

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3555876号
(P3555876)

(45) 発行日 平成16年8月18日(2004.8.18)

(24) 登録日 平成16年5月21日(2004.5.21)

(51) Int. Cl.⁷

F I

C 0 7 C 233/87

C O 7 C 233/87

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/198

A 6 1 K 31/216

A 6 1 K 31/216

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 31/277

A 6 1 K 31/277

請求項の数 50 (全 114 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-507643 (P2000-507643)
 (86) (22) 出願日 平成10年8月13日(1998.8.13)
 (65) 公表番号 特表2001-514162 (P2001-514162A)
 (43) 公表日 平成13年9月11日(2001.9.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1998/005135
 (87) 国際公開番号 W01999/010312
 (87) 国際公開日 平成11年3月4日(1999.3.4)
 審査請求日 平成12年2月22日(2000.2.22)
 (31) 優先権主張番号 60/056,718
 (32) 優先日 平成9年8月22日(1997.8.22)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 591003013
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
 グレンツアーヘルストラッセ124
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100075225
 弁理士 篠田 文雄
 (72) 発明者 チェン, リー
 アメリカ合衆国、ニュージャージー 07
 090、ウェスト・フィールド、ドラモン
 ド・ロード 6

最終頁に続く

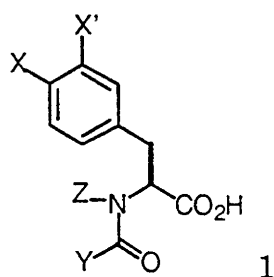
(54) 【発明の名称】 N-アロイルフェニルアラニン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

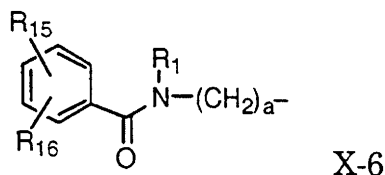
式1:

【化1】



〔式中、X 及び X' の一方は、水素、ハロゲン又は (C₁₋₆) アルキルであり、他方は、
 式 X-6 :

【化 2】



で示される基であって、

R_1 は、水素又は (C_{1-6}) アルキルであり、

R_{15} は、水素、ハロゲン、ニトロ、 (C_{1-6}) アルキルスルホニル、シアノ、 (C_{1-6}) アルキル、OH、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルコシカルボニル、カルボキシル、 (C_{1-6}) アルキルアミノスルホニル、ペルフルオロ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルチオ、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、ハロ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルチオ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルスルフィニル (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルスルホニル (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルスルフィニル、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル、アロイル、アリール、アリールオキシ、又は式 $R_{17}-C \equiv C-$ の基であり、

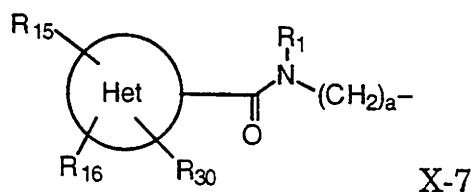
R_{16} は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 (C_{1-6}) アルキル、OH、ペルフルオロ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルチオ、又はアリールオキシであり、

R_{17} は、水素、アリール、ヘテロアリール、又は非置換であるか、もしくはOH、アリールもしくはヘテロアリールで置換された (C_{1-6}) アルキルであり、

a は、0 又は 1 であるか、あるいは

X 及び X' の一方は、式 X-7 :

【化 3】



で示される基であって、

Het は、N、O 及び S から選ばれる 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む、5 もしくは 6 員の複素芳香環であるか、又は

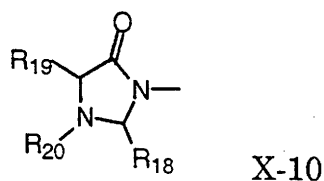
Het は、O、S 及び N から選ばれる 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含む、9 もしくは 10 員の二環式複素芳香環であり、

a 、 R_1 、 R_{15} 及び R_{16} は、上記のとおりであり、

R_{30} は、水素もしくは (C_{1-6}) アルキルであるか、又は存在しないか；あるいは

X 及び X' の一方は、式 X-10 :

【化 4】



で示される基であって、

R_{18} は、水素、 (C_{1-6}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキルであり、

R_{19} は、非置換であるか、又は 1 個もしくはそれ以上のハロゲン、ヒドロキシル、 (C_{1-6}) アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、ヘテロアリール (C_{1-6}) アルキル、

10

20

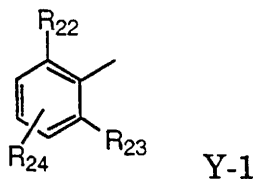
30

40

50

6) アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、 (C_{1-6}) アルキルチオで置換された (C_{1-6}) アルキルであるか、又は R_{19} は、アリールもしくはヘテロアリールであり、
 R_{20} は、 (C_{1-6}) アルキル又は (C_{1-6}) アルキルカルボニルであるか、あるいは
 R_{19} 及び R_{20} は、一緒になって、テトラメチレンであり；
 Y は、式 $Y-1$ ：

【化 5】



10

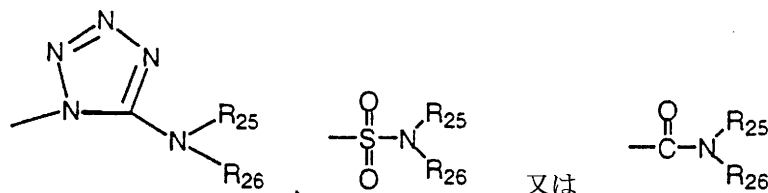
で示される基であって、

R_{22} 及び R_{23} は、独立に、水素、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルコキシ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルアミノ、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、ニトロ、シアノ、 (C_{1-6}) アルキルチオ、 (C_{1-6}) アルキルスルフィニル、 (C_{1-6}) アルキルスルホニル、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル、ハロゲン又はペルフルオロ (C_{1-6}) アルキルであり、かつ R_{22} 及び R_{23} の少なくとも一方は、水素以外であり、そして

20

R_{24} は、水素、ヒドロキシル、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、アミノ、アリール、ニトロ、シアノ、 (C_{1-6}) アルキルスルホニル、ハロゲンであるか、又は下式：

【化 6】



30

で示される基であって、

R_{25} は、水素、 (C_{1-6}) アルキル、アリール、アリール (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ (C_{1-6}) アルキルであり、 R_{26} は、水素もしくは (C_{1-6}) アルキルであるか、又は

R_{22} 及び R_{24} は、一緒になって、縮合ベンゼン環であるか；あるいは

Y は、 N 及び O から選ばれる 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含む、5 もしくは 6 員の単環式複素芳香環基である基 $Y-2$ であるが、ここで、該複素芳香族基は、炭素原子を介してアミドカルボニルに結合し、該複素芳香環基の 1 もしくは 2 個の炭素原子は、 (C_{1-6}) アルキル、ハロゲン、シアノ、ペルフルオロ (C_{1-6}) アルキルもしくはアリールで置換されており、該置換された炭素原子のうち少なくとも 1 個は、アミドカルボニルに結合した炭素原子に隣接しており；

40

Z は、水素又は (C_{1-6}) アルキルである。

ここで、アリールは、非置換であるか、又は (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルコキシ、ハロゲン、 (C_{1-6}) アルキルチオ、 (C_{1-6}) アルキルスルフィニル、 (C_{1-6}) アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、ペルフルオロ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル、 (C_{2-6}) アルキニルもしくは (C_{1-6}) アルキルカルボニルアミノで置換された、単環もしくは二環式芳香族基を意味し；

ヘテロアリールは、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ (C_{1-6}) アルコキシ、ハロゲン、 (C_{1-6}) アルキル

50

チオ、 (C_{1-6}) アルキルスルフィニル、 (C_{1-6}) アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、ペルフルオロ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル、 (C_{2-6}) アルキニルもしくは (C_{1-6}) アルキルカルボニルアミノで置換されているか、又はされていない、5もしくは6員の単環式複素芳香環、又は独立にN、S又はOである1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む、9もしくは10員の二環式複素芳香環を意味し；

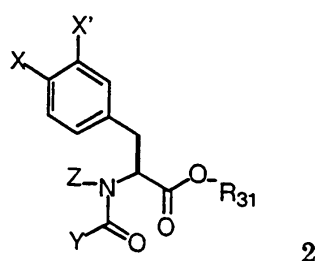
アロイルは、カルボニル基を介して結合している、上記で定義した、単環又は二環式のアリールもしくはヘテロアリール基を意味し；

アリールオキシは、酸素原子を介して結合している、上記で定義したアリール基を意味する]

で示される化合物、並びに製薬上許容され得るその塩及びエステル

[ここで、エステルは、式2：

【化96】

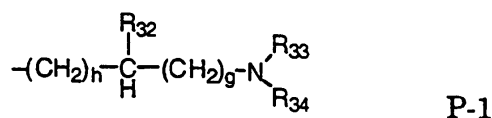


(式中、X、X'、Z及びYは、上記に記載のとおりであり、

R₃₁は、 (C_{1-6}) アルキルであるか、又は

R₃₁は、式P-1：

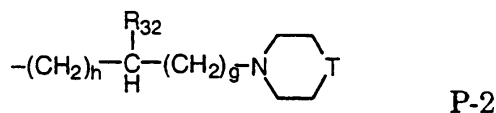
【化97】



(式中、R₃₂は、水素又は (C_{1-6}) アルキルであり、R₃₃は、水素、 (C_{1-6}) アルキル又はアリールであり、R₃₄は、水素又は (C_{1-6}) アルキルであり、hは、0～2の整数であり、gは、0～2の整数であり、h及びgの合計は、1～3である)で示される基であるか、又は

R₃₁は、式P-2：

【化98】



(式中、R₃₂、g及びhは、上記に記載のとおりであり、Tは、O、S、 $-(CH_2)_j-$ 、結合(j=0のとき)、又は式N-R₃₅の基であり、ここでR₃₅は、水素、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル、 (C_{1-6}) アルコキシカルボニルであり、そしてjは、0、1又は2である)で示される基である)
を有する]。

【請求項2】

Zが水素である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

X'が水素である、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】

10

20

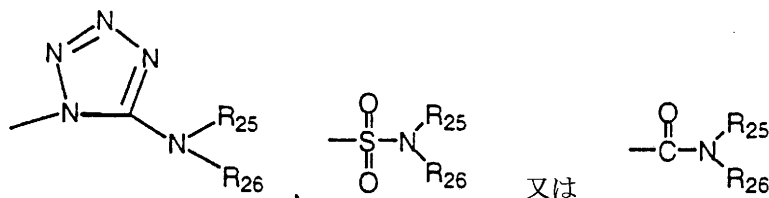
30

40

50

R_{22} 及び R_{23} が、独立に、水素、 (C_{1-6}) アルキル、ニトロ、 (C_{1-6}) アルキルチオ、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキルアミノ、 (C_{1-6}) アルキルスルフィニル、 (C_{1-6}) アルキルスルホニル、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル、ハロゲン又はペルフルオロ (C_{1-6}) アルキルであって、 R_{22} 及び R_{23} の少なくとも一方は、水素ではなく、 R_{24} が、水素、ヒドロキシル、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキルスルホニル、アミノ、ニトロ、ハロゲン、又は下式：

【化 7】



10

で示される基であって、

R_{25} が、アリール (C_{1-6}) アルキルであり、 R_{26} が、水素もしくは (C_{1-6}) アルキルであるか、又は R_{22} 及び R_{24} が、一緒になって、縮合ベンゼン環である、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物。

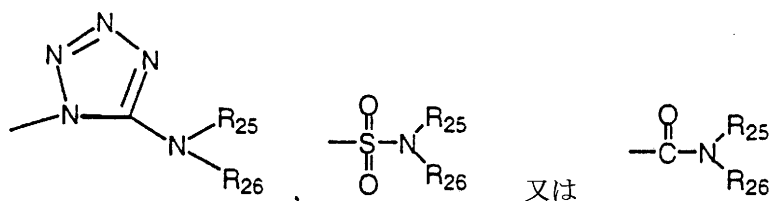
【請求項 5】

R_{22} が、水素 (R_{23} が水素以外である場合)、 (C_{1-6}) アルキル又はハロゲンである、請求項 4 記載の化合物。

【請求項 6】

R_{24} が、水素、ヒドロキシル、 (C_{1-6}) アルキルスルホニル、 (C_{1-6}) アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、もしくは (C_{1-6}) アルコキシ、又は下式：

【化 8】



30

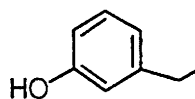
で示される基であって、

R_{25} が、非置換もしくはヒドロキシ置換フェニル (C_{1-6}) アルキルであり、 R_{26} が、水素であるか、又は R_{22} 及び R_{24} が、一緒になって、縮合フェニル環である、請求項 4 又は 5 記載の化合物。

【請求項 7】

R_{24} が、水素、ヒドロキシル、アミノ、メチル、クロロ、ブロモ、ニトロ、 $-OCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ であり、 R_{26} が、水素であり、 R_{25} が

【化 9】



である、請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

R_{23} が、水素 (R_{22} が水素以外である場合)、 (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルキルアミノ、ハロゲン、ニトロ、ペルフルオロ (C_{1-6}) アルキル、 (C_{1-6}) アルコキシ、 (C_{1-6}) アルキルカルボニル、 (C_{1-6}) アルキルスルフィニル、 $($

50

C_{1-6}) アルキルスルホニル、又は (C_{1-6}) アルキルチオである、請求項 4 ～ 7 のいずれか 1 項記載の化合物。

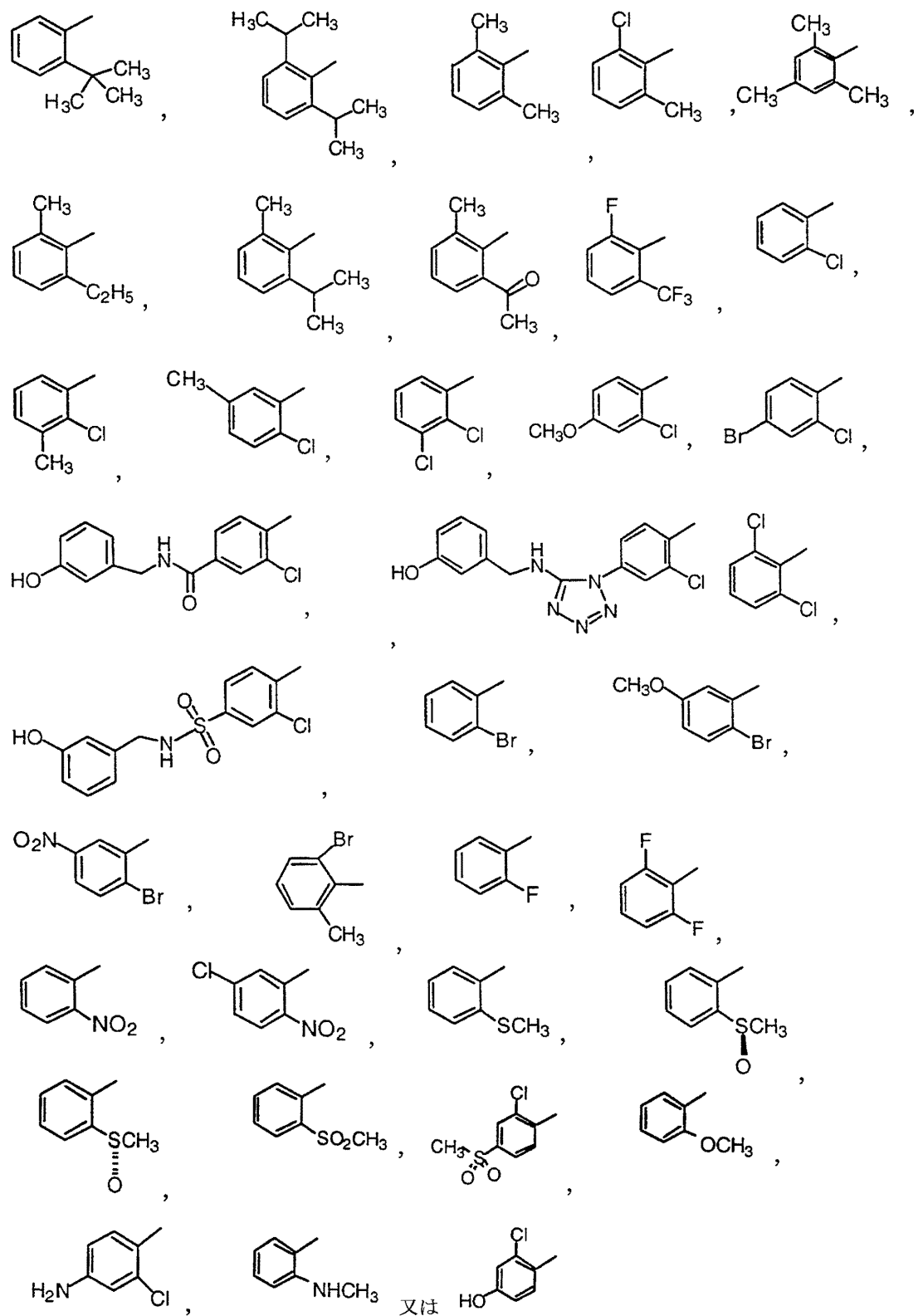
【請求項 9】

R_{2-3} が、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブromo、フルオロ、ニトロ、 $-COCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SOCH_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 又は $-OCH_3$ である、請求項 8 記載の化合物。

【請求項 10】

Y-1 が、下記：

【化 10】



10

20

30

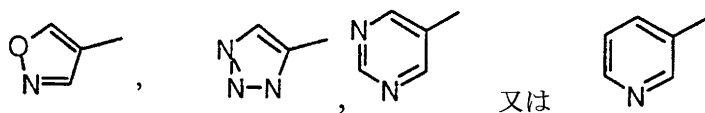
40

よりなる群から選ばれる、請求項 4～9 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 11】

Y-2 において、単環式複素芳香族基が、下記：

【化 1 1】

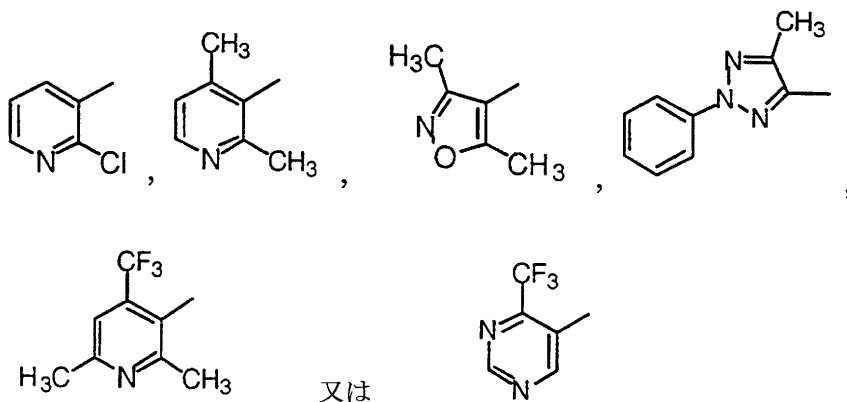


の群から選ばれる、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 1 2】

基 Y-2 が、式：

【化 1 2】



を有する、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 3】

X-6 において、基 R₁₅ 及び R₁₆ が、独立に、水素、(C₁-6) アルキル、ニトロ、ハロゲン、ペルフルオロ (C₁-6) アルキル、シアノ又はアリアルオキシである、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物。

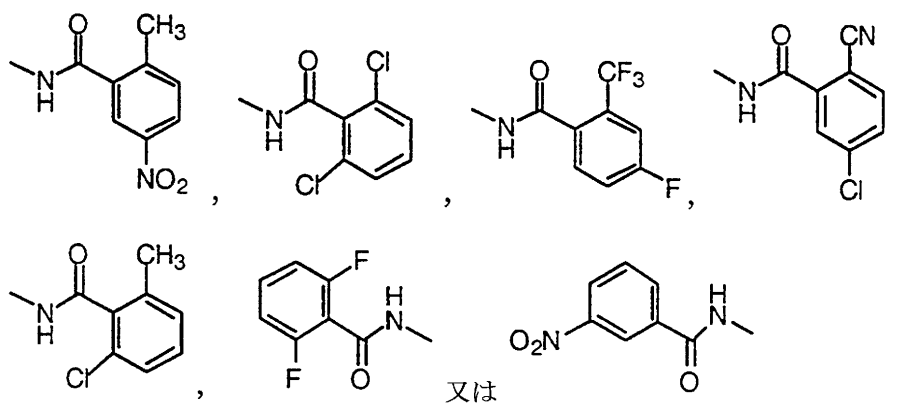
【請求項 1 4】

R₁₅ 又は R₁₆ が、H、メチル、ニトロ、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、シアノ又はフェノキシである、請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 5】

基 X-6 が、式：

【化 1 3】



を有する、請求項 1 3 又は 1 4 記載の化合物。

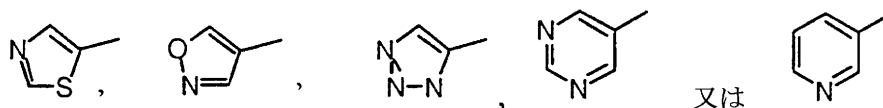
【請求項 1 6】

X-7 において、Het が、1、2 もしくは 3 個の窒素、又は 1 個の窒素及び 1 個の硫黄、又は 1 個の窒素及び 1 個の酸素を含む 5 もしくは 6 員の単環式複素芳香環である、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 17】

複素芳香環が、

【化 14】



である、請求項 16 記載の化合物。

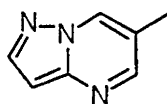
【請求項 18】

X-7 において、Het が、1～3 個の窒素をヘテロ原子として含む二環式複素芳香環である、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 19】

二環式複素芳香環が、4-キノリニル、1-イソキノリニル、又は

【化 15】



である、請求項 18 記載の化合物。

【請求項 20】

X-7 において、R₁₅ が、水素、ニトロ、(C₁₋₆) アルキルスルホニル、シアノ、(C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルコキシ、ペルフルオロ (C₁₋₆) アルキル、(C₁₋₆) アルキルチオ、(C₁₋₆) アルキルカルボニル又はアリアルである、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 21】

R₁₅ が、イソプロピル、メチル又はフェニルである、請求項 20 記載の化合物。

【請求項 22】

X-7 の R₁₆ が、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁₋₆) アルキル又はペルフルオロ (C₁₋₆) アルキルである、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 23】

R₁₆ が、メチル又はトリフルオロメチルである、請求項 22 記載の化合物。

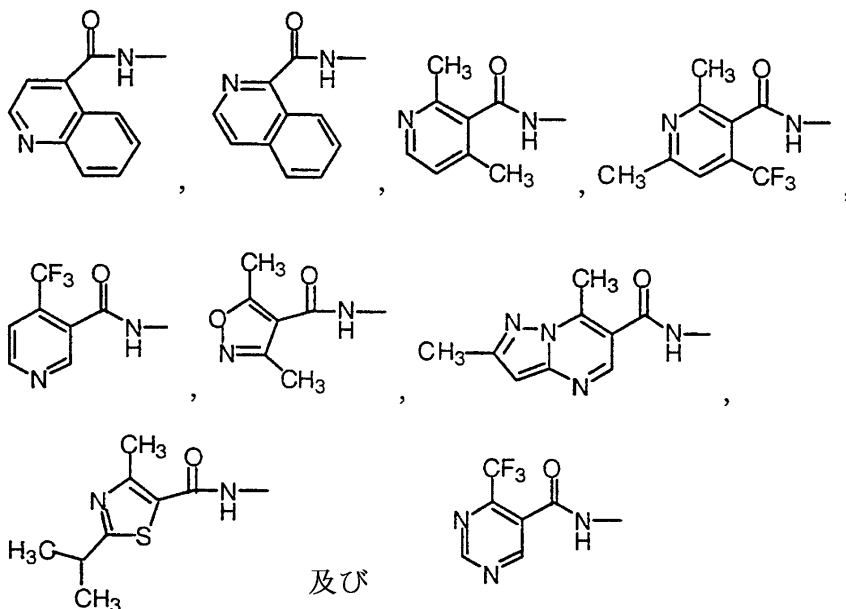
【請求項 24】

X-7 の R₃₀ が、水素又は (C₁₋₆) アルキルである、請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 25】

基 X-7 が、式：

【化 1 6】



10

を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 2 6】

20

X-6 又は X-7 において R_1 が水素である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 2 7】

X-6 又は X-7 において a が 0 である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 2 8】

X-10 において、 R_{18} が、 (C_{1-6}) アルキル、又はフェニル（ここで、フェニル環は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシでモノ置換されている）であるか、あるいはフェニル (C_{1-6}) アルキルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 2 9】

30

R_{18} が α -ブチル、フェニル、ヒドロキシフェニル、クロロフェニル又はフェニルエチルである、請求項 2 8 記載の化合物。

【請求項 3 0】

X-10 において、 R_{19} が、非置換であるか、又はピリジルもしくはフェニル（ここで、フェニル環は、非置換であるか、又は (C_{1-6}) アルコキシもしくはハロゲンでモノ置換されている）で置換された (C_{1-6}) アルキルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 3 1】

R_{19} がメチル、イソブチル、ベンジル、4-クロロベンジル、4-メトキシベンジル又は 2-ピリジルメチルである、請求項 3 0 記載の化合物。

40

【請求項 3 2】

X-10 において、 R_{20} が (C_{1-6}) アルキルカルボニルである、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

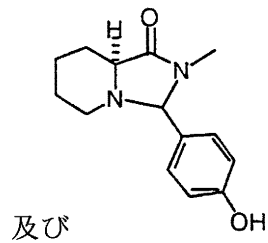
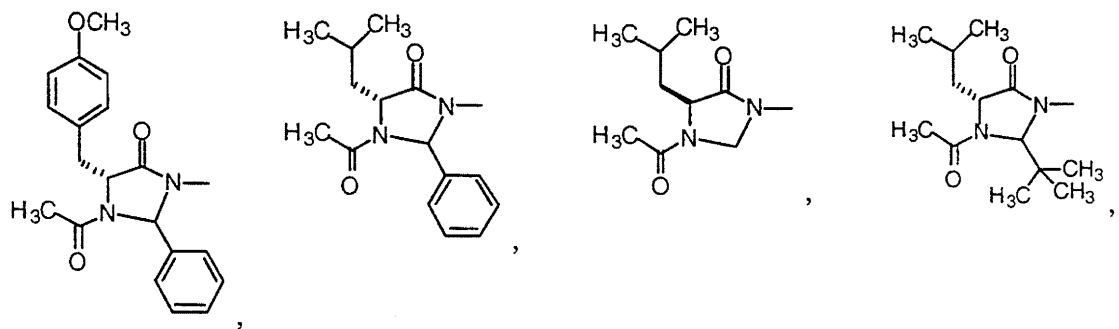
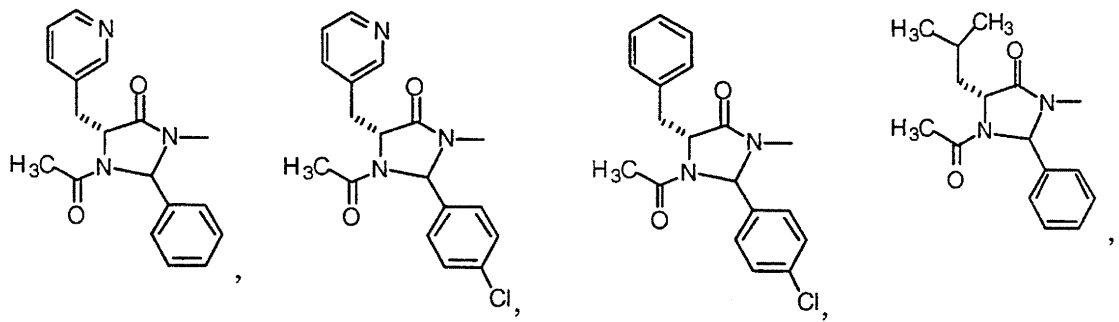
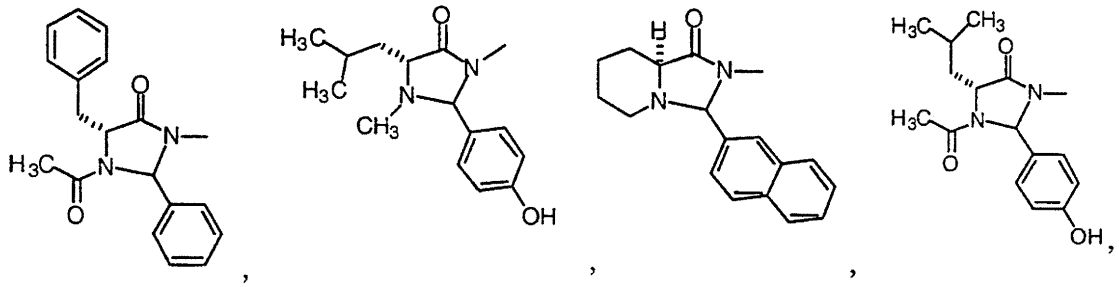
【請求項 3 3】

R_{20} がアセチルである、請求項 3 2 記載の化合物。

【請求項 3 4】

基 X-10 が式：

【化 1 7】

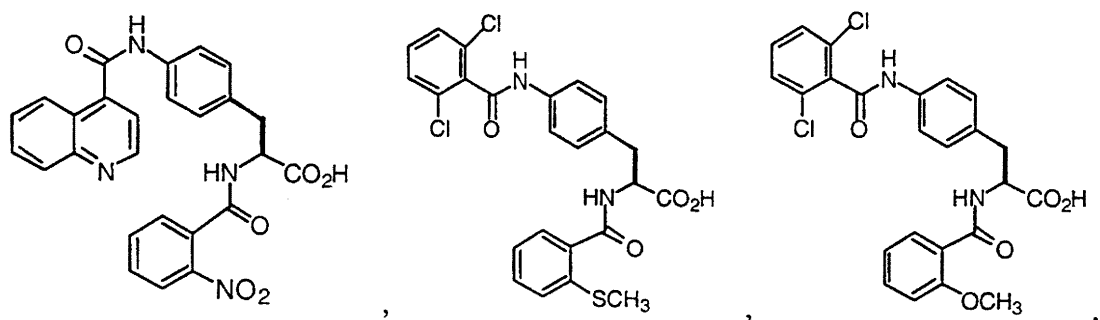


を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の化合物。

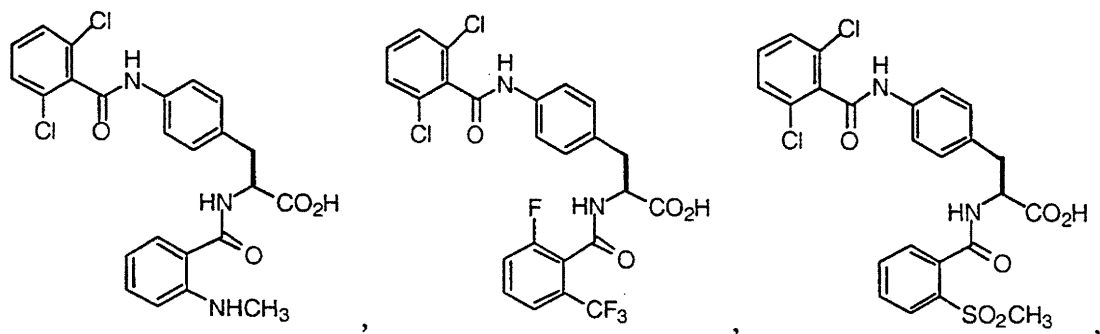
【請求項 3 5】

群：

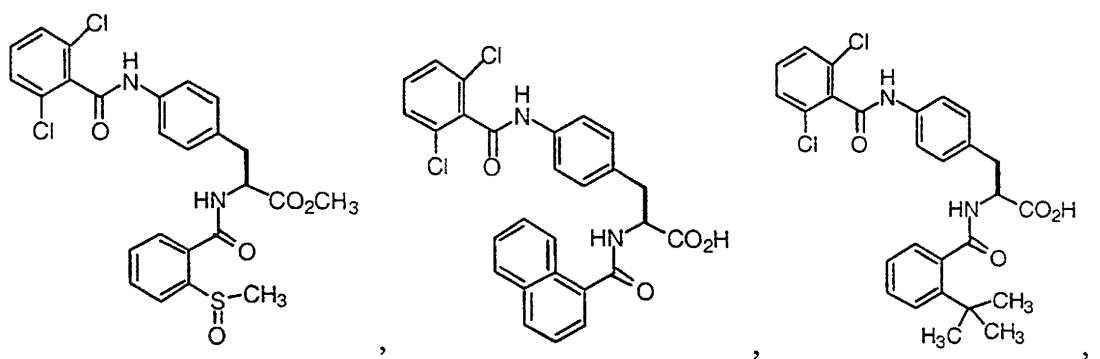
【化 18】



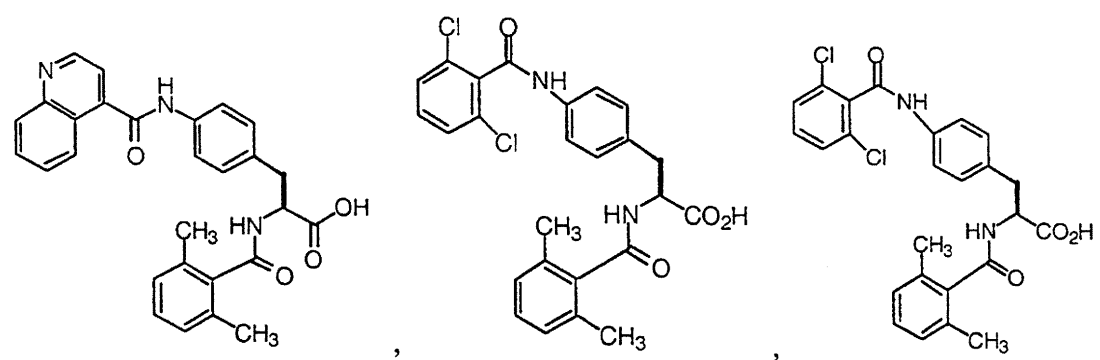
10



20

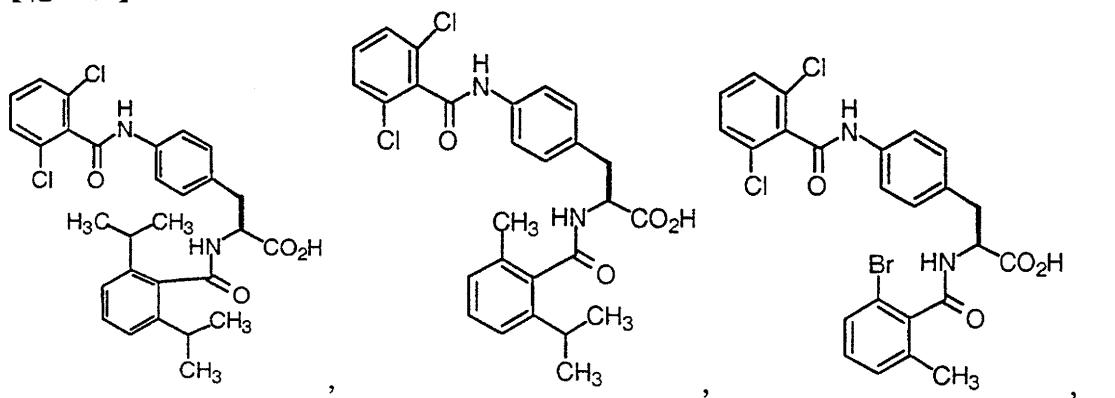


30

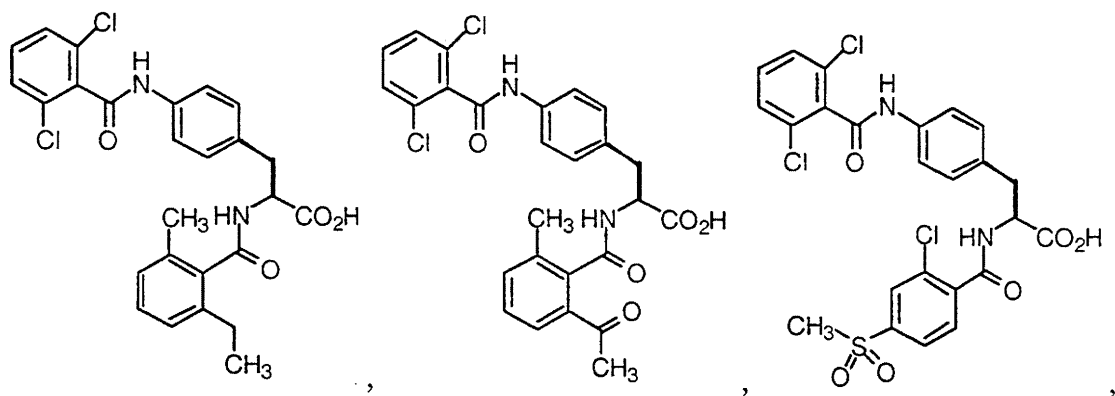


40

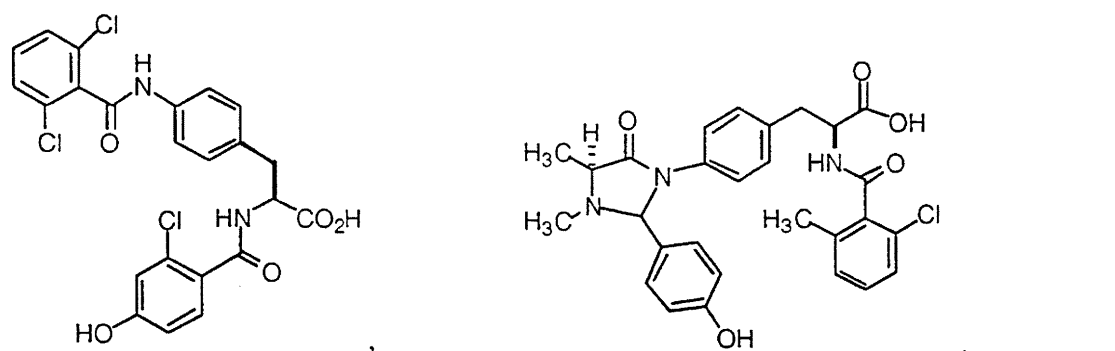
【化 19】



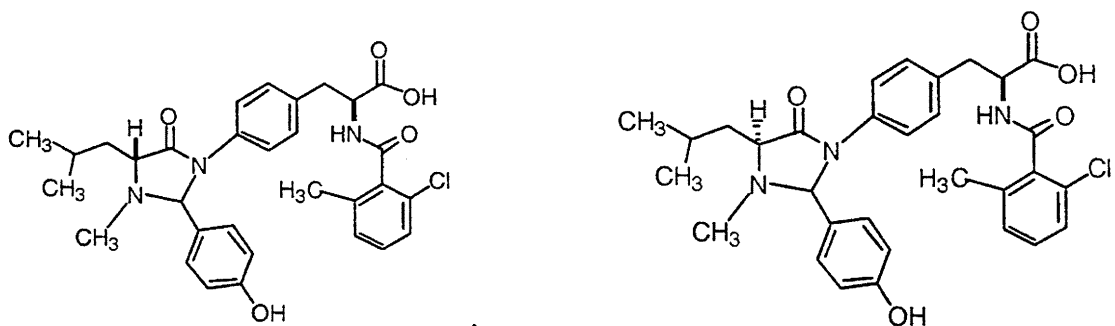
10



20

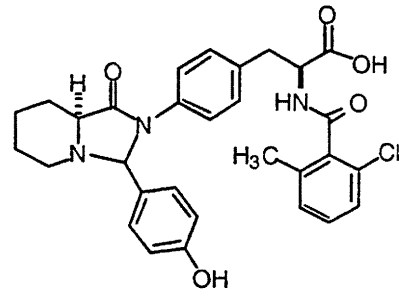
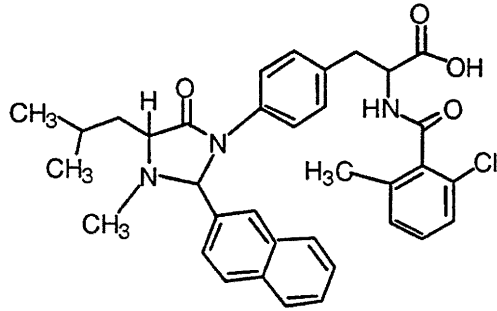


30

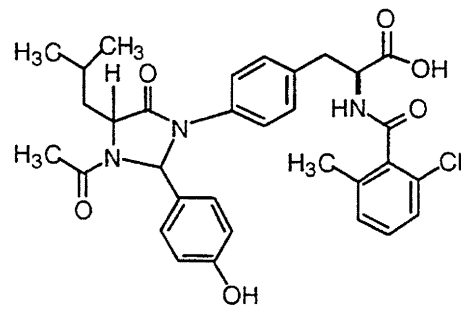
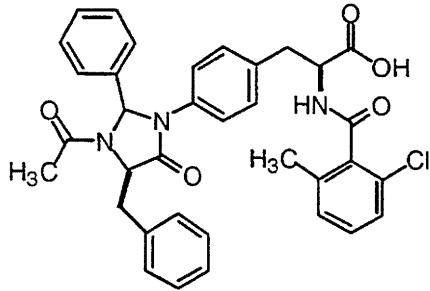
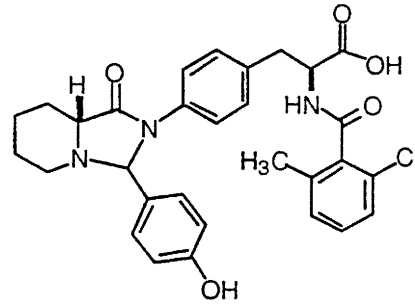
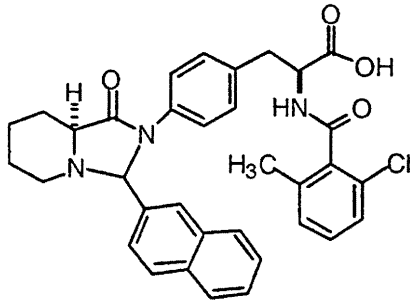


40

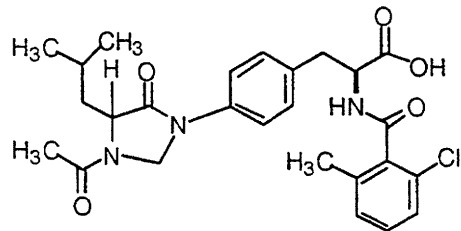
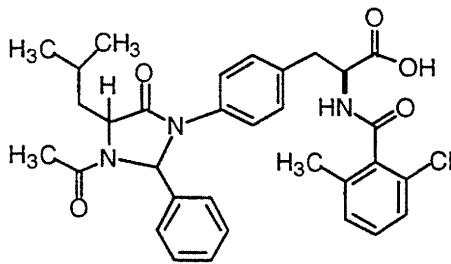
【化 20】



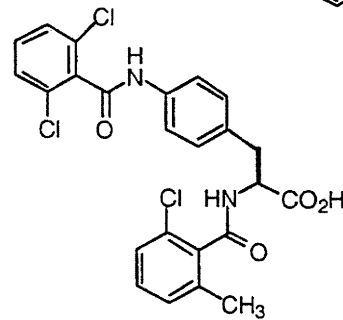
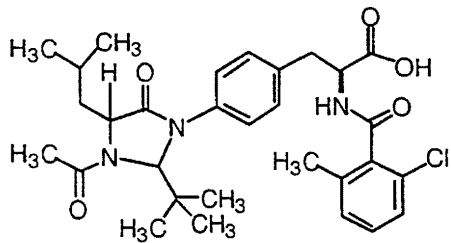
10



20

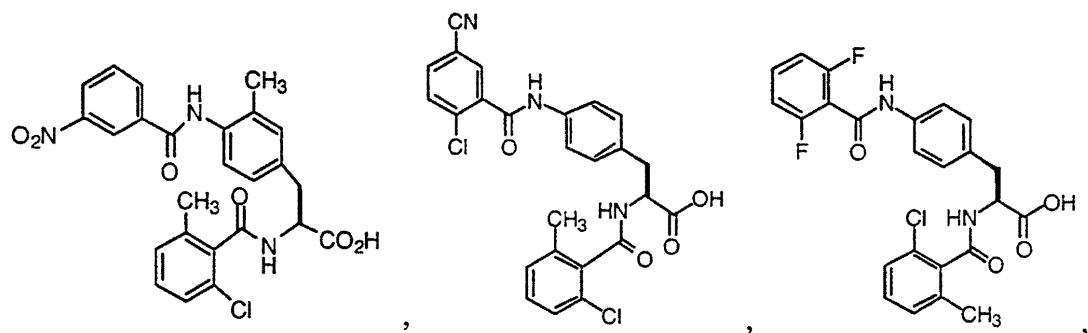


30

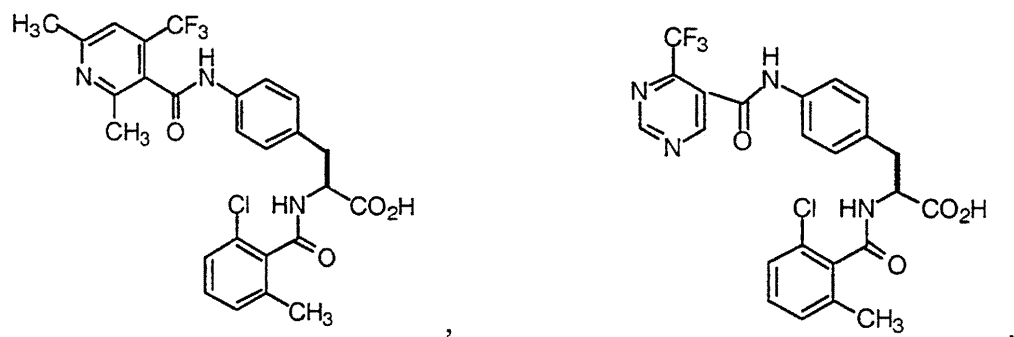


40

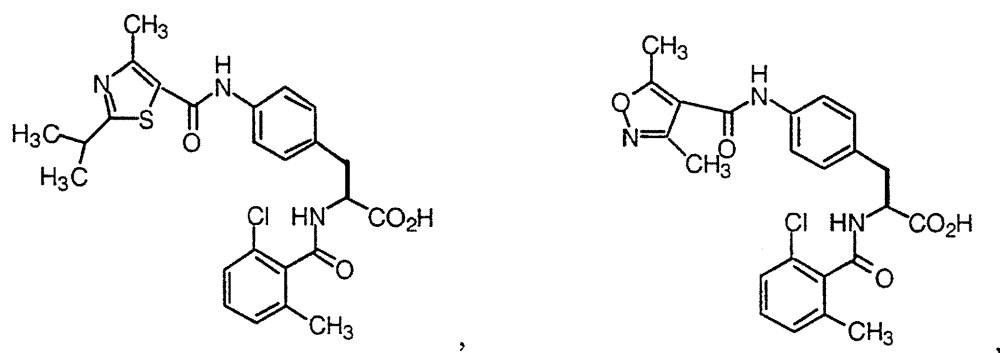
【化 2 1】



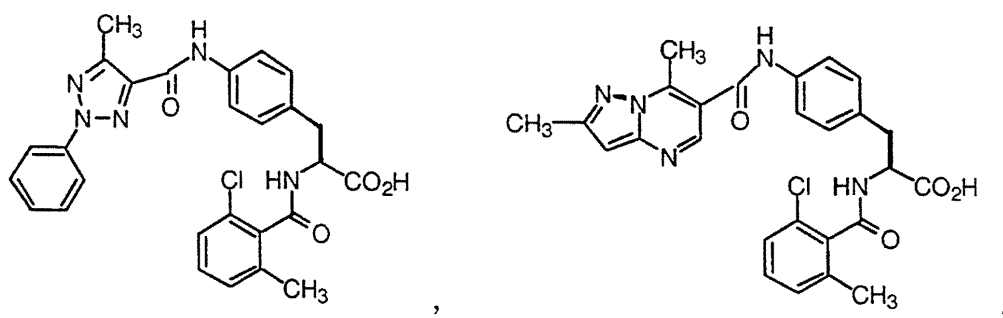
10



20

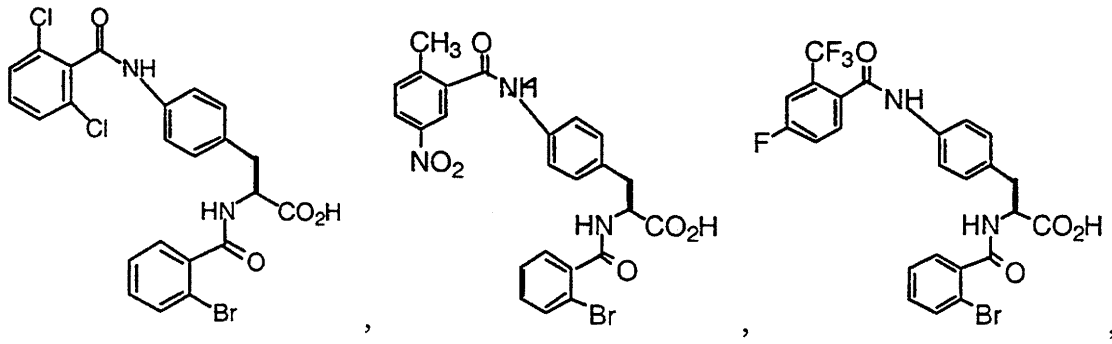


30

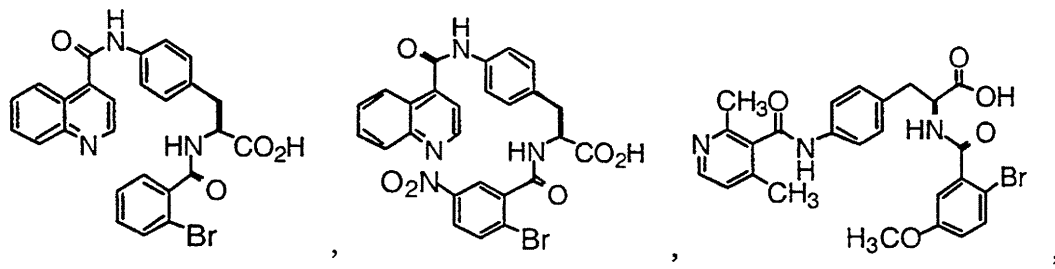


40

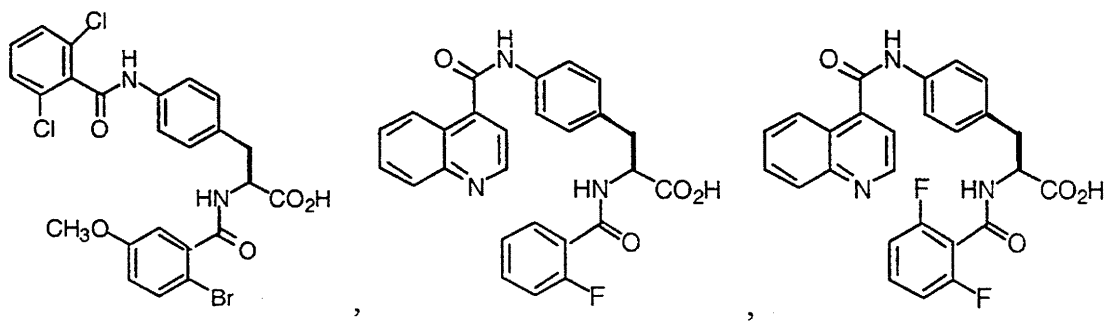
【化 2 2】



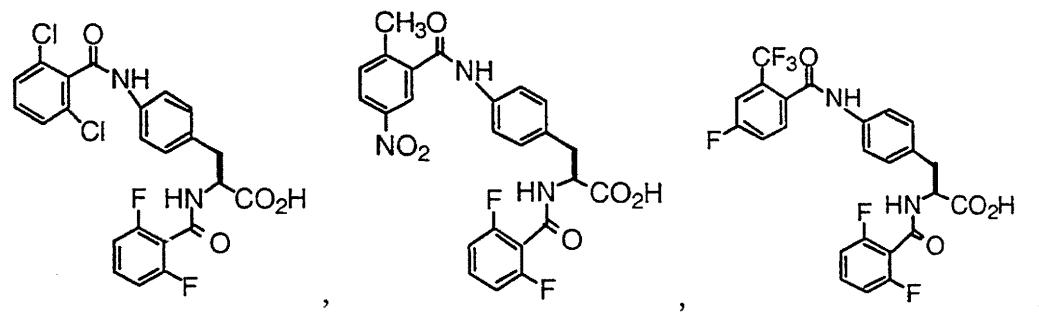
10



20

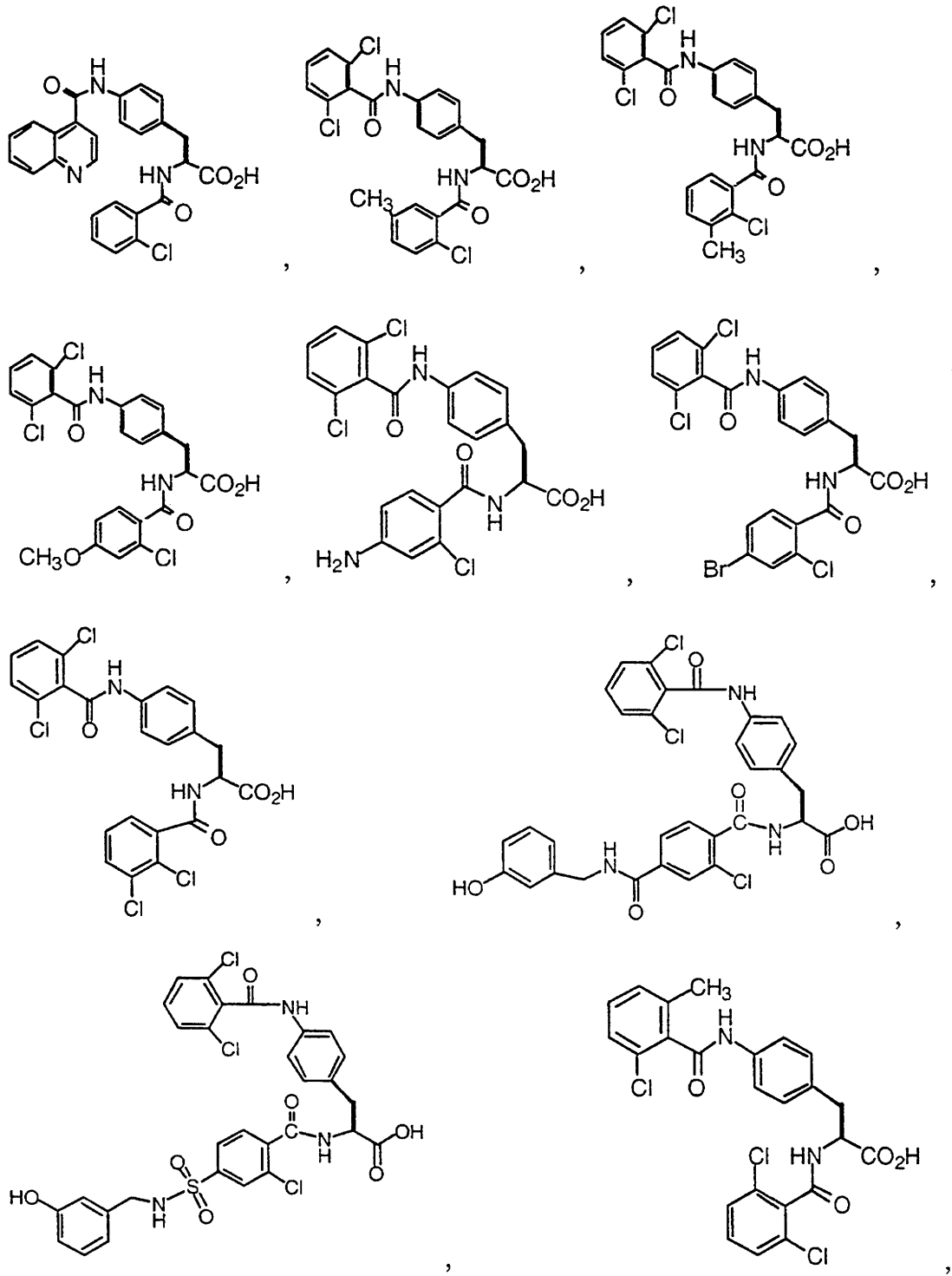


30



40

【化 2 3】



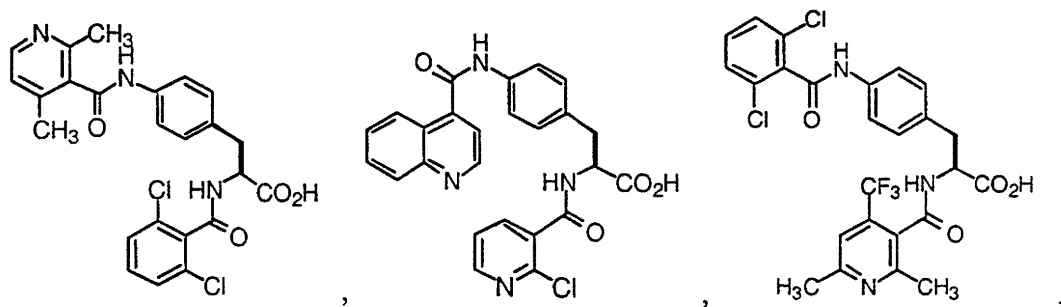
10

20

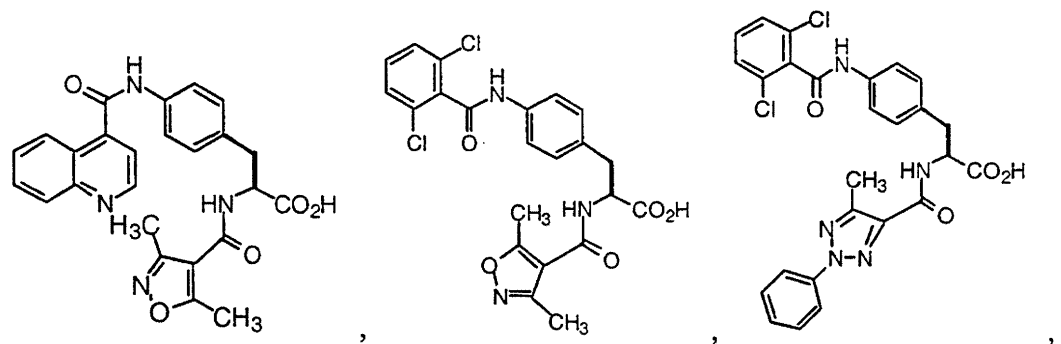
30

40

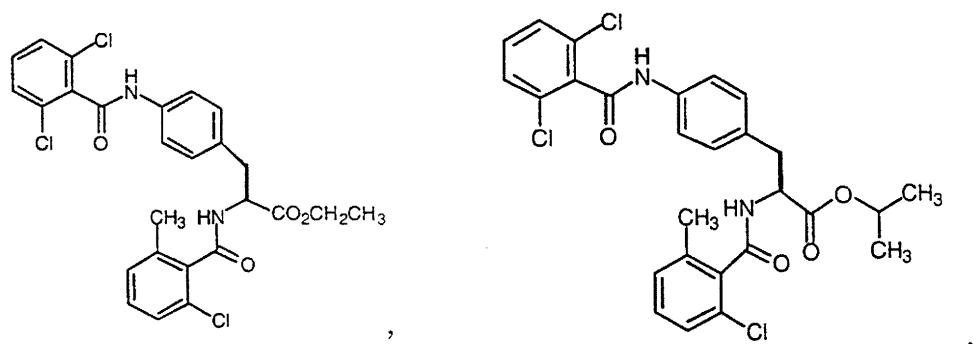
【化 2 4】



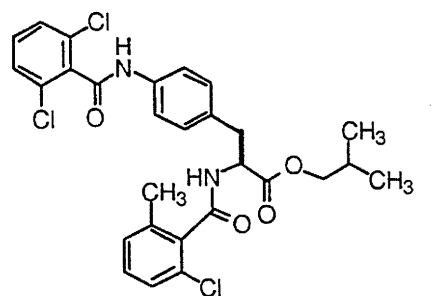
10



20

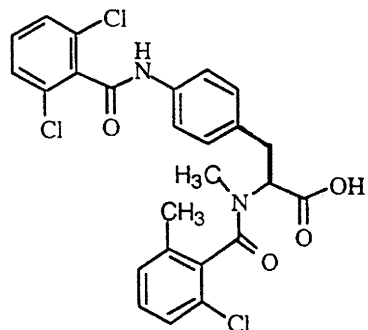
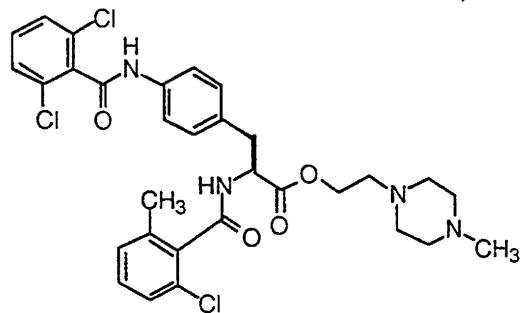
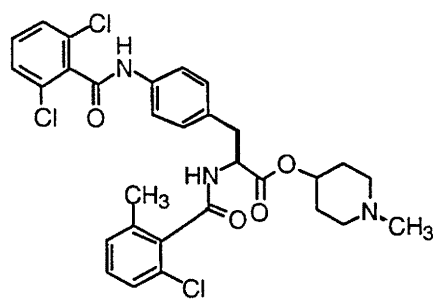
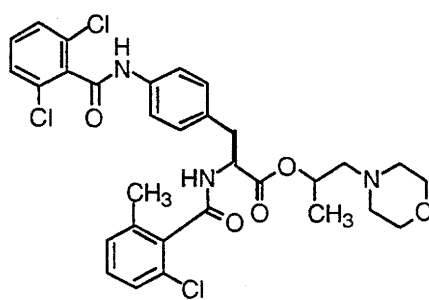
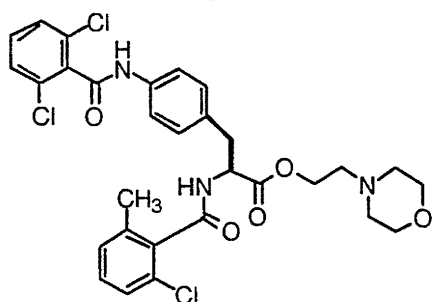
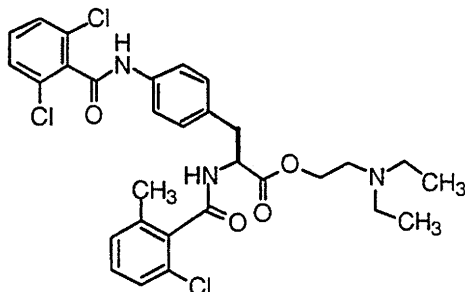
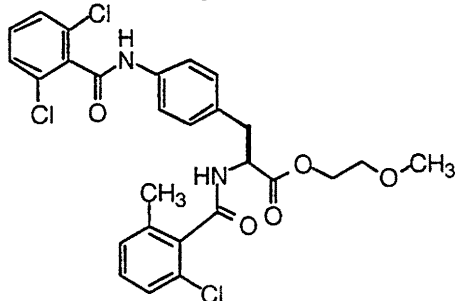
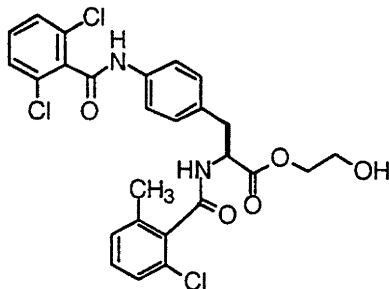
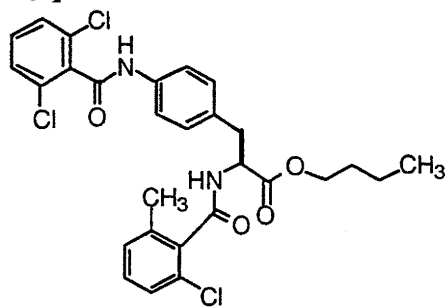


30



40

【化 2 5】



及び

から選ばれる化合物。

【請求項 3 6】

N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニン、又はN-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニンのナトリウム塩である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 7】

10

20

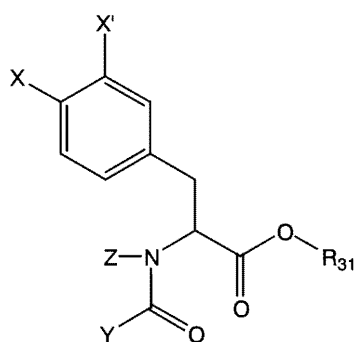
30

40

50

式：

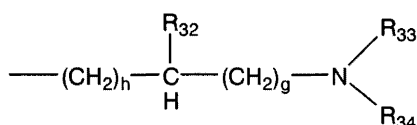
【化 9 2】



10

〔式中、X、X'、Z、及びYは、請求項1に記載のとおりであり、
R₃₁は、(C₁ - 6) アルキルであるか；又は、
R₃₁は、式P-1：

【化 9 3】

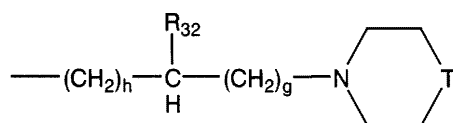


20

〔式中、R₃₂は、水素又は(C₁ - 6) アルキルであり、R₃₃は、水素、(C₁ - 6) アルキル又はアリールであり、R₃₄は、水素又は(C₁ - 6) アルキルであり、hは、0～2の整数であり、gは、0～2の整数であり、そしてh及びgの合計は、1～3である〕で示される基であるか；又は

R₃₁は、式P-2：

【化 9 4】



30

〔式中、R₃₂、g及びhは、上記に記載のとおりであり、Tは、O、S、-(CH₂)_j-、結合(j=0である場合)、又は式：N-R₃₅の基であり、ここでR₃₅は、水素、(C₁ - 6) アルキル、(C₁ - 6) アルキルカルボニル、又は(C₁ - 6) アルコキシカルボニルであり、jは、0、1又は2である〕で示される基である〕で示される、請求項1記載の化合物。

【請求項 3 8】

40

R₃₁が、(C₁ - 6) アルキルである、請求項 3 7 記載の化合物。

【請求項 3 9】

N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニンメチルエステル；

N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニンエチルエステル；

N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニンブチルエステル；

N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニン 1-メチルエチルエステル；及び

50

N-（2-クロロ-6-メチルベンゾイル）-4-〔〔（2, 6-ジクロロフェニル）カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン 2-メチルプロピルエステル；
 からなる群より選択される、請求項 38 記載の化合物。

【請求項 40】

R₃₁ が、P-1 又は P-2 である、請求項 37 記載の化合物。

【請求項 41】

R₃₁ が、ジエチルアミノエチル、2-（4-モルホリニル）エチル、1-メチル-2-（4-モルホリニル）エチル、1-メチル-4-ピペリジニル、2-（1-ピペラジニル）エチル、又は 2-（4-メチル-1-ピペラジニル）エチルである、請求項 40 記載の化合物。

10

【請求項 42】

N-（2-クロロ-6-メチルベンゾイル）-4-〔〔（2, 6-ジクロロフェニル）カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン 2-（4-モルホリニル）エチルエステル；

N-（2-クロロ-6-メチルベンゾイル）-4-〔〔（2, 6-ジクロロフェニル）カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン 1-メチル-2-（4-モルホリニル）エチルエステル；

N-（2-クロロ-6-メチルベンゾイル）-4-〔〔（2, 6-ジクロロフェニル）カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン 1-メチル-4-ピペリジニルエステル；

N-（2-クロロ-6-メチルベンゾイル）-4-〔〔（2, 6-ジクロロフェニル）カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン 2-（1-ピペラジニル）エチルエステル；及び

20

N-（2-クロロ-6-メチルベンゾイル）-4-〔〔（2, 6-ジクロロフェニル）カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン 2-（4-メチル-1-ピペラジニル）エチルエステル；

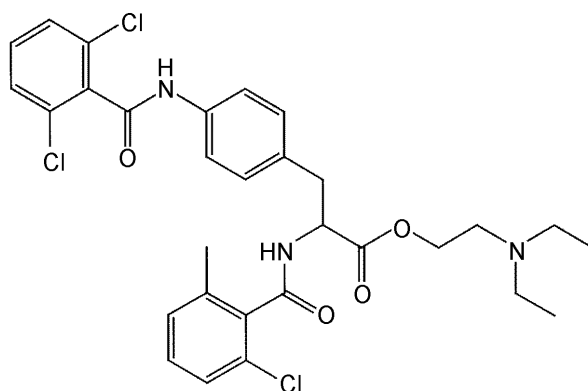
からなる群から選択される、請求項 41 記載の化合物。

【請求項 43】

N-（2-クロロ-6-メチルベンゾイル）-4-〔〔（2, 6-ジクロロフェニル）カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン 2-ジエチルアミノエチルエステルである、式：

30

【化 95】



40

で示される、請求項 41 記載の化合物。

【請求項 44】

N-（2-クロロ-6-メチルベンゾイル）-4-〔〔（2, 6-ジクロロフェニル）カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン 2-メトキシエチルエステル又は N-（2-クロロ-6-メチルベンゾイル）-4-〔〔（2, 6-ジクロロフェニル）カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン 2-ヒドロキシエチルエステルである、請求項 1 記載の化合物。

50

【請求項 45】

医薬として用いるための、請求項 1～44 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 46】

慢性関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患又は喘息の処置のための医薬として用いるための、請求項 1～44 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 47】

請求項 1～44 のいずれか 1 項記載の化合物と、治療上不活性である担体物質とを含有する医薬。

【請求項 48】

慢性関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患又は喘息の処置のための医薬であって、請求項 1～44 のいずれか 1 項記載の化合物と、治療上不活性である担体物質とを含有する医薬。

10

【請求項 49】

特に慢性関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患又は喘息の処置のための医薬を製造する方法であって、請求項 1～44 のいずれか 1 項記載の化合物を、治療上不活性である担体物質、及び望みならば、治療上活性である 1 種類又はそれ以上の追加物質とともに投与剤型化することを含む方法。

【請求項 50】

慢性関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患又は喘息の処置用医薬の製造における、請求項 1～44 のいずれか 1 項記載の化合物の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

血管細胞接着分子-1 (VCAM-1) は、免疫グロブリン (Ig) スーパー遺伝子ファミリーの一員であって、活性化されているが、休止してはいない内皮で発現される。インテグリンである VLA-4 ($\alpha_4 \beta_1$) は、循環リンパ球、好酸球、好塩基球及び単球を包含するが、好中球は包含しない多くの細胞型で発現され、VCAM-1 の主要受容体である。VCAM-1 又は VLA-4 に対する抗体は、活性化された内皮へのこれらの単核白血球はもとより、黒色腫細胞の *in vitro* での接着も遮断する。いずれのタンパク質に対する抗体も、動物のいくつかの炎症モデルでの白血球の浸潤の阻害、及び組織損傷の防止に効果的である。抗 VLA-4 モノクローナル抗体は、アジュバントで誘導される関節炎における T 細胞の遊出を遮断し、喘息モデルでの好酸球の蓄積及び気管支収縮を防止し、実験的自己免疫脳炎 (EAE) での麻痺を軽減し、かつ単球及びリンパ球の浸潤を阻害することが示されている。抗 VCAM-1 モノクローナル抗体は、心同種移植片の生存時間を延長することが示されている。最近の研究は、抗 VLA-4 mAb が、非肥満性糖尿病マウスでのインスリン炎及び糖尿病を防止し、コットントップタマリンの大腸炎モデルでの炎症を有意に軽減することを立証した。

30

【0002】

したがって、含 α_4 インテグリンと VCAM-1 との間の相互作用を阻害する化合物は、RA、多発性硬化症 (MS)、喘息及び炎症性腸疾患 (IBD) のような慢性の炎症性疾患の処置のための治療剤として有用であると思われる。

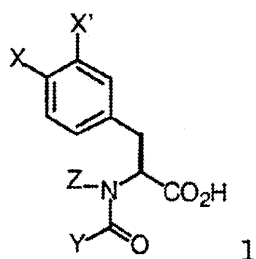
40

【0003】

上記により、本発明は、式 1：

【0004】

【化 26】



【0005】

〔式中、X、X'、Z及びYは、以下に定義されるとおり〕で示される、VLA-4とのVCAM-1の結合を阻害する新規化合物、並びに製薬上許容され得るその塩及びエステル、そのような化合物を製造する方法、医薬、そのような医薬の製造方法、並びにそのような結合が疾患をもたらす疾病、特に炎症性疾患の処置における該新規化合物の使用に関する。

10

【0006】

本明細書に用いられる限りで、単独又は併用での用語「低級アルキル」は、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどを意味する。低級アルキル基は、非置換であっても、あるいはシクロアルキル、ニトロ、アリーールオキシ、アリーール、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、及び置換アミノから独立に選ばれる1個もしくはそれ以上の基で置換されていてもよい。置換低級アルキル基の例は、2-ヒドロキシエチル、3-オキソブチル、シアノメチル及び2-ニトロプロピルを包含する。

20

【0007】

用語「シクロアルキル」は、非置換であるか、又は置換された3ないし7員の炭素環式の環を意味する。本発明により有用な置換基は、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルキル、アロイル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリーール、ヘテロアリーール及び置換アミノである。

30

【0008】

用語「低級アルコキシ」は、最高6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシなどを意味する。

【0009】

用語「低級アルキルチオ」は、二価の硫黄原子を介して結合している低級アルキル基、例えばメチルメルカプト又はイソプロピルメルカプト基を意味する。

【0010】

用語「アリーール」は、非置換であるか、又は慣用の置換基で置換された、単環もしくは二環式芳香族基、例えばフェニル又はナフチルを意味する。好適な置換基は、低級アルキル、低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルコキシ、ハロゲン、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、シアノ、ニトロ、ペルフルオロアルキル、アルカノイル、アロイル、アリーールアルキニル、低級アルキニル及び低級アルカノイルアミノである。特に好適な置換基は、低級アルキル、ヒドロキシル及びペルフルオロ低級アルキルである。本発明により用いることができるアリーール基の例は、フェニル、p-トルイル、p-メトキシフェニル、p-クロロフェニル、m-ヒドロキシフェニル、m-メチルチオフェニル、2-メチル-5-ニトロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、1-ナフチルなどである。

40

【0011】

用語「アリーールアルキル」は、1個もしくはそれ以上の水素原子が、ここに定義されたと

50

おりのアリール又はヘテロアリール基で置換されている、上記に定義されたとおりの低級アルキル基を意味する。慣用のいかなるアラルキル、例えばベンジルなども、本発明により用いることができる。

【0012】

用語「ヘテロアリール」は、置換されているか、又はされていない、5もしくは6員の単環式複素芳香環、又は独立にN、S又はOである1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む、9もしくは10員の二環式複素芳香環を意味する。ヘテロアリール環の例は、ピリジン、ベンズイミダゾール、インドール、イミダゾール、チオフェン、イソキノリン、キノリンなどである。アリールについて上記に定義された置換基は、ヘテロアリールの定義に包含される。

10

【0013】

用語「低級アルコキシカルボニル」は、カルボニル基を介して結合している低級アルコキシ基を意味する。アルコキシカルボニル基の例は、エトキシカルボニルなどである。

【0014】

用語「低級アルキルカルボニルオキシ」は、酸素原子を介して結合している低級アルキルカルボニルオキシ基、例えばアセトキシ基を意味する。

【0015】

用語「低級アルカノイル」は、カルボニル基を介して結合している低級アルキル基を意味し、前記の定義の意味でアセチル、プロピオニルなどのような基を包含する。

【0016】

用語「低級アルキルカルボニルアミノ」は、窒素原子を介して結合している低級アルキルカルボニル基、例えばアセチルアミノを意味する。

20

【0017】

用語「アロイル」は、カルボニル基を介して結合している、単環又は二環式のアリールもしくはヘテロアリール基を意味する。アロイル基の例は、ベンゾイル、3-シアノベンゾイル、2-ナフチルなどである。

【0018】

用語「アリールオキシ」は、上記に定義されたとおり、酸素原子を介して結合しているアリール基を意味する。好適なアリールオキシ基は、フェノキシである。

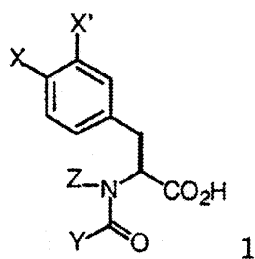
【0019】

30

第一の態様では、本発明は、式1：

【0020】

【化27】



1

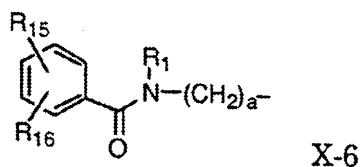
40

【0021】

〔式中、X及びX'の一方は、水素、ハロゲン又は低級アルキルであり、他方は、式X-6：

【0022】

【化28】



【0023】

で示される基であって、

R_1 は、水素又は低級アルキルであり、

R_{15} は、水素、ハロゲン、ニトロ、低級アルキルスルホニル、シアノ、低級アルキル、
OH、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、カルボキシル、低級アルキルアミノ
スルホニル、ペルフルオロ低級アルキル、低級アルキルチオ、ヒドロキシ低級アルキル、
アルコキシ低級アルキル、ハロ低級アルキル、アルキルチオ低級アルキル、アルキルスル
フィニル低級アルキル、アルキルスルホニル低級アルキル、低級アルキルスルフィニル、
低級アルカノイル、アロイル、アリール、アリールオキシ、又は式 $R_{17}-C\equiv C-$ の基
であり、

R_{16} は、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル、OH、ペルフルオロ低級アル
キル、低級アルキルチオ、又はアリールオキシであり、

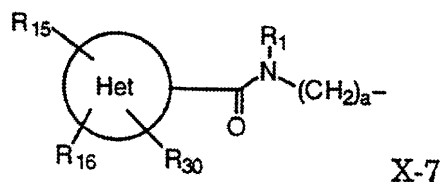
R_{17} は、水素、アリール、ヘテロアリール、又は非置換であるか、もしくはOH、アリ
ールもしくはヘテロアリールで置換された低級アルキルであり、

a は、0又は1であるか、あるいは

X及びX'の一方は、式X-7：

【0024】

【化29】



【0025】

で示される基であって、

Hetは、N、O及びSから選ばれる1、2又は3個のヘテロ原子を含む、5もしくは6
員の複素芳香環であるか、又は

Hetは、O、S及びNから選ばれる1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む、9もしくは
10員の二環式複素芳香環であり、

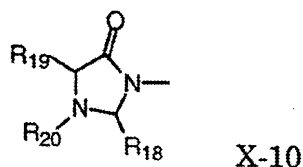
a 、 R_1 、 R_{15} 及び R_{16} は、上記のとおりであり、

R_{30} は、水素もしくは低級アルキルであるか、又は存在しないか；あるいは

X及びX'の一方は、式X-10：

【0026】

【化30】



【0027】

10

20

30

40

50

で示される基であって、

R_{18} は、水素、低級アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルであり、

R_{19} は、非置換であるか、又は1個もしくはそれ以上のハロゲン、ヒドロキシル、低級アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオで置換された低級アルキルであるか、又は R_{19} は、アリールもしくはヘテロアリールであり、

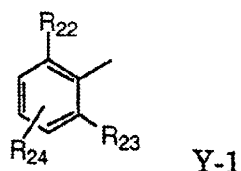
R_{20} は、低級アルキル又は低級アルカノイルであるか、あるいは

R_{19} 及び R_{20} は、一緒になって、テトラメチレンであり；

Yは、式Y-1：

【0028】

【化31】



【0029】

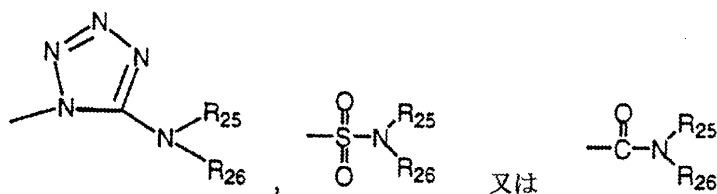
で示される基であって、

R_{22} 及び R_{23} は、独立に、水素、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシアルキル、低級アルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、ニトロ、シアノ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルカノイル、ハロゲン又はペルフルオロアルキルであり、かつ R_{22} 及び R_{23} の少なくとも一方は、水素以外であり、そして

R_{24} は、水素、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル、アミノ、アリール、ニトロ、シアノ、ハロゲンであるか、又は下式：

【0030】

【化32】



【0031】

で示される基であって、

R_{25} は、水素、低級アルキル、アリール、アリール低級アルキル、アルコキシ低級アルキルであり、 R_{26} は、水素もしくは低級アルキルであるか、又は

R_{22} 及び R_{24} は、一緒になって、縮合ベンゼン環であるか；あるいは

Yは、N、O及びSから選ばれる1、2又は3個のヘテロ原子を含む、5もしくは6員の単環式複素芳香環基であるか、又はO、S及びNから選ばれる1、2、3又は4個のヘテロ原子を含む、9もしくは10員の二環式複素芳香環基である基Y-2であるが、ここで、該複素芳香族基は、炭素原子を介してアミドカルボニルに結合し、該複素芳香環基の1もしくは2個の炭素原子は、低級アルキル、ハロゲン、シアノ、ペルフルオロアルキルもしくはアリールで置換されており、該置換された炭素原子のうち少なくとも1個は、アミドカルボニルに結合した炭素原子に隣接している]

で示される化合物、並びに製薬上許容され得るその塩及びエステルに関する。

【0032】

本発明の化合物は、立体異性体及びジアステレオマーとして存在することができ、それらすべてが、本発明の範囲に包含される。

【0033】

式1の化合物では、X'は、好ましくは水素であって、それは、その場合、Xが、基X-6、X-7又はX-10であることを意味する。Zが低級アルキルであるときは、メチルが好ましい。Zは、好ましくは水素である。

【0034】

この基が、Y-2より好ましいY-1である式1の化合物では、R₂₂及びR₂₃は、好ましくは、独立に、水素、低級アルキル、ニトロ、低級アルキルチオ、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、低級アルカ

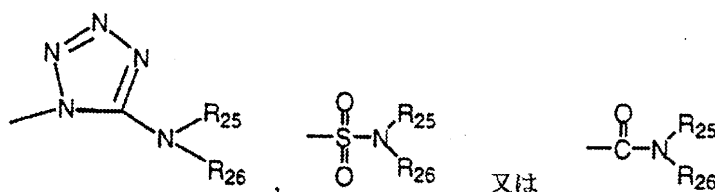
10

ノイル、ハロゲン又はペルフルオロアルキルであって、ここでR₂₂及びR₂₃の少なくとも一方は、水素ではなく、そして

R₂₄は、水素、ヒドロキシル、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルスルホニル、アミノ、ニトロ、ハロゲンであるか、又は下式：

【0035】

【化33】



20

【0036】

で示される基であって、ここでR₂₅は、アリール低級アルキルであり、R₂₆は、水素もしくは低級アルキルであるか、又は

R₂₂及びR₂₄は、一緒になって、縮合ベンゼン環である。

【0037】

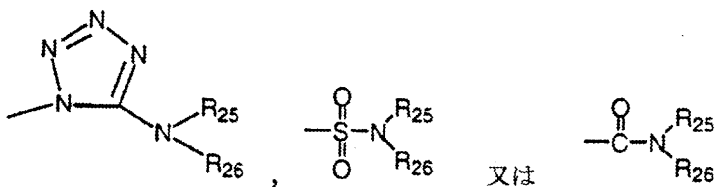
好ましくは、R₂₂は、水素（R₂₃が水素以外である場合）、低級アルキル又はハロゲンである。R₂₄は、好ましくは、水素、ヒドロキシル、低級アルキルスルホニル、低級

30

アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノもしくは低級アルコキシ、又は下式：

【0038】

【化34】



40

【0039】

で示される基であって、ここでR₂₅は、非置換もしくはヒドロキシ置換フェニル低級アルキルであり、R₂₆は、水素であるか、又は

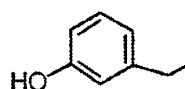
R₂₂及びR₂₄は、一緒になって、縮合フェニル環である。

【0040】

より好適なR₂₄は、水素、ヒドロキシル、アミノ、メチル、クロロ、ブロモ、ニトロ、-OCH₃、-SO₂CH₃であり、R₂₆は水素であり、R₂₅は下記の基である：

【0041】

【化35】



【0042】

R₂₃ は、好ましくは、水素 (R₂₂ が水素以外である場合)、低級アルキル、低級アルキルアミノ、ハロゲン、ニトロ、ペルフルオロ低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、又は低級アルキルチオである。R₂₃ は、より好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、*t*-ブチル、トリフルオロメチル、クロロ、ブromo、フルオロ、ニトロ、-COCH₃、-SCH₃、-S

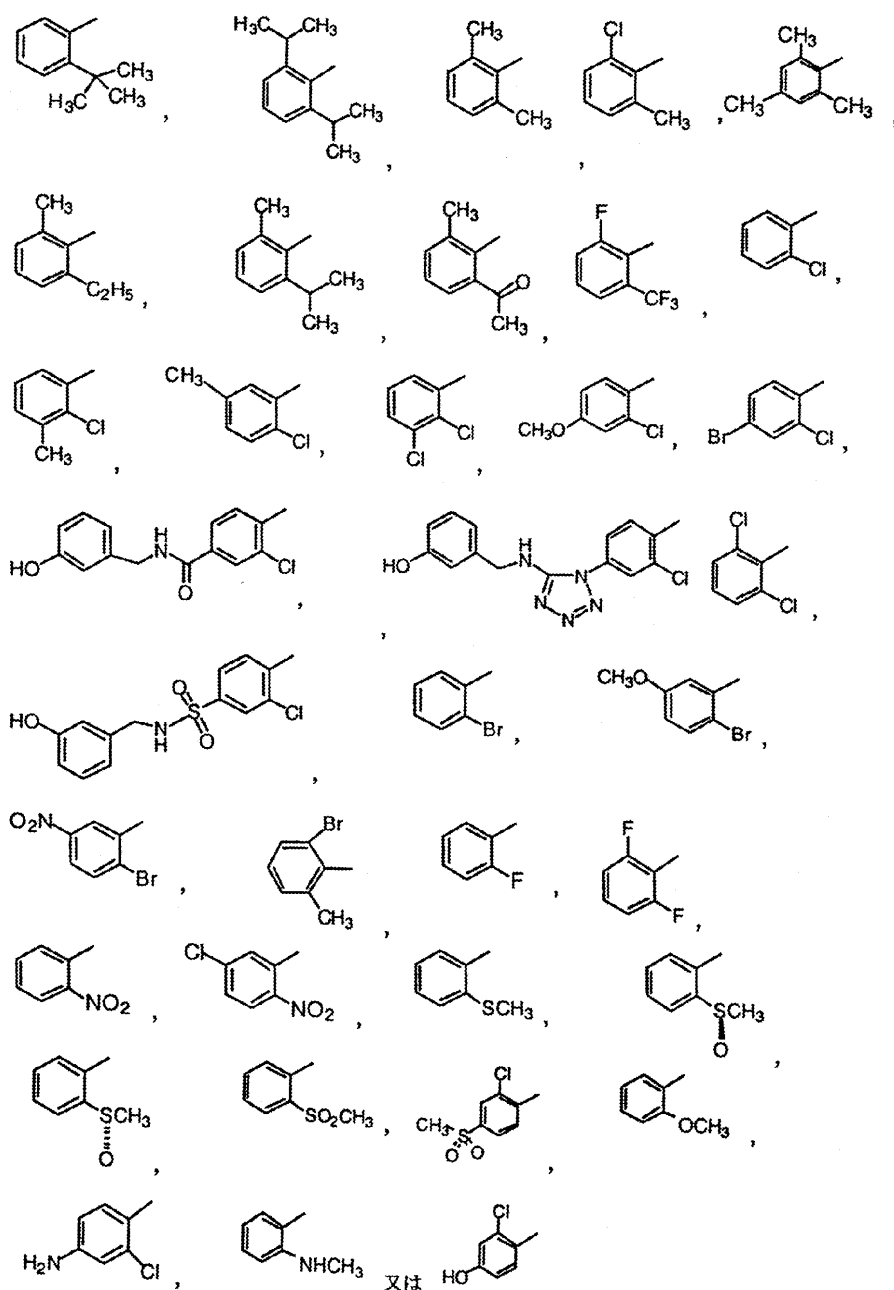
10

【0043】

最も好適な Y-1 は、下記よりなる群から選ばれる：

【0044】

【化36】



20

30

40

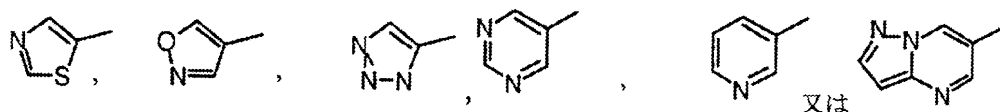
50

【 0 0 4 5 】

Y-2が単環式複素芳香環又は9もしくは10員二環式複素芳香環基である、式1の化合物では、この複素環は、好ましくは、下記の群から選ばれる：

【 0 0 4 6 】

【化 3 7】



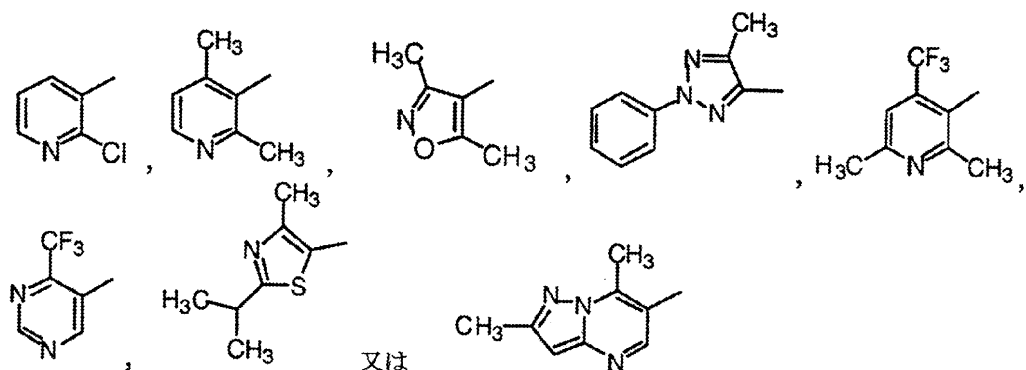
10

【 0 0 4 7 】

より好適な Y-2 基は、下式を有する：

【 0 0 4 8 】

【化 3 8】



20

【 0 0 4 9 】

XがX-6である式1の化合物では、基R₁₅及びR₁₆は、好ましくは、独立に、水素、低級アルキル、ニトロ、ハロゲン、ペルフルオロ低級アルキル、シアノ又はアリールオキシである。より好適なR₁₅又はR₁₆は、H、メチル、ニトロ、クロロ、フルオロ、トリフルオロメチル、シアノ又はフェノキシである。

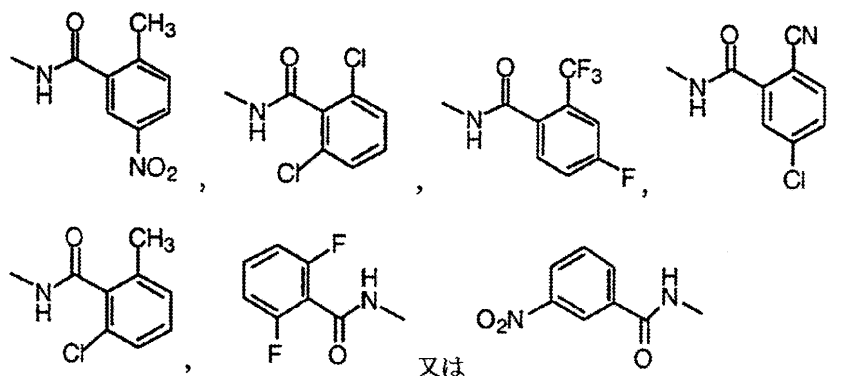
30

【 0 0 5 0 】

最も好適な X-6 基は、下式を有する：

【 0 0 5 1 】

【化 3 9】



40

【 0 0 5 2 】

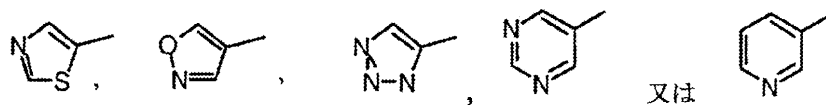
XがX-7である式1の化合物では、Hetは、好ましくは、1、2もしくは3個の窒素、又は1窒素及び1硫黄、又は1窒素及び1酸素を含む5もしくは6員の単環式複素芳香

50

環である。より好適な複素芳香環は、下式を有する：

【0053】

【化40】

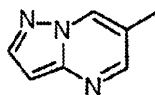


【0054】

XがX-7である式1の化合物では、Hetは、好ましくは1～3個の窒素をヘテロ原子として含む、二環式複素芳香環である。より好ましくは、二環式複素芳香環は、4-キノリニル、1-イソキノリニル、又は下式の基である：

【0055】

【化41】



【0056】

X-7の複素環での置換基に関しては、R₁₅は、好ましくは、水素、ニトロ、低級アルキルスルホニル、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、ペルフルオロ低級アルキル、低級アルキルチオ、低級アルカノイル又はアリールである。より好ましくは、R₁₅は、イソプロピル、メチル又はフェニルである。

【0057】

X-7複素環のR₁₆は、好ましくは、水素、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキル又はペルフルオロ低級アルキルである。より好適なR₁₆は、メチル又はトリフルオロメチルである。

【0058】

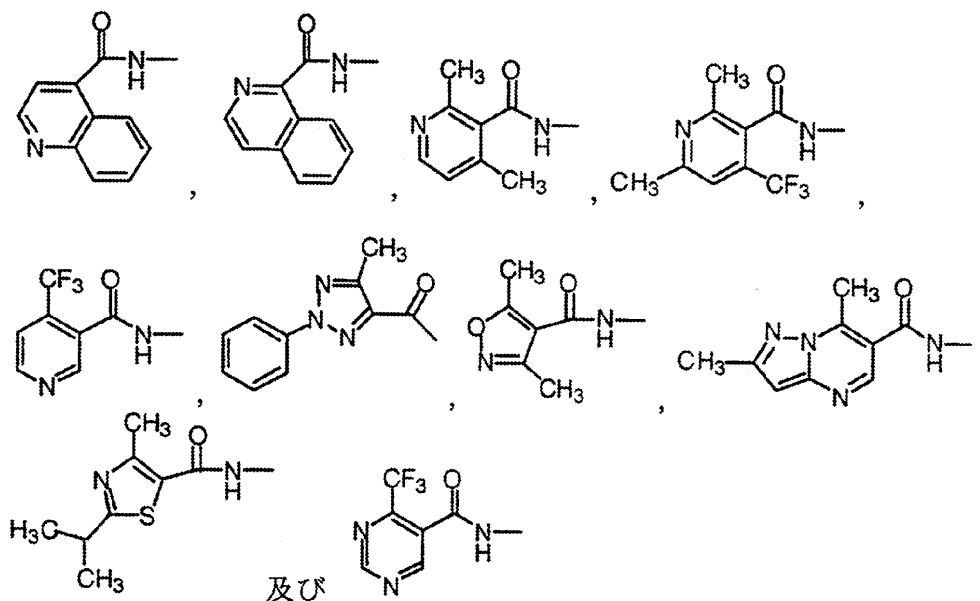
X-7のR₃₀は、好ましくは、水素又は低級アルキル、特にメチルである。

【0059】

好適なX-7基は、下式を有する：

【0060】

【化42】



【0061】

10

20

30

40

50

X-6 又は X-7 の好適実施態様では、 R_1 は水素である。もう一つのそれでは、a は 0 である。

【0062】

X が X-10 である式 1 の化合物では、 R_{18} は、好ましくは、低級アルキル、又はフェニル（ここで、フェニル環は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシルでモノ置換されている）であるか、あるいはフェニル低級アルキルである。より好適な R_{18} は、*t*-ブチル、フェニル、ヒドロキシフェニル、クロロフェニル又はフェニルエチルである。

【0063】

R_{19} は、好ましくは、非置換であるか、又はピリジルもしくはフェニル（ここで、フェニル環は、非置換であるか、又は低級アルコキシもしくはハロゲンでモノ置換されている）で置換された低級アルキルである。より好適な R_{19} は、メチル、イソブチル、ベンジル、4-クロロベンジル、4-メトキシベンジル又は 2-ピリジルメチルである。

10

【0064】

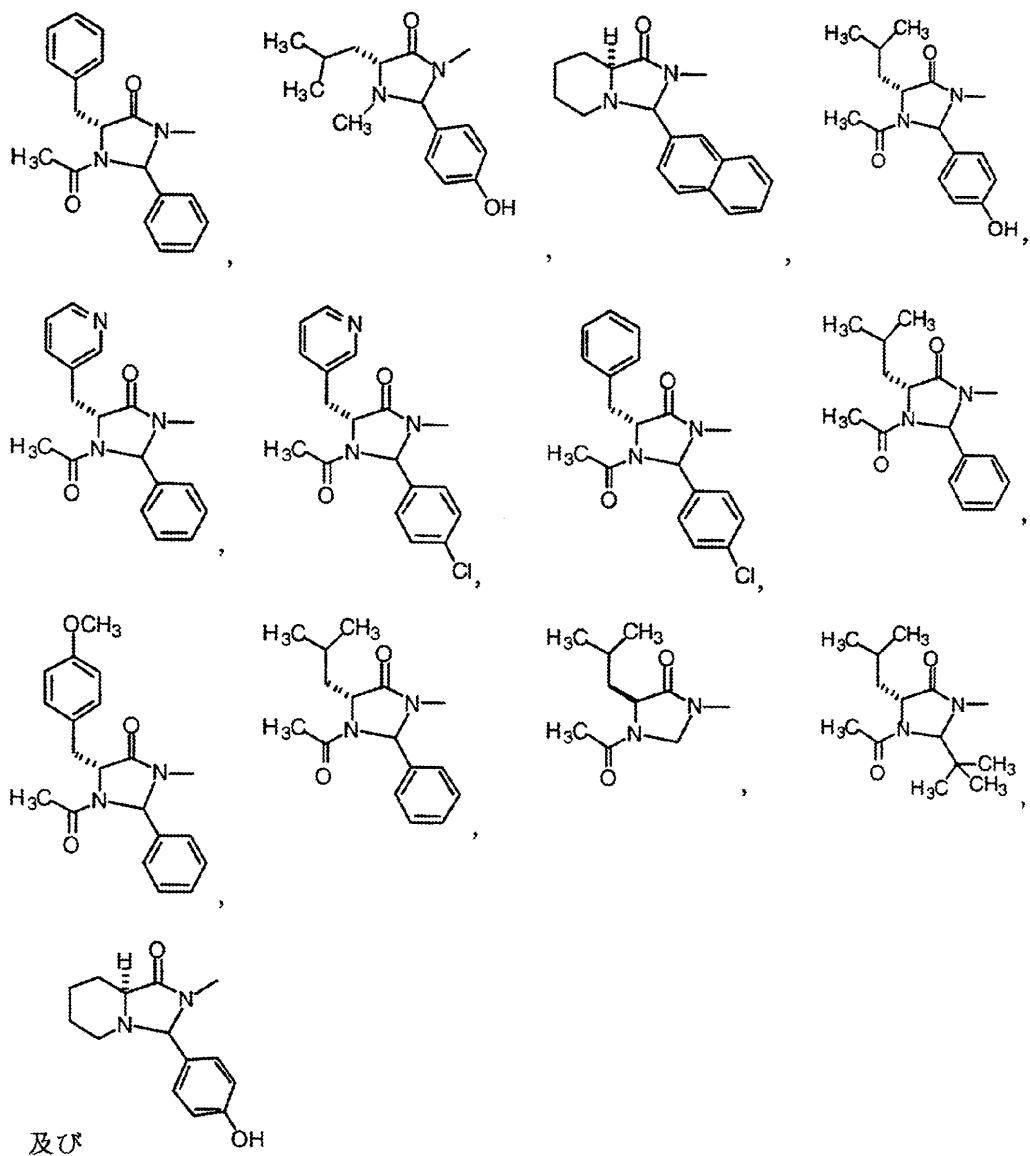
X-10 の R_{20} が低級アルキルであるときは、メチルが好ましい。好ましくは、低級アルカノイル、特にアセチルである。

【0065】

最も好適な基 X-10 は、下式を有する：

【0066】

【化 43】

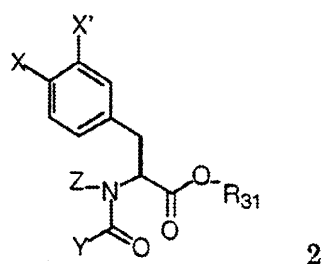


【0067】

本発明の化合物は、製薬上許容され得るその塩及びエステルを包含する。本発明の一定の好適なエステルは、本発明の化合物のバイオアベイラビリティを向上させるのに有用である。これらの好適なエステルは、式2：

【0068】

【化44】



【0069】

〔式中、X、X'、Z及びYは、上記のとおりであり、R₃₁は、低級アルキルであるか、又はR₃₁は、式P-1：〕

10

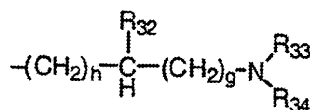
20

30

40

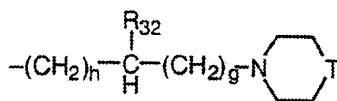
50

【化 4 5】



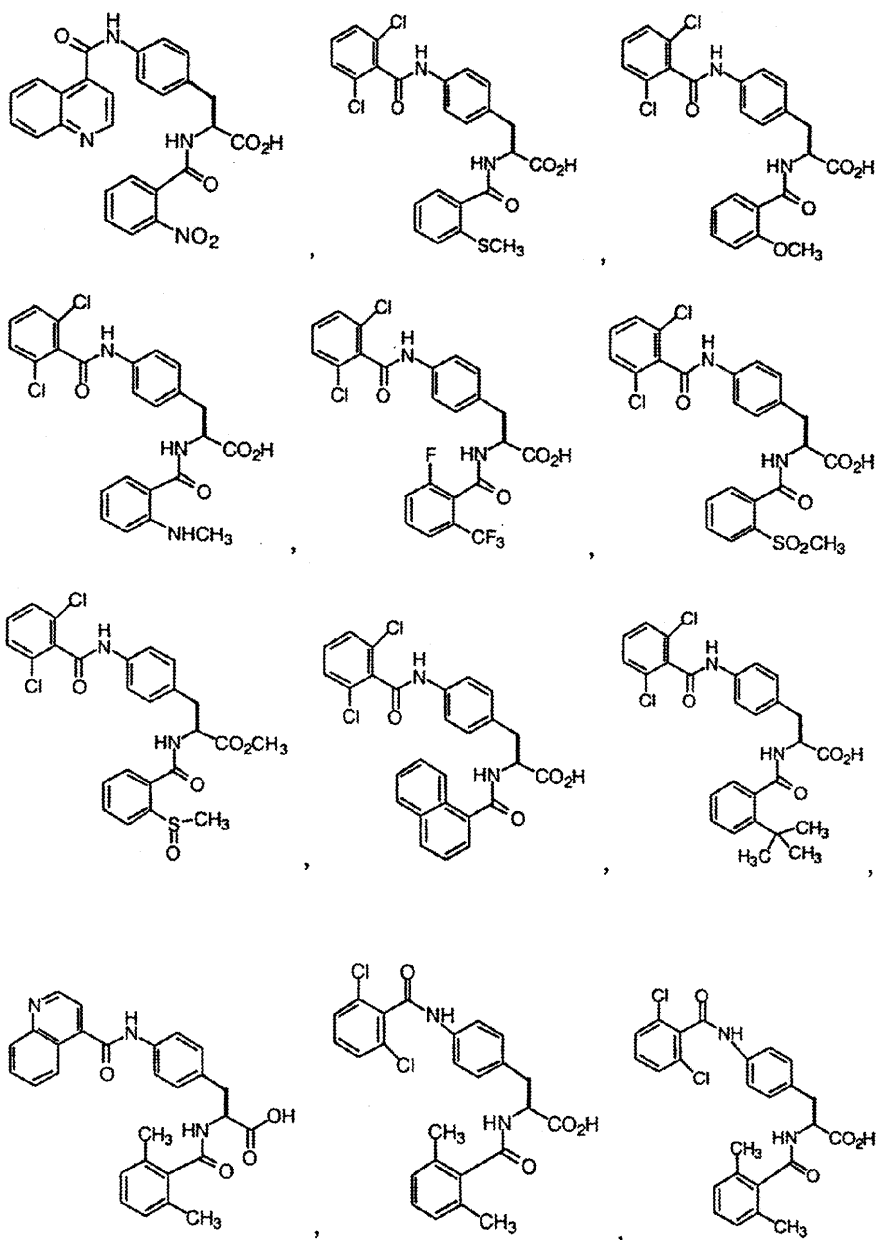
P-1

【化 4 6】



P-2

【化 4 7】



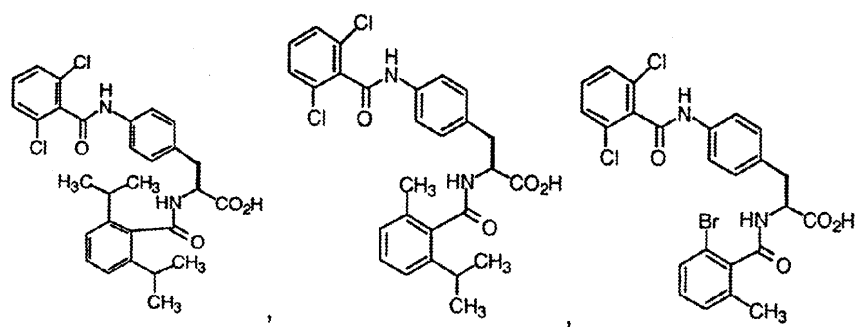
10

20

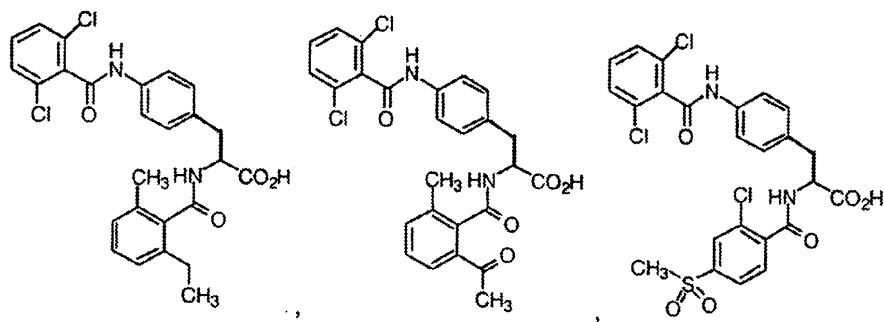
30

【 0 0 7 8 】

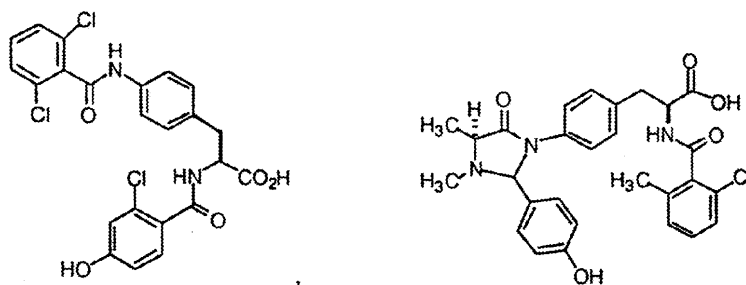
【 化 4 8 】



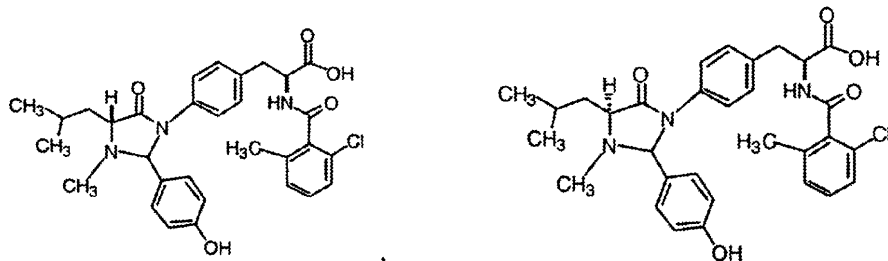
10



20

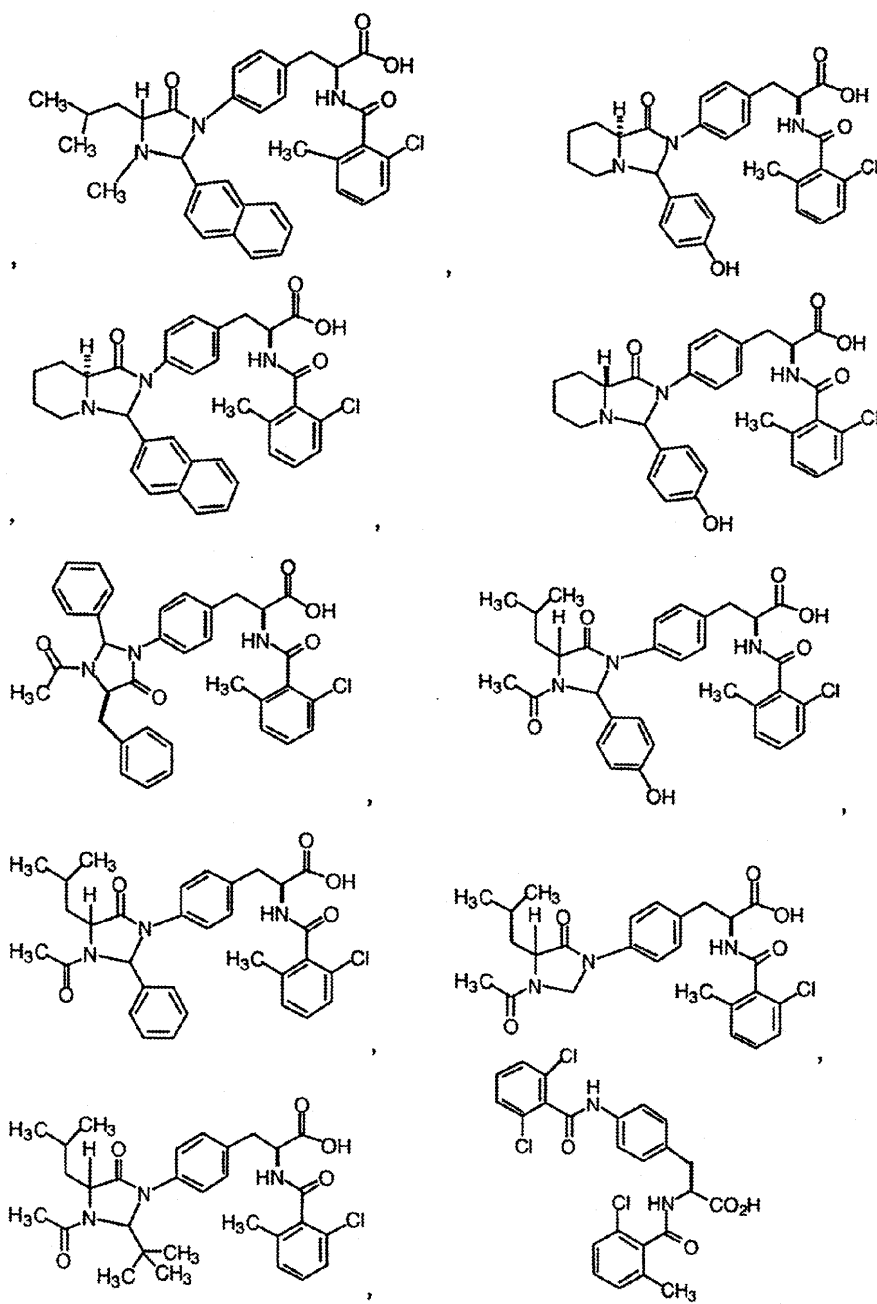


30



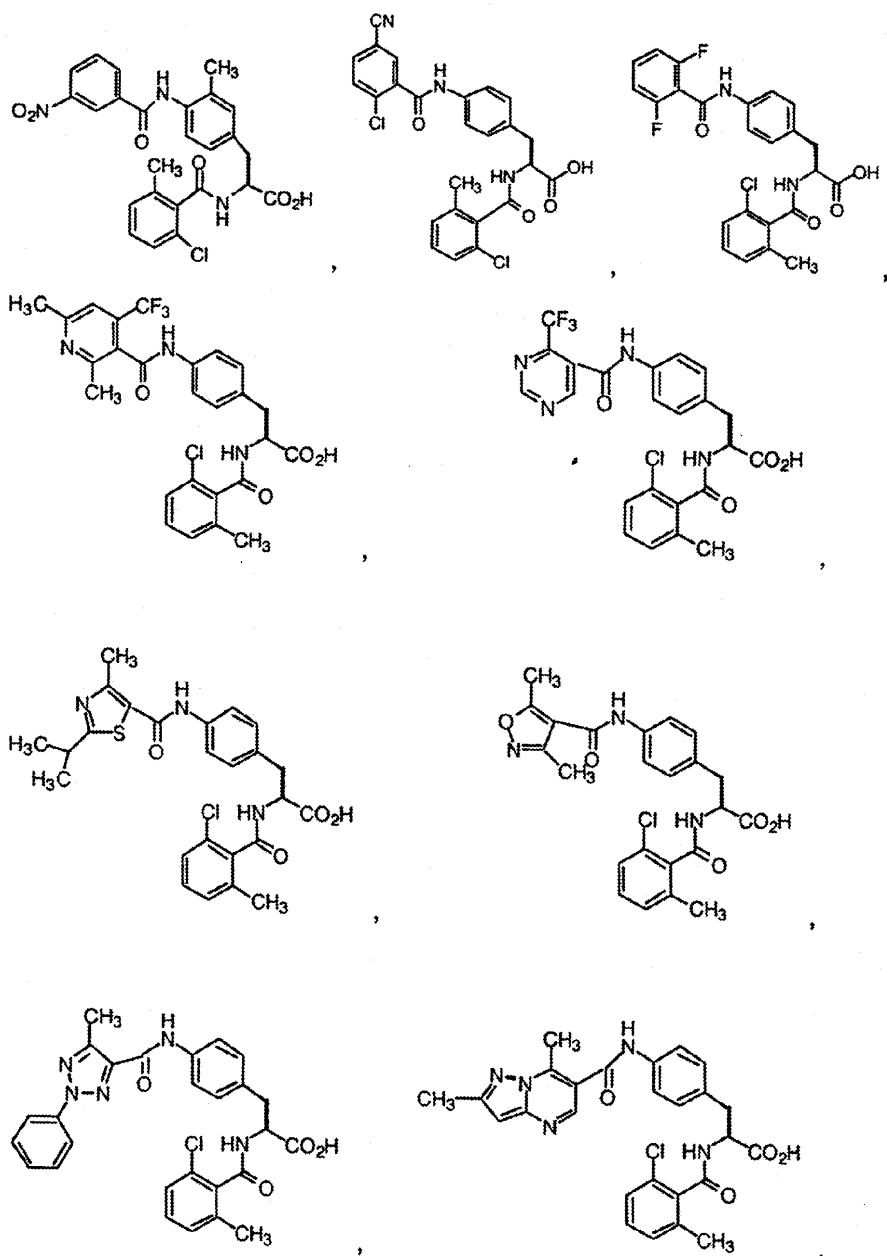
【0079】

【化49】



【 0 0 8 0 】

【 化 5 0 】



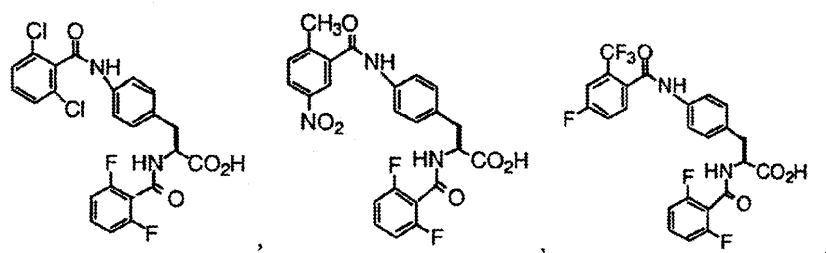
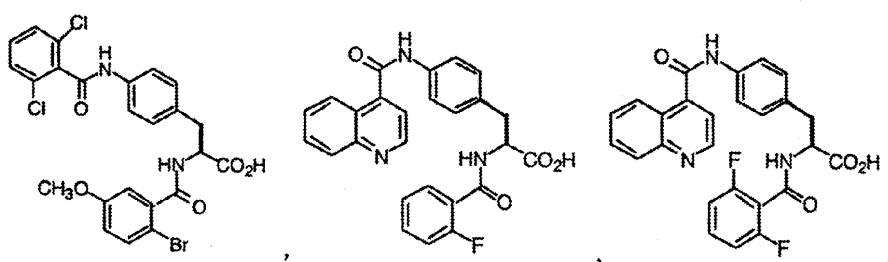
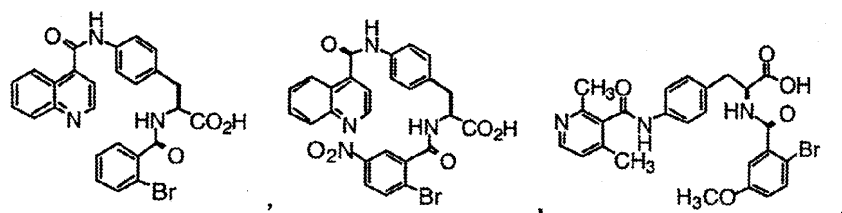
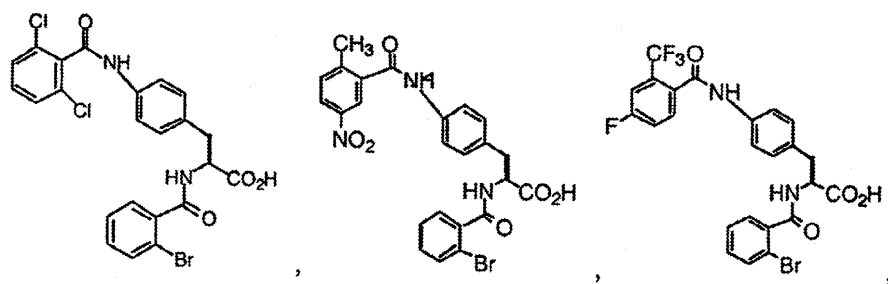
10

20

30

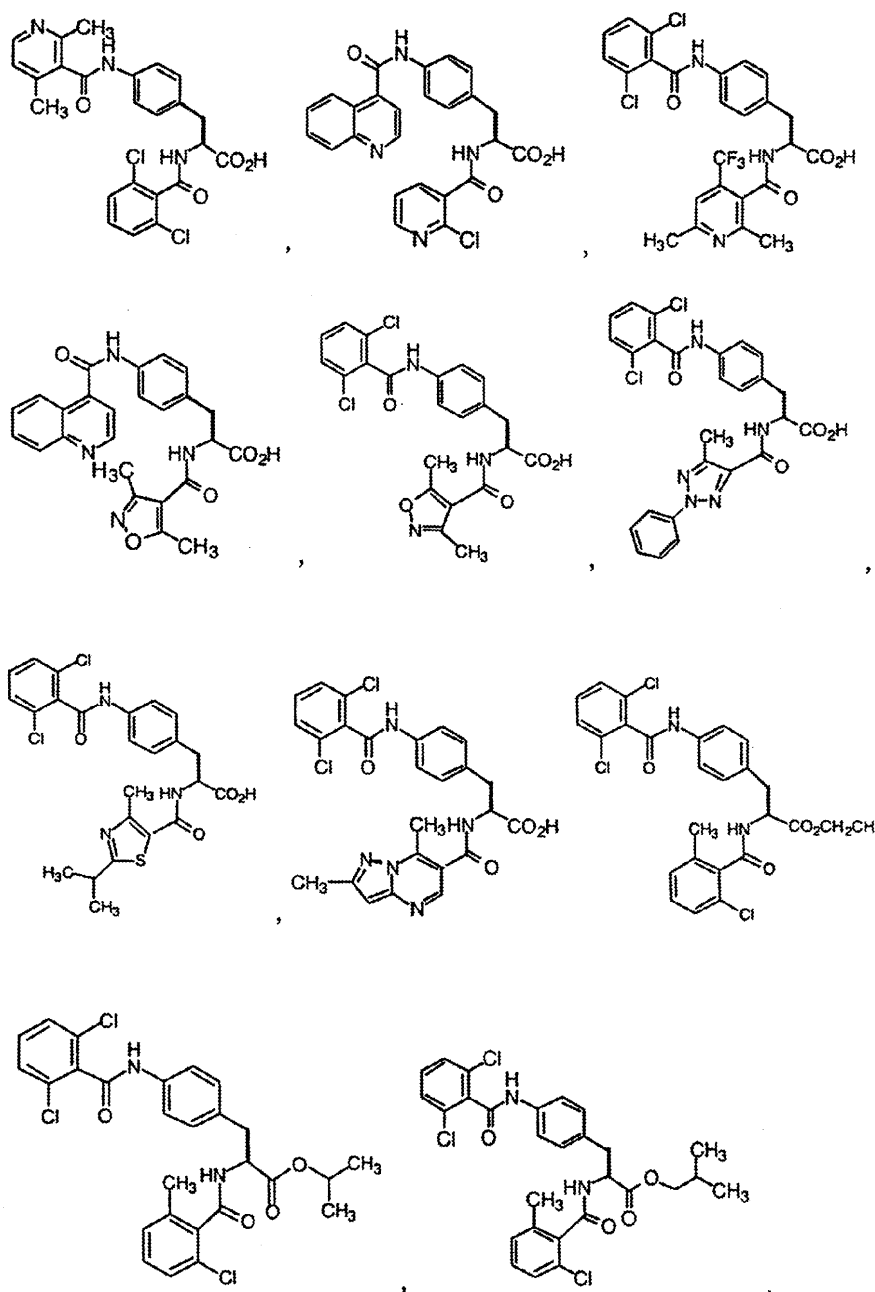
【0081】

【化51】



【 0 0 8 2 】

【 化 5 2 】



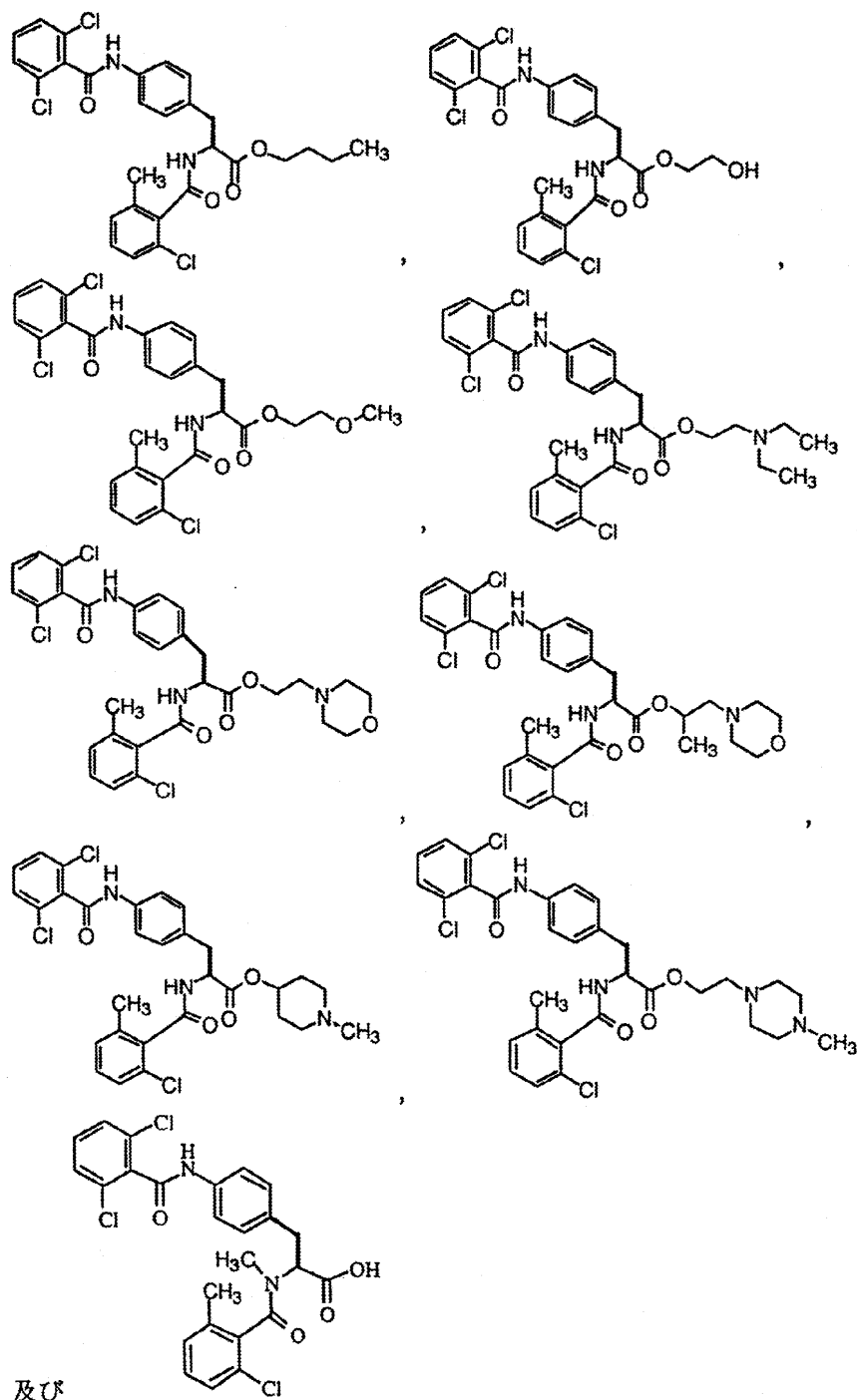
10

20

30

【 0 0 8 4 】

【 化 5 4 】



【0085】

本発明の化合物は、循環リンパ球、好酸球、好塩基球及び単球（「VLA-4 発現細胞」）での VLA-4 との VCAM-1 及びフィブロネクチンの結合を阻害する。そのような細胞での VLA-4 との VCAM-1 及びフィブロネクチンの結合は、一定の疾患状態、例えば慢性関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患に、また特に喘息で発生する肺の炎症の原因である、肺内皮との好酸球の結合に関与することが知られている。したがって、本発明の化合物は、喘息の処置に有用であると思われる。

【0086】

もう一つの態様では、循環リンパ球、好酸球、好塩基球及び単球での VLA-4 との VCAM-1 及びフィブロネクチンの結合を阻害できるその能力に基づいて、本発明の化合物は、そのような結合と関連することが公知である疾患の処置のための医薬として用いることができる。そのような疾患の例は、慢性関節リウマチ、多発性硬化症、喘息及び炎症性

10

20

30

40

50

腸疾患である。本発明の化合物は、好ましくは、肺の炎症を伴う疾患、例えば喘息の処置に用いる。喘息で発生する肺の炎症は、肺への好酸球の浸潤に関連し、ここで好酸球は、何らかの喘息誘発性の事象又は物質によって活性化された内皮に結合する。

【0087】

更に、本発明の化合物は、細胞受容体である $\alpha 4-\beta 7$ とのVCAM-1及びM α dCAMの結合も阻害するが、該受容体は、LPAMとしても知られ、リンパ球、好酸球及びT細胞で発現される。喘息のような炎症状態での様々なリガンドとの、 $\alpha 4-\beta 7$ の相互作用の正確な役割は、完全には理解されていないが、 $\alpha 4-\beta 1$ と $\alpha 4-\beta 7$ の双方の受容体の結合を阻害する本発明の化合物は、喘息の動物モデルでは特に効果的である。更に、 $\alpha 4-\beta 7$ に対するモノクローナル抗体での研究は、M α dCAM又はVCAMへの $\alpha 4-\beta 7$ の結合を阻害する化合物が、炎症性腸疾患の処置に役立つことを示している。そのような結合が疾患の損傷又は症状の原因と目される、その他の疾患の処置にも役立つと思われる。

10

【0088】

本発明の化合物は、経口的、経直腸的又は非経口的、例えば静脈内、筋内、皮下、鞘内もしくは経皮的にか、又は舌下にか、あるいは眼科製剤としてか、又は肺の炎症の処置用のエアゾルとして投与することができる。経口投与のためのカプセル剤、錠剤、懸濁液もしくは液剤、坐剤、注射剤、点眼剤、軟膏剤又はスプレー剤は、投与剤型の例である。

【0089】

静脈内、筋内、経口又は吸入投与は、好適な投与形態である。本発明の化合物が有効量で投与される用量は、特定の活性成分の性質、患者の年齢及び必要条件、並びに投与様式に依存する。用量は、慣用のいかなる手段、例えば用量限定的な臨床試験によって決定することができる。したがって、本発明は、VLA-4発現細胞とのVCAM-1又はフィブロネクチンの結合が疾患の症状又は損傷の誘因である、疾患に罹患した宿主を、該症状又は該損傷が軽減されるよう、VLA-4発現細胞とのVCAM-1又はフィブロネクチンの結合を阻害するのに十分な量の本発明の化合物を投与することによって処置する方法を更に含む。一般に、1日につき体重1kg当たり約0.1~100mgの用量が好ましく、1日につき約1~25mg/kgの用量が、特に好ましく、1日につき体重1kg当たり約1~10mgの用量が、特別に好ましい。

20

【0090】

本発明は、更に、治療有効量の本発明の化合物と、製薬上かつ治療上許容され得る物質とを含有する製剤組成物又は医薬に関する。そのような組成物は、本発明による化合物を、治療上不活性である担体物質とともに製剤化することによる、慣用のいかなる手段によっても処方化することができる。望みであれば、1種類又はそれ以上の追加的な治療活性物質を加えてもよい。

30

【0091】

錠剤又は顆粒剤は、一連の結合剤、充填剤、担体又は希釈剤を含有することができる。液体組成物は、例えば、無菌の水混和性溶液の形態であることができる。カプセル剤は、活性成分に加えて、充填剤又は増粘剤を含有することができる。その上、香味改良用添加物はもとより、防腐剤、安定剤、保湿剤及び乳化剤として常用される物質、並びに浸透圧を変えるための塩類、緩衝液及びその他の添加物も存在することができる。

40

【0092】

前記の担体物質及び希釈剤は、製薬上許容され得る慣用のいかなる有機又は無機物質、例えば水、ゼラチン、乳糖、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、タルク、アラビアゴム、ポリアルキレングリコールなども含むことができる。

【0093】

経口単位用量の剤型、例えば錠剤及びカプセル剤は、好ましくは、25~1,000mgの本発明の化合物を含有する。

【0094】

本発明の化合物は、慣用のいかなる手段によって製造してもよい。反応スキーム1では、

50

R_1 がH又は低級アルキルであり、公知化合物であるか、又は標準的方法論によって製造できる式1の化合物を、ベンジル性アルコールの存在下で、選択的にニトロ基を還元できる還元剤で処理する。この手順は、好都合には、Xが離脱基であり、 R_2 が t -アルキル、ベンジルなどである、式 $R_2-O-C-O-X$ で示される誘導体形成剤の存在下で実施して、容易に開裂され得る保護基を形成し、こうして式2の化合物へと直ちに導く。例えば、この手順は、好都合には、ジ- t -ブチルジカルボナートの存在下、酢酸エチル中での1のPd(C)上の接触水素化によって行い、 R_2 が t -ブチルである2の誘導体を得ることができる。

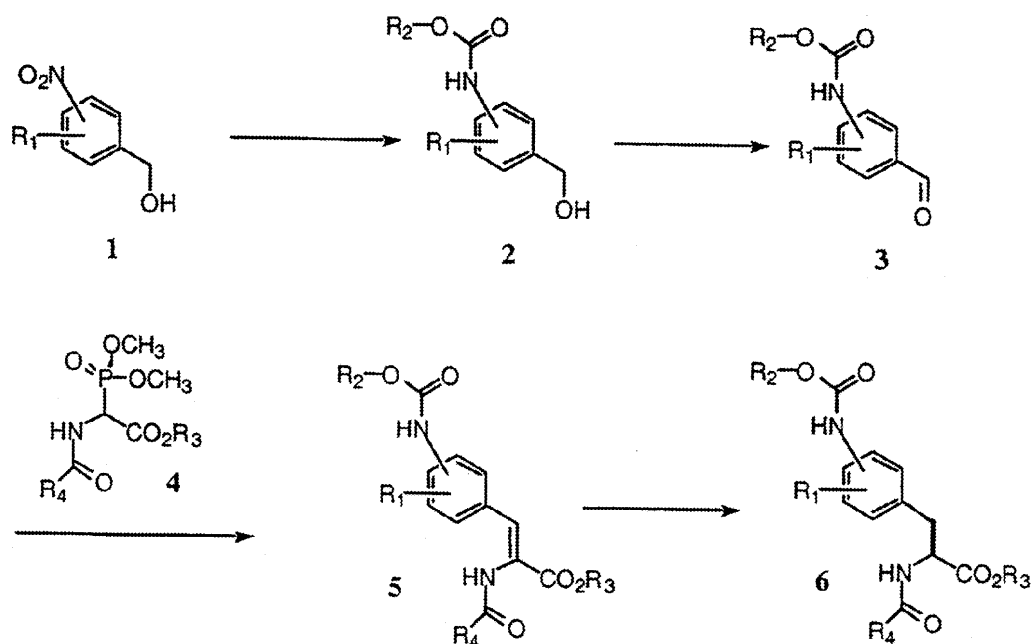
【0095】

式3のアルデヒドへの変換は、ベンジル性アルコールを対応するアルデヒドへと酸化できる、様々な酸化剤のいずれか一つ、例えば活性化された二酸化マンガンを適切な溶媒、例えばジクロロメタン中で用いて、実施することができる。式5のデヒドロアミノ酸を得るための3の反応は、 R_3 が低級アルキルであり、 R_4 が、アルコキシ基、例えばベンジルオキシもしくは t -ブトキシであるか、又は本発明の化合物のアシル基の一部、例えば置換低級アリールを表す、式4のウィットティッヒ試薬による処理によって実施することができる。例えば、適切な塩基、例えばテトラメチルグアニジンの存在下での(±)-N-(ベンジルオキシカルボニル)- α -ホスホノグリシントリメチルエステルでの3の処理により、式5(R_3 =メチル、 R_4 =ベンジルオキシ)のデヒドロアミノ酸が直接得られる。L-アミノ酸6への5のエナンチオ選択的還元反応は、この目的に適した多くの還元剤、例えば、最近記載されたエチル-DuPHOSロジウム試薬[Burk, M. J., Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L., J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 10125]を用いることにより、基本的には文献の手順を用いて実施することができる。

【0096】

【化55】

反応スキーム1



【0097】

本発明の化合物への構造6の化合物の変換の一方法を、反応スキーム2に示す。 R_2 を取り込んでいる保護基は、 R_2 、並びに R_3 及び R_4 の特定の選択に応じた条件下で除去す

ることができる。これらの基の選択は、特定の標的化合物に依存する。一般的な様々な保護基、及びそれらの用途が、「T. W. Green & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., Wiley Interscience, New York, 1991」に記載されている。例えば、 R_2 が *t*-ブチル基であり、 R_3 が低級アルキルであり、 R_4 が、ベンジルオキシ基であるか、又は本発明の化合物のアシル基の一つ、例えばオルト置換アリールの部分を表すかするとき、適切な捕集剤、例えばトリエチルシラン又はアニソールの存在下での、そのままか、又はジクロロメタン溶液中でのトリフルオロ酢酸による処理によって、式7の化合物が得られる。この化合物は、標準的なペプチドカップリング条件、例えば、0℃ないし室温の温度で、DMFのような極性非プロトン性溶媒中のDIP 10
E Aの存在下でHBTUを用いて、式8のカルボン酸と結合させて、式9の化合物を得ることができる。式8のカルボン酸で、 R_5 は、置換アルキル基、置換芳香環、又は置換複素芳香環を表してよい。 R_5 は、適切に保護された反応性に富む官能基も組み込んで、本発明の化合物への最終的な変換を可能とすることができる。そのような基の選択及び使用は、当業者には明白であると思われる。

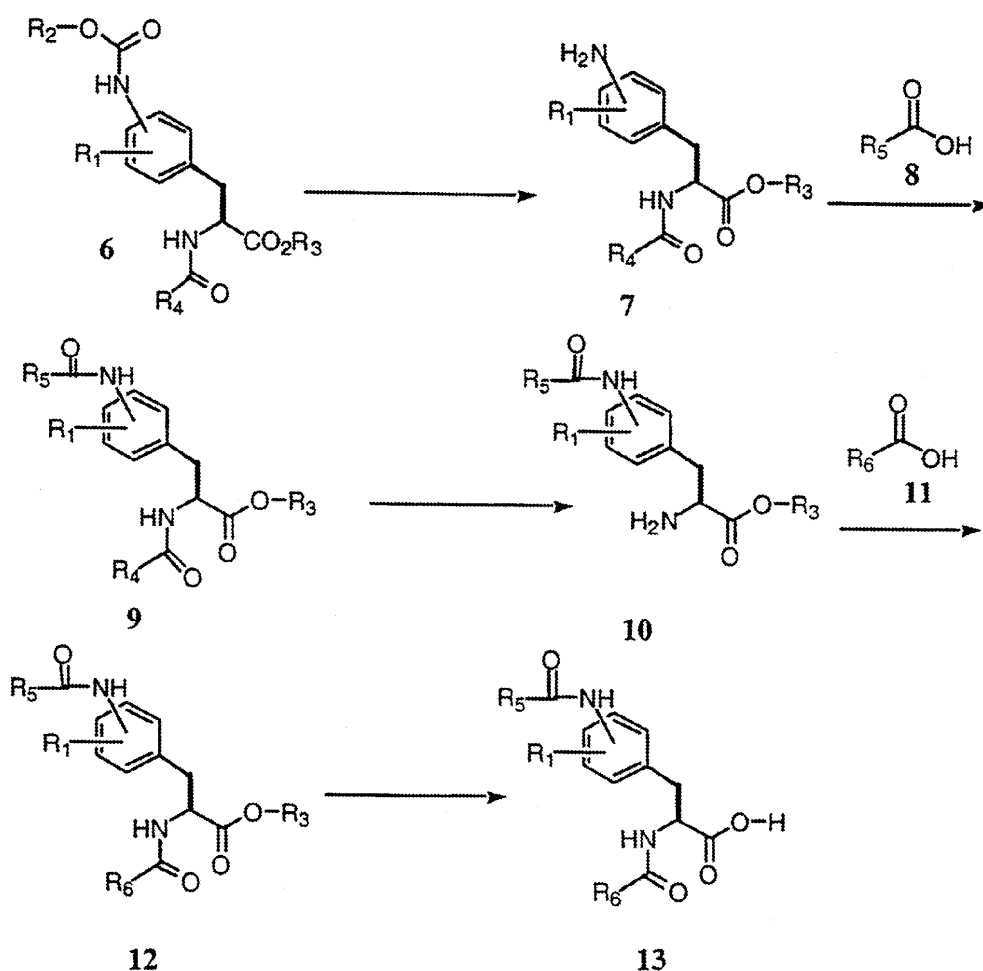
【0098】

R_4 の選択、及び合成の目標がエステルであるか、酸であるかに応じて、化合物9は、本発明の化合物であるか、又は R_4 が保護基、例えばベンジルオキシ基である場合は、それを、適切な条件下、例えば低級アルコールのような適切な溶媒中でのPd(C)上の接触水素化によって除去して、式10の化合物を得てもよい。この中間体は、標準的なペプチ 20
ドカップリング条件、例えば、0℃ないし室温の温度で、DMFのような極性非プロトン性溶媒中のDIP E Aの存在下でHBTUを用いて、式11のカルボン酸と結合させて、式12の化合物を得ることができる。式11のカルボン酸では、 R_6 は、本発明の化合物の一部、例えばオルト置換アリール又はヘテロアリールを表してよい。これらの化合物は、公知化合物であるか、又は公知の方法によって製造することができる。 R_6 は、適切に保護された反応性に富む官能基も組み込んで、本発明の化合物への最終的な変換を可能とすることができる。そのような基の選択及び用途は、当業者には明白であると思われる。酸13が標的化合物であるならば、式12の化合物の変換は、 R_3 、並びに R_5 及び R_6 の部分として存在するいかなる官能基の特定の選択に適した、標準的加水分解条件を用いて実施することができる。 R_3 が低級アルキルである場合は、水性THF中でのアルカリ 30
金属水酸化物、例えば水酸化リチウムによる処理が、概して効果的である。

【0099】

【化56】

反応スキーム2



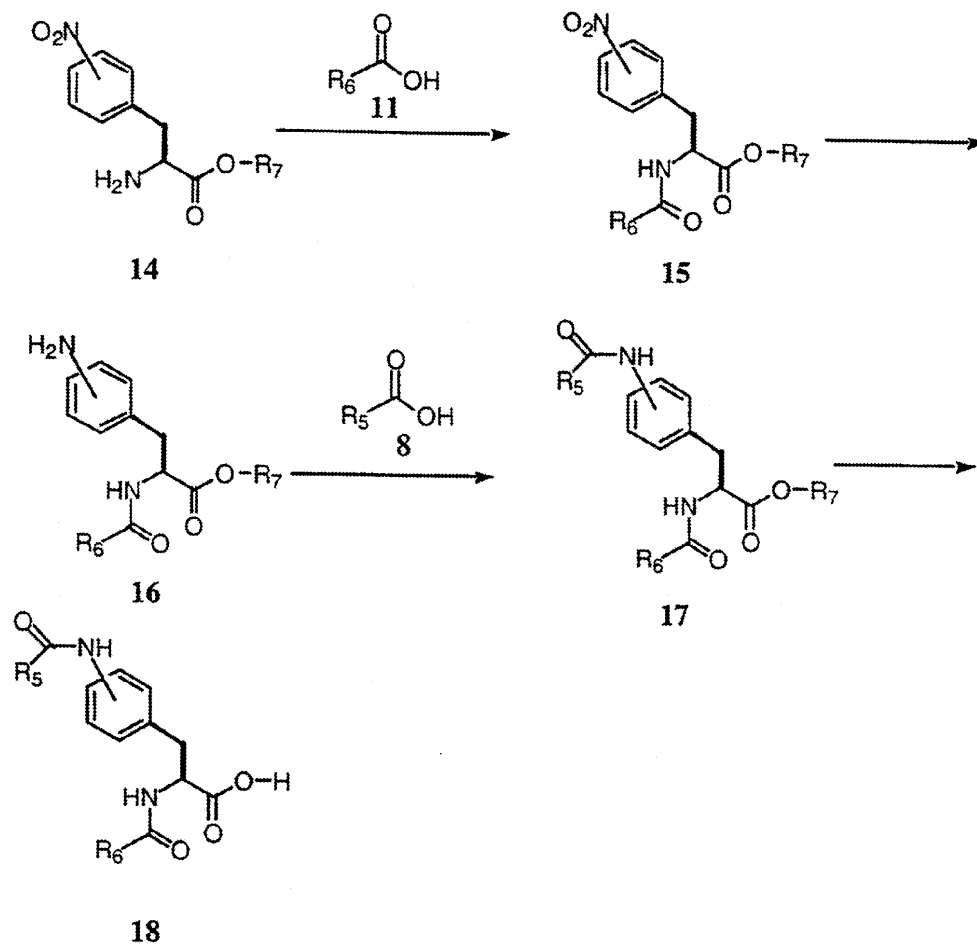
【0100】

反応スキーム3では、 R_7 が、保護基、又はプロドラッグに用いるのに適した基として役立ち得る低級アルキル、例えばメチル、エチル、 t -ブチルなどの基であるか、又は固相樹脂、例えばワング樹脂との結合を表す、式14の化合物を、標準的なペプチドカップリング条件、例えば、 0°C ないし室温の温度で、DMFのような極性非プロトン性溶媒中のDIEAの存在下でHBTUを用いて、式11のカルボン酸と結合させて、式15の化合物を得る。15のニトロ基の還元は、例えばPd(C)を触媒として用いる接触水素化によってか、又は標準的還元剤、例えば SnCl_2 による処理によって実施することができる。その結果得られる構造16の化合物は、数系列の化合物の枢要な中間体として役立つ。スキーム3で強調された事例では、これを、標準的なペプチドカップリング条件、例えば、 0°C ないし室温の温度で、DMFのような極性非プロトン性溶媒中のDIEAの存在下でHBTUを用いて、式8の酸と結合させて、式17の化合物を得ることができる。化合物17は、 R_7 の性質によっては、本発明の化合物であり、又は適切な加水分解の手順によって、例えば R_7 が低級アルキルである場合、水性アルコール中での過剰なアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウムによる処理による加水分解によって、本発明の化合物へと変換してもよい。 R_7 が、固相合成に適した樹脂を表すとき、適切な加水分解条件は、樹脂の選択に依存することになる。ワング樹脂の場合、適切な捕集剤の存在下でのトリフルオロ酢酸による処理によって、式18の酸が得られる。

【0101】

【化57】

反応スキーム3



【0102】

固相合成に特に十分に適した方法では、N'-Alloc-アミノ-N^a-Fmocで保護された、式19のフェニルアラニン誘導体を、固相合成に適した樹脂、例えば Wang 樹脂に、標準的なカップリング手順を用いて、例えば、2,6-ジクロロベンゾイルクロリドとの混合無水物を形成させ、N-メチルピロリジノンのような極性非プロトン性溶媒中でのカップリング反応を実施することによって結合させて、R₇が樹脂を表す、構造20の化合物を得ることができる。Alloc基は、標準的な方法、例えばPd⁰の供給源となる触媒、例えばPd(Ph₃P)₂Cl₂の存在下で、nBu₃SnHのような還元剤による処理によって除去して、構造21のアミン誘導体を得ることができる。この化合物は、標準的なペプチドカップリング条件、例えば、0℃ないし室温の温度で、DMFのような極性非プロトン性溶媒中のDIPEAの存在下でHBTUを用いて、式8のカルボン酸と結合させて、式22の化合物を得ることができる。Fmoc保護基は、ペプチド化学を实践する者には周知である標準的な塩基処理、例えばDMF中でのピペリジンによるそれを用いて、22から除去して、式23のアミンを得ることができる。得られる化合物23は、標準的なペプチドカップリング条件、例えば、0℃ないし室温の温度で、DMFのような極性非プロトン性溶媒中のDIPEAの存在下でHBTUを用いて、式11のカルボン酸と結合させて、式24の化合物を得ることができる。最後に、構造24の化合物を、樹脂の特定の選択に応じた条件下で、樹脂から開裂除去することができる。例えば、Wang樹脂の場合、必要に応じた捕集剤の存在下でのジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸による酸処理により、式18の化合物が得られる。

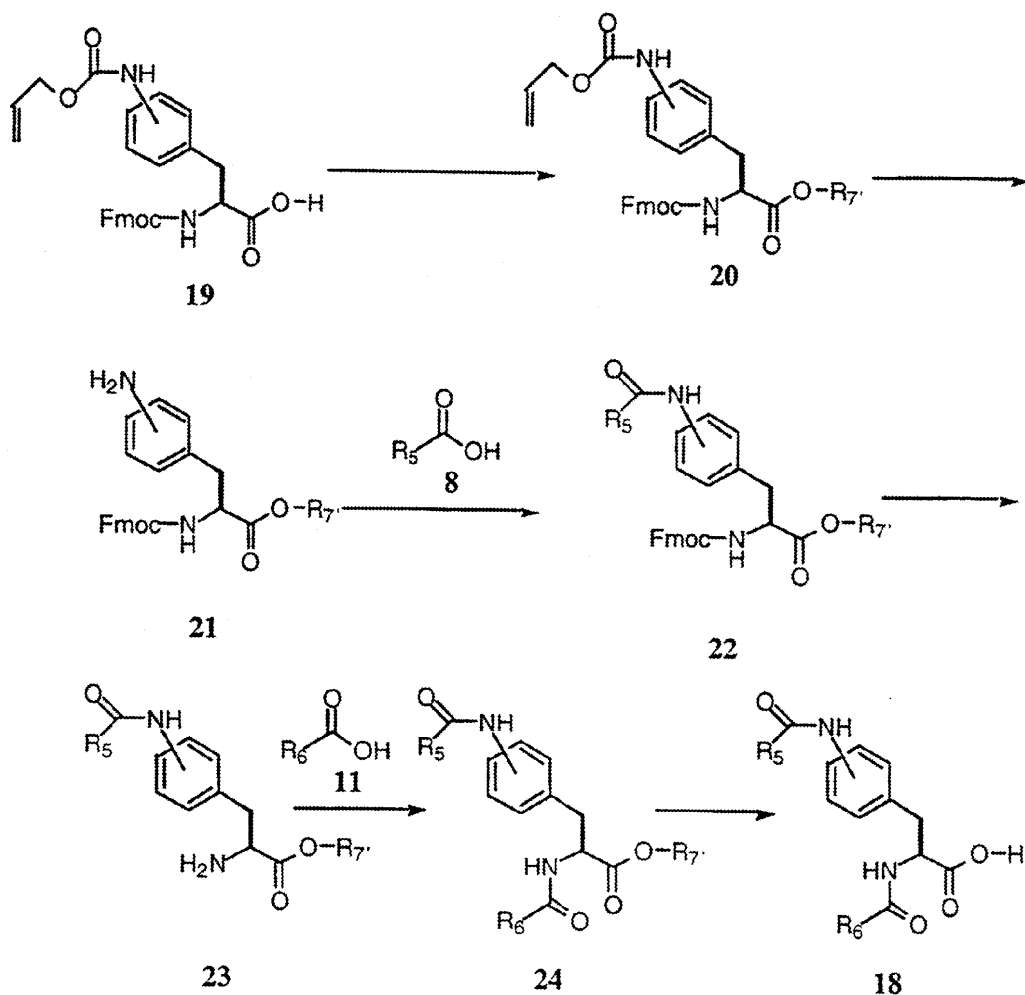
【0103】

特定の合成の標的に応じて、19からの保護基の除去の順序は、Fmoc基を最初に除去するように変更してもよく、得られたアミンの式11の酸とのカップリングを実施した後に、Alloc基を除去し、生成物を式8の酸と結合させ、樹脂から切断する。保護基の選択も、樹脂の反応性、又はR₇'の選択、並びにR₅及びR₆に組み込んだいかなる官能基の性質を反映して、変更することができる。

【0104】

【化58】

反応スキーム4



【0105】

3-又は4-(アルキルアミノ)フェニルアラニン誘導体から誘導される化合物は、反応スキーム5に概略を示したとおりに製造することができる。式16又は7の化合物は、適切な溶媒、例えばエチルエーテル中でジアゾメタンで処理して、それぞれ、R₈がメチルである、式25及び26の生成物を得る。これに代えて、構造16又は7の化合物は、低級アルキルアルデヒド又はケトン、例えばアセトンで処理して、中間体のシッフ塩基を得、次いでこれを、接触水素化、又は有機酸、例えば酢酸の存在下でシアノホウ水素化ナトリウムによる還元が付して、R₈がメチル以外の低級アルキルである、式25又は26の化合物を得る。プロドラッグエステル27もしくは28、又は対応する酸29もしくは30への、それぞれ、化合物25もしくは26の変換は、反応スキーム2及び3に上記したとおりに実施することができる。

【0106】

【化59】

10

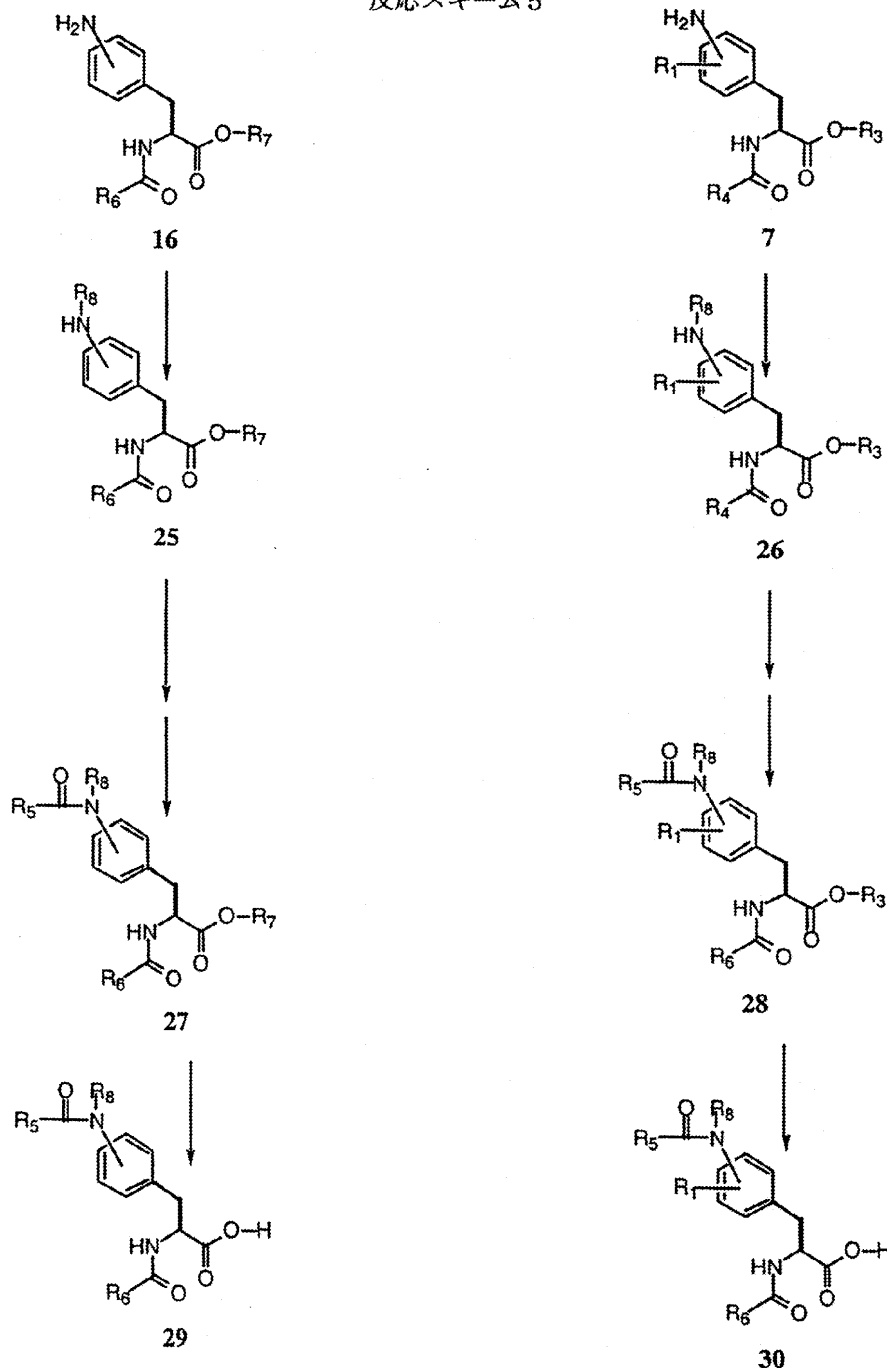
20

30

40

50

反応スキーム 5



【0107】

3-又は4-スルホニルアミノフェニルアラニン誘導体を製造するには、式7、16、25又は26の化合物を、R₉が置換アリール又はヘテロアリール部分である、式31の塩化スルホニルと、不活性溶媒、例えばジクロロメタン中で、非求核性塩基、例えばトリエチルアミン又はピリジンの存在下、約0℃ないし室温で反応させて、化合物7及び26について反応スキーム6に示したとおり、それぞれ、構造32又は33の化合物を得る。これらは、望みであれば、反応スキーム2及び3に上記した一般的方法を用いて、式34及び35の化合物へと更に変換することができる。

【0108】

3-又は4-アミノメチルフェニルアラニンから誘導される化合物を製造するには、反応スキーム7に示した手順を用いてよい。R₁₀が低級アルキルである式36の3-もしくは4-ヒドロキシメチルベンゾアートは、公知化合物であるか、又は公知の方法によって

製造することができ、 $R_{11} \sim R_{13}$ が低級アルキルもしくはフェニルであるシリル化剤、例えば *t*-ブチルジメチルシリルクロリドで、不活性溶媒、例えばジメチルホルムアミド中で、イミダゾールの存在下、約 0℃ で処理して、式 37 のシリル保護された化合物を得る。37 の還元は、適切な様々な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウムを、エーテル又はテトラヒドロフランのような不活性溶媒中で約 0℃ の温度で用いて行い、その後、水性工程を実施して、中間体のアルコールを得、これを、ベンジルアルコールを対応するアルデヒドへと酸化するのに適した、いくつかの酸化剤のいずれ、例えば活性化二酸化マンガンによって酸化して、式 38 のアルデヒドを得ることができる。モノシリル保護されたジオールは、モノシリル化、及び副生物の分離によって、3-又は 4-ヒドロキシメチルベンジルアルコールから代替的に得られる。これに代えて、式 37 のエステルを、低

10

【0109】

式 39 のデヒドロアミノ酸を得るための 38 の反応は、 R_3 が低級アルキルであり、 R_4 が、アルコキシ基、例えばベンジルオキシもしくは *t*-ブトキシであるか、又は本発明の化合物のアシル基の 1 つの一部、例えばオルト置換アリールもしくはヘテロアリールを表す、式 4 のウィッティッヒ試薬による処理によって実施することができる。例えば、適切な塩基、例えばテトラメチルグアニジンの存在下での (±)-N-(ベンジルオキシカルボニル)- α -ホスホグリシントリメチルエステルによる 38 の処理により、式 39 (R_3 = メチル、 R_4 = ベンジルオキシ) のデヒドロアミノ酸が直接得られる。L-アミノ酸 40 への 39 のエナンチオ選択的還元反応は、この目的に適した多くの還元剤のうち 1 種、例えば、最近記載されたエチル-DuPHOS ロジウム試薬を用いることによって実施することができる。本発明の化合物へと 40 を更に変換する最適の手順が R_4 及び R_3 の選択に依存することは、当業者には容易に明白であると思われる。 R_3 が低級アルキルであり、 R_4 がベンジルオキシである場合については、式 41 のアミンへの変換は、好都合には、還元剤としてのギ酸アンモニウムの存在下、適切な溶媒、例えばメタノール中での Pd (C) 上での 40 の接触転移水素化によって実施することができる。式 11 のカルボン酸による 41 のアシル化は、反応スキーム 2 に上記されたとおりに実施して、式 42 の化合物を得ることができる。シリル保護基の除去の条件は、 $R_{11} \sim R_{13}$ の特定の選択に依存することになる。 R_{11} 、 R_{12} = メチル、かつ R_{13} = *t*-ブチルの場合、この基は、 R_3 の選択に適切である溶媒、例えば、 R_3 がメチルである場合は、メタノール中での強酸、例えば塩酸による処理によって、容易に除去される。

20

30

【0110】

得られる式 43 のベンジル性アルコールは、類似の変換のために充分に確立された手順を用いて、式 45 のアミンへと変換することができる。例えば、式 43 のアルコールは、プロトン受容体、例えばピリジンの存在下でのメタンスルホンクロリドによる処理、次いで、ジメチルホルムアミドのような極性非プロトン性溶媒中でのアルカリ金属アジ化物、例えばアジ化ナトリウムによる置換によって、離脱基、例えばメシラートへと変換することができる。これに代えて、式 44 のアジ化物への 43 からの変換は、Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J., J. Org. Chem. 1993, 58, 5886-5888 に記載のとおり、ジフェニルホスホロアジダートによる処理によって直接実施することができる。式 45 のアミンへのアジ化物 44 の還元は、アジ化物からアミンへの変換に適した多数の手段、例えば、ジクロロメタン又は THF のような不活性溶媒中でのホスフィン、例えばトリフェニルホスフィンによる処理の後、水性工程、又は低級アルカノールもしくはテトラヒドロフランのような、接触水素化に適した溶媒中での適切な触媒、例えば Pd-C 上での接触水素化によって、実施することができる。得られる式 45 のアミンは、他の反応スキームに記載された遊離アミンに適用できる手順を用いて、対応する本発明の化合物へと変換することができる。例えば、反応スキーム 2 に記載された条件下での、式 8 のカルボン酸との 45 のカップリングにより、

40

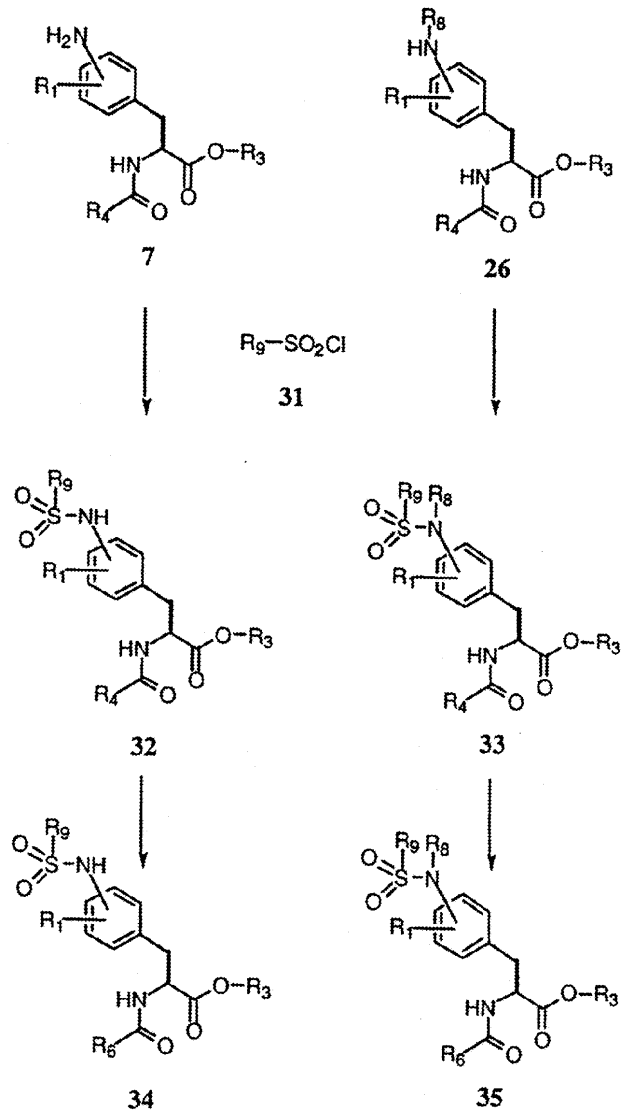
50

式 46 のアミドが得られ、望みであれば、それを、反応スキーム 2 に記載されたとおり、塩基で触媒される加水分解によって、式 47 の酸へと更に変換する。

【0111】

【化 60】

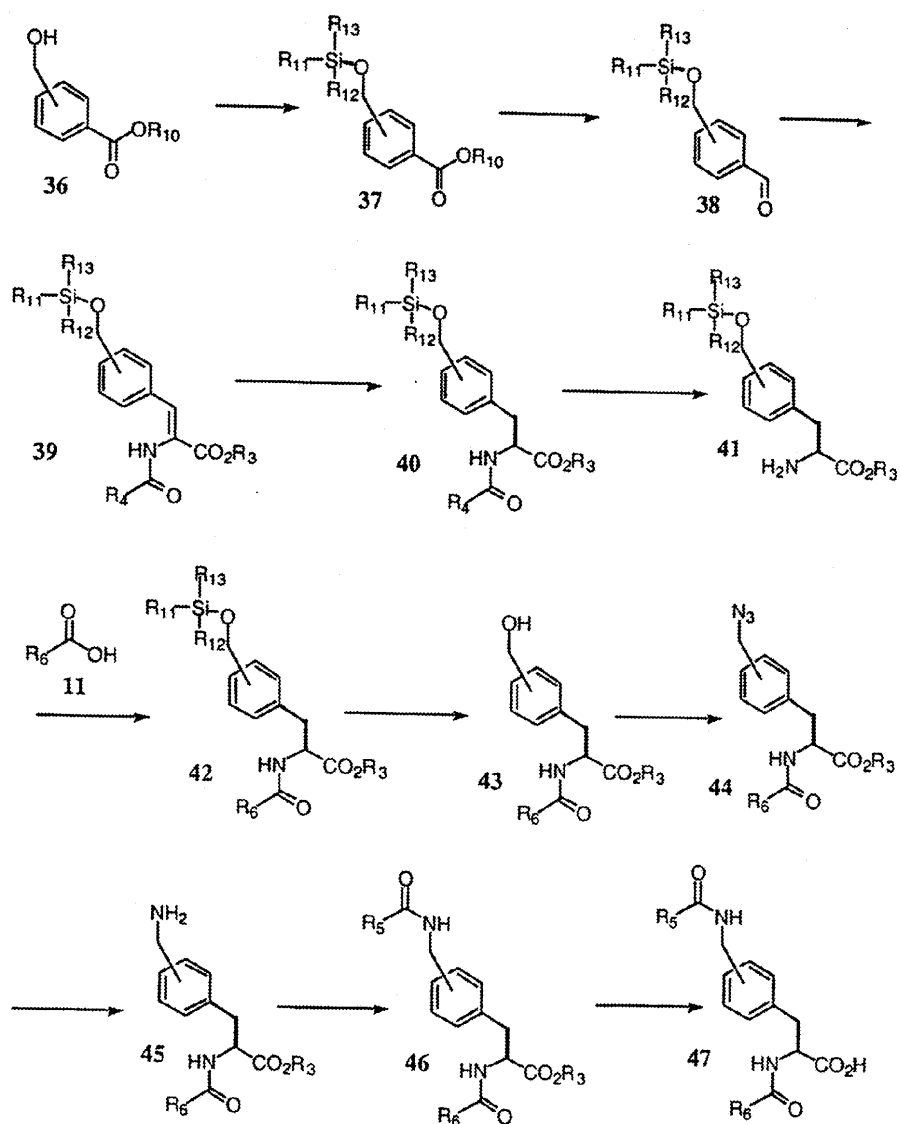
反応スキーム 6



【0112】

【化 61】

反応スキーム 7



【0113】

尿素誘導体を合成するには、式26の化合物を、R₁₄が、置換アリール、置換ヘテロアリール又は置換低級アルキルである、潜在的に反応性に富む置換基を慣用の保護基対策を用いて適宜保護した、式49のイソシアン酸エステルにより、適切な不活性溶媒、例えばジクロロメタン中で処理して、式50の尿素を得る。より一般的には、式26の化合物を、ホスゲン等価体、例えばトリホスゲンにより、非求核性プロトン受容体、例えばジイソ

プロピルエチルアミンの存在下、ジクロロメタンのような不活性溶媒中で処理して、式48の中間体を得ることができる。その後の、R₁₅及びR₁₆が、独立に、水素、置換低級アルキル、置換アリール、置換ヘテロアリールであるか、又は一緒になって、置換5、6もしくは7員環を形成する、式51のアミンによる式48の化合物の処理によって、式52の化合物を得る。望みであるならば、本発明の化合物への50又は51の更なる変換は、反応スキーム5に記載されたとおりに実施することができる。

【0114】

【化62】

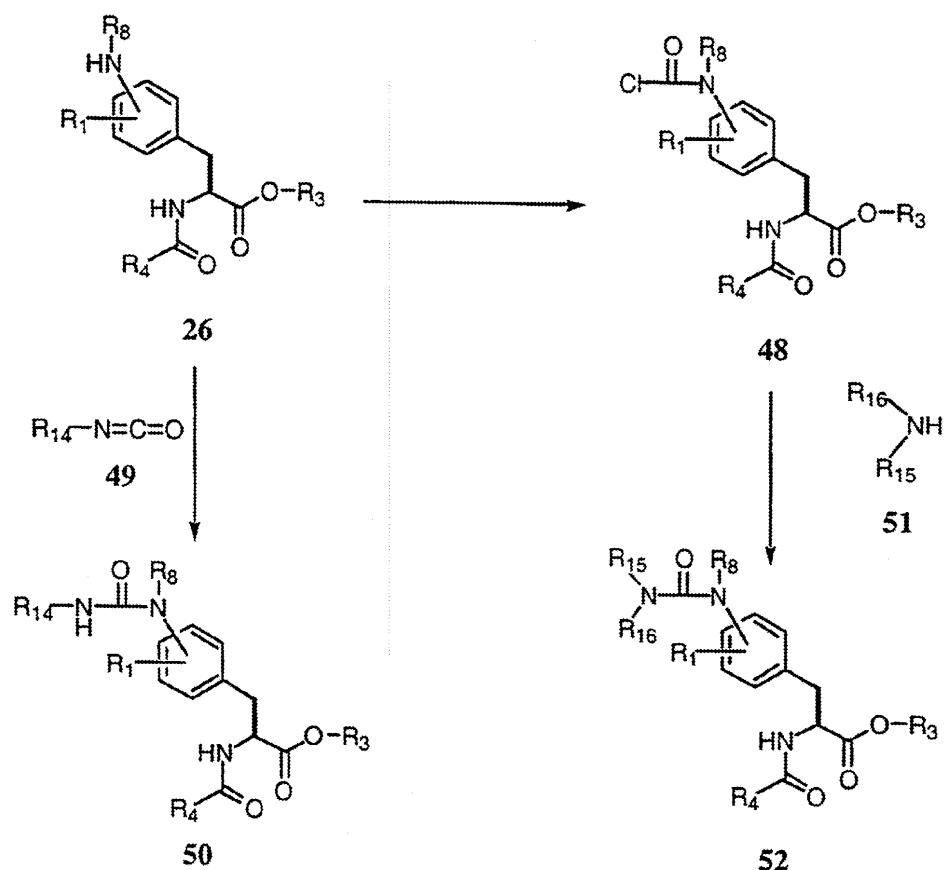
10

20

30

40

反応スキーム 8



【0115】

イミドを合成するには、R₁ が、H又は低級アルキルであり、R₆ が、前記に定義のとおりであり、R₇ " が、H、もしくは置換ベンジル、*tert*-ブチル、アリルなどのように容易に開裂除去し得る基であるか、又はプロドラッグのエステルが最終生成物として望まれる場合は、そのエステルの基、例えばエチルである、構造53のアミノフェニルアラニン誘導体を用いる。式53の化合物は、反応スキーム2に上記された中間体から容易に得ることができる。不活性溶媒、例えばジクロロメタン中での、式53の化合物と式54の環状無水物との反応により、式55の開環中間体を得られる。54が意味する構造は、縮合芳香環又は複素芳香環を組み込んでよい、二環式の分子を包含する。54に代えて、環状イミドを形成できるジカルボン酸を用いることも可能である。後者の場合は、縮合剤、例えばカルボニルジイミダゾールを、第一工程で用いなければならない。脱水環化を実施できるカルボニルジイミダゾールのような試薬による、式55の化合物の処理により、式56のイミドを得られる。式54の無水物に存在した官能基のそれ以上の操作、及びR₇ " の修飾を、イミド官能基の存在と適合し得る標準的な化学を用いて、望みに応じて化合物56で実施して、更に類似体を得ることができる。

【0116】

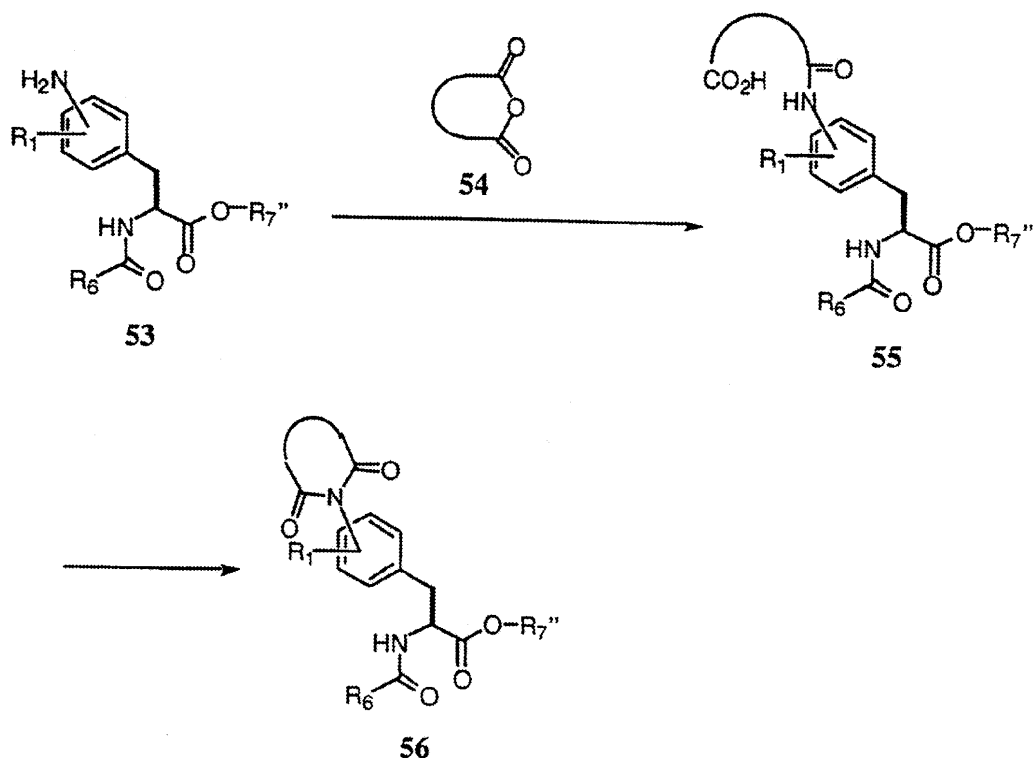
R₁ がハロゲン、好ましくはクロロである、本発明の化合物を合成するには、適切なハロゲン原子を、分子中の追加の官能性の性質に応じて、合成の途中の様々な時点で挿入することができる。例えば、R₁ が水素である、式6の化合物は、プロトン受容体、例えば酢酸ナトリウムの存在下で、穏やかな塩素化剤、例えばN-クロロスクシンイミドで処理して、R₁ がクロロである、対応する式6の化合物を得ることができる。6を3-アミノ-L-フェニルアラニンから誘導する場合は、位置異性体の混合物が結果的に生じることがあり、これらは、合成全体の好都合な時点で分離してよい。上記のスキームに記載されたその他の中間体は、特定の目的分子のためのハロゲン化に更に適した出発材料であり得る

。個々の候補となる出発物質の特定の長所は、当業者には明らかであると思われる。

【0117】

【化63】

反応スキーム9



【0118】

反応スキーム10に記載された、式62のチアゾリジノンを合成するには、 R_6 及び R_7 が前記に定義されたとおりである、構造16のアミノフェニルアラニン誘導体を用いることができる。16と、 R_{20} が水素、低級アルキル又はアリールであり得る、式59の α -メルカプトカルボン酸、例えば α -メルカプト酢酸、及び R_{21} がアルキル、ヒドロキシアルキル又は置換アリール基であり得る、式60のアルデヒド、例えばベンズアルデヒドとの、ベンゼン、THF又は低級アルコール、例えばメタノールのような適切な溶媒中での、4 Å分子ふるいのような水捕集剤の存在下、60～80℃での反応により、式61の化合物が得られる。化合物61は、 R_7 の性質によっては、本発明の化合物であり、又は適切な加水分解の手順によって、例えば R_7 が低級アルキルである場合、水性アルコール中での過剰なアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムによる処理によって、本発明の化合物へと変換することができる。 R_7 が、固相合成に適した樹脂を表すとき、適切な加水分解条件は、樹脂の選択に依存することになる。ワング樹脂の場合、適切な捕集剤の存在下でのトリフルオロ酢酸による処理によって、式62の酸が得られる。順序は、関連するアニリン、例えば、 R_1 が低級アルキル又はハロゲンである、式7の化合物で開始して、対応するチアゾリジノンを得ることができる。

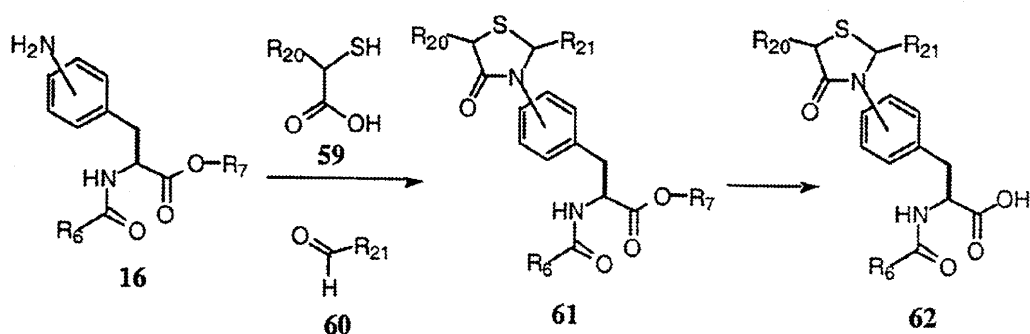
30

40

【0119】

【化64】

反応スキーム 10



10

【0120】

反応スキーム 11 に示した、式 67 のイミダゾリジノン合成するには、 R_6 及び R_7 が前記に定義されたとおりである、構造 16 のアミノフェニルアラニン誘導体を用いてよい。化合物 16 は、反応スキーム 3 に記載された合成を経由して、容易に得ることができる。この化合物を、式 63 の N-保護 α -アミノ酸と結合させることができるが、式中、 R_{22} は低級アルキル又はアリール基であり、 R_{23} は、天然又は非天然の D-もしくは L- α -アミノ酸の側鎖であることができるか、あるいは R_{22} 及び R_{23} は、一緒になって、環、例えばプロリン又はピペコリン酸の環を形成することができ、 R_{24} は、 R_6 、 R_7 、 R_{22} 及び R_{23} の特定の選択に適した、標準的アミン保護基、例えば t-ブトキシカルボニルであってよい。このカップリング反応は、標準的なペプチドカップリング条件、例えば、 0°C ないし室温の温度で、DMF のような極性非プロトン性溶媒中の DIEA の存在下で HBTU を用いて実施して、式 64 の化合物を得ることができる。保護基 R_{24} の性質によっては、適切な脱保護法を用いて、式 65 の化合物を得る。保護基 R_{24} が Boc 基である場合、脱保護は、室温でのジオキサン中の HCl との 64 の反応によって実施することができる。化合物 65 と、 R_{21} が上記に定義されたとおりである、式 60 のアルデヒドとの、適切な溶媒、例えば THF 中での、 $4\text{ \AA}$ 分子ふるいのような水捕集剤の存在下、 $60\sim 80^\circ\text{C}$ での反応により、式 66 の化合物が得られる。化合物 66 は、 R_7 の性質によっては、本発明の化合物であり、又は適切な加水分解の手順によって、例えば R_7 が低級アルキルである場合、水性アルコール中でのアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリウムによる処理による加水分解により本発明の化合物へと変換して、式 67 のカルボン酸を得ることができる。

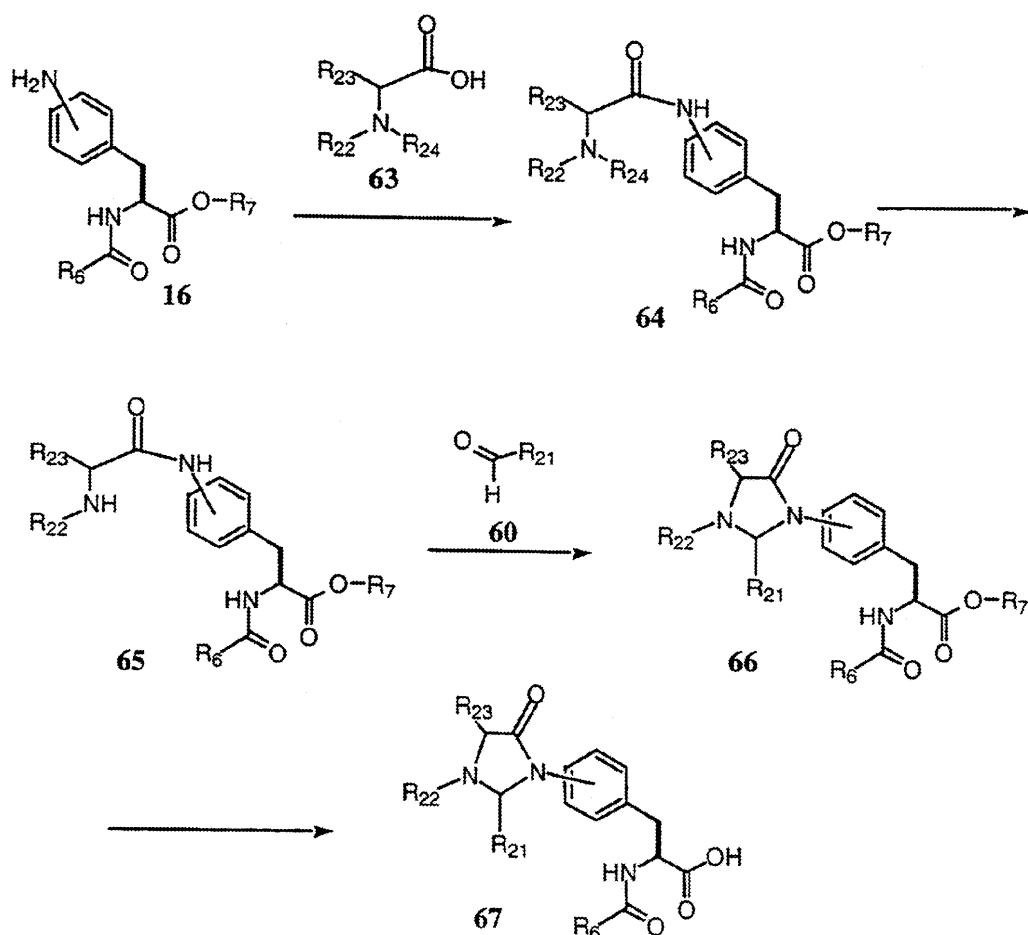
20

30

【0121】

【化 65】

反応スキーム 11



10

20

【0122】

反応スキーム 12 に示した、式 68 のイミダゾリジノン合成するには、 R_6 及び R_7 が前記に定義されたとおりである、構造 16 のアミノフェニルアラニン誘導体を用いる。化合物 16 は、 R_7 が低級アルキルである場合は、反応スキーム 3 に記載された合成を経由して、容易に得ることができる。この化合物は、 R_{25} が、天然又は非天然の D-もしくは L- α -アミノ酸の側鎖であることができ、 R_{26} が、ペプチド化学で慣用される種類の窒素保護基、例えば Fmoc である、式 69 の N-保護 α -アミノ酸と、標準的なペプチドカップリング条件、例えば、0℃ないし室温の温度で、DMF のような極性非プロトン性溶媒中の DIPEA の存在下で HBTU を用いて結合させて、式 70 の化合物とすることができる。保護基 R_{26} の性質によっては、適切な脱保護法を用いて、式 71 の化合物を得る。保護基 R_{26} が、Fmoc 基である場合は、ペプチド化学を实践する者には周知である、標準的な塩基処理、例えば DMF 中のピペリジンによるそれを用いて、70 から除去して、式 71 のアミンを得る。次いで、化合物 71 を、ジクロロメタン又は THF のような適切な溶媒中で、4 Å 分子ふるいのような水捕集剤の存在下、25~60℃で、 R_{21} が上記に定義されたとおりである、アルデヒド 60 と反応させて、式 72 のイミンを得ることができる。次いで、イミン 72 を、 R_{27} がアルキル又はアリール基であることができる、式 74 の塩化アシルのようなアシル化剤により、DIPEA 又は DBU のような塩基の存在下、ジクロロメタン又は THF のような適切な溶媒中で 25~60℃で処理して、式 73 のアシルイミダゾリジノンを得る。これに代えて、酸無水物又は混合無水物のような反応性アシル化基を、この反応に用いてもよい。化合物 73 は、本発明の化合物であり、又は R_7 の性質に応じて、適切な加水分解の手順によって、例えば R_7 が低級アルキルである場合、水性アルコール中でのアルカリ金属水酸化物、例えば水酸化ナトリ

30

40

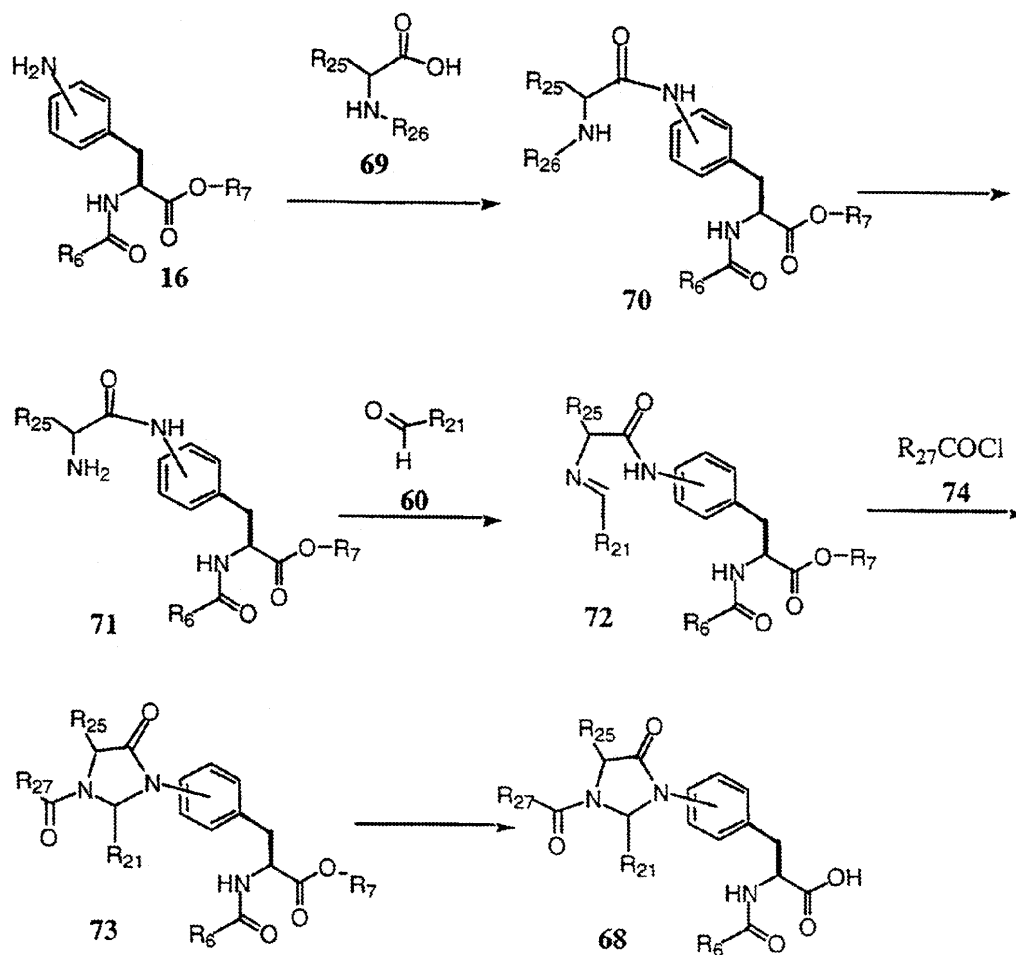
50

ウムによる処理による加水分解によって、本発明の化合物へ変換し、酸性化の後に式 68 のカルボン酸とすることができる。順序は、関連するアニリン、例えば、 R_1 が低級アルキル又はハロゲンである式 7 の化合物で開始して、対応する 3-アシルイミダゾリジノンを得る。

【0123】

【化66】

反応スキーム 12



【0124】

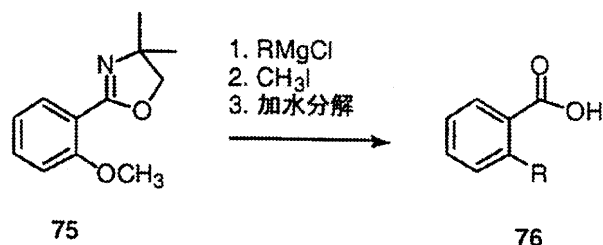
商業的に入手できないオルト置換安息香酸誘導体は、慣用の手段によって製造することができる。例えば、オルト置換ヨウ化アリール又はトリフラートを、一酸化炭素、及び適切なパラジウム触媒の存在下でカルボニル化する。そのようなヨウ化物又はトリフラート中間体の製造は、望みの特定の置換形式に依存し、アニリンの直接ヨウ素化、又はジアゾ化と、その後の、ヨウ素源、例えばヨウ化カリウムによる処理によって得られる。トリフラートは、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンのような塩基の存在下、不活性溶媒中でのトリフルオロメタンスルホン酸無水物による処理のような、慣用の手段によって、対応するフェノールから誘導してよい。オルト置換安息香酸を得るその他の手段は、アルキルグリニャール試薬による 75 のような 2-メトキシフェニルオキサゾリン誘導体の処理とその後の、Meyers, A. I., Gabel, R., Mihelick, E. D., J. Org. Chem. 1978, 43, 1372-1379 に記載の一般の手順に従う、オキサゾリン環の加水分解を伴い、式 76 の酸を得る。2-又は 2, 6-ジ置換ベンズニトリルも、対応する安息香酸への好都合な前駆体として役立つ。高度に立体障害されたニトリル類、例えば 2-クロロ-6-メチルベンズニトリルの場

合は、酸性又は塩基性条件下での慣用の加水分解は、困難であり、対応するベンズアルデヒドへのDIBAL還元とその後の、クロム酸化剤を用いた酸化によって、より優れた結果が得られる。

【0125】

【化67】

反応スキーム 13



10

【0126】

(総論)

融点は、Thomas-Hoover装置で計測し、241旋光計である。¹H-NMRスペクトルは、テトラメチルシラン(TMS)を内部標準として用いて、Varian XL-200及びUnityplus 400MHz分光計で記録した。電子衝撃(EI、70eV)及び高速原子衝撃(FAB)質量スペクトルは、VG Autospec又はVG 70E-HF質量分析計で計測した。カラムクロマトグラフィーに用いたシリカゲルは、フラッシュクロマトグラフィー用の、MallinkrodtのSilicar 230-400メッシュのシリカゲルであり；カラムは、0~5psiの窒素頭の下で流れを支援して流下させた。薄層クロマトグラムは、ガラス薄層で未補正で実施した。旋光は、E. Merckが供給した(E. Merck No. 1. 05719)とおりの、シリカゲルで被覆したパーキン-エルマーモデル層プレートで決定し、I₂蒸気への露出、又は水性エタノール中のリンモリブデン酸(PMA)によるか、もしくはCl₂への露出後の4, 4'-テトラメチルジアミノジフェニルメタン試薬(E. Von Arx, M. Faupel & M. Brugger, J. Chromatography, 1976, 120, 224-228により調製)によるかのいずれかでの吹付けによって、検分箱内での254nm UV光の下で視認することによって視覚化した。

20

30

【0127】

逆相高圧液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)は、3×30cmのWaters Delta Pakという15μMのC-18カラムを用いた、アセトニトリル：水(それぞれ0.75% TFAを含有)の、代表的には5~90%のアセトニトリルの勾配を用いた、40ml/分の流速で35~40分間のWaters Delta Prep 4000、又は41.4×300mm、8μMのDynamax(登録商標)C-18カラムを用いた、49ml/分の流速、及び上記と類似のアセトニトリル：水の勾配でのRainin HPLCのいずれかを用いて実施した。HPLCの条件は、代表的には、フォーマット(5-95-35-214)に記載されており；これは、水中の5%から95%までのアセトニトリルの35分間にわたる線形勾配を意味するが、この間、流出物をUV検出器で214nmの波長で監視した。

40

【0128】

塩化メチレン(ジクロロメタン)、2-プロパノール、DMF、THF、トルエン、ヘキサン、エーテル及びメタノールは、フィッシャーの試薬グレードのものであり、特筆された以外は、更に精製することなく用いた。アセトニトリルは、フィッシャーのHPLCグレードであり、そのまま用いた。

【0129】

50

(定義)

THF：テトラヒドロフラン、

DMF：N，N-ジメチルホルムアミド、

HOBt：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、

BOP：〔(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシ〕トリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウム=ヘキサフルオロホスファート、

HATU：O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,3,3,3-テトラメチルウロニウム=ヘキサフルオロホスファート、

HBTU：O-ベンゾトリアゾール-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム=ヘキサフルオロホスファート、

DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン、

DMAp：4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、

DPPA：アジ化ジフェニルホスホリル

DPPP：1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、

DBU：1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカー7-エン、

NaH：水素化ナトリウム

ブライン：飽和塩化ナトリウム水溶液、

TLc：薄層クロマトグラフィー、

LDA：リチウムジイソプロピルアミド

BOP-Cl：ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィнокロリド、

NMP：N-メチルピロリジノン

【0130】

実施例

実施例1. 4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-N-〔(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステルの合成
ジクロロメタン(20 mL)中の4-アミノ-N-〔(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステル(2.6 g、8.6 mmol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(2.3 mL、13 mmol)、次いで2,6-ジクロロベンゾイルクロリド(1.99 g、9.5 mmol)を室温にて添加した。混合物を15時間攪拌し、その時点において白色沈殿が形成された。混合物を30 mLのジクロロメタン及び50 mLの水にて希釈した。層を分離し、水性層をジクロロメタン(2×50 mL)により抽出した。合わせた抽出物を、ブラインにて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。溶媒の濾過及び濃縮により、4.03 g(定量的)の4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-N-〔(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステルを、白色固体として得た：融点148~151℃。

【0131】

実施例2. 4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩の合成

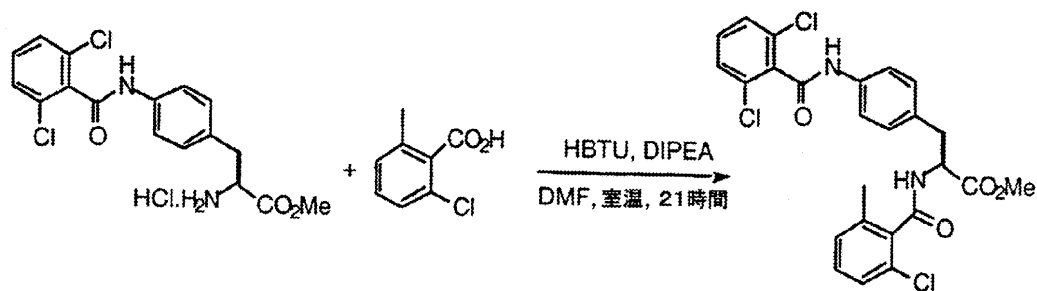
4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-N-〔(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステル(1.86 g、4.0 mmol)を、ジオキサン中で室温にて10 mLの4規定塩酸にて処理した。5分後に固体が溶液となり、混合物を1時間攪拌し、25 mLのエチルエーテルを添加して生成物を沈殿させた。固体を濾過により集め、ヘキサンにて洗浄した。得られた水性的なゴム状の固体を50 mLのメタノールに溶解し、濃縮した。高真空下で乾燥後、4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩(1.64 g、97%)を明黄色固体として得た。融点158~161℃。

【0132】

実施例3. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステルの合成

【0133】

【化68】



10

【0134】

DMF (12 mL) 中の 4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩 (1.23 g、3.05 mmol)、2-クロロ-6-メチル安息香酸 (0.50 g、2.93 mmol)、HBTU (1.16 g、3.05 mmol) 及び DIPEA (1.33 mL、7.6 mmol) の溶液を室温にて 15 時間攪拌した。該混合物を酢酸エチル (250 mL) にて希釈し、0.5 規定 HCl (2×80 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (2×80 mL) 及びブライン (2×80 mL) にて洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた。溶液を濾過し、濃縮して黄色のゴム状物質を得、これを酢酸エチル-ヘキサンから結晶化して、次の工程にて使用するために適した N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニン メチルエステル (0.75 g) を得た。母液を濃縮し、1:1 酢酸エチル:ヘキサンにて溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、更に 0.625 g を得た。

20

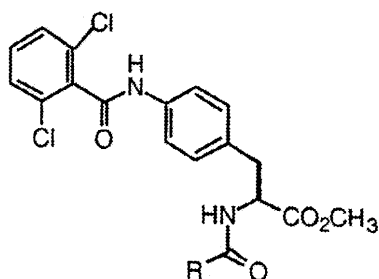
【0135】

実施例 4~12. 以下に示す化合物を、4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩及び適切な安息香酸誘導体から、実施例 3 に記述された方法に従って調製した。

30

【0136】

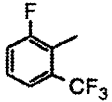
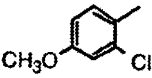
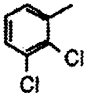
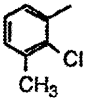
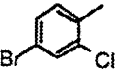
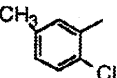
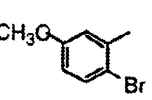
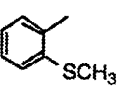
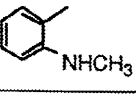
【化69】



40

【0137】

【表1】

実施例	R	収率	HRMS 測定質量	HRMS 計算質量
4		96	557.0657	557.0658
5		85	525.0596	525.0594
6		84	539.0090	539.0099
7		86	519.0633	519.0645
8		89	582.9581	582.9599
9		83	519.0633	519.0645
10		98	579.0071	579.0089
11		99	517.0742	517.0755
12		80	500.1144	500.1144

【0138】

実施例13. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ]-L-フェニルアラニンの合成

エタノール (45 mL) 中の N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ]-L-フェニルアラニン メチルエステル (1.31 g、2.6 mmol) の溶液及び 1.0 規定水酸化ナトリウム (45 mL、45 mmol) を室温にて一夜攪拌し、透明な溶液を得た。混合物を 1 規定塩酸にて中和して 1.28 g の白色固体を沈殿させた。母液を酢酸エチル (2×50 mL) により抽出し、合わせた抽出物を飽和ブラインにて洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させて 0.56 g を得た。酢酸エチルからの再結晶の最初の収穫物として、N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ]-L-フェニルアラニン (0.77 g) を得た。酢酸エチルからの再結晶の第 2 の収穫物として、更に 0.20 g を得た。FAB HRMS: 測定質量 505.0483。計算質量 505.0488 (M+H)。

【0139】

実施例14. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ]-L-フェニルアラニンナトリウム塩の合成

1.0 規定 NaOH (0.3 mL) 中の N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-

－〔〔(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕－L-フェニルアラニン (0.15 g) の溶液を、水、次いで水中の40-50%メタノールにて溶出するC-18逆相シリカゲル (40~63 μ M、RPシリカゲル60、EM Separationsにより供給、カタログ番号10167) の2×20cm開放カラムにかけて、N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-〔〔(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニンナトリウム塩 (147 mg) を、凍結乾燥後に無定形白色固体として得た。

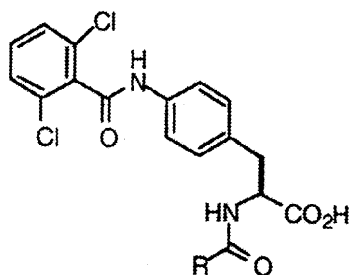
【0140】

実施例15~30. 以下に示される化合物を実施例13に記述される方法を使用して、対応するメチルエステルから調製した。

10

【0141】

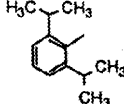
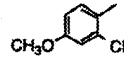
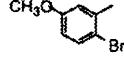
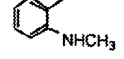
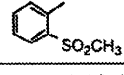
【化70】



20

【0142】

【表2】

実施例	実施例からの出発物質	R	収率 %	HRMS 測定質量	HRMS 計算質量
15	161		76 ¹	507.0868	507.0878
16	4		98	543.0497	543.0501
17	163		79 ¹	513.1354	513.1348
18	165		81	541.1665	541.1661
19	5		86 ²	543.0254	543.0257
20	6		99	524.9939	524.9942
21	7		87	505.0482	505.0488
22	8		58	568.9428	568.9437
23	9		99	505.0486	505.0488
24	10		90	564.9921	564.9932
25	11		82 ²	525.0409	525.0418
26	166		99 ¹	487.0839	487.0827
27	12		86 ²	508.0814	508.0807
28	173		99 ¹	535.0497	535.0497

1. 収率は、実施例 3 及び 4 に記述される方法に従った 2 工程についてである。
 2. 実施例 1 4 に記述されるようにナトリウム塩として単離。

【0143】

実施例 29. 4-[[[(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-N-[[2-(メチルチオ)フェニル]カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステルの合成

酢酸エチル (12 mL) 及び水 (6 mL) 中の 4-[[[(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-N-[[2-(メチルチオ)フェニル]カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル (0.25 g、0.48 mmol) 及びオキシソ (147 mg、0.24 mmol) の溶液を室温にて 2 時間攪拌し、オキシソ (147 mg、0.24 mmol) の第 2 の部分を添加した。該混合物を一夜攪拌し、その時点で TLC (20 : 1 のジクロロメタン : メタノール) により、2 種のスルホキシドに加えて出発物質及び

10

20

30

40

50

スルフォンの存在が示された。層を分離し、水性層を酢酸エチルにより抽出し、合わせた抽出物を飽和ブラインにて洗浄し、乾燥させた (Na_2SO_4)。濃縮後の残渣を 20 : 1 のジクロロメタン : メタノールにて溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N-[[2-(メチルスルフィニル) フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル (218 mg) を、ジアステレオマーの混合物として得た。

【0144】

実施例 30. 4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N-[[2-(メチルスルフィニル) フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニンの合成

加水分解を、実施例 13 に記述されるように実施した。4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N-[[2-(メチルスルフィニル) フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル (214 mg、0.41 mmol) から出発し、生成物のアセトニトリル : 水により溶出する RP HPLC による単離及び引き続き凍結乾燥により、より極性のジアステレオマー、4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N-[[2-(メチルスルフィニル) フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニン (63.6 mg) を、無定形固体、HR MS : 測定質量 541.0385、計算質量 541.0368 ($\text{M} + \text{Na}$) として得、引き続いてより極性の低いジアステレオマー (74.2 mg)、HR MS : 測定質量 541.0351、計算質量 541.0368 ($\text{M} + \text{Na}$) を得た。

【0145】

実施例 31. 4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N-[[(2-フェニルメチル) フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニンの合成

a. DMF (20 mL) 中の 4-[[(2-プロペニルオキシ) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニン メチルエステル (935 mg、3.54 mmol)、HOAT (658 mg、5.31 mmol)、2-ベンジル安息香酸 (1.13 g、5.31 mmol) 及び DCC (1.09 g、5.31 mmol) の溶液を室温にて一夜攪拌した。混合物を水にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。合わせた抽出物を水及び飽和ブラインにて洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させた。残渣を少量のジクロロメタン及びメタノールを含む酢酸エチルから再結晶し、次の工程にて使用するために適した 4-[[(2-プロペニルオキシ) カルボニル] アミノ] -N-[[(2-フェニルメチル) フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニン (1.21 g、74%) を得た。

【0146】

b. アルゴンを、45 mL のジクロロメタン中の 4-[[(2-プロペニルオキシ) カルボニル] アミノ] -N-[[(2-フェニルメチル) フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニンメチルエステル (1.21 g、2.63 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (61 mg、0.053 mmol) の溶液に 5 分間通気し、トリブチルスズ ヒドリド (800 μL 、2.9 mmol) を添加した。室温にて 1.5 時間後、混合物をジクロロメタン (50 mL) にて希釈し、飽和 NaHCO_3 及びブラインにて洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、エーテル及びヘキサンを添加して 99 mg の白色固体を沈殿させた。濾液を濃縮し、残渣をジクロロメタンから再結晶して 4-アミノ-N-[[(2-フェニルメチル) フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル (594 mg) を得た。

【0147】

c. 5 mL のジクロロメタン中の 4-アミノ-N-[[(2-フェニルメチル) フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル (200 mg、0.52 mmol)、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (131 mg、0.62 mmol) 及びトリエチルアミン (108 μL 、0.78 mmol) の混合物を室温にて 6 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (10 mL) にて希釈し、水及び飽和ブラインにて洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、残渣を、ヘキサン中の 20 ~ 60 % 酢酸エチルにて溶

10

20

30

40

50

出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけ、4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [[(2-フェニルメチル) フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル (195 mg) を灰白色固体として得た。

【0148】

d. THF:メタノール:水 (6 mL、3:1:1) 中の4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [[(2-フェニルメチル) フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル (195 mg、1.4 mmol) 及び水酸化リチウム (33.5 mg、1.4 mmol) の溶液を室温にて一夜攪拌し、濃縮した。残渣を1規定HCl水溶液にて10分間摩砕し、固体を遠心分離により集め、水及びエーテルにて洗浄して4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [[(2-フェニルメチル) フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニン (165 mg) を白色粉末として得、これはHPLC分析によって97%の純度であった。FAB MS 569 (M+Na) (1Cl)、547 (M+H) (1Cl)。

10

【0149】

実施例32. 4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [[2-クロロ-4-[[(3-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ] カルボニル] フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニンの合成

【0150】

a. 不活性雰囲気下で、ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の3-クロロ-4-メトキシカルボニル安息香酸 (1.13 g、5.27 mmol)、3-ヒドロキシベンジルアミン塩酸塩 (0.85 g、5.35 mmol) 及びHBTU (2.08 g、5.485 mmol) の溶液を攪拌しつつ、DIPEA (3.54 mL、26.33 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて一夜攪拌し、次いで揮発成分を真空下で除去した。コハク色の油状残渣を、酢酸エチル (50 mL) 及び0.5規定HCl (30 mL) の間で分配させ、有機抽出物をブライン (30 mL)、飽和NaHCO₃ 溶液 (30 mL) 及びブライン (30 mL) にて順次洗浄した。水性層を酢酸エチル (30 mL) にて順次逆洗浄した。合わせ、乾燥 (MgSO₄) させた有機層の蒸発により、1.7 gの粗生成物を得た。この物質をクロマトグラフィー (シリカゲル; 50 g) にかけ、酢酸エチル-ヘキサン (2:3) にて溶出してアミドを無色油状物 (1.3 g) として得た。ヘーテル-ヘキサンからの結晶化により、1.12 gの2-クロロ-4-[[(3-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル] 安息香酸 メチルエステルが無色固体として得られた。FAB HRMS: (C₁₆H₁₄ClNO₄) 測定質量320.0681、計算質量320.0689 (M+H)。

20

30

【0151】

b. 0.5規定水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) 中の2-クロロ-4-[[(3-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル] 安息香酸 メチルエステル (900 mg; 2.82 mmol) の溶液を、アルゴン下で、室温にて攪拌した。2時間後、溶液を1規定HCl (11 mL) にて酸性化し、得られた無色固体を濾過し、水にて洗浄し、真空下で乾燥させて840 mgの2-クロロ-4-[[(3-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル] 安息香酸を得た。FAB HRMS: (C₁₅H₁₂ClNO₄) 測定質量306.0548、計算質量306.0533 (M+H)。

40

【0152】

c. アルゴン雰囲気において、ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の2-クロロ-4-[[(3-ヒドロキシフェニル) アミノ] カルボニル] 安息香酸 (45 mg; 0.1472 mmol)、4-(2, 6-ジクロロベンゾイルアミノ) -L-フェニルアラニンメチルエステル (60 mg; 0.1488 mmol) 及びHBTU (59 mg; 0.16 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (0.102 mL; 0.585 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて17時間攪拌し、次いで真空下で濃縮乾固し、残渣をジクロロメタン (25 mL) 及び0.5規定HCl (10 mL) の間で分配させた。有機層を水にて洗浄し、水性層を次いでジクロロメタンにて逆洗浄した。合わせたジクロロメタン抽出物を

50

乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させて 80 mg の粗物質を得、これをメタノール-酢酸エチルから結晶化して 38 mg の N-〔〔2-クロロ-4-〔〔(3-ヒドロキシフェニル)アミノ〕カルボニル〕フェニル〕カルボニル〕-4-〔〔(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステルを得た。融点 230 ~ 232 °C。FAB HRMS: ($\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_6$) 測定質量 654.0952、計算質量 654.0965 (M+H)。

【0153】

d. メタノール (0.35 mL) 及びテトラヒドロフラン (0.35 mL) 中の N-〔〔2-クロロ-4-〔〔(3-ヒドロキシフェニル)アミノ〕カルボニル〕フェニル〕カルボニル〕-4-〔〔(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル (35 mg; 0.053 mmol) の溶液を、1 規定水酸化リチウム水溶液 (0.16 mL) により処理し、混合物をアルゴン下、室温にて 90 分間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、次いで水 (5 mL) にて希釈し、ジエチルエーテル (2 × 5 mL) により抽出した。分離された水性層を 1 規定 HCl (0.18 mL) にて酸性化し、得られた無色固体を濾別し、水にて洗浄し、乾燥させて 29 mg の N-〔〔2-クロロ-4-〔〔(3-ヒドロキシフェニル)アミノ〕カルボニル〕フェニル〕カルボニル〕-4-〔〔(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニンを得た。FAB HRMS: ($\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_6$) 測定質量 640.0821、計算質量 640.0809 (M+H)。

【0154】

実施例 33. 4-〔〔(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-N-〔〔2-クロロ-4-〔5-〔〔(3-ヒドロキシフェニル)メチル〕アミノ〕-1H-テトラゾール-1-イル〕フェニル〕カルボニル〕-L-フェニルアラニンの合成

a. 無水酢酸 (100 mL; 1.06 mol) 中の 3-ヒドロキシフェニル酢酸 (10.2 g; 67 mmol) の攪拌懸濁物を、無水条件下でピリジン (0.5 mL) により処理した。穏やかな発熱反応において、固体は数分間で溶解し、混合物を 40 °C に 5 時間維持した。反応物を真空下で約半分の体積まで濃縮し、次いで水 (30 g) を氷片の形態で温度が < 45 °C に維持される速度で添加した。発熱が収まった際に水の第 2 の部分 (200 mL) をゆっくり添加し、混合物を更に 30 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、水にて洗浄し、真空下、 P_2O_5 にて一定重量となるまで乾燥させ、3-アセトキシフェニル酢酸 (11.7 g) を得、これを更なる精製無しに使用した、

【0155】

不活性雰囲気において、ベンゼン (25 mL) 中の上記 3-アセトキシフェニル酢酸 (1.942 g; 10 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (2.8 g; 10.17 mmol) 及び DIPEA (1.92 mL; 11 mmol) の溶液を室温において 1 時間攪拌し、次いで反応温度を 70 °C までゆっくり上昇させた。反応温度が約 55 °C に達すると気体発生が明らかになり始め、反応温度が 70 °C に近づくとかなり激しくなった。その温度において 30 分間で、気体発生が停止し、形成された 3-アセトキシベンジルイソシアネートを含む反応溶液を 40 °C に冷却した。DIPEA の残る部分 (3.84 mL; 22 mmol) 及び続いて 4-アミノ-2-クロロ安息香酸メチルエステル塩酸塩 (2.95 g; 13.3 mmol) を添加し、褐色がかった紫色の溶液をアルゴン下で還流しつつ一夜攪拌、加熱した。反応混合物を冷却し、ベンゼン (50 mL) にて希釈し、1 規定 HCl (50 mL) 及び希釈ブラインにて順に洗浄した。水性層をベンゼンにて再抽出し、次いで合わせて乾燥 (MgSO_4) させた有機抽出物を蒸発させ、粗製残渣を HPLC (シリカゲル; 酢酸エチル-ヘキサン-2:3) により精製した。適切な画分の蒸発により、3.24 g の固体尿素が得られ、次いでこれをジクロロメタン-酢酸エチルから再結晶して 4-〔3-(3-アセトキシベンジル)ウレイド〕-2-クロロ安息香酸メチルエステル (2.71 g) を無色固体として得た。融点 113 ~ 114 °C。FAB HRMS: ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_5$) 測定質量 377.0898、計算質量 377.0905 (M+H)。

10

20

30

40

50

【0156】

b. 乾燥アルゴン雰囲気において、乾燥THF (30 mL) 中のトリフェニルホスフィン (1.684 g; 6.42 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート (1.13 g; 6.42 mmol) 及び4-[3-(3-アセトキシベンジル)ウレイド]-2-クロロ安息香酸メチルエステル (1.21 g; 3.21 mmol) の溶液を、トリメチルシリルアジド (0.86 mL; 6.48 mmol) にて処理し、室温にて24時間攪拌した。TLCによる反応混合物の試験により、かなりの量の出発物質の存在が示され、したがって、追加量のトリフェニルホスフィン (0.842 g; 3.21 mmol)、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.565 g; 3.21 mmol) 及びトリメチルシリルアジド (0.43 mL; 3.21 mmol) を添加した。反応物を室温にて更に40時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去後、残渣をジクロロメタン (100 mL) 中に取り、水 (2×50 mL) にて洗浄した。水性抽出物をジクロロメタン (50 mL) により逆洗浄し、合わせて乾燥 (MgSO₄) させた抽出物を真空下で蒸発させた。前の実験から、反応により複雑で分離困難な、あるものは脱アセチル化され、及び/又は脱エステル化された数種の生成物の混合物が生じることが確立されていた。したがって、この実験においては残渣をメタノール (30 mL) 及び1規定水酸化リチウム (15 mL) の混合物に溶解し、混合物を室温にて2時間攪拌してエステル及びフェノール性アセテート基の両者の加水分解を完全に行った。揮発性成分のほとんどを減圧下で除去し、次いで塩基性溶液を水 (20 mL) にて希釈し、ジクロロメタン (2×30 mL) により洗浄した。水性層を次いで1規定HCl (16 mL) にて酸性化し、酢酸エチル (2×50 mL) により抽出した。乾燥 (MgSO₄) させた酢酸エチル抽出物を蒸発させ、所望のアミノテトラゾール及びその位置異性体の約4:1混合物である残渣固体 (810 mg) をエーテルから結晶化し、560 mgの2-クロロ-4-[5-[(3-ヒドロキシフェニル)アミノ]テトラゾール-1-イル]安息香酸を無色固体として得た。FAB HRMS: (C₁₅H₁₂ClN₅O₃) 測定質量345.0624、計算質量345.0629 (M+H)。

【0157】

c. アルゴン雰囲気中で、ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の2-クロロ-4-[5-[[[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]アミノ]-1H-テトラゾール-1-イル]安息香酸 (51 mg; 0.15 mmol)、4-[[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニンメチルエステル (60 mg; 0.15 mmol) 及びHBTU (59 mg; 0.1555 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (0.102 mL; 0.585 mmol) を添加した。反応混合物を室温にて17時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣油状物をジクロロメタン (25 mL) 中に取り、0.5規定HCl (10 mL) 及び水 (10 mL) にて順に洗浄した。水性層を次いでジクロロメタンにより逆洗浄した。合わせた有機層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、蒸発させて85 mgの粗生成物を得た。この物質をジクロロメタン-ジクロロエーテルから結晶化し、79 mgの4-[[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-N-[[2-クロロ-4-[5-[[[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]アミノ]-1H-テトラゾール-1-イル]フェニル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステルを、無色固体、融点155~158℃として得た。FAB HRMS: (C₃₂H₂₆Cl₃N₇O₅) 測定質量694.1158、計算質量694.1139 (M+H)。

【0158】

d. 1規定水酸化リチウム水溶液 (0.33 mL) を、メタノール (0.66 mL) 及びTHF (0.66 mL) 中の4-[[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-N-[[2-クロロ-4-[5-[[[(3-ヒドロキシフェニル)メチル]アミノ]-1H-テトラゾール-1-イル]フェニル]カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル (75 mg; 0.108 mmol) の溶液に添加し、混合物を室温にて90分間攪拌した。減圧下で溶媒を取り除いた後、残渣を水 (20 mL) に溶解し、ジエチルエーテル (3×5 mL) にて抽出した。水性層をセライト (Celite) を通して濾過し、次いで1規定HCl (0.35 mL) により酸性化した。得られた無色固体を濾別

し、水により洗浄し、真空下で乾燥させて57mgの4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [[2-クロロ-4-[[(3-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ] -1H-テトラゾール-1-イル] フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニンを得た。FAB HRMS: ($C_{31}H_{24}Cl_3N_7O_5$) 測定質量680.0981、計算質量680.0983 (M+H)。

【0159】

実施例34. 4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [[2-クロロ-4-[[(3-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ] スルホニル] フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニンの合成

a. 室温において、濃HCl (10mL) 中の4-アミノ-2-クロロ安息香酸メチルエステル塩酸塩 (1.11g; 5mmol) の攪拌溶液を、水 (3mL) 中のNaNO₂ (0.42g; 6.09mmol) により一度に処理した。15分後に得られた懸濁物を、水 (1mL) 中のCuCl₂ (0.15g) を含む激しく攪拌される酢酸 (15mL) 中のSO₂ の飽和溶液に、2分間で添加した。直ちに激しい気体発生があり、これは10分後に収まり、そこで反応混合物を氷水 (200mL) にて希釈した。得られた紫色固体を濾別し、水により洗浄し、次いでジクロロメタンに溶解させた。乾燥 (Na₂SO₄) させた溶液を真空下で蒸発させ、残渣物質をシリカゲル (50g) 上でのクロマトグラフィーにかけた。ヘキサン中の30~40%ジエチルエーテルにより溶出される適切な画分を、減圧下で濃縮乾固して1.1gの3-クロロ-4-メトキシカルボニルベンゼンスルホニルクロリドを無色固体として得た。

【0160】

ジクロロメタン (0.5mL) 中の上記3-クロロ-4-メトキシカルボニルベンゼンスルホニルクロリド (0.14g; 0.52mmol) をひとまとめで、ジクロロメタン (0.2mL) 中の3-アセトキシベンジルアミン塩酸塩 (0.105g; 0.52mmol) 及びトリエチルアミン (0.2mL; 1.42mmol) の攪拌溶液に添加した。反応を周囲温度下で90分間進行せしめ、次いでジクロロメタン (20mL) にて希釈し、0.5規定HCl (10mL)、ブライン (10mL)、飽和NaHCO₃ 溶液 (10mL) 及びブライン (10mL) にて順に洗浄した。水性層を次いでジクロロメタン (10mL) により逆洗浄し、合わせて乾燥 (Na₂SO₄) させた有機層を濃縮して0.2gの油状物を得、これをクロマトグラフィー (シリカゲル; 15g) にかけた。生成物をジエチルエーテル-ヘキサン (4:1) 及びジエチルエーテルによりカラムから溶出させて、適切な画分の蒸発後に165mgの4-[[(3-アセトキシベンジルアミノ) スルホニル] -2-クロロ安息香酸メチルエステルを無色固体として得た。FAB HRMS: ($C_{17}H_{16}ClNO_6$) 測定質量398.0469、計算質量398.0465 (M+H)。

【0161】

b. メタノール (3mL) 及びテトラヒドロフラン (3mL) 中の4-[[(3-アセトキシベンジルアミノ) スルホニル] -2-クロロ安息香酸メチルエステル (163mg; 0.41mmol) の攪拌溶液を、室温にて1規定水酸化リチウム水溶液 (1.65mL) により処理した。2時間後に揮発成分を減圧下で除去し、残渣物質を水 (15mL) に溶解し、溶液をセライトを通して濾過した。濾液を1規定HCl (2mL) にて酸性化し、酢酸エチル (3×10mL) にて抽出した。抽出物を次いでブラインにて逆洗浄した後に、それらを合わせ、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で蒸発させて140mgの2-クロロ-4-[[(3-ヒドロキシベンジルアミノ) スルホニル] 安息香酸を得た。生成物の少量の試料を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、無色固体、融点167-169℃を得た。FAB HRMS: ($C_{14}H_{12}ClNO_5$) 測定質量342、計算質量342 (M+H)。

【0162】

c. ジメチルホルムアミド (3mL) 中の2-クロロ-4-[[(3-ヒドロキシベンジルアミノ) スルホニル] 安息香酸 (50mg; 0.146mmol)、4-[[(2, 6

10

20

30

40

50

ージクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニンメチルエステル (60 mg; 0.1486 mmol)、HBTU (5 mg; 0.15 mmol) 及び DIPEA (0.102 mL; 0.585 mmol) の溶液をアルゴン下、室温にて17時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮乾固した。残渣をジクロロメタン (25 mL) 及び0.5規定HCl (25 mL) の間にて分配した。分離された水性相をジクロロメタン (10 mL) により再抽出し、次いで有機抽出物を水 (2×10 mL) にて洗浄した。合わせたジクロロメタン層を乾燥 (Na₂SO₄) させ、蒸発させて90 mgの粗生成物を暗色油状物として得た。油状物のシリカゲル (9 g; 4:1 酢酸エチル-ヘキサン) でのクロマトグラフィーにより、55 mgの4-[[[(2,6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N-[[2-クロロ-4-[[[(3-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ] スルホニル] フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステルを、無色固体として得た。FAB HRMS: (C₃₁H₂₆Cl₃N₃O₇S) 測定質量690.0639、計算質量690.0635 (M+H)。

【0163】

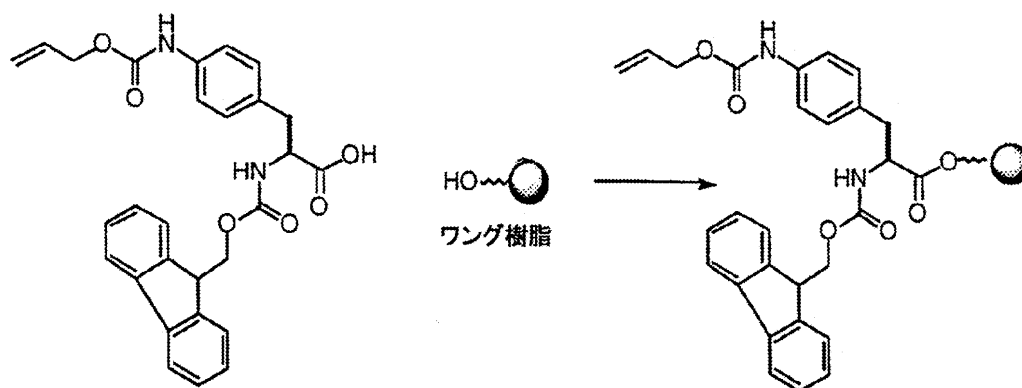
d. 1規定水酸化リチウム水溶液 (0.25 mL) をメタノール (0.5 mL) 及びテトラヒドロフラン (0.35 mL) 中の4-[[[(2,6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N-[[2-クロロ-4-[[[(3-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ] スルホニル] フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル (51 mg; 0.0738 mmol) の溶液に添加した。混合物を室温にて90分間攪拌した後、減圧下で溶媒を取り除いた。最小量のメタノール中の粗生成物を、次いでクロロホルム、メタノール、酢酸及び水 (15:3:1:0.6) の混合物中にて調合されたシリカゲル (5 g) のカラムにかけた。カラムを同じ溶媒混合物により溶出させ、適切な画分を合わせて蒸発させた。残渣を脱イオン水から凍結乾燥して36 mgの4-[[[(2,6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N-[[2-クロロ-4-[[[(3-ヒドロキシフェニル) メチル] アミノ] スルホニル] フェニル] カルボニル] -L-フェニルアラニンを灰白色固体として得た。FAB HRMS: (C₃₀H₂₄Cl₃N₃O₇S) 測定質量676.0482、計算質量676.0479 (M+H)。

【0164】

実施例35. N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] -4-[[[(2-プロペニルオキシ) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニンのワング樹脂への結合

【0165】

【化71】



【0166】

粗ガラスフリットを備えた250 mLの円筒状ガラス製反応容器に10 gのワング (Wang) 樹脂を入れた (負荷係数: 1.15 mmol/g、300メッシュ)。樹脂をジクロロメタン (2×100 mL)、メタノール (2×100 mL) 及びジメチルホルムアミ

10

20

30

40

50

ド (2 × 100 mL) にて洗浄した。膨張した樹脂に、N-メチルピロリドン (70 mL) 中の N-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-4-〔〔(2-プロペニルオキシ)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン (11.2 g; 23 mmol) 及び 2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (8.06 mL; 57.5 mmol) を添加し、混合物を 30 分間激しく振とうした。ピリジン (6.45 mL; 80.5 mmol) を添加し、得られた混合物を 24 時間激しく振とうした。樹脂上に存在する Fmoc の定量的 UV 測定によって、樹脂 1 グラムあたりに、0.75 mmol の N-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-4-〔〔(2-プロペニルオキシ)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニンの置換が見出された。

【0167】

実施例 36. 4-アミノ-N-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニンのワング樹脂上の合成

粗ガラスフリットを備えた 500 mL の円筒状ガラス製反応容器に、実施例 35 にて得られた 10 g の N-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-4-〔〔(2-プロペニルオキシ)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン置換ワング樹脂 (10 g)、並びに乾燥ジクロロメタン (150 mL) 中の Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (1.6 g、2.3 mmol) 及び酢酸 (5 mL、83 mmol) から調製された溶液を入れた。得られた混合物を 30 分間激しく振とうし、続いてトリ-n-ブチルスズ ヒドリド (20 mL、74.3 mmol) を添加した。得られた混合物を 1 時間激しく振とうした。混合物にトリ-n-ブチルスズ ヒドリド (10 mL、37 mmol) を添加した。激しい振とうを 1 時間継続し、混合物を濾過した。得られた樹脂に、乾燥ジクロロメタン (150 mL) 中の Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (1.6 g、2.3 mmol) 及び酢酸 (5 mL、83 mmol) から調製された溶液を添加した。混合物を 30 分間激しく振とうし、続いてトリ-n-ブチルスズ ヒドリド (20 mL、74.3 mmol) を添加した。得られた混合物を 1 時間激しく振とうした。混合物にトリ-n-ブチルスズ ヒドリド (10 mL、37.15 mmol) を添加した。激しい振とうを 1 時間継続した。第 2 の脱保護サイクルの後に、混合物をジクロロメタン (2 × 100 mL)、メタノール (2 × 100 mL) 及びジメチルホルムアミド (2 × 100 mL) にて洗浄し、引き続く工程にて使用するために適したワング樹脂上の 4-アミノ-N-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニンを得た。

【0168】

実施例 37. ワング樹脂上の 4-〔〔(4-キノリニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニンの合成

粗ガラスフリットを備えた 250 mL の円筒状ガラス製反応容器に、実施例 36 にて得られた 4-アミノ-N-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニン置換ワング樹脂 (10 g)、並びに 70 mL の NMP 中のキノリン-4-カルボン酸 (5.2 g、30 mmol)、BOP (13.75 g、30 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (6.8 mL) から調製された溶液を入れた。スラリーを 4 時間激しく振とうした。混合物を濾過し、ジクロロメタン (2 × 100 mL)、メタノール (2 × 100 mL) 及びジメチルホルムアミド (2 × 100 mL) にて洗浄した。洗浄した樹脂に NMP 中の 25% ピペリジン溶液 (80 mL) を添加し、混合物を室温にて 20 分間激しく振とうし、濾過した。この工程を反復し、得られたスラリーを濾過し、ジクロロメタン (2 × 100 mL)、メタノール (2 × 100 mL) 及びジメチルホルムアミド (2 × 100 mL) にて洗浄した。濾過により、次の工程にて使用するために適したワング樹脂上の 4-〔〔(4-キノリニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニンを得た。

【0169】

実施例 38. N-〔(2, 6-ジメチルフェニル)カルボニル]-4-〔〔(4-キノリニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニンの合成

ワング樹脂上の 4-〔〔(4-キノリニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニ

10

20

30

40

50

ン (300 mg、0.20 mmol) をジクロロメタン (2 × 10 mL)、メタノール (2 × 10 mL) 及びジメチルホルムアミド (2 × 10 mL) にて洗浄した。樹脂に、4 mL の N-メチルピロリドン中の 2, 6-ジメチル安息香酸 (150 mg、1.0 mmol)、BOP (450 mg、1.02 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.23 mL) から調製した溶液を室温にて添加した。得られた混合物を 2 時間激しく振とうした。反応混合物を、次いで濾過し、ジクロロメタン (2 × 10 mL)、メタノール (2 × 10 mL) 及びジクロロメタン (2 × 10 mL) にて洗浄した。ジクロロメタン中の 90 % トリフルオロ酢酸 (TFA) を用いる 5 分間の処理によって開裂を行った。混合物を濾過し、TFA を高真空下で除去した。エーテル (25 mL) の添加により N-〔(2, 6-ジメチルフェニル) カルボニル〕-4-〔〔(4-キノリニル) カルボニル〕 アミノ〕-L-フェニルアラニン (0.16 g) の沈殿が生じた。

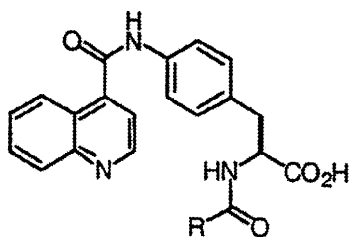
10

【0170】

実施例 39-49. 実施例 38 に記述した方法を使用し、下記に示される化合物を、4-〔〔(4-キノリニル) カルボニル〕 アミノ〕-L-フェニルアラニン及び適切な安息香酸誘導体を使用して調製した。

【0171】

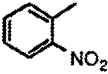
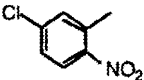
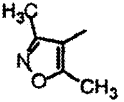
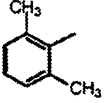
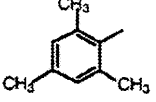
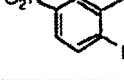
【化 72】



20

【0172】

【表 3】

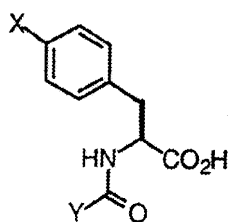
実施例	R	MW
39		484.467
40		518.912
41		474.902
42		458.473
43		457.460
44		487.93
45		473.91
46		481.55
47		518.366
48		563.36
49		475.45

【0173】

実施例50～61．実施例37から38に記述した方法を使用し、下記に示される化合物を、ワング樹脂上の4-アミノ-N-〔(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニン及び適切なカルボン酸を使用して調製した。

【0174】

【化73】



10

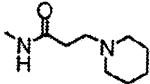
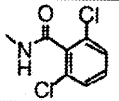
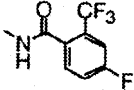
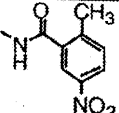
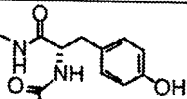
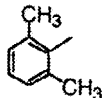
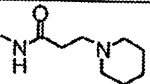
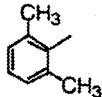
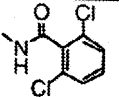
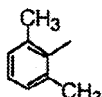
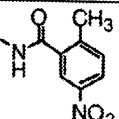
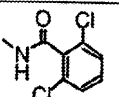
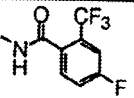
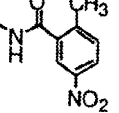
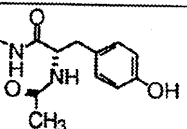
20

30

50

【0175】

【表4】

実施例	Y	X
50		
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		
60		
61		

【0176】

実施例62. N-[(2,6-ジメチルフェニル)カルボニル]-4-[[[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ]-L-フェニルアラニンの合成

ピリジン(15 mL)中の4-アミノ-N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニン(3.0 g、2.28 mmol)を負荷したワング樹脂を0℃に冷却し、2,4,6-ベンゼンスルホニルクロリド(2.49 g、11.4 mmol)を添加し、混合物を室温にて一夜激しく振とうした。混合物を濾過し、樹脂をメタノール及びジクロロメタンにより洗浄した。結合処理を反復した。洗浄した樹脂に、N-メチルピロリドン中の25%ピペリジン溶液(10 mL)を添加し、混合物を室温に

10

20

30

40

50

て20分間激しく振とうし、濾過した。工程を反復し、得られたスラリーを濾過し、ジクロロメタン(2×10mL)、メタノール(2×10mL)及びジメチルホルムアミド(2×10mL)にて洗浄した。濾過により、次の工程において使用するために適したワング樹脂上の4-[[[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ]-L-フェニルアラニンを得た。

【0177】

上記樹脂の試料(0.3g、0.28mmol)をN-メチルピロリジノン(3mL)に懸濁し、2,6-ジメチル安息香酸(171mg、1.14mmol)、BOP(0.50g、1.14mmol)及びDIPEA(0.26mL、1.4mmol)により処理した。混合物を室温にて3時間攪拌し、濾過し、ジクロロメタン(2×10mL)、メタノール(2×10mL)及びジクロロメタン(2×10mL)にて洗浄した。ジクロロメタン中の90%トリフルオロ酢酸(TFA)を用いて5分間の処理によって開裂を行った。混合物を濾過し、TFAを高真空下で除去した。エーテル(25mL)の添加によりN-[(2,6-ジメチルフェニル)カルボニル]-4-[[[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ]-L-フェニルアラニンの沈殿が生じた。

10

【0178】

実施例63. N-(2-ブロモベンゾイル)-4-[[[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ]-L-フェニルアラニンを、実施例62に記述される一般的方法を使用して、ワング樹脂上の4-[[[(2,4,6-トリメチルフェニル)スルホニル]アミノ]-L-フェニルアラニン及び2-ブロモ安息香酸から調製した。

20

【0179】

実施例64. 4-[[[(4-シアノ-4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]アミノ]-N-[(2,6-ジメチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニンの合成

ワング樹脂上の4-アミノ-N-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニン(3.0g、2.04mmol)を、ガラスフリットを備えた容器に入れ、ジクロロメタン(50mL)及びDIPEA(0.98mL、5.6mmol)に懸濁した。混合物を15分間振とうし、トリホスゲン(1.1g、3.7mmol)を一度に添加した。混合物を室温にて2時間激しく振とうした。混合物を次いで濾過し、ジクロロメタン(3×25mL)にて洗浄した。樹脂をジクロロメタン(50mL)及びDIPEA(1.0mL、5.6mmol)に懸濁し、4-シアノ-4-フェニルピペリジン塩酸塩(2.73g、12.2mmol)を添加した。得られた混合物を4時間激しく振とうした。反応混合物を次いで濾過し、ジクロロメタン(2×50mL)、メタノール(2×50mL)、ジメチルホルムアミド(2×50mL)及びメタノール(2×10mL)にて洗浄した。Fmoc基の開裂を、N-メチルピロリジノン中の25%ピペリジン(2×15mL)を用いる処理によって行った。

30

【0180】

上記樹脂(0.3g、0.20mmol)、2,6-ジメチル安息香酸(0.15g、1mmol)を、N-メチルピロリジノン(3mL)に懸濁し、BOP-Cl(0.26g、1.0mmol)及びDIPEA(0.23mL、1.3mmol)により処理した。混合物を室温にて3時間攪拌し、濾過した。次いで反応混合物を濾過し、ジクロロメタン(2×10mL)、メタノール(2×10mL)及びジクロロメタン(2×10mL)にて洗浄した。開裂を、ジクロロメタン中の90%トリフルオロ酢酸(TFA)を用い、3分間で行った。混合物を濾過し、TFAを高真空下で除去した。エーテル(25mL)の添加により4-[[[(4-シアノ-4-フェニル-1-ピペリジニル)カルボニル]アミノ]-N-[(2,6-ジメチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニンの沈殿が生じた。

40

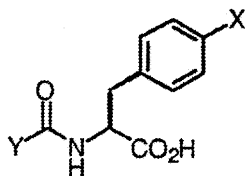
【0181】

実施例65～66. 実施例64に記述された方法を使用し、以下の化合物を調製した：

【0182】

50

【化 7 4】



【0183】

【表 5】

10

実施例	Y	X
65		
66		

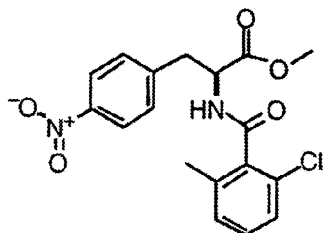
20

【0184】

実施例 67. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-ニトロ-L-フェニルアラニン メチルエステルの合成

【0185】

【化 7 5】



30

【0186】

DMF (10 mL) 中の 4-ニトロ-L-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 (1.527 g、5.86 mmol)、2-クロロ-6-メチル安息香酸 (1.0 g、5.86 mmol) 及び DIPEA (3.2 mL、2.3 g、18 mmol) の溶液に、HBTU (2.22 g、5.86 mmol) を室温で添加した。室温にて 4 時間後、反応混合物を酢酸エチル (200 mL) にて希釈し、有機層を水 (20 mL)、1 規定 HCl、NaHCO₃ 及びブライン (各溶媒について 2×30 mL) にて洗浄し、Na₂SO₄ により乾燥させた。溶媒除去後、残渣を酢酸エチル：ヘキサン (1：2) にて溶出するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製し、N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-ニトロ-L-フェニルアラニン メチルエステル (1.71 g、4.50 mmol、77.6%) を得た。融点 123~4 °C、分析 (C₁₈H₁₇ClN₂O₅) 計算値：C, 57.38、H, 4.55、N, 7.43、測定値：C, 57.11、H, 4.58、N, 7.27。

40

【0187】

実施例 68. 4-アミノ-N-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L

50

ーフェニルアラニン メチルエステルの合成

N-〔(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-4-ニトロ-L-フェニルアラニン メチルエステル (1.51 g、4.0 mmol) 及び $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.5 g、20 mmol) を、30 mL のエタノールに懸濁した。懸濁物を 97 °C の温度の浴において 1 時間攪拌した。それを室温まで冷却後、溶媒を蒸発させ、残渣を 15 mL の水に溶解した。次いで水溶液を固体 K_2CO_3 の添加により $\text{pH} > 10$ までアルカリ性とし、酢酸エチル (3 × 100 mL) にて抽出した。合わせた抽出物を K_2CO_3 にて乾燥させ、濃縮して 4-アミノ-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-L-フェニルアラニン メチルエステルを明黄色泡状物 (1.37 g) として得た。

【0188】

実施例 69. (S)-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-〔〔〔1-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-2-ピペリジニル〕カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステルの合成

DMF (2.0 mL) 中の 4-アミノ-N-〔(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル (347 mg、1.0 mmol) の溶液を、(S)-ピペリジン-1,2-ジカルボン酸 1-(1,1-ジメチル)エチルエステル (347 mg、1.0 mmol)、HBTU (380 mg、1.0 mmol) 及び DIPEA (0.54 mL、3.0 mmol) により室温にて 6 時間処理した。反応混合物を 6 mL の水により希釈し、白色沈殿を濾過により集め、水 (2 × 2 mL) により洗浄した。真空下で乾燥後、明黄色粉末を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、(S)-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-〔〔〔1-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-2-ピペリジニル〕カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル (507 mg、0.82 mmol、82%) を白色固体、融点 87 ~ 91 °C として得た。HRMS: 計算値 558.2371, 測定値 558.2359 (M+H)。

【0189】

実施例 70. (S)-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-〔〔(2-ピペリジニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩の合成
2 mL のジクロロメタン中の (S)-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-〔〔〔1-(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-2-ピペリジニル〕カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル (475 mg、0.85 mmol) の溶液を、ジオキサン (2 mL) 中の 4 規定 HCl により処理した。溶液を室温にて 4 時間攪拌し、次いで溶媒を真空下で除去した。次いで残渣を 50 mL のエーテルにて処理し、明黄色沈殿を集め、真空下で乾燥させて、(S)-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-〔〔(2-ピペリジニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩を明黄色粉末として得た (440 mg、0.89 mmol、> 100%)。ES MS: 458 (100%) (M+H)。NMR (DMSO-d₆, d, ppm): 10.26 (s, 1H), 9.30 (bd, 1H), 9.00 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.80 (bt, 1H), 7.65 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.24 (m, 5H), 4.70 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.70 (m, 5H)。

【0190】

実施例 71. N-〔(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-4-〔(8aS)-ヘキサヒドロ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-オキソイミダゾ〔1,5-a〕ピリジン-2-イル〕-L-フェニルアラニンの合成

(S)-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-〔〔(2-ピペリジニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩 (100 mg、0.2 mmol)、DIPEA (0.10 mL、0.54 mmol) 及び 4-ヒドロキシベン

10

20

30

40

50

ズアルデヒド (30 mg、0.25 mmol) を、THF (1.5 mL) 中の活性化 3 Å モレキュラシーブ (100 mg) の懸濁物に添加した。得られた混合物を室温にて一夜、60 °C にて 3 時間攪拌した。それを室温まで冷却後、混合物をシリカゲルカラム上に移し、酢酸エチル：ヘキサン (2：1) により溶出して N-〔(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル〕-4-〔(8aS)-ヘキサヒドロ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-1-オキソイミダゾ〔1,5-a〕ピリジン-2-イル〕-L-フェニルアラニンメチルエステル (17.5 mg、0.031 mmol) を泡状物として得た。メチルエステル (17.5 mg、0.031 mmol) を、0.5 mL のエタノール中の 1 規定 NaOH (0.1 mL、0.1 mmol) を用いて室温にて 6 時間加水分解した。反応混合物を TFA を用いて pH < 2 まで酸性化し、RP-HPLC にて精製して N-〔(2-クロ

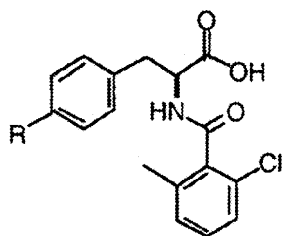
10

【0191】

実施例 72～74. 実施例 71 に記述される方法を使用して、以下に示される化合物を調製した。

【0192】

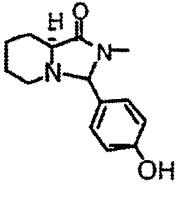
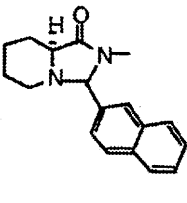
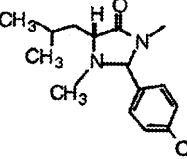
【化 76】



20

【0193】

【表 6】

実施例	R	計算質量 (M+H)	測定質量 (M+H)
72		548.1952	548.1938
73			
74		608.1904	608.1910

10

20

【0194】

実施例75. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2R)-2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル] アミノ]-L-フェニルアラニン メチルエステルの合成

DMF (4.5 mL) 中の、実施例68に記述される方法を使用して調製された4-アミノ-N-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル (561 mg, 1.61 mmol) の溶液を、N-Boc-D-ロイシン (393.2 mg, 1.7 mmol)、HBTU (644.3 mg, 1.7 mmol) 及び DIPEA (0.62 mL, 3.50 mmol) により室温にて6時間処理した。反応混合物を水により希釈して30 mLとし、白色沈殿を濾過により集め、水 (2×2 mL) により洗浄した。真空下で乾燥後、明黄色粉末を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2R)-2-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル]アミノ]-L-フェニルアラニンメチルエステル (920 mg) を白色固体として得た。MS 560 (M+H, 1Cl)。固体を、ジオキサン中の4規定HCl (5 mL) に溶解した。溶液を室温にて一夜攪拌した。エーテルにて希釈後、白色懸濁物を-5℃にて1時間静置した。白色固体を濾過により集め、真空下で5時間乾燥させた。次いで上記固体を20 mLの水に溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム、次いでK₂CO₃にてpH>9になるまで処理した。次いで混合物をジクロロメタン (2×25 mL) にて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。溶媒の除去後、残渣を次いで真空下で50℃にて一夜乾燥させ、白色固体 (520 mg, 1.1 mmol) を全収率70%にて得た。HRMS: 測定値 460.1997, 計算値 460.2003 (M+H)。

30

40

【0195】

実施例76~77. 4-[(2S, 4R)-3-アセチル-2-フェニル-4-(2-メチルプロピル)-5-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-L-フェニルアラニン及び4-[(2R, 4R)-3-アセチル-2-フェニル-4-(2-メチルプロピル)-5-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-L-フェニルアラニン

50

(S)-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2R)-2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル]アミノ-L-フェニルアラニン メチルエステル (100 mg, 0.2 mmol) を、THF/CH(OMe)₃ 混合物 (1/1、1.0 mL) に溶解した。次いで、溶液にベンズアルデヒド (21.2 mg, 0.2 mmol) を添加し、溶液を室温にて攪拌した。24時間後、反応混合物を95℃に加熱し、無水酢酸 (0.1 mL, 1.0 mmol) をシリンジを介して導入し、溶液を110℃にて3時間攪拌した。溶媒の蒸発後、残渣を酢酸エチルにて希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液にて2回洗浄した。溶媒除去後、残渣を3 mLの混合溶媒 (THF/エタノール/H₂O = 2/2/1) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム (0.2 mL, 0.2 mmol) にて処理した。室温にて4時間後、反応を0.5 mLの酢酸により停止させ、粗生成物をRP-HPLC (C18、5-95-35-214) にて精製してトランス異性体、4-[(2S, 4R)-3-アセチル-2-フェニル-4-(2-メチルプロピル)-5-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-L-フェニルアラニン (27 mg, 46 μmol)、HRMS (M+H): 測定値 576.2251, 計算値 576.2265 を得た。対応するシス異性体 4-[(2R, 4R)-3-アセチル-2-フェニル-4-(2-メチルプロピル)-5-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-L-フェニルアラニン (50.1 mg, 86 μmol)、HRMS (M+H): 計算値 576.2265, 測定値 576.2250。

10

【0196】

20

実施例78. N-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-4-[(S)-ヘキサヒドロ-1,3-ジオキソイミダゾ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-L-フェニルアラニンの合成

0.2 mLのジクロロメタン中のN-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(S)-(2-ピペリジニル)カルボニル]アミノ-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩 (50 mg, 0.1 mmol) 及びDIPEA (0.020 mL, 0.1 mmol) の溶液に、カルボニルジイミダゾール (16.2 mg, 0.1 mmol) を室温にて添加した。次いで溶液をこの温度にて6時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて5 mLまで希釈し、有機層を1規定HCl、飽和NaHCO₃ 及びブライン (各溶媒について2×1 mL) にて洗浄し、Na₂SO₄ にて乾燥させた。次いで溶媒を真空下で除去し、明黄色固体 (53.4 mg, 0.11 mmol) を得た。次いで上記固体をエタノール (1 mL) に溶解し、1規定NaOH (0.1 mL, 0.1 mmol) と共に室温にて6時間攪拌した。反応混合物をTFAによりpH<2まで酸性化し、RP-HPLCにて精製して、N-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-4-[(S)-ヘキサヒドロ-1,3-ジオキソイミダゾ[1,5-a]ピリジン-2-イル]-L-フェニルアラニン (27.0 mg, 0.057 mmol) を全収率57%で得た。HRMS: 測定値 470.1465, 計算値 470.1483 (M+H)。

30

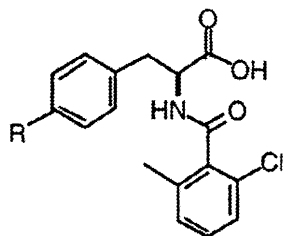
【0197】

実施例79～84. 実施例69、70及び78に記述される方法を使用して、以下の化合物を、4-アミノ-N-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル及び適切なアミノ酸誘導体から調製した。

40

【0198】

【化77】



【0199】

【表7】

10

実施例	R	IC ₅₀ nM	HRMS (H+H) 計算値	HRMS (M+H) 測定値
79		0.53	444.1326	444.1320
80		0.24	472.1639	472.1643
81		0.49	472.1639	472.1643
82		0.56	486.1795	486.1818
83		0.72	518.1482	518.1469
84		0.73	520.1639	520.1629

20

30

40

【0200】

実施例85. 4-ニトロ-N-〔(2,6-ジメチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステルの合成

20 mL のジクロロメタン中の4-ニトロフェニルアラニン メチルエステル (5.21 g、20 mmol) 及び DIPEA (15 mL) の溶液を、2,6-ジメチルベンゾイルクロリドにより処理した。4時間後、混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル (200 mL) に取り、1規定 HCl (50 mL)、飽和 NaHCO₃ (50 mL) 及び飽和ブラインに

50

より洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させた。濾過及び濃縮により 8.0 g の固体を得、これを HPLC (Waters Prep 500—デュアルシリカゲルカートリッジ; 1:1 酢酸エチル—ヘキサン) により精製して 4—ニトロ—N—〔(2, 6—ジメチルフェニル) カルボニル〕—L—フェニルアラニン メチルエステル (5.26 g, 74%) を得た。

【0201】

実施例 86. 4—アミノ—N—〔(2, 6—ジメチルフェニル) カルボニル〕—L—フェニルアラニン メチルエステルを、実施例 68 に記述した方法を使用して調製し、4—ニトロ—N—〔(2, 6—ジメチルフェニル) カルボニル〕—L—フェニルアラニン メチルエステル (5.2 g, 14.6 mmol) から 4—アミノ—N—〔(2, 6—ジメチルフェニル) カルボニル〕—L—フェニルアラニン メチルエステル (4.6 g, 97%) を明黄色ガラス状物として得た。 10

【0202】

実施例 87. 4—〔〔(4—カルボキシ—3—ピリジニル) カルボニル〕 アミノ〕—N—〔(2, 6—ジメチルフェニル) カルボニル〕—L—フェニルアラニン及び 4—〔〔(3—カルボキシ—4—ピリジニル) カルボニル〕 アミノ〕—N—〔(2, 6—ジメチルフェニル) カルボニル〕—L—フェニルアラニンの合成

ジクロロメタン (30 mL) 中の 4—アミノ—N—〔(2, 6—ジメチルフェニル) カルボニル〕—L—フェニルアラニン メチルエステル (530 mg, 1.162 mmol) 及び 3, 4—ピリジンジカルボン酸無水物の溶液を、一夜攪拌し、沈殿を集めた。固体を THF (100 mL) に溶解し、濾過し、濃縮して 1.1 g の異性体カルボン酸混合物を得た。この物質をエタノール (50 mL) に溶解し、1 規定 NaOH (15 mL, 15 mmol) にて処理し、2.5 時間攪拌した。混合物を過剰量の酢酸により酸性化し、レイニン (Rainin) RP—HPLC にて 3 バッチとして精製し、異性体ジカルボン酸混合物として 0.60 g の白色固体を得た。 20

【0203】

実施例 88. 4—(2, 3—ジヒドロ—1, 3—ジオキソ—1H—ピロロ〔3, 4—c〕ピリジン—2—イル)—N—(2, 6—ジメチルベンゾイル)—L—フェニルアラニンの合成

DMF (10 mL) 中の実施例 87 からの酸混合物 (272 mg, 0.59 mmol) の溶液を、カルボニルジイミダゾール (385 mg, 2.4 mmol) にて処理し、一夜攪拌した。混合物を濾過し、レイニン装置上で HPLC により直接精製して、生成物画分の凍結乾燥後に 4—(2, 3—ジヒドロ—1, 3—ジオキソ—1H—ピロロ〔3, 4—c〕ピリジン—2—イル)—N—(2, 6—ジメチルベンゾイル)—L—フェニルアラニン (108 g, 41%) を得た。FAB HRMS: 測定値 444.1548, 計算値 444.1559 (M+H)。 30

【0204】

実施例 89. N—〔(2, 6—ジメチルフェニル) カルボニル〕—4—〔(R, S)—2, 3, 5, 6, 7, 7a—ヘキサヒドロ—1, 3—ジオキソ—1H—ピロロ〔3, 4—c〕ピリジン—2—イル〕—L—フェニルアラニンの合成 40

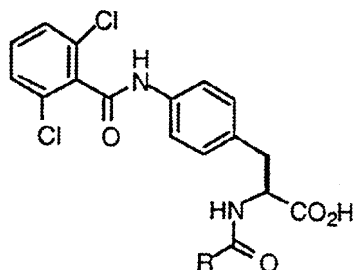
エタノール: THF (25 mL, 1:1) 中の 4—(2, 3—ジヒドロ—1, 3—ジオキソ—1H—ピロロ〔3, 4—c〕ピリジン—2—イル)—N—(2, 6—ジメチルベンゾイル)—L—フェニルアラニン (108 mg, 0.24 mmol) の溶液を、10% Pd/C (20 mg) にて 4 時間水素添加した。混合物を濾過し、濃縮し、レイニン HPLC 上で RP—HPLC にて精製した。溶出する最初の生成物を凍結乾燥して N—〔(2, 6—ジメチルフェニル) カルボニル〕—4—〔(R, S)—2, 3, 5, 6, 7, 7a—ヘキサヒドロ—1, 3—ジオキソ—1H—ピロロ〔3, 4—c〕ピリジン—2—イル〕—L—フェニルアラニン (29 mg, 27%) を得た。FAB HRMS: 測定値 448.1862, 計算値 448.1873 (M+H)。溶出する第 2 の生成物を凍結乾燥して、回収される出発材料 (47 mg, 43%) を得た。 50

【0205】

実施例 90～96. 以下に示す化合物を、実施例 13 に記述した方法を使用し、4-〔〔(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-N-アロイル-L-フェニルアラニンメチルエステル誘導体の加水分解により調製した。

【0206】

【化78】



【0207】

【表8】

実施例	出発物質	R	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ ラモス nM	HRMS 計算値	測定値
90	実施例 174		1.2	23	513.1348	513.1363
91	実施例 175		0.20	9.3	548.9983	548.9969
92	実施例 176		0.3	10	499.1191	499.1193
93	実施例 162		1.6	49	533.0438	533.0460
94	実施例 167		0.25	9.5	569.0107	569.0109
95	実施例 172		0.46	33	529.0100	529.0097

【0208】

実施例 96. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-〔(R)-2, 5-ジオキソ-3-メチル-4-(1-メチルエチル)-1-イミダゾリニル〕-L-フェニルアラニ

ン メチルエステルを、実施例 69、70 及び 78 に記述した方法を使用して 4-アミノ-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-L-フェニルアラニン メチルエステル及び N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-N-メチル-D-バリンから調製した。

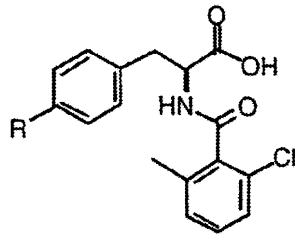
【0209】

実施例 75、76 及び 77 に記述した方法を使用し、以下の化合物を 4-アミノ-N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-L-フェニルアラニン メチルエステル及び適切な Boc 保護アミノ酸から調製した。

【0210】

【化 79】

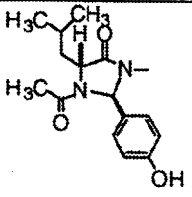
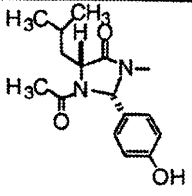
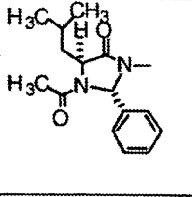
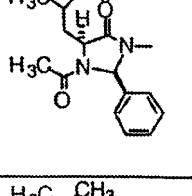
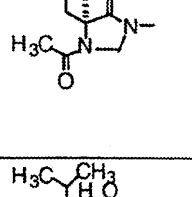
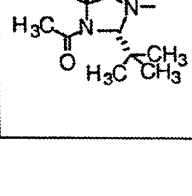
10



【0211】

【表 9】

20

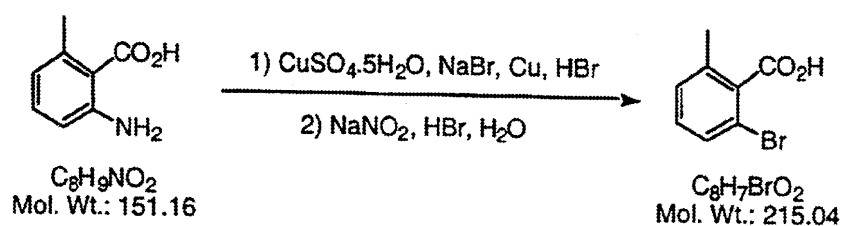
実施例	R	HRMS (M+H)	HRMS (M+H)	IC50 (nM)
		計算値	測定値	
97		592.2214	592.2200	0.44
98		592.2214	592.2210	2.35
99		576.2265	576.2240	0.58
100		576.2265	576.2252	10.0
101		500.1953	500.1940	9.90
102		556.2578	556.2582	41

【0212】

実施例103. 2-ブロモ-6-メチル安息香酸の調製

【0213】

【化80】



【0214】

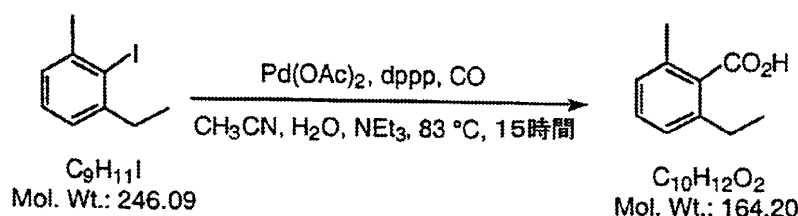
臭化第一銅を、HBr (33 mL、48%) 中の $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (33 mmol、8.25 g) 及び NaBr (66 mmol、6.75 g) の濃紫色溶液を加熱し、Cu 粉末 (66 mmol、4.2 g) を小分けに紫色溶液が無色溶液になるまで添加することにより調製した。次いでこの溶液を、 H_2O (80 mL) 及び HBr (11.5 mL) 中の 2-アミノ-6-メチル安息香酸 (33 mmol、5 g) の熱溶液 (約 90 °C) に小分けに添加した。これに続いて H_2O (20 mL) 中の NaNO_2 (99 mmol、6.85 g) の溶液を、前記攪拌される加熱溶液に 25 分間で滴下添加した。暗帯褐色混合物を約 90 °C にて 1 時間加熱し、次いで還流下に更に 30 分間加熱し、その後室温に冷却して 2 時間攪拌した。次いで混合物を氷 (~500 g) に注ぎ、5% NaOH 溶液を pH 14 に達するまで添加し、得られた暗色懸濁物を、セライトを通して濾過した。黄色の濾液を濃 HCl にて pH 1 まで酸性化した。抽出処理 (Et_2O 、 $3 \times 150\text{ mL}$) により、暗色残渣を得、これを Et_2O (100 mL) に溶解して活性炭を添加し、得られた溶液を還流下に加熱した。濾過及び濃縮により物質を得、これをヘキサン (100 mL) 中にて Et_2O /石油エーテルから再結晶し、2-ブロモ-6-メチル安息香酸 (3.5 g、49%、HR MS: 測定質量 213.9633、計算質量 213.9629、 M^+) を、結晶性明桃色固体として得た。融点 104~106 °C。

【0215】

実施例 104. 2-エチル-6-メチル安息香酸の調製

【0216】

【化 81】



【0217】

250 mL の圧力容器に 2-エチル-6-メチルヨードベンゼン (30.07 mmol、7.4 g)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.43 mmol、334 mg) 及び dppp (1.43 mmol、620 mg) を充填した。フラスコを隔壁にて閉じ、アルゴンにて 3 回掃気した。次いで、アセトニトリル (96 mL)、トリエチルアミン (189 mmol、19.0 g、26.25 mL) 及び水 (19.1 mL) を順にシリンジを用いて添加した。次いで、ゴム製隔壁を、一酸化炭素供給源に連結したテフロン引きキャップと交換した。ここでフラスコを一酸化炭素にて加圧し (40 psi)、過剰な圧力は逃がした。この工程を 3 回反復し、最終的に混合物を 40 psi 一酸化炭素圧下で 5 分間攪拌した。フラスコを、次いで一酸化炭素シリンダーから切り離し、あらかじめ加熱した油浴 (83~85 °C) に浸した。反応混合物は 1 時間で黒色に変わり、更に 14 時間この温度にて攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、圧力を逃がした。得られた混合物をエーテル (200 mL) 及び 1.0 規定 NaOH (20 mL) にて希釈した。形成された酸を、水 ($2 \times 100\text{ mL}$) にて抽出した。合わせた水抽出物を、1.0 規定 HCl にて中和し、酸をジクロロメタン ($3 \times 100\text{ mL}$) 中に抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物をブライン溶液にて洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥させた。乾燥剤の濾過、及び溶媒の真空下での除去により、3.58 g (72.5%) の粘性の褐色油状物を得、これは一夜で徐々に固化した。HR MS: 測定質量 164.0833、計算質量 164.0837 (M^+)。

【0218】

実施例 105. 2-クロロ-6-アセチル安息香酸の調製

a). 1-アセチル-3-クロロ-2-[[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] ベンゼンの調製

10

20

30

40

50

ジクロロメタン (33 mL) 中の 1-アセチル-6-クロロフェノール (2.9 mmol、0.5 g) の溶液に、 -70°C にて 4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (6.54 mmol、0.8 g)、次いで -70°C にて無水トリフルル酸 (triflic anhydride) (4.33 mmol、1.22 g、0.73 mL) を添加した。添加後に、懸濁物をこの温度にて 30 分間攪拌し、次いで室温まで加温し、更に 3 時間攪拌し、この時点で反応混合物の TLC は出発物質の不在を示した。混合物を H_2O (50 mL) にて希釈し、2 層を分離した。水性相をジクロロメタン (50 mL) にて抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物をブライン溶液にて洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥させた。乾燥剤の濾過、及び溶媒の真空下での除去により、黄色油状物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して 0.76 g (86%) の無色油状物を得た。HR MS: 測定質量 301.9617、計算質量 301.9627 (M^+)。 10

【0219】

b). 1-アセチル-3-クロロ安息香酸の調製

100 mL の圧力容器を、1-アセチル-3-クロロ-2-[[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] ベンゼン (2.41 mmol、0.73 g)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.2 mmol、47 mg) 及び dppp (0.2 mmol、87 mg) で充填した。フラスコを隔壁にて閉じ、アルゴンにて 3 回掃気した。次いで、アセトニトリル (96 mL)、トリエチルアミン (188.7 mmol、19.0 g、26.25 mL) 及び水 (19.1 mL) を順にシリンジを用いて添加した。次いで、ゴム製隔壁を、一酸化炭素供給源に連結したテフロン引きキャップと交換した。ここでフラスコを一酸化炭素にて加圧し (40 psi)、過剰な圧力は逃がした。この工程を 3 回反復し、最終的に混合物を 40 psi 一酸化炭素圧下で 5 分間攪拌した。フラスコを、次いで一酸化炭素シリンドーから切り離し、あらかじめ加熱した油浴 ($83\sim 85^{\circ}\text{C}$) に浸し、3 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、圧力を逃がし、混合物をエーテル (200 mL) 及び 1.0 規定 NaOH (20 mL) にて希釈した。酸を、水 ($2\times 100\text{ mL}$) にて抽出した。合わせた水抽出物を、1.0 規定 HCl にて中和し、再度、酸をジクロロメタン ($3\times 100\text{ mL}$) 中に抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物をブライン溶液にて洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥させた。乾燥剤の濾過、及び溶媒の真空下での除去により、粗生成物を得、これをジクロロメタン ($\sim 10\text{ mL}$) 及びヘキサン ($\sim 8\text{ mL}$) から、及び冷蔵庫内の一夜の保存により再結晶した。沈殿した固体を濾過により集め、高真空下で乾燥させて 330 mg (69%) の無色固体を得た。融点 $128\sim 129^{\circ}\text{C}$ 。HR MS: 測定質量 198.0090、計算質量 198.0084 (M^+)。 20 30

【0220】

実施例 106. 2-イソプロピル-6-メチル安息香酸の調製

a). 2-(1-メチルエチル)-6-メチルヨードベンゼンの調製

濃 HCl (50 mL) 及び 30 g の氷中の 2-(1-メチルエチル)-6-メチルアニリン (15.57 mmol、14.9 g) の溶液に、 H_2O (35 mL) 中の NaNO_2 (110 mmol、8 g) の溶液を $-5^{\circ}\text{C}\sim 5^{\circ}\text{C}$ にて 30 分間で滴下添加した。添加後に赤色溶液を更に 30 分間攪拌した。次いで H_2O (50 mL) 中の KI (200 mmol、33.2 g) の溶液を $0\sim 5^{\circ}\text{C}$ にて 20 分間で滴下添加した。添加後に混合物を室温まで昇温させ、この間に気体発生を伴う発熱反応がおきた。得られた赤色溶液を 18 時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル ($3\times 100\text{ mL}$) にて抽出した。合わせた抽出物を、チオ硫酸ナトリウム溶液 (200 mL)、ブライン溶液にて洗浄し、 MgSO_4 にて乾燥させた。乾燥剤の濾過、及び溶媒の真空下での濃縮により、着色化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、純粋な 2-(1-メチルエチル)-6-メチルヨードベンゼン (17.8 g、68%) を黄色油状物として得た。HR MS: 測定質量 260.0063、計算質量 260.0062 (M^+)。 40

【0221】

b). 2-(1-メチルエチル)-6-メチル安息香酸の調製

250 mL の圧力容器を、2-(1-メチルエチル)-6-メチルヨードベンゼン (25 50

． 2 mmol、6.55 g)、Pd(OAc)₂ (1.2 mmol、280 mg) 及び dppp (1.2 mmol、520 mg) で充填した。次いでフラスコを隔壁にて閉じ、アルゴンにて3回掃気した。次いで、アセトニトリル (96 mL)、トリエチルアミン (188.7 mmol、19.0 g、26.25 mL) 及び水 (19.1 mL) を順にシリンジを用いて添加した。次いで、ゴム製隔壁を、一酸化炭素供給源に連結したテフロン引きキャップと交換した。ここでフラスコを一酸化炭素にて加圧し (40 psi)、過剰な圧力は逃がした。この工程を3回反復し、最終的に混合物を40 psi 一酸化炭素圧下で5分間攪拌した。フラスコを、次いで一酸化炭素シリンダーから切り離し、あらかじめ加熱した油浴 (83～85℃) に浸した。反応混合物は1時間で黒色に変わり、更に4時間この温度にて攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、圧力を逃がし、混合物をエーテル (200 mL) 及び1.0規定NaOH (10 mL) にて希釈した。酸を、水 (2×100 mL) にて抽出した。合わせた水抽出物を、1.0規定HCl にて中和し、酸を酢酸エチル (2×100 mL) 中に抽出した。合わせた有機抽出物をブライン溶液にて洗浄し、MgSO₄ にて乾燥させた。乾燥剤の濾過、及び溶媒の真空下での除去により、2.8 g (62%) の粘性黄色油状物を得た。HR MS: 測定質量178.0996, 計算質量178.0994 (M⁺)。

【0222】

実施例107. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2,4-ジメチル-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ-L-フェニルアラニン

a. [[(2,4-ジメチル-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩の調製

DMF (12 mL) 中の4-アミノ-N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル (1.4 g、4.8 mmol) の溶液に、2,4-ジメチル-3-ピリジンカルボン酸塩酸塩 (919 mg、4.9 mmol)、HBTU (1900 mg、5 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (2.7 mL、15 mmol) を室温にて添加した。混合物を15時間攪拌し、10 mLの酢酸エチル及び10 mLの水にて希釈した。層を分離し、水性相を酢酸エチル (2×20 mL) にて抽出した。合わせた抽出物をブラインにて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。濾過及び溶媒の濃縮により、粗生成物を得、これを酢酸エチル：ヘキサン (2：1～4：1) にて溶出するシリカゲルにて精製し、4-[(2,4-ジメチル-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ-N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル (226 mg) を得た。この化合物 (220 mg) をジオキサン中の6 mLの4規定塩酸により室温にて処理した。5分後、固体は溶液になり、混合物を18時間攪拌し、濃縮して白色固体 (210 mg) を得た。この中間体を、次の工程の合成に更に精製することなく使用した。

【0223】

b. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2,4-ジメチル-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ-L-フェニルアラニンの調製

DMF (0.5 mL) 中の4-[(2,4-ジメチル-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩 (50 mg、0.125 mmol)、2-クロロ-6-メチル安息香酸 (34 mg、0.2 mmol) HBTU (76 mg、0.2 mmol) 及びDIPEA (0.071 mL、0.4 mmol) の溶液を室温にて15時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (10 mL) により希釈し、0.5規定HCl (2×8 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (2×8 mL) 及びブライン (2×8 mL) にて洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた。溶液を濾過し、黄色ゴム状物になるまで濃縮し、これをMeOH (3 mL) 中の1規定NaOH (0.5 mL) により室温にて4時間加水分解した。反応混合物を、次いで酢酸にて酸性化し、実施例76-77に記述した条件を使用してHPLCにより精製し、白色固体 (23.3 mg) を得た。MS (M+H): 466 (1Cl)。

【0224】

10

20

30

40

50

実施例 108. N-(2-ブロモ-5-メトキシベンゾイル)-4-[(2,4-ジメチル-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ-L-フェニルアラニンを、4-[(2,4-ジメチル-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩及び2-ブロモ-5-メトキシ安息香酸から、実施例 107 に記述される一般的方法を使用して調製した。MS (M+H) 526 (1 Br)。

【0225】

実施例 109. 4-[(2-クロロ-5-シアノフェニル)カルボニル]アミノ-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製

a). 4-[(2-クロロ-5-ブロモフェニルカルボニル)アミノ]-N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製 10

DMF (70 mL) 中の 4-アミノ-N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル (20 mmol, 5.88 g)、2-クロロ-5-ブロモ安息香酸 (22 mmol, 5.18 g) 及び HBTU (22 mmol, 8.34 g) の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (50 mmol, 8.7 mL) を室温にて添加した。懸濁物を 48 時間攪拌し、この時点で混合物の TLC 分析は出発物質の不在を示した。混合物を水 (100 mL) にて希釈し、固体を濾過により集め、水 (150 mL) で洗浄した。空気乾燥した後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.02 g (10%) の白色固体を得た：融点 158~161 °C。HR MS：測定質量 533.0442, 計算質量 533.0455 (M+Na)。

【0226】

b). 4-[(2-クロロ-5-シアノフェニル)カルボニル]アミノ-N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製 4-[(2-クロロ-5-ブロモフェニルカルボニル)アミノ]-N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル (2 mmol, 1.02 g)、シアン化亜鉛 (1.3 mmol, 152 mg) 及び Pd (PPh₃)₄ (0.2 mmol, 231 mg) の混合物に、蒸留及び脱酸素した DMF (8 mL) を室温にて添加した。懸濁物を 80~85 °C に加熱し、15 時間攪拌し、この時点で混合物の TLC 分析は出発物質の不在を示した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (70 mL) にて希釈し、20% 水酸化アンモニウム水溶液 (50 mL)、ブライン溶液 (50 mL) にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。乾燥剤の濾過、及び溶媒の濃縮により、粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して 555 mg (61%) の白色固体を得た。融点 185~187 °C。HR MS：測定質量 480.1301, 計算質量 480.1302 (M+Na)。

【0227】

c). 4-[(2-クロロ-5-シアノフェニルカルボニル)アミノ]-L-フェニルアラニン メチルエステル TFA 塩の調製

ジクロロメタン (12 mL) 中の 4-[(2-クロロ-5-シアノフェニルカルボニル)アミノ]-N-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル (1.2 mmol, 0.55 g) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を室温にて添加した。反応混合物を室温で 15 時間攪拌し、この時点で混合物の TLC 分析は出発物質の不在を示した。溶媒を真空下で除去し、残渣をトルエン (2×10 mL) にて共沸させ、高真空下で乾燥させて 0.43 g (100%) の黄色固体を得た。HR MS：測定質量 358.0963, 計算質量 358.0959 (M+H)。

【0228】

実施例 110. 4-[(2-クロロ-5-シアノフェニル)カルボニル]アミノ-N-[(1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル)-L-フェニルアラニンの調製

a) 4-[(2-クロロ-5-シアノフェニルカルボニル)アミノ]-N-[(1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル)-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製 30

10

20

30

40

50

実施例 3 に記述した方法を使用し、4-〔(2-クロロ-5-シアノフェニルカルボニル)アミノ〕-N-〔1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステルを、全収率 61% を以て白色固体として調製した。HR MS: 測定質量 510.1003, 計算質量 510.0988、M+H。

【0229】

b) 4-〔(2-クロロ-5-シアノフェニルカルボニル)アミノ〕-N-〔1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル〕-L-フェニルアラニンの調製

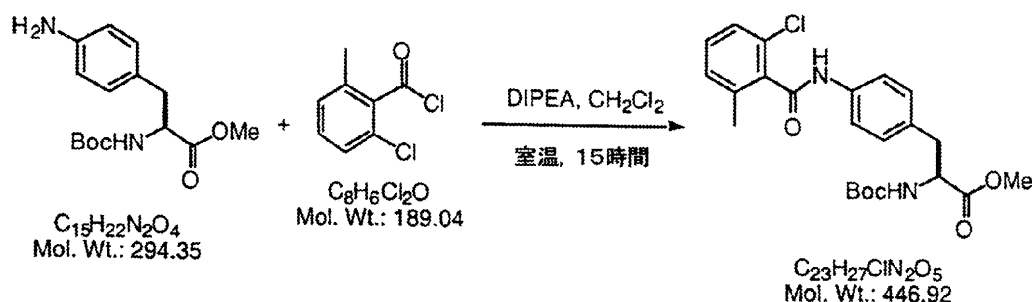
4-〔(2-クロロ-5-シアノフェニルカルボニル)アミノ〕-N-〔1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステル (0.146 mmol, 75 mg) 及びヨウ化リチウム (1.5 mmol, 200 mg) の混合物に、ピリジン (3 mL) を室温にて添加した。溶液を 15 時間還流し、この時点で混合物の TLC 分析は出発物質の不在を示した。次いで、それを室温まで冷却し、水 (15 mL) にて希釈した。ピリジンを、ロータリーエバポレータで、減圧下にて除去し、残渣をエーテル (2 × 15 mL) にて抽出して中性不純物を除去した。水性層を、1 規定 HCl にて酸性化し、沈殿した白色固体を濾過により集め、20 mL の水及び 20 mL のヘキサンにより洗浄した。空気乾燥後、粗生成物を酢酸エチル-ヘキサンに溶解し、冷蔵庫に一夜保存した。わずかに痕跡量の固体が形成され、溶媒をデカントし、真空下で除去して 55 mg (76%) を白色固体として得た。HR MS: 測定質量 496.0850, 計算質量 496.0831 (M+H)。

【0230】

実施例 111. 4-〔(2-クロロ-6-メチルフェニルカルボニル)アミノ〕-N-〔(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製

【0231】

【化 82】



【0232】

実施例 1 に記述した方法を使用し、4-〔(2-クロロ-6-メチルフェニルカルボニル)アミノ〕-N-〔(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステルを、4-アミノ-N-〔(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステル及び 2-クロロ-6-メチルベンゾイルクロリドから、全収率 83% にて白色固体、融点 154~157℃ として得た。HR MS: 測定質量 469.1513, 計算質量 469.1507 (M+Na)。

【0233】

実施例 112. 4-〔(2-クロロ-6-メチルフェニルカルボニル)アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩の調製

実施例 2 に記述した方法を使用し、4-〔(2-クロロ-6-メチルフェニルカルボニル)アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩を、実施例 111 の生成物から全収率 99% にて、白色固体として調製した。HR MS: 測定質量 347.1165, 計算質量 347.1162 (M+H)。

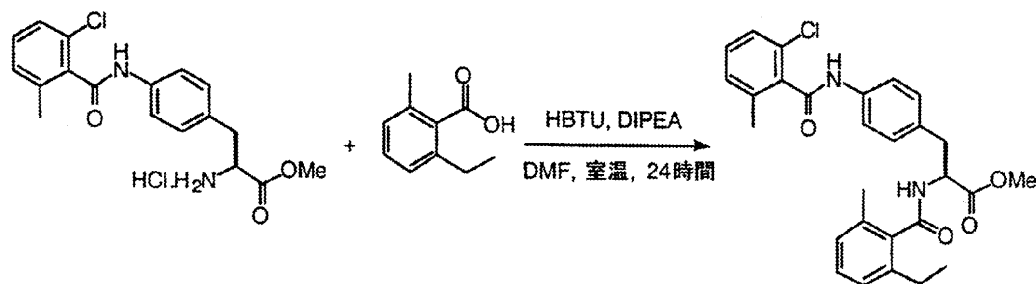
【0234】

実施例 113. 実施例 3 に記述した方法を使用し、4-〔(2-クロロ-6-メチルフェ

ニルカルボニル) アミノ] - N - [1 - (2 - メチル - 6 - エチルフェニル) カルボニル] - L - フェニルアラニン メチルエステルを、全収率 70 % にて、白色固体として調製した。HR MS: 測定質量 515.1690, 計算質量 515.1714 (M + Na)。

【0235】

【化83】



10

【0236】

実施例 114. 実施例 109 及び 13 に記述した方法を使用し、N-[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-4-[[(2,6-ジフルオロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニンを、4-アミノ-N-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル及び 2,6-ジフルオロ安息香酸から調製した。HR MS: 測定質量 473.1094, 計算質量 473.1079 (M + H)。

20

【0237】

実施例 115. 実施例 109 及び 13 に記述した方法を使用し、N-[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-4-[[(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニンを、4-アミノ-N-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル及びペンタフルオロ安息香酸から調製した。HR MS: 測定質量 527.0798, 計算質量 527.0797 (M + H)。

【0238】

実施例 116. (Z)-3-[4-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-3-メチルフェニル]-2-[[(フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]-2-プロペン酸メチルエステルの調製

30

a. 4-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-3-メチルベンジルアルコールの調製

酢酸エチル (175 mL) 中の 3-メチル-4-ニトロベンジルアルコール (7.0 g、42 mmol) の溶液及び Boc 無水物 (9.1 g、42.7 mmol) を、10 % 炭素上パラジウム (0.33 g) にて 2 時間水素添加した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をエーテル-ヘキサンから再結晶し、白色結晶性固体 (6.73 g、68 %) を得た。融点 73 ~ 74 °C。分析値 (C₁₃H₁₉NO₃): C, 65.80; H, 8.07; N, 5.90。測定値 C, 65.74; H, 7.80; N, 5.80。

40

【0239】

b. 4-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-3-メチルベンズアルデヒドの調製

ジクロロメタン (60 mL) 中の 4-[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-3-メチルベンジルアルコール (7.2 g、30.4 mmol) の溶液を、2 時間の間隔をもって二酸化マンガン (4 × 7 g) により処理し、混合物を室温にて 18 時間攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、ジクロロメタンにて洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をエーテル-ヘキサンから再結晶し、白色結晶性固体 (6.3 g、87 %)、融点 109 ~ 111 °C を得た。分析値 (C₁₃H₁₇NO₃): 計算値 C, 66.3

50

6 ; H, 7. 2 8 ; N, 5. 9 5。測定値 C, 6 6. 1 4 ; H, 7. 1 4 ; N, 5. 8 5。

【0240】

c. (Z)-3-[4-[[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ]-3-メチルフェニル]-2-[[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ]-2-プロペン酸メチルエステルの調製

ジクロロメタン (60 mL) 中の N-[[(フェニルメトキシ) カルボニル]-2-ホスホノグリシン トリメチルエステル (11.9 g、36 mmol) の溶液を、テトラメチルグアニジン (4.5 mL、36 mmol) により処理した。1 時間後、混合物を -30℃ の内部温度に冷却し、ジクロロメタン (25 mL) 中の 4-[[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ]-3-メチルベンズアルデヒド (7.02 g、29.8 mmol) の溶液により、温度上昇がない速度で処理した。反応混合物を -30℃ にて 30 分間攪拌し、一夜で室温まで昇温させた。混合物をエーテル (150 mL) にて希釈し、0.5 規定 HCl (2×50 mL) 及び飽和 NaHCO₃ (1×50 mL) により順次洗浄し、MgSO₄ にて乾燥させた。溶液を濃縮し、残渣を、シリカゲルカートリッジを使用し、酢酸エチル：ヘキサン (1：2) にて溶出するバイオテージ・キロ・プレップ (Biotaage Kilo Prep) HPLC でのクロマトグラフィーにより精製した。Z-異性体を含む画分を合わせ、濃縮し、最終的に高真空下において無色ガラス状物 (11.48 g、86%) として得た。分析値 (C₂₄H₂₈N₂O₆)：計算値 C, 65.44 ; H, 6.41 ; N, 6.36。測定値 C, 64.81 ; H, 6.43 ; N, 6.04。HR MS：測定質量 440.1933, 計算質量 440.1947 (M+H)。

【0241】

実施例 117. 4-[[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ]-3-メチル-N-[[(フェニルメトキシ) カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製

メタノール (50 mL) 及び THF (20 mL) 中の実施例 116 からの (Z)-3-[4-[[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ]-3-メチルフェニル]-2-[[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ]-2-プロペン酸メチルエステル (10 g、22.7 mmol) の溶液を、圧力ビンに入れ、Ar 気流を混合物に一夜通気した。(+) -1, 2-ビス (2S, 5S) -2, 5-ジメチルホスホラノ) ベンゼン (シクロオクタジエン) ロジウム トリフルオロメタンスルホネート (100 mg、0.15 mmol) を添加し、ビンを水素にて 3 回、50 psi に加圧し、混合物を 50 psi の水素下で、室温にて一夜攪拌した。圧力を開放し、溶液を濃縮した。残渣を活性炭により処理し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して 6.72 g (67%)、融点 120~121℃ を得た。[α]_D²⁰ -5.9° (c=1%, メタノール)

HR MS (C₂₄H₃₀N₂O₆)：測定質量 442.2113, 計算質量 442.2104 (M+)。

【0242】

実施例 118. 4-[[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ]-3-メチル-N-[[(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製

a. エタノール (40 mL) 及びシクロヘキセン (14 mL、140 mmol) 中の 4-[[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ]-3-メチル-N-[[(フェニルメトキシ) カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル (3.0 g、6.8 mmol) の溶液を、10% 炭素上パラジウム (1.5 g) により処理し、混合物を 20 分間還流加熱し、冷却した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、エタノールにて洗浄し、濾液を濃縮して 4-[[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ]-3-メチル-L-フェニルアラニン メチルエステル (2.24 g) を明黄色油状物として得た。HR MS (C₁₆H₂₄N₂O₄)：測定質量 309.1819, 計算質量 309.1815 (M+H)。

10

20

30

40

50

【0243】

b. DMF (8 mL) 中の 4-[[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] -3-メチル-L-フェニルアラニン メチルエステル (1.0 g、3.24 mmol) 及び 2-クロロ-6-メチル安息香酸 (0.66 g、3.86 mmol) の溶液を、HBTU (1.72 g、4.53 mmol) 及び DIPEA (3 mL、17 mmol) により処理し、混合物を一夜攪拌した。溶液を濃縮した。残渣を酢酸エチル (30 mL) に溶解し、飽和 NaHCO₃ (10 mL)、0.1 規定 HCl (10 mL) 及びブライン (10 mL) にて洗浄し、MgSO₄ にて乾燥させた。濾過及び蒸発後に得られた残渣を、1:9 の酢酸エチル:ジクロロメタンにより溶出する 140 g のシリカゲル上でのシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して 1.16 g (78%) のゴム状物を得た。HR MS (C₂₄H₂₉N₂O₅Cl): 測定質量 461.1858, 計算質量 461.1844 (M+H)。

10

【0244】

実施例 119. 4-アミノ-3-メチル-N-[[(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩の調製

実施例 118 からの 4-[[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] -3-メチル-N-[[(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル (1.1 g、2.17 mmol) を、ジオキササン (20 mL) 中の 4 規定 HCl により 4 時間処理し、濃縮乾固した。残渣をエーテルにて摩砕し、濾過して 0.83 g、96% を白色固体として得た。HR MS (C₁₉H₂₂N₂O₃Cl₂): 測定質量 361.1309, 計算質量 361.1320 (M+H)。

20

【0245】

実施例 120. N-[[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -4-[[3-(3-ヒドロキシフェニル) -1-オキソプロピル] アミノ] -3-メチル-L-フェニルアラニンの調製

a. ジクロロメタン (3 mL) 中の、実施例 119 からの 4-アミノ-3-メチル-N-[[(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩 (79.5 mg、0.20 mmol)、3-(3-ヒドロキシフェニル) プロパン酸 (33.2 mg、0.20 mmol) 及び DIPEA (120 µl、0.69 mmol) の溶液を 10℃ に冷却し、BOP-Cl (51 mg、0.20 mmol) により処理した。混合物を 4 時間攪拌し、濃縮した。残渣をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、5 mL ずつの 0.5 規定 NaCO₃、0.5 規定 HCl 及び飽和ブラインにて洗浄し、乾燥させた (MgSO₄)。得られた残渣を、濾過及び濃縮後に 7:3 の酢酸エチル:ヘキササンにより溶出する 25 g のシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して 47 mg の無色ガラス状物を得た。HR MS: 測定質量 509.1849, 計算質量 509.1844 (M+H)。

30

【0246】

b. THF (30 mL) 中の N-[[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -4-[[3-(3-ヒドロキシフェニル) -1-オキソプロピル] アミノ] -3-メチル-L-フェニルアラニン メチルエステル (45 mg、0.088 mmol) の溶液を、水 (1.0 mL) 中の LiOH·H₂O (20 mg、0.47 mmol) 溶液により処理した。溶解性のためにメタノール (0.5 mL) を添加し、混合物を室温にて 18 時間攪拌した。混合物を 0.5 mL の酢酸により酸性化し、直接に RP-HPLC (5-95-35-214) により精製して、凍結乾燥後に 34.3 mg の白色粉末を得た。HR MS (C₂₇H₂₇N₂O₅Cl): 測定質量 495.1697, 計算質量 495.1687 (M+H)。

40

【0247】

実施例 121. 実施例 120 に記述した方法を使用し、N-[[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -4-[[2-(3-ヒドロキシフェニル) -1-オキソエチル] アミノ] -3-メチル-L-フェニルアラニンを、4-アミノ-3-メチル-N-

50

〔(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステル (79.5 mg) 及び 2-(3-ヒドロキシフェニル)酢酸 (30 mg、0.2 mmol) から調製し、23 mg の無色ガラス状物を得た。HR MS ($C_{26}H_{25}N_2O_5Cl$): 測定質量 481.1527, 計算質量 481.1530 (M+H)。

【0248】

実施例 122. 実施例 120 に記述した方法を使用し、N-〔1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル〕-4-〔〔2-(3-ニトロフェニル)-1-オキソエチル〕アミノ〕-3-メチル-L-フェニルアラニンを、4-アミノ-3-メチル-N-〔(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステル (52 mg) 及び 3-ニトロ安息香酸 (32 mg、0.19 mmol) から調製し、15 mg の白色粉末を得た。HR MS ($C_{25}H_{22}N_3O_6Cl$): 測定質量 496.1288, 計算質量 496.1288 (M+H)。

10

【0249】

実施例 123. 実施例 1 及び 120 に記述した方法を使用し、N-〔1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル〕-4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-3-メチル-L-フェニルアラニンを、4-アミノ-3-メチル-N-〔(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステル (87.4 mg、0.22 mmol) 及び 2,6-ジクロロベンゾイルクロリドから調製し、56 mg の白色粉末を得た。HR MS ($C_{25}H_{21}N_2O_4Cl_3$): 測定質量 519.0656, 計算質量 519.0645 (M+H)。

20

【0250】

実施例 124. N-〔(4-アミノ-2-クロロフェニル)カルボニル〕-4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニンの調製

a. DMF (3 mL) 中の 4-アミノ-2-クロロ安息香酸 (43 mg、0.25 mmol) 及び 4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩 (100 mg、0.25 mmol) 及び HBTU (100 mg、0.27 mmol) の溶液を、DIPEA (0.20 mmol) により処理し、混合物を室温にて 2 時間攪拌した。混合物を水にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和 $NaHCO_3$ により洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させた。残渣を、濾過及び濃縮後、4:1 の酢酸エチル:ヘキサンにて溶出する 16 g のシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、白色泡状物の N-〔(4-アミノ-2-クロロフェニル)カルボニル〕-4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル (66 mg、51%) を得た。HR MS ($C_{24}H_{20}Cl_3N_3O_4$): 測定質量 520.0589, 計算質量 520.0597 (M+H)。

30

【0251】

b. THF (3 mL) 中の N-〔(4-アミノ-2-クロロフェニル)カルボニル〕-4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル (66 mg、0.126 mmol) の溶液を、水 (0.5 mL) 中の $LiOH \cdot H_2O$ (20 mg、0.48 mmol) の溶液により処理し、混合物を室温にて一夜攪拌した。酢酸 (0.5 mL) を添加し、混合物を直接に RP-HPLC (5-95-35-214) により精製して 40 mg の白色固体を得た。HR MS ($C_{23}H_{18}Cl_3N_3O_4$): 測定質量 506.0461, 計算質量 506.0441 (M+H)。

40

【0252】

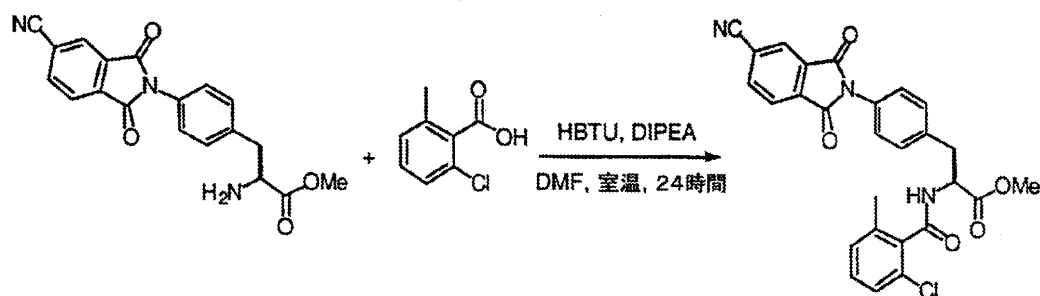
実施例 125. 4-(4-シアノ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-N-〔1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル〕-L-フェニルアラニンの調製

a. 4-(4-シアノ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-N-〔1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製

【0253】

50

【化 8 4】



10

【0 2 5 4】

実施例 3 に記述した方法を使用し、4-((4-シアノ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-N-[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステルを、全収率 63%で、白色粉末：融点 200~202℃として調製した。HR MS：測定質量 502.1173, 計算質量 502.1169 (M+H)。

【0 2 5 5】

b) 4-((4-シアノ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-N-[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニンの調製
実施例 110 に記述した方法を使用し、4-((4-シアノ-1,3-ジオキソ-2H-イソインドール-2-イル)-N-[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニンを、全収率 26%で白色固体：融点 170~175℃として調製した。HR MS：測定質量 488.1004, 計算質量 488.1013 (M+H)。

20

【0 2 5 6】

実施例 126. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン エチルエステルの合成
DMF (75 mL) 中の N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニンのナトリウム塩 (1.583 g, 3.0 mmol) の溶液に、過剰量のヨードエタン (3.27 g, 21 mmol) を室温に添加した。得られた溶液を 24 時間攪拌した。混合物の TLC 分析は、出発物質の不在を示し、過剰量のヨードエタン及びいくらかの DMF を真空下でロータリーエバポレータにより除去した。残渣を 100 mL の酢酸エチルにより希釈し、水 (2×100 mL)、ブライン (100 mL) にて順に洗浄し、MgSO₄ にて乾燥させた。乾燥剤の濾過及び溶媒の除去により、白色固体を得、これを酢酸エチル：ヘキサン (1:1) にて溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1.4 g (87%) のエチルエステルを白色固体、融点 230~235℃として得た。HR MS：測定質量 533.0817, 計算質量 533.0801 (M+H)。

30

【0 2 5 7】

実施例 127. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン エチルエステルの合成
DMF (100 mL) 中の N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン (7.0 g, 13.84 mmol) 及び粉末重炭酸ナトリウム (5.88 g, 70 mmol) の懸濁物に、過剰量のヨードエタン (10.91 g, 70 mmol) を室温に添加した。得られた懸濁物を 20 時間攪拌し、その時点において混合物の TLC 分析は、出発物質の不在を示し、過剰量のヨードエタン及びいくらかの DMF を真空下でロータリーエバポレータにより除去した。残留する残渣を 150 mL の酢酸エチルにより希釈し、水 (2×100 mL)、ブライン溶液 (100 mL) にて順に洗浄し、MgSO₄ にて乾燥させた。乾燥剤の濾過

40

50

及び溶媒の除去により、白色固体を得、これをアセトニトリルから結晶化した。得られた結晶性固体を濾過により集め、高真空下で乾燥させて5.58g(77%)のN-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン エチルエステルを白色固体、融点230~235℃として得た。

【0258】

実施例128. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン 2-モルホリノエチルエステルの合成

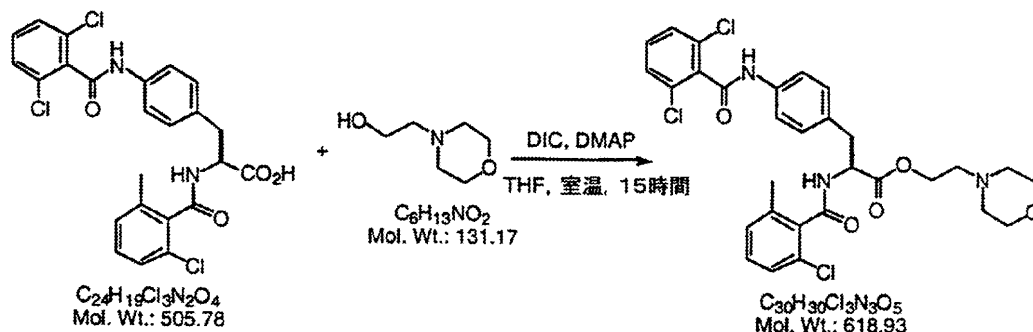
THF(13mL)中のN-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン(0.505g、1.0mmol)及び2-(4-モルホリノ)エタノール(0.262g、2.0mmol)の溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.309g、1.5mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(61mg、0.5mmol)を室温に添加した。得られた曇った溶液を4時間攪拌し、その時点において反応混合物のTLC分析は、酸の不在を示した。次いで混合物を水(50mL)にて希釈し、酢酸エチル(3×50mL)にて抽出した。合わせた抽出物を水(2×100mL)及びブライン溶液(100mL)にて洗浄し、MgSO₄により乾燥させた。乾燥剤の濾過及び溶媒の除去により、白色固体を得、これをジクロロメタン：メタノール(15：1)を溶出液として使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、0.428g(69%)のN-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン 2-(4-モルホリノ)エチルエステルを、白色固体、融点109~118℃として得た。HR MS：測定質量618.1311, 計算質量618.1329(M+H)。

【0259】

実施例129. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン 2-(4-モルホリノ)エチルエステルの合成

【0260】

【化85】



【0261】

THF(5mL)中のN-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン(0.253g、0.5mmol)及び2-(4-モルホリノ)エタノール(0.131g、1.0mmol)の溶液に、ジイソプロピルカルボジイミド(94.6mg、0.75mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(30.5mg、0.25mmol)を室温に添加した。得られた混合物を室温にて15時間攪拌し、その時点において反応混合物のTLC分析は、酸の不在を示した。次いで混合物を水(50mL)にて希釈し、THFを真空下で除去し、残渣をジクロロメタン(3×25mL)にて抽出した。合わせた抽出物を水(2×50mL

）及びブライン溶液（50 mL）にて洗浄し、MgSO₄により乾燥させた。乾燥剤の濾過及び溶媒の濃縮により、白色固体を得、これをジクロロメタン及び酢酸エチル（5：1から1：1）並びに純粋な酢酸エチルを溶出液として使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、0.2 g（65％）の白色固体、融点109～118℃を得た。

【0262】

実施例130～132．実施例129に記述した方法を使用し、以下のエステル誘導体を調製した。

【0263】

【表10】

実施例	構造	収率 %	HRMS 理論値	HRMS 測定値
130		60	549.0751	549.0738
131		47	563.0907	563.0912
132		52	604.1536	604.1539

【0264】

実施例133．N-（2-クロロ-6-メチルベンゾイル）-4-〔〔（2，6-ジクロロフェニル）カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン 1-メチル-2-（4-モルホリノ）エチルエステルの合成を、実施例129に記述した方法に従って、32％の収率を以て行った。HR MS：計算質量632.1484，測定質量632.1486（M+H）。

【0265】

実施例134．N-（2-クロロ-6-メチルベンゾイル）-4-〔〔（2，6-ジクロロフェニル）カルボニル〕アミノ〕-L-フェニルアラニン 1-メチルエチルエステルを、実施例127に記述した方法に従って、60％の収率で調製した。HRMS m/z：計算質量569.0778，測定質量569.0774（M+Na）。

【0266】

実施例135. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ]-L-フェニルアラニン 2-メチルプロピルエステルを、実施例127に記述した方法に従って調製した。HRMS m/z: 計算質量561.1114, 測定質量561.1125 (M+H)。

【0267】

実施例136. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ]-L-フェニルアラニン 1-メチル-4-ピペリジニルエステルを、実施例128に記述した方法に従って、65%の収率で調製した。HRMS (C₃₀H₃₀Cl₃N₃O₄): 測定質量602.1386, 計算質量602.1380 (M+H)。

【0268】

実施例137. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ]-L-フェニルアラニン ブチルエステルを、実施例127に記述した方法に従って、75%の収率で調製した。HRMS (C₂₈H₂₇Cl₃N₂O₄): 測定質量561.1115, 計算質量561.1114 (M+H)。

【0269】

実施例138. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ]-L-フェニルアラニン 2-[[4-[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル]-1-ピペラジニル] エチルエステルを、実施例129に記述した方法に従って、78%の収率で、N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ]-L-フェニルアラニン及び2-[[4-[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル]-1-ピペラジニル] エタノールから調製した。HRMS: 測定質量717.1995, 計算質量717.2013 (M+)。

【0270】

実施例139. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ]-L-フェニルアラニン 2-(1-ピペラジニル) エチルエステル

ジオキサン (4 mL) 中のN-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ]-L-フェニルアラニン 2-[[4-[(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル]-1-ピペラジニル] エチルエステル (1.0 mmol, 0.72 g) の溶液に、ジオキサン中のHCl 溶液 (3.0 mmol, 0.75 mL, 4規定) を室温にて添加した。得られた溶液を室温にて2時間攪拌し、その時点において反応混合物のTLC分析は出発物質の不在を示した。次いでジオキサンを真空下で除去し、固体をエーテル (15 mL) により摩砕した。エーテルをデカントし、固体を高真空下で乾燥させて、0.68 g (90%) を白色固体として得た。HRMS (C₃₀H₃₁Cl₃N₄O₄): 測定質量617.1464, 計算質量617.1489 (M+H)。

【0271】

実施例140. N-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ]-L-フェニルアラニン 2-(4-メチル-1-ピペラジニル) エチルエステル

NMP (10 mL) 中の実施例139からのN-(2-クロロ-6-メチルベンゾイル)-4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ]-L-フェニルアラニン 2-(1-ピペラジニル) エチルエステル塩酸塩 (1.0 mmol, 0.617 g) 及びK₂CO₃ (8.0 mmol, 1.1 g) の溶液に、ヨウ化メチル (3.0 mmol, 0.43 g) を室温にて添加した。得られた混合物を室温にて48時間攪拌し、その時点において反応混合物のTLC分析は出発物質の不在を示した。次いで混合物を水 (100 mL) により希釈し、沈殿した固体を濾過により集め、高真空下で乾燥させた。この固体

を逆相HPLCにより精製して0.35g(55%)を白色固体として得た。HR MS ($C_{31}H_{33}Cl_3N_4O_4$): 測定質量631.9208, 計算質量631.9193 (M+H)。

【0272】

実施例141. N-メチル-N-[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-4-ニトロ-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製

DMF(2mL)中のN-[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-4-ニトロフェニルアラニン メチルエステル(0.375mmol, 142mg)及び酸化銀(1.5mmol, 340mg)の懸濁物に、ヨウ化メチル(28mmol, 1.75mL)を室温にて添加した。懸濁物を室温にて2日間攪拌し、その時点において混合物のTLC分析は出発物質の不在を示し、固体を濾過した。溶液を濃縮し、酢酸エチル(30mL)により希釈し、水(20mL)及びブライン溶液(20mL)にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。乾燥剤の濾過、及び溶媒の除去により、99mg(67%)の明褐色油状物を得た。LR MS ($C_{19}H_{19}ClN_2O_5$): 390 (M+H)。

【0273】

実施例142. 4-アミノ-N-メチル-N-[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製

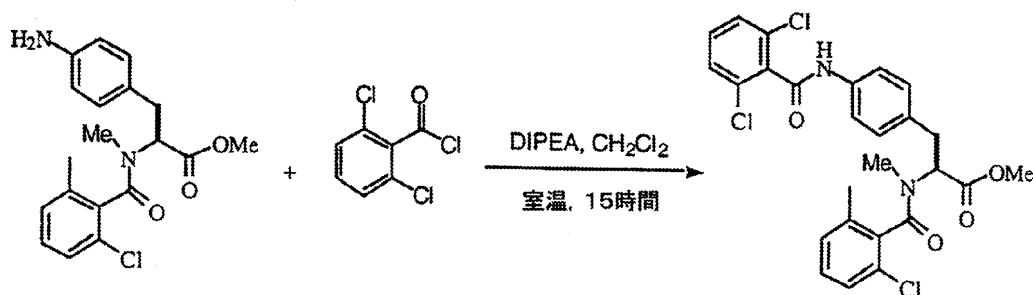
実施例141からのN-メチル-N-[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-4-ニトロ-L-フェニルアラニン メチルエステル(0.5mmol, 192mg)、亜鉛末(〜325メッシュ、5.0mmol, 0.33g, 10当量)及び塩化アンモニウム(7.5mmol, 0.4g, 15当量)の混合物に、室温にてメタノール(4mL)及び水(2mL)を添加した。水の添加後、反応は発熱的であった。懸濁物を室温にて2時間攪拌し、その時点において混合物のTLC分析は出発物質の不在を示し、反応混合物をセライトを通して濾過した。フィルターケーキをメタノール(30mL)及び水(20mL)にて洗浄した。濾液を濃縮してメタノールを除去し、残渣を酢酸エチル(3×20mL)により抽出した。合わせた抽出物をブライン溶液(30mL)にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。乾燥剤の濾過及び溶媒の濃縮により、148mg(82%)の黄色油状物を与えた。LR MS ($C_{19}H_{21}ClN_2O_3$): 361 (M+H)。

【0274】

実施例143. 4-[(2,6-ジクロロフェニルカルボニル)アミノ]-N-メチル-N-[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製

【0275】

【化86】



【0276】

実施例1に記述した方法を使用して、メチル 4-[[(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]-アミノ]-N-[1-(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニンを、全収率68%で、無定形固体として調製した。LR MS (C

10

20

30

40

50

$_{26}H_{23}Cl_3N_2O_4$) : 534 (M+H)。

【0277】

実施例144. 4-〔(2, 6-ジクロロフェニルカルボニル) アミノ〕-N-メチル-N-〔1-(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル〕-L-フェニルアラニンの調製

実施例13に記述した方法を使用して、N-〔1-(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル〕-N-メチル-4-〔〔(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル〕 アミノ〕-L-フェニルアラニンを、実施例143の生成物から59%の全収率で、白色固体として調製した。HR MS: 測定質量519.0631, 計算質量519.0645 (M+H)。

10

【0278】

実施例145. 2-クロロ-6-メチル安息香酸の調製

a. 2-クロロ-6-メチルベンズアルデヒドの調製

磁気攪拌機、温度計、添加ロート、及びアルゴン導入部を備えた500mLの三首丸底フラスコに、75g (494mmol) の2-クロロ-6-メチルベンズニトリル及び400mLのトルエン (4 Åモレキュラシーブにて保存) を充填した。混合物を-2℃ (氷+アセトン) に冷却し、ヘキサン中のDIBAL-H (593mmol, 593mL, 1.0規定) の溶液を、温度を0℃以下に保ちつつ、30分間で滴下添加した。添加後、反応混合物を0℃にて1時間攪拌し、次いで室温まで昇温させた。室温にて2時間後、TLC分析は出発物質の不在を示した (4:1のヘキサン: エーテル、UV蛍光による分析は誤りを生じるので、ホスホモリブデン酸スプレー)。反応混合物を氷 (2000g) 及び濃硫酸 (50mL) に注入し、一夜攪拌した。沈殿した固体を濾過により集め、濾液をエーテル (2×200mL) にて抽出した。合わせた抽出物をブライン溶液にて洗浄し、MgSO₄にて乾燥させた。乾燥剤の濾過及び溶液の濃縮により、粗生成のアルデヒドを得、これを上記固体と合わせて、次の工程に使用するために適した71.31g (93%) の明黄色固体を得た。

20

【0279】

b. 2-クロロ-6-メチル安息香酸の調製

磁気攪拌機、温度計、添加ロート、及びアルゴン導入部を備えた1000mLの三首丸底フラスコに、71.31g (461mmol、上記実験にて得られた粗生成物) の2-クロロ-6-メチルベンズアルデヒド及び750mLのアセトニトリルを充填した。この懸濁物に、水 (240mL) 中の一塩基リン酸ナトリウム (115mmol, 15.9g, 0.25当量) の溶液を添加し、次いで過酸化水素 (50mL, 30%) を室温にて添加した。次いで水 (700mL) 中の亜塩素酸ナトリウム (73.5g, 811mmol, 1.76当量) 溶液を、0℃にて滴下添加し、この間温度を3℃以下に維持した。添加後、黄色懸濁物を0℃から室温までにおいて15時間攪拌し、この時点で混合物のTLC分析はアルデヒドの不在を示した。次いで水 (200mL) 中の重亜硫酸ナトリウム溶液 (73g, 701mmol, 1.52当量) を、0℃にて黄色が消えるまで (KI-試験紙陽性) 滴下添加した。冷却は、発熱反応の制御に重要である。溶媒を真空下で除去して白色固体を得た。固体を濾過により集め、濾液をエーテル (200mL) にて抽出した。上記固体もこのエーテル溶液に溶解し、10% NaOH溶液 (2×200mL) にて洗浄した。塩基性水溶液を、10% HCl にてpH~1まで中和した。沈殿した白色固体を濾過により集め、空気乾燥して54.88g (65%、2工程全体) の2-クロロ-6-メチル安息香酸を白色固体として得た。

30

40

【0280】

実施例146. 4-〔(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル〕 アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製

a. 4-ニトロ-N-〔(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製

DMF中 (500mL) の4-ニトロ-N-〔(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル

50

〕-L-フェニルアラニン (226.2 mmol、70.2 g) 及び炭酸ナトリウム (1.13 mol、95 g) の懸濁物に、室温にてヨウ化メチル (1.13 mol、70.4 mL) を添加した。懸濁物を室温にて15時間攪拌し、この時点で混合物のTLC分析は出発物質の不在を示し、過剰量のヨウ化メチル及びいくらかのDMFを、高真空下で除去した。混合物を水 (2 L) に注入し、沈殿がゆっくり形成されるため、室温にて週末にわたって攪拌した。沈殿した固体を濾過により集め、水 (2 L) により洗浄した。空気及び真空乾燥後に、72 g (98%) の4-ニトロ-N-〔(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステルを、明黄色固体、融点95~96℃として単離した。¹H NMR, DMSO-d₆ (400 MHz) δ 8.16 (d, 2H, J = 20 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 20 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 22 Hz), 4.26-4.28 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.96-3.19 (m, 2H), 1.25 (s, 9H). ¹³C NMR, CDCl₃ (100 MHz) δ 172.04, 155.29, 146.27, 145.96, 130.48, 123.18, 78.36, 54.44, 51.9, 36.1, 27.99. HR MS: 測定質量 325.1404, 計算質量 325.1400 (M+H).

【0281】

b. 4-アミノ-N-〔(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製

4-ニトロ-N-〔(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステル (222 mmol、72 g)、亜鉛末 (~325メッシュ、2.2 mol、145.2 g、10当量) 及び塩化アンモニウム (3.3 mmol、178.1 g、15当量) の混合物に、室温にてメタノール (1 L) 及び水 (500 mL) を添加した。水の添加後、反応は発熱的であり、温度が45~50℃に上昇した。懸濁物を室温にて1時間攪拌し、その時点において混合物のTLC分析は出発物質の不在を示し、反応混合物をセライトを通して濾過し、フィルターケーキをメタノール (1 L) 及び水 (500 mL) にて洗浄した。濃縮によりメタノール及びいくらかの水を除去して、白色固体を形成させ、これを濾過により集め、水にて洗浄した。空気乾燥後、65.5 g (定量的) の白色固体、融点86~89℃を得た。¹H NMR, DMSO-d₆ (400 MHz) δ 6.9 (d, 2H, J = 20 Hz), 6.62 (d, 2H, J = 20 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 22 Hz), 4.26-4.28 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.96-3.19 (m, 2H), 1.25 (s, 9H)。HR MS: 測定質量 284.1614, 計算質量 294.1621)。

【0282】

c. 4-〔(2,6-ジクロロフェニルカルボニル)アミノ〕-N-〔(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステルの調製

ジクロロメタン (350 mL) 中の4-アミノ-N-〔(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエステル (127.6 mmol、37.57 g) 及び2,6-ジクロロベンゾイルクロリド (140.6 mmol、29.45 g) の溶液に、室温にてジイソプロピルエチルアミン (192 mmol、33.4 mL) を添加した。褐色溶液を室温にて15時間攪拌し、白色の懸濁物を得た。この時点において混合物のTLC分析は出発物質の不在を示した。固体を濾過により集め、ジクロロメタン (150 mL) にて洗浄し、空気乾燥して52.75 g (88.4%) の白色固体、融点148~151℃を得た。¹H NMR, DMSO-d₆ (400 MHz) δ 10.68 (s, 1H), 7.47-7.6 (m, 5H), 7.2-7.29 (m, 3H), 4.12-4.17 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.79-2.99 (m, 2H), 1.33 (s, 9H). ¹³C NMR, CDCl₃ (100 MHz) δ 172.49, 161.82, 155.37, 136.99, 136.36, 131.28, 131.16, 129.48, 128.19, 119.31, 78.27, 55.3, 51.76, 35.9, 27.77. HR MS: 測定質量 4

66. 1069, 計算質量466. 1062 (M+H)。

【0283】

d. 4-〔(2, 6-ジクロロフェニルカルボニル) アミノ〕-L-フェニルアラニン
メチルエステル塩酸塩の調製

ジオキサン(90 mL)中の4-〔(2, 6-ジクロロフェニルカルボニル) アミノ〕-
N-〔(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエス
テル(92. 97 mmol、43. 45 g)を、室温にてジオキサン中の166 mLの4
規定塩酸にて処理した。5分間後、固体が溶液中に解け、混合物を2時間攪拌した。いく
らかのジオキサンを真空下で除去して黄色シロップ状物を得、250 mLのエチルエーテ
ルを添加した。ゴム状物が形成され、これをTHF(100 mL)及びメタノール(10 10
0 mL)に溶解した。溶媒を真空下で除去して、43. 7 g(100%)の塩酸塩を白色
固体として得た。¹H NMR, DMSO-d₆(400 MHz) δ 10. 81 (s,
1H), 7. 76 (d, 2H, J = 22 Hz), 7. 58 (d, 2H, J =
18 Hz), 7. 51 (t, 1H, J = 15 Hz), 7. 24 (d, 2H,
J = 22 Hz), 4. 23-4. 26 (m, 1H), 3. 56 (s, 3H),
3. 14-3. 17 (m, 2H). ¹³C NMR, CDCl₃(100 MHz) d
169. 03, 161. 72, 137. 56, 136. 11, 131. 19, 13
0. 95, 129. 93, 129. 79, 128. 06, 119. 46, 53. 1
7, 52. 6, 35. 13. HR MS: 測定質量367. 0611, 計算質量367
. 0616 (M+).

【0284】

実施例147. 4-〔〔(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル〕 アミノ〕-N-〔(2-
クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル〕-L-フェニルアラニン メチルエス
テルの調製

DMF(600 mL)中の実施例146からの4-〔〔(2, 6-ジクロロフェニル) カ
ルボニル〕 アミノ〕-L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩(272. 5 mmol、
110 g)及び2-クロロ-6-メチル安息香酸(276 mmol、47. 15 g)
の溶液に、HBTU(276 mmol、105 g)及びジイソプロピルエチルアミン(1
. 24 mol、119 mL)を室温にて添加した。透明溶液を室温にて48時間攪拌し、
この時点において反応混合物のTLC分析は出発物質の不在を示した。反応混合物を、温
度を低下させるためにいくらかの水を入れた5 Lの水にゆっくり注入した。白色の沈殿し
た固体を沈め、固体を濾過により集めた。固体ケーキを水(1 L)及びヘキサン(1 L)
にて洗浄し、空気乾燥して150 gの粗生成物を得た。この固体生成物を熱アセトニトリ
ル(1 L)に溶解し、冷蔵庫にて冷却した。固体を濾過により集め、ヘキサン(500 mL)
にて洗浄し、空気乾燥して101. 1 gを得た。母液を濃縮し、残渣をジクロロメタ
ン及び酢酸エチル(15:1)にて溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより
精製して、更に17. 07 g(全量=118. 17 g、83%)、融点244~245℃
を得た。¹H NMR, DMSO-d₆(400 MHz) δ 10. 66 (s, 1H)
, 8. 83 (d, 1H, J = 19 Hz), 7. 47-7. 6 (m, 5H), 7
. 15-7. 29 (m, 5H), 4. 58-4. 68 (m, 1H), 3. 65 (40
s, 3H), 3. 12 (dd, 1H, J = 17. 13 Hz), 2. 87 (dd
, 1H, J = 17, 11 Hz), 2. 09 (s, 3H)。HR MS: 測定質量
518. 0652, 計算質量518. 0641。

【0285】

実施例148. 4-〔〔(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル〕 アミノ〕-N-〔(2-
クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル〕-L-フェニルアラニンの調製

エタノール(350 mL)中の、実施例147からの4-〔〔(2, 6-ジクロロフェニ
ル) カルボニル〕 アミノ〕-N-〔(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル〕-
L-フェニルアラニン メチルエステル(166 mmol、86. 2 g)の懸濁物に、室
温にて1規定水酸化ナトリウム水溶液(250 mL)を添加した。混合物を40~45℃ 50

に加熱し、得られた透明溶液を3～4時間攪拌した。次いで混合物を室温まで冷却し、エタノールをロータリーエバポレータにて除去した。残渣を100mLの水にて希釈した。中性不純物をエーテル(2×100mL)中に抽出し、塩基性水性相を1規定HClにて中和した。沈殿した固体を濾過により集め、固体ケーキを水(1L)にて洗浄し、週末にわたって空気にて乾燥させた。粗生成物の固体を熱アセトニトリル(2L)に溶解し、得られた溶液を冷蔵庫で15時間保存した。白色結晶性固体を、濾過により集め、冷アセトニトリル(100mL)により洗浄した。空気乾燥後、79.76g(95%)の白色固体、融点212～215℃を得た。¹H NMR, DMSO-d₆ (400MHz) δ 10.66 (s, 1H), 8.85 (d, 1H, J = 19Hz), 7.47–7.6 (m, 5H), 7.15–7.29 (m, 5H), 4.58–4.68 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H, J = 17, 13Hz), 2.87 (d, 1H, J = 17, 11Hz), 2.09 (s, 3H)。HR MS: 測定質量505.0483, 計算質量505.0488 (M+)。

【0286】

実施例149. 2, 6-ジメチル-4-トリフルオロメチル-3-ピリジンカルボン酸の調製

40mLのTHF中の2, 6-ジメチル-4-トリフルオロメチル-3-ピリジンカルボン酸エチルエステルの溶液及び10mLの1規定水酸化ナトリウム溶液を、還流下で48時間加熱した。混合物のTLC(3:7のメタノール:ジクロロメタン)は、出発物質が消費されたことを示した。混合物を酢酸(5mL)により酸性化し、蒸発乾固させた。残渣をTHFにて摩砕し、溶液を濃縮して、NMRにて示されるようにいくらかのTHF及び酢酸を含む0.7gの物質を得た。この物質を同様な実験の生成物と合わせ、(3:7)メタノール:ジクロロメタンにて溶出される90gのシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけて、1.05gの固体を得た。この物質をトルエン(6mL)にて希釈し、数回蒸発させてほとんどの酢酸を除去し、高真空下で乾燥させた後に0.9gの白色泡状物を得た。LR-ES-MS (C₉H₆F₃NO₂): 218 (M-H)。

【0287】

実施例150. N-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-4-[[(2, 6-ジメチル-4-トリフルオロメチル-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニンの調製

a. ジクロロメタン(3mL)中の、実施例149からの2, 6-ジメチル-4-トリフルオロメチルピリジンカルボン酸(102mg, 0.6mmol)の溶液に、0℃(氷浴)において1滴のDMF及びオキサリルクロリド(0.78mmol, 99mg)を添加した。溶液をこの温度にて30分間攪拌し、室温まで昇温させ、更に1時間攪拌した。次いで溶媒及び過剰量のオキサリルクロリドを真空下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させた。これに、4-アミノ-N-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル(0.5mmol, 212mg)を添加し、混合物をジクロロメタン(5mL)に溶解した。この透明溶液に、室温にてDIPEA(2.0mmol, 0.258g)を添加した。混合物を15時間攪拌し、この時点において混合物のTLC分析は出発物質の不在を示した。混合物をジクロロメタン(20mL)及び水(100mL)で希釈した。2層を分離し、有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液(20mL)及びブライン溶液(30mL)にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。乾燥剤の濾過及び溶媒の除去により、粗生成物を得、これを次の工程に直接に使用した。

【0288】

実施例151～155. 以下に示すN-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-4-[[(ヘテロアリアル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン誘導体を、実施例109に記述した結合方法及び実施例13に記述したエステル加水分解方法を使用して、当モル量の4-アミノ-N-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニンメチルエステル及び適切なヘテロ芳香族性カルボン酸の処理により調製した。

10

20

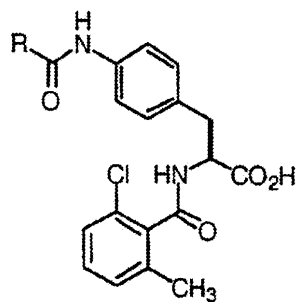
30

40

50

【0289】

【化87】



10

【0290】

【表11】

実施例	R	収率 %	構造	LRMS (M+H) 測定値	IC50 nM
151		17	C23H18N4O4ClF3	507	
152		38	C25H26N3O4ClS	500	967
153		49	C23H22N3O5Cl	456	975
154		74	C27H24N5O4Cl	518	2,474
155		7.5	C26H24N5O4Cl	506	644

20

30

40

【0291】

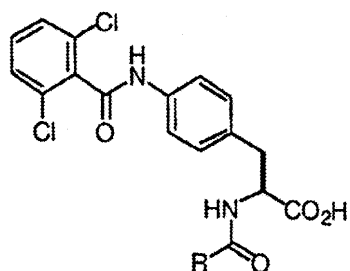
実施例156～160. 以下に示す4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ〕-N-〔(ヘテロアリール)カルボニル〕-L-フェニルアラニン誘導体を、実施例3に記述した一般的方法及び、次いで実施例13に記述したエステル加水分解の一般的方法を使用して、4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ〕-L-フェニルアラニンメチルエステル及び適切なヘテロ芳香族性カルボン酸を結合させるこ

50

とにより調製した。

【0292】

【化88】



10

【0293】

【表12】

実施例	R	収率 %	構造	LRMS (M+1) 測定値	IC50 nM
156		80	C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄	554	114
157		25	C ₂₄ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₄ S	520	
158		75	C ₂₂ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₅	476	946
159		63	C ₂₆ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₄	538	988
160		47	C ₂₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₄	526	

20

30

40

【0294】

実施例161. 4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [(1-ナフチル) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステルを、実施例3に記述した一般的方法を使用して、4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニン メチルエステル及び1-ナフトイン酸から収率77%で調製した。HR MS: 測定質量521. 1024, 計算質量521. 1053 (M+H)

。

【0295】

50

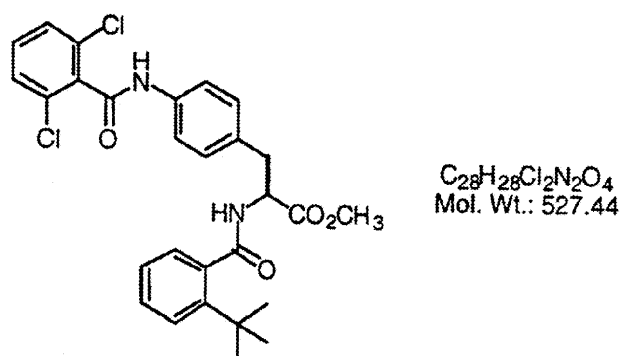
実施例 162. N-〔(2-アセチル-6-メチルフェニル)カルボニル]-4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニンを、実施例 3 に記述した一般的方法を使用して、4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン メチルエステル及び 2-アセチル-6-メチル安息香酸から収率 38% で調製した。HR MS: 測定質量 547.0579, 計算質量 547.0594 (M+Na)。

【0296】

実施例 163. 4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-N-〔〔2-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステルを、実施例 3 に記述した一般的方法を使用して、4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン メチルエステル及び 2-(1,1-ジメチルエチル)安息香酸から調製した。HR MS: 測定質量 527.1523, 計算質量 527.1573 (M+H)。

【0297】

【化 89】



【0298】

実施例 164. 2,6-ビス-(1-メチルエチル)安息香酸を、実施例 105 に記述した 2 工程の一般的方法を使用して、2,6-ビス(1-メチルエチル)フェノールから 2 工程で調製した。HR MS: 測定質量 206.0325, 計算質量 206.342 (M+).

【0299】

実施例 165. 4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-N-〔〔2,6-ビス-(1-メチルエチル)フェニル]カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステルを、実施例 3 に記述した一般的方法を使用して、4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン メチルエステル及び 2,6-ビス-(1-メチルエチル)安息香酸から調製した。LR MS: 555 (M+).

【0300】

実施例 166. 4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-N-〔〔2-メトキシフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステルを、実施例 3 に記述した一般的方法を使用して、4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン メチルエステル及び 2-メトキシ安息香酸から調製した。HR MS: 測定質量 501.0984, 計算質量 501.0984 (M+H)。

【0301】

実施例 167. 4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-N-〔〔2-クロロ-4-メチルスルホニルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステルを、実施例 3 に記述した一般的方法を使用して、4-〔〔(2,6-ジクロロフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン メチルエステル及び 2-クロロ-4-メチルスルホニル安息香酸から収率 73% で調製した。HR MS: 測定質量

10

20

30

40

50

583.0263, 計算質量 583.0264 (M+H)。

【0302】

実施例 168. N-[(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル]-4-[[[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン メチルエステルを、実施例 3 に記述した一般的方法を使用して、4-[[[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン メチルエステル及び 2, 6-ジクロロ安息香酸から調製した。

【0303】

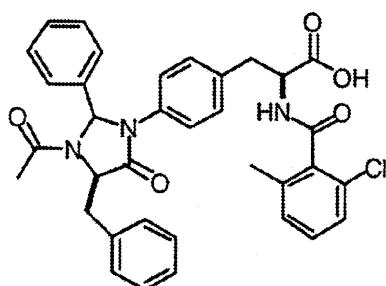
実施例 169. N-[(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル]-4-[[[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニンを、実施例 13 に記述した一般的方法を使用して、実施例 168 からの N-[(2, 6-ジクロロフェニル)カルボニル]-4-[[[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]アミノ]-L-フェニルアラニン メチルエステルを加水分解することにより調製した。

【0304】

実施例 170. 4-[(2S, 4R)-3-アセチル-2-フェニル-4-(フェニルメチル)-5-オキソ-1-イミダゾリニル]-N-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニン及び 4-[(2R, 4R)-3-アセチル-2-フェニル-4-(フェニルメチル)-5-オキソ-1-イミダゾリニル]-N-[(2-クロロ-6-メチルフェニル)カルボニル]-L-フェニルアラニンの調製

【0305】

【化90】



【0306】

a. N-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-4-[[[(2R)-2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル]アミノ]-L-フェニルアラニンメチルエステルの合成

DMF (60 mL) 中の 4-アミノ-N-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-フェニルアラニン メチルエステル (5.09 g, 17 mmol) の溶液に、Fmoc-D-フェニルアラニン (8.70 g, 22.5 mmol)、DIPEA (12 mL, 69 mmol) 及び HBTU (8.50 g, 22.5 mmol) を添加した。次いで混合物を室温にて 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) にて希釈し、沈殿した明黄色固体を濾過により集めた。次いでこの固体を 60 mL のアセトンに再溶解し、溶液を 100 mL の水にて処理した。固体を濾過により集め、1 規定 HCl、H₂O にて洗浄した。真空下、60 °C にて一夜乾燥させ、明黄色固体 (13.2 g) を得た。この固体の一部 (2.51 g, 3.78 mmol) を 15 mL の DMF に溶解し、この溶液に 1.5 mL のピペリジンを添加した。上記溶液を室温にて 45 分間攪拌した。溶媒の除去後、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、N-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-4-[[[(2R)-2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル]アミノ]-L-フェニルアラニン メチルエステル (1.36 g, 3.0 mmol) を 81.5% の収率で得た。LR MS 442 (M+H)。

【0307】

b. 4-(3-アセチル-5-オキソ-2-フェニル-4-フェニルメチル-1-イミダ

10

20

30

40

50

ゾリジニル) -N- [(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステルの合成

ジクロロメタン (10 mL) 及びオルトギ酸メチル (10 mL) 中の上記アミン (1.48 g、3.35 mmol) 及びベンズアルデヒド (376 μ l、3.7 mmol) の溶液を、室温にて3日間攪拌した。次いで反応フラスコを90℃に加熱し、無水酢酸 (ニート、1.8 mL) を添加した。得られた混合物を110℃にて4時間攪拌した。次いで溶媒を蒸発させ、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=1：1) により精製して、4-(3-アセチル-5-オキソ-2-フェニル-4-フェニルメチル-1-イミダゾリジニル) -N- [(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステルジアステレオマー1 (417 mg) 及びジアステレオマー2 (1.25 g) を得た。これらの化合物は、イミダゾリジノン環の2位においてジアステレオマーである。両方のジアステレオマーは LR MS ($C_{33}H_{37}N_3O_6$) : 572 (M+H) であった。

10

【0308】

c. 4-[(2S, 4R) -3-アセチル-2-フェニル-4-(フェニルメチル) -5-オキソ-1-イミダゾリニル] -N- [(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステルの調製

4-(3-アセチル-5-オキソ-2-フェニル-4-フェニルメチル-1-イミダゾリジニル) -N- [(1, 1-ジメチルエトキシ) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル (ジアステレオマー1) (415 mg、0.7 mmol) を、ジオキサン中の4規定HCl、10 mLにより室温にて2時間処理した。溶媒の除去後、残渣を真空下で一夜乾燥させた。残渣 (241 mg、0.471 mmol) をDMF (4 mL) に溶解し、2-クロロ-6-メチル安息香酸 (105 mg、0.617 mmol)、HBTU (234 mg、0.617 mmol) 及びDIPEA (246 μ L、1.42 mmol) により、室温にて4時間処理した。混合物を30 mLの酢酸エチルにより希釈し、混合物を1規定HCl、水及びブライン (それぞれ8 mL) により洗浄した。MgSO₄ にて乾燥後、溶媒を除去し、残渣を酢酸エチル：ヘキサン (4：1) にて溶出するシリカゲルを通して濾過し、4-(3-アセチル-5-オキソ-2-フェニル-4-フェニルメチル-1-イミダゾリジニル) -N- [(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル ジアステレオマー1を得た。

20

30

【0309】

d. 4-(3-アセチル-5-オキソ-2-フェニル-4-フェニルメチル-1-イミダゾリジニル) -N- [(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン ジアステレオマー1の調製

EtOH (3 mL) 中の4-(3-アセチル-5-オキソ-2-フェニル-4-フェニルメチル-1-イミダゾリジニル) -N- [(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル ジアステレオマー1 (90 mg、0.128 mmol) を、NaOH (1規定、0.3 mL) により室温にて30分間処理した。得られた溶液を、1滴のHOAcにより酸性化し、HPLC (C-18、水中の5%アセトニトリルから95%までの30分間の線形勾配) により精製し、凍結乾燥後に白色固体を得た。MS：測定質量609.9 (M+H)。

40

【0310】

実施例171. 4-[(2S, 4R) -3-アセチル-2-フェニル-4-(3-ピリジニルメチル) -5-オキソ-1-イミダゾリニル] -N- [(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン及び4-[(2R, 4R) -3-アセチル-2-フェニル-4-(3-ピリジニルメチル) -5-オキソ-1-イミダゾリニル] -N- [(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニンを、実施例170に記述した一般的方法を使用して、4-アミノ-N-[(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステル及びFmoc-D-3-ピリジニルアラニンから調製した。イミダゾリン環の2位における2種のジアス

50

テレオマーは、C-18 RP-HPLCによって容易には分離されず、化合物は混合物としてアッセイされた。HR MS：測定値611.2070，計算値611.2061 (M+H)。

【0311】

実施例172. 4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [(2-クロロ-4-ヒドロキシフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステルを、実施例3に記述した一般的方法を使用して、4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニン メチルエステル及び2-クロロ-4-ヒドロキシアニソ酸から、35%の収率で調製した。HR MS：測定質量521.0433，計算質量521.0438 (M+H)。

10

【0312】

実施例173. 4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [(2-メチルスルホニルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステルを、実施例3に記述した一般的方法を使用して、4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニン メチルエステル及び2-メチルスルホニル安息香酸から、99%の収率で調製した。LR MS：548 (M+)。

【0313】

実施例174. 4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [(2-(1-メチル) エチル-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステルを、実施例3に記述した一般的方法を使用して、4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニン メチルエステル及び2-(1-メチル) エチル-6-メチル安息香酸から、35%の収率で調製した。HR MS：測定質量526.1417，計算質量526.1426 (M+)。

20

【0314】

実施例175. 4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [(2-ブロモ-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステルを、実施例3に記述した一般的方法を使用して、4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニン メチルエステル及び2-ブロモ-6-メチル安息香酸から、64%の収率で調製した。HR MS：測定質量563.0138，計算質量563.0140 (M+H)。

30

【0315】

実施例176. 4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [(2-エチル-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン メチルエステルを、実施例3に記述した一般的方法を使用して、4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニン メチルエステル及び2-エチル-6-メチル安息香酸から、46%の収率で調製した。HR MS：測定質量513.1359，計算質量513.1348 (M+H)。

【0316】

実施例177. N- [(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] -4-[[(2, 4-ジメチル-3-ピリジニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニンを、実施例107に記述した一般的方法を使用して、4-[[(2, 4-ジメチル-3-ピリジニル) カルボニル] アミノ] -L-フェニルアラニン メチルエステル塩酸塩及び2, 6-ジクロロ安息香酸から調製した。MS (M+H) 486 (2Cl)

40

【0317】

実施例178. 4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン ナトリウム塩の調製

水(500 mL)中の4-[[(2, 6-ジクロロフェニル) カルボニル] アミノ] -N- [(2-クロロ-6-メチルフェニル) カルボニル] -L-フェニルアラニン(127.13 mmol, 64.3 g)の懸濁物を、1.0規定水酸化ナトリウム水溶液(120

50

mL)を用いて、室温にて溶液のpHが中性となるまで滴定した。完全に溶解させるために、滴定の間、混合物を40～45℃に加温した。量がほぼ300～350mLになるようにいくらかの水を真空下で除去し、透明な溶液を真空下で2日間凍結乾燥し、67g(100%)を白色無定形固体として得た。分析($C_{24}H_{18}ClO_3NaO_4 \cdot 0.7H_2O$): 計算値 C, 54.62; H, 3.44; N, 5.31; Cl, 20.15; Na, 4.36; H_2O , 2.33。測定値: C, 54.37; H, 3.49; N, 5.18; Cl, 20.11; Na, 4.25; H_2O , 2.54。

【0318】

実施例179. VLA-4/VCAM-1スクリーニングアッセイ

固定化VCAM-1への結合に対する競合能として定義されるVLA-4アンタゴニスト 10
活性を、固相二重抗体ELISAを使用して定量した。VCAM-1に結合するVLA-4(a4b1インテグリン)は、抗-インテグリンb1抗体:HRP-結合抗-マウスIgG:発色基質(K-Blue)の複合体により検出した。最初に、これは96ウェルプレート(Nunc Maxisorp)を組換えヒトVCAM-1(100μl PBS中に0.4μg)により被覆し、各プレートを封止し、次いでプレートを4℃にて18時間静置することを伴う。VCAM-被覆プレートを、次いで非特異的結合を低減するために、250μlの1%BSA/0.02%NaN₃を用いてブロックした。アッセイの日に、すべてのプレートを、VCAMアッセイ緩衝溶液(200μl/ウエルの、50mMトリス-HCl、100mM NaCl、1mM MnCl₂、0.05%トゥイーン20; pH7.4)により2回洗浄した。試験化合物を、100%DMSOに溶解し、次いで 20
mg/mLのBSAを補充したVCAMアッセイ緩衝溶液にて1:20に希釈した(即ち最終DMSO=5%)。各試験化合物について0.005nM-1.563μMの濃度範囲が達成されるように一連の1:4希釈を行った。各希釈のウェル当たり100μlをVCAM-被覆プレートに添加し、続いて10μlのラモス(Ramos)細胞-誘導VLA-4を加えた。これらのプレートを、プラットホーム振とう機により引き続いて1分間混合し、37℃にて2時間インキュベートし、次いで200μl/ウエルのVCAMアッセイ緩衝溶液にて4回洗浄した。各ウェルに100μlのマウス抗-ヒトインテグリンb1抗体を加え(VCAMアッセイ緩衝溶液中に0.6μg/mL+1mg/mLBSA)、37℃にて1時間インキュベートした。このインキュベーション時間の最後に、すべてのプレート 30
を、VCAMアッセイ緩衝溶液(200μl/ウェル)にて4回洗浄した。対応する第2の抗体、HRP-結合ヤギ抗-マウスIgG(ウェル当たり100μl@VCAMアッセイ緩衝溶液中に1:800希釈+1mg/mLBSA)を、次いで各ウェルに添加し、続いて室温における1時間のインキュベーションを行い、最後にVCAMアッセイ緩衝溶液(200μl/ウェル)による3回の洗浄を行った。発色は、ウェル当たり100μlのK-Blueを添加することにより開始し(15分間インキュベーション、室温)、ウェル当たり100μlのレッド・停止緩衝溶液の添加により終了した。すべてのプレートは、次いでUV/可視分光光度計にて650nmにて読みとった。結果は、全結合(即ち、試験化合物非存在でのVLA-4+VCAM-1)の%阻害として計算した。本発明の化合物の選択されたデータを下記の表に示す。

【0319】

【表13】

実施例	ELISA IC ₅₀ nM
13	0.33
15	5.9
16	0.44
17	1.85
18	11
19	1.87
20	2.2
21	1.4
22	1.6
23	0.48
24	0.25
25	0.42
26	8.6
27	1.9
28	3.3
30	2.0
30	1.6
31	0.51
90	1.2
91	0.20
92	0.42
93	1.6
94	0.25
95	0.46
96	0.47
97	0.44
98	2.35
99	0.58
100	10
101	9.9
102	41
107	0.79
108	0.63
114	1.14
115	4.5
120	4.5
121	5.8
122	0.67
123	1.7
124	0.63
125	1.7

10

20

30

【0320】

実施例180. ラモス (VLA-4) / VCAM-1 細胞に基づくスクリーニングアッセイプロトコール 40

材料:

可溶性組換えヒトVCAM-1 (5-及び7-Igドメインの混合物) を、免疫アフィニティクロマトグラフィーによりCHO細胞培養培地から精製し、0.1M トリスーグリシン (pH7.5)、0.1M NaCl、5mM EDTA、1mM PMSF、0.02% NaN₃、及び10µg/mL ロイペプチンを含む溶液中に維持した。

カルセイン-AM (Calcein-AM) は、Molecular Probe Inc. から購入した。

【0321】

方法:

50

固定化VCAM-1に対する結合について、細胞表面VLA-4と競合する能力として定義されるVLA-4 (a4b1インテグリン) アンタゴニスト活性を、ラモスVCAM-1細胞接着アッセイを使用して定量した。細胞表面VLA-4を有するラモス細胞を、蛍光色素(カルセイン-AM)により標識し、試験化合物の存在又は不在でVCAM-1と結合させた。接着細胞と関連した蛍光強度の低下(%阻害)は、試験化合物によるVLA-4媒介細胞接着の競合的阻害を反映していた。

【0322】

最初に、これは96ウエルプレート(Nunc Maxisorp)を組換えヒトVCAM-1 (100 µl PBS中に100 ng)により被覆し、各プレートを封止し、次いでプレートを4℃にて18時間静置することを伴う。VCAM-被覆プレートを、次いでPBS中の0.05%トウイーン-20により2回洗浄し、次いで非特異的結合を低減するために、200 µlのブロック緩衝溶液(1%BSA/0.02%チメロサル)を用いて1時間(室温)、ブロックした。ブロック緩衝溶液を用いたインキュベーションに次いで、プレートを裏返し、吸い取り、残留する緩衝溶液を吸引した。次いで各プレートを300 µlのPBSにて洗浄し、裏返し、残るPBSを吸引した。

【0323】

試験化合物を、100%DMSOに溶解し、次いでVCAM細胞接着アッセイ緩衝溶液(50mMのトリス-HCl中に4mM CaCl₂、4mM MgCl₂、pH7.5)にて1:25に希釈した(即ち最終DMSO=4%)。各試験化合物について、一連の8組の1:4希釈を行った(全体の濃度範囲は1nM-12,500nM)。各希釈の100 µl/ウエルをVCAM-被覆プレートに添加し、続いて100 µlのラモス細胞(1%BSA/PBS中に200,000細胞/ウエル)を加えた。試験化合物及びラモス細胞を含むプレートを、室温にて45分間インキュベートし、その後、165 µl/ウエルのPBSを添加した。プレートを、非接着細胞を除去するために裏返し、吸い取り、300 µl/ウエルのPBSを加えた。プレートを、再度裏返し、吸い取り、残る緩衝溶液を穏やかに吸引した。100 µlの溶解緩衝溶液(50mMトリス-HCl中の0.1%SDS、pH8.5)を各ウエルに入れ、回転振とうプラットホーム上で2分間激しく振とうした。次いでプレートは、サイトフロー(Cytofluor)2300(Millipore)蛍光測定システムにて蛍光強度を読みとった(励起=485nm、発光=530nm)。

結果を以下の表に示す。

【0324】

【表14】

10

20

30

表

実施例	ラモス IC ₅₀ nM
13	15
15	2,600
16	85
19	351
20	1,630
21	1,270
22	1,320
23	316
24	20
25	103
90	23
91	9.3
92	255
93	49
94	9.5
95	33
107	20
108	22
115	678
120	439
121	515
122	430
123	316
124	985
150	47
152	967
153	975
154	2,474
155	644
156	114
158	946
159	988
169	30
170	33.5
171	13.5

10

20

30

【0325】

実施例181. 経口剤型

【0326】

【表15】

品目	成分	mg/錠			
1	発明の化合物	25	100	250	500
2	無水ラクトース	83	35	19	38
3	クロスカルメロースナトリウム	6	8	16	32
4	ポビドンK30	5	6	12	24
5	ステアリン酸マグネシウム	1	1	3	6
	全重量 (mg)	120	150	300	600

10

【0327】

製造方法

1. 適当な混合機で品目1、2、3を15分間混合する。
2. 工程1の粉末混合物を、20%PVP K30溶液を用いて顆粒化する。
3. 工程2の顆粒を50℃にて乾燥させる。
4. 工程3からの顆粒を、適当な粉碎装置に通す。
5. 工程4からの粉碎した顆粒に、品目5を添加し、3分間混合する。
6. 工程5の顆粒を適当なプレスにて圧縮する。

20

【0328】

実施例182. エアロゾル投与処方物

【0329】

【表16】

成分	量/mL
発明の化合物	3-150mg*
塩化ナトリウム	8.0mg
リン酸緩衝溶液 (20mM) pH7.0* 適量	1.0mL

30

* 化合物の活性に依存する。

【0330】

pHは、水酸化ナトリウム溶液（1規定）又はHCl溶液（10%w/v）にて調整され得る。

40

【0331】

方法：

1. 医薬物質を緩衝溶液に溶解する。
 2. 0.22ミクロン・フィルターを通して溶液を濾過する。
- 上記溶液を噴霧した後の粒径分布（マルバーン・マスターサイザーXを用いて測定）は、1～6ミクロンの範囲である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K	31/33	A 6 1 K	31/33
A 6 1 K	31/41	A 6 1 K	31/41
A 6 1 K	31/4192	A 6 1 K	31/4192
A 6 1 K	31/42	A 6 1 K	31/42
A 6 1 K	31/426	A 6 1 K	31/426
A 6 1 K	31/437	A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	31/44	A 6 1 K	31/44
A 6 1 K	31/47	A 6 1 K	31/47
A 6 1 K	31/505	A 6 1 K	31/505
A 6 1 K	31/519	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/66	A 6 1 K	31/66
A 6 1 P	1/00	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	11/06	A 6 1 P	11/06
A 6 1 P	19/02	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	25/00	A 6 1 P	25/00
C 0 7 C	235/52	C 0 7 C	235/52
C 0 7 C	235/84	C 0 7 C	235/84
C 0 7 C	237/22	C 0 7 C	237/22
C 0 7 C	237/36	C 0 7 C	237/36
C 0 7 C	275/42	C 0 7 C	275/42
C 0 7 C	311/17	C 0 7 C	311/17
C 0 7 C	317/44	C 0 7 C	317/44
C 0 7 C	317/50	C 0 7 C	317/50
C 0 7 C	323/39	C 0 7 C	323/39
C 0 7 C	323/62	C 0 7 C	323/62
C 0 7 D	213/82	C 0 7 D	213/82
C 0 7 D	215/50	C 0 7 D	215/50
C 0 7 D	233/32	C 0 7 D	233/32
C 0 7 D	233/74	C 0 7 D	233/74
C 0 7 D	233/80	C 0 7 D	233/80
C 0 7 D	239/28	C 0 7 D	239/28
C 0 7 D	249/06	C 0 7 D	249/06 5 0 4
C 0 7 D	257/06	C 0 7 D	257/06
C 0 7 D	261/18	C 0 7 D	261/18
C 0 7 D	277/20	C 0 7 D	295/08 Z
C 0 7 D	277/56	C 0 7 D	295/14 Z
C 0 7 D	295/08	C 0 7 D	471/04 1 0 8 X
C 0 7 D	295/14	C 0 7 D	487/04 1 4 2
C 0 7 D	471/04	C 0 7 D	277/56
C 0 7 D	487/04	C 0 7 D	487/04
//(C 0 7 D	487/04	C 0 7 D	239:00
C 0 7 D	239:00	C 0 7 D	231:00
C 0 7 D	231:00)		

(72)発明者 ガスリー, ロバート・ウィリアム

アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 6 6 3、サドル・ブルック、アルバータ・ドライブ 1
0 2

- (72)発明者 ハン, タイーナン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ 02173、レキシントン、シャーバン・ロード・サウス
67
- (72)発明者 ハル, ケネス・ジー
アメリカ合衆国、ニュージャージー 07014、クリフトン、リバー・ロード 143
- (72)発明者 シドゥリ, アキサラオ
アメリカ合衆国、ニュージャージー 07039、リビングストン、ワシントン・コート 22
- (72)発明者 ティリー, ジェファソン・ライト
アメリカ合衆国、ニュージャージー 07006、ノース・コールドウェル、エバーグリーン・ド
ライブ 19

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特表2001-512139 (JP, A)
特表2001-512137 (JP, A)
特表2002-512625 (JP, A)
特表2000-515493 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

C07C233/00
A61K 31/00
C07C235/00
C07C237/00
C07C275/00
C07C311/00
C07C317/00
C07C323/00
C07D213/00
C07D215/00
C07D233/00
C07D239/00
C07D249/00
C07D257/00
C07D261/00
C07D277/00
C07D295/00
C07D471/00
C07D487/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)