

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 3 月 5 日(05.03.2015)



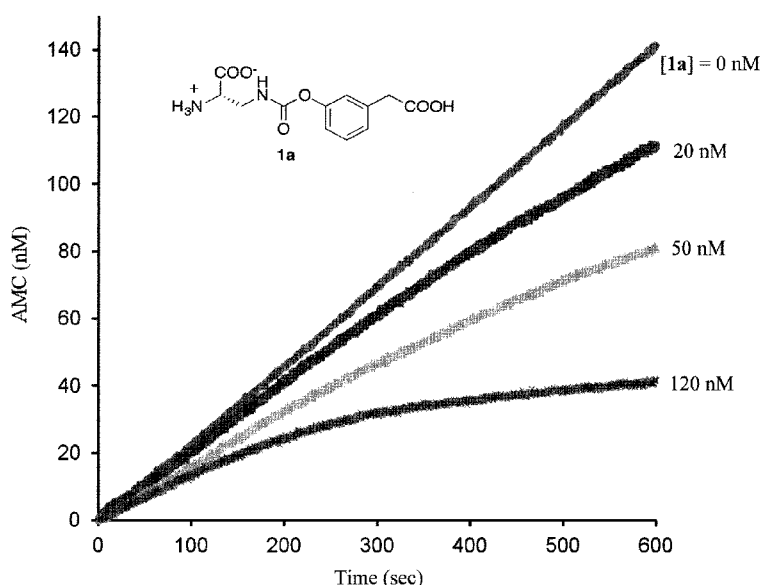
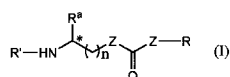
(10) 国際公開番号
WO 2015/030106 A1

- (51) 国際特許分類:
C07C 271/54 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/27 (2006.01) *A61P 39/06* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) *C07D 263/18* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/072555
- (22) 国際出願日: 2014 年 8 月 28 日(28.08.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-181119 2013 年 9 月 2 日(02.09.2013) JP
特願 2013-254149 2013 年 12 月 9 日(09.12.2013) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人京都大学(KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 平竹 潤(HIRATAKE, Jun); 〒6110011 京都府宇治市五ヶ庄 国立大学法人京都大学化学研究所内 Kyoto (JP). 李 春杰(LI, Chunjie); 〒6110011 京都府宇治市五ヶ庄 国立大学法人京都大学化学研究所内 Kyoto (JP). 肥塚 崇男(KOEDUKA, Takao); 〒6110011 京都府宇治市五ヶ庄 国立大学法人京都大学化学研究所内 Kyoto (JP). 渡辺 文太(WATANABE, Bunta); 〒6110011 京都府宇治市五ヶ庄 国立大学法人京都大学化学研究所内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所(SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,

[続葉有]

(54) Title: COMPOUND HAVING GGT INHIBITORY EFFECT, AND GGT-FAMILY ENZYME INHIBITOR

(54) 発明の名称: GGT 阻害作用を有する化合物及び GGT ファミリー酵素阻害剤



(57) Abstract: The present invention relates to compounds represented by general formula (I) (where Z, R, R^a, R', * and n are each as defined in the description) or salts thereof.

(57) 要約: 本発明は、一般式 (I) (式中、Z、R、R^a、R'、* 及び n は、明細書に定義されるとおりである) で示される、化合物又はその塩に関する。

WO 2015/030106 A1



MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー
ラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨー
ロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

GGT阻害作用を有する化合物及びGGTファミリー酵素阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、GGT (γ -Glutamyl transpeptidase) 阻害作用を有する化合物及びGGTファミリー酵素阻害剤に関する。

[0002] さらに本発明は、前記化合物を含む化粧料に関する。

背景技術

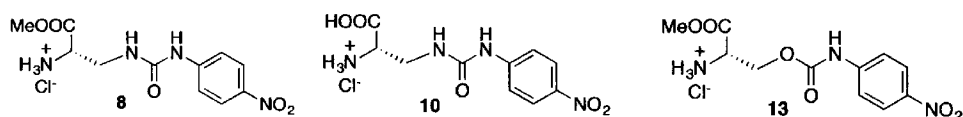
[0003] グルタチオン (γ -Glu-Cys-Gly) は、生体内の活性酸素種や重金属などの生体毒物を中和、除去するための天然の抗酸化、解毒物質としてきわめて重要な働きを担っているトリペプチドであるが、 γ -グルタミル結合と呼ばれる特殊なアミド結合を有しているため、通常のパプチダーゼ、プロテアーゼでは分解されない。GGTはその加水分解（および γ -グルタミル基転移反応）を行うことのできるほぼ唯一の酵素である。一方、肝臓で合成され血中を巡るグルタチオンは、末梢ではそのままの形では細胞内に取り込まれず、必ず、細胞の表層に発現しているGGTによる加水分解を受け、一旦、原料アミノ酸 (L-Glu, L-Cys, Gly) にまで分解されてから細胞に取り込まれ、新たなグルタチオンとして再合成されるという複雑な代謝経路を持っている。したがって、GGT阻害剤により細胞表層のGGTが阻害されると、血中のグルタチオンを分解することができなくなり、細胞はグルタチオン生合成のための原料アミノ酸、特に、L-Cys (システイン) を得ることが困難となり、結果として細胞内グルタチオン濃度が低下する。逆もまた真なりで、抗ガン剤耐性のガン細胞がしばしば GGTを高発現するのは、血中のグルタチオンを分解しL-Cysをより多く取り込むことによってグルタチオンの細胞内濃度を上昇させることで薬物の解毒代謝能力を向上させる適応である。つまり、GGTは、細胞内の抗酸化物質グルタチオンの量を左右する重要な位置にあり、その特異的阻害剤は、グルタチオンの代謝を介して酸化ストレスをコントロールする有用な薬剤

となる。たとえば、GGTを高発現することで血中のグルタチオンの利用を促進させ、細胞内のグルタチオンを増強することで抗ガン剤や放射線による活性酸素の解毒を行っているガン細胞では、GGTを阻害することにより、その抗ガン剤耐性を克服できる。また、GGT阻害剤により細胞へのL-Cys供給が滞り、一時的に細胞内のグルタチオン濃度が低下することで、細胞の酸化ストレスが一時的に亢進すると、細胞自身が本来もっている抗酸化ストレス応答反応が誘導され、逆に、細胞自身の防衛態勢を強化することにつながる。これが、GGT阻害剤による皮膚線維芽細胞のコラーゲン、エラスチン産生亢進の作用メカニズムである。また、血中のGGT活性は、肝機能マーカーとして、また、虚血性心疾患の危険因子として非常に高い正の相関があるため、臨床検査として広く使われているが、最近、血中のGGTレベルが上がると、グルタチオンが無秩序に分解され、反応性（還元性）の高いCys-Glyというジペプチドを生成する結果、金属イオンを介して分子状酸素を1電子還元し活性酸素種が発生することが相次いで報告され、血中のGGTは、病態によって生じる単なる結果ではなく、むしろ潜在的に酸化ストレスを亢進させ病態を引き起こす原因酵素である（プロオキシダント酵素と呼ばれる）との見方が広がっている。事実、アテローム性動脈硬化症の病巣部（粥組織）では、GGTが高発現しており、その部位で過酸化脂質の蓄積が見られる。また、ピロリ菌（*Helicobacter pylori*）のGGTは当該菌の胃潰瘍や胃がんを誘発する病原性の本体であり、その病原性はグルタチオン依存的、すなわち、ピロリ菌のGGTが胃の粘膜においてグルタチオンを分解し、プロオキシダントであるCys-Glyを生成することで酸化ストレスが亢進する結果、胃の粘膜細胞のアポトーシス（細胞死）を引き起こすことで潰瘍やガン化が誘発されることが示されている（非特許文献1）したがって、GGTを特異的に阻害する安全で毒性のない化合物は、プロオキシダントとしてのCys-Glyの生成を抑制することで活性酸素種の発生を抑え、酸化ストレス傷害によって引き起こされる多くの病態（たとえば、虚血性心疾患、脳梗塞、アテローム性動脈硬化症、ピロリ菌によるガン化など）の予防や治療薬として有用である。

[0004] 一方、病原性が高くバイオテロにも悪用される炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) は、菌体が、ポリ(γ -D-グルタミン酸)のポリマーに覆われ、このポリマーが菌体の細胞壁のペプチドグリカンに共有結合しているため、強固な莢膜 (capsule) を形成している。この莢膜があるため免疫細胞が菌体を攻撃できず免疫応答も起こりにくいため、炭疽菌は重篤な感染症を引き起こす。このポリ(γ -D-グルタミン酸)のポリマーを、トランスペプチデーションにより細胞壁ペプチドグリカンに共有結合させ強固な莢膜を形成する酵素がCapDで、炭疽菌の病原性因子の一つである。したがって、CapDは炭疽菌の病原性を失効させる重要な標的タンパク質である。CapDはGGTファミリーの一員であり、反応機構および活性中心の構造は大腸菌や枯草菌のGGTに類似する。したがって、本発明で見いだされたGGTを特異的に阻害する特定の構造 (置換フェニルカルバメート等) はGGTの反応機構と活性中心構造にもとづく重要なファーマコフォアであり、CapDの阻害剤開発においても重要な知見を与える。

[0005] これまで、ウレア系およびカルバメート系のGGT阻害剤として、aza- および oxaglutamyl-p-nitroanilide の合成とGGTに対する活性が報告されている (非特許文献2)。非特許文献2では、下記の化合物8, 10および13 (化合物番号は論文中のもの) を合成しているが、化合物の安定性に問題があり、 α -カルボキシ基がメチルエステル化された形で単離し、そのままGGTに対する活性を調べている (化合物8, 13)。その結果、3つの化合物8, 10および13はすべて、GGTの阻害剤にならないばかりか、ドナー基質にもならないことが報告されている。

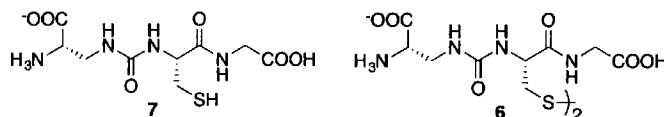
[0006] [化1]



[0007] 一方、天然の基質であるグルタチオンのアザアナログ 7およびそのジスルフィド体6 (化合物番号は論文中のもの) の合成とブタ腎臓由来GGTに対する作用が報告されている (非特許文献3)。

[0008]

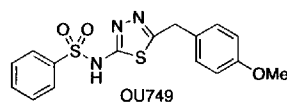
[化2]



[0009] ウレア誘導体7はドナー基質 (γ -Glu-pNA) に対する弱い拮抗的阻害剤 (competitive inhibitor) として働き、その阻害定数 $K_i = 0.7$ mMであった。また、アクセプター基質 (GlyGly) に対しては弱い不拮抗的阻害剤 (uncompetitive inhibitor) として作用し、その阻害定数 $K_i = 0.8$ mMであった。これらの値は、グルタチオンそのものの阻害定数 ($K_i = 5$ mM, 0.5 mM) とほとんど変わらず、酵素とは基質程度の親和性しかないことを示している。また、阻害様式も単純な可逆で、酵素を失活させるような強い活性は見いだされていない。同様に、ジスルフィド6も、ドナー基質に対する弱い拮抗的阻害剤 ($K_i = 0.1$ mM)、アクセプター基質に対する弱い不拮抗的阻害剤 ($K_i = 0.3$ mM) として作用するのみで、特筆すべき阻害活性はない。むしろ、これらのアザアナログ6, 7は、GGTによって加水分解を受けないグルタチオンの安定アナログ (ϕ -GSH) としての意味が大きく (非特許文献4)、たとえば生体内でGGTによって分解を受けず、かつglyoxalaseのコファクターとして働くグルタチオンアナログとして作用し、毒性物質のメチルグリオキザールを消去しアルツハイマー病態モデルマウスの症状改善に有効であることが報告されている (非特許文献5)。したがって、 ϕ -GSHはGGT阻害剤ではなく、GGT非分解性のグルタチオンアナログという位置づけで、むしろGGTによるグルタチオンの分解を抑えることが生体内の解毒機構を維持・強化することにつながるという観点から、安全で選択的なGGT阻害剤の応用的価値を示す論文と位置づけられる。

[0010] 最近、オクラホマ大学のHaniganらは、化合物ライブラリーからハイスループットスクリーニングにより、GGTのアクセプター結合部位 (Cys-Gly結合部位) に結合する不拮抗型阻害剤 (uncompetitive inhibitor) 0U749およびその類縁体を報告している

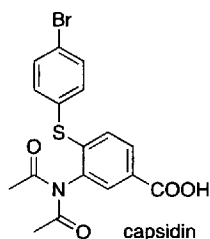
[0011] [化3]



[0012] (非特許文献6～8)。これら一連の化合物は、基本的に可逆的な阻害剤で、最も強いものでもその阻害活性 $K_i = 12 \mu\text{M}$ 程度であり、構造も本発明の阻害剤とは全く異なるものである。In vivoで確実にGGTをノックダウンするためには、古典的なGGT阻害剤であるacivicinのような不可逆的阻害がきわめて重要であるが、OU749およびその類縁体は、 K_i 値が μM レベルの中程度の阻害活性をもった可逆的阻害剤であるため、本発明による不可逆的阻害剤の有用性には遠く及ばない。

[0013] 一方、CapDの阻害活性を指標に化合物ライブラリー（NSRBライブラリー：National Screening Laboratory for the Regional Centers of Excellence in Biodefense and Emerging Infectious Diseases, Harvard Medical School）をハイスループットスクリーニングすることにより、146,205化合物の中からCapDを阻害する化合物capsidinが見いだされた（非特許文献9）。

[0014] [化4]



[0015] 本化合物は、CapDを IC_{50} 値にして $6.63 \mu\text{M}$ の強さで阻害し、CapDの活性中心である小サブユニットN末端のThr352をアセチル化することで酵素を阻害した。また、capsidinを与えた炭疽菌では莢膜の形成が阻害され、in vitro試験の結果、血液中の食細胞（白血球）によって炭疽菌が食作用を受け死滅することが観察されている。すなわち、CapDは炭疽菌の病原性にとって重要なタンパク質であり、本酵素の阻害は、炭疽菌の感染症治療に有効あることが示唆されている。本発明によって見いだされたGGTの強力な不可逆的阻害剤は

、capsidinに代わるCapDの強力な阻害剤を開発する上で重要なリード化合物となり得るもので、炭疽菌の感染症治療や感染予防に有効な薬剤の開発によってきわめて重要である。

[0016] GGT阻害剤としてホスホン酸ジエステル誘導体が知られているが(特許文献1, 2)、GGT阻害作用および化合物の物性や製造方法に改善の余地があった。

先行技術文献

特許文献

[0017] 特許文献1：特開2012-116776

特許文献2：再表2007/066705

非特許文献

[0018] 非特許文献1：B. Flahou et al. Cell. Microbiol. 2011, 13, 1933-1955

非特許文献2：Lherbet, C. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 997-1000

非特許文献3：Calcagni, A. et al. Int. J. Peptide Protein Res. 1995, 46, 434-439)

非特許文献4：More, S. S. et al. ACS Chem. Neurosci. 2012, 3, 204-210

非特許文献5：More, S. S. ACS Chem. Neurosci. 2013, 4, 330-338

非特許文献6：King, J. B. et al. J. Biol. Chem. 2009, 284, 9059-9065;

非特許文献7：Wickham, S. et al. J. Enz. Inhibit. Med. Chem. 2012, 27, 476-489;

非特許文献8：Wickham, S. et al. Biochem. J. 2013, 450, 547-557

非特許文献9：Richter, S. et al. Mol. Microbiol. 2009, 71, 404-420

発明の概要

発明が解決しようとする課題

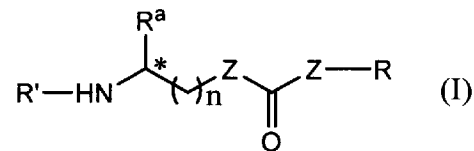
[0019] 本発明の主たる目的は、安価で強力な阻害作用を有する新規なGGT阻害剤を提供することである。

課題を解決するための手段

[0020] 本発明は、以下の化合物及びGGT阻害剤並びに化粧品を提供するものである。

項1. 一般式 (I)

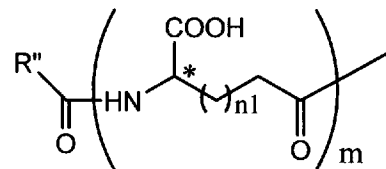
[0021] [化5]



[0022] (式中、Zは、同一又は異なってO又はNHを示す。Rは置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいビニル基を示す。

R' は水素もしくは下記式

[0023] [化6]



[0024] (式中、mは0～4の整数を示す。R'' は水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基もしくはシクロアルキル基を示す。*は不斉炭素を示す。n1は0又は1である。) で表される基を示す。

[0025] R^aはCOOR^b、CN若しくはCONR^cR^dを表すか、或いは、R' とR^aはそれらが各々結合しているNH、*CHと一緒にヒダントイン環を示す。

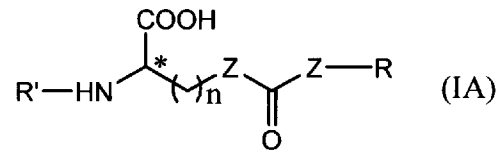
[0026] R^b、R^c、R^dは、各々独立して水素、アルキル基又はアラルキル基を示す。

[0027] *は不斉炭素を示す。nは1又は2である。)

で示される、化合物又はその塩。

項2. 一般式 (IA)

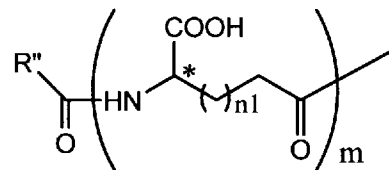
[0028] [化7]



[0029] (式中、Zは、同一又は異なってO又はNHを示す。Rは置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいビニル基を示す。

R' は水素もしくは下記式

[0030] [化8]



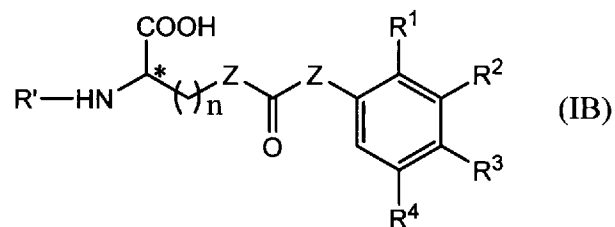
[0031] (式中、mは0～4の整数を示す。R'' は水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基もしくはシクロアルキル基を示す。*は不斉炭素を示す。n1は0又は1である。) で表される基を示す。

[0032] *は不斉炭素を示す。nは1又は2である。)

で示される、項1に記載の化合物又はその塩。

項3. 一般式 (IB)

[0033] [化9]

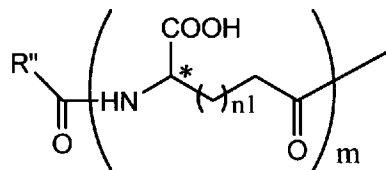


[0034] (式中、Zは、同一又は異なってO又はNHを示す。

[0035] R' は、水素もしくは下記式

[0036]

[化10]



[0037] (式中、 m は0～4の整数を示す。 R'' は水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基もしくはシクロアルキル基を示す。 $*$ は不斉炭素を示す。 $n1$ は0又は1である。)で表される基を示す。

[0038] $R^1 \sim R^4$ は、同一又は異なって、 H 、 $(CH_2)_{m1}OH$ 、 $(CH_2)_{m1}COOR^e$

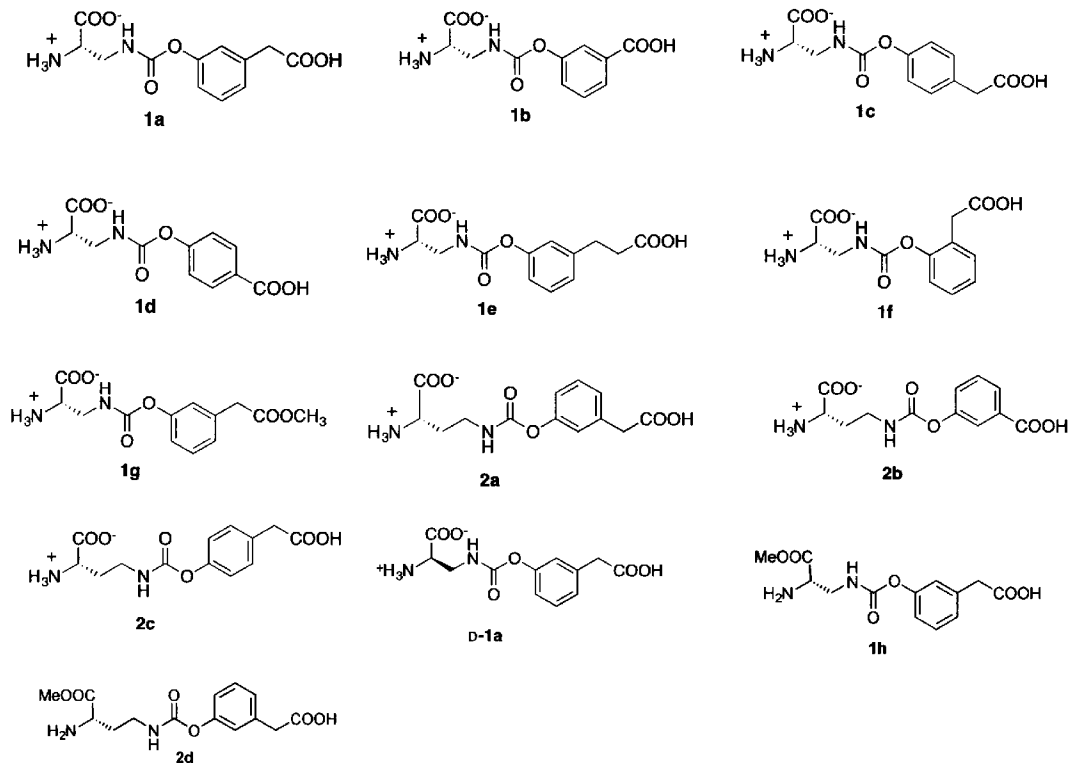
(R^e は水素、アルキル基又はアラルキル基を示す。)、 $(CH_2)_{m1}SO_3H$ 、 $(CH_2)_{m1}PO(OH)_2$ 、 $(CH_2)_{m1}CN$ 、 $(CH_2)_{m1}NO_2$ ($m1$ は0～4の整数を示す)、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシ基、メチレンジオキシ基、アルカノイル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、スルファモイル基、モノアルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファモイル基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基を表すか、或いは R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 、又は、 R^3 と R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒に、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CO-NH-CO-$ 、 $-O-CO-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CO-O-$ 、 $-CO-NH-CO-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-NH-CO-$ 、 $-CO-CH_2-CO-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-CH_2-CO-$ を示す。
 $*$ は不斉炭素を示す。 n は1又は2である。)

で示される、項1又は2に記載の化合物。

項4. $-Z-CO-Z-R$ が、 $-NH-CO-O-R$ である、項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

項5. 下記式1a～1h、2a～2d、D-1aのいずれかで表される、項1～4のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0039] [化11]



[0040] 項6. 項1～5のいずれかの記載の化合物又はその塩を含むGGTファミリー酵素阻害剤。

項7. GGTファミリー酵素がヒトおよび細菌のGGT、細菌のポリ(γ-グルタミン酸)分解酵素、枯草菌のYwrD、YwtD、炭疽菌のCapDである、項6に記載のGGTファミリー酵素阻害剤。

項8. 項1～5のいずれかの記載の化合物又はその塩を含む化粧料。

項9. アンチエイジング化粧料である、項8に記載の化粧料。

発明の効果

[0041] 本発明の化合物は、安価な天然型L-アミノ酸を出発原料とし、短工程で製造でき、化学的に安定であり、強力なGGT阻害作用を有する。

[0042] 本発明のカルバメート系のGGT阻害剤は、これまでのホスホン酸系GGT阻害剤GGsTop™に比べて、天然のアミノ酸(Asp, Glu)から簡便に合成できること、立体中心が1カ所で、原料アミノ酸の立体異性をそのまま利用し、光学的に純粋なD, L体をともに同じ合成法で合成できること、化合物の安定性が高

いこと、圧倒的に阻害活性が高いことなどの利点を有する。

[0043] 本発明の化合物は、同じくGGT阻害剤であるホスホン酸ジエステル誘導体（特許文献1, 2）がヒト皮膚線維芽細胞のコラーゲンやエラスチン産生を亢進させ、毒性がなく、新しいアンチエイジング化粧品原料として実用化されていることをふまえ、同様に新しいアンチエイジング化粧品原料として有用であることが期待できる。

[0044] また、本発明の化合物は、GGTの高発現によって抗ガン剤耐性を獲得したガン細胞に対する有効な化学療法剤や、グルタチオンの分解を抑制することで、たとえば虚血性疾患（心筋梗塞、脳梗塞など）部位での活性酸素種による組織の酸化的損傷を防ぐ薬物、あるいは、GGTによるグルタチオンの分解によりプロオキシダント活性のあるCys-Glyの生成を抑制することで、たとえば、血中の遊離GGTの阻害により酸化ストレス傷害の軽減（たとえばアテローム性動脈硬化症の予防や治療）や、ピロリ菌の病原性を低減させるのに役立つ医薬のシードとなる可能性が高い。加えて、同じくGGTファミリーに属するが、通常のGGTとは大きく異なる基質特異性をもつ細菌のポリ(γ-グルタミン酸)分解酵素、たとえば炭疽菌のCapDについても、共通の反応機構を有することから、本発明にかかる化合物が有望なリード化合物となり得ることが予想され、炭疽菌の感染症治療や感染予防に有効な薬剤の開発に繋がることが期待できる。

図面の簡単な説明

[0045] [図1]化合物1 aによるヒトGGTに対する時間依存性阻害を表す。

[図2]化合物1 bによるヒトGGTに対する時間依存性阻害を表す。

[図3]化合物1 cによるヒトGGTに対する時間依存性阻害を表す。

[図4]化合物1 dによるヒトGGTに対する時間依存性阻害を表す。

[図5]化合物1 eによるヒトGGTに対する時間依存性阻害を表す。

[図6]化合物1 gによるヒトGGTに対する時間依存性阻害を表す。

[図7]化合物2 aによるヒトGGTに対する時間依存性阻害を表す。

[図8]化合物2 bによるヒトGGTに対する時間依存性阻害を表す。

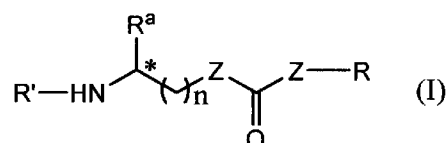
[図9]化合物 2 c によるヒト GGT に対する時間依存性阻害を表す。

[図10]化合物 1 b の k_{on} 値を表す。

発明を実施するための形態

[0046] 本発明は、一般式 (I) の化合物又はその塩に関する。

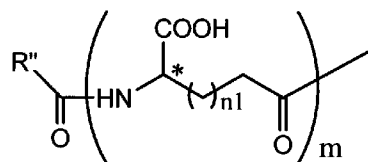
[0047] [化12]



[0048] (式中、Zは、同一又は異なってO又はNHを示す。Rは置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいビニル基を示す。

R' は水素もしくは下記式

[0049] [化13]



[0050] (式中、mは0～4の整数を示す。R'' は水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基もしくはシクロアルキル基を示す。*は不斉炭素を示す。n1は0又は1である。) で表される基を示す。

[0051] R^aはCOOR^b、CN若しくはCONR^cR^dを表すか、或いは、R' とR^aはそれらが各々結合しているNH、*CHと一緒にヒダントイン環を示す。

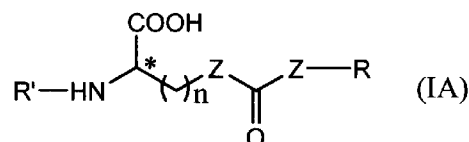
[0052] R^b、R^c、R^dは、各々独立して水素、アルキル基又はアラルキル基を示す。

[0053] *は不斉炭素を示す。nは1又は2である。)

また、好ましい1つの実施形態において、本発明は、一般式 (IA) の化合物又はその塩に関する

[0054]

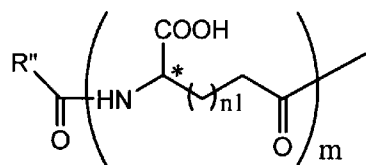
[化14]



[0055] (式中、Zは、同一又は異なってO又はNHを示す。Rは置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいビニル基を示す。

R' は水素もしくは下記式

[0056] [化15]



[0057] (式中、mは0～4の整数を示す。R'' は水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基もしくはシクロアルキル基を示す。*は不斉炭素を示す。n1は0又は1である。) で表される基を示す。

[0058] *は不斉炭素を示す。nは1又は2である。)

[0059] 本発明の化合物の塩としては、酸付加塩及び塩基塩を含む。酸付加塩を形成するための酸としては、酢酸、トリフルオロ酢酸、乳酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸、塩酸、臭化水素酸、フッ化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、過塩素酸などの無機酸が挙げられる。塩基塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、ストロンチウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、DBU、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩が挙げられる。

[0060] 本発明の化合物は不斉炭素を有するが、R体またはS体、或いはD体またはL体の純粋なエナンチオマーであってもよく、R体とS体或いはD体とL

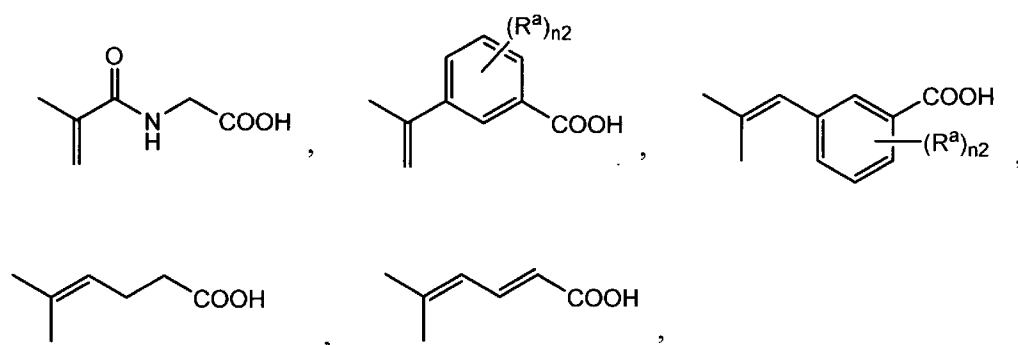
体が任意の割合で混合されたエナンチオマー混合物であってもよい。不斉炭素（*C）がD体のエナンチオマーである場合、GGT以外の酵素阻害が弱くなり、選択的なGGT阻害剤となるために好ましい。

[0061] 本明細書において、置換されていてもよいアリール基としては、アリール基、置換されたアリール基が挙げられる。アリール基としては、5又は6員の芳香族炭化水素環からなる単環又は多環系の基を意味し、具体例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、アントリル、ビフェニリル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロナフタレンー1,3-ジオニル、クロマニル、2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキサナフタレニル、インダニル、インデニル、及びフェナントリルが挙げられる。

[0062] 置換されていてもよいヘテロアリール基としては、ヘテロアリール基、置換されたヘテロアリール基が挙げられる。「ヘテロアリール基」とは、N、O及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5又は6員の芳香環からなる単環又は多環系の基を意味し、多環系の場合には少なくとも1つの環が芳香環であればよい。具体例としては、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、インドリル、イソインドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾ[b]チエニル、ベンズイミダゾリル、クロマニル、フタルイミジル、イソキノリンジオニル、が挙げられる。

[0063] 置換されていてもよいビニル基としては、以下のような基が挙げられる

[0064] [化16]



[0065] (式中、 R^a は、下記のアリール基のいずれかの置換基を示す。 n_2 は1～4の整数を示す。)

[0066] 置換されたアリール基、置換されたヘテロアリール基、置換されたビニル基の置換基としては、 $(CH_2)_{m_2}OH$ 、 $(CH_2)_{m_1}COOR^e$ (R^e は水素、アルキル基又はアラルキル基を示す。)、 $(CH_2)_{m_2}SO_3H$ 、 $(CH_2)_{m_2}PO(OH)_2$ 、 $(CH_2)_{m_2}CN$ 、 $(CH_2)_{m_2}NO_2$ (m_2 は0～4の整数を示す)、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルコキシ基、メチレンジオキシ基、アルカノイル基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、スルファモイル基、モノアルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファモイル基が挙げられ、ハロゲン原子などの電子吸引性基が好ましく例示される。置換されたアリール基、置換されたヘテロアリール基は、置換基を1～5個、好ましくは1～3個有する。

[0067] 「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するが、塩素、臭素、ヨウ素が好ましい。

[0068] 「アルキル基」としては、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどの C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

[0069] 「シクロアルキル基」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキル基が挙げられる。

[0070] 「ヒドロキシアルキル基」としては、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、例えば、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシルなどの C_{1-6} ヒドロキシ

アルキル基が挙げられる。

[0071] 「アルケニル基」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、二重結合を少なくとも1個有するものを意味し、例えばビニル、アリル、1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、イソプロペニル、1-、2-若しくは3-ブテニル、2-、3-若しくは4-ペンテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニル、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、3-メチル-3-ブテニルなどのC₂₋₆アルケニル基が挙げられる。

[0072] 「アルキニル基」とは、直鎖状、分枝鎖状又は環状のいずれでもよく、三重結合を少なくとも1個有するものを意味し、例えばエチニル、1-若しくは2-プロピニル、1-、2-若しくは3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニルなどのC₂₋₆アルキニル基が挙げられる。

[0073] 「アラルキル基」としては、アリール基で置換されたアルキル基が挙げられ、具体的にはベンジル、ナフチルメチル、フルオレニルメチル、アントリルメチル、ビフェニリルメチル、テトラヒドロナフチルメチル、クロマニルメチル、2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキサナフタレニルメチル、インダニルメチル及びフェナントリルメチル、フェネチル、ナフチルエチル、フルオレニルエチル、アントリルエチル、ビフェニリルエチル、テトラヒドロナフチルエチル、クロマニルエチル、2,3-ジヒドロ-1,4-ジオキサナフタレニルエチル、インダニルエチル及びフェナントリルエチルが挙げられる。

[0074] 「モノアルキルアミノ基」としては、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ヘキシルアミノなどの直鎖又は分枝を有するモノC₁₋₆アルキルアミノ基が挙げられる。

[0075] 「ジアルキルアミノ基」としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジn-プロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジn-ブチルアミノ、ジイソ

ブチルアミノ、ジtert-ブチルアミノ、ジn-ペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジヘキシルアミノなどの直鎖又は分枝を有するジC₁₋₆アルキルアミノ基が挙げられる。

[0076] 「アルコキシ基」としては、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、イソブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの直鎖又は分枝を有するC₁₋₆アルコキシが挙げられる。

[0077] 「アルカノイル基」としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニルが挙げられる。

[0078] 「アリールオキシ基」としては、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、フルオレニルオキシ、アントリルオキシ、ビフェニリルオキシ、テトラヒドロナフチルオキシ、クロマニルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルオキシ、インダニルオキシ及びフェナントリルオキシが挙げられる。

[0079] 「アラルキルオキシ基」としては、ベンジルオキシ、ナフチルメチルオキシ、フルオレニルメチルオキシ、アントリルメチルオキシ、ビフェニリルメチルオキシ、テトラヒドロナフチルメチルオキシ、クロマニルメチルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルメチルオキシ、インダニルメチルオキシ及びフェナントリルメチルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルエチルオキシ、フルオレニルエチルオキシ、アントリルエチルオキシ、ビフェニリルエチルオキシ、テトラヒドロナフチルエチルオキシ、クロマニルエチルオキシ、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ジオキサナフタレニルエチルオキシ、インダニルエチルオキシ及びフェナントリルエチルオキシが挙げられる。

[0080] 「モノアルキルカルバモイル基」としては、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、n-プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、n-ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル、n-ペンチルカルバモイル、イソペンチルカルバモイル、ヘキシルカル

バモイルが挙げられる。

[0081] 「ジアルキルカルバモイル基」としては、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジ n -プロピルカルバモイル、ジイソプロピルカルバモイル、ジ n -ブチルカルバモイル、ジイソブチルカルバモイル、ジ $tert$ -ブチルカルバモイル、ジ n -ペンチルカルバモイル、ジイソペンチルカルバモイル、ジヘキシルカルバモイルが挙げられる。

[0082] 「モノアルキルスルファモイル基」としては、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、 n -プロピルスルファモイル、イソプロピルスルファモイル、 n -ブチルスルファモイル、イソブチルスルファモイル、 $tert$ -ブチルスルファモイル、 n -ペンチルスルファモイル、イソペンチルスルファモイル、ヘキシルスルファモイルが挙げられる。

[0083] 「ジアルキルスルファモイル基」としては、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、ジ n -プロピルスルファモイル、ジイソプロピルスルファモイル、ジ n -ブチルスルファモイル、ジイソブチルスルファモイル、ジ $tert$ -ブチルスルファモイル、ジ n -ペンチルスルファモイル、ジイソペンチルスルファモイル、ジヘキシルスルファモイルが挙げられる。

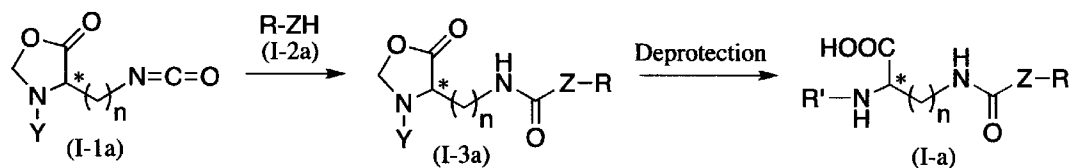
[0084] 本発明の化合物はまた、水和物、溶媒和物を含む。

[0085] R^a がCOOHである本発明の化合物は、以下のスキーム1～3に従い合成することができる。

[0086]

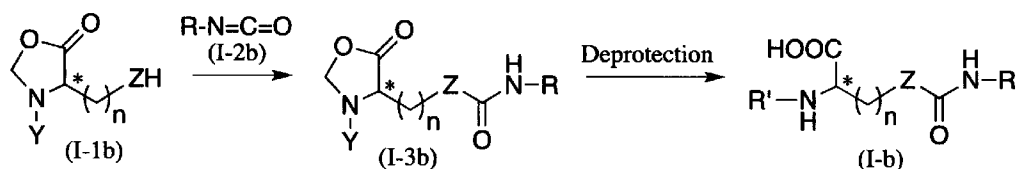
[化17]

<Scheme 1>



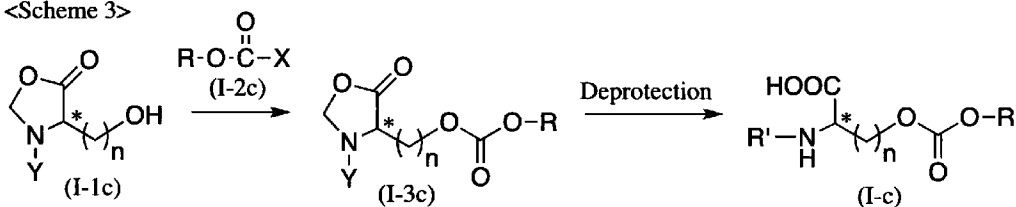
Y = protective group or (I-d)

<Scheme 2>

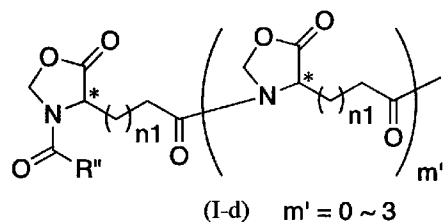


Y = protective group or (I-d)

<Scheme 3>



Y = protective group or (I-d)



[0087] (式中、 n 、 n_1 、 R 、 R' 、 R'' 、 Z 、 $*$ は前記に定義されるとおりである。 X はCl又はBrを示す。 Y はアミノ基の保護基または(I-d)に示す置換基を表す。)

R^a がCOOH以外の基、具体的にはCOOR^b (R^b はアルキル基又はアラルキル基を示す。)、CN、CONR^cR^d (R^c 、 R^d は、各々独立して水素、アルキル基又はアラルキル基を示す。)を表すか、或いは、 R' と R^a がそれらが各々結合しているNH、*CHと一緒にヒダントイン環を示す化合物は、上記の化合物(I-a)、(I-b)、(I-c)のCOOH基を常法に従いアミド(CONH₂またはCONR^cR^d)に変換することにより調製でき、アミド(

CONH₂)は常法に従い脱水剤を用いてR^aがニトリル(CN)である化合物に変換することができる。さらに、COOH基は常法に従いエステル(COOR^b(R^bはアルキル基又はアラルキル基を示す。))に変換することができる。さらに、COOH基とNH-R'基は常法に従いシアン酸カリウムを用いて反応させることによりヒダントイン環に変換することができる。

[0088] Yで表されるアミノ基の保護基としては、ベンジルオキシカルボニル(Z基)、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルなどの水素添加により除去できる保護基、t-ブトキシカルボニル(BOC基)などのトリフルオロ酢酸、HClなどの酸により除去可能な保護基が挙げられる。Yで表される(I-d)に示す置換基としては、末端にアシル基(R''-CO)の結合したモノもしくはオリゴ(γ-グルタミル基)である。

[0089] <スキーム1>

イソシアネート化合物(I-1a)1モルに対しアミンあるいはアルコール化合物(I-2a)を1~2モル程度使用し、溶媒中、常温から100℃程度の温度下に触媒の存在下で1~12時間程度反応させて、化合物(I-3a)を得る。溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタン、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、THF、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、あるいはN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)などの高極性溶媒などが挙げられる。乾燥溶媒が好ましい。触媒としては、ビス(2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオナト)銅(II)錯体、CuClなどの銅触媒が挙げられる。触媒の使用量は、イソシアネート化合物(I-1a)1モルに対し、0.02~0.5モル程度である。

[0090] 化合物(I-3a)は、脱保護反応により保護基Yを除去することで、目的の化合物(I-a)を得ることができる。

[0091] Yがベンジルオキシカルボニル(Z基)、4-メトキシベンジルオキシカルボニルなどのウレタン型保護基の場合、Pd-C触媒、パラジウム-硫酸バリウム触媒、白金系触媒の存在下に水、メタノール、エタノール、イソプロパ

ノール、酢酸或いはこれらの混合溶媒などの水を含む溶媒中で化合物(I-3a)の水素添加を行うことにより目的とする化合物(I-a)を得ることができる。水素添加は、水素をバブリングして行うこともでき、耐圧容器に水素ガスを充填して行うこともできる。Pd-C触媒は、化合物(I-3a) 1 モルに対し、1~20重量%程度使用すればよい。

[0092] Yがt-ブトキシカルボニル(BOC基)の場合、化合物(I-3a)を塩酸、トリフルオロ酢酸、トルエンスルホン酸等の酸触媒存在下で脱保護することにより目的とする化合物(I-a)を得ることができる。

[0093] Yが(I-d)に表される置換基の場合、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリで加水分解することで、目的とする化合物(I-a)を得ることができる。

[0094] <スキーム2>

イソシアネート化合物(I-2b) 1 モルに対しアミンあるいはアルコール化合物(I-1b)を1~2モル程度使用し、溶媒中、常温から100℃程度の温度下に触媒の存在下で1~12時間程度反応させて、化合物(I-3b)を得る。溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 1-トリクロロエタン、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、THF、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒、あるいはN,N-ジメチルホルムアミドなどの高極性溶媒などが挙げられる。乾燥溶媒が好ましい。触媒としては、ビス(2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオナト)銅(II)錯体、CuClなどの銅触媒が挙げられる。触媒の使用量は、イソシアネート化合物(I-2b) 1 モルに対し、0.02~0.5モル程度である。

[0095] 化合物(I-3b)は、脱保護反応により保護基Yを除去することで、目的の化合物(I-b)を得ることができる。

[0096] Yがベンジルオキシカルボニル(Z基)、4-メトキシベンジルオキシカルボニルなどのウレタン型保護基の場合、Pd-C触媒、パラジウム-硫酸バリウム触媒、白金系触媒の存在下に水、メタノール、エタノール、イソプロパ

ノール、酢酸或いはこれらの混合溶媒など、水を含む溶媒中で化合物(I-3b)の水素添加を行うことにより目的とする化合物(I-b)を得ることができる。水素添加は、水素をバブリングして行うこともでき、耐圧容器に水素ガスを充填して行うこともできる。Pd-C触媒は、化合物(I-3b) 1 モルに対し、1~20重量%程度使用すればよい。

[0097] Yがt-ブトキシカルボニル(BOC基)の場合、化合物(I-3b)を塩酸、トリフルオロ酢酸、トルエンスルホン酸等の酸触媒存在下で脱保護することにより目的とする化合物(I-b)を得ることができる。

[0098] Yが(I-d)に表される置換基の場合、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリで加水分解することで、目的とする化合物(I-b)を得ることができる。

[0099] <スキーム3>

クロロギ酸エステル化合物(I-2c) 1 モルに対しセリンあるいはホモセリン化合物(I-1c)を1~2モル程度使用し、溶媒中、常温から100℃程度の温度下に必要に応じて塩基の存在下で1~12時間程度反応させて、化合物(I-3c)を得る。溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 1-トリクロロエタン、四塩化炭素、ベンゼン、トルエン、キシレン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、THF、ジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテルなどのエーテル系溶媒あるいはN,N-ジメチルホルムアミドなどの高極性溶媒などが挙げられる。乾燥溶媒が好ましい。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、イミダゾール、N,N-ジメチルアニリンなどが挙げられる。塩基の使用量は、イソシアネート化合物(I-2c) 1 モルに対し、1~2モル程度である。

[0100] 化合物(I-3c)は、脱保護反応により保護基Yを除去することで、目的の化合物(I-c)を得ることができる。

[0101] Yがベンジルオキシカルボニル(Z基)、4-メトキシベンジルオキシカ

ルボニルなどのウレタン型保護基の場合、Pd-C触媒、パラジウム-硫酸バリウム触媒、白金系触媒の存在下に水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸或いはこれらの混合溶媒などの水を含む溶媒中で化合物(I-3c)の水素添加を行うことにより目的とする化合物(I-c)を得ることができる。水素添加は、水素をバブリングして行うこともでき、耐圧容器に水素ガスを充填して行うこともできる。Pd-C触媒は、化合物(I-3c) 1 モルに対し、1~20重量%程度使用すればよい。

[0102] Yがt-ブトキシカルボニル(BOC基)の場合、化合物(I-3c)を塩酸、トリフルオロ酢酸、トルエンスルホン酸等の酸触媒存在下で脱保護することにより目的とする化合物(I-c)を得ることができる。

[0103] Yが(I-d)に表される置換基の場合、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリで加水分解することで、目的とする化合物(I-c)を得ることができる。

[0104] 本発明の化合物は、GGTおよびGGTファミリー酵素の阻害剤として有用である。GGTは、哺乳動物(ヒト、ウシ、ウマ、ブタ、サル、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ヤギ、ウサギなど、特にヒト)、大腸菌、ピロリ菌、枯草菌の酵素などが挙げられる。GGTファミリー酵素としては、細菌由来のポリ(γ-グルタミン酸)分解酵素、たとえば枯草菌のYwrD、YwtD、炭疽菌のcapDなどが挙げられる。本発明の化合物は、GGTファミリーの酵素を広く阻害することができる。

[0105] 本発明の化合物は、抗老化用化粧品原料として好適に用いられ、その場合、本発明化合物の配合量は、化粧料全量中、乾燥重量として0.00001~10重量%程度、好ましくは0.0001~5重量%程度、より好ましくは0.001~1重量%程度である。なお本発明でいう「アンチエイジング化粧料」とは、老化、特に皮膚の老化を予防、防止、改善するための化粧料を広く意味する。

[0106] 本発明の化合物を、例えば抗老化用化粧料に用いる場合、有効成分である本発明化合物に加えて、本発明の効果を損なわない範囲内で、通常化粧品や

医薬品等の外用剤に用いられる他の成分、例えば美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色剤、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

[0107] さらに、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ベラパミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、カリンの果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルブチン、コウジ酸等の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類、レチノイン酸、レチノール、レチノール酢酸、レチノールパルミチン酸等のビタミンA誘導体類なども適宜配合することができる。

[0108] 本発明の化粧料は、その剤型が特に限定されるものでなく、溶液系、可溶化系、乳化系、粉末分散系、水-油二層系、水-油-粉末三層系、軟膏、ゲル、エアゾール等、任意の剤型が適用される。また、その使用形態も任意であり、例えば化粧水、乳液、クリーム、パック等のフェイシャル化粧料やファンデーションの他、メーキャップ化粧料、毛髪用化粧料、芳香化粧料、浴用剤等に用いることができるが、これら例示に限定されるものではない。

実施例

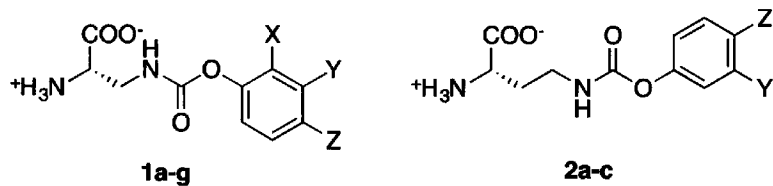
[0109] 以下、本発明を実施例に従いより詳細に説明するが、本発明がこれら実施例に限定されないことはいうまでもない。

実施例 1 :

[0110]

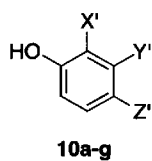
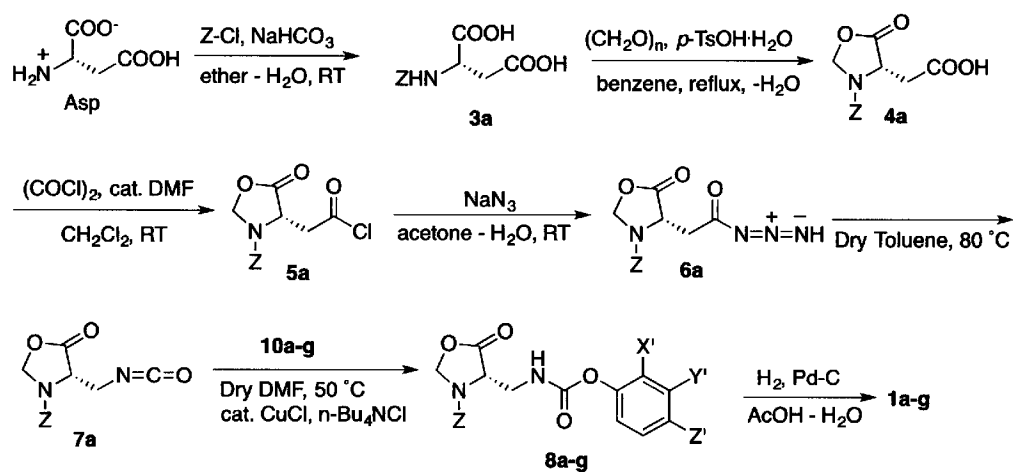
[化18]

化合物 1a-g 及び 2a-c の構造

**1a:** X = H, Y = CH₂COOH, Z = H**2a:** Y = CH₂COOH, Z = H**1b:** X = H, Y = COOH, Z = H**2b:** Y = COOH, Z = H**1c:** X = H, Y = H, Z = CH₂COOH**2c:** Y = H, Z = CH₂COOH**1d:** X = H, Y = H, Z = COOH**1e:** X = H, Y = CH₂CH₂COOH, Z = H**1f:** X = CH₂COOH, Y = H, Z = H**1g:** X = H, Y = CH₂COOCH₃, Z = H

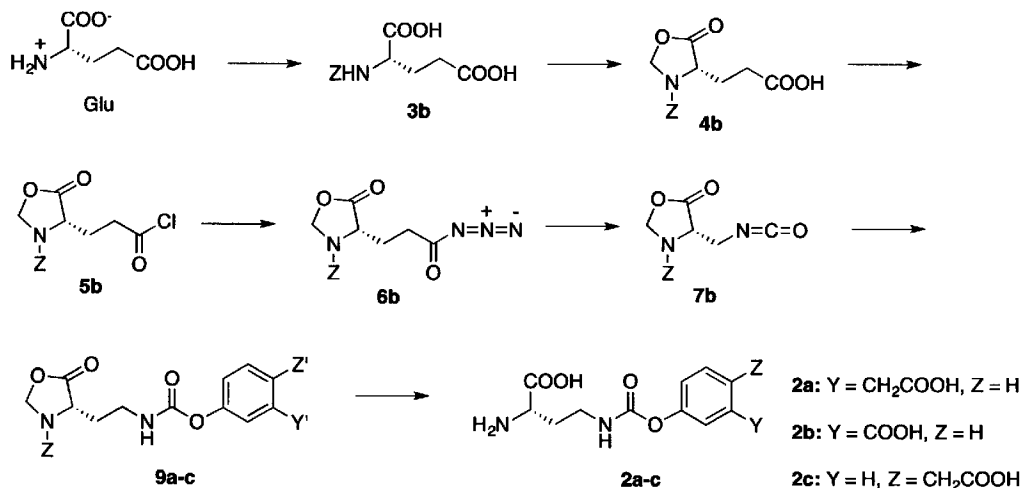
[0111] 実施例で製造された化合物1a-g及び2a-cの合成スキームを以下に示す。

[0112] [化19]

**10a:** X' = H, Y' = CH₂COOBn, Z' = H**10b:** X' = H, Y' = COOBn, Z' = H**10c:** X' = H, Y' = H, Z' = CH₂COOBn**10d:** X' = H, Y' = H, Z' = COOBn**10e:** X' = H, Y' = CH₂CH₂COOBn, Z' = H**10f:** X' = CH₂COOBn, Y' = H, Z' = H**10g:** X' = H, Y' = CH₂COOCH₃, Z' = H

[0113] 化合物2a-cは、出発物質としてL-グルタミン酸を使用したことを除いて9a-cと同じ方法で合成した。

[0114] [化20]



[0115] 一般的方法

実施例で用いた全ての試薬は市販品であり、特に言及した場合を除いてさらに精製することなく使用した。

[0116] 融点(mp)はMettler FP62融点測定装置を用いて記録し、補正した。旋光度はHORIBA SEPA-500 automatic polarimeterを用いて測定した。¹H and ¹³C NMR スペクトルは、JEOL JNM-AL300 (300 MHz for ¹H)及びBruker Avance™ III 600US Plus NMR (600 MHz for ¹H) 分光光度計を用いて測定した。¹H化学シフト(δ_H)はテトラメチルシラン(TMS)を内部標準(δ_H 0.0)とし、D₂O中での測定では3-(トリメチルシリル)プロパンスルホン酸ナトリウムを内部標準(δ_H0.0)として使用した。分裂パターンは以下のように省略する: s, シングレット; d, ダブルレット; t, トリプレット, q; カルテット; m, マルチプレット。¹³C 化学シフト(δ_C)はTMSを内部標準(δ_C0.0)として記録した。質量分析は、JEOL JMS-MS700分光計を用いて行った。元素分析は、Yanaco MT-5を使用した。反応はシリカゲル60 F₂₅₄ プレート(Merck, #5715, 0.25 mm)を用いた分析用薄層クロマトグラフィー(TLC)でモニターした。化合物はシリカゲル60 N(Kanto Ka

gaku, spherical and neutral, 40–50 mm, No. 37563–79)上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーまたはHI-FLASH™ カラムを備えたYamazen YFLC W-Prep ZXY system(Yamazen Co., Osaka, Japan)を用いた中圧カラムクロマトグラフィーで精製した。親水性化合物はODS-SM-50B ULTRA PACK™カラムを備えたYamazen YFLC Systemを用い、中圧逆相カラムクロマトグラフィーで精製した。

[0117] 合成

3a及び3bの合成の一般的方法.

L-アスパラギン酸 (26.6 g, 0.2 mol)又はL-グルタミン酸 (29.4 g, 0.2 mol)を NaHCO_3 (87.3 g, 1.04 mol)の水溶液(300 mL)とジエチルエーテル(200 mL)の混合液に溶解した。 CO_2 ガスの発生が止まった後に、クロロギ酸ベンジル(2.2 g, 0.13 mol)を激しく攪拌しながら常温で滴下した。混合物を常温で2時間激しく攪拌した後、クロロギ酸ベンジル(22.2 g, 0.13 mol)及び NaHCO_3 (43.7 g, 0.52 mol)を攪拌しながら徐々に加えた。混合物を常温で12時間激しく攪拌した。反応混合物をろ過し、水層を分離した(有機層は捨てた)。水層をジエチルエーテル(50 mL×3)で洗浄し、12 N HCl (約100 mL)を注意深く加えて酸性(pH約1)にした。油性の生成物を遊離し、これを終夜攪拌して結晶化した。無色の微細な結晶性粉末を集め、蒸留水で洗浄し、 CaCl_2 上のデシケーターで乾燥し、生成物3a又は3bを無色微針状結晶として得た。

[0118] (S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ブタン二酸 (3a).

収率 70%, 無色微針状結晶, mp 115.0–122.5°C (lit¹. 115–116 °C).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ_{H} 12.6 (br s, 2H, $2\times\text{COOH}$), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 7.39–7.25 (m, 5H, Ph), 5.02 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.33 (ddd, $J = 7.8, 7.8$ and 6.0 Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 2.71 (dd, $J = 16.5$ and 5.4 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{COOH}$), 2.54 (dd, $J = 16.5$ and 8.1 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{H}_a\text{COOH}$). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6): δ_{C} 172.61 (NHCHCOOH), 171.58 (COOH), 155.78 (NHC=O), 136.84 (1' -C, Ph), 128.28 (2' , 6' -C, Ph), 127.75 (4' -C, Ph), 127.64 (3' , 5' -C, Ph), 65.39 (PhCH_2O), 50.42 ($\alpha\text{-C}$), 35.97 (CH_2COOH).

Anal Calcd for $C_{12}H_{13}NO_6$: C, 53.93; H, 4.90; N, 5.24. Found: C, 53.75; H, 4.91; N, 5.26. $[\alpha]_D^{31} = -24.8$ (c 0.01 g/mL, DMF) [lit.². $[\alpha]_D = -32.8$ (c 0.01 g/mL, DMF)]. HRMS—FAB (m/z): $[M-H]^-$ calcd for $C_{12}H_{12}NO_6$, 266.0665; found, 266.0663.

[0119] (S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ペンタン二酸 (3b).

収率 82%, 無色微結晶, mp 107.0–109.0 °C (lit.¹. 118–121 °C).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ_H 12.4 (br s, 2H, 2×COOH), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H, NH), 7.40–7.25 (m, 5H, Ph), 5.02 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.98 (dt, J = 8.7 and 4.8 Hz, 1H, α -H), 2.29 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂COOH), 1.96 (dt, J = 13.1 and 7.8 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂COOH), 1.77 (dt, J = 14.8 and 8.3 Hz, 1H, CH_aH_bCH₂COOH). ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): δ_C 173.67 (NHCHCOOH), 173.51 (CH₂COOH), 156.08 (NHC=O), 136.91 (1' -C, Ph), 128.26 (2' , 6' -C, Ph), 127.72 (4' -C, Ph), 127.63 (3' , 5' -C, Ph), 65.33 (PhCH₂O), 52.99 (α -C), 30.05 (CH₂COOH), 26.05 (CHCH₂). $[\alpha]_D^{31} = -3.21$ (c 0.01 g/mL, AcOH) [lit.¹ $[\alpha]_D^{25} = -6.8$ (c 0.01 g/mL, AcOH)]. HRMS—FAB (m/z): $[M-H]^-$ calcd for $C_{13}H_{14}NO_6$, 280.0821; found, 280.0822.

[0120] オキサゾリジノン 4a及び4bの合成のための一般的方法

(参考文献: Itoh, M. Chem. Pharm. Bull. 1969, 17, 1679–1686)

3a (5.34 g, 20 mmol)又は3b (5.63 g, 20 mmol)、パラホルムアルデヒド(1.20 g, 40 mmol)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(228 mg, 1.2 mmol)のベンゼン(150 mL)中の混合物を、モレキュラーシーブ(登録商標) 4Åを脱水剤として備えたDean-Stark trapにより生成した水を共沸により除去しながら1時間還流した。反応は1–2時間で完結した[TLC, 50%酢酸エチル/ヘキサン, AcOH 5% (v/v)で3a又は3bが消費されたことを確認]。酢酸エチル(30 mL)を反応混合物に加え、溶液を0.1 M K₂CO₃ 水溶液(6 mL)で洗浄してp-トルエンスルホン酸を除去し、蒸留水 (3×8 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を留去して無色シロップを得た。化合物4a は4 °Cで放置することにより結晶化した。部分的に結晶化した4aはヘキサン中で粉砕した。混合物を常温で2日間放置

し、完全に結晶化させた。結晶を集め、ヘキサンで洗浄し、風乾して純粋な4aを無色結晶として得た。化合物4bは無色の粘性性オイル(シロップ)として得られ、ゆっくり結晶化したが、さらに精製することなく次の反応に使用するのに十分な純度を有していた。分析用に粗生成物4a及び4bをYamazen W-Prep ZXY systemでの中圧カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中30% AcOEt)精製した。

[0121] (S)-[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]エタン酸 (4a).

収率 79%, 無色結晶性粉末, mp 84.5-86.8 °C (lit⁴. 87-88.5 °C; lit³. 82-84 °C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 9.7 (br s, 1H, COOH), 7.41-7.33 (m, 5H, Ph), 5.51 (br s, 1H, OCH_aH_bN), 5.30 (d, J = 3.3 Hz, 1H, OCH_aH_bN), 5.22 (d, J = 12 Hz, 1H) and 5.15 (d, J = 12 Hz, 1H) (OCH₂Ph), 4.36 (br s, 1H, α-H), 3.43-3.01 (m, 2H, CH₂COOH). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_C 175.3 and 175.0 (OCOCH, 立体配座異性体) 171.37 (COOH), 152.74 (NCOO), 135.09 (1' -C, Ph), 128.76 (2' , 6' -C, Ph), 128.39 (3' , 4' and 5' -C, Ph), 78.74 and 78.30 (NCH₂O, 立体配座異性体), 68.20 (PhCH₂O), 51.33 (α-C), 34.90 and 33.98 (CH₂COOH, 立体配座異性体). [α]^{28_D} = +138.81 (c 0.01 g/mL, MeOH) [lit.⁴ [α]^{23_D} = +125.7 (c 0.035 g/mL, MeOH); lit.³ [α]^{27_D} = +124 (c 0.035 g/mL, MeOH)]. Anal Calcd for C₁₃H₁₃NO₆: C, 55.91; H, 4.69; N, 5.02. Found: C, 55.95; H, 4.74; N, 4.97. HRMS—FAB (m/z): [M-H]⁻ calcd for C₁₃H₁₂NO₆, 278.0665; found, 278.0665.

[0122] (S)-3-[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]プロピオン酸 (4b).

収率 85%, 無色シロップ.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ_H 12.41 (br s, 1H, COOH), 7.39-7.32 (s, 5H, Ph), 5.53 (br s, 1H, OCH_aH_bN), 5.22 (d, J = 4.2 Hz, 1H, OCH_aH_bN), 5.18 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.39 (t, J = 6.0 Hz, 1H, α-H), 2.58-2.42 (m, 2H, CH₂C

00H), 2.28 (m) and 2.19 (m) (2H, CH₂CH₂COOH). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_c 177.82 (OCOCH), 171.72 (COOH), 153.12 (NCOO), 135.18 (1' -C, Ph), 128.73 (2' , 6' -C, Ph), 128.69 (4' -C, Ph), 128.37 (3' , 5' -C, Ph), 77.95 (NCH₂O), 68.24 (PhCH₂O), 53.92 (α-C), 29.12 (CH₂COOH), 25.71 (C H₂CH₂COOH). [α]²⁸_D = +76.0 (c 0.01 g/mL, MeOH) [lit.⁵ [α]²⁵_D = +77.6 (c 0.01 g/mL, MeOH); lit.⁴ [α]²³_D = +78.4 (c 0.03 g/mL, MeOH)]. HRMS—FAB (m/z): [M-H]⁻ calcd for C₁₄H₁₄NO₆, 292.0821; found, 292.0818.

[0123] アシルクロリド5a及び5bの合成の一般的方法.

酸4a (3.35 g, 12 mmol)又は4b (3.52 g, 12 mmol), オキサリルクロリド(1.83 g, 14.4 mmol)及び触媒量のDMF (1滴)を乾燥CH₂Cl₂(60 mL)中に含む反応混合物を1時間還流下に攪拌した。4a又は4bの消費と5a又は5bの生成を¹H NMRでチェックした。反応混合物を冷却トラップを備えたダイヤフラムポンプで留去し、痕跡量の残留するHClを繰り返し留去とArフラッシュにより高真空下(冷却トラップを備えたオイルポンプ)で完全に除去し、アシルクロリド5aを黄色オイル又は5bを淡黄色固体として得た。

[0124] (S)-[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]エタノイルクロリド(5a).

収率 93%, 淡黄色シロップ.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.42–7.30 (m, 5H, Ph), 5.48 (br s, 1H, OCH_aH_bN), 5.31 (d, J = 3.3 Hz, 1H, OCH_aH_bN), 5.22 (d, J = 11.9 Hz) and 5.17 (d, J = 11.9 Hz) (2H, OCH₂Ph), 4.32 (t, J = 3.3 Hz, 1H, α-H), 3.88–3.48 (m, 2H, CH₂COCl). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_c 171.18 and 171.66 (OCOCH, 立体配座異性体), 170.18 (CH₂COCl), 152.53 (NCOO), 135.00 (1' -C, Ph), 128.78 (2' , 4' and 6' -C, Ph), 128.40 (3' , 5' -C, Ph), 78.70 and 78.29 (NCH₂O, 立体配座異性体), 68.30 (PhCH₂O), 51.58 (α-C), 47.24 and 46.23 (CH₂COCl, 立体配座異性体). HRMS—FAB (m/z): [M-H]⁻ calcd for C₁₃H₁₁³⁵ClNO₅, 296.0326; found, 296.0326. HRMS—FAB (m/z): [M-H]⁻ calcd for C₁₃H₁₁³⁷ClNO₅, 298.0297; found, 298.0299. HRMS—FAB (m/z): [M+H]⁺ c

alcd for $C_{13}H_{13}^{35}ClNO_5$, 298.0482; found, 298.0481.

[0125] (S)-3-[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]プロパノイルクロリド(5b).

収率92%, 淡黄色固体, mp 67.8–68.3°C.

1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ_H 7.43–7.35 (m, 5H, Ph), 5.54 (br s, 1H, OCH_aH_bN), 5.23 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, OCH_aH_bN), 5.21 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.36 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, $\alpha-H$), 3.14–3.00 (br t, 2H, CH_2COCl), 2.35 (m) and 2.26 (m) (2H, CH_2CH_2COCl). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ_C 172.82 ($OCOCH$), 171.20 (CH_2COCl), 153.09 ($NCOO$), 135.01 (1' -C, Ph), 128.83 (2' , 6' -C, Ph), 128.74 (3' , 5' -Ph), 128.55 (4' -Ph), 77.78 (NCH_2O), 68.44 (Ph CH_2O), 53.43 ($\alpha-C$), 42.30 (CH_2COCl), 26.28 (CH_2CH_2COCl). Anal Calcd for $C_{14}H_{14}ClNO_5$: C, 53.94; H, 4.53; N, 4.49. Found: C, 54.04; H, 4.59; N, 4.58. $[\alpha]^{26}_D = +96.7$ (c 0.01 g/mL, CH_2Cl_2) [lit.⁸ $[\alpha]^{25}_D = +93$ (c 0.016 g/mL, CH_2Cl_2); lit.⁷ $[\alpha]^{20}_D = +88$ (c 0.01 g/mL, CH_2Cl_2); lit.⁵ $[\alpha]^{20}_D = +69.3$ (c 0.01 g/mL, benzene)]. HRMS—FAB (m/z): $[M-H]^-$ calcd for $C_{14}H_{13}^{35}ClNO_5$, 310.0482; found, 310.0479. HRMS—FAB (m/z): $[M+H]^+$ calcd for $C_{14}H_{15}^{35}ClNO_5$, 312.0639; found, 312.0637.

[0126] アシルアジド6a及び6bの合成の一般的方法

アシルクロリド5a (1.19 g, 4 mmol)又は5b (1.25 g, 4 mmol)をアセトン(10 mL)中に溶解し、ナトリウムアジド (312 mg, 4.8 mmol)の氷冷水溶液(10 mL)に激しく攪拌しながら10分かけて滴下した。反応混合物を氷冷しながら約1時間攪拌した。反応混合物を留去して($< 30^\circ C$)アセトンを除去し、残留するオイルを水中で $0^\circ C$ で数時間攪拌することにより結晶化した。完全に結晶化した後、結晶をろ過により集め、水(3×10 mL)で洗浄し、無水 $CaCl_2$ を用いて密閉プラスチックフリーザーパック(Ziploc(登録商標))中で乾燥し、冷蔵庫に保存した(常温でのデシケーター保存は不可)。高純度の分析用サンプル調製のために、粗製のアシルアジド6a又は6bをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液: 20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。アシルアジ

ド6a及び6b は4℃で分解することなく保存できるが、より高温(> 25℃)で分解する傾向にあった。

[0127] (S)-[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]エタノイルアジド(6a).

収率89%, 淡黄色固体.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.42–7.30 (m, 5H, Ph), 5.52 (br s, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{N}$), 5.35 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{N}$), 5.21 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H) and 5.15 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H) (OCH_2Ph), 4.35 (br t, 1H, $\alpha\text{-H}$), 3.45–3.00 (m, 2H, CH_2CON_3). HRMS–FAB (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_5$, 305.0886; found, 305.0890.

[0128] (S)-3-[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]プロパノイルアジド (6b).

収率 85%, 淡黄色固体, mp 54.3–54.8 °C.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.43–7.32 (m, 5H, Ph), 5.53 (br s, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{N}$), 5.22 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{N}$), 5.19 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.37 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 2.60–2.40 (m, 2H, CH_2CON_3), 2.30 (m) and 2.21 (m) (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}_3$). $[\alpha]^{26}_{\text{D}} = +100.37$ (c 0.01 g/mL, AcOEt). HRMS–FAB (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_5$, 319.1042; found, 319.1041.

[0129] カルバメート 8a-g及び9a-cの合成の一般的方法.

アシルアジド6a又は6b(3 mmol)を乾燥トルエン(10 mL)に溶解し、得られた溶液をアルゴン雰囲気下に50℃に加熱した。窒素ガスが微細な泡として放出され、泡の発生は1時間後に止まった。アジド6a又は6bの消費とイソシアネート7a又は7bの生成をTLC (ヘキサン/アセトン, 4:1, UV及びリンモリブデン酸)でチェックし、反応混合物を常温に冷却した。この溶液に、乾燥 DMF (10 mL)に溶解した各フェノール10a-g (4.5 mmol)を加えた。反応をビス(2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオナト)銅(II)錯体 (0.3 mmol)又は CuCl (3 mmol)及び乾燥 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (3 mmol)の触媒下に50℃で3時間行った。反応完了後(TLC, ヘキサン/ AcOEt , 2:1), 反応混合物を氷水(100 mL)に攪拌しながら注いだ

。混合物をAcOEtで2回抽出し、合わせたAcOEt抽出物を水(10 mL)及び飽和NaCl (10 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、留去した。残留するオイルをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/AcOEt, 1:1)で精製し、完全に保護されたカルバメート 8a-g及び9a-cを得た。

[0130] (S)-3-{[3-(ベンジルオキカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]メチルアミノカルボニルオキシ}フェニルエタン酸ベンジル(8a).

触媒 CuCl, 収率30%, 無色シロップ.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.40–7.27 (m, 11H, 2×Ph and 5' -H OAr), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 4' -H OAr), 7.02 (s, 1H, 2' -H OAr), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 6' -H OAr), 5.9–5.5 (br s, 1H, NH), 5.47 (br s, 1H, OCH_aH_bN), 5.26 (d, J = 3.9 Hz, 1H, OCH_aH_bN), 5.23–5.15 (s, 2H, PhCH₂CON), 5.11 (s, 2H, PhCH₂O), 4.36 (br m, 1H, α-H), 3.90 (br m, 1H, CH_aH_bNH), 3.75–3.63 (m, 1H, CH_aH_bNH), 3.64 (s, 2H, OArCH₂CO).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_C 171.19 (OCOCH), 170.96 (CH₂COOCH₂Ph), 154.70 (NHC=O), 152.81 (NC=OCH₂Ph), 150.83 (3-C, OAr), 135.70 (1-C, OAr), 135.26 and 135.20 (1-C, NC=OCH₂Ph; 1-C, CH₂COOCH₂Ph), 129.40 (5-C, OAr), 128.72, 128.68, 128.56, 128.44, 128.26 and 128.18 (2, 6-C, 4-C and 3, 5-C for CH₂COOCH₂Ph, NC=OCH₂Ph), 126.53 (6-C, OAr), 122.40 (2-C, OAr), 120.26 (4-C, OAr), 78.58 and 78.05 (NCH₂O, 立体配座異性体), 68.31 (NC=OCH₂Ph), 66.73 (CH₂COOCH₂Ph), 55.25 (α-C), 41.35 (CH₂NHC=OAr), 40.95 (OArCH₂COO). [α]_D²⁶ = + 62.87 (c 0.01 g/mL, AcOEt). HRMS—FAB (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₂₈H₂₆N₂O₈Na, 541.1587; found, 541.1588.

[0131] (S)-3-{[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]メチルアミノカルボニルオキシ}安息香酸ベンジル (8b).

触媒CuCl 及びn-Bu₄NCl, 収率50%, 黄色シロップ.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 4' -H OAr), 7.78 (s, 1H, 2' -H OAr), 7.45–7.31 (m, 12H, 2×Ph and 5' , 6' -H OAr), 5.7 (br s, 1H, NH), 5.50 (br s, 1H, OCH_aH_bN), 5.35 (s, 2H, COOCH₂Ph), 5.30

(d, $J = 3.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{N}$), 5.21 (s, 2H, NCOOCH_2Ph), 4.40 (br m, 1H, $\alpha\text{-H}$), 3.95 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{N}$), 3.75 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{N}$). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ_c 171.19 (OCOCH), 165.53 ($\text{ArCOOCH}_2\text{Ph}$), 154.44 (NHCOO), 152.82 (NCOOCH_2Ph), 150.74 (3-C, OAr), 135.80 (1-C, $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{Ph}$), 135.13 (1-C, NCOOCH_2Ph), 131.56 (1-C, OAr), 129.37 (5-C, OAr), 128.73, 128.62, 128.48, 128.33, 128.27 (2, 6-C, 4-C and 3, 5-C for $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{Ph}$ and NCOOCH_2Ph), 126.87 (6-C, OAr), 126.36 (4-C, OAr), 122.71 (2-C, OAr), 78.57 and 78.03 (NCH_2O , 立体配座異性体), 68.38 (NCOOCH_2Ph), 66.96 ($\text{ArCOOCH}_2\text{Ph}$), 55.19 ($\alpha\text{-C}$), 41.52 ($\text{CH}_2\text{NHCOOAr}$). $[\alpha]^{25}_D = +62.6$ (c0.010 g/mL, AcOEt). HRMS—FAB (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$, 527.1410; found, 527.1430. HRMS—FAB (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_8$, 505.1611; found, 505.1608.

[0132] (S)-4-{[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]メチルアミノカルボニルオキシ}フェニルエタン酸ベンジル(8c).

触媒 CuCl 及び $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$, 収率45%, 無色シロップ.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_H 7.40–7.27 (m, 10H, $2\times\text{Ph}$), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $3'$, $5'$ -H OAr), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $2'$, $6'$ -H OAr), 5.7 (br s, 1H, NH), 5.50 (br s, 1H, $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{N}$), 5.28 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{N}$), 5.21 (s, 2H, NCOOCH_2Ph), 5.12 (s, 2H, COOCH_2Ph), 4.38 (br m, 1H, $\alpha\text{-H}$), 3.94 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{N}$), 3.65 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{N}$), 3.64 (s, 2H, OArCH_2CO). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ_c 171.20 (OCOCH and $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{Ph}$), 154.75 (NHCOO), 152.79 (NCOOCH_2Ph), 149.89 (4-C, OAr), 135.72 (1-C, $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{Ph}$), 135.20 (1-C, NCOOCH_2Ph), 131.09 (1-C, OAr), 130.26 (2, 6-C, OAr), 128.73, 128.69, 128.56, 128.45, 128.27, 128.17 (2, 6-C, 4-C and 3, 5-C for $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{Ph}$, NCOOCH_2Ph), 121.53 (3, 5-C, OAr), 78.57 and 78.03 (NCH_2O , 立体配座異性体), 68.30 (NCOOCH_2Ph), 66.71 ($\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{Ph}$), 55.25 ($\alpha\text{-C}$), 41.33 ($\text{CH}_2\text{NHCOOAr}$), 40.65 (OArCH_2COO). $[\alpha]^{23}_D = +71.1$ (c 0.011 g/mL, AcOEt). HRMS—FAB (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}$, 541.15

87; found, 541.1582.

[0133] (S)-4-{[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]メチルアミノカルボニルオキシ}安息香酸ベンジル(8d).

触媒 CuCl 及び n-Bu₄NCl, 収率42%, 無色シロップ.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2', 6' -H OAr), 7.45-7.35 (m, 10H, 2×Ph), 7.04 (d, J = 8.4Hz, 2H, 3', 5' -H OAr), 5.8 (br s, 1H, NH), 5.50 (br s, 1H, OCH_aH_bN), 5.36 (s, 2H, NC₂OOCH₂Ph), 5.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H, OCH_aH_bN), 5.21 (s, 2H, COOCH₂Ph), 4.38 (br m, 1H, α-H), 3.95 (m, 1H, CH_aH_bN), 3.74 (m, 1H, CH_aH_bN). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_C 171.22 (OCOCH), 164.69 (CH₂COOCH₂Ph), 154.52 (NHC₂O), 153.98 (NC₂OOCH₂Ph), 152.79 (1-C, OAr), 135.95 (1-C, CH₂COOCH₂Ph), 135.10 (1-C, NC₂OOCH₂Ph), 131.99 (1-C, OAr), 131.24 (2, 6-C, OAr), 128.75, 128.62, 128.47, 128.28, 128.15, 127.23 (2, 6-C, 4-C and 3, 5-C for CH₂COOCH₂Ph, NC₂OOCH₂Ph), 121.24 (3, 5-C, OAr), 78.59 and 78.02 (NCH₂O, 立体配座異性体), 68.40 (NC₂OOCH₂Ph), 66.78 (CH₂COOCH₂Ph), 55.18 (α-C), 41.51 (CH₂NHC₂OOAr). [α]²⁶_D = +64.35 (c 0.01 g/mL, AcOEt). HRMS—FAB (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₇H₂₅N₂O₈, 505.1611; found, 505.1604. HRMS—FAB (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₂₇H₂₄N₂O₈Na, 527.1430; found, 527.1430.

[0134] (S)-3-(3-{[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]メチルアミノカルボニルオキシ})フェニルプロパン酸ベンジル (8e).

触媒 CuCl 及び n-Bu₄NCl, 収率 47%, 無色シロップ.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.37-7.24 (m, 11H, 2×Ph and 5' -H OAr), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 4' -H OAr), 6.98-6.85 (m, 2H, 2', 6' -H OAr), 6.7 (br s, 1H, NH), 5.51 (br s, 1H, OCH_aH_bN), 5.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H, OCH_aH_bN), 5.21 (s, 2H, NC₂OOCH₂Ph), 5.11 (s, 2H, COOCH₂Ph), 4.39 (br m, 1H, α-H), 3.94 (s, 1H, CH_aH_bN), 3.70 (m, 1H, CH_aH_bN), 2.96 (t, J = 7.8 Hz, 2H, OArCH₂CH₂CO), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H, OArCH₂CH₂CO). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_C 172.52 (CH₂COOCH₂Ph), 171.20 (OCOCH), 154.80 (NH

C00), 152.81 (NC00CH₂Ph), 150.85 (3-C, OAr), 142.00 (1-C, OAr), 135.85 (1-C, CH₂C00CH₂Ph), 135.21 (1-C, NC00CH₂Ph), 129.36 (5-C, OAr), 128.71, 128.67, 128.54, 128.42, 128.21 (2, 6-C, 4-C and 3, 5-C for CH₂C00CH₂Ph, NC00CH₂Ph) 125.50 (6-C, OAr), 121.32 (2-C, OAr), 119.36 (4-C, OAr), 78.58 and 78.06 (NCH₂O, 立体配座異性体), 68.29 (NC00CH₂Ph), 66.34 (CH₂C00CH₂Ph), 55.26 (α -C), 41.34 (CH₂NHC00Ar), 35.54 (OArCH₂CH₂C00), 40.95 (OArCH₂CH₂C00). $[\alpha]^{26}_D = +60.02$ (c 0.01 g/mL, AcOEt). HRMS—FAB (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₂₉H₂₈N₂O₈Na, 555.1743; found, 555.1745.

[0135] (S)-2-{[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]メチルアミノカルボニルオキシ}フェニルエタン酸ベンジル (8f).

触媒 ビス(2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオナト)銅(II)錯体, 収率70%, 淡褐色シロップ.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.40–7.23 (m, 12H, 2×Ph and 3', 4' -H OAr), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H, 5' -H OAr), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 6' -H OAr), 5.45 (br s, 1H, OCH_aH_bN), 5.30 (d, J = 3.9 Hz, 1H, OCH_aH_bN), 5.28–5.05 (br s, 1H, NH), 5.18 (s, 2H, C00CH₂Ph), 5.10 (s, 2H, NC00CH₂Ph), 4.31 (br m, 1H, α -H), 3.88 (s, 1H, CH_aH_bN), 3.59 (s, 1H, CH_aH_bN), 3.59 (s, 2H, OArCH₂). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ_C : 171.19 (CH₂C00CH₂Ph), 170.70 (OCOCH), 154.33 (NHC00), 152.73 (NC00CH₂Ph), 149.15 (2-C, OAr), 135.87 (1-C, CH₂C00CH₂Ph), 135.27 (1-C, NC00CH₂Ph), 131.23 (1-C, OAr), 128.69, 128.63, 128.55, 128.50, 128.43, 128.36, 128.25 (6-C, OAr; 2, 6-C, 4-C and 3, 5-C for CH₂C00CH₂Ph, NC00CH₂Ph), 126.72 (4-C, OAr), 125.94 (5-C, OAr), 122.49 (3-C, OAr), 78.60 and 78.06 (NCH₂O, 立体配座異性体), 68.22 (NC00CH₂Ph), 66.63 (CH₂C00CH₂Ph), 55.28 (α -C), 41.17 (CH₂NHC00Ar), 36.42 (OArCH₂C00). $[\alpha]^{28}_D = +64.55$ (c 0.01 g/mL, AcOEt). HRMS—FAB (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₈H₂₇N₂O₈, 519.1767; found, 519.1762. HRMS—FAB (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₂₈H₂₆N₂O₈Na, 541.1587; found, 541.1591.

[0136] (S)-3-{[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]メチルアミノカルボニルオキシ}フェニルエタン酸メチル (8g).

触媒 CuCl 及び n-Bu₄NCl, 収率32%, 無色シロップ.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.35–7.26 (m, 5H, Ph), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 5' -H OAr), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 4' -H OAr), 7.04 (s, 1H, 2' -H OAr), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 6' -H OAr), 5.75 (br s, 1H, NH), 5.50 (s, 1H, OCH₂H_bN), 5.29 (d, J = 4.2 Hz, 1H, OCH₂H_bN), 5.21 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.38 (br m, 1H, α-H), 3.92 (m, 1H, CH₂H_bNH), 3.72 (m, 1H, CH₂H_bNH), 3.68 (s, 3H, COOCH₃), 3.61 (s, 2H, OArCH₂CO). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_C 171.61 (CH₂COOCH₂Ph), 171.22 (OCOCH), 154.76 (NHC=O), 152.82 (NC=O), 150.84 (3-C, OAr), 135.35 and 135.24 (1-C, NC=OCH₂Ph; 1-C, CH₂COOCH₂Ph), 129.39 (5-C, OAr), 128.71 (3, 5-C, NC=OCH₂Ph), 128.66 (2, 6-C, NC=OCH₂Ph), 128.41 (4-C, NC=OCH₂Ph), 126.46 (6-C, OAr), 122.36 (2-C, OAr), 120.24 (4-C, OAr), 78.59 and 78.04 (NCH₂O, 立体配座異性体), 68.27 (NC=OCH₂Ph), 55.26 (α-C), 55.13 (OCH₃), 41.31 (CH₂NHC=OAr), 40.80 (OArCH₂CO). [α]_D²⁶ = +81.26 (c0.01 g/mL, AcOEt). HRMS—FAB (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₃N₂O₈, 443.1454; found, 443.1454.

[0137] (S)-3-{[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]エチルアミノカルボニルオキシ}フェニルエタン酸ベンジル (9a).

触媒 ビス(2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオナト)銅(II)錯体, 収率74%, 無色シロップ.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.36–7.25 (m, 11H, 2×Ph and 5' -H OAr), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 4' -H OAr), 7.06 (s, 1H, 2' -H OAr) and 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 6' -H OAr), 5.7 (br s, 1H, NH), 5.55 (br s, 1H, OCH₂H_bN), 5.26 (d, J = 5.1 Hz, 1H, OCH₂H_bN), 5.23 (d, J = 13 Hz) and 5.16 (d, J = 13 Hz) (NC=OCH₂Ph), 5.12 (s, 2H, COOCH₂Ph), 4.41 (br m, 1H, α-H), 3.65 (s, 2H, OArCH₂CO), 3.60 (m, 1H, CH₂H_bN), 3.24 (m, 1H, CH₂H_bN), 2.27 (m, 1H) and 2.04 (m, 1H) (CH₂CH₂N). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ

c 172.22 (OCOCH), 170.98 (CH₂COOCH₂Ph), 154.52 (NHC=O), 153.49 (NC=OCH₂Ph), 150.99 (3-C, OAr), 135.74 (1-C, OAr), 135.18 and 135.08 (1-C, NCOOCH₂Ph; 1-C, CH₂COOCH₂Ph), 129.34 (5-C, OAr), 128.79, 128.54, 128.41, 128.23, 128.15 (2, 6-C, 4-C and 3, 5-C for CH₂COOCH₂Ph, NC=OCH₂Ph), 126.35 (6-C, OAr), 122.59 (2-C, OAr), 120.43 (4-C, OAr), 77.75 (NCH₂O), 68.34 (NC=OCH₂Ph), 66.69 (CH₂COOCH₂Ph), 52.86 (α -C), 40.96 (OArCH₂COO), 36.94 (CH₂NHC=OAr), 30.72 (CH₂CH₂NH). $[\alpha]^{26}_D = +55.9$ (c 0.01 g/mL, AcOEt). HRMS—FAB (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₂₉H₂₈N₂O₈Na, 555.1743; found, 555.1742.

[0138] (S)-3-{[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]エチルアミノカルボニルオキシ}安息香酸ベンジル (9b).

触媒 CuCl及び n-Bu₄NCl, 収率45%, 淡褐色シロップ.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 4' -H OAr), 7.80 (s, 1H, 5' -H OAr), 7.45–7.31 (m, 12H, 2×Ph and 5', 6' -H OAr), 5.75 (br s, 1H, NH), 5.54 (br s, 1H, OCH_aH_bN), 5.35 (s, 2H, COOCH₂Ph), 5.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H, OCH_aH_bN), 5.23 (d, J = 12 Hz) and 5.16 (d, J = 12 Hz) (2H, NC=OCH₂Ph), 4.41 (br m, 1H, α -H), 3.61 (m, 1H, CH_aH_bN), 3.25 (m, 1H, CH_aH_bN), 2.28 (m, 1H) and 2.04 (m, 1H) (CH₂CH₂N). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_C 172.19 (OCOCH), 165.60 (ArCOOCH₂Ph), 154.26 (NHC=O), 153.56 (NC=OCH₂Ph), 150.90 (3-C, OAr), 135.83 (1-C, CH₂COOCH₂Ph), 135.03 (1-C, NHC=OCH₂Ph), 131.47 (1-C, OAr), 129.31 (5-C, OAr), 128.81, 128.60, 128.43, 128.30, 128.25 (2, 6-C, 4-C and 3, 5-C for CH₂COOCH₂Ph and NC=OCH₂Ph), 126.71 (6-C, OAr), 126.53 (4-C, OAr), 122.90 (2-C, OAr), 77.74 (NCH₂O), 68.40 (NC=OCH₂Ph), 66.90 (CH₂COOCH₂Ph), 52.86 (α -C), 37.01 (CH₂NHC=OAr), 30.71 (CH₂CH₂NH). $[\alpha]^{25}_D = +61.1$ (c 0.01 g/mL, AcOEt). HRMS—FAB (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₈H₂₇N₂O₈, 519.1767; found, 519.1759. HRMS—FAB (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₂₈H₂₆N₂O₈Na, 541.1587; found, 541.1587.

[0139] (S)-4-{[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]エチルアミノカルボニルオキシ}フェニルエタン酸ベンジル(9c).

触媒CuCl及びn-Bu₄NCl, 収率37%, 無色シロップ.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.40–7.26 (m, 10H, 2×Ph), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 3', 5' -H OAr), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2', 6' -H OAr), 5.7 (br s, 1H, NH), 5.60 (br s, 1H, OCH₂H_bN), 5.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H, OCH₂H_bN), 5.23 (d, J = 12 Hz, 1H) and 5.17 (d, J = 12 Hz, 1H) (NCOOCH₂Ph), 5.12 (s, 2H, COOCH₂Ph), 4.41 (br m, 1H, α-H), 3.64 (s, 2H, OArCH₂CO), 3.61 (m, 1H, CH_aH_bN), 3.25 (m, 1H, CH_aH_bN), 2.28 (m, 1H) and 2.04 (m, 1H) (CH₂CH₂N). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_C 172.23 (OCOCH), 171.23 (CH₂COOCH₂Ph), 154.57 (NHC=O), 153.50 (NCOOCH₂Ph), 150.05 (4-C, OAr), 135.75 (1-C, CH₂COOCH₂Ph), 135.07 (1-C, NCOOCH₂Ph), 130.92 (1-C, OAr), 130.20 (2, 6-C, OAr), 128.81, 128.56, 128.41, 128.25, 128.16 (2, 6-C, 4-C and 3, 5-C for CH₂COOCH₂Ph, NCOOCH₂Ph), 121.72 (3, 5-C, OAr), 77.76 (NCH₂O), 68.37 (NCOOCH₂Ph), 66.69 (CH₂COOCH₂Ph), 52.85 (α-C), 40.68 (OArCH₂COO), 36.92 (CH₂NHC=OAr), 30.73 (CH₂CH₂NH). [α]_D²⁶ = +59.9 (c 0.01 g/mL, AcOEt). HRMS—FAB (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₂₉H₂₈N₂O₈Na, 555.1743; found, 555.1744.

[0140] ベンジルエステル10a-fの合成の一般的方法

ヒドロキシフェニル酢酸又はヒドロキシ安息香酸 (100 mmol)を乾燥DMF(200 mL)中に溶解した。無水K₂CO₃(100 mmol)を加え、反応混合物を常温で1時間攪拌して対応するカルボン酸カリウム塩の乳白色懸濁液を得た。臭化ベンジル(90 mmol)及び触媒量のKI (20 mmol)を加え、混合物を常温で終夜攪拌した。反応混合物を激しく攪拌しながら蒸留水 (1500 mL) に0 °Cで注ぎ、水溶液から直接生成物を結晶化させた。結晶をろ取し、水(3×100 mL)で洗浄し、CaCl₂上のデシケーターで乾燥し10a-fを無色結晶として得た。

[0141] 3-ヒドロキシフェニル酢酸ベンジル(10a).

収率67%, 淡黄色固体, mp 81.9–82.6 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.38–7.27 (m, 5H, Ph), 7.17 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H, 5' -H OAr), 6.83 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H, 4' -H OAr), 6.74 (s, 1H, 2' -H OAr), 6.73 (d, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H, 6' -H OAr), 5.14 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.61 (s, 2H, ArCH_2CO). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ_{C} 171.62 (CO), 155.78 (3-C, OAr), 135.68 and 135.34 (1-C, OAr; 1-C, Ph), 129.81 (5-C, OAr), 128.57 (2, 6-C, Ph), 128.29 (4-C, Ph), 128.19 (3, 5-C, Ph), 121.68 (6-C, OAr), 116.25 (2-C, OAr), 114.27 (4-C, OAr), 66.81 (PhCH_2O), 44.17 (OArCH_2CO). Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 74.36; H, 5.82. Found: C, 74.46; H, 5.81. HRMS-EI (m/z): M^+ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 242.0943; found, 242.0946.

[0142] 3-ヒドロキシ安息香酸ベンジル(10b).

収率96%, 無色固体, mp 95.3–95.5 °C. (lit.¹³ 68–69 °C).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.64 (dt, $J = 7.8$ and 1.3 Hz , 1H, 4' -H OAr), 7.63–7.58 (m, 1H, 2' -H OAr), 7.42–7.24 (m, 5H, Ph), 7.27 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H, 5' -H OAr), 7.06 (ddd, $J = 8.0$, 2.7 and 1.2 Hz , 1H, 6' -H OAr), 5.83 (br s, 1H, HOAr), 5.35 (s, 2H, OCH_2Ph). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ_{C} 166.75 (CO), 155.92 (3-C, OAr), 135.69 (1-C, OAr), 131.25 (1-C, Ph), 129.78 (5-C, OAr), 128.62 (2, 6-C, Ph), 128.34 (4-C, Ph), 128.17 (3, 5-C, Ph), 122.02 (6-C, OAr), 120.51 (4-C, OAr), 116.46 (2-C, OAr), 67.06 (PhCH_2O). Anal Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 73.67; H, 5.30. Found: C, 73.73; H, 5.29. HRMS-EI (m/z): M^+ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_3$, 228.0786; found, 228.0787.

[0143] 4-ヒドロキシフェニル酢酸ベンジル(10c).

収率81%, 無色固体, mp 95.4–95.9 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.38–7.28 (m, 5H, Ph), 7.12 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H, 2', 6' -H OAr), 6.74 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H, 3', 5' -H OAr), 5.13 (s, 2H, OCH_2Ph), 5.10 (br s, 1H, HOAr), 3.60 (s, 2H, PhCH_2CO). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ_{C} 172.23 (CO), 154.83 (4-C, OAr), 135.73 (1-C, Ph),

130.50 (2, 6-C, OAr), 128.56 (2, 6-C, Ph), 128.27 (4-C, Ph), 128.15 (3, 5-C, Ph), 125.78 (1-C, OAr), 115.51 (3, 5-C, OAr), 66.74 (PhCH₂O), 40.43 (OArCH₂CO). Anal Calcd for C₁₅H₁₄O₃: C, 74.36; H, 5.82. Found: C, 74.51; H, 5.84. HRMS—FAB (m/z): M⁺ calcd for C₁₅H₁₄O₃, 242.0943; found, 242.0946.

[0144] 4-ヒドロキシ安息香酸ベンジル(10d).

収率71%, 無色固体, mp 114.0–114.2 °C .

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.99 (dt, J = 8.7 and 2.4 Hz, 2H, 2', 6' -H OAr), 7.45–7.25 (m, 5H, Ph), 6.86 (dt, J = 8.7 and 2.4 Hz, 2H, 3', 5' -H OAr), 5.79 (br s, 1H, HOAr), 5.34 (s, 2H, OCH₂Ph). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_C 166.49 (CO), 160.06 (4-C, OAr), 136.09 (1-C, Ph), 132.10 (2, 6-C, OAr), 128.59 (2, 6-C, Ph), 128.22 (4-C, Ph), 128.12 (3, 5-C, Ph), 122.50 (1-C, OAr), 115.26 (3, 5-C, OAr), 66.61 (PhCH₂O). Anal Calcd for C₁₄H₁₂O₃: C, 73.67; H, 5.31. Found: C, 73.76; H, 5.31. HRMS—EI (m/z): M⁺ calcd for C₁₄H₁₂O₃, 228.0786; found, 228.0783.

[0145] 3-(3-ヒドロキシフェニル)プロパン酸ベンジル(10e).

収率76%, 無色シロップ.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.37–7.23 (m, 5H, Ph), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 5' -H OAr), 6.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 4' -H OAr), 6.68 (d, J = 9 Hz, 1H, 6' -H OAr), 6.66 (s, 1H, 2' -H OAr), 6.34 (br s, 1H, HOAr), 5.11 (s, 2H, OCH₂Ph), 2.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H, OArCH₂), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂COO). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_C 173.27 (CO), 156.18 (3-C, OAr), 142.01 (1-C, OAr), 135.73 (1-C, Ph), 129.66 (5-C, OAr), 128.55 (2, 6-C, Ph), 128.25 (4-C, Ph), 128.22 (3, 5-C, Ph), 120.25 (6-C, OAr), 115.32 (2-C, OAr), 113.38 (4-C, OAr), 66.48 (PhCH₂O), 35.76 (OArCH₂CH₂CO), 30.77 (OArCH₂CH₂CO). HRMS—FAB (m/z): M⁺ calcd for C₁₆H₁₆O₃, 256.1099; found, 256.1099.

[0146] 2-ヒドロキシフェニル酢酸ベンジル(10f).

収率73%, 淡赤色固体, mp 101.7–101.9 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.39–7.30 (m, 5H, Ph), 7.19 (dt, $J = 7.8$ and 1.2 Hz, 1H, 4' -H OAr), 7.10 (dd, $J = 7.2$ and 1.6 Hz, 1H, 6' -H OAr), 6.93 (dd, $J = 8.1$ and 1.2 Hz, 1H, 3' -H OAr), 6.89 (dt, $J = 7.5$ and 1.2 Hz, 1H, 5' -H OAr), 5.16 (s, 2H, OCH_2Ph), 3.72 (s, 2H, PhCH_2CO). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ_{C} 173.71 (CO), 155.10 (2-C, OAr), 135.06 (1-C, Ph), 131.05 (6-C, OAr), 129.23 (1-C, OAr), 128.65 (2, 6-C, Ph), 128.55 (4-C, Ph), 128.38 (3, 5-C, Ph), 120.92 (4-C, OAr), 120.53 (5-C, OAr), 117.60 (3-C, OAr), 67.56 (PhCH_2O), 37.84 (OArCH_2CO). Anal Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 74.36; H, 5.82. Found: C, 74.14; H, 5.67. HRMS—FAB (m/z): M^+ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 242.0943; found, 242.0943.

[0147] 3-ヒドロキシフェニル酢酸メチル (10g)の合成.

3-ヒドロキシフェニル酢酸 (10 mmol)とp-トルエンスルホン酸一水和物 (12 mmol)のメタノール(150 mL)中の混合物を1 時間 加熱還流した。クロロホルム (100 mL)を加え、反応混合物を飽和 NaHCO_3 で洗浄してp-トルエンスルホン酸を除去し、 MgSO_4 上で乾燥した。溶媒を留去してメチル 3-ヒドロキシフェニルアセテート(10g)を淡褐色シロップ(1.40 g, 84%)として得た。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 7.14 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, 5' -H OAr), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 4' -H OAr), 6.75 (s, 1H, 2' -H OAr), 6.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 6' -H OAr), 6.40 (br s, 1H, HOAr), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (s, 2H, OCH_2Ar). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 173.07 (CO), 156.19 (3-C, OAr), 135.12 (1-C, OAr), 129.78 (5-C, OAr), 121.26 (6-C, OAr), 116.32 (2-C, OAr), 114.43 (4-C, OAr), 66.81 (COOCH_3), 41.06 (OArCH_2CO). HRMS—FAB (m/z): M^+ calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$, 166.0630; found, 166.0628.

[0148] GGT阻害剤1a-g及び2a-cの一般的合成法.

保護カルバメート 8a-g又は9a-c (1.35 mmol)を酢酸と蒸留水の混合液(1:1, 15 mL)に溶解した。該溶液にアルゴンガスを数分間バブリングして酸素を除去した。5% Pd-Cを加え、TLC (ヘキサン/ AcOEt , 2:1, 反応剤用、UV、並びに

リンモリブデン酸 ブタン-1-オール/酢酸/H₂O, 5:2:2、生成物用、ニンヒドリン)で反応をモニターしながら水素ガスを反応混合物にバブリングした。反応完結後、反応混合物を留去し、残留するオイルをODS-S-50B (Yamazen)上の中圧逆相カラムクロマトグラフィーで精製した。生成物を含むUV (254 nm)-及びニンヒドリン-陽性フラクション(TLC, ブタン-1-オール/酢酸/H₂O, 5:2:2, ニンヒドリン)を集めて凍結乾燥し、生成物を無色結晶塊として得た。

[0149] (S)-2-アミノ-3-[(3-カルボキシメチルフェノキシ)カルボニルアミノ]プロパン酸 (1a).

収率24%, 無色固体, mp 167.3-168.0 °C (dec.)

¹H NMR (300 MHz, D₂O + DCl): δ_{H} 7.27 (dt, $J = 7.2$ and 2.4 Hz, 1H, 5' -H OAr), 7.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, 6' -H OAr), 6.95 (m, 2H, 2', 4' -H OAr), 3.79 (m, 1H, α -H), 3.77-3.42 (m, 2H, CH₂NH), 3.56 (s, 2H, ArCH₂COOH). ¹³C NMR (151 MHz, D₂O + DCl): δ_{C} 179.16 (CH₂COOH), 172.69 (CHCOOH), 160.47 (NHC=O), 153.27 (1' -C, Ar), 138.74 (3' -C, Ar), 132.91 (5' -C, Ar), 130.34 (4' -C, Ar), 125.72 (2' -C, Ar), 123.56 (6' -C, Ar), 56.03 (α -C), 43.33 (CH₂NHC=O), 42.98 (ArCH₂COOH). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -32.70$ (c 0.01 g/mL, H₂O). Anal Calcd for C₁₂H₁₄N₂O₆: C, 51.07; H, 5.00; N, 9.93. Found: C, 51.43; H, 5.28; N, 9.44. HRMS-FAB (m/z): $[M+H]^+$ calcd for C₁₂H₁₅N₂O₆, 283.0930; found, 283.0932.

[0150] (S)-2-アミノ-3-[(3-カルボキシフェノキシ)カルボニルアミノ]プロパン酸 (1b).

収率30%, 無色固体, mp 123.8-126.5 °C (dec.)

¹H NMR (300 MHz, D₂O + DCl): δ_{H} 7.03 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 4' -H OAr), 6.87 (s, 1H, 2' -H OAr), 6.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 5' -H OAr), 6.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 6' -H OAr), 3.43 (m, 1H, α -H), 3.09 (d, $J = 13$ Hz, 1H, CH_aH_bNH), 3.00 (d, $J = 13$ Hz, 1H, CH_aH_bNH). ¹³C NMR (151 MHz, D₂O + DCl): δ_{C} 172.05 (ArCOOH), 171.80 (CHCOOH), 159.92 (NHC=O), 153.08 (1' -C, Ar), 134.02 (3' -C, Ar), 132.95 (5' -C, Ar), 130.24 (4' -C, Ar)

, 129.89 (6' -C, Ar), 125.64 (2' -C, Ar), 55.90 (α -C), 41.97 (CH₂NHCO). $[\alpha]^{28}_D = -19.44$ (c 0.01 g/mL, DMSO). HRMS—FAB (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₃N₂O₆, 269.0774; found, 269.0774.

[0151] (S)-2-アミノ-3-[(4-カルボキシメチルフェノキシ)カルボニルアミノ]プロパン酸 (1c).

収率40%, 無色固体, mp 158.1–159.5 °C (dec.)

¹H NMR (300 MHz, D₂O + DCl): δ_H 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 3' , 5' -H OAr), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 2H, 2' , 6' -H OAr), 4.02 (m, 1H, α -H), 3.73–3.60 (m, 2H, CH₂NH), 3.50 (s, 2H, ArCH₂COOH). ¹³C NMR (151 MHz, D₂O + DCl): δ_C 179.32 (CH₂COOH), 172.55 (CHCOOH), 160.43 (NHC=O), 152.29 (1' -C, Ar), 134.99 (4' -C, Ar), 133.64 (3' , 5' -C, Ar), 124.83 (2' , 6' -C, Ar), 55.97 (α -C), 43.32 (CH₂NHC=O), 42.67 (ArCH₂COOH). $[\alpha]^{26}_D = -31.78$ (c 0.01 g/mL, H₂O). Anal Calcd for C₁₂H₁₄N₂O₆: C, 51.07; H, 5.00; N, 9.93. Found: C, 50.85; H, 5.21; N, 9.49. HRMS—FAB (m/z): [M-H]⁻ calcd for C₁₂H₁₃N₂O₆, 281.0774; found, 281.0774.

[0152] (S)-2-アミノ-3-[(4-カルボキシフェノキシ)カルボニルアミノ]プロパン酸 (1d).

収率45%, 無色 固体, mp 135.0–139.6 °C (dec.)

¹H NMR (300 MHz, D₂O + DCl): δ_H 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 2' , 6' -H OAr), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 3' , 5' -H OAr), 3.89 (m, 1H, α -H), 3.62–3.40 (m, 2H, CH₂NH). ¹³C NMR (151 MHz, D₂O + DCl): δ_C 172.50 (ArCOOH), 172.05 (CHCOOH), 159.71 (NHC=O), 157.24 (1' -C, Ar), 134.41 (3' , 5' -C, Ar), 130.31 (4' -C, Ar), 124.87 (2' , 6' -C, Ar), 55.96 (α -C), 43.35 (CH₂NHC=O). HRMS—FAB (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₃N₂O₆, 269.0774; found, 269.0772.

[0153] (S)-2-アミノ-3-[{3-(2-カルボキシエチル)フェノキシ}カルボニルアミノ]プロパン酸 (1e).

収率47%, 無色固体, mp 153.0–154.5 °C (dec.)

^1H NMR (300 MHz, D_2O + DCl): δ_{H} 6.92 (t, J = 7.8 Hz, 1H, 5' -H OAr), 6.74 (d, J = 7.5 Hz, 4' -H OAr), 6.61 (s, 2' -H OAr) and 6.57 (d, J = 7.5 Hz, 6' -H OAr) (2H), 3.89–3.70 (m, 1H, α -H), 3.59–3.37 (m, 2H, CH_2NH), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$). ^{13}C NMR (151 MHz, D_2O + DCl): δ_{C} 180.46 (CH_2COOH), 172.59 (CHCOOH), 160.48 (NHCoo), 153.26 (1' -C, Ar), 145.55 (3' -C, Ar), 132.72 (5' -C, Ar), 129.10 (4' -C, Ar), 124.40 (2' -C, Ar), 122.48 (6' -C, Ar), 55.99 (α -C), 43.32 (CH_2NHCoo), 37.88 (CH_2COOH), 32.79 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -13.75$ (c 0.01 g/mL, DMSO). HRMS—FAB (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6$, 297.1087; found, 297.1087.

[0154] (S)-2-アミノ-3-[(2-カルボキシメチルフェノキシ)カルボニルアミノ]プロパン酸 (1f).

収率38%, 黄色固体.

^1H NMR (300 MHz, D_2O + DCl): δ_{H} 7.10–7.00 (m, 2H, 5', 6' -H OAr), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 4' -H OAr), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 2' -H OAr), 3.967 (m, 1H, α -H), 3.70–3.42 (m, 2H, CH_2NH), 3.34 (s, 2H, $\text{OArCH}_2\text{COOH}$).

^{13}C NMR (151 MHz, D_2O + DCl): δ_{C} 178.57 (CH_2COOH), 172.64 (CHCOOH), 159.89 (NHCoo), 151.61 (1' -C, OAr), 134.66 (2' -C, OAr), 132.04 (3' -C, OAr), 129.90 (4' -C, OAr), 129.75 (5' -C, OAr), 125.61 (6' -C, OAr), 55.99 (α -C), 43.36 (CH_2NHCoo), 42.08 (ArCH_2COOH).

[0155] (S)-2-アミノ-3-[(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)カルボニルアミノ]プロパン酸 (1g).

収率60%, 黄色固体, mp 115.7–118.2 °C (dec.)

^1H NMR (300 MHz, D_2O + DCl): δ_{H} 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H, 5' -H OAr), 7.02 (d, J = 7.2 Hz, 1H, 4' -H OAr), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 6' -H OAr), 6.89 (s, 1H, 2' -H OAr), 4.05 (m, 1H, α -H), 3.81–3.61 (m, 2H, CH_2NHCoo), 3.56 (s, 2H, $\text{ArCH}_2\text{COOCH}_3$), 3.50 (s, 3H, COOCH_3). ^{13}C NMR (151 MHz, D_2O + DCl): δ_{C} 179.21 ($\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 172.20 (CHCOOH), 160.52 (NHCoo),

153.30 (1' -C, Ar), 138.78 (3' -C, Ar), 132.93 (5' -C, Ar), 130.37 (4' -C, Ar), 125.73 (2' -C, Ar), 123.57 (6' -C, Ar), 56.06 (α -C), 51.87 (OCH₃), 43.35 (CH₂NHCOO), 42.99 (ArCH₂COOCH₃). HRMS—FAB (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₇N₂O₆, 297.1087; found, 297.1086.

[0156] (S)-2-アミノ-4-[(3-カルボキシメチルフェノキシ)カルボニルアミノ]ブタン酸 (2a).

収率65%, 無色固体.

¹H NMR (300 MHz, D₂O + DCl): δ_{H} 6.90 (dd, J = 8.0 and 7.5 Hz, 1H, 5' -H OAr), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 6' -H OAr), 6.52 (s, 1H, 2' -H OAr), 6.49 (m, 1H, 4' -H OAr), 3.86 – 3.79 (m, 1H, α -H), 3.15 (s, 2H, ArCH₂COOH), 2.80 (m, 1H, CH_aH_bNH), 2.38 (m, 1H, CH_aH_bNH), 1.80 (m, 1H, CHCH_aH_b), 1.62 (m, 1H, CHCH_aH_b). ¹³C NMR (151 MHz, D₂O + DCl): δ_{C} 178.92 (CH₂COOH), 172.83 (CHCOOH), 160.10 (NHCOO), 153.16 (1' -C, Ar), 138.79 (3' -C, Ar), 132.85 (5' -C, Ar), 130.51 (4' -C, Ar), 125.48 (2' -C, Ar), 123.36 (6' -C, Ar), 58.63 (α -C), 42.95 (ArCH₂COOH), 39.49 (CH₂NHCOO), 32.51 (CH₂CH₂NHCOO). HRMS—FAB (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₇N₂O₆, 297.1087; found, 297.1087.

[0157] (S)-2-アミノ-4-[(3-カルボキシフェノキシ)カルボニルアミノ]ブタン酸 (2b).

収率54%, 無色固体, mp 139.2–148.3 °C (dec.)

¹H NMR (300 MHz, D₂O + DCl): δ_{H} 7.33 (t, J = 8.2 Hz, 1H, 4' -H OAr), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 2' -H OAr), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 5' -H OAr), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 6' -H OAr), 3.90–3.57 (m, 1H, α -H), 2.88 (m, 1H, CH_aH_bNH), 2.45 (m, 1H, CH_aH_bNH), 1.88 (m, 1H, CHCH_aH_b), 1.64 (m, 1H, CHCH_aH_b). ¹³C NMR (151 MHz, D₂O + DCl): δ_{C} 172.09 (ArCOOH), 171.96 (CHCOOH), 159.59 (NHCOO), 153.25 (1' -C, Ar), 134.04 (3' -C, Ar), 132.94 (5' -C, Ar), 130.52 (4' -C, Ar), 129.93 (6' -C, Ar), 125.69 (2' -C, Ar), 58.62 (α -C), 39.55 (CH₂NHCOO), 32.49 (CH₂CH₂NHCOO). HRMS—F

AB (m/z): $[M+H]^+$ calcd for $C_{12}H_{15}N_2O_6$, 283.0930; found, 283.0933.

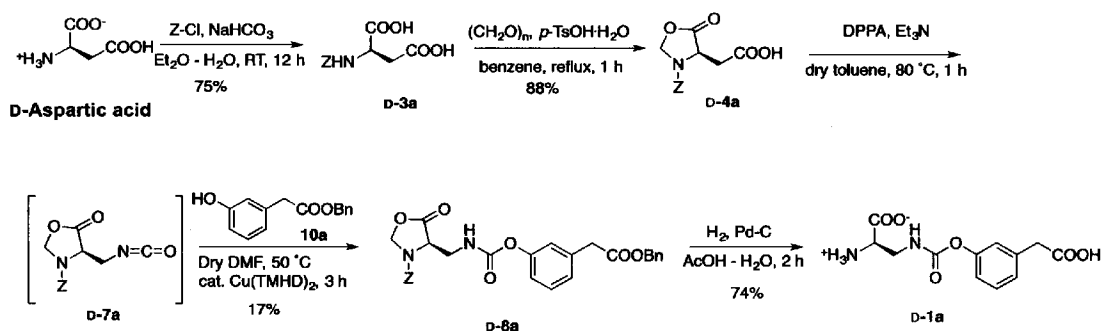
[0158] (S)-2-アミノ-4-[(4-カルボキシメチルフェノキシ)カルボニルアミノ]ブタン酸 (2c).

収率35%, 無色固体, mp 125.0–130.8 °C (分解)

1H NMR (300 MHz, $D_2O + DCl$): δ_H 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, 3', 5' -H OAr), 6.89 (dd, $J = 7.8$ Hz and $J = 12$ Hz, 2H, 2', 6' -H OAr), 4.14 (m, 1H, α -H), 3.89 (m, 1H, CH_aH_bNH), 3.49 (s, 2H, $ArCH_2COOH$), 3.16 (m, 1H, CH_aH_bNH), 2.08 (m, 1H, $CHCH_aH_b$), 1.90 (m, 1H, $CHCH_aH_b$). ^{13}C NMR (151 MHz, $D_2O + DCl$): δ_C 179.22 (CH_2COOH), 172.73 ($CHCOOH$), 160.07 ($NHCOO$), 152.32 (1' -C, Ar), 134.76 (4' -C, Ar), 133.58 (3', 5' -C, Ar), 124.80 (2', 6' -C, Ar), 58.59 (α -C), 42.63 ($ArCH_2COOH$), 39.47 (CH_2NHCOO), 32.47 (CH_2CH_2NHCOO). $[\alpha]^{28}_D = -4.31$ (c 0.01 g/mL, DMSO). HRMS—FAB (m/z): $[M+H]^+$ calcd for $C_{13}H_{17}N_2O_6$, 297.1087; found, 297.1087.

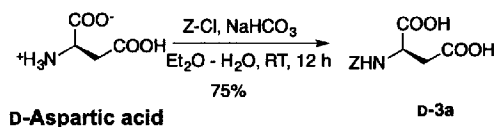
[0159] D-1a. の合成

[0160] [化21]



[0161] (R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ブタン二酸 (D-3a)

[0162] [化22]



[0163] L-3aと同じ手順により化合物 D-3a をD-アスパラギン酸から調製した。

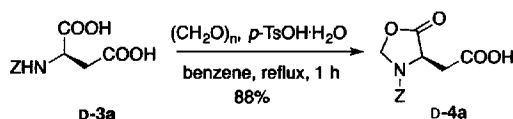
収率 75%, 無色微結晶, mp 116.1–123.1 °C.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ_{H} 12.8 (br s, 2H, $2\times\text{COOH}$, 2H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 7.45–7.25 (m, 5H, Ph), 5.04 (s, 2H, OCH_2Ph), 4.34 (ddd, $J = 8.1, 8.1$ 及び 6.0 Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 2.72 (dd, $J = 16.3$ 及び 5.6 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{COOH}$), 2.56 (dd, $J = 16.3$ 及び 8.1 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{H}_b\text{COOH}$). ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ_{C} 172.66 (NHCHCOOH), 171.65 (COOH), 155.78 (NHC=O), 136.82 ($1'$ -C, Ph), 128.26 ($2'$, $6'$ -C, Ph), 127.74 ($4'$ -C, Ph), 127.62 ($3'$, $5'$ -C, Ph), 65.40 (PhCH_2O), 50.43 ($\alpha\text{-C}$), 36.04 (CH_2COOH).

Anal Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_6$: C, 53.93; H, 4.90; N, 5.24. Found: C, 53.64; H, 4.95; N, 5.23. $[\alpha]^{27}_{\text{D}} = +28.2$ (c 0.01 g/mL, DMF). HRMS—FAB (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_6$, 268.0821; found, 268.0822.

(R)-[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]エタン酸(D-4a)

[0164] [化23]



[0165] L-4aと同じ手順で化合物D-4aをD-3aから調製した。

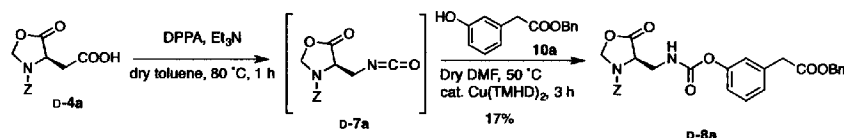
収率 88%, 無色微結晶, mp 86.2–87.3°C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} 8–6 (br s, 1H, COOH), 7.42–7.30 (m, 5H, Ph), 5.50 (br s, 1H, $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{N}$), 5.30 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{H}_b\text{N}$), 5.22 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H) 及び 5.15 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H) (OCH_2Ph), 4.36 (br s, 1H, $\alpha\text{-H}$), 3.43–3.20 (m, 1H) 及び 3.20–2.97 (m, 1H) (CH_2COOH). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ_{C} 174.73 及び 174.41 (OCOCH, 立体配座異性体), 171.85 及び 171.68 (COOH, 立体配座異性体), 152.93 及び 152.80 (NCOO, 立体配座異性体), 135.11 ($1'$ -C, Ph), 128.73 ($2'$, $6'$ -C, Ph), 128.34 ($3'$, $4'$ 及び $5'$ -C, Ph), 78.76 及び 78.32 (NCH_2O , 立体配座異性体), 68.29 及び 68.16 (PhCH_2O , 立体配座異性体), 51.41 ($\alpha\text{-C}$), 34.88 及び 33.99

(CH₂COOH, 立体配座異性体). Anal Calcd for C₁₃H₁₃NO₆: C, 55.92; H, 4.69; N, 5.02. Found: C, 55.90; H, 4.70; N, 5.03. $[\alpha]_D^{28} = -138.42$ (c 0.01 g/mL, MeOH). HRMS—FAB (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₄NO₆, 280.0821; found, 280.0821.

(R)-3-{[3-(ベンジルオキシカルボニル)-5-オキソ-オキサゾリジン-4-イル]メチルアミノカルボニルオキシ}フェニルエタン酸ベンジル (D-8a)

[0166] [化24]



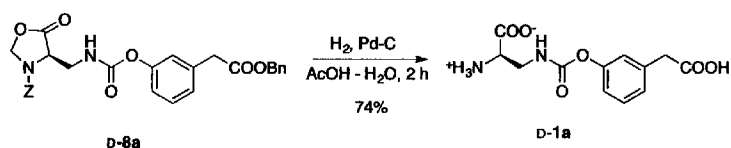
[0167] 酸D-4a (838 mg, 3 mmol), ジフェニルホスホリルアジド(DPPA) (990 mg, 3.6 mmol) 及び Et₃N (836 μ L, 607 mg, 6 mmol)を乾燥トルエン (25 mL)中に含む溶液を50℃で攪拌した。窒素ガスが微細な気泡として発生し、発泡は1時間で止まった。酸D-4aの消費及びイソシアネートD-7aの形成をTLC [5% v/v AcOHを含有するヘキサン/AcOEt, R_f(D-4a) =約0.5及びR_f(D-7a) =約0.7]により確認し、反応混合物を常温まで冷却した。この溶液に、乾燥DMF (10 mL)に溶解したフェノール10a (1.09g, 4.5 mmol)を加えた。反応をビス(2,2,6,6-テトラメチル-3,5-ヘプタンジオナート)銅(II) [Cu(TMHD)₂] (0.3 mmol) 触媒下、50℃で3時間行った。反応の完了後(TLC, ヘキサン/AcOEt, 2:1), 反応混合物を攪拌しながら氷水(100 mL)に注いだ。混合物をAcOEtで2回抽出した。合わせたAcOEt抽出物を水(10 mL)及び飽和NaCl (10 mL)で1回洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留するオイルをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/AcOEt, 1:1)により精製し、完全に保護されたカルバメートD-8aを無色シロップとして得た(収率 17%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.35–7.15 (m, 11H, 2×Ph 及び 5' -H OAr), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H, 4' -H OAr), 6.97 (s, 1H, 2' -H OAr), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 6' -H OAr), 5.7–5.5 (br s, 1H, NH), 5.42 (br s, 1H,

OCH_aH_bN), 5.20 (d, J = 4.2 Hz, 1H, OCH_aH_bN), 5.13 (s, 2H, PhCH₂OCN), 5.05 (s, 2H, PhCH₂O), 4.30 (br m, 1H, α-H), 3.85 (br m, 1H, CH_aH_bNH), 3.75–3.51 (m, 1H, CH_aH_bNH), 3.57 (s, 2H, OArCH₂CO). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_c 171.00 (OCOCH 及び CH₂COOCH₂Ph), 154.76 (NHC=O), 152.83 (NC=OCH₂Ph), 150.84 (3-C, OAr), 135.70 (1-C, OAr), 135.26 及び 135.22 (1-C, NC=OCH₂Ph; 1-C, CH₂COOCH₂Ph), 129.40 (5-C, OAr), 128.71, 128.67, 128.55, 128.42, 128.25 及び 128.18 (2, 6-C, 4-C 及び 3, 5-C for CH₂COOCH₂Ph, NC=OCH₂Ph), 126.52 (6-C, OAr), 122.43 (2-C, OAr), 120.27 (4-C, OAr), 78.59 及び 78.06 (NCH₂O, 立体配座異性体), 68.29 (NC=OCH₂Ph), 66.74 (CH₂COOCH₂Ph), 55.26 (α-C), 41.31 (CH₂NHC=OAr), 40.93 (OArCH₂CO). [α]_D²⁸ = -4.152 (c 0.01 g/mL, 酢酸エチル). HRMS—FAB (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₂₈H₂₆N₂O₈Na, 541.1587; found, 541.1565.

[0168] (R)-2-アミノ-3-[(3-カルボキシメチルフェノキシ)カルボニルアミノ]プロパン酸 (D-1a).

[0169] [化25]

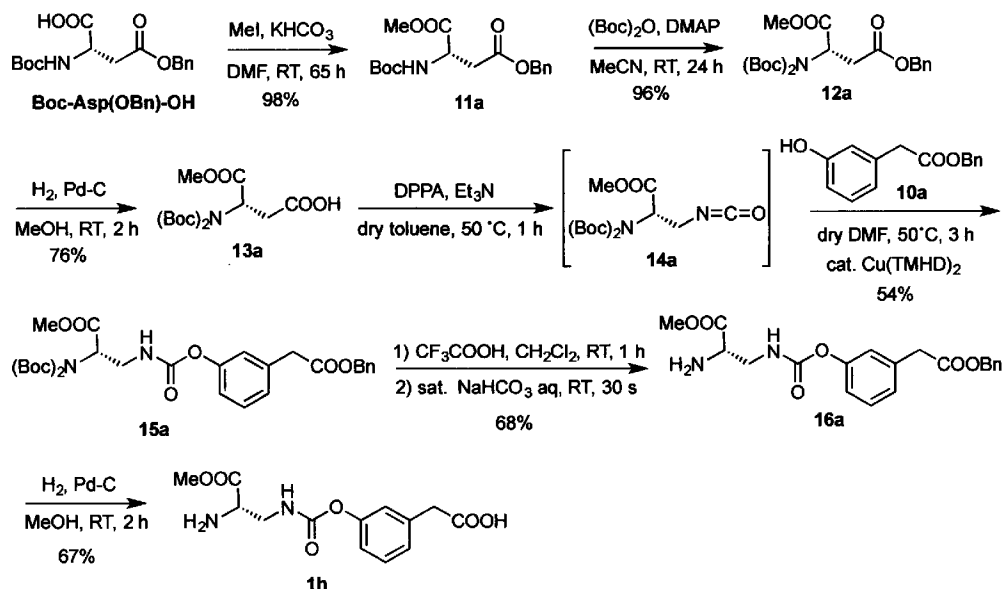


[0170] L-1aと同じ手順で化合物D-1aをD-8aから調製した。

収率 74%, 無色固体. ¹H NMR (300 MHz, D₂O + DCl): δ_H 7.00 (t, J = 8.8 Hz, 1H, 5' -H OAr), 6.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 6' -H OAr), 6.67 (m, 2H, 2', 4' -H OAr), 3.86 (m, 1H, α-H), 3.54–3.24 (m, 2H, CH₂NH), 3.33 (s, 2H, ArCH₂COOH). ¹³C NMR (151 MHz, D₂O + DCl): δ_c 179.03 (CH₂COOH), 172.56 (CHCOOH), 160.39 (NHC=O), 153.25 (1' -C, Ar), 138.72 (3' -C, Ar), 132.87 (5' -C, Ar), 130.28 (4' -C, Ar), 125.64 (2' -C, Ar), 123.50 (6' -C, Ar), 55.98 (α-C), 43.31 (CH₂NHC=O), 42.96 (ArCH₂COOH). HRMS—FAB (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₁₂H₁₄N₂O₆Na, 305.0750; found, 305.0744.

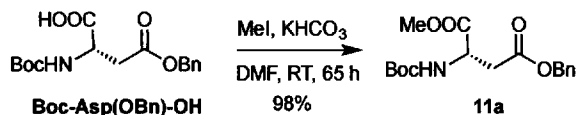
[0171] 1hの合成.

[0172] [化26]



[0173] (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ベンジルオキシカルボニルプロパン酸メチル (11a)

[0174] [化27]



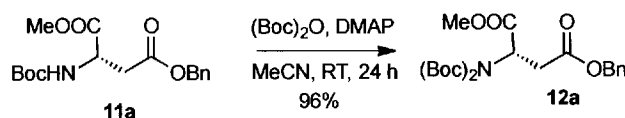
[0175] 報告された手順(Hamada, 1987)に従い、 α -カルボキシル基をメチルエステルにした。

Boc-Asp(OBn)-OH (6.47 g, 20 mmol)のDMF(100 mL)溶液に粉碎した炭酸水素カリウム(4.0 g, 40 mmol)、次いでヨウ化メチル(4.54 g, 32 mmol)を加えた。混合物を室温で65時間攪拌した。反応混合物を水(500 mL)に注ぎ、混合物を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(1×50 mL)及び飽和NaCl(1×50 mL)で連続的に洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した(2回)。溶媒を減圧除去し、淡黄色固体を得た(6.59 g, 98%), mp $66.0\text{--}66.7^\circ\text{C}$ (lit. $67\text{--}68^\circ\text{C}$) (Kim, 1985)、 $[\alpha]^{25}_D = -9.31$ (c 0.01 g/mL, アセトン) [lit. $[\alpha]^{15}_D = -7.1$ (c 0.01 g/mL, アセトン)] (Kim, 1985).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{H} 7.39–7.31 (m, 5H, Ph), 5.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 5.13 (dd, $J = 12.3$ Hz 及び $J = 13.8$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.59 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, $\alpha\text{-H}$), 3.70 (s, 3H, COOCH_3), 3.04 (dd, $J = 4.8$ Hz 及び $J = 16.8$ Hz, 1H, CHCH_aH_b), 2.87 (dd, $J = 4.8$ Hz 及び $J = 16.8$ Hz, 1H, CHCH_aH_b), 1.44 (s, 9 H, tert-ブチル- CH_3). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ_{C} 171.49 (CHCOOCH_3), 170.75 (CHCH_2COO), 155.34 (NHCoo), 135.40 (1' -C, Ph), 128.58 (2' , 6' -C, Ph), 128.39 (4' -C, Ph), 128.29 (3' , 5' -C, Ph), 80.10 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 66.76 (PhCH_2O), 52.63 ($\alpha\text{-C}$), 49.97 (COOCH_3), 36.86 (CH_2COO), 28.27 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Anal Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: C, 60.52; H, 6.87; N, 4.15. Found: C, 60.53; H, 6.94; N, 4.20. HRMS—FAB (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_6$, 338.1604; found, 338.1605. HRMS—FAB (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{Na}$, 360.1423; found, 360.1425.

[0176] (S)-2-(ビス-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ベンジルオキシカルボニルプロパン酸メチル(12a)

[0177] [化28]



[0178] 報告された手順(Wille, 2001)に従い化合物 12aを合成した。

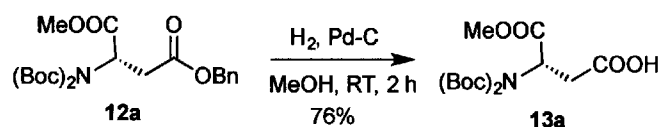
11a(3.37 g, 10 mmol)の無水アセトニトリル溶液に $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.27 g, 15 mmol) 及び 4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) (1.22 g, 10 mmol)を加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。水(50 mL)を反応混合物に加え、得られた溶液をEtOAc (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を1M HCl(1×50 mL)及び飽和NaCl (3×50 mL)で洗浄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧留去し、生成物を淡褐色オイルとして得た(4.18 g, 96%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{H} 7.36–7.30 (m, 5H, Ph), 5.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H, $\alpha\text{-H}$), 5.14 (dd, $J=12.3$ Hz, $J =15$ Hz, 2H, PhCH_2), 3.70 (s, 3H, COOCH_3), 3.30 (dd, $J =6.9$ Hz, $J = 16.5$ Hz, 1H, CHCH_aH_b), 2.78 (dd, $J =$

6.4 Hz, $J = 16.5$ Hz, 1H, CHCH_aH_b), 1.49 (s, 18 H, tert-ブチル-CH_3). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ_c 170.42 (CHCH_2COO), 170.16 (CHCOOCH_3), 151.58 (2C, NHCOO), 135.75 (1' -C, Ph), 128.51 (2' , 6' -C, Ph), 128.21 (4' -C, Ph), 128.19 (3' , 5' -C, Ph), 83.44 (2C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 66.55 (PhCH_2O), 54.88 (α -C), 52.44 (COOCH_3), 35.84 (CH_2COO), 27.90 (6C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$). $[\alpha]^{29}_D = -47.00$ (c 0.01 g/mL, 酢酸エチル). HRMS—FAB (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_8$, 438.2128; found, 438.2120.

(S)-3-(ビス-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-メトキシカルボニルプロパン酸 (13a)

[0179] [化29]

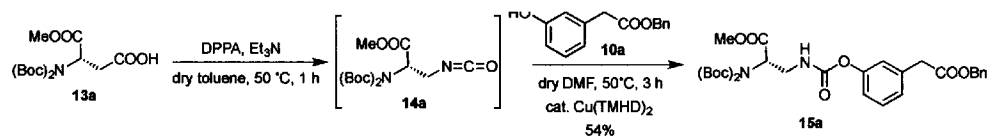


[0180] ベンジルエステル12a (2.18 g, 5 mmol)をMeOH(20 mL)に溶解した。活性炭上のパラジウム(5質量%)を該溶液に加えた。水素ガスを該混合物に室温で2時間バブリングした。Pd/CをCelite 545で濾別し、セライトパッドをMeOHで洗浄した。合わせたろ液及びMeOH洗浄液を減圧下に留去し、13aを無色粉末として得た(1.33 g, 76%), mp 118.9–119.7 °C, $[\alpha]^{29}_D = -56.54$ (c 0.01 g/mL, 酢酸エチル).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ_H 5.42(t, $J = 6.8$ Hz, 1H, α -H), 3.74(s, 3H, COOCH_3), 3.31(dd, $J = 6.9$ Hz 及び $J = 17.4$ Hz, 1H, CHCH_aH_b), 2.81(dd, $J = 6.6$ Hz 及び $J = 17.1$ Hz, 1H, CHCH_aH_b), 1.50 (s, 18 H, tert-ブチル-CH_3). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ_c 176.71 (CHCH_2COOH), 170.18 (CHCOOCH_3), 151.56 (2C, NHCOO), 83.69(2C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 54.60 (α -C), 52.61(COOCH_3), 35.63 (CH_2COO), 27.94(6C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$). Anal Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_8$: C, 51.87; H, 7.25; N, 4.03. Found: C, 51.70; H, 7.41; N, 4.01. HRMS—FAB (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_8$, 348.1658; found, 348.1668. HRMS—FAB (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{Na}$, 370.1478; found, 370.1479.

(S)-2-(ビス-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-[3-(ベンジルオキシカルボニルメチル)フェノキシカルボニル]アミノプロパン酸メチル (15a)

[0181] [化30]



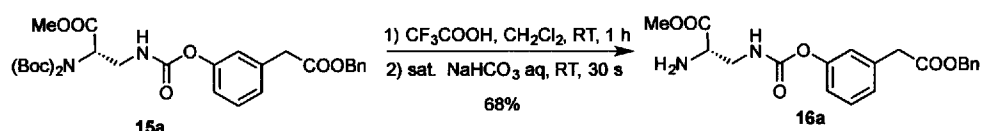
[0182] 酸13a(1.04 g, 3 mmol), ジフェニルホスホリルアジド(DPPA) (0.99 g, 3.6 mmol) 及びEt₃N(0.61 g, 6 mmol)の乾燥トルエン(10 mL)溶液を80℃に加熱した。窒素ガスが微細な気泡として発生し、発泡は1時間で止まった。酸13aの消費及びイソシアネート14aの生成をTLC (ヘキサン/AcOEt, 1:1, 5% v/v AcOH含有)で確認後、反応混合物を常温に冷却した。この溶液に、乾燥 DMF (10 mL)に溶解したフェノール10a (3.6 g, 4.5 mmol)を加えた。反応をCu(TMHD)₂ (0.13 g, 0.3 mmol)触媒下に50℃で3時間行った。反応完了後(TLC, ヘキサン/AcOEt, 2:1)、反応混合物を攪拌しながら氷水(100 mL)に注いだ。混合物をAcOEtで2回抽出した。合わせたAcOEt抽出物を水(10 mL)及び飽和NaCl(10 mL)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留するオイルをシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/AcOEt, 1:1)により精製し、完全に保護されたカルバメート15a(0.95 g, 54%)を淡黄色シロップとして得た。 $[\alpha]^{28}_D = -53.45$ (c 0.01 g/mL, 酢酸エチル).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.37–7.26 (m, 6H, Ph 及び 5' -H OAr), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H, 4' -H OAr), 7.06 (s, 1H, 2' -H OAr), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H, 6' -H OAr), 5.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NH), 5.12 (s, 2H, PhCH₂O), 5.10 (dd, J = 6.6 Hz 及び J = 8.4 Hz, 1H, α -H), 3.93–3.84(m, 1 H, CHCH_aCH_b), 3.80–3.70(m, 1 H, CHCH_aCH_b), 3.75(s, 3H, COOCH₃), 3.64 (s, 2H, OArCH₂CO), 1.50 (s, 18 H, tert-buthyl-CH₃). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 170.97 (CHCOOCH₃), 169.99 (CH₂COOCH₂Ph), 154.38(NHCOOAr), 151.81 (2C, NHCOO), 151.08(3-C, OAr), 135.74(1-C, CH₂COOCH₂Ph), 135.13(1-C, OAr), 129.29 (5-C, OAr), 128.54(3, 5-C, CH₂COOCH₂Ph), 128.23(4-C, CH₂COO

CH₂Ph), 128.15(2, 6-C, CH₂COOCH₂Ph), 126.23(6-C, OAr), 122.46 (2-C, OAr), 120.33 (4-C, OAr), 83.80(2C, OC(CH₃)₃), 66.67(COOCH₂Ph), 57.46 (α-C), 52.34(COOCH₃), 41.24 (OArCH₂COO), 41.00(CHCH₂NH), 27.94(6C, OC(CH₃)₃). HRMS—FAB (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₃₀H₃₈N₂O₁₀Na, 609.2424; found, 609.2425.

(S)-2-アミノ-3-[3-(ベンジルオキシカルボニルメチル)フェノキシカルボニル]アミノプロパン酸メチル(16a)

〔0183〕 〔化,31〕

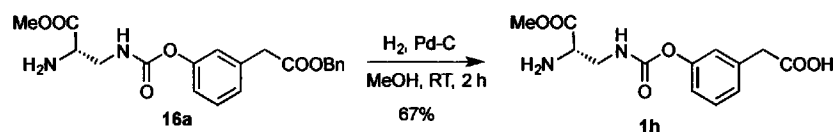


[0184] 化合物15a(0.82 g, 1.4 mmol)をCH₂Cl₂(5 mL)に溶解した。トリフルオロ酢酸(0.80 g, 7.0 mmol)を加え、溶液を室温で出発物質が消費されるまで攪拌した(TLC, CH₂Cl₂/MeOH, 9:1)。反応混合物を真空下に濃縮した。残留オイルをCH₂Cl₂ (5 mL)に溶解した。混合物を飽和NaHCO₃、水及び飽和NaClで連続的に洗浄し、MgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧留去して淡黄色シロップを得た(0.37 g, 68%)。[α]_D²⁷ = -12.52 (c 0.01 g/mL, 酢酸エチル)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.29–7.18 (m, 6H, Ph 及び 5' -H OAr), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 4' -H OAr), 7.00 (s, 1H, 2' -H OAr), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 6' -H OAr), 5.83 (br s, 1H, NH), 5.05 (s, 2H, PhCH₂O), 3.72–3.52 (m, 2H, α-H 及び CHCH_aCH_b), 3.66 (s, 3H, COOCH₃), 3.57 (s, 2H, OArCH₂CO), 3.37–3.25 (m, 1H, CHCH_aCH_b). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_C 173.43 (COOCH₃), 171.09 (CH₂COOCH₂Ph), 154.87 (NHCOO), 151.00 (3-C, OAr), 135.70 (1-C, OAr), 135.28 (1-C, CH₂COOCH₂Ph), 129.37 (5-C, OAr), 128.56, 128.18 (2, 6-C, 4-C 及び 3, 5-C for CH₂COOCH₂Ph), 126.39 (6-C, OAr), 122.57 (2-C, OAr), 120.40 (4-C, OAr), 66.75 (COOCH₂Ph), 53.92 (COOCH₃), 52.62 (α-C), 44.02 (CHCH₂), 40.94 (CH₂COOCH₂). HRMS—FAB (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₃N₂O₆, 387.1556; found, 387.1556.

(S)-3-[(2-アミノ-2-メトキシカルボニルエチル)アミノカルボニルオキシ]
フェニルエタン酸 (1h)

[0185] [化32]



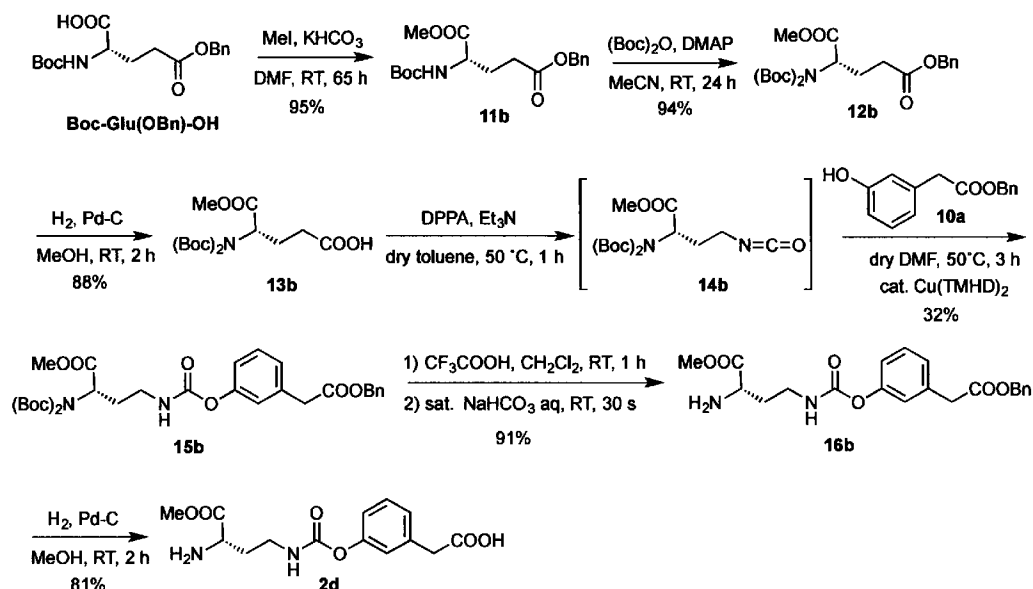
[0186] ベンジルエステル16a (329 mg, 0.85 mmol)をMeOH (2 mL)に溶解した。活性炭上のパラジウム(5質量%)を加え、水素ガスを室温で2時間混合物にバブリングした。Pd/CをCelite 545で濾別し、セライトパッドをMeOHで洗浄した。合わせたろ液及びMeOH洗浄液を減圧下で留去し、1hを無色固体として得た (168 mg, 67%)。[α] $^{27}_D$ = +15.54 (c 0.01 g/mL, メタノール)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ_{H} 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H, 5' -H OAr), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 6' -H OAr), 6.99 (s, 1H, 2' -H OAr), 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 4' -H OAr), 3.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H, α -H), 3.70 (s, 3H, COOCH_3), 3.45–3.40 (m, 2H, CH_2NH), 3.44 (s, 2H, ArCH_2COOH). ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD): δ_{C} 177.48 (CH_2COOH), 172.14 (CHCOOCH_3), 158.50 (NHC=O), 152.49 (1' -C, Ar), 138.49 (3' -C, Ar), 130.33 (5' -C, Ar), 130.08 (4' -C, Ar), 127.54 (2' -C, Ar), 123.57 (6' -C, Ar), 55.28 (COOCH_3), 54.95 (α -C), 44.87 ($\text{CH}_2\text{NHC=O}$), 43.47 (ArCH_2COOH). HRMS—FAB (m/z): [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6$, 297.1087; found, 297.1079.

[0187] 2dの合成

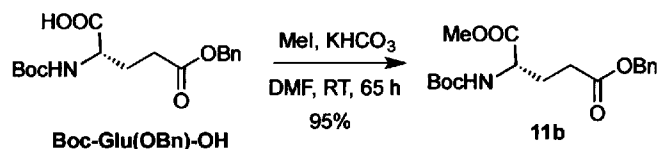
[0188]

[化33]



[0189] (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-ベンジルオキシカルボニルブタン酸メチル(11b)

[0190] [化34]



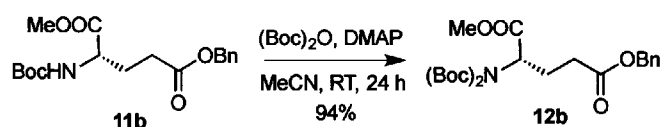
[0191] 11aと同じ手順に従い、化合物 11bをBoc-Glu(OBn)-OH (6.75 g, 20 mmol) から合成した。粗生成物はオイルであり、ジエチルエーテル/石油エーテルから結晶化して純粋な生成物を無色結晶として得た (6.70 g, 95%), mp 44.5–47.2 °C (lit 38–41 °C) (Biron, 2005), $[\alpha]_D^{27} = -19.09$ (c 0.01 g/mL, メタノール). [lit. $[\alpha]_D^{20} = -16.0$ (c 0.01 g/mL, メタノール)]. (Manesis, 1987).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ_H 7.38–7.32 (m, 5H, Ph), 5.33 (br s, 1 H, NH), 5.11 (s, 2H, CH₂Ph), 4.33 (br s, α -H), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 2.51–2.42 (m, 2H, CHCH₂H₂), 2.25–2.15 (m, 1 H, CHCH₂H₂), 2.03–1.90 (m, 1H, CHCH₂H₂), 1.43 (s, 9 H, tert-butyl-CH₃). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_C 172.7

0 (CHC(=O)OCH₃), 172.52 (CHCH₂C(=O)O), 155.38 (NHC(=O)O), 135.75 (1' -C, Ph), 128.57 (2' , 6' -C, Ph), 128.28 (4' -C, Ph), 128.26 (3' , 5' -C, Ph), 80.60 (OC(CH₃)₃), 66.48 (PhCH₂O), 52.82 (α -C), 52.41(C(=O)OCH₃), 30.27 (CH₂C(=O)O), 28.28 (3C, C(CH₃)₃), 27.70 (CHCH₂CH₂). Anal Calcd for C₁₈H₂₅N₂O₆: C, 61.52; H, 7.17; N, 3.99. Found: C, 61.49; H, 7.23; N, 3.98. HRMS—FAB (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₆N₂O₆, 352.1760; found, 352.1765.

(S)-2-(ビス-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-ベンジルオキシカルボニルブタン酸メチル(12b)

[0192] [化35]

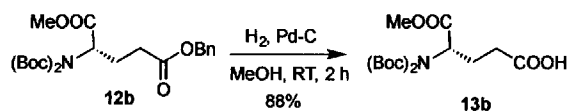


[0193] 12aと同じ手順により化合物12bを11b (3.51 g, 10 mmol)から合成した。収率 94%, 無色オイル。[α]_D²⁷ = -35.57 (c 0.01 g/mL, 酢酸エチル)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ _H 7.36–7.30 (m, 5H, Ph), 5.12 (s, 2H, PhCH₂), 4.96 (dd, J = 4.6 Hz 及び J = 9.6 Hz, 1 H, α -H), 3.70 (s, 3H, COOCH₃), 2.25–2.40 (m, 3H, CHCH_aH_b 及び CHCH₂CH₂), 2.26–2.15 (m, 1H, CHCH_aH_b), 1.48 (s, 18 H, tert-butyl-CH₃). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ _C 172.32 (CHC(=O)OCH₃), 170.65 (CHCH₂C(=O)O), 151.95 (2C, NHC(=O)O), 135.99 (1' -C, Ph), 128.49 (2' , 6' -C, Ph), 128.18 (4' -C, Ph), 128.15 (3' , 5' -C, Ph), 83.11 (2C, OC(CH₃)₃), 66.20 (PhCH₂O), 57.26 (α -C), 52.10 (C(=O)OCH₃), 30.65 (CH₂C(=O)O), 27.88 (6C, C(CH₃)₃), 25.11 (CHCH₂CH₂). HRMS—FAB (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₃₄N₂O₈, 452.2284; found, 452.2283.

(S)-4-(ビス-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-メトキシカルボニルブタン酸 (13b)

[0194] [化36]

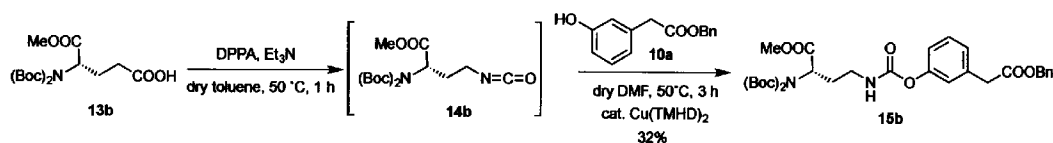


[0195] 13aと同じ手順により12b (2.71 g, 6 mmol)から化合物 13bを合成した。収量 1.91 g, 収率88%, 淡黄色シロップ. $[\alpha]_D^{28} = -34.08$ (c 0.01 g/mL, 酢酸エチル).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{H} 4.94 (m, 1 H, α -H), 3.72 (s, 3H, COOCH_3), 2.50–2.38 (m, 3H, CHCH_aH_b 及び CHCH_2CH_2), 2.23–2.15 (m, 1H, CHCH_aH_b). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ_{C} 177.82 (CHCH_2COOH), 170.90 (CHCOOCH_3), 151.92 (2C, NHCoo), 83.60 (2C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 57.49 (α -C), 52.27 (COOCH_3), 30.87 (CH_2COO), 27.90 (6C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 25.02 (CHCH_2CH_2). HRMS—FAB (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_8$, 362.1815; found, 362.1815.

[0196] (S)-2-(ビス-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルメチル)フェノキシカルボニル]アミノブタン酸メチル(15b)

[0197] [化37]



[0198] 15aと同じ手順に従い、化合物 15bを13b (1.08 g, 3 mmol)から合成した。収量 0.57 g, 収率32%, 無色オイル。

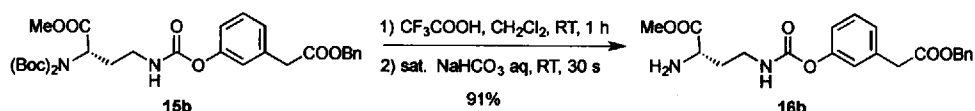
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ_{H} 7.35–7.28 (m, 6H, Ph 及び 5' -H OAr), 7.12–7.04 (m, 3H, 4' -H, 2' -H, 及び 6' -H OAr), 5.62 (m, 1H, NH), 5.13 (s, 2H, PhCH_2O), 4.96 (dd, $J = 4.8$ Hz 及び $J = 9.3$ Hz, 1H, α -H), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.71 (s, 2H, OArCH_2CO), 3.59–3.52 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_a\text{CH}_b$), 3.16–2.94 (m, 1 H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_a\text{CH}_b$), 2.45–2.35 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_a\text{H}_b$), 2.16–2.06 (m, 1H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_a\text{H}_b$), 1.51 (s, 18 H, tert-butyl- CH_3).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): 171.00 ($\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{Ph}$), 170.90 (CHCOOCH_3), 154.46 (NHCoo), 152.28 (2C, NHCoo), 151.14 (3-C, OAr), 135.75 (1-C, OAr), 135.10 (1-C, $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{Ph}$), 129.28 (5-C, OAr), 128.54 (2, 6-C, $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{Ph}$), 128.22 (4-C, $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{Ph}$), 128.15 (3, 5-C, $\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{Ph}$), 126.18 (6-C, OAr), 122.62 (2-C, OAr), 120.47 (4-C, OAr), 83.71 [2C, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 6

6.67 (PhCH₂O), 55.93 (α -C), 52.37 (COOCH₃), 41.00 (OArCH₂COO), 38.00 (CH₂NHCOOAr), 30.16 (CH₂CH₂NH), 27.96 [6C, C(CH₃)₃]. HRMS—FAB (m/z): [M+Na]⁺ calcd for C₃₁H₄₀N₂O₁₀Na, 623.2581; found, 623.2583.

[0199] (S)-2-アミノ-4-[3-(ベンジルオキシカルボニルメチル)フェノキシカルボニル]アミノブタン酸メチル (16b)

[0200] [化38]



[0201] 16aと同じ手順に従い、化合物16bを15b (0.27 g, 0.45 mmol)から合成した。

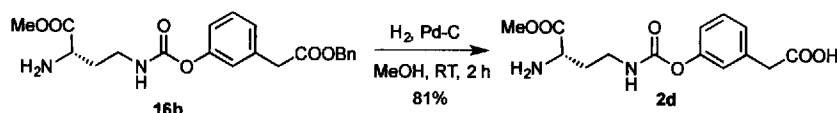
収量 0.164 g, 収率91%, 黄色シロップ. $[\alpha]^{28}_D = -3.00$ (c0.01 g/mL, 酢酸エチル).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H 7.30–7.21 (m, 5H, Ph), 7.19(d, J = 2.4 Hz, 5' -H OAr), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 4' -H OAr), 7.01 (s, 1H, 2' -H OAr), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H, 6' -H OAr), 5.97 (br s, 1H, NH), 5.05 (s, 2H, PhCH₂O), 3.66 (s, 3H, COOCH₃), 3.57 (s, 2H, OArCH₂CO), 3.51 (dd, J = 4.5 Hz 及び J = 9.0 Hz, 1H, α -H), 3.45–3.39 (m, 1H, CHCH₂CH_aH_b), 3.38–3.26 (m, 1H, CHCH₂CH_aH_b), 2.10–1.94 (m, 1H, CHCH_aH_b), 1.77–1.65 (m, 1H, CHCH_aH_b). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ_C 174.99 (COOCH₃), 171.55 (CH₂COOCH₂Ph), 154.75 (NHC=O), 151.09 (3-C, OAr), 135.81 (1-C, OAr), 135.15 (1-C, CH₂COOCH₂Ph), 129.35 (5-C, OAr), 128.56 (2, 6-C, CH₂COOCH₂Ph), 128.17 (4-C, CH₂COOCH₂Ph), 128.11 (3, 5-C, CH₂COOCH₂Ph), 126.27 (6-C, OAr), 122.62 (2-C, OAr), 120.95 (4-C, OAr), 66.74 (COOCH₂Ph), 52.74 (COOCH₃), 52.48 (α -C), 41.17 (CH₂COOCH₂), 38.20 (CHCH₂CH₂), 33.05 (CHCH₂CH₂).

[0202] (S)-3-[(3-アミノ-3-メトキシカルボニルプロピル)アミノカルボニルオキシ]フェニルエタン酸 (2d)

[0203]

[化39]



[0204] 1hと同じ手順に従い、化合物2dを16b (155 mg, 0.39 mmol)から合成した。収量 95 mg, 収率81%, 無色固体。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ_{H} 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, 5' -H OAr), 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 6' -H OAr), 6.98 (s, 1H, 2' -H OAr), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 4' -H OAr), 3.66 (s, 3H, COOCH_3), 3.61 (m, 1H, α -H), 3.38 (s, 2H, ArCH_2COOH), 3.30-3.15 (m, 2H, CH_2NH), 2.00-1.65 (m, 2H, CHCH_2). ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD): δ_{C} 179.52 (CH_2COOH), 173.96 (CHCOOCH_3), 157.50 (NHC=O), 152.46 (1' -C, Ar), 140.04 (3' -C, Ar), 130.12 (5' -C, Ar), 129.97 (4' -C, Ar), 127.57 (2' -C, Ar), 123.52 (6' -C, Ar), 53.54 (COOCH_3), 52.69 (α -C), 45.53 (ArCH_2COOH), 38.38 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 35.12 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$). HRMS—FAB (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$, 311.1243; found, 311.1241. HRMS—FAB (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$, 333.1063; found, 333.1063.

[0205] 文献

Azuse I., Tamura M., Kinomura K., Okai H., Kouge K., Hamatsu F., Koizumi T. (1989) Peptide synthesis in aqueous solution. IV. Preparation and properties of [p-(benzyloxycarbonyloxy)phenyl]dimethylsulfonium methyl sulfate (Z-ODSP), [p-(t-butoxycarbonyloxy)phenyl]dimethylsulfonium methyl sulfate (Boc-ODSP) and [p-(9-fluorenylmethyloxycarbonyloxy)phenyl]dimethylsulfonium methyl sulfate (Fmoc-ODSP) as water-soluble N-acylating Reagents. Bull. Chem. Soc. Jpn. 62, 3103-3108.

Biron, E.; Voyer, N. Synthesis of cationic porphyrin modified amino acid. Chem. Commun. 2005, 4652-4654.

Bloemhoff, W. and Kerling, K.E.T. (1975) Kerling. Studies on polypeptides XV Synthesis of L- and D-homohistidine. Rec. Trav. Chim. Pays-Ba

s. 94, 182–185.

Bold, G., Steiner, H., Moesch, L., Walliser, B. (1990) Herstellung von 'Semialdehyd' -Derivaten von Asparaginsäure- und Glutaminsäure durch Rosenmund-Reduktion. *Helv. Chim. Acta* 73, 405–410.

Bolos, J., Perez, A., Gubert, S., Anglada, L., Sacristan, A., Ortiz, J.A. (1992) Asymmetric synthesis of pyrrolo[1,2-b][1,2]diazepine derivatives as potential antihypertensive drugs. *J. Org. Chem.* 57, 3535–3539.

Duggan, M. E., Imagire, J.S. (1989) Copper(I) chloride catalyzed addition of alcohols to alkyl isocyanates. A mild and expedient method for alkyl carbamate formation. *Synthesis*, 131–132.

Evans, S.D., Houghton, R.P. (2000) On the mechanism of the copper(II) catalysis of the formation of urethanes from alcohols and isocyanates. *J. Mol. Cat. A: Chemical* 164, 157–164.

Hamada, Y.; Shibata, M.; Sugiura, T.; Kato, S.; Shioiri, T. New methods and reagents in organic synthesis. 67. A general synthesis of derivatives of optically pure 2-(1-aminoalkyl)thiazole-4-carboxylic acids. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 1252–1255.

Han, L., Hiratake, J., Tachi, N., Suzuki, H., Kumagai, H., Sakata, K. γ -(Monophenyl)phosphono glutamate analogues as mechanism-based inhibitors of γ -glutamyl transpeptidase, *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 6043–6054.

Han, L.; Hiratake, J.; Kamiyama, A.; and Sakata, K. Design, synthesis, and evaluation of γ -phosphono diester analogues of glutamate as highly potent inhibitors and active site probes of γ -glutamyl transpeptidase. *Biochemistry* 2007, 46, 1432–1447.

Hashimoto T., Yoshikawa M. (2011) Chiral Separation of Racemic Mixtures with Chiral Polyamide Membranes Containing Aspartyl Residues in th

air Main Chains. *Curr. Nanosci.* 7, 915–924.

Kim, S.; Lee, J.I.; Kim, Y.C. A simple and mild esterification method for carboxylic acids using mixed carboxylic-carbonic anhydrides. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 560–565.

Laursen, B., Denieul, M.P., Skrydstrup, T. (2002) Formal total synthesis of the PKC inhibitor, balanol: preparation of the fully protected benzophenone fragment. *Tetrahedron* 58, 2231–2238.

Lee, B.Y., Miller, M.J. (1984) Constituents of microbial iron chelators. The synthesis of optically active derivatives of δ -N-hydroxy-L-ornithine. *Tetrahedron Lett.* 25, 927–930.

Manesis, N.J.; Goodman, M. Synthesis of a novel class of peptides: dilactam-bridged tetrapeptides. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5331–5341.

Nishikawa, T., Urabe, D., Tomita, M., Tsujimoto, T., Iwabuchi, T., Ise, M. (2006) One-pot transformation of trichloroacetamide into readily deprotectable carbamates. *Org. Lett.* 8, 3263–3265.

Scholtz, J.M., and Bartlett, P.A. (1989) A Convenient Differential Protection Strategy for Functional Group Manipulation of Aspartic and Glutamic Acids. *Synthesis*, 542–544.

Singh, S.P., Michaelides, A., Merrill, A.R., Schwan, A.L. (2011) A microwave-assisted synthesis of (S)-N-protected homoserine γ -lactones from L-aspartic acid. *J. Org. Chem.* 76, 6825–6831.

Sureshbabu, V.V., Lalithamba, H.S., Narendra, N., Hemantha, H.P. (2010) New and simple synthesis of acid azides, ureas and carbamates from carboxylic acids: application of peptide coupling agents EDC and HBTU. *Org. Biomol. Chem.* 8, 835–840.

Wille, G.; Steglich, W. A Short Synthesis of the Bacterial Pigments Violacein and Deoxyviolacein. *Synthesis* 2001, 759–762.

[0206] 試験例 1 : 酵素アッセイ

7-(γ -L-グルタミルアミノ)-4-メチルクマリン (γ -Glu-AMC)はSigmaから購入した。ヒト γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ HC-GTP (T-72)は旭化成株式会社から入手した。酵素製剤は相当量のウシ血清アルブミン(BSA)が安定剤として添加されている (GGT含量 < 1%)。酵素は触媒的に単一であり、さらに精製することなく使用した。

[0207] 方法

[Han et al. Biochemistry 2007, 46, 1432-1447 (2007)].

ヒトGGTの阻害を擬1次反応速度条件下で測定した。反応は、種々の濃度の阻害剤及び基質(終濃度4.0 μ Mの γ -Glu-AMC)を100 mMコハク酸ナトリウム緩衝液(pH 5.5)中、25℃でプレインキュベートした混合物に酵素を加えることにより開始した。酵素の時間依存性の阻害は、10分間AMCの放出を連続的にモニターすることにより行った(蛍光, 350 nm励起, 440 nm発光)。

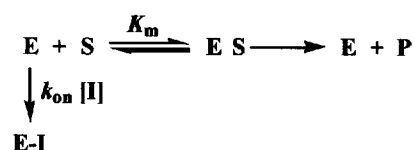
得られた凸型の反応曲線 (concave progress curves) は、KaleidaGraph v.3.5 program package (Synergy Software)を用いてデータを一次速度式(1)にフィットさせ、観測された酵素不活化の擬1次反応速度定数 k_{obs} を計算することにより解析した。

[0208] [数1]

$$[P] = [P]_{\infty}[1 - \exp(-k_{obs} t)] \quad (1)$$

[0209] (式中、[P]と $[P]_{\infty}$ は、各々時間 t 及び無限大に近づく時間で形成されるAMCの濃度である。 k_{obs} vs. 阻害剤濃度 ([I])のプロットは、用いた阻害剤濃度で飽和を示さないので、酵素不活化の2次反応速度定数(k_{on})を以下の速度論的メカニズムにもとづく式(2)に従い計算した。

[0210] [数2]



$$k_{obs} = k_{on}[I]/(1 + [S]/K_m) \quad (2)$$

[0211] (式中、Sは基質である γ -Glu-AMCであり; [S]及び K_m は4.0及び11.9 μM (ヒト GGT)である)

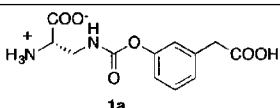
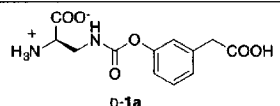
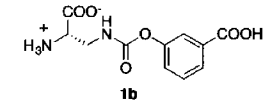
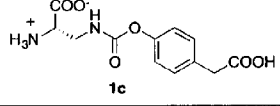
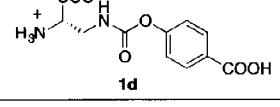
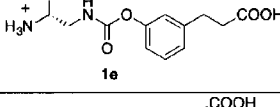
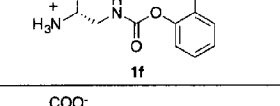
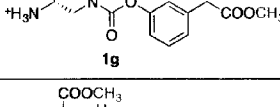
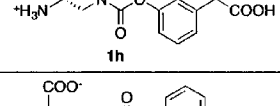
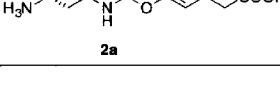
cf. $K_m = 12.6 \mu\text{M}$ (ヒト GGTについての γ -Glu-AMC)

Han, L.; Hiratake, J.; Kamiyama, A.; Sakata, K. Biochemistry 2007, 46, 1432-1447.

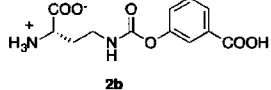
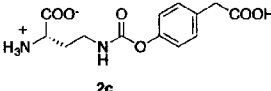
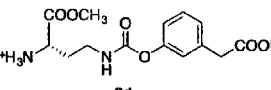
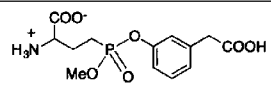
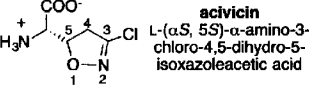
結果を表1に示す。

[0212] [表1]

Table 1. Inhibitory activities of carbamate 1a-i and 2a-d toward human GGT^a

Compound	Inhibitory activity k_{on} ($\text{M}^{-1} \text{sec}^{-1}$)
 1a	39,600 $\pm$ 500
 D-1a	7110 $\pm$ 140
 1b	188 $\pm$ 2
 1c	3.30 $\pm$ 0.05
 1d	14.3 $\pm$ 0.8
 1e	397 $\pm$ 6
 1f	No data
 1g	114 $\pm$ 7
 1h	640 $\pm$ 18
 2a	1,170 $\pm$ 20

[0213]

 2b	18.3 ± 0.2
 2c	4.29 ± 0.3
 2d	241 ± 15
 GGsTop™	51 ± 3 ^b
 acivicin L-(αS, 5S)-α-amino-3-chloro-4,5-dihydro-5-isoxazoleacetic acid	0.40 ± 0.02 ^c

[0214] ^a全ての阻害剤は、ヒト GGTの酵素活性が時間とともに減少するslow-bindingあるいは時間依存的阻害を示す。阻害活性は、酵素不活性化についての二次速度定数(k_{on})により示される。 k_{on} 値が大きくなると、酵素の不活化がより速くなり、それはより強力な阻害剤であることを示す。

^bHan et al. Biochemistry 2007, 46, 1432-1447.

^cHan et al. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 6043-6054.

産業上の利用可能性

[0215] すでに第一世代GGT阻害剤 (GGsTop™) が実用化しているため、GGTの阻害によって細胞の抗酸化ストレス応答が誘導されることはほぼ証明済みである。また、第一世代GGT阻害剤 (GGsTop™) による検証の結果、GGT阻害による副作用の心配は無い。

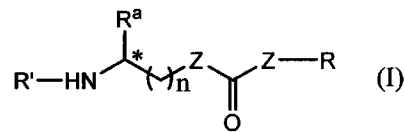
第二世代GGT阻害剤であるカルバメート系化合物の安全性、安定性を、GGsTop™と比較しながら詳しく調べる必要がある。また、ヒト線維芽細胞を用いて、コラーゲン・エラスチン産生亢進や紫外線に対する保護効果があるかどうかのin vitroアッセイを行う必要がある。基本的には、GGsTop™について行った安全性、安定性、有用性を踏襲し調べることで明らかにできる。応用としては、簡便で確実なGGT阻害剤としての生化学試薬、GGsTop™と同じ用途（アン

チエイジング化粧品原料)、立体異性体の分離が難しかったGGsTop™では達成できなかった医薬部外品、医薬品への応用(創傷治癒、抗酸化ストレス障害など)が考えられる。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I)

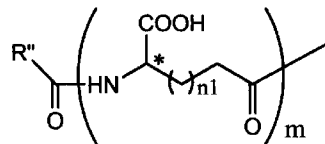
[化1]



(式中、Zは、同一又は異なってO又はNHを示す。Rは置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいビニル基を示す。

R' は水素もしくは下記式

[化2]



(式中、mは0～4の整数を示す。R'' は水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基もしくはシクロアルキル基を示す。*は不斉炭素を示す。n1は0又は1である。) で表される基を示す。

R^aはCOOR^b、CN若しくはCONR^cR^dを表すか、或いは、R' とR^aはそれらが各々結合しているNH、*CHと一緒にってヒダントイン環を示す。

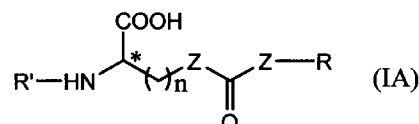
R^b、R^c、R^dは、各々独立して水素、アルキル基又はアラルキル基を示す。

*は不斉炭素を示す。nは1又は2である。)

で示される、化合物又はその塩。

[請求項2] 一般式 (IA)

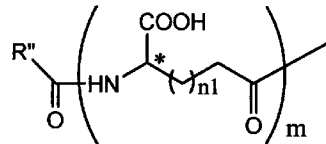
[化3]



(式中、Zは、同一又は異なってO又はNHを示す。Rは置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいビニル基を示す。

R' は水素もしくは下記式

[化4]



(式中、mは0～4の整数を示す。R'' は水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基もしくはシクロアルキル基を示す。*は不斉炭素を示す。n1は0又は1である。) で表される基を示す。

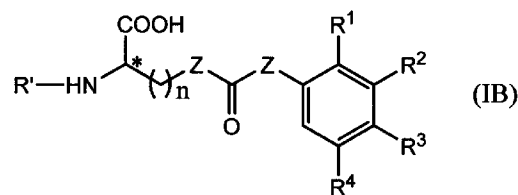
*は不斉炭素を示す。nは1又は2である。)

で示される、請求項1に記載の化合物又はその塩。

[請求項3]

一般式 (IB)

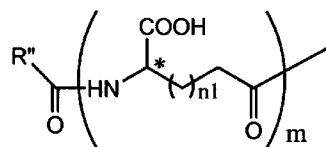
[化5]



(式中、Zは、同一又は異なってO又はNHを示す。

R' は、水素もしくは下記式

[化6]



(式中、mは0～4の整数を示す。R'' は水素、アルキル基、ヒドロキシアルキル基もしくはシクロアルキル基を示す。*は不斉炭素を示す。n1は0又は1である。) で表される基を示す。

$R^1 \sim R^4$ は、同一又は異なって、 H 、 $(CH_2)_{m1}OH$ 、 $(CH_2)_{m1}COOR^e$

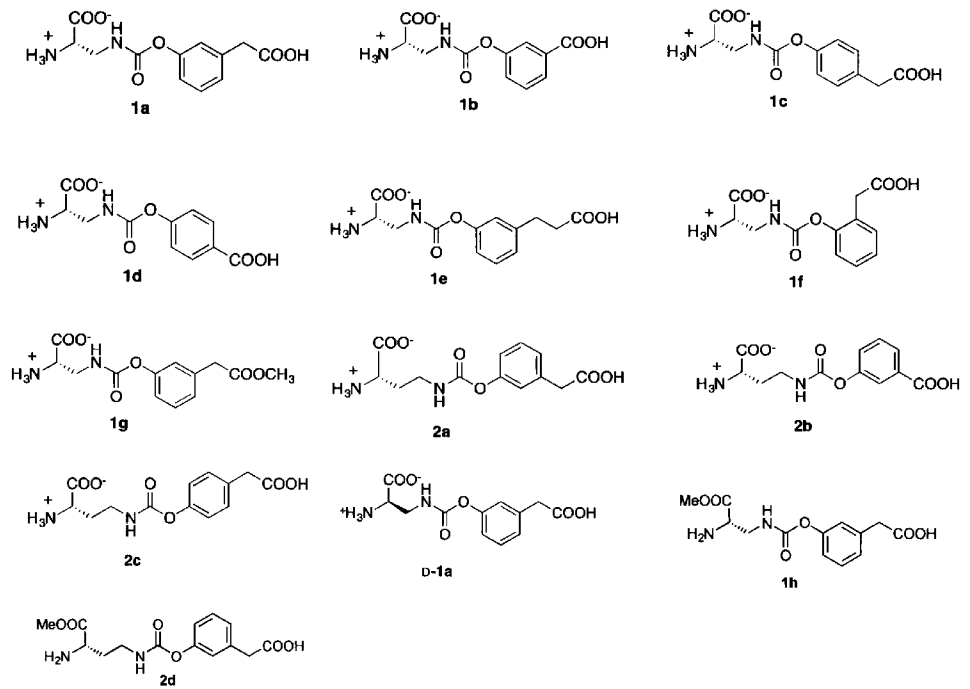
(R^e は水素、アルキル基又はアラルキル基を示す。)、 $(CH_2)_{m1}SO_3H$ 、 $(CH_2)_{m1}PO(OH)_2$ 、 $(CH_2)_{m1}CN$ 、 $(CH_2)_{m1}NO_2$ ($m1$ は0～4の整数を示す)、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アラルキル基、アミノ基、モノアルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルカノイル基、アルコキシ基、メチレンジオキシ基、アルカノイル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、スルファモイル基、モノアルキルスルファモイル基、ジアルキルスルファモイル基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基を表すか、或いは R^1 と R^2 、 R^2 と R^3 、又は、 R^3 と R^4 は、これらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CO-NH-CO-$ 、 $-O-CO-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CO-O-$ 、 $-CO-NH-CO-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-NH-CO-$ 、 $-CO-CH_2-CO-CH_2-$ 、 $-CH_2-CO-CH_2-CO-$ を示す。 $*$ は不斉炭素を示す。 n は1又は2である。)

で示される、請求項1又は2に記載の化合物。

[請求項4] $-Z-CO-Z-R$ が、 $-NH-CO-O-R$ である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

[請求項5] 下記式1a～1h、2a～2d、D-1aのいずれかで表される、請求項1～4のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[化7]



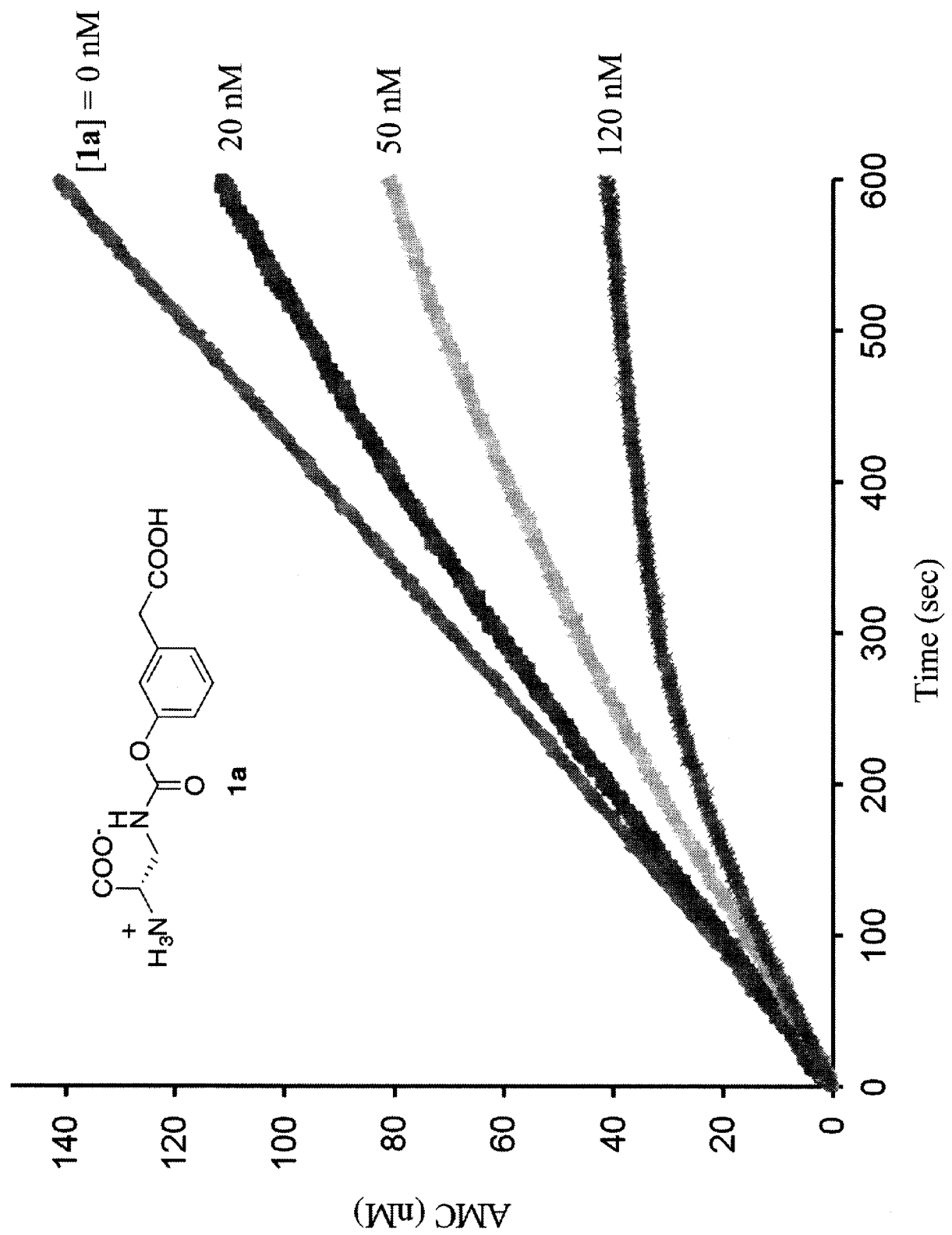
[請求項6] 請求項 1 ～ 5 のいずれかの記載の化合物又はその塩を含む G G T ファミリー酵素阻害剤。

[請求項7] G G T ファミリー酵素がヒトおよび細菌の G G T、細菌のポリ(γ-グルタミン酸)分解酵素、枯草菌の YwrD、YwtD、炭疽菌の CapD である、請求項 6 に記載の G G T ファミリー酵素阻害剤。

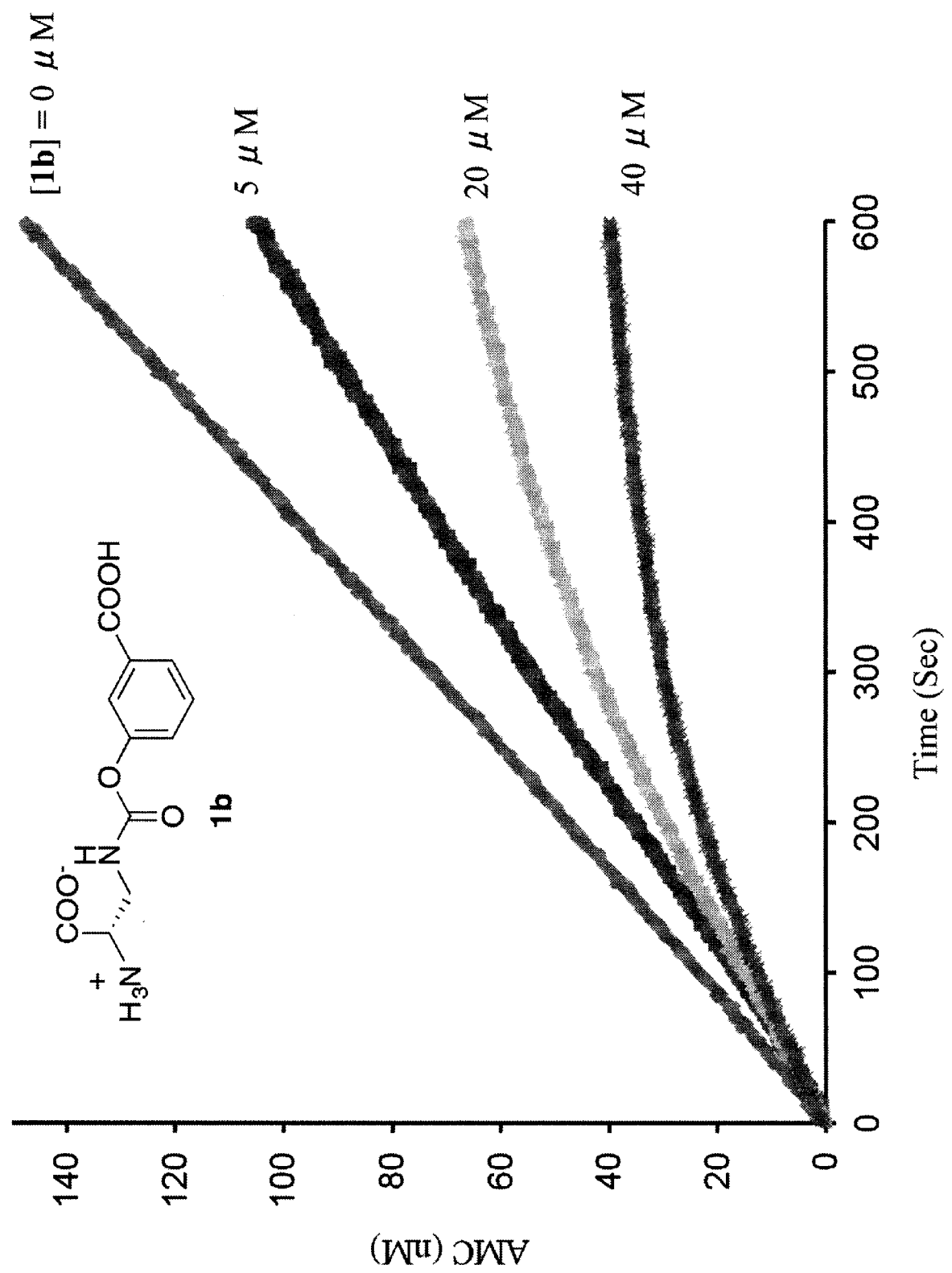
[請求項8] 請求項 1 ～ 5 のいずれかの記載の化合物又はその塩を含む化粧料。

[請求項9] アンチエイジング化粧料である、請求項 8 に記載の化粧料。

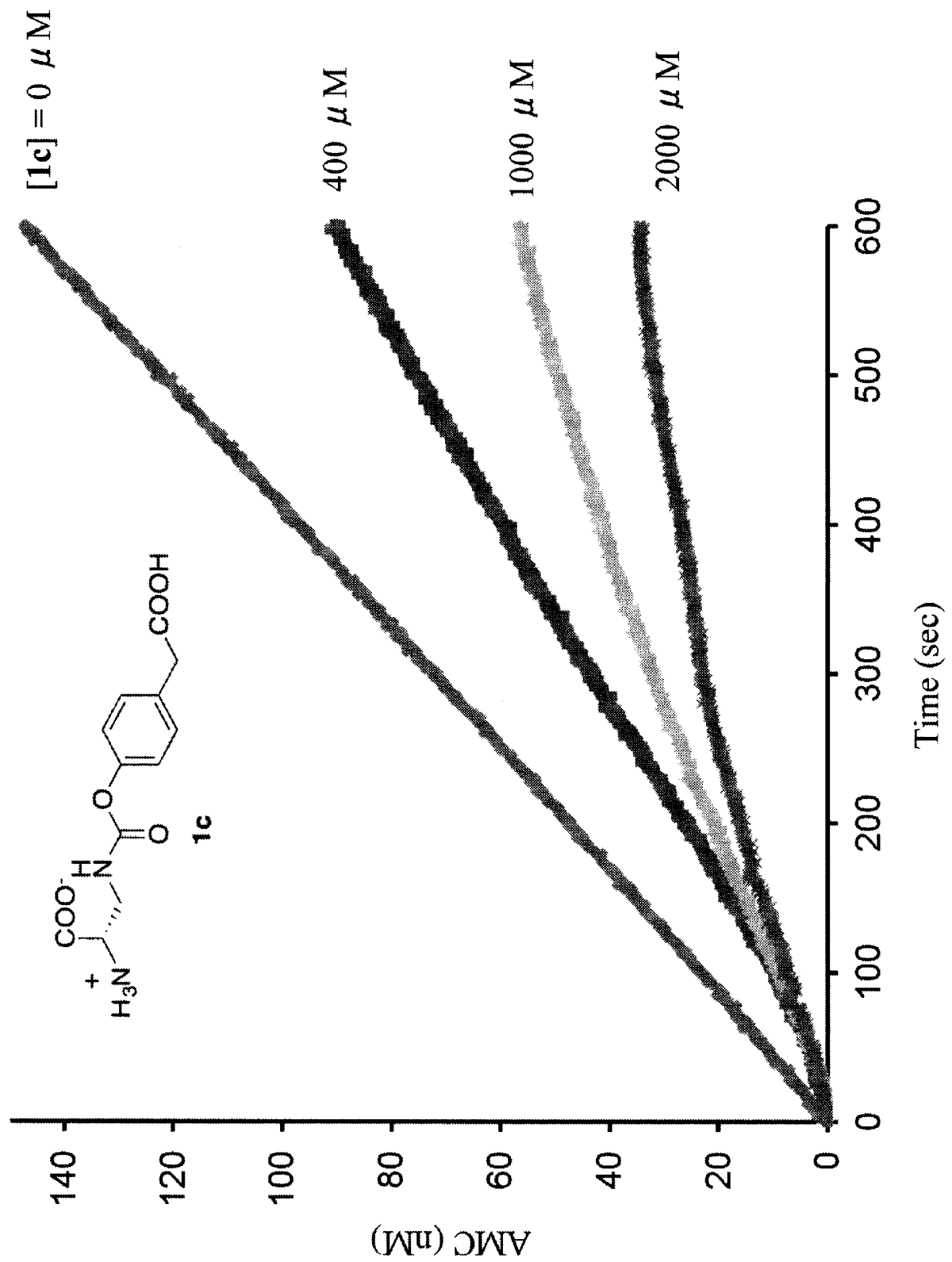
[図1]



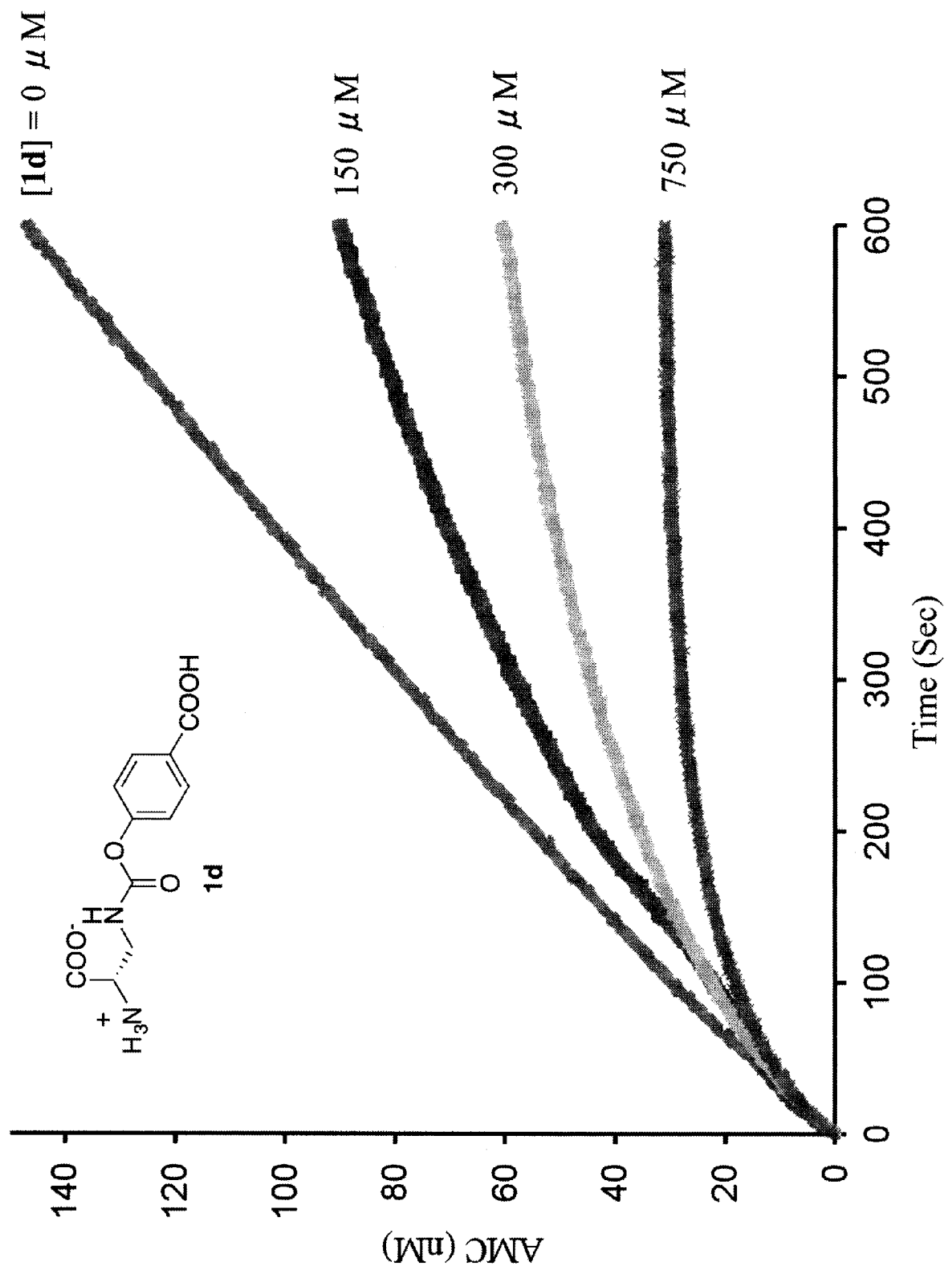
[図2]



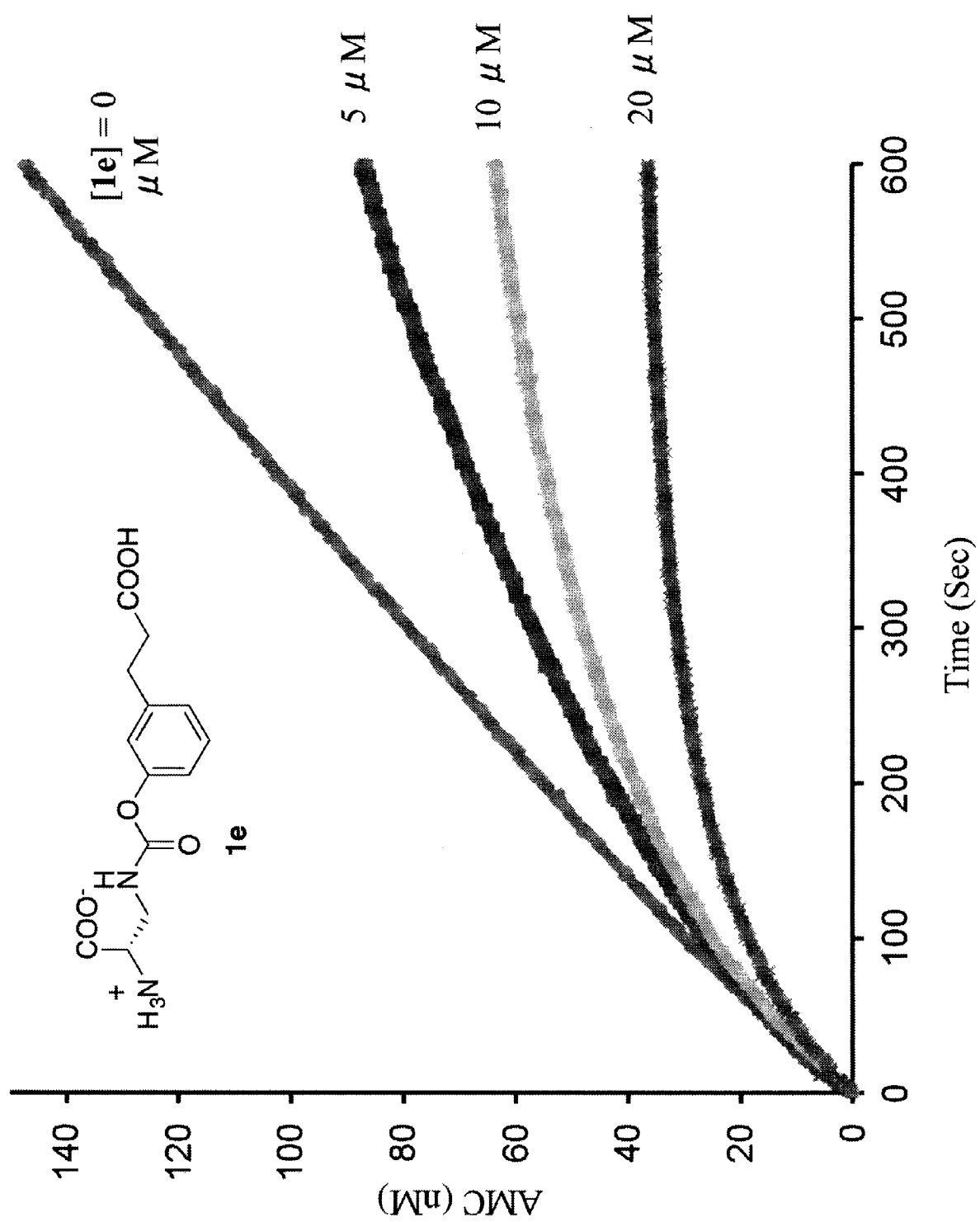
[図3]



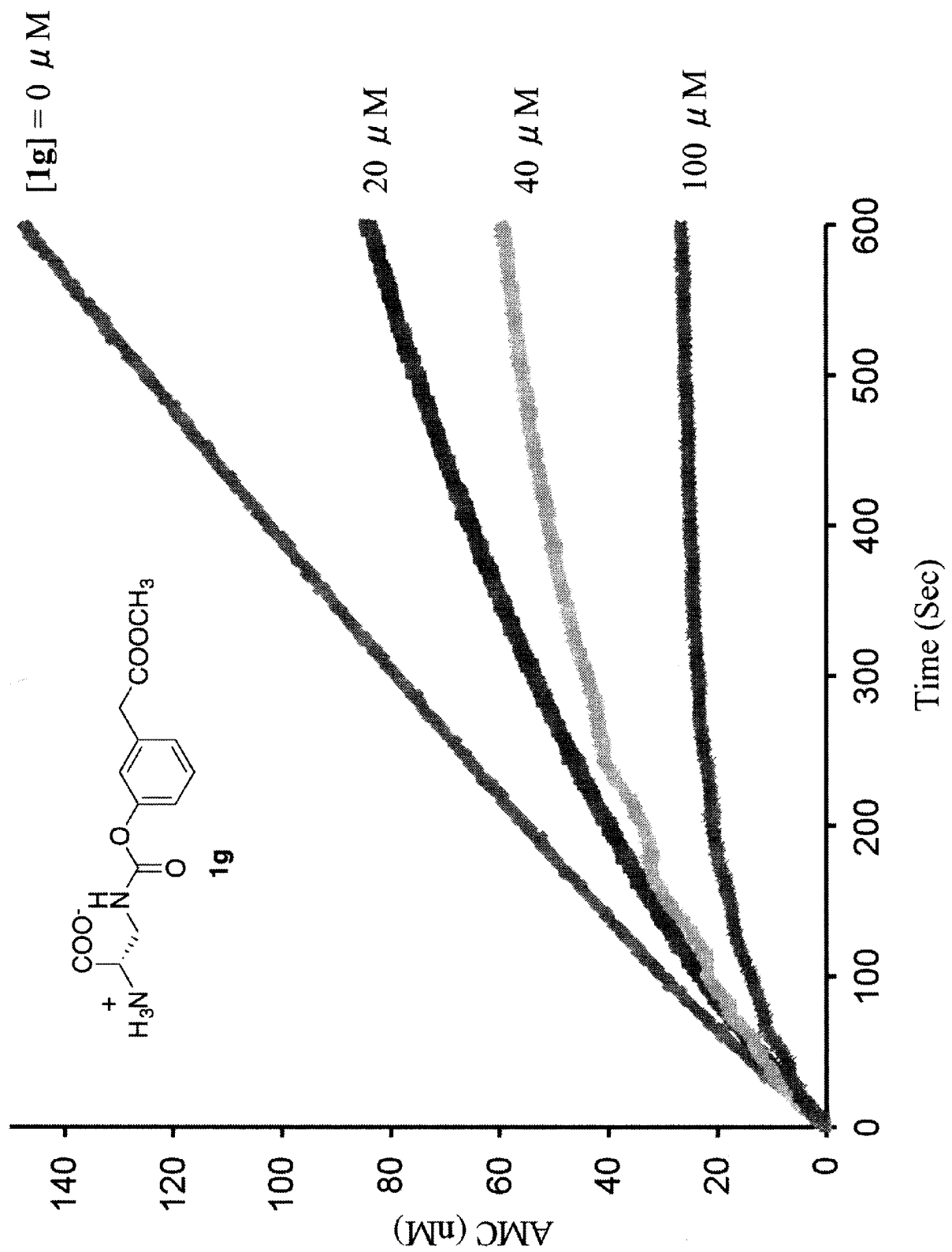
[図4]



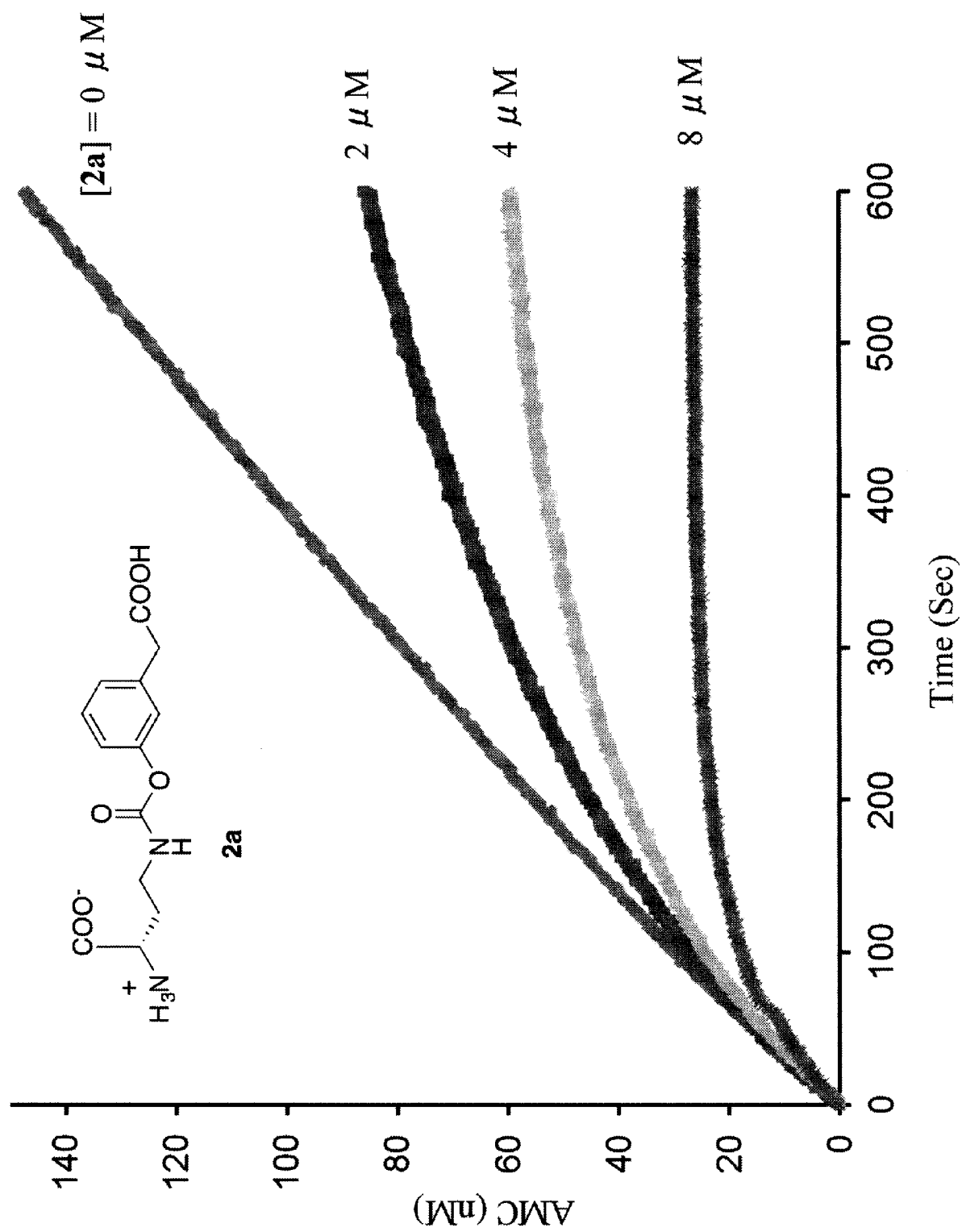
[図5]



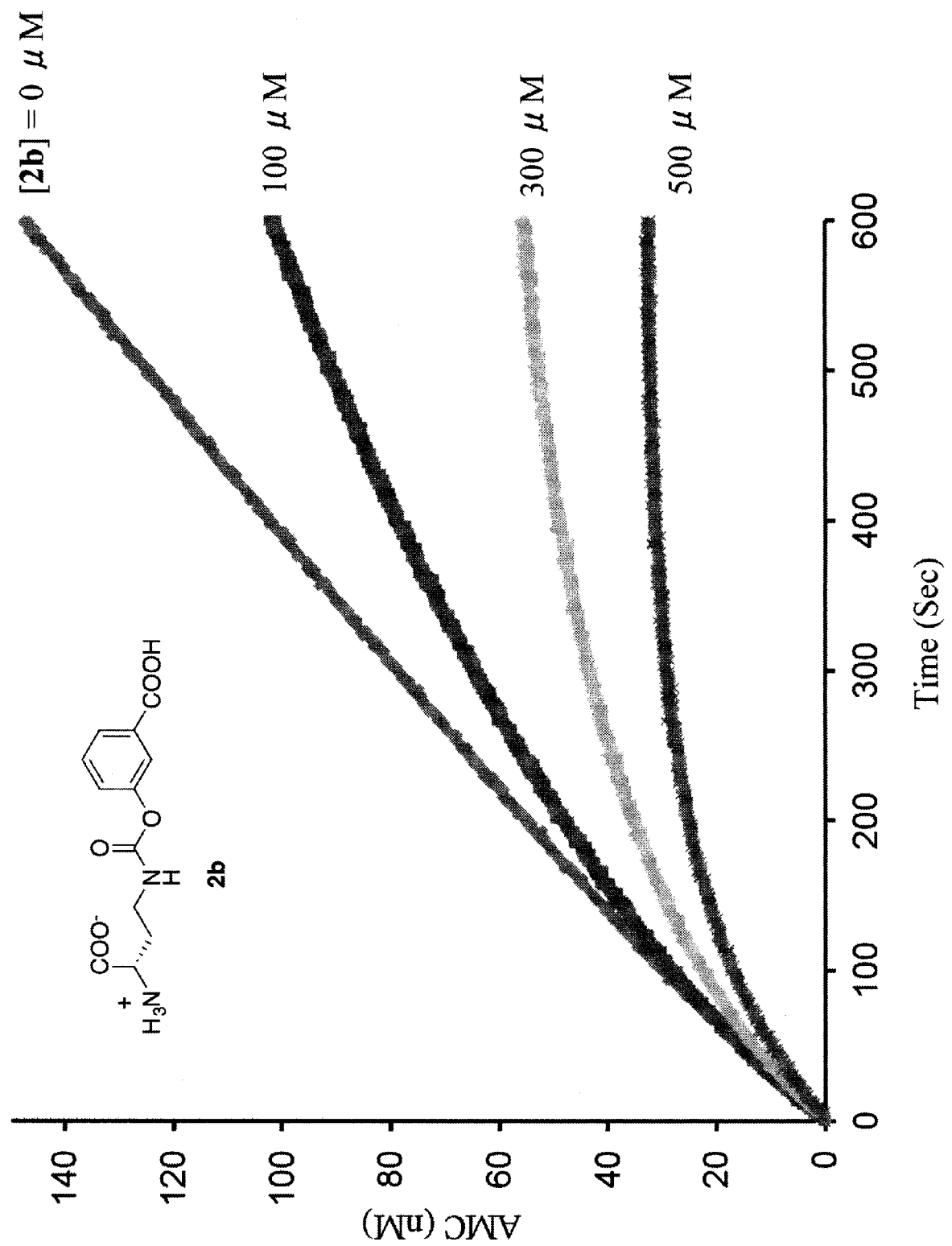
[図6]



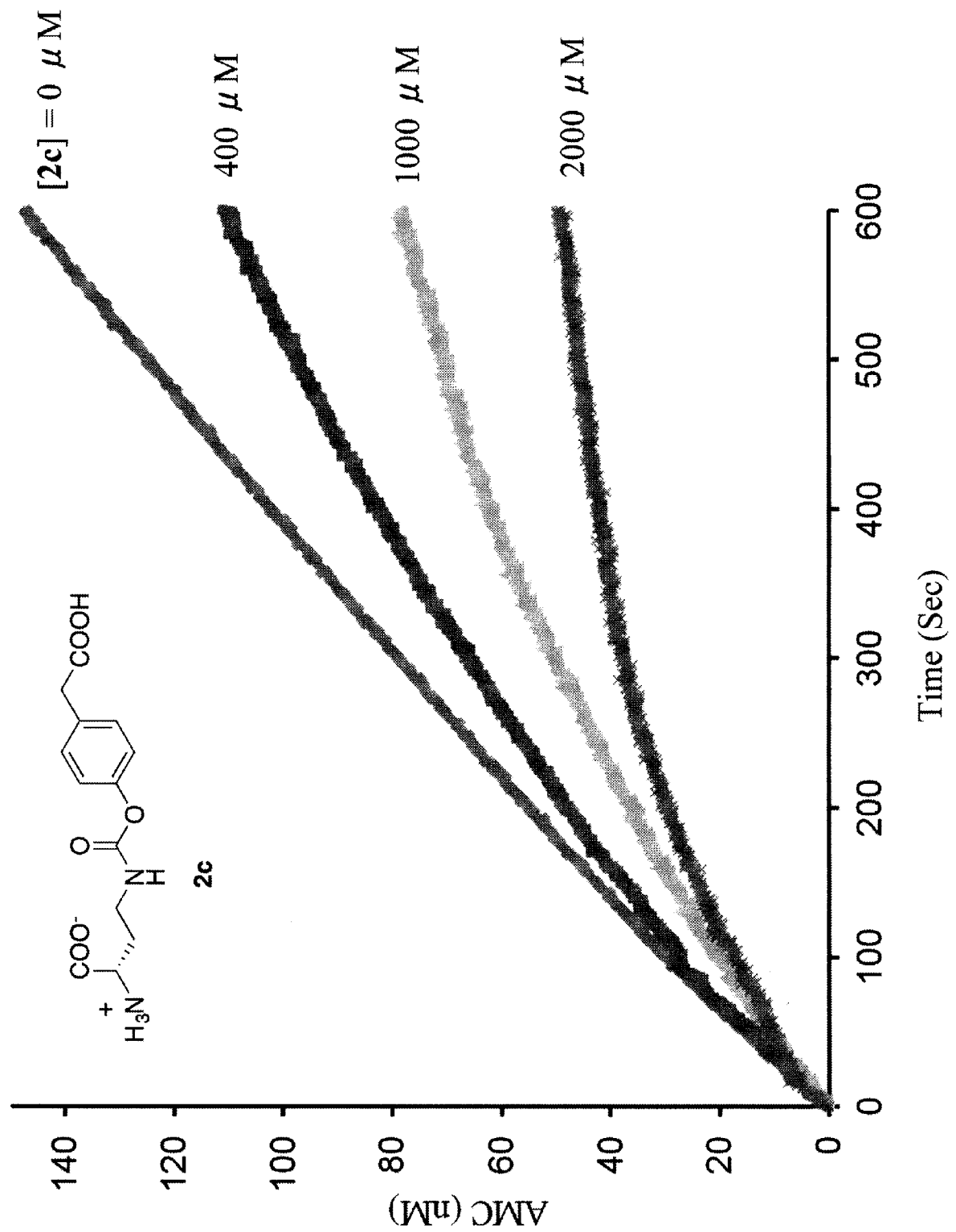
[図7]



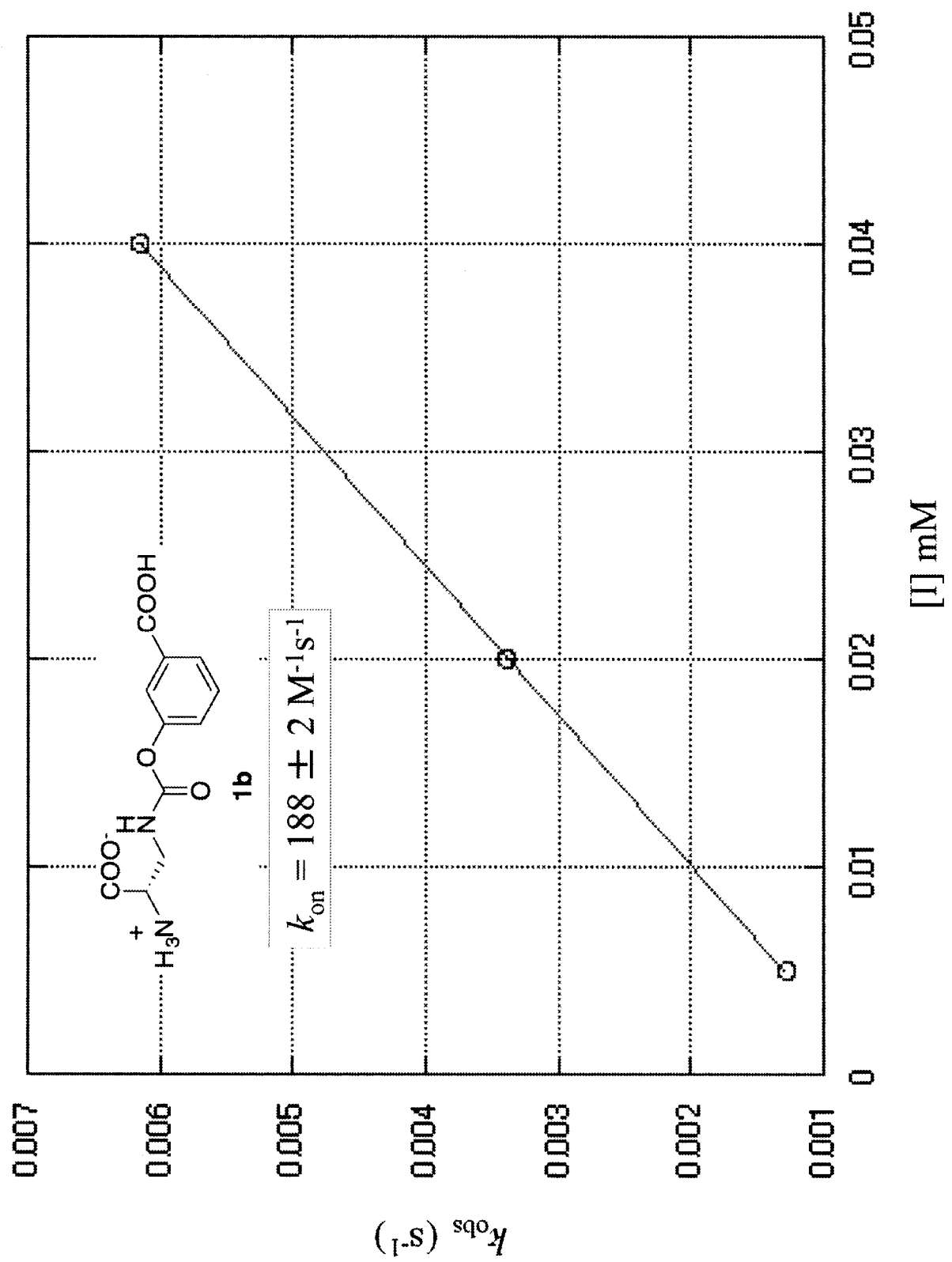
[図8]



[図9]



[図10]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/072555

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C271/54(2006.01)i, A61K31/27(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P39/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D263/18(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C271/00, A61K31/00, C07D263/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 7-48356 A (Solvay), 21 February 1995 (21.02.1995), page 7, example 4 & US 2002/0058784 A1 & EP 629612 A1	1-4
X	JP 6-41188 A (Solvay), 15 February 1994 (15.02.1994), page 9, example 3 & US 5770692 A & EP 562659 A1	1-4
X	WO 2011/108690 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 09 September 2011 (09.09.2011), pages 87 to 101; claim 1 & US 2013/0237702 A1 & EP 2546231 A1	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 November, 2014 (19.11.14)

Date of mailing of the international search report
09 December, 2014 (09.12.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/072555

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SARGENT, Dale R. et al., <i>Analogs of albizziin</i> , <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , 1971, 14(5), p.465-466, table 2	1-3
A	WO 2010/123102 A1 (Isao YUASA), 28 October 2010 (28.10.2010), claims 1 to 14 & JP 2010-270115 A	1-9

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07C271/54(2006.01)i, A61K31/27(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P39/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D263/18(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07C271/00, A61K31/00, C07D263/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

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

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 7-48356 A（ソルヴェイ）1995.02.21, 第7頁の実施例4 & US 2002/0058784 A1 & EP 629612 A1	1-4
X	JP 6-41188 A（ソルヴェイ）1994.02.15, 第9頁の実施例3 & US 5770692 A & EP 562659 A1	1-4
X	WO 2011/108690 A1（味の素株式会社）2011.09.09, 第87-101頁、請求項1 & US 2013/0237702 A1 & EP 2546231 A1	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

の日の後に公表された文献

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

国際調査を完了した日

1 9 . 1 1 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 9 . 1 2 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

前田 憲彦

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

4 H

8 3 1 8

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	SARGENT, Dale R. et al., Analogs of albizziin, Journal of Medicinal Chemistry, 1971, 14(5), p.465-466, 表 2	1-3
A	WO 2010/123102 A1 (湯浅勲) 2010.10.28, 請求項 1 - 1 4 & JP 2010-270115 A	1-9