物(IV)を得る。この際、有機溶媒としては望ましくはMeCN、THFまたはDMFが挙げられ、塩基としてはK₂CO₃またはNaHCO₃が挙げられる。

【0034】

第4工程 R₄基の導入

前記中間体化合物(IV)とR₄-L(L: 反応性離脱基)を有機溶媒で塩基の存在下に反応させ中間体化合物(V)を得る。この際、有機溶媒としては望ましくはDMF、THFまたはMeCNが挙げられ、塩基としてはK₂CO₃、NaHCO₃、*t*-BuOH、NaHなどが挙げられる。

40

【0035】

第5工程 中間体化合物(V)の脱保護基反応

中間体化合物(V)を塩基または酸の存在下に加水分解したり、H₂/Pd-C、KFなどの多様な条件にすることによりアミノ酸保護基であるR₆を除去して一般式(I)の化合物を製造する。この際、塩基としては望ましくはNaOH、KOH、LiOH、K₂CO₃などが挙げられ、酸としてはHCl、CF₃CO₂Hなどが挙げられる。R₆がシリル基の場合はHF、KF、TBAFなどのF⁻またはメタノールの存在下で中間体化合物(V)を加熱することによりシリル基を除去できる。かつ、選択的な追加工程としてヒドロキシルアミンとの縮合反応は一般に中間体化合物(V)の酸を活性化した後ヒドロキシルアミンと反応させることによりなされ得る。酸の活性化としては酸クロライド法、混成水和物法

50

、活性化エステル法などが用いられる(参照:J. Med. Chem.、40:2525-2532、1997; J. Med. Chem.、41:640-649、1998)。

【0036】

以下、実施例を通して本発明をさらに詳述する。これら実施例はただ本発明をさらに具体的に説明するためのもので、本発明の範囲がこれら実施例により制限されないことは当業者にとって自明であろう。

【0037】

実施例 1 2-n-ブチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニクロライドの製造

2-メルカプトベンズチアゾール(83.4g、0.5mol)を100mlのメタノールに分散させた後、24gのNaOHを水50mlに溶解させた溶液を滴加し、2-メルカ
10
プトベンズチアゾールが完全に溶解した後、n-ブチルブロマイド(54ml、0.5mol)を加えた。反応溶液を12時間加熱還流させた後、メタノールを減圧除去しエチルアセテート(300ml)を加え、続いてH₂O、1M K₂CO₃で順番に洗浄し、分離された有機溶液にMgSO₄を加えて乾燥させた後、減圧蒸留して純粋な2-n-ブチルチオ-6-ベンズチアゾール(89%)を約100g得た。これを、さらに精製することなく、500mlフラスコに移した後0℃に冷却し、クロロスルホン酸(130g、2.5当量)をゆっくり滴加した。完全に滴加した反応溶液を約110℃に加熱して24時間反応させた。出発物質が完全に無くなったら、反応液を常温へ冷却し氷水を加えて強く攪拌した。固体生成物を濾過して取得し、その濾別固体にエチルアセテート(300ml)を加えて1時間攪拌した。それから、溶解していない固体を濾過除去し、エチルアセテートで洗浄
20
して2-n-ブチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホン酸(30g)を得た。残留したエチルアセテート溶液を活性炭5gとMgSO₄で処理して1時間攪拌し、活性炭とMgSO₄を濾過して除去し、減圧乾燥して溶媒を除き、表題化合物2-n-ブチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニクロライド(約60g)を固体状態で得た。得られた固体にn-ヘキサン(150ml)を加えて1時間攪拌した後濾過して、純粋な2-n-ブチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニクロライド(55g)を得た。また上記で得られた2-n-ブチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホン酸(30g)にSOCl₂を溶媒としてかつ試薬として30ml加え、5時間加熱還流し減圧乾燥してからH₂Oで処理し、生成される固体生成物を濾過して取得し、この固体にエチルアセテート(100ml)を加えて1時間攪拌した。エチルアセテート溶液を活性炭5gとMgSO₄で処理して1時間攪拌し活性炭と
30
MgSO₄を濾過して除去した後、減圧乾燥して溶媒を除き、表題化合物2-n-ブチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニクロライド(約30g)を固体状態で得た。得た固体を前述した方法のようにn-ヘキサンで精製して純粋な2-n-ブチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニクロライド(25g)を得た。結局、二つの過程を通して約80gの表題化合物(約56%)を製造した。

【0038】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ1.1(t, 3H), 1.5(m, 2H),
1.8(m, 2H), 3.4(t, 2H), 8.0(dd, 2H),
8.45(s, 1H)

実施例 2 2-n-メチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニクロライドの製造

ヨードメタンを使用することを除けば、前記実施例1と同様な方法で表題化合物2-n-メチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニクロライドを製造した。

【0039】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ2.8(s, 3H), 7.9(dd, 2H),
8.2(s, 1H)

実施例 3 2-n-エチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニクロライドの製造

ブromoエタンを使用することを除けば、前記実施例1と同様な方法で表題化合物2-n-エチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニクロライドを製造した。

【0040】

10

20

30

40

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.5(t, 3H), 3.4(q, 2H),
7.85(dd, 2H), 8.25(s, 1H)

実施例 4 2-n-プロピルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドの製造
1-ブロモプロパンを使用することを除けば、前記実施例 1 と同様な方法で表題化合物 2
-n-プロピルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドを製造した。

【0041】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.1(t, 3H), 1.9(m, 2H),
3.4(t, 2H), 8.0(dd, 2H), 8.4(s, 1H)

実施例 5 2-n-ペンチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドの製造
1-ブロモペンタンを使用することを除けば、前記実施例 1 と同様な方法で表題化合物 2
-n-ペンチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドを製造した。

10

【0042】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.95(t, 3H), 1.4(m, 4H),
1.9(p, 2H), 3.4(t, 2H), 7.9(dd, 2H),
8.3(s, 1H)

実施例 6 2-n-ヘキシルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドの製造
1-ブロモヘキサンを使用することを除けば、前記実施例 1 と同様な方法で表題化合物 2
-n-ヘキシルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドを製造した。

【0043】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.9(t, 3H), 1.35(m, 4H),
1.5(m, 2H), 1.85(p, 2H), 3.4(t, 2H),
8.0(dd, 2H), 8.45(s, 1H)

20

実施例 7 2-n-ヘプチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドの製造
1-ブロモヘプタンを使用することを除けば、前記実施例 1 と同様な方法で表題化合物 2
-n-ヘプチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドを製造した。

【0044】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.87(t, 3H), 1.27(m, 6H),
1.5(m, 2H), 1.83(p, 2H), 3.38(t, 2H),
7.85(dd, 2H), 8.24(s, 1H)

実施例 8 2-n-オクチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドの製造
1-ブロモオクタンを使用することを除けば、前記実施例 1 と同様な方法で表題化合物 2
-n-オクチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドを製造した。

30

【0045】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.82(t, 3H), 1.22(m, 8H),
1.38(m, 2H), 1.73(m, 2H), 3.31(t, 2H),
7.68(dd, 2H), 8.22(s, 1H)

実施例 9 2-n-ドデシルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドの製造
1-ブロモドデカンを使用することを除けば、前記実施例 1 と同様な方法で表題化合物 2
-n-ドデシルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドを製造した。

【0046】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.86(t, 3H), 1.27(m, 18),
1.8(m, 2H), 3.4(t, 2H), 8.0(dd, 2H),
8.45(s, 1H)

40

実施例 10 2-シクロヘキシルメチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライド
の製造

シクロヘキシルメチルブロマイドを使用することを除けば、前記実施例 1 と同様な方法で
表題化合物 2-シクロヘキシルメチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドを
製造した。

【0047】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.0(m, 6H), 1.7(m, 3H),
1.9(bd, 2H), 2.1(m, 1H), 3.3(d, 2H),
7.8(dd, 2H), 8.25(s, 1H)

実施例 1 1 2-(3-シクロヘキシル-1-プロピルチオ)-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドの製造

3-シクロヘキシル-1-プロピルブロマイドを使用することを除けば、前記実施例 1 と同様な方法で表題化合物 2-(3-シクロヘキシル-1-プロピルチオ)-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドを製造した。

【0048】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.9(m, 2H), 1.25(m, 4H),
1.37(m, 2H), 1.7(m, 5H), 1.85(m, 2H),
3.35(t, 2H), 7.85(dd, 2H), 8.25(s, 1H)

10

実施例 1 2 2-n-プロピルチオ-6-ベンズオキサゾールスルホニルクロライドの製造
出発物質として 2-メルカプトベンズチアゾールの代わりに 2-メルカプトオキサゾールを使用し、ハロゲン化合物として 1-ブロモプロパンを使用することを除けば、前記実施例 1 と同様な方法で表題化合物 2-n-プロピルチオ-6-ベンズオキサゾールスルホニルクロライドを製造した。

【0049】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.1(t, 3H), 1.9(m, 2H),
3.3(t, 3H), 7.8(d, 1H), 8.1(d, 1H),
8.2(s, 1H)

20

実施例 1 3 2-クロロ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドの製造

2-クロロ-6-ベンズチアゾール(1.7 g、10 mmol)を 0℃に冷却し、クロロスルホン酸(3.3 ml)をゆっくり滴加した。次いで、反応溶液を約 120℃に加熱して 24 時間反応させた。出発物質が完全に無くなったら、反応液を常温に冷却し氷水を加えて強く攪拌した。その後、エチルアセテートを加えて生成物を抽出し、有機層を水で洗浄し活性炭 5 g と MgSO_4 で処理した後 1 時間攪拌した。活性炭と MgSO_4 を濾過して除去した後、減圧乾燥して溶媒を除去し、表題化合物 2-クロロ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドを製造した。製造された化合物を n-ヘキサンで溶出させることによりシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 2-クロロ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライド(1.88 g、70%)を液体状態で製造した。

30

【0050】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 7.9(d, 1H), 8.0(d, 1H), 8.3(s, 1H)

実施例 1 4 (2R)-3-メチル-2-[(2-メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸の製造

(D)-バリンメチルエステル塩酸塩(0.2 g、1.19 mmol)をジクロロメタン(3 ml)に分散させた後、0℃に冷却した。次いで、トリエチルアミン(0.5 ml)を加え、温度を 0℃に維持しつつ前記実施例 2 で製造した 2-n-メチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライド(0.33 g、1.0 当量)をジクロロメタン(2 ml)に溶解させた溶液を滴加した。5 時間後に出発物質が無くなったら、1N HCl 溶液で有機層を洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥し減圧蒸留後真空乾燥して、(2R)-3-メチル-2-[(2-メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(0.35 g、75%)を得た。

40

【0051】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.88(d, 3H), 0.95(d, 3H),
2.0(m, 1H), 2.8(s, 3H), 3.4(s, 3H),
3.8(m, 1H), 5.2(d, 1H), 7.9(dd, 2H),
8.2(s, 1H)

(2R)-3-メチル-2-[(2-メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(0.35 g、0.9 mmol)を THF/ H_2O (2 ml/2 ml)溶媒

50

に溶解させた後、 LiOH (0.16 g、5 当量)を加えて6時間加熱還流した。反応後、溶液を減圧蒸留し1N HCl 溶液で酸処理後、エチルアセテート(10 ml)を加えて生成物を抽出した。分離された有機層をNaCl溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し減圧蒸留した後、真空乾燥して表題化合物(2R)-3-メチル-2-[(2-メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸(54 mg、23%)を製造した。

【0052】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.87(d, 3H), 1.0(d, 3H), 2.1(m, 1H), 2.8(s, 1H), 3.72(m, 1H), 5.5(d, 1H), 7.9(m, 2H), 8.3(s, 1H)

実施例 1 5 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミドの製造 10

前記実施例 1 4 で製造した(2R)-3-メチル-2-[(2-メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸(54 mg、0.15 mmol)をジクロロメタン(2 ml)に溶解し、0℃に冷却した。塩化オキサリル(0.04 ml、3 当量)を加え、触媒量のDMFを加えて常温で3時間反応させた。溶媒を減圧蒸留で除去した後、減圧乾燥して、(2R)-3-メチル-2-[(2-メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルクロライドを取得し、これをTHF(1 ml)に溶解させた。ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.11 g、10 当量)および NaHCO_3 (0.15 g、12 当量)をTHF/ H_2O (1 ml / 1 ml)に溶解させ0℃に冷却した。前記酸クロライドTHF溶液を0℃に維持しつつヒドロキシルアミン溶液にゆっくり滴加した。1時間後溶媒を除去し、エチルアセテート(5 ml)で生成物を抽出した後 H_2O 及び0.1N HCl で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し減圧蒸留した後真空乾燥して、表題化合物(2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド(50 mg、90%)を製造した。 20

【0053】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.85(d, 6H), 2.0(m, 1H), 2.82(s, 3H), 3.5(m, 1H), 6.6(d, 1H), 7.9(s, 2H), 8.3(s, 1H), 10.5(bs, 1H)

実施例 1 6 (2R)-3-メチル-2-[(2-エチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸の製造 30

上記で製造した2-n-エチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドを使用して実施例 1 4 と同様な方法で、表題化合物(2R)-3-メチル-2-[(2-エチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸を製造した。

【0054】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.87(d, 3H), 0.95(d, 3H), 1.5(t, 3H), 2.0(m, 1H), 3.4(q, 2H), 3.41(s, 3H), 3.8(m, 1H), 5.2(d, 1H), 7.85(dd, 2H), 8.25(s, 1H)

実施例 1 7 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-エチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミドの製造 40

前記実施例 1 6 で製造された(2R)-3-メチル-2-[(2-エチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸を使用して、実施例 1 5 と同様な方法で表題化合物を製造した。

【0055】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.72(m, 6H), 1.4(t, 3H), 1.75(m, 1H), 3.30(q, 2H), 7.77(d, 1H), 7.93(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.4(s, 1H), 8.7(s, 1H), 10.5(s, 1H)

実施例 1 8

実施例 1 4 または実施例 1 5 と同様な工程または出発物質の性質によりやや修正された工 50

程を使用して、下記の表題化合物を製造した。

【 0 0 5 6 】

実施例 1 8 - 1 (2 R) - 3 - メチル - 2 - [(2 - n - プロピルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) アミノ] ブタン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.9(d, 3H), 1.0(d, 3H),
1.1(t, 3H), 1.86(m, 2H), 2.1(m, 1H),
3.3(t, 2H), 3.8(m, 1H), 5.3(d, 1H),
7.85(m, 2H), 8.3(s, 1H)

実施例 1 8 - 2 (2 R) - N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [(2 - n - プロピルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) アミノ] ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.8(m, 6H), 1.1(t, 3H),
1.87(m, 2H), 2.0(m, 1H), 3.36(t, 2H),
3.5(m, 1H), 5.5(m, 1H), 7.87(m, 2H),
8.3(s, 1H), 9.5(b, 1H)

10

実施例 1 8 - 3 (2 R) - 3 - メチル - 2 - [(2 - n - ブチルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) アミノ] ブタン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.9(d, 3H), 0.98(d, 3H),
1.0(t, 3H), 1.53(m, 2H), 1.83(m, 2H),
2.1(m, 1H), 3.33(t, 2H), 3.83(m, 1H),
5.3(d, 1H), 7.86(m, 2H), 8.3(s, 1H)

20

実施例 1 8 - 4 (2 R) - N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [(2 - n - ブチルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) アミノ] ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.8(m, 6H), 1.0(t, 3H),
1.5(m, 2H), 1.8(m, 2H), 2.05(m, 1H),
3.4(t, 2H), 3.6(s, 1H), 5.7(s, 1H),
7.9(d, 2H), 8.3(s, 1H), 9.3(b, 1H)

実施例 1 8 - 5 (2 R) - 3 - メチル - 2 - [(2 - n - ペンチルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) アミノ] ブタン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.9(t, 3H), 0.91(d, 3H),
1.01(d, 3H), 1.43(m, 4H), 1.84(p, 2H),
2.1(m, 1H), 3.3(t, 2H), 3.8(m, 1H),
5.3(d, 1H), 7.8(m, 2H), 8.3(s, 1H)

30

実施例 1 8 - 6 (2 R) - N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [(2 - n - ペンチルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) アミノ] ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.71(m, 6H), 0.86(t, 3H),
1.36(m, 4H), 1.76(m, 3H), 3.35(q, 2H),
7.8(d, 2H), 7.93(d, 1H), 8.0(d, 1H),
8.4(s, 1H), 8.7(s, 1H), 10.4(s, 1H)

実施例 1 8 - 7 (2 R) - 3 - メチル - 2 - [(2 - n - ヘキシルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) アミノ] ブタン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.9(m, 6H), 1.0(d, 3H),
1.33(m, 4H), 1.48(m, 2H), 1.83(m, 2H),
2.12(m, 1H), 3.33(t, 2H), 3.83(m, 1H),
5.18(d, 1H), 7.86(q, 2H), 8.28(s, 1H)

40

実施例 1 8 - 8 (2 R) - N - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2 - [(2 - n - ヘキシルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) アミノ] ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.72(m, 6H), 0.85(t, 3H),
1.3(m, 4H), 1.45(m, 2H), 1.8(m, 3H),
7.7(d, 1H), 7.9(d, 1H), 8.1(s, 1H), 8.4(s, 1H),
8.7(s, 1H), 10.5(s, 1H)

50

実施例 18-9 (2R)-3-メチル-2-[(2-n-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.9(m, 6H), 1.0(d, 3H),
1.3(m, 6H), 1.5(m, 2H), 1.8(m, 2H),
2.1(m, 1H), 3.32(t, 2H), 3.8(m, 1H),
5.2(d, 1H), 7.9(m, 2H), 8.3(s, 1H)

実施例 18-10 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-n-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.8(m, 9H), 1.27(m, 6H),
1.45(m, 2H), 1.7(m, 2H), 1.9(m, 2H),
3.34(m, 2H), 3.5(m, 1H), 6.5(bd, 1H),
7.3(d, 1H), 7.8(s, 2H), 8.3(s, 1H),
10.4(s, 1H)

10

実施例 18-11 (2R)-3-メチル-2-[(2-n-オクチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.9(m, 6H), 1.0(d, 3H),
1.3(m, 8H), 1.5(m, 2H), 1.8(p, 2H),
2.1(m, 1H), 3.3(t, 2H), 4.75(m, 1H),
5.2(d, 1H), 7.86(m, 2H), 8.28(s, 1H)

実施例 18-12 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-n-オクチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.7~0.9(m, 9H), 1.3(m, 8H),
1.5(m, 2H), 1.8(m, 2H), 2.0(m, 1H),
3.4(t, 2H), 3.5(m, 1H), 5.5(d, 1H), 7.9(m, 2H),
8.3(s, 1H), 10.1(bs, 1H)

20

実施例 18-13 (2R)-3-メチル-2-[(2-n-ドデシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.9(m, 6H), 1.0(d, 3H),
1.26(m, 14H), 1.5(m, 2H), 1.8(p, 2H),
2.1(m, 1H), 3.3(t, 2H), 4.8(m, 1H),
5.2(d, 1H), 7.85(m, 2H), 8.27(s, 1H)

30

実施例 18-14 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-n-ドデシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.85(m, 9H), 1.26(m, 14H),
1.5(m, 2H), 1.8(m, 2H), 2.0(m, 1H),
3.37(t, 2H), 3.6(bs, 1H), 6.4(d, 1H),
7.9(s, 2H), 8.2(s, 1H), 8.4(s, 1H),
10.4(s, 1H)

実施例 18-15 (2R)-3-メチル-2-[(2-シクロヘキシルメチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.9(d, 3H), 1.0(d, 3H),
1.0~1.3(m, 5H), 1.7(m, 4H), 1.9(m, 2H),
2.1(m, 1H), 3.22(d, 2H), 3.8(m, 1H),
5.4(d, 1H), 7.85(m, 2H), 8.27(s, 1H)

40

実施例 18-16 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-シクロヘキシルメチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.85(m, 6H), 1.1(m, 2H),
1.27(m, 3H), 1.78(m, 4H), 1.95(m, 3H),
3.3(d, 2H), 3.6(m, 1H), 6.4(d, 1H),
7.86(s, 2H), 8.3(s, 1H), 10.3(s, 1H)

50

実施例 18-17 (2R)-3-メチル-2-[(2-(1-シクロヘキシル-3-プロピル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.9(m, 5H), 1.0(d, 3H),

1.3(m, 4H), 1.5(m, 2H), 1.7(m, 5H),

1.84(m, 2H), 2.2(m, 1H), 3.3(t, 2H),

3.8(m, 1H), 5.2(d, 1H), 7.9(m, 2H),

8.27(s, 1H)

実施例 18-18 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-(1-シクロヘキシル-3-プロピル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.8(m, 6H), 0.9(m, 2H),

1.3(m, 6H), 1.7(m, 5H), 1.85(m, 3H),

3.55(t, 2H), 7.9(d, 1H), 8.0(d, 1H),

8.2(d, 1H), 8.5(s, 1H), 8.8(s, 1H),

10.5(s, 1H)

実施例 19 (2R)-3-メチル-2-[(2-プロピルチオベンズオキサゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸の製造

(D)-バリンメチルステル塩酸塩(0.2g、1.19mmol)をジクロロメタン(3ml)に分散させた後0℃に冷却した。次いで、トリエチルアミン(0.37ml、3当量)を加えて0℃に維持しつつ前記実施例で製造した2-n-プロピルチオベンズオキサゾール-6-スルホニルクロライド(0.26g、1.0当量)をジクロロメタン(2ml)に溶解させた溶液を滴加した。約5時間後に出発物質が無くなったら、1N HCl溶液で有機層を洗浄した後 MgSO_4 で乾燥し、減圧蒸留及び真空乾燥して、(2R)-3-メチル-2-[(2-プロピルチオベンズオキサゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(0.31g、67%)を得た。

【0057】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.86(d, 3H), 0.95(d, 3H),

1.1(t, 3H), 1.87(m, 2H), 2.05(m, 1H),

3.32(t, 2H), 3.43(s, 3H), 3.78(m, 1H),

5.15(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.76(d, 1H),

7.8(s, 1H)

(2R)-3-メチル-2-[(2-プロピルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(0.19g、0.48mmol)をTHF/ H_2O (2ml/2ml)溶媒に溶解させた後LiOH(0.10g、5当量)を加えて6時間加熱還流した。反応後、溶液を減圧蒸留し1N HCl溶液で酸処理し、エチルアセテート(10ml)を加えて生成物を抽出した。分離された有機層をNaCl水溶液で洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥し減圧蒸留した後、真空乾燥して、表題化合物(2R)-3-メチル-2-[(2-プロピルチオベンズオキサゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸(0.14g、77%)を製造した。

【0058】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.87(d, 3H), 0.97(d, 3H),

1.22(t, 3H), 1.9(m, 2H), 2.1(m, 1H),

3.5(q, 2H), 3.65(m, 1H), 5.7(d, 1H),

7.1(d, 1H), 7.65(m, 2H), 11.7(s, 1H)

実施例 20 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-プロピルチオベンズオキサゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミドの製造

前記実施例 19で製造した(2R)-3-メチル-2-[(2-プロピルチオベンズオキサゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸(112mg、0.3mmol)をジクロロメタン(2ml)に溶解させ0℃に冷却した。これに、塩化オキサリル(0.08ml、3当量)を加え、触媒量のDMFを加えて常温で反応させた。反応が完了した後、溶媒を減圧蒸留で除去し減圧乾燥して(2R)-3-メチル-2-[(2-プロピルチオベンズオキサゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸クロライドを取得し、これをTHF(1ml)に溶解させた。一方、ヒ

ドロキシルアミン塩酸塩(0.21g、10当量)および NaHCO_3 (0.303g、12当量)をTHF/ H_2O (2ml/2ml)に溶解させ0℃に冷却してヒドロキシルアミン溶液を調製した。次いで、前記酸クロライドTHF溶液を前記ヒドロキシルアミン溶液に0℃に維持しつつゆっくり滴加した。1時間後、該溶液から溶媒を除去し生成物をエチルアセテート(5ml)で抽出した後、 H_2O 及び0.1N HClで洗浄した後 MgSO_4 で乾燥した。この乾燥物を減圧蒸留した後真空乾燥して、表題化合物(2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-プロピルチオベンズオキサゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド(100mg、85%)を製造した。

【0059】

^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 0.82(m, 9H), 1.8(m, 2H),

2.1(m, 1H), 3.32(t, 2H), 4.0(m, 1H),

7.25(d, 1H), 7.63(m, 2H), 7.94(d, 1H),

8.76(s, 1H), 10.5(s, 1H)

10

実施例 2 1 (2R)-3-メチル-2-[(2-クロロベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステルの製造

(D)-バリンメチルエステル塩酸塩(0.33g、2.0mmol)をジクロロメタン(5ml)に分散させた後0℃に冷却した。0℃に維持しつつ、これにトリエチルアミン(0.83ml、3当量)を加え、さらに前記実施例13で製造した2-クロロ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライド(0.5g、1.0当量)をジクロロメタン(3ml)に溶解して調製した溶液を滴加した。約5時間後に出発物質が無くなったら、1N HCl溶液で有機層を洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥し減圧蒸留した。次いで、シリカゲルクロマトグラフィーで、生成物をエチルアセテート/n-ヘキサン(1/3)溶媒を用いて溶出し精製して、表題化合物(2R)-3-メチル-2-[(2-クロロベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(0.65g、90%)を製造した。

20

【0060】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.87(d, 3H), 0.96(d, 3H),

2.0(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.8(m, 1H),

5.3(bd, 1H), 7.9(d, 1H), 8.0(d, 1H),

8.33(s, 1H).

実施例 2 2 (2R)-3-メチル-2-[(2-フェニルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステルの製造

30

前記実施例20と同様な方法で製造された(2R)-3-メチル-2-[(2-クロロベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(0.154mg、0.44mmol)をMeCN(3ml)に溶解させた後、固体状態の K_2CO_3 (0.1mg、1.6当量)を加えた。これに、チオフェノール(0.055ml、1.2当量)を加えた後反応液を3時間加熱還流した。出発物質が無くなったら水/エチルアセテート(5ml/10ml)を加えて生成物を有機溶媒で抽出した後、NaCl水溶液で有機層中の溶出生成物を洗浄した。これを、 MgSO_4 で乾燥し減圧蒸留した後、n-ヘキサン/エチルアセテート(3/1)溶液により結晶化して、表題化合物(2R)-3-メチル-2-[(2-フェニルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(190mg、99%)を製造した。

40

【0061】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.87(d, 3H), 0.95(d, 3H),

2.0(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.76(m, 1H),

5.13(d, 1H), 7.56(m, 3H), 7.8(m, 3H),

8.0(d, 1H), 8.17(s, 1H)

実施例 2 3

実施例 2 3 - 1 チオフェノール誘導体を出発物質として使用した誘導体の製造 チオフェノール誘導体を出発物質として使用することを除けば、前記実施例22と同様な方法で下記の誘導体を製造した。

50

【0062】

(2R)-3-メチル-2-[(2-(4-メチルフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(400mg、89%)

(2R)-3-メチル-2-[(2-(4-メトキシフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(420mg、89%)

(2R)-3-メチル-2-[(2-(4-ブロモフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(430mg、85%)

(2R)-3-メチル-2-[(2-(4-クロロフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(424mg、90%)

(2R)-3-メチル-2-[(2-(4-フルオロフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(430mg、94%) 10

(2R)-3-メチル-2-[(2-(4-n-ブチルフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(260mg、80%)

実施例 2 3 - 2 フェノール誘導体を出発物質として使用した誘導体の製造

出発物質としてフェノール誘導体を使用したことを除けば、前記実施例 2 2 と同様な方法で(2R)-3-メチル-2-[(2-フェノキシベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステルを製造した。

【0063】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.9(d, 3H), 1.0(d, 3H),

2.1(m, 1H), 3.4(s, 3H), 3.8(m, 1H),

5.1(d, 1H), 7.3(m, 1H), 7.4(d, 2H),

7.5(d, 2H), 7.8(m, 2H), 8.2(s, 1H) 20

実施例 2 3 - 3 ベンジルチオール誘導体を出発物質として使用した誘導体の製造

出発物質としてベンジルチオール誘導体を使用することを除けば、前記実施例 2 2 と同様な方法で下記の化合物を製造した。

【0064】

(2R)-3-メチル-2-[(2-(4-メトキシフェニル)メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(1.5g、75%)

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.87(d, 3H), 0.95(d, 3H),

2.04(m, 1H), 3.37(s, 3H), 3.8(s, 3H),

4.6(s, 2H), 5.2(d, 1H), 6.86(d, 2H),

7.37(d, 2H), 7.85(d, 1H), 7.9(d, 1H),

8.2(s, 1H) 30

(2R)-3-メチル-2-[(2-ベンジルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(310mg、75%)

(2R)-3-メチル-2-[(2-(4-クロロフェニル)メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(400mg、83%)

実施例 2 3 - 4 ベンジルアルキルチオール誘導体を出発物質として使用した誘導体の製造

出発物質としてベンジルアルキルチオール誘導体を使用したことを除けば、実施例 2 2 と同様な方法で(2R)-3-メチル-2-[(2-(3-フェニルエチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(320mg、75%)を製造した。 40

【0065】

実施例 2 3 - 5 脂環式チオール誘導体を出発物質として使用した誘導体の製造

出発物質として脂環式チオール誘導体を使用したことを除けば、前記実施例 2 2 と同様な方法で(2R)-3-メチル-2-[(2-シクロペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(214mg、50%)を製造した。

【0066】

実施例 2 3 - 6 ハロアルキルチオール誘導体を出発物質として使用した誘導体の製造

出発物質としてハロアルキルチオール誘導体を使用したことを除けば、前記実施例 2 2 と 50

同様な方法で(2R)-3-メチル-2-[(2-(3-クロロ-1-プロピルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(240mg、55%)を製造した。

【0067】

実施例 2 4 (2R)-3-メチル-2-[(2-(4-メチルフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸及び誘導体の製造

前記実施例 2 3 で製造した(2R)-3-メチル-2-[(2-(4-メチルフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(0.3g、0.66mmol)をTHF/H₂O(2ml/2ml)溶媒に溶解させた後、LiOH(0.14g、5当量)を加えて6時間加熱還流した。次いで、溶液を減圧蒸留し1N HCl溶液で酸処理した後、エチルアセテート(10ml)により生成物を含む有機層を抽出した。分離された有機層をNaCl水溶液で洗浄した後、MgSO₄で乾燥し減圧蒸留を行い、真空乾燥して、表題化合物(2R)-3-メチル-2-[(2-(4-メチルフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸(0.23g、80%)を製造した。

10

【0068】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.85(d, 3H), 0.97(d, 3H),
2.1(m, 1H), 2.5(s, 3H), 3.6(m, 1H),
5.4(d, 1H), 7.34(d, 2H), 7.62(d, 2H),
7.86(m, 2H), 8.16(s, 1H)

前記実施例 2 3 で製造された物質を使用して前記加水分解条件下で下記の最終物質を製造した。

20

【0069】

実施例 2 4 - 1 (2R)-3-メチル-2-[(2-フェニルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.86(d, 3H), 0.95(d, 3H),
2.0(m, 1H), 3.6(m, 1H), 5.3(d, 1H),
7.56(m, 3H), 7.8(m, 3H), 8.0(d, 1H),
8.17(s, 1H)

実施例 2 4 - 2 (2R)-3-メチル-2-[(2-(4-メトキシフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.92(d, 3H), 1.0(d, 3H),
2.1(m, 1H), 3.7(m, 1H), 3.9(s, 3H),
5.3(d, 1H), 7.0(d, 2H), 7.6(d, 2H), 7.8(s, 2H),
8.17(s, 1H)

30

実施例 2 4 - 3 (2R)-3-メチル-2-[(2-(4-ブロモフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.8(bm, 6H), 2.1(bm, 1H),
3.7(m, 1H), 7.6(dd, 4H), 7.8(s, 2H),
8.2(s, 1H)

実施例 2 4 - 4 (2R)-3-メチル-2-[(2-(4-クロロフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.8(d, 3H), 0.92(d, 3H),
2.1(m, 1H), 3.6(m, 1H), 5.5(d, 1H),
7.1(d, 2H), 7.6(d, 2H), 7.8(m, 2H), 8.2(s, 1H)

40

実施例 2 4 - 5 (2R)-3-メチル-2-[(2-(4-フルオロフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.9(d, 3H), 1.0(d, 3H),
2.1(m, 1H), 3.8(m, 1H), 5.25(d, 1H),
7.24(d, 2H), 7.72(m, 2H), 7.87(m, 2H),
8.20(s, 1H)

実施例 2 4 - 6 (2R)-3-メチル-2-[(2-(4-n-ブチルフェニル)チオベンズチアゾール

50

ル-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.9-1.0(m, 9H), 1.4(m, 2H),
1.6(m, 2H), 2.1(m, 2H), 2.7(t, 2H),
3.7(m, 1H), 5.3(d, 1H), 7.34(d, 2H),
7.60(d, 2H), 7.85(m, 2H), 8.18(s, 1H)

実施例 2 4 - 7 (2 R)-3-メチル-2-[(2-フェノキシベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.9(d, 3H), 1.0(d, 3H),
2.1(m, 1H), 3.8(m, 1H), 5.2(d, 1H), 7.6(m, 3H),
7.75(d, 2H), 7.9(m, 2H), 8.2(s, 1H)

10

実施例 2 4 - 8 (2 R)-3-メチル-2-[(2-(4-メトキシフェニル)メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.88(d, 3H), 1.0(d, 3H),
2.1(m, 1H), 3.8(s, 3H), 4.53(s, 2H),
5.24(d, 1H), 6.87(d, 2H), 7.35(d, 2H),
7.87(dd, 2H), 8.27(s, 1H)

実施例 2 4 - 9 (2 R)-3-メチル-2-[(2-ベンジルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.88(d, 3H), 1.0(d, 3H),
2.1(m, 1H), 3.8(m, 1H), 4.58(s, 2H),
5.25(d, 1H), 7.33(m, 3H), 7.45(m, 2H),
7.87(dd, 2H), 8.28(s, 1H)

20

実施例 2 4 - 1 0 (2 R)-3-メチル-2-[(2-(4-クロロフェニル)メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.88(d, 3H), 1.0(d, 3H),
2.1(m, 1H), 3.8(m, 1H), 4.56(s, 2H),
5.2(d, 1H), 7.3(d, 1H), 7.4(d, 1H),
7.88(dd, 2H), 8.28(s, 1H)

実施例 2 4 - 1 1 (2 R)-3-メチル-2-[(2-(3-フェニルエチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.88(d, 3H), 0.98(d, 3H),
2.1(m, 1H), 3.13(t, 2H), 3.56(t, 2H),
3.8(m, 1H), 5.25(d, 1H), 7.28(m, 3H),
7.32(m, 2H), 7.86(m, 2H), 8.27(s, 1H)

30

実施例 2 4 - 1 2 (2 R)-3-メチル-2-[(2-シクロペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.91(d, 3H), 1.0(d, 3H),
1.77(m, 8H), 2.3(m, 1H), 3.8(m, 1H),
4.05(m, 1H), 5.2(d, 1H), 7.86(m, 2H),
8.28(s, 1H)

40

実施例 2 4 - 1 3 (2 R)-3-メチル-2-[(2-(3-クロロ-プロピルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.89(d, 3H), 1.0(d, 3H),
1.8(m, 2H), 2.3(m, 1H), 3.55(t, 2H),
3.75(t, 2H), 3.9(m, 1H), 5.2(d, 1H),
7.8(m, 2H), 8.28(s, 1H)

実施例 2 5 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-(4-メチルフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド及びその誘導体の製造

前記実施例 2 4 で製造した(2 R)-3-メチル-2-[(2-(4-メチルフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸(84 mg、0.19 mmol)をジクロロメタ

50

ン(2 ml)に溶解させ0℃に冷却した。次いで、オキサリルクロライド(0.05 ml、3当量)を加え、触媒量のDMFを加えて室温で3時間反応させた。それから溶液を減圧蒸留し溶媒を除去し、減圧乾燥して(2R)-3-メチル-2-[(2-(4-メチルフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタンクロライドを製造し、これをTHF(1 ml)に溶解させた。ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.13 g、10当量)、NaHCO₃(0.194 g、12当量)をTHF/H₂O(2 ml/2 ml)に溶解させ、0℃に冷却してヒドロキシルアミン溶液を得た。前記酸クロライドTHF溶液を0℃でヒドロキシルアミン溶液にゆっくり滴加し、1時間後溶媒を反応溶液から除去した。次いで、エチルアセテート(5 ml)で抽出しH₂O及び0.1N HClで洗浄した後、MgSO₄で乾燥し減圧蒸留及び真空乾燥して表題化合物(2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-(4-メチルフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド(80 mg、92%)を製造した。

10

【0070】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 0.7(m, 6H), 1.7(m, 1H),
2.4(s, 3H), 3.2(m, 1H), 7.41(d, 2H),
7.7(d, 2H), 7.8(d, 1H), 7.9(d, 1H),
8.0(d, 1H), 8.3(s, 1H), 8.7(s, 1H),
10.5(s, 1H)

前記実施例24で製造された酸を使用して、前記塩素化及びヒドロキシルアミン塩酸塩(10当量)、NaHCO₃(12当量)条件下で下記の化合物を製造した。

20

【0071】

実施例25-1 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-フェニルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタンアミド

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.83(m, 6H), 2.0(m, 1H),
3.53(m, 1H), 6.4(m, 1H), 7.3(s, 1H),
7.56(m, 3H), 7.76(m, 2H), 7.89(m, 2H),
8.2(s, 1H), 10.3(s, 1H)

実施例25-2 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-(4-メトキシフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 0.7(m, 6H), 1.7(m, 1H),
3.2(m, 1H), 3.84(s, 3H), 7.15(d, 2H),
7.75(m, 3H), 7.88(d, 1H), 8.0(m, 1H),
8.3(s, 1H), 8.73(s, 1H), 10.5(s, 1H)

30

実施例25-3 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-(4-ブロモフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 0.73(m, 6H), 1.7(m, 1H),
3.24(m, 1H), 7.16(d, 2H), 7.60(d, 2H),
7.84(d, 1H), 7.9(s, 2H), 8.73(s, 1H),
10.4(s, 1H)

実施例25-4 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-(4-クロロフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

40

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 0.73(m, 6H), 1.7(m, 1H),
3.24(m, 1H), 7.18(d, 2H), 7.64(d, 2H),
7.87(d, 1H), 7.95(s, 2H), 8.75(s, 1H),
10.47(s, 1H)

実施例25-5 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-(4-フルオロフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.74(m, 6H), 1.7(m, 1H),
3.3(m, 1H), 7.19(d, 2H), 7.65(m, 2H),
7.92(d, 1H), 7.96(s, 2H), 8.76(m, 1H),
10.47(s, 1H)

実施例 2 5 - 6 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-(4-n-ブチルフェニル)チオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.8(m, 6H), 0.94(t, 3H),
1.4(m, 2H), 1.6(m, 3H), 2.7(t, 2H),
3.5(bs, 1H), 6.1(bs, 1H), 7.32(d, 2H),
7.63(d, 2H), 7.8(s, 2H), 8.1(s, 1H),
10.1(bs, 1H)

10

実施例 2 5 - 7 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-フェノキシベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

(120 mg、72%)

実施例 2 5 - 8 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-(4-メトキシフェニル)メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.85(m, 6H), 1.9(m, 1H),
3.55(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.58(s, 2H),
6.4(d, 1H), 6.87(d, 2H), 7.36(m, 3H),
7.89(m, 2H), 8.29(s, 1H), 10.3(bs, 1H)

20

実施例 2 5 - 9 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-ベンジルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.82(m, 6H), 1.22(m, 1H),
3.5(m, 1H), 4.6(s, 2H), 6.2(m, 1H),
7.3(m, 3H), 7.4(m, 2H), 7.86(m, 2H),
8.26(s, 1H), 10.2(s, 1H)

実施例 2 5 - 1 0 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-(4-クロロフェニル)メチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.72(m, 6H), 1.7(m, 1H),
3.2(m, 1H), 4.7(s, 2H), 7.38(d, 2H),
7.53(d, 2H), 7.82(d, 1H), 7.95(d, 1H),
7.98(d, 1H), 8.7(s, 1H), 10.5(s, 1H)

30

実施例 2 5 - 1 1 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-(3-フェニルエチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.75(d, 3H), 0.81(d, 3H),
1.8(m, 1H), 3.13(t, 2H), 3.58(m, 1H),
3.62(t, 3H), 5.8(bs, 1H), 7.28(m, 5H),
7.9(m, 2H), 8.3(s, 1H)

実施例 2 5 - 1 2 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(2-シクロペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.72(m, 6H), 1.68(m, 9H),
3.3(m, 1H), 4.1(m, 1H), 7.77(d, 1H),
7.92(d, 1H), 8.0(m, 1H), 8.4(s, 1H),
8.74(s, 1H), 10.5(s, 1H)

40

実施例 2 6 (2 R)-3-メチル-2-[(エチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸メチルエステル及びその他誘導体の製造

前記実施例 1 4 と同様な方法で製造した(2 R)-3-メチル-2-[(2-エチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸メチルエステル(0.16 g、0.376 mmol)をDMF(1 ml)に溶解させた後室温で K_2CO_3 (150 mg、3当量)を加え、ベンジルブロマイド(0.056 ml、1.3当量)を滴加した。反応溶液を室温で1時間

50

攪拌した後出発物質が消費され尽くした時にエチルアセテート(5 ml)及びH₂Oを加えて層を分離した。分離された有機層をH₂Oで数回洗浄した後MgSO₄で乾燥し減圧蒸留して、表題化合物(2R)-3-メチル-2-[(エチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸メチルエステル(180 mg、100%)を製造した。

【0072】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.82(d, 6H), 1.51(t, 3H),
2.0(m, 1H), 3.36(s, 3H), 3.38(q, 2H),
4.23(d, 1H), 4.6(dd, 2H), 7.21(m, 3H),
7.33(m, 2H), 7.76(d, 1H), 7.83(d, 1H),
8.0(s, 1H)

10

実施例 26-1 (2R)-3-メチル-2-[(メチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸メチルエステル

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.83(d, 6H), 2.0(m, 1H),
2.82(s, 3H), 3.35(s, 3H), 4.23(d, 1H),
4.6(dd, 2H), 7.2(m, 3H), 7.25(m, 2H),
7.8(dd, 2H), 8.0(s, 1H)

実施例 26-2 (2R)-3-メチル-2-[(n-プロピルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸メチルエステル

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.82(d, 6H), 1.1(t, 3H),
1.87(q, 2H), 2.0(m, 1H), 3.36(m, 5H),
4.23(d, 1H), 4.6(dd, 2H), 7.22(m, 3H),
7.33(m, 2H), 7.78(dd, 2H), 8.0(s, 1H)

20

実施例 26-3 (2R)-3-メチル-2-[(n-プロピルチオ-6-ベンズオキサゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸メチルエステル

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.82(m, 6H), 1.1(t, 3H),
1.89(q, 2H), 1.9(m, 1H), 3.32(t, 2H),
3.38(s, 3H), 4.23(d, 1H), 4.6(dd, 2H),
7.22(m, 3H), 7.34(m, 2H), 7.64(dd, 2H),
7.78(s, 1H)

実施例 26-4 (2R)-3-メチル-2-[(n-ブチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸メチルエステル

30

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.82(d, 6H), 0.98(t, 3H),
1.5(m, 2H), 1.82(m, 2H), 2.0(m, 1H),
3.35(s, 3H), 3.38(q, 2H), 4.23(d, 1H),
4.6(dd, 2H), 7.22(m, 3H), 7.33(m, 2H),
7.8(dd, 2H), 8.0(s, 1H)

実施例 26-5 (2R)-3-メチル-2-[(n-ペンチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸メチルエステル

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.82(d, 6H), 0.93(t, 3H),
1.45(m, 4H), 1.85(p, 2H), 1.95(m, 1H),
3.35(s, 3H), 3.37(t, 2H), 4.22(d, 1H),
4.65(dd, 2H), 7.22(m, 3H), 7.33(m, 2H),
7.79(dd, 2H), 8.0(s, 1H)

40

実施例 26-6 (2R)-3-メチル-2-[(n-ヘキシルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸メチルエステル

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.82(d, 6H), 0.9(t, 3H),
1.33(m, 4H), 1.5(m, 2H), 1.8(p, 2H),
2.0(m, 1H), 3.35(s, 3H), 3.37(t, 2H),
4.2(d, 1H), 4.6(dd, 2H), 7.2(m, 3H),
7.3(m, 2H), 7.8(dd, 2H), 8.0(s, 1H)

50

実施例 2 6 - 7 (2 R)-3-メチル-2-[(n-オクチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸メチルエステル

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.82(d, 6H), 0.88(t, 3H),

1.3(m, 8H), 1.5(m, 2H), 1.85(p, 2H),

2.0(m, 1H), 3.35(s, 3H), 3.37(t, 2H),

4.23(d, 1H), 4.6(dd, 2H), 7.22(m, 3H),

7.33(m, 2H), 7.8(dd, 2H), 8.0(s, 1H)

実施例 2 6 - 8 (2 R)-3-メチル-2-[(n-ドデシルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸メチルエステル

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.82(d, 6H), 0.85(t, 3H),

1.26(m, 14H), 1.5(m, 2H), 1.8(p, 2H),

2.0(m, 1H), 3.35(s, 3H), 3.37(t, 2H),

4.23(d, 1H), 4.6(dd, 2H), 7.22(m, 3H),

7.33(m, 2H), 7.8(dd, 2H), 8.0(s, 1H)

10

実施例 2 7 (2 R)-3-メチル-2-[(エチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸及びその他誘導体の製造

前記実施例 2 6 で製造した(2 R)-3-メチル-2-[(エチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸メチルエステル(180mg、0.376mmol)を THF/ H_2O (2ml/2ml)溶媒に溶解させた後 LiOH(0.08g、5当量)を加えて 6 日間加熱還流した。反応後、溶液を減圧蒸留し 1N HCl 溶液で酸処理した後、エチルアセテート(10ml)を加えて生成物を抽出した。生成物を含む分離された有機層を NaCl 水溶液で洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥し減圧蒸留した。得られる残留物をエチルアセテート/n-ヘキサン(1/1)及びエチルアセテート/ジクロロメタン/酢酸(1/1/微量)を溶媒として使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後真空乾燥して表題化合物(2 R)-3-メチル-2-[(エチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸(0.1g、57%)を得た。

20

【0073】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.82(d, 3H), 0.90(d, 3H),

1.5(t, 3H), 2.0(m, 1H), 3.33(q, 2H),

4.24(d, 1H), 4.63(dd, 2H), 7.21(m, 3H),

7.35(m, 2H), 7.79(m, 2H), 8.0(s, 1H)

30

実施例 2 7 - 1 (2 R)-3-メチル-2-[(ヒドロキシ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.83(d, 3H), 0.91(d, 3H),

2.0(m, 1H), 4.1(d, 1H), 4.6(m, 2H),

7.2(m, 3H), 7.3(m, 2H), 7.6(m, 2H),

7.8(s, 1H)

実施例 2 7 - 2 (2 R)-3-メチル-2-[(n-プロピルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.8(d, 3H), 0.9(d, 3H),

1.1(t, 3H), 1.8(q, 2H), 2.0(m, 1H),

3.3(t, 2H), 4.25(d, 1H), 4.6(dd, 2H),

7.2(m, 3H), 7.37(m, 2H), 7.75(s, 2H),

8.0(s, 1H)

40

実施例 2 7 - 3 (2 R)-3-メチル-2-[(n-ブチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.82(d, 3H), 0.9(d, 3H),
0.97(t, 3H), 1.65(m, 2H), 1.8(p, 2H),
2.0(m, 1H), 3.31(t, 2H), 4.23(d, 1H),
4.6(dd, 2H), 7.22(m, 3H), 7.35(m, 2H),
7.78(s, 2H), 8.0(s, 1H)

実施例 27-4 (2R)-3-メチル-2-[(n-ペンチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.82(d, 3H), 0.92(m, 6H),
1.4(m, 4H), 1.8(p, 2H), 2.0(m, 1H),
3.32(t, 2H), 4.23(d, 1H), 4.6(dd, 2H),
7.2(m, 3H), 7.35(m, 2H), 7.8(s, 2H),
8.0(s, 1H)

10

実施例 27-5 (2R)-3-メチル-2-[(n-ヘキシルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.82(d, 3H), 0.9(m, 6H),
1.33(m, 4H), 1.45(m, 2H), 1.79(p, 2H),
2.0(m, 1H), 3.3(t, 2H), 4.23(d, 1H),
4.6(dd, 2H), 7.2(m, 3H), 7.35(m, 2H),
7.78(s, 2H), 8.06(s, 1H)

実施例 27-6 (2R)-3-メチル-2-[(n-オクチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.82(d, 3H), 0.9(m, 6H),
1.3(m, 8H), 1.5(m, 2H), 1.8(p, 2H),
2.0(m, 1H), 3.3(t, 2H), 4.23(d, 1H),
4.6(dd, 2H), 7.2(m, 3H), 7.37(m, 2H),
7.78(s, 2H), 8.06(s, 1H)

20

実施例 27-7 (2R)-3-メチル-2-[(n-ドデシルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.82(d, 3H), 0.87(m, 6H),
1.26(m, 14H), 1.5(m, 2H), 1.8(p, 2H),
2.0(m, 1H), 3.3(t, 2H), 4.2(d, 1H),
4.6(dd, 2H), 7.2(m, 3H), 7.38(m, 2H),
7.8(s, 2H), 8.05(s, 1H)

30

実施例 28 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(エチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブチルアミド及びその他誘導体の製造

前記実施例 27 で製造した (2R)-3-メチル-2-[(エチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタン酸 (50 mg、0.108 mmol) をジクロロメタン (2 ml) に溶解させ 0℃ に冷却した。これに、オキサリルクロライド (0.094 ml、10 当量) を加え、触媒量の DMF を加えて室温で 3 時間反応させた。次いで、溶液を蒸留し、減圧乾燥して (2R)-3-メチル-2-[(2-エチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブタンクロライドを収得し、これを THF (1 ml) に溶解させ酸クロライド THF 溶液を製造した。ヒドロキシアミン塩酸塩 (0.08 g、10 当量)、 NaHCO_3 (0.11 g、12 当量) を THF/ H_2O (2 ml/2 ml) に溶解させ、0℃ に冷却した。前記酸クロライド THF 溶液を温度を 0℃ に保ちながらヒドロキシアミン溶液にゆっくり滴加した。1 時間後に溶媒を溶液から除去し、エチルアセテート (5 ml) で抽出した。これに、 H_2O 及び 0.1 N HCl で洗浄した後 MgSO_4 で乾燥させ減圧蒸留した後真空乾燥して表題化合物 (2R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(エチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブチルアミド (52 mg、100%) を得た。

40

【0074】

^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6): δ 0.57(d, 3H), 0.84(d, 3H),
1.5(t, 3H), 2.2(m, 1H), 3.36(q, 2H),
3.8(d, 1H), 4.55(dd, 2H), 7.2(m, 3H),
7.3(m, 2H), 7.6(s, 1H), 7.75(s, 1H),
7.9(s, 2H), 9.4(s, 1H)

実施例 2 8 - 1 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(n-プロピルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.59(d, 3H), 0.82(d, 2H),
1.1(t, 3H), 1.87(m, 2H), 2.2(m, 1H),
3.33(t, 2H), 3.88(d, 2H), 4.61(dd, 2H),
7.18(m, 3H), 7.31(m, 2H), 7.62(d, 1H),
7.7(d, 1H), 7.85(s, 1H), 9.5(s, 1H)

10

実施例 2 8 - 2 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(n-ブチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6): δ 0.72(t, 6H), 0.91(t, 3H),
1.4(m, 2H), 1.7(m, 2H), 1.9(m, 1H),
3.37(t, 2H), 3.8(d, 1H), 4.7(s, 2H),
7.15(m, 3H), 7.35(m, 2H), 7.8(dd, 2H),
8.2(s, 1H), 8.9(s, 1H), 10.7(s, 1H)

実施例 2 8 - 3 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(n-ペンチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.75(d, 3H), 0.86(d, 3H),
0.93(t, 3H), 1.43(m, 4H), 1.8(p, 2H),
2.1(m, 1H), 3.36(t, 2H), 3.95(d, 1H),
4.7(s, 2H), 7.15(m, 3H), 7.31(m, 2H),
7.74(dd, 2H), 7.88(s, 1H), 10.5(s, 1H)

20

実施例 2 8 - 4 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(n-ヘキシルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.49(d, 3H), 0.85(d, 3H),
0.91(t, 3H), 1.35(m, 4H), 1.57(m, 2H),
1.8(p, 2H), 2.2(m, 1H), 3.37(t, 2H),
3.75(d, 1H), 4.58(dd, 2H), 7.24(m, 3H),
7.33(m, 2H), 7.67(d, 1H), 7.83(d, 1H),
7.9(s, 1H), 9.0(s, 1H)

30

実施例 2 8 - 5 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(n-オクチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.54(d, 3H), 0.88(m, 6H),
1.32(m, 8H), 1.5(m, 2H), 1.8(p, 2H),
2.25(m, 1H), 3.36(t, 2H), 3.85(d, 1H),
3.6(dd, 1H), 7.2(m, 3H), 7.31(m, 2H),
7.65(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.92(s, 1H),
9.2(s, 1H)

40

実施例 2 8 - 6 (2 R)-N-ヒドロキシ-3-メチル-2-[(n-ドデシルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニル)ベンジルアミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.52(d, 3H), 0.85(m, 6H),
1.26(m, 16H), 1.5(m, 2H), 1.8(p, 2H),
2.25(m, 1H), 3.35(t, 2H), 3.8(d, 1H),
4.6(dd, 2H), 7.22(m, 3H), 7.31(m, 2H),
7.65(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.9(s, 1H),
9.2(s, 1H)

50

実施例 29 (2R)-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]プロピオン酸及びその他誘導体の製造

(D)-アラニンメチルエステル塩酸塩(0.2g、1.43mmol)をジクロロメタン(3ml)に分散させた後0℃に冷却した。前記実施例で製造した2-n-ペンチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライド(0.39g、1.0当量)をジクロロメタン(2ml)に溶解させた。トリエチルアミン(0.6ml、3当量)および上記のジクロロメタン溶液を、0℃に維持しつつ滴加した。5時間後に出発物質が消費され尽くした時に、1N

HCl溶液で有機層を洗浄した後MgSO₄で乾燥し減圧蒸留及び真空乾燥して、表題化合物(2R)-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]プロピオン酸メチルエステル(0.4g、69%)を得た。

【0075】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.94(t, 3H), 1.41(d, 3H),

1.42(m, 4H), 1.86(p, 2H), 3.39(t, 2H),

3.52(s, 3H), 4.05(p, 1H), 5.31(d, 1H),

7.91(dd, 2H), 8.28(s, 1H)

(2R)-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]プロピオン酸メチルエステル(0.22g、0.547mmol)をTHF/H₂O(2ml/2ml)溶媒に溶解させた後、LiOH(0.115g、5当量)を加えて6時間加熱還流した。反応後溶液を減圧蒸留して溶媒を除き、1N HCl溶液で酸処理した後エチルアセテート(10ml)を加えて生成物を抽出した。次いで、前記分離された有機層をNaCl水溶液で

【0076】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.92(t, 3H), 1.45(m, 7H),

1.83(p, 2H), 3.35(t, 3H), 4.04(p, 1H),

5.45(d, 1H), 7.86(m, 2H), 8.28(s, 1H)

前記製造方法で用いた2-n-ペンチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライドに代えて、他のスルホニルクロライドを用いて次の表題化合物を得た。

【0077】

実施例 29-1 (2R)-2-[(2-n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]プロピオン酸

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.90(t, 3H), 1.34(m, 4H),

1.45(m, 5H), 1.83(p, 2H), 3.32(m, 2H),

4.05(p, 1H), 5.4(d, 1H), 7.86(m, 2H),

8.29(s, 1H)

実施例 29-2 (2R)-2-[(2-(シクロヘキシルメチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]プロピオン酸

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.10(m, 2H), 1.24(m, 3H),

1.45(d, 3H), 1.80(m, 4H), 1.95(d, 2H),

3.26(d, 2H), 4.06(m, 1H), 5.45(d, 1H),

7.88(m, 2H), 8.30(s, 1H)

実施例 30 表題化合物の製造

(D)-フェニルアラニン、(D)-メチオニン、(D)-ロイシン、(D)-アスパラギン酸、(D)-グルタミン酸、(D)-トリプトファンメチルエステル及び(±)-2-アミノ-2-メチル-3-フェニルプロピオン酸エチルエステルなどのアミノ酸を使用することを除けば、前記実施例29の方法により下記の表題化合物を製造した。

【0078】

実施例 30-1 (2R)-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-フェニルプロピオン酸

10

20

30

40

50

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.93(t, 3H), 1.40(m, 4H),
1.83(p, 2H), 3.12(dd, 1H), 3.12(dd, 1H),
3.33(t, 2H), 4.2(m, 1H), 5.2(d, 1H),
7.08(m, 2H), 7.18(m, 3H), 7.75(dd, 2H),
8.07(s, 1H)

実施例 3 0 - 2 (2 R) - 2 - [(2 - n - ヘキシルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル)アミノ] - 3 - フェニルプロピオン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.90(t, 3H), 1.33(m, 4H),
1.55(m, 2H), 1.82(p, 2H), 2.99(dd, 1H),
3.15(dd, 1H), 3.34(t, 2H), 4.25(m, 1H),
5.2(d, 1H), 7.09(m, 2H), 7.2(m, 3H),
7.71(d, 1H), 7.79(d, 1H), 8.07(s, 1H)

10

実施例 3 0 - 3 (2 R) - 2 - [(2 - (シクロヘキシルメチルチオ)ベンズチアゾール - 6 - スルホニル)アミノ] - 3 - フェニルプロピオン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.09(m, 2H), 1.25(m, 3H),
1.71(m, 4H), 1.93(d, 2H), 3.0(dd, 1H),
3.11(dd, 1H), 3.27(d, 2H), 4.15(m, 1H),
5.6(d, 1H), 7.15(m, 5H), 7.74(dd, 2H),
8.08(s, 1H)

実施例 3 0 - 4 (2 R) - 4 - メチルチオ - 2 - [(2 - n - ペンチルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル)アミノ]ブチル酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.93(t, 3H), 1.40(m, 4H),
1.83(m, 2H), 1.9(m, 1H), 2.06(s, 3H),
2.1(m, 1H), 2.57(m, 2H), 3.32(t, 2H),
4.2(m, 1H), 5.5(d, 1H), 7.87(m, 2H),
8.30(s, 1H)

20

実施例 3 0 - 5 (2 R) - 4 - メチルチオ - 2 - [(2 - n - ヘキシルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル)アミノ]ブチル酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.92(t, 3H), 1.33(m, 4H),
1.5(m, 2H), 1.83(m, 2H), 1.9(m, 1H),
2.06(s, 3H), 2.1(m, 1H), 2.55(m, 2H),
3.32(t, 2H), 4.15(m, 1H), 5.47(d, 1H),
7.88(m, 2H), 8.30(s, 1H)

30

実施例 3 0 - 6 (2 R) - 4 - メチルチオ - 2 - [(2 - (シクロヘキシルメチルチオ)ベンズチアゾール - 6 - スルホニル)アミノ]ブチル酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.15(m, 2H), 1.24(m, 3H),
1.74(m, 4H), 1.90(m, 3H), 2.06(s, 1H),
2.1(m, 1H), 2.57(m, 2H), 3.22(d, 2H),
4.2(m, 1H), 5.54(d, 1H), 7.87(m, 2H),
8.3(s, 1H)

40

実施例 3 0 - 7 (2 R) - 4 - メチル - 2 - [(2 - n - ペンチルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル)アミノ]バレリアン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.93(m, 9H), 1.4(m, 4H),
1.5(m, 2H), 1.83(p, 3H), 3.33(t, 2H),
4.0(m, 1H), 5.18(d, 1H), 7.87(m, 2H),
8.28(s, 1H)

実施例 3 0 - 8 (2 R) - 4 - メチル - 2 - [(2 - n - ヘキシルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル)アミノ]バレリアン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.91(m, 9H), 1.34(m, 4H),
1.54(m, 4H), 1.84(m, 3H), 3.33(t, 2H),
4.0(m, 1H), 5.1(m, 1H), 7.86(m, 2H),
8.28(s, 1H)

実施例 3 0 - 9 (2 R) - 2 - [(2 - ペンチルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) アミノ]
コハク酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.90(t, 3H), 1.26(m, 2H),
1.45(m, 2H), 1.79(p, 2H), 2.9(dd, 1H),
3.1(dd, 1H), 3.37(t, 2H), 4.15(m, 1H),
6.1(d, 1H), 7.9(s, 2H), 8.3(s, 1H)

10

実施例 3 0 - 1 0 (2 R) - 2 - [(2 - ヘキシルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) アミ
ノ]コハク酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.9(t, 3H), 1.3(m, 4H),
1.5(m, 2H), 1.75(p, 2H), 2.9(dd, 1H),
3.1(dd, 1H), 3.3(t, 2H), 4.2(m, 1H),
6.7(d, 1H), 7.83(s, 2H), 8.23(s, 1H)

実施例 3 0 - 1 1 (2 R) - 2 - [(2 - ペンチルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) アミ
ノ]グルタル酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.93(t, 3H), 1.41(m, 4H),
1.84(m, 3H), 2.15(m, 1H), 2.45(m, 2H),
3.36(t, 2H), 3.95(m, 1H), 5.9(d, 1H),
7.87(s, 1H), 8.28(s, 1H)

20

実施例 3 0 - 1 2 (2 R) - 2 - [(2 - ヘキシルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) アミ
ノ]グルタル酸

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.86(t, 3H), 1.30(m, 4H),
1.45(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.9(m, 1H),
2.1(m, 1H), 2.4(m, 2H), 3.32(t, 2H),
3.85(m, 1H), 5.8(m, 1H), 7.83(s, 2H),
8.24(s, 1H)

実施例 3 0 - 1 3 (2 R) - 2 - [(2 - ペンチルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) アミ
ノ] - 3 - (1 H - インドール - 3 - イル) プロピオン酸

30

^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.86(t, 3H), 1.36(m, 4H),
1.76(m, 2H), 2.8(dd, 1H), 3.1(dd, 1H),
3.37(t, 2H), 3.87(m, 1H), 6.78(t, 1H),
6.90(t, 1H), 7.04(s, 1H), 7.14(m, 2H),
7.53(d, 1H), 7.69(d, 1H), 8.13(s, 1H),
8.3(d, 1H), 10.74(s, 1H)

実施例 3 0 - 1 4 (±) - 2 - [(2 - n - ヘキシルチオベンズチアゾール - 6 - スルホニル) ア
ミノ] - 2 - メチル - 3 - フェニルプロピオン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.9(t, 3H), 1.34(m, 4H),
1.48(m, 5H), 1.8(p, 2H), 3.1(d, 1H),
3.3(d, 1H), 3.35(t, 1H), 5.45(s, 1H),
7.27(m, 5H), 7.85(s, 2H), 8.0(s, 1H),
8.2(s, 1H)

40

実施例 3 1 (2 R) - N - ヒドロキシ - 2 - [(2 - n - ペンチルチオベンズチアゾール - 6 - ス
ルホニル) アミノ] プロピオンアミドの製造

前記実施例 2 9 で製造した (2 R) - 2 - [(2 - n - ペンチルチオベンズチアゾール - 6 - スル
ホニル) アミノ] プロピオン酸 (190 mg, 0.49 mmol) をジクロロメタン (2 ml)
に溶解させた後 0 °C に冷却した。これに、オキサリルクロライド (0.17 ml, 4 当量)
および触媒量の DMF を加えて室温で 3 時間にわたり還流させた。次いで、溶液を減圧蒸

50

留して溶媒を除去し、減圧乾燥して(2R)-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]プロピオンクロライドを得た後、これをTHF(2ml)に溶解させ酸クロライドTHF溶液を得た。ヒドロキシアミン塩酸塩(0.34g、10当量)、NaHCO₃(0.49g、12当量)をTHF/H₂O(1ml/1ml)に溶解させ0℃に冷却した。酸クロライドTHF溶液を0℃でヒドロキシアミン溶液にゆっくり滴加し、1時間後に溶媒を除去した。その後、生成物をエチルアセテート(5ml)で抽出しH₂O及び0.1N HClで洗浄した後MgSO₄で乾燥し減圧蒸留及び真空乾燥して表題化合物(2R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]プロピオンアミド(190mg、97%)を製造した。

【0079】

10

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.93(s, 3H), 1.23(m, 3H),
1.43(m, 4H), 1.86(p, 2H), 3.37(t, 2H),
3.85(m, 1H), 6.6(m, 1H), 7.88(s, 1H),
8.29(s, 1H), 10.2(s, 1H)

実施例 3 2 種々のヒドロキサム酸の製造

前記実施例 3 1 と同様な方法で実施例 2 9 及び実施例 3 0 で製造された種々の酸誘導体から下記表題化合物のヒドロキサム酸を製造した。

【0080】

実施例 3 2 - 1 (2R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]プロピオンアミド

20

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.89(t, 3H), 1.23(m, 3H),
1.33(m, 4H), 1.49(m, 2H), 1.85(m, 2H),
3.37(t, 2H), 4.9(m, 1H), 6.55(d, 1H),
7.88(m, 2H), 8.3(s, 1H), 10.2(s, 1H)

実施例 3 2 - 2 (2R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-(シクロヘキシルメチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]プロピオンアミド

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.06~1.28(m, 8H),
1.76(m, 4H), 2.0(m, 2H), 3.24(d, 2H),
3.9(m, 1H), 6.2(s, 1H), 7.87(s, 2H),
8.3(s, 1H)

30

実施例 3 2 - 3 (2R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-フェニルプロピオンアミド

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.93(t, 3H), 1.5(m, 4H),
1.8(p, 2H), 2.8(dd, 1H), 3.05(dd, 1H),
3.37(t, 2H), 4.0(m, 1H), 6.3(m, 1H),
7.0(m, 5H), 7.6(d, 1H), 7.7(d, 1H),
7.93(s, 1H), 10.1(s, 1H)

実施例 3 2 - 4 (2R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-フェニルプロピオンアミド

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.88(t, 3H), 1.33(m, 4H),
1.47(m, 2H), 1.81(m, 2H), 2.8(m, 1H),
3.0(m, 1H), 3.34(t, 2H), 4.0(m, 1H),
6.5(m, 1H), 6.98(s, 5H), 7.66(dd, 2H),
7.89(s, 1H), 10.2(s, 1H)

40

実施例 3 2 - 5 (2R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-(シクロヘキシルメチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-フェニルプロピオンアミド

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.2(m, 5H), 1.7(m, 4H),
1.93(m, 2H), 2.85(m, 1H), 3.1(m, 1H),
3.3(d, 2H), 3.95(m, 1H), 5.55(s, 1H),
6.86(m, 2H), 7.0(m, 3H), 7.55(d, 1H),
7.75(d, 1H), 7.9(s, 1H)

実施例 3 2 - 6 (2 R)-N-ヒドロキシ-4-メチルチオ-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.92(t, 3H), 1.41(m, 4H),
1.81(m, 2H), 1.9~2.1(m, 7H), 3.35(m, 2H),
3.9(s, 1H), 6.7(m, 1H), 7.86(s, 2H),
8.3(s, 1H), 10.1(s, 1H)

10

実施例 3 2 - 7 (2 R)-N-ヒドロキシ-4-メチルチオ-2-[(2-n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.9(t, 3H), 1.3(m, 4H),
1.5(m, 2H), 1.83(m, 3H), 2.0(s, 3H),
2.1(m, 1H), 2.35(m, 2H), 3.37(t, 2H),
4.0(d, 1H), 6.6(d, 1H), 7.89(m, 2H),
8.3(s, 1H), 10.2(s, 1H)

実施例 3 2 - 8 (2 R)-N-ヒドロキシ-4-メチルチオ-2-[(2-(シクロヘキシルメチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブチルアミド

20

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.1(m, 2H), 1.23(m, 3H),
1.73(m, 9H), 1.91(m, 4H), 2.32(d, 2H),
4.0(d, 1H), 6.2(d, 1H), 7.9(m, 2H),
8.31(s, 1H), 9.4(s, 1H)

実施例 3 2 - 9 (2 R)-N-ヒドロキシ-4-メチル-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]バレリアンアミド

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.64(m, 3H), 0.87(m, 6H),
1.4~1.8(m, 9H), 3.31(t, 2H), 3.8(d, 1H),
6.4(d, 1H), 7.8(s, 2H), 8.3(s, 1H),
10.4(s, 1H)

30

実施例 3 2 - 10 (2 R)-N-ヒドロキシ-4-メチル-2-[(2-n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]バレリアンアミド

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.64~0.87(m, 9H),
1.3~1.78(m, 9H), 3.32(m, 2H), 3.8(m, 1H),
6.3(m, 1H), 7.83(s, 2H), 8.23(s, 1H),
10.2(s, 1H)

実施例 3 3 (2 R)-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]プロピオン酸及びその他誘導体の製造

前記実施例 2 9 で製造した (2 R)-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]プロピオン酸メチルエステル (131 mg、0.325 mmol) を DMF (1 ml) に溶解させた後、室温で K_2CO_3 (135 mg、3 当量) を加え、ベンジルブロマイド (0.05 ml、1.3 当量) を滴加した。反応溶液を室温で 1 時間攪拌した後、出発物質が消費され尽くした時に、エチルアセテート (5 ml) 及び H_2O を加えて層を分離した。前記分離された有機層を H_2O で数回洗浄後、 MgSO_4 で乾燥し減圧蒸留して表題化合物 (2 R)-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]プロピオン酸メチルエステル (160 mg、100%) を得た。

40

【0081】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.93(t, 3H), 1.31(d, 3H),
1.45(m, 4H), 1.85(p, 2H), 3.38(t, 2H),
3.42(s, 3H), 4.58(dd, 2H), 4.68(q, 1H),
7.26(m, 5H), 7.84(dd, 2H), 8.18(s, 1H)

前記の製造した(2R)-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]プロピオン酸メチルエステル(146mg、0.296mmol)をTHF/ H_2O (1ml/1ml)溶媒に溶解させた後、LiOH(62mg、5当量)を反応溶液に加えて出発物質が消費され尽くすまで5~7日間加熱還流した。前記反応の終了後、反応溶液を減圧蒸留し1N HCl溶液で処理した後、エチルアセテート(5ml)を加えた。抽出された生成物を含む分離された有機層をNaCl水溶液で洗浄後、 MgSO_4 で乾燥し減圧蒸留した後、残留物をエチルアセテート/n-ヘキサン(1/1)及びエチルアセテート/ジクロロメタン/酢酸(1/1/微量)を溶媒として使用してシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。精製された化合物を真空乾燥して表題化合物(2R)-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]プロピオン酸(142mg、100%)を製造した。

【0082】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.94(t, 3H),
1.38~1.45(m, 7H), 1.83(p, 2H), 3.35(t, 2H),
4.42(d, 1H), 4.65(m, 2H), 7.28(m, 5H),
7.87(m, 2H), 8.20(s, 1H)

前記実施例29と同様な方法で製造された種々のメチルエステル出発物質の、アミドの窒素にベンジル基を導入して得たN-ベンジル中間体を、上記と同様にLiOH/THF/ H_2O 条件下で加水分解して下記の表題化合物を製造した。

【0083】

実施例33-1 (2R)-2-[(2-(シクロヘキシルメチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]プロピオン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.0~1.28(m, 5H),
1.37(d, 3H), 1.78(m, 4H), 1.9(d, 2H),
3.23(d, 2H), 4.35(d, 1H), 4.65(m, 2H),
7.26(m, 5H), 7.85(m, 2H), 8.17(s, 1H)

実施例33-2 (2R)-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.92(t, 3H), 1.38(m, 4H),
1.83(p, 2H), 2.3(m, 2H), 2.9(m, 1H),
3.33(t, 2H), 4.5(dd, 2H), 5.9(s, 1H),
7.0(m, 10H), 7.73(dd, 2H), 8.0(s, 1H)

実施例33-3 (2R)-2-[(2-(シクロヘキシルメチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.24(m, 5H), 1.74(m, 4H),
1.9(m, 2H), 2.4(m, 2H), 2.9(m, 1H), 3.2(d, 2H),
4.4(dd, 2H), 4.8(m, 1H), 7.0(m, 2H),
7.2(m, 8H), 7.7(dd, 2H), 8.0(s, 1H)

実施例33-4 (2R)-4-メチルチオ-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]ブチル酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.93(t, 1H), 1.4(m, 4H),
1.7(m, 2H), 1.8(s, 1H), 2.1(m, 2H), 2.3(m, 2H),
3.3(t, 2H), 4.3(d, 1H), 4.7(m, 2H),
7.3(m, 5H), 7.86(s, 1H), 8.3(s, 1H)

実施例33-5 (2R)-4-メチル-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]バレリク酸

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.55(d, 3H), 0.85(d, 3H),
0.93(t, 3H), 1.47(m, 7H), 1.83(p, 2H),
3.34(t, 2H), 4.4(d, 1H), 4.6(m, 1H),
4.72(d, 1H), 7.26(m, 3H), 7.37(m, 2H),
7.84(m, 2H), 8.18(s, 1H)

実施例 3 4 (2R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]プロピオンアミド及びその他の誘導体の製造 前記実施例 3 3
で製造した(2R)-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ベンジル
アミノ]プロピオン酸(157mg、0.328mmol)をジクロロメタン(2ml)に溶
解させた後0℃に冷却した。次いで、オキサリクロライド(0.114ml、1.0当量)
を加え、触媒量のDMFを加えて、反応液を還流して常温で3時間反応させた。反応後、
溶媒を減圧蒸溜して除去し、減圧乾燥して(2R)-3-メチル-2-[(2-メチルチオベンズ
チアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタンクロライドを得た。これをTHF(1ml)に溶
解させ、酸クロライドTHF溶液を製造した。一方、ヒドロキシアミン塩酸塩(0.23
g、1.0当量)、 NaHCO_3 (0.33g、1.2当量)をTHF/ H_2O (3ml/3ml)
に溶解させ0℃に冷却し、ヒドロキシアミン溶液を得た。前記酸クロライドTHF溶液を
0℃でヒドロキシアミン溶液にゆっくり滴加し、1時間後に溶媒を除去した後、エチルア
セテート(10ml)で抽出し、 H_2O 及び0.1N HClで洗浄後、 MgSO_4 で乾燥
し、減圧蒸溜及び真空乾燥して表題化合物(2R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-n-ペンチル
チオベンズチアゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]プロピオンアミド(163mg、
100%)を製造した。

【0084】

^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6): δ 0.93(t, 3H), 1.23(m, 3H),
1.3(m, 4H), 1.85(p, 2H), 3.38(t, 2H),
4.3(d, 1H), 4.5(m, 1H), 4.7(d, 1H),
7.28(m, 5H), 7.8(dd, 2H), 8.2(s, 1H),
9.0(s, 1H)

前記実施例 3 3で製造された多種のN-ベンジル酸誘導体を出発物質として用いて、オキ
サリクロライド/ヒドロキシアミン塩酸塩/ NaHCO_3 /THF/ H_2O 条件下で前記方
法を共に適用して下記の表題化合物を製造した。

【0085】

実施例 3 4-1 (2R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-(シクロヘキシルメチルチオ)ベンズチア
ゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]プロピオンアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.26(m, 8H), 1.74(m, 4H),
1.9(m, 2H), 3.28(d, 2H), 4.2(d, 1H),
4.4(m, 1H), 4.6(d, 1H), 7.3(m, 5H),
7.8(dd, 2H), 8.1(s, 1H), 9.0(s, 1H)

実施例 3 4-2 (2R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-
スルホニル)ベンジルアミノ]-3-フェニルプロピオンアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.94(t, 3H), 1.3(m, 4H),
1.86(p, 2H), 2.7(dd, 1H), 3.2(dd, 1H),
3.4(t, 2H), 4.6(dd, 2H), 6.8(m, 2H),
7.0(m, 3H), 7.3(m, 5H), 7.7(d, 1H),
7.8(d, 1H), 7.9(s, 1H), 9.0(s, 1H)

実施例 3 4-3 (2R)-N-ヒドロキシ-4-メチルチオ-2-[(2-n-ペンチルチオベンズ
チアゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]ブチルアミド

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.9(t, 3H), 1.3(m, 7H),
1.8(m, 3H), 2.2(m, 2H), 3.38(t, 2H),
4.3(d, 1H), 4.6(m, 2H), 7.29(m, 5H),
7.8(dd, 2H), 8.1(s, 1H), 9.1(s, 1H)

10

20

30

40

50

実施例 3 4 - 4 (2 R)-N-ヒドロキシ-4-メチル-2-[(2-n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ベンジルアミノ]バレルアミド

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.64(dd, 6H), 0.93(t, 3H),

1.26(m, 1H), 1.4(m, 5H), 1.8(m, 3H),

3.83(t, 2H), 4.4(m, 2H), 4.65(d, 1H),

7.28(m, 5H), 7.7(d, 1H), 7.82(d, 1H),

8.0(s, 1H), 9.1(s, 1H)

実施例 3 5 (±)-ジエチル-1-[(2-(n-ブチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-2-フェニルエチルホスホネート及びその他の誘導体の製造

公知の方法で製造したジエチル 1-アミノ-2-フェニルエチルホスホネート(0.14g、0.5442mmol)をジクロロメタン(3ml)に溶解させた後 0℃に冷却した。トリエチルアミン(0.08ml、1.1当量)を加えた後、温度を 0℃に維持しつつ前記実施例で製造された 2-n-ブチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライド(0.184g、1.05当量)をジクロロメタン(2ml)に溶解させて、ジクロロメタン溶液を得た。5時間後に出発物質が消滅したら、1N HCl 溶液で有機層を洗浄した後、 MgSO_4 で乾燥し、減圧蒸溜及び真空乾燥して表題化合物ジエチル-1-[(2-(n-ブチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-2-フェニルエチルホスホネート(0.206g、70%)を得た。

【0086】

同様の方法により製造された 2-n-ヘキシルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライド(0.25g、1.05当量)及び 2-(シクロヘキシルメチルチオ)-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライド(0.177g、1.05当量)を使用して下記の表題化合物を得た。

【0087】

実施例 3 5 - 1 (±)-ジエチル-1-[(2-(n-ヘキシルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-2-フェニルエチルホスホネート

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.89(t, 3H), 1.35(t, 10H),

1.50(m, 2H), 1.83(p, 2H), 2.75(m, 1H),

3.1(m, 1H), 3.36(t, 2H), 4.07(m, 4H),

4.25(m, 1H), 6.85(d, 1H), 6.95(m, 5H),

7.65(dd, 2H), 7.86(s, 1H)

実施例 3 5 - 2 (±)-ジエチル-1-[(2-(n-ブチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-2-フェニルエチルホスホネート

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.99(t, 3H), 1.3(q, 6H),

1.53(h, 2H), 1.83(p, 2H), 2.82(m, 1H),

3.1(m, 1H), 3.39(d, 2H), 4.10(m, 4H),

4.25(m, 1H), 6.65(d, 1H), 6.97(m, 5H),

7.68(dd, 2H), 7.87(s, 1H)

実施例 3 5 - 3 (±)-ジエチル-1-[(2-(シクロヘキシルメチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-2-フェニルエチルホスホネート

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.1(m, 2H), 1.26(m, 9H),

1.71(m, 4H), 1.93(d, 2H), 2.83(m, 1H),

3.11(m, 1H), 3.28(d, 2H), 4.09(m, 4H),

4.27(m, 1H), 6.78(d, 1H), 6.93(m, 5H),

7.67(dd, 2H), 7.86(s, 1H)

実施例 3 6 (±)-1-[(2-(n-ブチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-2-フェニルエチルホスホン酸及びその他誘導体の製造

前記実施例 3 5 で製造した(±)-ジエチル-1-[(2-(n-ブチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-2-フェニルエチルホスホネート(0.1g、0.184mmol)を無水窒素下にて無水ジクロロメタン(3ml)に溶解させた。次いで、プロモトリメチルシ

10

20

30

40

50

ラン(0.24 ml、10当量)を窒素下0℃で滴加し、反応温度をゆっくり常温に上げた後、12時間攪拌した。出発物質が消滅したら、溶媒を減圧乾燥し、冷却水で結晶化して、生成した固体化合物を濾過して得た。得られた化合物をH₂Oで数回洗浄し、減圧乾燥して表題化合物(±)-1-[(2-(n-ブチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-2-フェニルエチルホスホン酸(80 mg、90%)を製造した。

【0088】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.0(t, 3H), 1.53(m, 2H),
1.85(m, 2H), 2.7(m, 1H), 3.0(m, 1H),
3.4(t, 2H), 4.0(m, 1H), 6.9(m, 5H),
7.67(m, 2H), 7.8(s, 1H)

10

前記実施例35で得られた(±)-ジエチル-1-[(2-(n-ヘキシルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-2-フェニルエチルホスホネート(0.05 g、0.087 mmol)及び(±)-ジエチル-1-[(2-(シクロヘキシルメチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-2-フェニルエチルホスホネート(0.05 g、0.0858 mmol)を出発物質として使用することを除けば、前記と同様の方法で下記表題化合物を製造した。

【0089】

実施例36-1 (±)-1-[(2-(n-ヘキシルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-2-フェニルエチルホスホン酸

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.91(t, 3H), 1.35(m, 4H),
1.50(m, 2H), 1.89(p, 2H), 2.7(m, 1H),
3.0(m, 1H), 3.4(t, 2H), 4.0(m, 1H),
6.88(m, 5H), 7.5(d, 1H), 7.68(d, 1H),
7.7(s, 1H)

20

実施例36-2 (±)-1-[(2-(シクロヘキシルメチルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-2-フェニルエチルホスホン酸

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.17(m, 2H), 1.28(m, 3H),
1.79(m, 4H), 1.95(d, 2H), 2.7(m, 1H),
3.1(m, 1H), 3.33(d, 2H), 4.09(m, 1H),
6.86(m, 5H), 7.6(d, 1H), 7.73(d, 1H),
7.83(s, 1H)

30

実施例37 (2R)-N-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-2-メチルカルボキシピロリジン

(D)-プロリンメチルエステル塩酸塩(0.29 g、1.75 mmol)をジクロロメタン(3 ml)に分散させた後0℃に冷却した。トリエチルアミン(0.73 ml、3当量)を加えて、温度を0℃に維持しつつ、前記実施例2で製造した2-n-ペンチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライド(0.35 g、1.0当量)をジクロロメタン(2 ml)に溶解させて、ジクロロメタン溶液を得た。出発物質が消滅した後(約5時間)、1N HCl溶液で有機層を洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧蒸留してから、真空乾燥して(2R)-N-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-2-メチルカルボキシピロリジン(0.17 g、23%)を製造した。

40

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.93(t, 3H), 1.45(m, 4H),
1.84(m, 3H), 2.0(m, 3H), 3.37(t, 3H),
3.5(m, 1H), 3.7(s, 3H), 4.4(t, 1H),
7.9(m, 2H), 8.3(s, 1H)

実施例38 (2R)-N-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-2-ピロリジルカルボン酸

前記実施例37で製造された(2R)-N-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-2-メチルカルボキシピロリジン(0.17 g、0.4 mmol)をTHF/H₂O(2 ml/2 ml)に溶解させた後、LiOH(0.083 g、5当量)を加えて6時間還流した。反応後、溶媒を減圧蒸留し1N HClで処理した後、エチルアセテート(10 ml)

50

で抽出した。得た抽出物をNaCl溶液で洗浄した後、MgSO₄で乾燥し、減圧蒸溜した後、真空乾燥して表題化合物(2R)-N-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-2-ピロリジルカルボン酸(160mg、97%)を製造した。

【0090】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.93(t, 3H), 1.45(m, 4H),
1.82(m, 3H), 1.83(m, 2H), 2.15(m, 1H),
3.3(m, 1H), 3.38(t, 2H), 3.6(m, 1H),
4.35(m, 1H), 7.95(dd, 2H), 8.3(s, 1H)

実施例 39 (2R)-N-[2-(n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-2-ピロリジルカルボン酸

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.90(t, 3H), 1.33(m, 4H),
1.49(m, 2H), 1.8(m, 3H), 1.87(m, 2H),
2.2(m, 1H), 3.3(q, 1H), 3.38(t, 2H),
3.6(m, 1H), 4.3(m, 1H), 7.95(dd, 2H),
8.3(s, 1H)

実施例 40 (3R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-N-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-3-イソキノリンカルボン酸の製造

公知の方法により製造した(3R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-イソキノリンカルボン酸(0.2g、1mmol)をジクロロメタン(3ml)に分散させた後0℃に冷却した。これに、トリエチルアミン(0.4ml、3当量)を加えて、温度を0℃に維持しつつ、前記実施例2で製造した2-n-ペンチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライド(0.26g、1.0当量)をジクロロメタン(2ml)に溶解させて、ジクロロメタン溶液を得た。出発物質が消滅した後(約5時間)、1N HCl溶液で処理し、分離した有機層をNaCl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧蒸溜し、真空乾燥して表題化合物(3R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-N-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-3-イソキノリンカルボン酸(0.3g、63%)を製造した。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.92(t, 3H), 1.4(m, 4H),
1.83(m, 2H), 3.18(d, 2H), 3.35(t, 2H),
4.6(dd, 2H), 5.0(t, 1H), 7.15(m, 4H),
7.83(m, 2H), 8.25(s, 1H)

実施例 41 (±)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-N-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-3-メチル-3-イソキノリンカルボン酸メチルエステルの製造

公知の方法により製造された(±)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-メチル-3-イソキノリンカルボン酸メチルエステル(0.16g、0.78mmol)をジクロロメタン(3ml)に分散させた後、0℃に冷却した。次いで、トリエチルアミン(0.73ml、3当量)を加えて、温度を0℃に維持しつつ、前記実施例2で製造した2-n-ペンチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライド(0.35g、1.0当量)をジクロロメタン(2ml)に溶解させて、ジクロロメタン溶液を得た。出発物質が消滅した後(約5時間)、1N HCl溶液で有機層を洗浄し、MgSO₄で乾燥し、減圧蒸溜し、真空乾燥して表題化合物(±)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-N-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-3-メチル-3-イソキノリンカルボン酸メチルエステル(0.17g、23%)を製造した。

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.93(t, 3H), 1.45(m, 4H),
1.58(s, 3H), 1.84(m, 2H), 2.88(d, 1H),
3.25(d, 1H), 3.36(t, 2H), 3.80(s, 3H),
4.4(dd, 2H), 7.2(m, 4H), 7.89(m, 2H),
8.3(s, 1H)

実施例 42 (±)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-N-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-3-メチル-3-イソキノリンカルボン酸の製造

(±)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-N-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スル

10

20

30

40

50

ホニル)]-3-メチル-3-イソキノリンカルボン酸メチルエステル(0.17g、0.337mmol)をTHF/H₂O(2ml/2ml)に溶解させた後、LiOH(0.071g、5当量)を加えて、反応溶液を6時間還流した。次いで、溶媒を減圧蒸溜し、1N HClで処理した後、エチルアセテート(10ml)で抽出した。得た抽出物をNaCl溶液で洗浄した後、MgSO₄で乾燥し、減圧蒸溜した後、真空乾燥して表題化合物(±)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-N-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-3-メチル-3-イソキノリンカルボン酸(100mg、60%)を製造した。

【0091】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.93(t, 3H), 1.45(m, 4H), 1.64(s, 3H), 1.84(m, 2H), 2.96(d, 1H), 3.31(d, 1H), 3.37(t, 2H), 4.4(dd, 2H), 7.0(d, 4H), 7.20(m, 3H), 7.91(m, 2H), 8.33(s, 1H)

10

実施例 4 3 (3S)-4-(2-シクロヘキシルメチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)-2, 2-ジメチル-テトラヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-カルボン酸の製造

公知の方法(参照: WO 97/20824)により製造された(3S)-2, 2-ジメチル-テトラヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-カルボン酸(0.93g、5.31mmol)をDMF(7ml)に溶解させた後、常温でDBU(0.95ml、1.2当量)を加えて1時間攪拌した後、ジエチルテキシルシリルクロライド(1.15ml、1.1当量)を常温に加え、5時間攪拌した。氷水/ヘキサン:t-チルメチルエーテル(7ml:7ml)溶液に反応溶液を加えて弱く振とうした。有機層をMgSO₄で乾燥し、減圧蒸溜した後、真空乾燥して(3S)-ジメチルテキシルシリル-2, 2-ジメチル-テトラヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-カルボキシレート(1.5g)を液体として得た。これをEDC(15ml)に溶解させた後0℃に冷却し、これにN-メチルモルホリン(0.62ml、1.2当量)を加えた後、30分間攪拌した。2-シクロヘキシルメチルチオ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライド(1.7g、1当量)をEDC(5ml)に溶解させた後、前記反応混合物に滴加した。出発物質が消滅した後、エチルアセテート(10ml)で抽出した。抽出物をNaCl溶液で洗浄した後、MgSO₄で乾燥し、減圧蒸溜し、真空乾燥して、(3S)-4-(2-シクロヘキシルメチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)-2, 2-ジメチル-テトラヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-カルボン酸ジメチルテキシルシリルエステルを得た。前記化合物をメタノール(20ml)に溶解させた後、6時間還流し、溶媒を減圧蒸溜した後、2N HClを使用してpH2に調節し、エチルアセテート(10ml)で抽出した。前記抽出物をMgSO₄で乾燥し、減圧蒸溜した後、真空乾燥して得た残留混合物をエチルアセテート/ヘキサン(1/5)溶液で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(3S)-4-(2-シクロヘキシルメチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)-2, 2-ジメチル-テトラヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-カルボン酸(1.08g、40%)を製造した。

20

30

【0092】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.1(m, 2H), 1.25(m, 4H), 1.37(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.74(m, 3H), 1.9(m, 2H), 2.5(d, 1H), 3.15(m, 1H), 3.21(d, 1H), 3.7(m, 1H), 4.12(m, 1H), 4.47(s, 1H), 7.74(d, 1H), 7.84(d, 1H), 8.2(s, 1H)

40

実施例 4 4 (3S)-4-[2-(n-ブチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-2, 2-ジメチル-テトラヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-カルボン酸の製造

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.98(t, 3H), 1.38(s, 3H),
1.53(m, 2H), 1.65(s, 3H), 1.82(m, 2H),
2.5(d, 1H), 3.15(m, 1H), 3.33(t, 2H),
3.7(m, 1H), 4.1(d, 1H), 4.5(s, 1H),
7.75(d, 1H), 7.87(d, 1H), 8.2(s, 1H)

実施例 4 5 (3 S)-4-[2-(n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-2,
2-ジメチル-テトラヒドロ-2 H-1, 4-チアジン-3-カルボン酸の製造

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.92(t, 3H), 1.38(m, 4H),
1.39(s, 3H), 1.50(m, 2H), 1.67(s, 3H),
1.82(m, 2H), 2.5(d, 1H), 3.2(m, 1H),
3.31(t, 2H), 3.75(m, 1H), 4.16(d, 1H),
4.5(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.89(d, 1H),
8.22(s, 1H)

10

実施例 4 6 (2 R)-N-ヒドロキシ-1-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-2-ピロリジルカルボキシルアミドの製造

実施例 3 8 で製造した(2 R)-N-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-2-ピロリジルカルボン酸(0.16 g, 0.39 mmol)をジクロロメタン(2 ml)に溶解させ、0℃に冷却した後、オキサリルクロライド(0.1 ml, 3 当量)を加えた後、触媒量の DMF を加えて常温で 3 時間反応させた。前記反応液を減圧蒸溜して溶媒を除去した後、減圧乾燥した。得られる残留物を THF (1 ml) に溶解させた。ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.27 g, 10 当量)及び NaHCO₃ (0.39 g, 12 当量)を THF/H₂O (2 ml/2 ml) に溶解させ 0℃に冷却した。前記取得した酸クロライド/THF 溶液を、温度を 0℃に保ってヒドロキシルアミン溶液にゆっくり滴加した。1 時間後に溶媒を除去した後、エチルアセテート(5 ml)で抽出し、水及び 0.1 N HCl で洗浄した後、MgSO₄ で乾燥し、減圧蒸溜し、真空乾燥して、表題化合物(2 R)-N-ヒドロキシ-1-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-2-ピロリジルカルボキシルアミド(0.14 g, 84%)を製造した。

20

【0093】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.93(t, 3H), 1.43(m, 4H),
1.6(m, 2H), 1.8(m, 4H), 2.2(m, 1H),
3.2(m, 1H), 3.37(t, 2H), 3.6(m, 1H),
4.2(d, 1H), 7.94(dd, 2H), 8.3(s, 1H),
9.5(s, 1H)

30

実施例 4 7 (2 R)-N-ヒドロキシ-1-[2-(n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-2-ピロリジルカルボキシルアミドの製造

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.9(t, 3H), 1.33(m, 4H),
1.45(m, 2H), 1.6(m, 2H), 1.8(m, 3H),
2.2(m, 1H), 3.2(m, 1H), 3.38(t, 2H),
3.6(m, 1H), 4.2(d, 1H), 7.94(dd, 2H),
8.3(s, 1H), 9.5(s, 1H)

40

実施例 4 8 (3 R)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-3-イソキノリンカルボキシルアミドの製造

実施例 4 0 で製造した(3 R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-3-イソキノリンカルボン酸(0.2 g, 0.42 mmol)をジクロロメタン(2 ml)に溶解させ、0℃に冷却した。これに、オキサリルクロライド(0.11 ml, 3 当量)を加え、触媒量の DMF を加えて常温で 3 時間反応させた。これを減圧蒸溜して溶媒を除去させた後、減圧乾燥して得られる残留物を THF (1 ml) に溶解させた。ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.29 g, 10 当量)及び NaHCO₃ (0.42 g, 12 当量)を THF/H₂O (2 ml/2 ml) に溶解させ、0℃に冷却した。このようにして得た酸クロライド/THF 溶液を、温度を 0℃に保ってヒドロキシルアミン溶液にゆ

50

っくり滴加した。1時間後に溶媒を除去した。エチルアセテート(5ml)で抽出し、水及び0.1N HClで洗浄した後、MgSO₄で乾燥し、減圧蒸溜し、真空乾燥して、(3R)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-3-イソキノリンカルボキシルアミド(0.2g、99%)を製造した。

【0094】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.92(t, 3H), 1.41(m, 4H),

1.8(m, 2H), 2.65(m, 1H), 3.15(m, 1H),

3.35(t, 2H), 4.5(m, 3H), 7.09(m, 4H),

7.8(dd, 2H), 8.16(s, 1H), 9.4(s, 1H)

10

実施例 49 (±)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-3-メチル-3-イソキノリンカルボキシルアミドの製造

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.93(t, 3H), 1.40(m, 4H),

1.65(s, 3H), 1.83(m, 2H), 2.85(d, 1H),

3.24(d, 1H), 3.38(t, 2H), 4.42(d, 1H),

4.55(d, 1H), 7.24(m, 4H), 7.87(m, 2H),

8.28(s, 1H), 8.8(s, 1H)

実施例 50 (3S)-N-ヒドロキシ-4-(2-シクロヘキシルメチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)-2, 2-ジメチル-テトラヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-カルボキシルアミドの製造

20

実施例 43 で製造した(3S)-4-(2-シクロヘキシルメチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)-2, 2-ジメチル-テトラヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-カルボン酸(0.84g、1.68mmol)をジクロロメタン(2ml)に溶解させ、0℃に冷却した。これに、オキサリクロライド(0.44ml、3当量)を加え、触媒量のDMFを加えて常温で3時間反応させた。これを減圧蒸溜して溶媒を除去させた後、減圧乾燥して、得られる残留物をTHF(1ml)に溶解させた。ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.17g、10当量)及びNaHCO₃(1.69g、12当量)をTHF/H₂O(2ml/2ml)に溶解させ、0℃に冷却した。前記収得した酸クロライド/THF溶液を、温度を0℃に保ってヒドロキシルアミン溶液にゆっくり滴加した。1時間経過後に溶媒を除去し、エチルアセテート(5ml)で抽出し、水及び0.1N HClで洗浄した後、MgSO₄で乾燥し、減圧蒸溜し、真空乾燥することで、表題化合物(3R)-N-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-[2-(n-ペンチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-3-イソキノリンカルボキシルアミド(0.87g、100%)を製造した。

30

【0095】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.22(m, 5H), 1.28(s, 3H),

1.58(s, 3H), 1.74(m, 4H), 1.9(d, 2H),

2.45(d, 1H), 3.1(m, 1H), 3.28(d, 2H),

3.8(m, 2H), 4.3(s, 1H), 7.77(d, 1H),

7.87(d, 1H), 8.21(s, 1H), 10.8(s, 1H)

40

実施例 51 (3S)-N-ヒドロキシ-4-[2-(n-ブチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)]-2, 2-ジメチル-テトラヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-カルボキシルアミドの製造

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.98(t, 3H), 1.29(s, 3H),

1.53(m, 4H), 1.60(s, 3H), 1.83(m, 2H),

2.5(d, 1H), 3.2(m, 2H), 3.38(t, 2H),

4.1(d, 1H), 4.6(s, 1H), 7.1(s, 1H),

7.8(d, 1H), 7.9(d, 1H), 8.23(s, 1H),

9.7(s, 1H)

実施例 52 (3S)-N-ヒドロキシ-4-[2-(n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スル

50

ホニル)]-2, 2-ジメチル-テトラヒドロ-2H-1, 4-チアジン-3-カルボキシルアミドの製造

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.93(t, 3H), 1.26(s, 3H), 1.35(m, 4H), 1.5(m, 2H), 1.58(s, 3H), 1.9(m, 2H), 2.5(d, 1H), 3.1(m, 1H), 3.37(m, 3H), 3.78(t, 2H), 4.0(d, 1H), 4.53(s, 1H), 7.8(dd, 2H), 8.2(s, 1H), 9.9(s, 1H)

実施例 5 3 (±)-メチル 2-アミノ-3-(4-ビフェニル)プロピオネート塩酸塩 無水エタノールにナトリウム(0.624 g、27 mmol)を完全に溶解させた後、固体状のジエチルアセトアミドマロネート(5.9 g、27 mmol)を加え1時間攪拌した。次いで、4-フェニルベンジルクロライド(5 g、24.67 mmol)、KI(0.1当量)を入れた後、50~60℃で12時間反応させた。出発物質である4-フェニルベンジルクロライドが完全に消滅した後、溶媒を減圧蒸溜し、水/エチルアセテート(100 ml/100 ml)で抽出した。分離した有機層を1N-HClで洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧乾燥して、アセトアミド(4-ビフェニルメチル)マロン酸ジエチルエステル(9.1 g、96%)を得た。

【0096】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.19(t, 6H), 1.98(s, 3H), 3.48(s, 2H), 4.19(q, 4H), 7.07(d, 2H), 7.48(d, 2H), 7.65(m, 5H), 8.17(s, 1H)

アセトアミド(4-ビフェニルメチル)マロン酸ジエチルエステル(9.1 g、23.73 mmol)に5N-NaOH(5 ml、1.05当量)を加えて常温で加水分解した。反応後、溶媒を除去し、エチルアセテート(20 ml)を加えて不純物を除去した後、水溶液層を1N-HClでpH2に調節して結晶化した。固体生成物を濾過して収得し、水で数回洗浄した後、減圧乾燥して、2-エチルカルボキシ-2-アセチルアミノ-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸(6.7 g、79%)を得た。

【0097】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.17(t, 3H), 1.95(s, 3H), 3.48(dd, 2H), 4.13(q, 2H), 7.07(d, 2H), 7.34(t, 1H), 7.45(t, 2H), 7.61(dd, 4H), 7.91(s, 1H)

2-エチルカルボキシ-2-アセチルアミノ-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸(6.7 g、18 mmol)をトルエン(40 ml)に溶解させ、6時間還流して脱炭酸反応を完結した。出発物質が消滅したら、溶媒を除去し、その残留物を再びエチルアセテート(50 ml)に溶解させた後、飽和 NaHCO_3 水溶液(20 ml)で洗浄して、無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧乾燥して、2-アセチルアミノ-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸エチルエステル(4.4 g、79%)を得た。

【0098】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.28(t, 3H), 2.0(s, 3H), 3.16(d, 2H), 4.21(q, 2H), 4.91(q, 1H), 5.97(d, 1H), 7.18~7.71(m, 9H)

2-アセチルアミノ-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸エチルエステル(4.4 g、14.1 mmol)を6N-HCl溶液に加え、12時間還流して反応させた。反応溶液を常温で冷却させ、生成した固体を濾過して得た後、水で数回洗浄し、減圧乾燥して、2-アミノ-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸塩酸塩(3.2 g、82%)を得た。

【0099】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.05(dd, 1H), 3.20(dd, 1H), 3.84(t, 1H), 7.37(m, 3H), 7.47(t, 2H), 7.65(m, 4H)

2-アミノ-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸塩酸塩(3.2 g、11.6 mmol)をメタノールに溶解させた後0℃に冷却し、チオニルクロライド(4.53 ml、5当量)をゆっくり滴加した。温度を常温に上げ12時間攪拌した。溶媒を除去し、生成した固体生成物をジイソプロピルエーテルに分散させ、1時間攪拌し、濾過して、メチル2-アミノ-3-(4-ビフェニル)プロピオネート塩酸塩(3.3 g、98%)を得た。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 3.14(t, 2H), 3.72(s, 3H),

4.37(t, 1H), 7.37(m, 3H), 7.47(t, 2H),

7.66(m, 4H), 8.41(bs, 2H)

実施例 5 4 (±)-2-アミノ-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)プロピオン酸二塩酸塩

10

ジエチルアセトアミドマロネート(1.76 g、8.1 mmol)と2-フェニルチアゾール-5-メチルクロライド(1.54 g、7.35 mmol)を使用することを除けば、実施例14と同様の方法で表題化合物2-アミノ-3-(2-フェニルチアゾール-4-イル)プロピオン酸二塩酸塩(0.52 g、20%)を製造した。

【0100】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 2.72(m, 2H), 4.35(m, 1H),

7.50(m, 4H), 7.95(m, 2H), 8.30(bs, 2H)

実施例 5 5 (±)-2-アミノ-3-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)プロピオン酸三塩酸塩

ジエチルアセトアミドマロネート(4.78 g、22 mmol)とイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-メチルクロライド(3.33 g、20 mmol)を使用することを除けば、実施例14と同様の方法で表題化合物2-アミノ-3-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)プロピオン酸三塩酸塩(1.38 g、22%)を製造した。

【0101】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 3.5(m, 2H), 4.48(t, 1H),

7.49(m, 1H), 7.96(m, 2H), 8.28(s, 1H),

8.98(d, 1H)

実施例 5 6 (±)-2-アミノ-4-フェニル酪酸メチルエステル塩酸塩

無水エタノールにナトリウム(0.515 g、1.1当量)を完全に溶解させた後、N-(t-ブトキシカルボニルアミノ)マロン酸ジエチルエステル(5.6 g、20.37 mmol)を添加し、1時間攪拌した後、フェネチルブロマイド(3.06 ml、1.1当量)、KI(0.1当量)を入れ、50～60℃で12時間反応させた。出発物質であるフェネチルブロマイドが完全に消滅した後、溶媒を減圧蒸溜し、水/エチルアセテート(100 ml/100 ml)で抽出した。分離した有機層を1N-HClで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、減圧乾燥してN-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-2-フェネチルマロン酸ジエチルエステルを得た。精製過程を行わずに、5N-NaOH水溶液(5当量)で二つのエステルを全て加水分解した後、1, 4-ジオキサンで脱炭酸して、2-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニル酪酸(4.18 g、75%)を得た。

【0102】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.45(s, 9H), 1.98(m, 1H),

2.19(m, 1H), 2.72(t, 2H), 4.0(m, 1H),

4.35(m, 1H), 5.0(bs, 1H), 7.19(m, 3H),

7.29(m, 2H)

2-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-4-フェニル酪酸(4.18 g、15 mmol)をメタノールに溶解させた後0℃に冷却し、チオニルクロライド(5.9 ml、5当量)をゆっくり滴加した。その後、温度を常温に上げ、12時間攪拌した。溶媒を除去して生成した固体生成物をジイソプロピルエーテルに分散させ、1時間攪拌し、濾過して、2-アミノ-4-フェニル酪酸メチルエステル塩酸塩(2.9 g、85%)を得た。

【0103】

40

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_2O): δ 2.15(m, 2H), 2.66(m, 2H),
3.72(s, 3H), 4.04(t, 1H), 7.18(m, 3H),
7.27(m, 2H)

実施例 5 7 (±)-2-アミノ-5-フェニル吉草酸メチルエステル

無水エタノールにナトリウム(0.49 g、1.1当量)を完全に溶解させた後、固体状の N-(t-ブトキシカルボニルアミノ)マロン酸ジエチルエステル(5.33 g、19.35 mmol)を加え、1時間攪拌した後、フェニルプロピルブロマイド(3.23 ml、1.1当量)、KI(0.1当量)を入れた後、50~60℃で12時間反応させた。出発物質であるフェニルプロピルブロマイドが完全に消滅した後、溶媒を減圧蒸溜し、水/エチルアセテート(100 ml/100 ml)で抽出した。分離した有機層を1N-HClで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥した後、減圧乾燥して2-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-5-フェニル吉草酸(4.5 g、80%)を得た。精製過程を行わずに、5N-NaOH水溶液(5当量)で二つのエステルを全て加水分解した後、1,4-ジオキサンで脱炭酸して、2-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-5-フェニル吉草酸(4.5 g、80%)を得た。

【0104】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.43(s, 9H), 1.68(m, 3H),
1.90(m, 1H), 2.63(m, 2H), 3.96(m, 1H),
4.34(m, 1H), 4.97(m, 1H), 7.18(m, 3H),
7.28(m, 2H)

2-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-5-フェニル吉草酸(4.5 g、15.48 mmol)をメタノールに溶解させた後、0℃に冷却し、チオニルクロライド(6 ml、5当量)をゆっくり滴加した。その後、温度を常温に上げ、12時間攪拌した。溶媒を除去し、生成した固体生成物をジイソプロピルエーテルに分散させ、1時間攪拌し、濾過して、2-アミノ-5-フェニル吉草酸メチルエステル塩酸塩(3.2 g、85%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_2O): δ 1.6(m, 2H), 1.83(m, 2H),
2.58(t, 2H), 3.72(s, 3H), 4.02(t, 1H),
7.16(m, 3H), 7.26(m, 2H)

実施例 5 8 (D)-3-(4-アリルオキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(D)-N-t-ブチルカルボキシチロシンメチルエステル(5.6 g、19 mmol)をアセトン(60 ml)に溶解させ、K₂CO₃(3.92 g、1.5当量)、KI(0.314 g、0.1当量)を加えた後、アリルブロマイド(1.7 ml、1.2当量)をゆっくり滴加した。反応液を12時間還流し、出発物質が完全に消滅した後、溶媒を減圧蒸溜し、水/エチルアセテート(100 ml/100 ml)で抽出した。有機層を水で洗浄し無水MgSO₄で乾燥した後、減圧乾燥して(D)-3-(4-アリルオキシフェニル)-2-(N-t-ブチルカルボキシ)アミノプロピオン酸メチルエステル(6 g、95%)を得た。精製過程なしで(D)-3-(4-アリルオキシフェニル)-2-(N-t-ブチルカルボキシ)アミノプロピオン酸メチルエステルをエチルアセテート(50 ml)に溶解させた後0℃に冷却し、無水HCl(5当量)気体を通過させた。常温で5時間放置して、生成された固体を濾過して得て減圧乾燥して、(D)-3-(4-アリルオキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩(3.9 g、79%)を得た。

【0105】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_2O): δ 3.13(m, 2H), 3.74(s, 3H),
4.30(m, 1H), 4.53(m, 2H), 5.22(d, 1H),
5.33(d, 1H), 6.04(m, 1H), 6.92(d, 2H),
7.13(d, 2H)

実施例 5 9 (D)-3-(4-プロパジルオキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(D)-N-t-ブチルカルボキシチロシンメチルエステル(4.35 g、14.7 mmol)をアセトン(60 ml)に溶解させK₂CO₃(3.04 g、1.5当量)、KI(0.24 g

10

20

30

40

50

、0.1当量)を加えた後、プロパジルブロマイド(1.97ml、1.2当量)をゆっくり滴加した。反応液を12時間還流し、出発物質が完全に消滅した後、溶媒を減圧蒸溜し水/エチルアセテート(100ml/100ml)で抽出した。有機層を水で洗浄し無水MgSO₄で乾燥後、減圧乾燥して(D)-3-(4-プロパジルオキシフェニル)-2-(N-t-ブチルカルボキシ)アミノプロピオン酸メチルエステル(4.9g、100%)を得た。精製過程なしで(D)-3-(4-プロパジルオキシフェニル)-2-(N-t-ブチルカルボキシ)アミノプロピオン酸メチルエステルをエチルアセテート(50ml)に溶解させた後0℃に冷却し、無水HCl(5当量)気体を通過させた。常温で5時間放置して生成された固体を濾過、減圧乾燥して、(D)-3-(4-プロパジルオキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩(3.78g、95%)を得た。

10

【0106】

¹H NMR(300MHz, D₂O): δ 2.83(t, 1H), 3.16(dd, 1H),
3.21(dd, 1H), 3.73(s, 3H), 4.28(t, 1H),
6.97(d, 2H), 7.24(d, 2H)

実施例 6 0 (D)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(D)-N-t-ブチルカルボキシチロシンメチルエステル(1.46g、4.94mmol)をアセトン(20ml)に溶解させ、K₂CO₃(1.02g、1.5当量)、KI(0.082g、0.1当量)を加えた後、ベンジルブロマイド(0.7ml、1.2当量)をゆっくり滴加した。反応液を12時間還流し出発物質が完全に消滅した後、溶媒を減圧蒸溜し、水/エチルアセテート(100ml/100ml)で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し減圧乾燥して(D)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(N-t-ブチルカルボキシ)アミノプロピオン酸メチルエステル(1.9g、100%)を得た。精製過程なしで(D)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(N-t-ブチルカルボキシ)アミノプロピオン酸メチルエステルをエチルアセテート(20ml)に溶解させた後に0℃に冷却し、無水HCl(5当量)気体を通過させた。常温で12時間放置して生成された固体を濾過して収得し、減圧乾燥して(D)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩(1.48g、93%)を得た。

20

【0107】

¹H NMR(300MHz, D₂O): δ 3.08(dd, 1H), 3.14(dd, 1H),
3.71(s, 3H), 4.25(t, 1H), 5.07(s, 2H),
6.95(d, 2H), 7.11(d, 2H), 7.35(m, 5H)

30

実施例 6 1 (D)-3-(4-(2-フェンエチル)オキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(D)-N-t-ブチルカルボキシチロシンメチルエステル(1.56g、5.35mmol)をアセトン(20ml)に溶解させ、K₂CO₃(1.11g、1.5当量)、KI(0.089g、0.1当量)を加えた後、フェンエチルブロマイド(0.88ml、1.2当量)をゆっくり滴加した。反応液を48時間還流し、溶媒を減圧蒸溜した後、水/エチルアセテート(40ml/40ml)で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させた後、エチルアセテート/n-ヘキサン(1/4)溶媒で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーで分離精製し、減圧乾燥して(D)-3-(4-(2-フェンエチル)オキシフェニル)-2-(N-t-ブチルカルボキシ)アミノプロピオン酸メチルエステル(1.28g、60%)を得た。(D)-3-(4-(2-フェンエチル)オキシフェニル)-2-(N-t-ブチルカルボキシ)アミノプロピオン酸メチルエステルをエチルアセテート(20ml)に溶解させた後、0℃に冷却し、無水HCl(5当量)気体を通過させた。常温で12時間放置し、生成された固体を濾過して得て、減圧乾燥して(D)-3-(4-(2-フェンエチル)オキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩(1.08g、100%)を得た。

40

【0108】

^1H NMR(300MHz, D_2O): δ 2.99(t, 2H), 3.08(dd, 1H),
3.13(dd, 1H), 3.72(s, 3H), 4.23(t, 2H),
4.25(t, 1H), 6.87(d, 2H), 7.10(d, 2H),
7.25(m, 5H)

実施例 6 2 (D)-3-(4-(3-フェニル-1-プロピル)オキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(D)-N-t-ブチルカルボキシチロシンメチルエステル(1.51g、5.12mmol)をアセトン(20ml)に溶解させ、 K_2CO_3 (1.06g、1.5当量)、KI(0.085g、0.1当量)を加えた後、3-フェニル-1-プロパンプロマイド(0.93ml、1.2当量)をゆっくり滴加した。反応液を24時間還流して出発物質が完全に消滅した後、溶媒を減圧蒸溜し、水/エチルアセテート(40ml/40ml)で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した後、減圧乾燥して(D)-3-(4-(3-フェニル-1-プロピル)オキシフェニル)-2-(N-t-ブチルカルボキシ)アミノプロピオン酸メチルエステルを得た。精製過程なしで(D)-3-(4-(3-フェニル-1-プロピル)オキシフェニル)-2-(N-t-ブチルカルボキシ)アミノプロピオン酸メチルエステルをエチルアセテート(20ml)に溶解させた後、0℃に冷却し無水HCl(5当量)気体を通過させた。常温で12時間放置して生成された固体を濾過、減圧乾燥して(D)-3-(4-(3-フェニル-1-プロピル)オキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩(0.9g、50%)を得た。

【0109】

^1H NMR(300MHz, D_2O): δ 1.99(p, 2H), 2.70(t, 2H),
3.08(dd, 1H), 3.13(dd, 1H), 3.71(s, 3H),
3.93(t, 2H), 4.24(t, 1H), 6.87(d, 2H),
7.10(d, 2H), 7.21(m, 5H)

実施例 6 3 (D)-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩

(D)-N-t-ブチルカルボキシチロシンメチルエステル(1.26g、4.28mmol)をアセトン(20ml)に溶解させ、 K_2CO_3 (0.89g、1.5当量)、KI(0.071g、0.1当量)を加えた後、N-(3-プロモプロピル)フタルイミド(1.38g、1.2当量)をゆっくり滴加した。反応液を12時間還流した後、溶媒を減圧蒸溜し水/エチルアセテート(40ml/40ml)で抽出した。有機層を水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した後、エチルアセテート/n-ヘキサン(1/2)溶媒で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーで分離精製し、減圧乾燥して(D)-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)-2-(N-t-ブチルカルボキシ)アミノプロピオン酸メチルエステル(1.34g、65%)を得た。(D)-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)-2-(N-t-ブチルカルボキシ)アミノプロピオン酸メチルエステルをエチルアセテート(20ml)に溶解させた後、0℃に冷却し、無水HCl(5当量)気体を通過させた。常温で12時間放置して生成された固体を濾過、減圧乾燥して、(D)-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩(1.07g、92%)を得た。

【0110】

^1H NMR(300MHz, D_2O): δ 2.04(p, 2H), 3.00(dd, 1H),
3.09(dd, 1H), 3.70(s, 3H), 3.76(t, 2H),
4.01(t, 2H), 4.19(t, 1H), 6.56(d, 2H),
6.96(d, 2H), 7.70(s, 4H)

実施例 6 4 (2R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-アリルオキシ)フェニルプロピオン酸

実施例 1 9 で製造した(D)-3-(4-アリルオキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩(0.112g、0.41mmol)をジクロロメタン(10ml)に分散させた後0℃に冷却した。トリエチルアミン(0.17ml、3当量)を加えた後、温度を0℃に維持しつつ、前記実施例 7 で製造した2-n-ヘプチルチオ-6-ベンズチアゾールスル

10

20

30

40

50

ホニクロライド(0.180 g、1.2当量)をジクロロメタン(2 ml)に溶解させた溶液を滴加した。約5時間後に出発物質が消滅したときに1 N-HCl溶液で有機層を洗浄した後、無水MgSO₄で乾燥し、減圧蒸溜し、真空乾燥して(2R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-アリルオキシ)フェニルプロピオン酸メチルエステル(0.204 g、88%)を得た。

【0111】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.89(t, 3H), 1.3(m, 6H),

1.5(m, 2H), 1.8(p, 2H), 2.96(dq, 2H),

3.36(t, 2H), 3.48(s, 3H), 4.15(m, 1H),

4.46(m, 2H), 5.18(d, 1H), 5.27(d, 1H),

5.43(d, 1H), 6.05(m, 1H), 6.74(d, 2H),

6.94(d, 2H), 7.71(d, 1H), 7.85(d, 1H),

8.11(s, 1H)

10

(2R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-アリルオキシ)フェニルプロピオン酸メチルエステル(0.204 g、0.36 mmol)をTHF/H₂O(2 ml/2 ml)溶媒に溶解させた後、LiOH(0.076 g、5当量)を加えて12時間還流した。反応後溶媒を減圧蒸溜し、1 N-HCl溶液で酸処理した後、エチルアセテート(10 ml)を加えて生成物を抽出した。分離された有機層を1 N-NaCl溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、減圧蒸溜後、真空乾燥して表題化合物(2R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-アリルオキシ)フェニルプロピオン酸(0.71 mg、86%)を得た。

20

【0112】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.85(t, 3H), 1.28(m, 6H),

1.45(m, 2H), 1.80(m, 2H), 2.87(dd, 1H),

3.03(dd, 1H), 3.31(t, 2H), 4.16(m, 1H),

4.40(m, 2H), 5.25(d, 1H), 5.37(d, 1H),

5.77(d, 1H), 6.01(m, 1H), 6.66(d, 2H),

6.97(d, 2H), 7.71(d, 1H), 7.79(d, 1H),

8.04(s, 1H), 8.96(s, 1H)

実施例59で合成した(D)-3-(4-プロパジルオキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩を使用して、前述した方法で次の表題化合物(2R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-プロパジルオキシ)フェニルプロピオン酸を合成した。

30

【0113】

¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.89(t, 3H), 1.29(m, 6H),

1.48(m, 2H), 1.83(m, 2H), 2.53(s, 1H),

2.91(dd, 1H), 3.00(dd, 1H), 3.35(m, 2H),

4.2(m, 1H), 4.63(s, 2H), 5.30(d, 1H),

6.79(d, 2H), 7.0(d, 2H), 7.70(d, 1H),

7.81(d, 1H), 8.10(s, 1H)

40

実施例60で合成した(D)-3-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩を使用して、前述した方法で(2R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸を合成した。

【0114】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.9(t, 3H), 1.30(m, 6H),
1.44(m, 2H), 1.83(m, 2H), 2.96(dd, 1H),
3.08(dd, 1H), 3.33(t, 2H), 4.25(m, 1H),
5.0(s, 1H), 5.1(d, 1H), 6.8(d, 2H),
7.0(d, 2H), 7.43(m, 5H), 7.73(d, 1H),
7.83(d, 1H), 8.11(s, 1H)

実施例 6 1 で合成した (D)-3-(4-(2-フェンエチル)オキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩を使用して、前述した方法で次の表題化合物(2R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(2-フェンエチル)オキシフェニル)プロピオン酸を合成した。

10

【0115】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.9(t, 3H), 1.26(m, 6H),
1.45(m, 2H), 1.83(m, 2H), 2.9(dd, 1H),
3.09(m, 3H), 3.4(m, 2H), 4.09(t, 2H),
4.25(m, 1H), 5.3(d, 1H), 6.7(d, 2H),
7.0(d, 2H), 7.3(m, 5H), 7.85(dd, 2H),
8.12(s, 1H)

実施例 6 2 で合成した (D)-3-(4-(3-フェニル-1-プロピル)オキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩を使用して前述した方法で、次の表題化合物(2R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フェニル-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオン酸を合成した。

20

【0116】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.85(t, 3H), 1.27(m, 6H),
1.42(m, 2H), 1.78(m, 2H), 2.06(m, 2H),
2.88(dd, 1H), 3.02(dd, 1H), 3.31(t, 2H),
3.83(t, 2H), 4.18(m, 1H), 5.75(d, 1H),
6.64(d, 2H), 6.97(d, 2H), 7.16(m, 5H),
7.79(dd, 2H), 8.06(s, 1H), 8.85(s, 1H)

実施例 6 3 で合成した (D)-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩を使用して、前述した方法で次の表題化合物(2R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオン酸を合成した。

30

【0117】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.88(t, 3H), 1.23(m, 6H),
1.43(m, 2H), 1.83(m, 2H), 2.15(m, 2H),
2.90(m, 2H), 3.36(t, 2H), 3.93(m, 4H),
4.2(m, 1H), 5.3(d, 1H), 6.62(d, 2H),
6.9(d, 2H), 7.71(m, 3H), 7.84(m, 3H),
8.11(s, 1H)

実施例 5 6 で合成した (±)-2-アミノ-4-フェニルブチル酸メチルエステル塩酸塩を使用して、前述した方法で次の表題化合物(±)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-4-フェニルブチル酸を合成した。

40

【0118】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.9(t, 3H), 1.30(m, 6H),
1.46(m, 2H), 1.82(p, 2H), 2.0(m, 1H),
2.17(m, 1H), 2.72(m, 2H), 3.32(t, 2H),
4.0(m, 1H), 5.32(d, 1H), 7.0(d, 2H),
7.25(m, 3H), 7.85(dd, 2H), 8.24(s, 1H)

実施例 5 7 で合成した (±)-2-アミノ-5-フェニル吉草酸メチルエステル塩酸塩を使用して、前述した方法で(±)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]

50

] - 5 - フェニル吉草酸を合成した。

【 0 1 1 9 】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.89(t, 3H), 1.31(m, 6H),
1.45(m, 2H), 1.67(m, 3H), 1.82(m, 3H),
2.58(m, 2H), 3.32(t, 2H), 4.0(m, 1H),
5.23(d, 1H), 7.0(d, 2H), 7.25(m, 3H),
7.84(dd, 2H), 8.26(s, 1H)

実施例 6 5 (2 R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホ
ニル)アミノ]-3-(4-アリルオキシ)フェニルプロピオンアミド

実施例 6 4 で合成した (2 R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ア
ミノ]-3-(4-アリルオキシ)フェニルプロピオン酸 (0.17 g、0.31 mmol) をジ
クロロメタン (2 ml) に溶解させ 0 °C に冷却した。オキサリルクロライド (0.14 ml、5
当量) 及び触媒量の DMF を加えた。常温で 3 時間反応させた後、溶媒を減圧蒸溜で除去
し、減圧乾燥して (2 R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]
]-3-(4-アリルオキシ)フェニルプロピオニルクロライドが得られ、これを THF (1 ml)
に溶解させた。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.215 g、10 当量)、 NaHCO_3 (0.
260 g、10 当量) を THF / H_2O (1 ml / 1 ml) に溶解させ、0 °C に冷却した。前記酸
クロライド / THF 溶液を 0 °C に維持しながらヒドロキシルアミン溶液にゆっくり滴加し
た。1 時間後に溶媒を除去し、エチルアセテート (5 ml) で抽出して水及び 0.1 N-HC
l で洗浄した後、無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧蒸溜した後に真空乾燥して、表題化合物
(2 R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-
3-(4-アリルオキシ)フェニルプロピオンアミド (0.157 g、90%) を得た。

【 0 1 2 0 】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.89(t, 3H), 1.3(m, 6H),
1.44(m, 2H), 1.78(m, 2H), 2.74(m, 1H),
3.09(m, 1H), 3.32(t, 1H), 4.09(s, 2H),
5.24(d, 1H), 5.35(d, 1H), 5.93(m, 1H),
6.31(d, 1H), 6.77(m, 4H), 7.6(m, 2H),
7.85(s, 1H), 10.6(s, 1H)

実施例 6 4 で合成した (2 R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ア
ミノ]-3-(4-プロパジルオキシ)フェニルプロピオン酸を使用して、前述した方法で表題
化合物 (2 R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ア
ミノ]-3-(4-プロパジルオキシ)フェニルプロピオンアミドを合成した。

【 0 1 2 1 】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.88(t, 3H), 1.23(m, 6H),
1.43(m, 2H), 1.80(m, 2H), 2.47(d, 1H),
2.8(m, 1H), 3.05(m, 1H), 3.32(t, 2H),
4.03(m, 1H), 4.42(s, 2H), 6.40(d, 2H),
6.50(m, 1H), 6.78(d, 2H), 7.48(d, 1H),
7.62(d, 1H), 7.86(s, 1H), 10.4(s, 1H)

実施例 6 4 で合成した (2 R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)ア
ミノ]-3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピオン酸を使用して、前述した方法で (2 R)
-N-ヒドロキシ-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4
-ベンジルオキシフェニル)プロピオンアミドを合成した。

【 0 1 2 2 】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.87(t, 3H), 1.26(m, 6H),
1.44(m, 2H), 1.83(m, 2H), 2.88(dd, 1H),
3.18(m, 3H), 4.12(m, 1H), 4.75(s, 2H),
6.44(d, 2H), 7.0(d, 2H), 7.3(m, 5H),
7.65(dd, 2H), 7.9(s, 1H)

実施例 6 4 で合成した (2 R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(2-フェニルエチル)オキシフェニル)プロピオン酸を使用して、前述した方法で (2 R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(2-フェニルエチル)オキシフェニル)プロピオンアミドを合成した。

【0123】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.88(t, 3H), 1.26(m, 6H),
1.43(m, 2H), 1.81(m, 2H), 2.92(dd, 1H),
3.07(m, 2H), 3.3(m, 1H), 3.37(t, 2H),
3.96(m, 2H) 4.1(m, 1H), 5.2(d, 1H),
6.4(s, 1H), 6.7(d, 2H), 6.93(d, 2H),
7.29(m, 5H), 7.73(d, 1H), 7.81(d, 1H),
7.93(s, 1H), 8.1(s, 1H)

10

実施例 6 4 で合成した (2 R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フェニル-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオン酸を使用して、前述した方法で (2 R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フェニル-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオンアミドを合成した。

【0124】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.85(t, 3H), 1.23(m, 6H),
1.42(m, 2H), 1.74(m, 2H), 2.01(m, 2H),
2.75(m, 1H), 3.21(m, 3H), 3.74(m, 2H),
4.1(m, 1H), 6.4(d, 2H), 6.8(d, 2H),
7.66(m, 5H), 8.0(m, 3H)

20

実施例 6 4 で合成した (2 R)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオン酸を使用して、前述した方法で (2 R)-N-ヒドロキシ-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオンアミドを合成した。

【0125】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.88(t, 3H), 1.3(m, 6H),
1.43(m, 2H), 1.77(m, 2H), 2.05(m, 2H),
2.77(m, 3H), 3.0(m, 1H), 3.31(m, 2H),
3.72(t, 2H), 4.05(m, 1H), 6.05(bs, 1H),
6.4(d, 2H), 6.78(d, 2H), 7.21(m, 4H),
7.63(dd, 2H), 7.9(s, 1H), 10.1(bs, 1H)

30

実施例 6 4 で合成した (±)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-4-フェニルブチル酸を使用して、前述した方法で (±)-N-ヒドロキシ-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-4-フェニルブチルアミドを合成した。

【0126】

^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.88(t, 3H), 1.23(m, 6H),
1.45(m, 2H), 1.77(m, 3H), 2.05(m, 1H),
2.34(m, 2H), 3.33(t, 2H), 3.80(bs, 1H),
6.8(m, 2H), 6.9(m, 3H), 7.8(m, 2H),
8.2(s, 1H), 10.2(bs, 1H)

40

実施例 6 4 で合成した (±)-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-5-フェニル吉草酸を使用して、前述した方法で (±)-N-ヒドロキシ-2-[(2-ヘプチルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-5-フェニルバレリアンアミドを合成した。

【0127】

50

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.88(t, 3H), 1.29(m, 6H),
 1.43(m, 2H), 1.70(m, 3H), 1.87(m, 3H),
 2.30(m, 2H), 3.36(t, 2H), 3.83(bs, 1H),
 6.5(bs, 1H), 6.8(m, 2H), 7.06(m, 3H),
 7.82(m, 2H), 8.23(s, 1H), 10.04(bs, 1H)

実施例 6 6 (2 R)-2-[(2-クロロベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル

(D)-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)-2-アミノプロピオン酸メチルエステル塩酸塩(0.49 g, 1.17 mmol)をジクロロメタン(5 ml)に分散させた後、0℃に冷却した。トリエチルアミン(0.5 ml, 3当量)を加えた。温度を0℃に維持しつつ、前記実施例 1 3で合成した2-クロロ-6-ベンズチアゾールスルホニルクロライド(0.38 g, 1.2当量)をジクロロメタン(3 ml)に溶解させた溶液を滴加した。約1時間後、出発物質が消滅したとき1 N-HCl溶液で有機層を洗浄した。無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧蒸溜後、エチルアセテート/*n*-ヘキサン(1/2)溶媒で溶出させるシリカクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(2 R)-2-[(2-クロロベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル(0.7 g, 97%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 2.17(m, 2H), 2.98(m, 2H),
 3.52(s, 3H), 3.93(m, 4H), 4.15(m, 1H),
 5.4(d, 1H), 6.62(d, 2H), 6.9(d, 2H),
 7.73(m, 3H), 7.86(m, 3H), 8.0(s, 1H)

実施例 6 7 (2 R)-2-[(2-(4-メトキシフェニルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル

実施例 5 9と同様な方法で合成した(2 R)-2-[(2-クロロベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル(0.24 g, 0.39 mmol)を MeCN (3 ml)に溶解させた後、 K_2CO_3 (0.081 g, 1.5当量)を固体状に加えた。4-メトキシベンズチオール(0.053 ml, 1.1当量)を加えた後、反応液を3時間還流した。出発物質が消滅した後、水/エチルアセテート(5 ml/10 ml)を加えて生成物を有機溶媒で抽出した。 NaCl で有機層を洗浄した後、無水 MgSO_4 で乾燥し減圧蒸溜してエチルアセテート/*n*-ヘキサン(1/2)溶媒で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(2 R)-2-[(2-(4-メトキシフェニルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル(0.2 g, 70%)を得た。

【0128】

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 2.13(m, 2H), 2.91(m, 2H),
 3.42(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.93(m, 4H),
 4.0(m, 1H), 5.27(d, 1H), 6.57(d, 2H),
 6.85(d, 2H), 7.0(d, 2H), 7.62(d, 2H),
 7.68(m, 3H), 7.81(m, 3H), 8.0(s, 1H)

実施例 6 8 (2 R)-2-[(2-(4-メトキシフェニルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオン酸

実施例 6 1で合成した(2 R)-2-[(2-(4-メトキシフェニルチオ)ベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオン酸メチルエステル(0.196 g, 0.27 mmol)を $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (2 ml/2 ml)溶媒に溶解させ、 LiOH (0.057 g, 5当量)を加えて12時間還流した。反応後溶媒を減圧蒸溜し1 N-HCl溶液で処理した。エチルアセテート(10 ml)を加えて生成物を抽出した。分離した有機層を NaCl 溶液で洗浄した後、無水 MgSO_4 で乾燥し、減圧蒸溜した後に真空乾燥して、表題化合物(2 R)-2-[(2-(4-メトキシフェニルチオ)ベンズチ

アゾール-6-スルホニル)アミノ]-3-(4-(3-フタルイミド-1-プロピル)オキシフェニル)プロピオン酸(0.15g、80%)を得た。

【0129】

¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄): δ 2.09(m, 2H), 2.6(dd, 1H),
2.9(dd, 1H), 3.87(s, 3H), 3.95(m, 4H),
4.0(m, 1H), 6.25(d, 1H), 6.51(d, 2H),
6.87(d, 2H), 7.12(d, 2H), 7.55(m, 5H),
7.71(m, 3H), 7.95(s, 1H)

実施例 69 N-ヒドロキシ-(2R)-3-メチル-2-[(2-n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)エトキシカルボニルメチルアミノ]ブチルアミドの製造

実施例 18-7で合成した(2R)-3-メチル-2-[(2-n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸(7.9g、0.018mol)をアセトン(100ml)に溶解させた後、ジフェニルジアゾメタン(0.02mol)アセトン溶液に常温で滴加した。常温で12時間攪拌した後に濃縮させ、n-ヘキサンで結晶化して(2R)-3-メチル-2-[(2-n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸ジフェニルメチルエステルを11.0g(100%)得た。(2R)-3-メチル-2-[(2-n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)アミノ]ブタン酸ジフェニルメチルエステル(1.0g、1.7mmol)を3mlのアセトンに溶解させた後、K₂CO₃(0.47g、2.0eq)とエチルブロモアセテート(0.204ml、1.1eq)を加えて50℃で12時間反応させた。溶媒を減圧蒸溜して除去し、エチルアセテートと水を加えて生成物を抽出した。有機層を無水MgSO₄で処理して溶媒を除去し、(2R)-3-メチル-2-[(2-n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)エトキシカルボニルメチルアミノ]ブタン酸ジフェニルメチルエステル(1.14g、100%)を得た。これ以上の精製過程を行わず、生成物をCH₂Cl₂(50ml)に溶解させた後、TFA(1.29ml、10.0当量)及びアニソル(0.55ml、3当量)を加えて常温で2時間反応させた。その後、溶媒を減圧除去し、n-ヘキサンで処理して(2R)-3-メチル-2-[(2-n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)エトキシカルボニルメチルアミノ]ブタン酸(1.0g)を得た。生成物をジクロロメタン(25ml)に溶解させ0℃に冷却した。次いで、オキサリルクロライド(0.73ml、5当量)及び触媒量のDMFを加えて常温で3時間反応させた。その後、溶媒を減圧蒸溜で除去し、減圧乾燥して(2R)-3-メチル-2-[(2-n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)エトキシカルボニルメチルアミノ]ブタン酸クロライドを得て、これをTHF(20ml)に溶解させた。一方、ヒドロキシアミン塩酸塩(1.16g、10当量)及びNaHCO₃(2.83g、12当量)をTHF/H₂O(20ml/20ml)に溶解させ0℃で冷却してヒドロキシアミン溶液を準備した。次いで、前記酸クロライドTHF溶液を0℃で前記ヒドロキシアミン溶液にゆっくり加えた。1時間後、溶媒を反応液から除去した。生成物をエチルアセテート(50ml)で抽出した後、H₂O及び0.1N HClで洗浄した後、MgSO₄で乾燥して1.23gのN-ヒドロキシ-(2R)-3-メチル-2-[(2-n-ヘキシルチオベンズチアゾール-6-スルホニル)エトキシカルボニルメチルアミノ]ブチルアミドを得た。

【0130】

¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄): δ 0.84(d, 3H), 0.93(d, 3H),
1.37(m, 6H), 1.52(m, 6H), 1.86(m, 2H),
2.1(m, 1H), 3.3(t, 2H), 4.3(m, 5H),
2.09(m, 2H), 2.6(dd, 1H), 2.9(dd, 1H),
3.87(s, 3H), 6.65(bs, 1H), 7.97(m, 2H),
8.37(m, 1H), 9.33(bs, 1H)

実施例 70 試験管内におけるゼラチナーゼA(MMP-2)抑制

本検定は蛍光合成ペプチド基質((7-メトキシクマリン-4-アセチル-Pro-Leu-Gly-Leu-β-(2,4-ジニトロフェニルアミノ)Ala-Ala-Arg-NH₂(Sigma Chem. Co., U. S. A.))を

10

20

30

40

50

ゼラチナーゼA酵素(ベーリンガー マンハイム cat# 1782916、from human fibro sarcoma cells)が切断して生成される蛍光物質(7-メトキシクマリン-4-アセチル-Pro-Leu-Gly)の蛍光強度を測定して行った。

【0131】

蛍光合成基質を用いた酵素反応は96ウェルプレートに検定試料とTNBC緩衝溶液(25mM Tris-HCl、pH 7.5、0.1M NaCl、0.01% Brij-35、5mM CaCl₂)、酵素反応直前に1mMのAPMA(アミノフェニル酢酸第二水銀)で37℃、30分間活性化させたゼラチナーゼA酵素(ウェル内最終濃度:4.17nM)、及び基質である蛍光合成ペプチド(ウェル内最終濃度:9.15uM)を入れて37℃で30分間反応させた。蛍光分光分析器(spectrofluorimeter、Fmax(molecular device))で励起(excitation)328nm、発光(emission)393nmで蛍光量を測定した。阻害率(%)は次式から計算した。

10

【0132】

【数1】

$$\text{阻害率 (\%)} = \frac{(D-C)-(B-A)}{(D-C)} \times 100$$

ここで、Aは阻害剤を含むものの反応前の蛍光強度を示し、Bは阻害剤を含むものの反応後の蛍光強度を示し、Cは阻害剤を含まないものの反応前の蛍光強度を示し、Dは阻害剤を含まないものの反応後の蛍光強度を示す。

20

【0133】

実施例71 試験管内におけるゼラチナーゼB(MMP-9)抑制

ゼラチナーゼB酵素(ベーリンガー マンハイム cat #1758896、from human blood)を使用し、ゼラチナーゼB酵素の濃度(ウェル内最終濃度:2.715nM)及び基質である蛍光合成ペプチドの濃度(ウェル内最終濃度:4.575uM)を相違にすることを除けば、実施例70と同様な方法で試験管内におけるゼラチナーゼB(MMP-9)の阻害率を測定した。

【0134】

実施例72 試験管内におけるコラゲナーゼ(MMP-1)抑制

30

コラゲナーゼ酵素(AngioLab. Co.、Ltd)を使用し、コラゲナーゼ酵素の濃度(ウェル内最終濃度:7.25nM)を相違にすることを除けば、実施例70と同様な方法で試験管内におけるコラゲナーゼ(MMP-1)の阻害率を測定した。

【0135】

【表1】

番号	R ₁	R ₂	R ₄	R ₃	IC ₅₀ (nM) MMP-2	IC ₅₀ (nM) MMP-9	IC ₅₀ (nM) MMP-1
1	n-C ₅ H ₁₁	CH ₃	H	CO ₂ H	38.9	180.0	
2	n-C ₅ H ₁₁	CH ₃	H	CONHOH	0.3	1.0	1600
3	n-C ₆ H ₁₃	CH ₃	H	CO ₂ H	100.0	1520.0	
4	n-C ₆ H ₁₃	CH ₃	H	CONHOH	0.5	3.0	
5	n-C ₅ H ₁₁	CH ₃	Bn	CO ₂ H	63.5	130.0	
6	n-C ₅ H ₁₁	CH ₃	Bn	CONHOH	1.4	1.0	
7	c-ヘキシル-CH ₂	CH ₃	H	CO ₂ H	14.7	190.0	
8	c-ヘキシル-CH ₂	CH ₃	H	CONHOH	0.5	3.0	
9	c-ヘキシル-CH ₂	CH ₃	Bn	CO ₂ H	23.6	110.0	
10	c-ヘキシル-CH ₂	CH ₃	Bn	CONHOH	1.2	2.0	

10

20

11	n-C ₅ H ₁₁	PhCH ₂	H	CONHOH	0.4	1.5	13896
12	n-C ₅ H ₁₁	PhCH ₂	Bn	CONHOH	2.3	2.6	
13	n-C ₆ H ₁₃	PhCH ₂	H	CONHOH	1.2	8.0	25640
14	c-ヘキシル-CH ₂	PhCH ₂	H	CONHOH	1.2	9.0	
15	c-ヘキシル-CH ₂	PhCH ₂	Bn	CONHOH	9.1	22.0	
16	n-C ₅ H ₁₁	CH ₃ SCH ₂ CH ₂	H	CONHOH	0.3	0.6	3013

30

17	n-C ₆ H ₁₃	CH ₃ SCH ₂ CH ₂	H	CONHOH	0.8	3.0	
18	n-C ₅ H ₁₁	CH ₃ SCH ₂ CH ₂	Bn	CONHOH	4.3	3.8	
19	c-ヘキシル-CH ₂	CH ₃ SCH ₂ CH ₂	H	CONHOH	0.6	3.0	
20	n-C ₅ H ₁₁	HO ₂ CCH ₂ CH ₂	H	CO ₂ H	47.0	610.0	
21	n-C ₆ H ₁₃	HO ₂ CCH ₂ CH ₂	H	CO ₂ H	76.2	800.0	330400
22	n-C ₆ H ₁₃	HO ₂ CCH ₂	H	CO ₂ H	95.0	420.0	311430
23	n-C ₅ H ₁₁	イソ-ブチル	H	CONHOH	0.2	0.4	3380
24	n-C ₆ H ₁₃	イソ-ブチル	H	CONHOH	0.4	2.0	7070
25	n-C ₅ H ₁₁	2-インドールCH ₂	H	CO ₂ H	6.4	20.0	11909
26	n-C ₆ H ₁₃	2-インドールCH ₂	H	CO ₂ H	9.1	20.0	
27	n-C ₅ H ₁₁	2-インドールCH ₂	H	CONHOH	1.5	2.7	
28	n-C ₆ H ₁₃	2-インドールCH ₂	H	CONHOH	3.0	6.0	
29	CH ₃	イソ-プロピル	H	CO ₂ H	640.0	4800.0	
30	CH ₃	イソ-プロピル	H	CONHOH	5.0	34.0	

10

20

31	C ₂ H ₅	イソ-プロピル	H	CO ₂ H	210.0	7400.0	
32	C ₂ H ₅	イソ-プロピル	H	CONHOH	1.3	16.0	
33	C ₂ H ₅	イソ-プロピル	Bn	CO ₂ H	1200.0	6280.0	
34	C ₂ H ₅	イソ-プロピル	Bn	CONHOH	6.0	20.4	
35	n-C ₃ H ₇	イソ-プロピル	H	CO ₂ H	150.0	4100.0	
36	n-C ₃ H ₇	イソ-プロピル	H	CONHOH	0.2	4.0	
37	n-C ₃ H ₇	イソ-プロピル	Bn	CO ₂ H	900.0	3180.0	
38	n-C ₃ H ₇	イソ-プロピル	Bn	CONHOH	2.5	5.0	
39	n-C ₄ H ₉	イソ-プロピル	H	CO ₂ H	1.6	144.0	3819
40	n-C ₄ H ₉	イソ-プロピル	H	CONHOH	0.3	0.2	
41	n-C ₄ H ₉	イソ-プロピル	Bn	CO ₂ H	270.0	700.0	
42	n-C ₄ H ₉	イソ-プロピル	Bn	CONHOH	2.7	3.0	

30

40

43	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	イソプロピル	H	CO_2H	16.0	189.0	
44	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	イソプロピル	H	CONHOH	0.2	0.5	2606
45	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	イソプロピル	Bn	CO_2H	400.0	660.0	
46	$n\text{-C}_5\text{H}_{11}$	イソプロピル	Bn	CONHOH	3.8	3.5	
47	$n\text{-C}_5\text{H}_{13}$	イソプロピル	H	CO_2H	15.0	178.0	172380
48	$n\text{-C}_5\text{H}_{13}$	イソプロピル	H	CONHOH	0.6	3.1	2780
49	$n\text{-C}_5\text{H}_{13}$	イソプロピル	Bn	CO_2H	385.0	1767.0	
50	$n\text{-C}_5\text{H}_{13}$	イソプロピル	Bn	CONHOH	3.0	4.9	

10

51	$n\text{-C}_7\text{H}_{15}$	イソプロピル	H	CO_2H	5.0	496.0	12504
52	$n\text{-C}_7\text{H}_{15}$	イソプロピル	H	CONHOH	0.3	2.0	6303
53	$n\text{-C}_7\text{H}_{15}$	イソプロピル	Bn	CO_2H			
54	$n\text{-C}_7\text{H}_{15}$	イソプロピル	Bn	CONHOH			
55	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	イソプロピル	H	CO_2H	9.0	764.0	
56	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	イソプロピル	H	CONHOH	0.5	3.0	
57	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	イソプロピル	Bn	CO_2H	780.0	5210.0	
58	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	イソプロピル	Bn	CONHOH	28.0	77.0	
59	$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$	イソプロピル	H	CO_2H	170.0	4210.0	
60	$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$	イソプロピル	H	CONHOH	17.0	77.0	
61	$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$	イソプロピル	Bn	CO_2H	23400.0	59600.0	
62	$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$	イソプロピル	Bn	CONHOH	0.7	27.0	
63	c-ヘキシル CH_2	イソプロピル	H	CO_2H	9.3	202.0	
64	c-ヘキシル CH_2	イソプロピル	H	CONHOH	0.046	0.24	4671
65	c-ヘキシル $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	イソプロピル	H	CO_2H	8.0	0.7	
66	c-ヘキシル $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	イソプロピル	H	CONHOH	0.7	5.8	
67	c-ペンチル	イソプロピル	H	CO_2H	690.0	8250.0	
68	c-ペンチル	イソプロピル	H	CONHOH	1.4	5.0	
69	PhCH_2	イソプロピル	H	CO_2H	90.0	99.0	

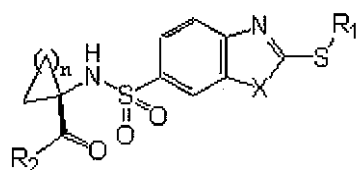
20

30

40

70	PhCH ₂	イソプロピル	H	CONHOH	0.7	0.7	
----	-------------------	--------	---	--------	-----	-----	--

71	p-ClPhCH ₂	イソプロピル	H	CO ₂ H	40.0	79.0	
72	p-ClPhCH ₂	イソプロピル	H	CONHOH	0.2	0.6	2331
73	p-MeOPhCH ₂	イソプロピル	H	CO ₂ H	36.0	420.0	
74	p-MeOPhCH ₂	イソプロピル	H	CONHOH	0.8	0.2	
75	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂	イソプロピル	H	CO ₂ H	1120.0	3190.0	
76	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂	イソプロピル	H	CONHOH	10.7	34.0	
77	Ph	イソプロピル	H	CO ₂ H	410.0	1880.0	
78	Ph	イソプロピル	H	CONHOH	0.6	2.3	
79	p-Me-Ph	イソプロピル	H	CO ₂ H	250.0	1710.0	
80	p-Me-Ph	イソプロピル	H	CONHOH	0.74	2.0	
81	p-Br-Ph	イソプロピル	H	CO ₂ H	320.0	930.0	
82	p-Br-Ph	イソプロピル	H	CONHOH	5.3	28.0	
83	p-F-Ph	イソプロピル	H	CO ₂ H	1430.0	451.0	
84	p-F-Ph	イソプロピル	H	CONHOH	8.7	23.0	
85	p-MeO-Ph	イソプロピル	H	CO ₂ H	290.0	740.0	
86	p-MeO-Ph	イソプロピル	H	CONHOH	0.2	0.2	13432
87	p-n-Bu-Ph	イソプロピル	H	CO ₂ H	120.0	660.0	
88	p-n-Bu-Ph	イソプロピル	H	CONHOH	0.6	2.0	
89	n-C ₄ H ₉	PhCH ₂	H	PO ₃ H ₂	52200.0	4491610	
90	n-C ₆ H ₁₃	PhCH ₂	H	PO ₃ H ₂	40140.0	289770	
91	c-ヘキシルCH ₂	PhCH ₂	H	PO ₃ H ₂	20560.0	537500	



【表 2】

10

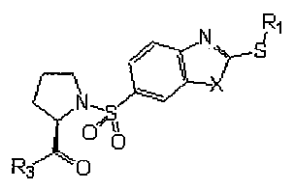
20

30

40

番号	R ₁	R ₂	X	N	IC ₅₀ (nM) MMP-2	IC ₅₀ (nM) MMP-9
1	n-C ₄ H ₉	OH	S	1	1219	7535
2	n-C ₄ H ₉	NHOH	S	1	18.4	26.6
3	n-C ₄ H ₉	OH	S	3	651	3922
4	n-C ₄ H ₉	NHOH	S	3	7.0	20.0
5	n-C ₄ H ₉	OH	S	4	246	1364
6	n-C ₄ H ₉	NHOH	S	4	5.9	14.2

10

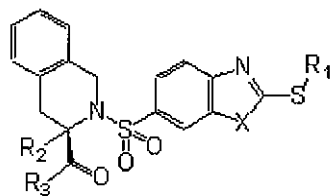


20

【表 3】

番号	R ₁	R ₃	X	IC ₅₀ (nM) MMP-2	IC ₅₀ (nM) MMP-9
1	n-C ₅ H ₁₁	OH	S	1210	8050
2	n-C ₅ H ₁₁	NHOH	S	5.8	4.2
3	n-C ₆ H ₁₃	OH	S	944	14100
4	n-C ₆ H ₁₃	NHOH	S	5.6	1

30

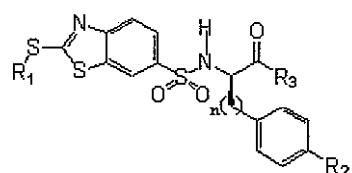


40

【表 4】

番号	R ₁	R ₂	R ₃	X	IC ₅₀ (nM) MMP-2	IC ₅₀ (nM) MMP-9
1	n-C ₅ H ₁₁	H	OH	S	380	1290
2	n-C ₅ H ₁₁	H	NHOH	S	0.4	0.6
3	n-C ₅ H ₁₁	CH ₃	OH	S	37460	207257
4	n-C ₅ H ₁₁	CH ₃	NHOH	S	1000	2052

10



【表 5】

20

番号		R ₁	R ₂	R ₃	N	IC ₅₀ (nM) MMP-2	IC ₅₀ (nM) MMP-9	IC ₅₀ (μM) MMP-1
1	(±)	n-C ₇ H ₁₅	H	OH	2	119	1550	
2	(±)	n-C ₇ H ₁₅	H	NHOH	2	3.4	39	
3	(±)	n-C ₇ H ₁₅	H	OH	3	69	742	
4	(±)	n-C ₇ H ₁₅	H	NHOH	3	1.63	6	
5	(+)	n-C ₇ H ₁₅	HCCCH ₂ -O-	OH	1	81	84	
6	(±)	n-C ₇ H ₁₅	HCCCH ₂ -O-	NHOH	1	3.63	2.74	
7	(R)	n-C ₇ H ₁₅	HCCCH ₂ -O-	OH	1	56	3072	
8	(R)	n-C ₇ H ₁₅	HCCCH ₂ -O-	NHOH	1	1.6	9.8	
9	(R)	n-C ₇ H ₁₅	HCCHCH ₂ -O-	OH	1	137	7915	
10	(R)	n-C ₇ H ₁₅	HCCHCH ₂ -O-	NHOH	1	1.2	8	

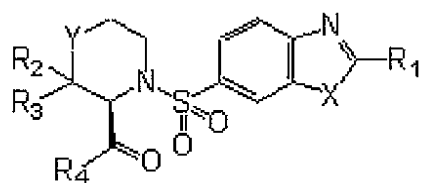
30

40

11	(R)	n-C ₇ H ₁₅	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	OH	1	704	28770	
----	-----	----------------------------------	---	----	---	-----	-------	--

12	(R)	n-C ₇ H ₁₅	PhCH ₂ -O-	NHOH	1	6	87	
13	(R)	n-C ₇ H ₁₅	PhCH ₂ -O-	OH	1	684	1430	
14	(R)	n-C ₇ H ₁₅	PhCH ₂ CH ₂ -O-	NHOH	1	23	134	
15	(R)	n-C ₇ H ₁₅	PhCH ₂ CH ₂ -O-	OH	1	508	2330	
16	(R)	n-C ₇ H ₁₅	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	NHOH	1	2	22	
17	(R)	n-C ₇ H ₁₅	フタルイミノ-(CH ₂) ₃ -O-	OH	1	40	476	
18	(R)	n-C ₇ H ₁₅	フタルイミノ-(CH ₂) ₃ -O-	NHOH	1	0.8	8	
19	(R)	n-C ₅ H ₁₁	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	OH	1	340	915	
20	(R)	n-C ₅ H ₁₁	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	NHOH	1	4.9	9.1	
21	(R)	n-C ₅ H ₁₁	フタルイミノ-(CH ₂) ₃ -O-	OH	1	40	129	
22	(R)	n-C ₅ H ₁₁	フタルイミノ-(CH ₂) ₃ -O-	NHOH	1	0.9	1.9	
23	(R)	n-C ₆ H ₁₃	HCCCH ₂ -O-	OH	1	101	536	1144.4
24	(R)	n-C ₆ H ₁₃	HCCCH ₂ -O-	NHOH	1	1.5	5	27.6
25	(R)	n-C ₆ H ₁₃	HCCCH ₂ -O-	OH	1	62	462	
26	(R)	n-C ₆ H ₁₃	HCCCH ₂ -O	NHOH	1	6.4	9	45.8
27	(R)	n-C ₆ H ₁₃	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	OH	1	251	1495	
28	(R)	n-C ₆ H ₁₃	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ -O-	NHOH	1	7.6	30	139.7
29	(R)	n-C ₆ H ₁₃	フタルイミノ-(CH ₂) ₃ -O-	OH		40	223	
30	(R)	n-C ₆ H ₁₃	フタルイミノ-(CH ₂) ₃ -O-	NHOH		1.6	1.1	10.2
31	(R)	p-C ₁ PhCH ₂	フタルイミノ-(CH ₂) ₃ -O-	OH		193	332	
32	(R)	p-C ₁ PhCH ₂	フタルイミノ-(CH ₂) ₃ -O-	NHOH		4.5	5.8	
33	(R)	p-MeO-Ph	フタルイミノ-(CH ₂) ₃ -O-	OH		1057	5148	
34	(R)	p-MeO-Ph	フタルイミノ-(CH ₂) ₃ -O-	NHOH		3.2	7	
35	(R)	c-ペンチル	フタルイミノ-(CH ₂) ₃ -O-	OH		1144	7956	

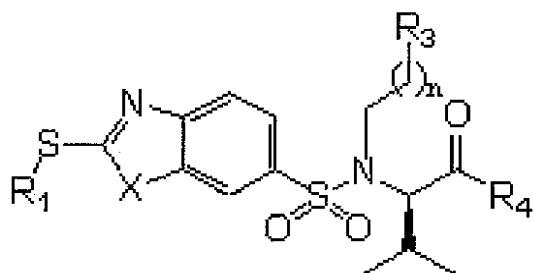
36	(R)	c-ペンチル	フタルイミノ-(CH ₂) ₃ -O-	NHOH		4.7	23.5	
----	-----	--------	--	------	--	-----	------	--



【表 6】

番号	R ₁	R ₂ :R ₃	R ₄	Y	IC ₅₀ (nM) MMP-2	IC ₅₀ (nM) MMP-9	IC ₅₀ (nM) MMP-1
1	n-C ₄ H ₉ -S-	CH ₃ :CH ₃	OH	S	483	1474	
2	n-C ₄ H ₉ -S-	CH ₃ :CH ₃	NHOH	S	0.4	0.4	
3	n-C ₆ H ₁₃ -S-	CH ₃ :CH ₃	OH	S	172	795	
4	n-C ₆ H ₁₃ -S-	CH ₃ :CH ₃	NHOH	S	0.3	0.4	150
5	c-ヘキシルCH ₂ -S-	CH ₃ :CH ₃	OH	S	46	232	
6	c-ヘキシルCH ₂ -S-	CH ₃ :CH ₃	NHOH	S	0.7	1	
7	MeO-	H:H	OH	CH ₂	16100	13400	
8	C ₂ H ₅ -S-	H:H	OH	CH ₂	1560	3030	
9	C ₂ H ₅ -S-	H:H	NHOH	CH ₂	2.0	9.0	
10	n-C ₄ H ₉ -S-	H:H	OH	CH ₂	120	1820	
11	n-C ₄ H ₉ -S-	H:H	NHOH	CH ₂	1.3	0.7	
12	n-C ₆ H ₁₃ -S-	H:H	OH	CH ₂	86	2270	
13	n-C ₆ H ₁₃ -S-	H:H	NHOH	CH ₂	1.8	2.8	
14	n-C ₇ H ₁₅ -S-	H:H	OH	CH ₂	49	2250	
15	n-C ₇ H ₁₅ -S-	H:H	NHOH	CH ₂	1.7	8.9	
16	n-C ₈ H ₁₇ -S-	H:H	OH	CH ₂	53	1950	
17	n-C ₈ H ₁₇ -S-	H:H	NHOH	CH ₂	3.6	21.8	

18	c-ヘキシルCH ₂ -S-	H:H	OH	CH ₂	31	680	
19	c-ヘキシルCH ₂ -S-	H:H	NHOH	CH ₂	0.5	1.9	



【表 7】

10

番号	R ₁	X	R ₃	N	R ₄	IC ₅₀ (nM) MMP-2	IC ₅₀ (nM) MMP-9
1	メチル	S	N-モルホリノ	1	NHOH	8. 8	17. 2
2	メチル	S	N-モルホリノ	1	OH	1846	9790
3	n-ヘキシル	O	-CO ₂ Et	2	NHOH	19. 1	1. 5
4	n-ヘキシル	O	-CO ₂ Et	2	OH	1800	1118
5	n-ヘキシル	O	N-モルホリノ	1	NHOH	14. 0	4. 4
6	n-ヘキシル	O	3-ピリジル	0	NHOH	6. 3	1. 9
7	c-ヘキシルメチル	S	ヒドロキシイミノ-	1	OH	16. 2	83. 5
8	n-ヘキシル	O	フェニル	0	NHOH		11. 4
9	メチル	S	OH	2	NHOH	7. 4	13. 1
10	メチル	S	AcO-	2	NHOH	4. 8	6. 7
11	c-ヘキシルメチル	S	1, 3-ジオキサレン-2-イル	1	OH	19. 9	93. 0

20

30

12	n-プロピル	S	AcO-	2	NHOH	1. 6	2. 0
13	n-プロピル	S	OH	2	NHOH	1. 5	2. 2
14	n-ヘキシル	S	AcO-	2	NHOH	0. 9	0. 7

40

15	n-ヘキシル	S	OH	2	NHOH	0.4	0.4
16	c-ヘキシルメチル	S	フタルイミド-1-イル	2	NHOH	7.4	11.6
17	c-ヘキシルメチル	S	スクシンイミド-1-イル	2	NHOH	1.8	2.7
18	n-プロピル	S	-CO ₂ H	2	NHOH	2.0	2.2
19	n-プロピル	S	-CO ₂ Et	2	NHOH	1.4	1.7
20	メチル	S	-CO ₂ H	2	NHOH	6.7	9.3
21	メチル	S	-CO ₂ Et	2	NHOH	2.7	3.3
22	c-ヘキシルメチル	S	-CO ₂ H	3	NHOH	0.9	1.3
23	c-ヘキシルメチル	S	-CO ₂ Et	3	NHOH	3.2	3.8
24	c-ヘキシルメチル	S	OH	2	NHOH	0.6	1.0
25	c-ヘキシルメチル	S	AcO-	2	NHOH	1.6	2.2
26	n-ヘキシル	S	4-CO ₂ H-Ph-	0	NHOH	0.5	0.2
27	n-ヘキシル	S	-CO ₂ H	4	NHOH	0.2	0.2
28	n-ヘキシル	S	4-MeCO ₂ -Ph-	0	NHOH	20.0	15.3
29	n-ヘキシル	S	-CO ₂ Et	4	NHOH	4.4	1.2
30	c-ヘキシルメチル	S	N-モルホリノ	1	NHOH	1.2	1.8
31	c-ヘキシルメチル	S	3-ピリジル	1	NHOH	2.0	2.7
32	c-ヘキシルメチル	S	-CO ₂ Et	0	NHOH	4.2	15.1
33	n-ヘキシル	S	N-モルホリノ	1	NHOH	0.7	0.4
34	n-ヘキシル	S	3-ピリジル	0	NHOH	1.3	0.9
35	n-ヘキシル	S	-CO ₂ -t-Bu	0	NHOH	3.2	1.6
36	n-ヘキシル	S	-CO ₂ Et	2	NHOH	1.3	0.5
37	n-ヘキシル	S	-CO ₂ Et	0	NHOH	2.1	1.5
38	n-ヘキシル	S	-CO ₂ H	2	NHOH	0.4	0.2

発明の効果

以上述べた通り、本発明はMMPの作用を抑制する新規なスルホンアミド誘導体化合物、その異性体及びこれらの薬学的に許容される塩と前記物質の製造方法を提供する。本発明のスルホンアミド誘導体化合物は試験管内条件でMMPの活性を選択的に抑制するため、前記スルホンアミド誘導体を有効成分にするMMP抑制剤はMMPの過発現及び過度な活性化により誘発される各種疾病の予防及び治療に有用に使用されうる。

【0136】

以上、説明的な目的で本発明の好ましい実施形態を詳述したが、当業界の通常の知識を持つ者であれば、特許請求の範囲に記載された本発明の範囲及び思想を逸脱することなしに、様々な変更、付加及び置換が可能であることを認識できるであろう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/423	(2006.01)	A 6 1 K	31/423	
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4523	(2006.01)	A 6 1 K	31/4523	
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 K	31/662	(2006.01)	A 6 1 K	31/662	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/00	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(31)優先権主張番号 2000/18431

(32)優先日 平成12年4月8日(2000.4.8)

(33)優先権主張国 韓国(KR)

前置審査

(72)発明者 パーク, ヨン－ジュン

大韓民国 305-390 タエジョン, ユソング, ジェオンミン－ドン, セジョン アパート
メント 102-605

(72)発明者 バエ, ハエ－ヤン

大韓民国 305-390 タエジョン, ユソング, ジェオンミン－ドン, セジョン アパート
メント 111-607

(72)発明者 ヨー, ジーウク

大韓民国 305-390 タエジョン, ユソング, ジェオンミン－ドン, エクスポ アパート
メント 506-1501

(72)発明者 チャエ, ミョン－ユン

大韓民国 305-390 タエジョン, ユソング, ジェオンミン－ドン, セジョン アパート
メント 110-304

(72)発明者 パーク, サン－ヒュン

大韓民国 305-390 タエジョン, ユソング, ジェオンミン－ドン, セジョン アパート
メント 111-902

(72)発明者 ミン, ハイ－エ－キュン

大韓民国 305-390 タエジョン, ユソング, ジェオンミン－ドン, セジョン アパート
メント 101-1304

- (72)発明者 パーク, ヒュン-ギョ
大韓民国 305-390 タエジョン, ユソング, ジェオンミンドン, セジョン アパート
メント 111-1408
- (72)発明者 リュウ, チョン-ホ
大韓民国 305-390 タエジョン, ユソング, ジェオンミンドン, セジョン アパート
メント 110-304
- (72)発明者 キム, キュン-チュル
大韓民国 305-390 タエジョン, ユソング, ジェオンミンドン, セジョン アパート
メント 111-501
- (72)発明者 リー, ジョン-ウック
大韓民国 305-390 タエジョン, ユソング, ジェオンミンドン, セジョン アパート
メント 101-701

審査官 中木 亜希

- (56)参考文献 特開平06-256293 (JP, A)
国際公開第98/033768 (WO, A1)
国際公開第97/027174 (WO, A1)
特表平10-507158 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D, C07F, A61K
REGISTRY(STN)
CAplus(STN)
CAOLD(STN)