

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4476633号  
(P4476633)

(45) 発行日 平成22年6月9日(2010.6.9)

(24) 登録日 平成22年3月19日(2010.3.19)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>C O 7 D 207/408</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 207/408
<b>A 6 1 K 31/4015</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4015
<b>A 6 1 K 31/4025</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4025
<b>A 6 1 K 31/4155</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4155
<b>A 6 1 K 31/4178</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4178

請求項の数 20 (全 99 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-587777 (P2003-587777)
(86) (22) 出願日	平成15年4月14日(2003.4.14)
(65) 公表番号	特表2005-528411 (P2005-528411A)
(43) 公表日	平成17年9月22日(2005.9.22)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/003834
(87) 国際公開番号	W02003/091212
(87) 国際公開日	平成15年11月6日(2003.11.6)
審査請求日	平成18年4月11日(2006.4.11)
(31) 優先権主張番号	102 18 582.4
(32) 優先日	平成14年4月26日(2002.4.26)
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)

(73) 特許権者	507113188
	バイエル・シェーリング・ファルマ・アク チェンゲゼルシャフト Bayer Schering Phar ma Aktiengesellscha ft ドイツ連邦共和国デー-13353ベルリ ン、ミューラーシュトラッセ178番
(74) 代理人	100081422
	弁理士 田中 光雄
(74) 代理人	100101454
	弁理士 山田 卓二
(74) 代理人	100067035
	弁理士 岩崎 光隆

最終頁に続く

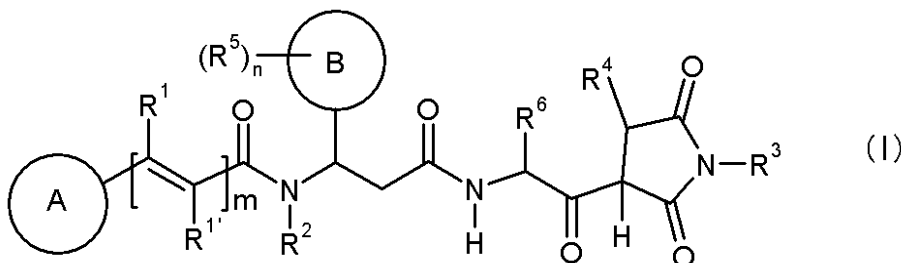
(54) 【発明の名称】 シンナムアミド類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



式中、

R<sup>1</sup> は、水素、メチルまたはハロゲンであり、R<sup>1'</sup> は、水素、メチルまたはハロゲンであり、R<sup>2</sup> は、水素またはメチルであり、R<sup>3</sup> は、水素、ヒドロキシル、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、ベンジルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノまたはベンジルカルボニルアミノであり、R<sup>4</sup> は、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルであり、

$R^5$  は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリーールまたはヘテロアリーールであるか、または、

2個の置換基  $R^5$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming シクロアルキルまたは複素環を形成し、それらは各々、0個、1個または2個の置換基  $R^{5-1}$  で置換されていてもよく、置換基  $R^{5-1}$  は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシルおよびアルコキシからなる群から相互に独立して選択され、

$R^6$  は、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルケニルであり、

$R^6$  は、0個、1個、2個または3個の置換基  $R^{6-1}$  で置換されていてもよく、置換基  $R^{6-1}$  は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルキルおよびアルコキシからなる群から相互に独立して選択され、

$n$  は、0、1、2または3の数であり、

$n$  が2または3であるとき、基  $R^5$  は、同一かまたは異なってもよく、

$m$  は、1、2または3の数であり、

$A$  は、アリーールまたはヘテロアリーールであり、

$A$  は、0個、1個、2個または3個の置換基  $R^A$  により置換されていてもよく、置換基  $R^A$  は、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、アリーール、ヘテロアリーール、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノおよびアルキルアミノカルボニルからなる群から相互に独立して選択されるか、または、

2個の置換基  $R^A$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming シクロアルキルまたは複素環を形成し、それらは各々、0個、1個または2個の置換基  $R^{A-1}$  で置換されていてもよく、置換基  $R^{A-1}$  は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシルおよびアルコキシからなる群から相互に独立して選択され、

$B$  は、アリーールまたはヘテロアリーールである、

の化合物、およびその医薬的に適合し得る塩、溶媒和物および水和物。

【請求項2】

式中、

$R^1$  が、水素またはメチルであり、

$R^1$  が、水素、メチルまたはフッ素であり、

$R^2$  が水素であり、

$R^3$  が、水素、アミノ、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、ベンジルオキシ、 $C_1 - C_3$  アルキルアミノ、 $C_1 - C_3$  アルキルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノまたはベンジルカルボニルアミノであり、

$R^4$  がメチルであり、

$R^5$  が、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、フェニルまたは5員ないし6員のヘテロアリーールであるか、または、

2個の置換基  $R^5$  が、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 5員ないし6員のシクロアルキルまたは5員ないし6員の複素環を形成し、

$R^6$  が、 $C_2 - C_7$  アルキル、 $C_3 - C_7$  シクロアルキルまたは  $C_5 - C_7$  シクロアルケニルであり、

$R^6$  は、0個、1個または2個の置換基  $R^{6-1}$  で置換されていてもよく、 $R^{6-1}$  は、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルキルおよびメトキシからなる群から選択され、

$n$  が、0、1または2の数であり、

$n$  が2であるとき、基  $R^5$  は、同一かまたは異なってもよく、

$m$  が、1または2の数であり、

$A$  が、フェニル、ナフチルまたは5員、6員もしくは10員のヘテロアリーールであり、

$A$  は、0個、1個または2個の置換基  $R^A$  により置換されていてもよく、置換基  $R^A$  は、

10

20

30

40

50

ハロゲン、アルキル、アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルコキシカルボニルおよびアミノカルボニルからなる群から相互に独立して選択されるか、または、

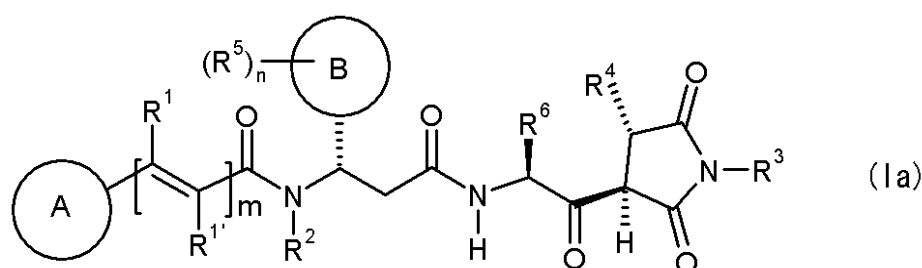
2個の置換基  $R^A$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に5員ないし6員のシクロアルキルまたは5員ないし6員の複素環を形成し、それらは各々、0個または1個の置換基  $R^{A-1}$  で置換されていてもよく、置換基  $R^{A-1}$  は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシルおよびアルコキシからなる群から相互に独立して選択され、

Bが、フェニル、ナフチルまたは5員、6員、9員または10員のヘテロアリールであることを特徴とする、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式(Ia)

【化2】



式中、

$R^1$  は水素であり、

$R^{1'}$  は、水素、メチルまたはフッ素であり、

$R^2$  は水素であり、

$R^3$  は、水素、アミノ、メチル、メトキシ、エトキシ、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

$R^4$  はメチルであり、

$R^5$  は、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、アルコキシ、メトキシカルボニル、 $C_1 - C_4$  アルキル、フェニルまたはピリジルであるか、または、

2個の置換基  $R^5$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に5員または6員の複素環を形成し、

$R^6$  は、 $C_3 - C_6$  アルキル、 $C_4 - C_6$  シクロアルキルまたは $C_5 - C_6$  シクロアルケニルであり、

nは、0、1または2の数であり、

nが2であるならば、基  $R^5$  は、同一かまたは異なってもよく、

mは1の数であり、

Aは、フェニル、ピリジル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、キノリニルまたはイソキノリニルであり、

Aは、0個、1個または2個の置換基  $R^A$  により置換されていてもよく、置換基  $R^A$  は、ハロゲン、アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、フェニルおよびアルコキシからなる群から相互に独立して選択されるか、または、

2個の置換基  $R^A$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に5員または6員の複素環を形成し、

Bは、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル、フラニル、キノリニルまたはイソキノリニルである、

の形をとることを特徴とする、請求項1または請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

10

20

30

40

50

式中、

$R^1$  が水素であり、

$R^{1'}$  が水素であり、

$R^2$  が水素であり、

$R^3$  が、水素、アミノ、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

$R^4$  がメチルであり、

$R^5$  が、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、メトキシ、 $C_1 - C_4$  アルキル、フェニルまたはピリジルであるか、または、

2 個の置換基  $R^5$  が、それらが結合しているフェニル環と一緒にあって 1,3 - ベンゾジ  
オキソールまたは 1,4 - ベンゾジオキサンを形成し、

$R^6$  が、イソプロピル、tert - ブチル、イソブチル、イソペンチル、シクロブチルま  
たはシクロペンチルであり、

n が、0、1 または 2 の数であり、

n が 2 であるならば、基  $R^5$  は、同一かまたは異なってもよく、

m が 1 の数であり、

A が、フェニル、ピリジル、チエニル、キノリニルまたはイソキノリニルであり、

A は、0 個、1 個または 2 個の置換基  $R^A$  により置換されていてもよく、置換基  $R^A$  は、  
フッ素、塩素、 $C_1 - C_3$  アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、フェニルおよび  $C_1$   
-  $C_3$  アルコキシからなる群から相互に独立して選択されるか、または、

2 個の置換基  $R^A$  は、それらが結合しているフェニル環と一緒にあって 1,3 - ベンゾジ  
オキソールまたは 1,4 - ベンゾジオキサンを形成し、

B が、フェニル、ナフチル、チエニル、キノリニルまたはイソキノリニルである、  
ことを特徴とする、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

$R^1$  が水素であることを特徴とする、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

$R^{1'}$  が水素であることを特徴とする、請求項 1、請求項 2、請求項 3 または請求項 5  
に記載の化合物。

【請求項 7】

$R^2$  が水素であることを特徴とする、請求項 1、請求項 5 または請求項 6 に記載の化合  
物。

【請求項 8】

$R^4$  がメチルであることを特徴とする、請求項 1、請求項 5、請求項 6 または請求項 7  
に記載の化合物。

【請求項 9】

m が 1 の数であることを特徴とする、請求項 1、請求項 2、請求項 5、請求項 6 または  
請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^3$  が水素またはアミノであることを特徴とする、請求項 1 ないし請求項 9 のいずれか  
に記載の化合物。

【請求項 11】

n がゼロの数であることを特徴とする、請求項 1 ないし請求項 10 のいずれかに記載の  
化合物。

【請求項 12】

n が 1 の数であり、B がフェニルであり、 $R^5$  が、フッ素、塩素、トリフルオロメチル  
、アルコキシ、 $C_1 - C_4$  アルキル、フェニルまたはピリジルであり、 $R^5$  がフェニル環  
の連結部位に対してメタまたはパラに位置することを特徴とする、請求項 1 ないし請求項  
11 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 13】

$R^6$  が、イソプロピル、tert - ブチル、イソブチル、イソペンチルまたはシクロペ

10

20

30

40

50

ンチルであることを特徴とする、請求項 1 ないし請求項 1 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 4】

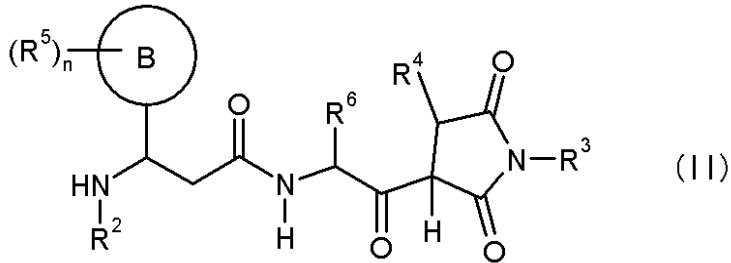
A がフェニルまたはピリジルであり、A は、0 個、1 個または 2 個の置換基  $R^A$  により置換されていてもよく、置換基  $R^A$  は、フッ素、塩素、シアノ、トリフルオロメチル、フェニルおよびメトキシからなる群から相互に独立して選択されることを特徴とする、請求項 1 ないし請求項 1 3 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 1 5】

請求項 1 に記載の化合物の製造方法であって、プロセス [ A ] により、  
式

10

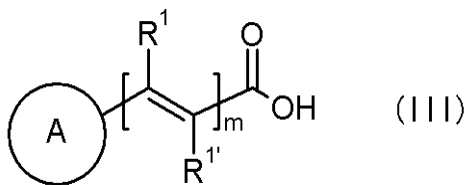
【化 3】



式中、 $R^2$  ないし  $R^6$ 、B および  $n$  は、請求項 1 で定義の通りである、  
の化合物を、式

20

【化 4】



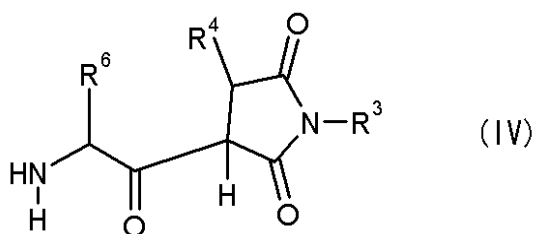
式中、 $R^1$  および  $R^{1'}$ 、A および  $m$  は、請求項 1 で定義の通りである、  
の化合物と反応させる（これらは所望により活性化形態であってもよい）ことを特徴とする方法。

30

【請求項 1 6】

請求項 1 に記載の化合物の製造方法であって、  
プロセス [ B ] により、  
式

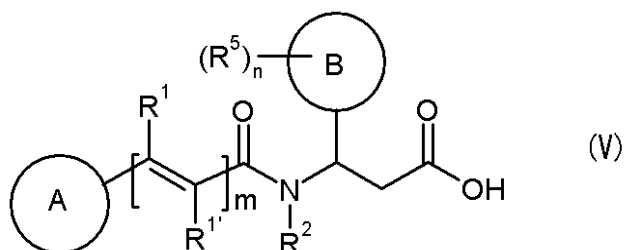
【化 5】



40

式中、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  は、請求項 1 で定義の通りである、  
の化合物を、式

## 【化6】



式中、 $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、A、B、 $m$ および $n$ は、請求項1で定義の通りである  
、  
の化合物と反応させる（これらは所望により活性化形態であってもよい）ことを特徴とする方法。

## 【請求項17】

疾患の処置および/または予防のための、請求項1ないし請求項14のいずれかに記載の化合物。

## 【請求項18】

請求項1ないし請求項14のいずれかに記載の少なくとも1つの化合物を、少なくとも1つの医薬的に適合する、医薬的に許容し得る担体または他の賦形剤と組み合わせて含む、医薬製品。

## 【請求項19】

細菌感染の処置および/または予防のための医薬製品を製造するための、請求項1ないし請求項14のいずれかに記載の化合物の使用。

## 【請求項20】

細菌感染の処置および/または予防のための、請求項18に記載の医薬製品。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、化合物、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物、およびヒトまたは動物における疾病、特に細菌感染疾患の、治療および/または予防におけるそれらの使用に関する。

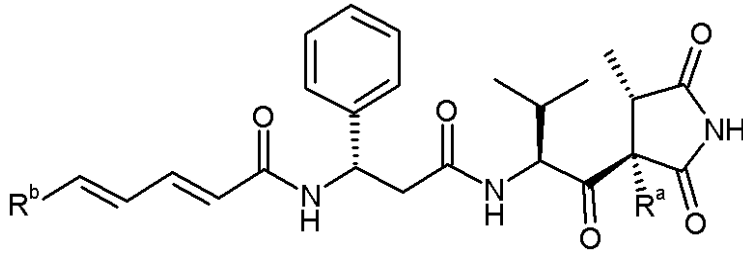
## 【0002】

天然物質モリアミド(moiramide) B ( $R^a$  = 水素、 $R^b$  = メチル) およびアンドリミド(andrimid) ( $R^a$  = 水素、 $R^b$  = プロペニル) は、抗細菌活性を有すると記載されてきたが、一方、モリアミド C ( $R^a$  = ヒドロキシル、 $R^b$  = プロペニル) は、非活性である (A. Fredenhagen, S. Y. Tamura, P. T. M. Kenny, H. Komura, Y. Naya, K. Nakanishi, J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 4409-4411; J. Needham, M. T. Kelly, M. Ishige, R. J. Andersen, J. Org. Chem., 1994, 59, 2058-2063; M. P. Singh, M. J. Mroczenski-Willey, D. A. Steinberg, R. J. Andersen, W. M. Maiese, M. Greenstein, J. Antibiot., 1997, 50(3), 270-273)。アンドリミドの単離および抗細菌活性は、E P - A - 2 5 0 1 1 5 にも記載されている。J P 0 1 3 0 1 6 5 7 は、アンドリミドおよびある種のアミド型誘導体の農薬用抗生物質としての使用を記載している。

## 【0003】

アンドリミドの合成は、A. V. Rama Rao, A. K. Singh, Ch. V. N. S. Varaprasad, Tetrahedron Letters, 1991, 32, 4393-4396 に、モリアミド B およびアンドリミドの合成は、S. G. Davies, D. J. Dixon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 2635-2643 に記載されている。

## 【化 1】



## 【 0 0 0 4 】

10

例えば活性などの天然物質の特性は、抗細菌性医薬製品に課せられる要件に適合しない。

様々な構造の抗細菌性製品が市販されているが、常にある可能性は、耐性の発生である。従って、改良された効果的な治療のための新しい製品が望ましい。

## 【 0 0 0 5 】

従って、本発明の目的は、ヒトおよび動物の細菌性疾患の処置用の、同等かまたは改良された抗細菌作用を有する新しい代替化合物を提供することである。

## 【 0 0 0 6 】

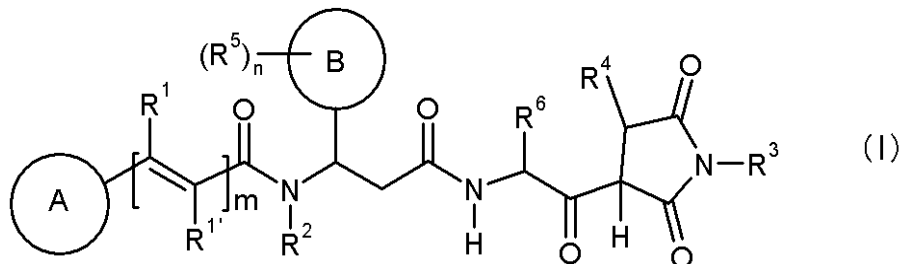
驚くべきことに、ベータ - フェニルアラニンアミド基がビニル性 (vinylogous) 芳香族性またはヘテロ芳香族性アミドにより置換されているこのクラスの化合物の誘導体は、抗細菌活性を有することが判明した。

20

## 【 0 0 0 7 】

本発明は、従って、式

## 【化 2】



30

式中、

$R^1$  は、水素、メチルまたはハロゲンであり、

$R^{1'}$  は、水素、メチルまたはハロゲンであり、

$R^2$  は、水素またはメチルであり、

$R^3$  は、水素、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、ベンジルオキシ、 $C_1 - C_3$  アルキルアミノ、 $C_1 - C_3$  アルキルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノまたはベンジルカルボニルアミノであり、

$R^4$  は、水素または  $C_1 - C_3$  アルキルであり、

40

$R^5$  は、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリーールまたはヘテロアリーールであるか、または、

2 個の置換基  $R^5$  は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロアルキルまたは複素環を形成し、それらは各々、0 個、1 個または 2 個の置換基  $R^{5-1}$  で置換されていてもよく、置換基  $R^{5-1}$  は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシルおよびアルコキシからなる群から相互に独立して選択され、

$R^6$  は、アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルケニルであり、

$R^6$  は、0 個、1 個、2 個または 3 個の置換基  $R^{6-1}$  で置換されていてもよく、置換基

50

$R^{6-1}$  は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、アルキルおよびアルコキシからなる群から相互に独立して選択され、

$n$  は、0、1、2または3の数であり、

$n$  が2または3であるとき、基  $R^5$  は、同一かまたは異なってもよく、

$m$  は、1、2または3の数であり、

$A$  は、アリールまたはヘテロアリールであり、

$A$  は、0個、1個、2個または3個の置換基  $R^A$  により置換されていてもよく、置換基  $R^A$

$A$  は、ハロゲン、アルキル、ニトロ、アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルアミノ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノおよびアルキルアミノカルボニルからなる群から相互に独立して選択されるか、または、

2個の置換基  $R^A$  は、それらが結合している炭素原子と一緒にシクロアルキルまたは複素環を形成し、それらは各々、0個、1個または2個の置換基  $R^{A-1}$  で置換されていてもよく、置換基  $R^{A-1}$  は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシルおよびアルコキシからなる群から相互に独立して選択され、

$B$  は、アリールまたはヘテロアリールである、

の化合物を提供する。

#### 【0008】

本発明の化合物は、それらの塩、溶媒和物または塩の溶媒和物の形態でもあり得る。

本発明の化合物は、それらの構造によって、立体異性体形（エナンチオマー、ジアステレオマー）で存在し得る。従って、本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマーおよびそれらのそれぞれの混合物に関する。かかるエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物から、既知方法で立体異性的に均一な構成成分を単離することができる。

本発明はまた、化合物の構造によって、化合物の互変体に関する。

#### 【0009】

本発明に関して好ましい塩は、本発明の化合物の生理的に許容し得る塩である。

化合物（I）の生理的に許容し得る塩には、鉱酸、カルボン酸またはスルホン酸の酸付加塩が含まれる。例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩である。

#### 【0010】

化合物（I）の生理的に許容し得る塩には、常套の塩基の塩も含まれる。例えば、そして好ましくは、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩）、並びにアンモニアまたは炭素数1ないし16の有機アミン類（例えば、そして好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、 $n$ -メチルモルホリン、ジヒドロアビエチルアミン、アルギニン、リジン、エチレンジアミンおよびメチルピペリジンなど）から誘導されるアンモニウム塩である。

#### 【0011】

溶媒和物は、本発明に関して、固体または液体状態で配位により溶媒分子と錯体を形成する化合物の形態である。水和物は、配位が水とのものである、溶媒和物のある特別な形態である。

#### 【0012】

本発明に関して、各置換基の意義は、断りのない限り、以下の通りである。

アルキル自体、並びにアルコキシ、アルキルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノおよびアルコキシカルボニル中の「アルコ」および「アルキル」は、一般的に炭素数1ないし6、好ましくは1ないし4、より好ましくは1ないし3の、線

10

20

30

40

50

状または分枝状アルキル基であり、例えば、そして好ましくは、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチルおよび*n*-ヘキシルである。

【0013】

アルコキシは、例えば、そして好ましくは、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシおよび*n*-ヘキソキシである。

アルキルアミノは、1個または2個のアルキル置換基（相互に独立して選択される）を有するアルキルアミノ基であり、例えば、そして好ましくは、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、*tert*-ブチルアミノ、*n*-ペンチルアミノ、*n*-ヘキシルアミノ、*N,N*-ジメチルアミノ、*N,N*-ジエチルアミノ、*N*-エチル-*N*-メチルアミノ、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノ、*N*-イソプロピル-*N*-*n*-プロピルアミノ、*N*-*t*-ブチル-*N*-メチルアミノ、*N*-エチル-*N*-*n*-ペンチルアミノおよび*N*-*n*-ヘキシル-*N*-メチルアミノである。

10

【0014】

アルキルアミノカルボニルは、1個または2個のアルキル置換基（相互に独立して選択される）を有するアルキルアミノカルボニル基である。例えば、そして好ましくは、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、*n*-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、*tert*-ブチルアミノカルボニル、*n*-ペンチルアミノカルボニル、*n*-ヘキシルアミノカルボニル、*N,N*-ジメチルアミノカルボニル、*N,N*-ジエチルアミノカルボニル、*N*-エチル-*N*-メチルアミノカルボニル、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノカルボニル、*N*-イソプロピル-*N*-*n*-プロピルアミノカルボニル、*N*-*t*-ブチル-*N*-メチルアミノカルボニル、*N*-エチル-*N*-*n*-ペンチルアミノカルボニルおよび*N*-*n*-ヘキシル-*N*-メチルアミノカルボニルである。

20

【0015】

アルキルカルボニルアミノは、例えば、そして好ましくは、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、*n*-プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、*tert*-ブチル-カルボニルアミノ、*n*-ペンチルカルボニルアミノおよび*n*-ヘキシルカルボニルアミノである。

【0016】

アルコキシカルボニルは、例えば、そして好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*n*-ペントキシカルボニルおよび*n*-ヘキソキシカルボニルである。

30

シクロアルキルは、一般的に炭素数3ないし8、好ましくは5ないし7のシクロアルキル基である；シクロアルキルについて例示され、そして好ましいのは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルである。

【0017】

シクロアルケニルは、一般的に炭素数3ないし8、好ましくは5ないし7のシクロアルケニル基である；シクロアルケニルについて例示され、そして好ましいのは、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘプテニルである。

【0018】

アリールは、一般的に炭素数6ないし14の単環式ないし三環式の芳香族基である；アリールについて例示され、そして好ましいのは、フェニル、ナフチルおよびフェナントレニルである。

40

【0019】

ヘテロアリールは、一般的に5個ないし10個、好ましくは5個ないし6個の環の原子を有し、S、OおよびNの系列から、5個まで、好ましくは4個までのヘテロ原子を有する、芳香族性の、単環式または二環式の基である；例えば、そして好ましくは、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、インドリル、インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニルである。

50

## 【0020】

複素環は、一般的に4個ないし10個、好ましくは5個ないし8個の環の原子を有し、N、O、S、SO、SO<sub>2</sub>の系列から、3個まで、好ましくは2個までのヘテロ原子および/またはヘテロ基を有する、単環式または多環式、好ましくは単環式または二環式の、ヘテロ環式基である。複素環基は、飽和または部分不飽和であり得る。好ましくは、O、NおよびSの系列から2個までのヘテロ原子を有する5員ないし8員の単環式飽和複素環基であり、例えば、そして好ましくは、テトラヒドロフラン-2-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、ピロリニル、ピペリジニル、モルホリニル、ペルヒドロアゼピニルである。

## 【0021】

ハロゲン、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、好ましくはフッ素および塩素である。

本発明の化合物中の基が置換されているならば、基は、断りのない限り、1個またはそれ以上の同一かまたは異なる置換基により置換されていてもよい。3個までの同一かまたは異なる置換基による置換が好ましい。1個の置換基による置換がことさら特に好ましい。

## 【0022】

本発明に関して好ましいのは、式中、

R<sup>1</sup>が、水素またはメチルであり、

R<sup>1'</sup>が、水素、メチルまたはフッ素であり、

R<sup>2</sup>が水素であり、

R<sup>3</sup>が、水素、アミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルコキシ、ベンジルオキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルカルボニルアミノ、フェニルカルボニルアミノまたはベンジルカルボニルアミノであり、

R<sup>4</sup>がメチルであり、

R<sup>5</sup>が、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、ヒドロキシル、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、フェニルまたは5員ないし6員のヘテロアリールであるか、または、2個の置換基R<sup>5</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって5員ないし6員のシクロアルキルまたは5員ないし6員の複素環を形成し、

R<sup>6</sup>が、C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキルまたはC<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルケニルであり、

R<sup>6</sup>は、0個、1個または2個の置換基R<sup>6-1</sup>で置換されていてもよく、R<sup>6-1</sup>は、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルキルおよびメトキシからなる群から選択され、

nが、0、1または2の数であり、

nが2であるとき、基R<sup>5</sup>は、同一かまたは異なってもよく、

mが、1または2の数であり、

Aが、フェニル、ナフチルまたは5員、6員もしくは10員のヘテロアリールであり、

Aは、0個、1個または2個の置換基R<sup>A</sup>により置換されていてもよく、置換基R<sup>A</sup>は、ハロゲン、アルキル、アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルコキシカルボニルおよびアミノカルボニルからなる群から相互に独立して選択されるか、または、

2個の置換基R<sup>A</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって5員ないし6員のシクロアルキルまたは5員ないし6員の複素環を形成し、それらは各々、0個または1個の置換基R<sup>A-1</sup>で置換されていてもよく、置換基R<sup>A-1</sup>は、ハロゲン、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、ヒドロキシルおよびアルコキシからなる群から相互に独立して選択され、

Bが、フェニル、ナフチルまたは5員、6員、9員または10員のヘテロアリールである、

式(I)の化合物である。

## 【0023】

10

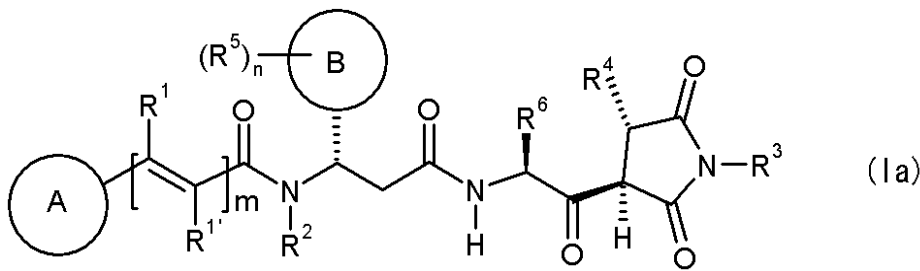
20

30

40

50

本発明に関して好ましいのは、また、式 ( I a )  
【化 3】



式中、

$R^1$  は水素であり、

$R^{1'}$  は、水素、メチルまたはフッ素であり、

$R^2$  は水素であり、

$R^3$  は、水素、アミノ、メチル、メトキシ、エトキシ、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

$R^4$  はメチルであり、

$R^5$  は、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、アルコキシ、メトキシカルボニル、 $C_1 - C_4$  アルキル、フェニルまたはピリジルであるか、または、

2 個の置換基  $R^5$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 5 員または 6 員の複素環を形成し、

$R^6$  は、 $C_3 - C_6$  アルキル、 $C_4 - C_6$  シクロアルキルまたは  $C_5 - C_6$  シクロアルケニルであり、

$n$  は、0、1 または 2 の数であり、

$n$  が 2 であるならば、基  $R^5$  は、同一かまたは異なってもよく、

$m$  は 1 の数であり、

A は、フェニル、ピリジル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、オキサジアゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、キノリニルまたはイソキノリニルであり、

A は、0 個、1 個または 2 個の置換基  $R^A$  により置換されていてもよく、置換基  $R^A$  は、ハロゲン、アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、フェニルおよびアルコキシからなる群から相互に独立して選択されるか、または、

2 個の置換基  $R^A$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に becoming 5 員または 6 員の複素環を形成し、

B は、フェニル、ナフチル、ピリジル、チエニル、フラニル、キノリニルまたはイソキノリニルである、

の形をとる式 ( I ) の化合物である。

【 0 0 2 4 】

本発明に関して、式中、

$R^1$  が水素であり、

$R^{1'}$  が水素であり、

$R^2$  が水素であり、

$R^3$  が、水素、アミノ、メチルアミノまたはジメチルアミノであり、

$R^4$  がメチルであり、

$R^5$  が、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、メトキシ、 $C_1 - C_4$  アルキル、フェニルまたはピリジルであるか、または、

2 個の置換基  $R^5$  が、それらが結合しているフェニル環と一緒に becoming 1,3 - ベンゾジオキソールまたは 1,4 - ベンゾジオキサンを形成し、

$R^6$  が、イソプロピル、tert - ブチル、イソブチル、イソペンチル、シクロブチルまたはシクロペンチルであり、

10

20

30

40

50

n が、0、1 または 2 の数であり、

n が 2 であるならば、基  $R^5$  は、同一かまたは異なってもよく、

m が 1 の数であり、

A が、フェニル、ピリジル、チエニル、キノリニルまたはイソキノリニルであり、

A は、0 個、1 個または 2 個の置換基  $R^A$  により置換されていてもよく、置換基  $R^A$  は、フッ素、塩素、 $C_1 - C_3$  アルキル、シアノ、トリフルオロメチル、フェニルおよび  $C_1 - C_3$  アルコキシからなる群から相互に独立して選択されるか、または、

2 個の置換基  $R^A$  は、それらが結合しているフェニル環と一緒に 1,3 - ベンゾジオキサールまたは 1,4 - ベンゾジオキサンを形成し、

B が、フェニル、ナフチル、チエニル、キノリニルまたはイソキノリニルである、  
式 (I a) の化合物も好ましい。

10

【0025】

本発明に関して、式中、 $R^1$  ないし  $R^6$ 、A、B、m および n が上記定義の通りであり、 $R^4$  が水素以外である、式 (I) の化合物も好ましい。

本発明に関して、式中、 $R^1$  が水素である、式 (I) の化合物も好ましい。

本発明に関して、式中、 $R^{1'}$  が水素である、式 (I) または (I a) の化合物も好ましい。

本発明に関して、式中、 $R^2$  が水素である、式 (I) の化合物も好ましい。

【0026】

本発明に関して、式中、 $R^3$  が水素またはアミノである、式 (I) または (I a) の化合物も好ましい。

20

本発明に関して、式中、 $R^4$  がメチルである、式 (I) の化合物も好ましい。

本発明に関して、式中、n がゼロの数である、式 (I) または (I a) の化合物も好ましい。

【0027】

本発明に関して、式中、n が 1 の数であり、B がフェニルであり、 $R^5$  が、フッ素、塩素、トリフルオロメチル、アルコキシ、 $C_1 - C_4$  アルキル、フェニルまたはピリジルであり、 $R^5$  がフェニル環の連結部位に対してメタまたはパラに位置する、式 (I) の化合物も好ましい。フェニル環の連結部位は、 $R^5$  を有するフェニル環の炭素原子であって、そこで  $R^5$  を有するフェニル環 (式 (I) または (I a) で B と一致) が化合物の残りの部分に結合しているものを意味する。

30

【0028】

本発明に関して、式中、 $R^6$  が、イソプロピル、tert - ブチル、イソブチル、イソペンチルまたはシクロペンチルである、式 (I) または (I a) の化合物も好ましい。

本発明に関して、式中、m が 1 の数である、式 (I) の化合物も好ましい。

【0029】

本発明に関して、式中、

A がフェニルまたはピリジルであり、

A は、0 個、1 個または 2 個の置換基  $R^A$  により置換されていてもよく、置換基  $R^A$  は、フッ素、塩素、シアノ、トリフルオロメチル、フェニルおよびメトキシから相互に独立して選択される、

40

式 (I) または (I a) の化合物も好ましい。

本発明に関して、式中、B がフェニルである、式 (I) または (I a) の化合物も好ましい。

【0030】

本発明に関して、以下の化合物も好ましい：

(2E) - 3 - (1,3 - ベンゾジオキサール - 5 - イル) - N - { (1S) - 3 - [ (1S) - 2 - メチル - 1 - { [ (3R,4S) - 4 - メチル - 2,5 - ジオキソ - 3 - ピロリジニル ] カルボニル } プロピル) アミノ ] - 3 - オキソ - 1 - フェニルプロピル } - 2 - プロペンアミド、

50

(2E) - 3 - (1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - { (1S) - 3 - [ (1S) - 2,2 - ジメチル - 1 - { [ (3R,4S) - 4 - メチル - 2,5 - ジオキソ - 3 - ピロリジニル ] カルボニル } プロピル) アミノ ] - 3 - オキソ - 1 - フェニルプロピル } - 2 - プロペンアミド、

(2E) - 3 - (1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - { 1 - (2,3 - ジヒドロ - 1,4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - 3 - [ (1S) - 2 - メチル - 1 - { [ (3R,4S) - 4 - メチル - 2,5 - ジオキソ - 3 - ピロリジニル ] カルボニル } プロピル) アミノ ] - 3 - オキソプロピル } - 2 - プロペンアミド、

(2E) - N - { 1 - (2,3 - ジヒドロ - 1,4 - ベンゾジオキシン - 6 - イル) - 3 - [ (1S) - 2 - メチル - 1 - { [ (3R,4S) - 4 - メチル - 2,5 - ジオキソ - 3 - ピロリジニル ] カルボニル } プロピル) アミノ ] - 3 - オキソプロピル } - 3 - フェニル - 2 - プロペンアミド、

【0031】

(2E) - N - { (1S) - 3 - [ (1S) - 2 - メチル - 1 - { [ (3R,4S) - 4 - メチル - 2,5 - ジオキソ - 3 - ピロリジニル ] - カルボニル } プロピル) アミノ ] - 3 - オキソ - 1 - フェニルプロピル } - 3 - (4 - メチルフェニル) - 2 - プロペンアミド、

(2E) - 3 - (2H - ベンゾ [d] 1,3 - ジオキソラン - 5 - イル) - N - ( (1S) - 2 - { N - [ (1S) - 2 - ( (4S,3R) - 4 - メチル - 2,5 - ジオキソアゾリジン - 3 - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル ] カルバモイル } - 1 - フェニルエチル) プロブ - 2 - エンアミド、

(2E) - N - ( (1S) - 2 - { N - [ (1S) - 2 - ( (4S,3R) - 4 - メチル - 2,5 - ジオキソアゾリジン - 3 - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル ] カルバモイル } - 1 - フェニルエチル) - 3 - (4 - シアノフェニル) プロブ - 2 - エンアミド、

(2E) - N - ( (1S) - 2 - { N - [ (1S) - 2 - ( (4S,3R) - 1 - アミノ - 4 - メチル - 2,5 - ジオキソアゾリジン - 3 - イル) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル ] カルバモイル } - 1 - フェニルエチル) - 3 - (4 - シアノフェニル) プロブ - 2 - エン - アミド、

【0032】

(2E) - N - (2 - { N - [ (1S) - 2 - ( (4S,3R) - 1 - アミノ - 4 - メチル - 2,5 - ジオキソアゾリジン - 3 - イル) - 1 - シクロ - ペンチル - 2 - オキソエチル ] カルバモイル } - 1 - (2 - ナフチル) エチル) - 3 - (4 - シアノフェニル) プロブ - 2 - エンアミド、

(2E) - N - [ (1S) - 2 - (N - { (1S) - 2 - [ (4S,3R) - 1 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチル - 2,5 - ジオキソアゾリジン - 3 - イル ] - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエチル } カルバモイル) - 1 - フェニルエチル ] - 3 - (4 - シアノフェニル) プロブ - 2 - エンアミド。

【0033】

本発明はさらに、式 (I) の化合物の製造方法を提供する。本方法では、プロセス [A] により、  
式

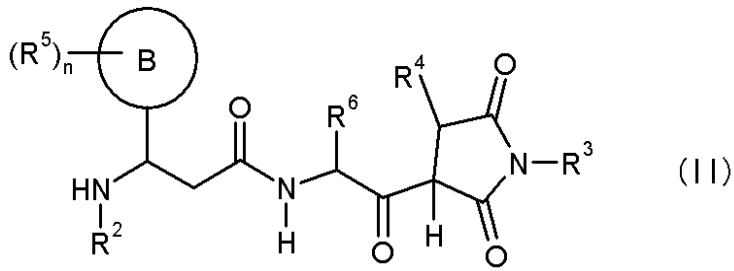
10

20

30

40

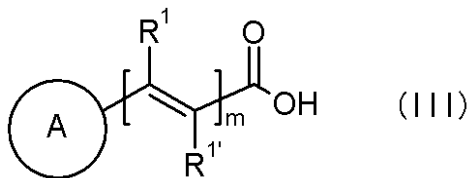
【化 4】



式中、 $R^2$  ないし  $R^6$ 、 $B$  および  $n$  は、上記定義の通りである、  
の化合物を、式

10

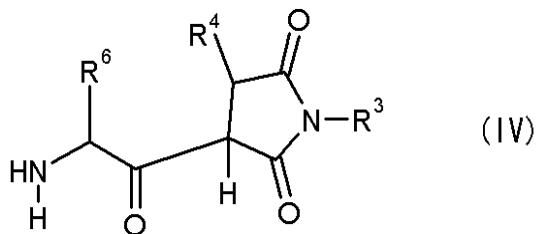
【化 5】



式中、 $R^1$  および  $R^{1'}$ 、 $A$  および  $m$  は、上記定義の通りである、  
の化合物と反応させる（これらは所望により活性化形態であってもよい）か、  
または、  
プロセス [ B ] により、  
式

20

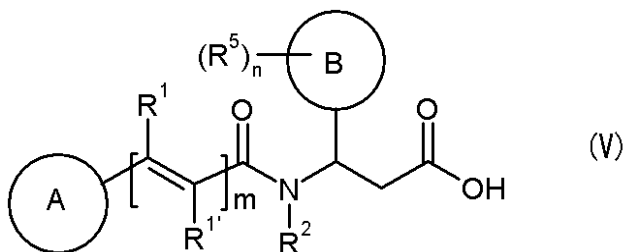
【化 6】



式中、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  は、上記定義の通りである、  
の化合物を、式

30

【化 7】



式中、 $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $m$  および  $n$  は、上記定義の通りである、  
の化合物と反応させる（これらは所望により活性化形態であってもよい）。

40

【0034】

上述のプロセスにおいて化合物を活性化形態に変換するのに適するものは、例えば、 $N$ 、 $N'$ -ジエチル-、 $N$ 、 $N'$ -ジプロピル-、 $N$ 、 $N'$ -ジイソプロピル-、 $N$ 、 $N'$ -ジシクロヘキシルカルボジイミド、 $N$ -（3-ジメチルアミノイソプロピル）- $N'$ -エチルカルボジイミド塩酸塩（EDC）（場合によりペンタフルオロフェノール（PFP）の存在下で）、 $N$ -シクロヘキシルカルボジイミド- $N'$ -プロピルオキシメチル-ポリスチレン（PS-カルボジイミド）などのカルボジイミド類、またはカルボニルジイミダゾールなどのカルボニル化合物、または、2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウ

50

ム - 3 - 硫酸塩もしくは 2 - tert - ブチル - 5 - メチル - イソオキサゾリウム過塩素酸塩などの 1, 2 - オキサゾリウム化合物、または 2 - エトキシ - 1 - エトキシカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリンなどのアシルアミノ化合物、またはプロパンホスホン酸無水物、またはイソブチルクロロ蟻酸塩、またはビス( 2 - オキソ - 3 - オキソアゾリジニル ) ホスホリルクロリドまたはベンゾトリアゾリルオキシトリ( ジメチルアミノ ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、または O - ( ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩( HBTU )、2 - ( 2 - オキソ - 1 - ( 2H ) - ピリジル ) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩( TPTU )または O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N, N, N', N' - テトラメチル - ウロニウムヘキサフルオロリン酸塩( HATU )または 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール( HOBt )、またはベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス( ジメチルアミノ ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩( BOP )、または塩基とこれらの混合物である。

10

## 【 0 0 3 5 】

塩基は、例えば、アルカリ金属炭酸塩( 炭酸ナトリウムまたはカリウムなど ) もしくは重炭酸塩、またはトリアルキルアミン( 例えば、トリエチルアミン )、N - メチルモルホリン、N - メチルピペリジン、4 - ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基である。

HATU およびジイソプロピルエチルアミン、または HOBt およびトリエチルアミンと共に EDC を使用するのが好ましい。

20

## 【 0 0 3 6 】

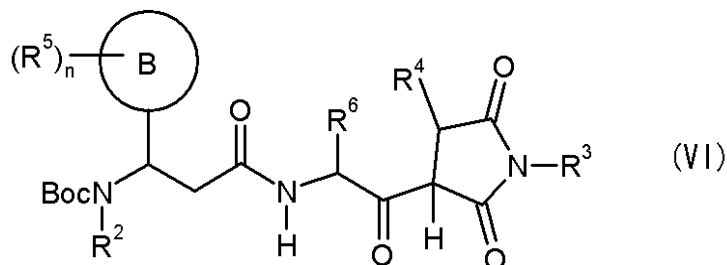
これに関して適する溶媒には、反応条件下で変化しない不活性有機溶媒が含まれる。これには、ハロゲン化炭化水素( ジクロロメタンまたはトリクロロメタンなど )、炭化水素( ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは石油留分など )、ニトロメタン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルまたはエーテル類( ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサンなど ) が含まれる。該溶媒類の混合物を使用することも可能である。ジクロロメタンとジメチルホルムアミドの混合物が特に好ましい。

## 【 0 0 3 7 】

## プロセス [ A ]

式( II ) の化合物は既知であるか、または式

## 【 化 8 】



40

式中、R<sup>2</sup> ないし R<sup>6</sup>、B および n は、上記定義の通りである、の化合物を、酸、特に塩酸またはトリフルオロ酢酸と混合することにより製造できる。式( II ) の化合物は、この場合、対応する塩の形態( 例えば、塩酸塩形態 ) で得られ、この形態でさらに使用できる。

## 【 0 0 3 8 】

これに関して適する溶媒には、反応条件下で変化しない不活性有機溶媒が含まれる。これには、ハロゲン化炭化水素( ジクロロメタンまたはトリクロロメタンなど )、炭化水素( ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは石油留分など )、ニトロメタン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルまたはエーテル類( ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサンなど ) が含まれる。該溶媒類の混合物を使

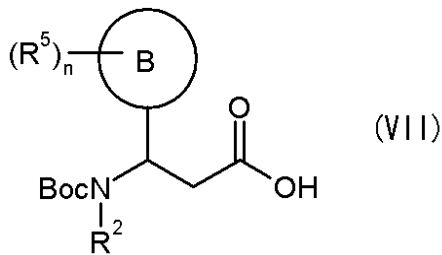
50

用することも可能である。ジオキサン中の塩酸、またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸の使用が特に好ましい。

【0039】

式(VI)の化合物は、既知であるか、または式(IV)の化合物を式

【化9】



10

式中、 $R^2$ 、 $R^5$ 、Bおよびnは、上記定義の通りである、

の化合物と反応させる（これは所望により活性化形態であってもよい）ことにより製造できる。

【0040】

化合物を活性化形態に変換するのに適するものは、例えば、N,N'-ジエチル-、N,N'-ジプロピル-、N,N'-ジイソプロピル-、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)(場合によりペンタフルオロフェノール(PFP)の存在下で)、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチル-ポリスチレン(PS-カルボジイミド)などのカルボジイミド類、またはカルボニルジイミダゾールなどのカルボニル化合物、または、2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウム-3-硫酸塩もしくは2-tert-ブチル-5-メチル-イソオキサゾリウム過塩素酸塩などの1,2-オキサゾリウム化合物、または2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリンなどのアシルアミノ化合物、またはプロパンホスホン酸無水物、またはイソブチルクロロ蟻酸塩、またはビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホリルクロリドまたはベンゾトリアゾリルオキシトリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、またはO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HBTU)、2-(2-オキソ-1-(2H)-ピリジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩(TPTU)またはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU)または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(BOP)、または塩基とこれらの混合物である。

20

30

【0041】

塩基は、例えば、アルカリ金属炭酸塩(炭酸ナトリウムまたはカリウムなど)もしくは重炭酸塩、またはトリアルキルアミン(例えば、トリエチルアミン)、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、4-ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基である。

40

HATUおよびジイソプロピルエチルアミン、またはHOBtおよびトリエチルアミンと共にEDCを使用するのが好ましい。

【0042】

これに関して適する溶媒には、反応条件下で変化しない不活性有機溶媒が含まれる。これには、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタンまたはトリクロロメタンなど)、炭化水素(ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは石油留分など)、ニトロメタン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルまたはエーテル類(ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサンなど)が含まれる。該溶媒類の混合物を使用することも可能である。ジクロロメタンとジメチルホルムアミドの混合物が特に好まし

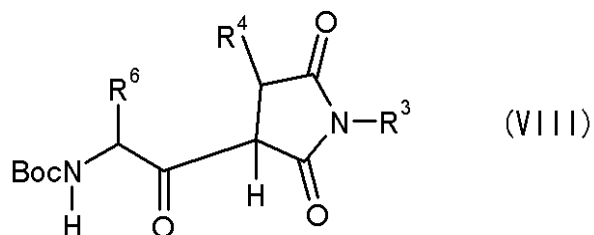
50

い。

【0043】

式(IV)の化合物は文献から既知であるか、または式

【化10】



10

式中、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^6$  は、上記定義の通りである、  
の化合物を、酸、特に塩酸またはトリフルオロ酢酸と混合することにより製造できる。

【0044】

これに関して適する溶媒には、反応条件下で変化しない不活性有機溶媒が含まれる。これには、ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタンまたはトリクロロメタンなど）、炭化水素（ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは石油留分など）、ニトロメタン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルまたはエーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサンなど）が含まれる。該溶媒類の混合物を使用することも可能である。ジオキサン中の塩酸、またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸の使用が特に好ましい。

20

【0045】

式(VII)の化合物は、既知であるか、または、文献から既知の方法により製造できる。（芳香族性ベータ-アミノ酸の製造に関して、S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 1079-1083; S.G. Davies, et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1993, 14, 1153-1155 参照; tert-ブトキシカルボニル保護化合物を形成する反応に関して、T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Edt. 1999, J. Wiley & Sons, Inc. 参照）。

【0046】

式(VIII)の化合物は、既知であるか、または、文献から既知の方法により製造できる（例えば、S. G. Davies, D. J. Dixon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 17, 2635-2643; A. V. Rama Rao, A. K. Singh, Ch. V. N. S. Varaprasad, Tetrahedron Letters, 1991, 32, 4393-4396 参照）。

30

【0047】

式(III)の化合物は、既知であるか、または、文献から既知の方法により製造できる（Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, vol. E5, carboxylic acids and carboxylic acid derivatives, Thieme Verlag, Stuttgart, 1985）。

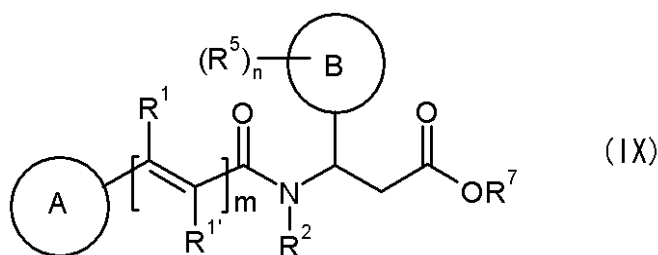
【0048】

### プロセス[B]

式(V)の化合物は、文献から既知であるか、または、式

40

【化11】



式中、 $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、A、B、m および n は、上記定義の通りであり、 $R^7$  はアルキル基である、

50

の化合物を、加水分解することにより製造できる。

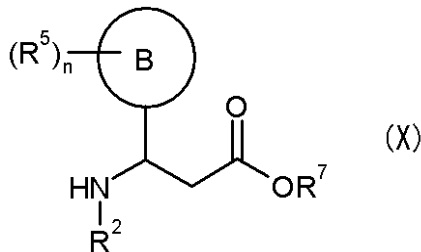
【0049】

加水分解は、標準的方法に従って、例えば、エタノールと水の混合物中で、40%強度水酸化ナトリウム溶液により、室温で、または、ジオキサンと水の混合物中で、メタノール性水酸化カリウム溶液により、実行できる。

【0050】

式(I X)の化合物は、文献から既知であるか、または、式

【化12】



10

式中、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、Bおよびnは、上記定義の通りである、

の化合物を、式(III)の化合物と反応させる(これらは所望により活性化形態であってもよい)ことにより製造できる。

【0051】

該化合物を活性化形態に変換するのに適するものは、例えば、N,N'-ジエチル-、N,N'-ジプロピル-、N,N'-ジイソプロピル-、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)(場合によりペンタフルオロフェノール(PFP)の存在下で)、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチル-ポリスチレン(PS-カルボジイミド)などのカルボジイミド類、またはカルボニルジイミダゾールなどのカルボニル化合物、または、2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウム-3-硫酸塩もしくは2-tert-ブチル-5-メチル-イソオキサゾリウム過塩素酸塩などの1,2-オキサゾリウム化合物、または2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリンなどのアシルアミノ化合物、またはプロパンホスホン酸無水物、またはイソブチルクロロリン酸塩、またはビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホリルクロリドまたはベンゾトリアゾリルオキシトリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、またはO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HBTU)、2-(2-オキソ-1-(2H)-ピリジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロホウ酸塩(TPTU)またはO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU)または1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、またはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(BOP)、または塩基とこれらの混合物である。

20

30

【0052】

塩基は、例えば、アルカリ金属炭酸塩(炭酸ナトリウムまたはカリウムなど)もしくは重炭酸塩、またはトリアルキルアミン(例えば、トリエチルアミン)、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、4-ジメチルアミノピリジンまたはジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基である。

HATUおよびジイソプロピルエチルアミン、またはHOBtおよびトリエチルアミンと共にEDCを使用するのが好ましい。

【0053】

これに関して適する溶媒には、反応条件下で変化しない不活性有機溶媒が含まれる。これには、ハロゲン化炭化水素(ジクロロメタンまたはトリクロロメタンなど)、炭化水素(ベンゼン、キシレン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンまたは石油留分など)、ニ

40

50

トロメタン、ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルまたはエーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはジオキサンなど）が含まれる。該溶媒類の混合物を使用することも可能である。ジクロロメタンとジメチルホルムアミドの混合物が特に好ましい。

【 0 0 5 4 】

式 ( X ) の化合物は、文献から既知であるか、または文献から既知の方法と同様に製造できる（例えば、S. G. Davies et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1993, 14, 1153-1155; S. J. Faulconbridge et al., Tetrahedron Letters, 2000, 41, 2679-2682; M. J. Ashton et al., Heterocycles, 1989, 28, 1015-1035）。

【 0 0 5 5 】

合成は、ポリマー性支持体上で行い得る。合成順序中の  $R^2$  がポリマー（樹脂）である場合、4 - ( 4 - ホルミル - 3 - メトキシフェノキシ ) ブチリル - アミノメチル - ポリスチレンまたは他の樹脂（ここでは、ポリマー性土台（ポリスチレンもしくはポリスチレンとエチレングリコールのブロックコポリマーなど）が、リンカー基（3 - メトキシフェノキシエチル、3, 5 - ジメトキシフェノキシエトキシメチルもしくは3 - メトキシフェノキシブチリルアミノメチルなど）、ホルミル基、またはアミン類をポリマー性支持体に付着させている他の基を介して、それに付着している）を使用するのが好ましい。

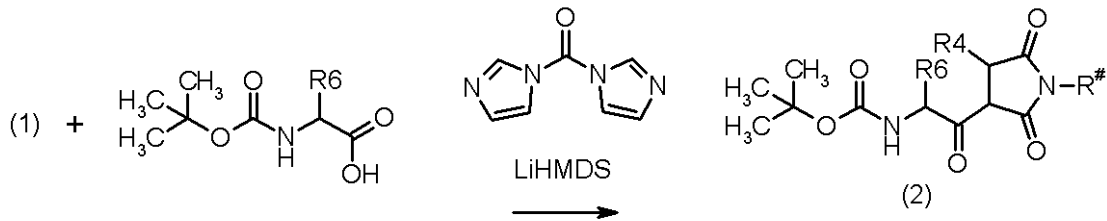
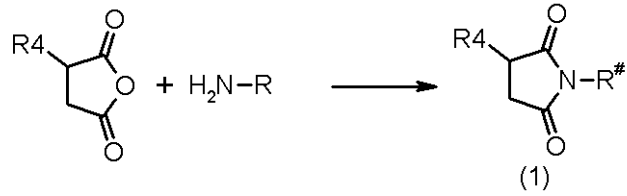
【 0 0 5 6 】

本発明の化合物の製造は、以下の合成スキームにより例示説明できる：  
出発化合物：

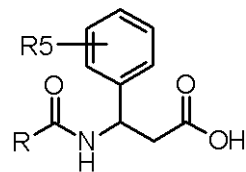
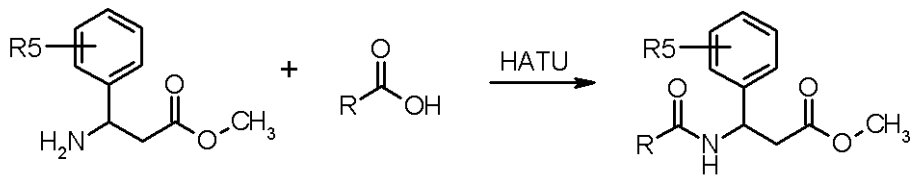
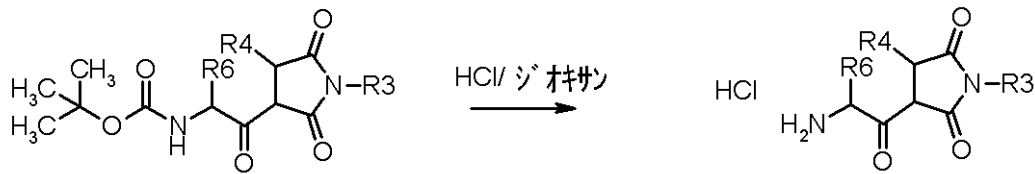
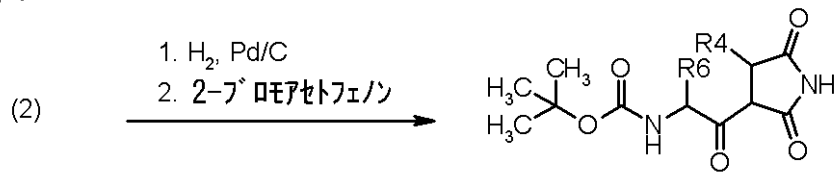
10

20

## 【化13】



R# = OBn の場合 :



## 【0057】

製造実施例 :

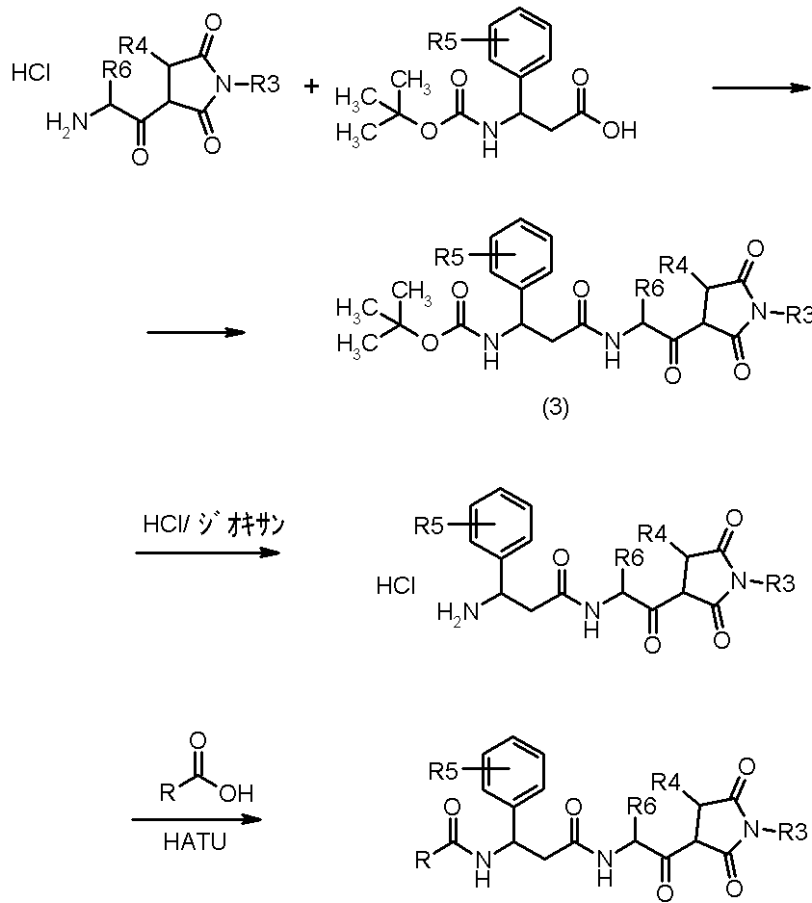
10

20

30

40

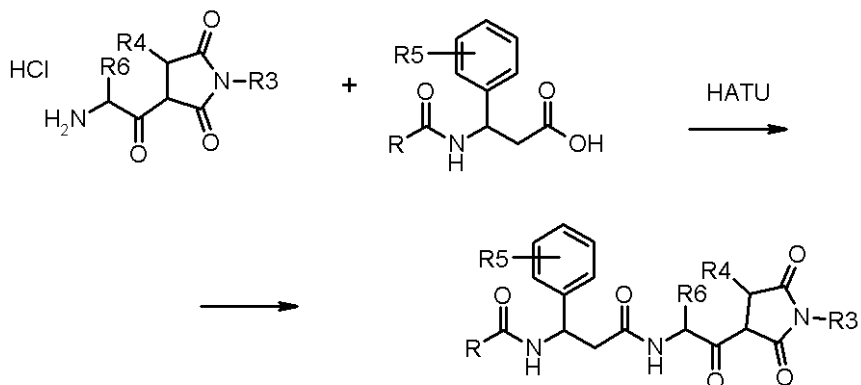
【化14】  
方法A



10

20

方法B

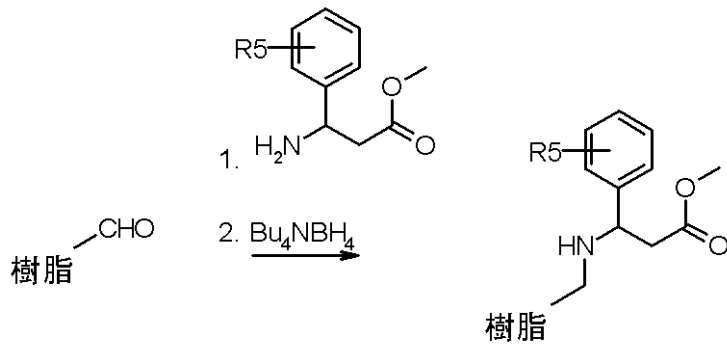


30

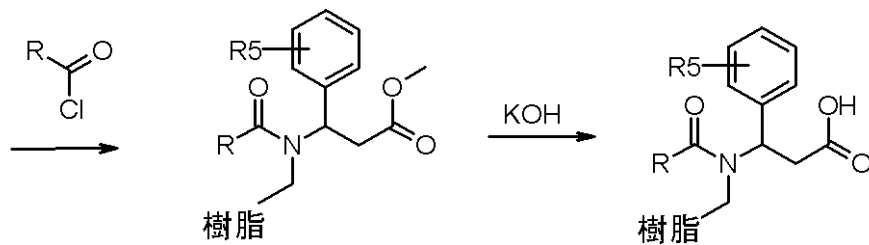
40

【0058】  
固相合成：

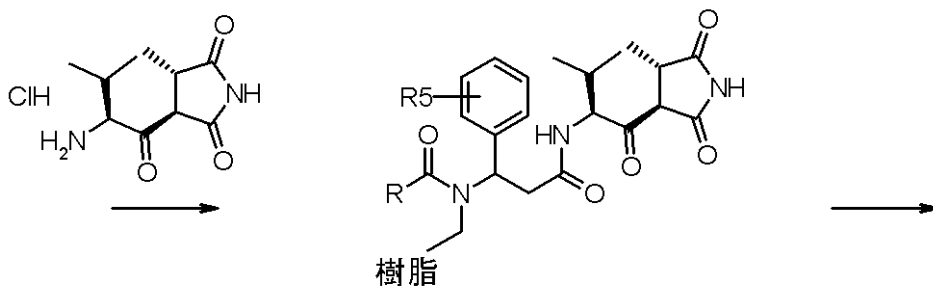
## 【化15】



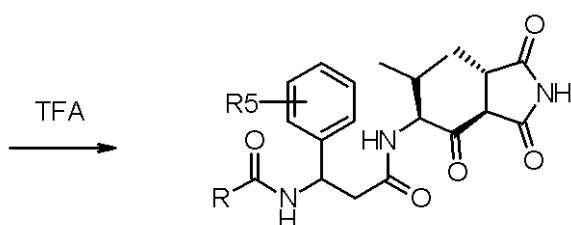
10



20



30



## 【0059】

本発明はさらに、疾患、特に細菌性疾患を制御するための式(I)の化合物、および式(I)の化合物を、少なくとも1の医薬的に適合する、医薬的に許容し得る担体または他の補助剤と組み合わせて含む医薬製品、および細菌性疾患を処置するための医薬製品を製造するための式(I)の化合物の使用も提供する。

40

## 【0060】

本発明の製剤は、細菌および細菌様微生物に対して特に有効である。従って、それらは、ヒトの医学および獣医学においてこれらの病原体により引き起こされる局所的および全身的感染の予防および化学療法に特に適する。

## 【0061】

例えば、以下の病原体または以下の病原体の組合せに起因する局所的および/または全身的疾患を処置および/または予防することが可能である：

50

グラム陽性球菌、例えば、スタフィロコッカス属（スタフィロコッカス・アウレウス（*Staphylococcus aureus*）、スタフィロコッカス・エピデルミジス（*Staphylococcus epidermidis*））、エンテロコッカス属（*E.ファエカリス*（*faecalis*）、*E.ファエシウス*（*faecius*））およびストレプトコッカス属（ストレプトコッカス・アガラクティエ（*Streptococcus agalactiae*）、ストレプトコッカス・ニューモニアエ（*pneumoniae*））、腸内細菌などのグラム陰性球菌（淋菌）およびグラム陰性桿菌、例えば、エシェリキア・コリ（*Escherichia coli*）、ヘモフィルス・インフルエンザ（*Hemophilus influenzae*）、シトロバクター属（*Citrobacter*）（シトロバクター・フレウンデー（*freundii*）、シトロバクター・デベルニス（*divernis*））、サルモネラ属およびシゲラ属；並びにクレブシエラ属（*Klebsiellas*）（クレブシエラ・ニューモニアエ、クレブシエラ・オキシトシー（*oxytocy*））、エンテロバクター属（*Enterobacter*）（エンテロバクター・アエロゲネス（*aerogenes*）、エンテロバクター・アグロメランス（*agglomerans*））、ハフニア属（*hafnia*）、セラチア属（*serratia*）（セラチア・マルセッセンス（*marcescens*））、プロビデンシア属（*Providencia*）、エルシニア属（*Yersinia*）、並びにアシネトバクター属（*Acinetobacter*）。アシネトバクター属の範囲には、さらに、バクテロイデス・フラジリス（*Bacteroides fragilis*）などの厳密に嫌気性の細菌、ペプトコッカス属（*Peptococcus*）、ペプトストレプトコッカス属（*Peptostreptococcus*）およびクロストリジウム属の代表例；また、マイコプラズマ属（*M.ニューモニアエ*、*M.オミニス*（*hominis*）、*M.ウレアリチクム*（*urealyticum*））およびマイコバクテリア属（例えば、マイコバクテリア・ツベルクロシス（*tuberculosis*））が包含される。

10

## 【0062】

20

上記の病原体リストは、単なる例示と解釈されるべきであり、決して限定的に解釈されるべきではない。上述の病原体または混合感染に起因し、本発明の製剤により予防、改善または治療し得、言及し得る疾患の例には、以下のものが含まれる：

ヒトの感染性疾患、例えば、敗血性感染、骨および関節感染、皮膚感染、術後創感染、膿瘍、蜂巣炎、創傷感染、感染熱傷、熱創傷、口部感染、歯科手術後の感染、敗血症性関節炎、乳腺炎、扁桃炎、生殖器感染および眼感染。

## 【0063】

ヒトと同様に、他の種における細菌感染も処置できる。言及され得る例には、以下のものが含まれる：

ブタ：大腸下痢、腸性毒血症、敗血症、赤痢、サルモネラ症、子宮炎 - 乳腺炎 - アガラクティエ症候群、乳腺炎；

30

反芻動物（ウシ、ヒツジ、ヤギ）：下痢、敗血症、気管支肺炎、サルモネラ症、パストツレラ症、マイコプラズマ病、生殖器感染；

ウマ：気管支肺炎、関節の疾病、産褥性および産褥後感染、サルモネラ症；

イヌおよびネコ：気管支肺炎、下痢、皮膚炎、耳炎、尿路感染、前立腺炎；

飼鳥類（ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ハト、観賞用鳥類など）：マイコプラズマ病、*E.コリ*感染、慢性気道疾患、サルモネラ症、パストツレラ症、オウム病。

## 【0064】

養殖および観賞用魚類の飼養および管理に関連して細菌性疾患を処置することも可能である。その場合、抗細菌スペクトルは、上述の病原体を超えて拡張され、例えば、パストツレラ属（*Pasteurella*）、ブルセラ属（*Brucella*）、カンピロバクター属（*Campylobacter*）、リステリア属（*Listeria*）、エリシペロトリス属（*Erysipelothris*）、コリネバクテリア属（*Corynebacteria*）、ボレリア属（*Borellia*）、トレポネーマ属（*Treponema*）、ノカルジア属（*Nocardia*）、リケッチア属（*Rickettsi*）、エルシニア属（*Yersinia*）などのさらなる病原体を包含する。

40

## 【0065】

有効成分は、全身のおよび/または局所的に作用し得る。この目的のために、例えば、経口、非経腸、経肺、経鼻腔、舌下、経舌（*lingually*）、頬内、直腸、経皮、結膜または耳内（*otically*）またはインプラントとしてなど、適するやり方で投与できる。

## 【0066】

50

これらの投与経路用に、有効成分を適する投与形で投与できる。

経口投与に適する投与形は、迅速におよび/または改変されたやり方で有効成分を送達する、知られているような形態である。例えば、錠剤（非被覆および被覆錠剤、例えば、フィルム被覆錠剤または腸溶性被覆を有する錠剤）、カプセル剤、糖衣錠剤、顆粒剤、ペレット剤、粉末剤、乳剤、懸濁剤および液剤である。

【0067】

非経腸投与は、吸収段階を避けて（静脈内、動脈内、心臓内、髄腔内または腰椎内）、または吸収を含めて（筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内）行うことができる。非経腸投与に適する投与形には、液剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤および滅菌粉末形態の、注射および点滴用製剤が含まれる。

非経腸投与、特に静脈投与が好ましい。

【0068】

他の投与経路に適する例は、吸入用医薬形態（粉末吸入器、噴霧器を含む）、点鼻薬/液剤、スプレー剤；経舌、舌下または頬内投与されるカプセル剤または錠剤、坐剤、耳または眼用の製剤、腔用カプセル剤、水性懸濁剤（ローション、震盪混合物）、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、ミルク、ペースト、散布剤またはインプラントである。

【0069】

有効成分は、常套方法で、上述の投与形に変換できる。これは、不活性、非毒性、医薬的に適する補助剤（賦形剤）を使用して行う。これには、なかんずく、担体（例えば、微結晶性セルロース）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール類）、乳化剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム）、分散剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然バイオポリマー類（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、アスコルビン酸などの抗酸化剤）、着色剤（例えば、酸化鉄などの無機色素）、または風味および/または臭気マスキング剤（masking agent）が含まれる。

【0070】

非経腸投与の場合、24時間につき約5ないし250mg/kg体重の量を投与するのが効果的な結果を達成するのに有利であると一般的に証明された。経口投与の場合、量は、24時間につき約5ないし100mg/kg体重である。

【0071】

これにも関わらず、適するならば、特に体重、投与経路、有効成分に対する個体の挙動、製剤のタイプおよび投与時間または間隔の関数として、当該特定量から逸脱することが必要であり得る。

【0072】

以下の試験および実施例における百分率は、断りのない限り、重量による百分率である；部は、重量による部である。液体/液体溶液の溶媒比、希釈比および濃度の数字は、各場合で体積に基づく。

【0073】

A. 実施例

一般方法について示した反応スキームは、実施例から選択されたものを示すが、それらを参照する全実施例に、いずれの場合でも用いることができる。

略号：

10

20

30

40

## 【表1】

Boc	tert-ブトキシカルボニル	
CDCl <sub>3</sub>	重クロロホルム	
DCI	直接化学イオン化	
DI EA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDC	N-(3-ジメチルアミノイソプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩	
eq.	当量	
ESI	エレクトロスプレーイオン化 (MSについて)	10
Fmoc	フルオレニルメトキシカルボニル	
h	時間	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩	
HOBT	1-ヒドロキシルベンゾトリアゾール	
HPLC	高圧高速液体クロマトグラフィー	
LC-MS	液体クロマトグラフィーを伴う質量分析	
MS	質量分析	
NMR	核磁気共鳴分光法	
<u>PS-DI EA</u>	N,N-ジイソプロピルエチルアミン-ポリスチレン (樹脂)	20
R <sub>f</sub>	保持指数 (TLCについて)	20
RP-HPLC	逆相HPLC	
RT	室温	
t <sub>r</sub>	保持時間 (HPLCについて)	
THF	テトラヒドロフラン	

## 【0074】

HPLCおよびLC-MS方法:

方法1: カラム: Kromasil C18、L-R温度: 30、流速 = 0.75 ml分<sup>-1</sup>、移動相: A = 0.01 M HClO<sub>4</sub>、B = アセトニトリル、勾配: 0.5分98% A 4.5分10% A 6.5分10% A

30

方法2: カラム: Kromasil C18 60\*2、L-R温度: 30、流速 = 0.75 ml分<sup>-1</sup>、移動相: A = 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、B = アセトニトリル、勾配: 0.5分90% A 4.5分10% A 6.5分10% A

方法3: カラム: Kromasil C18 60\*2、L-R温度: 30、流速 = 0.75 ml分<sup>-1</sup>、移動相: A = 0.005 M HClO<sub>4</sub>、B = アセトニトリル、勾配: 0.5分98% A 4.5分10% A 6.5分10% A

## 【0075】

方法4: カラム: Symmetry C18 2.1x150 mm、カラムオープン: 50、流速 = 0.6 ml分<sup>-1</sup>、移動相: A = 0.6 g 30%強度塩酸 / 1水、B = アセトニトリル、勾配: 0.0分90% A 4.0分10% A 9分10% A

40

方法5: 器具: Micromass Quattro LCZ

カラム: Symmetry C18、50 mm x 2.1 mm、3.5 μm、温度: 40、流速 = 0.5 ml分<sup>-1</sup>、移動相 A = アセトニトリル + 0.1% 蟻酸、移動相 B = 水 + 0.1% 蟻酸、勾配: 0.0分10% A 4分90% A 6分90% A

方法6: 器具: Micromass Platform LCZ

カラム: Symmetry C18、50 mm x 2.1 mm、3.5 μm、温度: 40、流速 = 0.5 ml分<sup>-1</sup>、移動相 A = アセトニトリル + 0.1% 蟻酸、移動相 B = 水 + 0.1% 蟻酸、勾配: 0.0分10% A 4分90% A 6分90% A

## 【0076】

方法7: 器具: Micromass Quattro LCZ

50

カラム：Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm、温度：40、流速 = 0.5 ml 分<sup>-1</sup>、移動相 A = アセトニトリル + 0.1 % 蟻酸、移動相 B = 水 + 0.1 % 蟻酸、勾配：0.0分5%A 1分5%A 5分90%A 6分90%A

方法 8：カラム：Symmetry C18 2.1 × 150 mm、5 μm、カラムオープン：70、流速 = 0.9 ml 分<sup>-1</sup>、移動相：A = アセトニトリル、B = 0.3 g 30 % 強度塩酸 / 1 水、勾配：0.0分2%A 2.5分95%A 5分95%A

方法 9：カラム：Symmetry C18 3.9 × 150 mm、カラムオープン：40、流速 = 1.5 ml 分<sup>-1</sup>、移動相：A = 水 + 0.05 % H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、B = アセトニトリル、勾配：0.0分10%B 0.6分10%B 3.8分100%B 5.0分100%B

【0077】

方法 10：器具：Waters Alliance 2790 LC；カラム：Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm；移動相 A：水 + 0.1 % 蟻酸、移動相 B：アセトニトリル + 0.1 % 蟻酸；勾配：0.0分5%B 5.0分10%B 6.0分10%B；温度：50、流速：1.0 ml / 分、UV 検出：210 nm

方法 11：器具タイプ MS：Micromass ZQ；器具タイプ HPLC：Waters Alliance 2790；カラム：Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm；移動相 B：アセトニトリル + 0.05 % 蟻酸、移動相 A：水 + 0.05 % 蟻酸；勾配：0.0分10%B 3.5分90%B 5.5分90%B；オープン：50、流速：0.8 ml / 分、UV 検出：210 nm

方法 12：器具：Waters Alliance 2790 LC；カラム：Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm；移動相 A：水 + 0.05 % 蟻酸、移動相 B：アセトニトリル + 0.05 % 蟻酸；勾配：0.0分5%B 4.5分10%B 5.5分10%B；温度：50、流速：1.0 ml / 分、UV 検出：210 nm

【0078】

方法 13：器具：Micromass Quattro LCZ, HP1100；カラム：Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm；移動相 A：水 + 0.05 % 蟻酸、移動相 B：アセトニトリル + 0.05 % 蟻酸；勾配：0.0分90%A 4.0分10%A 6.0分10%A；オープン：40、流速：0.5 ml / 分、UV 検出：208 - 400 nm

方法 14：器具：Micromass Platform LCZ, HP1100；カラム：Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm；移動相 A：水 + 0.05 % 蟻酸、移動相 B：アセトニトリル + 0.05 % 蟻酸；勾配：0.0分90%A 4.0分10%A 6.0分10%A；オープン：40、流速：0.5 ml / 分、UV 検出：208 - 400 nm

方法 15：器具：Waters Alliance 2790 LC；カラム：Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm；移動相 A：水 + 0.05 % 蟻酸、移動相 B：アセトニトリル + 0.05 % 蟻酸；勾配：0.0分10%B 4.0分90%B 6.0分90%B；温度：50、流速：0.0分0.5 ml / 分 4.0分0.8 ml / 分、UV 検出：210 nm

【0079】

方法 16：器具タイプ MS：Micromass ZQ；器具タイプ HPLC：Waters Alliance 2790；カラム：Symmetry C18、50 mm × 2.1 mm、3.5 μm；移動相 B：アセトニトリル + 0.05 % 蟻酸、移動相 A：水 + 0.05 % 蟻酸；勾配：0.0分5%B 4.5分90%B 5.5分90%B；オープン：50、流速：1.0 ml / 分、UV 検出：210 nm

方法 17：器具タイプ MS：Micromass ZQ；器具タイプ HPLC：Waters Alliance 2790；カラム：Uptisphere C18、50 mm × 2.0 mm、3.0 μm；移動相 B：アセトニトリル + 0.05 % 蟻酸、移動相 A：水 + 0.05 % 蟻酸；勾配：0.0分5%B 2.0分40%B 4.5分90%B 5.5分90%B；オープン：45、流速：0.0分0.75 ml / 分 4.5分0.75 ml / 分 5.5分1.25 ml / 分、UV 検出：210 nm

方法 18：器具：HPLC Agilent series 1100 を伴う Micromass Platform LCZ；カラム：Grom-SIL120 ODS-4 HE、50 mm × 2.0 mm、3 μm；移動相 A：1 l 水 + 1 ml 50 % 強度蟻酸、移動相 B：1 l アセトニトリル + 1 ml 50 % 強度蟻酸；勾配：0.0分100%A 0.2分100%A 2.9分30%A 3.1分10%A 4.5分10%A；

10

20

30

40

50

オープン：55、流速：0.8 ml / 分、UV検出：208 - 400 nm

【0080】

方法19：器具：HPLC Agilent series 1100 を伴う Micromass Quattro LCZ；カラム：Grom-SIL120 ODS-4 HE、50 mm x 2.0 mm、3 μm；移動相A：1 l 水 + 1 ml 50% 強度蟻酸、移動相B：1 l アセトニトリル + 1 ml 50% 強度蟻酸；勾配：0.0分100% A 0.2分100% A 2.9分30% A 3.1分10% A 4.5分10% A；オープン：55、流速：0.8 ml / 分、UV検出：208 - 400 nm

方法20：器具タイプMS：Micromass ZQ；器具タイプHPLC：Waters Alliance 2790；カラム：Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 x 2 mm、3.0 μm；移動相B：アセトニトリル + 0.05% 蟻酸、移動相A：水 + 0.05% 蟻酸；勾配：0.0分5% B 2.0分40% B 4.5分90% B 5.5分90% B；オープン：45；流速：0.0分0.75 ml / 分 4.5分0.75 ml / 分 5.5分1.25 ml / 分；UV検出：210 nm

10

【0081】

方法21：器具タイプMS：Micromass ZQ；器具タイプHPLC：Waters Alliance 2790；カラム：Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 x 2 mm、3.0 μm；移動相B：アセトニトリル + 500 μl 50% 強度蟻酸 / l；移動相A：水 + 500 μl 50% 強度蟻酸 / l；勾配：0.0分0% B 0.2分0% B 2.9分70% B 3.1分90% B 4.5分90% B、オープン：50、流速：0.8 ml / 分；UV検出：210 nm

方法22：器具：HPLC Agilent series 1100 を伴う Micromass Quattro LCZ；カラム：UPTISPHERE HD0、50 mm x 2.0 mm、3 μm；移動相A：1 l 水 + 1 ml 50% 強度蟻酸、移動相B：1 l アセトニトリル + 1 ml 50% 強度蟻酸；勾配：0.0分100% A 0.2分100% A 2.9分30% A 3.1分10% A 4.5分10% A；オープン：55、流速：0.8 ml / 分、UV検出：208 - 400 nm

20

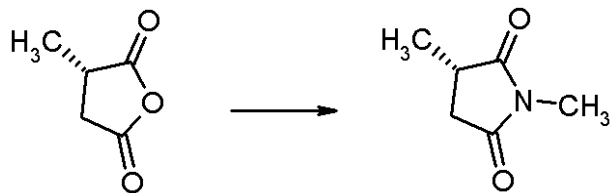
【0082】

出発化合物：

実施例1A

(3S) - 1,3 - ジメチル - 2,5 - ピロリジンジオン

【化16】



30

(3S) - 3 - メチルジヒドロ - 2,5 - フランジオン 600 mg (5.26 mmol) (製造：S. G. Davies, D. J. Dixon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 17, 2635 - 2643) を、ジクロロメタン 5 ml 中のトリエチルアミン 559 mg (0.77 ml、5.52 mmol) と共に、0 で容器に導入し、メチルアミン塩酸塩 373 mg (5.52 mmol) を添加する。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いで、N,N - カルボニルジイミダゾール 938 mg (5.78 mmol) を一度に添加する。混合物を室温で1.5時間、そして還流温度で30分間攪拌する。それが室温に冷えた後、反応混合物を5%強度塩酸および水で洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、生成物を高真空下で乾燥させる。これにより生成物 605 mg (理論値の88%) を得る。

40

MS (ESI+) : m/z (%) = 128 (M + H+) (100)

HPLC (方法6) : R<sub>t</sub> = 0.81分

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.10 (dd, 1 H), 2.99 (s, 3 H), 2.90-2.82 (m, 1 H), 2.32 (dd, 1 H), 1.35 (d, 3 H)

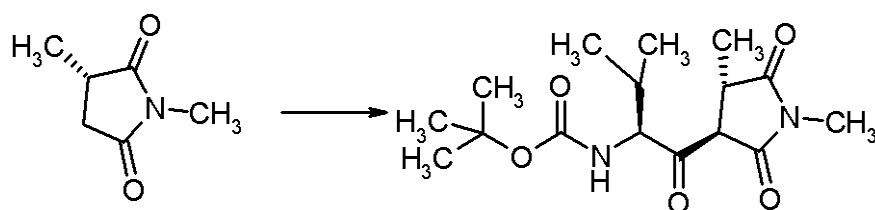
【0083】

実施例2A

(3R,4S) - 3 - [(2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ - 3 -

50

メチルプタノイル] - 1,4 - ジメチル - 2,5 - ピロリジンジオン  
【化17】



N - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - L - バリン 6 8 4 m g ( 3 . 1 5 m m o l )  
および N, N - カルボニルジイミダゾール 5 6 1 m g ( 3 . 4 6 m m o l ) を、テトラヒド  
ロフラン 4 m l 中、室温で 2 時間攪拌する。次いで、( 3 S ) - 3 - 1,3 - ジメチル -  
2,5 - ピロリジンジオン 4 0 0 m g ( 3 . 1 5 m m o l ) をこの混合物に添加し、混合物  
全体を、リチウムヘキサメチルジシラジドの 1 モル濃度 T H F 溶液 6 . 3 m l に、3 0 分  
間かけて滴下して添加し、それを - 6 5 に冷却する。添加が終わった後、攪拌を - 6 5  
でさらに 1 5 分間継続し、次いで、飽和水性塩化アンモニウム 6 m l を添加する。反応  
混合物が室温に温まった後、それをジエチルエーテルで希釈し、有機相を飽和水性塩化ナ  
トリウム溶液で洗浄し、続いて濃縮する。粗生成物を R P - H P L C ( 移動相 : 水 - アセ  
トニトリル、勾配 ) で精製する。これにより、所望の生成物 2 2 3 m g ( 理論値の 2 2 %  
 ) を得る。

M S ( E S I - ) : m / z ( % ) = 3 2 5 ( M - H <sup>+</sup> ) ( 3 5 )

H P L C ( 方法 5 ) : R <sub>t</sub> = 3 . 9 9 分

<sup>1</sup>H-NMR ( 200 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) : = 5.70 (br. d, 1 H), 4.57 (dd, 1 H), 3.78 (d, 1 H),  
3.47-3.30 (m, 1 H), 2.98 (s, 3 H), 2.50- 2.32 (m, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.32 (d,  
3 H), 1.02 (d, 3 H), 0.80 (d, 3 H)

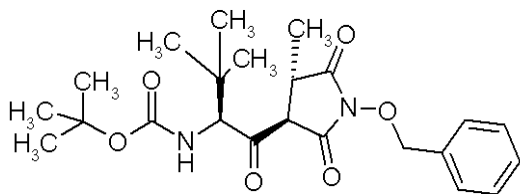
【 0 0 8 4 】

実施例 2 A と同じやり方で、対応する N - t e r t - ブトキシカルボニル保護アミノ酸  
を ( 3 S ) - 1 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メチル - 2,5 - ピロリジンジオン ( 製造 : S  
. G. Davies, D. J. Dixon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 17, 2635-2643 )  
と反応させることにより、以下の誘導体を製造することが可能である ( 実施例 3 A ないし  
5 A ) :

【 0 0 8 5 】

実施例 3 A

( 3 R, 4 S ) - 1 - ベンジルオキシ - 3 - [ ( 2 S ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカル  
ボニル ) アミノ - 3,3 - ジメチルプタノイル ] - 4 - メチル - 2,5 - ピロリジンジオン  
【化18】



M S ( E S I - ) : m / z ( % ) = 4 3 1 ( M - H <sup>+</sup> ) ( 1 0 0 )

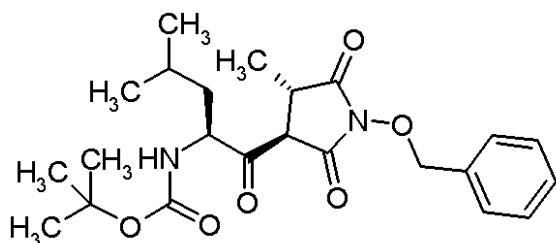
H P L C ( 方法 6 ) : R <sub>t</sub> = 4 . 8 7 分

【 0 0 8 6 】

実施例 4 A

( 3 R, 4 S ) - 1 - ベンジルオキシ - 3 - [ ( 2 S ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカル  
ボニル ) アミノ - 4 - メチルペンタノイル ] - 4 - メチル - 2,5 - ピロリジンジオン

## 【化19】



MS (ESI<sup>-</sup>):  $m/z$  (%) = 431 (M - H<sup>+</sup>) (100)

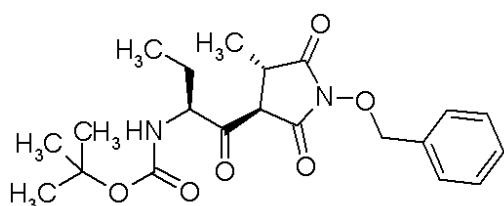
HPLC (方法6):  $R_t$  = 4.88分

## 【0087】

## 実施例5A

(3R,4S) - 1 - ベンジルオキシ - 3 - [(2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ - ブタノイル] - 4 - メチル - 2,5 - ピロリジンジオン

## 【化20】



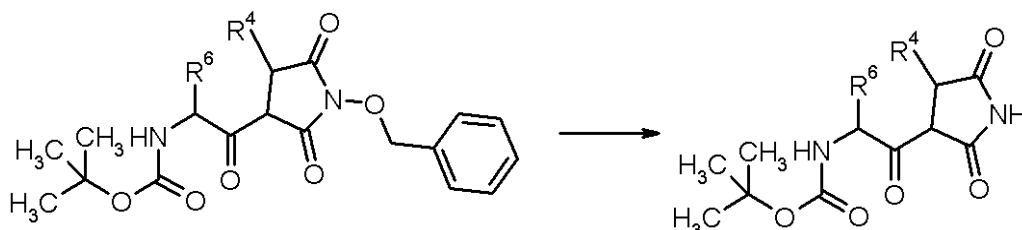
MS (ESI<sup>-</sup>):  $m/z$  (%) = 403 (M - H<sup>+</sup>) (100)

HPLC (方法6):  $R_t$  = 4.54分

## 【0088】

包括指示A: 1 - ベンジルオキシ - 2,5 - ピロリジンジオン類の還元的脱保護

## 【化21】



脱保護は、S. G. Davies, D. J. Dixon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1998, 2635-2643 の方法と同様の方法で行う。

1 - ベンジルオキシ - 2,5 - ピロリジンジオン (1当量) をメタノールまたはエタノールに溶解し (約 0.02 mol/l)、触媒量の炭素担持パラジウム (10%) を添加し、混合物を水素雰囲気 (大気圧) 下、1時間攪拌する。次いで、反応混合物を濾過し、濃縮する。残渣をアセトニトリルに溶解し (約 0.05 mol/l)、2 - ブロモアセトフェノン (1当量) のアセトニトリル溶液 (約 0.03 mol/l) に、室温で滴下して添加する。その後、2時間かけて、アセトニトリル中の 1.5当量トリエチルアミン (約 0.35 mol/l) を、反応混合物に滴下して添加する。反応混合物を室温で終夜攪拌し、濃縮し、RP - HPLC (移動相: アセトニトリル / 水またはアセトニトリル / 水 + 0.3 ml 37% 強度塩酸 / l、勾配) を利用して粗生成物を精製する。

## 【0089】

## 実施例6A

(3R,4S) - 3 - [(2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ - 3,3 - ジメチルブタノイル] - 4 - メチル - 2,5 - ピロリジンジオン

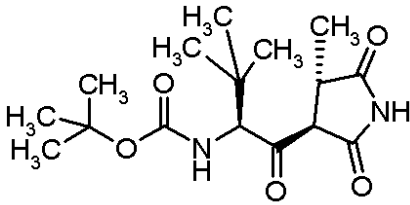
10

20

30

40

## 【化22】



製造は包括指示Aに従う。

MS (ESI+) :  $m/z$  (%) = 327 (M + H<sup>+</sup>) (100)

HPLC (方法5) : R<sub>t</sub> = 3.87分

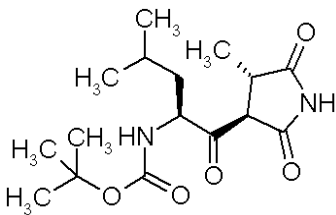
10

## 【0090】

## 実施例7A

(3R,4S)-3-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-メチルペンタノイル]-4-メチル-2,5-ピロリジンジオン

## 【化23】



20

製造は包括指示Aに従う。

MS (ESI-) :  $m/z$  (%) = 325 (M - H<sup>+</sup>) (100)

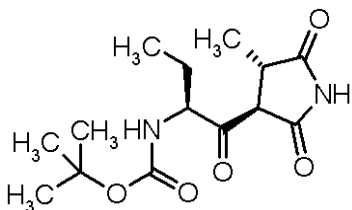
HPLC (方法5) : R<sub>t</sub> = 3.91分

## 【0091】

## 実施例8A

(3R,4S)-3-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-ブタノイル]-4-メチル-2,5-ピロリジンジオン

## 【化24】



30

製造は包括指示Aに従う。

MS (ESI-) :  $m/z$  (%) = 297 (M - H<sup>+</sup>) (100)

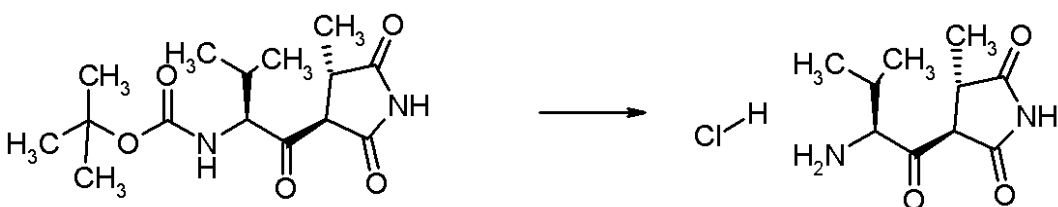
HPLC (方法6) : R<sub>t</sub> = 3.50分

## 【0092】

## 実施例9A

(3R,4S)-3-[(2S)-2-アミノ-3-メチルブタノイル]-4-メチル-2,5-ピロリジンジオン塩酸塩

## 【化25】



40

0 で冷却した (3R,4S)-3-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニ

50

ル) アミノ - 3 - メチルブタノイル] - 4 - メチル - 2,5 - ピロリジンジオン 4.40 g (14.09 mmol) (製造: S. G. Davies, D. J. Dixon, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 17, 2635-2643) の溶液を、1,4 - ジオキサン中の 4 N 塩酸溶液 35 ml と滴下して混合する。添加が終わるときに、混合物を室温に温め、2 時間攪拌し、その後、混合物を減圧下で濃縮する。粗生成物は、次の工程に直接使用できる。所望により、残渣をジエチルエーテルで処理し、沈殿する結晶を濾過し、高真空下で乾燥させる。収量: 無色結晶 2.99 g (理論値の 86%)。

MS (ESI+) :  $m/z$  (%) = 213 (M + H<sup>+</sup>) (100)

HPLC (方法 4) :  $R_t$  = 0.41 分

【0093】

10

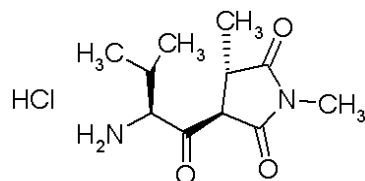
実施例 9 A と同じやり方で、対応する tert - ブトキシカルボニルアミノ誘導体から、塩酸 / ジオキサン処理により、以下のアミン類 (実施例 10 A ないし 13 A) を、それらの塩酸塩形態で製造することが可能である:

【0094】

実施例 10 A

(3R,4S) - 3 - [(2S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタノイル] - 1,4 - ジメチル - 2,5 - ピロリジンジオン塩酸塩

【化 26】



20

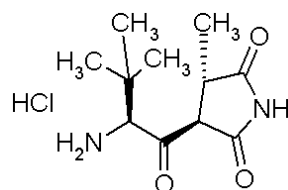
MS (ESI+) :  $m/z$  (%) = 227 (M + H<sup>+</sup>) (80)

【0095】

実施例 11 A

(3R,4S) - 3 - [(2S) - 2 - アミノ - 3,3 - ジメチルブタノイル] - 4 - メチル - 2,5 - ピロリジンジオン塩酸塩

【化 27】



30

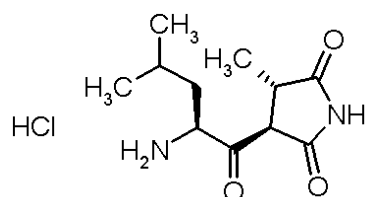
MS (ESI+) :  $m/z$  (%) = 227 (M + H<sup>+</sup>) (100)

【0096】

実施例 12 A

(3R,4S) - 3 - [(2S) - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタノイル] - 4 - メチル - 2,5 - ピロリジンジオン塩酸塩

【化 28】



40

MS (ESI+) :  $m/z$  (%) = 227 (M + H<sup>+</sup>) (100)

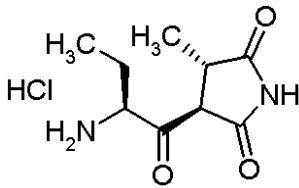
【0097】

実施例 13 A

50

(3R,4S) - 3 - [ (2S) - 2 - アミノ - ブタノイル ] - 4 - メチル - 2,5 - ピロリジンジオン塩酸塩

【化29】

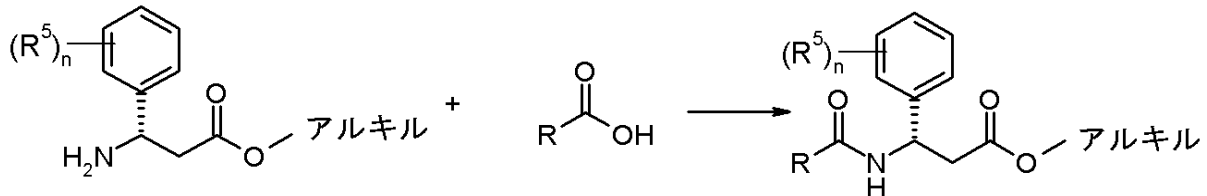


MS (ESI+) : m/z (%) = 199 (M+H+) (100)

【0098】

包括指示 B : 3 - アミノプロピオン酸アルキルエステル類のカルボン酸類との反応

【化30】



無水ジクロロメタンまたは無水ジクロロメタンとN,N -ジメチルホルムアミドの混合物 (5 : 1ないし1 : 1) 中のカルボン酸誘導体 (1.2 - 1.5当量) の溶液 (約0.1ないし0.3 mol/l) を、最初に等モル量のHATUと、次いで3 - アミノプロピオン酸アルキルエステル (1当量、場合によりN,N -ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタン/N,N -ジメチルホルムアミド混合物中の溶液として) と、0 で混合する。続いて、0 で、無水ジクロロメタンとN,N -ジメチルホルムアミドの1 : 1混合物中の2.5 - 3.5当量のジイソプロピルエチルアミンの溶液 (0.2 - 1 mol/l) を、1時間かけて滴下して添加する。添加が終わるときに、反応混合物を0 でさらに30分間、次いで室温で終夜攪拌し、その後減圧下で濃縮する。生成物は、シリカゲルのクロマトグラフィー (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル混合物またはジクロロメタンとエタノールの混合物) により、またはRP - HPLC (移動相: 水とアセトニトリルの変動勾配 (variable gradient)) により、あるいは両方法の組合せにより、得ることができる。

( (S) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸メチルエステル、製造: S. G. Davies et. al., J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1993, 14, 1153-1155)

【0099】

あるいは、以下の方法で同様に反応を行う:

無水ジクロロメタンまたは無水ジクロロメタンとN,N -ジメチルホルムアミドの混合物 (5 : 1ないし1 : 1) 中の3 - アミノプロピオン酸アルキルエステル (1当量) の溶液 (約0.1ないし0.3 mol/l) を、カルボン酸誘導体 (1.1 - 1.5当量)、トリエチルアミン (3当量)、HOBt (3当量) と混合し、最後にEDC 1.2当量と混合する。反応混合物を室温で攪拌し (2時間ないし終夜)、その後減圧下で濃縮する。残渣を酢酸エチルまたはジクロロメタンに溶かし、有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル混合物またはジクロロメタンとエタノールの混合物) により、またはRP - HPLC (移動相: 水とアセトニトリルの変動勾配) により、あるいは両方法の組合せにより、精製できる。

【0100】

実施例 14A

メチル (3S) - 3 - { [ (2E) - 3 - (1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) -

10

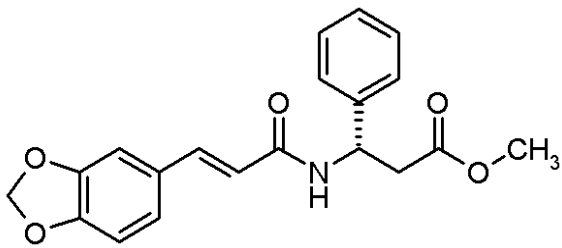
20

30

40

50

2 - プロペノイル]アミノ} - 3 - フェニルプロピオン酸  
【化31】



製造は、包括指示 B に従って行う。

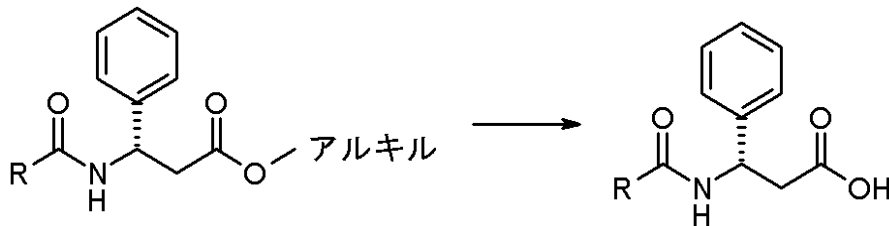
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): = 8.50 (d, 1 H), 7.38-7.21 (m, 6 H), 7.14 (d, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.49 (d, 1 H), 6.05 (s, 2 H), 5.32 (q, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 2.91-2.78 (m, 2 H)

MS (ESI+): m/z (%) = 354 (M+H<sup>+</sup>) (65)

【0101】

包括指示 C : プロピオン酸アルキルエステル類の加水分解

【化32】



プロピオン酸アルキルエステルを、エタノールと水の 3 : 1 混合物を有する容器に導入し (約 0.1 - 0.15 mol / l)、5 当量の 40 % 強度水酸化ナトリウム溶液を添加する。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、希塩酸で酸性化し (pH 約 3 に)、濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶かし、飽和水性塩化ナトリウム溶液で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られる生成物は、さらなる精製をせずに次の工程で使用できる。

【0102】

別の選択肢は、以下の方法を使用することである :

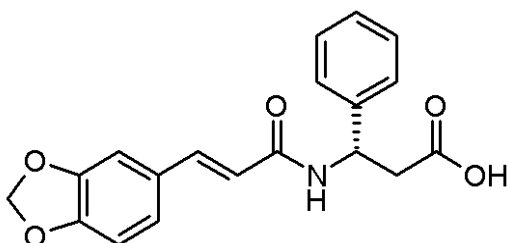
プロピオン酸アルキルエステルを、ジオキサンと水の 1 : 1 混合物を有する容器に導入し (約 0.1 - 0.15 mol / l)、水酸化カリウム 3 当量のメタノール溶液 (100 mg / ml) を添加する。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後濃縮する。残渣を水に溶かし、希塩酸で酸性化する。ジクロロメタンと酢酸エチルの 1 : 1 混合物で水相を 3 回抽出する。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。得られる生成物は、さらに精製せずに次の工程で使用できる。

【0103】

実施例 15 A

(3S) - 3 - { [(2E) - 3 - (1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - 2 - プロペノイル]アミノ} - 3 - フェニルプロピオン酸

【化33】



10

20

30

40

50

製造は、包括指示 C に従って行う。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 12.21 (s, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 7.38-7.21 (m, 6 H), 7.14 (d, 1 H), 7.06 (dd, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 6.06 (s, 2 H), 5.31 (q, 1 H), 2.83-2.66 (m, 2 H)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 340 (M + H<sup>+</sup>) (85)

HPLC (方法 5):  $R_t$  = 3.47 分

【0104】

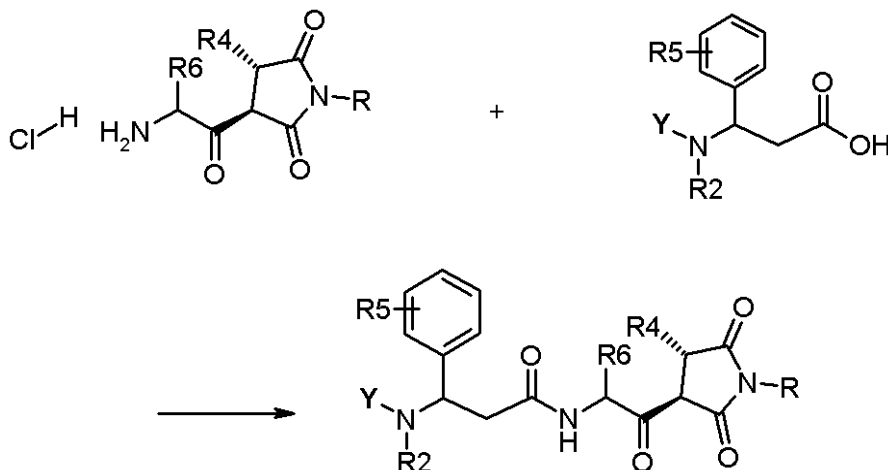
このようにして得られるプロピオン酸誘導体は、包括指示 D (カルボン酸誘導体を用いる 3 - [2 - アミノアルカノイル] - 2,5 - ピロリジンジオン塩酸塩誘導体のアシル化) に従って反応させることができる。

10

【0105】

包括指示 D : カルボン酸誘導体を用いる 3 - [2 - アミノアルカノイル] - 2,5 - ピロリジンジオン塩酸塩誘導体のアシル化

【化 3 4】



20

【0106】

無水ジクロロメタンまたは無水ジクロロメタンと  $N,N$ -ジメチルホルムアミドの混合物 (5 : 1 ないし 1 : 1) 中のカルボン酸誘導体 (1.2 - 1.5 当量) の溶液 (約 0.1 ないし 0.3 mol/l) を、0 で、最初に等モル量の HATU と、次いで 3 - [2 - アミノアルカノイル] - 2,5 - ピロリジンジオン塩酸塩誘導体 (1 当量、場合により  $N,N$ -ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタン/ $N,N$ -ジメチルホルムアミド混合物中の溶液として) と混合する。続いて、0 で、無水ジクロロメタンと  $N,N$ -ジメチルホルムアミドの 1 : 1 混合物中のジイソプロピルエチルアミン 2.5 - 3.5 当量の溶液 (0.2 - 1 mol/l) を、1 時間かけて滴下して添加する。添加が終わった後、反応混合物を 0 でさらに 30 分間、次いで室温で終夜攪拌し、減圧下で濃縮する。生成物は、シリカゲルのクロマトグラフィー (移動相: シクロヘキサン/酢酸エチル混合物またはジクロロメタンとエタノールの混合物) により、または RP-HPLC (移動相: 水とアセトニトリルの変動勾配) により、あるいは両方法の組合せにより、得ることができる。

30

40

【0107】

あるいは、反応は以下の方法でも行い得る:

無水ジクロロメタンまたは無水ジクロロメタンと  $N,N$ -ジメチルホルムアミドの混合物 (5 : 1 ないし 1 : 1) 中の 3 - [2 - アミノアルカノイル] - 2,5 - ピロリジンジオン塩酸塩誘導体 (1 当量) の溶液 (約 0.1 ないし 0.3 mol/l) を、カルボン酸誘導体 (1.1 - 1.5 当量)、トリエチルアミン (3 当量)、HOBt (3 当量) と混合し、最後に EDC 1.2 当量と混合する。反応混合物を室温で攪拌し (2 時間ないし終夜)、その後、減圧下で濃縮する。残渣を酢酸エチルまたはジクロロメタンに溶かし、有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。生成物をシリカゲルのクロマトグラフィー (移動相

50

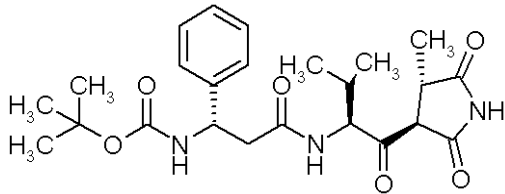
：シクロヘキサン / 酢酸エチル混合物またはジクロロメタンとエタノールの混合物) または RP-HPLC (移動相: 水とアセトニトリルの変動勾配) により、あるいは両方法の組合せにより、精製できる。

【0108】

実施例 16A

tert-ブチル((S)-2-{(S)-2-メチル-1-[1-((3R,4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-ピロリジン-3-イル)-メタノイル]-プロピルカルバモイル}-1-フェニルエチル)カルバメート

【化35】



10

製造は、包括指示 D に従って行う。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 11.45 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.31-7.24 (m, 5 H), 7.20 (br. s, 1 H), 4.88-4.82 (br. s, 1 H), 4.69 (br. s, 1 H), 3.98 (d, 1 H), 2.95-2.89 (m, 1 H), 2.77-2.69 (m, 1 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 2.35-2.29 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.85 (d, 3 H), 0.78 (d, 3 H)

20

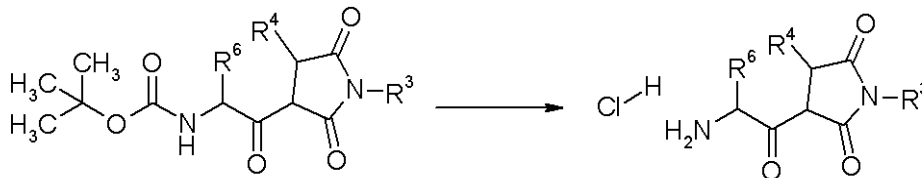
MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 460 ( $M+H^+$ ) (100)

HPLC (方法 6):  $R_t$  = 3.90 分

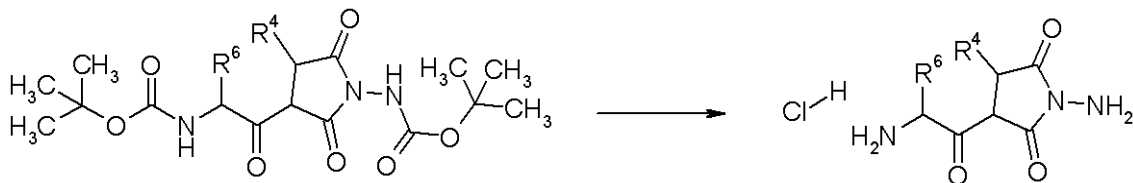
【0109】

包括指示 E : Boc 保護誘導体の脱ブロック化 (Deblocking)

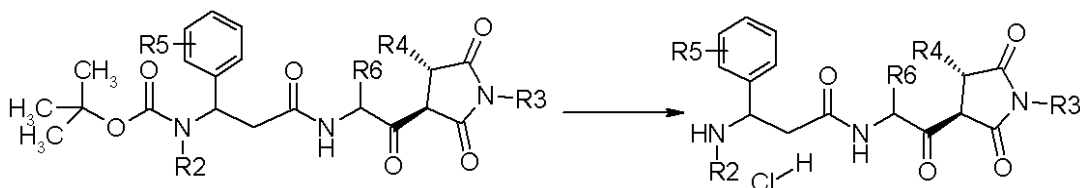
【化36】



30



【化37】



40

【0110】

tert-ブチルオキシカルボニル (BOC) 保護アミン誘導体 (場合によりジオキサン溶液として) を 0 または室温で 1, 4-ジオキサン中の 4N 塩酸溶液 (約 0.1 mol/l) と混合し、室温で 2 ないし 24 時間攪拌し、その後減圧下で濃縮する。残渣をさらに精製せずにさらに反応させるか、または、所望によりジクロロメタンとジエチルエーテル (約 1 : 2) で処理する。沈殿した結晶を吸引濾過し、高真空下で乾燥させる。これに

50

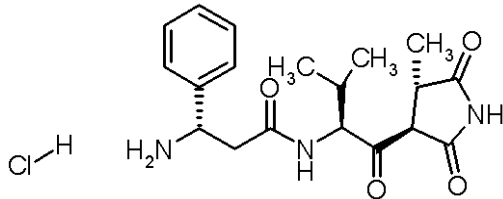
より、生成物を塩酸塩として得る。

【0111】

実施例17A

(S)-3-アミノ-{(S)-2-メチル-1-[1-((3R,4S)-4-メチル-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル)-メタノイル]-プロピル}-3-フェニルプロピオンアミド塩酸塩

【化38】



10

製造は、包括指示Eに従って行う。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 11.49 (br. s, 1 H), 8.5 (br. s, about 3 H), 7.54-7.32 (m, 5 H), 4.69-4.55 (m, 2 H), 3.89 (d, 1 H), 3.06-2.80 (m, 3 H), 2.39-2.25 (m, 1 H), 1.01 (d, 3 H), 0.81 (d, 3 H), 0.75 (d, 3 H)

MS (ESI+):  $m/z$  (%) = 360 (M-Cl)<sup>+</sup> (100)

HPLC (方法4):  $R_t$  = 1.44分

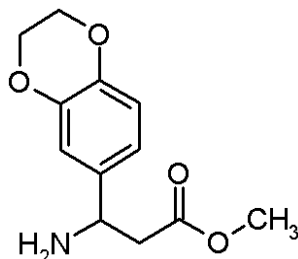
【0112】

20

実施例18A

メチル-3-アミノ-3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)プロピオナート

【化39】



30

3-アミノ-3-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)プロピオン酸 [合成は、文献から知られる指示に従う(例えば、L. Lazar, T. Martinek, G. Bernath, F. Fueleop, Synth. Comm. 1998, 28, 219-224)] を、メタノールを有する容器に導入し(約0.5ないし1.0 mol/l)、0 で滴下して塩化チオニル1.2当量と混合する。添加が完了したときに、反応混合物を室温で終夜攪拌し、続いて濃縮する。残渣を少量のメタノールに溶解し、生成物をジエチルエーテルで沈殿させる。固体を吸引濾過し、ジエチルエーテルで繰り返し洗浄し、減圧下で乾燥させる。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 8.51 (br. s, 3 H), 7.07 (d, 1 H), 6.95 (dd, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 4.48 (dd, 1 H), 4.24 (s, 4 H), 3.57 (s, 3 H), 3.12 (dd, 1 H), 2.94 (dd, 1 H)

40

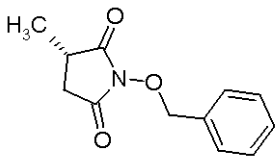
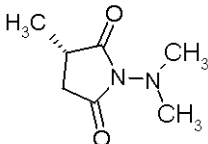
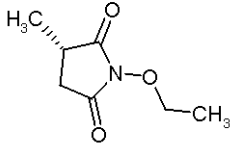
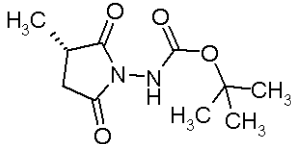
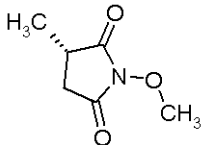
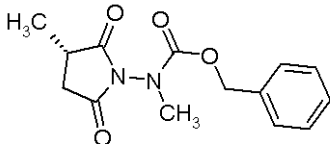
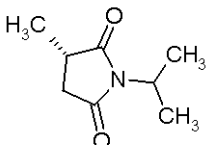
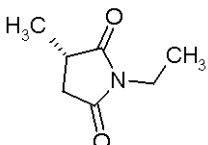
MS (ESI+):  $m/z$  = 238 (M+H<sup>+</sup>)

【0113】

実施例1Aと同じやり方で、(3S)-3-メチルジヒドロ-2,5-フランジオンを対応する一級アミン類、ヒドロキシルアミン誘導体またはヒドラジン誘導体と反応させることにより、以下の化合物(実施例19Aないし26A)を得ることができる。粗生成物は、RP-HPLC(移動相:水-アセトニトリル、勾配)により精製できる。

【0114】

【表 2】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
19A		219.24		HPLC (方法 6): $R_t = 3.37$ 分
20A		156.18	MS (ESI+), m/z: 157 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): $R_t = 2.62$ 分
21A		157.17	MS (DCI), m/z: 175 (M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): $R_t = 1.70$ 分
22A		228.25	MS (DCI), m/z: 246 (M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): $R_t = 2.09$ 分
23A		143.14	MS (ESI+), m/z: 144 (M+H) <sup>+</sup>	
24A		276.29	MS (DCI), m/z: 294 (M+NH <sub>4</sub> ) <sup>+</sup>	HPLC (方法 21): $R_t = 2.80$ 分
25A		155.20	MS (ESI+), m/z: 156 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): $R_t = 3.26$ 分
26A		141.17	MS (ESI+), m/z: 142 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): $R_t = 2.78$ 分

【0115】

包括指示 F : N - tert - ブトキシカルボニル保護アミノ酸の 2, 5 - ピロリジンジオン誘導体との反応

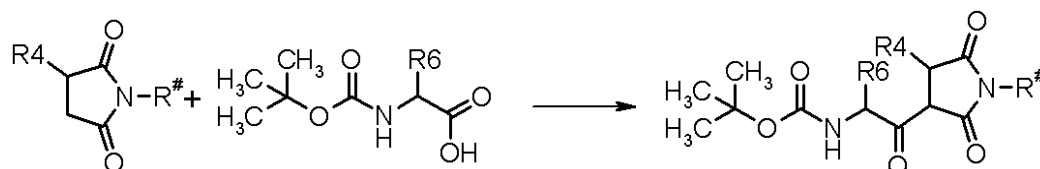
10

20

30

40

## 【化40】



N - t e r t - ブトキシカルボニル保護アミノ酸 ( 1 当量 ) および N , N - カルボニルジイミダゾール ( 1 . 1 当量 ) を、テトラヒドロフラン中、室温で 2 時間攪拌する ( 約 0 . 1 - 1 m o l / l ) 。 2 , 5 - ピロリジンジオン ( 1 当量 ) をこの混合物に添加し、全混合物を、T H F 中のリチウムヘキサメチルジシラジド ( 2 当量 ) の 1 モル濃度溶液に 3 0 10  
分間かけて滴下して添加し、それを - 6 5 に冷却する。添加が終わった後、攪拌を - 6 5 でさらに 1 5 分間継続し、飽和水性塩化アンモニウム溶液を添加する。反応混合物を室温に温め、それをジエチルエーテルで希釈し、有機相を飽和水性塩化ナトリウム溶液で洗淨し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、続いて濃縮する。粗生成物を R P - H P L C ( 移動相 : 水 - アセトニトリル、勾配 ) により精製する。

## 【0116】

包括指示 F に従って、対応する N - t e r t - ブトキシカルボニル保護アミノ酸 ( 非天然アルファアミノ酸の製造には、例えば、A. A. Cordi et al., J. Med. Chem. 2001, 44, 787-805; K. Mai, G. Patil, Tetrahedron Lett. 1984, 25, 4583-4586; N. A. Hassan, E. Bayer, J. C. Jochims, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1998, 3747 - 3757 を参 20  
照; t e r t - ブトキシカルボニル保護については、例えば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Edt. 1999, J. Wiley & Sons, Inc. を参照) を、2, 5 - ピロリジンジオン類と反応させることにより、以下の誘導体 ( 実施例 2 7 A ないし 5 2 A ) を得ることが可能である。

## 【0117】

【表 3】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
27A		432.51	MS (ESI-), m/z: 431 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 10): R <sub>t</sub> = 4.10 分
28A		458.55	MS (ESI-), m/z: 457 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 12): R <sub>t</sub> = 4.12 分
29A		444.53	MS (ESI-), m/z: 443 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 4.11 分
30A		432.51	MS (ESI-), m/z: 431 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 6): R <sub>t</sub> = 4.88 分
31A		432.51	MS (ESI-), m/z: 431 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 13): R <sub>t</sub> = 5.08 分
32A		432.51	MS (ESI-), m/z: 431 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 11): R <sub>t</sub> = 3.72 分
33A		446.54	MS (ESI-), m/z: 445 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 4.42 分

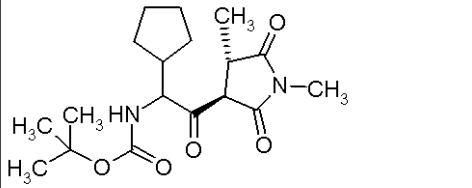
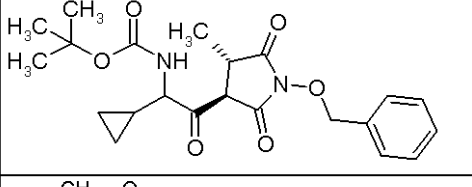
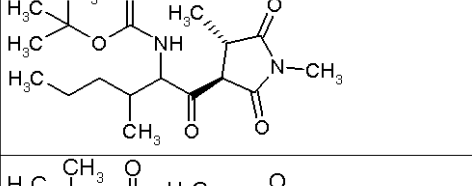
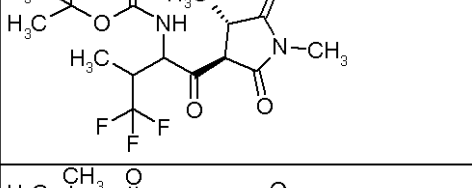
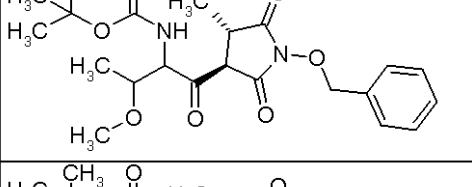
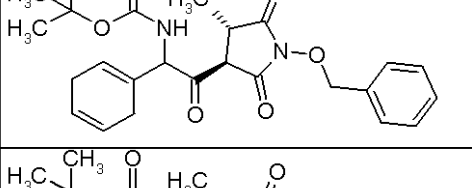
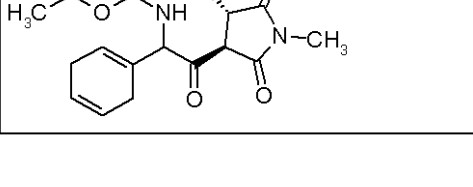
10

20

30

40

【表4】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
34A		352.43	MS (ESI-), m/z: 351 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 14): R <sub>t</sub> = 4.61 分
35A		416.47	MS (ESI-), m/z: 415 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 16): R <sub>t</sub> = 3.49 分
36A		354.44	MS (ESI-), m/z: 353 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 16): R <sub>t</sub> = 3.44 分
37A		380.36	MS (ESI-), m/z: 379 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.72 分
38A		434.49	MS (ESI-), m/z: 433 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.98 分
39A		454.52	MS (ESI-), m/z: 453 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 22): R <sub>t</sub> = 4.41 分
40A		362.42	MS (ESI-), m/z: 361 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.74 分

10

20

30

40

【0119】

【表 5】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
41A		355.43	MS (ESI+), m/z: 378 (M+Na) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 4.12 分
42A		356.42	MS (ESI-), m/z: 355 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.64 分
43A		427.50	MS (ESI-), m/z: 426 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.73 分
44A		342.39	MS (ESI-), m/z: 341 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 4.18 分
45A		446.54	MS (ESI-), m/z: 445 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 4.02 分
46A		381.47	MS (ESI-), m/z: 380 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 21): R <sub>t</sub> = 3.43 分
47A		475.54	MS (ESI-), m/z: 474 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.91 分
48A		354.44	MS (ESI-), m/z: 353 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.80 分

10

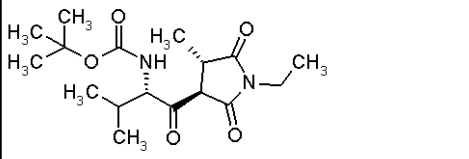
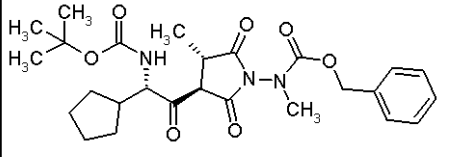
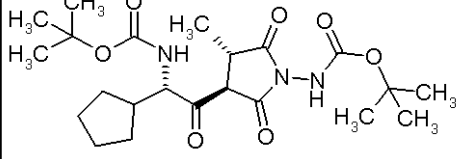
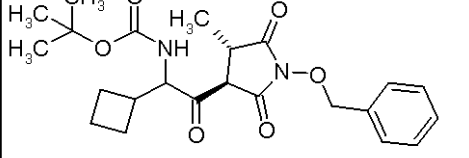
20

30

40

【 0 1 2 0 】

【表 6】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
49A		340.42	MS (ESI-), m/z: 339 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.61 分
50A		501.58	MS (ESI-), m/z: 500 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 21): R <sub>t</sub> = 3.93 分
51A		453.53	MS (ESI-), m/z: 452 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 21): R <sub>t</sub> = 3.61 分
52A		430.51	MS (ESI+), m/z: 453 (M+Na) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 4.32 分

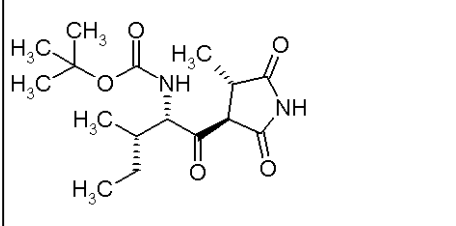
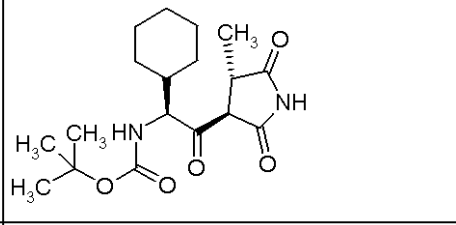
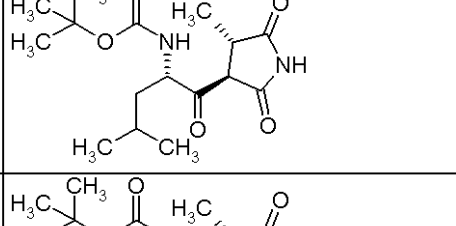
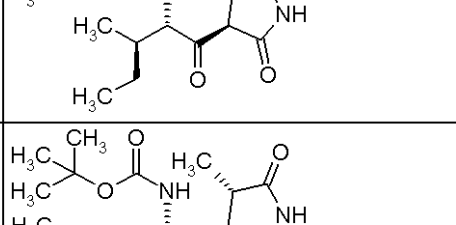
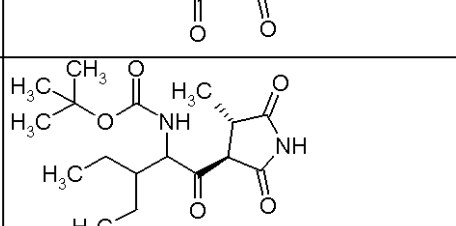
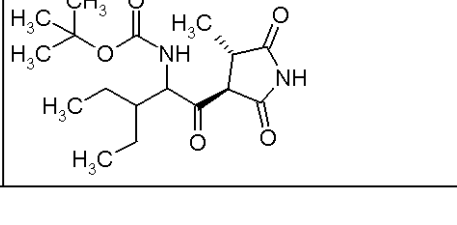
10

20

## 【 0 1 2 1 】

包括指示 A に従い、以下の化合物（実施例 5 3 A ないし 6 4 A）を得ることが可能である：

【表 7】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
53A		326.40	MS (ESI+), m/z: 349 (M+N a) <sup>+</sup>	HPLC (方法 12): R <sub>t</sub> = 2.97 分
54A		352.43	MS (ESI-), m/z: 351 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 12): R <sub>t</sub> = 3.23 分
55A		326.39	MS (ESI-), m/z: 325 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 5): R <sub>t</sub> = 3.91 分
56A		326.39	MS (ESI-), m/z: 325 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 12): R <sub>t</sub> = 2.88 分
57A		326.39	MS (ESI-), m/z: 325 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 13): R <sub>t</sub> = 4.25 分
58A		340.42	MS (ESI-), m/z: 339 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.59 分

10

20

30

【 0 1 2 2 】

【表 8】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
59A		310.35	MS (ESI-), m/z: 309 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 16) : R <sub>t</sub> = 2.41 分
60A		328.26	MS (ESI+), m/z: 351 (M+Na) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20) : R <sub>t</sub> = 3.18 分
61A		338.40	MS (ESI-), m/z: 337 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 17) : R <sub>t</sub> = 3.57 分
62A		340.42	MS (ESI+), m/z: 341 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20) : R <sub>t</sub> = 3.79 分
63A		324.38	MS (ESI-), m/z: 323 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 19) : R <sub>t</sub> = 4.02 分
64A		350.41	MS (ESI-), m/z: 349 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 18) : R <sub>t</sub> = 3.66 分

10

20

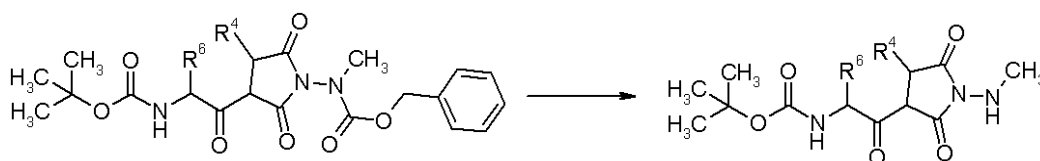
30

化合物 64A は、化合物 39A の反応の途中で形成された。

## 【0123】

包括指示 G : ベンジルオキシカルボニル保護ヒドラジン誘導体の脱ブロック化

## 【化 41】



40

ベンジルオキシカルボニル保護ヒドラジン誘導体 (1 当量) をメタノールまたはエタノールに溶解し (約 0.05 mol/l)、触媒量の炭素担持パラジウム (10%) を添加し、混合物を水素雰囲気 (大気圧) 下で 3 - 4 時間攪拌する。反応混合物を濾過し、濃縮する。粗生成物をさらに精製せずに反応させることができる。

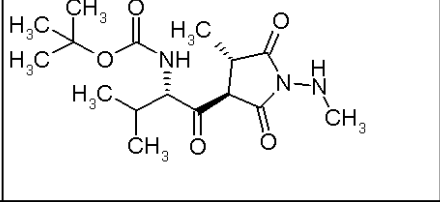
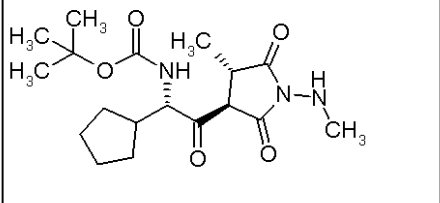
## 【0124】

包括指示 G に従い、以下の化合物 (実施例 65A および 66A) を得ることが可能であ

50

る：

【表 9】

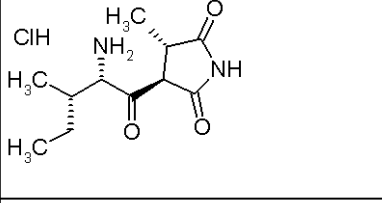
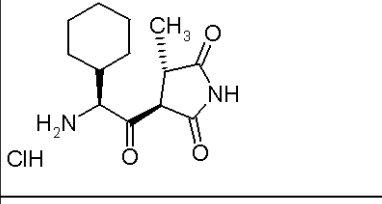
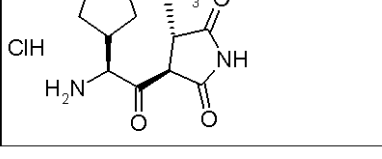
実施例	構造	MW	MS	HPLC
65A		341.41	MS (ESI-), m/z: 340 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法19): R <sub>t</sub> = 4.00分
66A		367.44	MS (ESI-), m/z: 366 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法20): R <sub>t</sub> = 3.47分

10

## 【0125】

包括指示 E に従い、以下の化合物（実施例 67A ないし 93A）を得ることが可能である：

【表 10】

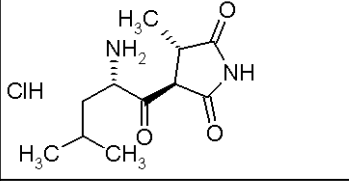
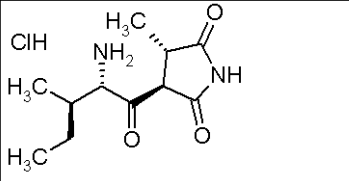
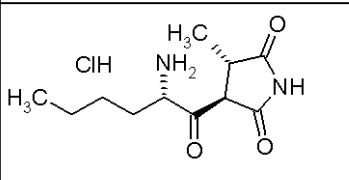
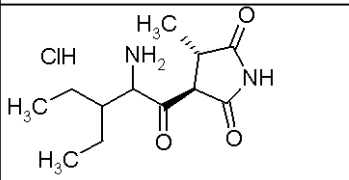
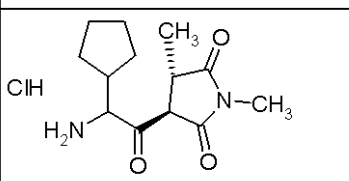
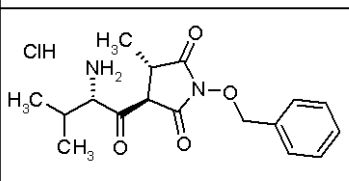
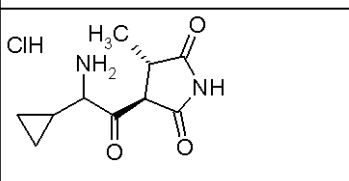
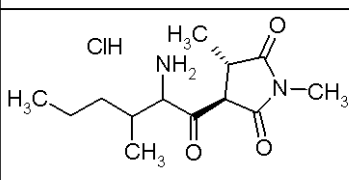
実施例	構造	MW
67A		226.28
68A		252.32
69A		238.29

30

40

## 【0126】

【表 1 1】

実施例	構造	MW
70A		226.28
71A		226.28
72A		226.28
73A		240.30
74A		252.32
75A		318.38
76A		210.23
77A		254.33

10

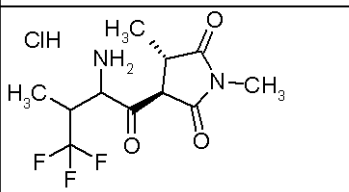
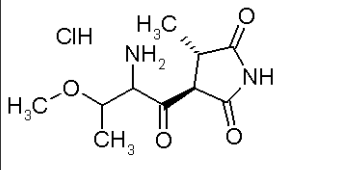
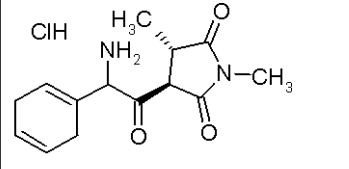
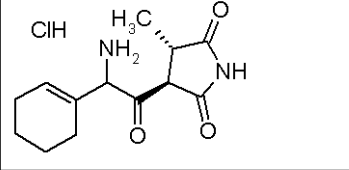
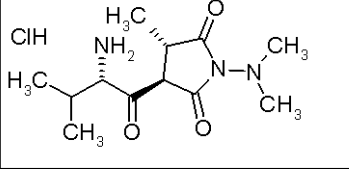
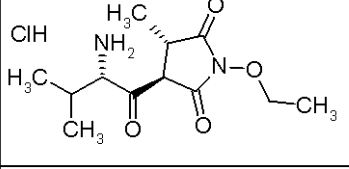
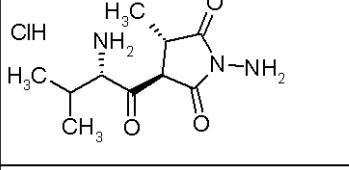
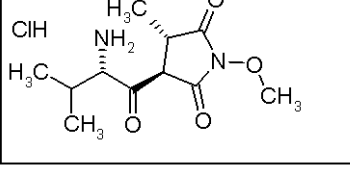
20

30

40

【 0 1 2 7 】

【表 1 2】

実施例	構造	MW
78A		280.25
79A		228.25
80A		262.31
81A		250.30
82A		255.32
83A		256.30
84A		227.27
85A		242.28

10

20

30

40

【 0 1 2 8 】

【表 1 3】

実施例	構造	MW
86A		281.36
87A		240.30
88A		241.29
89A		254.33
90A		240.30
91A		267.33
92A		253.30
93A		224.26

10

20

30

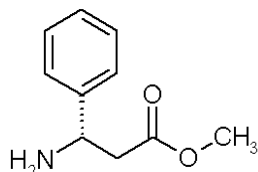
40

【 0 1 2 9 】

実施例 9 4 A

メチル(S) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオナート

## 【化42】



(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 2.3 g (11.65 mmol) を、メタノール 100 ml を有する容器に導入し、触媒量の濃硫酸 (0.02 当量) を添加する。反応混合物を 24 時間還流に加熱し、濃縮する。粗生成物をさらに精製せずに次の工程に使用できる。

収量：2.7 g (理論値の 65%)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 8.50 (s, 2 H), 7.52-7.37 (m, 5 H), 4.61 (t, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.13 (dd, 1 H), 2.98 (dd, 1 H)

MS (ES+):  $m/z$  (%) = 180 (M+H)<sup>+</sup> (100)

## 【0130】

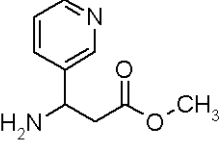
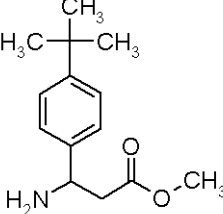
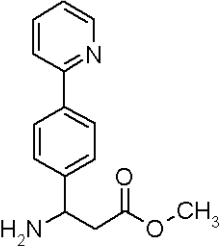
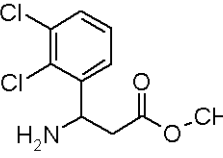
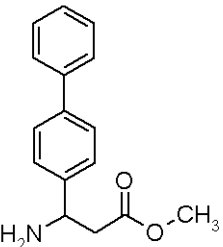
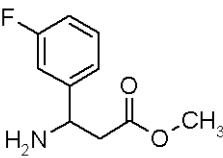
包括指示 H：ベータ-アミノ酸メチルエステル類の合成

ベータ-アミノ酸 (1 当量) [合成は、文献から知られる指示に従う。例えば、S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 1079-1083; L. Lazar, T. Martinek, G. Bernath, F. Fuelleop, Synth. Comm., 1998, 28, 219-224] を、-40 ないし 0 の温度でメタノールに懸濁する (濃度 0.3 - 1 mol/l)。塩化チオニル (2 当量) を滴下して添加し、反応混合物を室温に温め、終夜攪拌する。それを乾燥するまで蒸発させ、残渣を水に溶かし、酢酸エチルで 2 回洗浄する。有機相を廃棄し、水相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、再度酢酸エチルで 3 回抽出する。最後の抽出の有機相を硫酸ナトリウムまたは硫酸マグネシウムで乾燥させ、デカンタし、乾燥するまで蒸発させる。あるいは、粗生成物を少量のメタノールに溶解し、ジエチルエーテルの添加により生成物を再結晶化することにより後処理できる。

## 【0131】

包括作業指示 H に従い、以下の化合物 (実施例 95A ないし 108A) を製造することが可能である：

【表 1 4】

実施例	構造	MW	MS	HPLC / NMR
95A		180.2	MS (ESI+), m/z: 180 (M+H) <sup>+</sup>	
96A		235.3	MS (DCI), m/z: 236 (M+H) <sup>+</sup>	
97A		256.3	MS (ESI+), m/z: 257 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 5): R <sub>t</sub> = 3.68 分
98A		248.1	MS (ESI+), m/z: 248 (M+H) <sup>+</sup>	
99A		255.3	MS (DCI), m/z: 256 (M+H) <sup>+</sup>	
100A		197.2	MS (DCI), m/z: 198 (M+H) <sup>+</sup>	

10

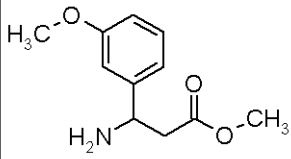
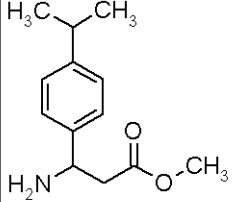
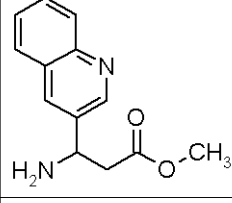
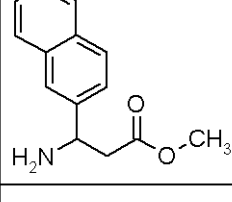
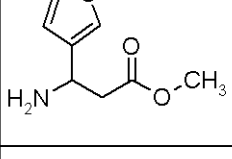
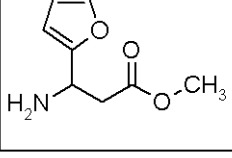
20

30

40

【 0 1 3 2 】

【表 15】

実施例	構造	MW	MS	HPLC / NMR
101A		209.2		$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta = 2.61\text{--}2.68$ (m, 2 H); 3.69 (s, 3H); 3.80 (s, 3H); 4.40 (dd, 1 H); 6.80 (dd, 1H); 6.90–6.96 (m, 2H); 7.20–7.29 (m, 1H)
102A		221.3	MS (DCI), m/z: 222 (M+H) <sup>+</sup>	
103A		230.3	MS (ESI+), m/z: 231 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): $R_t = 1.70$ 分
104A		229.3	MS (ESI+), m/z: 230 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): $R_t = 1.75$ 分
105A		185.3	MS (ESI+), m/z: 186 (M+H) <sup>+</sup>	
106A		169.2	MS (ESI+), m/z: 170 (M+H) <sup>+</sup>	

10

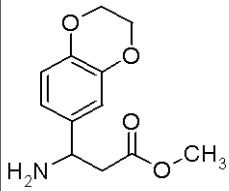
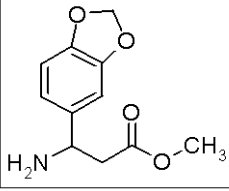
20

30

【 0 1 3 3 】

40

【表 16】

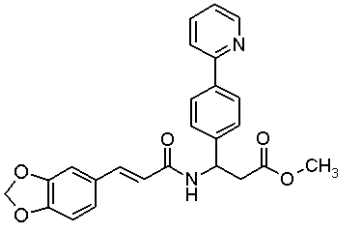
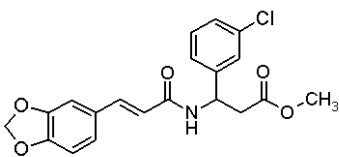
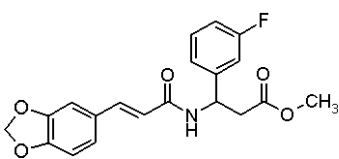
実施例	構造	MW	MS	HPLC / NMR
107A		237.3	MS (ESI+), m/z: 238 (M+H) <sup>+</sup>	
108A		223.2	MS (ESI+), m/z: 224 (M+H) <sup>+</sup>	

10

## 【0134】

包括指示 B に従い、以下の化合物（実施例 109A ないし 117A）を得ることが可能である：

【表 17】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
109A		430.46	MS (ESI+), m/z (%): 431 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 12): R <sub>t</sub> = 2.51 分
110A		387.82	MS (ESI+), m/z (%): 388 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 12): R <sub>t</sub> = 3.10 分
111A		371.36	MS (ESI+), m/z (%): 372 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.48 分

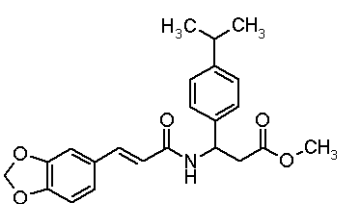
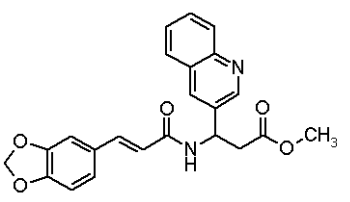
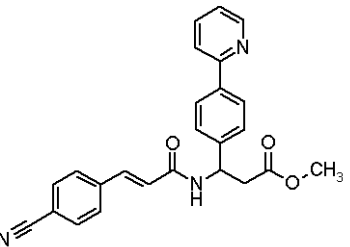
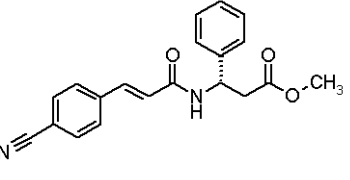
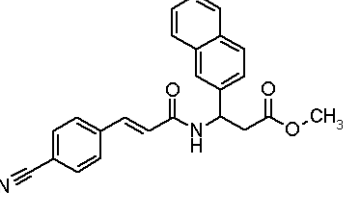
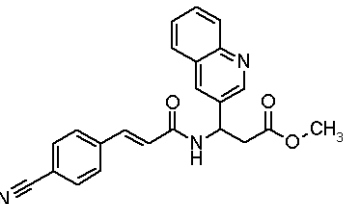
20

30

40

## 【0135】

【表 18】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
112A		395.45	MS (ESI+), m/z (%): 396 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.93 分
113A		404.42	MS (ESI+), m/z (%): 405 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 2.40 分
114A		411.46	MS (ESI+), m/z (%): 412 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.20 分
115A		334.37	MS (ESI+), m/z (%): 335 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.36 分
116A		384.43	MS (ESI+), m/z (%): 385 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 21): R <sub>t</sub> = 3.38 分
117A		385.42	MS (ESI+), m/z (%): 386 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 21): R <sub>t</sub> = 2.76 分

10

20

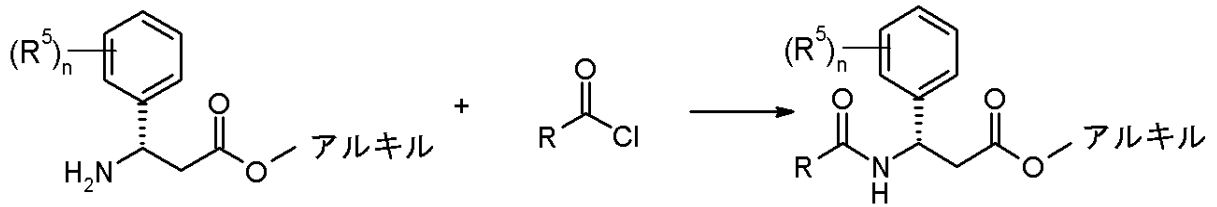
30

40

## 【0136】

包括指示 I : 3 - アミノプロピオン酸アルキルエステル類の塩化カルボニル類との反応

## 【化 4 3】



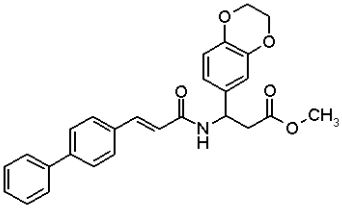
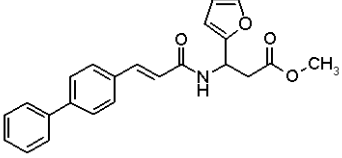
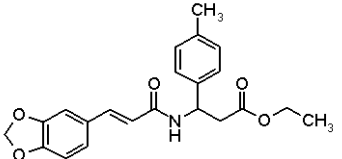
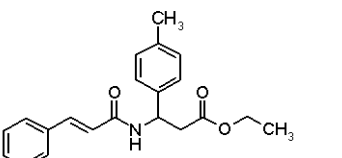
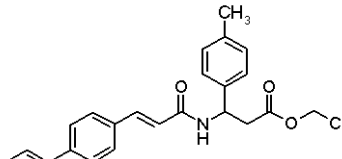
3 - アミノプロピオン酸アルキルエステルを、ジクロロメタンを有する容器に室温で導入し（約 0.1 - 0.4 mol / l）、2 ないし 3 当量のジイソプロピルエチルアミンおよび 1.2 当量の塩化カルボニルを添加する。混合物を室温で 2 ないし 3 時間攪拌する。次いで水を反応混合物に添加し、有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣をジクロロメタンおよびジエチルエーテルから再結晶化できる。または、シリカゲルのクロマトグラフィー（移動相：ジクロロメタンと酢酸エチルの混合物）を利用して精製できる。

10

## 【 0 1 3 7】

包括指示 I に従い、以下の化合物（実施例 1 1 8 A ないし 1 2 2 A）を得ることが可能である：

【表 19】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
118A		443.50	MS (ES+), m/z (%): 444 (M+H) <sup>+</sup>	
119A		375.43	MS (ES+), m/z (%): 376 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9): R <sub>t</sub> = 4.59 分
120A		381.43	MS (ES+), m/z (%): 382 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9): R <sub>t</sub> = 3.65分
121A		337.42	MS (ES+), m/z (%): 338 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9): R <sub>t</sub> = 4.52分
122A		413.52	MS (ES+), m/z (%): 414 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9): R <sub>t</sub> = 4.91分

10

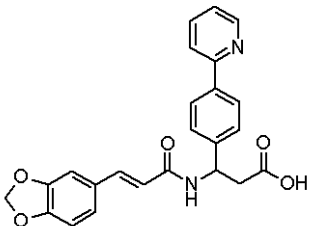
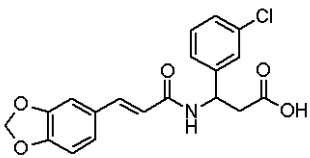
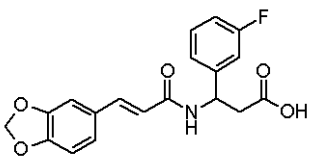
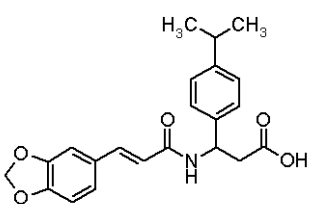
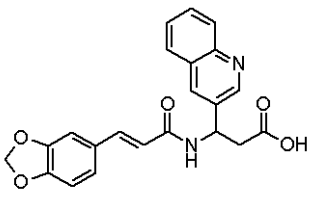
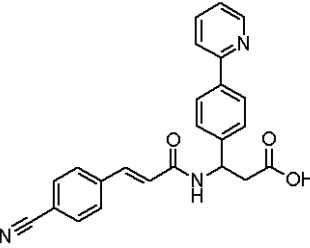
20

30

## 【0138】

包括指示 C に従い、以下の化合物（実施例 123A ないし 136A）を得ることが可能である：

【表 20】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
123A		416.43	MS (ESI+), m/z (%): 417 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17) : R <sub>t</sub> = 2.90 分
124A		373.79	MS (ESI+), m/z (%): 374 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 16) : R <sub>t</sub> = 2.75 分
125A		357.34	MS (ESI+), m/z (%): 358 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17) : R <sub>t</sub> = 3.20 分
126A		381.43	MS (ESI+), m/z (%): 382 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17) : R <sub>t</sub> = 3.59 分
127A		390.39	MS (ESI+), m/z (%): 391 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20) : R <sub>t</sub> = 2.27 分
128A		397.43	MS (ESI+), m/z (%): 398 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19) : R <sub>t</sub> = 2.11 分

10

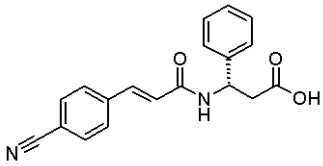
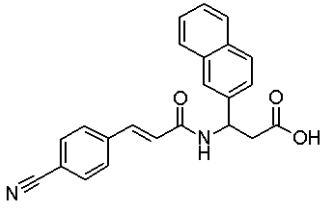
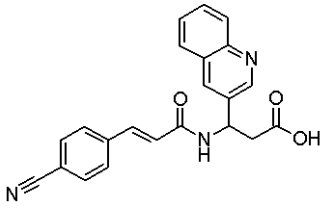
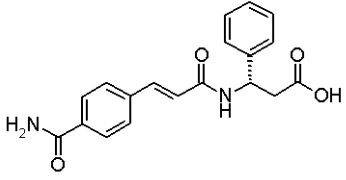
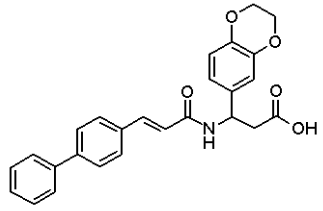
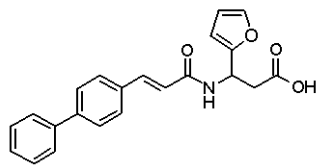
20

30

40

【 0 1 3 9 】

【表 2 1】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
129A		320.35	MS (ESI+), m/z (%): 321 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 2.65 分
130A		370.41	MS (ESI+), m/z (%): 371 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 2.65 分
131A		371.39	MS (ESI+), m/z (%): 372 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 2.35 分
132A		338.37	MS (ESI+), m/z (%): 339 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 2.72 分
133A		429.48	MS (ES+), m/z (%): 430 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9): R <sub>t</sub> = 4.31 分
134A		361.40	MS (ES+), m/z (%): 362 (M+H) <sup>+</sup>	

10

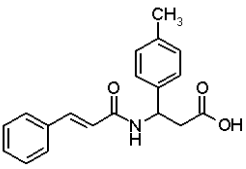
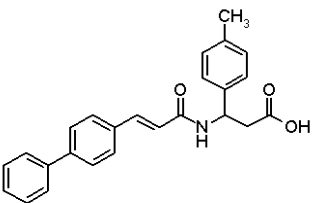
20

30

40

【 0 1 4 0 】

【表 2 2】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
135A		309.37	MS (ES+), m/z (%): 310 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9): R <sub>t</sub> = 4.04 分
136A		385.47	MS (ES+), m/z (%): 386 (M+H) <sup>+</sup>	

10

## 【0141】

化合物 132A は、化合物 129A 製造中の副産物として形成された。

20

こうして得られたプロピオン酸誘導体は、包括指示 D (カルボン酸誘導体を用いる 3 - [2 - アミノアルカノイル] - 2,5 - ピロリジンジオン塩酸塩誘導体のアシル化) に従って反応させることができる。

## 【0142】

包括指示 J: N - tert - ブトキシカルボニル保護ベータ - アミノ酸の製造

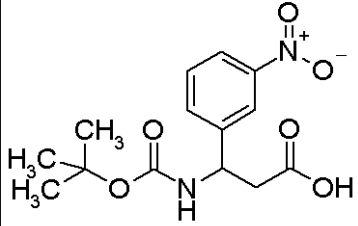
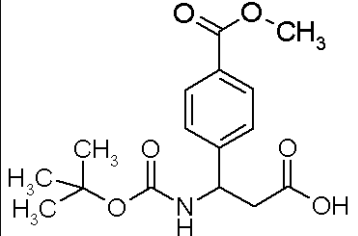
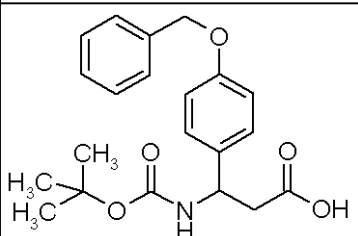
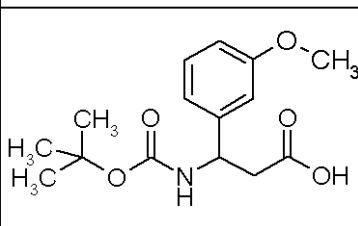
ベータ - アミノ酸 (1 当量) [合成は、文献から知られる指示に従う。例えば、S. Rault, P. Dallemagne, M. Robba, Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 1079-1083; L. Lazar, T. Martinek, G. Bernath, F. Fuelleop, Synth. Comm., 1998, 28, 219-224] を、水を有する容器に導入し (濃度約 0.3 - 1 mol/l)、トリエチルアミン (1.5 - 3 当量) を添加する。次いで、ジオキサン中の 2 - (tert - ブトキシカルボニルオキシミノ) フェニルアセトニトリル (1.1 当量) の溶液 (0.3 - 1 mol/l) を添加する。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄する。水相を 5% 強度クエン酸で酸性化し (pH 約 2 に)、酢酸エチルで 3 回抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。場合により粗生成物を酢酸エチル / n - ヘキサンから再結晶化できる。

30

## 【0143】

包括指示 J に従い、以下の化合物 (実施例 137A ないし 150A) を得ることが可能である:

【表 2 3】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
137A		310.3	MS (ESI+), m/z: 311 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 8): R <sub>t</sub> = 3.87 分
138A		323.34	MS (ESI+), m/z: 324 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 8): R <sub>t</sub> = 2.39 分
139A		371.44	MS (ESI+), m/z: 372 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9): R <sub>t</sub> = 4.47 分
140A		295.34	MS (ESI+), m/z: 296 (M+H) <sup>+</sup>	

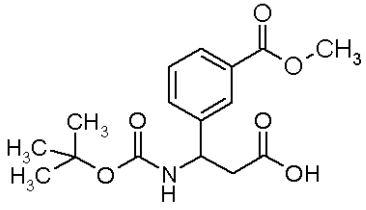
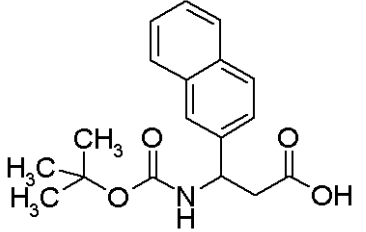
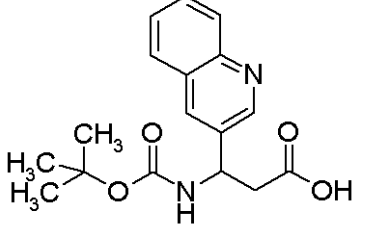
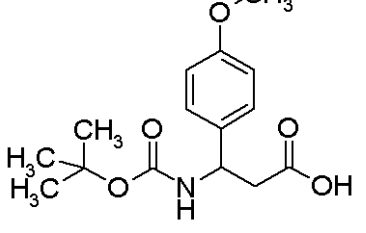
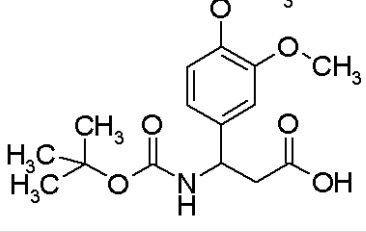
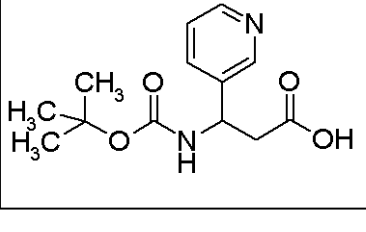
10

20

30

【 0 1 4 4 】

【表 2 4】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
141A		323.35		HPLC (方法 9): $R_t = 3.96$ 分
142A		315.37	MS (ESI-), m/z: 314 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 21): $R_t = 3.21$ 分
143A		316.36	MS (ESI+), m/z: 317 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): $R_t = 3.47$ 分
144A		295.33	MS (ESI+), m/z: 296 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): $R_t = 3.00$ 分
145A		325.36		HPLC (方法 9): $R_t = 3.76$ 分
146A		266.30	MS (DCI), m/z: 167 (M-100+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9): $R_t = 1.92$ 分

10

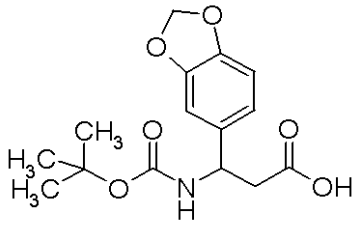
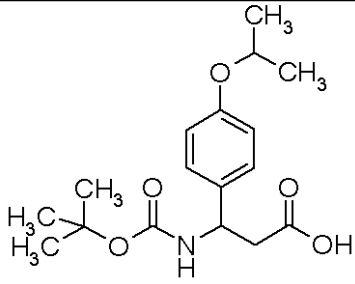
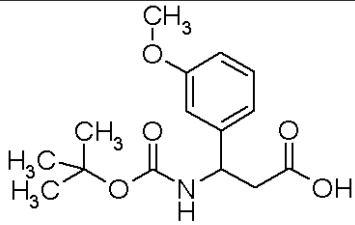
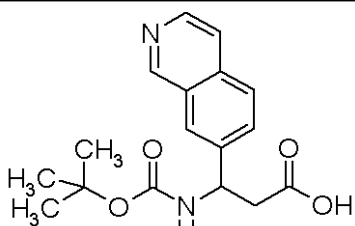
20

30

40

【 0 1 4 5 】

【表 25】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
147A		309.32	MS (ESI-), m/z: 308 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 13): R <sub>t</sub> = 3.69 分
148A		323.39	MS (ESI-), m/z: 322 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 14): R <sub>t</sub> = 4.35 分
149A		295.33	MS (ESI+), m/z: 296 (M+H) <sup>+</sup>	
150A		316.36	MS (ESI+), m/z: 317 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 21): R <sub>t</sub> = 2.14 分

10

20

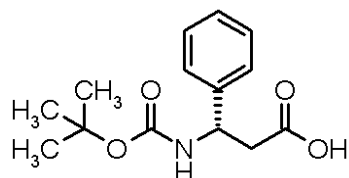
30

## 【0146】

## 実施例 151A

(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フェニルプロピオン酸

## 【化 44】



40

(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸 2.82 g (17 mmol) を、ジオキサン 60 ml に懸濁し、ジ-tert-ブチルジカルボナート (Boc 無水物) 4.1 g (18.8 mmol) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 43 ml を 0 で添加する。反応混合物を 0 でさらに 30 分間攪拌し、次いで室温で 3 時間攪拌する。続いて、反応混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶かす。有機相を 1 N 塩酸および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮する。さらなる精製をせずに、粗生成物 (3.12 g) をさらに反応させることができる。

50

MS (ESI-) :  $m/z$  (%) = 264 (M-H)<sup>-</sup> (100)

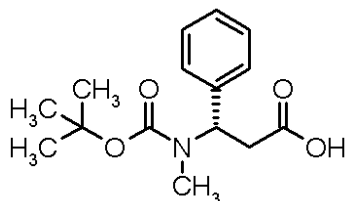
HPLC (方法14) :  $R_t$  = 3.89分

【0147】

実施例152A

(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)メチルアミノ]-3-フェニルプロピオン酸

【化45】



10

(3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フェニルプロピオン酸500mg(1.88mmol)を、テトラヒドロフラン6mlを有する容器に導入し、0℃で、ヨードメタン2.14g(15.1mmol)を添加する。次いで、鉱油中60%分散の水素化ナトリウム226mg(5.65mmol)を一度に添加する。反応混合物を室温に温め、終夜攪拌する。続いて、水5mlを注意深く添加し、反応混合物を濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶かす。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。さらに精製せずに粗生成物(110mg)をさらに反応させること

20

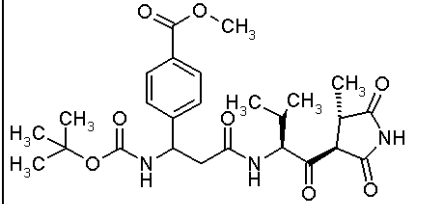
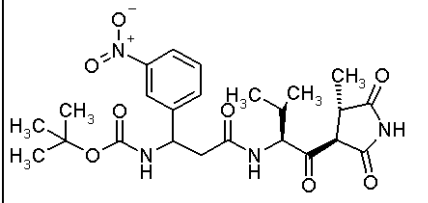
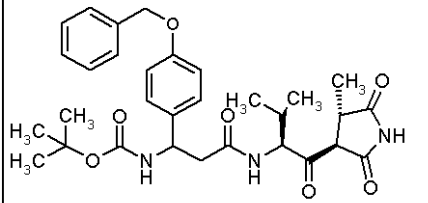
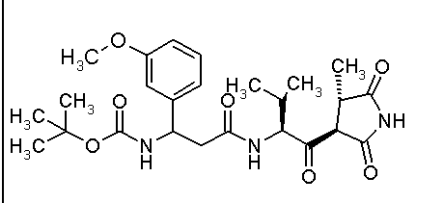
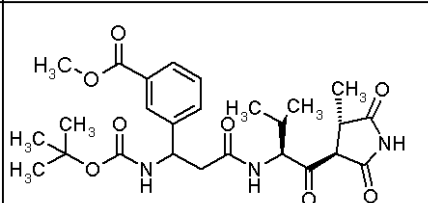
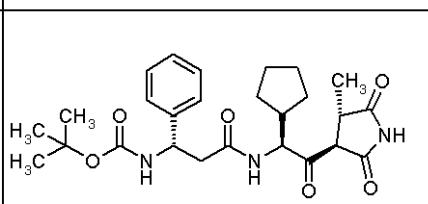
MS (ESI-) :  $m/z$  = 278 (M-H)<sup>-</sup>

HPLC (方法14) :  $R_t$  = 4.27分

【0148】

包括指示Dに従い、以下の化合物(実施例153Aないし170A)を得ることが可能である：

【表 2 6】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
153A		517.58	MS (ESI+), m/z: 518 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 8): R <sub>t</sub> = 2.60 分
154A		504.54	MS (ESI-), m/z: 503 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 6): R <sub>t</sub> = 3.99 分
155A		565.67	MS (ESI+), m/z: 566 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 16): R <sub>t</sub> = 3.45 分
156A		489.57	MS (ESI+), m/z: 490 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 16): R <sub>t</sub> = 2.90 分
157A		517.58	MS (ESI+), m/z: 518 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 16): R <sub>t</sub> = 2.89 分
158A		485.58	MS (ESI-), m/z: 484 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.72 分

10

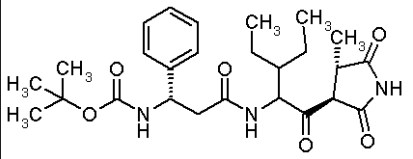
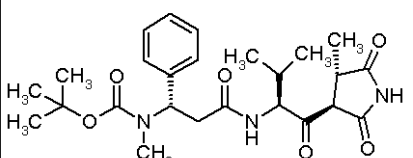
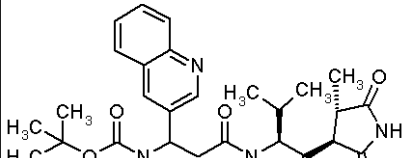
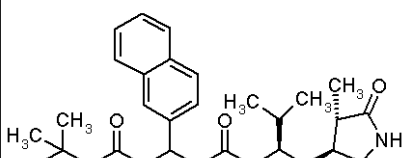
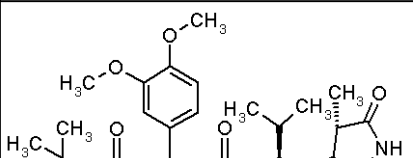
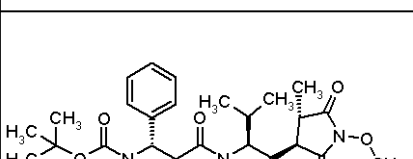
20

30

40

【 0 1 4 9 】

【表 27】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
159A		487.59	MS (ESI+), m/z: 488 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.73 分
160A		473.57	MS (ESI-), m/z: 472 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 12): R <sub>t</sub> = 3.20 分
161A		510.59	MS (ESI-), m/z: 509 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 3.99 分
162A		509.61	MS (ESI-), m/z: 508 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.77 分
163A		519.60	MS (ESI-), m/z: 518 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.36 分
164A		489.57	MS (ESI-), m/z: 488 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 4.19 分

10

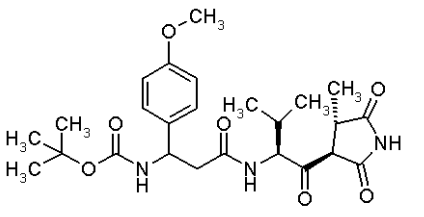
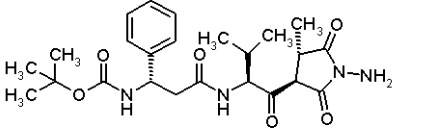
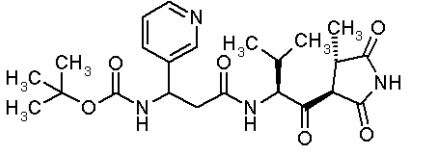
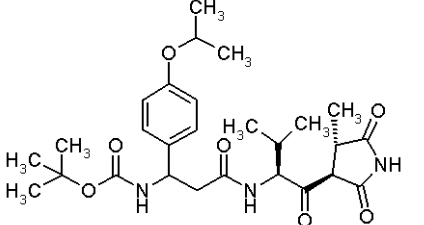
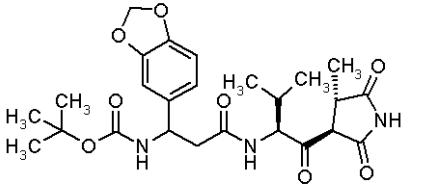
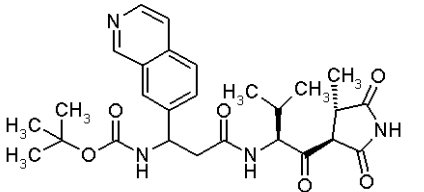
20

30

40

【 0 1 5 0 】

【表 28】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
165A		489.57	MS (ESI-), m/z: 488 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.36 分
166A		474.56	MS (ESI-), m/z: 473 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 2.55 分
167A		460.53	MS (ESI+), m/z: 461 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 5): R <sub>t</sub> = 2.86 分
168A		517.63	MS (ESI-), m/z: 516 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 14): R <sub>t</sub> = 4.42 分
169A		503.56	MS (ESI+), m/z: 504 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 14): R <sub>t</sub> = 4.05 分
170A		510.59	MS (ESI+), m/z: 511 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 21): R <sub>t</sub> = 2.50 分

10

20

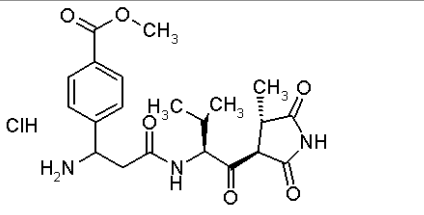
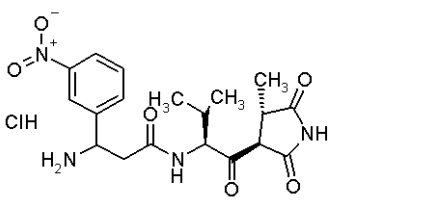
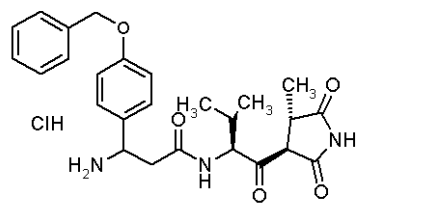
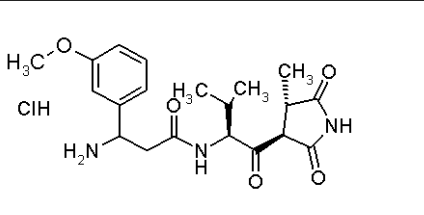
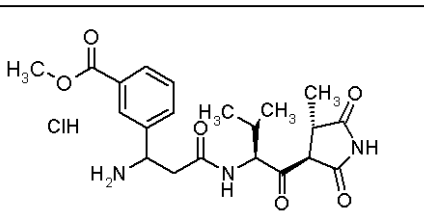
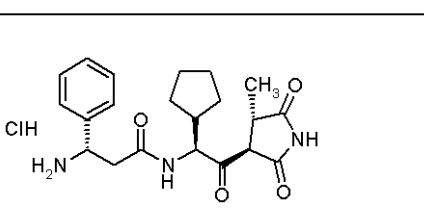
30

40

## 【0151】

包括指示 E に従い、以下の化合物（実施例 171A ないし 188A）をそれらの塩酸塩形態で得ることが可能である：

【表 29】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
171A		417.47	MS (ESI-), m/z: 416 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 5): R <sub>t</sub> = 2.23 分
172A		404.43		
173A		465.55	MS (ESI-), m/z: 464 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 2.63 分
174A		389.46	MS (ESI+), m/z: 390 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 2.14 および 2.25 分
175A		417.47		
176A		385.47	MS (ESI-), m/z: 384 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 1.90 分

10

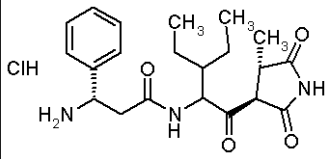
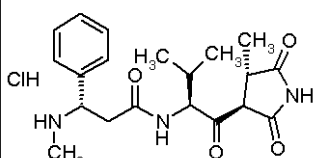
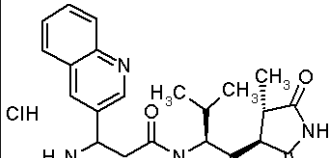
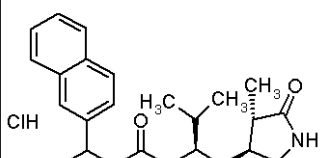
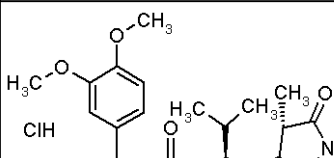
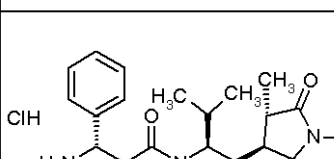
20

30

40

【 0 1 5 2 】

【表 30】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
177A		387.48		
178A		373.46	MS (ESI-), m/z: 372 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 12): R <sub>t</sub> = 1.33 分
179A		410.48		HPLC (方法 9): R <sub>t</sub> = 2.79 分
180A		409.49	MS (ESI-), m/z: 408 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 2.14 + 2.23 分
181A		419.48		HPLC (方法 9): R <sub>t</sub> = 2.80 分
182A		389.46	MS (ESI-), m/z: 388 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 3.17 分

10

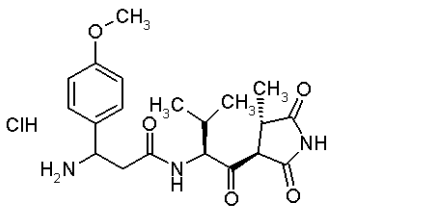
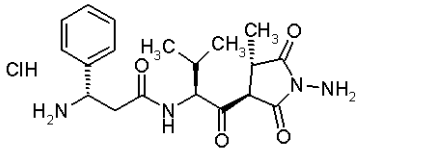
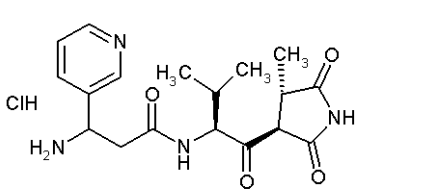
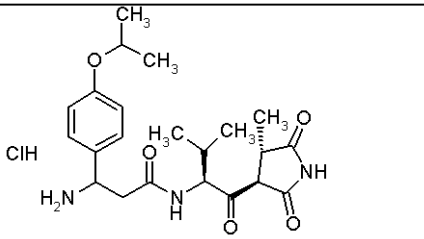
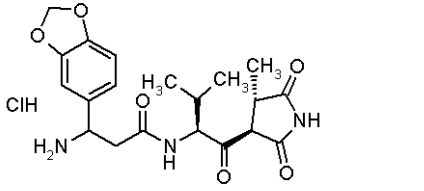
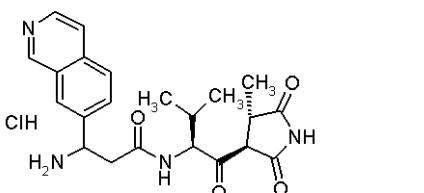
20

30

40

【 0 1 5 3 】

【表 3 1】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
183A		389.46		HPLC (方法 9) : $R_t = 2.86$ 分
184A		374.44		
185A		360.42	MS (ESI+), m/ z: 361 (M+H) <sup>+</sup>	
186A		417.51	MS (ESI-), m/ z: 416 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 9) : $R_t = 2.97$ 分
187A		403.44	MS (ESI-), m/ z: 402 (M-H) <sup>-</sup>	HPLC (方法 14) ): $R_t = 2.40$ 分
188A		410.48		

10

20

30

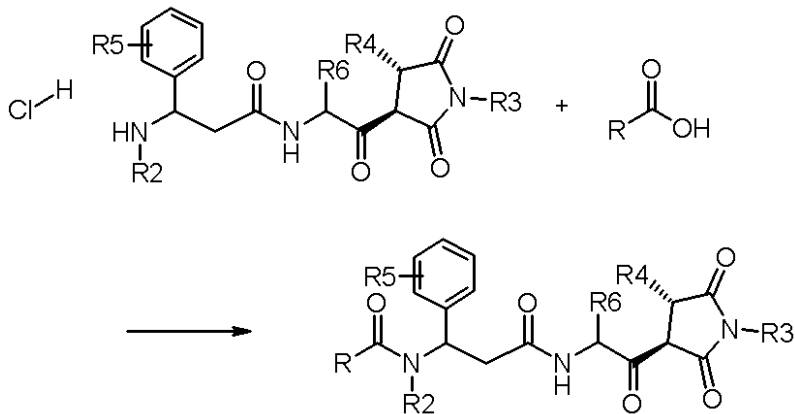
40

## 【 0 1 5 4 】

## 製造実施例：

包括指示 K：カルボン酸誘導体を用いるアシルアルキルアミノ置換 3 - [ 2 - アミノ - アルカノイル ] - 2, 5 - ピロリジンジオン塩酸塩誘導体のアシル化

## 【化46】



10

## 【0155】

無水N,N-ジメチルホルムアミドまたはN,N-ジメチルホルムアミドとジクロロメタンの1:1混合物中の、アミン塩酸塩(1.0当量)、カルボン酸(1.2ないし1.3当量)およびHATU(1.2-1.4当量)の混合物の溶液(0.02-0.2mol/l)を、N,N-ジメチルホルムアミドまたはN,N-ジメチルホルムアミドとジクロロメタンの1:1混合物中のジイソプロピルエチルアミン(2.5ないし3.5当量)の0.2-1.0モル濃度溶液と、1時間かけて0 で混合する。添加が終わったとき、反応混合物をさらに30分間0 で攪拌し、室温で終夜攪拌し、減圧下で濃縮する。生成物は、シリカゲルのクロマトグラフィー(移動相:シクロヘキサン/酢酸エチル混合物またはジクロロメタンとエタノールの混合物)により、またはRP-HPLC(移動相:水とアセトニトリルの変動勾配)、あるいは両方法の組合せにより、得ることができる。

20

## 【0156】

あるいは、反応は、以下の方法に従っても行い得る:

無水ジクロロメタンまたはN,N-ジメチルホルムアミドとジクロロメタン(0.02-0.2mol/l)の混合物中のアミン塩酸塩(1.0当量)、カルボン酸(1.2ないし1.3当量)、トリエチルアミン(2.4-3当量)およびHOBt(2.4-3当量)の混合物を、最後にEDC1.2当量と混合する。反応混合物を室温で攪拌し(2時間ないし終夜)、その後減圧下で濃縮する。残渣を酢酸エチルまたはジクロロメタンに溶かし、有機相を水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮する。生成物は、シリカゲルのクロマトグラフィー(移動相:シクロヘキサン/酢酸エチル混合物またはジクロロメタンとエタノールの混合物)またはRP-HPLC(移動相:水とアセトニトリルの変動勾配)により、あるいは両方法の組合せにより、精製できる。

30

## 【0157】

包括指示L:固相支持合成

アルデヒド樹脂(Nova Biochem)(0.78mmol/g)を、トルエン/オルト蟻酸トリメチル(1:1ないし4:1)に懸濁し、対応するベータ-アミノ酸メチルエステル(2.5-3当量)と室温で混合し、終夜震盪する。樹脂をN,N-ジメチルホルムアミドで2回洗浄し、N,N-ジメチルホルムアミドに懸濁し、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム(2-5当量)と室温で混合する。30分間室温で震盪した後、反応混合物を氷酢酸(100当量)と、-40 ないし室温でゆっくりと混合し、場合により再度室温に温め、少なくとも1時間震盪する。樹脂を水、メタノール、ジクロロメタン/10%N,N-ジイソプロピルエチルアミン、メタノール、ジクロロメタンおよびジエチルエーテルで繰り返し洗浄し、乾燥させる。樹脂をジクロロメタンに懸濁し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(10-20当量)および対応する塩化カルボニル(5当量)と共に、室温で1-2時間震盪する。樹脂をメタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、ジクロロメタンおよびジエチルエーテルで繰り返し洗浄し、乾燥させる。加水分解の

40

50

ために、樹脂をメタノール/ジオキサン(1:2)中の水酸化カリウム(30当量)の溶液(30mg水酸化カリウム/ml溶液)と混合し、室温で3時間震盪する。続いて、樹脂を水、メタノール、ジクロロメタン/氷酢酸、ジクロロメタン、ジクロロメタン/N,N-ジイソプロピルエチルアミン、メタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、ジクロロメタンおよびジエチルエーテルで洗浄する。樹脂をN,N-ジメチルアセトアミド中の(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)ビスジメチルアミノメチリウムフルオロホウ酸塩(5当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(20当量)と室温で1時間震盪し、N,N-ジメチルアセトアミドで2回洗浄し、新しく製造した(3R,4S)-3-[(2S)-2-アミノ-3-メチルブタノイル]-4-メチル-2,5-ピロリジンジオン塩酸塩(1.5-2当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(20当量)の溶液と混合し、室温で3時間震盪する。最後に、樹脂をメタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、水、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、ジクロロメタンおよびジエチルエーテルで繰り返し洗浄し、乾燥させる。残渣をトリフルオロ酢酸またはジクロロメタン中の50%強度トリフルオロ酢酸と、室温ないし50℃で、30分間ないし3時間震盪する。粗生成物溶液を濾過し、乾燥するまで蒸発させ、水/アセトニトリル勾配を使用する逆相HPLCにより精製する。これに代わる手段は、シリカゲルのクロマトグラフィー(移動相:ジクロロメタンとメタノールの混合物)である。

10

## 【0158】

カルボン酸誘導体を用いる3-[2-アミノ-アルカノイル]-2,5-ピロリジンジオン塩酸塩誘導体(包括指示D)もしくはアシルアルキルアミノ-置換3-[2-アミノアルカノイル]-2,5-ピロリジンジオン塩酸塩誘導体(包括指示K)、または固相支持合成(包括指示L)についての上記の指示に従い、以下の化合物を得ることが可能である。

20

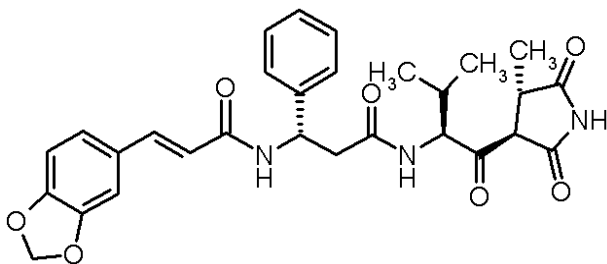
## 【0159】

## 実施例1

(2E)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{(1S)-3-[(1S)-2-メチル-1-{[(3R,4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-3-ピロリジニル]カルボニル}プロピル)アミノ}-3-オキソ-1-フェニルプロピル}-2-プロペンアミド

## 【化47】

30



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 11.34 (s, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.46-7.38 (m, 5 H), 7.35-7.29 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 6.07 (s, 2 H), 5.47-5.30 (m, 1 H), 4.61 (dd, 1 H), 3.91 (d, 1 H), 2.95-2.90 (m, 1 H), 2.80 (dd, 1 H), 2.69 (dd, 1 H), 2.32-2.25 (m, 1 H), 1.08 (d, 3 H), 0.79 (d, 3 H), 0.74 (d, 3 H)

40

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 534 (M + H<sup>+</sup>) (100)

HPLC (方法4):  $R_t$  = 2.34分

## 【0160】

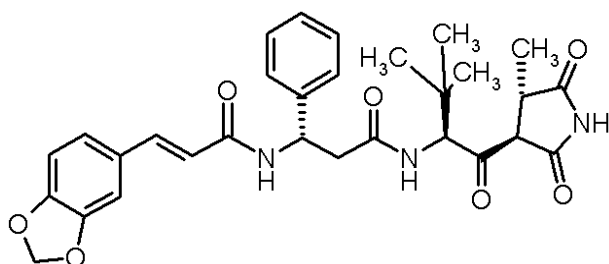
## 実施例2

(2E)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{(1S)-3-[(1S)-2,2-ジメチル-1-{[(3R,4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-3-ピロリジニル]カルボニル}プロピル)アミノ}-3-オキソ-1-フェニルプロピ

50

ル} - 2 - プロペンアミド

【化 4 8】



$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 11.40 (s, 1 H), 8.46 (d, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 7.35-6.90 (m, 9 H), 6.50 (d, 1 H), 6.07 (s, 2 H), 5.37-5.25 (m, 1 H), 4.39 (br. d, 1 H), 3.85-3.75 (m, 1 H), 2.90-2.63 (m, 3 H), 1.09 (d, 3 H), 0.92 (s, 9 H)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 548 (M + H<sup>+</sup>) (100)

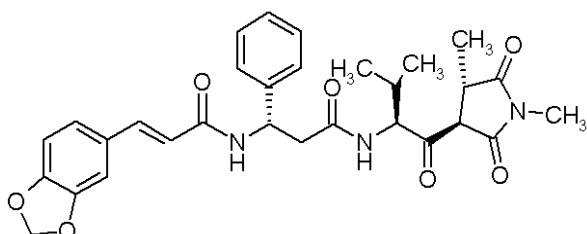
HPLC (方法 8):  $R_t$  = 2.45 分

【0161】

#### 実施例 3

(2E) - 3 - (1,3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル) - N - { (1S) - 3 - [ (1S) - 1 - { [ (3R,4S) - 1,4 - ジメチル - 2,5 - ジオキソ - 3 - ピロリジニル ] カルボニル } - 2 - メチルプロピル) アミノ ] - 3 - オキソ - 1 - フェニルプロピル} - 2 - プロペンアミド

【化 4 9】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 8.45 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.36-7.25 (m, 5 H), 7.22-7.18 (m, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 6.06 (s, 2 H), 5.38-5.28 (m, 1 H), 4.66 (dd, 1 H), 3.88 (d, 1 H), 3.00-2.92 (m, 1 H), 2.82 (s, 3 H), 2.78-2.65 (m, 2 H), 2.33-2.27 (m, 1 H), 1.10 (d, 3 H), 0.80 (d, 3 H), 0.76 (d, 3 H)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 548 (M + H<sup>+</sup>) (100)

HPLC (方法 5):  $R_t$  = 2.34 分

【0162】

#### 実施例 4

(2E) - 3 - (1,1' - ビフェニル - 4 - イル) - N - { (1S) - 3 - [ (1S) - 2 - メチル - 1 - { [ (3R,4S) - 4 - メチル - 2,5 - ジオキソ - 3 - ピロリジニル ] カルボニル } プロピル) アミノ ] - 3 - オキソ - 1 - フェニルプロピル} - 2 - プロペンアミド

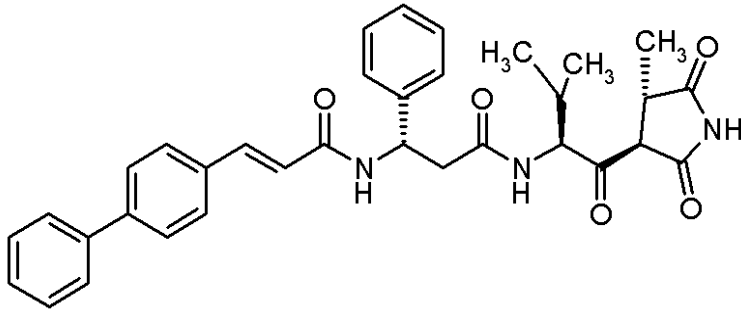
10

20

30

40

## 【化50】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 11.33 (s, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.76-7.61 (m, 7 H), 7.50-7.21 (m, 8 H), 6.70 (s, 2 H), 5.40-5.30 (m, 1 H), 4.63 (d, 1 H), 3.92 (d, 1 H), 2.95-2.89 (m, 1 H), 2.82 (dd, 1 H), 2.70 (dd, 1 H), 2.32-2.28 (m, 1 H), 1.09 (d, 3 H), 0.80 (d, 3 H), 0.75 (d, 3 H)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  (%) = 566 ( $M+H^+$ ) (100)

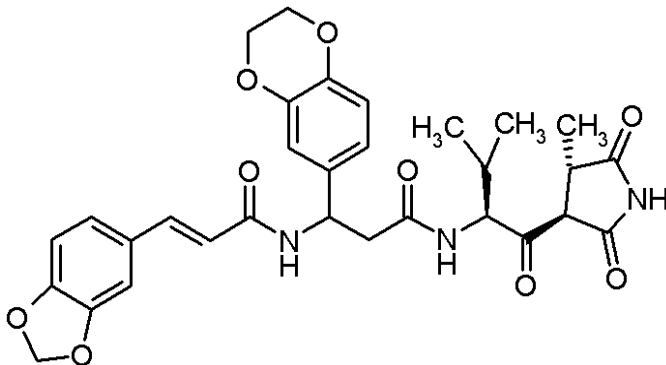
HPLC (方法4):  $R_t$  = 2.68分

## 【0163】

## 実施例5

(2E)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-N-{1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-[(1S)-2-メチル-1-{[(3R,4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-3-ピロリジニル]カルボニル}プロピル)アミノ]-3-オキソプロピル}-2-プロペンアミド

## 【化51】



$^1\text{H-NMR}$  (2ジアステレオ異性体, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.41 (br. s, 1 H), 8.01 (br. d, 1 H), 7.56-7.48 (m, 1 H), 7.01-6.96 (m, 2 H), 6.85-6.75 (m, 3 H), 6.34 (d, 0.5 H), 6.28 (d, 0.5 H), 6.00 (s, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 5.61-5.59 (m, 1 H), 5.50-5.46 (m, 1 H), 4.81 (dd, 0.5 H); 4.70 (dd, 0.5 H), 4.20-4.16 (m, 4 H), 3.98-3.93 (m, 1.5 H), 3.48-3.33 (m, 0.5 H), 3.30-3.29 (m, 0.5 H), 2.94-2.88 (m, 1.5 H), 2.49-2.35 (m, 1 H), 1.24 (d, 1.5 H), 1.17 (d, 1.5 H), 0.93 (d, 1.5 H), 0.82 (d, 1.5 H), 0.75 (d, 1.5 H), 0.69 (d, 1.5 H)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 592 ( $M+H^+$ )

## 【0164】

## 実施例6

(2E)-N-{1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-3-[(1S)-2-メチル-1-{[(3R,4S)-4-メチル-2,5-ジオキソ-3-ピロリジニル]カルボニル}プロピル)アミノ]-3-オキソプロピル}-3-フェニル-2-プロペンアミド

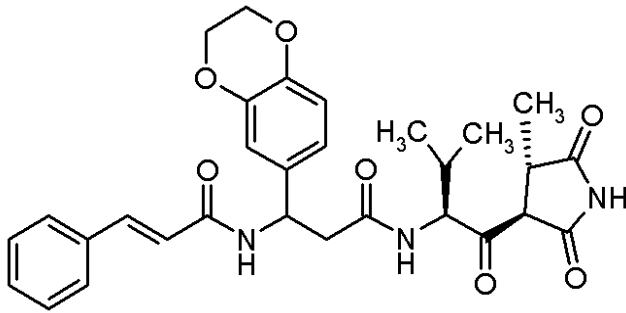
10

20

30

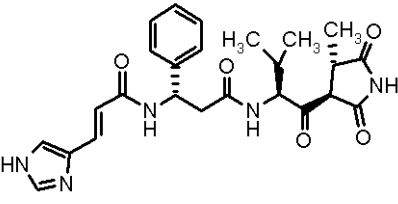
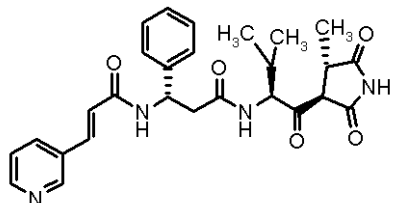
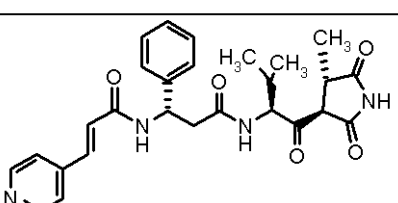
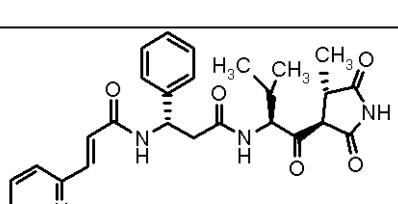
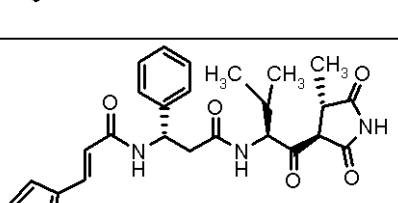
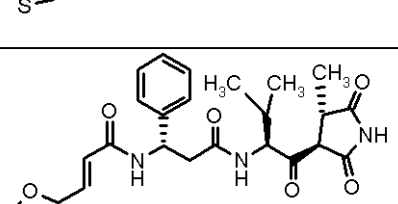
40

【化 5 2】



【 0 1 6 5 】

【表 3 2】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
7		479.53	MS (ES+), m/z (%) : 480 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 2.41 分
8		490.56	MS (ES+), m/z (%) : 491 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 2.83 分
9		490.56	MS (ES+), m/z (%) : 491 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 2.59 分
10		490.56	MS (ES+), m/z (%) : 491 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 3.12 分
11		495.60	MS (ES+), m/z (%) : 496 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 3.74 分
12		479.53	MS (ES+), m/z (%) : 480 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 3.62 分

10

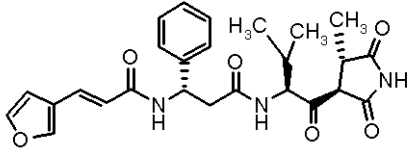
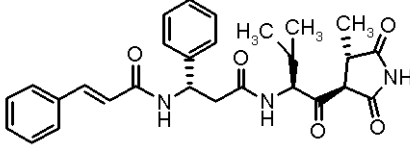
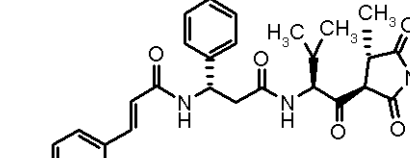
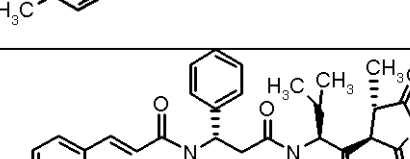
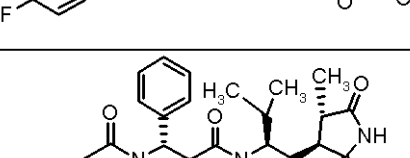
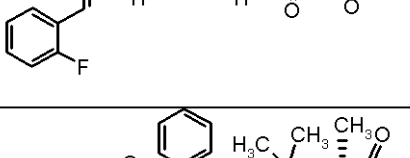
20

30

40

【 0 1 6 6 】

【表 3 3】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
13		479.53	MS (ES+), m/z (%) : 480 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 3.59 分
14		489.57	MS (ES+), m/z (%) : 490 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 3.83 分
15		503.60	MS (ES+), m/z (%) : 504 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 4.00 分
16		507.56	MS (ES+), m/z (%) : 508 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 3.88 分
17		507.56	MS (ES+), m/z (%) : 508 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 3.88 分
18		519.59	MS (ES+), m/z (%) : 520 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 3.86 分

10

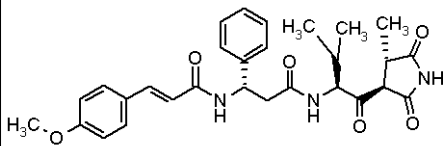
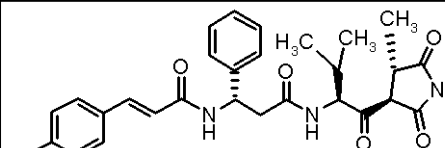
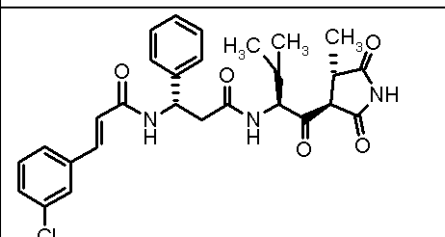
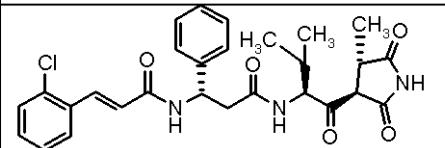
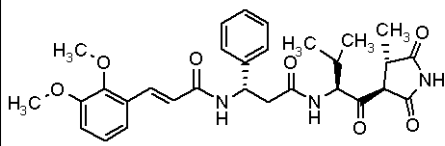
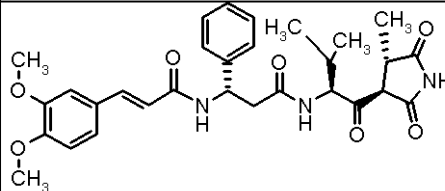
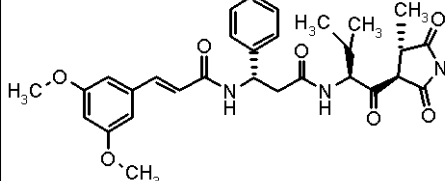
20

30

【 0 1 6 7 】

40

【表 3 4】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
19		519.59	MS (ES+), m/z (%) : 520 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 3.81 分
20		524.01	MS (ES+), m/z (%) : 524 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 4.07 分
21		524.01	MS (ES+), m/z (%) : 524 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 4.06 分
22		524.01	MS (ES+), m/z (%) : 524 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 4.00 分
23		549.62	MS (ES+), m/z (%) : 550 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 3.81 分
24		549.62	MS (ES+), m/z (%) : 550 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 3.64 分
25		549.62	MS (ES+), m/z (%) : 550 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 3.90 分

10

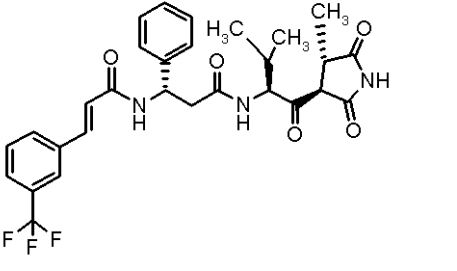
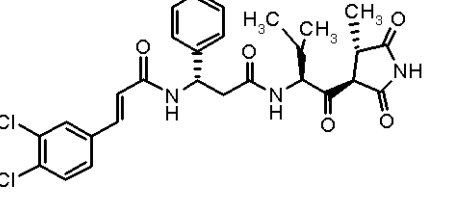
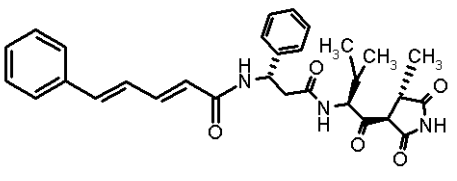
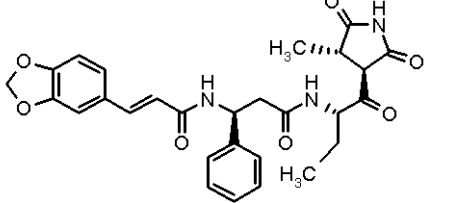
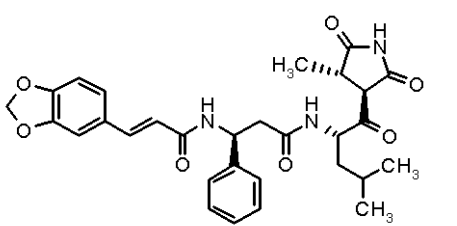
20

30

40

【 0 1 6 8 】

【表 3 5】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
26		557.57	MS (ES+), m/z (%) : 558 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 4.17 分
27		558.46	MS (ES+), m/z (%) : 558 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 4.29 分
28		515.61	MS (ES+), m/z (%) : 516 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 6) : Rt = 4.11 分
29		519.55	MS (ES+), m/z (%) : 520 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 5) : Rt = 3.63 分
30		547.60	MS (ES+), m/z (%) : 548 (M+H) <sup>+</sup> (100)	HPLC (方法 5) : Rt = 3.98 分

10

20

30

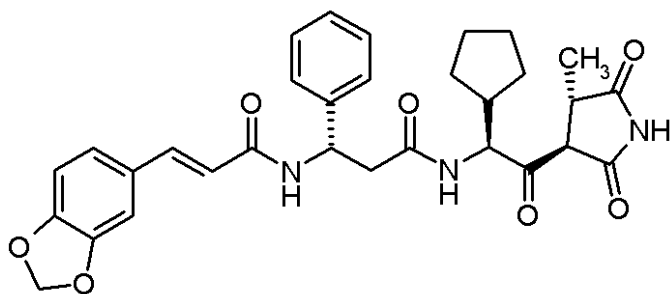
## 【 0 1 6 9 】

## 実施例 3 1

(2E)-3-(2H-ベンゾ[d]1,3-ジオキサラン-5-イル)-N-((1S)-2-{N-[(1S)-2-((4S,3R)-4-メチル-2,5-ジオキサゾリジン-3-イル)-1-シクロペンチル-2-オキソエチル]カルバモイル}-1-フェニルエチル)プロパン-2-エンアミド

40

## 【化53】



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 11.33 (s, 1 H), 8.49 (br. s, 1 H), 8.40 (br. d, 1 H), 7.37-7.18 (m, 6 H), 7.12 (s, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 6.06 (s, 2 H), 5.48-5.27 (m, 1 H), 4.52 (t, 1 H), 3.89 (m, 1 H), 2.91-2.78 (m, 2 H), 2.69-2.60 (m, 1 H), 2.48-2.27 (m, 1 H), 1.60-1.32 (m, 6 H), 1.26-1.03 (m, 3 H), 1.05 (d, 2 H)

MS (ESI+):  $m/z$  = 560 ( $M + H^+$ )

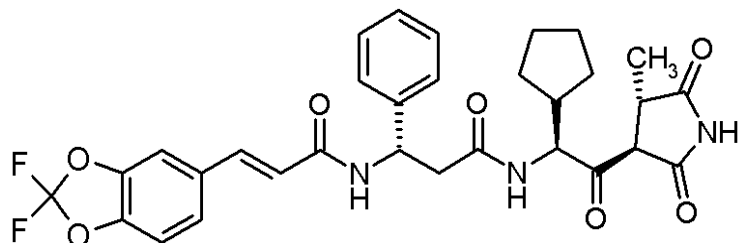
HPLC (方法22):  $R_t$  = 4.15分

【0170】

## 実施例32

(2E)-N-((1S)-2-{N-[(1S)-2-((4S,3R)-4-メチル-2,5-ジオキサゾリジン-3-イル)-1-シクロペンチル-2-オキソエチル]カルバモイル}-1-フェニルエチル)-3-(2,2-ジフルオロベンゾ[3,4-d]1,3-ジオキソレン-5-イル)プロパ-2-エンアミド

【化54】



$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 11.34 (s, 1 H), 8.57 (br. s, 1 H), 8.29 (br. d, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.50-7.12 (m, 7 H), 6.67 (br. d, 1 H), 5.43-5.24 (m, 1 H), 4.63-4.41 (m, 1 H), 4.40-4.20 (m, 1 H), 3.88 (d, 1 H), 2.97-2.57 (m, 3 H), 2.41-2.12 (m, 1 H), 1.54-1.28 (m, 6 H), 1.28-0.97 (m, 5 H)

MS (ESI+):  $m/z$  = 596.3 ( $M + H^+$ )

HPLC (方法19):  $R_t$  = 4.24分

【0171】

## 実施例33

(2E)-N-((1S)-2-{N-[(1S)-2-((4S,3R)-4-メチル-2,5-ジオキサゾリジン-3-イル)-1-シクロペンチル-2-オキソエチル]カルバモイル}-1-フェニルエチル)-3-(4-シアノフェニル)プロパ-2-エンアミド

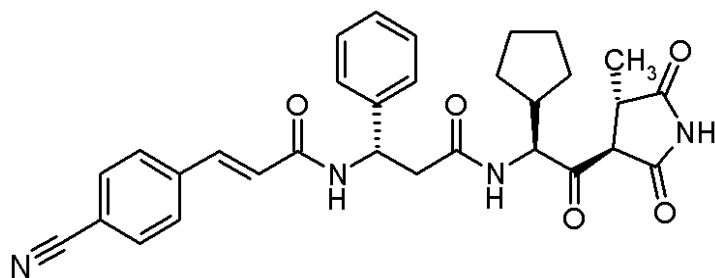
10

20

30

40

## 【化55】



$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 11.31 (s, 1 H), 8.70-8.56 (m, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 7.87 (d, 2 H), 7.72 (d, 2 H), 7.50-7.16 (m, 6 H), 6.80 (d, 1 H), 5.34 (dd, 1 H), 4.57-4.22 (m, 1 H), 3.87 (m, 1 H), 2.93-2.61 (m, 3 H), 2.46-2.17 (m, 2 H), 1.61-1.29 (m, 6 H), 1.28-0.96 (m, 4 H)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 541 ( $M + H^+$ )

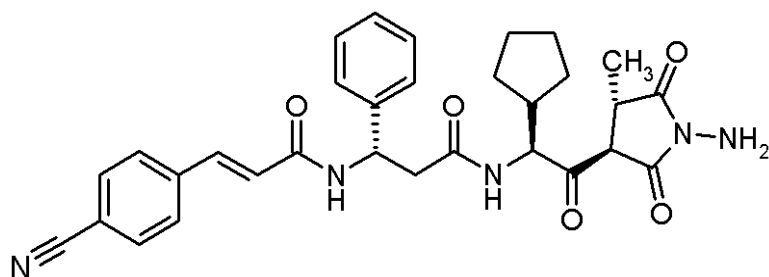
HPLC (方法19):  $R_t$  = 4.10分

【0172】

## 実施例34

(2E)-N-((1S)-2-{N-[(1S)-2-((4S,3R)-1-アミノ-4-メチル-2,5-ジオキサゾリジン-3-イル)-1-シクロペンチル-2-オキソエチル]カルバモイル}-1-フェニルエチル)-3-(4-シアノフェニル)プロ

【化56】



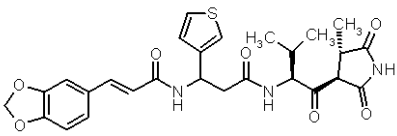
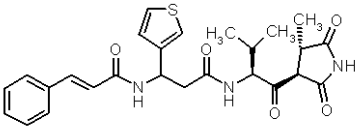
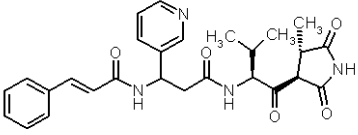
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  = 8.72-8.57 (m, 1 H), 8.54-8.23 (m, 1 H), 7.88 (d, 2 H), 7.72 (d, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.39-7.16 (m, 5 H), 6.81 (d, 1 H), 5.43-5.27 (m, 1 H), 4.53-4.31 (m, 1 H), 3.71 (d, 1 H), 2.94-2.63 (m, 3 H), 2.42-2.23 (m, 2 H), 2.04-1.93 (m, 1 H), 1.67-1.32 (m, 6 H), 1.21-1.02 (m, 5 H)

MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  = 556 ( $M + H^+$ )

HPLC (方法19):  $R_t$  = 4.08分

【0173】

【表 3 6】

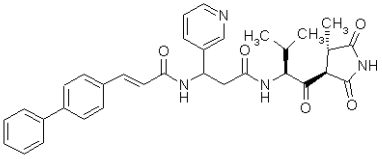
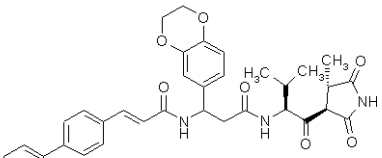
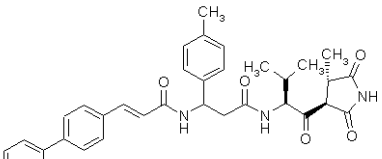
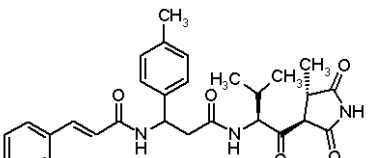
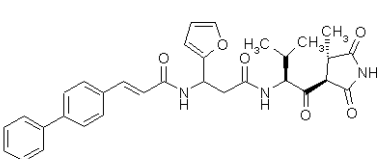
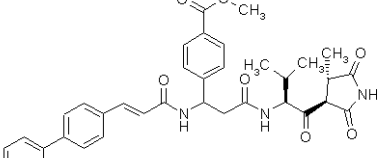
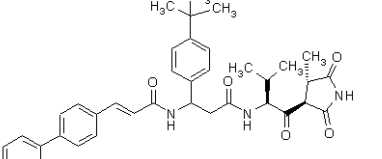
実施例	構造	MW	MS	HPLC
35		539.61	MS (ESI+), m/z: 540 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9) : R <sub>t</sub> = 3.97 分
36		495.60	MS (ESI+), m/z: 496 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9) : R <sub>t</sub> = 4.04 分
37		490.56	MS (ESI+), m/z: 491 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 5) : R <sub>t</sub> = 2.74 および 2.78 分

10

20

【 0 1 7 4 】

【表 3 7】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
38		566.66	MS (ESI+), m/z: 567 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 5) R <sub>t</sub> = 3.37 分
39		623.70	MS (ESI+), m/z: 624 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 5) R <sub>t</sub> = 4.30 分
40		579.69	MS (ESI+), m/z: 580 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9) R <sub>t</sub> = 4.60 分
41		503.60	MS (ESI+), m/z: 504 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9) R <sub>t</sub> = 4.19 分
42		555.63	MS (ESI+), m/z: 556 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9) R <sub>t</sub> = 4.40 分
43		623.70	MS (ESI+), m/z: 624 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9) R <sub>t</sub> = 4.45 分
44		621.77	MS (ESI+), m/z: 622 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 5) R <sub>t</sub> = 5.01 分

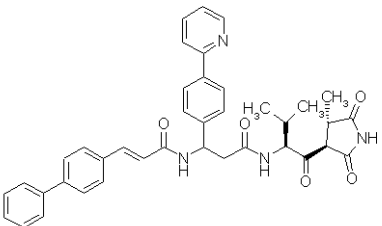
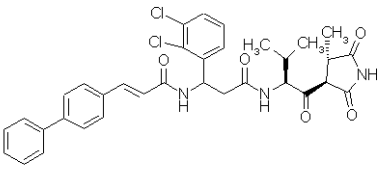
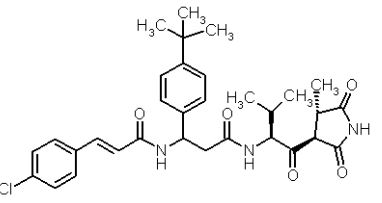
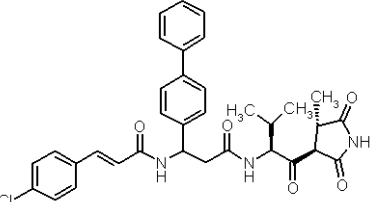
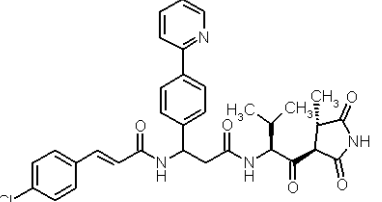
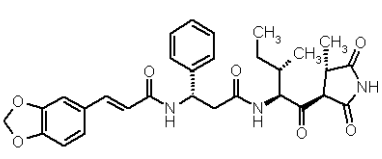
10

20

30

40

【表 3 8】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
45		642.75	MS (ESI+), m/z: 643 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 5): R <sub>t</sub> = 4.21 分
46		634.56	MS (ESI+), m/z: 634 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 5): R <sub>t</sub> = 4.79 分
47		580.12	MS (ESI+), m/z: 580 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 5): R <sub>t</sub> = 4.77 分
48		600.11	MS (ESI+), m/z: 600 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 5): R <sub>t</sub> = 4.65 分
49		601.10	MS (ESI+), m/z: 601 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 14): R <sub>t</sub> = 4.13 分
50		547.61	MS (ESI+), m/z: 548 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 12): R <sub>t</sub> = 2.92 分

10

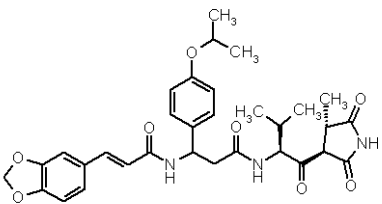
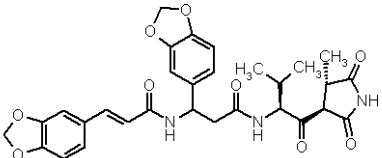
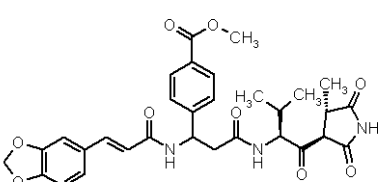
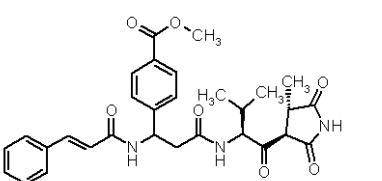
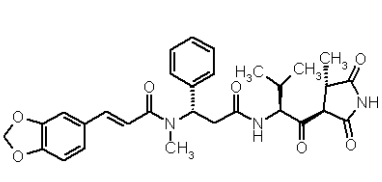
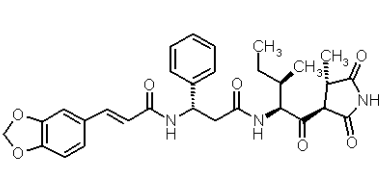
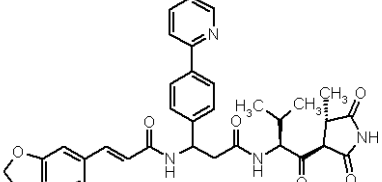
20

30

40

【 0 1 7 6 】

【表 3 9】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
51		591.66	MS (ESI+), m/z: 592 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 14): R <sub>t</sub> = 4.39 分
52		577.59	MS (ESI+), m/z: 578 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 10): R <sub>t</sub> = 2.88 分
53		591.61	MS (ESI+), m/z: 592 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 14): R <sub>t</sub> = 4.25 分
54		547.61	MS (ESI+), m/z: 548 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 6): R <sub>t</sub> = 3.84 分
55		547.61	MS (ESI+), m/z: 570 (M+Na) <sup>+</sup>	HPLC (方法 13): R <sub>t</sub> = 4.13 分
56		547.61	MS (ESI+), m/z: 548 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 12): R <sub>t</sub> = 2.99 分
57		610.66	MS (ESI+), m/z: 611 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 12): R <sub>t</sub> = 2.45 分

10

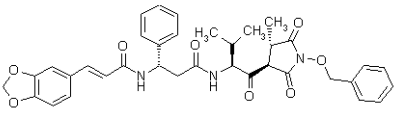
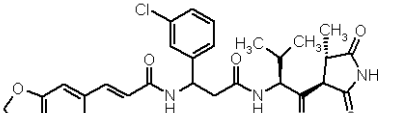
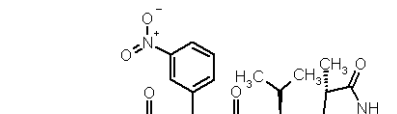
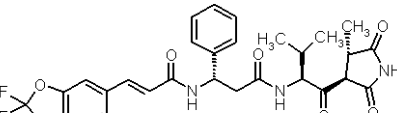
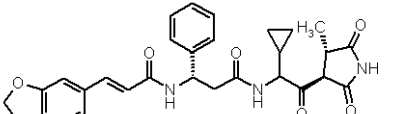
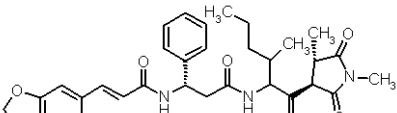
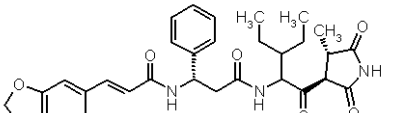
20

30

40

【 0 1 7 7 】

【表 40】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
58		639.70	MS (ESI+), m/z: 640 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 12): R <sub>t</sub> = 3.50 分
59		568.02	MS (ESI+), m/z: 568 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 16): R <sub>t</sub> = 2.99 分
60		578.58	MS (ESI+), m/z: 579 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 9): R <sub>t</sub> = 4.06 分
61		569.56	MS (ESI+), m/z: 570 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 14): R <sub>t</sub> = 4.47 分
62		531.56	MS (ESI+), m/z: 532 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 16): R <sub>t</sub> = 2.65 分
63		575.66	MS (ESI+), m/z: 576 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 16): R <sub>t</sub> = 3.29 分
64		561.63	MS (ESI+), m/z: 562 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 16): R <sub>t</sub> = 3.06 分

10

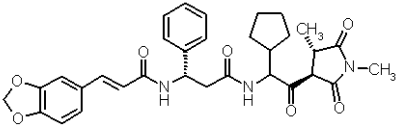
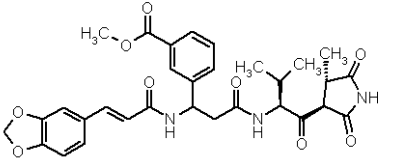
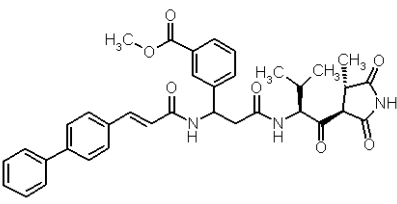
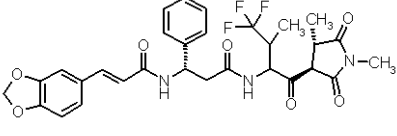
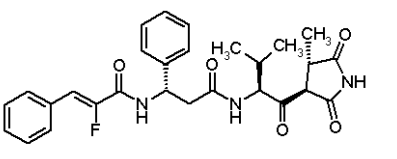
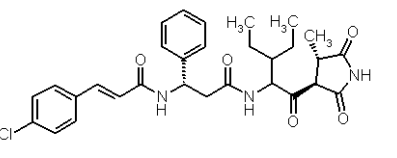
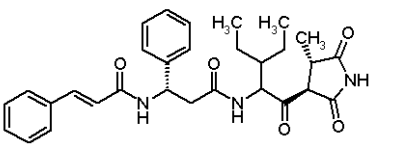
20

30

40

【 0 1 7 8 】

【表 4 1】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
65		573.64	MS (ESI+), m/z: 574 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.72 分
66		591.61	MS (ESI+), m/z: 592 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 14): R <sub>t</sub> = 4.33 分
67		623.70	MS (ESI+), m/z: 624 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.92 分
68		601.58	MS (ESI+), m/z: 602 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.68 分
69		507.56	MS (ESI+), m/z: 508 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.64 分
70		552.07	MS (ESI+), m/z: 552 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.84 分
71		517.62	MS (ESI+), m/z: 518 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.74 分

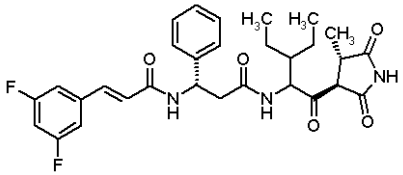
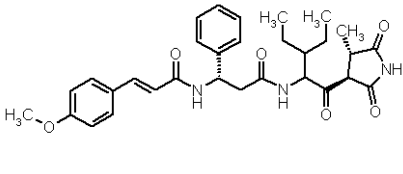
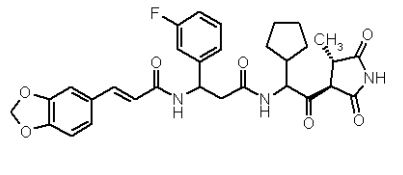
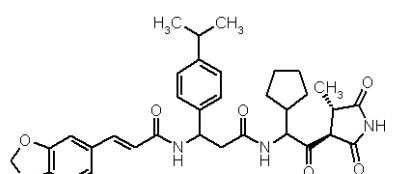
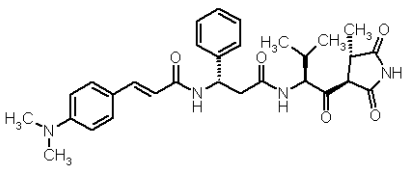
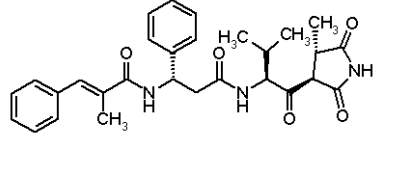
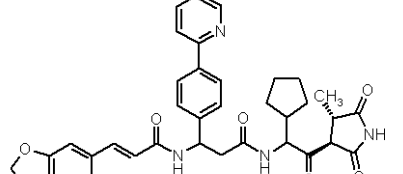
10

20

30

40

【表 4 2】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
72		553.60	MS (ESI+), m/z: 554 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.83 分
73		547.65	MS (ESI+), m/z: 548 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.75 分
74		577.61	MS (ESI+), m/z: 578 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.45 分
75		601.70	MS (ESI+), m/z: 602 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.62 分
76		532.64	MS (ESI+), m/z: 533 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.45 分
77		503.60	MS (ESI+), m/z: 504 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.57 分
78		636.70	MS (ESI+), m/z: 637 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.27 分

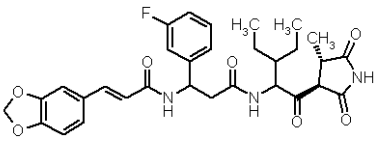
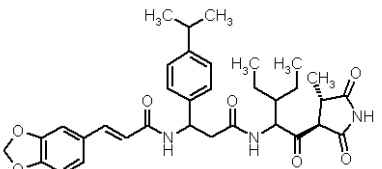
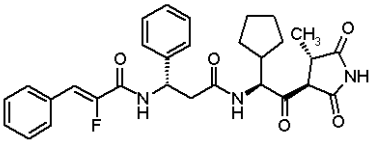
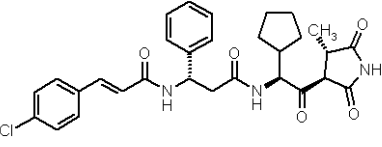
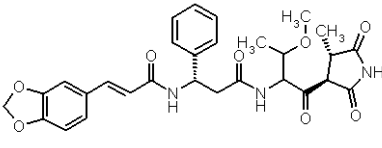
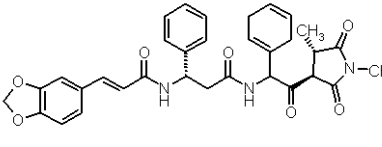
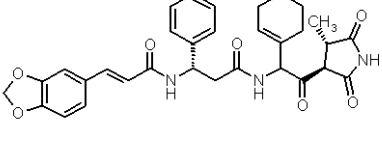
10

20

30

40

【表 4 3】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
79		579.62	MS (ESI+), m/z: 580 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 3.72 分
80		603.72	MS (ESI+), m/z: 604 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 17): R <sub>t</sub> = 4.09 分
81		533.60	MS (ESI+), m/z: 534 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 22): R <sub>t</sub> = 4.10 分
82		550.05	MS (ESI+), m/z: 550 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 4.22 分
83		549.58	MS (ESI+), m/z: 550 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 4.02 分
84		583.64	MS (ESI+), m/z: 584 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.70 分
85		571.63	MS (ESI+), m/z: 572 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.59 分

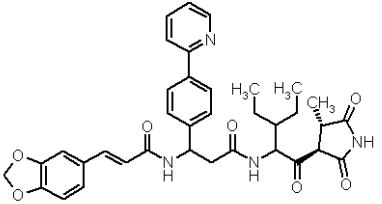
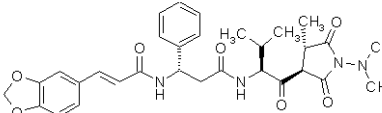
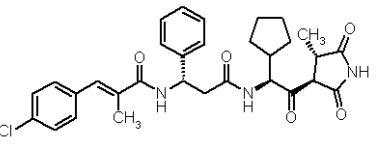
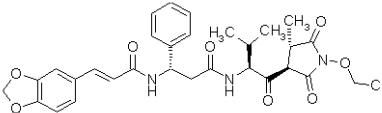
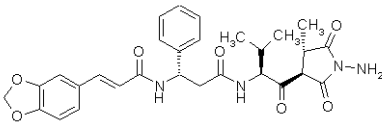
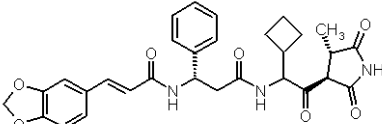
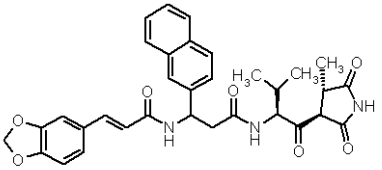
10

20

30

40

【表 4 4】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
86		638.72	MS (ESI+), m/z: 639 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.39 分
87		576.65	MS (ESI+), m/z: 577 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.60 分
88		564.08	MS (ESI+), m/z: 564 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.90 分
89		577.63	MS (ESI+), m/z: 578 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.73 分
90		548.59	MS (ESI+), m/z: 549 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 21): R <sub>t</sub> = 2.96 分
91		545.59	MS (ESI+), m/z: 546 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.37 分
92		583.64	MS (ESI+), m/z: 584 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 4.25 分

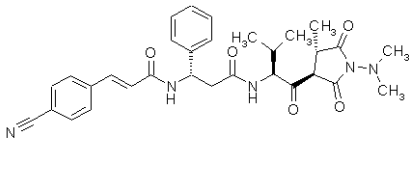
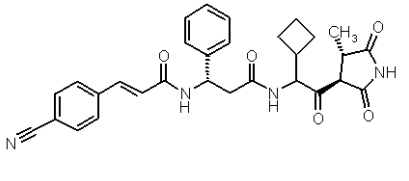
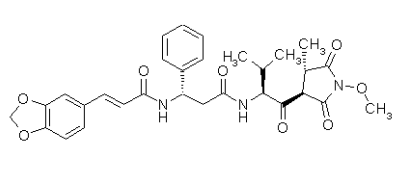
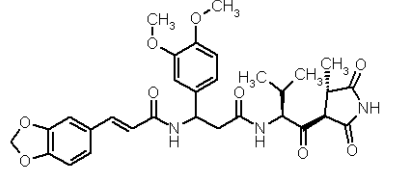
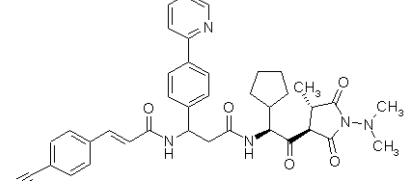
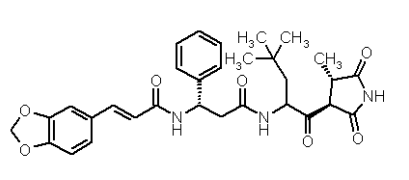
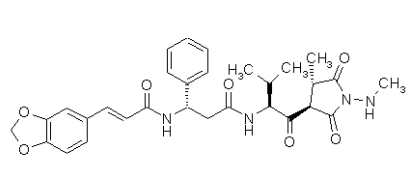
10

20

30

40

【表 4 5】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
93		557.65	MS (ESI+), m/z: 558 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 4.08 分
94		526.59	MS (ESI+), m/z: 527 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.48 分
95		563.60	MS (ESI+), m/z: 564 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.46 分
96		593.63	MS (ESI+), m/z: 594 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.16 分
97		660.77	MS (ESI+), m/z: 661 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 21): R <sub>t</sub> = 3.10 分
98		561.63	MS (ESI+), m/z: 562 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 4.19 分
99		562.62	MS (ESI+), m/z: 563 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 4.14 分

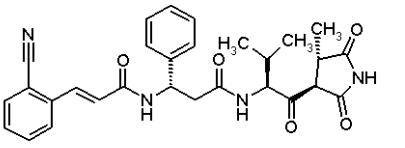
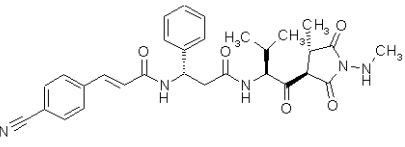
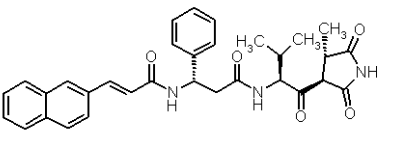
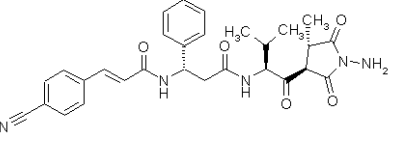
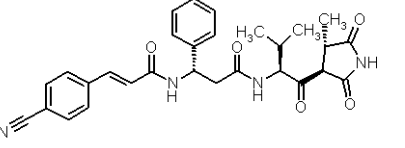
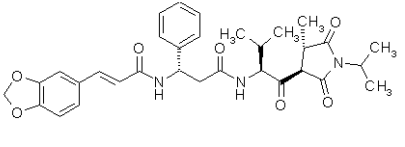
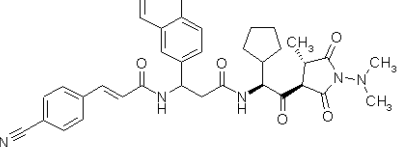
10

20

30

40

【表 4 6】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
100		514.58	MS (ESI+), m/z: 515 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 4.00 分
101		543.62	MS (ESI+), m/z: 544 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 21): R <sub>t</sub> = 3.09 分
102		539.63	MS (ESI+), m/z: 540 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 4.12 分
103		529.59	MS (ESI+), m/z: 530 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.17 分
104		514.58	MS (ESI+), m/z: 515 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.30 分
105		575.66	MS (ESI+), m/z: 576 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 21): R <sub>t</sub> = 3.52 分
106		633.75	MS (ESI+), m/z: 634 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.33 分

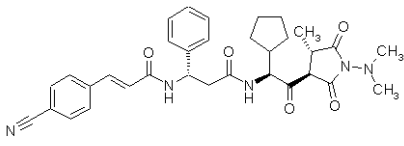
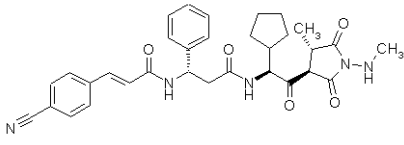
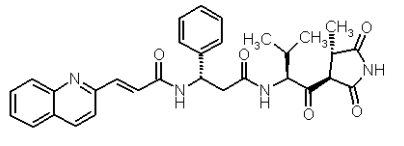
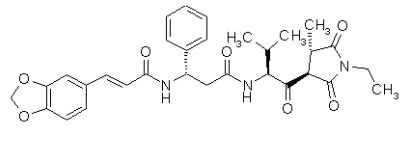
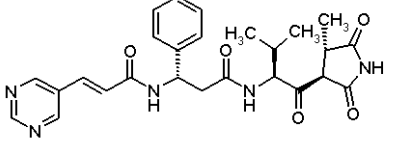
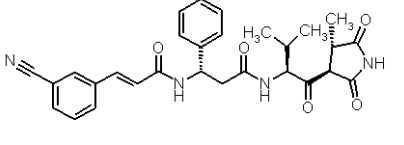
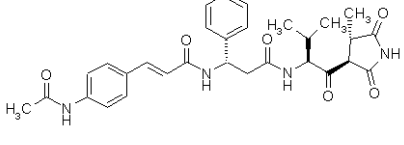
10

20

30

40

【表 4 7】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
107		583.69	MS (ESI+), m/z: 584 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.58 分
108		569.66	MS (ESI+), m/z: 570 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 2.76 分
109		540.62	MS (ESI+), m/z: 541 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.19 分
110		561.63	MS (ESI+), m/z: 562 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 18): R <sub>t</sub> = 3.58 分
111		491.55	MS (ESI+), m/z: 492 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 2.68 分
112		514.58	MS (ESI+), m/z: 515 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.25 分
113		546.62	MS (ESI+), m/z: 547 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 2.86 分

10

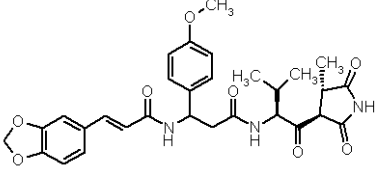
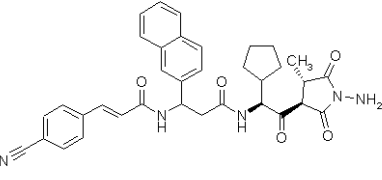
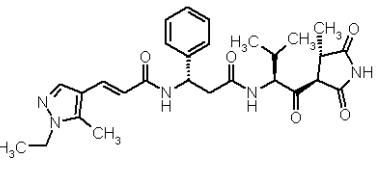
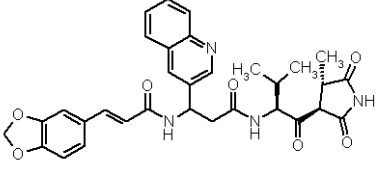
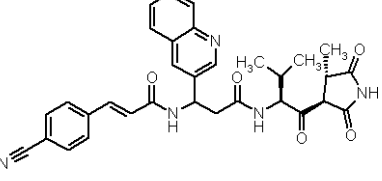
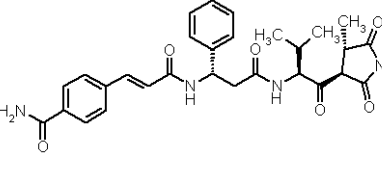
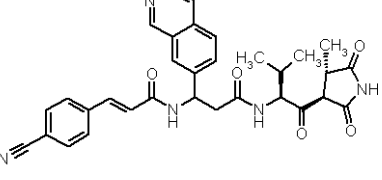
20

30

40

【 0 1 8 5 】

【表 4 8】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
114		563.60	MS (ESI+), m/z: 564 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 3.28 分
115		605.69	MS (ESI+), m/z: 606 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 2.85 分
116		521.62	MS (ESI+), m/z: 522 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 20): R <sub>t</sub> = 2.59 分
117		584.63	MS (ESI+), m/z: 585 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 21): R <sub>t</sub> = 2.81 分
118		565.63	MS (ESI+), m/z: 566 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 2.29 分
119		532.59	MS (ESI+), m/z: 533 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 21): R <sub>t</sub> = 2.58 分
120		565.63	MS (ESI+), m/z: 566 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 19): R <sub>t</sub> = 2.12 分

10

20

30

40

## 【 0 1 8 6 】

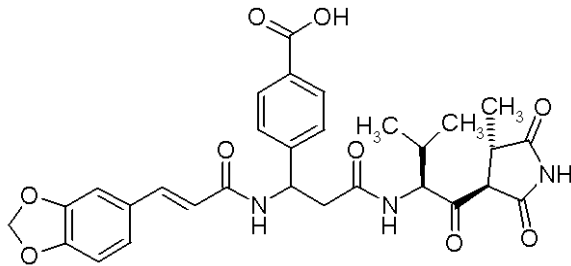
## 実施例 1 2 1

4 - ( 1 - ( ( 2 E ) - 3 - ( 2 H - ベンゾ [ 3 , 4 - d ] 1 , 3 - ジオキソレン - 5 - イ  
ル ) プロブ - 2 - エノイルアミノ ) - 2 - { N - [ ( 1 S ) - 2 - ( ( 4 S , 3 R ) - 4

50

-メチル-2,5-ジオキサゾリジン-3-イル)-1-(メチルエチル)-2-オキソエチル]カルバモイル}-エチル)安息香酸

【化57】



10

実施例53の安息香酸メチルエステル(240mg、0.41mmol)を、ジオキサソリン/水(1/1)混合物10mlに溶解し、その溶液を水酸化カリウム50mg(0.89mmol)と混合する。室温で2時間後、さらに水酸化カリウム25mgを添加し、さらに3時間撹拌を継続する。反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶かし、1N塩酸で酸性化する。生成物を結晶形態で得、濾過により単離する。これにより、生成物96mgを得る。

MS(ESI+):  $m/z = 578 (M + H^+)$

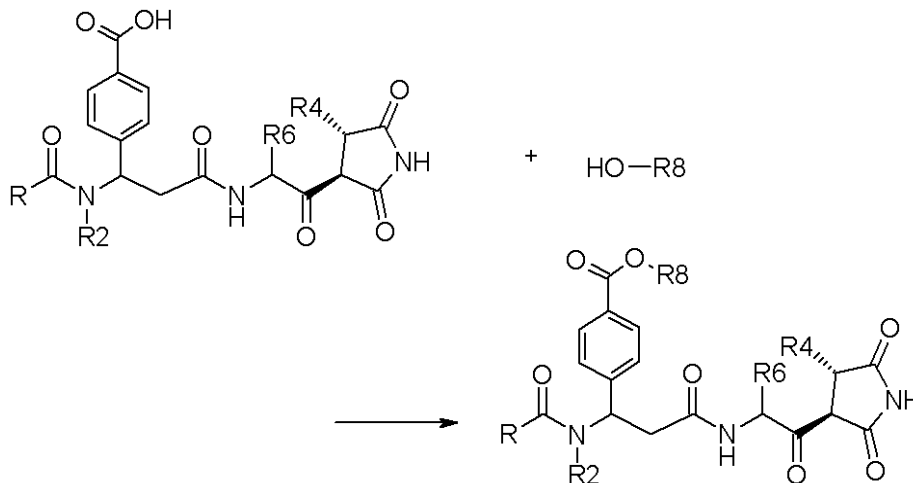
HPLC(方法14):  $R_t = 3.68$ 分

【0187】

包括指示M: 安息香酸エステルの製造

20

【化58】



30

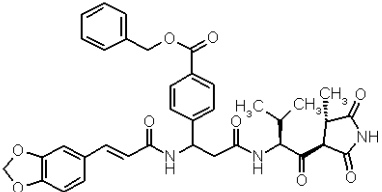
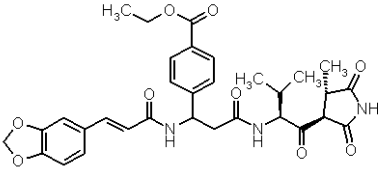
実施例121の安息香酸誘導体をジクロロメタンに溶解し、その溶液を2ないし3当量の対応するアルコールと混合する。あるいは、アルコールは、溶媒として使用できる。2.2当量の4-ジメチルアミノピリジンおよび1.1当量のEDCを溶液に添加する。反応混合物を室温で終夜撹拌し、濃縮する。生成物は、ジクロロメタンおよびジエチルエーテルによる処理で残渣から結晶化できる。ジクロロメタン/メタノール混合物を使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより、生成物をさらに精製する。

40

【0188】

包括指示Mに従って、以下の化合物(実施例122および123)を得ることが可能である:

【表 4 9】

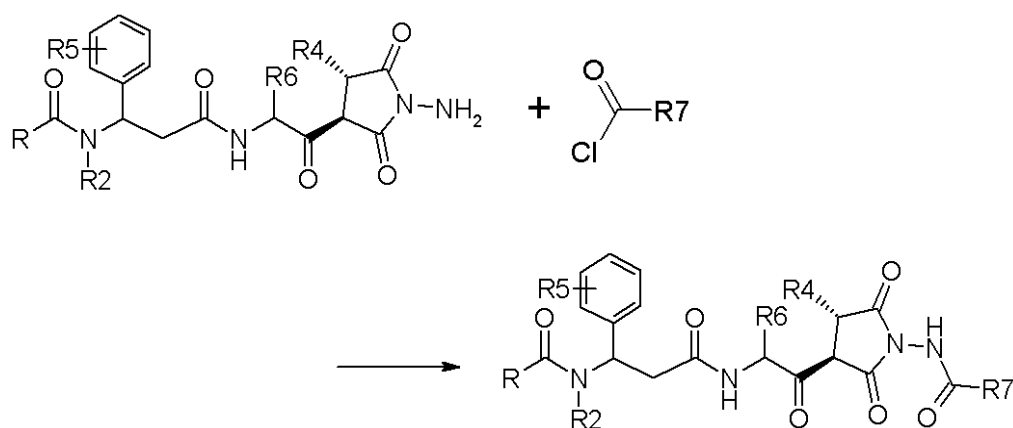
実施例	構造	MW	MS	HPLC
122		667.71	MS (ESI+), m/z: 668 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 14): R <sub>t</sub> = 4.52 分
123		605.64	MS (ESI+), m/z: 606 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法 14): R <sub>t</sub> = 4.22 分

10

## 【 0 1 8 9 】

包括指示 N : N - アミノピロリジンジオン誘導体のアシル化

## 【化 5 9】



20

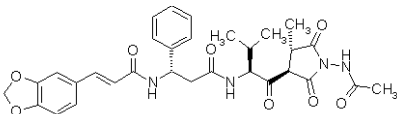
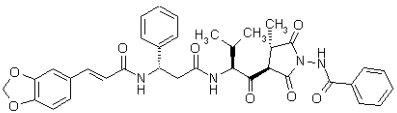
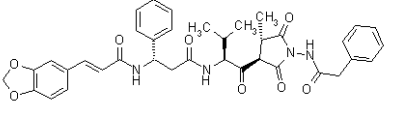
30

N - アミノピロリジンジオン誘導体をピリジン (約 0.1 mol/l) に溶解し、その溶液を 1.1 当量の対応する塩化カルボニルと混合する。反応混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下で濃縮する。残渣を水およびジクロロメタンと混合し、エクストレルート (Extr elut) で濾過する。有機相を濃縮し、ジクロロメタン/エタノール混合物を使用するシリカゲルのクロマトグラフィーにより、粗生成物を精製する。

## 【 0 1 9 0 】

包括指示 N に従って、以下の化合物 (実施例 1 2 4 ないし 1 2 6) を得ることが可能である :

【表 5 0】

実施例	構造	MW	MS	HPLC
124		590.63	MS (ESI+), m/z: 591 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法19): R <sub>t</sub> = 2.59 分
125		652.70	MS (ESI+), m/z: 653 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法21): R <sub>t</sub> = 3.30分
126		666.73	MS (ESI+), m/z: 667 (M+H) <sup>+</sup>	HPLC (方法19): R <sub>t</sub> = 2.78分

10

20

## 【 0 1 9 1 】

## B) 生理活性の評価

細菌性疾患の処置に対する本発明の化合物の適合性は、以下の動物モデルで立証することができる：

最小阻害濃度 (MIC) の測定

液体希釈試験でMICを測定する。試験生物の終夜培養物を、Isosensitest 培地 (Difco, Irvine, USA) 中で細胞数  $10^5$  生物/ml に希釈し、試験物質の希釈物とインキュベートする (1 : 2 希釈段階)。例外は、S.ニューモニアEG9Aを用いる試験 (BHIプロス (Difco) プラス20%ウシ血清で実行する)、およびH.インフルエンザを用いる試験 (BHIプロス (Difco) プラス20%ウシ血清、 $10 \mu\text{g/ml}$ ヘミンおよび1% Isovitale (Becton Dickinson, New Jersey, USA) で実行する) である。培養物を37で18 - 24時間インキュベートする；S.ニューモニアEおよびH.インフルエンザは、8 - 10% CO<sub>2</sub> の存在下である。

30

## 【 0 1 9 2 】

その濃度では細菌の可視的増殖がもはや存在しない、各物質の最低濃度として、MICを定義する。本発明のいくつかの化合物の、一連の試験生物に対する  $\mu\text{mol/l}$  表示のMICを、例示的に下表に列挙する。

40

【表 5 1】

実施例 番号	スタフィロコッカス ・アウレウス 1 3 3	ヘモフィルス・インフ ルエンザ・スペイ 7
1	3.9	31.3
2	7.8	31.3
5	7.8	3.9
11	7.8	62.5
31	< 1	31.3
34	< 1	7.8
92	< 1	15.6

10

## 【 0 1 9 3 】

S.アウレウス 1 3 3 による全身的感染

S.アウレウス 1 3 3 細胞を、B H プロス (Oxoid, New York, USA) 中で終夜培養する。終夜培養を新しい B H プロスで 1 : 1 0 0 に希釈し、3 時間高速で回転させる。対数増殖期にある細菌を遠心分離し、緩衝生理塩水で 2 回洗浄する。続いて光度計 (Dr. Langem odel LP 2W, Berlin, Germany) を使用して、塩水中の細胞懸濁物を吸光度 5 0 ユニットに確立する。希釈段階 ( 1 : 1 5 ) の後、この懸濁液を 1 0 % ムチン懸濁液と 1 : 1 で混合する。この感染溶液 0 . 2 5 m l / マウス 2 0 g を腹腔内投与する。これは、約  $1 \times 1 0 E ^ 6$  微生物 / マウスの細胞数に相当する。腹腔内または静脈治療を感染の 3 0 分後に行う。雌の C F W 1 マウスを感染実験に使用する。動物の生存を 6 日間にわたって記録する。

20

## 【 0 1 9 4 】

C) 医薬組成物の実施例

本発明の物質は、以下の通りに医薬製剤に変換できる：

錠剤：組成：

実施例 1 の化合物 1 0 0 m g、ラクトース (一水和物) 5 0 m g、コーンスターチ 5 0 m g、ポリビニルピロリドン ( P V P 2 5 ) (BASF, Ludwigshafen, Germany) 1 0 m g およびステアリン酸マグネシウム 2 m g。

30

錠剤重量 2 1 2 m g。直径 8 m m、曲率半径 1 2 m m。

## 【 0 1 9 5 】

製造：

実施例 1 の化合物、ラクトースおよびスターチの混合物を、5 % 強度の P V P 水溶液 ( m / m ) で造粒する。顆粒を乾燥させ、ステアリン酸マグネシウムと 5 分間混合する。この混合物を従来の打錠機を使用して打錠する (錠剤の形状については上記参照)。

## 【 0 1 9 6 】

経口懸濁剤：組成：

実施例 1 の化合物 1 0 0 0 m g、エタノール ( 9 6 % ) 1 0 0 0 m g、Rhodigel ( キサ ンタンゴム ) (FMC, USA) 4 0 0 m g および水 9 9 g。

40

1 0 m l の経口懸濁剤は、本発明の化合物の単回用量 1 0 0 m g に相当する。

製造：

Rhodigel をエタノールに懸濁し、実施例 1 の化合物を懸濁液に添加する。攪拌しながら水を添加する。混合物を約 6 時間、Rhodigel の膨張が終了するまで攪拌する。

## 【 0 1 9 7 】

静脈投与用液剤：組成：

実施例 1 の化合物 1 0 0 - 2 0 0 m g、ポリエチレングリコール 4 0 0 1 5 g、およ

50

び注射等級の水 250 g。

製造：

実施例 1 の化合物を、ポリエチレングリコール 400 と共に水に攪拌しながら溶解する。溶液を濾過滅菌し（孔直径 0.22  $\mu\text{m}$ ）、加熱滅菌した点滴瓶に無菌条件下で分配する。これらの瓶を点滴ストッパーとクリンプキャップ（crimped cap）で密封する。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/4725 (2006.01)	A 6 1 K	31/4725
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12
C 0 7 D	403/12 (2006.01)	C 0 7 D	403/12
C 0 7 D	405/12 (2006.01)	C 0 7 D	405/12 C S P
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	C 0 7 D	405/14
C 0 7 D	409/12 (2006.01)	C 0 7 D	409/12
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	409/14

(74)代理人 100062144

弁理士 青山 稜

(74)代理人 100083356

弁理士 柴田 康夫

(72)発明者 ニーナ・ブルナー

ドイツ連邦共和国デー - 4 1 5 4 7 エッセン、シュタインハウゼンシュトラッセ 1 9 番

(72)発明者 クリストフ・フライベルク

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパータール、ニューラー・シュトラッセ 8 5 番

(72)発明者 トーマス・ランベ

ドイツ連邦共和国デー - 4 0 2 2 3 デュッセルドルフ、カロリンガーシュトラッセ 9 3 番

(72)発明者 ベン・ニュートン

英国エイチピー 6 ・ 5 エルピー、バッキンガムシャー、アマシャム、チェシャム・ボイス、ロング・パーク、ローレル・コート 1 5 番

(72)発明者 ミヒヤエル・オッテネーダー

スイス、ツェーハー - 4 1 4 4 アルレスハイム、オーベレ・ガッセ 1 2 アー番

(72)発明者 ヨーゼフ・ベルナーシュトルファー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 0 3 ヴッパータール、アルゼンシュトラッセ 1 9 番

(72)発明者 イェンス・ポールマン

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 2 8 5 ヴッパータール、クローネンシュトラッセ 1 4 番

(72)発明者 グイド・シッファー

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 5 5 5 フェルベルト、ベーケンブッシュシュトラッセ 5 0 アー番

(72)発明者 島田 満之

奈良県奈良市京終地方東側町 4 - 7 - 9 0 5

(72)発明者 ニールス・スヴェンストルップ

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 0 3 ヴッパータール、ラウレンティウスシュトラッセ 1 2 番

(72)発明者 ライナー・エンダーマン

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 3 ヴッパータール、イン・デン・ビルケン 1 5 2 アー番

(72)発明者 ベーター・ネル

ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパータール、フンクシュトラッセ 6 3 番

審査官 安藤 倫世

(56)参考文献 特開昭 6 3 - 1 4 1 5 9 3 ( J P , A )

特開平 0 1 - 3 0 1 6 5 7 ( J P , A )

C. G. WERMUTH 編, 長瀬博 監訳, 最新 創薬化学 上巻, 株式会社テクノミック発行, 1 9 9 8

年 8月15日, 第1版, 第273-279頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 401/12

C07D 403/12

C07D 405/12

C07D 405/14

C07D 409/12

C07D 409/14

A61K 31/40-31/554

CA/REGISTRY(STN)