

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4190029号
(P4190029)

(45) 発行日 平成20年12月3日 (2008. 12. 3)

(24) 登録日 平成20年9月26日 (2008. 9. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K	5/02	(2006. 01)	C O 7 K	5/02
A 6 1 K	31/42	(2006. 01)	A 6 1 K	31/42
A 6 1 K	38/00	(2006. 01)	A 6 1 K	37/02
A 6 1 K	45/00	(2006. 01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	37/00	(2006. 01)	A 6 1 P	37/00

請求項の数 6 (全 169 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-502478
 (86) (22) 出願日 平成7年6月16日 (1995. 6. 16)
 (65) 公表番号 特表平10-504285
 (43) 公表日 平成10年4月28日 (1998. 4. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1995/007617
 (87) 国際公開番号 W01995/035308
 (87) 国際公開日 平成7年12月28日 (1995. 12. 28)
 審査請求日 平成14年6月6日 (2002. 6. 6)
 (31) 優先権主張番号 08/261, 452
 (32) 優先日 平成6年6月17日 (1994. 6. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 08/405, 581
 (32) 優先日 平成7年3月17日 (1995. 3. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 139-4242, ケンブリッジ, ウ
 ェーバリー ストリート 130
 130 Waverly Street,
 Cambridge, Massachu
 setts 02139-4242, U
 . S. A.
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

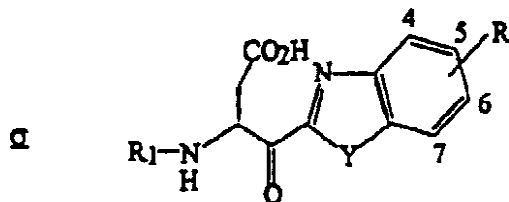
(54) 【発明の名称】 インターロイキン-1 β 変換酵素のインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

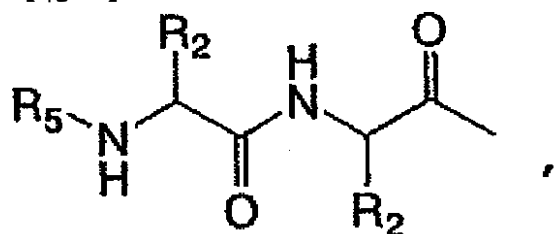
次式により表わされる化合物：

【化 1】

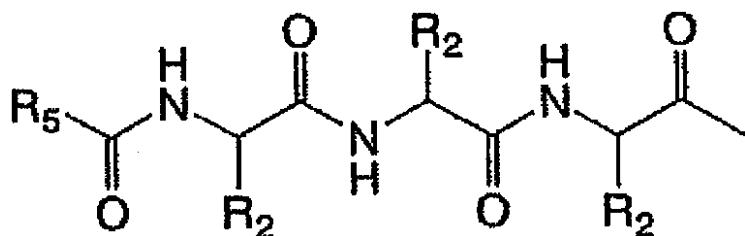


ここで、該環は、必要に応じて、R基で置換されている；ここで、Rは、- Hまたは - O C
 1-6 直鎖または分岐鎖であり；
 R₁は、

【化 2】

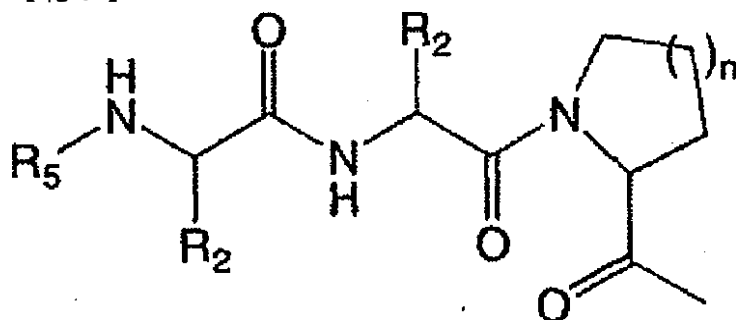


10



または

【化 3】



20

であり；

n は 1 または 2 であり；

各 R_2 は、独立して、必要に応じてヒドロキシフェニルで置換された C_{1-6} 直鎖または分岐鎖のアルキル基であり；

30

R_5 は、 $-CO-R_9$ であり、ここで、 R_9 は、 C_{1-6} 直鎖または分岐鎖のアルキル基であるか、または

$-CO-O-R_9$ であり、ここで、 R_9 は、フェニルで置換された C_{1-6} 直鎖または分岐鎖のアルキル基である、

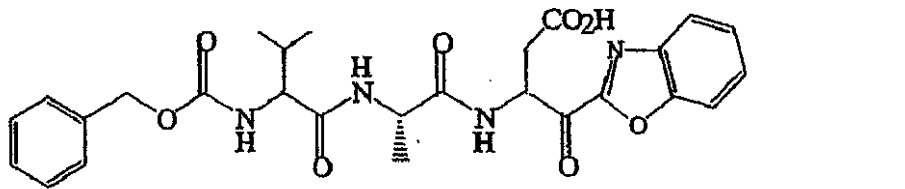
化合物。

【請求項 2】

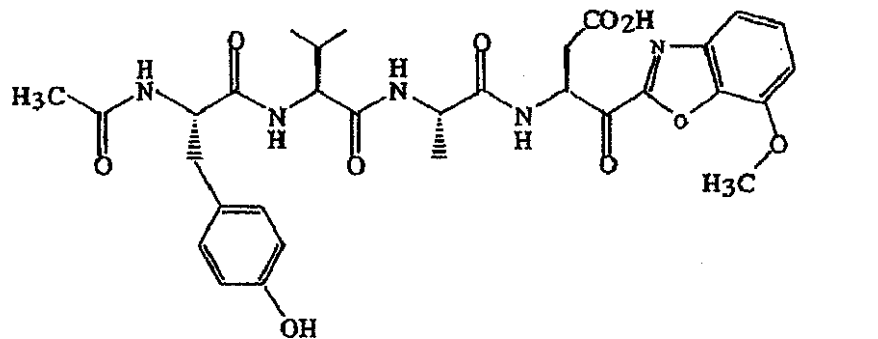
以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

【化 4】

(Q)

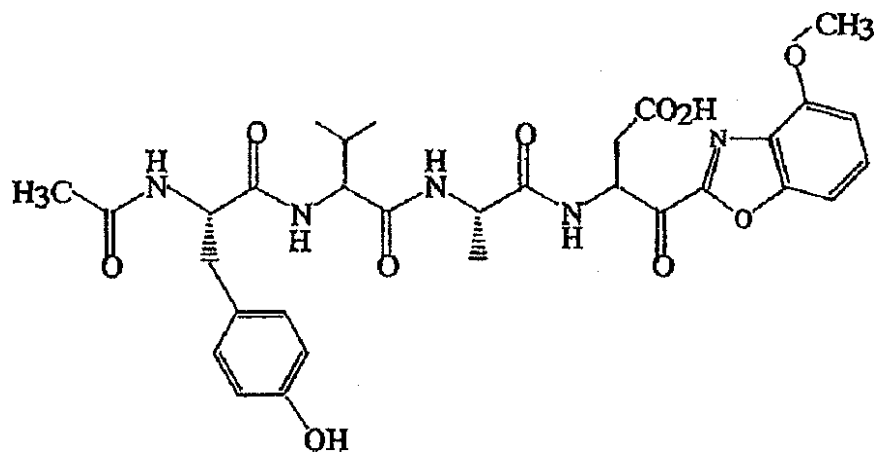


(R)



および
【化 5】

(S)

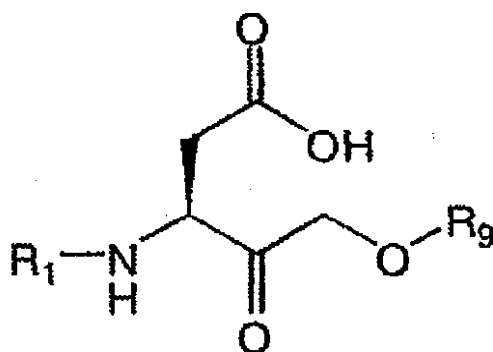


からなる群より選択される、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

次式により表わされる化合物：

【化 6】

 π ここで、R₁は、

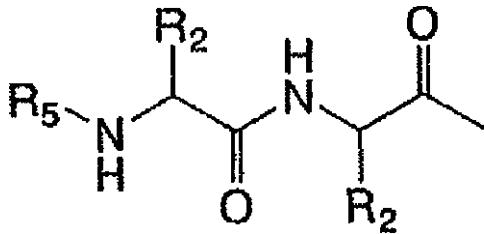
10

20

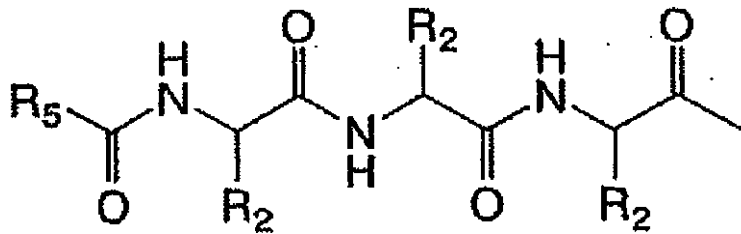
30

40

【化7】

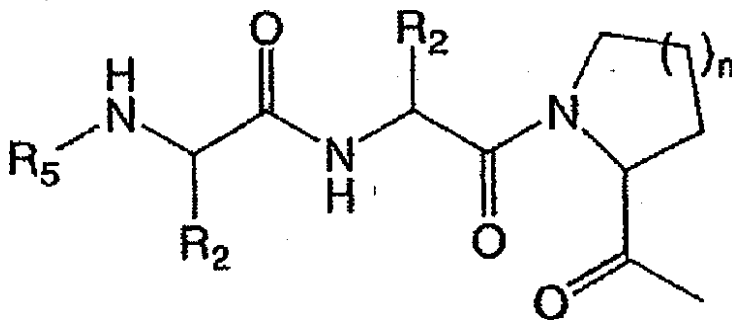


10



または

【化8】



20

であり、

nは1または2であり；

各R₂は、独立して、必要に応じてヒドロキシフェニルで置換されたC₁₋₆直鎖または分岐鎖のアルキル基であり；

30

R₅は、-CO-R₉であり、ここで、R₉は、C₁₋₆直鎖または分岐鎖のアルキル基であるか、または

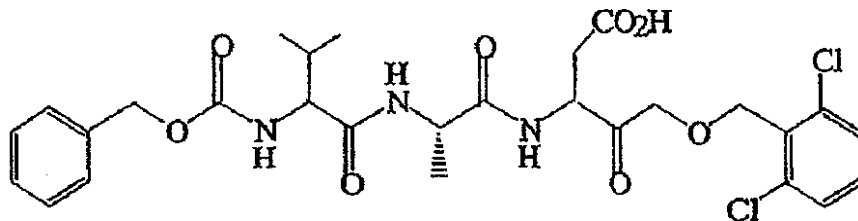
-CO-O-R₉であり、ここで、R₉は、フェニルで置換されたC₁₋₆直鎖または分岐鎖のアルキル基である、

化合物。

【請求項4】

【化9】

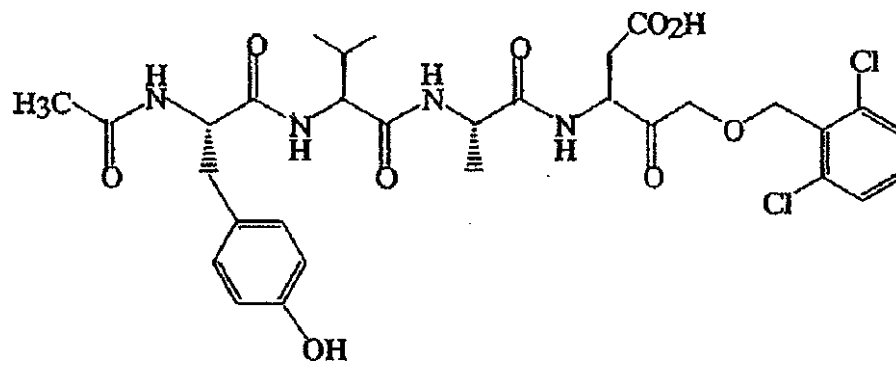
84a



40

【化 10】

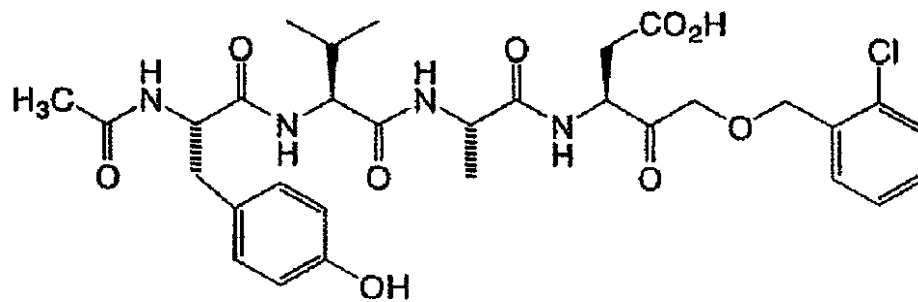
84b



および

【化 11】

89

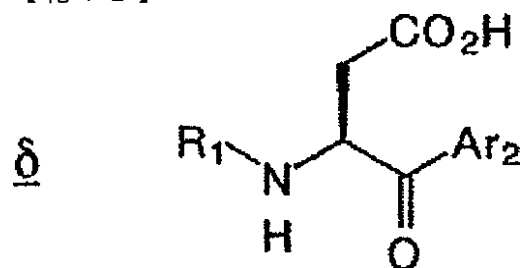


からなる群より選択される請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

以下に示す式の化合物：

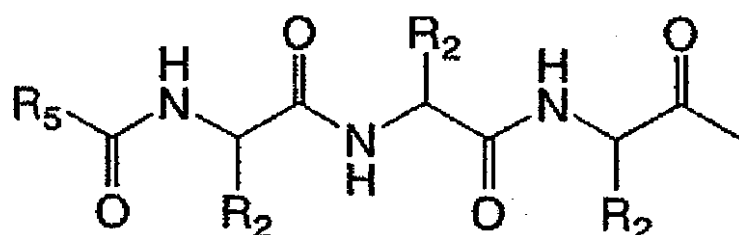
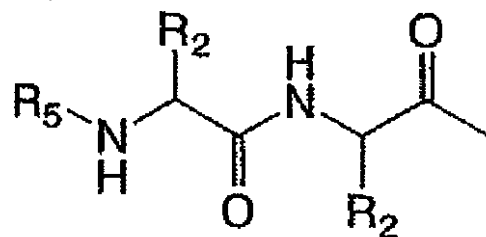
【化 12】



であって、ここで、

R_1 は、

【化 13】



または

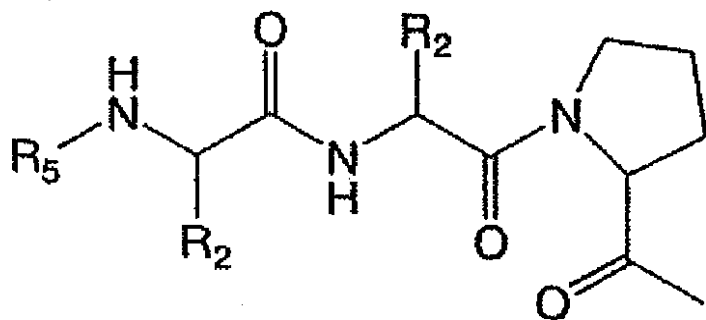
10

20

30

40

【化 1 4】



であり、

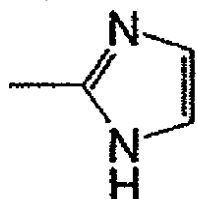
各 R_2 は、独立して、必要に応じてヒドロキシフェニルで置換された C_{1-6} 直鎖または分岐鎖のアルキル基であり；

R_5 は、 $-CO-R_9$ であり、ここで、 R_9 は、 C_{1-6} 直鎖または分岐鎖のアルキル基であるか、または

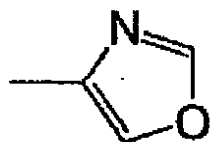
$-CO-O-R_9$ であり、ここで、 R_9 は、フェニルで置換された C_{1-6} 直鎖または分岐鎖のアルキル基であり；

各 Ar_2 は、独立して、以下の基から選択され、ここで、該基において、必要に応じて、任意の環が $-Q_1$ によって一重または多重に置換され、

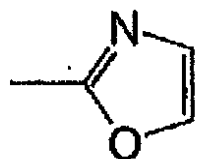
【化 1 5】



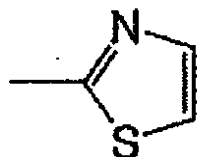
,



,



,



;

そして、 Q_1 は、フェニルであり、ここで該フェニルは、必要に応じて、クロロ、ジクロロまたはトリフルオロメチルである、化合物。

【請求項 6】

以下からなる群より選択される、請求項 5 に記載の化合物。

10

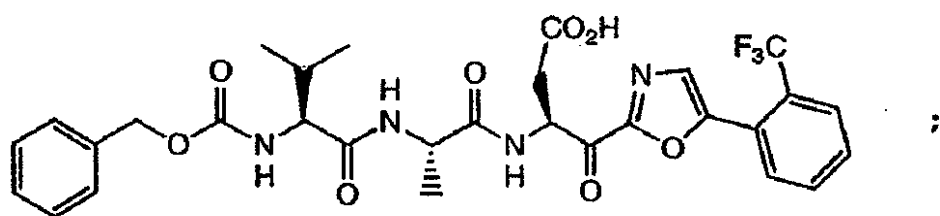
20

30

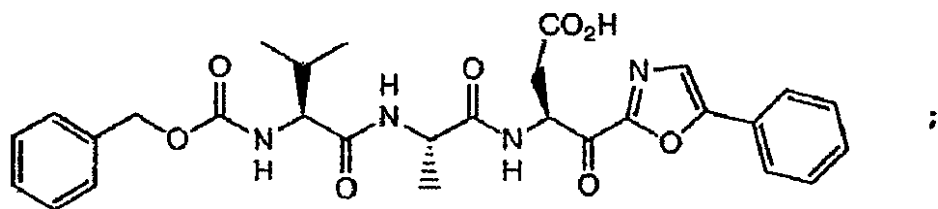
40

【化 1 6】

144



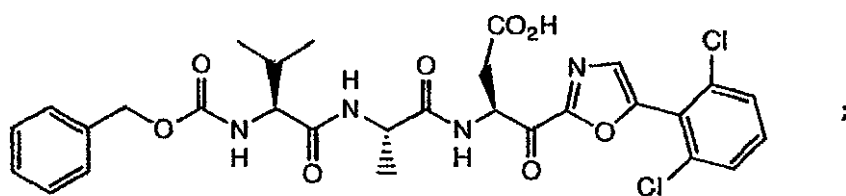
145



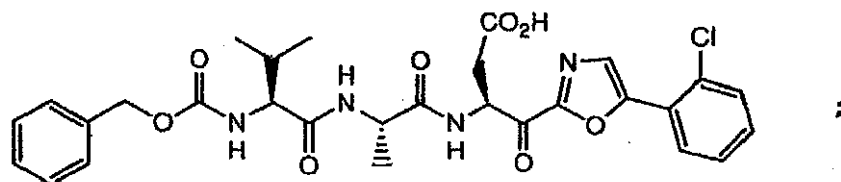
10

【化 17】

146

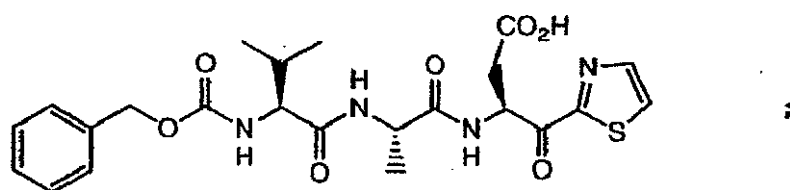


147



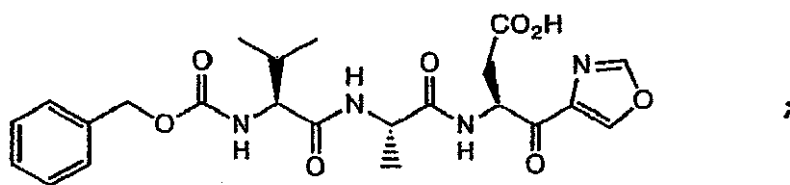
10

148

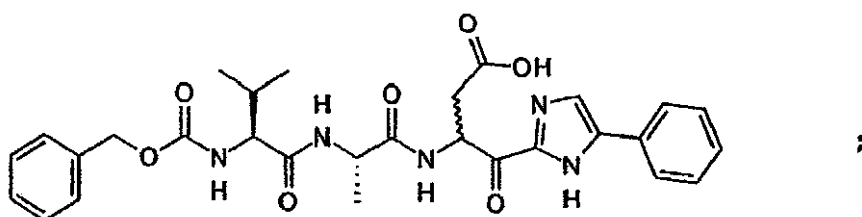


20

149

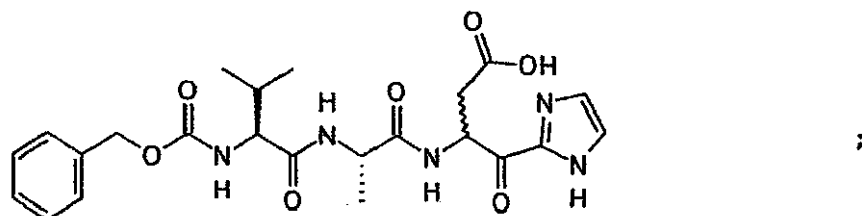


150



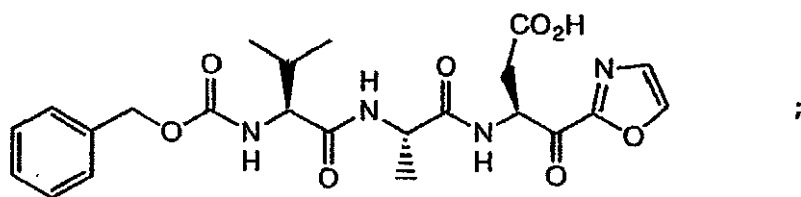
30

151

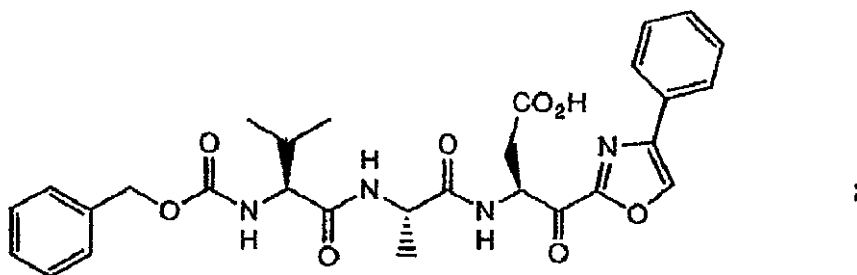


40

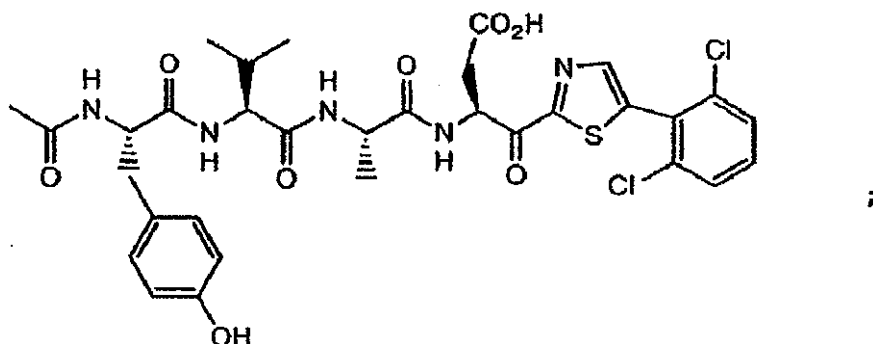
152



153

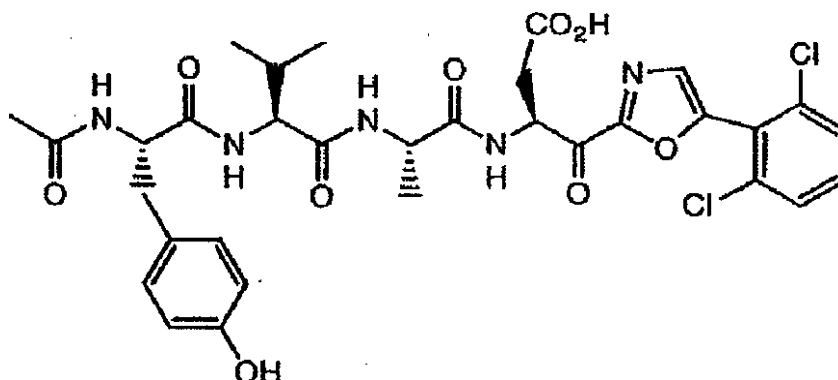


154



20

163



50

、7、45～56頁（1986）。このように、インターロイキン-1は、慢性および急性の炎症および自己免疫疾患の病因に関与する。炎症反応の一部としてIL-1は末梢血液単球により主に産生され、そして2つの異なるアゴニスト形態（IL-1 α およびIL-1 β ）で存在する。Mosely, B.S.ら、Proc. Nat. Acad. Sci.、84、4572～4576頁（1987）；Lonnemann G.ら、Eur. J. Immunol.、19、1531～1536頁（1989）。

【0003】

IL-1 β は生物学的に不活性な前駆体であるpIL-1 β として合成される。pIL-1 β は従来のリーダー配列を有さず、そしてシグナルペプチダーゼによりプロセッシングされない。March, C.J.、Nature、315、641～647頁（1985）。その代わり、pIL-1 β は、Asp-116とAla-117との間でインターロイキン-1 β 変換酵素（「ICE」）により切断され、ヒト血清および滑液中に見出される生物学的に活性なC末端フラグメントを産生する。Sleath, P.R.ら、J. Biol. Chem.、265、14526～14528頁（1992）；A.D.Howard, ら、J. Immunol.、147、2964～2969頁（1991）。ICEによるプロセッシングはまた、細胞膜を通しての成熟IL-1 β の輸送に必要である。

【0004】

ICEは主に単球中に局在するシステインプロテアーゼである。これは前駆体IL-1 β を成熟形態に変換する。Black, R.A.ら、FEBS Lett.、247、386～390頁（1989）；Kostura, M.J.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、86、5227～5231頁（1989）。ICEまたはそのホモログはまた、細胞死またはアポトーシスの調節に関与するようである。Yuan, J.ら、Cell、75、641～652頁（1993）；Miura, M.ら、Cell、75、653～660頁（1993）；Nett-Fiordalisi, M.A.ら、J. Cell. Biochem.、17B、117頁（1993）。特に、ICEまたはICEホモログは、アルツハイマー病およびパーキンソン病のような神経発生性（neurogenerative）疾患におけるアポトーシスの調節に関連すると考えられる。Marx, J.およびM.Baringa、Science、259、760～762頁（1993）；Gagliardini, V.ら、Science、263、826～828頁（1994）。

【0005】

ICEは、2つのサブユニットp20およびp10（それぞれ、分子量20kDaおよび10kDa）からなるヘテロダイマーとして以前に記載されている。これらのサブユニットは、自触反応性である活性化機構を介してp30形態を経由し、45kDaのプロ酵素（p45）から得られる。Thornberry, N.A.ら、Nature、356、768～774頁（1992）。ICEプロ酵素はいくつかの機能的ドメインに分けられている：プロドメイン（p14）、p22/20サブユニット、ポリペプチドリンカーおよびp10サブユニットである。Thornberryら、前出；Casanoら、Genomics、20、474～481頁（1994）。

【0006】

全長p45はそのcDNAおよびアミノ酸配列により特徴付けられている。PCT特許出願第WO91/15577号および同第WO 94/00154号。p20およびp10のcDNAおよびアミノ酸配列もまた、公知である。Thornberryら、前出。マウスICEおよびラットICEもまた、配列決定され、クローニングされている。これらは、ヒトICEに対して高いアミノ酸配列相溶性および核酸配列相溶性を有する。Miller, D.K.ら、Ann. N.Y. Acad. Sci.、696、133～148頁（1993）；Molineux, S.M.ら、Proc. Nat. Acad. Sci.、90、1809～1813頁（1993）。しかし、ICEの一次構造の知識をもってしてもその3次構造の予測はできない。ICEとその基質であるpIL-1 β あるいは他の基質またはインヒビターとの構造的、立体配置的および化学的相互作用の理解も得られない。

【0007】

ICEインヒビターは、炎症またはアポトーシスあるいはその両方の制御に有用なクラスの化合物を表す。ICEのペプチドインヒビターまたはペプチジルインヒビターが記載されている。PCT特許出願第WO91/15577号；同第WO 93/05071号；同第WO 93/09135号；同第WO 93/14777号および同第WO 93/16710号；および欧州特許出願第0547 699号。しかし、それらのペプチドの性質により、典型的には、このようなインヒビターは、低い経口吸収率、低い安定性および迅速な代謝のような望ましくない薬理学的特性により特徴付けられる。Plattner, J.J.およびD.W.Norbeck、Drug Discovery Technologies、C.R.ClarkおよびW.H.Moo

s編 (Ellis Horwood、Chichester、England、1990)、92～126頁。これは効果的な薬剤へのこれらの開発を妨げる。

【0008】

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

従って、IL-1が媒介する慢性および急性疾患（炎症性疾患、自己免疫疾患または神経発生性疾患だけでなく、種々の癌を含めて）を予防し治療する薬剤として使用するためには、ICEの作用を効果的に阻害し得る化合物が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

10

【0010】

発明の要旨

本発明は、ICEのインヒビターとして有用な新規な種類の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な誘導体を提供する。これらの化合物は、単独で、または他の治療薬または予防薬（例えば、抗生物質、免疫調節剤または他の抗炎症性薬剤）と組み合わせて、IL-1が媒介する疾患の治療または予防に使用され得る。好ましい実施態様によれば、本発明の化合物は、ICEの活性部位と結合し得、かつその酵素の活性を阻害し得る。

【0011】

本発明の主要な目的は、新規な種類のICEインヒビターを提供することにある。これらの新規な種類のICEインヒビターは、以下の構造上および薬化学上の特徴により、特徴付けられる：

20

a) 第一および第二の水素結合部分、ここで、該部分のそれぞれは、ICEの異なる骨格原子と水素結合を形成し得、該骨格原子は、Arg-341のカルボニル酸素、Arg-341のアミド - NH - 基、Ser-339のカルボニル酸素およびSer-339のアミド - NH - 基からなる群から選択される；

b) 第一および第二の適度に疎水性の部分、ここで、該部分が、それぞれ、このインヒビターがICEに結合するとき、別々の結合ポケットと会合し得、該結合ポケットは、P2結合ポケット、P3結合ポケット、P4結合ポケットおよびP'結合ポケットからなる群から選択される；および

c) 1個またはそれ以上の電気陰性原子を含有する電気陰性部分、ここで、該原子は、この部分の同一の原子または隣接する原子と結合しており、そして該部分は、ICEのP1結合ポケット内の残基と、1個またはそれ以上の水素結合または塩架橋を形成し得る。

30

【0012】

また、本発明の目的は、ICEインヒビターの同定、設計または予測方法を提供することにある、該方法は、以下の工程を包含する：

a) 規定の化学構造を有する候補化合物を選択する工程であって、該化合物は、少なくとも2個の水素結合部分、少なくとも2個の適度に疎水性の部分および1個の電気陰性部分を含有し、この電気陰性部分は、その電気陰性部分の同一の原子または隣接する原子のいずれかに結合した1個またはそれ以上の電気陰性原子を含む、工程；

b) ICEの活性部位に該化合物を結合させるための低エネルギー立体配座を決定する工程；

40

c) 該立体配座の該化合物が、ICEのArg-341およびSer-339の非炭素骨格原子と、少なくとも2個の水素結合を形成する能力を評価する工程；

d) 該立体配座の該化合物が、P2結合ポケット、P3結合ポケット、P4結合ポケットおよびP'結合ポケットからなる群から選択したICEの結合ポケットの少なくとも2個と会合する能力を評価する工程；

e) 該立体配座の該化合物が、ICEのP1結合ポケットと相互作用する能力を評価する工程；ならびに

f) 前の工程で行った測定および評価に基づいて、該候補化合物をICEインヒビターとして容認または却下する工程。

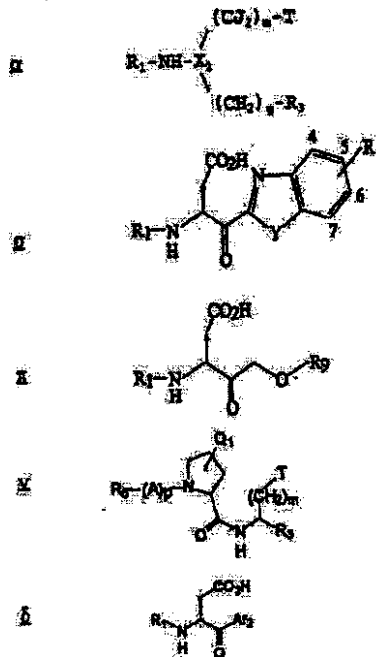
【0013】

50

本発明のさらに他の目的は、次式により表わされる新規な種類のICEインヒビターを提供することにある：

【 0 0 1 4 】

【 化 1 】



10

20

【 0 0 1 5 】

略語および定義

略語

【 0 0 1 6 】

【 化 2 】

表 記	漢字またはフラグメント
Ala	アラニン
Arg	アルギニン
Asn	アスパラギン
Asp	アスパラギン酸
Cys	システイン
Gln	グルタミン
Glu	グルタミン酸
Gly	グリシン
His	ヒスチジン
Ile	イソロイシン
Leu	ロイシン
Lys	リシン
Met	メチオニン
Phe	フェニルアラニン
Pro	プロリン
Ser	セリン
Thr	チロニン
Trp	トリプトファン
Tyr	チロシン
Val	バレーン

30

40

【 0 0 1 7 】

定義

本明細書中では、以下の用語が使用される：

用語「活性部位」とは、ICE内の以下の部位の任意の部位または全ての部位をいう：基質結合部位、インヒビターが結合する部位および基質の切断が起こる部位。活性部位は、Thornberryら、上記に従う配列および番号付けを用いて、少なくともアミノ酸残基173、176

50

、177、178、179、180、236、237、238、239、244、248、283、284、285、290、338、339、340、341、342、343、344、345、348、352、381および383により特徴付けられる。

【0018】

用語「P結合ポケット」、「Sサブサイト」、「Sポケット」などは、ICE分子上の結合サブサイトまたは基質結合部位部分をいう。基質のアミノ酸残基は、開裂容易な (scissile) 結合 (すなわち、プロテアーゼにより切断される結合) に関するそれらの位置に従って命名される。残基は、基質のN末端側に対して伸びる残基について、P1、P2などと命名され、かつ基質のC末端側に対して伸びる残基について、P1'、P2'などと命名される。基質のP残基またはP'残基に対応するインヒビター部分はまた、基質との類似性によりP1、P1'などと表される。P1、P1'などで表された残基を受けるICE分子の結合サブサイトは、S1、S1'などと命名されるか、または「P1結合ポケット」「P1'結合ポケット」などとあるいは命名され得る。[I. SchechterおよびA. Berger、「プロテアーゼにおける活性部位の大きさ」、Biochem. Biophys. Res. Commun.、27巻、157～162頁 (1967)]。

10

【0019】

ICE活性部位の「P2結合ポケット」または「S2サブサイト」との用語は、アミノ酸残基Pro-290、Val-338またはTrp-340により囲まれる空間と等価であり、かつその空間として定義される。

【0020】

ICE活性部位の「P3結合ポケット」または「S3サブサイト」との用語は、アミノ酸残基Pro-177、Arg-178、Thr-180、Arg-341またはPro-343により囲まれる空間と等価であり、かつその空間として定義される。

20

【0021】

ICE活性部位の「P4結合ポケット」または「S4サブサイト」との用語は、アミノ酸残基His-342、Met-345、Val-348、Arg-352、Asp-381、Arg-383またはTr-340により囲まれる空間と等価であり、かつその空間として定義される。

【0022】

ICE活性部位の「P1結合ポケット」または「S1サブサイト」との用語は、アミノ酸残基Arg-179、His-237、Gln-283またはArg-341により囲まれる空間と等価であり、かつその空間として定義される。

【0023】

ICE活性部位の「P'結合ポケット」または「S'サブサイト」との用語は、アミノ酸残基Phe-173、Ile-176、His-237、Gly-238、Ile-239、Cys-244またはHis-248により囲まれる空間と等価であり、かつ空間として定義される。

30

【0024】

「疎水性」との用語は、水に溶解しにくく、かつ脂溶性である部分 (moiety) を意味する。疎水性部分には、炭化水素類 (例えば、アルカン、アルケン、アルキン、シクロアルカン、シクロアルケン、シクロアルキン) および芳香族化合物 (例えば、アリール)、ある種の飽和および不飽和複素環、および疎水性の天然または合成 (unnatural) α -アミノ酸の側鎖と実質的に類似している部分 (例えば、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアニン、 α -アミノイソ酪酸、アロイソロイシン、チロシンおよびトリプトファンが含まれる) が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0025】

「適度に疎水性」との用語は、1個または2個の炭素原子をより極性の高い原子 (例えば、酸素または窒素) で置換した疎水性部分を意味する。

【0026】

「複素環」または「複素環式の」との用語は、必要に応じて、1個または2個の二重結合を含有するか、または必要に応じて、1個またはそれ以上の芳香環を含有し得る、安定な一環式または多環式の化合物を意味する。各複素環は、炭素原子および1個～4個のヘテロ原子からなり、このヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素およびイオウを含む群から選択される。本明細書中で使用する「窒素ヘテロ原子」および「イオウヘテロ原子」との用

50

語は、いずれかの酸化された形態の窒素またはイオウ、および四級化した形態の任意の塩基性窒素を包含する。上記で定義した複素環には、例えば、ピリミジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリニル、プリニル、ピリミジル、インドリニル、ベンズイミダゾリル、イミダゾリル、イミダゾリノイル、イミダゾリジニル、キノリル、イソキノリル、インドリル、ピリジル、ピロリル、ピロリニル、ピラゾリル、ピラジニル、キノキソリル、ピペリジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、フリル、チエニル、トリアゾリル、チアゾリル、 β -カルボリニル、テトラゾリル、チアゾリジニル、ベンゾフラノイル、チアモルホリニルスルホン、ベンゾキサゾリル、オキサピペリジニル、オキサピロリジニル、オキサアゼピニル、アゼピニル、イソキサゾリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、チアジアゾリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾチエニル、テトラヒドロチオフェニルおよびスルホラニルが挙げられる。さらなる複素環は、A.R.Katritzky およびC.W.Rees編、Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Use of Heterocyclic Compounds (1巻～8巻、Pergamon Press、NY (1984年))に記述されている。

【0027】

「シクロアルキル」との用語は、3個～15個の炭素原子を含有し、かつ必要に応じて、1個または2個の二重結合を含有し得る、一環式基または多環式基を意味する。例示としては、シクロヘキシル、アダマンチルおよびノルボルニルが挙げられる。

【0028】

「アリール」との用語は、6個、10個、12個または14個の炭素を含む一環式基または多環式基であって、その少なくとも1個の環が芳香族であるものを意味する。例示としては、フェニル、ナフチルおよびビフェニルが挙げられる。

【0029】

「ヘテロ芳香族」との用語は、1個～15個の炭素原子および1個～4個のヘテロ原子（その各ヘテロ原子は、独立して、イオウ、窒素および酸素からなる群から選択される）を含有する一環式基または多環式基であって、さらに、1個～3個の5員環または6員環（その少なくとも1個は芳香族である）を含有するものを意味する。

【0030】

「アルファ-アミノ酸」(α -アミノ酸)との用語は、天然に生じるアミノ酸と、天然に生じるペプチドの合成アナログ(D型およびL型を含む)を調製する場合のペプチド化学の当業者が通常使用する「非タンパク」 α -アミノ酸との両方を意味する。天然に生じるアミノ酸には、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、メチオニン、トレオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、システイン、プロリン、ヒスチジン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、 γ -カルボキシグルタミン酸、アルギニン、オルニチンおよびリシンがある。「非タンパク」アルファ-アミノ酸の例には、ヒドロキシリシン、ホモセリン、ホモチロシン、ホモフェニルアラニン、シトルリン、キヌレニン、4-アミノフェニルアラニン、3-(2-ナフチル)アラニン、3-(1-ナフチル)アラニン、メチオニンスルホン、t-ブチルアラニン、t-ブチルグリシン、4-ヒドロキシフェニルグリシン、アミノアラニン、フェニルグリシン、ビニルアラニン、プロパルギルグリシン、1,2,4-トリアゾロ-3-アラニン、4,4,4-トリフルオロトレオニン、サイロニン、6-ヒドロキシトリプトファン、5-ヒドロ-キシトリプトファン(5-hydro-xytryptophan)、3-ヒドロキシキヌレニン、3-アミノチロシン、トリフルオロメチルアラニン、2-チエニルアラニン、(2-(4-ピリジル)エチル)システイン、3,4-ジメトキシフェニルアラニン、3-(2-チアゾリル)アラニン、イボテン酸、1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸、1-アミノ-1-シクロヘキサンカルボン酸、キスカリン酸、3-トリフルオロメチルフェニルアラニン、4-トリフルオロメチルフェニルアラニン、シクロヘキシルアラニン、シクロヘキシルグリシン、チオヒスチジン、3-メトキシチロシン、エラストチナール、ノルロイシン、ノルバリン、アロイソロイシン、ホモアルギニン、チオプロリン、デヒドロプロリン、ヒドロキシプロリン、イソニペクトン酸、ホモプロリン、シクロヘキシルグリシン、 α -アミノ-n-酪酸、シクロヘキシルアラニン、アミノフェニル酪

10

20

30

40

50

酸、フェニル部分のオルト位、メタ位またはパラ位を、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_4$) アルコキシ、ハロゲンまたはニトロ基の1個または2個で置換するか、またはメチレンジオキシ基で置換したフェニルアラニン； β -2-および3-チエニルアラニン、 β -2-および3-フラニルアラニン、 β -2-、3-および4-ピリジルアラニン、 β -(ベンゾチエニル-2-および3-イル)アラニン、 β -(1-および2-ナフチル)アラニン、セリンまたはトレオニンまたはチロシンのO-アルキル化誘導体、S-アルキル化システイン、S-アルキル化ホモシステイン、チロシンのO-硫酸塩、O-リン酸塩およびO-カルボン酸エステル、3-スルホ-チロシン、3-カルボキシ-チロシン、3-ホスホ-チロシン、チロシンの4-メタンスルホン酸エステル、チロシンの4-メタンリン酸エステル、3,5-ジヨードチロシン、3-ニトロチロシン、 ϵ -アルキルリシン、およびデルタ-アルキルオルニチンが包含される。これらの α -アミノ酸のいずれかは、その α 位にてメチル基で、その α -アミノ側鎖上のいずれかの芳香族残基にてハロゲンで、またはその側鎖残基のO原子、N原子またはS原子にて適切な保護基で置換され得る。適切な保護基は、「Protective Groups In Organic Synthesis」(T.W. GreeneおよびP.G.M. Wuts、J. Wiley & Sons、NY、NY (1991年))に開示されている。

10

【0031】

「 α -アミノ酸側鎖残基」との用語は、アルファ-アミノ酸の α -炭素に結合した化学部分を意味する。

【0032】

「 $-CO_2H$ に対する生体等配性(bioisosteric)置換」との用語は、生体活性分子内のカルボン酸基に対して置換できる基を意味する。このような基の例は、Christopher A. Lipinski、「Bioisosteres in Drug Design」(Annual Reports In Medical Chemistry、21、286~288頁(1986年))、およびC.W. Thornber、「Isosterism and Molecular Modification in Drug Design」(Chemical Society Reviews、563~580ページ(1979年))に開示されている。

20

【0033】

用語「結合」とは、インヒビターまたはその部分からICE分子またはその部分の間の近接状態の参考として用いられる。ここで並列は、静電相互作用またはファンデルワース相互作用によりエネルギー的に安定であり得る。

【0034】

「水素結合」との用語は、陽子、Hを有する適切な供与原子X、および適切な受容原子Yが、2.5 と3.5 との間で離れているときはいつでも生ずる好ましい相互作用を意味し、そしてこの場合、X-H...Yの角度は、90度より大きい。適切な供与原子および受容原子は、薬化学において、十分に理解されている(G.C. PimentelおよびA.L. McClellan、The Hydrogen Bond、Freeman、San Francisco、1960年；R. TaylorおよびO. Kennard、「Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals」、Accounts of Chemical Research、17、320~326ページ(1984年))。

30

【0035】

「塩架橋」との用語は、正荷電部分(P)と負荷電部分(N)の間でP塊の中心とN塊の中心との間の距離が2オングストロームと6オングストロームとの間である場合に生ずる非共有結合的な誘引性相互作用を意味する。塊の中心を計算する際に、形式的な電荷を含み得る原子およびそれらのすぐ隣の原子を含める。例えば、塩架橋は、アルギニン残基の正に荷電したグアニジニウム側鎖と、グルタミン酸塩残基の負に荷電したカルボン酸塩側鎖との間で形成され得る。塩架橋は、薬化学において充分理解されている(L. Stryer、Biochemistry、Freeman、San Francisco (1975年)；K.A. Dill、「Dominant Forces in Protein Folding」、Biochemistry、29、31号、7133~7155ページ(1990年))。

40

【0036】

「塊の中心」との用語は、三次元空間において、物体を構成する塊の重量平均位置に相当する地点を意味する。

【0037】

「バックボーン鎖」および「バックボーン」との用語は、繰り返し単位-CO-CH-NH-を

50

含むポリペプチド部分を意味する。

【 0 0 3 8 】

「骨格」との用語は、本発明に従ってICEインヒビターの基礎を形成する構造構築ブロック (structural building block) を意味する。この骨格には、種々の部分および官能基を付加することが意図されている。本発明の骨格は、それゆえ、開いた原子価を有するように描写される。本発明に従ったICEインヒビターの種々の骨格には、以下の部分が挙げられる：

【 0 0 3 9 】

【 化 3 】



10

But



【 0 0 4 0 】

これらの骨格では、NHおよびCOまたはSO₂部分は、第一および第二の水素結合部分を表し、該部分は、それぞれ、ICEの骨格原子と水素結合を形成し得、該骨格原子は、Arg-341のカルボニル酸素、Arg-341のアミド - NH - 、Ser-339のカルボニル酸素およびSer-339のアミド - NH - からなる群から選択される。

20

【 0 0 4 1 】

「置換」との用語は、ある化合物中の水素原子を置換基で置き換えることを意味する。本発明では、ICEのArg-341のカルボニル酸素またはICEのSer-339のカルボニル酸素と水素結合を形成できる水素結合部分の一部を形成するそれらの水素原子は、置換から排除される。これらの排除された水素原子には、Z基または - CO - 基に対してα位に - NH - 基を含むものが挙げられ、これには、X基または以下の図の(a)から(t)まで、(v)から(y)まで、および(i)から(viID)までにあるいくつかの他の名称としてよりもむしろ、- NH - として描写される。

30

【 0 0 4 2 】

「直鎖」との用語は、環の一部を形成する共有結合要素の連続的な非分枝系状体を意味する。この直鎖、およびそれが一部をなす環は、置換されていてもよいが、これらの置換基は、この直鎖の一部ではない。

【 0 0 4 3 】

「K_i」との用語は、ある化合物が、標的酵素（例えば、ICE）の活性を阻害する有効性の数値を意味する。K_iの値が低いことは、高い有効性を反映している。このK_i値は、実験的に決定した速度データを標準酵素速度式に適合させることにより、誘導される(I.H. Segel, Enzyme Kinetics, Wiley-Interscience (1975年)を参照せよ)。

【 0 0 4 4 】

「最小化する」との用語は、分子または分子錯体の原子幾何学形状のさらに僅かな摂動が、分子機械力場により測定したような系の全エネルギーの増加を生ずるように、この原子幾何学形状を体系的に変えることを意味する。最小化および分子機械力場は、計数化学において、充分理解されている(U. BurkertおよびN.L. Allinger, Molecular Mechanics, ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982年、59~78ページ)。

40

【 0 0 4 5 】

「歪みエネルギー」との用語は、本願では、ある化合物の自由立体配座エネルギーと、ICEに結合した場合その化合物の束縛立体配座エネルギーとの間の相違を意味するように用いられる。この歪みエネルギーは、以下の段階(step)により決定され得る。この分子が

50

ICEと結合するのに必要な立体配座を有する場合、その分子のエネルギーを求める。次いで、このエネルギーを最小化し、かつ再計算する - これは、自由立体配座エネルギーである。潜在的にインヒビターをICEに結合させる歪みエネルギーは、この自由立体配座エネルギーと束縛立体配座エネルギーとの間の相違である。好ましい実施態様では、本発明のインヒビターの歪みエネルギーは、約10kcal/mol未満である。

【0046】

本願で使用する「患者」との用語は、任意の哺乳動物、特にヒトを意味する。

【0047】

「薬学的有効量」との用語は、患者におけるIL-1媒介疾患を治療するか、または改善する際に有効な量を意味する。「予防的有効量」とは、患者におけるIL-1媒介疾患を予防するか実質的に緩和するのに有効な量を意味する。

10

【0048】

「薬学的に適切なキャリアまたはアジュバント」との用語は、本発明の化合物と共に患者に投与され得る非毒性のキャリアまたはアジュバントであって、この化合物の薬理学的な活性を損なわないものを意味する。

【0049】

「薬学的に受容可能な誘導体」の用語は、本発明の化合物または他のいずれかの化合物の薬学的に受容可能な塩、エステル、またはこのようなエステルの塩であって、レシピエントに投与した際、本発明の化合物またはそれらの抗ICE活性を示す、代謝物または残留物を直接的または間接的に提供できるものを意味する。

20

【0050】

本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩には、例えば、薬学的に受容可能な無機酸および有機酸、ならびに塩基から誘導したものが挙げられる。適切な酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸およびベンゼンスルホン酸が包含される。他の酸（例えば、シュウ酸）は、それ自体薬学的に受容可能ではないものの、本発明の化合物およびそれらの薬学的に受容可能な酸の付加塩を得る際に、中間体として有用な塩の調製に使用できる。適当な塩基から誘導した塩としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウム塩およびN-(C₁₋₄アルキル)₄⁺塩が挙げられる。

30

【0051】

本発明はまた、本明細書中、開示された化合物のいずれかの塩基性窒素含有基の「四級化」を想定している。この塩基性窒素は、当業者に公知のいずれかの試薬で四級化でき、これらの試薬には、例えば、ハロゲン化低級アルキル（例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、塩化、臭化およびヨウ化エチル、塩化、臭化およびヨウ化プロピルおよび塩化、臭化およびヨウ化ブチル）；硫酸ジアルキル（硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチルおよび硫酸ジアミルを含む）；長鎖ハライド（例えば、塩化、臭化およびヨウ化デシル、塩化、臭化およびヨウ化ラウリル、塩化、臭化およびヨウ化ミリスチルおよび塩化、臭化およびヨウ化ステアリル）；およびハロゲン化アラルキル（臭化ベンジルおよび臭化フェネチル）が挙げられる。水溶性または油性、あるいは分散性の生成物は、このような四級化により得られ得る。

40

【0052】

本発明のICEインヒビターは、1個またはそれ以上の「非対称な」炭素原子を含有し得、それゆえ、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単独エナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして、生じ得る。これらの化合物のこのような異性体形態の全ては、明らかに、本発明に含まれる。各ステレオジェニック（stereogenic）炭素は、RまたはSの立体配座であり得る。本願で例示している特異的な化合物および骨格は、特定の立体化学的な立体配座で表わされるものの、いずれかの限定のキラル中心にて反対の立体化学構造であるか、またはそれらの混合物かのいずれかを有する化合物および

50

骨格もまた、想定される。

【 0 0 5 3 】

本発明のICEインヒビターは、環構造を含有し得、この環構造は、必要に応じて、炭素原子、窒素原子または他の原子にて、種々の置換基で置換されている。このような環構造は、単一または複数で置換されていてもよい。好ましくは、この環構造は、0個と3個の間の置換基を含有する。複数置換される場合、各置換基は、置換基の組み合わせにより安定な化合物が形成される限り、他のいずれの置換基とは別々に選択される。

【 0 0 5 4 】

本発明で想定する置換基および変数の組み合わせは、単に、安定な化合物を形成するものである。ここで使用する「安定な」との用語は、当該技術分野で公知の方法により、製造でき、かつ哺乳動物に投与し得るに十分な安定性を有する化合物を意味する。代表的には、このような化合物は、湿気または他の化学的な反応条件のない場合、40℃またはそれ未満の温度で少なくとも一週間安定である。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 5 5 】

発明の詳細な説明

本明細書中に記載される本発明は、より十分に理解され得る様に、以下に詳細な説明を記載する。

【 0 0 5 6 】

本発明者らは、以下の新規な特徴の組み合わせを有する化合物が、驚くべきことに、有効なICEインヒビターであることを発見した：

a) 第一および第二の水素結合部分、ここで、該部分のそれぞれは、ICEの異なる骨格原子と水素結合を形成し得、該骨格原子は、Arg-341のカルボニル酸素、Arg-341のアミド - NH - 基、Ser-339のカルボニル酸素およびSer-339のアミド - NH - 基からなる群から選択される；

b) 第一および第二の適度に疎水性の部分、ここで、該部分は、このインヒビターがICEに結合する場合、その別々の結合ポケットと会合し得、該結合ポケットは、P2結合ポケット、P3結合ポケット、P4結合ポケットおよびP'結合ポケットからなる群から選択される；

c) 1個またはそれ以上の電気陰性原子を含有する電気陰性部分、ここで、該原子は、この部分の同一の原子または隣接する原子と結合しており、そして該部分は、ICEのP1結合ポケット内の残基と、1個またはそれ以上の水素結合または塩架橋を形成し得る。

【 0 0 5 7 】

好ましくは、ICEのP2結合ポケットと会合している適度に疎水性の部分は、以下のような様式で、会合する：

a) このP2結合ポケット内の適度に疎水性の部分の塊の中心から、ICEのArg-341のカルボニル酸素までの距離は、約7.1 と約12.5 との間である；

b) このP2結合ポケット内の適度に疎水性の部分の塊の中心から、ICEのArg-341のアミド窒素までの距離は、約6.0 と約12 との間である；そして

c) このP2結合ポケット内の適度に疎水性の部分の塊の中心から、ICEのSer-339のカルボニル酸素までの距離は、約3.7 と約9.5 との間である。

【 0 0 5 8 】

好ましくは、ICEのP3結合ポケットと会合している適度に疎水性の部分は、以下のような様式で、会合する：

a) このP3結合ポケット内の適度に疎水性の部分の塊の中心から、ICEのArg-341のカルボニル酸素までの距離は、約3.9 と約9.5 との間である；

b) このP3結合ポケット内の適度に疎水性の部分の塊の中心から、ICEのArg-341のアミド窒素までの距離は、約5.4 と約11 との間である；そして

c) このP3結合ポケット内の適度に疎水性の部分の塊の中心から、ICEのSer-339のカルボニル酸素までの距離は、約7.0 と約13 との間である。

【 0 0 5 9 】

好ましくは、ICEのP4結合ポケットと会合している適度に疎水性の部分は、以下のような様式で、会合する：

- a) このP4結合ポケット内の適度に疎水性の部分の塊の中心から、ICEのArg-341のカルボニル酸素までの距離は、約4.5 と約7.5 との間である；
- b) このP4結合ポケット内の適度に疎水性の部分の塊の中心から、ICEのArg-341のアミド窒素までの距離は、約5.5 と約8.5 との間である；そして
- c) このP4結合ポケット内の適度に疎水性の部分の塊の中心から、ICEのSer-339のカルボニル酸素までの距離は、約 8 と約11 との間である。

【 0 0 6 0 】

10

好ましくは、ICEのP' 結合ポケットと会合している適度に疎水性の部分は、以下のような様式で、会合する：

- a) このP' 結合ポケット内の適度に疎水性の部分の塊の中心から、ICEのArg-341のカルボニル酸素までの距離は、約11 と約16 との間である；
- b) このP' 結合ポケット内の適度に疎水性の部分の塊の中心から、ICEのArg-341のアミド窒素までの距離は、約10 と約15 との間である；そして
- c) このP' 結合ポケット内の適度に疎水性の部分の塊の中心から、ICEのSer-339のカルボニル酸素までの距離は、約 8 と約12 との間である。

【 0 0 6 1 】

さらに好ましくは、本発明の化合物は、上記会合可能な条件の全てを満たす。

20

【 0 0 6 2 】

当業者は、本発明のインヒビターを設計する多くの手段が存在することを理解するだろう。これらの同じ手段は、ICEインヒビターとして選別にかける候補化合物を選択するのに使用できる。この設計または選択は、結合ポケットを満たす種々の部分の選択と共に始めてもよい。

【 0 0 6 3 】

個々の結合ポケットを満たす部分を選択するには、多くの方法が存在する。これらには、この活性部位の物理的モデルまたはコンピューターモデルの視覚検査、および選択した部分を種々の結合ポケットに手動でドッキングすることが挙げられる。当該技術分野で周知で利用可能なモデル化ソフトウェアが使用され得る。これらには、QUANTA [Molecular Simulations, Inc., Burlington, MA, 1992年]、SYBYL [Molecular Modeling Software, Tripos Associates, Inc., St. Louis, MO, 1992年]、AMBER [S.J.Weiner, P.A.Kollman, D.A.Case, U.C.Singh, C.Ghio, G.Alagona, およびP.Weiner, J.Am.Chem.Soc.、106巻、765～784ページ (1984年)]、またはCHARMM [B.R.Brooks, R.E.Brucoleri, B.D.Olafson, D.J.States, S.Swaminathan, およびM.Karplus, J.Comp.Chem.、4 巻、187～217ページ (1983年)] が挙げられる。このモデル工程は、CHARMMおよびAMBERのような標準分子力学力場 (Standard molecular mechanics forcefield) を用いるエネルギー最小化によって行われる。さらに、本発明の結合部位を選択プロセスの補助をするための多くの特殊なコンピュータプログラムがある。これらは、以下を包含する：

30

【 0 0 6 4 】

40

【 化 5 】

1. GRID (Goodford, P.J. A Computational Procedure for Determining Energetically Favorable Binding Sites on Biologically Important Macromolecules. *J. Med. Chem.* 28, 849-857(1985)). GRIDはOxford University, Oxford, UKから入手可能である。

2. MOSES (Miranker, A.; Karplus, M. Functionality Maps of Binding Sites: A Multiple Copy Simultaneous Search Method. *PROTEINS: Structure, Function and Genetics*, 11, 23-34(1991)). MOSESはMolecular Simulations, Burlington, MAから入手可能である。

3. AUTODOCK (Goodsall, D.S.; Olsen, A.J. Automated Docking of Substrates to Proteins by Simulated Annealing. *PROTEINS: Structure, Function and Genetics*, 8, 195-202(1990)). AUTODOCKはScripps Research Institute, La Jolla, CAから入手可能である。

4. DOCK (Kuntz, I.D.; Blaney, J.M.; Catlay, G.J.; Langridge, R.; Ferrin, T.E. A Geometric Approach to Macromolecule-Ligand Interactions. *J. Mol. Biol.* 161, 269-288(1982)). DOCKはCalifornia大学, San Francisco, CAから入手可能である。

【0065】

一旦、適切な結合部位が選択されると、これらは、単一のインヒビターに組み立てられ得る。この組立ては、種々の部分を中心骨格に連結する工程により達成され得る。この組立工程は、例えば、外観検査工程、次いでマニュアルによるモデル構築工程、次いでQuanta またはSybylのようなソフトウェアを用いる工程によりなされ得る。他の多くのプログラムもまた、種々の部分を連結する方法を選択する助けとして使用され得る。これらは、以下を包含する：

【0066】

【化6】

1. CAVEAT (Bartlett, P.A.; Shea, E.T.; Telfer, S.J.; Waterman, S. CAVEAT: A Program to Facilitate the Structure-Derived Design of Biologically Active Molecules. In "Molecular Recognition in Chemical and Biological Problems," Special Pub., Royal Chem. Soc., 78, 182-196(1989)). CAVEATはCalifornia大学, Berkeley, CAから入手可能である。

2. 3D Database systems such as MACCS-3D (MDL Information Systems, San Leandro, CA). この情報は、連邦特許庁より以下で提供される。
(Martin, Y.C. 3D Database Searching in Drug Design. *J. Med. Chem.* 35, 2145-2154(1992))。

3. HOOK (Molecular Simulation, Burlington, MA から入手可能である)。

【0067】

上記のコンピューターによるインヒビター化合物のモデル化に加えて、本発明のインヒビターは、開いた活性部位を用いるか、または必要に応じて、公知のインヒビターの一部を含めるかいずれかにより、「新たに」構築され得る。このような方法は、当該技術分野で周知である。これらには、例えば、以下が包含される：

【0068】

【化7】

10

20

30

40

1. LODI (Bohn, H.J., The Computer Program LODI: A New Method for the De Novo Design of Enzyme Inhibitors, J. Comp. Aid. Molec. Design., 6, 61-78 (1992)). LODI is Biosym Technologies, San Diego, CA 92186 USA.

2. LEGEND (Nishibata, Y., Itai, A., Tetrahedron, 47, 8985 (1991)). LEGEND is Molecular Simulations, Burlington, MA 01803 USA.

3. LeapProg (Tripos associates, St. Louis, MO 63103 USA).

【 0 0 6 9 】

薬剤をモデル化するのに通常用いる多くの方法が使用され得る（総説として、Cohen, N.C. ; Blaney, J.M. ; Humblet, C. ; Gund, P. ; Barry, D.C., 「Molecular Modeling Software and Methods for Medicinal Chemistry」, J. Med. Chem., 33, 883-894頁（1990）を参照のこと）。同様に、特定の薬剤の設計プロジェクトに適用できる化学技術文献の多くの例がある。総説として、Navia, M.A. and Murcko, M.A., 「The Use of Structural Information in Drug Design」, Current Opinions in Structural Biology, 2, 202-210頁（1992）を参照のこと。これらの特定の応用のいくつかの例には、以下が挙げられる：Baldwin, J.J. ら、「Thienothiopyran-2-sulfonamides : Novel Topically Active Carbonic Anhydrase Inhibitors for the Treatment of Glaucoma」, J. Med. Chem., 32, 2510 ~ 2513ページ（1989年）；Appelt K. ら、「Design of Enzyme Inhibitors Using Iterative Protein Crystallographic Analysis」, J. Med. Chem., 34, 1925 ~ 1934ページ（1991年）；および Ealick, S.E. ら、「Application of Crystallographic and Modeling Methods in the Design of Purine Nucleotide Phosphorylase Inhibitors」, Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 88, 11540 ~ 11544頁（1991年）。

【 0 0 7 0 】

本発明の段階の新規な組み合わせを用いて、当業者は、特定の化合物の酵素阻害活性を決定するのに費やされる時間および費用の嵩む実験を、有利に回避し得る。この方法はまた、ICEインヒビター、およびIL-1媒介疾患に対する治療剤および予防剤の合理的な設計を促進するのに有用である。従って、本発明は、このようなインヒビターに関する。

【 0 0 7 1 】

上記各評価だけでなく、ICE阻害活性の候補化合物を選別する際に必要な評価を行うには、種々の従来方法が使用され得る。一般に、これらの方法には、限定の部分の位置および結合接近、結合したインヒビターが占有する空間、限定の化合物の結合の変形エネルギーおよび静電的な相互作用エネルギーを決定することが包含される。上記評価に有用な従来技術の例には、以下が包含される：量子力学、分子力学、分子動力学、モンテカルロサンプリング、系統的検索および距離幾何学（G.R. Marshall, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 27, 193ページ（1987年））。これらの方法を行う際に使用する特定のコンピューターソフトウェアが開発されている。このような使用のために設計されたプログラムの例としては、以下が挙げられる：Gaussian92, revision E.2 (M.J. Frisch, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA^(c) 1993)；AMBER, バージョン4.0 (P.A. Kollman, サンフランシスコのカリフォルニア大学, ^(c)1993)；QUANTA/CHARMM [Molecular Simulations, Inc., Burlington, MA^(c) 1992]；および Insight II/Discover (Biosystem Technologies Inc., San Diego, CA^(c) 1992)。これらのプログラムは、例えば、Silicon Graphics Indigo 2 workstation または IBM RISC/6000 workstation model 550を用いて利用され得る。他のハードウェアシステムおよびソフトウェアパッケージは公知であり、そして当業者に明かなアプリケーションである。

【 0 0 7 2 】

異なる種類のICEインヒビターは、本発明に従って、このICE活性部位の種々の結合ポケットと類似の様式で、相互作用され得る。これらの重要な群の空間的配置は、しばしば、ファーマコフォアと呼ばれる。このファーマコフォア概念は、文献に十分に記載されている（D. Mayer, C.B. Naylor, I. Motoc, および G.R. Marshall, J. Comp. Aided Molec. Des

10

20

30

40

50

ign、1巻、3～16ページ(1987年) ; A.HopfingerおよびB.J.Burke、in Concepts and Applications of Molecular Similarity、M.A.JohnsonおよびG.M.Maggiora著、Wiley(1990年)

本発明の異なる種類のICEインヒビターはまた、異なる骨格または核構造を使用し得るが、これらの核の全ては、結合に必要な特異的な相互作用で得られるように、この必要部分をその活性部位に配置させることが可能である。これらの化合物は、このファーマコフォアと適合する能力、すなわち、ICEの活性部位の形状および性質と比較した構造上の同一性によって、定義される。

【0073】

本発明の1つの実施態様のICEインヒビターは、第一および第二の水素結合部分、第一および第二の中等度に疎水性の部分、および電気陰性部分を含有し、そしてこの電気陰性部分は、以下の骨格の1個を含有するか、または共有結合している：

【0074】

【化8A】





【 0 0 7 8 】

ここで：

 X_1 は、CHまたはNであり； g は、0または1であり；各 J は、独立して、-H、-OHおよび-Fからなる群から選択される、但し、第一および第二の J がCと結合し、かつ該第一の J が-OHのとき、該第二の J は-Hであり；

10

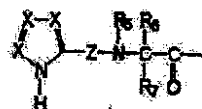
 m は、0、1または2であり； T は、- Ar_3 、-OH、- CF_3 、-CO-CO₂H、-CO₂H、または-CO₂Hに対するいずれかの生体等配性置換であり； R_1 は、次式からなる群から選択され、ここで、任意の環は、必要に応じて、任意の炭素にて Q_1 により、任意の窒素にて R_5 により、または任意の原子にて=O、-OH、-CO₂Hまたはハロゲンによって、単一または複数で置換され得、かつ任意の飽和環は、必要に応じて、1個または2個の結合において、不飽和であり得；

【 0 0 7 9 】

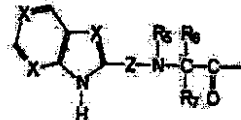
【 化 1 0 】

20

(a)



(b)



(c)



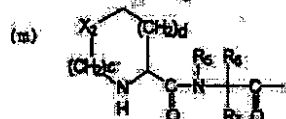
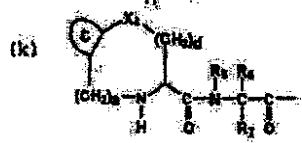
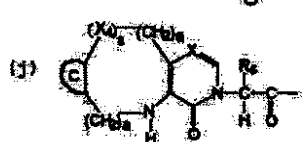
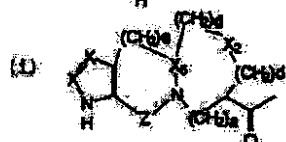
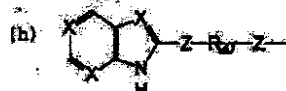
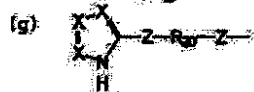
(d)



30

【 0 0 8 0 】

【 化 1 1 】



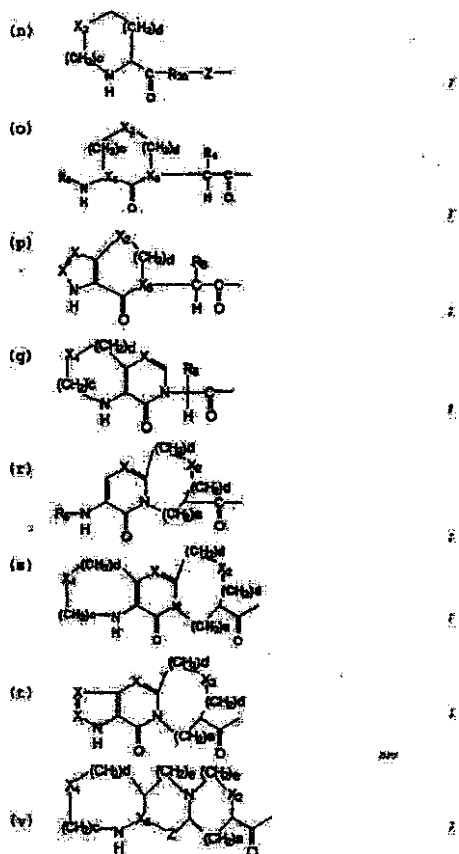
【 0 0 8 1 】

【 化 1 2 】

10

20

30



10

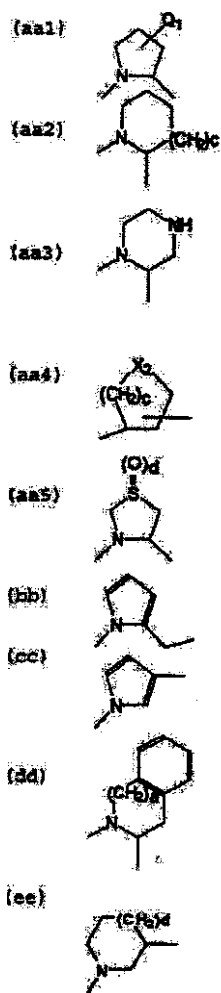
20

【 0 0 8 2 】

R20は、以下からなる群から選択される：

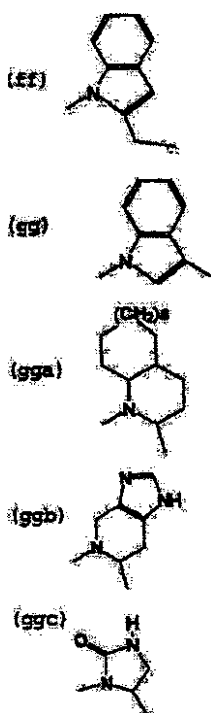
【 0 0 8 3 】

【 化 1 3 】



【 0 0 8 4 】

【 化 1 4 】



【 0 0 8 5 】

ここで、各環Cは、独立して、ベンゾ、ピリド、チエノ、ピロロ、フラノ、チアゾロ、イソチアゾロ、オキサゾロ、イソキサゾロ、ピリミド、イミダゾロ、シクロペンチルおよび

10

20

30

40

50

シクロヘキシルからなる群から選択され；

R₃は、

【 0 0 8 6 】

【 化 1 5 】

-CN,

-CH=CH-R₄,

-CH=N-O-R₄,

-(CH₂)₁₋₃-T₁-R₄,

-CJ₂-R₄,

-CO-R₄, 11a

【 0 0 8 7 】

【 化 1 6 】

-CO-CO-N

/R₅
R₁₀

【 0 0 8 8 】

各R₄は独立して、以下からなる群から選択される：

【 0 0 8 9 】

【 化 1 7 】

-R₄,

-Ar₁,

-R₄,

-T₁-R₄, 11b

-(CH₂)_{1,2,3}-T₁-R₄,

【 0 0 9 0 】

各T₁は独立して、以下からなる群から選択される：

【 0 0 9 1 】

【 化 1 8 】

-CH=CH-

-O-

-S-

-SO-

-SO₂-

-NR₁₀-

-NR₁₀-CO-

-CO-

-O-CO-

-CO-O-

-CO-NR₁₀-

-O-CO-NR₁₀-

-NR₁₀-CO-O-

-NR₁₀-CO-NR₁₀-

-SO₂-NR₁₀-

-NR₁₀-SO₂-

-NR₁₀-SO₂-NR₁₀-

【 0 0 9 2 】

各R₅は独立して、以下からなる群から選択される：

【 0 0 9 3 】

【 化 1 9 】

-H,

-Ar₁,

【 0 0 9 4 】

10

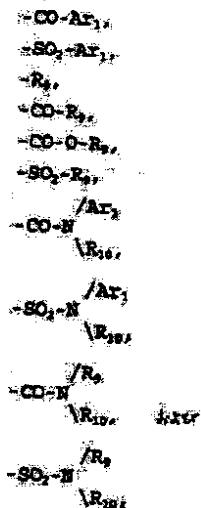
20

30

40

50

【化 2 0】



10

【 0 0 9 5】

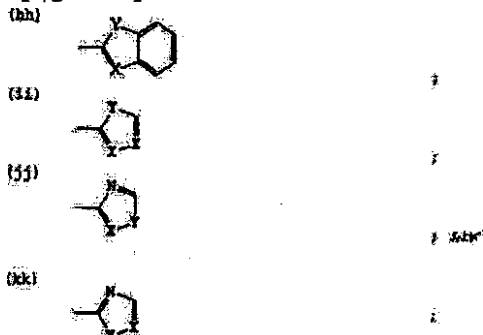
R6およびR7は、一緒になって、-O-、-S-または-NH-を含有する飽和で4員～8員環の炭素環式環または複素環を形成するか、またはR7は、-Hであり、そしてR6は、-H-Ar1、-R9、または-(CH₂)_{1,2,3}-T1-R9であり；各R9は、C1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基であり、これは、必要に応じて、-OH、-Fまたは=Oにより、単一または複数で置換されており、そして必要に応じて、1個または2個のAr1基で置換されており；各R10は、独立して、-HまたはC1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群から選択され；各R13は、独立して、-Ar2および-R4からなる群から選択され；各Ar1は、独立して、6個、10個、12個または14個の炭素原子および1個と3個との間の環を含有するアリール基；3個と15個との間の炭素原子および1個と3個との間の環を含有するシクロアルキル基；および5個と15個との間の環原子および1個と3個との間の環を含有する複素環式基からなる群から選択され、該シクロアルキル基は、必要に応じて、ベンゼン環に縮合しており、そして該複素環は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、=N-および-NH-から選択される、少なくとも1個のヘテロ原子基を含有し、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の二重結合を含有し、該複素環式基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の芳香環を含有し、そして該環式基は、必要に応じて、=O、-OH、パーフルオロC1-3アルキルまたは-Q1により、単一または複数で置換されており；各Ar2は、独立して、以下の基から選択され、ここで、いずれかの環は、必要に応じて、-Q1により置換され得；

20

30

【 0 0 9 6】

【化 2 1】



40

【 0 0 9 7】

Ar3は、フェニル環、5員のヘテロ芳香環、および6員のヘテロ芳香環からなる群 (set) から選択される環式基であり、該ヘテロ芳香環は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、=N-および-NH-から選択した1個～3個のヘテロ原子基を含有し、該環式基は、必要に応じて、=O、-OH、ハロゲン、パーフルオロC1-3アルキルまたは-CO₂Hにより、単一または複数で置換されており；各Q1は、独立して、以下からなる群から選択され；-Ar1-R9、-T1-R9、および-(CH₂)_{1,2,3}-T1-R9である；但し、-Ar1が、1個またはそれ以

50

上のさらなる - Ar1基を含有するQ1基で置換されている場合、該さらなる - Ar1基は、Q1で置換されておらず；各Xは、独立して、=N - および =CH - からなる群から選択され；各X2は、独立して、- O -、- CH2 -、- NH -、- S -、- SO - および - SO2からなる群から選択され；各X3は、独立して、- CH2 -、- S -、- SO - および - SO2 - からなる群から選択され；各X4は、独立して、- CH2-および - NH - からなる群から選択され；各X5は、独立して、

【 0 0 9 8 】

【 化 2 2 】



10

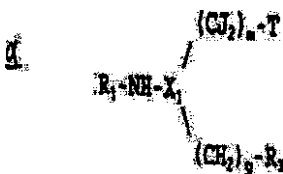
【 0 0 9 9 】

からなる群から選択され；X6は、CHまたはNである、但し、X6が、このR1基で示される（o）内のNであり、かつX5がCHであり、そしてX2がCH2である場合、このR1基で示される（o）の環は、Qで置換されるかまたはベンゼン環に縮合されていなければならない；各Yは、独立して、- O - および - S - からなる群から選択され；各Zは、独立して、COまたはSO2であり；各aは、独立して、0または1であり；各cは、独立して、1または2であり；各dは、独立して、0、1または2であり；そして各eは、独立して、0、1、2または3である。本発明の他の実施態様（B）のICEインヒビターには、式 α のものがある：

【 0 1 0 0 】

20

【 化 2 3 】



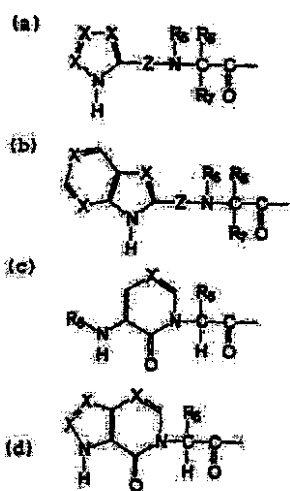
【 0 1 0 1 】

ここで、X1は、- CHであり；gは、0または1であり；各Jは、独立して、- H、- OHおよび - Fからなる群から選択され、但し、第一および第二のJがCと結合し、かつ該第一のJが - OHである場合、該第二のJは、- Hであり；mは、0、1または2であり；Tは、- OH、- CO - CO2H、- CO2H、または - CO2Hに対するいずれかの生体等配性置換であり；R1は、次式からなる群から選択され、ここで、任意の環は、任意の炭素にてQ1により、任意の窒素にてR5により、または任意の原子にて = O、- OH、- CO2Hまたはハロゲンによって、単一または複数で必要に応じて置換され得、任意の飽和環は、必要に応じて、1個または2個の結合において、不飽和であり得；ここで、R1（e）およびR1（y）は、必要に応じて、ベンゼン環に縮合されており；

30

【 0 1 0 2 】

【 化 2 4 】

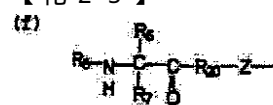


10

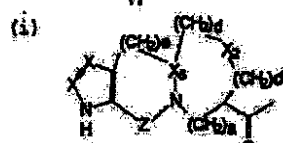
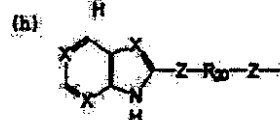
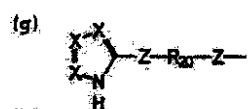


【 0 1 0 3 】

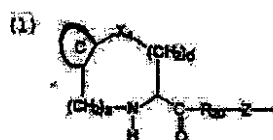
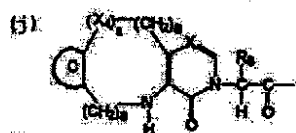
【 化 2 5 】



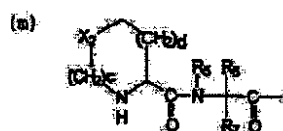
20



30

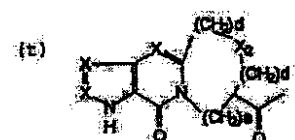
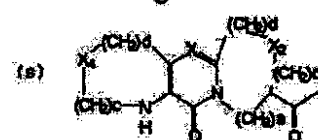
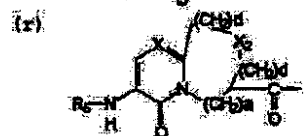
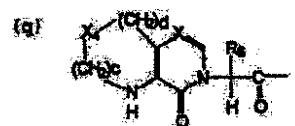
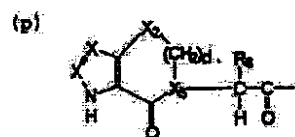
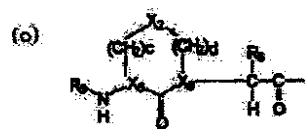
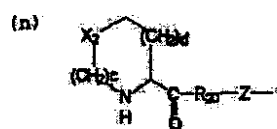


40

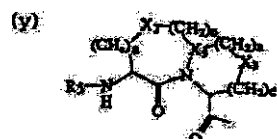
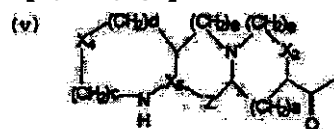


【 0 1 0 4 】

【 化 2 6 】



【 0 1 0 5 】



【 0 1 0 6 】

R20は以下からなる群から選択される：

【 0 1 0 7 】

【 化 2 7 】

10

20

30

40

(aa1)



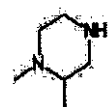
7

(aa2)



7

(aa3)



2

【 0 1 0 8 】

【 化 2 8 】

(aa4)



9

(aa5)



9

(bb)



7

(cc)



5

(dd)



5

(ee)



7

(ff)



7

(gg)

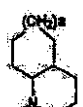


7

【 0 1 0 9 】

【 化 2 9 】

(gga)



7

(ggb)



7 214

(ggc)



7

【 0 1 1 0 】

10

20

30

40

50

ここで、各環Cは、独立して、ベンゾ、ピリド、チエノ、ピロロ、フラノ、チアゾロ、イソチアゾロ、オキサゾロ、イソキサゾロ、ピリミド、イミダゾロ、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択され；R3は、-CN、-CH=CH-R9、-CH=N-O-R9、- (CH₂)₁₋₃-T1-R9、-CJ2-R9、-CO-R13、または

【 0 1 1 1 】

【 化 3 0 】



1,1'であり；

10

【 0 1 1 2 】

各R4は、独立して、以下からなる群から選択され：-H、-Ar1、-R9、-T1-R9、および

【 0 1 1 3 】

【 化 3 1 】



【 0 1 1 4 】

各T1は独立して以下からなる群から選択される：

【 0 1 1 5 】

【 化 3 2 】



【 0 1 1 6 】

各R5は独立して、以下からなる群から選択される：

【 0 1 1 7 】

【 化 3 3 】



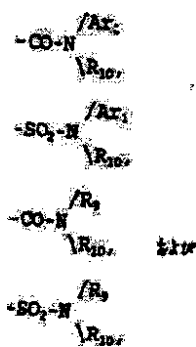
【 0 1 1 8 】

【 化 3 4 】

20

30

40



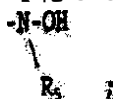
【 0 1 1 9 】

10

R6およびR7は、一緒になって、-O-、-S-または-NH-を含有する飽和4員～8員の炭素環式環または複素環を形成するか、あるいはR7は、-Hであり、そしてR6は、以下：-H、-Ar1-R9、-(CH₂)_{1,2,3}-T1-R9、またはα-アミノ酸側鎖残基である；各R9は、C1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基であり、これは、必要に応じて、-OH、-Fまたは=Oにより、単一または複数で置換されており、そして必要に応じて、1個または2個のAr1基で置換されており；各R10は、独立して、-HまたはC1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群から選択され；各R13は、独立して、-Ar2、-R4および

【 0 1 2 0 】

【 化 3 5 】

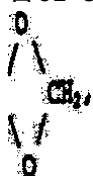


20

【 0 1 2 1 】

からなる群から選択され；各Ar1は、独立して、6個、10個、12個または14個の炭素原子および1個と3個との間の環を含有するアリール基；3個と15個との間の炭素原子および1個と3個との間の環を含有するシクロアルキル基；ならびに5個と15個との間の環原子、および1個と3個との間の環を含有する複素環式基からなる群から選択され、該シクロアルキル基は、必要に応じて、ベンゼン環に縮合しており、そして該複素環は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、=N-および-NH-から選択される、少なくとも1個のヘテロ原子基を含有し、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の二重結合を含有し、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の芳香環を含有し、該環式基は、必要に応じて、-NH₂、-CO₂H、-Cl、-F、-Br、-I、-NO₂、-CN、=O、-OH、パーフルオロC1-3アルキル、

30



【 0 1 2 2 】

または-Q1により、単一または複数で置換されており；各Ar2は、独立して、以下の基から選択され、ここで、いずれかの環は、必要に応じて、-Q1および-Q2により単一または複数で置換され得：

40

【 0 1 2 3 】

【 化 3 6 】

(hh)



(ii)



(jj)



(kk)



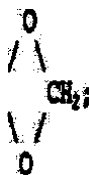
10

【 0 1 2 4 】

各Q1は、独立して、以下からなる群から選択され； - Ar1 - O - Ar1 - R9、 - T1 - R9、および - (CH₂)_{1,2,3} - T1 - R9；各Q2は、独立して、 - OH、 - NH₂、 - CO₂H、 - Cl、 - F、 - Br、 - I、 - NO₂、 - CN、 - CF₃、および

【 0 1 2 5 】

【 化 3 7 】



20

【 0 1 2 6 】

からなる群から選択され；但し、 - Ar1が、1個またはそれ以上のさらなる - Ar1基を含有するQ1基で置換されている場合、該さらなる - Ar1基は、Q1で置換されておらず；各Xは、独立して、 = N - および = CH - からなる群から選択され；各X2は、独立して、 - O - 、 - CH₂ - 、 - NH - 、 - S - 、 - SO - および - SO₂ - からなる群から選択され；各X3は、独立して、 - CH₂ - 、 - S - 、 - SO - および - SO₂ - からなる群から選択され；各X4は、独立して、 - CH₂ - および - NH - からなる群から選択され；各X5は、独立して、

【 0 1 2 7 】

【 化 3 8 】



30

【 0 1 2 8 】

からなる群から選択され；X6は、CHまたはNである、但し、X6が、このR1基で示される(o)内のNであり、そしてX5がCHであり、そしてX2がCH₂である場合、このR1基で示される(o)の環は、Qで置換されるかまたはベンゼン環に縮合されていなければならない；各Yは、独立して、 - O - および - S - からなる群から選択され；各Zは、独立して、COまたはSO₂であり；各aは、独立して、0または1であり；各cは、独立して、1または2であり；各dは、独立して、0、1または2であり；各eは、独立して、0、1、2または3であり；但し、R1が(f)であり、R6がα - アミノ酸側鎖残基であり、そしてR7が - Hの場合、(aa1)および(aa2)は、Q1で置換されていなければならない；また、但し、R1が(o)であり、gが0であり、Jが - Hであり、mが1であり、R6がα - アミノ酸側鎖残基であり、R7が - Hであり、X2が - CH₂ - であり、X5が、

40

【 0 1 2 9 】

【 化 3 9 】



【 0 1 3 0 】

50

であり、X6が、

【 0 1 3 1 】

【 化 4 0 】



【 0 1 3 2 】

であり、そしてR3が、

【 0 1 3 3 】

【 化 4 1 】

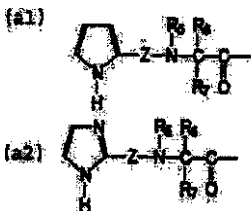


【 0 1 3 4 】

または -CO-R13であって、ここで、R13が、-CH2-O-CO-Ar1、-CH2-S-CO-Ar1、-CH2-O-Ar1、-CH2-S-Ar1、または-R4であって、ここで、-R4が-Hの場合、R1(o)基の環は、Q1で置換されているか、またはベンゼン環に縮合されていなければならない；但し、R1が(w)であり、gが0であり、Jが-Hであり、mが1であり、Tが-CO2Hまたは-CO-NH-OHであり、X2が0であり、R5がベンジルオキシカルボニルであり、そして環Cがベンゾのである場合、R3は、-CO-R13であり得ず、ここで：R13は、-CH2-O-Ar1であり、そしてAr1は、1-フェニル-3-クロロまたは3-トリフルオロメチルピラゾール-5-イルであるか；または、R13は、-CH2-O-CO-Ar1であり、そしてAr1は、2,6-ジクロロフェニルである；実施態様AおよびBに対する好ましい形態のR1基(a)は、以下である：

【 0 1 3 5 】

【 化 4 2 】

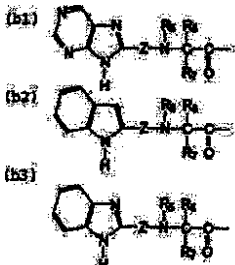


【 0 1 3 6 】

好ましい形態のR1基(b)は以下である：

【 0 1 3 7 】

【 化 4 3 】



【 0 1 3 8 】

好ましい形態のR1基(c)は以下である：

【 0 1 3 9 】

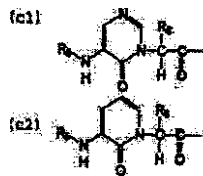
【 化 4 4 】

10

20

30

40

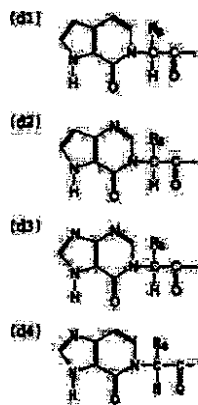


【 0 1 4 0 】

但し、R1が (c1) であり、g が 0 であり、J が - H であり、m が 1 であり、T が - CO₂H であり、X が N であり、R5 がベンジルオキシカルボニルであり、そしてR6が - H の場合、R3は、
- CO - R13 であり得ず、ここでR13は、- CH₂ - O - Ar1 であり、そしてAr1は、クロロ置換された1-フェニル-3-トリフルオロメチルピラゾール-5-イルであるか、または、R13は、- C
H₂ - O - CO - Ar1 であり、そしてAr1は、2,6-ジクロロフェニルであり、そして、この骨格
環の 2 位は、パラフルオロフェニルで置換されている；好ましい形態のR1基 (d) は、以
下である：

【 0 1 4 1 】

【 化 4 5 】

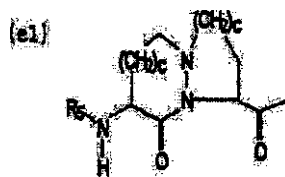


【 0 1 4 2 】

好ましい形態のR1基 (e) は以下である：

【 0 1 4 3 】

【 化 4 6 】



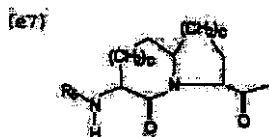
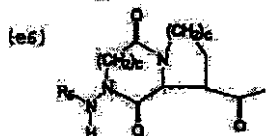
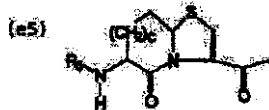
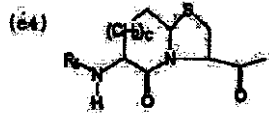
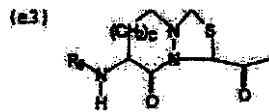
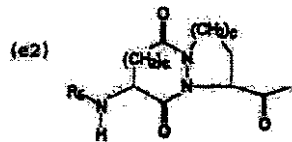
【 0 1 4 4 】

【 化 4 7 】

10

20

30

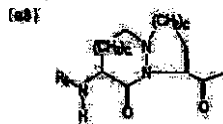


【 0 1 4 5 】

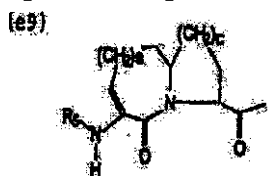
これは必要に応じてベンゾ縮合されている；

【 0 1 4 6 】

【 化 4 8 】



【 0 1 4 7 】



【 0 1 4 8 】

但し、R1が (e4) であり、g が 0 であり、J が - H であり、m が 1 であり、T が - CO₂H であり、R5 がベンジルオキシカルボニルであり、そして c が 1 の場合、R3 は - CO - R13 であり得ず、ここで R13 は、- CH₂ - O - Ar1 であり、そして Ar1 は、1-フェニル-3-トリフルオロメチルピラゾール-5-イルであって、このフェニルは、必要に応じて、塩素原子で置換されているか、または、R13 は、- CH₂ - O - CO - Ar1 であり、そして Ar1 は、2,6-ジクロロフェニルであり、この骨格環の 2 位は、パラフルオロフェニルで置換されており；また、但し、R1 が (e7) であり、g が 0 であり、J が - H であり、m が 1 であり、T が - CO₂H または - C(=O) - NH - OH であり、R5 がアミノ酸側鎖残基の N 原子に対する保護基であり、そして各 c が 1 の場合、R3 は、- CO - R13 であり得ず、ここで、R13 は、以下であり：

【 0 1 4 9 】

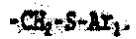
【 化 4 9 】

10

20

30

40

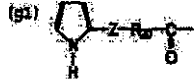


【 0 1 5 0 】

好ましい形態のR1基 (g) は以下である :

【 0 1 5 1 】

【 化 5 0 】

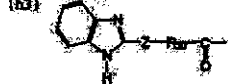
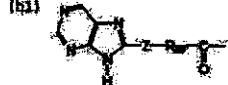


【 0 1 5 2 】

好ましい形態のR1基 (h) は以下である :

【 0 1 5 3 】

【 化 5 1 】

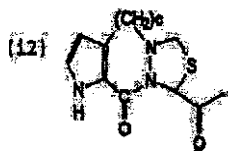
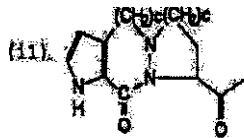


【 0 1 5 4 】

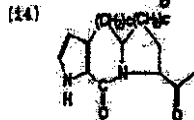
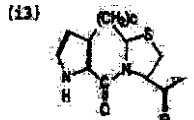
好ましい形態のR1基 (i) は以下である :

【 0 1 5 5 】

【 化 5 2 】



【 0 1 5 6 】



【 0 1 5 7 】

好ましい形態のR1基 (j) は以下である :

【 0 1 5 8 】

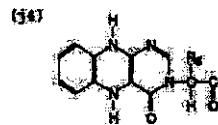
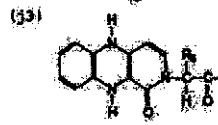
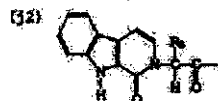
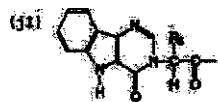
【 化 5 3 】

10

20

30

40



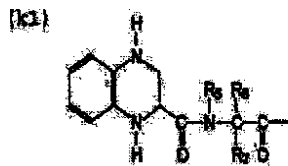
10

【 0 1 5 9 】

好ましい形態のR1基 (k) は以下である：

【 0 1 6 0 】

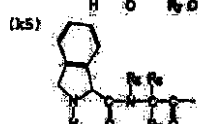
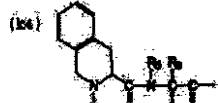
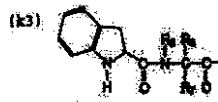
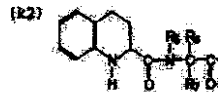
【 化 5 4 】



20

【 0 1 6 1 】

【 化 5 5 】



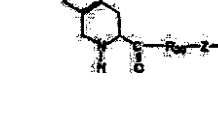
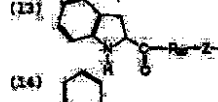
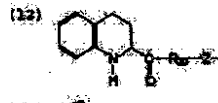
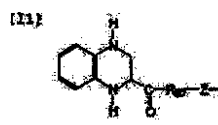
30

【 0 1 6 2 】

好ましい形態のR1基 (l) は、以下である：

【 0 1 6 3 】

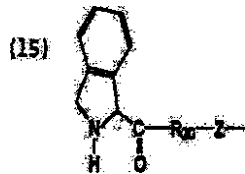
【 化 5 6 】



40

50

【 0 1 6 4 】



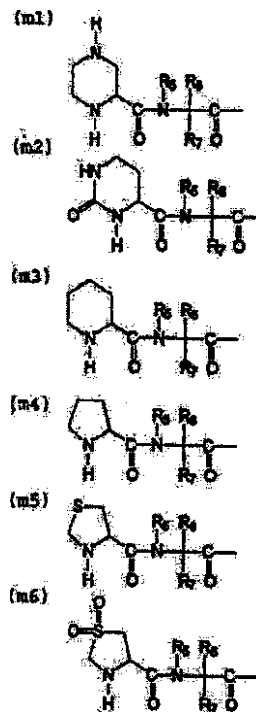
【 0 1 6 5 】

好ましい形態のR1基 (m) は、以下である：

【 0 1 6 6 】

【 化 5 7 】

10



20

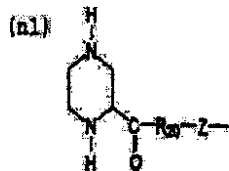
【 0 1 6 7 】

30

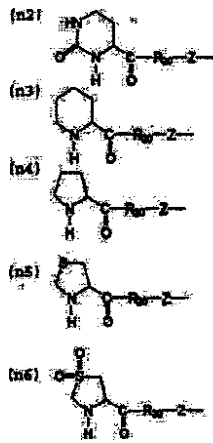
好ましい形態のR1基 (n) は、以下である：

【 0 1 6 8 】

【 化 5 8 】



【 0 1 6 9 】



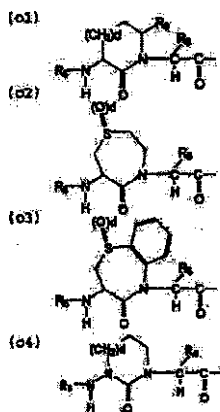
10

【 0 1 7 0 】

好ましい形態のR1基 (o) は、以下である：

【 0 1 7 1 】

【 化 5 9 】



20

【 0 1 7 2 】

[o5]



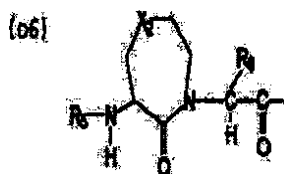
30

【 0 1 7 3 】

好ましい形態のR1基 (o) の実施態様Bは、以下である：

【 0 1 7 4 】

【 化 6 0 】



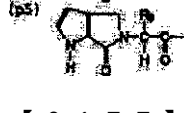
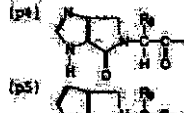
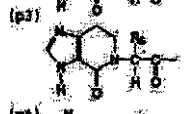
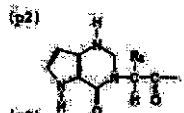
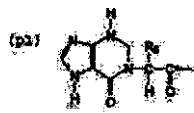
40

【 0 1 7 5 】

ここでX2は、- O -、- S -、- SO2 - またはNH - である。実施態様AおよびBについて、好ましい形態のR1基 (p) は、以下である：

【 0 1 7 6 】

【 化 6 1 】

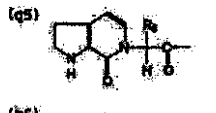
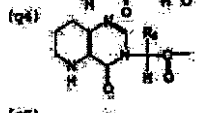
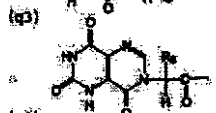
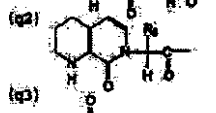
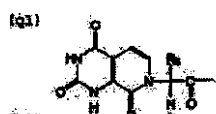


【 0 1 7 7 】

好ましい形態のR1基 (q) は、以下である：

【 0 1 7 8 】

【 化 6 2 】

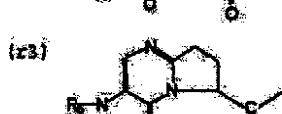
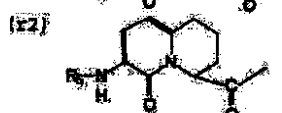


【 0 1 7 9 】

好ましい形態のR1基 (r) は、以下である：

【 0 1 8 0 】

【 化 6 3 】



【 0 1 8 1 】

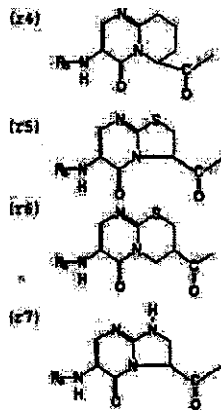
【 化 6 4 】

10

20

30

40



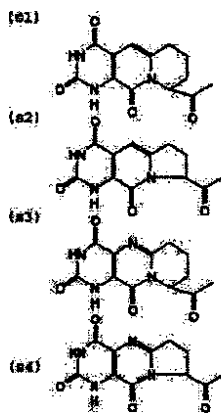
10

【 0 1 8 2 】

好ましい形態のR1基(s)は、以下である：

【 0 1 8 3 】

【 化 6 5 】



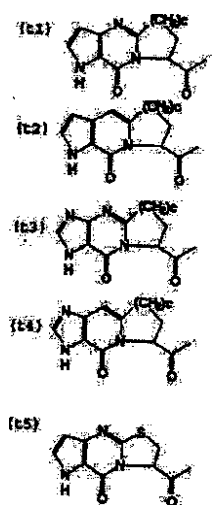
20

【 0 1 8 4 】

好ましい形態のR1基(t)は、以下である：

【 0 1 8 5 】

【 化 6 6 】



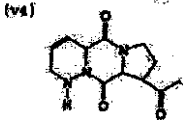
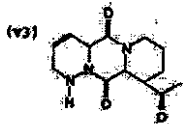
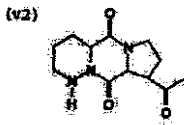
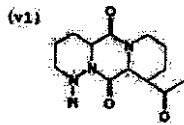
40

【 0 1 8 6 】

好ましい形態のR1基(v)は、以下である：

【 0 1 8 7 】

【 化 6 7 】



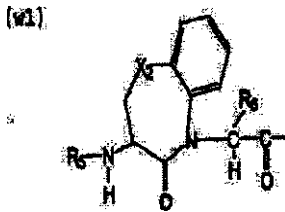
10

【 0 1 8 8 】

実施態様Bの好ましい形態のR1基 (w) は、以下である：

【 0 1 8 9 】

【 化 6 8 】



20

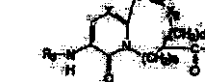
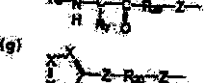
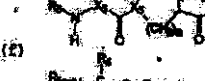
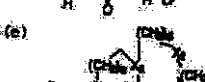
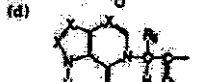
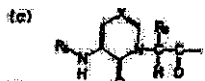
【 0 1 9 0 】

ここで、X2は、- O -、- S -、- SO2 - または - NH - である。本発明の実施態様AおよびBの好ましい化合物は、式αを使用するものであり、ここで、X1は、CHである；gは、0である；Jは、- Hである；mは、0または1であり、Tは、- Ar3、- CO - CO2H、- CO2H、または - CO2Hに対するいずれかの生体等配性置換であるか、またはmは、1または2であり、Tは、- OH、- CF3または - CO2Hである；さらに好ましくは、mは1であり、Tは - CO2H

30

【 0 1 9 1 】

【 化 6 9 】



40

【 0 1 9 2 】

である；R20は、

50

【 0 1 9 3 】

【 化 7 0 】

(aa1)



(aa2)



(aa3)



(ad)



10

【 0 1 9 4 】

である；ここで、環Cは、ベンゾである；R3は、

【 0 1 9 5 】

【 化 7 1 】



20

【 0 1 9 6 】

であり、最も好ましくは、R3は、以下の1)、2)または3)のいずれか1つである：1) - CO - Ar2、2) - CO - R9であって、ここで、R9は、2個のAr1基またはAr1基、C1-2 - Ar1、- Cl、- CH3または- CF3で置換した1個のAr1基で置換したC3-6アルキルであるか、または3) - (CH2) 1.2 - T1 - R9であり、ここで、T1は、- O - または- S - であり、そしてR9は、2個のAr1基またはAr1基、C1-2 - Ar1、- Cl、- CH3または- CF3で置換した1個のAr1基で置換したC1-2アルキルである；R4は、- Hまたは- R9である；T1は、

【 0 1 9 7 】

【 化 7 2 】



30

【 0 1 9 8 】

である；R1が(a)、(b)、(k)または(m)のとき、R5は、好ましくは、- Ar1またはC1-4 - Ar1である；R1が(c)、(e)、(f)、(o)または(r)のとき、R5は、好ましくは、- SO2 - Ar1、- SO2 - R9または- CO - C1-4 - Ar1である；R7は、- Hであり、そしてR6は、C1-4 - Ar1である；R10は、- HまたはC1-3の直鎖または分枝鎖のアルキル基である；R13は、- Ar2である；Ar1は、フェニル、ナフチル、ピリジル、ベンゾチアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、2-インダニルまたはインドリルである；Ar2は、好ましくは、- Ar1または- C1-4 - Ar1で置換されている；Ar3は、フェニル、チオフェン、チアゾール、ピリジンまたはオキサゾールである；そしてQ1は、- R9または- (CH2) 1.2 - T1 - (CH2) 1-3 - Ar1であり、ここで、T1は、- O - または- S - である。この一部継続出願に関連して、現在では、式αを使用する本発明の実施態様Bの化合物が好ましい。ここで：X1は、- CHである；gは、0である；Jは、- Hである；mは、0または1であり、Tは、- CO - CO2H、または- CO2Hに対するいずれかの生体等配性置換であるか、またはmは、1であり、Tは、- CO2Hである；R1は、次式からなる群から選択され、ここで、

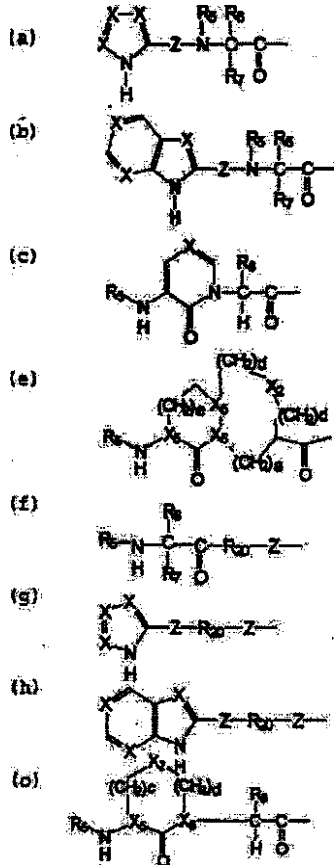
40

50

いずれかの環は、いずれかの炭素にてQ1により、いずれかの窒素にてR5により、またはいずれかの原子にて=O、-OH、-CO₂Hまたはハロゲンによって、単一または複数で置換されている；ここで、(e)は、必要に応じて、ベンゼン環に縮合されている；

【0199】

【化73】

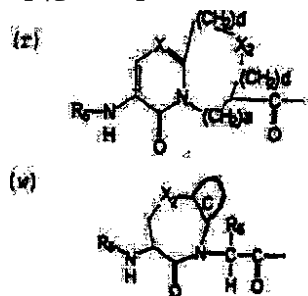


10

20

【0200】

【化74】



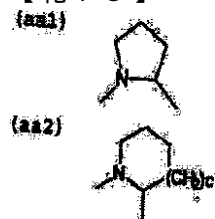
30

【0201】

R20は、

【0202】

【化75】



2. 環Cは、

【0203】

であり、そしてcは、1である；環Cは、必要に応じて、-C1-3アルキル、-O-C1-3アル

50

キル、-Cl、-Fまたは-CF₃で置換したベンゾである；R₃は、

【0204】

【化76】

-CO-R₁₃, Ar₂

-CO-CO-R₉
R₁₀

【0205】

であり、さらに好ましくは、R₃は、以下の1)、2)または3)のいずれか1つである：1) -CO-Ar₂；2) -CO-R₉であって、ここで、R₉は、Ar₁基で置換したC1-5アルキルである；または3) -CH₂-T₁-R₉であり、ここで、T₁は、-O-または-S-であり、そしてR₉は、1個のAr₁基で置換したC1-2アルキルである；R₄は、-Hまたは-R₉である；T₁は、

【0206】

【化77】

-O-

-S-

-CO-

-O-CO-, Ar₂

-SO₂-

【0207】

である；ここで、R₁が(a)または(b)のとき、R₅は、好ましくは、-Hであり、そしてR₁が(c)、(e)、(f)、(o)、(r)、(w)、(x)または(y)のとき、R₅は、好ましくは、以下である：

【0208】

【化78】

-CO-Ar₁

-SO₂-Ar₁

-CO-NH₂

-CO-NH-Ar₂

-CO-R₄

-CO-O-R₄

-SO₂-R₄, Ar₂

-CO-NH-R₄

【0209】

R₇は、-Hであり、そしてR₆は、以下である：

【0210】

【化79】

-H

-R₄, Ar₂

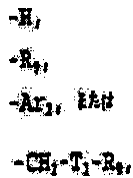
-Ar₁

【0211】

R₉は、C1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基であり、これは、必要に応じて、=Oで置換されており、そして必要に応じて、-Ar₁基で置換されている；R₁₀は、-H、またはC1-3の直鎖または分枝鎖のアルキル基である；R₁₃は、以下である：

【0212】

【化80】



【 0 2 1 3 】

さらに好ましくは、 $-Ar_2$ は、(hh)であり、(hh)は、必要に応じて、 $-C1-6$ アルキル、 $-O-C1-6$ アルキル、 $-NH-C1-6$ アルキル、 $-N-(C1-6$ アルキル) $_2$ 、 $-S-C1-6$ アルキル、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、または

【 0 2 1 4 】

10

【化 8 1】



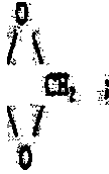
【 0 2 1 5 】

で単一または複数で置換されている； Ar_1 は、必要に応じてフェニル、ナフチル、ピリジル、ベンゾチアゾリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾキサゾリル、2-インダニル、またはインドリルであり、これは、 $-O-C1-3$ アルキル、 $-NH-C1-3$ アルキル、 $-N-(C1-3$ アルキル) $_2$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CF_3$ 、 $-C1-3$ アルキル、または

20

【 0 2 1 6 】

【化 8 2】



【 0 2 1 7 】

で単一または複数で置換されている；好ましくは、 Ar_2 は、以下である：

30

【 0 2 1 8 】

【化 8 3】

(ii)



(jj)



(kk)



40

【 0 2 1 9 】

各Xは、独立して、 $=N-$ および $=CH-$ からなる群から選択される；各X2は、独立して、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択される；各X5は、独立して、

【 0 2 2 0 】

【化 8 4】



【 0 2 2 1 】

50

からなる群から選択される；X6は、

【 0 2 2 2 】

【 化 8 5 】



【 0 2 2 3 】

である；そしてZは、C=Oである；但し、R1が(f)であり、R6が α -アミノ酸側鎖残基であり、そしてR7が-Hのとき、(aa1)および(aa2)は、Q1で置換されていなければならない；但し、R1が(o)であり、gが0であり、Jが-Hであり、mが1であり、R6が α -アミノ酸側鎖残基であり、R7が-Hであり、X2が-CH₂-であり、X5が、

10

【 0 2 2 4 】

【 化 8 6 】



【 0 2 2 5 】

であり、X6が、

【 0 2 2 6 】

【 化 8 7 】



20

【 0 2 2 7 】

であり、そしてR3が、

【 0 2 2 8 】

【 化 8 8 】



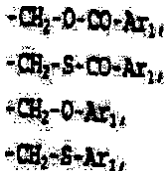
30

【 0 2 2 9 】

または-CO-R13であって、ここで、R13が、

【 0 2 3 0 】

【 化 8 9 】



【 0 2 3 1 】

40

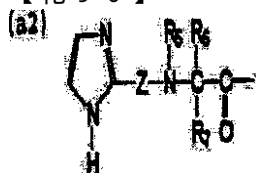
または-R4であって、ここで、-R4が-Hのとき、R1(o)基の環は、Q1で置換されているか、またはベンゼン環に縮合されていなければならない；但し、R1が(w)であり、gが0であり、Jが-Hであり、mが1であり、Tが-CO₂Hであり、X2が0であり、R5がベンジルオキシカルボニルであり、そして環Cがベンゾのとき、R3は、-CO-R13であり得ず、R13は、-CH₂-O-Ar1であり、Ar1は、1-フェニル-3-トリフルオロメチルピラゾール-5-イルであり、ここで、このフェニルは、必要に応じて、塩素原子で置換されている；または、そのとき、R13は、-CH₂-O-CO-Ar1であり、ここで、Ar1は、2,6-ジクロロフェニルである。好ましい形態のR13は、-CH₂-O-R9であり、ここで、R9は、必要に応じて、=Oで置換しかつ、必要に応じて、-Ar1で置換したC1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基である；他の好ましい形態のR13は、-CH₂-S-R9であり、ここで、R9は、必要に応じて、Ar1

50

で置換したC1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基である；他の好ましい形態のR13は、CH₂-O-R₉であり、ここで、R₉は、必要に応じて、Ar1で置換したC1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基である；他の形態のR13は、Hである。さらに好ましい形態のR1基 (a) は、以下である：

【 0 2 3 2 】

【 化 9 0 】



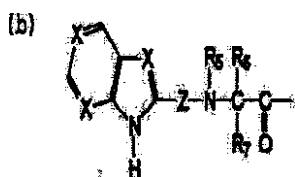
10

【 0 2 3 3 】

これは、必要に応じて、Q1で置換され、ここで、R5は、-Hである；R7は、-Hである；そしてZは、C=Oである；さらに好ましい形態のR1基 (b) は、以下である：

【 0 2 3 4 】

【 化 9 1 】



20

【 0 2 3 5 】

これは、必要に応じて、Q1で置換され、ここで、R5は、-Hである；R7は、-Hである；そしてZは、C=Oである；さらに好ましい形態のR1基 (c) は、以下である：

【 0 2 3 6 】

【 化 9 2 】



30

(c2)



【 0 2 3 7 】

但し、R1が (c1) であり、g が 0 であり、J が -H であり、m が 1 であり、T が -CO₂H であり、X が N であり、R5 がベンジルオキシカルボニルであり、そしてR6が -H のとき、R3は、-CO-R13であり得ず、R13は、-CH₂-O-Ar1であり、Ar1は、1-フェニル-3-トリフルオロメチルピラゾール-5-イルであり、ここで、このフェニルは、必要に応じて、塩素原子で置換されているか、または、そのとき、R13は、-CH₂-O-CO-Ar1であり、ここでAr1は、2,6-ジクロロフェニルであり、ここで、この骨格環の2位は、パラフルオロフェニルで置換されている；より好ましい形態のR1基 (e) は、以下である：

【 0 2 3 8 】

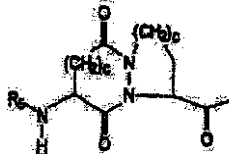
【 化 9 3 】

40

(e1)



(e2)



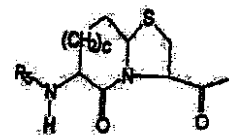
【 0 2 3 9 】

ここで、c は、2 である ; ならびに

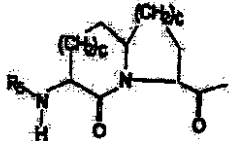
【 0 2 4 0 】

【 化 9 4 】

(e4)



(e7)



【 0 2 4 1 】

これは、必要に応じて、ベンゼン環に縮合されており、ここで、c は、1 または 2 である ; 但し、R1 が (e4) であり、g が 0 であり、J が -H であり、m が 1 であり、T が -CO2H であり、R5 がベンジルオキシカルボニルであり、そして c が 1 のとき、R3 は -CO-R13 であり得ず、そのとき、R13 は、-CH2-O-Ar1 であり、Ar1 は、1-フェニル-3-トリフルオロメチルピラゾール-5-イルであって、ここで、このフェニルは、必要に応じて、塩素原子で置換されているか、または、そのとき、R13 は、-CH2-O-CO-Ar1 であり、ここで Ar1 は、2,6-ジクロロフェニルであり、ここで、この骨格環の 2 位は、パラフルオロフェニルで置換されている ; また、但し、R1 が (e7) であり、g が 0 であり、J が -H であり、m が 1 であり、T が -CO2H、-CO-NH-OH、または -CO2H に対する生体等配性置換であり、R5 が α-アミノ酸側鎖残基の N 原子に対する保護基であり、そして各 c が 1 のとき、R3 は、-CO-R13 であり得ず、このとき、R13 は、以下である :

【 0 2 4 2 】

【 化 9 5 】



【 0 2 4 3 】

さらに好ましい形態の R1 基 (f) は、

【 0 2 4 4 】

【 化 9 6 】

(f1)



10

20

30

40

50

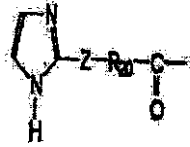
【 0 2 4 5 】

である；さらに好ましい形態のR1基 (g) は、以下である：

【 0 2 4 6 】

【 化 9 7 】

(g2)



【 0 2 4 7 】

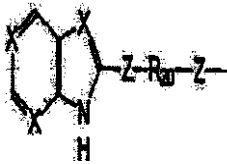
10

ここで、R₂₀は、必要に応じて、Q1で単一または複数で置換した (aa1) である；そしてZは、C=Oである；さらに好ましい形態のR1基 (h) は、以下である：

【 0 2 4 8 】

【 化 9 8 】

(h)



【 0 2 4 9 】

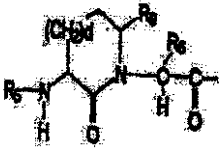
20

ここで、R₂₀は、必要に応じて、Q1で単一または複数で置換した (aa1) である；そしてZは、C=Oである；さらに好ましい形態のR1基 (o) は、以下である

【 0 2 5 0 】

【 化 9 9 】

(o1)



【 0 2 5 1 】

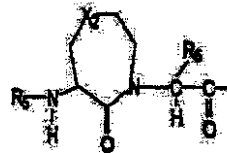
30

ここで、d は、1または2である；および

【 0 2 5 2 】

【 化 1 0 0 】

(o6)



【 0 2 5 3 】

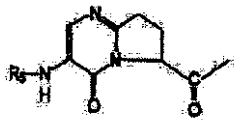
さらに好ましい形態のR1基 (r) は、以下である：

40

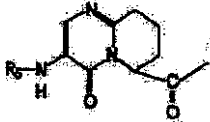
【 0 2 5 4 】

【 化 1 0 1 】

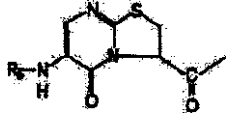
(x3)



(x4)



(x5)



10

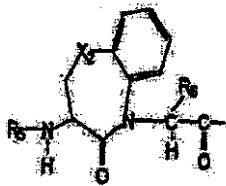
【 0 2 5 5 】

これは、必要に応じて、Q1で置換されている；さらに好ましい形態のR1基（w）は、以下である：

【 0 2 5 6 】

【 化 1 0 2 】

(w1)



20

【 0 2 5 7 】

ここで、X2は、以下である：

【 0 2 5 8 】

【 化 1 0 3 】

-NH-

-S-

-O-

-SO2-

30

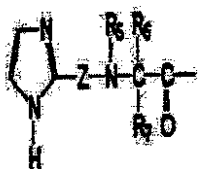
【 0 2 5 9 】

X2が - N - のとき、これは、必要に応じて、X2にて、R5またはQで置換されている；そして環Cは、- C1-3アルキル、- O - C1-3アルキル、- Cl、- Fまたは - CF3で置換したベンゾである。R1が以下のとき：

【 0 2 6 0 】

【 化 1 0 4 】

(a2)



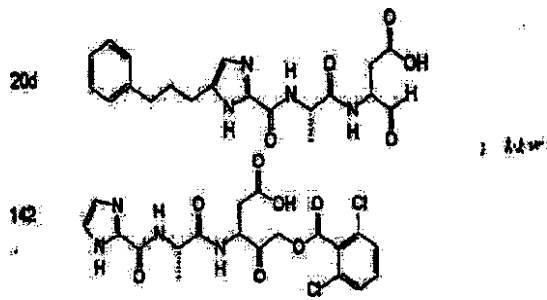
40

【 0 2 6 1 】

本発明の好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【 0 2 6 2 】

【 化 1 0 5 】

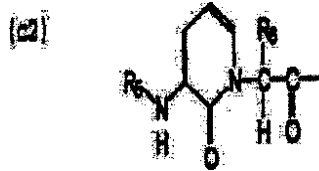


【 0 2 6 3 】

本発明の実施態様Bの好ましい化合物は、式 α を使用し、ここで、R1は、以下である：

【 0 2 6 4 】

【 化 1 0 6 】

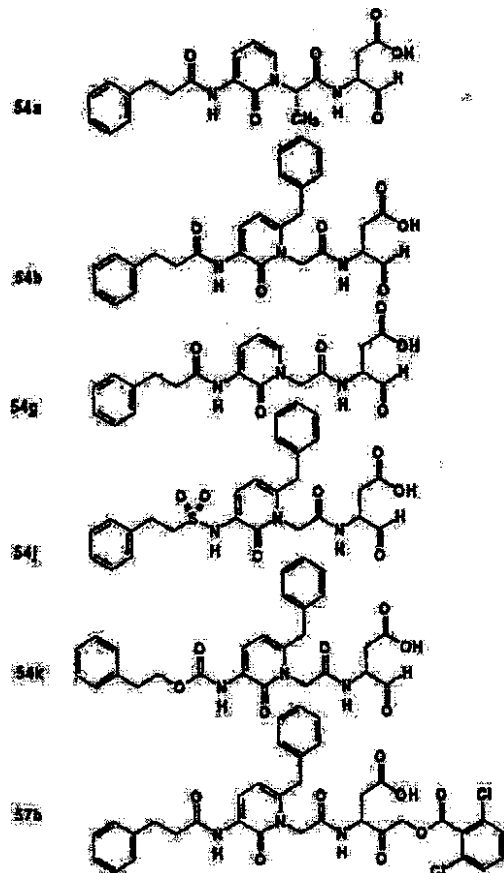


【 0 2 6 5 】

本実施態様の好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

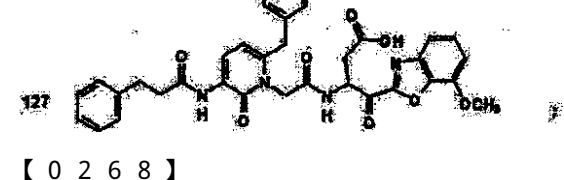
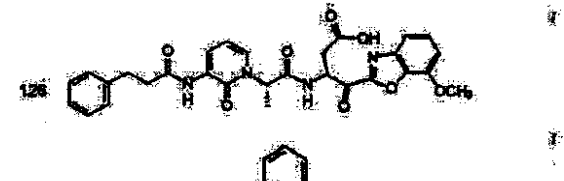
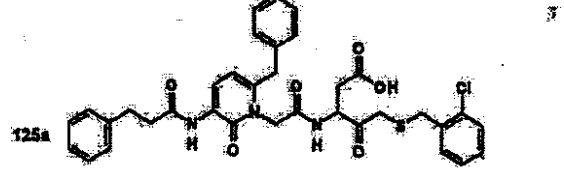
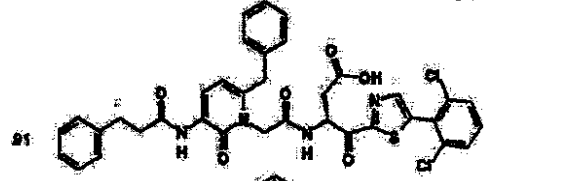
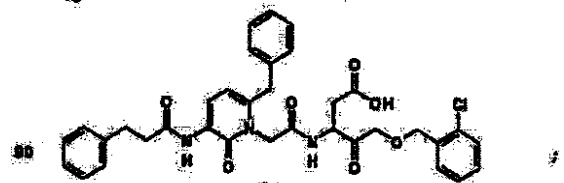
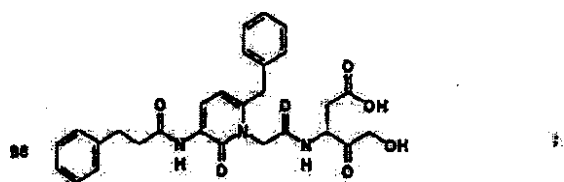
【 0 2 6 6 】

【 化 1 0 7 】



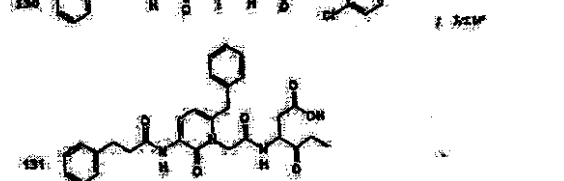
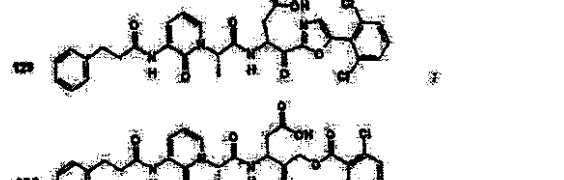
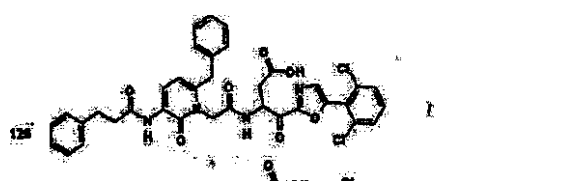
【 0 2 6 7 】

【 化 1 0 8 】



【 0 2 6 8 】

【 化 1 0 9 】



【 0 2 6 9 】

R1が、以下のとき：

【 0 2 7 0 】

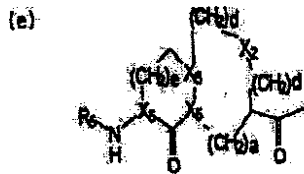
【 化 1 1 0 】

10

20

30

40

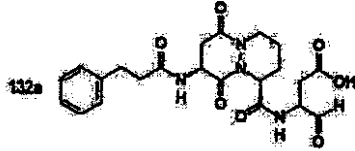


【 0 2 7 1 】

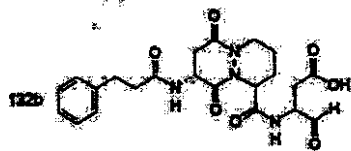
本発明の好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【 0 2 7 2 】

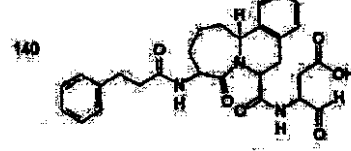
【 化 1 1 1 】



10



20



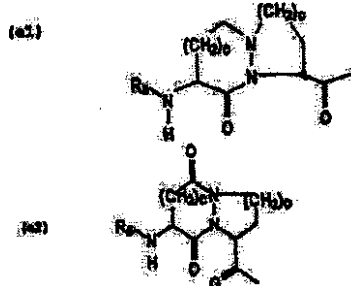
30

【 0 2 7 3 】

本発明の実施態様Bの好ましい化合物は、式 α を使用し、ここで、R1は、以下である：

【 0 2 7 4 】

【 化 1 1 2 】



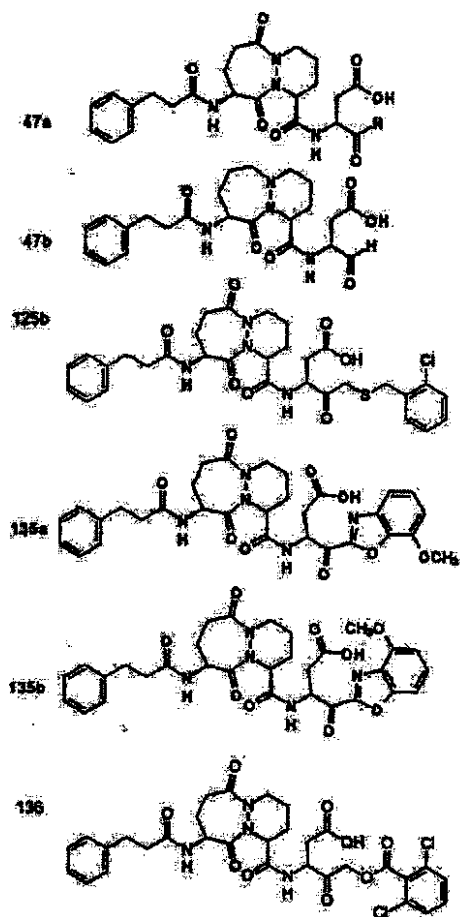
40

【 0 2 7 5 】

c は、2である；m は、1である；Tは、-CO₂Hである；そしてR3は、-CO-R13である。
本実施態様の好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【 0 2 7 6 】

【 化 1 1 3 】

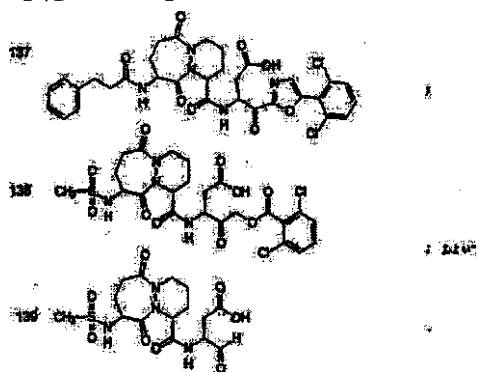


10

20

【 0 2 7 7 】

【 化 1 1 4 】



30

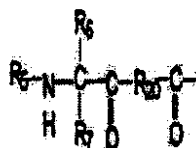
【 0 2 7 8 】

R1が、以下のとき：

【 0 2 7 9 】

【 化 1 1 5 】

(f1)



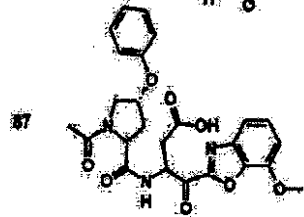
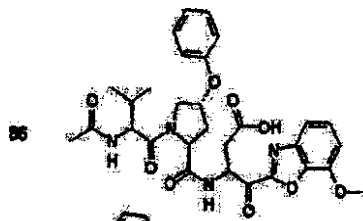
40

【 0 2 8 0 】

本発明の好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

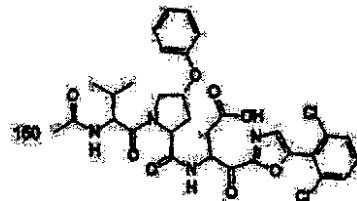
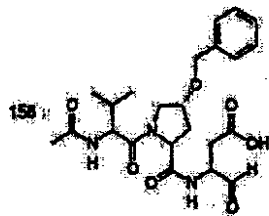
【 0 2 8 1 】

【 化 1 1 6 】



【 0 2 8 2 】

【 化 1 1 7 】



【 0 2 8 3 】

R1が、以下のとき：

【 0 2 8 4 】

【 化 1 1 8 】

(g2)

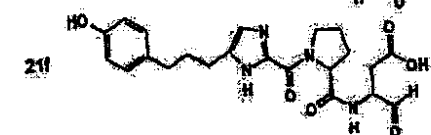
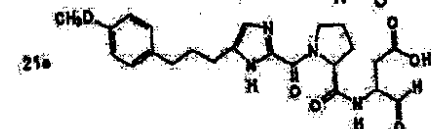
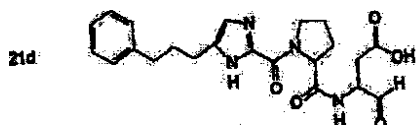


【 0 2 8 5 】

本発明の好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

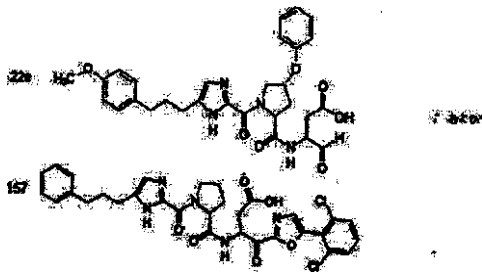
【 0 2 8 6 】

【 化 1 1 9 】



【 0 2 8 7 】

【 化 1 2 0 】



【 0 2 8 8 】

R1が、以下のとき：

【 0 2 8 9 】

【 化 1 2 1 】

(0)

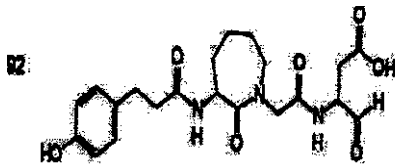


【 0 2 9 0 】

本発明の好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【 0 2 9 1 】

【 化 1 2 2 】



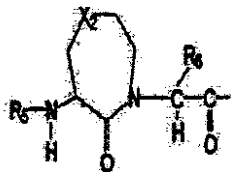
【 0 2 9 2 】

本発明の実施態様Bの好ましい化合物は、式 α を使用し、ここで、R1は、以下である：

【 0 2 9 3 】

【 化 1 2 3 】

(06)



【 0 2 9 4 】

X2は、- NH - である；mは、1である；Tは、- CO₂Hである；そしてR3は、- CO - R13である。本実施態様の好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

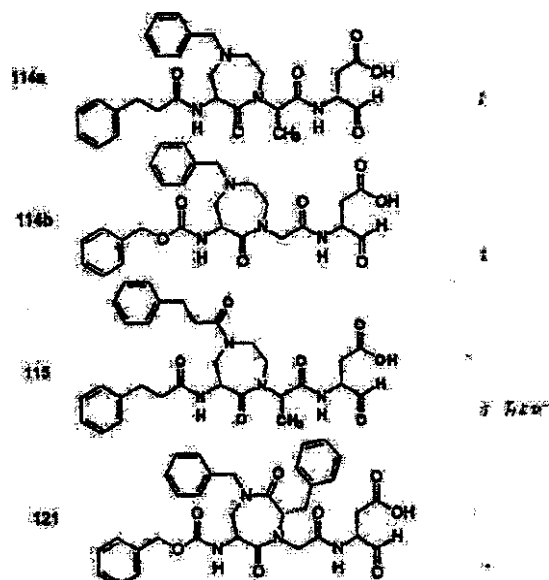
【 0 2 9 5 】

【 化 1 2 4 】

10

20

30



10

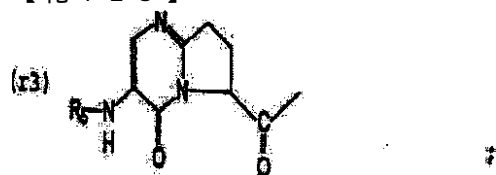
【 0 2 9 6 】

R1が、以下のとき：

【 0 2 9 7 】

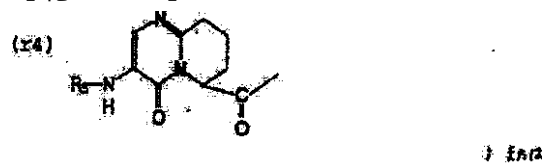
【 化 1 2 5 】

20



【 0 2 9 8 】

【 化 1 2 6 】



30

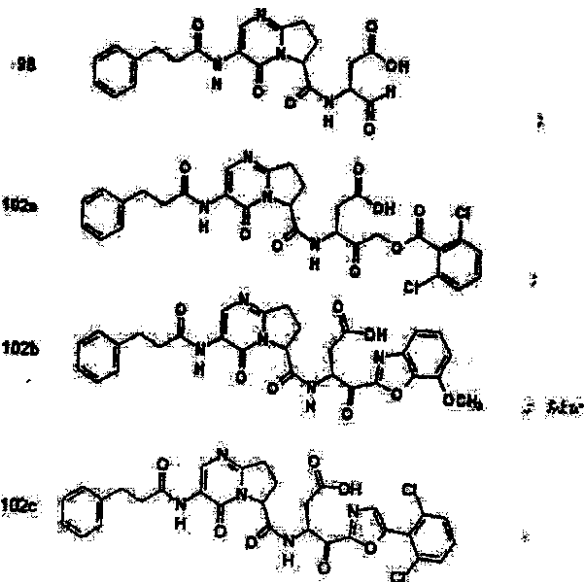


【 0 2 9 9 】

これは、必要に応じて、Q1で置換されている；本発明の実施態様Bの好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【 0 3 0 0 】

【 化 1 2 7 】



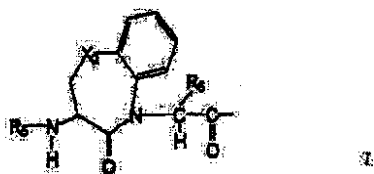
10

【 0 3 0 1 】
R1が、以下のとき：

【 0 3 0 2 】

【 化 1 2 8 】

【 化 1 2 8 】



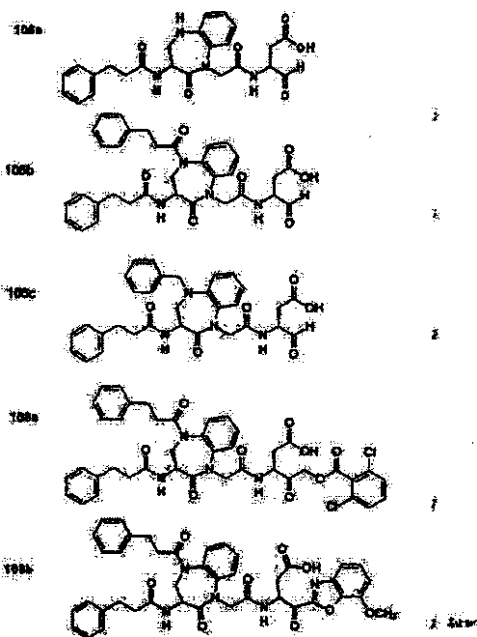
20

【 0 3 0 3 】

本発明の好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【 0 3 0 4 】

【 化 1 2 9 】

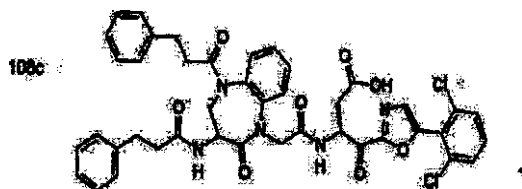


30

40

【 0 3 0 5 】

【 化 1 3 0 】

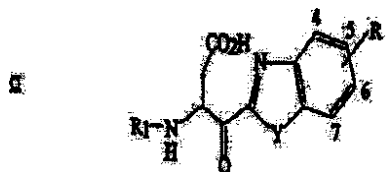


【 0 3 0 6 】

本発明の他の実施態様 (C) のICEインヒビターは、式 σ により表わされる：

【 0 3 0 7 】

【 化 1 3 1 】



10

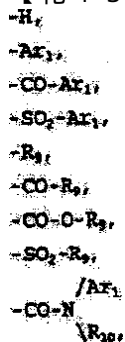
【 0 3 0 8 】

ここで、この環は、必要に応じて、1個またはそれ以上のR基、好ましくは、0個、1個または2個のR基で置換されている；ここで、R1は、R5 - (A) p - である；R5は、以下からなる群から選択される：

【 0 3 0 9 】

【 化 1 3 2 】

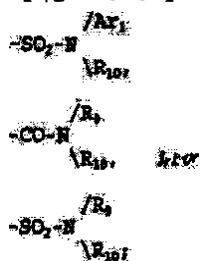
20



【 0 3 1 0 】

30

【 化 1 3 3 】



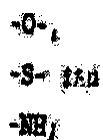
【 0 3 1 1 】

各Aは、独立して、いずれかの α - アミノ酸からなる群から選択される；pは、0、1、2、3または4である；Yは、以下である：

40

【 0 3 1 2 】

【 化 1 3 4 】



【 0 3 1 3 】

Rは、以下である：

【 0 3 1 4 】

50

【化 1 3 5】

-H,
 $\text{-O-C}_{1-6}\text{-alkyl}$,
 $\text{-NH(C}_{1-6}\text{-alkyl)}$,
 $\text{-N(C}_{1-6}\text{-alkyl)}_2$,
 $\text{-S-C}_{1-6}\text{-alkyl}$,
 $\text{-C}_{1-6}\text{-alkyl-isu}$
 -Q_7

【 0 3 1 5】

各R9は、C1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基であり、これは、必要に応じて、-OH、-Fまたは=Oにより、単一または複数で置換され、そして必要に応じて、1個または2個のAr1基で置換されている；各R10は、独立して、-HまたはC1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群から選択される；各T1は、独立して、以下からなる群から選択される：

【 0 3 1 6】

【化 1 3 6】

-CH=CH- ,
 -O- ,
 -S- ,
 -SO- ,
 $\text{-SO}_2\text{-}$,
 $\text{-NR}_{10}\text{-}$,
 $\text{-NR}_{10}\text{-CO-}$,
 -CO- ,
 -O-CO- ,
 -CO-O- ,
 $\text{-CO-NR}_{10}\text{-}$,
 $\text{-O-CO-NR}_{10}\text{-}$,
 $\text{-NR}_{10}\text{-CO-O-}$,
 $\text{-NR}_{10}\text{-CO-NR}_{10}\text{-}$,
 $\text{-SO}_2\text{-NR}_{10}\text{-}$,
 $\text{-NR}_{10}\text{-SO}_2\text{-}$,
 $\text{-NR}_{10}\text{-SO}_2\text{-NR}_{10}\text{-}$

【 0 3 1 7】

各Ar1は、独立して、6個、10個、12個または14個の炭素原子および1個と3個の間の環を含有するアリール基、3個と15個の間の炭素原子および1個と3個の間の環を含有するシクロアルキル基、および5個と15個の間の環原子および1個と3個の間の環を含有する複素環基からなる群から選択される環状基であり、該シクロアルキル基は、必要に応じて、ベンゼン環に縮合しており、そして該複素環基は、-O-、-S-、-SO-、-SO2-、=N-および-NH-から選択した、少なくとも1個のヘテロ原子基を含有し、該複素環基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の二重結合を含有し、該複素環基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の芳香環を含有し、該環状基は、必要に応じて、-NH2、-CO2H、-Cl、-F、-Br、-I、-NO2、-CN、=O、-OH、パーフルオロC1-3アルキル、

【 0 3 1 8】

【化 1 3 7】



【 0 3 1 9】

または-Q1により、単一または複数で置換されている；各Q1は、独立して、以下からなる群から選択される；

【 0 3 2 0】

【化 1 3 8】

-Ar₁-R₂-T₁-R₃-(CH₂)_{1,2,3}-T₁-R₃

【 0 3 2 1】

各Q2は、独立して、-OH、-NH₂、-CO₂H、-Cl、-F、-Br、-I、-NO₂、-CN、-CF₃、および

【 0 3 2 2】

【化 1 3 9】

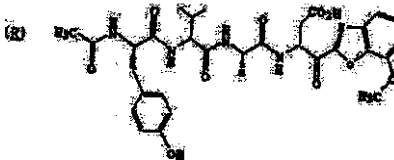


【 0 3 2 3】

からなる群から選択される；但し、-Ar₁が、1個またはそれ以上の別の-Ar₁基を含有するQ1基で置換されているとき、該別の-Ar₁基は、Q1で置換されていない。本発明の実施態様Cの好ましい化合物には、以下が包含されるが、これらに限定されない：

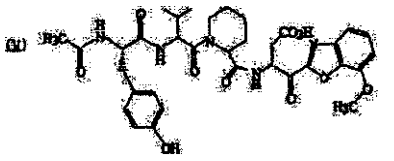
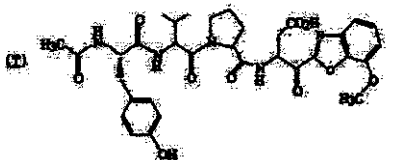
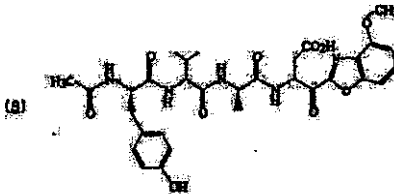
【 0 3 2 4】

【化 1 4 0】



【 0 3 2 5】

【化 1 4 1】



【 0 3 2 6】

本発明の実施態様Cの好ましい化合物には、また、各Aが、独立して、以下のα-アミノ酸からなる群から選択されるものがある：アラニン、ヒスチジン、リジン、フェニルアラニン、プロリン、チロシン、バリン、ロイシン、イソロイシン、グルタミン、メチオニン、ホモプロリン、3-(2-チエニル)アラニンおよび3-(3-チエニル)アラニン。本発明の他

10

20

30

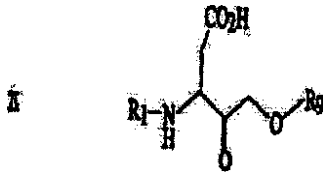
40

50

の実施態様(D)のICEインヒビターは、次式Ⅱにより表わされる：

【0327】

【化142】



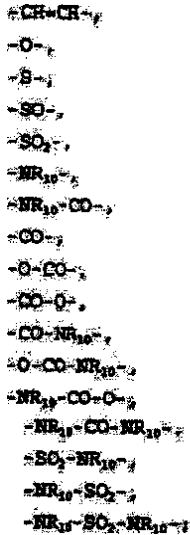
【0328】

ここで、R1は、R5 - (A)_p - である；各T1は、独立して、以下からなる群から選択される 10

：

【0329】

【化143】



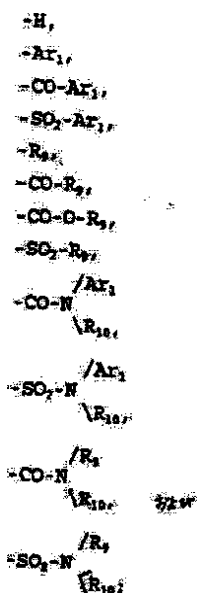
20

【0330】

R5は、以下からなる群から選択される：

【0331】

【化144】



40

【0332】

各Aは、独立して、いずれかのα - アミノ酸からなる群から選択される；pは、0、1、2、3または4である；各R9は、C1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基であり、これは、必要に応じて、-OHまたは-Fにより、単一または複数で置換され、そして必要に応じて 50

、Ar1基で置換されている；各R10は、独立して、-HまたはC1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群から選択される；Ar1は、独立して、6個、10個、12個または14個の炭素原子および1個と3個の間の環を含有するアリール基、3個と15個の間の炭素原子および1個と3個の間の環を含有するシクロアルキル基、および5個と15個の間の環原子および1個と3個の間の環を含有する複素環基からなる群から選択される環状基であり、該シクロアルキル基は、必要に応じて、ベンゼン環に縮合しており、そして該複素環基は、-O-、-S-、-SO-、-SO2-、=N- および -NH- から選択した、少なくとも1個のヘテロ原子基を含有し、該複素環基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の二重結合を含有し、該複素環は、必要に応じて、1個またはそれ以上の芳香環を含有し、該環状基は、必要に応じて、-NH2、-CO2H、-Cl、-F、-Br、-I、-NO2、-CH、=O、-OH、パーフルオロC1-3アルキル、または

【0333】

【化145】

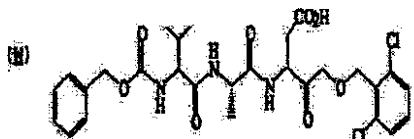


【0334】

-R9、または-T1-R9により、単一または複数で置換されている；本発明の実施態様Dの好ましい化合物には、R9がC1-4の直鎖または分枝鎖のアルキルであるものがあり、このアルキルはAr1で置換され、Ar1はフェニルである。本発明の実施態様Dの好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

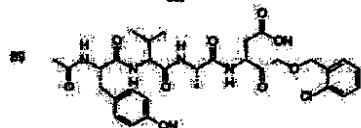
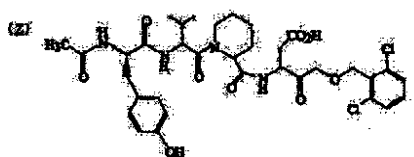
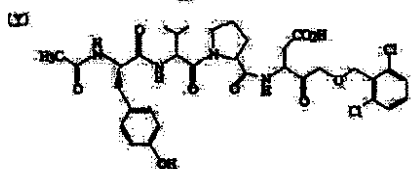
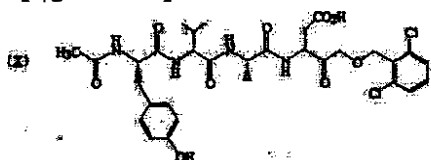
【0335】

【化146】



【0336】

【化147】



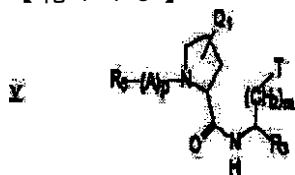
【0337】

本発明の実施態様Dの好ましい化合物には、また、Aが、独立して、以下のα-アミノ酸からなる群から選択されるものがある：アラニン、ヒスチジン、リジン、フェニルアラニン

、プロリン、チロシン、バリン、ロイシン、イソロイシン、グルタミン、メチオニン、ホモプロリン、3-(2-チエニル)アラニンおよび3-(3-チエニル)アラニン。本発明の他の実施態様(E)のICEインヒビターは、次式Ⅱにより表わされる：

【0338】

【化148】



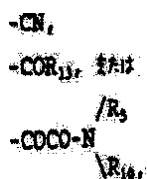
10

【0339】

ここで、mは、0、1または2である；Tは、-CO2H、または-CO2Hに対するいずれかの生体等配性置換である；R3は、以下である：

【0340】

【化149】



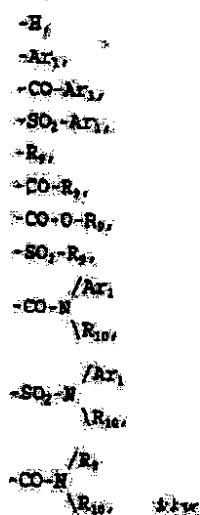
20

【0341】

R5は、以下からなる群から選択される：

【0342】

【化150】



30

【0343】

【化151】



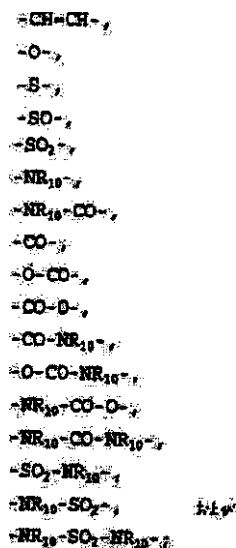
40

【0344】

各Aは、独立して、いずれかのα-アミノ酸からなる群から選択される；pは、2または3である；各R9は、C1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基であり、これは、必要に応じて、-OH、-Fまたは=Oにより、単一または複数で置換されており、そして必要に応じて、1個のAr1基で置換されている；各T1は、独立して、以下からなる群から選択される：

【0345】

【化152】

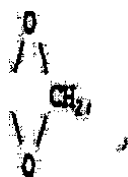


【 0 3 4 6 】

各R10は、独立して、-Hまたは-C1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群から選択される；各R13は、独立して、H、R9、Ar2およびCH₂T1R9からなる群から選択される；各Ar1は、独立して、6個、10個、12個または14個の炭素原子および1個と3個の間の環を含有するアリール基、3個と15個の間の炭素原子および1個と3個の間の環を含有するシクロアルキル基、および5個と15個の間の環原子および1個と3個の間の環を含有する複素環基からなる群から選択される環状環であり、該シクロアルキル基は、必要に応じて、ベンゼン環に縮合しており、そして該複素環は、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、=N-および-NH-から選択した、少なくとも1個のヘテロ原子基を含有し、該複素環基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の二重結合を含有し、該複素環基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の芳香環を含有し、該環状基は、必要に応じて、-NH₂、-CO₂H、-Cl、-F、-Br、-I、-NO₂、-CN、=O、-OH、パーフルオロC1-3アルキル、または

【 0 3 4 7 】

【 化 1 5 3 】

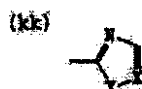
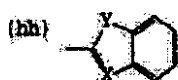


【 0 3 4 8 】

または-Q1により、単一または複数で置換されている；各Ar2は、独立して、以下の基から選択され、ここで、いずれかの環は、必要に応じて、-Q1および-Q2により単一または複数で置換されていてもよい；

【 0 3 4 9 】

【 化 1 5 4 】



【 0 3 5 0 】

ここで、Xは、NまたはCHであり、YはOまたはSであり、

各Q1は、独立して、以下からなる群から選択される；

【 0 3 5 1 】

【 化 1 5 5 】

-Ar₁

-O-Ar₁

-R₁₁

-T₁-R₁₁

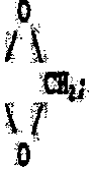
-(CH₂)₁₋₃-T₁-R₁₁

【 0 3 5 2 】

各Q2は、独立して、-OH、-NH₂、-CO₂H、-Cl、-F、-Br、-I、-NO₂、-CN、-CF₃、および

【 0 3 5 3 】

【 化 1 5 6 】

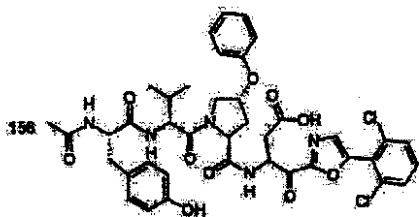
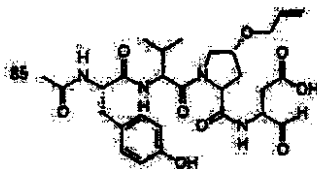
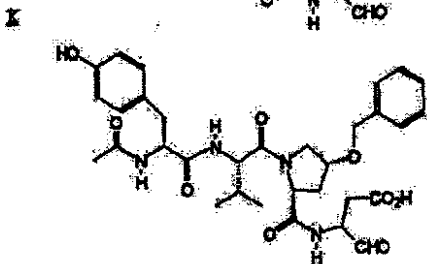
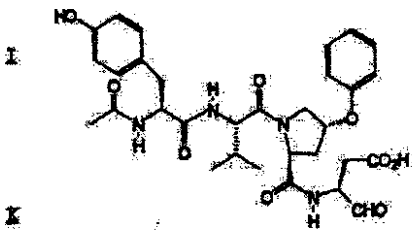


【 0 3 5 4 】

からなる群から選択される；但し、-Ar₁が、1個またはそれ以上の別の-Ar₁基を含有するQ1基で置換されているとき、該別の-Ar₁基は、Q1で置換されていない；本発明の実施態様Eの好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

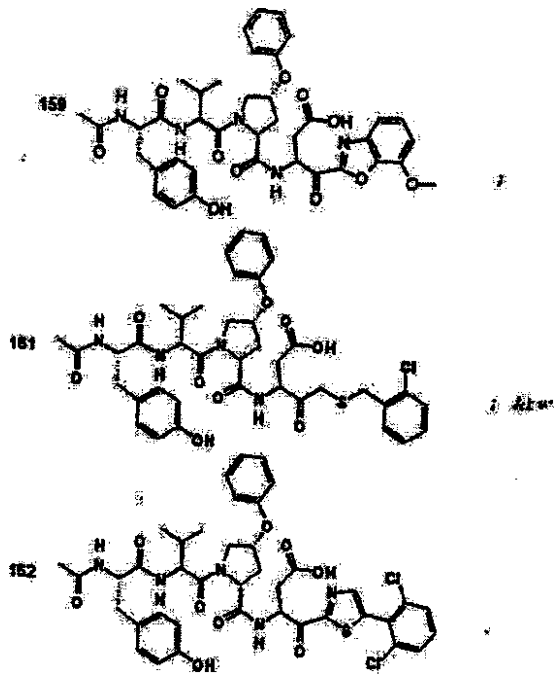
【 0 3 5 5 】

【 化 1 5 7 】



【 0 3 5 6 】

【 化 1 5 8 】



10

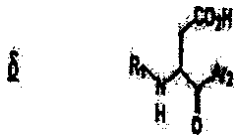
【 0 3 5 7 】

本発明の実施態様Eの好ましい化合物には、また、Aが、独立して、以下の α -アミノ酸からなる群から選択されるものがある：アラニン、ヒスチジン、リジン、フェニルアラニン、プロリン、チロシン、バリン、ロイシン、イソロイシン、グルタミン、メチオニン、ホモプロリン、3-(2-チエニル)アラニンおよび3-(3-チエニル)アラニン。本発明の他の実施態様(F)のICEインヒビターは、次式 δ により表わされる：

20

【 0 3 5 8 】

【 化 1 5 9 】



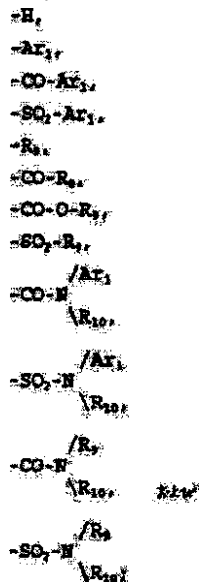
30

【 0 3 5 9 】

ここで、R1は、R5 - (A) p - である；R5は、以下からなる群から選択される：

【 0 3 6 0 】

【 化 1 6 0 】



40

【 0 3 6 1 】

50

各Aは、独立して、いずれかの α -アミノ酸からなる群から選択される；pは、0、1、2、3または4である；各R9は、C1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基であり、これは、必要に応じて、-OH、-Fまたは=Oにより、単一または複数で置換されており、そして必要に応じて、1個のAr1基で置換されている；各R10は、独立して、-Hまたは-C1-6の直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群から選択される；各T1は、独立して、以下からなる群から選択される：

【0362】

【化161】



【0363】

各Ar1は、独立して、6個、10個、12個または14個の炭素原子および1個と3個の間の環を含有するアリール基、3個と15個の間の炭素原子および1個と3個の間の環を含有するシクロアルキル基、および5個と15個の間の環原子および1個と3個の間の環を含有する複素環基からなる群から選択される環状基であり、該シクロアルキル基は、必要に応じて、ベンゼン環に縮合しており、そして該複素環基は、-O-、-S-、-SO-、-SO2-、=N-および-NH-から選択した、少なくとも1個のヘテロ原子基を含有し、該複素環基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の二重結合を含有し、該複素環基は、必要に応じて、1個またはそれ以上の芳香環を含有し、該環状基は、必要に応じて、-NH2、-CO2H、-Cl、-F、-Br、-I、-NO2、-CN、=O、-OH、パーフルオロC1-3アルキル、

【0364】

【化162】



【0365】

または-Q1により、単一または複数で置換されている；各Ar2は、独立して、以下の基から選択され、ここで、いずれかの環は、必要に応じて、-Q1および-Q2により単一または複数で置換されていてもよい；

【0366】

【化163】

(11)



(12)



(13)



【0367】

各Q1は、独立して、以下からなる群から選択される；

【0368】

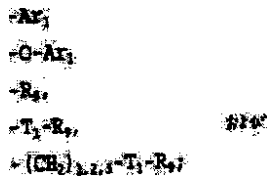
【化164】

10

20

30

40

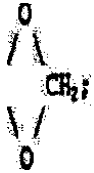


【 0 3 6 9 】

各Q2は、独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、および

【 0 3 7 0 】

【 化 1 6 5 】

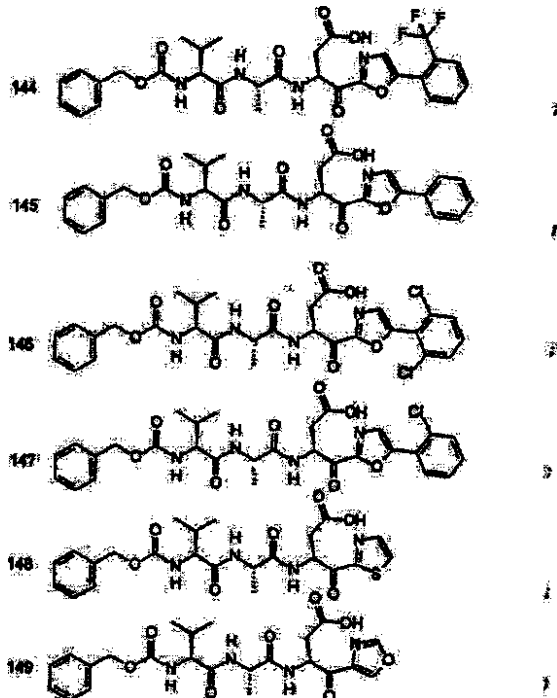


【 0 3 7 1 】

からなる群から選択される；但し、 $-Ar_1$ が、1個またはそれ以上の別の $-Ar_1$ 基を含有するQ1基で置換されているとき、該別の $-Ar_1$ 基は、Q1で置換されていない；各Xは、独立して、 $=N-$ および $=CH-$ からなる群から選択される；各Yは、独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ および $-NH$ からなる群から選択される；本発明の実施態様Fの好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない；

【 0 3 7 2 】

【 化 1 6 6 】



【 0 3 7 3 】

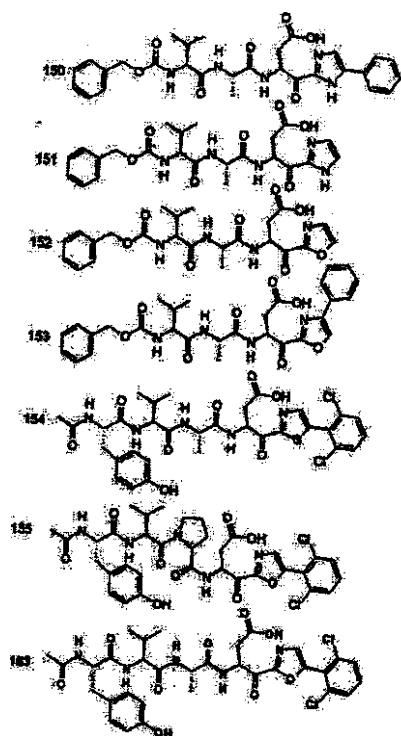
【 化 1 6 7 】

10

20

30

40

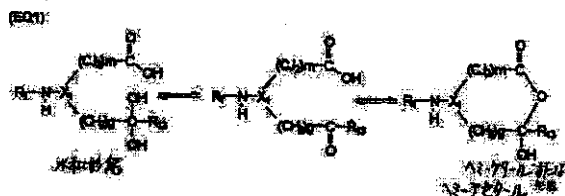


【0374】

本発明の実施態様Fの好ましい化合物には、また、Aが、独立して、以下の α -アミノ酸からなる群から選択されるものがある：アラニン、ヒスチジン、リジン、フェニルアラニン、プロリン、チロシン、バリン、ロイシン、イソロイシン、グルタミン、メチオニン、ホモプロリン、3-(2-チエニル)アラニンおよび3-(3-チエニル)アラニン。約700ダルトン未満かまたはそれに等しい分子量、さらに好ましくは、約400ダルトンと600ダルトンとの間の分子量を有する本発明の化合物が、好ましい。これらの好ましい化合物は、経口投与すると、患者の血流により、容易に吸収され得る。この経口投与を利用できることにより、このような化合物は、IL-1が媒介する疾患に対する経口的な投与による治療および予防処方に優れた試薬となる。本発明のICEインヒビターは、通常の技術を用いて、合成できる。有利なことには、これらの化合物は、容易に入手できる出発物質から、うまく合成される。本発明の化合物は、周知の最も容易に合成されるICEインヒビターに入る。以前に記載されたICEインヒビターは、しばしば、4個またはそれ以上のキラル中心および多数のペプチド結合を含有する。本発明の化合物が比較的容易に合成できることは、これらの化合物を大規模に生産する際に、極めて有利となる。本発明の化合物は、溶媒の選択、pH、および当業者に公知の他のものを含めた条件に依存して、種々の平衡形態で存在し得ることを理解するべきである。このような形態のこれらの化合物の全ては、明らかに、本発明に包含される。特に、本発明の多くの化合物（特に、R3にアルデヒド基またはケトン基を含有し、Tに、カルボン酸基を含有するもの）は、以下に描写するように、ヘミケタール（またはヘミアセタール）形態または水和形態をとり得る：

【0375】

【化168】



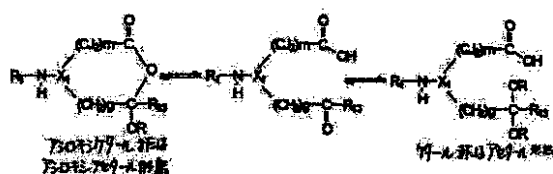
【0376】

溶媒の選択および当業者に公知の他の条件に依存して、本発明の化合物はまた、アシルオキシケタール形態、アシルオキシアセタール形態、ケタール形態またはアセタール形態をとり得る：

【 0 3 7 7 】

【 化 1 6 9 】

(EQ2)



【 0 3 7 8 】

さらに、本発明の化合物の平衡形態は、互変異性体形態を包含し得ることを理解すべきである。このような形態のこれらの化合物の全ては、明らかに、本発明に包含される。

10

【 0 3 7 9 】

本発明の化合物は、選択的な生物学的特性を高めるために、適切な機能化により、変性できることを理解すべきである。このような変性は、当該技術分野で公知であり、これには、所定の生体系（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生体浸透性を高めるもの、経口適用性を高めるもの、注射による投与をするために溶解性を高めるもの、代謝を変えるもの、および排出速度を変えるものが挙げられる。さらに、この化合物は、プロドラッグに対する代謝または他の生化学過程の作用の結果として、所望化合物が患者の体内で形成されるように、プロドラッグ形態に変えることができる。プロドラッグ形態のいくつかの例には、ケトン基またはアルデヒド基を含有する化合物のケタール形態、アセタール形態、オキシム形態およびヒドラゾン形態が包含され、この場合、特に、それらの形態は、本発明の化合物のR3基で生じる。

20

【 0 3 8 0 】

本発明の化合物は、ICEに対する優れた配位子である。従って、これらの化合物は、IL-1が媒介する疾患で起こる事象（例えば、前駆体IL-1 β の成熟IL-1 β への転化）を標的にして阻害でき、それにより、炎症性疾患、自己免疫疾患および神経性変性疾患におけるそのタンパクの最終的な活性を標的にして阻害できる。例えば、本発明の化合物は、ICEを阻害することにより前駆体IL-1 β の成熟IL-1 β への転化を阻害する。ICEは、成熟IL-1の生成に必須なために、この酵素の阻害は、成熟IL-1の生成を阻害することにより、IL-1が媒介する生理学的な作用および症状（例えば、炎症）の開始を効果的に妨害する。それゆえ、IL-1 β 前駆体の活性を阻害することにより、本発明の化合物は、IL-1インヒビターとして、効果的に作用する。

30

【 0 3 8 1 】

本発明の化合物は、通常の様式にて、IL-1により媒介される疾患の治療に使用できる。このような治療方法、それらの用量レベルおよび必要条件は、利用可能な方法および技術から、当業者により選択され得る。例えば、本発明の化合物は、薬学的に受容可能な様式およびその疾患の程度を弱めるのに効果的な量で、IL-1媒介疾患を罹っている患者に対し投与するための薬学的に受容可能なアジュバントと組み合わせてもよい。

【 0 3 8 2 】

他方、本発明の化合物は、長時間にわたって、IL-1が媒介する疾患に対し個体を治療するか保護する組成物および方法にて、使用できる。これらの化合物は、これらの組成物にて、薬学的組成物におけるICEインヒビターの通常の利用に一致する様式で、単独で、または本発明の他の化合物と組み合わせて使用できる。例えば、本発明の化合物は、通常ワクチンで使用され、IL-1が媒介する疾患に対し長期間にわたって個体を保護する予防的有効量で投与される、薬学的に受容可能なアジュバントと組み合わせてもよい。

40

【 0 3 8 3 】

本発明の化合物はまた、種々のIL-1が媒介する疾患に対する治療または予防の効果を高めるために、他のICEインヒビターと同時投与してもよい。さらに、本発明の化合物は、通常の抗炎症剤か、またはマトリックスメタロプロテアーゼインヒビター、リポキシゲナーゼインヒビター、およびIL-1 β 以外のサイトカインの拮抗薬のいずれかと共に使用で

50

きる。

【0384】

本発明の化合物はまた、IL-1が媒介する疾患症候（例えば、炎症）を予防するかまたは格闘するために、免疫調節剤（例えば、プロピリミン、抗ヒト α インターフェロン抗体、IL-2、GM-CSF、メチオニンエンケファリン、インターフェロン α 、ジエチルジチオカーバメート、腫瘍壊死因子、ナルトレキソンおよびrEPO）と組み合わせて、またはプロスタグランジンと組み合わせて、投与できる。

【0385】

本発明の化合物を、他の試薬との組み合わせ治療において投与するとき、それらは、患者に連続的にまたは同時に投与できる。他方、本発明に従った薬学的組成物または予防組成物は、本発明のICEインヒビターおよび他の治療薬または予防薬の組合せから構成されていてもよい。

10

【0386】

本発明の薬学的組成物は、いずれかの薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルと共に、本発明のいずれかの化合物およびそれらの薬学的に受容可能な塩を含有する。本発明の薬学的組成物で使用する薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントおよびビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝液基質（例えば、リン酸塩）、グリジン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、硫酸プロタミン）、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの基質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸エステル、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0387】

本発明の薬学的組成物は、経口的、非経口的に、吸入噴霧により、局所的に、直腸から、鼻から、頬から、膣から、または移植したレザバーを介して、投与できる。経口投与が好ましい。本発明の薬学的組成物は、任意の従来の非毒性で薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントまたはビヒクルを含有し得る。本明細書で使用する非経口的との用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、鞘内、病巣内および頭蓋内の注射技術または注入技術を含む。

30

【0388】

この薬学的組成物は、例えば、無菌の注射可能な水性懸濁液または油性懸濁液として、無菌の注射可能な製剤の形態であり得る。この懸濁液は、適当な分散剤または湿潤剤（例えば、Tween80）および懸濁剤を用いて、当該技術分野で公知の技術に従って、処方できる。この無菌の注射可能な製剤はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の無菌の注射可能な溶液または懸濁液であり得る。使用できる受容可能なビヒクルおよび溶媒には、マンニトール、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、従来、溶媒または懸濁媒体として、無菌の不揮発性油が使用されている。この目的には、いずれかのブランドの不揮発性油が使用でき、これには、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが含まれる。脂肪酸（例えば、オレイン酸）およびそのグリセリド誘導体は、天然の薬学的に受容可能なオイル（例えば、オリーブ油またはひまし油、特に、それらのポリオキシエチル化した型）と同様に、注射可能物の調製に有用である。これらのオイル溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤（例えば、Pharmacopeia Helveticaまたは類似のアルコール）を含有し得る。

40

【0389】

本発明の薬学的組成物は、いずれかの経口的に受容可能な投薬形態（これには、カプセル、錠剤、および水性懸濁液および水性溶液が含まれるが、それらに限定されない）で、経

50

口的に投与できる。経口用途に対する錠剤の場合には、通常使用されるキャリアには、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム）もまた、典型的には、添加される。カプセル形態の経口投与に有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液を経口投与するとき、その活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。望ましいなら、ある種の甘味料および/または着香剤および/または着色剤を添加してもよい。

【0390】

本発明の薬学的組成物はまた、直腸投与のための座剤の形態で、投与できる。これらの組成物は、本発明の化合物と、適切な非刺激性の賦形剤（これは、室温で固体であるが、直腸温度では液体であり、従って、直腸で融けて活性成分を放出する）とを混合することにより、調製できる。このような物質には、ココアバター、密ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0391】

所望の治療が、局所的な適用により容易にアクセスできる領域または器官を包含するとき、本発明の薬学的組成物の局所投与は、特に有用である。皮膚に局所的に適用するためには、この薬学的組成物は、キャリアに懸濁するかまたは溶解した活性成分を含む適切な軟膏で、処方すべきである。本発明の化合物の局所投与用のキャリアには、鉱油、液化石油、ホワイト石油（whitepetroleum）、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。他方、この薬学的組成物は、キャリアに懸濁するかまたは溶解した活性化合物を含む適切なローションまたはクリームで処方できる。適切なキャリアには、鉱油、ソルピタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリール（cetearyl）アルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的組成物はまた、直腸座剤製剤により、または適切な浣腸製剤にて、下部腸管に局所的に適用できる。局所的な経皮パッチもまた、本発明に含まれる。

20

【0392】

本発明の薬学的組成物は、鼻エアロゾルまたは鼻吸入により、投与できる。このような組成物は、薬学的処方の当該技術分野で公知の技術に従って、調製され、生理食塩液中の溶液として、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または当該技術分野で公知の他の可溶化剤または分散剤を使用して、調製できる。

30

【0393】

本発明の化合物により治療または予防できるIL-1媒介疾患には、炎症性疾患、自己免疫疾患および神経性変性疾患が挙げられるが、これらに限定されない。治療または予防できる炎症性疾患には、例えば、敗血症性ショック、敗血症、および成人呼吸困難症候群が挙げられるが、これらに限定されない。標的の自己免疫疾患には、例えば、リウマチ様関節炎、全身性エリテマトーデス、強皮症、慢性甲状腺炎、グレーブス病、自己免疫胃炎、インシュリン依存性糖尿病メリタス、自己免疫溶血性貧血、自己免疫好中球減少症、血小板減少症、慢性活動性肝炎、重症筋無力症および多発性硬化症が挙げられる。また、標的の神経性変性疾患には、例えば、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、および一次側索硬化症が挙げられる。本発明のICEインヒビターはまた、創傷の治療を促進するために使用できる。また、本発明のICEインヒビターは、感染症を治療するのに使用できる。

40

【0394】

本発明は、IL-1が媒介する疾患を予防し治療するために、本明細書で開示の化合物を使用することに焦点をあてているものの、本発明の化合物はまた、他のシステインプロテアーゼのインヒビターとして、使用できる。

【0395】

本発明の化合物はまた、ICEまたは他のシステインプロテアーゼに効果的に結合する市販

50

試薬として、有用である。市販試薬としては、本発明の化合物およびそれらの誘導体は、標的ペプチドのタンパク質分解を阻止するために使用できるか、または誘導体化されて、アフィニティークロマトグラフィー用の拘束基質として、安定な樹脂に結合できる。市販のシステインプロテアーゼインヒビターを特徴づけるこれらの用途および他の用途は、当業者に明らかである。

【実施例】

【0396】

本発明をさらに十分に理解するために、以下の実施例を示す。これらの実施例は、例示の目的だけのものであり、いずれの様式でも、本発明の範囲を限定するものとして解釈すべきではない。

10

【0397】

実施例1 以下の実施例は、本発明を具体化する薬剤設計の工程を説明する。

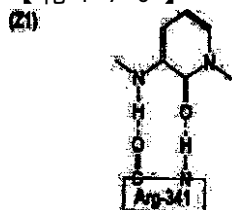
工程1) ICEの2個の水素結合部分(ここでは、Arg-341のバックボーンC=OおよびN-Hである)を選択する。

工程2) 骨格(ここでは、ピリドン誘導体である)を選択し、この骨格の水素結合部分が、工程1で選択した水素結合部分と適切な水素結合を形成できることを確認する。この確認は、ICEの活性部位の環境における骨格断片を最小にする分子力学技術を用いることにより、行う。

【0398】

【化170】

20



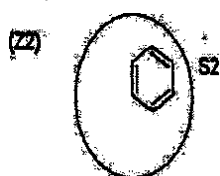
【0399】

工程3) 次の標的としての疎水性ポケット(ここでは、S2である)および疎水性部分(ここでは、ベンゼンである)を選択する。実質的な疎水性の重なりが確実に得られるように、このS2ポケット内のベンゼン基を最小にする。

30

【0400】

【化171】



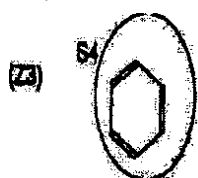
【0401】

工程4) 次の標的としての他の疎水性ポケット(ここでは、S4である)および疎水性部分(ここでは、ベンゼンである)を選択する。実質的な疎水性の重なりが確実に得られるように、このS4ポケット内のベンゼン基を最小にする。

40

【0402】

【化172】



【0403】

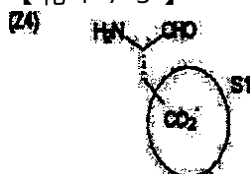
工程5) このS1極性ポケットを、電気陰性部分(ここでは、アスパラギン酸により提供

50

されるカルボキシレート側鎖であり、そのC-末端は、アルデヒドに還元されている)で満たす。このカルボキシレート側鎖が、このS1極性ポケットとの好ましい静電的な相互作用を確実に保持するように最小化する。

【0404】

【化173】



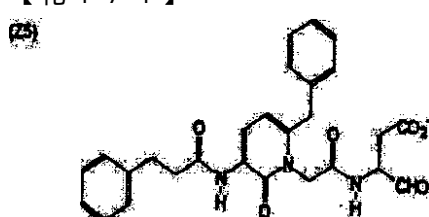
10

【0405】

工程6) 好ましくは、化学的に合理的な構造に一致する最小数の結合を用いて、この骨格を、工程3、4および5に由来の部分と結合する。ICEの活性部位にて、全複合分子を最小化する。

【0406】

【化174】



20

【0407】

工程7) ICEに結合するのに必要な立体配座を有するときの、この分子のエネルギーを評価する。次いで、このエネルギーを最小化し、再び評価する - これは、自由立体配座エネルギーである。可能なインヒビターのICEへの結合のための歪みエネルギーは、この自由立体配座エネルギーと束縛立体配座エネルギーとの差である。この歪みエネルギーは、約10kcal/mol未満であるべきである。この場合、歪みエネルギー10.1kcal/molに対して、この束縛立体配座エネルギーは、-1.6kcal/molであり、この自由立体配座エネルギーは、-11.7kcal/molである。工程8) 上記の工程を用いて設計したインヒビターを製造し、150nMのKiを有することを示した。

30

【0408】

実施例2 本発明のいくつかの化合物について、以下の3つの方法を用いて、阻害定数(Ki)およびIC50を求めた。

【0409】

1. UV可視基質を用いた酵素アッセイ

このアッセイは、スクシニル-Tyr-Val-Ala-Asp-pニトロアニリド基質を用いて行う。類似基質の合成は、L.A.Reiter (Int.J.PeptideProtein Res.43、87~96 (1994年))に記載されている。このアッセイ混合物は、以下を含有する：65μlの緩衝液(10mMトリス、1mM DTT、0.1% CHAPS @pH8.1) 10μlのICE (~1mOD/分の速度を得るための50nMの最終濃度) 5μlのDMSO/インヒビター混合物20μlの400μM基質(80μMの最終濃度) 100μlの全反応容量この可視ICEアッセイは、96ウェルのマイクロタイタープレートで行う。ここで挙げた順序で、このウェルに、緩衝液、ICEおよびDMSO(もし、インヒビターが存在しているなら)を添加する。これらの成分を、全ての成分を全てのウェルに添加した時点から始めて、室温で15分間インキュベートしたままにする。このマイクロタイタープレートの読みを、37℃でインキュベートするようにセットする。15分間のインキュベーション後、これらのウェルに基質を直接添加し、この反応を、37℃で20分間の405~603nmの発色団(pNA)の放出に従ってモニターする。データの線形適合操作を行い、その速度を、mOD/分で計算する。インヒビターの関与する実験中には、DMSOだけが存在しており、他の実験では、100μlの容量を補うために、緩衝液を用いる。

40

50

【0410】

2. 蛍光性基質を用いた酵素アッセイ

このアッセイは、特に、Thornberryら (Nature 356 : 768 ~ 774 (1992年)) に従って行ない、この文献に述べてある基質¹⁷を用いる。この基質は、以下である：Acetyl-Tyr-Val-Ile-Asp-アミノ-4-メチルクマリン (AMC)。以下の成分を混合する：65 μ lの緩衝液 (10mM トリス、1 mM DTT、0.1%CHAPS @pH8.1) 10 μ lのICE (2 ~ 10nMの最終濃度) 5 μ lのDMSO /インヒビター溶液20 μ lの150 μ M基質 (30 μ Mの最終濃度) 100 μ lの全反応容量このアッセイは、96ウェルのマイクロタイタープレートで行う。このウェルに、緩衝液およびICEを添加する。これらの成分を、温度制御したウェルプレートにて、37 °Cで15分間インキュベートしたままにする。15分間のインキュベーション後、これらのウェルに基質を直接添加することにより、反応を開始し、この反応を、380nmに対する励起波長および460nmの発光波長を用いたAMC蛍光体の放出に従って、37 °Cで30分間モニターする。各ウェルに対するデータの線形適合操作を行い、その速度を、秒あたりの蛍光単位で計算する。酵素阻害定数 (K_i) または阻害様式 (競合的、不競合的または非競合的) の決定については、種々のインヒビター濃度で酵素アッセイにて決定した速度データは、コンピューターで、標準酵素速度式 (I.H.Segel、EnzymeKinetics、Wiley-Interscience、1975年を参照) に適合させる。

10

【0411】

3. 細胞アッセイ

ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) または強化粘着性単核細胞の混合集団を用いた、IL-1 β アッセイICEによるプレIL-1 β のプロセッシングは、種々の細胞源を用いて、細胞培養物で測定できる。健康な供与者から得たヒトPBMCは、多くの種類の生理学的刺激に対して、インターロイキンおよびサイトカインのスペクトルを生じるリンパ球の亜型細胞および単核細胞の混合集団を与える。PBMCに由来の粘着性の単核細胞は、活性化細胞によるサイトカイン生成の選択研究に対して、正常な単核細胞の強化源を与える。

20

【0412】

実験手順：DMSOまたはエタノール中の試験化合物の一連の初期希釈液を調製し、それぞれ、RPMI-10%FBS培地 (これは、2 mMのL-グルタミン、10mMのHEPES、50Uの50 μ g/ml ペン/ストレプト (strep) を含有する) に引き続き希釈して、0.4% DMSOおよび0.4% エタノールを含む4x最終試験濃度の薬剤を得る。DMSOの最終濃度は、全ての薬剤希釈液に対して、0.1%である。ICE阻害アッセイで決定した試験化合物の見掛けの K_i を含めた濃度滴定は、一般に、一次化合物の選別に用いられる。一般に、5個 ~ 6個の化合物希釈液を試験し、各細胞培養物の上澄み液に対して、二重 (duplicate) ELISA測定を用いて、この細胞成分のアッセイを2回行った。

30

【0413】

PBMCの単離およびIL-1のアッセイ：1パイントのヒト血液から単離した軟層細胞 (40 ~ 45mlの最終の血漿プラス細胞を生じる) を、80mlまで培地で希釈し、LeukoPREP分離管 (Becton Dickinson) に、それぞれ、10mlの細胞懸濁液を入れる。1500 ~ 1800xgでの15分間の遠心分離後、この血漿/培地層を吸引し、次いで、この単各細胞層をパスツールピペットで集め、そして15mlの円錐型遠心管 (Corning) に移す。培地を加えて、その容量を15mLとし、300xgで15分間にわたって反転および遠心することにより、穏やかに混合する。このPBMCペレットを小容量の培地に再懸濁し、細胞を数えて、 6×10^6 細胞/mlに調整する。

40

【0414】

この細胞アッセイのためには、24ウェルの平底部の細胞組織培養プレート (Corning)、0.5mlの試験化合物希釈液および0.5mlのLPS溶液 (Sigma#L-3012; 完全RPMI培地で調製した20ng/ml溶液; 最終LPS濃度は5 ng/ml) の各ウェルに、1.0mlの細胞懸濁液を添加する。試験化合物およびLPSの0.5ml添加物は、通常、このウェルの内容物を混合するのに充分である。1実験あたり、3個のコントロール混合物を操作し、それらは、LPSのみ、溶媒ビヒクルコントロールおよび/または別の培地であり、最終培養物の容量を2.0mlに調整する。この細胞培養物を、5%のCO₂の存在下にて、37 °Cで16 ~ 18時間インキュベートする。

50

インキュベーション期間の最終時点で、細胞を取り出し、15mlの円錐型遠心管に移す。200xgでの10分間の遠心分離後、上澄み液を取り出し、1.5mlのイッペンドルフ管に移す。この細胞ペレットは、プレIL-1 β 特異抗血清を用いて、ウェスタンブロット法またはELISAにより、細胞質抽出液のプレIL-1 β および/または成熟IL-1 β の含量を生化学評価するために使用し得ることは注目される。

【0415】

粘着性の単核細胞の単離：上記のように、PBMCを単離し調製する。まずウェルに培地（1.0ml）を添加し、続いて、このPBMC懸濁液0.5mlを添加する。1時間のインキュベーション後、プレートのを穏やかに振盪し、各ウェルから、非粘着性細胞を吸引する。次いで、培地1.0mLと共に、ウェルを穏やかに3回洗浄し、1.0mL培地に最終的に再懸濁させる。このよ

10

【0416】

ELISA：成熟IL-1 β の測定用に、Quantikineキット（R&D Systems）を使用した。製造業者の指示に従って、アッセイを行う。PBMCおよび粘着性の単核細胞ポジティブコントロールの両方にて、約1～3 ng/mlの成熟IL-1 β レベルを認めた。ELISAアッセイは、試験パネルでの上澄み液の最適な希釈液を選択するために、LPSポジティブコントロールに由来の上澄み液の1：5、1：10および1：20希釈液上で行う。

これらの化合物の潜在阻害能力は、IC₅₀値で表わし、これは、このポジティブコントロールと比較して、この上澄み液中に、50%の成熟IL-1 β が検出されるインヒビター濃度である。指示したアッセイを用いて、化合物AからNについて、以下のK_i値およびIC₅₀値を決定した。化合物AからNに対する構造を、この表の次に挙げる。

20

【0417】

【化175】

化合物	K _i (μM), 示されたアッセイによる		
	DV-可性 K _i (μM)	蛍光 K _i (μM)	IL-1 β IC ₅₀ (μM)
A	5.5		25.0
B	8.6		20.0
C	10		>30
D	4.7		
E	3.2		
F	0.15		2 - 4
G	4.8		
H	0.023	0.0047	6 - 11
I	0.0072	0.0052	2.5
J	0.012	0.0039	5 - 7
K	0.010	0.002	2 - 11
L	0.014		
M	0.15		
N	0.25		

30

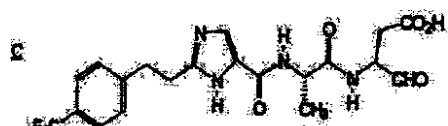
40

【0418】

化合物AからNの構造は、以下である：

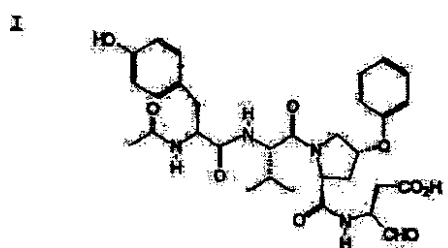
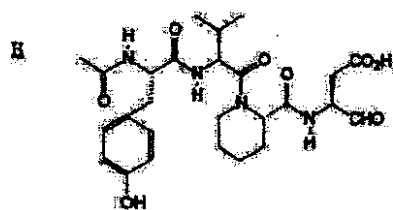
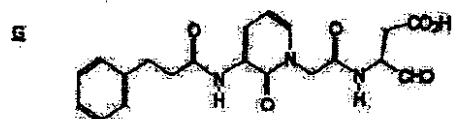
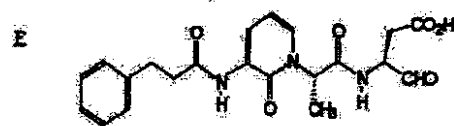
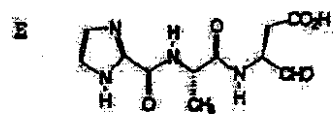
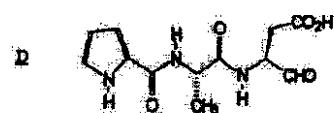
【0419】

【化176】



【 0 4 2 0 】

【 化 1 7 7 】



【 0 4 2 1 】

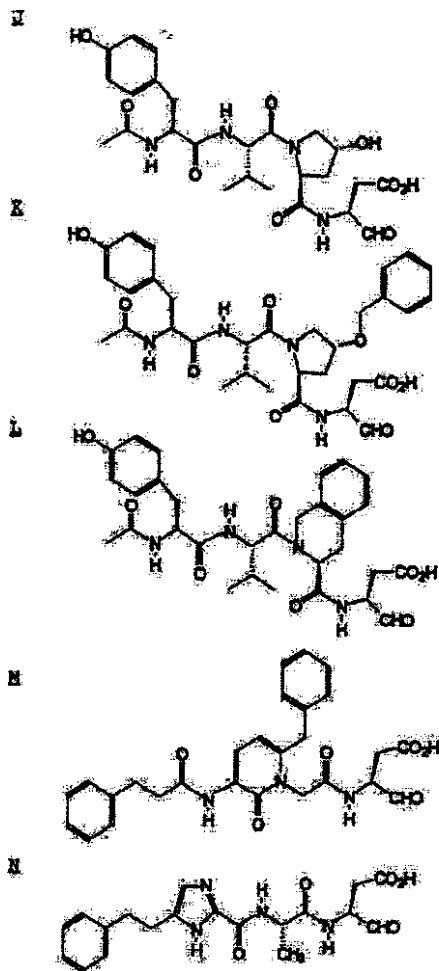
【 化 1 7 8 】

10

20

30

40



10

20

【 0 4 2 2 】

実施例 3 実施例 2 の化合物を、以下のようにして合成した。H . N- (N-アセチルチロシニルバリニルピペコリル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸工程 A . N- (N-t-ブトキシカルボニルピペコリル) -4-アミノ-5-ベンジルオキシ-シ-2-オキソテトラヒドロフランChapman (Bio org. & Med. Chem. Lett. 1992、2、613 ~ 618) により報告された方法と類似の方法により、N-t-ブトキシカルボニルピペコリン酸 (460mg、2.0mmol) およびN-アリルオキシカルボニル-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン (530mg、1.82mmol) の反応を行い、654mgの表題化合物を得た。

30

【 0 4 2 3 】

【 化 1 7 9 】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) (≒24℃) δ: 7.25 (m, 5H), 6.86 (br. s, 1H), 4.9-4.45 (m, 4H), 3.95 (br. s, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.7 (br. s, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 3H), 1.45 (two s, 3H).

40

【 0 4 2 4 】

工程 B . N-ピペコリル-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン N- (N-t-ブトキシカルボニルピペコリル) -4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソ-テトラヒドロフラン (654mg) を、ジクロロメタン中の25%トリフルオロ酢酸 15 ml に溶解し、室温で攪拌した。この混合物を濃縮して、ゴム状の残渣を得た。この残渣をジクロロメタンに溶解し、10%重炭酸ナトリウムで洗浄した。その有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、ベージュ色の固体として、422mgの表題化合物を得た。

【 0 4 2 5 】

【 化 1 8 0 】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 5.55 (d, 1H), 4.95-4.8 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.2 (m, 0.5H), 3.05 (m, 0.5H), 2.95 (m, 0.5H), 2.85 (m, 0.5H), 2.65 (m, 1H), 2.55-2.38 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.38 (m, 2H).

【0426】

工程 C . N- (N-アセチルチロシニルバリニルピペコリル) -4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン N-アセチルチロシニルバリニル (464mg、1.44mmol) および N-ピペコリル-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン (412mg、1.3mmol) を、各 5 ml のジメチルホルムアミドおよびジクロロメタンに溶解し、0℃まで冷却した。この冷却した溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT; 210mg、1.56mmol) を添加し、続いて、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC; 326mg、1.7mmol) を添加した。18時間攪拌後、この混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水、10% 硫酸水素ナトリウム、10% 重炭酸ナトリウムそして水で洗浄した。その有機層を濃縮して、粗製の固体を得、これを、94 : 6 : 1 (ジクロロメタン : イソプロパノール : ピリジン) で溶出するフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) により精製したところ、表題化合物 370mg が得られた。

【0427】

【化181】

¹H NMR (500 MHz, CD₃COI ジエチルエーテル) δ 7.35 (m, 5H), 7.05 (m, 2H), 6.58 (m, 2H), 5.65-5.25 (m, 1H), 4.9-4.95 (m, 0.5H), 4.4-4.6 (m, 1H), 2.5-2.7 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.35-1.6 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 6H).

【0428】

工程 D . N- (N-アセチルチロシニルバリニルピペコリル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸 N- (N-アセチルチロシニルバリニルピペコリル) -4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン 100mg のメタノール 10ml 溶液に、炭素上の Pd (OH) 260mg を添加し、この混合物を、風船によって、水素雰囲気にした。この混合物をセライトで濾過し、濃縮して、白色の固体を得た。この粗製の固体をメタノール 2 ml に溶解し、ジエチルエーテルで粉末化し、表題化合物 26mg が得られた。

【0429】

【化182】

¹H NMR (500 MHz, CD₃COI ジエチルエーテル) δ 7.1 (m, 2H), 6.7 (m, 2H), 5.2 (m, 1H), 4.8-4.5 (m, 5H), 3.7-2.5 (m, 4H), 2.5-2.1 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.9-1.3 (m, 6H), 1.1-0.7 (m, 6H).

【0430】

Hについて報告した方法と類似の方法により、以下の化合物を調製した。J . N- [N-アセチルチロシニルバリニル (4-ヒドロキシプロリニル)] -3-アミノ-4-オキソブタン酸 N-t-ブトキシカルボニルピペコリン酸を、N-t-ブトキシカルボニル-4-ベンジルオキシプロリンに置き換える。L . N- [2- (N-アセチルチロシニルバリニル) - (S) -1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボニル] -3-アミノオキソブタン酸 N-t-ブトキシカルボニルピペコリン酸を、(S) -N-t-ブトキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸に置き換える。I . N- (N-アセチルチロシニルバリニル (4-フェノキシプロリニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸 工程 A . N-t-ブトキシカルボニル-4-フェノキシプロリンメチルエステル N-t-ブトキシ-シス-4-ヒドロキシプロリン (2 ~ 0 g、8.15mmol)、フェノール (0.77 g、8.15mmol) およびトリフェニルホスフィン (2.14 g、8.15mmol) のテトラヒドロフラン 20ml の冷却溶液 (0℃) に、30分間にわたって、アゾジカルボン酸ジエチル (1.4ml、9 mmol) を滴下した。この反応物を、室温で16時間攪拌し、次いで、濃

縮して、粘稠な残渣を得た。この粗製の残渣を、3：7（酢酸エチル：ヘキサン）で溶出するフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂）により精製して、表題化合物1.89 gを得た。

【0431】

【化183】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.3 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.85 (d, 2H), 4.9 (m br., 2H), 4.55-4.15 (m, 2H), 3.88-3.65 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.4 (3 x s, 9H).

【0432】

工程B . 4-フェノキシプロリンメチルエステル塩酸塩 N-t-ブトキシカルボニル-4-フェノキシプロリンメチルエステル (0.6 g) の酢酸エチル20mlの冷却溶液（氷浴）に、飽和になるまで、無水塩化水素を吹き込んだ。この混合物を室温まで加温し、3時間攪拌し、次いで、濃縮して、表題化合物480mgを得た。

【0433】

【化184】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 5.1 (br., 1H), 4.6 (br., m, 1H), 4.06 (br., m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (br., m, 1H), 2.58 (m, 2H).

【0434】

工程C . N-アセチルチロシニルバリニル (4-フェノキシ) プロリンメチルエステル N-アセチルチロシニルバリニル (0.524 g、1.63mmol) および4-フェノキシプロリンメチルエステル (0.381 g、1.48mmol) を、ジメチルホルムアミドおよびジクロロメタン各4 mlに溶解し、0℃まで冷却した。冷却した溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (258 μl、1.86 mmol)、HOBT (0.24 g、1.78mmol)、およびEDC (0.37 g、1.92mmol) を添加し、この反応物を18時間攪拌した。この混合物を、酢酸エチル400mlで希釈し、そして水、10% 硫酸水素ナトリウム、10% 重炭酸ナトリウムおよび水で洗浄した。その有機層を濃縮して、残渣を得、これを、94：6：1（CH₂Cl₂：イソプロパノール：ピリジン）で溶出するフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂）により精製して、表題化合物360mgを得た。

【0435】

【化185】

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.3 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.9-6.2 (4 x d, 4H), 5.05 (br., s, 1H), 4.7-2.94 (m, 5H), 3.93 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.88 (d, 3H).

【0436】

工程D . N-アセチルチロシニルバリニル (4-フェノキシ) プロリンテトラヒドロフラン / 水 (1：1) 8 ml に溶解したN-アセチルチロシニルバリニル (4-フェノキシ) プロリンメチルエステル (360mg、0.685mmol) の溶液に、水酸化リチウム (57mg、1.37mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。この混合物を10% 塩酸で酸性化して、白色の沈殿物を得、これを集めて、表題化合物175mgを得た。

【0437】

【化186】

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.2 (br., s, 1H), 5.05-7.95 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 4H), 5.65 (d, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.9 (br., s, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.55-2.38 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.7 (s, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.85 (d, 3H).

【0438】

工程 E . N- [N-アセチルチロシニルバリニル (4-フェノキシ) プロリニル] -4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン N-アセチルチロシニルバリニル (4-フェノキシ) プロリンおよびN-アリルオキシカルボニル-4-アミノ-5-ベンジルオキシテトラヒドロフランの反応により、化合物Hの工程 A について報告した方法により、表題化合物を調製した。

【 0 4 3 9 】

【 化 1 8 7 】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.8-6.3 (m, 17H), 5.6 (d, 1H), 5.1-4.15 (m, 5H), 4.15-3.75 (m, 2H), 2.95-2.15 (m, 5H), 2.15-1.95 (m, 1H), 1.9-1.65 (3 x s, 3H), 1.1-0.75 (m, 5H).

10

【 0 4 4 0 】

工程 F . N- [N-アセチルチロシニルバリニル (4-フェノキシ) プロリニル] -3-アミノ-4-オキソブタン酸 化合物Hの工程 D について報告した水素添加分解操作により、表題化合物を調製した。

【 0 4 4 1 】

【 化 1 8 8 】

¹H NMR (500 MHz, CD₃CO₂D) δ 7.25 (m, 2H), 7.15-6.65 (m, 5H), 6.65 (d, 2H), 5.2 (br, m, 1H), 4.65-4.05 (m, 5H), 4.0-3.40 (m, 2H), 2.95-2.35 (m, 5H), 2.25 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.0 (d, 3H), 0.95 (d, 3H).

20

【 0 4 4 2 】

K . N- [N-アセチルチロシニルバリニル (4-ベンジルオキシ) プロリニル] -3-アミノ-4-オキソブタン酸 工程 A . N- (N-アリルオキシカルボニル-4-ベンジルオキシプロリニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸-t-ブチルエステルセミカルバゾン 上記で報告したもの (化合物H ; 工程 C) と同様のペプチドカップリング条件下にて、N-アリルオキシカルボニル-4-ベンジルオキシプロリンおよび3-アミノ-4-オキソブタン酸-t-ブチルエステルセミカルバゾン (T.L.Graybillら、Abstracts of papers、206th National Meeting of the American Chemical Society、Abstract MEDI-235.Chicago、IL.1993年) の反応により、表題化合物を調製した。

30

【 0 4 4 3 】

【 化 1 8 9 】

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (br, s, 1H), 7.85 (br, m, 1H), 7.4-7.2 (m, 5H), 7.15 (br, s, 1H), 6.55 (br, s, 1H), 5.9 (m, 1H), 5.1-4.9 (br, m, 2H), 4.65-4.4 (m, 4H), 4.2 (br, m, 1H), 3.75-3.5 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.5 (br, m, 1H), 2.25 (br, m, 1H), 1.4 (s, 9H).

【 0 4 4 4 】

工程 B . N- (N-アセチルチロシニルバリニル (4-ベンジルオキシプロリニル)) - 3-アミノ-4-オキソブタン酸-t-ブチルエステルセミカルバゾン 化合物H、工程 A について報告した反応条件により、N-アセチルチロシニルバリニルおよびN- (N-アリルオキシカルボニル-4-ベンジルオキシプロリニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸-t-ブチルエステルセミカルバゾンの反応により、表題化合物を調製した。

40

【 0 4 4 5 】

【 化 1 9 0 】

¹H NMR (500 MHz, CD₃CO₂D) δ 7.35-7.2 (m, 4H), 7.0 (d, 2H), 6.65 (d, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.6-4.45 (m, 4H), 4.3 (br, m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.75-2.6 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (s, 3H), 1.4 (s, 9H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (s, 3H).

50

【 0 4 4 6 】

工程 C . N- (N-アセチルチロシニルバリニル (4-ベンジルオキシプロリニル) - 3-アミノ-4-オキソブタン酸 N- (N-アセチルチロシニルバリニル (4-ベンゾイルオキシプロリニル) -3-アミノ-4-オキソブタン酸-t-ブチルエステルセミカルバゾン (270mg) を、ジクロロメタン中の25%トリフルオロ酢酸10mlに溶解し、室温で3時間撹拌した。この混合物を濃縮して、固体残渣を得た。この残渣を、メタノール：酢酸：37%ホルムアルデヒドの混合物 (3 : 1 : 1) 10mlに溶解し、室温で1時間撹拌した。この混合物を濃縮し、得られた残渣を、ジクロロメタン/メタノール/ギ酸 (100 : 5 : 0.5) で溶出するフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂) により精製して、表題化合物37mgを得た。

【 0 4 4 7 】

10

【 化 1 9 1 】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.4-7.25 (m, 5H), 7.0 (d, 2H), 6.65 (d, 2H), 4.65-4.05 (m, 7H), 3.75-3.4 (m, 2H), 3.05-2.3 (m, 5H), 2.2-1.95 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.0 (d, 3H), 0.95 (d, 3H).

【 0 4 4 8 】

実施例 4 実施例 2 で記述のようなUV可視基質を用いる酵素アッセイおよび細胞アッセイを使用して、本発明のいくつかの化合物の阻害定数 (K_i) 値およびIC₅₀値を得た。以下の K_i 値およびIC₅₀値は、指示したアッセイを用いて、化合物7a、7b、20a-d、21c-f、22e、25、28、33a-c、36a、36b、39、43、47a、47b、54a-1、63、69a、69b、84aおよび84bについて、決定した。対応するアルファベット化合物の名称は、括弧で示されている。これらの化合物の構造は、実施例 2 および 5 に示す。

20

【 0 4 4 9 】

【 化 1 9 2 】

化合物	UV-可視 K _i (μM)	細胞 IC ₅₀ (μM)
7a	35	
7b	12.2	
20a (= E)	3.2	
20b	0.85	16.4
20c (= E)	0.95	
20d	0.1	6.2
21c	0.64	
21d	0.24	4.8
21e	0.22	2.6
21f	0.17	2.9
22e	0.19	
25	6.2	
28	12.0	
33a (= E)	5.5	25.0
33b (= E)	10.0	>30.0
33c (= E)	0.6	20.0
36a (= E)	4.7	
36b	0.3	17.0
39	2.5	
43	20.0	

30

40

【 0 4 5 0 】

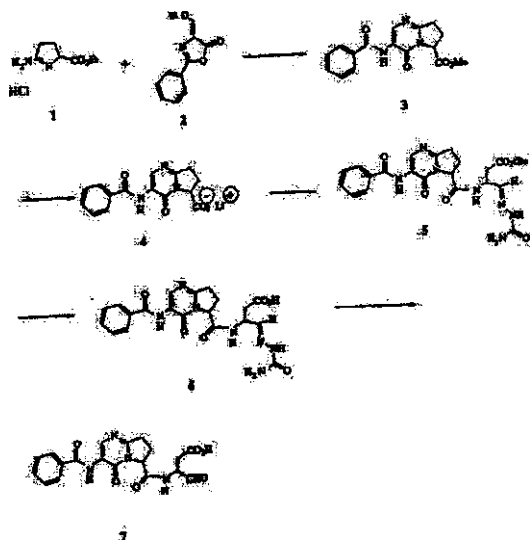
47a		0.023	2.1
47b		0.027	1.8
54a	(= 2)	0.15	2.0
54b	(= 2)	0.15	2.1
54c		1.2	>19.0
54d		1.0	
54e		3.5	
54f		0.9	
54g	(= 2)	4.4	>20.0
54h		0.97	
54i		0.054	2.9
54j		0.28	
54k		0.005	
54l		0.215	7.0
63	(= 2)	0.89	4.1
63a	(= 2)	0.031	0.735
63b	(= 2)	0.050	0.745
63c	(= 2)	0.100	3.3
63d	(= 2)	0.019	0.50

【 0 4 5 1 】

実施例 5 実施例 4 の化合物を、以下のようにして合成した：

【 0 4 5 2 】

【 化 1 9 3 】



【 0 4 5 3 】

3-ベンゾイルアミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボン酸メチルエステル (3)。(4S)-2-アミノ-1-ピロリン-5-カルボン酸エチルエステル塩酸塩 (1、0.44 g、2.38mmol ; LeeおよびLown、J.Org.Chem.、52、5717 ~ 21 (1987年) に記述のメチルエステルと類似の様式で調製した)、4-エトキシメチレン-2-フェニル-2-オキサゾリン-5-オン (2、0.50 g、2.31mmol) およびナトリウムメトキシド (0.12 g、2.22mmol) のエタノール (10ml) 中の混合物を、2 時間還流した。この反応物を室温まで冷却し、減圧下にて濃縮した。この残渣を水に懸濁させ、pH 1 に達するまで、1N硫酸を添加した。この混合物水溶液をジクロロメタンで抽出し、その有機層を分離し、減圧下にて濃縮すると、オレンジ色の固体0.6 g が得られた。クロマトグラフィー (フラッシュ、SiO₂、60% 酢酸エチル/ヘキサンを100% 酢酸エチルに段階的に増加させたグラジエント、次いで10% メタノール/ジクロロメタン) により、オレンジ色の固体0.5 g を得た。このオレンジ色の固体およびシアン化カリウム (0.03 g、0.5mmol) のメタノール (10ml) 中の混合物を、一晩還流した。冷却した反応物を減圧下にて濃縮して、黄色の固体を得た。クロマトグラフィー (フラッシュ、SiO₂、40% 酢酸エチル/ヘキサンの100% 酢酸エチルへの段階的なグラジエント) により、表題化合物0.22 g (31.6%) が得られた。

【 0 4 5 4 】

【 化 1 9 4 】

¹H NMR (d₂-MSO) δ 2.25 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 5.15 (dd, 1H), 7.5 (t, 2H), 7.6 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.6 (s, 1H), 9.5 (s, 1H).

【 0 4 5 5 】

(3S) - [(3-ベンゾイルアミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン-6-カルボニル) -アミノ] -4-オキソブタン酸-t-ブチルエステルセミカルバゾン (5a および5b)。3-ベンゾイルアミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン-6-カルボン酸エチルエステル (3、0.22 g、0.70mmol) および水酸化リチウム水和物 (0.032 g、0.76mmol) のメタノール (5 ml) 中の混合物およびテトラヒドロフラン (5 ml) を、室温で18時間撹拌した。この反応物を濃縮して、白色の固体として、3-ベンゾイルアミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン (pyrimidine) -6-カルボン酸リチウム塩 (4) を得た。これを、引き続く反応において、さらに精製せずに使用した。(3S) -アミノ-4-オキソブタン酸-t-ブチルエステルセミカルバゾン (0.163 g、0.71mmol; Graybillら、Int.J.ProteinRes.、44、173~82頁 (1994年)) および3-ベンゾイルアミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン-6-カルボン酸リチウム塩 (4) のジメチルホルムアミド (5 ml) およびジクロロメタン (5 ml) の混合物 (0) を、ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.104 g、0.77mmol) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.148 g、0.37mmol) で処理した。この反応物を室温まで加温し、18時間撹拌した。この反応物を水 (50ml) に注ぎ、酢酸エチル (2 × 50ml) で抽出した。これらの組み合わせた有機層を1M硫酸水素ナトリウム水溶液、希炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。この有機層を減圧下にて濃縮すると、黄色の固体0.43 g が得られた。クロマトグラフィー (フラッシュ、SiO₂、水酸化アンモニウム/メタノール/ジクロロメタン (1 : 1 : 99 ~ 1 : 10 : 90) の段階的なグラジエント) により、さらに高いRfジアステエレマー (5a) 0.11 g (30.9%) を得た。

【 0 4 5 6 】

【 化 1 9 5 】

¹H NMR (CD₃COO) δ 3.1-4.3 (m, 9H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 2H), 2.8 (dd, 1H), 3.1-3.15 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 4.2-4.95 (m, 1H), 5.2 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.5-7.55 (m, 2H), 7.65-7.6 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.9 (s, 1H) 0.11 g (30.9%) の5aを得た。
¹H NMR (CD₃COO) δ 1.45 (m, 9H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.6-2.7 (m, 1H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.1-3.15 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 4.25-4.95 (m, 1H), 5.15 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.55 (t, 2H), 7.6 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.9 (s, 1H)

【 0 4 5 7 】

ジアステレオマー5aおよびジアステレオマー5bを別々に得た。(3S) - [(3-ベンゾイルアミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン-6-カルボニル) -アミノ] -4-オキソブタン酸 (7a)。(3S) - [(3-ベンゾイルアミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン-6-カルボニル) アミノ] -4-オキソブタン酸-t-ブチルエステルセミカルバゾン (5a、0.11 g、0.22mmol) のジクロロメタン (7.5ml) およびトリフルオロ酢酸 (2.5ml) 中の混合物を、5時間撹拌した。この反応物を減圧下にて濃縮して、その残渣をジクロロメタンに溶解し、減圧下にて濃縮して、トルエンに懸濁させ、減圧下にて濃縮して、白色の固体として、(3S) - [(3-ベンゾイルアミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン-6-カルボニル) -アミノ] -4-オキソブタン酸セミカルバゾン (6a) (0.07 g) を得た。この固体を、37%ホルムアルデヒド水溶液/酢酸/メタノール (1 : 1 : 5) の混合物に懸濁させ、室温で18時間撹拌した。この反応物を減圧下にて濃縮し、その残渣をアセトニトリルに懸濁させ、減圧下にて濃縮して、白色の固体0.1 g を得た。クロマトグラフィー (HPLC、逆相C18、1% ~ 75% アセトニトリル/水 (0.1% トリフルオロ酢酸で緩衝した) のグラジエントの溶離液) により、白色の

固体として、7aが0.05 g (60%) で得られた。RT = 7.9分 (HPLC、C18逆相、1% ~ 100% アセトニトリル/水 (0.1% トリフルオロ酢酸で緩衝した) ; 20分間のグラジエントの溶離液) ;

【0458】

【化196】

¹H NMR (CD₃CO₂D) (4) (3-ベンゾイルアミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボニル)-アミノ]-4-オキソブタン酸 (7b) の ¹H NMR (d₆-DMSO) 1:1混合物に存在する。δ 2.25-2.4 (m, 1H), 2.45-2.8 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.55-4.6 (m, 1H), 5.1-5.2 (m, 1H), 7.45-7.65 (m, 3H), 7.9-8.0 (m, 2H), 8.9 (s, 1H)。

【0459】

(3S) - [(3-ベンゾイルアミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボニル)-アミノ]-4-オキソブタン酸 (7b) を、ジエステロマー7aについて記述のように調製して、白色の固体として、7bを0.03 g (35%) を得た。RT = 8.1分 (HPLC、C18逆相、1% ~ 100% アセトニトリル/水 (0.1% トリフルオロ酢酸で緩衝した) ; 20分間のグラジエントの溶離液) ;

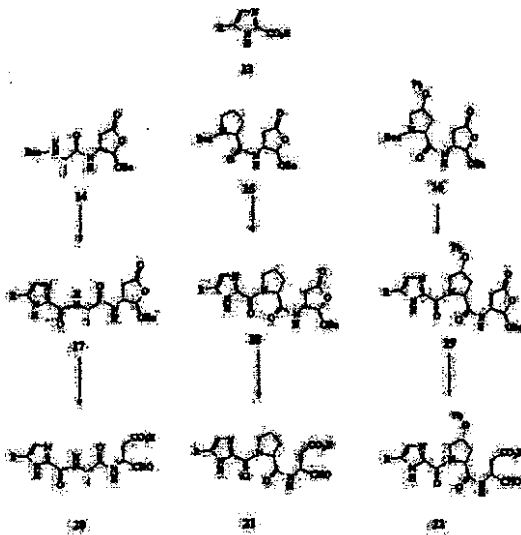
【0460】

【化197】

¹H NMR (d₆-DMSO) (4) (3-ベンゾイルアミノ-4-オキソ-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-6-カルボニル)-アミノ]-4-オキソブタン酸 (7b) の ¹H NMR (d₆-DMSO) 1:1混合物に存在する。δ 2.3-2.2 (m, 1H), 2.4 (d, 1H), 2.7-2.8 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 1H), 5.0 (dd, 1H), 5.3-5.2 (m, 1H), 5.5 (t, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H), 7.55 (t, 2H), 7.67 (t, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.0-9.15 (m, 1H), 9.4-9.5 (m, 1H)。

【0461】

【化198】



13a = PhCH₂
13b = PhCH₂
13c = PhCH₂
13d = PhCH₂
13e = PhCH₂
13f = PhCH₂

【0462】

イミダゾール-2-カルボン酸13を、記述の方法 (Yamanakaら、Chem.Pharm.Bull.、31、454 9 ~ 53頁 (1983年) ; Suzukiら、J.Org.Chem.、38、3571 ~ 75頁 (1973年) ; およびOliverら、J.Org.Chem.、38、1437 ~ 38頁 (1973年)) の変形法を用いて、調製した。イミダゾール-2-カルボン酸 (13a) を、CurtisおよびBrown、J.Org.Chem.、45、4038 ~ 40 (1980年) に従って、調製した。4-ベンジルイミダゾール-2-カルボン酸 (13b) を、白濁色の固体として、単離した。

【0463】

10

20

30

40

50

【化 1 9 9】

融点: 153-155°C; IR (KBr): 3026, 3024, 1630, 1515, 1498, 1438, 1405; $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 7.31 (5H, m), 7.14 (1H, s), 3.95 (2H, s).

【 0 4 6 4】

4-(2-フェニルエチル)イミダゾール-2-カルボン酸(13c)を、淡黄色の固体として単離した。

【 0 4 6 5】

【化 2 0 0】

融点: 151-153°C; IR (KBr): 3054-3017, 1637, 1497, 1376; $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 7.27 (5H, m), 7.11 (1H, s), 2.92 (4H, s).

10

【 0 4 6 6】

4-(3-フェニルプロピル)イミダゾール-2-カルボン酸(13d)を、淡黄色の固体として単離した。

【 0 4 6 7】

【化 2 0 1】

融点: 140-150°C; IR (KBr): 3020-2615, 1636, 1509, 1490, 1362; $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 7.35-7.22 (5H, m), 7.01 (1H, s), 2.62 (4H, m), 1.94 (2H, m).

20

【 0 4 6 8】

4-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]イミダゾール-2-カルボン酸(13e)を、白色結晶状の固体として単離した。

【 0 4 6 9】

【化 2 0 2】

融点: 155-156°C; IR (KBr): 3300-2300, 1638, 1512, 1376, 1244; $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 9.50-7.90 (2H, br), 7.15 (2H, s), 7.11 (2H, d, J=8.5), 6.84 (2H, d, J=8.5), 3.71 (2H, s), 2.60-2.50 (4H, m), 1.86 (2H, m). $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 計算値: C, 64.60; H, 5.20; N, 10.76. 測定値: C, 64.45; H, 5.23; N, 10.70.

30

【 0 4 7 0】

4-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]イミダゾール-2-カルボン酸(13f)。13eのエチルエステル(1.15 g, 4.0mmol)の無水ジクロロメタン(50ml)の溶液を、0 にて、三臭化ホウ素(16ml, CH_2Cl_2 中の1.0M溶液、16.0mmol)で処理した。0 で15分間後、この混合物を25 まで加温し、16時間攪拌した。この反応混合物を氷浴で冷却し、水(20 ml)を滴下してクエンチした。得られた混合物を、25 で短時間攪拌し、次いで、濾過した。この濾液を、固体状 NaHCO_3 を添加することにより、注意深く中和すると、白色の固体として、13f(700mg, 71%)が得られた。

【 0 4 7 1】

【化 2 0 3】

融点: 186-187°C; IR (KBr): 3500-2400, 2935, 1640, 1516, 1396, 1232; $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 9.83 (3H, br), 7.16 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.2), 6.66 (2H, d, J=8.2), 2.60-2.40 (4H, m), 1.84 (2H, m). $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ 計算値: C, 63.40; H, 5.73; N, 11.38. 測定値: C, 62.96; H, 5.70; N, 11.27.

【 0 4 7 2】

(2R,3S)-N2-t-ブトキシカルボニル-N-(テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラン)-L-アラニンアミド(14)。トリ-n-ブチルスズハイドライド(4.0ml, 14.9mmo

50

1) を、(2R,S,3S) 3-(N-アリルオキシカルボニル)アミノ-2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン (Chapman, *Biorg.Med.Chem.Lett.*、2、613~18頁 (1992年) ; 2.91 g、10mmol)、N-t-ブトキシカルボニル-L-アラニン (2.08 g、11mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド (150mg) のジクロロメタン (75ml) の溶液に、この溶液の色がダークオレンジ色に変わるまで、滴下した。ヒドロキシベンゾトリアゾール (2.70 g、20mmol) を添加し、この混合物を 0℃ まで冷却した。次いで、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (2.30 g、12mmol) を添加し、次いで、この混合物を、4 時間にわたって室温までゆっくりと加温した。この混合物を酢酸エチル (250ml) で希釈し、そして 1N 塩酸 (3 × 150ml)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 × 150ml) およびブライン (2 × 150ml) で洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (50~70% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製すると、ジアステレオマーの混合物 3.17 g (84%) が得られた。再結晶 (酢酸エチル-ヘキサン) により、無色の結晶を得た。

【0473】

【化204】

mp: 132-145°C;
IR (KBr): 3357, 3345, 3701, 1688, 1661, 1535, 1517, 1465, ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.49 (d, J = 6.8), 8.23 (d, J = 7.4), 7.40 (5H, m), 7.01 (1H, m), 5.88 (d, J = 5.0), 4.75 (m), 4.42 (m), 3.97 (1H, m), 2.82 (m), 3.11 (m), 2.82 (m), 2.59 (m), 2.45 (m), 1.40 (9H, s), 1.20 (d, J = 7.2), 1.15 (d, J = 7.2). C₂₄H₂₇N₃O₅ 分子量 447.5; 元素分析: C, 60.3%; H, 5.92%; N, 7.40%. 実験値: C, 60.3%; H, 5.92%; N, 7.38%.

【0474】

(2R,S,3S) -t-ブトキシカルボニル-N-(テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル)-L-プロリンアミド (15) を、14について記述の方法により調製して、無色のガラス状物 1.64 g (81%) を得た。

【0475】

【化205】

IR (KBr): 3317, 2978, 1791, 1697, 1670, 1548, 1400, 1366, 1364, 1121; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58 (1H, brn), 7.35 (5H, m), 5.53 (d, J = 5.2), 5.43 (s), 4.93-4.61 (m), 4.44 (m), 4.25 (brn), 3.93 (2H, brn), 3.10-2.81 (1H, m), 2.44 (1H, m), 2.32 (brn), 1.88 (brn), 1.67 (brn), 1.42 (9H, s).

【0476】

(2R,S,3S) N-(N-t-ブトキシカルボニル-(4(R)-フェノキシ-L-プロリニル)-3-アミノ-2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン (16) を、14について記述の方法により調製して、無色の非晶質固体 530mg (84%) を得た。

【0477】

【化206】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65 (1H, m), 7.4-7.2 (7H, m), 6.95 (1H, m), 6.85 (1H, m), 5.55 (1H, d), 4.95 (1H, d), 4.8-4.7 (1H, brn), 4.65 (1H, d), 4.55-4.45 (1H, brn), 4.4-4.3 (1H, brn), 3.85-3.85 (0.5H, brn), 3.75-3.68 (2H, m), 2.95-2.8 (1H, m), 2.7-2.55 (1H, m), 2.54-2.4 (1H, m), 2.35-2.2 (1H, m), 1.4 (9H, s).

【0478】

(2R,S,3S) N2-[4-(3-フェニルプロピル)イミダゾール-2-カルボニル]-N-(テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル)-L-アラニンアミド (17d)。トリフルオロ酢酸 (7ml) を、0℃ にて、(2R,S,3S) N2-t-ブトキシカルボニル-N-(テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル)-L-アラニンアミド (14) (1.00 g、2.64mmol) のジクロロメタン (7ml) の溶液に添加した。この混合物を 0℃ で 75 分間攪拌した。こ

の混合物を濃縮し、その残渣をジエチルエーテルで処理し、次いで、減圧下にてエーテルを除去した。この操作を2回繰り返して、淡黄色のガラス状物を得た。この固体をDMF (20ml) に溶解した。次いで、この溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.38ml、7.92mmol) に続いて、4-(3-フェニルプロピル)イミダゾール-2-カルボン酸 (13d) (0.67 g、2.90mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.56 g、2.90mmol) およびヒドロキシベンゾトリアゾール (0.71 g、5.28mmol) を添加した。この混合物を室温で20時間攪拌し、次いで、ブラインに注いだ。この混合物を酢酸エチル (3 × 50ml) で抽出した。これらの組み合わせた有機抽出液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 100ml) に次いでブライン (2 × 100ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製すると、ジアステレオマーの混合物として、17dが0.99 g (76%) で得られた。

10

【0479】

【化207】

IR (KBr): 3293, 3064, 2937, 1793, 1650, 1530, 1451, 1446, 1319; ¹H NMR (CDCl₃): 8.7-9.6 (brm), 7.62 (brd), 7.36-7.10 (10H, m), 6.89 (m), 6.86 (s), 5.53 (d, J=5.3), 5.49 (m), 4.87-4.52 (4H, m), 3.11-2.38 (2H, m), 2.65 (4H, m), 1.39 (6H, m), 1.17 (d, J=6.3), 1.16 (d, J=7.0).

【0480】

以下の化合物を、類似の様式で調製した。(2R,S,3S) N2-(イミダゾール-2-カルボニル)-N-(テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル)-L-アラニンアミド (17a) を、淡黄色の固体として、単離した (74%)。

20

【0481】

【化208】

IR (KBr): 3289, 3058, 2937, 1793, 1661, 1642, 1528, 1453, 1440, 1324; ¹H NMR (d₆-DMSO): 8.15, 8.13 (1H, brs), 8.67 (d, J=7.0), 8.48 (d, J=7.4), 8.29 (d, J=6.6), 8.25 (d, J=7.6), 7.40-7.34 (4H, m), 7.31 (1H, s), 5.69 (d, J=5.0), 5.49 (d, J=6.8), 4.85-4.31 (4H, m), 3.19-2.43 (2H, m), 1.38 (d, J=7.4), 1.34 (d, J=7.4).

30

【0482】

(2R,S,3S) N2-(4-ベンジルイミダゾール-2-カルボニル)-N-(テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル)-L-アラニンアミド (17b) を、淡黄色のガラス状物として、単離した (75%)。

【0483】

【化209】

IR: (KBr): 3294, 3031, 2937, 1792, 1650, 1530, 1453, 1444, 1319; ¹H NMR (CDCl₃): 8.7-9.9 (brm), 7.75 (brd), 7.36-7.11 (10H, m), 6.81 (1H, m), 5.51, 5.45 (d, J=5.3), 4.85-4.47 (4H, m), 3.95 (2H, s), 3.04-2.72 (1H, m), 2.48-2.35 (1H, m), 1.44 (d, J=6.9), 1.43 (d, J=7.1).

40

【0484】

(2R,S,3S) N2-[4-(2-フェニルエチル)イミダゾール-2-カルボニル]-N-(テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル)-L-アラニンアミド (17c) を、淡黄色のガラス状物として、単離した (79%)。

【0485】

【化210】

IR (KBr) 3292, 3029, 2936, 1793, 1650, 1530, 1453, 1444, 1112; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.06 (brs), 7.70 (brs), 7.39-7.15 (10H, m), 6.82 (s), 6.61 (s), 5.53 (d, J=5.2), 5.48 (s), 4.67-4.53 (4H, m), 2.95 (4H, m), 3.11-2.37 (2H, m), 1.48 (d, J=5.6), 1.45 (d, J=5.7).

【 0 4 8 6 】

(2R,S,3S) 1- [4- (2-フェニルエチル) イミダゾール-2-カルボニル] -N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル) -L-プロリンアミド (18c) を、淡黄色のガラス状物として、単離した (79%) 。

【 0 4 8 7 】

【 化 2 1 1 】

IR (CH₂Cl₂) 3422, 2956, 1795, 1665, 1611, 1497, 1116; ¹H-NMR(d₂-MSO) δ 12.78-12.59 (1H, m), 8.61-8.34 (1H, m), 7.39-7.22 (10H, m), 6.99-6.61 (1H, m), 5.71-5.26 (1H, m), 4.85-4.02 (4H, m), 3.63 (1H, m), 3.18-3.74 (1H, m).

【 0 4 8 8 】

(2R,S,3S) 1- [4- (3-フェニルプロピル) イミダゾール-2-カルボニル] -N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル) -L-プロリンアミド (18d) を、無色のガラス状物として、単離した (87%) 。

【 0 4 8 9 】

【 化 2 1 2 】

IR (CH₂Cl₂) 3422, 3214, 2945, 1794, 1685, 1604, 1496, 1117; ¹H-NMR(d₂-MSO) δ 12.71 (1H, brs), 8.61-8.34 (1H, m), 7.45-7.18 (10H, m), 7.05-6.64 (1H, m), 5.70-5.26 (1H, m), 4.85-4.02 (4H, m), 3.62 (1H, m), 3.18-3.71 (1H, m).

【 0 4 9 0 】

(2R,S,3S) 1- { 4- [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] イミダゾール-2-カルボニル } -N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル) -L-プロリンアミド (18e) を、白色のガラス状固体として、単離した (72%) 。

【 0 4 9 1 】

【 化 2 1 3 】

MP 62-65°C; IR (KBr) 3213, 2937, 1793, 1600, 1606, 1606, 1512, 1245; ¹H-NMR(d₂-MSO) δ 12.71, 12.67, 12.58 (1H, 3 x brs), 8.60-8.39 (1H, m), 7.40-7.20 (5H, m), 7.15-6.55 (5H, m), 5.66-5.26 (1H, m), 4.81-4.39 (2H, m), 4.55-4.05 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.65-3.45 (1H, m), 3.15-1.50 (13H, m); FAB/MS m/e 547 (M⁺, 100%), 439, 412, 340, 312, 243, 177, 154.

【 0 4 9 2 】

(2R,S,3S) 1- { 4- [3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル] イミダゾール-2-カルボニル } -N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル) -L-プロリンアミド (18f) を、淡黄色のガラス状固体として、単離した (70%) 。

【 0 4 9 3 】

【 化 2 1 4 】

MP 86-90°C; IR (KBr) 3296, 1799, 1669, 1606, 1515, 1242; ¹H-NMR(d₂-MSO) δ 12.66, 12.56 (1H, 2 x brs), 8.34 (1H, m), 8.57-8.30 (1H, m), 7.36-7.30 (5H, m), 7.02-6.83 (3H, m), 6.70-6.57 (2H, m), 5.85-5.29 (1H, m), 4.80-4.49 (2H, m), 4.50-4.05 (2H, m), 3.65-3.45 (1H, m), 3.15-1.55 (13H, m); FAB/MS m/e 523 (M⁺, 100%), 425, 298, 229, 176, 154.

10

20

30

40

50

【 0 4 9 4 】

1- { 5 [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] -1H-イミダゾール-2-カルボニル } -4 (R) -フェノキシピロリジン-2 (S) -カルボニル (テトラヒドロ-2 (R,S) -ベンジルオキシ-5-オキソフラン-3 (S) -イル) アミド (19e) を、無色透明の非晶質固体として、単離した (77%) 。

【 0 4 9 5 】

【 化 2 1 5 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.95-9.75 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.40-7.2 (7H, m), 7.2-6.78 (7H, m), 5.65-5.6 (1H, m), 5.55-5.45 (1H, m), 5.3-5.2 (1H, m), 5.15-5.0 (1H, m), 4.85-4.75 (1H, m), 4.7-4.6 (1H, m), 4.5-4.4 (1H, m), 4.35-4.25 (1H, m), 3.9 (3H, s), 3.05-2.75 (10H, m).

10

【 0 4 9 6 】

(3S) 3- { N- [4- (3-フェニルプロピル) イミダゾール-2-カルボニル] -L-アラニニル } アミノ-4-オキソブタン酸 (20d) 。 (2R,S,3S) N2- [4- (3-フェニルプロピル) イミダゾール-2-カルボニル] -N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フランイル) -L-アラニンアミド (0.93 g, 1.90mmol) 、および10%パラジウムカーボン (0.93 g) のメタノール (100ml) の混合物を、水素雰囲気下にて、5時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮すると、無色のガラス状物が得られた。メタノール-ジエチルエーテルから再結晶すると、無色の固体として、20dが401mg (53%) で得られた。

20

【 0 4 9 7 】

【 化 2 1 6 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.95-9.75 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.40-7.2 (7H, m), 7.2-6.78 (7H, m), 5.65-5.6 (1H, m), 5.55-5.45 (1H, m), 5.3-5.2 (1H, m), 5.15-5.0 (1H, m), 4.85-4.75 (1H, m), 4.7-4.6 (1H, m), 4.5-4.4 (1H, m), 4.35-4.25 (1H, m), 3.9 (3H, s), 3.05-2.75 (10H, m).

【 0 4 9 8 】

以下の化合物を、類似の様式で調製した。(3S) 3- [N- (イミダゾール-2-カルボニル) -L-アラニニル] アミノ-4-オキソブタン酸 (20a ; E) を、無色の固体として単離した (83%) 。

30

【 0 4 9 9 】

【 化 2 1 7 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.95-9.75 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.40-7.2 (7H, m), 7.2-6.78 (7H, m), 5.65-5.6 (1H, m), 5.55-5.45 (1H, m), 5.3-5.2 (1H, m), 5.15-5.0 (1H, m), 4.85-4.75 (1H, m), 4.7-4.6 (1H, m), 4.5-4.4 (1H, m), 4.35-4.25 (1H, m), 3.9 (3H, s), 3.05-2.75 (10H, m).

【 0 5 0 0 】

(3S) 3- [N- (4-ベンジルイミダゾール-2-カルボニル) -L-アラニニル] アミノ-4-オキソブタン酸 (20b) を、無色の固体として単離した (56%) 。

【 0 5 0 1 】

【 化 2 1 8 】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.95-9.75 (1H, m), 7.95 (1H, m), 7.40-7.2 (7H, m), 7.2-6.78 (7H, m), 5.65-5.6 (1H, m), 5.55-5.45 (1H, m), 5.3-5.2 (1H, m), 5.15-5.0 (1H, m), 4.85-4.75 (1H, m), 4.7-4.6 (1H, m), 4.5-4.4 (1H, m), 4.35-4.25 (1H, m), 3.9 (3H, s), 3.05-2.75 (10H, m).

40

【 0 5 0 2 】

(3S) 3- { N- [4- (2-フェニルエチル) イミダゾール-2-カルボニル] -L-アラニニル } アミノ-4-オキソブタン酸 (20c ; N) を、無色の固体として単離した (53%) 。

50

【 0 5 0 3 】

【 化 2 1 9 】

融点: 102-104°C;

$[\alpha]_D^{25} +13.7^\circ$ (c 0.5, MeOH); IR (KBr) 3299, 3289, 1785, 1732, 1650, 1531, 1452; $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.30 (5H, m), 6.82 (1H, s), 4.60-4.16 (2H, m), 4.29 (1H, m), 3.92 (4H, s), 2.76-2.41 (2H, m), 1.44 (3H, 2 x d, J=7.1); $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 計算値: C, 56.43; H, 5.98; N, 13.85. 実測値: C, 56.45; H, 5.94; N, 13.91.

【 0 5 0 4 】

(3S) 3- {N- [4- (2-フェニルエチル) イミダゾール-2-カルボニル] -L-プロリニル} アミノ-4-オキソブタン酸 (21c) を、無色のガラス状物として単離した (85%)。 10

【 0 5 0 5 】

【 化 2 2 0 】

融点: 101-103°C (791-792);

$[\alpha]_D^{25} -53.8^\circ$ (c 0.25, MeOH); IR (KBr) 3275, 1784, 1728, 1664, 1606, 1498, 1429; $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.24 (5H, m), 6.83 (s), 6.79 (s), 4.58-4.14 (3H, m), 3.67 (1H, m), 2.93 (4H, brs), 2.75-1.99 (6H, m); $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 計算値: C, 56.40; H, 6.09; N, 13.02. 実測値: C, 56.34; H, 5.96; N, 12.67.

【 0 5 0 6 】

(3S) 3- {N- [4- (3-フェニルプロピル) イミダゾール-2-カルボニル] -L-プロリニル} アミノ-4-オキソブタン酸 (21d) を、無色のガラス状物として単離した (81%)。 20

【 0 5 0 7 】

【 化 2 2 1 】

融点: 91-94°C;

$[\alpha]_D^{25} -69^\circ$ (c 0.25, MeOH); IR (KBr) 3272, 2939, 1784, 1727, 1662, 1606, 1498, 1429; $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.29-7.16 (5H, m), 6.92 (s), 6.86 (s), 6.58-4.16 (3H, m), 3.73 (1H, m), 2.75-1.92 (13H, m); $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ 計算値: C, 59.45; H, 6.35; N, 12.60. Found: C, 59.75; H, 6.21; N, 12.41.

【 0 5 0 8 】

(3S) 3- {N- [4- [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] イミダゾール-2-カルボニル] -L-プロリニル} アミノ-4-オキソブタン酸 (21e) を、白色のガラス状固体として単離した (65%)。 30

【 0 5 0 9 】

【 化 2 2 2 】

融点: 101-

105°C; $[\alpha]_D^{25} -60.6^\circ$ (c 0.05, MeOH); IR (KBr) 3231, 1784, 1726, 1611, 1512, 1245; $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 7.00 (2H, d, J=8.6), 6.82, 6.85 (1H, 2 x d), 6.81 (2H, d, J=8.6), 5.45-5.10 (1H, m), 4.64-4.46 (1H, m), 4.38-4.10 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.74-3.66 (1H, m), 2.67-1.84 (13H, m); $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6$ 計算値: C, 58.22; H, 6.37; N, 11.81. 実測値: C, 58.29; H, 6.34; N, 11.45; FAB/MS m/z 457 (M⁺), 405, 313, 243, 215, 176, 154 (100%).

【 0 5 1 0 】

(3S) 3- {N- [4- [3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル] イミダゾール-2-カルボニル] -L-プロリニル} アミノ-4-オキソブタン酸 (21f) を、白色のガラス状固体として単離した (43%)。 40

【 0 5 1 1 】

【 化 2 2 3 】

342. 114-
 118°C; [α]_D²⁵ -55.7° (c 0.05, MeOH); IR (KBr) 3288,
 2938, 1740, 1715, 1652, 1610, 1515, 1441; ¹H NMR (CD₃OD)
 δ 6.99 (2H, d, J=8.5), 6.81, 6.85 (1H, 2 x m), 6.68
 (2H, d, J=8.5), 5.85-5.90 (1H, m), 4.60-4.47 (1H, m),
 3.30-4.16 (2H, m), 3.40-3.55 (1H, m), 2.70-1.80 (13H,
 m). C₂₁H₂₄N₂O₄ (400.44); 算値: C, 57.38; H, 5.13; N,
 12.17. 測定値: C, 57.63; H, 6.25; N, 11.66. FAB/MS m/z
 443 (M⁺), 258, 229, 154 (100%).

【0512】

3(S)-[(1-{5-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-1H-イミダゾール-2-カルボニル}-4(R)-フェノキシピロリジン-2(S)-カルボニル)アミノ]-4-オキソブタン酸(2e)を、ベージュ色の固体として単離した(43%)。

10

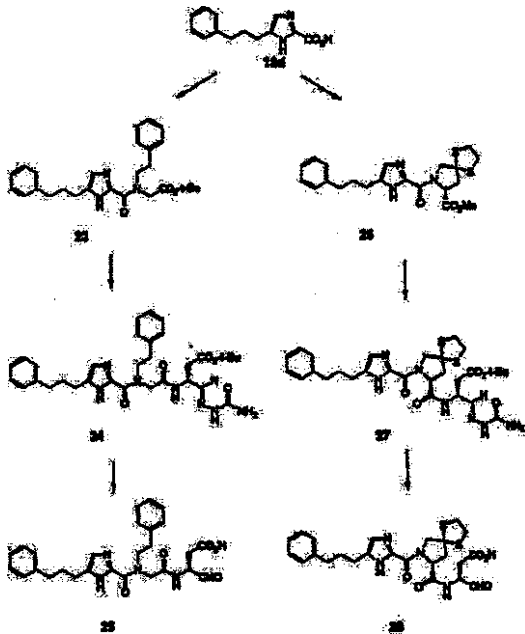
【0513】

【化224】

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.35-7.2
 (3H, m), 7.15-7.0 (2H, m), 6.98-6.85 (3H, m), 6.83-6.77
 (2H, d), 5.4-5.1 (1H, m), 4.65-4.5 (1H, m), 4.35-4.2
 (2H, m), 3.15-3.90 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.62-3.68 (1H,
 m), 2.78-2.25 (8H, m), 2.02-1.9 (2H, m).

【0514】

【化225】



20

【0515】

{フェネチル-[5-(3-プロピル)-1H-イミダゾール-2-カルボニル]アミノ}酢酸-t-ブチルエステル(23)。4-(3-フェニルプロピル)-イミダゾール-2-カルボン酸(13d)(150mg、0.65mmol)およびN-(2-フェネチル)グリシン-t-ブチルエステル(140mg、0.59mmol)の無水ジメチルホルムアミド5mlの0 溶液を、ジイソプロピルエチルアミン(154 μl、0.89mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール(160mg、1.18mmol)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(136mg、0.71mmol)で処理した。36時間攪拌後、この反応物を、飽和塩化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル(3×50ml)で抽出した。これらの組み合わせた有機抽出液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2X)および飽和塩化ナトリウム水溶液(1X)で2回、洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、褐色のオイルを得た。クロマトグラフィー(フラッシュ、SiO₂、30%酢酸エチル/ヘキサン)により、白色の固体として、23を160mg(61%)で得た。

40

【0516】

【化226】

50

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38-7.14 (10H, m), 6.95-6.8 (1H, m), 4.84-4.76 (1H, d), 4.5-4.42 (1H, m), 4.07-4.0 (1H, d), 3.78-3.72 (1H, m), 3.12-2.94 (2H, 2 x m), 2.75-2.55 (4H, m), 2.1-1.95 (2H, m), 1.5-1.45 (2H, 2 x m).

【 0 5 1 7 】

(3S) - { 2-フェネチル- [5- (3-フェニルプロピル) -1H-イミダゾール-2-カルボニル] アミノ } アセチルアミノ) -4-オキソブタン酸-t-ブチルエステルセミカルバゾン (24) 。このエステル23 (160mg、0.357mmol) を、25%トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン (7 ml) で4時間処理した。心この反応物を減圧下にて濃縮して、この酸180mgを得た。この酸 (180mg、0.357mmol) を、5aおよび5bの調製について記述したように (3S) -3-アミノ-4-オキソブタン酸-t-ブチルエステルセミカルバゾン (161mg、0.357mmol) とカップリングして、白色の固体として、24 (1種のジアステレオマー) を86mg (33%) で得た。

【 0 5 1 8 】

【 化 2 2 7 】

¹H NMR (CDCl₃) δ 10.9-10.3 (1H, 2 d), 10.08-9.78 (1H, 2 d), 9.25-9.15 (1H, m), 8.95-8.10 (1H, 2 m), 7.9-7.65 (1H, 2 m), 7.40-7.05 (10H, m), 6.9-6.75 (1H, m), 6.3-5.8 (1H, 1H, m), 5.2-4.65 (2H, m), 4.35-3.3 (3H, m), 3.25-3.0 (2H, m), 2.9-2.45 (6H, m), 2.05-1.8 (2H, m), 1.4 (9H, m).

【 0 5 1 9 】

(3S) - (2- { フェネチル- [5- (3-フェニルプロピル) -1H-イミダゾール-2-カルボニル] アミノ } アセチルアミノ) -4-オキソブタン酸トリフルオロ酢酸塩 (25) を、7aについて記述の方法により調製して、白色の固体として32mg (82%) を得た。

【 0 5 2 0 】

【 化 2 2 8 】

¹H NMR (CD₃CO) δ 7.05-7.35 (m, 11H), 4.65 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.3 (s, 2H), 3.6-4.0 (m, 2H), 2.5-2.95 (m, 6H), 2.05 (m, 2H).

【 0 5 2 1 】

7- [5- (3-フェニルプロピル) -1H-イミダゾール-2-カルボニル] -1,4-ジチア-7-アザスピロ [4.4] ノナン-8 (S) -カルボン酸メチルエステル (26) 。4- (3-フェニルプロピル) イミダゾール-2-カルボン酸 (13d) を、23について記述した方法により、1,4-ジチア-7-アザスピロ [4.4] ノナン-8 (S) -カルボン酸メチルエステル臭化水素酸塩とカップリングさせると (Smithら、J. Med. Chem.、31、875 ~ 85頁 (1988年))、黄色のゴム状物として、140mg (65%) が得られた。

【 0 5 2 2 】

【 化 2 2 9 】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34-7.15 (10H, m), 6.95-6.8 (1H, 2 m), 5.7-5.65 (0.5 H, m), 5.2-5.1 (1H, m), 4.82-4.75 (0.5H, m), 4.4-4.35 (1H, m), 4.05 (1H, d), 3.75-3.7 (1H, 2 m), 3.1-3.3 (4H, m), 2.95-2.45 (6H, m), 2.05-1.95 (2H, m).

【 0 5 2 3 】

(3S) - ({ 7- [5- (3-フェニルプロピル) -1H-イミダゾール-2-カルボニル] -1,4-ジチア-7-アザスピロ [4.4] ノナン-8 (S) -カルボニル } アミノ) -4-オキソブタン酸-t-ブチルエステルセミカルバゾン (27) 。4について記述した操作に従って、このエステル26をその酸に転化し、これを、引き続いて、24について記述したように (3S) -3-アミノ-4-オキソブタン酸-t-ブチルエステルセミカルバゾンとカップリングして、褐色の固体として、70mg (33%) を得た。

【 0 5 2 4 】

【 化 2 3 0 】

10

20

30

40

50

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.20-7.10 (5H, m), 6.90 (1H, br s), 4.94 (1H, m), 3.96-3.86 (2H, q), 3.35-3.25 (4H, d), 3.0 (2H, s), 2.73-2.59 (6H, m), 2.3-2.2 (2H, m), 1.44 (9H, s).

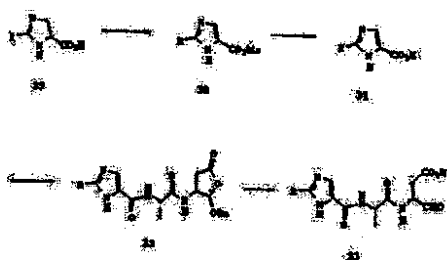
【 0 5 2 5 】

(3S) - ({ 7 - [5 - (3 - フェニルプロピル) - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニル] - 1,4 - ジチア - 7 - アザスピロ [4.4] ノナン - 8 (S) - カルボニル } - アミノ) - 4 - オキソブタン酸 (28) を、7aについて記述した方法により調製し、淡褐色の固体として、17mg (26%) を得た。

【 0 5 2 6 】

【 化 2 3 1 】

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.4 (s, 1H), 7.1-7.25 (m, 5H), 4.9 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.25-3.3 (m, 4H), 3.0 (d, 2H), 2.6-2.8 (m, 5H), 2.45 (m, 1H), 2.05 (m, 2H).



a: Ph(CH₂)₃,
b: 4CF₃-Ph(CH₂)₃,
c: PhCH₂

【 0 5 2 7 】

4,5 - ジヒドロイミダゾール - 4 - カルボン酸エステル (29) を、Jonesら、Tetrahedron Lett、29、3853 ~ 56頁 (1988年) に記述の操作の変形法により、調製した。(4R,S) 2 - (2 - フェニルエチル) - 4,5 - ジヒドロイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (29a)。ヒドロシナモニトリル (3.28ml、25mmol) のメタノール (125ml) の溶液に、0 で45分間にわたり、無水塩化水素を吹き込んだ。この溶媒を除去して、そのイミデート塩を得、これを2, 3 - ジアミノプロピオン酸メチル (25mmol) と共に、メタノール (125ml) に溶解させた (Jonesら、前出)。この混合物を室温で2.5時間保持し、次いで、黄色のオイルに濃縮した。この粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (10 ~ 20% のメタノール / ジクロロメタン) により精製すると、無色のガラス状物3.52 g (61%) が得られた。

【 0 5 2 8 】

【 化 2 3 2 】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.30-7.15 (5H, m), 4.63 (1H, t, J=8.7), 3.96 (2H, d, J=9.7), 3.72 (3H, s), 3.10 (4H, m), ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171.3, 168.6, 136.3, 129.4, 128.2, 126.6, 57.3, 53.0, 47.7, 31.7, 27.9.

【 0 5 2 9 】

(4R,S) 2 - [2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) エチル] - 4,5 - ジヒドロイミダゾール - 4 - カルボン酸メチル (29b) を、29aについて記述した方法により調製して、無色の固体6. 80 g (78%) を得た。

【 0 5 3 0 】

【 化 2 3 3 】

mp 136-141°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45 (4H, s), 4.71 (1H, dd, J=8.6, 10.6), 4.02 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.19 (4H, m).

【 0 5 3 1 】

イミダゾール - 4 - カルボン酸エステル30を、Martinら、J.Org.Chem.、33、3758 ~ 61頁 (19

10

20

30

40

50

68年)に記述の操作の変形法により、調製した。2-(2-フェニルエチル)イミダゾール-4-カルボン酸メチル(30a)。(4R,S)2-(2-フェニルエチル)-4,5-ジヒドロイミダゾール-4-カルボン酸メチル(29a)(3.40 g、14.64mmol)、クロロホルム(75ml)および酸化マンガン(IV)(13.0 g、150mmol)の混合物を、還流下にて21時間加熱し、次いで、熱濾過した。この固体を、クロロホルムおよびメタノールで洗浄した。これらの組み合わせた濾液を濃縮すると、黄褐色の固体が残り、これを、カラムクロマトグラフィー(2~5%メタノール/ジクロロメタン)により精製すると、淡黄色の固体1.46 g(43%)が得られた。

【0532】

【化234】

10

融点 151~

155°C; IR (KBr) 3029, 2946, 1726, 1533, 1433, 1348, 1135, 1166; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.62 (1H, d), 7.26~7.02 (5H, m), 5.82 (3H, s), 5.63 (4H, brs); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 162.9, 156.3, 140.3, 128.5, 128.2, 126.5, 81.5, 34.5, 30.4; C₁₈H₁₇N₃O₂ 327.34; Calcd. C, 67.81; H, 5.33; N, 12.16; Found C, 67.79; H, 5.35; N, 12.16.

【0533】

2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]イミダゾール-4-カルボン酸メチル(30b)を、30aについて記述した方法により、調製した。これを酢酸エチルから再結晶すると、クリーム状の結晶1.88 g(33%)が得られた。

20

【0534】

【化235】

融点 225-26°C; IR

(KBr) 3239, 2951, 1715, 1532, 1331, 1158, 1105, 1068; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.63 (1H, d), 7.54 (2H, d), 7.26~7.02 (5H, m), 5.82 (3H, s), 5.63 (4H, brs); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 162.9, 156.3, 140.3, 128.5, 128.2, 126.5, 81.5, 34.5, 30.4; C₁₈H₁₇N₃O₂ 327.34; Calcd. C, 67.81; H, 5.33; N, 12.16; Found C, 67.79; H, 5.35; N, 12.16.

【0535】

2-(2-フェニルエチル)イミダゾール-4-カルボン酸(30a)。2-(2-フェニルエチル)イミダゾール-4-カルボン酸メチル(31a)(1.38 g、6 mmol)、メタノール(30 ml)および1M水酸化ナトリウム水溶液(30 ml)の混合物を、還流下にて16時間加熱した。このメタノールを減圧下にて除去し、得られた水溶液を4M塩酸で中和し、その結果、淡黄色の固体が沈殿した。この沈殿物を集め、水で洗浄し、そして乾燥すると、淡黄色の固体1.18 g(91%)が得られた。

30

【0536】

【化236】

融点 117-120°C; IR (KBr)

3375, 3131, 2816, 2472, 1628, 1592, 1551, 1421, 1308, 1269; ¹H NMR(d₆-DMSO) δ 7.59 (1H, s), 7.26 (5H, m), 7.26 (2H, d), 7.02 (4H, m), 5.82 (3H, s), 5.63 (4H, brs); ¹³C NMR(d₆-DMSO) δ 162.9, 156.3, 140.3, 128.5, 128.2, 126.5, 81.5, 34.5, 30.4; C₁₈H₁₇N₃O₂ 327.34; Calcd. C, 67.81; H, 5.33; N, 12.16; Found C, 67.79; H, 5.35; N, 12.16.

40

【0537】

2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]イミダゾール-4-カルボン酸(31b)を、31aについて記述した方法により調製して、淡黄色の固体1.09 g(76%)を得た。

【0538】

【化237】

融点 126-130°C; IR (KBr) 3339, 2640-2467,

1638, 1589, 1545, 1383, 1323; ¹H NMR(d₆-DMSO) δ 7.59 (2H, d, J=8.0), 7.59 (1H, s), 7.47 (2H, d, J=8.0), 7.06 (4H, m).

【0539】

50

(2R,S,3S) N2- [2- (2-フェニルエチル) イミダゾール-4-カルボニル] -N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル) -L-アラニンアミド (32a)。0 まで冷却した (2R,S,3S) N2-t-ブトキシカルボニル-N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル) -L-アラニンアミド (14) (1.59 g、4.20mmol ; Chapman、*Biorg.Med.Chem.Lett.*、2、613 ~ 18頁 (1992年)) のジクロロメタン (15ml) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (15ml) を添加した。この混合物を 0 で 1 時間攪拌し、次いで、濃縮した。この残渣をエーテルで処理し、次いで、減圧下にて、このエーテルを除去した。この操作を 2 回繰り返して、淡黄色のガラス状物を得た。この固体を DMF (20ml) に溶解した。次いで、この溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (2.19ml、12.6mmol)、2- (2-フェニルエチル) イミダゾール-4-カルボン酸 (31a) (1.0g、4.62mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.89 g、4.62mmol) およびヒドロキシベンゾトリアゾール (1.14 g、8.40mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 20 時間攪拌し、次いで、ブラインに注いだ。この混合物を酢酸エチル (3 × 50ml) で抽出した。これらの組み合わせた有機抽出液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3 × 100ml) に次いでブライン (3 × 100ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 2 ~ 10% イソプロパノールに次いで、酢酸エチル中の 0 ~ 6 % イソプロパノール) で精製して、ジアステレオマーの混合物として、32a を 1.10 g (55%) で得た。

【 0 5 4 0 】

【 化 2 3 8 】

IR (KBr) 3278, 3063, 1796, 1641, 1577, 1545, 1499, 1454, 1320, 1266 (CDCl₃) ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 10.26 (1H, s), 7.34 (1H, m), 7.36 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.43 (1H, m), 7.21-7.23 (10H, m), 5.49 (d, J=5.6), 5.48 (d, J=5.6), 4.83-4.81 (4H, m), 3.04-2.41 (2H, m), 2.39 (4H, s), 2.45 (d, J=7.0), 1.44 (d, J=7.0) .

【 0 5 4 1 】

(2R,S,3S) N2- { 2- [2- (4-トリフルオロメチルフェニル) エチル] イミダゾール-4-カルボニル } -N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル) -L-アラニンアミド (32b) を、32a について記述した方法により調製して、淡黄色のガラス状物 1.08 g (62%) を得た。

【 0 5 4 2 】

【 化 2 3 9 】

IR (KBr) 3376, 3284, 3070, 2938, 1791, 1642, 1578, 1546, 1327, 1265, 1222, 1068, 1000 (CDCl₃) ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.95 (0.5H, m), 7.55-7.25 (11.5H, m), 5.53 (s), 5.49 (d, J=5.3), 4.88-4.48 (4H, m), 3.11-2.96 (4H, m), 2.51 (1H, m), 2.51 (1H, m), 1.47 (3H, d, J=7.1) .

【 0 5 4 3 】

(2R,S,3S) N2- (2-ベンジルイミダゾール-4-カルボニル) -N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル) -L-アラニンアミド (32c) を、2-ベンジルイミダゾール-4-カルボン酸 (Ger. Offen. DE3427136) から、32a について記述した方法により調製して、淡黄色のガラス状物 1.13 g (83%) を得た。

【 0 5 4 4 】

【 化 2 4 0 】

IR (CHCl₃) 3433, 3062, 2990, 1803, 1593, 1584, 1504, 1429, 1285, 1254, 1200 (CDCl₃) ; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.50 (s), 9.37 (s), 7.86 (0.5H, d, J=6.1), 7.56-7.21 (10.5H, m), 7.46 (1H, s), 5.51 (d, J=5.2), 5.48 (s), 4.87-4.41 (4H, m), 4.08 (s), 4.07 (s), 3.89-2.39 (2H, m), 1.46 (3H, d, J=7.0) .

【 0 5 4 5 】

(3S) 3- { N- [2- (2-フェニルエチル) イミダゾール-4-カルボニル] -L-アラニン } ア

ミノ-4-オキソブタン酸 (33a; A)。 (2R,S,3S) N2- [2- (2-フェニルエチル) イミダゾール-4-カルボニル] -N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル) -L-アラニンアミド (32a) (1.0 g、2.10mmol)、および10%パラジウムカーボン (1.0 g) のメタノール (50ml) の混合物を、水素雰囲気下にて、4.5時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮して、無色のガラス状物を得た。メタノール-ジエチルエーテルから再結晶すると、無色の固体510mg (63%) が得られた。

【 0 5 4 6 】

【 化 2 4 1 】

融点 127°C; IR (KBr) 3360, 3279, 2981, 1781, 1732, 1646, 1577, 1547, 1527, 1505 (CD₃OD) δ 7.54 (1H, s), 7.29-7.12 (5H, m), 6.60-4.47 (2H, m), 4.28 (1H, m), 3.01 (4H, s), 2.76-2.39 (2H, m), 1.43 (3H, t, J=7.0); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 176.2, 176.0, 174.7, 174.6, 164.4, 164.3, 150.5, 141.9, 134.8, 129.5, 129.3, 127.3, 122.1, 98.9, 98.1, 52.3, 52.0, 50.3, 35.6, 31.2, 18.8, 18.7; C₂₇H₃₁N₃O₇ 計算値: C, 56.43; H, 5.98; N, 12.85; 実験値: C, 56.79; H, 5.90; N, 13.71.

10

【 0 5 4 7 】

(3S) 3- { N- [2- (2- [4-トリフルオロメチルフェニル] エチル) イミダゾール-4-カルボニル] -L-アラニニル } アミノ-4-オキソブタン酸 (33b; C) を、33aについて記述した方法により調製して、無色の固体612mg (73%) を得た。

【 0 5 4 8 】

【 化 2 4 2 】

融点 130-134°C; [α]_D²⁵ +13.3° (c 0.5, MeOH); IR (KBr) 3287, 2985, 2937, 1782, 1732, 1646, 1579, 1547, 1527; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.56 (2H, s, J=8.0), 7.54 (1H, s), 7.36 (2H, s, J=8.0), 6.60-4.48 (2H, m), 4.28 (1H, m), 3.08 (4H, m), 2.75-2.41 (2H, m), 1.43 (3H, t, J=7.0); C₂₇H₂₇F₃N₃O₇ 計算値: C, 51.84; H, 4.76; N, 12.09; F, 12.38; 実験値: C, 51.83; H, 4.72; N, 12.14; F, 12.36.

20

【 0 5 4 9 】

(3S) 3- [N- (2-ベンジルイミダゾール-4-カルボニル) -L-アラニニル } アミノ-4-オキソブタン酸 (33c; B) を、33aについて記述した方法により調製して、無色の固体426mg (64%) を得た。

30

【 0 5 5 0 】

【 化 2 4 3 】

[α]_D²⁵ +13.4° (c 0.407, MeOH); IR (KBr) 3260, 3150, 2980, 1779, 1727, 1649, 1571, 1547; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.58 (1H, s), 7.34-7.22 (5H, m), 6.59-4.47 (2H, m), 4.28 (1H, m), 3.07 (2H, s), 2.74-2.41 (2H, m), 1.42 (3H, t, J=6.7); ¹³C NMR (CD₃OD) δ 175.6, 175.5, 175.0, 164.6, 164.5, 160.1, 138.7, 135.7, 130.0, 129.9, 128.2, 122.9, 98.9, 98.5, 52.5, 52.2, 35.5, 35.1, 35.0, 19.0, 18.9; C₂₇H₃₁N₃O₇ 計算値: C, 55.37; H, 5.68; N, 14.35; 実験値: C, 55.03; H, 5.75; N, 13.96; MS (ESI, m/z): 373 (M⁺), 229, 185, 91.

40



(a) R = H
(b) R = CH₂Ph

【 0 5 5 1 】

50

5-ベンジルピロール-2-カルボン酸 (34b)。5-ベンジルピロール-2-カルボン酸エチル (0.7 g、3.05mmol; Elderら、Synthetic Communications、19、763～767頁 (1989年))、エタノール (20ml) および1M水酸化ナトリウム (9.2ml、9.2mmol) の混合物を攪拌し、還流下にて3時間加熱した。このエタノールの大部分を除去し、その残留液体を水で希釈し、エーテルで洗浄し、氷で冷却し、そして濃塩酸で酸性化した。この混合物をエーテルで抽出した。これらの組み合わせた抽出液をブラインで洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、そして濃縮すると、白濁色の固体0.567 g (92%) が得られた。

【0552】

【化244】

融点 130-134°C; IR (CDCl₃):

8.87 (1H, brs), 7.37-6.95 (5H, m), 5.97 (1H, m), 5.07 (1H, m), 4.00 (2H, m).

【0553】

(2R,S,3S) N₂- (ピロール-2-カルボニル) -N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル) -L-アラニンアミド (35a)。(2R,S,3S) N₂-t-ブトキシカルボニル-N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル) -L-アラニンアミド (14) (756mg、2.0mmol) の無水ジクロロメタン (8ml) の溶液を、0 にて、トリフルオロ酢酸 (8ml) で1時間処理し、次いで、乾燥状態まで蒸発させた。この残渣に無水エーテルを加え、この混合物を濃縮して、粘稠なオイルを得た。このオイルを無水DMF (10ml) に溶解した。ピロール-2-カルボン酸 (34a) (244mg、2.2mmol) を添加し、N,N-ジイソプロピルアミン (0.78 g、6.0mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.54 g、4.0mmol) およびエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 (0.42 g、2.2mmol) を添加する前に、この溶液を氷浴で冷却した。得られた混合物を25 で17時間攪拌し、次いで、飽和塩化ナトリウム水溶液 (30ml) を添加した。この混合物を酢酸エチル (3 × 20ml) で抽出し、これらの組み合わせた有機抽出液を、5%重炭酸ナトリウム水溶液 (3 × 10ml) およびブライン (10ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (25%ヘキサン - 酢酸エチル) により、白色のガラス状の固体として、ジアステレオマーの1:1混合物557mg (75%) が得られた。

【0554】

【化245】

融点 85-90°C; IR (KBr): 3286,

1789, 1665, 1629, 1557 cm⁻¹; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 11.46 (1H, brs), 8.95 (0.5H, d, J=7.0), 8.30 (0.5H, d, J=7.6), 8.06 (0.5H, d, J=7.0), 8.04 (0.5H, d, J=7.6), 7.36-7.30 (5H, m), 5.88-6.85 (2H, m), 6.10-6.07 (1H, m), 5.63 (0.5H, d, J=5.0), 5.42 (0.5H, m), 4.72 (2H, q, J=12.2), 4.74-4.25 (2H, m), 3.14-2.35 (2H, m), 1.29, 1.25 (3H, 2 x, d, J=7.2).

【0555】

(2R,S,3S) N₂- (5-ベンジルピロール-2-カルボニル) -N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル) -L-アラニンアミド (35b) を、化合物35aについて記述した方法により、5-ベンジルピロール-2-カルボン酸 (34b) から調製した (65%)。単一のジアステレオマーについて、データを示す。

【0556】

【化246】

¹H NMR

(d₆-DMSO) δ 11.37 (1H, brs), 8.27 (1H, d, J=7.4), 7.93 (1H, d, J=7.6), 7.33-7.16 (10H, m), 5.76 (1H, m), 5.82 (1H, m), 5.62 (1H, d, J=5.2), 4.76 (1H, d, J=12.0), 4.65 (1H, m), 4.62 (1H, d, J=12.2), 4.47 (1H, m), 3.88 (2H, s), 2.77 (2H, dd, J=9.0, 18.0), 2.5 (2d), 1.23 (3H, d, J=7.0).

【0557】

10

20

30

40

50

(3S)-3-[N-(ピロール-2-カルボニル)-L-アラニニル]アミノ-4-オキソブタン酸(36a; D)。 (35a) (612mg; 1.65mmol)、メタノール(40ml)および10%パラジウムカーボン(500mg)の混合物を、水素雰囲気下にて4時間にわたり、激しく撹拌した。この混合物を、0.2μMのナイロン膜により濾過し、次いで、濃縮した。この残渣を、酢酸エチル-エーテル混合物から沈殿させた後、フラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン中の5~10%メタノール)により精製すると、白色の固体として、(36a)の半水和物(223mg、48%)が得られた。この生成物には、痕跡量の溶媒が存在していた。

【0558】

【化247】

融点: 96-100°C; IR (KBr): 3381, 1774, 1729 (NH), 1632, 1558, 1523, 1123; ¹H NMR (CD₃COOD) δ: 9.34-8.85 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J=3.8 and 2.5), 4.58 (0.5H, d, J=3.94), 4.56 (0.5H, d, J=4.26), 4.51 (1H, q, J=7.16), 4.35-4.28 (1H, m), 2.74-2.40 (2H, m), 1.42 and 1.41 (3H, 2 x d, J=7.13).

10

【0559】

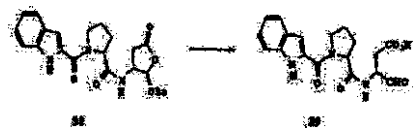
(3S)-3-[N-(5-ベンジルピロール-2-カルボニル)-L-アラニニル]アミノ-4-オキソブタン酸(36b)を、36aの化合物について記述した方法により、35bから調製して、白濁色の固体を得た(41%)。

【0560】

【化248】

融点: 109-112°C; [α]_D²⁵: +6.3° (c 0.3, MeOH); IR (KBr): 3368, 1724, 1630, 1590, 1453, 1414, 1233, 1049; ¹H NMR (d, MeOH) δ: 7.25-7.11 (5H, m), 6.76 (1H, d, J=3.5), 5.84 (1H, d, J=3.5), 4.51 (1H, m), 4.43 (1H, q, J=7.1), 4.23 (1H, m), 2.5 (2H, m), 1.35 (2H, d, J=7.0); C₂₀H₁₈N₂O₄: 358.36; Calcd: C, 56.64; H, 4.13; N, 10.43. Found: C, 56.34; H, 5.72; N, 10.00.

20



30

【0561】

(2R,S,3S)-1-(インドール-2-カルボニル)-N-(テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル)-L-プロリンアミド(38)。(2R,S,3S)-1-t-ブトキシカルボニル-N-(テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル)-L-プロリンアミド(15) (0.607g、1.5mmol)のジクロロメタン(4ml)の溶液に、0℃にて、トリフルオロ酢酸(4ml)を添加した。この混合物を0℃で75分間撹拌した。この混合物を濃縮し、その残渣をジエチルエーテルで処理し、次いで、減圧下にて、このエーテルを除去した。この操作を2回繰り返して、黄色のオイルを得、これをDMF(12ml)に溶解した。次いで、この溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.78ml、4.5mmol)に続いて、インドール-2-カルボン酸(266mg、1.65mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(316mg、1.65mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール(405mg、3mmol)を添加した。この混合物を室温で20時間撹拌し、次いで、ブラインに注いだ。この混合物を酢酸エチル(3×30ml)で抽出した。これらの組み合わせた有機抽出液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×60ml)に次いでブライン(2×60ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして濃縮した。この残渣を、カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製すると、ジアステレオマーの混合物518mg(77%)が得られた。

40

【0562】

【化249】

IR (KBr) 3334, 1780, 1677, 1609, 1574, 1433, 1408, 1344; ¹H NMR (d₆-DMSO), 8.33, 5.8 (1H, m), 5.83-5.41 (2H, m), 7.71-6.67 (10H, m), 5.70 (d, J=5.2), 5.48 (d), 4.89-4.29 (4H, m), 3.39-3.74 (2H, m), 3.20-2.44 (2H, m), 2.39-1.79 (4H, m).

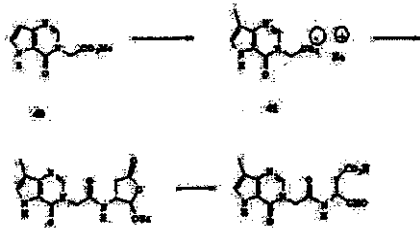
【 0 5 6 3 】

(3S)-3-[1-(インドール-2-カルボニル)-L-プロリニル]アミノ-4-オキソブタン酸(39)。(2R,S,3S)-1-(インドール-2-カルボニル)-N-(テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル)-L-プロリンアミド(38)(478mg、1.07mmol)、および10%パラジウムカーボン(475mg)およびメタノール(150ml)の混合物を、水素雰囲気下にて、6時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮して、無色のガラス状物を得た。メタノールおよびジエチルエーテルの混合物から再結晶すると、無色の固体202mg(53%)が得られた。

【 0 5 6 4 】

【 化 2 5 0 】

融点: 135-138°C; [α]_D²⁵ -44° (c 0.25; CH₂OH); IR (KBr) 3287, 2977, 2879, 1781, 1725, 1715, 1667, 1562, 1500, 1523, 1441, 1346; ¹H NMR (CD₃OD) 8.7-8.5 (1H, d, J=8.0), 7.44 (1H, d, J=8.4), 7.22 (1H, m), 7.09-6.84 (2H, m), 4.62 (2H, m), 4.29 (1H, m), 4.15-3.73 (2H, m), 2.74-1.72 (8H, m).



【 0 5 6 5 】

2-(3,5-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-3-イル)酢酸メチル(40)。3-[N-(ジメチルアミノ)メチレン]アミノ-4-メチルピロール-2-カルボン酸エチル(1.56g、7.0mmol; Limら、J.Org.Chem., 44、3826~29頁(1979年))の無水メタノール(60ml)の撹拌溶液に、新たに調製したメチルグリシネート(1.25g、14mmol)を添加した。得られた混合物を70℃で保持した。18時間および42時間の加熱後に、メチルグリシネート(1.25g、14.0mmol)の2個のバッチをさらに添加した。この最後の添加の24時間後に、この混合物を冷却し、濾過した。この濾液を濃縮し、その残渣を、フラッシュクロマトグラフィー(2~5%のメタノール/クロロホルム)により精製すると、白色の結晶状の固体0.54g(35%)が得られた。

【 0 5 6 6 】

【 化 2 5 1 】

融点: 133-135°C; IR (KBr) 3335, 2958, 1745, 1675, 1294; ¹H NMR (d₆-DMSO) 8.11-8.0 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.23 (1H, d), 6.83 (2H, s), 3.69 (2H, s), 2.16 (3H, s); C₁₂H₁₀N₄O₄ 計算値: C, 53.85; H, 3.26; N, 18.84; 実験値: C, 53.85; H, 3.26; N, 18.81; MS (700V, 1.1) m/e 222, 221 (M⁺, 100%), 189, 162, 135, 105.

【 0 5 6 7 】

2-(3,5-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-3-イル)酢酸、ナトリウム塩(41)。40(354mg、1.6mmol)のメタノール(15ml)の懸濁液を、0.5N水酸化ナトリウム(4.8ml)で処理し、得られた混合物を、25℃で1時間撹拌した。この反応混合物を濾過すると、白色の結晶状の固体として、41の半水和物(354mg、97%)が得られた。

【 0 5 6 8 】

【 化 2 5 2 】

融点: 340°C (分解); IR (KBr): 3451, 3143, 1576, 1666, 1605, 1415; ¹H NMR (d, DMSO) δ: 11.63 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=2.0), 4.24 (2H, s), 2.14 (3H, s). C₁₄H₁₁N₃O₂・Na₂O₅H₂Oに於ける計算値: C, 45.33; H, 2.81; N, 17.64. 実測値: C, 45.57; H, 2.05; N, 17.19.

【 0 5 6 9 】

(2R,S,3S) 2- (3,5-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピロロ [3,2-d] ピリミジン-3-イル) -N- (テトラヒドロ-2-ベンジルオキシ-5-オキソ-3-フラニル) アセトアミド (42)。ナトリウム塩41 (344mg、1.5mmol) の無水DMF (15ml) の懸濁液を、エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 (373mg、1.95mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (405mg、3.0mmol) で処理した。この混合物を25℃で1時間保持し、次いで、(2R,S,3S) N-アリルオキシカルボニル-3-アミノ-2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン (437mg、1.5mmol; Chapman, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2, 613~18頁 (1992年)) および (Ph₃P) ₂PdCl₂ (25mg) を添加し、続いて、n-トリブチルスズハイドライド (0.6ml、2.25mmol) を滴下した。得られた混合物を25℃で1時間攪拌し、次いで、水 (20ml) を添加した。この混合物を酢酸エチル (3×15ml) で抽出し、これらの組み合わせた有機抽出液を、水 (5ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮すると、ジアステレオマーの混合物が得られた。この水層を蒸発させ、その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (5%メタノール/クロロホルム) により精製して、全体で182mgの追加量の42 (31%) を得た。

【 0 5 7 0 】

【 化 2 5 3 】

融点: 240~244°C; IR (KBr): 3274, 1772, 1691, 1664, 1562; ¹H NMR (d, DMSO) δ: 11.81 (1H, s), 8.85 (0.6H, d, J=6.5), 8.72 (0.4H, d, J=7.4), 7.98 (0.6H, s), 7.95 (0.4H, s), 7.40-7.30 (5H, m), 7.20 (1H, d, J=2.2), 5.61 (0.4H, d, J=5.0), 5.46 (s), 4.95-4.60 (m), 4.20 (m), 3.20-3.35 (2H, m), 2.16 (3H, s).

【 0 5 7 1 】

(3S) -3- [2- (3,5-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-4H-ピロロ [3,2-d] ピリミジン-3-イル) -1-オキソエチルアミノ] -4-オキソブタン酸 (43)。42 (131mg、0.33mmol) のメタノール (50ml) および10%パラジウムカーボン (100mg) の混合物を、水素雰囲気下にて2時間にわたり、激しく攪拌した。追加量の触媒 (100mg) を添加し、この混合物をさらに2時間水素化した。この混合物を、0.2μMのナイロン膜で濾過し、そして濃縮した。この残渣を、メタノール/ジエチルエーテルから再結晶すると、吸湿性の白色固体として、43が79mg (78%) で得られた。

【 0 5 7 2 】

【 化 2 5 4 】

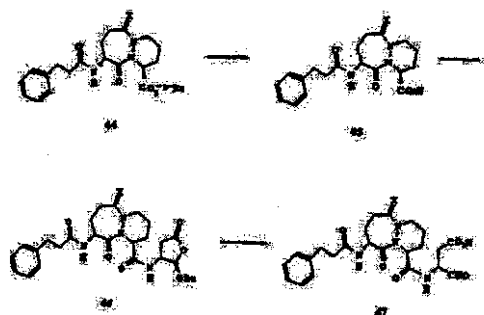
10

20

30

40

λ_{max} 222-228°C; λ (C-SP) 1, (m),
 0.5 [c=0.02, MeOH], IR (KBr) 3302, 1660, 1558, 1425
 1275; ^1H NMR (CDCl₃) δ 8.93 (2H, s), 7.18 (2H, d,
 J=6.7), 6.75-6.74 (2H, m), 4.63-4.59 (2H, 2 x d,
 J=6.6), 4.36-4.25 (2H, m), 2.38-2.35 (2H, m), 2.24 (2H,
 d, J=6.7), C₁₀H₁₀O₄ (170.15) Calcd for C₁₀H₁₀O₄: C, 67.16;
 H, 5.12; N, 16.30. Found: C, 67.00; H, 5.73; N, 16.59.
 FAB/MS m/z 307, 306 (M^+), 244, 207, 190, 152, 115 (100%).



(a) $\Sigma = 0$
(b) $\Sigma = 1$

【 0 5 7 3 】

(1S,9S) 6,10-ジオキソオクタヒドロ-9-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-6H-ピリダジノ[1,2-a][1,2]ジアゼピン-1-カルボン酸-t-ブチル(44a)。(1S,9S) 9-アミノ-6,10-ジオキソオクタヒドロ-6H-ピリダジノ[1,2-a][1,2]ジアゼピン-1-カルボン酸-t-ブチル(690mg; 2.32mmol; GB 2128984)のジオキサン(16ml)および水(4ml)の溶液に、0 にて、固形状の重炭酸ナトリウム(292mg; 3.48mmol)を添加し、続いて、3-フェニルプロピオニルクロライド(470mg; 2.78mmol)を滴下した。この混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、重炭酸ナトリウム(200mg; 2.38mmol)および3-フェニルプロピオニルクロライド(100mg; 0.6mmol)をさらに添加した。この混合物を室温でさらに2時間攪拌し、酢酸エチル(50ml)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム(2×25ml)で洗浄し、次いで、乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮した。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~50%酢酸エチル/クロロホルム)により精製し、エーテルによる粉末化によって最終的に結晶化すると、白色の固体860mg(86%)が得られた。

【 0 5 7 4 】

【化 2 5 5】

mp. 137-138°C.
[α]_D²⁵ -95.1° (c=0.549, CH₂Cl₂); IR (KBr) 3327, 1736,
1677, 1564, 1536, 1422, 11561 (Nujol); (CDCl₃) 6.7-7.24 (5H,
m), 4.3-4.8 (2H, d, J=7.5), 3.74 (2H, m), 3.30* (1H, m),
3.60 (1H, m), 3.44 (1H, m), 2.33 (2H, m), 2.34 (1H, m),
2.64 (1H, m), 2.54 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.70 (4H, m),
1.70 (9H, s). MS (FAB, m/z): 430 (M⁺, 1), 374, 242,
105, 81.

【 0 5 7 5 】

(1S,9S) オクタヒドロ-10-オキソ-9-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-6H-ピリダジノ [1,2-a] [1,2] ジアゼピン-1-カルボン酸-t-ブチル (44b) を、44aと同様にして、(1S,9S) 9-アミノ-オクタヒドロ-10-オキソ-6H-ピリダジノ [1,2-a] [1,2] ジアゼピン-1-カルボン酸-t-ブチル (Attwoodら、J.Chem.Soc.Perkin 1、1011～19頁 (1986年)) から調製し、無色のオイル810mg (81%) を得た。

【 0 5 7 6 】

【化 2 5 6】

$[\alpha]_D^{25} = 33.5^\circ$ (c 0.345, CH₂Cl₂); IR (KBr) 3334, 2935, 1757, 1728, 1659, 1642; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.24 (5H, m), 6.75 (1H, d, J=6.7), 5.27 (1H, m), 4.92 (1H, m), 3.39 (2H, m), 3.01 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.33 (1H, m), 2.17 (1H, m), 1.88 (5H, m), 1.47 (9H, s), 1.39 (3H, m). MS (FAB, m/z): 415 (M⁺ + 1), 360, 211, 143, 97.

【 0 5 7 7 】

(1S,9S) 6,10-ジオキソオクタヒドロ-9-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-6H-ピリダジノ[1,2-a][1,2]ジアゼピン-1-カルボン酸(45a)。(1S,9S) 6,10-ジオキソオクタヒドロ-9-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-6H-ピリダジノ[1,2-a][1,2]ジアゼピン-1-カルボン酸-t-ブチル(44a)(800mg; 1.863mmol)の無水ジクロロメタン(5ml)の溶液に、0 にて、トリフルオロ酢酸(5ml)を添加した。この溶液を室温で3時間攪拌し、次いで、濃縮した。この残渣に無水エーテル(10ml)を添加し、次いで、減圧下にて除去した。この工程を3回繰り返すと、結晶状の固体が得られた。この固体をエーテルで粉末化し、濾過すると、白色の結晶状の固体590mg(85%)が得られた。

【 0 5 7 8 】

【 化 2 5 7 】

mp 196-197.5°C; $[\alpha]_D^{25} = 129.5^\circ$ (c 0.2, CH₂OH); IR (KBr) 3237, 1729, 1680, 1660, 1633, 1574, 1432, 1285, 1205; ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.28 (1H, d, J=7.4), 7.22 (5H, m), 5.32 (1H, dd, J=5.9, 2.9), 4.75 (1H, m), 4.51 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.01 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.29 (3H, m), 1.95 (2H, m), 1.71 (2H, m). C₂₁H₂₄N₂O₅ (374.43): C, 61.32; H, 6.21; N, 11.25. mp 196-197.5°C; 50-80°C; IR 3237, 1729, 1680, 1660, 1633, 1574, 1432, 1285, 1205; MS (FAB, m/z): 374 (M⁺ + 1), 343, 105, 91.

【 0 5 7 9 】

(1S,9S) オクタヒドロ-10-オキソ-9-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-6H-ピリダジノ[1,2-a]-[1,2]ジアゼピン-1-カルボン酸(45b)を、化合物45aについて記述した方法により、(1S,9S) オクタヒドロ-10-オキソ-9-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-6H-ピリダジノ[1,2-a]-[1,2]ジアゼピン-1-カルボン酸-t-ブチル(44b)から調製して、結晶性の固体として、45bを657mg(96%)で得た。

【 0 5 8 0 】

【 化 2 5 8 】

mp 198-202°C; $[\alpha]_D^{25} = 66.9^\circ$ (c 0.5, CH₂OH); IR (KBr) 3294, 2939, 1729, 1645, 1620, 1574, 1453, 1314; ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.92 (1H, d, J=7.9), 7.20 (5H, m), 5.22 (1H, m), 4.90 (1H, m), 4.47 (1H, m), 3.98 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.36 (1H, m), 1.81 (5H, m), 1.43 (2H, m). MS (FAB, m/z): 366 (M⁺ + 1), 211, 143, 91.

【 0 5 8 1 】

[3S,2R,S, (1S,9S)] N-(2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)-6,10-ジオキソオクタヒドロ-9-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-6H-ピリダジノ[1,2-a][1,2]ジアゼピン-1-カルボキサミド(46a)。(1S,9S) 6,10-ジオキソオクタヒドロ-9-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-6H-ピリダジノ[1,2-a][1,2]ジアゼピン-1-カルボン酸(45a)(662mg; 1.773mmol)の無水ジクロロメタン(9ml)および無水ジメチルホルムアミド(3ml)の溶液に、室温にて、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムクロライド(30mg)および(3S,2R,S)-3-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン(Chapman, Biorg.Med.Chem.Lett., 2, 613~18頁(1992年))(568mg, 1.95mmol)を添加し、続いて、トリ-n-ブチルスズハイドライド(1.19g; 4.09mmol)を滴下した。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(408mg; 2.128mmol)の添加前に、この混合物に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(479mg; 3.546mmol)を添加し、この混合物を0 まで冷却した。この混合物を室温

【化 2 5 9】

10

【化 2 6 0】

20

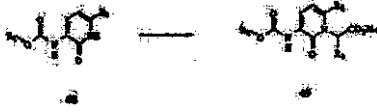
30

【化 2 6 1】

40

【化 2 6 2】

融点: 87-90°C; $[\alpha]_D^{25} = -167.0^\circ$ (c 0.1, CHCl₃); IR (KBr): 3325, 2935, 1785, 1727, 1637; ¹H NMR (CD₃CO) δ: 7.23 (5H, m), 5.29 (1H, m), 4.83 (1H, m), 4.59 (1H, d, J=3.6), 4.29 (1H, m), 3.3-3.0 (3H, m), 2.91 (2H, m), 2.70-2.34 (5H, m), 2.19 (2H, m), 1.75 (4H, m), 1.35 (2H, m). C₂₁H₂₄N₂O₂ + 0.5 H₂O の計算値: C, 59.09; H, 5.66; N, 11.99; 実測値: C, 59.92; H, 5.60; N, 11.73. MS (FAB, m/z) 459 (M⁺ + 1), 310, 149, 105, 91.



10

	R ₁	R ₂	R ₃
(a)	PhCH ₂	H	(S)-Me
(b)	PhCH ₂	CH ₂ Ph	H
(c)	PhCH ₂	(CH ₂) ₃ Ph	H
(d)	PhCH ₂	nBu	H
(e)	PhCH ₂	Me	H
(f)	PhCH ₂	Ph	H
(g)	PhCH ₂	H	H
(h)	PhCH ₂	CH ₂ Ph	(S)-Me
(i)	Ph(CH ₂) ₂	CH ₂ Ph	H

【 0 5 8 9 】

Damewoodら、J. Med. Chem.、37、3303～12頁（1994年）に記述の方法により、ピリドン48を調製した。化合物48dは、新規である。3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-ブチルピリド-2-オン（48d）を、クリーム状の固体として単離した。

20

【 0 5 9 0 】

【 化 2 6 3 】

融点: 156-160°C; IR (KBr): 3382, 2953, 2930, 2865, 1729, 1643, 1524, 1468, 1302, 1044; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 8.26 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.39 (5H, m), 5.90 (1H, d), 5.14 (2H, s), 2.41 (2H, t), 1.52 (2H, m), 1.24 (2H, m), 0.87 (3H, t). C₁₈H₂₀N₂O₃ の計算値: C, 67.98; H, 6.71; N, 9.33; 実測値: C, 67.89; H, 6.68; N, 9.26. MS (CI M⁺) = 300 (m), 284.

【 0 5 9 1 】

(2S)-2-[3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル]プロピオン酸メチル（49a）。3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)ピリド-2-オン（48a）（2.58 g、10.58mmol）およびテトラヒドロフラン（100ml）の攪拌混合物に、室温にて、水素化ナトリウム（80%オイル分散液）（0.35 g、11.64mmol）を添加した。この混合物を10分間攪拌した。得られた溶液を、室温にて10分間にわたり、2(R)-2-(トリフルオロメタン)スルホニルオキシ)プロピオン酸メチル（2.5 g、10.58mmol; Feenstraら、Tetrahedron Lett.、28、1215～18頁（1987年））のテトラヒドロフラン（5 ml）溶液に添加した。この混合物を室温で80分間攪拌し、次いで、酢酸エチルに注いだ。この混合物を1 M HClで2回洗浄し、重炭酸ナトリウム水溶液に次いでブラインで2回洗浄した。それを乾燥し（MgSO₄）、そして濃縮した。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー（30%酢酸エチル/ヘキサン）により精製すると、無色の固体2.945 g（84%）が得られた。

30

40

【 0 5 9 2 】

【 化 2 6 4 】

融点: 96-97°C; $[\alpha]_D^{25} = 71.36$ (c 2.5, CHCl₃); IR (KBr): 3370, 1764, 1729, 1648, 1602, 1564, 1523, 1515, 1503, 1449, 1359, 1203, 1064; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.04 (1H, d, J=7.2), 7.85 (1H, s), 7.36 (5H, m), 5.98 (1H, dd, J=7.1, J=1.7), 5.30 (1H, t, J=7.3), 5.46 (1H, q, J=7.4), 5.20 (2H, m), 3.74 (3H, s), 1.66 (3H, d, J=7.4). C₁₈H₂₀N₂O₃ の計算値: C, 61.81; H, 5.49; N, 8.48; 実測値: C, 61.49; H, 5.51; N, 8.41. MS (FAB, m/z) 331 (M⁺ + 1), 299, 223, 196, 163, 91.

50

【 0 5 9 3 】

[6-ベンジル-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル]
-酢酸メチル (49b)。6-ベンジル-3- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) ピリド-2-オン
(48b) (7.3 g、2.18mmol) およびテトラヒドロフラン (150ml) の攪拌混合物に、室温
にて、水素化ナトリウム (80% オイル分散液) (0.65 g、26.2mmol) を添加した。この混
合物を10分間攪拌し、プロモ酢酸メチル (2.5ml、26.2mmol) で処理し、そして3時間保
持した。得られた混合物を、氷および1 M HClの混合物に注いだ。得られた固体を濾過し
て除き、次いで、ジクロロメタンに溶解した。得られた溶液を乾燥し (MgSO₄)、活性炭
で脱色し、そして濃縮した。この残渣をクロマトグラフィー (2 ~ 5 % 酢酸エチル/ジク
ロロメタン) により精製すると、無色の結晶7.2 g (81%) が得られた。

10

【 0 5 9 4 】

【 化 2 6 5 】

MP: 117-9°C; IR (KBr): 3375, 1753,
1720, 1651, 1606, 1513, 1384, 1223, 1185, 1071; ¹H NMR
(CDCl₃) δ 8.02 (1H, d, J=7.5), 7.78 (1H, s), 7.41 (6H,
m), 7.10 (2H, s), 6.15 (1H, d, J=7.5), 5.20 (2H, s),
4.70 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.46 (3H, s).

【 0 5 9 5 】

以下の化合物を、類似の様式で調製した。[3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジ
ヒドロ-2-オキソ-6-フェネチル-1-ピリジル] -酢酸メチル (49c)。収率97%。

【 0 5 9 6 】

【 化 2 6 6 】

MP: 102-4°C; IR (KBr): 3245, 3232, 2741, 1725, 1645, 1600,
1526, 1216; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.45 (1H, s), 7.76 (1H,
d, J=7.6), 7.35 (3H, m), 6.35 (1H, d, J=7.6), 5.15
(2H, s), 4.85 (2H, s), 3.68 (3H, s), 2.86 (4H, s).

【 0 5 9 7 】

[3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-ブチル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル] -
酢酸メチル (49d)。収率90%。

【 0 5 9 8 】

【 化 2 6 7 】

MP: 111-
112°C; IR (KBr): 3393, 1738, 1731, 1645, 1598, 1517,
1225, 1205; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.39 (1H, s), 7.78 (1H,
d, J=7.7), 7.35 (5H, m), 6.17 (1H, d, J=7.7), 5.15
(2H, s), 4.80 (2H, s), 3.67 (3H, s), 1.38 (6H, s), 0.89
(3H, t).

【 0 5 9 9 】

[3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソ-1-ピリジル] -
酢酸メチル (49e)。収率84%。無色の固体。

【 0 6 0 0 】

【 化 2 6 8 】

MP: 115-6°C; IR (KBr): 3246, 1740,
1725, 1649, 1598, 1573, 1535, 1427, 1365, 1259, 1219,
1193, 1090, 1068, 1006; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.40 (1H, s),
7.75 (1H, d, J=7.6), 7.38 (5H, m), 6.20 (1H, d, J=
7.6), 5.13 (2H, s), 4.85 (2H, s), 3.68 (3H, s), 2.26
(3H, s).

【 0 6 0 1 】

[3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-6-フェニル-1-ピリジル] -酢酸メチ
ル (49f)。収率67%。無色のオイル。

【 0 6 0 2 】

【 化 2 6 9 】

20

30

40

50

IR (KBr) 3266, 1739, 1727, 1646, 1606, 1566, 1517, 1490, 1365, 1213, 1163, 1075; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.15 (1H, d), 7.85 (1H, s), 7.39 (10H, m), 6.22 (1H, d), 5.22 (2H, s), 4.57 (2H, s), 3.74 (1H, s).

【 0 6 0 3 】

[3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル] -酢酸メチル (49g)。収率80%。無色の結晶状の固体。

【 0 6 0 4 】

【 化 2 7 0 】

融点 110-111°C, IR (KBr) 3385, 1745, 1725, 1650, 1601, 1513, 1502, 1378, 1369, 1358, 1215, 1195, 1162, 1067; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.06 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.36 (10H, m), 6.88 (1H, dd), 6.27 (1H, t), 5.20 (2H, s), 4.48 (2H, m), 3.78 (1H, m), C₁₄H₁₄N₂O₄ 計算値 C, 60.75; H, 5.21; N, 9.05, 測定値 C, 60.65; H, 5.15; N, 8.85, MS (FAB) m/z 317 (M+), 171.

10

【 0 6 0 5 】

2 (S) 2-メチルー [6-ベンジル- (3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル) -酢酸メチル (49h) を、化合物49aの調製について用いた方法により調製して、オイル (58%) を得た。

【 0 6 0 6 】

20

【 化 2 7 1 】

[α]_D²⁵ -25.0° (c 1, CH₂Cl₂), IR (KBr) 3381, 1736, 1650, 1604, 1513, 1218, 1190, 1068; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.97 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.4-7.14 (10H, m), 6.17 (1H, d), 5.19 (2H, s), 4.54 (1H, q), 3.98 (2H, m), 3.62 (3H, s), 1.31 (3H, d).

【 0 6 0 7 】

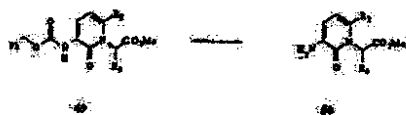
[6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (2-フェニルエトキシ) カルボニルアミノ-1-ピリジル] -酢酸メチル (49i) を、無色の固体として単離した (88%) 。

【 0 6 0 8 】

【 化 2 7 2 】

30

融点 130-133°C, IR (KBr) 3363, 1746, 1732, 1651, 1604, 1515, 1368, 1231, 1212, 1185; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.04 (1H, d, J = 7.0), 7.68 (1H, s), 7.36-7.10 (10H, m), 6.15 (1H, d, J = 7.6), 4.7 (2H, s), 4.38 (2H, t, J = 7.0), 3.88 (2H, m), 3.67 (3H, s), 2.98 (2H, t, J = 7).



【 0 6 0 9 】

2 (S) 2- [3-アミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル] -プロピオン酸メチル (50a) 40
。 2 (S) 2- [3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル]
プロピオン酸メチル (49a) (2.75 g, 8.33mmol)、メタノール (100ml)、および10% パ
ラジウムカーボン (300mg) の混合物を、水素雰囲気下にて、30分間攪拌した。この混合
物を濾過し、そして濃縮すると、無色の固体1.63 g (100%) が得られた。

【 0 6 1 0 】

【 化 2 7 3 】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.35 (1H, brs), 7.46 (1H, d), 7.22 (1H, d), 6.29 (1H, t), 5.22 (1H, q), 3.63 (3H, s), 1.55 (3H, d).

【 0 6 1 1 】

50

以下の化合物を、類似の様式で調製した。[3-アミノ-6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル]-酢酸メチル(50b)。灰色の固体として、収率100%。

【0612】

【化274】

IR (KBr) 3430, 3312, 1721, 1656, 1596, 1548, 1435, 1290, 1245, 1011. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 7.25 (5H, m), 6.45 (1H, d, J = 7.4), 5.92 (1H, d, J = 7.4), 5.00 (2H, s), 4.53 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.51 (3H, s).

【0613】

10

[3-アミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-6-フェネチル-1-ピリジル]-酢酸メチル(50c)。粘稠なオイルとして、収率99%。

【0614】

【化275】

IR (KBr) 3456, 341, 2953, 1745, 1649, 1600, 1548, 1219. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.25 (5H, m), 6.51 (1H, d, J = 7.4), 5.92 (1H, d, J = 7.4), 4.79 (2H, s), 3.77 (3H, s), 2.80 (2H, s).

【0615】

[3-アミノ-6-ブチル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル]-酢酸メチル(50d)。褐色の固体として、収率97%。

20

【0616】

【化276】

IR (KBr) 3437, 3342, 2955, 1745, 1655, 1609, 1550, 1432, 1201, 1222, 1200. ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.53 (1H, d, J = 6.8), 5.93 (1H, d, J = 6.8), 4.81 (2H, s), 3.77 (3H, s), 2.44 (2H, t), 1.45 (4H, m), 0.93 (3H, t).

【0617】

[3-アミノ-1,2-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソ-1-ピリジル]-酢酸メチル(50e)を、無色の結晶状の固体として単離した(100%)。

30

【0618】

【化277】

IR (KBr) 3442, 3326, 1735, 1647, 1600, 1549, 1434, 1407, 1363, 1366, 1225, 1269. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 6.40 (1H, d, J = 7.3), 5.93 (1H, d, J = 7.3), 4.86 (2H, s), 4.79 (2H, s), 3.67 (3H, s), 2.25 (3H, s).

【0619】

[3-アミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-6-フェニル-1-ピリジル]-酢酸メチル(50f)を、灰色の固体として単離した(86%)。

40

【0620】

【化278】

IR (KBr) 3472, 3345, 1750, 1644, 1600, 1535, 1443, 1366, 1309, 1212, 1164, 1156. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 7.30 (5H, m), 6.54 (1H, d), 6.03 (1H, d), 5.25 (2H, s), 4.49 (2H, s), 3.61 (3H, s).

【0621】

[3-アミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル]-酢酸メチル(50g)を、無色のオイルとして得、直ちに次の工程で用いた。2(S)-2-メチル-[3-アミノ-6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル]-酢酸メチル(50h)を、無色のオイルとして単離した(69%)。

50

【 0 6 2 2 】

【 化 2 7 9 】

IR (KBr) 3354, 1743, 1646, 1500, 1548, 1494, 1455, 1309, 1268, 1227, 1133; ¹H NMR (C₆D₆) δ 7.29-6.76 (5H, m), 5.86 (1H, d, J = 7.2), 5.51 (1H, d, J = 7.2), 4.43 (1H, d, J = 6.7), 3.69 (2H, s), 3.41 (2H, s), 3.36 (3H, s), 2.43 (3H, d, J = 6.7).



10

R ₁	R ₂	R ₃
(a) Ph(CH ₂) ₂ CO	H	(S)-Me
(b) Ph(CH ₂) ₂ CO	CH ₂ Ph	H
(c) Ph(CH ₂) ₂ CO	(CH ₂) ₂ Ph	H
(d) Ph(CH ₂) ₂ CO	isobutyl	H
(e) Ph(CH ₂) ₂ CO	Me	H
(f) Ph(CH ₂) ₂ CO	Ph	H
(g) Ph(CH ₂) ₂ CO	H	H
(h) Ph(CH ₂) ₂ CO	CH ₂ Ph	(R,S)-Me salt
(i) Acetyl	CH ₂ Ph	H
(j) Ph(CH ₂) ₂ SO ₂	CH ₂ Ph	H
(k) Ph(CH ₂) ₂ OCO	CH ₂ Ph	H
(l) Ph(CH ₂) ₂ CO	CH ₂ Ph	H

20

【 0 6 2 3 】

2 (S) 2- [1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル] -プロピオン酸メチル (51a)。3-フェニルプロピオニルクロライド (1.5 g、9 mmol) を、2 (S) 2- [3-アミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル] -プロピオン酸メチル (50a) (1.63 g、8.33 mmol)、ジオキサン (60 ml)、水 (15 ml) および重炭酸ナトリウム (1.54 g、16.7 mmol) の攪拌混合物に滴下した。この混合物を1時間保持し、次いで、酢酸エチルで抽出した。この抽出物を重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた赤色のオイルをフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、オイル2.54 g (93%) が得られた。

30

【 0 6 2 4 】

【 化 2 8 0 】

[6] mp -68°C (lit. CH₂Cl₂); IR (CH₂Cl₂) 3369, 1747, 1690, 1650, 1502, 1512, 1267, 1240, 1217; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.41 (1H, dd), 8.36 (1H, s), 7.21 (5H, m), 7.02 (1H, d), 6.22 (1H, t), 5.44 (1H, d), 3.75 (3H, s), 2.03 (3H, t), 2.70 (2H, t), 2.46 (3H, d). FAB M⁺ = 329 (M + 1), 197, 165, 131, 110, 91.

【 0 6 2 5 】

以下の化合物を、類似の様式で調製した。[6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル] -酢酸メチル (51b) を、結晶として単離した (93%)。

40

【 0 6 2 6 】

【 化 2 8 1 】

[6] mp 95-7°C; IR (KBr) 3265, 1747, 1686, 1642, 1590, 1563, 1511, 1454, 1401, 1220, 1183, 1133; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.39 (1H, s, J = 7.7), 8.27 (1H, s), 7.21 (10H, m), 6.17 (1H, s, J = 7.7), 4.70 (2H, s), 3.89 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.02 (2H, m), 2.70 (2H, m).

【 0 6 2 7 】

[1,2-ジヒドロ-2-オキソ-6-フェネチル-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジ

50

ル]-酢酸メチル(51c)を、無色の結晶として単離した(81%)。

【0628】

【化282】

融点: 105-6°C; IR (KBr): 3378, 1746, 1680, 1648, 1597, 1517, 1221; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.34 (1H, d, J = 7.7), 8.25 (1H, s), 7.23 (10H, m), 6.11 (1H, d, J = 7.7), 4.77 (2H, s), 3.78 (3H, s), 2.88 (3H, m).

【0629】

[6-ブチル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル]-酢酸メチル(51d)を、無色の結晶として単離した(88%)。

10

【0630】

【化283】

融点: 84-5°C; IR (KBr): 3343, 2956, 2930, 1756, 1693, 1650, 1502, 1510, 1227, 1180, 1137; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.44 (1H, d, J = 7.7), 8.22 (1H, s), 7.26 (5H, m), 6.32 (1H, d, J = 7.7), 4.80 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.03 (2H, t), 2.68 (2H, t), 2.30 (2H, t), 1.46 (4H, m), 0.95 (3H, t).

【0631】

[1,2-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル]-酢酸メチル(51e)を、淡黄色のオイルとして単離した(100%)。

20

【0632】

【化284】

IR (KBr): 3264, 1745, 1691, 1644, 1587, 1546, 1518, 1495, 1408, 1215, 1183, 1126; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.33 (1H, d, J = 7.6), 7.26 (5H, m), 6.13 (1H, d, J = 7.6), 4.83 (2H, s), 3.79 (2H, s), 3.03 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.28 (3H, s).

【0633】

[1,2-ジヒドロ-2-オキソ-6-フェニル-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル]-酢酸メチル(51f)を、淡黄色のオイルとして単離した(99%)。

【0634】

【化285】

IR (KBr): 3265, 3239, 1751, 1689, 1643, 1600, 1593, 1519, 1493, 1419, 1370, 1224; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.46 (1H, d, J = 7.7), 8.32 (1H, s), 7.32 (10H, m), 6.24 (2H, d, J = 7.7), 4.57 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.05 (2H, m), 2.72 (3H, m).

【0635】

[1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル]-酢酸メチル(51g)を、オイルとして単離した(81%)。

【0636】

【化286】

IR (KBr): 3330, 1753, 1689, 1650, 1600, 1560, 1517, 1374, 1225, 1209; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.43 (1H, dd, J = 7.4, 1.7), 8.33 (1H, s), 7.28 (5H, m), 6.32 (1H, dd, J = 6.9, 1.7), 6.29 (1H, t), 4.67 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.04 (2H, m), 2.70 (2H, m); MS FAB (+) M⁺: 315 (M⁺).

40

【0637】

2(S)-2-メチル-[6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル]-酢酸メチル(51h)を、無色のオイルとして単離した(93%)。

【0638】

【化287】

50

$[\alpha]_D^{25} -19^\circ$ (c 1, CHCl₃); IR (KBr) 3354, 3313, 3028, 2950, 1745, 1687, 1645, 1600, 1567, 1514, 1454, 1225; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.35 (1H, d, J = 7.5), 8.26 (1H, m), 7.27 (10H, m), 6.20 (1H, d, J = 7.5), 4.65 (1H, q, J = 6.8), 3.99 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.03 (2H, m), 2.68 (2H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.6).

【 0 6 3 9 】

[3- (N-アセチル-O-ベンジル-L-チロシン) アミノ-6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル] -酢酸メチル (51i)。[3-アミノ-6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル] -酢酸メチル (100mg、0.367mmol)、Boc-Tyr (Bn) -OH (136mg、0.367mmol)、ジメチルホルムアミド (1 ml)、ジイソプロピルエチルアミン (0.25ml、1.468mmol) および 2- (1H-ベンゾトリアゾール-1-イル) -1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (118mg、0.367mmol) の攪拌混合物を、室温で一晩保持した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、1M塩酸で2回洗浄し、重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄し、ブラインで1回洗浄し、次いで、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。この残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ジクロロメタン) により精製したところ、無色のオイル162mg (70%) が得られた。このオイル (160mg、0.255mmol) を、0 にて、ジクロロメタン (1 ml) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (1 ml) で処理した。得られた溶液を、40分間にわたり室温に達するようにし、次いで、30 にて乾燥状態まで蒸発させた。この残留物を、再びジクロロメタンに溶解し、次いで、乾燥状態まで蒸発させた。この操作を3回繰り返した。この残留物を、0 にて、ピリジン (0.5ml) に溶解し、そして無水酢酸 (0.03ml、0.3mmol) で処理した。得られた混合物を、室温に達するようにし、3.5時間保持した。それを酢酸エチルで希釈し、1M塩酸で2回洗浄し、重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮すると、無色のオイル128mg (86%) が得られた。

【 0 6 4 0 】

【 化 2 8 8 】

IR (KBr) 3290, 1751, 1649, 1602, 1568, 1513, 1455, 1439, 1375, 1224, 1179; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.78 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 7.6), 7.33 (8H, m), 7.11 (4H, m), 5.66 (2H, d, J = 9.5), 4.47 (1H, d, J = 7.6), 5.12 (1H, d, J = 7.6), 4.99 (2H, s), 4.85 (1H, m), 4.69 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.62 (3H, m), 3.08 (2H, m), 2.96 (3H, m).

【 0 6 4 1 】

[6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (2-フェニルエタンスルホニル) アミノ-1-ピリジル] -酢酸メチル (51j)。[3-アミノ-6-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジル] -酢酸メチル (49b) (1.0g、3.67mmol)、ジクロロメタン (15ml) およびトリエチルアミン (1.0ml、7.34mmol) の攪拌混合物に、2-フェニルエタンスルホニルクロライド (Zhongら、J. Am. Chem. Soc., 113, 2259~63頁 (1991年)) を添加した。この混合物を一晩保持し、次いで、酢酸エチルに注いだ。得られた混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄し、1M塩酸で3回洗浄し、次いで、ブラインで洗浄した。それを乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた淡褐色の固体を、フラッシュクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ジクロロメタン) により精製したところ、淡黄色の固体1.25g (77%) が得られた。

【 0 6 4 2 】

【 化 2 8 9 】

mp 52-4°C; IR (KBr) 3181, 1737, 1646, 1595, 1565, 1454, 1241, 1220, 1150; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.51 (1H, d, J = 7.5), 7.29 (10H, m), 6.10 (1H, d, J = 7.5), 4.75 (2H, s), 3.89 (2H, s), 3.67 (3H, m), 3.34 (2H, m), 3.14 (2H, m).

【 0 6 4 3 】

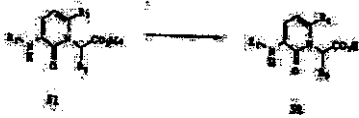
[6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (4-フェニルブチリル) アミノ-1-ピリジル] -

酢酸メチル (511) を、無色の結晶として単離した (74%)。

【 0 6 4 4 】

【 化 2 9 0 】

mp: 93-95°C; IR (KBr): 3285, 1747, 1683, 1642, 1591, 1563, 1522, 1465, 1220, 1181; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.39 (1H, d, J = 7.6), 8.24 (1H, d), 7.22 (10H, m), 6.18 (1H, d, J = 7.6), 4.7 (2H, s), 3.90 (2H, s), 2.67 (3H, s), 2.59 (2H, t), 2.40 (2H, t), 2.04 (3H, s).



10

【 0 6 4 5 】

2 (S) 2- [1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル] -プロピオン酸 (52a)。0 にて、2 (S) 2- [1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル] -プロピオン酸メチル (51a) (2.39 g、7.3mmol) のメタノール (30ml) の攪拌溶液に、1 M水酸化ナトリウム (15ml、15mmol) を添加した。この混合物をこの温度で2時間保持し、1 M塩酸 (15.1ml) で酸性化し、そして酢酸エチルで抽出した。この抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮すると、無色の固体1.98 g (87%) が得られた。

【 0 6 4 6 】

20

【 化 2 9 1 】

[α]_D²⁰ -75° (1, CH₂Cl₂); IR (KBr): 3301, 1724, 1692, 1627, 1563, 1523, 1453, 1233, 1216, 765; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.47 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.03 (1H, d), 6.36 (1H, t), 5.35 (1H, q), 3.01 (2H, m), 2.70 (2H, m), 1.69 (3H, m).

【 0 6 4 7 】

以下の化合物を、類似の様式で調製した。[6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル] -酢酸 (52b) を、淡黄色の結晶として単離した (100%)。

【 0 6 4 8 】

30

【 化 2 9 2 】

IR (KBr): 3291, 1738, 1686, 1644, 1591, 1554, 1519, 1496, 1454, 1403, 1215, 1182; ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.44 (1H, d, J = 7.8), 8.4 (1H, s), 7.21 (10H, m), 6.19 (1H, d, J = 7.8), 4.71 (2H, s), 3.90 (2H, s), 2.99 (2H, m), 2.71 (2H, m).

【 0 6 4 9 】

[1,2-ジヒドロ-2-オキソ-6-フェネチル-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル] -酢酸 (52c) を、ページュ色の固体として単離した (94%)。

【 0 6 5 0 】

【 化 2 9 3 】

40

mp: 214-6°C; IR (KBr): 3289, 1740, 1680, 1640; ¹H NMR (d, DMSO): δ 8.21 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 7.7), 7.22 (10H, m), 4.11 (1H, d, J = 7.8), 4.78 (2H, s), 2.81 (2H, m).

【 0 6 5 1 】

[6-ブチル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル] -酢酸 (52d) を、淡褐色の固体として単離した (99%)。

【 0 6 5 2 】

【 化 2 9 4 】

IR (KBr) 3206, 1739, 1676, 1641, 1584, 1555, 1535, 1455, 1414, 1248, 1227, 1204; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.42 (1H, d, J = 7.8), 8.37 (1H, s), 7.24 (5H, m), 5.19 (1H, d, J = 7.8), 4.82 (2H, s), 3.55 (1H, m), 3.00 (2H, t), 2.67 (2H, t), 2.53 (2H, t), 1.81 (4H, m), 0.94 (3H, t).

【 0 6 5 3 】

[1,2-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル] -酢酸 (52e) を、固体として単離した (100%)。

【 0 6 5 4 】

【 化 2 9 5 】

10

IR (KBr) 3335, 1731, 1686, 1642, 1536, 1516, 1430, 1420, 1401, 1222, 1195; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.21 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 7.6), 7.20 (5H, m), 6.15 (1H, d, J = 7.5), 4.77 (2H, s), 2.87 (2H, m), 2.70 (2H, m), 2.25 (3H, s).

【 0 6 5 5 】

[1,2-ジヒドロ-2-オキソ-6-フェニル-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル] -酢酸 (52f) を、淡黄色の泡状物として単離した (100%)。

【 0 6 5 6 】

【 化 2 9 6 】

20

IR (KBr) 3271, 1747, 1683, 1634, 1580, 1536, 1496, 1406, 1392, 1365, 1235, 1219; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.52 (1H, d, J = 7.7), 7.31 (10H, m), 6.48 (2H, s), 5.30 (1H, d, J = 7.7), 4.60 (2H, s), 3.03 (2H, m), 2.71 (2H, m).

【 0 6 5 7 】

[1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル] -酢酸 (52g) を、無色の固体として単離した (94%)。

【 0 6 5 8 】

【 化 2 9 7 】

IR (KBr) 3324, 1724, 1693, 1644, 1569, 1555, 1512, 1427, 1370, 1240; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.21 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 6.8), 7.36 (1H, dd, J = 6.8, 1.21), 7.25 (5H, m), 5.25 (1H, t), 4.66 (2H, m), 2.84 (2H, m).

【 0 6 5 9 】

2 (R,S) 2-[6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル] -プロピオン酸 (52h) を、テトラヒドロフラン水溶液中にて40 で5時間にわたり、化合物51hの加水分解により調製して、黄色のオイルとして得た (95%)。

【 0 6 6 0 】

【 化 2 9 8 】

30

IR (KBr) 3330, 1734, 1696, 1643, 1600, 1587, 1553, 1524, 1491, 1208; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.29 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 7.6), 7.21 (10H, m), 6.22 (1H, d, J = 7.6), 4.82 (2H, s), 4.08 (2H, m), 2.76 (4H, m), 1.05 (3H, t, J = 6.6).

【 0 6 6 1 】

[3-(アセチル-Tyr (Bn))アミノ-6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル] -酢酸 (52i) を、泡状物として単離した (93%)。

【 0 6 6 2 】

【 化 2 9 9 】

40

IR (KBr): 3362, 1731, 1646, 1601, 1562, 1512, 1454, 1428, 1379, 1231, 1178; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.40 (1H, s), 8.36 (1H, s, J = 7.6), 7.30 (4H, m), 7.10 (2H, m), 6.85 (2H, d, J = 8.3), 6.91 (2H, s, J = 8.3), 6.71 (1H, s, J = 7.6), 4.95 (1H, m), 4.90 (2H, s), 4.68 (2H, s), 3.92 (2H, s), 3.17-2.83 (2H, m), 1.92 (3H, s).

【 0 6 6 3 】

[6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(2-フェニルエタンスルホニル)アミノ-1-ピリジル] -酢酸 (52j) を、無色の固体として単離した (100%)。

【 0 6 6 4 】

【 化 3 0 0 】

10

IR (KBr): 3374, 1760, 1646, 1593, 1567, 1497, 1453, 1424, 1326, 1225, 1140, 1127; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 13.09 (1H, s), 9.08 (1H, s), 7.30 (11H, m), 6.02 (1H, d), 4.68 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.29 (2H, m), 3.03 (2H, m).

【 0 6 6 5 】

[6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(2-フェニルエトキシ)カルボニルアミノ-1-ピリジル] -酢酸 (52k) を、60 で 1 時間にわたり、化合物 49i の加水分解により、調製した (70%)。

【 0 6 6 6 】

【 化 3 0 1 】

20

IR (CH₂Cl₂): 1797, 1689, 1649, 1601, 1512, 734; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.39 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.33-7.07 (10H, m), 6.13 (1H, d, J = 7.8), 4.72 (2H, s), 4.33 (2H, t, J = 7.0), 3.86 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.0).

【 0 6 6 7 】

[6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(4-フェニルブチリル)アミノ-1-ピリジル] -酢酸 (52l) を、白色の泡状物として単離した (100%)。

【 0 6 6 8 】

【 化 3 0 2 】

30

IR (KBr): 359-161°C; IR (KBr): 3373-3310, 1787, 1726, 1631, 1649, 1599, 1567, 1517, 1367, 1215; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.43 (1H, s, J = 7.7), 8.25 (1H, s), 7.37-7.09 (10H, m), 6.22 (1H, s, J = 7.7), 4.73 (2H, s), 4.15 (1H, s), 3.91 (2H, s), 2.67 (2H, t), 2.09 (2H, t), 2.02 (2H, m).



【 0 6 6 9 】

2 (S), N-3 (S) 2- [1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル] -N-(2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)プロピオンアミド (53a)。2 (S) -2- [1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル] -プロピオン酸 (52a) (1.1 g、3.49mmol)、3 (S), 2 (R,S) 3-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン (1.02 g、3.49mmol; Chapman, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2, 613~18ページ (1992年))、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド (55mg)、ジクロロメタン (35ml) およびメチルホルムアミド (1 ml) の攪拌混合物に、トリ-n-ブチルスズハイドライド (1.7ml、6.3mmol) を添加した。得られた混合物を 5 分間攪拌し、次いで、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (946mg、7 mmol) を添加した。この混合物を、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-エチルカルボジイミド塩酸塩 (740mg、3.84mmol) を添加する前に、0 まで冷

40

50

却した。この混合物を室温で一晩保持し、次いで、酢酸エチルに注いだ。この混合物を 1 M塩酸で 2 回洗浄し、重炭酸ナトリウム水溶液で 2 回洗浄し、次いで、ブラインで洗浄した。この混合物を乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。この残留物をペンタンで粉にした。残りの固体を、フラッシュクロマトグラフィー (40 ~ 60% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製したところ、無色の固体 1.28 g (73%) が得られた。

【 0 6 7 0 】

【 化 3 0 3 】

IR (KBr) 1796, 1692, 1647, 1595, 1557, 1512, 1119; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.28 (1H, 2 x s), 8.77 (1H, 2 x d), 8.24, 8.20 (1H, 2 x dd), 7.26 (1H, m), 6.31, 6.26 (1H, 2 x t), 5.65 (0.5H, d), 5.46 (0.5H, d), 5.41, 5.28 (1H, 2 x q), 4.7 (2.5H, m), 4.34 (0.5H, t), 3.24 (2H, m), 2.80 (4H, m), 1.51, 1.46 (3H, 2 x d).

10

【 0 6 7 1 】

以下の化合物を、類似の様式で調製した。N (3 (S)) 2- [6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル] -N- (2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) アセトアミド (53b) を、泡状物として得た (86%)。

【 0 6 7 2 】

【 化 3 0 4 】

IR (KBr) 3345, 3297, 1807, 1791, 1696, 1679, 1650, 1602, 1554, 1525, 1457, 1453, 1372, 1257, 1119; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.25 (0.5H, s), 9.23 (0.5H, m), 8.75 (0.5H, d, J = 6.5), 8.67 (0.5H, d, J = 7.4), 8.16 (1H, 2d), 7.21 (2.5H, m), 6.07 (1H, 2d), 5.65 (0.5H, s, J = 5.0), 4.38 (0.5H, m), 4.83-4.45 (4.5H, m), 4.19 (0.5H, m), 3.94, 3.83 (2H, m), 3.10-2.11 (5H, m).

20

【 0 6 7 3 】

N (3 (S)) 2- [1,2-ジヒドロ-2-オキソ-6-フェネチル-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル] -N- (2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-4-イル) アセトアミド (53c) を、アノマーの混合物として得た (74%)。

【 0 6 7 4 】

【 化 3 0 5 】

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.71 (1H, d), 9.41 (0.5H, d), 9.25 (0.5H, d), 8.64 (1H, d, J = 7.7), 7.75 (1.5H, m), 6.41 (1H, 2d), 6.11 (0.5H, d), 5.93 (0.5H, s), 5.17 (5H, m), 4.77 (0.5H, m), 3.68-2.94 (2H, m), 1.32 (3H, m).

30

【 0 6 7 5 】

N (3 (S)) 2- [6-ブチル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル] -N- (2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) アセトアミド (53d) を、アノマーの混合物として得た (74%)。

【 0 6 7 6 】

【 化 3 0 6 】

IR (KBr) 3300, 1791, 1689, 1645, 1592, 1566, 1546, 1514, 1454, 1417, 1378; ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.18 (1H, d, J = 7.7), 8.13 (1H, s), 7.30 (1H, m), 6.18 (1H, t), 5.47 (0.5H, d, J = 5.2), 5.43 (0.5H, s), 4.75 (4.5H, m), 4.38 (0.5H, m), 3.08-2.35 (6H, m), 1.43 (4H, m), 0.95 (3H, t).

40

【 0 6 7 7 】

N (3 (S)) 2- [1,2-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル] -N- (2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) アセトアミド (53e) を、アノマーの混合物として得た (67%)。

50

【 0 6 7 8 】

【 化 3 0 7 】

IR (KBr) 3282, 1774, 1657, 1651, 1596, 1561, 1556, 1498, 1263, 1254, 1236, 1199, 1143; ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.17 and 9.15 (1H, 2 x s), 8.89 (0.5H, d, $J = 6.5$), 8.73 (0.5H, d, $J = 7.4$), 7.25 (10H, m), 6.13 (1H, t), 5.64 (0.5H, d, $J = 5.0$), 5.45 (0.5H, s), 4.89-4.61 (4.5H, m), 4.26 (0.5H, m), 3.17-2.36 (6H, m), 2.23 and 2.15 (3H, 2s).

【 0 6 7 9 】

N(3(S))2-[1,2-ジヒドロ-2-オキソ-6-フェニル-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル]-N-(2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)アセトアミド(53f)を、アノマーの混合物として得た(73%)。

10

【 0 6 8 0 】

【 化 3 0 8 】

IR (KBr) 3296, 1782, 1691, 1643, 1595, 1561, 1514, 1489, 1453, 1420, 1373, 1330, 1118; ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.40, 9.36 (1H, 2s), 8.70 (0.5H, d, $J = 7.6$), 8.52 (0.5H, d, $J = 7.5$), 8.29 (1H, s), 7.25 (15H, m), 6.20 (1H, d, $J = 7.6$), 5.63 (0.5H, d, $J = 5.6$), 5.28 (0.5H, s), 4.78-4.20 (5H, m), 3.12, 2.24 (6H, m).

20

【 0 6 8 1 】

N(3(S))2-[1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル]-N-(2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)アセトアミド(53g)を、アノマーの混合物として得た(70%)。

【 0 6 8 2 】

【 化 3 0 9 】

IR (KBr) 3330, 3220, 1782, 1691, 1646, 1596, 1582, 1556, 1513, 1464, 1376, 1331, 1150, 1122; ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.26 (1H, 2s), 8.46 (0.5H, d, $J = 6.4$), 8.67 (0.5H, d, $J = 7.5$), 8.23 (1H, m), 7.40-7.13 (11H, m), 6.24 (1H, 2t, $J = 7.3$), 5.63 (0.5H, d, $J = 5.0$), 5.44 (0.5H, s), 4.83-4.59 (4.5H, m), 4.25 (0.5H, m), 3.15, 2.34 (7H, m), 2.91-2.70 (4H, m). $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ H₂O: calc'd 61.12; found 61.90; IR, 5.76; N, 3.28. 元素値 + C 63.70; H, 5.69; N, 3.22. MS FAB M^+ = 490 ($M + 1$).

30

【 0 6 8 3 】

2(R,S),N(3(S))2-[6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル]-N-(2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)プロピオンアミド(53h)を、ジアステレオマーの混合物として得た(89%)。単一のジアステレオマーについてのデータを示す。

【 0 6 8 4 】

【 化 3 1 0 】

40

IR (KBr) 3196, 1788, 1677, 1645, 1602, 1517, 1455, 1377, 1203, 1167, 1120; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.94 (1H, d, $J = 7.6$), 8.19 (1H, s), 7.28-7.13 (10H, m), 6.26 (1H, d, $J = 7.6$), 5.58 (1H, t), 5.31, 5.24 (1H, 2 x s), 4.52 (2H, 2q), 4.50 (1H, m), 4.27 (1H, m), 2.98, 2.68 (4H, 2m), 3.0-2.0 (2H, m), 1.42 (3H, d).

【 0 6 8 5 】

N(3(S))2-[6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(N-アセチル-O-ベンジルチロニル)アミノ-1-ピリジル]-N-(2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)アセトアミド(53i)を、アノマーの混合物として得た(76%)。

50

【 0 6 8 6 】

【 化 3 1 1 】

IR (KBr) 1794, 1698, 1651, 1612, 1514, 1454, 1374, 1247, 1177, 1126; ¹H NMR (d₂-DMSO) δ 9.34, 9.31 (2 x 0.5H, 2s), 8.71 (1H, 2d), 8.38 (1H, m), 8.17 (1H, d), 7.48-6.98 (19H, m), 5.08 (1H, 2d), 5.65 (0.5H, d, J = 5.0), 5.40 (0.5H, s), 5.04 (2H, s), 4.68 (5.6H, m), 4.15 (0.5H, m), 3.95, 3.64 (2H, s + abq), 3.20-2.40 (4H, m), 2.78 (2H, s).

【 0 6 8 7 】

N (3 (S)) 2- [6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (2-フェニルエタンスルホニル) アミノ-1-ピリジル] -N- (2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) アセトアミド (53j) を、アノマーの混合物として得た (78%) 。

10

【 0 6 8 8 】

【 化 3 1 2 】

IR (KBr) 3344, 1792, 1691, 1647, 1599, 1566, 1454, 1365, 1150, 1121, 973; ¹H NMR (d₂-DMSO) δ 9.02, 8.99 (1H, 2d), 8.80 (0.5H, d, J = 5.4), 8.78 (0.5H, d, J = 7.6), 7.28 (15H, m), 6.00 (1H, 2d), 5.63 (0.5H, d, J = 5.0), 5.33 (0.5H, s), 4.68 (4.5H, m), 4.18 (0.5H, m), 3.90 (2H, m), 3.30-2.30 (6H, m).

20

【 0 6 8 9 】

N (3 (S)) 2- [6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (2-フェニルエトキシ) カルボニルアミノ-1-ピリジル] -N- (2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) アセトアミド (53k) を、アノマーの混合物として得た (78%) 。

【 0 6 9 0 】

【 化 3 1 3 】

IR (KBr) 3386, 1794, 1726, 1658, 1603, 1518, 1366, 1214, 699; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.03 (1H, bd), 7.63, 7.61 (1H, 2 x s), 7.34-7.04 (15H, m), 6.21, 6.18 (1H, 2d), 5.44 (0.5H, d, J = 5.4), 5.37 (0.5H, s), 4.85, 4.83 (1H, 2d, J = 11.6, 11.5), 4.61-4.48, 4.32 (4H, 2m), 4.4 (2H, t), 4.08, 4.03 (2H, 2bs), 3.07-2.78 (3H, m), 2.47-2.30 (1H, m).

30

【 0 6 9 1 】

N (3 (S)) 2- [6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (4-フェニルブチリル) アミノ-1-7ピリジル] -N- (2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) アセトアミド (53l) を、無色のオイルとして得た (86%) 。

【 0 6 9 2 】

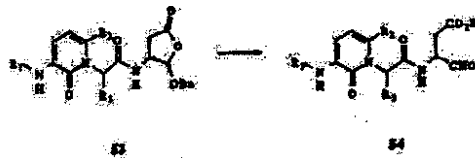
【 化 3 1 4 】

IR (CH₂Cl₂) 1797, 1689, 1649, 1601, 1512, 734; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.42, 8.40 (1H, 2d, J = 7.6), 7.35-7.07 (15H, m), 6.21, 6.19 (1H, 2d, J = 7.6), 5.44 (0.5H, d), 5.37 (0.5H, s), 4.84, 4.81 (1H, 2d, J = 11.7, 11.4), 4.73-4.46, 4.34 (4H, 2m), 4.05 (2H, m), 3.05-2.63, 2.46-2.30 (6H, 2m), 2.01 (2H, m).

40

【 0 6 9 3 】

【 化 3 1 5 】



R ₁	R ₂	R ₃
(a) Ph(CH ₂) ₂ CO	H	(S)-Me
(b) Ph(CH ₂) ₂ CO	CH ₂ Ph	H
(c) Ph(CH ₂) ₂ CO	(CH ₂) ₄ Ph	H
(d) Ph(CH ₂) ₂ CO	nBu	H
(e) Ph(CH ₂) ₂ CO	Me	H
(f) Ph(CH ₂) ₂ CO	Ph	H
(g) Ph(CH ₂) ₂ CO	H	H
(h) Ph(CH ₂) ₂ CO	CH ₂ Ph	(R,S)-Me
(i) AcTyr	CH ₂ Ph	H
(j) Ph(CH ₂) ₂ SO ₂	CH ₂ Ph	H
(k) Ph(CH ₂) ₂ OCO	CH ₂ Ph	H
(l) Ph(CH ₂) ₂ CO	CH ₂ Ph	H

【 0 6 9 4 】

3 (S), N (2 (S)) 3- (2- (1,2-ジヒドロ-2-オキシ-3- (3-フェニルプロピオニルアミノ-1-ピリジル) プロピオニルアミノ) -4-オキソブタン酸 (54a; F)。2 (S), N (3 (S)) 2- [1,2-ジヒドロ-2-オキシ-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル] -N- (2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イル) プロピオンアミド (53a) (1.28 g、2.5mmol)、メタノール (140ml)、酢酸エチル (60ml) および10%パラジウムカーボン (1.4 g) の混合物を、水素雰囲気下にて撹拌した。2.5時間後、さらに多くの触媒 (300mg) を添加し、水素化を1時間続けた。この混合物を、Celite™により濾過し、次いで、0.2μmのナイロンフィルターで再濾過して、濃縮した。残留油を、メタノールおよびエーテルの混合物で粉にして、無色の結晶916mg (87%) を得た。

【 0 6 9 5 】

【 化 3 1 6 】

mp 198-200°C; [α]_D²⁰ -126° (0.1, CHCl₃); IR (KBr): 3330, 1764, 1696, 1644, 1583, 1556, 1515, 1427; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.25 (1H, d, J=7.7), 7.35 (1H, d, J=7.7), 6.36 (1H, t, J=7.7), 5.45 (1H, q, J=7.7), 4.55 (1H, t, J=7.7), 3.95 (2H, m), 2.98 (2H, m), 2.75 (2H, m), 2.55 (2H, m), 1.57 (3H, d, J=7.7); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 176.4, 169.6, 164.4, 158.3, 155.6, 151.5, 142.7, 133.0, 129.4, 126.0, 125.6, 125.0, 124.9, 124.8, 124.7, 124.6, 124.5, 124.4, 124.3, 124.2, 124.1, 124.0, 123.9, 123.8, 123.7, 123.6, 123.5, 123.4, 123.3, 123.2, 123.1, 123.0, 122.9, 122.8, 122.7, 122.6, 122.5, 122.4, 122.3, 122.2, 122.1, 122.0, 121.9, 121.8, 121.7, 121.6, 121.5, 121.4, 121.3, 121.2, 121.1, 121.0, 120.9, 120.8, 120.7, 120.6, 120.5, 120.4, 120.3, 120.2, 120.1, 120.0, 119.9, 119.8, 119.7, 119.6, 119.5, 119.4, 119.3, 119.2, 119.1, 119.0, 118.9, 118.8, 118.7, 118.6, 118.5, 118.4, 118.3, 118.2, 118.1, 118.0, 117.9, 117.8, 117.7, 117.6, 117.5, 117.4, 117.3, 117.2, 117.1, 117.0, 116.9, 116.8, 116.7, 116.6, 116.5, 116.4, 116.3, 116.2, 116.1, 116.0, 115.9, 115.8, 115.7, 115.6, 115.5, 115.4, 115.3, 115.2, 115.1, 115.0, 114.9, 114.8, 114.7, 114.6, 114.5, 114.4, 114.3, 114.2, 114.1, 114.0, 113.9, 113.8, 113.7, 113.6, 113.5, 113.4, 113.3, 113.2, 113.1, 113.0, 112.9, 112.8, 112.7, 112.6, 112.5, 112.4, 112.3, 112.2, 112.1, 112.0, 111.9, 111.8, 111.7, 111.6, 111.5, 111.4, 111.3, 111.2, 111.1, 111.0, 110.9, 110.8, 110.7, 110.6, 110.5, 110.4, 110.3, 110.2, 110.1, 110.0, 109.9, 109.8, 109.7, 109.6, 109.5, 109.4, 109.3, 109.2, 109.1, 109.0, 108.9, 108.8, 108.7, 108.6, 108.5, 108.4, 108.3, 108.2, 108.1, 108.0, 107.9, 107.8, 107.7, 107.6, 107.5, 107.4, 107.3, 107.2, 107.1, 107.0, 106.9, 106.8, 106.7, 106.6, 106.5, 106.4, 106.3, 106.2, 106.1, 106.0, 105.9, 105.8, 105.7, 105.6, 105.5, 105.4, 105.3, 105.2, 105.1, 105.0, 104.9, 104.8, 104.7, 104.6, 104.5, 104.4, 104.3, 104.2, 104.1, 104.0, 103.9, 103.8, 103.7, 103.6, 103.5, 103.4, 103.3, 103.2, 103.1, 103.0, 102.9, 102.8, 102.7, 102.6, 102.5, 102.4, 102.3, 102.2, 102.1, 102.0, 101.9, 101.8, 101.7, 101.6, 101.5, 101.4, 101.3, 101.2, 101.1, 101.0, 100.9, 100.8, 100.7, 100.6, 100.5, 100.4, 100.3, 100.2, 100.1, 100.0, 99.9, 99.8, 99.7, 99.6, 99.5, 99.4, 99.3, 99.2, 99.1, 99.0, 98.9, 98.8, 98.7, 98.6, 98.5, 98.4, 98.3, 98.2, 98.1, 98.0, 97.9, 97.8, 97.7, 97.6, 97.5, 97.4, 97.3, 97.2, 97.1, 97.0, 96.9, 96.8, 96.7, 96.6, 96.5, 96.4, 96.3, 96.2, 96.1, 96.0, 95.9, 95.8, 95.7, 95.6, 95.5, 95.4, 95.3, 95.2, 95.1, 95.0, 94.9, 94.8, 94.7, 94.6, 94.5, 94.4, 94.3, 94.2, 94.1, 94.0, 93.9, 93.8, 93.7, 93.6, 93.5, 93.4, 93.3, 93.2, 93.1, 93.0, 92.9, 92.8, 92.7, 92.6, 92.5, 92.4, 92.3, 92.2, 92.1, 92.0, 91.9, 91.8, 91.7, 91.6, 91.5, 91.4, 91.3, 91.2, 91.1, 91.0, 90.9, 90.8, 90.7, 90.6, 90.5, 90.4, 90.3, 90.2, 90.1, 90.0, 89.9, 89.8, 89.7, 89.6, 89.5, 89.4, 89.3, 89.2, 89.1, 89.0, 88.9, 88.8, 88.7, 88.6, 88.5, 88.4, 88.3, 88.2, 88.1, 88.0, 87.9, 87.8, 87.7, 87.6, 87.5, 87.4, 87.3, 87.2, 87.1, 87.0, 86.9, 86.8, 86.7, 86.6, 86.5, 86.4, 86.3, 86.2, 86.1, 86.0, 85.9, 85.8, 85.7, 85.6, 85.5, 85.4, 85.3, 85.2, 85.1, 85.0, 84.9, 84.8, 84.7, 84.6, 84.5, 84.4, 84.3, 84.2, 84.1, 84.0, 83.9, 83.8, 83.7, 83.6, 83.5, 83.4, 83.3, 83.2, 83.1, 83.0, 82.9, 82.8, 82.7, 82.6, 82.5, 82.4, 82.3, 82.2, 82.1, 82.0, 81.9, 81.8, 81.7, 81.6, 81.5, 81.4, 81.3, 81.2, 81.1, 81.0, 80.9, 80.8, 80.7, 80.6, 80.5, 80.4, 80.3, 80.2, 80.1, 80.0, 79.9, 79.8, 79.7, 79.6, 79.5, 79.4, 79.3, 79.2, 79.1, 79.0, 78.9, 78.8, 78.7, 78.6, 78.5, 78.4, 78.3, 78.2, 78.1, 78.0, 77.9, 77.8, 77.7, 77.6, 77.5, 77.4, 77.3, 77.2, 77.1, 77.0, 76.9, 76.8, 76.7, 76.6, 76.5, 76.4, 76.3, 76.2, 76.1, 76.0, 75.9, 75.8, 75.7, 75.6, 75.5, 75.4, 75.3, 75.2, 75.1, 75.0, 74.9, 74.8, 74.7, 74.6, 74.5, 74.4, 74.3, 74.2, 74.1, 74.0, 73.9, 73.8, 73.7, 73.6, 73.5, 73.4, 73.3, 73.2, 73.1, 73.0, 72.9, 72.8, 72.7, 72.6, 72.5, 72.4, 72.3, 72.2, 72.1, 72.0, 71.9, 71.8, 71.7, 71.6, 71.5, 71.4, 71.3, 71.2, 71.1, 71.0, 70.9, 70.8, 70.7, 70.6, 70.5, 70.4, 70.3, 70.2, 70.1, 70.0, 69.9, 69.8, 69.7, 69.6, 69.5, 69.4, 69.3, 69.2, 69.1, 69.0, 68.9, 68.8, 68.7, 68.6, 68.5, 68.4, 68.3, 68.2, 68.1, 68.0, 67.9, 67.8, 67.7, 67.6, 67.5, 67.4, 67.3, 67.2, 67.1, 67.0, 66.9, 66.8, 66.7, 66.6, 66.5, 66.4, 66.3, 66.2, 66.1, 66.0, 65.9, 65.8, 65.7, 65.6, 65.5, 65.4, 65.3, 65.2, 65.1, 65.0, 64.9, 64.8, 64.7, 64.6, 64.5, 64.4, 64.3, 64.2, 64.1, 64.0, 63.9, 63.8, 63.7, 63.6, 63.5, 63.4, 63.3, 63.2, 63.1, 63.0, 62.9, 62.8, 62.7, 62.6, 62.5, 62.4, 62.3, 62.2, 62.1, 62.0, 61.9, 61.8, 61.7, 61.6, 61.5, 61.4, 61.3, 61.2, 61.1, 61.0, 60.9, 60.8, 60.7, 60.6, 60.5, 60.4, 60.3, 60.2, 60.1, 60.0, 59.9, 59.8, 59.7, 59.6, 59.5, 59.4, 59.3, 59.2, 59.1, 59.0, 58.9, 58.8, 58.7, 58.6, 58.5, 58.4, 58.3, 58.2, 58.1, 58.0, 57.9, 57.8, 57.7, 57.6, 57.5, 57.4, 57.3, 57.2, 57.1, 57.0, 56.9, 56.8, 56.7, 56.6, 56.5, 56.4, 56.3, 56.2, 56.1, 56.0, 55.9, 55.8, 55.7, 55.6, 55.5, 55.4, 55.3, 55.2, 55.1, 55.0, 54.9, 54.8, 54.7, 54.6, 54.5, 54.4, 54.3, 54.2, 54.1, 54.0, 53.9, 53.8, 53.7, 53.6, 53.5, 53.4, 53.3, 53.2, 53.1, 53.0, 52.9, 52.8, 52.7, 52.6, 52.5, 52.4, 52.3, 52.2, 52.1, 52.0, 51.9, 51.8, 51.7, 51.6, 51.5, 51.4, 51.3, 51.2, 51.1, 51.0, 50.9, 50.8, 50.7, 50.6, 50.5, 50.4, 50.3, 50.2, 50.1, 50.0, 49.9, 49.8, 49.7, 49.6, 49.5, 49.4, 49.3, 49.2, 49.1, 49.0, 48.9, 48.8, 48.7, 48.6, 48.5, 48.4, 48.3, 48.2, 48.1, 48.0, 47.9, 47.8, 47.7, 47.6, 47.5, 47.4, 47.3, 47.2, 47.1, 47.0, 46.9, 46.8, 46.7, 46.6, 46.5, 46.4, 46.3, 46.2, 46.1, 46.0, 45.9, 45.8, 45.7, 45.6, 45.5, 45.4, 45.3, 45.2, 45.1, 45.0, 44.9, 44.8, 44.7, 44.6, 44.5, 44.4, 44.3, 44.2, 44.1, 44.0, 43.9, 43.8, 43.7, 43.6, 43.5, 43.4, 43.3, 43.2, 43.1, 43.0, 42.9, 42.8, 42.7, 42.6, 42.5, 42.4, 42.3, 42.2, 42.1, 42.0, 41.9, 41.8, 41.7, 41.6, 41.5, 41.4, 41.3, 41.2, 41.1, 41.0, 40.9, 40.8, 40.7, 40.6, 40.5, 40.4, 40.3, 40.2, 40.1, 40.0, 39.9, 39.8, 39.7, 39.6, 39.5, 39.4, 39.3, 39.2, 39.1, 39.0, 38.9, 38.8, 38.7, 38.6, 38.5, 38.4, 38.3, 38.2, 38.1, 38.0, 37.9, 37.8, 37.7, 37.6, 37.5, 37.4, 37.3, 37.2, 37.1, 37.0, 36.9, 36.8, 36.7, 36.6, 36.5, 36.4, 36.3, 36.2, 36.1, 36.0, 35.9, 35.8, 35.7, 35.6, 35.5, 35.4, 35.3, 35.2, 35.1, 35.0, 34.9, 34.8, 34.7, 34.6, 34.5, 34.4, 34.3, 34.2, 34.1, 34.0, 33.9, 33.8, 33.7, 33.6, 33.5, 33.4, 33.3, 33.2, 33.1, 33.0, 32.9, 32.8, 32.7, 32.6, 32.5, 32.4, 32.3, 32.2, 32.1, 32.0, 31.9, 31.8, 31.7, 31.6, 31.5, 31.4, 31.3, 31.2, 31.1, 31.0, 30.9, 30.8, 30.7, 30.6, 30.5, 30.4, 30.3, 30.2, 30.1, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 28.7, 28.6, 28.5, 28.4, 28.3, 28.2, 28.1, 28.0, 27.9, 27.8, 27.7, 27.6, 27.5, 27.4, 27.3, 27.2, 27.1, 27.0, 26.9, 26.8, 26.7, 26.6, 26.5, 26.4, 26.3, 26.2, 26.1, 26.0, 25.9, 25.8, 25.7, 25.6, 25.5, 25.4, 25.3, 25.2, 25.1, 25.0, 24.9, 24.8, 24.7, 24.6, 24.5, 24.4, 24.3, 24.2, 24.1, 24.0, 23.9, 23.8, 23.7, 23.6, 23.5, 23.4, 23.3, 23.2, 23.1, 23.0, 22.9, 22.8, 22.7, 22.6, 22.5, 22.4, 22.3, 22.2, 22.1, 22.0, 21.9, 21.8, 21.7, 21.6, 21.5, 21.4, 21.3, 21.2, 21.1, 21.0, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 20.4, 20.3, 20.2, 20.1, 20.0, 19.9, 19.8, 19.7, 19.6, 19.5, 19.4, 19.3, 19.2, 19.1, 19.0, 18.9, 18.8, 18.7, 18.6, 18.5, 18.4, 18.3, 18.2, 18.1, 18.0, 17.9, 17.8, 17.7, 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.0, 16.9, 16.8, 16.7, 16.6, 16.5, 16.4, 16.3, 16.2, 16.1, 16.0, 15.9, 15.8, 15.7, 15.6, 15.5, 15.4, 15.3, 15.2, 15.1, 15.0, 14.9, 14.8, 14.7, 14.6, 14.5, 14.4, 14.3, 14.2, 14.1, 14.0, 13.9, 13.8, 13.7, 13.6, 13.5, 13.4, 13.3, 13.2, 13.1, 13.0, 12.9, 12.8, 12.7, 12.6, 12.5, 12.4, 12.3, 12.2, 12.1, 12.0, 11.9, 11.8, 11.7, 11.6, 11.5, 11.4, 11.3, 11.2, 11.1, 11.0, 10.9, 10.8, 10.7, 10.6, 10.5, 10.4, 10.3, 10.2, 10.1, 10.0, 9.9, 9.8, 9.7, 9.6, 9.5, 9.4, 9.3, 9.2, 9.1, 9.0, 8.9, 8.8, 8.7, 8.6, 8.5, 8.4, 8.3, 8.2, 8.1, 8.0, 7.9, 7.8, 7.7, 7.6, 7.5, 7.4, 7.3, 7.2, 7.1, 7.0, 6.9, 6.8, 6.7, 6.6, 6.5, 6.4, 6.3, 6.2, 6.1, 6.0, 5.9, 5.8, 5.7, 5.6, 5.5, 5.4, 5.3, 5.2, 5.1, 5.0, 4.9, 4.8, 4.7, 4.6, 4.5, 4.4, 4.3, 4.2, 4.1, 4.0, 3.9, 3.8, 3.7, 3.6, 3.5, 3.4, 3.3, 3.2, 3.1, 3.0, 2.9, 2.8, 2.7, 2.6, 2.5, 2.4, 2.3, 2.2, 2.1, 2.0, 1.9, 1.8, 1.7, 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1.0, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.0, -0.1, -0.2, -0.3, -0.4, -0.5, -0.6, -0.7, -0.8, -0.9, -1.0, -1.1, -1.2, -1.3, -1.4, -1.5, -1.6, -1.7, -1.8, -1.9, -2.0, -2.1, -2.2, -2.3, -2.4, -2.5, -2.6, -2.7, -2.8, -2.9, -3.0, -3.1, -3.2, -3.3, -3.4, -3.5, -3.6, -3.7, -3.8, -3.9, -4.0, -4.1, -4.2, -4.3, -4.4, -4.5, -4.6, -4.7, -4.8, -4.9, -5.0, -5.1, -5.2, -5.3, -5.4, -5.5, -5.6, -5.7, -5.8, -5.9, -6.0, -6.1, -6.2, -6.3, -6.4, -6.5, -6.6, -6.7, -6.8, -6.9, -7.0, -7.1, -7.2, -7.3, -7.4, -7.5, -7.6, -7.7, -7.8, -7.9, -8.0, -8.1, -8.2, -8.3, -8.4, -8.5, -8.6, -8.7, -8.8, -8.9, -9.0, -9.1, -9.2, -9.3, -9.4, -9.5, -9.6, -9.7, -9.8, -9.9, -10.0, -10.1, -10.2, -10.3, -10.4, -10.5, -10.6, -10.7, -10.8, -10.9, -11.0, -11.1, -11.2, -11.3, -11.4, -11.5, -11.6, -11.7, -11.8, -11.9, -12.0, -12.1, -12.2, -12.3, -12.4, -12.5, -12.6, -12.7, -12.8, -12.9, -13.0, -13.1, -13.2, -13.3, -13.4, -13.5, -13.6, -13.7, -13.8, -13.9, -14.0, -14.1, -14.2, -14.3, -14.4, -14.5, -14.6, -14.7, -14.8, -14.9, -15.0, -15.1, -15.2, -15.3, -15.4, -15.5, -15.6, -15.7, -15.8, -15.9, -16.0, -16.1, -16.2, -16.3, -16.4, -16.5, -16.6, -16.7, -16.8, -16.9, -17.0, -17.1, -17.2, -17.3, -17.4, -17.5, -17.6, -17.7, -17.8, -17.9, -18.0, -18.1, -18.2, -18.3, -18.4, -18.5, -18.6, -18.7, -18.8, -18.9, -19.0, -19.1, -19.2, -19.3, -19.4, -19.5, -19.6, -19.7, -19.8, -19.9, -20.0, -20.1, -20.2, -20.3, -20.4, -20.5, -20.6, -20.7, -20.8, -20.9, -21.0, -21.1, -21.2, -21.3, -21.4, -21.5, -21.6, -21.7, -21.8, -21.9, -22.0, -22.1, -22.2, -22.3, -22.4, -22.5, -22.6, -22.7, -22.8, -22.9, -23.0, -23.1, -23.2, -23.3, -23.4, -23.5, -23.6, -23.7, -23.8, -23.9, -24.0, -24.1, -24.2, -24.3, -24.4, -24.5, -24.6, -24.7, -24.8, -24.9, -25.0, -25.1, -25.2, -25.3, -25.4, -25.5, -25.6, -25.7, -25.8, -25.9, -26.0, -26.1, -26.2, -26.3, -26.4, -26.5, -26.6, -26.7, -26.8, -26.9, -27.0, -27.1, -27.2, -27.3, -27.4, -27.5, -27.6, -27.7, -27.8, -27.9, -28.0, -28.1, -28.2, -28.3, -28.4, -28.5, -28.6, -28.7, -28.8, -28.9, -29.0, -29.1, -29.2, -29.3, -29.4, -29.5, -29.6, -29.7, -29.8, -29.9, -30.0, -30.1, -30.2, -30.3, -30.4, -30.5, -30.6, -30.7, -30.8, -30.9, -31.0, -31.1, -31.2, -31.3, -31.4, -31.5, -31.6, -31.7, -31.8, -31.9, -32.0, -32.1, -32.2, -32.3, -32.4, -32.5, -32.6, -32.7, -32.8, -32.9, -33.0, -33.1, -33.2, -33.3, -33.4, -33.5, -33.6, -33.7, -33.8, -33.9, -34.0, -34.1, -34.2, -34.3, -34.4, -34.5, -34.6, -34.7, -34.8, -34.9, -35.0, -35.1, -35.2, -35.3, -35.4, -35.5, -35.6, -35.7, -35.8, -35.9, -36.0, -36.1, -36.2, -36.3, -36.4, -36.5, -36.6, -36.7, -36.8, -36.9, -37.0, -37.1, -37.2, -37.3, -37.4, -37.5, -37.6, -37.7, -37.8, -37.9, -38.0, -38.1, -38.2, -38.3, -38.4, -38.5, -38.6, -38.7, -38.8, -38.9, -39.0, -39.1, -39.2, -39.3, -39.4, -39.5, -39.6, -39.7, -39.8, -39.9, -40.0, -40.1, -40.2, -40.3, -40.4, -40.5, -40.6, -40.7, -40.8, -40.9, -41.0, -41.1, -41.2, -41.3, -41.4, -41.5, -41.6, -41.7, -41.8, -41.9, -42.0, -42.1, -42.2, -42.3, -42.4, -42.5, -42.6, -42.7, -42.8, -42.9, -43.0, -43.1, -43.2, -43.3, -43.4, -43.5, -43.6, -43.7, -43.8, -43.9, -44.0, -44.1, -44.2, -44.3, -44.4, -44.5, -44.6, -44.7, -44.8, -44.9, -45.0, -45.1, -45.2, -45.3, -45.4, -45.5, -45.6, -45.7, -45.8, -45.9, -46.0, -46.1, -46.2, -46.3, -46.4, -46.5, -46.6, -46.7, -46.8, -46.9, -47.0, -47.1, -47.2, -47.3, -47.4, -47.5, -47.6, -47.7, -47.8, -47.9, -48.0, -48.1, -48.2, -48.3, -48.4, -48.5, -48.6, -48.7, -48.8, -48.9, -49.0, -49.1, -49.2, -49.3, -49.4, -49.5, -49.6, -49.7, -49.8, -49.9, -50.0, -50.1, -50.2, -50.3, -50.4, -50.5, -50.6, -50.7, -50.8, -50.9, -51.0, -51.1, -51.2, -51.3, -51.4, -51.5, -51.6, -51.7, -51.8, -51.9, -52.0, -52.1,

【 0 6 9 9 】

【 化 3 1 8 】

IR

(KBr): 1375, 1699, 1642, 1586, 1561, 1515, 1377, 1254, 1186, 1070; ¹H NMR (CD₃OD) 8.18 (1H, d, J=7.8), 7.22 (10H, m), 6.15 (1H, d, J=7.8), 4.75 (2H, s), 4.58 (1H, m), 4.30 (1H, m), 3.01-2.28 (10H, m); MS FAB+ M⁺ = 504 (M + 1).

【 0 7 0 0 】

3(S) 3-(6-ブチル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル)アセチルアミノ-4-オキソブタン酸(54d)を、無色の結晶として単離した(90%)。

10

【 0 7 0 1 】

【 化 3 1 9 】

融点 120-5°C; IR (KBr): 3312, 1784, 1679, 1644, 1599, 1561, 1556, 1520, 1615, 1379, 1286; ¹H NMR (CD₃OD) 8.22 (1H, d, J=7.8), 7.24 (8H, m), 6.22 (1H, d, J=7.8), 4.60 (2H, m), 4.50 (1H, s), 4.28 (1H, m), 2.98 (2H, m), 2.72 (2H, m), 2.58 (4H, m), 1.48 (4H, m), 0.97 (3H, t, J=7.1); C₂₇H₃₁N₃O₅ 554.54; 元素分析値: C, 61.95; H, 5.51; N, 9.05; 計算値: C, 62.08; H, 5.43; N, 9.01; MS FAB+ M⁺ = 456 (M + 1).

【 0 7 0 2 】

20

3(S) 3-(1,2-ジヒドロ-6-メチル-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル)アセチルアミノ-4-オキソブタン酸(54e)を、無色の固体として単離した(85%)。

【 0 7 0 3 】

【 化 3 2 0 】

融点 129-136°C; IR (KBr): 327, 3294, 1718, 1695, 1682, 1564, 1525, 1379, 1272, 1240; ¹H NMR (CD₃OD) 8.19 (1H, d, J=7.6), 7.19 (5H, m), 6.21 (1H, d, J=7.6), 4.60 (2H, m), 4.59 (1H, m), 4.30 (1H, m), 2.98 (2H, m), 2.72 (2H, m), 2.60-2.48 (2H, m), 2.39 (3H, s); C₂₆H₂₉N₃O₅ 511.52; 元素分析値: C, 56.46; H, 5.64; N, 9.74; 計算値: C, 56.82; H, 60.5; N, 9.42.

30

【 0 7 0 4 】

3(S) 3-(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-6-フェニル-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル)アセチルアミノ-4-オキソブタン酸(54f)を、白濁色の固体として単離した(73%)。

【 0 7 0 5 】

【 化 3 2 1 】

融点 140°C

[α]_D²⁵ = -8.5° (c 0.1, MeOH); IR (KBr): 3302, 1796, 1726, 1679, 1643, 1599, 1560, 1516, 1490, 1449, 1420, 1398, 1376, 1231; ¹H NMR (CD₃OD) 8.8-8.6 (1H, d), 7.49-7.14 (10H, m), 6.27 (1H, d), 4.54 (3H, m), 4.30 (1H, m), 3.0, 2.73 (2 x 2H, 2 x m), 2.7-2.29 (2H, m).

40

【 0 7 0 6 】

3(S) 3-(1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル)アセチルアミノ-4-オキソブタン酸(54g; G)を、泡状物として単離した(73%)。

【 0 7 0 7 】

【 化 3 2 2 】

融点 140-5°C (分解); IR (KBr) 3352, 3314, 1719, 1700, 1668, 1649, 1600, 1559, 1514, 1379, 1161; ¹H NMR (CD₃CO) δ 8.22 (1H, d, J=7.5), 7.19 (6H, m), 6.34 (1H, t), 5.31-4.6 (3H, m), 4.32 (1H, m), 2.7 (6H, m). C₂₀H₁₉N₃O₄ の元素分析値: C, 58.50, H, 4.45, N, 10.24, 実験値: C, 58.43, H, 5.35, N, 9.85. MS FAB+ M+ = 400 (M+1).

【 0 7 0 8 】

3(S),N(2(R,S))3-(2-(6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル)プロピオニルアミノ)-4-オキソブタン酸(54h)を、無色の泡状物として得た(69%)。

10

【 0 7 0 9 】

【 化 3 2 3 】

融点 120°C; [α]_D²⁰ -16.0° (c, 0.11, CH₂Cl₂); IR (KBr) 3315, 1743, 1727, 1666, 1644, 1599, 1566, 1517, 1454, 1379; ¹H NMR (CD₃CO) δ 8.23 (1H, m), 7.27 (1H, m), 6.28 (1H, m), 4.84 (1H, m), 4.53 (1H, m), 4.22 (1H, m), 4.10 (2H, m), 2.86 (2H, m), 2.72 (2H, m), 2.39 (2H, m), 1.23 (3H, m). C₂₀H₁₉N₃O₄ の元素分析値: C, 58.93, H, 5.03, N, 7.99, 実験値: C, 58.98, H, 5.05, N, 7.86. MS FAB+ M+ = 504 (M+1).

【 0 7 1 0 】

3(S)3-(3-(2-アセチル-L-チロシニル)アミノ-6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)アセチルアミノ-4-オキソブタン酸(54i)を、無色の結晶として単離した(79%)。

20

【 0 7 1 1 】

【 化 3 2 4 】

融点 193-6°C (分解); IR (KBr) 3284, 1644, 1599, 1565, 1519, 1455, 1429, 1407, 1375, 1267, 1251; ¹H NMR (d₂-MSO/CDCl₃) δ 8.16 (1H, d, J=7.7), 7.26 (5H, m), 7.03 (2H, d, J=8.4), 5.61 (2H, d, J=8.4), 5.03 (2H, d, J=7.7), 4.58 (3H, m), 4.44 (1H, m), 4.13 (1H, m), 3.84 (2H, m), 3.07-2.30 (4H, m). C₂₁H₁₉N₃O₅ の元素分析値: C, 58.19, H, 5.32, N, 9.36, 実験値: C, 58.12, H, 5.63, N, 9.29. MS FAB+ M+ = 563 (M+1).

30

【 0 7 1 2 】

3(S)3-(6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(2-フェニルエタンスルホニル)アミノ-1-ピリジル)アセチルアミノ-4-オキソブタン酸(54j)を、無色の固体として単離した(85%)。

【 0 7 1 3 】

【 化 3 2 5 】

融点 102-5°C; [α]_D²⁰ -9.8° (c 0.1, MeOH); IR (KBr) 3452, 3328, 3155, 1719, 1679, 1645, 1594, 1567, 1453, 1425, 1352, 1307, 1225, 1148, 1132; ¹H NMR (CD₃CO) δ 7.52 (1H, d, J=7.6), 7.33 (2H, m), 6.12 (1H, d, J=7.6), 4.73 (2H, m), 4.58 (1H, d, J=7.7), 4.34 (1H, m), 3.97 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.04 (2H, m), 2.75-2.37 (2H, m). C₂₄H₂₁N₃O₅ の元素分析値: C, 56.14, H, 5.51, N, 7.55, 実験値: C, 56.20, H, 5.49, N, 7.29. MS FAB+ M+ = 526 (M+1).

40

【 0 7 1 4 】

3(S)3-(6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(2-フェニルエトキシ)カルボニルアミノ-1-ピリジル)アセチルアミノ-4-オキソブタン酸(54k)を、白濁色の固体として単離した(54%)。

【 0 7 1 5 】

【 化 3 2 6 】

50

542: 84-86°C; IR (KBr): 3373-3310, 1707, 1726, 1691, 1649, 1598, 1557, 1517, 1367, 1215; ¹H NMR (CD₃OD): 8.7.93 (1H, t, J=7.4), 7.37-7.18 (10H, m), 6.15 (1H, d, J=7.4), 4.77 (1H, d, J=3.7), 4.67-4.58 (2H, m), 4.35 (2H, t, J=6.9), 4.35 (1H, m), 3.94 (2H, s), 2.98 (2H, t, J=6.9), 2.76-2.39 (2H, m).

【 0 7 1 6 】

3 (S) 3- (6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (4-フェニルブチリル) カルボニルアミノ-1-ピリジル) アセチルアミノ-4-オキソブタン酸 (541) を、白色の固体として単離した (50%)。

【 0 7 1 7 】

10

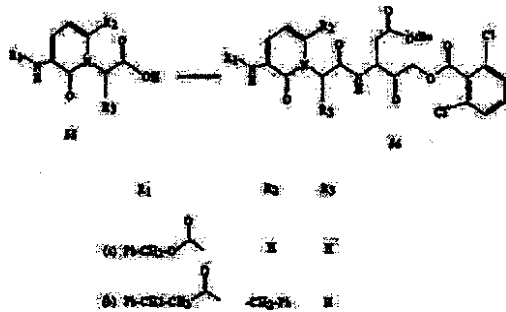
【 化 3 2 7 】

542: 85-93°C; IR (KBr): 3369-3302, 1678, 1645, 1594, 1565, 1517, 1375, 1298; ¹H NMR (CD₃OD): 8.25 (1H, d, J=7.6), 7.37-7.18 (10H, m), 6.15 (1H, d, J=7.4), 4.74 (2H, m), 4.60 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.97 (2H, m), 2.76-2.37 (2H, m), 2.67 (2H, t), 2.45 (2H, t), 2.98 (2H, m). C₂₄H₂₆N₂O₅ (442.48): 計算値: C, 63.39; H, 5.00; N, 7.92. 測定値: C, 63.67; H, 5.74; N, 7.83.

【 0 7 1 8 】

【 化 3 2 8 】

20



【 0 7 1 9 】

N-2- (3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル) アセチル-3-アミノ-5- (2,6-ジクロロベンゾイルオキシ) -4-オキソペンタン酸t-ブチル (56a)。THF (2 ml) 中の酢酸 (55a) (W093 21213) を室温で攪拌し、そして1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (60mg, 0.448mmol) およびジメチルアミノプロピル-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (47mg, 0.246mmol) で処理した。5分間後、水 (2滴) を添加し、20分間攪拌を続けた。ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (6 mg) を添加し、続いて、3- (アリルオキシカルボニルアミノ) -4-オキソ-5- (2,6-ジクロロベンゾイルオキシ) ペンタン酸t-ブチル (W0 9316710) (103mg, 0.224mmol) のTHF (1 ml) 溶液を添加した。室温で1時間にわたって、トリブチルスズハイドライド (0.09ml, 0.336mmol) を滴下した。この混合物をさらに3時間攪拌し、酢酸エチルに注ぎ、1 M HCl、NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして真空下にて濃縮した。この残留物をペンタンで粉にし、その上澄み液を捨てた。残りの固体をフラッシュクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製すると、無色のオイルとして、表題化合物 92 mg (63%) が得られた。

30

【 0 7 2 0 】

【 化 3 2 9 】

40

$[\alpha]_D^{25} -29.8^\circ$ (c 0.1, CH_2Cl_2); IR (KBr) 3377, 3365, 3333, 3312, 1733, 1691, 1650, 1599, 1515, 1366, 1261, 1153, 1066, 747; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.09 (1H, d, $J = 6.8$), 7.84 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 8.3$), 7.23 (1H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 6.9, 1.7$), 6.33 (1H, t, $J = 7.2$), 5.20 (1H, s), 5.12 (2H, m), 4.69 (1H, dt), 4.65 (2H, m), 2.80 (2H, m), 1.38 (3H, s).

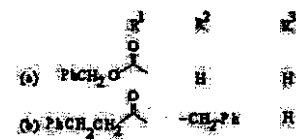
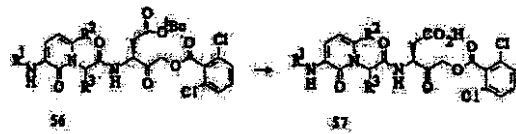
【 0 7 2 1 】

N-2-(6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル)アセチル-3-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンゾイルオキシ)-4-オキソペンタン酸t-ブチル(56b)を、(56a)について記述した方法により調製して、無色のオイルとして、表題化合物(66%)を得た。

【 0 7 2 2 】

【 化 3 3 0 】

IR (KBr) 3364, 3312, 1738, 1688, 1648, 1600, 1566, 1514, 1333, 1369, 1284, 1182; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.40 (1H, d, $J = 7.6$), 8.36 (1H, m), 7.28 (1H, m), 6.20 (1H, d, $J = 7.6$), 5.12 (2H, s), 4.84 (1H, m), 4.65 (2H, q), 4.06 (2H, m), 3.07-2.61 (6H, m), 1.39 (3H, s).



【 0 7 2 3 】

N-2-(3-ベンゾイルオキシカルボニルアミノ-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-1-ピリジル)アセチル-3-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンゾイルオキシ)-4-オキソペンタン酸(57a; Q)。ジクロロメタン(0.5ml)中のエステル(56a)(210mg、0.356mmol)を0℃まで冷却し、トリフルオロ酢酸(0.5ml)で処理し、攪拌し、そして30分間にわたって20℃まで暖めた。この溶液を、減圧下にて、乾燥状態まで蒸発させ、ジクロロメタンに再溶解し、そして濃縮した($\times 3$)。この残留物を酢酸エチルで粉にし、そしてエーテルで希釈すると、無色の固体として、表題化合物162mg(85%)が得られた。

【 0 7 2 4 】

【 化 3 3 1 】

融点: 165-6°C
 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8$; $[\alpha]_D^{25} -39.1^\circ$ (c 0.1, CH_2OH); IR (KBr) 3332, 3275, 1723, 1658, 1649, 1597, 1581, 1562, 1526, 1332, 1305, 1259, 1218, 1204; $^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8.96 (1H, d, $J = 7.3$), 8.34 (1H, s), 7.85 (1H, dd, $J = 7.2$), 7.58 (1H, m), 7.35 (5H, m), 6.29 (1H, t, $J = 7.3$), 5.26 (2H, m), 5.15 (2H, m), 4.69 (1H, m), 2.75 (2H, m).
 元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8$; Calcd: C, 53.66; H, 3.84; N, 6.95. Found: C, 53.36; H, 3.90; N, 6.81. MS (+FAB): 604 ($\text{M}^+ - 1$), 285, 241, 195, 173, 149, 91.

【 0 7 2 5 】

N-2-(6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル)アセチル-3-アミノ-5-(2,6-ジクロロベンゾイルオキシ)-4-オキソペンタン酸(57b; P)を、57aについて記述した方法により調製して、無色の結晶として、表題化合物(78%)を得た。

【 0 7 2 6 】

【 化 3 3 2 】

10

20

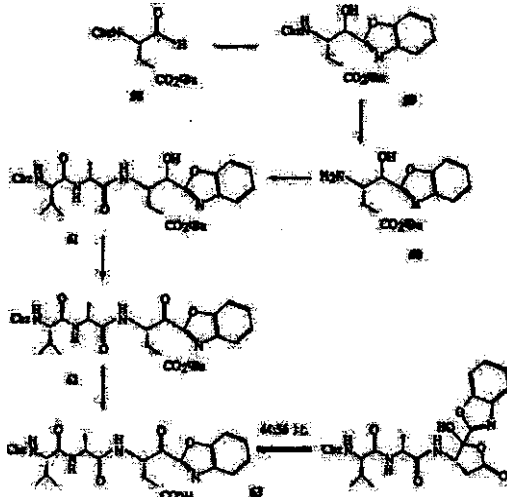
30

40

IR (KBr): 3299, 3239, 3215, 1666, 1645, 1598, 1563, 1518, 1452, 1208, 1151. ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 9.24 (1H, s), 8.98 (1H, d, J = 7.6), 8.18 (1H, d, J = 7.7), 7.60 (1H, m), 7.26 (10H, m), 5.06 (1H, d, J = 7.7), 5.23 (2H, ABq), 4.59 (2H, m), 3.33 (2H, s), 2.78 (6H, m). C₁₈H₁₆N₂O₄·H₂O の計算値: C, 59.16; H, 4.58; N, 5.91. 実測値: C, 59.38; H, 4.53; N, 5.84. MS (FAB): 694 (M+1), 692 (M-1), 492 (M-35, -35), (M+1).

【 0 7 2 7 】

【 化 3 3 3 】



【 0 7 2 8 】

(3S,4R,S) N-(ベンジルオキシカルボニル)-3-アミノ-4-(2-ベンゾキサゾリル)-4-ヒドロキシブタン酸t-ブチル (59)。無水THF (10.5ml) のベンゾキサゾール (250.2mg、2.1mmol) の攪拌溶液に、N₂下にて -78 ° で、ヘキサン中の2.3Mのn-ブチルリチウム (0.96ml、2.2mmol) を滴下した。 -78 ° で20分間攪拌した後、固体として、無水MgBr₂OEt₂ (594.0mg、2.3mmol) を添加した。得られた不均一混合物を -45 ° まで暖め、そして15分間攪拌した。次いで、この反応混合物を -78 ° まで再冷却し、アルデヒド58 (Graybillら、*Int. J. Peptide Protein Res.*, 44, 173~182ページ (1993年)) (644.6mg、2.1mmol) の THF (10.5ml) 溶液を滴下した。この反応系を -78 ° で30分間攪拌し、1時間にわたって 0 ° まで暖め、次いで、室温で16時間攪拌した。この反応を5%重炭酸ナトリウム (2.0ml) で停止し、このTHFを真空下にて除去した。得られた水性残留物を、塩化メチレンで4回抽出した。これらの組み合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして真空下にて濃縮して、粗生成物880.0mgを得た。フラッシュクロマトグラフィ (45:55の酢酸エチル/ヘキサン) により、C-4での、ジアステレオマー異性体の混合物として、表題化合物のオイル567.2mg (63%) が得られた。

【 0 7 2 9 】

【 化 3 3 4 】

IR (KBr): 3324, 3276, 3226, 1517, 1455, 1369, 1243, 1159, 1045, 747. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.73-7.64 (1H, m), 7.52-7.48 (1H, m), 7.37-7.38 (7H, m), 5.91 (1H, brd, J = 9.0), 5.79 (1H, d, J = 9.0), 5.41-5.78 (4H, m), 4.75-4.54 (1H, m), 2.91-2.51 (2H, m), 1.49 (2H, s), 1.37 (3H, s).

【 0 7 3 0 】

(3S,4R,S) 3-アミノ-4-(2-ベンゾキサゾリル)-4-ヒドロキシブタン酸t-ブチル (60)。エステル59 (189.0mg、0.44mmol) のエタノール (5.0ml) 溶液を、10%パラジウムカーボン (20.5mg) で処理し、そしてH₂の雰囲気下にて21時間攪拌した。この混合物をCelite (登録商標) により濾過し、その溶媒を蒸発させると、オイルとして、粗アミン60が125.0mg (98%) で得られた。これを、さらに精製せずに使用した。

【 0 7 3 1 】

【 化 3 3 5 】

¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.73-7.64 (1H, m), 7.51-7.42 (1H, m), 7.35-7.22 (2H, m), 6.48 (1H, brd, J = 8.0), 5.58 (1H, d, J = 8.0), 5.27 (1H, d, J = 8.0), 4.23-4.05 (1H, m), 2.92-2.62 (2H, m), 1.36 (3H, s), 1.33 (3H, s).

【 0 7 3 2 】

(3S,4R,S)-N-(N-ベンジルオキシカルボニル-(S)-バリニル-(S)-アラニニル)-3-アミノ-4-(2-ベンゾキサゾリル)-4-ヒドロキシブタン酸t-ブチル(61)。アミン60(261.4mg、0.89mmol)、Z-Val-Ala-OH(286.9mg、0.89mmol)(標準的なペプチド合成操作により調製した)およびヒドロキシベンゾトリアゾール(120.3mg、0.89mmol)のDMF(3.0ml)溶液を、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩(179.2mg、0.93mmol)で0℃にて処理した。この反応系を室温まで暖め、そして16時間撹拌した。この反応系を酢酸エチルで希釈し、そして1M硫酸水素ナトリウムで2回、飽和重炭酸ナトリウムで2回、次いで、水およびブラインで洗浄した。この有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして真空下にて濃縮すると、粗生成物494.8mgが得られた。フラッシュクロマトグラフィー(95:5の塩化メチレン/メタノール)により、黄色の固体として、表題化合物480.9mg(91%)を得た。

【 0 7 3 3 】

【 化 3 3 6 】

mp: 81-83°C; IR (KBr) 3322, 2974, 1723, 1709, 1529, 1455, 1368, 1243, 1156, 747; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.73 (0.5H, d, J = 8.0), 7.73-7.20 (0.5H, m), 6.45 (1H, t, J = 8.5), 5.74 (0.5H, brd, J = 5.5), 5.45 (1H, brd, J = 7.5), 5.28-5.20 (0.5H, m), 4.82-4.11 (3.5H, m), 4.70-4.55 (1H, m), 4.40-4.22 (1H, m), 2.95-2.51 (2H, m), 2.12-1.95 (1H, m), 1.45-1.32 (3H, s), 1.31-0.81 (6H, s). ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 173.14, 172.94, 171.82, 171.03, 170.78, 165.98, 165.45, 157.29, 157.17, 151.23, 151.10, 149.92, 149.82, 136.83, 136.79, 128.91, 128.52, 125.78, 124.97, 120.60, 120.40, 111.38, 81.82, 81.68, 70.27, 68.17, 67.44, 66.41, 50.74, 50.55, 49.18, 49.07, 36.87, 36.57, 32.37, 28.51, 19.88, 19.80, 18.83; C₂₇H₃₄N₄O₈ (M₀)の計算値: C, 60.57; H, 5.63; N, 9.11. 実験値: C, 60.84; H, 6.64; N, 8.09. MS (ESI) m/z: 597 (M⁺ + 1), 941, 91.

【 0 7 3 4 】

(3S)-N-(N-ベンジルオキシカルボニル-(S)-バリニル-(S)-アラニニル)-3-アミノ-4-(2-ベンゾキサゾリル)-4-オキシブタン酸t-ブチル(62)。アルコール61(100.3mg、0.17mmol)を塩化メチレン(2.0ml)に溶解し、Dess-Martin試薬(142.6mg、0.34mmol)を添加した(Irelandら、J.Org.Chem.、58、2899頁(1993年); Dessら、J.Org.Chem.、48、4155~4156頁(1983年))。得られた混合物を22分間撹拌し、次いで、飽和チオ硫酸ナトリウム:飽和重炭酸ナトリウム(1:1、10ml)と酢酸エチル(10ml)との間で分配した。得られた有機層を、飽和チオ硫酸ナトリウム:飽和重炭酸ナトリウム(1:1)、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。この有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして真空下にて濃縮して、粗生成物111.3mgを得た。フラッシュクロマトグラフィー(95:5の塩化メチレン/メタノール)により、オイルとして、表題化合物97.3mg(96%)を得た。

【 0 7 3 5 】

【 化 3 3 7 】

$[\alpha]_D^{25} -11.74^\circ$ (c 0.95, CH_2Cl_2); IR (CH_2Cl_2) 3419, 2974, 1721, 1672, 1501, 1369, 1221, 1156; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.89-7.84 (1H, m), 7.77-7.72 (10H, m), 5.98 (1H, d, $J = 9.0$), 5.72 (1H, m), 5.20 (2H, q, $J = 12.5$), 4.79 (2H, m), 4.20 (1H, dd, $J = 7.0, 5.5$), 3.39 (1H, dd, $J = 5.0, 3.5$), 3.03 (1H, dd, $J = 5.5, 16.5$), 2.18-2.97 (1H, m), 1.29 (3H, d, $J = 7.0$), 1.16 (9H, s), 0.93 (3H, s, $J = 6.0$), 0.90 (3H, s, $J = 6.0$); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 186.46, 178.72, 173.90, 170.13, 157.17, 136.28, 131.16, 140.99, 135.99, 129.35, 129.06, 128.66, 128.59, 126.49, 123.06, 112.58, 82.73, 67.60, 63.84, 51.75, 49.41, 39.59, 32.05, 28.52, 19.45, 19.32, 18.51. N.S. (+ FAB); 535 ($M^+ + 1$), 539, 91.

10

【0736】

(3S)-N-(N-ベンジルオキシカルボニル-(S)-バリニル-(S)-アラニニル)-3-アミノ-4-(2-ベンゾキサゾリル)-4-オキソブタノエート(63; Q)。エステル62(95.0mg、0.16 mmol)の塩化メチレン/トリフルオロ酢酸1:1混合物(10.0ml)の溶液を、乾燥 N_2 雰囲気下にて、1時間撹拌した。次いで、この溶液を真空下にて濃縮し、エーテルに溶解し、再び濃縮した。この工程を6回繰り返したところ、オフホワイトの固体として、粗生成物が得られた。フラッシュクロマトグラフィー(95:5の塩化メチレン/メタノール)により、白色の固体として、表題化合物60.0mg(69%)を得た。この生成物は、CD30D中では、ケトン形態(1つの異性体、c44%)およびそのアシルオキシケタール形態(C-4における2つの異性体、c.56%)からなる3種の異性体の混合物として存在していた。

20

【0737】

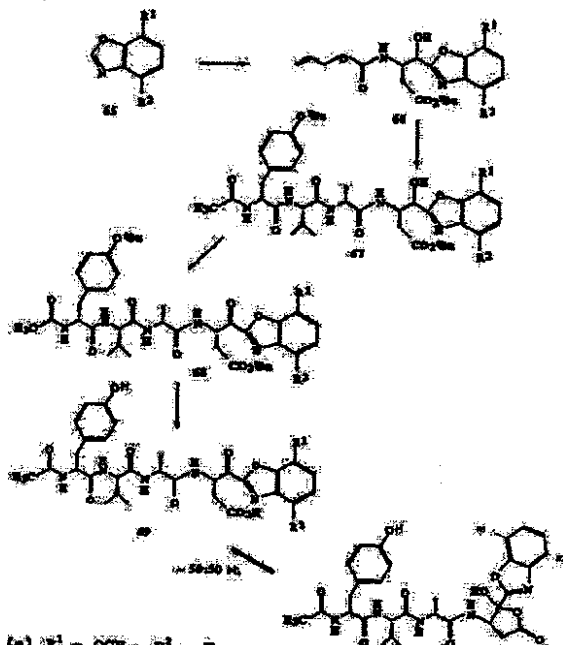
【化338】

融点 156-159°C $[\alpha]_D^{25} +45.6^\circ$ (c 0.13, CH_2Cl_2); IR (KBr) 3440, 2967, 1713, 1703, 1694, 1531, 1427; ^1H NMR (CD_3OD) δ 7.93-7.24 (9H, m), 5.59 (1H, brt), 5.16-5.00 (2H, m), 5.0-4.78 (1H, m), 4.90-4.22 (2H, m), 3.95-3.81 (1H, m), 3.11 (2H, d, $J = 6.5$), 3.05-2.97 (1H, m), 2.70-2.39 (1H, m), 2.08-1.89 (1H, m), 1.19-0.78 (3H, m). $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8$, $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_8$ 559.49; ^1H , 5.71; ^{13}C , 10.23. 分析値: C, 59.49; H, 5.36; N, 10.17. N.S. (+ FAB); 539 ($M^+ + 1$), 31.

【0738】

30

【化339】



40

(a) $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$
 (b) $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$

【0739】

50

7-メトキシベンゾキサゾール (65a)。2-ニトロ-6-メトキシフェノール (2.62 g、15.5mmol) (EP 333176) および10%パラジウムカーボン (130mg) のエタノール (50.0ml) の混合物を、H₂の雰囲気下にて75分間撹拌した。この混合物をCelite (登録商標) により濾過し、次いで、直ちに、p-トルエンスルホン酸 (32.0mg) およびトリエチルオルトホルメート (6.45ml、38.8mmol) で処理し、次いで、N₂雰囲気下にて還流状態で加熱した。20時間後、p-トルエンスルホン酸 (30.0mg) およびトリエチルオルトホルメート (6.45ml、38.8mmol) を添加した。全体で44時間の加熱後、この反応系を冷却し、そして真空下にて還元した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (25 : 75の酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、黄色の固体として、表題化合物1.97 g (85%) を得た。

【0740】

10

【化340】

融点: 28-31°C; IR (KBr) 1629, 1497, 1434, 1285, 1097;
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.09 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.0),
 7.20 (1H, t, J = 8.0), 6.89 (1H, d, J = 8.0), 6.02 (3H,
 s); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 152.44, 145.82, 142.50, 139.99,
 135.75, 133.42, 108.80, 56.97; C₁₀H₉N₃O₃ (247.24);
 計算値: C, 63.65; H, 4.81; N, 9.29; 実測値: C, 63.43, H,
 4.80, N, 9.05; MS (EI) 150 (M⁺, 1).

【0741】

4-メトキシベンゾキサゾール (65b)。4-ヒドロキシベンゾキサゾール (2.00g、14.8mmol) (Musserら、J. Med. Chem., 30, 62 ~ 67頁 (1987年)) のアセトン (80.0ml) 懸濁液に、乾燥K₂CO₃ (2.25 g、16.3mmol) に続いて、ヨードメタン (1.38ml、22.2mmol) を添加した。この反応系を、N₂雰囲気下にて還流状態で4.5時間加熱し、次いで、濾過し、そして真空下にて濃縮すると、粗生成物が得られた。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (25 : 75の酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、白色の結晶状の固体として、表題化合物2.0 g (91%) を得た。

20

【0742】

【化341】

融点: 72-74°C; IR (KBr) 3089, 1619, 1610, 1503, 1496, 1322,
 1275, 1090, 1071, 780, 743; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.02 (1H,
 s), 7.32 (1H, s, J = 8.0), 7.16 (1H, d, J = 8.0), 6.81
 (1H, d, J = 8.0), 6.04 (3H, s); C₁₀H₉N₃O₃ (247.24);
 計算値: C, 63.42; H, 4.73; N, 9.39; 実測値: C, 63.40;
 H, 4.64; N, 9.31; MS (EI) 149 (M⁺, 1, 100%).

30

【0743】

(3S,4R,S) N-(アリルオキシカルボニル)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-4-(2-(7-メトキシベンゾキサゾリル))ブタン酸t-ブチル (66a)。7-メトキシベンゾキサゾール65a (548.6mg、3.68mmol) の無水THF (18.5ml) の撹拌溶液に、N₂下にて、-78 °Cで、ヘキサン中の1.56Mのn-ブチルリチウム (2.47ml、3.86mmol) を滴下して、黄色に着色した溶液を生成した。-78 °Cで20分間撹拌した後、固体として、無水MgBr₂OEt₂ (1.045 g、4.05mmol) を添加した。得られた不均一混合物を -45 °Cまで暖め、そして15分間撹拌した。次いで、この反応混合物を -78 °Cまで再冷却し、(S)-Alloc-Asp(t-Bu) H1b (946.4mg、3.68mmol) のTHF (18.5ml) 溶液を滴下した。この反応系を -78 °Cで30分間撹拌し、0 °Cまで暖め、そして1時間撹拌した。得られた均一反応系を室温まで暖め、そして16時間撹拌した。この反応を5%重炭酸ナトリウム (3.5ml) で停止し、次いで、THFを真空下にて除去した。得られた水性残留物を、塩化メチレン (×6) で抽出した。これらの組み合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして真空下にて濃縮して、粗生成物1.8 gを得た。フラッシュクロマトグラフィー (40 : 60の酢酸エチル/ヘキサン) により、C-4での、ジアステレオマー異性体の混合物として、表題化合物のオイル1.21 g (81%) を得た。

40

【0744】

50

【化 3 4 2】

IR (CH₂Cl₂): 3425, 2983, 1725, 1506, 1280, 1157, 1101; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.35-7.19 (2H, m), 6.88-6.81 (1H, m), 6.60-5.57 (2H, m), 5.32-5.05 (3H, m), 4.68-4.35 (3H, m), 4.01 (3H, s), 2.86-2.59 (2H, m), 2.45 (3H, s), 1.41 (9H, s); ¹³C NMR (CDCl₃): δ 171.38, 171.09, 165.80, 165.30, 166.71, 156.40, 145.65, 142.76, 142.71, 140.82, 140.72, 133.23, 125.61, 125.72, 128.41, 128.21, 121.07, 122.87, 209.95, 82.16, 70.28, 57.98, 66.82, 66.39, 57.03, 52.57, 52.29, 37.83, 36.86, 28.65. C₂₁H₂₅N₃O₅・0.5H₂O の計算値: C, 57.57; H, 6.57; N, 9.72. 実測値: C, 57.48; H, 6.24; N, 9.60. N.E. (+ FAB): 407 (M⁺ + 1), 351, 307, 154.

【 0 7 4 5】

(3S,4R,S) N-(アリルオキシカルボニル)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-4-(2-(4-メトキシベンゾキサゾール))ブタン酸t-ブチル(66b)を、66aについて記述した方法に従って調製して、C-4での、ジアステレオマー異性体の混合物として、表題化合物のオイル1.29 g (26%、回収した出発物質をベースにして68%)を得た。

【 0 7 4 6】

【化 3 4 3】

IR (CH₂Cl₂): 3400, 1725, 1625, 1505, 1369, 1354, 1281, 1263, 1226, 1158, 1092, 1040; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.34-7.24 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.2), 6.79 (1H, d, J = 7.9), 6.00-5.50 (2H, m), 5.30-5.05 (3H, m), 4.70-4.35 (4H, m), 4.02 (3H, s), 3.90-2.45 (2H, m), 1.65-1.41 (9H, 2 x s); C₂₁H₂₅N₃O₅・0.5H₂O の計算値: C, 58.07; H, 6.53; N, 6.77. 実測値: C, 58.09; H, 6.41; N, 6.63. N.E. (+ FAB): 407 (M⁺ + 1, 88%), 351 (100).

【 0 7 4 7】

(3S,4R,S) N-(N-アセチル-(S)-(O-第三級ブチルチロシニル)-(S)-バリニル-(S)-アラニニル)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-4-(2-(7-メトキシベンゾキサゾール))ブタン酸t-ブチル(67a)。ベンゾキサゾール66a(481.9mg、1.19mmol)およびAc-Tyr(tBu)-Val-Ala-OH(586.3mg、1.30mmol)の塩化メチレン(3.5ml)およびDMF(3.5ml)の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(18.0mg)に続いて、トリブチルスズハイドライド(0.80ml、2.96mmol)を滴下した。ヒドロキシベンゾトリアゾール(320.4mg、2.37mmol)を添加し、この混合物を0℃まで冷却した。1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩(278.2mg、1.42mmol)を添加し、この混合物を室温まで暖めて、16.5時間攪拌した。この反応系を酢酸エチルで希釈し、1M硫酸水素ナトリウムで2回洗浄し、飽和重炭酸ナトリウム、水およびブラインで2回洗浄した。この有機層を乾燥し(MgSO₄)、濾過し、そして真空下にて濃縮すると、粗生成物2.0gが得られた。フラッシュクロマトグラフィー(95:5の塩化メチレン/メタノール)により、白色の固体として、表題化合物844.0mg(94%)を得た。

【 0 7 4 8】

【化 3 4 4】

Mp: 205°C; IR (KBr): 3399, 3304, 2977, 1728, 1643, 1506, 1367, 1290, 1161; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 8.24-7.78 (4H, m), 7.43-7.32 (2H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.5), 7.16-7.07 (1H, m), 6.83 (2H, d, J = 8.5), 6.62, 6.45 (1H, 2 x d, J = 6.5, J = 5.0), 5.03, 4.78-4.69, 4.45-4.16 (5H, br, 2 x m), 4.05, 4.04 (3H, 2 x s), 3.80-2.35 (14H, m), 2.11-1.89 (2H, m), 1.83 (2H, s), 1.49-1.32, 1.15, 1.0-0.81 (27H, m, 2 x s, J = 7.0); ¹³C NMR (d₆-DMSO) δ 175.55, 173.38, 173.86, 173.75, 173.05, 169.23, 157.28, 168.95, 166.16, 143.21, 136.83, 133.85, 128.87, 127.17, 125.78, 121.82, 84.03, 82.50, 71.40, 62.15, 60.05, 57.79, 52.33, 51.62, 43.76, 46.52, 34.58, 32.63, 31.80, 26.35, 23.11, 22.71, 21.76. C₄₁H₅₁N₇O₁₀・0.5H₂O の計算値: C, 61.40; H, 7.40; N, 9.18. 実測値: C, 61.43; H, 7.31; N, 9.07. N.E. (+ FAB): 754 (M⁺ + 1), 698, 338, 267.

10

20

30

40

50

【 0 7 4 9 】

(3S,4R,S) N- (N-アセチル- (S) - (O-第三級ブチルチロシニル) - (S) -バリニル- (S) -アラニニル) -3-アミノ-4-ヒドロキシ-4- (2- (4-メトキシベンゾキサゾリル)) ブタン酸t-ブチル (67b) を、67aについて記述した方法に従って調製して、白色の微粉末として、表題化合物1.05 g (94%) を得た。

【 0 7 5 0 】

【 化 3 4 5 】

融点: 210-213°C (dec); IR (KBr): 3284, 2977, 1736, 1691, 1632, 1536, 1505, 1452, 1392, 1367, 1258, 1236, 1161, 1091; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 8.20-7.75 (4H, m), 7.40-7.10 (4H, m), 7.00-6.80 (2H, m), 6.45, 6.34 (2H, 2 x d, J = 5.3, J = 5.0), 5.00-4.10 (5H, m), 4.00, 3.99 (3H, 2 x s), 3.00-2.25 (4H, m), 1.95 (3H, m), 1.78 (3H, s), 0.99-0.80 (27H, m); C₃₄H₄₄N₄O₆ 554.0 計算値: C, 61.40; H, 7.40; N, 9.18. 実測値: C, 61.58; H, 7.38; N, 8.91. M.S. (+ FAB): 754 (M⁺ + 1, 30%), 72 (100%).

10

【 0 7 5 1 】

(3S) N- (N-アセチル- (S) - (O-第三級ブチルチロシニル) - (S) -バリニル- (S) -アラニニル) -3-アミノ-4- (2- (7-メトキシベンゾキサゾリル)) -4-オキソブタン酸t-ブチル (68a)。アルコール67a (641.0mg, 0.85mmol) の塩化メチレン (46.0ml) の攪拌懸濁液に、Dess-Martin試薬 (1.082g, 2.55mmol) (Irelandら、J.Org.Chem., 58, 2899ページ (1993年); Dessら、J.Org.Chem., 48, 4155~4156頁 (1983年)) を添加した。得られた混合物を、飽和チオ硫酸ナトリウム: 飽和重炭酸ナトリウム (1: 1, 86.0ml) と酢酸エチル (86.0ml) との間で分配する前に、1時間攪拌した。得られた有機層を、飽和チオ硫酸ナトリウム: 飽和重炭酸ナトリウム (1: 1)、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで順に洗浄した。この有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして真空下にて濃縮して、粗生成物660.0mgを得た。フラッシュクロマトグラフィー (94: 6の塩化メチレン/メタノール) により、白色の固体として、表題化合物636.0mg (100%) を得た。

20

【 0 7 5 2 】

【 化 3 4 6 】

融点: 209°C (dec); IR (KBr): 3295, 3294, 2977, 1722, 1641, 1535, 1505, 1161; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.13-8.16 (1H, m), 7.97-7.62 (2H, m), 7.49-7.34 (3H, m), 7.08-6.95 (2H, m), 6.89-6.73 (2H, m), 5.31-5.68 (2H, m), 5.16-4.86 (2H, m), 4.53 (1H, brt), 4.03 (3H, s), 3.16-2.84 (4H, m), 2.11-1.84 (4H, m), 1.66-1.14 (21H, m), 0.92-0.78 (6H, m); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 186.28, 173.39, 171.90, 171.19, 171.03, 169.89, 156.43, 154.75, 146.92, 142.88, 140.98, 132.31, 130.54, 126.98, 126.73, 114.95, 111.42, 82.64, 78.71, 56.32, 57.20, 54.91, 53.47, 48.77, 39.43, 38.15, 32.79, 29.44, 28.60, 23.55, 20.27, 19.78, 18.34. M.S. (+ FAB): 752 (M⁺ + 1), 594, 536, 265.

30

【 0 7 5 3 】

(3S) N- (N-アセチル- (S) - (O-第三級ブチルチロシニル) - (S) -バリニル- (S) -アラニニル) -3-アミノ-4- (2- (4-メトキシベンゾキサゾリル)) -4-オキソブタン酸t-ブチル (68b) を、ケトン68aについて記述した方法に従って調製して、白色の固体として、表題化合物420mg (55%) を得た。

40

【 0 7 5 4 】

【 化 3 4 7 】

融点 211-213°C (940); $[\alpha]_D^{25}$ -23.9° (c 0.82, 2-4); IR (KBr) 3277, 3075, 1723, 1690, 1632, 1530, 1506, 1392, 1366, 1269, 1234, 1150, 1094; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.15 (1H, brs), 7.7 (2H, brs), 7.46 (1H, d, $J = 8.3$), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$), 7.10 (1H, brs), 7.02 (2H, d, $J = 8.3$), 5.83 (3H, m), 5.74 (3H, q, $J = 6.9$), 5.00 (2H, m), 4.51 (1H, t, $J = 7.8$), 4.07 (3H, m), 3.20-2.95 (4H, m), 2.00 (4H, s), 1.42 (3H, d, $J = 6.4$), 1.35 (9H, s), 1.23 (9H, s), 0.86 (6H, d, $J = 6.7$). M.S. (+ FAB): 752 (M^+), 72 (100).

【 0 7 5 5 】

(3S)-N-(N-アセチル-(S)-チロシニル-(S)-バリニル-(S)-アラニニル)-3-アミノ-4-(2-(7-メトキシベンゾキサゾリル))-4-オキソブタノエート (69a; R)。エステル 68a (600.0mg, 0.80mmol) の塩化メチレン/トリフルオロ酢酸 1 : 1 混合物 (65.0ml) の溶液を、乾燥 N_2 雰囲気下にて、1時間攪拌した。次いで、この溶液を真空下で濃縮し、エーテルに溶解し、再び濃縮した。この工程を6回繰り返したところ、オフホワイトの固体として、粗生成物が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (95 : 5 ~ 80 : 20の勾配の塩化メチレン/メタノール) により、白色の吸湿性固体として、表題化合物420.8mg (83%) を得た。この生成物は、 CD_3OD 中では、ケト形態 (c 50%) およびそのアシルオキシケト形態 (C-4での2つの異性体、c 50%) からなる3種の異性体の混合物として存在していた。

【 0 7 5 6 】

【 化 3 4 8 】

融点 250-252°C (940); $[\alpha]_D^{25}$ -33.2° (c 0.37, 2-4); IR (KBr) 3300, 1715, 1650, 1630, 1591, 1517, 1304; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 7.46-7.19 (2H, m), 7.15-6.91 (3H, m), 6.70-6.59 (2H, m), 5.62-5.49 (2H, m), 5.00-4.72 (1H, obscured m), 4.69-4.51 (1H, m), 4.49-4.08 (2H, m), 4.05-3.89 (3H, m), 3.15-2.87 (4H, m), 2.05-1.79 (4H, m), 1.41-1.11, 1.05-0.79 (9H, 2 x m), $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{10}$, 540.54; 元素分析: 計算値: C, 53.67; H, 4.25; N, 10.10, 実測値: C, 53.76; H, 5.56; N, 10.20. M.S. (+ FAB): 540 (M^+), 415, 147.

【 0 7 5 7 】

(3S)-N-(N-アセチル-(S)-チロシニル-(S)-バリニル-(S)-アラニニル)-3-アミノ-4-(2-(4-メトキシベンゾキサゾリル))-4-オキソブタン酸t-ブチル (69b; S) を、酸 69aについて記述した方法に従って調製して、吸湿性の表題化合物252mg (96%) を得た。この生成物は、 CD_3OD 中では、ケト形態およびそのアシルオキシケタール形態 (C-4における2個の異性体) からなる3種の異性体の混合物として存在していた。この生成物は、d-6DMSOでは、単一の異性体として存在していた。

【 0 7 5 8 】

【 化 3 4 9 】

融点 200-203°C (940); $[\alpha]_D^{25}$ -39.0° (c 0.24, 2-4); IR (KBr) 3289, 2960, 1718, 1713, 1650, 1634, 1546, 1517, 1506, 1461, 1453, 1393, 1369, 1260, 1236, 1174, 1082; $^1\text{H-NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 9.20 (1H, brs), 8.71 (1H, d, $J = 8.2$), 8.10 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 9.7$), 7.51 (1H, t, $J = 8.2$), 7.46 (1H, d, $J = 8.2$), 7.08 (3H, m), 6.65 (2H, d, $J = 8.3$), 5.50 (1H, q, $J = 6.2$), 4.50 (1H, m), 4.37 (1H, m), 4.26 (1H, m), 4.05 (3H, s), 3.09-2.77 (4H, m), 1.94 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.23 (9H, d, $J = 7.0$), 0.82 (6H, s), $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{10}$, 640.58; 元素分析: 計算値: C, 55.85; H, 6.05; N, 10.51, 実測値: C, 55.21; H, 5.69; N, 10.13. M.S. (+ FAB): 640 (M^+), 224, 107 (100).

【 0 7 5 9 】

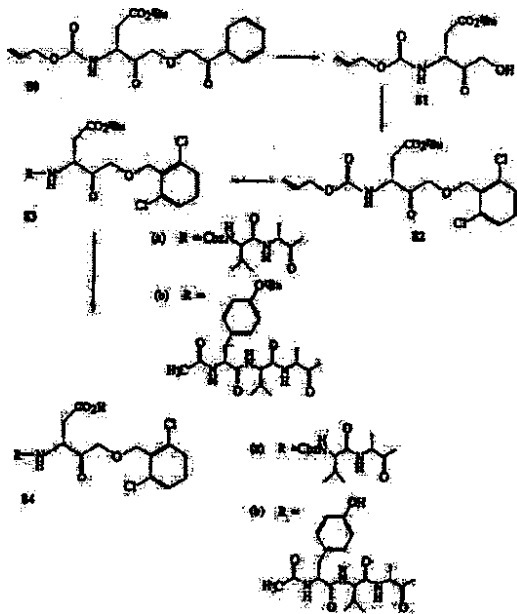
【 化 3 5 0 】

10

20

30

40



10

【 0 7 6 0 】

(3S) N-(アリルオキシカルボニル)-3-アミノ-4-オキソ-5-(1,2-ジオキソ-2-フェニルエチルオキシ)ペンタン酸t-ブチル(80)。(3S) N-(アリルオキシカルボニル)-3-アミノ-5-ブロモ-4-オキソペンタン酸t-ブチル(WO 93 16710)(2.17 g、6.20mmol)のジメチルホルムアミド(30ml)の攪拌溶液に、フッ化カリウム(792mg、13.6mmol)に次いでベンゾイルギ酸(1.02 g、6.82mmol)を添加した。この混合物を140分間攪拌し、水(50ml)で反応停止し、そして酢酸エチル(2×50ml)で抽出した。これらの組み合わせた有機抽出物を、水(4×50ml)で、次いでブライン(50ml)で洗浄した。これらを乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮すると、オイルが得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の20~45%の酢酸エチル)により精製すると、無色のオイル2.44 g(94%)が得られた。

20

【 0 7 6 1 】

【 化 3 5 1 】

$[\alpha]_D^{25} -15.0^\circ (c=1.0, CH_2Cl_2)$
 IR (KBr): 3389, 2981, 2938, 1752, 1740, 1726, 1722, 1512, 1369, 1285, 1277, 1057, 991, 978.
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.15 (2H, m), 7.66 (1H, m), 7.53 (2H, m), 5.90 (2H, m), 5.33 (2H, m), 5.21 (2H, d, J = 16.9), 5.18 (2H, d, J = 16.9), 4.63 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J = 17.3, 4.5), 2.74 (1H, dd, J = 17.9, 4.9), 1.44 (9H, s). MS (CI, +) 420 (M⁺, 1.20%), 364 (100).

30

【 0 7 6 2 】

(3S) N-(アリルオキシカルボニル)-3-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソペンタン酸t-ブチル(81)。エステル80(2.40g、5.71mmol)、テトラヒドロフラン(200ml)および1M重炭酸ナトリウム水溶液(200ml)の混合物を、室温で18時間にわたって、激しく攪拌した。層分離し、その水性部分を酢酸エチル(100ml)で抽出した。これらの組み合わせた有機抽出物を、ブライン(100ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮した。この残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の10~60%の酢酸エチル)により精製すると、淡黄色のオイル1.48 g(90%)が得られた。

40

【 0 7 6 3 】

【 化 3 5 2 】

$[\alpha]_D^{25} = -5.9^\circ$ (c 1.06, CH₂Cl₂); IR (KBr) 3345, 2981, 2936, 1739, 1725, 1712, 1692, 1515, 1360, 1259, 1150, 1051; ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.92 (2H, m), 5.30 (2H, m), 4.36-4.69 (5H, m), 3.05 (1H, dd, $J = 17.4, 4.3$), 2.93 (1H, t), 2.70 (1H, dd, $J = 17.4, 4.9$), 1.43 (5H, m). C₁₈H₁₉N₃O₅ 計算値: C, 53.51; H, 4.43; N, 8.80. 測定値: C, 53.61; H, 4.71; N, 8.73. MS (ESI) m/z 320 (M⁺), 232 (100).

【0764】

(3S)-N-(アリルオキシカルボニル)-3-アミノ-5-(2,6-ジクロロフェニルメトキシ)-4-オキソペンタン酸t-ブチル(82)。アルコール81(1.44 g、5.01mmol)、ヨウ化2,6-ジクロロベンジル(Abrahamら、J.Chem.Soc., 1605~1607ページ(1936年))(4.31 g、15.0mmol)、酸化銀(2.32 g、10.0mmol)およびジクロロメタン(25 ml)の攪拌混合物を、還流状態にて45時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、次いで、水(50ml)で希釈し、次いで、酢酸エチル(50ml、25ml)で抽出した。この有機層を、水(50ml)、次いでブライン(50ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮した。この残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中の10~100%の酢酸エチル)により精製すると、無色のオイル1.65 g(74%)が得られた。

【0765】

【化353】

$[\alpha]_D^{25} = +8.3^\circ$ (c 1.12, CH₂Cl₂); IR (KBr) 3339, 2980, 2935, 1724, 1712, 1583, 1438, 1350, 1246, 1156, 1106, 770; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.33 (2H, m), 7.22 (1H, dd), 6.92 (2H, m), 5.28 (2H, m), 4.87 (2H, m), 4.67 (1H, m), 4.58 (2H, br-d), 4.56 (1H, d, $J = 16.9$), 4.31 (1H, d, $J = 16.9$), 3.04 (1H, dd, $J = 16.7, 4.5$), 2.77 (1H, dd, $J = 16.7, 4.3$), 2.40 (5H, s); C₂₀H₁₇Cl₂N₃O₅ 計算値: C, 53.28; H, 3.70; N, 8.11. 測定値: C, 53.25; H, 3.62; N, 8.98. MS (ESI) m/z 446 (M⁺), 274, 230 (100).

【0766】

(3R,S)-N-[N-フェニルメチルオキシカルボニルパラニニルアラニニル]-3-アミノ-5-(2,6-ジクロロフェニルメチルオキシ)-4-オキソペンタン酸t-ブチル(83a)。N-フェニルメチルオキシカルボニルパリニルアラニン(637mg、1.98ml)のテトラヒドロフラン(40ml)および水(1ml)の攪拌溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(379g、1.98mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(486mg、3.60mmol)を添加した。この混合物を15分間攪拌し、次いで、エーテル82(802mg、1.80mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(約5mg)を添加した。次いで、20分間にわたって、トリブチルスズハイドライド(785mg、725 μ l、2.70mmol)を滴下し、得られた溶液を3.75時間攪拌し、次いで、1Mの塩酸(50ml)で反応停止した。この混合物を酢酸エチルで2回抽出した。これらの組み合わせた有機抽出物を、1Mの塩酸で洗浄し、重炭酸ナトリウム水溶液、水に次いでブラインで2回洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして濃縮した。この残留物をフラッシュクロマトグラフィー(10~30%の酢酸エチル-ジクロロメタン)により精製すると、淡黄色の固体941mg(79%)が得られた。

【0767】

【化354】

融点: 148-52°C; IR (KBr) 3287, 3070, 1730, 1691, 1641, 1536, 1369, 1269, 1247, 1156; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.33 (2H, m), 7.23 (1H, dd), 6.61 (1H, br, d), 5.42 (1H, br, d), 5.11 (2H, m), 4.85 (3H, m), 4.50 (1H, m), 4.40 (1H, d, $J = 16.9$), 4.26 (1H, d, $J = 16.9$), 4.02 (1H, m), 2.99 (1H, dd, $J = 16.8, 4.7$), 2.73 (1H, dd, $J = 16.8, 5.0$), 2.09 (1H, m), 1.37 (12H, m), 0.98 (3H, d, $J = 6.9$), 0.91 (3H, d, $J = 6.8$). C₂₈H₃₁Cl₂N₃O₅ 計算値: C, 57.25; H, 5.23; Cl, 10.57; N, 6.96. 測定値: C, 57.28; H, 5.23; Cl, 10.56; N, 6.95. MS (ESI) m/z 567 (M⁺, 1), 566 (2), 159 (25), 91 (100).

10

20

30

40

50

【化 3 5 5】

10

20

【化 3 5 6】

30

【化 3 5 7】

40

【化 3 5 8】

22e, 54b, 54j, 54k, 57b, 85, 86, 87, 88, 89,
90, 91, 92, 98, 102a-c, 106a-c, 108a-c, 114a, 114b,
115, 121, 125a, 125b, 126, 127, 128, 129, 130, 131,
132a, 132b, 133, 135a, 135b, 136, 137, 138, 139, 140,
141, 142, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152,
153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163

【 0 7 7 6 】

について、決定した。化合物22e、54b、54j、54kおよび57bの構造は、実施例 5 に示されている。他の化合物の構造は、実施例 7 に示す。

【 0 7 7 7 】

10

【 化 3 5 9 】

化合物	IV- 7-21 K _i (nM)	細胞 IC ₅₀ (nM)
22e	0.19	>20
54b		20
54j		10
54k		6.6
57b		2.2
85	0.0035	9.8

20

【 0 7 7 8 】

【 化 3 6 0 】

86	0.175	4.0
87	7.2	35.0
88	0.9	
89	0.018	
90	0.42	6.2
91	0.26	>25
92	3.8	
98	0.535	4.0
102a		4.0
102b	0.29	1.75
102c	0.68	
106a	2.3	30.0
106b	0.2	2.9
106c	3.8	>30.0
108a		17.5
108b	0.4	25.0
108c	0.43	
114a	0.12	3.8
114b	3.7	
115	0.345	6.0
121	4.3	
125a	0.39	>30.0
125b	0.060	0.30
126	0.46	1.5
127	0.39	8.0
128	0.04	7.5
129	0.59	25.0
130		1.20
131	12.0	30.0
132a	5.0	>30.0
132b	12.5	
133	50.0	>30.0
135a	0.090	0.90
135b	0.32	0.95

30

40

【 0 7 7 9 】

50

【化 3 6 1】

136		1.0
137	0.04	0.25
138		0.375
139	0.350	2.0
140	0.87	30.0
141	0.670	
142		1.75
144	0.32	20.0
145	0.34	8.5
146	0.36	3.8
147	0.26	8.5
148	5.3	30.0
149	14.0	30.0
150	10.0	30.0
151	13.0	30.0
152	8.8	
153	0.24	
154	0.042	2.4
155	0.023	
156	0.001	2.7
157	0.26	
158	1.1	
159	0.0017	8.0
160	0.145	2.25
161	0.011	
162	0.0025	
163	0.0028	1.2

10

20

【 0 7 8 0 】

実施例 7 化合物

【 0 7 8 1 】

【化 3 6 2】

126, 127, 128, 129, 135a, 135b, 137
 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154,
 155, 156, 157, 159, 160, 162, 163

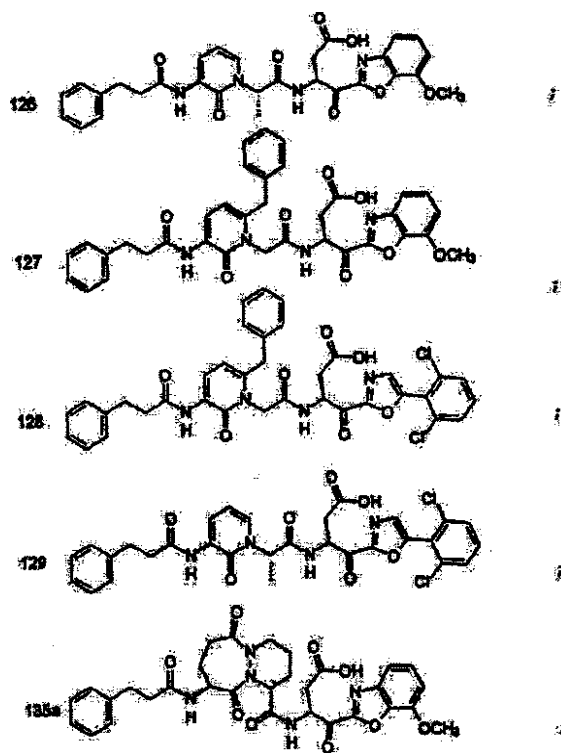
30

【 0 7 8 2 】

を、69aの合成に用いた方法と類似の方法により、合成した。

【 0 7 8 3 】

【化 3 6 3】

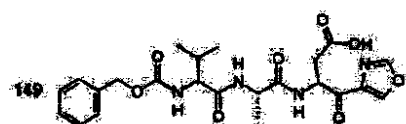
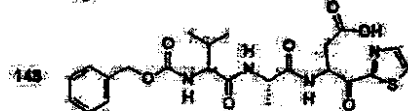
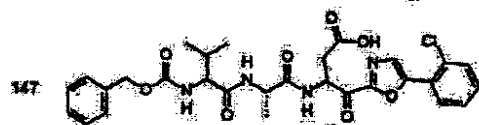
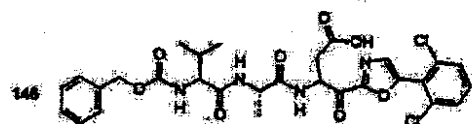
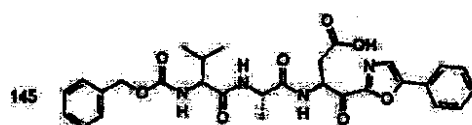
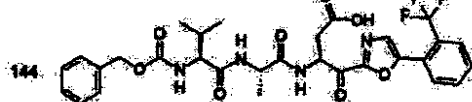
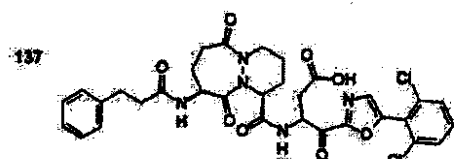
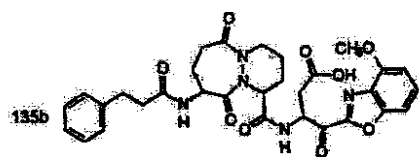


10

20

【 0 7 8 4 】

【 化 3 6 4 】



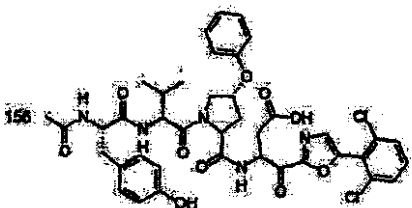
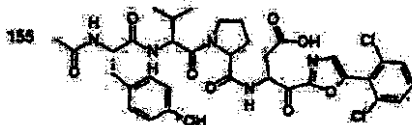
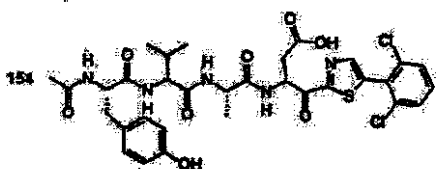
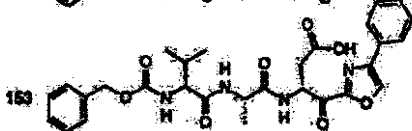
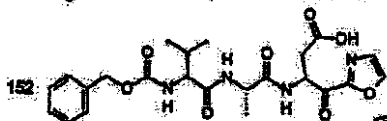
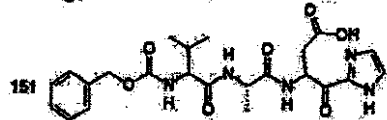
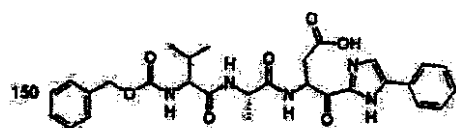
【 0 7 8 5 】

【 化 3 6 5 】

10

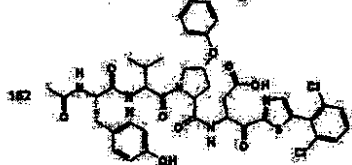
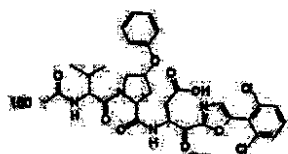
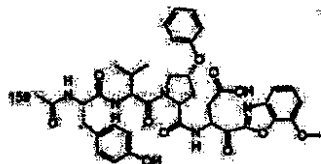
20

30



【 0 7 8 6 】

【 化 3 6 6 】



【 0 7 8 7 】

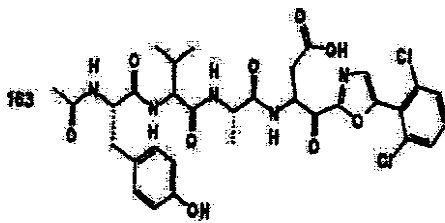
【 化 3 6 7 】

10

20

30

40



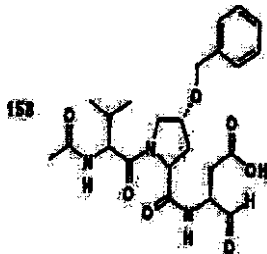
【 0 7 8 8 】

化合物158を、(K)の合成に用いた方法と類似の方法により、合成した。

【 0 7 8 9 】

【 化 3 6 8 】

10



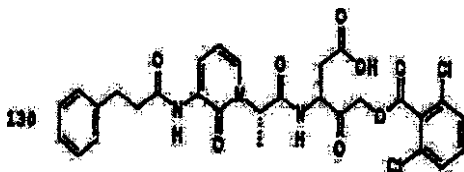
【 0 7 9 0 】

化合物130を、56bの合成に用いた方法と類似の方法により、合成した。

【 0 7 9 1 】

【 化 3 6 9 】

20



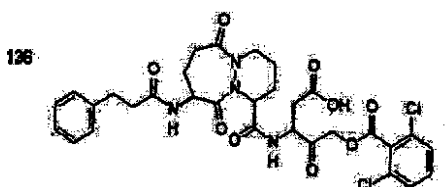
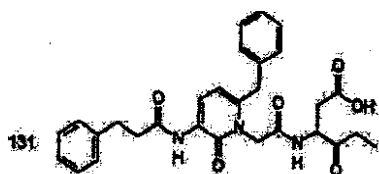
【 0 7 9 2 】

化合物131、136、138および142を、57bの合成に用いた方法と類似の方法により、合成した。

【 0 7 9 3 】

【 化 3 7 0 】

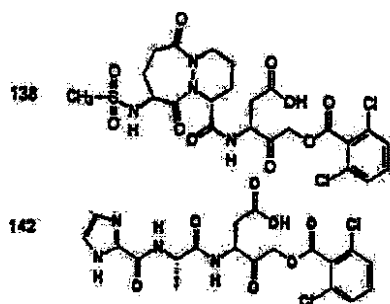
30



【 0 7 9 4 】

【 化 3 7 1 】

40

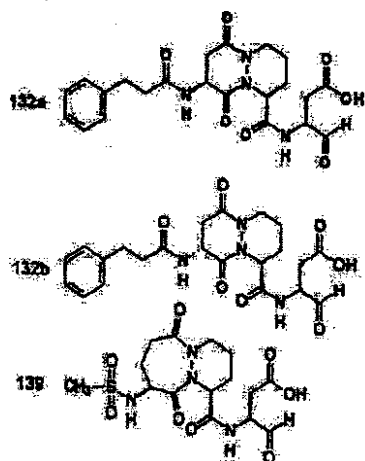


【 0 7 9 5 】

化合物132a、132b、139、140および141を、47aの合成に用いた方法と類似の方法により、
合成した。化合物140の出発物質は、以下に記述のようにして得た：Roblら、J. Am. Chem. Soc.、116、2348～2355ページ（1994年）。化合物141の出発物質は、以下に記述のようにして得た：Wyvrattら、Pept. Struct. Funct. Proc.（8th Am. Pept. Symp.）、（1983年）または米国特許第4415496号。

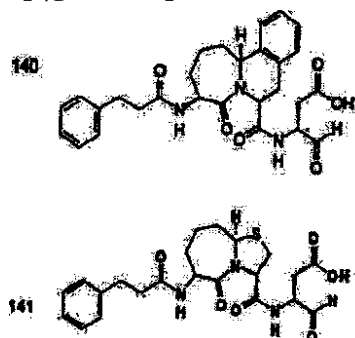
【 0 7 9 6 】

【 化 3 7 2 】



【 0 7 9 7 】

【 化 3 7 3 】

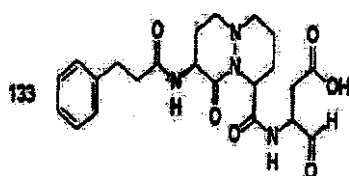


【 0 7 9 8 】

化合物133を、47bの合成に用いた方法と類似の方法により、合成した。

【 0 7 9 9 】

【 化 3 7 4 】

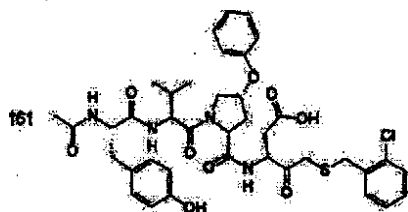


【 0 8 0 0 】

化合物161を、125aの合成に用いた方法と類似の方法により、合成した。

【 0 8 0 1 】

【 化 3 7 5 】



【 0 8 0 2 】

化合物22e、54b、54j、54kおよび57bを、実施例5に記述のようにして、合成した。化合物

10

【 0 8 0 3 】

【 化 3 7 6 】

85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93,
102a, 102b, 102c, 106a, 106b, 106c, 108a, 108b, 108c,
114a, 114b, 115, 121, 125a, 125b

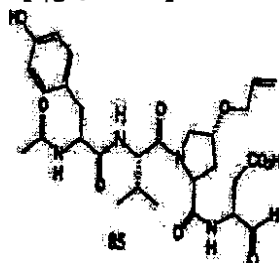
【 0 8 0 4 】

を、以下のようにして合成した。

【 0 8 0 5 】

【 化 3 7 7 】

20



【 0 8 0 6 】

N-(N-アセチルチロシニルバリニル-(4(R)-アリルオキシプロリニル))-3(S)-アミノ-4-オキソブタン酸(85)。工程A . N-第三級ブトキシカルボニル-4(R)-アリルオキシプロリン。60%水素化ナトリウム(3.36 g、84mmol)の無水テトラヒドロフラン100mlの溶液に、N-第三級ブトキシカルボニル(4R)-ヒドロキシプロリン(9.25 g、40ml)を添加し、室温で2時間攪拌した。この混合物に臭化アリル(6.9ml、80mmol)を添加し、6時間還流した。この混合物を、氷片の添加により反応停止し、次いで、追加の水を添加して、この混合物をヘキサンで洗浄した。この水層を10%硫酸水素ナトリウムで酸性化し、そして酢酸エチル(2×150ml)で抽出した。これらの組み合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、さらに精製することなく、表題生成物5 gを得た。

30

【 0 8 0 7 】

【 化 3 7 8 】

40

¹H NMR (CDCl₃, 室温) δ 5.92-5.82 (1H, m), 5.3-5.14 (2H, m), 4.5-4.31 (1H, m), 4.16-4.05 (1H, m), 4.04-3.9 (1H, m), 3.79-3.5 (3H, m), 2.43-2.2 (1.5H, m), 2.15-2.10 (0.5H, m), 1.45 (4.5H, s), 1.35 (4.5H, s).

【 0 8 0 8 】

工程B . 4(R)-アリルオキシプロリンメチルエステル塩酸塩。N-第三級ブトキシ-4(R)-アリルオキシプロリン(5 g、18.4mmol)を、飽和メタノール性塩酸50mlにて、6時間還流した。この混合物を真空下にて蒸発して、表題化合物として、黄色のゴム状物3.78 gを得た。

50

【 0 8 0 9 】

【 化 3 7 9 】

¹H NMR (CDCl₃) δ 5.83-5.72 (1H, m), 5.24-5.14 (1H, d), 5.13-5.06 (1H, d), 4.55-4.3 (2H, m), 4.25-4.15 (1H, m), 3.9 (1.5H, m), 3.75 (1.5H, m), 3.7-3.28 (3H, m), 2.45-2.32 (1H, m), 2.3-2.05 (1H, m).

【 0 8 1 0 】

工程 C . N-アセチルチロシニルバリニル- (4 (R) -アリルオキシプロリン) メチルエステル. 4 (R) -アリルオキシプロリンメチルエステル塩酸塩 (1.05 g、4.75mmol) および N-アセチル-Tyr-Val-OH (1.68 g、5.21mmol) を、ジクロロメタンおよびジメチルホルムアミドの 1 : 1 混合物 10ml に溶解し、そして 0 °C まで冷却した。この冷却混合物に、ジソプロピルエチルアミン (1 ml、5.93mmol) を添加し、続いて、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.769 g、5.69mmol) および 1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.18 g、6.2mmol) を添加した。2 時間撹拌した後、この混合物を室温まで暖め、そして 16 時間撹拌した。この反応系を酢酸エチル 150ml に注ぎ、そして各 50ml の水、10% 硫酸水素ナトリウムおよび 10% 重炭酸ナトリウムで洗浄した。この有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、淡黄色の固体を得た。これをジクロロメタン/メタノール/ピリジン (100 : 3 : 0.5) で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 780mg を得た。

【 0 8 1 1 】

【 化 3 8 0 】

¹H NMR (CD₃CO₂D) δ 7.02-6.96 (2H, d), 6.67-6.63 (2H, d), 5.95-5.85 (1H, m), 5.34-5.27 (1H, d), 5.16-5.13 (1H, d), 4.53-4.38 (3H, m), 4.28-4.22 (1H, m), 4.12-3.97 (3H, m), 3.82-3.73 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.04-2.88 (2H, m), 2.85-2.72 (2H, m), 2.45-2.34 (1H, m), 2.08-1.95 (2H, m), 1.92 (3H, s), 2.00-0.92 (6H, 2 x d).

【 0 8 1 2 】

工程 D . N- (N-アセチルチロシニルバリニル- (4 (R) -アリルオキシプロリニル)) -3 (S) -アミノ-4-オキソブタン酸第三級ブチルエステルセミカルバゾン. N-アセチルチロシニルバリニル- (4-アリルオキシプロリン) メチルエステル (770mg、1.57mmol) を、テトラヒドロフラン 20ml およびメタノール 4 ml に溶解した。この混合物に水酸化リチウム (145mg、3.46mmol) を添加し、室温で撹拌した。2 時間後、10% 塩化水素 1 ml を添加し、この混合物を真空下にて蒸発させて、固体残留物を得、次いで、水 5 ml と酢酸エチル 50ml の間で分配し、その有機層を分離して、真空下にて蒸発させて、酸 430mg を得、これを直ちに次の工程で使用した。N-アセチルチロシニルバリニル-4-アリルオキシプロリン (420mg、0.88mmol) および 3-アミノ-4-オキソ酪酸第三級ブチルエステルセミカルバゾン (184mg、0.8mol、Graybill ら、Int.J.Protein Res.、44、173 ~ 82 ページ (1994 年)) により、白色の非晶質固体として、表題化合物 100mg (20%) を得た。

【 0 8 1 3 】

【 化 3 8 1 】

¹H NMR (CD₃CO₂D) δ 7.24-7.2 (1H, m), 7.04-6.97 (2H, d), 6.73-6.65 (2H, d), 5.98-5.86 (1H, m), 5.35-5.24 (1H, d), 5.17-5.12 (1H, m), 4.12-3.98 (2H, m), 3.72-3.67 (1H, m), 2.95-2.92 (3H, m), 2.38-2.22 (1H, m), 2.1-2.02 (2H, m), 1.92 (3H, s), 0.88-0.89 (6H, 2 x d).

【 0 8 1 4 】

工程 E . N- (N-アセチルチロシニルバリニル- (4 (R) -アリルオキシプロリニル)) -3 (S) -アミノ-4-オキソブタン酸 (85). N- (N-アセチルチロシニルバリニル- (4 (R) -アリルオキシプロリニル)) -3 (S) -アミノ-4-オキソブタン酸第三級ブチルエステルセミ

10

20

30

40

50

カルバゾン（100mg）を、上記のように脱保護して（実施例3、化合物K、工程C）、表題化合物44.2mg（53%）を得た。

【0815】

【化382】

¹H NMR (CD₃COO) δ: 7.04-6.97 (2H, d), 6.72-6.63 (2H, d), 5.87-5.86 (1H, m), 5.32-5.25 (1H, d), 5.17-5.12 (1H, d), 4.53-4.40 (2H, m), 4.30-4.13 (2H, m), 4.12-3.96 (2H, m), 3.75-3.68 (1H, m), 2.99-2.93 (1H, m), 2.79-2.70 (1H, m), 2.70-2.40 (2H, m), 2.35-2.30 (1H, m), 2.17-2.05 (2H, m), 1.92 (2H, s), 0.98-0.86 (6H, 2 x d).

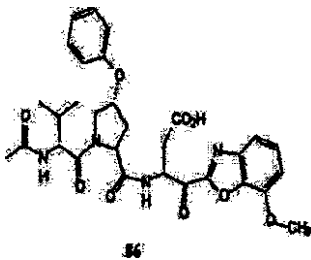
10

【0816】

化合物86および87を、実施例5の69aの合成について記述した方法と類似の方法により、調製した。

【0817】

【化383】



20

【0818】

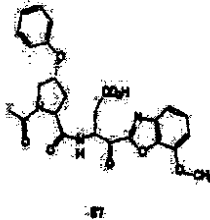
N-アセチル-(S)-バリニル-(4-(S)-フェノキシ)プロリニル-3-(S)-アミノ-4-(7-メトキシベンゾキサゾール-2-イル)-4-オキソブタン酸(86)。N-アセチル-(S)-バリニル-(S)-(4-(S)-フェノキシ)プロリンを、白色の粉末として、86に転化した。

【0819】

【化384】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.75 (d, 1H), 7.6-7.2 (m, 4H), 7.0-6.8 (m, 4H), 5.5 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.5 (t, 1H), 4.29 (t, 1H), 4.0 (m, 3H), 4.0-3.8 (m, 2H), 3.0-2.8 (dd, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.95-1.8 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.0-0.7 (dd, 6H).

30



【0820】

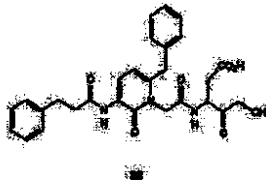
N-アセチル(4-(R)-フェノキシ)プロリニル-3-(S)-アミノ-4-(7-メトキシベンゾキサゾール-2-イル)-4-オキソブタン酸(87)。N-アセチル-(S)-(4-(S)-フェノキシ)プロリンを、白色の粉末として、87に転化した。

40

【0821】

【化385】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.1 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.6-7.3 (m, 4H), 7.0-6.9 (m, 6H), 5.55 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.56 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.0 (m, 3H), 3.9 (dd, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.4-2.9 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.3-2.2 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.95 and 1.79 (2 x m, 3H), 0.95 (dd, 3H).



10

【 0 8 2 2 】

N-2-(6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル)アセチル-3(S)-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソペンタン酸(88)。N-2-(6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニル)アミノ-1-ピリジル)アセチル-3(S)-アミノ-5-ヒドロキシ-4-オキソペンタン酸第三級ブチルエステルを、83aの合成について記述した方法に従って、52bおよび81から調製して、白色の固体として得た(45%)。

【 0 8 2 3 】

【 化 3 8 6 】

¹H NMR (CDCl₃) δ:

8.40 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.4-7.1 (m, 11H), 6.38 (s, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.65-4.5 (q, 2H), 4.4-4.3 (dd, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.9 (dd, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.55 (dd, 1H), 1.33 (s, 3H).

【 0 8 2 4 】

得られた生成物を、実施例5、化合物84aに記述の方法により、88に転化して、白色の固体として、表題化合物(42%)を得た。

【 0 8 2 5 】

【 化 3 8 7 】

¹H NMR (CDCl₃) δ:

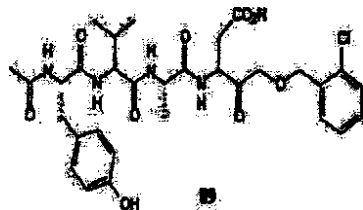
8.5 (d, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.4-7.1 (m, 11H), 6.2 (d, 1H), 4.9-4.8 (m, 2H), 4.6-4.4 (m, 2H), 4.3 (dd, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.9 (t, 1H), 3.05 (t, 2H), 2.8-2.6 (m, 3H).

【 0 8 2 6 】

化合物89および90を、実施例5の84aの調製について記述した方法により、調製した。

【 0 8 2 7 】

【 化 3 8 8 】



40

【 0 8 2 8 】

N-アセチル-(S)-チロシニル-(S)-バリニル-(S)-アラニニル-3(S)-アミノ-5-(2-クロロベンジルオキシ)-4-オキソペンタン酸(89)を、Ac-Tyr-Val-Ala-OHおよび(3S)-N-(アリルオキシカルボニル)-3-アミノ-5-(2-クロロフェニルメトキシ)-4-オキソペンタン酸t-ブチル(82と類似の方法により調製した)から調製して、白色の固体を得た。

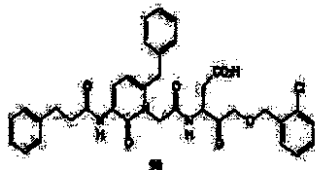
【 0 8 2 9 】

50

【化 3 8 9】

¹H NMR (DMSO-*d*₆)

δ) 8.15(s, 1H), 8.5(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.55-7.2(m, 4H), 7.0(d, 1H), 6.6(d, 2H), 4.5-4.3(m, 4H), 4.3-4.1(m, 2H), 3.9(d, 1H), 2.76(dd, 1H), 2.7-2.5(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.75(s, 3H), 1.2(d, 3H), 0.9-0.7(dd, 6H)



10

【 0 8 3 0】

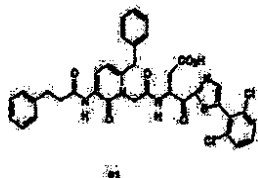
N-2- (6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル) アセチル-3-アミノ-5- (2-クロロベンジルオキシ) -4-オキソペンタン酸 (90) を、52bおよび (3S) N- (アリルオキシカルボニル) -3-アミノ-5- (2-クロロフェニルメトキシ) -4-オキソペンタン酸t-ブチル (82と類似の方法により調製した) から調製して、白色の固体を得た。

【 0 8 3 1】

【化 3 9 0】

¹H NMR (DMSO-*d*₆)

δ) 8.21(s, 1H), 8.75(d, 1H), 7.7-7.1(m, 14H), 6.4(d, 1H), 4.65(d, 6H), 4.56(s, 1H), 4.6-4.35(dd, 1H), 3.9(s, 2H), 2.9-2.6(m, 6H)



20

【 0 8 3 2】

N-2- (6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニル) アミノ-1-ピリジル) アセチル-3 (S) -アミノ-5- (5- (2,6-ジクロロフェニル) チアゾール-2-イル) -4-オキソペンタン酸 (91) を、69aの調製について記述したようにして、52bおよび3- (アリルオキシカルボニル) アミノ-4- [(2,6-ジクロロフェニル) チアゾール-2-イル] -4-ヒドロキシ酪酸第三級ブチルエステル (99) から調製して、オフホワイトの粉末を得た。

30

【 0 8 3 3】

【化 3 9 1】

¹H NMR (DMSO-*d*₆)

δ) 9.32(s, 1H), 9.05(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.18(d, 1H), 7.7(d, 1H), 7.5(d, 1H), 7.4-7.1(m, 11H), 6.1(d, 1H), 5.64(m, 1H), 4.6-4.61(dd, 2H), 3.89(s, 2H), 3.02(m, 1H), 2.9-2.7(m, 4H)



40

【 0 8 3 4】

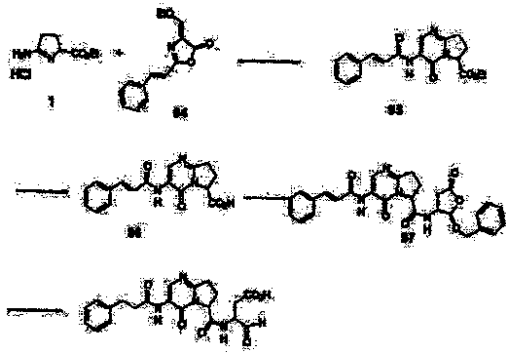
3- (S) - (2- (3 [3- (S) - (4-ヒドロキシフェニル) プロピオニルアミノ] -2-オキソアゼパン-1-イル) アセチルアミノ) -4-オキソ酪酸 (92) を、54aの合成について記述した方法と類似の方法により、2- (3 [3- (S) - (4-ヒドロキシフェニル) プロピオニルアミノ] -2-オキソアゼパン-1-イル) 酢酸およびN-アリルオキシカルボニル-4-アミノ-5-ベンジルオキシ-2-オキソテトラヒドロフラン (Chapman, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 2, 613~18ページ (1992年)) から調製して、白色の固体として、表題化合物を得た。

【 0 8 3 5】

50

【化 3 9 2】

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.10 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.65 (d, 1H), 2.70 (d, 1H), 3.64 (d, 2H), 3.66 (t, 1H), 3.70 (d, 2H), 3.8-4.2 (m, 2H), 3.6 (m, 1H), 5.13 (d, 2H), 7.70 (t, 2H), 7.44 (m, 2H), 1.85-1.40 (m, 8H).



10

【 0 8 3 6】

4-エトキシメチレン-2-スチリル-4H-オキサゾール-5-オン (94) を、Cornforth、The Chemistry of Penicillin、Clarke、Johnson、Robinson、(編) Princeton University Press、804ページ (1949年) に従って、調製した。4-オキソ-3-(3-フェニルアクリロイルアミノ)-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン- (6S) -カルボン酸エチルエステル (95) を、化合物 3 についての実施例 5 の方法により、94 から調製して、表題化合物 4.5 g (30%) を得た。

20

【 0 8 3 7】

【化 3 9 3】

¹H NMR (CD₃OD) δ 1.3 (t, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 5.15 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.95 (s, 1H).

【 0 8 3 8】

4-オキソ-3-(3-フェニルアクリロイルアミノ)-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン- (6S) -カルボン酸 (96)。4-オキソ-3-(3-フェニルアクリロイルアミノ)-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン- (6S) -カルボン酸エチルエステル (95、3.1 g、8.8 mmol) および 1 N 水酸化リチウム水溶液 (8.8 mL、8.8 mmol) のメタノール (10 mL) 中の混合物を、室温で 18 時間撹拌した。この反応系を水で希釈し、そしてエチルエーテルで洗浄した (1 × 20 mL)。この水層を濃塩酸で酸性化した。この固体を濾過により集め、水で洗浄した。この固体を真空下に 50 °C で 18 時間にわたり乾燥して、黄褐色の固体として、表題化合物 2.2 g (75%) を得た。

30

【 0 8 3 9】

【化 3 9 4】

¹H NMR (CD₃OD) δ 2.4 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.4 (m, 3H), 7.6 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.95 (s, 1H).

40

【 0 8 4 0】

4-オキソ-3-(3-フェニルアクリロイルアミノ)-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン- (6S) -カルボン酸 (2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン- (3S) -イル) アミド (97) を、化合物 H の工程 A について実施例 3 で記述した方法により、96 から調製して、ジアステレオマーの混合物として、表題化合物 0.52 g (75%) を得た。

【 0 8 4 1】

【化 3 9 5】

50

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.3-2.7 (m, 3H), 2.9 (dd, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 4.4-4.8 (m, 2H), 4.8 (2 x d, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.55 (2 x m, 1H), 6.6 (2 x d, 1H), 7.4 (m, 6H), 7.55 (m, 4H), 7.65 (2 x d, 1H), 8.0 (m, 2H), 9.2 (s x 2, 1H).

【 0 8 4 2 】

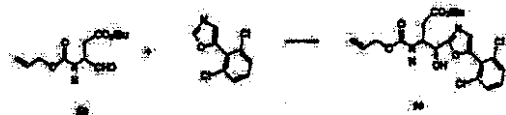
4-オキシ- (3S) - { [4-オキシ-3- (3-フェニルプロピオニルアミノ) -4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン- (6S) -カルボニル] アミノ } -酪酸 (98) を、化合物Hの工程Dについての実施例3の方法により調製して、表題化合物0.13 g (45%) を得た。

【 0 8 4 3 】

【 化 3 9 6 】

10

¹H NMR (CD₃OD) δ 2.35 (m, 1H), 2.45+2.75 (m, 3H), 2.8 (t, 2H), 3.0 (t, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 5.65 (dd, 1H), 5.15 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.3 (m, 4H), 8.8 (s, 1H).



【 0 8 4 4 】

3 (S) - (アリルオキシカルボニル) アミノ-4- [(2,6-ジクロロフェニル) オキサゾール-2-イル] -4 (R,S) -ヒドロキシ酪酸第三級ブチルエステル (99)。5- (2,6-ジクロロフェニル) オキサゾール (2.71 g、12.7mmol ; Tet. Lett. 23、2369ページ (1972年) に記述の方法と類似の方法により調製した) のテトラヒドロフラン (65mL) 溶液を、窒素雰囲気下にて、-78℃まで冷却した。この溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中の1.5M溶液、8.5mL、13.3mmol) を添加し、そして-78℃で30分間撹拌した。臭化マグネシウムエーテレート (etherate) (3.6 g、13.9mmol) を添加し、この溶液を、15分間にわたって-45℃まで暖めた。この反応系を-78℃まで冷却し、テトラヒドロフラン (65mL) 中のアルデヒド58 (3.26 g、12.7mmol ; Graybillら、Int. J. Protein Res., 44、173~182ページ (1993年)) を滴下した。この反応系を25分間撹拌し、次いで、-40℃まで暖めて3時間撹拌し、次いで、室温で1時間撹拌した。この反応を5%のNaHCO₃ (12mL) で停止し、そして3時間撹拌した。このテトラヒドロフランを真空下にて除去し、得られた残留物をジクロロメタンで抽出した。この有機層を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し、濾過し、そして濃縮すると、表題化合物6.14gが得られた。精製により、4.79 g (80%) の99を得た。

【 0 8 4 5 】

【 化 3 9 7 】

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H), 1.7-2.5 (m, 2H), 2.8 (dd, 1H), 3.2, 4.4 (2 x d, 1H), 4.7-4.5 (m, 3H), 5.35-5.1 (m, 2H), 5.6, 5.7 (2 x d, 1H), 6.0-5.8 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.6 (m, 2H).

【 0 8 4 6 】

4-オキシ-3- (3-フェニルプロピオニルアミノ) -4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン- (6S) -カルボン酸 (100)。4-オキシ-3- (3-フェニルアクリロイルアミノ) -4,6,7,8-テトラヒドロピロロ [1,2-a] ピリミジン- (6S) -カルボン酸 (96 ; 2.1 g、6.5 mmol) および炭素上に担持した20%水酸化パラジウム (0.5 g) のメタノール (50mL) 中の混合物を、水素雰囲気下にて4時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、そして濃縮すると、白色の固体として、表題化合物2.1 g (100%) が得られた。

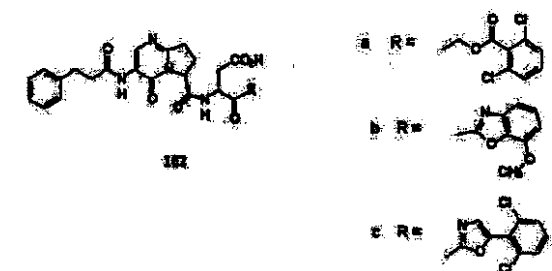
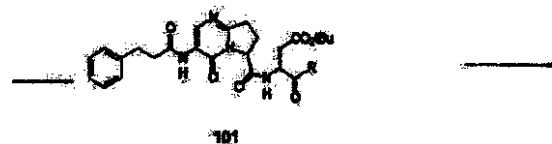
【 0 8 4 7 】

【 化 3 9 8 】

40

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 2.35(m, 1H), 2.65(m, 1H),
2.75(t, 2H), 3.0(t, 2H), 3.1(m, 1H), 3.15(m, 1H),
5.1(dd, 1H), 7.15(m, 1H), 7.25(m, 4H), 8.75(s, 1H)

【 0 8 4 8 】



【 0 8 4 9 】

2,6-ジクロロ安息香酸4-第三級ブトキシカルボニル-2-オキソ-(3S)-{ [4-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-(6S)-カルボニル]アミノ}ブチルエステル(101a)を、化合物56aについての実施例5の方法により調製して、表題化合物0.16g(20%)を得た。

【 0 8 5 0 】

【 化 3 9 9 】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 1.45(b,
9H), 2.3(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.7(m, 3H), 2.95(m, 3H),
4.8(m, 1H), 5.1(m, 1H), 5.2(q, 2H), 7.1(m, 1H),
7.3(m, 4H), 7.4(m, 3H), 8.75(s, 1H).

【 0 8 5 1 】

4-(7-メトキシベンゾキサゾール-2-イル)-4-オキソ-(3S)-{ [4-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-(6S)-カルボニル]アミノ}-酪酸第三級ブチルエステル(101b)。4-ヒドロキシ-4-(7-メトキシベンゾキサゾール-2-イル)-(3S)-{ [4-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-(6S)-カルボニル]アミノ}酪酸第三級ブチルエステルを、化合物67aについての実施例5の方法により、100および66aから調製して、ジアステレオマーの混合物として、生成物0.95g(定量的)を得た。

【 0 8 5 2 】

【 化 4 0 0 】

$^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 1.45(2 x s, 9H), 2.2(2
x m, 1H), 2.35-3.0(m, 9H), 4.0(m, 3H), 4.75(m, 1H),
4.85(m, 1H), 5.05(2 x dd, 1H), 7.1(2 x dd, 1H), 7.15-
7.3(m, 4H), 7.5(2 x t, 1H), 7.8(2 x d, 1H), 8.56(2 x
dd, 1H), 8.7(2 x s, 1H).

【 0 8 5 3 】

得られた生成物を、化合物68aについての実施例5の方法により、101bに転化して、表題化合物0.36g(50%)を得た。

【 0 8 5 4 】

10

20

30

40

50

【化 4 0 1】

¹H-NMR(CD₃CO) δ

2.4(s, 9H), 2.35(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.75(t, 2H),
2.95(t, 2H), 3.09(m, 1H), 3.1(dd, 2H), 3.15(m, 1H),
5.15(dd, 1H), 5.65(t, 1H), 7.1(m, 2H), 7.2(m, 4H),
7.4(m, 2H), 8.7(u, 1H)

【 0 8 5 5】

4-[5-(2,6-ジクロロフェニル)オキサゾール-2-イル]-4-オキソ-(3S)-{[4-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-(6S)-カルボニル]アミノ}-酪酸第三級ブチルエステル(101c)。4-[5-(2,6-ジクロロフェニル)オキサゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-(3S)-{[4-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-(6S)-カルボニル]アミノ}-酪酸第三級ブチルエステルを、化合物67aについての実施例5の方法により、100および99から調製して、ジアステレオマーの混合物として、生成物0.09 g (60%)を得た。

10

【 0 8 5 6】

【化 4 0 2】

¹H-NMR(CD₃CO) δ

1.45(t, 3H), 2.2(m, 1H), 2.5(m, 2H), 2.7(2 x dd, 1H), 2.75(t, 2H),
2.9-3.1(m, 4H), 3.7(m, 1H), 5.1(m, 2H), 7.1(m, 1H),
7.1-7.25(m, 4H), 7.4(t, 1H), 7.5(t, 1H), 8.55(d, 1H),
8.75(s, 1H).

20

【 0 8 5 7】

得られた生成物を、化合物68aについての実施例5の方法により、101cに転化して、表題化合物0.04 g (45%)を得た。

【 0 8 5 8】

【化 4 0 3】

¹H-NMR(CD₃CO) δ

1.4(s, 9H), 2.3(m, 1H), 2.6(m, 1H), 2.75(t, 2H),
2.95(t, 2H), 2.9-3.2(m, 4H), 3.2(dd, 1H), 5.55(t,
1H), 7.1(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.35(m, 1H), 8.75(s,
1H).

30

【 0 8 5 9】

2,6-ジクロロ安息香酸4-カルボキシ-2-オキソ-(3S)-{[4-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-(6S)-カルボニル]アミノ}-ブチルエステル(102a)を、化合物57aについての実施例5の方法により101aから調製して、表題化合物0.12 g (80%)を得た。

【 0 8 6 0】

【化 4 0 4】

¹H-NMR(CD₃CO) δ

2.65(m, 1H), 2.75(m, 2H), 2.85(dd, 1H), 2.95(m, 2H),
3.0(dd, 1H), 3.15(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.35(dd, 1H),
5.15(m, 1H), 5.25(q, 2H), 7.15(m, 1H), 7.25(m, 4H),
7.45(m, 1H), 8.8(s, 1H).

40

【 0 8 6 1】

4-(7-メチルオキシベンゾキサゾール-2-イル)-4-オキソ-(3S)-{[4-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-(6S)-カルボニル]アミノ}-酪酸(102b)を、69aについての実施例5の方法により、101bから調製して、表題化合物0.12 g (35%)を得た。

【 0 8 6 2】

【化 4 0 5】

¹H NMR(DMSO-d₆) δ 2.1(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.7-3.1(m, 8H), 3.05(s, 3H), 5.1(dd, 1H), 5.55(t, 1H), 7.2(m, 1H), 7.25(m, 5H), 7.5(t, 1H), 7.55(d, 1H), 8.7(s, 1H), 9.2(d, 1H), 9.4(s, 1H), 12.7(br, 1H).

【0863】

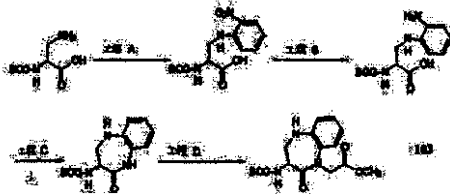
4-[5-(2,6-ジクロロフェニル)オキサゾール-2-イル]-4-オキソ-(3S)-{[4-オキソ-3-(3-フェニルプロピオンアミノ)-4,6,7,8-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピリミジン-(6S)-カルボニル]アミノ}-酪酸(102c)を、化合物69aについて実施例5に記述したようにして、101cから調製して、表題化合物0.01g(40%)を得た。

【0864】

10

【化406】

¹H NMR(CD₃CO₂D) δ 2.35(m, 1H), 2.6(m, 1H), 7.75(t, 2H), 7.95(t, 2H), 8.05(m, 1H), 8.15(m, 3H), 8.35(dd, 1H), 8.55(t, 1H), 7.25(m, 1H), 7.2(m, 1H), 7.55(m, 1H), 8.5(s, 1H).



【0865】

20

(3-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジアゼピン-1-イル)酢酸メチルエステル(103)。工程A.2(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトロフェニルアミノ)プロピオン酸。2-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-アミノプロピオン酸(10g、49mmol)、2-フルオロニトロベンゼン(5.7ml、54mmol)および重炭酸ナトリウム(8.25g、98mmol)を、ジメチルホルムアミド130mlに入れ、80℃で18時間加熱した。この反応系を真空下にて蒸発させて、粘稠なオレンジ色の残留物を得、これを水300mlに溶解し、そしてジエチルエーテル(3×150ml)で抽出した。この水溶液を、10%硫酸水素ナトリウムでpH5まで酸性化し、そして酢酸エチル(3×250ml)で抽出した。これらの合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、オレンジ色の非晶質の固体として、表題化合物12.64g(83%)を得た。

30

【0866】

【化407】

¹H NMR(CD₃CO₂D) δ 8.15-8.10 (1H, d), 7.54-7.48 (1H, t), 7.13-7.08 (1H, d), 6.73-6.65 (1H, t), 4.45-4.35 (1H, m), 3.9-3.8 (1H, dd), 1.65-1.55 (1H, dd), 1.45 (9H, s).

【0867】

工程B.2(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-アミノフェニルアミノ)プロピオン酸。2-第三級ブトキシカルボニルアミノ-3-(2-ニトロフェニルアミノ)プロピオン酸(12.65g、40.5mmol)および10% Pd/Cの0.5gのメタノール100ml中の混合物を、1気圧の水素下にて、4時間攪拌した。この溶液をCelite 545により濾過し、その濾液を、真空下にて蒸発させると、暗褐色の固体として、定量的な収率で、表題化合物11.95gが得られ、これを精製せずに使用した。

40

【0868】

【化408】

¹H NMR(CD₃CO₂D) δ 6.75-6.70 (3H, m), 6.65-6.58 (1H, m), 4.35-4.3 (1H, m), 3.6-3.38 (2H, m), 1.45 (9H, s).

50

【 0 8 6 9 】

工程 C . 3 (S) - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジアゼピン - 2- オン。2- 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 3- (2- アミノフェニルアミノ) プロピオン酸 (11.95 g、40.5mmol) のジメチルホルムアミド 100ml の冷却 (0) 溶液に、1- (3- ジメチルアミノプロピル) - 3- エチルカルボジイミド塩酸塩 (8.54 g、44.5mmol) を添加し、18時間撹拌した。この反応系を酢酸エチル 700ml に注ぎ、そして水 (100ml) で 4 回洗浄した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、褐色の固体を得、これを、3 : 7 の酢酸エチル / ヘキサンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物 8 g (71%) を得た。

【 0 8 7 0 】

10

【 化 4 0 9 】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.76 (1H, m), 7.02-6.95 (1H, m), 6.86-6.82 (1H, m), 6.82-6.79 (1H, m), 6.75-6.70 (1H, m), 5.8-5.7 (1H, d), 4.55-4.45 (1H, m), 3.95 (1H, m), 3.9-3.82 (1H, m), 3.46-3.40 (1H, m), 3.45 (2H, s),

【 0 8 7 1 】

工程 D . (3 (S) - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 2- オキソ - 2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ) [b] [1,4] ジアゼピン - 1- イル) 酢酸メチルエステル (103)。3- 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン - 2- オン (0.94 g、3.38mmol) の無水テトラヒドロフラン 20ml の - 78 溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (3.4ml、3.4mmol) の THF の 1.0M 溶液を滴下し、そして 30 分間撹拌した。この反応混合物に、プロモ酢酸メチル (0.44ml、4 mmol) を滴下し、次いで、室温まで暖めた。この反応系を酢酸エチル 100ml で希釈し、そして 0.3N 硫酸水素カリウム (50ml)、水 (2 × 50ml) およびブラインで洗浄した。これらの合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させると、ゴム状物が得られ、これを、3 : 7 の EtOAc / Hex. で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として、表題化合物 0.98 g (83%) を得た。

20

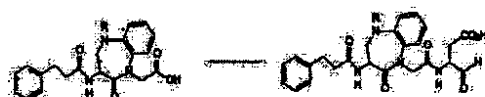
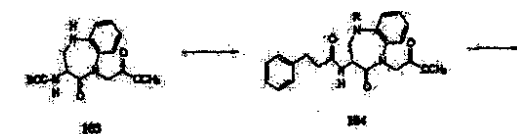
【 0 8 7 2 】

【 化 4 1 0 】

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.07 (2H, m), 6.96-6.94 (1H, m), 6.88-6.84 (1H, d), 5.62-5.59 (1H, d), 4.71-4.65 (1H, d), 4.05-4.6 (1H, m), 4.33-4.27 (1H, d), 3.96-3.90 (1H, m), 3.76 (1H, s), 3.44-3.37 (1H, m), 1.4 (3H, s),

30

【 0 8 7 3 】



40

a: R = H
b: R = COCH₃, CH₃Ph
c: R = CH₃Ph

【 0 8 7 4 】

[2- オキソ - 3 (S) - (3- フェニルプロピオニルアミノ) - 2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ] [b] [1,4] ジアゼピン - 1- イル] - 酢酸メチルエステル (104a)。(3 (S) - 第三級ブトキシカルボニルアミノ - 2- オキソ - 2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] ジアゼピン - 1- イル) 酢酸メチルエステル (103、1 g、2.86mmol) の酢酸エチル 25ml の溶液に、無水塩

50

化水素を2分間泡立たせ、次いで、室温で1時間攪拌した。この反応系を蒸発させて、白色の固体として、2-オキソ-3(S)-アミノ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル酢酸メチルエステル塩酸塩を得た。この塩酸塩およびヒドロケイ皮酸(0.47g、3.15mmol)をジメチルホルムアミド20mlに溶解し、そして0℃まで冷却した。この溶液にジイソプロピルエチルアミン(1ml、5.72mmol)を添加し、続いて、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよび1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を添加した。室温で18時間攪拌した後、この混合物を酢酸エチル150mlで希釈し、そして10%硫酸水素ナトリウム、10%重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、粗固形物を得、これを、7:3の酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、白色の固体として、表題化合物600mg(55%)が得られた。

10

【0875】

【化411】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.3-6.85 (9H, m), 6.55-6.6 (1H, d), 4.88-4.82 (1H, m), 4.72-4.65 (1H, d), 4.48-4.42 (1H, m), 3.95-3.9 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.65 (1H, br, s), 3.28-3.2 (1H, m), 2.95-2.84 (2H, m), 2.55-2.4 (2H, m).

【0876】

(3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル)酢酸(105a)。(3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル)-酢酸メチルエステル(104a)を、90%メタノールに溶解した。この反応系に水酸化リチウム水和物を添加し、この反応系を室温で4時間攪拌した。この反応系を真空下にて蒸発させて、白色の固体を得た。これを水20mlに溶解し、pH5まで酸性化し、そして酢酸エチルで抽出すると、白色の固体として、表題化合物304mg(88%)が得られた。

20

【0877】

【化412】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.5-6.9 (1H, m), 4.92-4.8 (1H, m), 4.7-4.58 (1H, d), 4.38-4.25 (1H, d), 3.88-3.78 (1H, m), 3.45-3.25 (1H, m), 3.05-2.85 (2H, m), 2.55-2.45 (2H, m).

30

【0878】

4-オキソ-3(S)-{2-[2-オキソ-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イルアセチルアミノ]}酪酸(106a)。【0851】

N-[1-(2-ベンジルオキシ-5-オキソテトラヒドロフラン-3-イルカルバモイル-メチル)-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-3-イル]-3-フェニルプロピオンアミドを、実施例3の化合物H(工程A)における方法により、105aから調製して、ジアステレオマーとして、生成物390mg(93%)を得た。

40

【0879】

【化413】

¹H NMR (CD₃COO) δ 7.58-7.22 (10H, m), 5.78-5.73 (0.5H, d), 5.64 (0.5H, s), 5.6-5.72 (4H, m), 4.54-4.42 (2H, m), 3.82-3.78 (0.5H, m), 3.88-3.62 (0.5H, m), 3.38-3.21 (0.5H, s), 3.19-3.12 (0.5H, m), 2.97-2.98 (2H, m), 2.78-2.48 (4H, m).

【0880】

得られた生成物を、実施例3の化合物H(工程D)に記述した方法により、106aに転化して、白色の固体として、表題化合物を得た(17%)。

【0881】

50

【化 4 1 4】

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.54-6.98 (9H, m), 5.58-5.44 (1H, m),
4.8-4.2 (4H, m), 3.96-3.3 (2H, m), 3.38-3.05 (1H, m),
2.98-2.25 (5H, m).

【0 8 8 2】

[2-オキソ-5-(3-フェニルプロピオニル)-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]酢酸メチルエステル(104b)。(3(S)-第三級ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル)酢酸メチルエステル(103、1 g、2.86mmol)の酢酸エチル25mlの溶液に、無水塩化水素を2分間泡立たせ、次いで、室温で1時間撹拌した。この反応系を蒸発させて、白色の固体として、2-オキソ-3(S)-アミノ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル酢酸メチルエステル塩酸塩を得た。この塩酸塩をジクロロメタン20mlに懸濁させ、そして0℃まで冷却した。この懸濁液にトリエチルアミン(1.6ml、11.5mmol)を添加し、続いて、ジヒドロシンナモイルクロライド(0.9ml、6 mmol)を滴下した。この混合物を室温まで暖め、そして18時間撹拌した。この混合物をジクロロメタン25mlで希釈し、そして水50mlで2回およびブライン50mlで1回洗浄した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、粘稠な黄色のオイルを得、これを、1:1の酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、白色の固体として、表題化合物1.35 g (92%)が得られた。

【0 8 8 3】

【化 4 1 4】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45-7.02 (14 H, m), 6.37-6.32 (1H, d), 4.78-4.72 (1H, m),
4.52-4.3 (3H, m), 3.82-3.77 (1H, m), 3.74 (3H, s),
3.03-2.87 (4H, m), 2.58-2.45 (2H, m), 2.45-2.35 (1H, m),
2.25-2.16 (1H, m).

【0 8 8 4】

[2-オキソ-5-(3-フェニルプロピオニル)-3-(3(S)-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]-酢酸(105b)。
[2-オキソ-5-(3-フェニルプロピオニル)-3-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]-酢酸メチルエステル(104b; 680mg、1.32mmol)を、105aの実施例における方法により加水分解すると、白色の固体として、表題化合物645mg(98%)が得られた。

【0 8 8 5】

【化 4 1 5】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58 (1H, br, s), 7.5-7.42 (1H, m), 7.35-6.95 (14H, m), 4.95-4.88 (1H, m), 4.64-4.55 (1H, d),
4.54-4.45 (1H, t), 4.15-4.05 (1H, d), 3.75 (1H, m),
3.05-2.75 (4H, m), 2.58-2.45 (2H, m), 2.45-2.38 (1H, m),
2.25-2.16 (1H, m).

【0 8 8 6】

2-オキソ-3(S)-{2-[2-オキソ-5-(3-フェニルプロピオニル)-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]アセチルアミノ}酪酸(106b)。
[2-オキソ-5-(3-フェニルプロピオニル)-3-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]酢酸および3-アミノ-4-オキソ酪酸第三級ブチルエステルセミカルバゾンを実施例3の化合物K(工程A)における方法により、カップリングさせて、白色の固体350mg(85%)を得た。

10

20

30

40

50

【 0 8 8 7 】

【 化 4 1 6 】

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.05 (1H, br, s), 7.58-7.55 (1H, d), 7.5-7.35 (1H, m), 7.35-6.95 (14 H, m), 6.75-6.72 (1H, d), 6.25 (1H, br, s), 5.25 (1H, br, s), 4.95-4.88 (1H, m), 4.8-4.72 (1H, m), 4.55-4.4 (2H, m), 3.82-3.80 (1H, d), 3.73-3.58 (1H, m), 2.95-2.8 (4H, m), 2.8-2.72 (1H, m), 2.62-2.55 (1H, m), 2.55-2.45 (2H, m), 2.4-2.32 (1H, m), 2.2-2.12 (1H, m), 1.45 (9H, m).

【 0 8 8 8 】

10

4-オキソ-3-{2-[2-オキソ-5-(3-フェニルプロピオニル)-3-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]アセチルアミノ}酪酸第三級ブチルエステルセミカルバゾン、実施例3の化合物K(工程C)に記述のようにして脱保護して、白色の固体として、表題化合物118mg(47%)を得た。

【 0 8 8 9 】

【 化 4 1 7 】

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.48-6.95 (14 H, m), 4.65-4.15 (6H, m), 3.5-3.4 (1H, m), 2.85-2.72 (4H, m), 2.65-2.5 (1H, m), 2.5-2.34 (3H, m), 2.34-2.15 (2H, m).

20

【 0 8 9 0 】

[5-ベンジル-2-オキソ-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]酢酸メチルエステル(104c)。[2-オキソ-3-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]酢酸メチルエステル(104a; 500mg、1.31mmol)、炭酸カルシウム(155mg、1.58mmol)および臭化ベンジル(170μl、1.44mmol)を、ジメチルホルムアミド10mlに入れ、8時間にわたって80℃まで加熱した。この混合物を酢酸エチル150mlで希釈し、そして水50mlで4回洗浄した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、粘稠な黄色のオイルを得、これを、ジクロロメタン/酢酸エチル(8:2)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色の固体として、表題化合物460mg(75%)を得た。

30

【 0 8 9 1 】

【 化 4 1 8 】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34-7.05 (14 H, m), 6.32-6.28 (1H, d), 4.84-4.76 (1H, d), 4.76-4.70 (1H, m), 4.43-4.37 (1H, d), 4.26-4.28 (1H, d), 4.06-4.00 (1H, d), 3.79 (3H, s), 3.45-3.37 (1H, m), 3.02-2.95 (1H, m), 2.80-2.82 (2H, m), 2.5-2.34 (2H, m).

【 0 8 9 2 】

40

[5-ベンジル-2-オキソ-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]-酢酸(105c)を、105aの実施例で述べた方法により、エステル(102c)の加水分解により調製して、白色の固体として、表題化合物450mg(98%)を得た。

【 0 8 9 3 】

【 化 4 1 9 】

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.5-7.05 (14 H, m), 6.4 (1H, br, s), 4.85-4.55 (2H, m), 4.5-4.21 (2H, m), 4.12-3.92 (1H, d), 3.45-3.3 (1H, m), 3.1-2.8 (3H, m), 2.55-2.28 (1H, m).

【 0 8 9 4 】

50

3(S)-{2-[5-ベンジル-2-オキソ-3-(3(S)-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]アセチルアミノ}-4-オキソ酪酸(106c)。[5-ベンジル-2-オキソ-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]-酢酸および3(S)-アミノ-4-オキソ酪酸第三級ブチルエステルセミカルバゾン、実施例3の化合物K(工程A)における方法により、カップリングさせると、白色の固体260mg(85%)が得られた。

【0895】

【化420】

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.35-7.0 (15H, m), 4.94-4.88 (1H, m), 4.60-4.58 (1H, d), 4.57-4.52 (1H, m), 4.41-4.34 (1H, d), 4.3-4.22 (1H, d), 4.1-4.04 (1H, d), 3.10-3.11 (1H, m), 3.09-2.98 (1H, m), 2.78-2.72 (2H, t), 2.65-2.57 (1H, m), 2.42-2.33 (3H, m).

10

【0896】

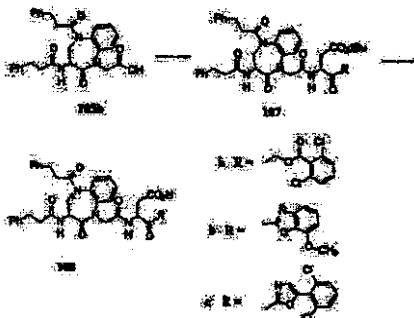
3(S)-{2-[5-ベンジル-2-オキソ-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]アセチルアミノ}-4-オキソ酪酸第三級ブチルエステルセミカルバゾン、実施例3の化合物K(工程C)に記述のようにして脱保護して、白色の固体として、表題化合物168mg(81%)を得た。

【0897】

【化421】

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.37-7.0 (14H, m), 4.75-4.62 (1H, m), 4.6-4.45 (2H, m), 4.4-4.21 (2H, m), 4.15-3.95 (2H, m), 3.15-3.0 (2H, m), 2.82-2.67 (2H, m), 2.65-2.52 (1H, m), 2.5-2.32 (2H, m).

20



30

【0898】

2,6-ジクロロ安息香酸4-第三級ブトキシカルボニル-2-オキソ-3(S)-{2-[2-オキソ-5-(3-フェニルプロピオニル)-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]アセチルアミノ}ブチルエステル(107a)。得られたセミカルバゾン、化合物56aに記述のようにして、化合物105bおよび3-(アリルオキシカルボニルアミノ)-4-オキソ-5-(2,6-ジクロロベンゾイルオキシ)ペンタン酸t-ブチル(W093 16710)のカップリングにより調製して、白色の固体として、表題化合物256mg(58%)を得た。

40

【0899】

【化422】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45-7.04 (17H, m), 6.43-6.34 (2H, m), 5.78-5.2 (1H, m), 5.1-5.0 (1H, m), 4.95-4.90 (1H, m), 4.75-4.70 (1H, m), 4.55-4.44 (1H, m), 4.32-4.22 (1H, dd), 3.99-3.95 (1H, dd), 3.85-3.76 (1H, m), 3.66-3.63 (5H, m), 2.83-2.74 (1H, m), 2.6-2.44 (2H, m), 2.43-2.33 (1H, m), 2.24-2.15 (1H, m), 1.45 (9H, s).

【0900】

2,6-ジクロロ安息香酸4-カルボキシ-2-オキソ-3(S)-{2-[2-オキソ-5-(3-フェニルプロ

50

ロピオニル)-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ
[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]アセチルアミノ}ブチルエステル(108a)を、57aにつ
いて記述した方法により、107aから調製して、白色の固体として、表題化合物156mg(68
%)を得た。

【0901】

【化423】

¹H NMR

(CD₃OD) δ 7.5-6.9 (17H, m), 5.16-5.02 (1H, dd), 4.88-
4.71 (2H, m), 4.62-4.44 (2H, m), 4.42-4.28 (2H, m),
4.27-4.19 (1H, m), 3.47-3.41 (1H, m), 2.90-2.60 (5H,
m), 2.45-2.4 (2H, m), 2.39-2.18 (2H, m).

10

【0902】

4-(7-メトキシベンゾキサゾール-2-イル)-4-オキソ-3(S)-{2-[2-オキソ-5-(3-フ
ェニルプロピオニル)-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒド
ロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]アセチルアミノ}酪酸第三級ブチルエステル
(107b)。4(R,S)-ヒドロキシ-4-(7-メトキシベンゾキサゾール-2-イル)-3(S)-{2
-[2-オキソ-5-(3-フェニルプロピオニル)-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)
-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]アセチルアミノ}-酪酸第
三級ブチルエステルを、実施例5の化合物67に記述の方法により、105bおよび66aから調
製して、白色の固体56%を得た。

【0903】

20

【化424】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.72-6.78

(17H, m), 6.37-6.26 (1H, m), 5.17-5.08 (0.5H, m),
4.92-4.82 (0.5H, m), 4.61-4.5 (1H, m), 4.5-4.35
(1H, m), 4.05-3.9 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.82-3.7 (1H,
m), 2.96-2.85 (10H, m), 1.45 (4.5H, s), 1.38 (4.5H,
s).

【0904】

得られた生成物を、実施例5の化合物68aに記述の方法により、107bに転化して、白色の
固体として、表題化合物(56%)を得た。

【0905】

30

【化425】

¹H NMR

(CD₃OD) δ 7.62-6.8 (17H, m), 5.64-5.58 (0.5H, t), 5.52-
5.46 (0.5H, t), 4.62-4.47 (2H, m), 4.46-4.32 (1H, m),
3.9 (1.5H, s), 3.88 (1.5H, s), 3.43-3.37 (1H, m),
3.0-2.92 (1H, m), 2.99-2.82 (5H, m), 2.5-2.4 (2H, m),
2.28-2.15 (2H, m), 1.72 (4.5H, s), 1.25 (4.5H, s).

【0906】

4-(7-メトキシベンゾキサゾール-2-イル)-4-オキソ-3(S)-{2-[2-オキソ-5-(3-フ
ェニルプロピオニル)-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒド
ロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]アセチルアミノ}酪酸(108b)を、実施例5
の化合物69aに記述の方法により調製して、白色の固体として、表題化合物(50%)を得
た。

40

【0907】

【化426】

¹H NMR

(CD₃OD) δ 7.41-6.88 (17H, m), 5.6-5.55 (0.5H, t), 5.48-
5.43 (0.5H, t), 4.64-4.45 (2H, m), 4.45-4.30 (1H, m),
3.92 (1.5H, s), 3.90 (1.5H, s), 3.47-3.34 (1H, m),
3.10-2.85 (2H, m), 2.84-2.63 (5H, m), 2.6-2.4 (2H, m),
2.3-2.1 (2H, m).

【0908】

50

4-[5-(2,6-ジクロロフェニル)オキサゾール-2-イル]-4-オキソ-3(S)-{2-[2-オキソ-5-(3-フェニルプロピオニル)-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]アセチルアミノ}酪酸第三級ブチルエステル(107c)。4-[5-(2,6-ジクロロフェニル)オキサゾール-2-イル]-4(R,S)-ヒドロキシ-3(S)-{2-[2-オキソ-5-(3-フェニルプロピオニル)-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]アセチルアミノ}酪酸第三級ブチルエステルを、実施例5の化合物67aについて記述した方法と類似の方法により、106cおよび99から調製して、白色の固体72%を得た。

【0909】

【化427】

¹H NMR

(CDCl₃) δ 7.71-7.64 (1H, m), 7.58-7.52 (2H, m), 7.42-6.92 (15H, m), 6.35-6.37 (2H, m), 5.15-5.04 (1H, m), 4.88-4.68 (2H, m), 4.57-4.37 (2H, m), 4.28-4.13 (1H, m), 3.87-3.64 (2H, m), 3.04-2.80 (4H, m), 2.76-2.68 (1H, m), 2.67-2.42 (2H, m), 2.41-2.31 (1H, m), 2.22-2.12 (1H, m), 1.45 (9H, s).

【0910】

得られた生成物を、実施例5の化合物68aに記述の方法と類似の方法により、107cに転化して、白色の固体として、定量的な収率で表題化合物を得た。

【0911】

【化428】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.47-6.98

(18H, m), 6.52-6.42 (1H, d), 5.6-5.52 (1H, m), 4.78-4.71 (1H, m), 4.52-4.46 (2H, m), 4.03-3.94 (0.67H, m), 3.94-3.85 (0.33H, m), 3.85-3.75 (1H, m), 3.45-3.33 (1H, m), 3.06-2.98 (1H, m), 2.97-2.84 (4H, m), 2.55-2.43 (2H, m), 2.43-2.32 (1H, m), 2.23-2.13 (1H, m), 1.35 (9H, s).

【0912】

4-[5-(2,6-ジクロロフェニル)オキサゾール-2-イル]-4-オキソ-3(S)-{2-[2-オキソ-5-(3-フェニルプロピオニル)-3(S)-(3-フェニルプロピオニルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]ジアゼピン-1-イル]アセチルアミノ}酪酸(108c)を、実施例5の化合物69aに記述の方法と類似の方法により107cから調製して、白色の固体として、表題化合物72%を得た。

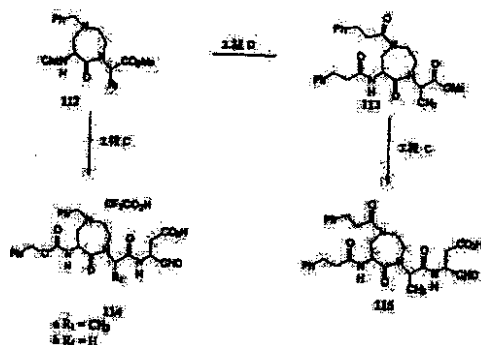
【0913】

【化429】

10

20

30

[illegible]

40

3(S) - { 2(R,S) - [4-ベンジル-7-オキソ-6(S) - (N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) - [1,4] ジアゼパン-1-イル] プロピオンルアミノ } - 4-オキソ酪酸トリフルオロ酢酸塩 (114a) : 工程 A . 2-N-ベンジルオキシカルボニル-3-N-ベンジル- (S) -2,3-ジアミノプロピオン酸第三級ブチル (110 ; 0.85 g、2.2mmol)、3- (N-第三級ブトキシカルボニル) アミノ-2-メチル-5-オキソペンタン酸メチルエステル (109a ; 0.65 g、2.7mmol)、酢酸 (0.1mL、1.8mmol)、酢酸ナトリウム (0.36 g、2 mmol) および 4 モレキュラーシーブ (1 g) のメタノール (45mL) の溶液に、ナトリウムシアノボロハイドライド (0.33 g、5.3mmol) を添加した。この混合物を 25 で一晩攪拌し、次いで、Celiteにより濾過し、そして減圧下にて濃縮した。この残渣を 1 N NaOHに溶解し、そして酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出した。この有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして蒸発させて、オイルを得た。クロマトグラフィー (シリカゲル、溶出液として 4 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) により、オイルとして、111aを0.92 g (68%の収率) で得た。工程 B . 上記物質を、0 に冷却したジクロロメタン (3 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸のジクロロメタン (20mL) の25% 溶液で処理し、次いで、この反応がTLC (4 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) により完結したと判定されるまで、25 まで暖めて攪拌した。この溶媒を減圧下にて除去し、その残渣を真空下にて乾燥し、次いで、ジクロロメタン (40mL) に溶解し、そして4-メチルモルホリン (1 mL、9 mmol)、HOBT (0.2 g、1.5mmol) およびEDC (0.61 g、3.2mmol) で処理した。得られた混合物を 25 で一晩攪拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、そして水で洗浄した。この有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして蒸発させて、オイルを得た。クロマトグラフィー (シリカゲル、3 : 2 のヘキサン : 酢酸エチル) により、粘稠なオイルとして、112aを0.49 g (74%の収率) で得た。工程 C . 2(R,S) - [4-ベンジル-7-オキソ-6(S) - (N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) - [1,4] ジアゼパン-1-イル] プロピオン酸メチルエステル (112a ; 0.15g、0.32mmol) をメタノールに溶解し、1 M LiOH (0.32mL) で処理し、そして25 で5.5時間攪拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させた。この残渣を、エタノール (2 × 10mL)、アセトニトリル (2 × 10mL)、ベンゼン (2 × 10mL) で共沸させ、次いで、真空下にて乾燥した。得られた残留物を、実施例 3 の化合物 K (工程 A、B および C) に記述の方法と類似の方法により、114aに転化し、そして溶出液として0.1% TFA : 水/0.1% TFA : アセトニトリルを用いた逆相 (C18カラム) HPLCにより精製して、粘稠なオイル17mq (10%の収率) を得た。

【化 4 3 0】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ

1.15 (m, 3 H), 2.30–2.70 (m, 6 H), 2.72–2.95 (m, 6 H), 3.30–3.80 (m, 4 H), 4.10 (m, 1 H), 4.40 (m, 4 H), 4.95 (m, 1H), 6.95–7.10 (bs, 5 H), and 7.12–7.20 ppm (bs, 5 H).

【 0 9 1 6 】

3 (S) - { 2- [4-ベンジル-7-オキソ-6 (S) - (N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) - [1, 4] ジアゼパン-1-イル] アセチルアミノ } -4-オキソ酪酸トリフルオロ酢酸塩 (114b) を、114aの合成について記述した方法と類似の方法により、109bから調製して、粘稠なオイル85mgを得た。

10

【 0 9 1 7 】

【 化 4 3 1 】

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ

1.20 (d, 3 = 2 H), 2.20 (m, 2 H), 2.60 (m, 1 H), 3.10 (bs, 5 H), 3.35–3.45 (m, 2 H), 3.60–3.95 (m, 2 H), 4.15 (m, 2 H), 4.32 (m, 1 H), 4.42 (m, 1 H), 5.00 (bs, 2 H), 7.20 (bs, 5 H), and 7.40 ppm (bs, 5 H); ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.72 ppm (s, 3 C).

【 0 9 1 8 】

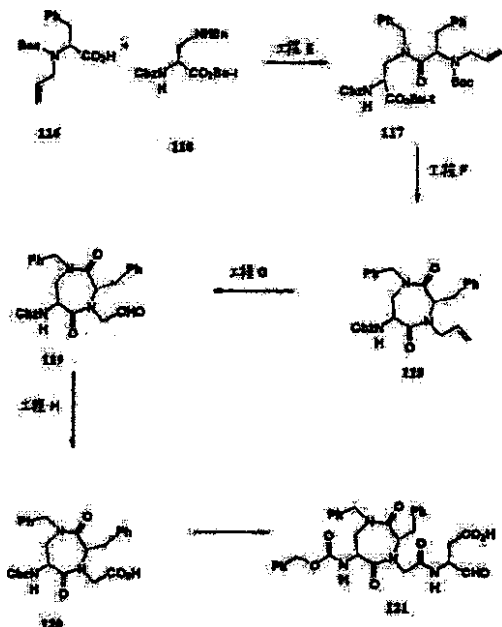
4-オキソ-3 (S) - { 2 (R,S) - [7-オキソ-4- (3-フェニルプロピオニル) -6 (S) - (3-フェニルプロピオニルアミノ) - [1, 4] ジアゼパン-1-イル] プロピオニルアミノ } -酪酸 (115) : 工程 D . 2 (R,S) - [4-ベンジル-7-オキソ-6 (S) - (N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) - [1, 4] ジアゼパン-1-イル] プロピオン酸メチルエステル (112b ; 0.22 g、0.49mmol) および炭素上に担持した20% Pd (OH) 2 (50mg) のエタノールの懸濁液を、水素雰囲気下にて7時間撹拌した。この溶媒を減圧下にて蒸発させ、その残渣をジクロロメタン (20mL) に溶解し、次いで、トリメチルアミン (1 mL) およびジヒドロシンナモイルクロライド (170mg、1 mmol) で処理した。得られた混合物を一晩撹拌し、次いで、酢酸エチルで希釈し、そして1 N NaOHで洗浄した。この有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして蒸発させて、オイルを得た。クロマトグラフィー (シリカゲル、4 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) により、オイルとして、113を0.175 g (75% の収率) で得た。工程 C . 113の0.15 g 試料 (0.32mmol) をメタノールに溶解し、1 M LiOH (0.32mL) で処理し、40 で一晩撹拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させた。この残渣を、エタノール (2 × 10mL)、アセトニトリル (2 × 10mL)、ベンゼン (2 × 10mL) で共沸させ、次いで、真空下にて乾燥した。得られた残渣を、実施例 3 の化合物 K (工程 A、B および C) に記述の方法と類似の方法により、115に転化した。

20

30

【 0 9 1 9 】

【 化 4 3 2 】



【 0 9 2 0 】

3- { 2- [2,4-ジベンジル-3,7-ジオキソ-6- (N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) - [1,4] ジアゼパン-1-イル] アセチルアミノ } -4-オキソ酪酸 (121) : 工程 E . 2-N-カルボベンゾキシ-3-N-ベンジル- (S) -2,3-ジアミノプロピオン酸第三級ブチル (110 ; 1.77 g、4 . 6mmol)、N-アリル-N-第三級ブトキシカルボニル- (S) -フェニルアラニン (116 ; 1.04 g、4.8mmol)、HOBT (0.74 g、5.5mmol) およびEDC (1.33 g、6.9mmol) のジクロロメタン (50mL) の溶液を、25 で16時間攪拌し、次いで、ジクロロメタン (100mL) で希釈し、そして水で洗浄した。この有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして蒸発させて、オイルを得た。クロマトグラフィー (シリカゲル、85 : 15のヘキサン : 酢酸エチル) により、無色の粘稠な固体として、117を1.34 g (43%の収率) で得た。工程 F . 117の試料1.34 g をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸のジクロロメタン (20mL) の50%溶液で処理した。1.5時間後、この溶媒を減圧下で除去し、その残渣を真空下にて乾燥し、次いで、ジクロロメタン (50mL) に溶解し、そして4-メチルモルホリン (0.2mL、2 mmol)、HOBT (0.27 g、2 mmol) およびEDC (0.8 g、4 mmol) と配合した。この混合物を25 で一晩攪拌し、次いで、ジクロロメタンで希釈し、そして水で洗浄した。この有機層を乾燥し (MgSO₄)、濾過し、そして蒸発させて、オイルを得た。クロマトグラフィー (シリカゲル、7 : 3のヘキサン : 酢酸エチル) により、粘稠なオイルとして、118を0.8 g (80%の収率) で得た。工程 G . 118の試料0.8 g をメタノール (40mL) に溶解し、- 78 まで冷却し、この溶液が青色になるまで、オゾンで飽和した。アルゴンでパージすることにより、過剰のオゾンを除去し、次いで、ジメチルスルフィド (5 mL) を添加し、この混合物を25 まで暖めて3時間攪拌した。溶媒除去およびクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 1のヘキサン : 酢酸エチル) により、白色の固体として、119を0.74 g (74%の収率) で得た。工程 H . 119の試料0.2 g (0.4mmol) をアセトン (25mL) に溶解し、0 まで冷却し、そしてオレンジ色が定着するまで、Jones試薬の溶液を滴下して処理した。次いで、この混合物に2-プロパノール (5 mL) を添加し、得られた溶液をCeliteにより濾過し、そしてアセトンで洗浄した。溶媒除去により、緑白色の固体を得、これを真空下にて乾燥して、120を得た。得られた残渣を、実施例 3 の化合物K (工程 A、BおよびC) に記述の方法と類似の方法により、121に転化した。クロマトグラフィー (SiO₂、95 : 4.5 : 0.5のジクロロメタン : メタノール : 酢酸エチルの溶出液) により、クリーム色の固体85mg (53%の収率) を得、これは、以下のスペクトルデータに基づいて3- { 2- [2,4-ジベンジル-3,7-ジオキソ-6- (N-ベンジルオキシカルボニルアミノ) - [1,4] ジアゼパン-1-イル] アセチルアミノ } -4-オキソ酪酸 (121) であると確認された。

【 0 9 2 1 】

【 化 4 3 3 】

10

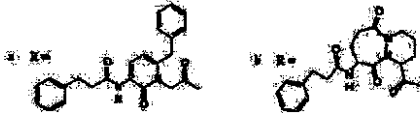
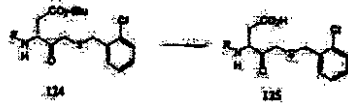
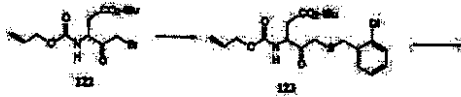
20

30

40

50

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD)
 δ 2.38 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 3.21 (br, 2 H), 3.32–
 3.39 (br, 6 H), 3.85 (m, 1 H), 4.05 (m, 1 H), 4.21
 (br, 1 H), 4.31 (br, 1 H), 4.45 (dm, J = 11 Hz, 1 H),
 4.95 (br, 4 H), 7.20 (br, 5 H), δ = 7.33–7.45 ppm
 (m, 5 H); ¹³C NMR (470 MHz, CD₃OD) δ 10.62 ppm (s, 3
 F).



【 0 9 2 2 】

(3S) N- (アリルオキシカルボニル) -3-アミノ-5- (2-クロロフェニルメチルチオ) -4-
 オキソペンタン酸t-ブチル (123)。 (3S) N- (アリルオキシカルボニル) -3-アミノ-5-
 ブロモ-4-オキソペンタン酸t-ブチル (122 ; 749mg、2.14mmol ; WO 93 167 10) のジメチ
 ルホルムアミド (20mL) の攪拌溶液に、フッ化カリウム (273mg、4.70mmol) に次いで2-
 クロロフェニルメチルチオール (373mg、2.35mmol) を添加した。この混合物を3.5時間攪
 拌し、水 (50mL) で反応停止し、そして酢酸エチル (2 × 50mL) で抽出した。これらを合
 わせた有機抽出物を、水 (4 × 50mL) 次いでブライン (50mL) で洗浄した。これらを乾燥
 し (MgSO₄)、濃縮すると、オイルが得られ、これをフラッシュクロマトグラフィー (10
 ~ 35% の酢酸エチル/ヘキサン) により精製すると、無色の固体832mg (91%) が得られた
 。

【 0 9 2 3 】

【 化 4 3 4 】

Ex. 45-6
¹C₁ [α]_D²⁰ +19.0° (c 1.0, CH₂Cl₂); IR (film) 3340,
 2980, 1935, 1725, 1712, 1511, 1503, 1474, 1446, 1421,
 1392, 1368, 1281, 1264, 1157, 1053, 1040, 995, 760.
 739; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36 (2H, m), 7.21 (2H, m),
 5.91 (2H, m), 5.27 (2H, m), 4.76 (1H, m), 4.53 (2H,
 d), 3.78 (2H, m), 3.36 (2H, m), 3.21 (1H, dd), 2.74
 (1H, dd), 1.41 (3H, s). C₁₀H₁₁N₂O₅S = 301.34 g/mol;
 C: 56.13, H: 5.32, N: 3.37, S: 7.49. ELEM. C:
 56.08, H: 5.11, N: 3.26, S: 7.51. MS (CI) 439/38
 (M⁺ + 1, 34), 374/2 (100).

【 0 9 2 4 】

(3S) 3- (2- (6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニルアミノ)
) -1-ピリジル) アセチルアミノ-5- (2-クロロフェニルメチルチオ) -4-オキソペンタン
 酸t-ブチル (124a)。 THF (7 ml) 中の6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニ
 ルプロピオニルアミノ) -1-ピリジル酢酸 (52b ; 300mg、0.76mmol) を、1-ヒドロキシベ
 ンゾトリアゾール (205mg、1.52mmol) および1- (3-ジメチルアミノプロピル-3-エチルカル
 ボジイミド塩酸塩) と共に攪拌した。3分間後、水 (12滴) を添加し、この混合物を10
 分間攪拌し、次いで、(3S) N- (アリルオキシカルボニル) -3-アミノ-5- (2-クロロフェ
 ニルメチルチオ) -4-オキソペンタン酸t-ブチル (123) (325mg、0.76mmol)、ビス (トリ
 フェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (20mg) およびトリブチルスズハイド
 ライド (0.6ml、2.28mmol) で処理した。この混合物を室温で5時間攪拌し、酢酸エチ
 ルに注ぎ、そして1M HCl水溶液 (× 2)、重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し
 、乾燥し (MgSO₄)、そして濃縮した。残渣をペンタンで粉末化し、そして上澄みを捨て
 た。クロマトグラフィー (シリカゲル、50% の酢酸エチル/ヘキサン) により、無色の泡
 状物 (439mg、81%) が得られた。

10

20

30

40

50

【 0 9 2 5 】

【 化 4 3 5 】

$(\alpha)_D^{25} -16.3^\circ$ (c 0.5, CH_2Cl_2); IR (KBr): 3356, 3311, 1722, 1689, 1646, 1599, 1567, 1513, 1367, 1154; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.19 (1H, d), 8.23 (1H, s), 7.24 (1H, m), 6.16 (1H, d), 4.95 (1H, m), 4.63 (2H, m), 4.02 (2H, s), 3.74 (2H, s), 3.47 (2H, s), 2.85 (2H, m), 1.40 (9H, s). $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ の計算値: C, 65.39; H, 5.91; N, 5.89. 実測値: C, 65.51; H, 5.99; N, 5.77.

【 0 9 2 6 】

[3S (1S, 9S)] -3- (6,10-ジオキソ-1,2,3,4,7,8,9,10-オクタヒドロ) -9- (3-フェニルプロピオニルアミノ) -6H-ピリダジン [1,2-a] [1,2] ジアゼピン-1-カルボキサミド-5- (2-クロロフェニルメチルチオ) -4-オキソペンタン酸 t-ブチル (124b) を、チオエーテル123および3S (1S, 9S) -3- (6,10-ジオキソ-1,2,3,4,7,8,9,10-オクタヒドロ) -9- (3-フェニルプロピオニルアミノ) -6H-ピリダジノ [1,2-a] [1,2] ジアゼピン-1-カルボン酸 (45a) から、124aと類似の方法により調製して、無色の泡状物452mg (50%) を得た。

【 0 9 2 7 】

【 化 4 3 6 】

$(\alpha)_D^{25} -55.7^\circ$ (c 0.5, CH_2Cl_2); IR (KBr): 3288, 3234, 1741, 1722, 1686, 1666, 1624, 1523, 1433, 1260, 1225, 1146, 757; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.75 (3H, m), 7.20 (7H, m), 6.66 (3H, d), 5.21 (2H, m), 4.87 (2H, m), 4.56 (1H, m), 3.75 (2H, s), 3.25 (2H, m), 2.83 (2H, m), 2.71 (1H, d), 2.55 (2H, m), 2.30 (2H, m), 1.92 (3H, m), 1.66 (2H, m), 1.42 (9H, s). $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ の計算値: C, 65.39; H, 5.91; N, 5.89. 実測値: C, 65.51; H, 5.99; N, 5.77.

【 0 9 2 8 】

(3S) 3- (2- (6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニルアミノ) -1-ピリジル) アセチルアミノ-5- (2-クロロフェニルメチルチオ) -4-オキソペンタン酸 (125a) 。ジクロロメタン (3ml) 中の3- (2- (6-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-オキソ-3- (3-フェニルプロピオニルアミノ) -1-ピリジル) アセチルアミノ-5- (2-クロロフェニルメチルチオ) -4-オキソペンタン酸 t-ブチル (124a) (400mg, 0.56mmol) を、0 にて、トリフルオロ酢酸 (3ml) で処理し、そして0 で1時間および室温で0.5時間撹拌した。この溶液を濃縮し、次いで、ジクロロメタンに再溶解して再濃縮した。この操作を3回繰り返した。この残留物をエーテル中で1時間撹拌し、濾過すると、無色の固体 (364mg, 99%) が得られた。

【 0 9 2 9 】

【 化 4 3 7 】

$(\alpha)_D^{25} -27.7^\circ$ (c 0.2, CH_2Cl_2); IR (KBr): 3289, 1712, 1662, 1657, 1645, 1593, 1562, 1527, 1497, 1416, 1383, 1182; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8.47 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.22 (1H, m), 6.24 (1H, d), 5.03 (1H, m), 4.65 (2H, m), 4.06 (2H, s), 3.69 (2H, m), 3.23 (2H, m), 2.88 (2H, m).

【 0 9 3 0 】

[3S (1S, 9S)] -3- (6,10-ジオキソ-1,2,3,4,7,8,9,10-オクタヒドロ) -9- (3-フェニルプロピオニルアミノ) -6H-ピリダジン [1,2-a] [1,2] ジアゼピン-1-カルボキサミド-5- (2-クロロフェニルメチルチオ) -4-オキソペンタン酸 (125b) を、125aと類似の方法により、t-ブチルエステル124bから調製して、無色の粉末362mg (93%) を得た。

【 0 9 3 1 】

【 化 4 3 8 】

10

20

30

40

50

mp 76-80 °C; $[\alpha]_D^{25}$ +134 (c 0.10, MeOH); IR (KBr) 3309, 2935, 1725, 1659, 1529, 1445, 1417, 1377, 1219, 1175; ^1H NMR (D_2O) δ 8.80 (1H, d), 8.19 (1H, d), 7.31 (2H, m), 5.09 (1H, m), 4.74 (1H, m), 4.63 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.76 (2H, m), 3.28 (3H, m), 2.80 (5H, m), 2.52 (4H, m), 2.16 (2H, m), 1.90 (3H, m). $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 0.25 H₂O; calcd: C, 57.49; H, 5.53; N, 8.65; S, 4.92. 実測値: C, 57.25; H, 5.43; N, 8.45; S, 4.78. MS (ESI) m/z 441 (M+), 461.

【 0 9 3 2 】

上記実施例のデータは、本発明による化合物が、IL-1 β 変換酵素に対して阻害活性を示すことを証明している。本発明の化合物がインビトロにおいてICEを阻害し得、さらに、哺乳動物に経口的に送達し得る限りにおいて、これらの化合物は、IL-1が媒介する疾患の治療に対して、明らかに臨床的に有用である。これらの試験は、本発明の化合物がインビボでICEを阻害する能力があることを予言するものである。本発明の多くの実施態様を記述しているものの、本発明の生成物および方法を利用する他の実施態様を提供するために、その基本的な構造は変え得ることが明らかである。従って、本発明の範囲は、例示として提示された特定の実施態様よりもむしろ、添付の請求の範囲により定義されることが分かる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
C 0 7 C 229/22	(2006.01)	C 0 7 C 229/22	
C 0 7 C 233/41	(2006.01)	C 0 7 C 233/41	
C 0 7 C 233/83	(2006.01)	C 0 7 C 233/83	
C 0 7 C 311/30	(2006.01)	C 0 7 C 311/30	
C 0 7 C 317/26	(2006.01)	C 0 7 C 317/26	
C 0 7 D 263/24	(2006.01)	C 0 7 D 263/24	
C 0 7 D 521/00	(2006.01)	C 0 7 D 521/00	
C 0 7 K 5/04	(2006.01)	C 0 7 K 5/04	

(31)優先権主張番号 08/440,898

(32)優先日 平成7年5月25日(1995.5.25)

(33)優先権主張国 米国(US)

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ベミス, ガイ ダブリュー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 7 4, アーリントン, アップルトン ストリート
2 5 6

(72)発明者 ゴレック, ジュリアン エム. シー.

イギリス国 エスエヌ6 8エルエス ウィルトシャー, スウィンドン, アッシュバリー, チャ
ヤベル ロード, メイナー ファーム 8

(72)発明者 ローファー, デイビット ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 5, ストウ, テイラー ロード 2 5 4

(72)発明者 ミュリカン, マイケル ディー.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 9 4, ニーダム, パーカー ロード 1 1 0

(72)発明者 マーコ, マーク エイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 4 6, ホリストン, マーシャル ストリート 5 2
0

(72)発明者 リビングストン, デイビット ジェイ.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 6 0, ニュートンビル, マディソン アベニュー
2 0

審査官 斎藤 真由美

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

C12N 15/00 - 90

C07K 1/00 - 19/00

C07D

C07C

G01N 33/50 - 98

C12Q 1/00 - 70

A61K 31/00 - 48/00

A61P 1/00 - 43/00
PubMed, MEDLINE(STN)
BIOSIS/WPI(DIALOG)
CA(STN)