

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-526230

(P2007-526230A)

(43) 公表日 平成19年9月13日(2007.9.13)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/525 (2006.01)	A 6 1 K 31/525	4 B O 2 4
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427 Z N A	4 B O 6 4
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C O 3 3
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C O 3 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 O 1	4 C O 5 5
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 592 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-517618 (P2006-517618)	(71) 出願人	399013971
(86) (22) 出願日	平成16年6月25日 (2004. 6. 25)		エラン ファーマシューティカルズ, イン
(85) 翻訳文提出日	平成18年2月24日 (2006. 2. 24)		コーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/020280		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(87) 国際公開番号	W02005/000246		80, サウス サンフランシスコ, ゲイト
(87) 国際公開日	平成17年1月6日 (2005. 1. 6)		ウェイ ブールバード 800
(31) 優先権主張番号	60/482, 211	(74) 代理人	100076428
(32) 優先日	平成15年6月25日 (2003. 6. 25)		弁理士 大塚 康德
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100112508
			弁理士 高柳 司郎
		(74) 代理人	100115071
			弁理士 大塚 康弘
		(74) 代理人	100116894
			弁理士 木村 秀二
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 関節リウマチを治療する方法および組成物

(57) 【要約】

本出願は、メトトレキセートならびに $\alpha 4$ インテグリンに対する抗体またはその免疫学的に活性な抗原結合断片を含む併用療法を治療上有効量で投与することにより、関節リウマチを治療するための方法および組成物に関する。さらに本出願は一般に、メトトレキセートならびにVCAM-1との $\alpha-4$ インテグリン(4インテグリン)相互作用を阻害する小分子の $\alpha 4$ インテグリンアンタゴニストを含む併用療法を投与することにより、関節リウマチを治療するための方法および組成物に関する。さらに本発明は、該化合物を調製する方法ならびに該化合物および組成物を使用する方法に関する。

【請求項 1】

前記式 I は、

$$\begin{array}{ccccccc} & \text{O} & & \text{R}^3 & & \text{R}^5 & & \text{O} \\ & \parallel & & | & & | & & \parallel \\ \text{R}^1 - & \text{S} & - & \text{N} & - & \text{CH} & - & \text{Q} & - & \text{CH} & - & \text{C} & - & \text{OH} \\ & \parallel & & | & & & & & & & & & & \\ & \text{O} & & \text{R}^2 & & & & & & & & & & \end{array}$$

10

20

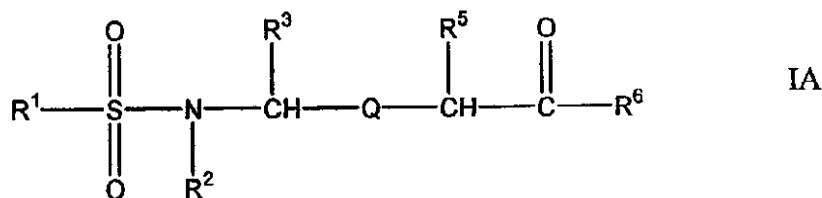
30

Qは、 $-C(X)NR^7-$ であり、ここで、 R^7 は、水素およびアルキルからなる群から選択され；Xは、酸素および硫黄からなる群から選択される、ことを特徴とする使用方法。

40

前記式 I A は、

【化 2】



であり、上式中、

R^1 は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^2 は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、かつ R^1 および R^2 は、 R^2 に結合している窒素原子および R^1 に結合している SO_2 基と共に複素環または置換複素環基を形成してもよく；

R^3 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、かつ R^2 が R^1 と共に複素環基を形成しない場合、 R^2 および R^3 は R^2 に結合している窒素原子および R^3 に結合している炭素原子と共に、複素環または置換複素環基を形成してもよく；

R^5 は、 $-(\text{CH}_2)_x - \text{Ar} - \text{R}^{5'}$ であり、ここで、 $\text{R}^{5'}$ は、 $-\text{O}-\text{Z}-\text{NR}^8$ 、 $\text{R}^{8'}$ および $-\text{O}-\text{Z}-\text{R}^{8''}$ からなる群から選択され、ここで、 R^8 および $\text{R}^{8'}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択され、ここで、 R^8 および $\text{R}^{8'}$ が結合して複素環または置換複素環を形成する場合、 $\text{R}^{8''}$ は、複素環および置換複素環からなる群から選択され、 Z は、 $-\text{C}(\text{O})-$ および $-\text{SO}_2-$ からなる群から選択され；

Ar は、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり；

x は、1 から 4 の整数であり；

R^6 は、2, 4-ジオキソテトラヒドロフラン-3-イル (3, 4-エノール)、アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、 $-\text{O}-$ (N-スクシンイミジル)、 $-\text{NH}-$ アダマンチル、 $-\text{O}-$ コレスト-5-エン-3-β-イル、 $-\text{NHOY}$ (ここで、 Y は、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールである)、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{COOY}$ (ここで、 p は、1 から 8 の整数であり、 Y は、上記定義の通りである)、 $-\text{OCH}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ (ここで、 R^9 は $-\text{C}(\text{O})-$ アリールおよび $-\text{C}(\text{O})-$ 置換アリールからなる群から選択され、 R^{10} は、水素および $-\text{CH}_2\text{COOR}^{11}$ (ここで、 R^{11} は、アルキルである) からなる群から選択される) および $-\text{NH}\text{SO}_2\text{Z}'$ (ここで、 Z' は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環である) からなる群から選択され；

Q は、 $-\text{C}(\text{X})\text{NR}^7-$ であり、ここで、 R^7 は、水素およびアルキルからなる群から選択され； X は、酸素および硫黄からなる群から選択され、

ただし、前記化合物は、

(A) R^1 および R^2 が R^1 に懸垂している SO_2 基および R^2 に懸垂している窒素と共に、サッカリン-2-イル基を形成しており、 R^3 が $-\text{CH}_3$ であり、 R^5 が $p-[(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})\text{O}-]$ ベンジルであり、 Q が $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ である場合に R^6 は $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ではなく；

(B) R^1 が p -メチルフェニルであり、 R^2 および R^3 が R^2 に懸垂している窒素原

10

20

30

40

50

子および R^3 に懸垂している炭素原子と共に、D-プロリンに由来するピロリジニル環を形成し； R^5 がD-フェニルアラニンに由来する p -[(4-メチルピペラジン-1-イル)NC(O)O-]ベンジルであり、Qが-C(O)NH-である場合に R^6 は-OC(CH₃)₃ではなく；

(C) R^1 がピリミジン-2-イルであり、 R^2 および R^3 が R^2 に結合している窒素原子および R^3 に結合している炭素原子と共にピロリジニル環を形成し、 R^5 が p -[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジルであり、Qが-C(O)NH-である場合に R^6 は-OC(CH₃)₃ではなく；

(D) R^1 が p -メチルフェニルであり、 R^2 および R^3 が R^2 に懸垂している窒素原子および R^3 に懸垂している炭素原子と共に(2S)-ピペラジン-2-カルボニル環を形成しており； R^5 が p -[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジルであり、Qが-C(O)NH-である場合に R^6 は-OC(CH₃)₃ではない、ことを特徴とする使用方法。

10

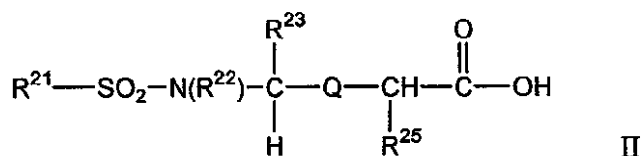
【請求項3】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式 I I の化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

前記式 I I は、

【化3】

20



であり、上式中、

R^{21} は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

30

R^{22} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、かつ R^{21} および R^{23} は、 R^{22} に結合している窒素原子および R^{21} に結合しているSO₂基と一緒にあって、複素環または置換複素環基を形成してもよく；

R^{23} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、かつ R^{22} および R^{23} は、 R^{22} に結合している窒素原子および R^{23} に結合している炭素原子と一緒にあって、飽和複素環基または飽和置換複素環基を形成してもよいが、ただし、モノ置換の場合には、前記置換飽和複素環基上の置換基は、カルボキシルではなく；

40

Qは、-C(X)NR⁷-であり、ここで、 R^7 は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

Xは、酸素および硫黄からなる群から選択され；

R^{25} は、-CH₂Ar²²- R^{25} 'であり、ここで、Ar²² は、アリールまたはヘテロアリールであり、 R^{25} 'は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロ環式-O-、置換複素環-O-、ヘテロアラルコキシおよび置換ヘテロアラルコキシからなる群から選択される、

50

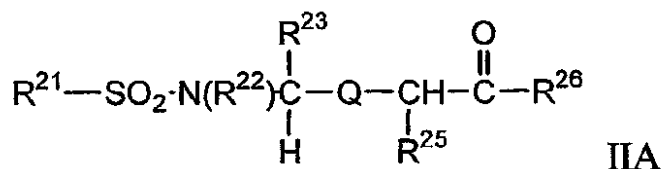
ことを特徴とする使用方法。

【請求項 4】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、
前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式 I I A の化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

前記式 I I A は、

【化 4】



10

であり、上式中、

R^{21} は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{22} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^{21} および R^{22} は、 R^{22} に結合している窒素原子および R^{21} に結合している SO_2 基と共に複素環または置換複素環基を形成してもよく；

20

R^{23} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され、 R^{22} および R^{23} は R^{22} に結合している窒素原子および R^{23} に結合している炭素原子と共に、飽和複素環基または置換飽和複素環基を形成してもよいが、ただし、モノ置換の場合、前記置換飽和複素環基上の置換基は、カルボキシルではなく；

30

R^{25} は、 $-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^{22}-\text{R}^{25'}$ であり、ここで、 Ar^{22} は、アリールまたはヘテロアリールであり、 $\text{R}^{25'}$ は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環- O -、置換複素環- O -、ヘテロアラルコキシおよび置換ヘテロアラルコキシからなる群から選択され；

R^{26} は、2, 4-ジオキソテトラヒドロフラン-3-イル(3, 4-エノール)、アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、 $-\text{O}-$ (N -スクシンイミジル)、 $-\text{NH}-$ アダマンチル、 $-\text{O}-$ コレスト-5-エン-3- β -イル、 $-\text{NHOY}$ (ここで、 Y は、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールである)、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p\text{COOY}$ (ここで、 p は、1 から 8 の整数であり、 Y は、上記定義の通りである)、 $-\text{OCH}_2\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ (ここで、 R^{29} は $-\text{C}(\text{O})-$ アリールおよび $-\text{C}(\text{O})-$ 置換アリールからなる群から選択され、 R^{30} は、水素および $-\text{CH}_2\text{COOR}^{31}$ (ここで、 R^{31} は、アルキルである) からなる群から選択される) および $-\text{NH}\text{SO}_2\text{Z}'$ (ここで、 Z' は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環である) からなる群から選択され；

40

Q は、 $-\text{C}(\text{X})\text{NR}^7-$ であり、ここで、 R^7 は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

X は、酸素および硫黄からなる群から選択される、

50

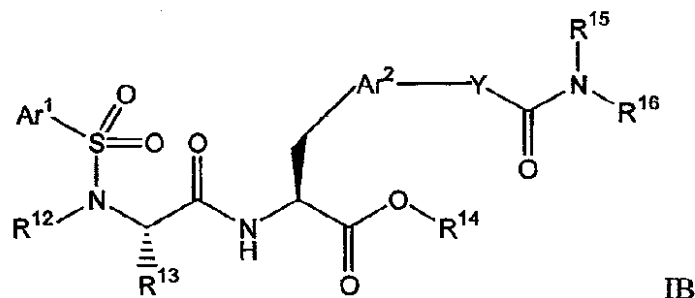
ことを特徴とする使用方法。

【請求項 5】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、前記併用療法が治療有効量のメトトレキセートと、治療有効量の下記の式 I B の化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

前記式 I B は、

【化 5】



10

であり、上式中、

Ar^1 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ar^2 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{12} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{12} および R^{13} は、 R^{12} に結合している窒素原子および R^{13} に結合している炭素原子と一緒に、複素環または置換複素環基を形成し；

R^{13} は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{12} および R^{13} は、 R^{12} に結合している窒素原子および R^{13} に結合している炭素原子と一緒に、複素環または置換複素環基を形成し；

R^{14} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；

R^{15} は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{15} および R^{16} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環または置換複素環基を形成し；

R^{16} は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{15} および R^{16} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、複素環または置換複素環基を形成し；

Y は、 $-O-$ 、 $-NR^{100}-$ および $-CH_2-$ からなる群から選択され、ここで、 R^{100} は、水素またはアルキルである、

ことを特徴とする使用方法。

【請求項 6】

R^{12} は、アルキル、置換アルキルであるか、あるいは R^{12} および R^{13} は R^{12} に結合している窒素原子および R^{13} に結合している炭素原子と共に、複素環または置換複素環基を形成し； R^{14} は、水素またはアルキルであることを特徴とする請求項 5 に記載の使用方法。

【請求項 7】

Ar^1 は、フェニル、4-メチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル；3, 5-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-ブ

40

50

ロモフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-(3'-ジメチルアミノ-n-プロポキシ)フェニル、2-カルボキシフェニル、2-(メトキシカルボニル)フェニル、4-(H₂NC(O)-)フェニル、4-(H₂NC(S)-)フェニル、4-シアノフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3,5-ジ-(トリフルオロメチル)フェニル、4-ニトロフェニル、4-アミノフェニル、4-(CH₃C(O)NH-)フェニル、4-(PhNH₂C(O)NH-)フェニル、4-アミジノフェニル、4-メチルアミジノフェニル、4-(CH₃SC(=NH)-)フェニル、4-クロロ-3-(H₂NS(O)₂-)フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、キノリン-8-イル、2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、2-チエニル、5-クロロ-2-チエニル、2,5-ジクロロ-4-チエニル、1-N-メチルイミダゾール-4-イル、1-N-メチルピラゾール-3-イル、1-N-メチルピラゾール-4-イル、1-N-ブチルピラゾール-4-イル、1-N-メチル-3-メチル-5-クロロピラゾール-4-イル、1-N-メチル-5-メチル-3-クロロピラゾール-4-イル、2-チアゾリルおよび5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルからなる群から選択されることを特徴とする請求項5に記載の使用方法。

10

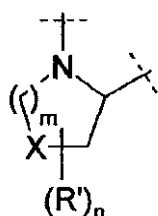
【請求項8】

R^{1 2} および R^{1 3} は R^{1 2} に結合している窒素原子および R^{1 3} に結合している炭素原子と共に、下式の複素環または置換複素環基を形成し、

20

前記下式は、

【化6】



30

であり、上式中、

Xは、-S-、-SO-、-SO₂ および置換されていてもよい-CH₂-からなる群から選択され；

mは、0から12の整数であり；

nは、0から2の整数であり；および

R'は、アルキル、置換アルキルおよびアミノからなる群から選択される、ことを特徴とする請求項5に記載の使用方法。

【請求項9】

mは1、Xは-S-または-CH₂-であり、R'はアルキルまたは置換アルキルであることを特徴とする請求項8に記載の使用方法。

40

【請求項10】

R^{1 2} および R^{1 3} は R^{1 2} に結合している窒素原子および R^{1 3} に結合している炭素原子と共にアゼチジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、4-ヒドロキシピロリジニル、4-オキソピロリジニル、4-フルオロピロリジニル、4,4-ジフルオロピロリジニル、4-(チオモルホリン-4-イルC(O)O-)ピロリジニル、4-[CH₃S(O)₂O-]ピロリジニル、3-フェニルピロリジニル、3-チオフェニルピロリジニル、4-アミノピロリジニル、3-メトキシピロリジニル、4,4-ジメチルピロリジニル、4-N-Cbz-ピペラジニル、4-[CH₃S(O)₂-]ピペラジニル、チアゾリジン-3-イル、5,5-ジメチル-チ

50

アゾリジン-3-イル、5, 5-ジメチルチアゾリジン-4-イル、1, 1-ジオキソ-チアゾリジニル、1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチルチアゾリジン-2-イルおよび1, 1-ジオキソチオモルホリニルからなる群から選択される複素環または置換複素環基を形成することを特徴とする請求項8に記載の使用方法。

【請求項11】

Ar^2 は、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルおよび4-ピリド-2-オニルからなる群から選択されることを特徴とする請求項5に記載の使用方法。

【請求項12】

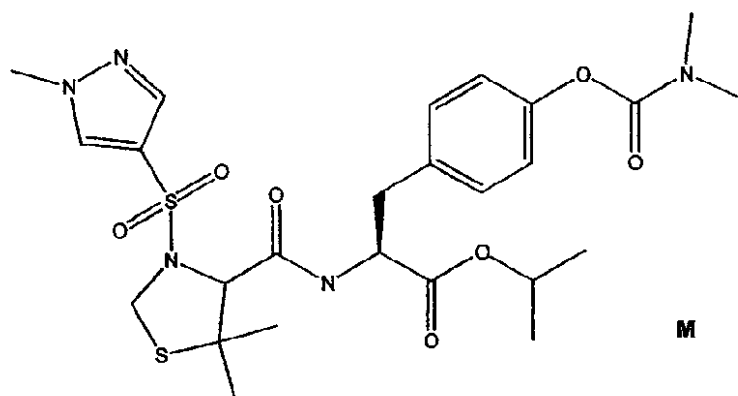
Yは、-O-であり、ここで、Yが-O-である場合には、部分-OC(O)NR¹⁵
 R¹⁶ は、(CH₃)₂NC(O)O-, (ピペリジン-1-イル)C(O)O-, (4-
 ヒドロキシピペリジン-1-イル)C(O)O-, (4-ホルミルオキシピペリジン-
 1-イル)C(O)O-, (4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)C(O)O-
 -, (4-カルボキシピペリジン-1-イル)C(O)O-, (3-ヒドロキシメチルピ
 ペリジン-1-イル)C(O)O-, (4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)C
 (O)O-, (4-ピペリドン-1-イルエチレンケタール)C(O)O-, (ピペラジ
 ン-1-イル)-C(O)O-, (1-Boc-ピペラジン-4-イル)-C(O)O-
 -, (4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-, (4-メチルホモピペラジン-1
 -イル)C(O)O-, (4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)C(O)
 O-, (4-フェニルピペラジン-1-イル)C(O)O-, (4-(ピリジン-2-
 イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-, (4-(4-トリフルオロメチルピリジ
 ン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-, (4-(ピリミジン-2-イル)
 ピペラジン-1-イル)C(O)O-, (4-アセチルピペラジン-1-イル)C(O)
 O-, (4-(フェニルC(O)-)ピペラジン-1-イル)C(O)O-, (4-(ピ
 リジン-4'-イルC(O)-)ピペラジン-1-イル)C(O)O-, (4-(フェニル
 NHC(O)-)ピペラジン-1-イル)C(O)O-, (4-(フェニルNHC(S)
 -)ピペラジン-1-イル)C(O)O-, (4-メタンスルホニルピペラジン-1-イ
 ル-C(O)O-, (4-トリフルオロメタンスルホニルピペラジン-1-イル-C(O)
 O-, (モルホリン-4-イル)C(O)O-, (チオモルホリン-4-イル)C(O)
 O-, (チオモルホリン-4'-イルスルホン)-C(O)O-, (ピロリジン-1-
 イル)C(O)O-, (2-メチルピロリジン-1-イル)C(O)O-, (2-(メト
 キシカルボニル)ピロリジン-1-イル)C(O)O-, (2-(ヒドロキシメチル)ピ
 ロリジン-1-イル)C(O)O-, (2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)(CH
 3)NC(O)O-, (2-(N-メチル-N-トルエン-4-スルホニルアミノ)エチ
 ル)(CH₃)N-C(O)O-, (2-(モルホリン-4-イル)エチル)(CH₃)
 NC(O)O-, (2-(ヒドロキシ)エチル)(CH₃)NC(O)O-, ビス(2-
 (ヒドロキシ)エチル)NC(O)O-, (2-(ホルミルオキシ)エチル)(CH₃)
 NC(O)O-, (CH₃OC(O)CH₂)HNC(O)O-, および2-[(フェニ
 ルNHC(O)O-)エチル-]HNC(O)O-からなる群から選択されることを特徴
 とする請求項5に記載の使用方法。

【請求項13】

前記化合物は、下記の式Mの化合物であることを特徴とする請求項5に記載の使用方法

。

【化 7】



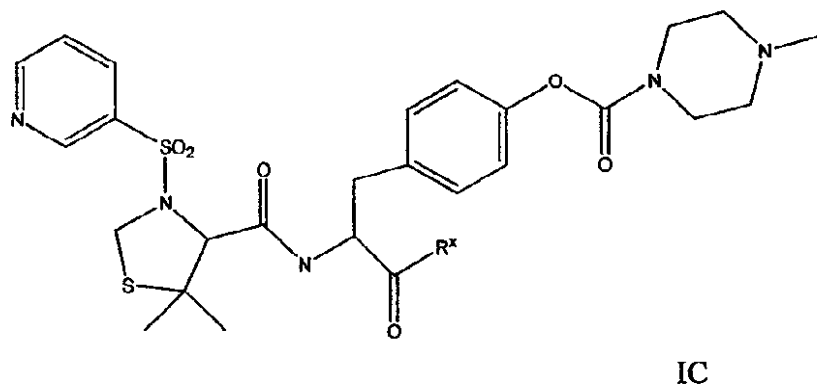
10

【請求項 14】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、
前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式 I C の化学式
でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、
前記式 I C は、

【化 8】

20



30

であり、上式中、 R^x は、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_5$ アルコキシである、
ことを特徴とする使用方法。

【請求項 15】

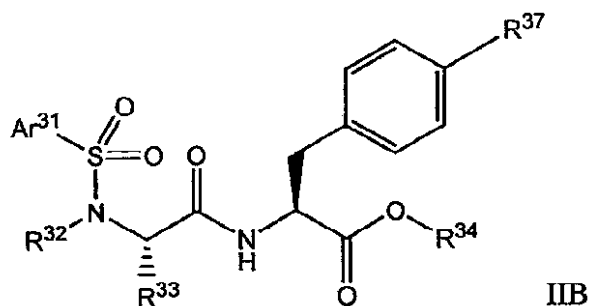
前記化合物は、N-[N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3, 3-ジメチル-4-チアプロリル]-O-[1-メチルピペラジン-4-イルカルボニル]-L-チロシンイソプロピルエステルであることを特徴とする請求項 14 に記載の使用方法。

【請求項 16】

40

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、
前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式 I I B の化学
式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、
前記式 I I B は、

【化 9】



10

であり、上式中、

Ar^{31} は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{32} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、 R^{32} に結合している窒素原子および R^{33} に結合している炭素原子と一緒に、複素環または置換複素環基を形成し；

R^{33} は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、 R^{32} に結合している窒素原子および R^{33} に結合している炭素原子と一緒に、複素環または置換複素環基を形成し； 20

R^{34} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；

R^{37} は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシである、
ことを特徴とする使用方法。

【請求項 17】

R^{32} は、アルキル、置換アルキルであるか、あるいは R^{32} および R^{33} は R^{32} に結合している窒素原子および R^{33} に結合している炭素原子と共に、複素環または置換複素環基を形成し、 R^{34} は、水素またはアルキルであることを特徴とする請求項 16 に記載の使用方法。 30

【請求項 18】

R^{37} は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環であることを特徴とする請求項 16 に記載の使用方法。

【請求項 19】

R^{37} は、アリールがアルキルおよびアルコキシからなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている置換アリールまたはヘテロアリールがアルキル、アルコキシおよびオキシからなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている置換ヘテロアリールであることを特徴とする請求項 18 に記載の使用方法。 40

【請求項 20】

R^{37} は、アリールまたはヘテロアリールが 2, 6-ジ置換されている置換アリールまたは置換ヘテロアリールであることを特徴とする請求項 18 に記載の使用方法。

【請求項 21】

R^{37} は、2, 6-ジアルコキシアリール、2, 6-ジアルコキシヘテロアリール、2-アルキル-6-アルコキシアリール、2-アルキル-6-アルコキシヘテロアリール、2-オキシ-6-アルコキシヘテロアリール、2-オキシ-6-アルキルヘテロアリールおよび置換されていてもよいイミダゾリジン-2, 4-ジオン-3-イルからなる群から選択されることを特徴とする請求項 20 に記載の使用方法。 50

【請求項 2 2】

Ar^{3 1} は、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-メトキシフェニル、フェニル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、2-(メトキシカルボニル)フェニル、2-カルボキシフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、4-(CH₃C(O)NH-)フェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-シアノフェニル、3, 5-ジ-(トリフルオロメチル)フェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-ニトロフェニル、2-チエニル、1-N-メチル-3-メチル-5-クロロピラゾール-4-イル、1-N-メチルイミダゾール-4-イル、4-プロモフェニル、4-アミジノフェニル、4-メチルアミジノフェニル、4-[CH₃SC(=NH)]フェニル、5-クロロ-2-チエニル、2, 5-ジクロロ-4-チエニル、1-N-メチル-4-ピラゾールイル、2-チアゾリル、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、4-[H₂NC(S)]フェニル、4-アミノフェニル、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-2-イル、4-(3'-ジメチルアミノ-n-プロポキシ)フェニル、および1-メチルピラゾール-4-イルからなる群から選択されることを特徴とする請求項 1 6 に記載の使用方法。

【請求項 2 3】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、前記併用療法が治療有効量のメトトレキセートと、治療有効量の次の群から選択される化合物とを含み、

前記群は、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンエチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンエチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンn-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンシクロペンチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンn-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンシクロペンチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(イソニペコトイルオキシ)フェニルアラニンエチルエステル、

N-(α-トルエンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-メチルイソニペコトイルオキシ)フェニルアラニンエチルエステル、

10

20

30

40

50

N- (α-トルエンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-3- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (1-tert-ブチルカルボニルオキシ-4-フェニルピペリジン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、 10

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- [(1, 1-ジオキソ) チアモルホリン-3-カルボニル] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- [(1, 1-ジオキソ) チアモルホリン-3-カルボニル] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、 20

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンteat-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (1-メチルイミダゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、 30

N- (4-アミノベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N- (α-トルエンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (ピペラジン-2-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 40

N- (α-トルエンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (ピペラジン-2-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-2-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (イソニペコトイルオキシ) フェニルアラニン、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-〔（1, 1-ジオキソ）チアモルホリン-3-カルボニル〕-L-4-（モルホリン-4-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-〔（1, 1-ジオキソ）チアモルホリン-3-カルボニル〕-L-4-（モルホリン-4-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-（4-フルオロベンゼンスルホニル）-L-プロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-（トルエン-4-スルホニル）サルコシル-L-4-（4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-（1-メチルイミダゾール-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、

N-（4-フルオロベンゼンスルホニル）-L-プロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、

N-（ピリジン-3-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、

N-（トルエン-4-スルホニル）-D-プロリル-L-4-（4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-N-メチルアラニル-L-4-（4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-（4-ニトロベンゼンスルホニル）-L-プロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-（トルエン-4-スルホニル）サルコシル-L-4-（チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-N-メチルアラニル-L-4-（4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（イソニペコトイルオキシ）フェニルアラニン、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（モルホリン-4-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンネオペンチルエステル、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンネオペンチルエステル、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（4-tert-ブチルオキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、

10

20

30

40

50

- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-N-メチルアラニル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (チオモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル 10
- 、
- N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-N-メチルアラニル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 20
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (チアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (ピリジン-3-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (ピリミジン-2-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 30
- N- (4-ニトロベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (4-シアノベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソ) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 40
- N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソ) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L-チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (1-*tert*-ブチル 50

オキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-アセチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(モルホリン-4-イルカルボニルオキシ)-3-ニトロフェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(1-*tert*-ブチルオキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-N-メチル-2-(*tert*-ブチル)グリシニル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

3-[N-(トルエン-4-スルホニル)-N-メチルアミノ]-1-[1-*tert*-ブチルオキシカルボニル-2-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルエチル]アゼチジン-2-オン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

10

20

30

40

50

- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L- 4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (ピリミジン-2-スルホニル) -L- プロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L- 4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- 3- [N- (トルエン-4-スルホニル) -N-メチルアミノ] -1- [1-カルボキシ-2- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルエチル] アゼチジン-2-オン、
- N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- プロリル-L- 4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (1, 1-ジオキソ) チアプロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- プロリル-L- 4- (イソニペコトイルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- プロリル-L- 4- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- プロリル-L- 4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- プロリル-L- 4- (ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- チアプロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (1, 1-ジオキソ) チアプロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (2, 5-ジクロロチオフェン-3-スルホニル) -L- プロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (4-アセトアミドベンゼンスルホニル) -L- プロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (4-*tert*-ブチルベンゼンスルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (ピリジン-2-スルホニル) -L- プロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (3-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (4-アセトアミドベンゼンスルホニル) -L- プロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-シアノベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (3, 3-ジメチル) プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (3, 3-ジメチル) プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、 10

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N- (1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) カルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、 20

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N- (1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) カルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4'-アセチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4'-メタンスルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4'-フェニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、 30

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4'-メタンスルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン (N'-*tert*-ブトキシカルボニル-2-アミノ-2-メチルプロピル) エステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4'-アセチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 40

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4'-ヒドロキシピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N- (2'- (モルホリン-4'-イル) エチル) カルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N- (1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカン-8-イル) カルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N- (2'-ヒドロキシエチル) -N-メチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル 50

- 、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-4-（4'-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）-L-フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N-（2'-ホルミルオキシエチル）-N-メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N-（2'-ヒドロキシエチル）-N-メチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N-（メトキシカルボニルメチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、 10
- N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-（5,5-ジメチル）チアプロリル-L-（4-N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（4'-メトキシピペリジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（4'-メトキシピペリジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-4-オキソプロリル-L-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-trans-4-ヒドロキシプロリル-L-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル 20
- 、
- N-（3-フルオロベンゼンスルホニル）-L-プロリル-L-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N-（モルホリノ-スルホニル）-L-プロリル-L-（4-N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N-（モルホリノ-スルホニル）-L-プロリル-L-（4-N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-（1,1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル）-L-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラ 30
- N-（2-フルオロベンゼンスルホニル）-L-（1,1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル）-L-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（2,4-ジフルオロベンゼンスルホニル）-L-（1,1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル）-L-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（チアモルホリン-3-カルボニル）-L-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（ピリジン-3-スルホニル）-L-（5,5-ジメチル-チアプロリル-L-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、 40
- N-（3-フルオロベンゼンスルホニル）-L-（1,1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル）-L-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-（1,1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル）-L-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（4-tert-ブチルベンゼンスルホニル）-L-（1,1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル）-L-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-（3,3-ジメチル）プロリル-L-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、 50

- N- (2, 5-ジクロロチオフェン-3-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (4-メトキシベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1-オキソ-チオモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1-オキソ-チオモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 10
- N- (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) -L-プロリル-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) -L-プロリル-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラ 20
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、
- N- (ピリジン-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4 30
- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (ピリジン-2-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (ピリジン-2-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (ピリジン-2-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (ピリジン-2-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (チアモルホリン-3-カルボニル) -L- 40
- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (3-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (2-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、 50

N - (1 - メチルピラゾール - 4 - スルホニル) - L - (チアモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t - ブチルエステル、

N- (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) -L- (チアモルホリン-3-カルボニル) -L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チオプロリル-L- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) -L- (チアモルホリン-3-カルボニル) -L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (2, 5-ジクロロチオフェン-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- 4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (8-キノリンスルホニル) -L- プロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (8-キノリンスルホニル) -L- プロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (8-キノリンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (8-キノリンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- プロリル-L- 4- (4-フェニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- プロリル-L- 4- (4'- (エトキシカルボニル) ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (ピリジン-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (3-スルホンアミド-4-クロロベンゼンスルホニル) -L- プロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1-オキソチオモルホリン-3-カルボニル) -L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) -L- (1-オキソチオモルホリン-3-カルボニル) -L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン 2, 2-ジメチルプロピルエステル、

N- (ピリジン-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン 2, 2-ジメチルプロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル、

N- (ピリジン-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

10

20

30

40

50

N-（ピリジン-3-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステル、

N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン2-メトキシフェニルエステル、

N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンn-ブチルエステル、

N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンn-プロピルエステル、 10

N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチルエステル、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N-（4'-（2'-アミノエチル）モルホリノ）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-[4-（カルボキシ）ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ]フェニルアラニン、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N, N-ビス-（2-ヒドロキシエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、 20

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-[3-（ヒドロキシメチル）ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ]フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（4-トリフルオロメタンスルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-（4-（N-フェニル尿素）ベンゼンスルホニル）-L-プロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-（2-トリフルオロアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、 30

N-（1-メチルピラゾール-3-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-（1-メチルピラゾール-3-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、

N-（ピリジン-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-（ピリジン-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、 40

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N-メチル-N-（2-ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N-メチル-N-（2-ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロピル-L-4-（N-メチル-N-（2-ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N-メチル-N-（2 50

ージメチルアミノエチル) カルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-
L-3-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t e r t-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-
L-3-クロロ-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-
L-3-クロロ-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン
t e r t-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル- 10
L-3-クロロ-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン
イソプロピルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-
L-3-クロロ-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ)] フェニルアラニンイソプロ
ピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-3-
クロロ-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエ
ステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-
L-3-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニル 20
アラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-3-クロロ-4- (N, N-
ジメチルカルバミルオキシ)] フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-
L-3-クロロ-4- (4- (2'-ピリジル) -ピペラジン-1-イルカルボニルオキ
シ)] フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-
L-3-クロロ-4- (4- (2'-ピリジル) -ピペラジン-1-イルカルボニルオキ
シ)] フェニルアラニン t e r t-ブチルエステル、

N- (4-ニトロベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチル 30
カルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (4-アミノベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチル
カルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (チオモルホリン-4-
イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-フェニルカルバミ
ルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-フェニルカルバミ
ルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (1-n-ブチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チア 40
プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピ
ルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (ピリジン-4-イルカ
ルボニル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエ
ステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-4-オキソプロリル-L-4- (N, N-ジ
メチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- t r a n s-4-ヒドロキシプロリル-L-
4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-シアノベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチル 50

カルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(4-アミノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-オキソプロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ] フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4, 4-ジフルオロ)プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4, 4-ジフルオロ)プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 10

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-シアノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、 20

N-(4-アミジノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-オキソプロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-ヒドロキシプロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-アミジノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル、 30

N-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-[N-メチル-N-(2-(N'-メチル-N'-トルエンスルホニルアミノ)エチル)カルバミルオキシ] フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-[N-(2-(N'-フェニルアミノカルボニルオキシ)エチル)カルバミルオキシ] フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-4-(trans-ヒドロキシ)プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、 40

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-4-(trans-ヒドロキシ)プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(4-アミジノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(ピラジン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラ 50

ニンtert-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-ヒドロキシ)プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン2-(2-メトキシエトキシ)エチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(4-(2-ピリミジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-3-フルオロ-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1-メタンスルホニルピラジン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(4-ブロモベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-ヒドロキシ)プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(4-(2-ピリミジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)チアゾリジニル-2-カルボニル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)チアゾリジニル-2-カルボニル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-オキシ)プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-オキシ)プロリル-L-4-(4-メ

10

20

30

40

50

チルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)チアゾリジニル-2-カルボニル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン、

N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)チアゾリジニル-2-カルボニル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N-(4-プロモベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン、 10

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(N-フェニルチオカルボニル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)チアゾリジニル-2-カルボニル-L-4-(4-メチルホモピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-(メタンスルホニルオキシ)プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、 20

N-(4-アミノカルボニルベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-アミノカルボニルベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-アミジノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニンエチルエステル、 30

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)チアゾリジニル-2-カルボニル-L-4-(4-メチルホモピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(1-メチルピラゾール-3-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、 40

N-(1-メチルイミダゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(1-メチルイミダゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、 50

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1-メタンスルホニルピラジン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-4- (メタンスルホニルオキシ) プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-プロモベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (4-ヒドロキシ) プロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (1-メチルイミダゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-3-クロロ-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (1-メチルイミダゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-3-クロロ-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (1-メチルイミダゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (1-メチルイミダゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

10

20

30

40

50

N-（1-メチルイミダゾール-4-スルホニル）-L-プロリル-L-3-クロロ-4-（4-（2-ピリジル）ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-（1-メチルピラゾール-3-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン2-フェノキシエチルエステル、

N-（1-メチルピラゾール-3-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-3-クロロ-4-（4-（2-ピリジル）ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

N-（1-メチルピラゾール-3-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-3-クロロ-4-（4-（2-ピリジル）ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、 10

N-（3-クロロ-1, 5-ジメチルピラゾール-3-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-3-クロロ-4-（4-（5-トリフルオロメチル-2-ピリジル）ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

およびその薬学的に許容可能な塩を含むことを特徴とする使用方法。

【請求項24】

前記哺乳動物は、ヒトであることを特徴とする請求項5、14および16のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項25】

前記化合物を非経口投与することを特徴とする請求項5、14および16のいずれか一項に記載の使用方法。 20

【請求項26】

前記化合物を、それを必要とする哺乳動物に長期投与することを特徴とする請求項5、14および16のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項27】

前記化合物の前記長期投与は、少なくとも1年間にわたって毎週または毎月であることを特徴とする請求項26に記載の使用方法。

【請求項28】

前記化合物を静脈内または皮下投与することを特徴とする請求項5、14および16のいずれか一項に記載の使用方法。 30

【請求項29】

前記化合物を哺乳動物に静脈内投与し、前記投与が、前記哺乳動物において10 ng/ml以上の化合物の有効血中レベルをもたらすことを特徴とする請求項28に記載の使用方法。

【請求項30】

前記化合物を、哺乳動物の体重1 kg当たり20 μgから約500 μgの量で静脈内投与することを特徴とする請求項28に記載の使用方法。

【請求項31】

前記化合物を数日または数週間の間隔を空けて一連の用量で投与することを特徴とする請求項28に記載の使用方法。 40

【請求項32】

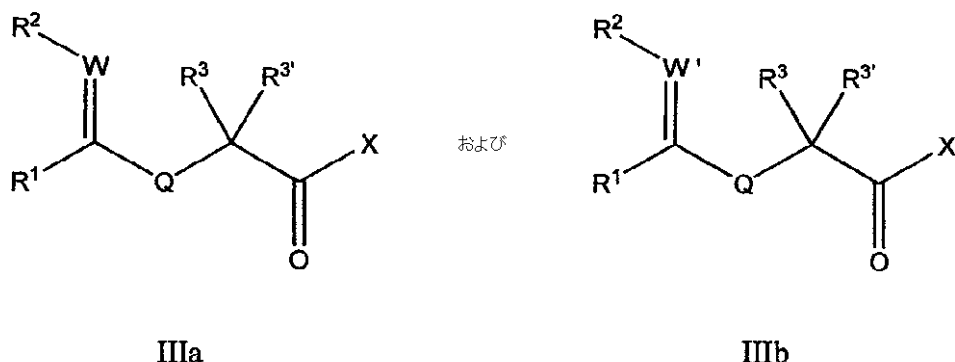
前記メトトレキセートを約2 mgから20 mgの用量で投与することを特徴とする請求項5、14および16のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項33】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

前記併用療法が治療有効量のメトトレキセートと、治療有効量の下記の式IIIaおよび/またはIIIbの化学式であってかつ、その鏡像異性体、その立体異性体と薬学的に許容できるその塩の化合物とを含み、さらに式IIIaおよび/またはIIIbの化合物は、IC₅₀により表されると、VLA-4に対し約15 μM以下の結合親和性を有し、 50

前記式 I I I a および／または I I I b は、
【化 10】



10

であり、上式中、

式 I I I a では、

R^1 および R^2 は、それらにそれぞれ結合している炭素原子および W と共に結合して、アリール、シクロアルケニル、ヘテロアリールまたは複素環基中に少なくとも 5 個の原子を有し、ヘテロアリールおよび複素環基の場合に酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を場合によって含有するか追加的に含有する、アリール、シクロアルケニル、ヘテロアリールまたは複素環を形成し、ここで、ヘテロアリールまたは複素環基は、単環であり；

20

式 I I I b では、

R^1 および R^2 は、それらにそれぞれ結合している炭素原子および W' と共に結合して、シクロアルキル、シクロアルケニルまたは複素環基中に少なくとも 5 個の原子を有し、複素環基の場合に酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を場合によって含有するか追加的に含有する、シクロアルキル、シクロアルケニルまたは複素環を形成し、ここで、複素環基は、単環であり；

さらに、式 I I I a または I I I b の前記アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールまたは複素環基は、置換可能な環原子で、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、カルボキシル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{OSO}_2$ -NR R (ここで、各 R は独立に、水素またはアルキルである)、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換ア

30

40

50

リール、 $-NRS(O)_2-NR$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環（ここで、Rは、水素またはアルキルである）、 $-N[S(O)_2-R']_2$ および $-N[S(O)_2-NR']_2$ （ここで、各R'は独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される）からなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく；

R^3 および $R^{3'}$ は独立に、水素、イソプロピル、 $-CH_2Z$ （ここで、Zは、水素、ヒドロキシル、アシルアミノ、アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリール、アリールオキシアリール、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アリール、置換アリールオキシ、置換アリールオキシアリール、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される）からなる群から選択され、

R^3 および $R^{3'}$ は結合して、 $=CHZ$ （ここで、Zは、上記定義の通りであるが、ただし、Zは、ヒドロキシルおよびチオールではない）、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環および置換複素環からなる群から選択される置換基を形成し；

Qは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2$ および $-NR^4-$ からなる群から選択され；

R^4 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択されるか、あるいは場合によって、 R^4 および R^1 もしくは R^4 および R^2 は、それらが結合している原子と共に結合して、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環基を形成し；

Wは、窒素および炭素からなる群から選択され；

W'は、窒素、炭素、酸素、硫黄、 $S(O)$ および $S(O)_2$ からなる群から選択され；

Xは、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケノキシ、置換アルケノキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、シクロアルケノキシ、置換シクロアルケノキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシおよび $-NR''R''$ （ここで、各R''は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される）からなる群から選択される、

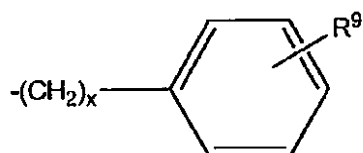
ことを特徴とする使用方法。

【請求項34】

R^3 は、 $-(CH_2)_x-Ar-R^9$ であり、ここで、Arは、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールであり； R^9 は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、チオアミジノ、チオカルボニルアミノ、アミノスルホニルアミノ、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニル、オキシスルホニルアミノおよびオキシスルホニルからなる群から選択され；xは、0から4の整数であり； $R^{3'}$ は、水素であることを特徴とする請求項33に記載の使用方法。

【請求項35】

R^3 は下式であり、
【化 1 1】



上式中、 R^9 および x は請求項 3 4 に定義の通りである、の基であることを特徴とする
請求項 3 4 に記載の使用方法。 10

【請求項 3 6】

Z は $-C(O)-$ であることを特徴とする請求項 3 5 に記載の使用方法。

【請求項 3 7】

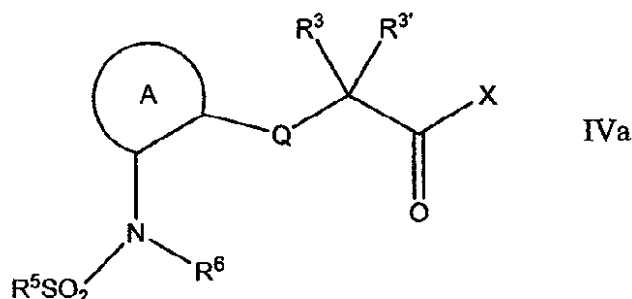
Q は $-NR^4-$ であることを特徴とする請求項 3 5 に記載の使用方法。

【請求項 3 8】

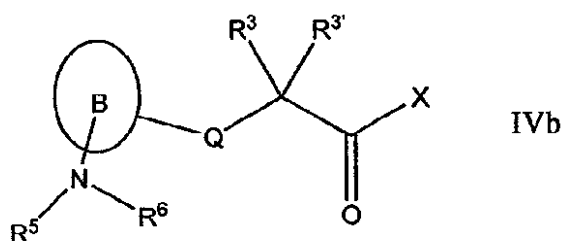
前記化合物は、式 I V a および／または I V b の化学式であってかつ、その鏡像異性体、その立体異性体と薬学的に許容できるその塩の化合物であり、

前記式 I V a および／または I V b は、

【化 1 2】



IVa



IVb

であり、上式中、

環 A および環 B は独立に、ヘテロアリール環に 2 個の窒素原子を有するヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール基を形成し；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールおよび $-SO_2R^{10}$ からなる群から選択され、ここで、 R^{10} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シク 50

ロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

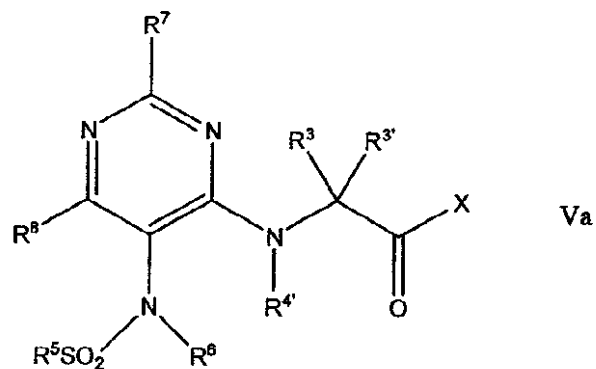
または場合によって、 R^4 および環 A、 R^4 および R^5 、 R^4 および R^6 もしくは R^5 および R^6 のうちのいずれかは一緒になって、それらが結合している原子と共に、複素環または置換複素環を形成してよい、
ことを特徴とする請求項 33 に記載の使用方法。

【請求項 39】

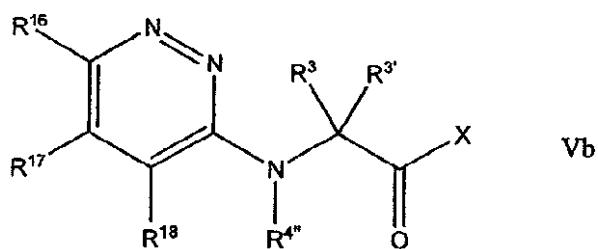
前記化合物は式 V a、V b、V c、V d または V e の化学式でありかつ、その鏡像異性体、立体異性体と薬学的に許容できる塩の化合物であり、

前記式 V a、V b、V c、V d または V e は、

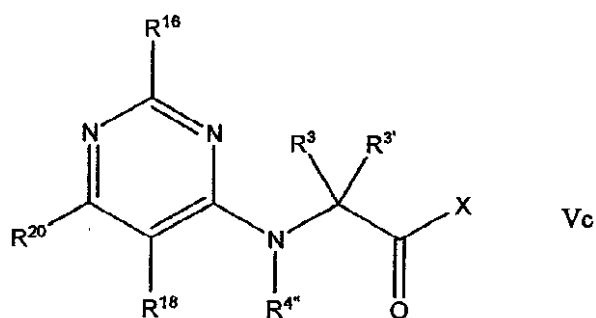
【化 1 3】



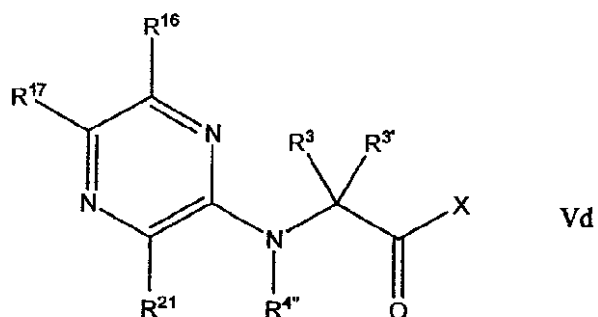
10



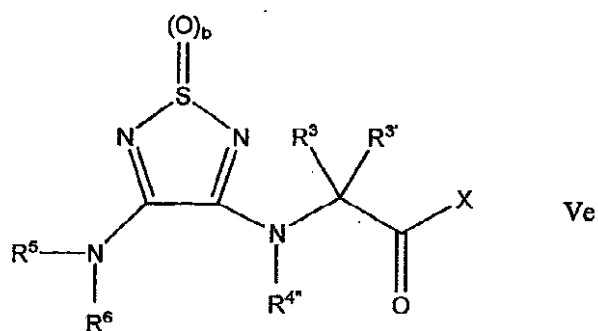
20



30



40



であり、上式中、

$R^{4'}$ は、水素およびアルキルからなる群から選択されるか、あるいは場合によって、 $R^{4'}$ および R^5 、 $R^{4'}$ および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^5 および R^8 もしくは R^6 および R^8 の 1 組は、それらが結合している原子と共に結合して、酸素、窒素および硫黄か

50

らなる群から選択される 1 から 3 個の追加的なヘテロ環原子を含有していてもよい複素環、置換複素環、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール基を形成し；

R^4 は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールおよび $-SO_2R^{10}$ からなる群から選択され、ここで、 R^{10} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

10

R^7 および R^8 は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択され；

R^{16} および R^{17} は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択され；

20

R^{18} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され；

R^{20} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択され；

R^{21} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され；

b は、1 または 2 である、
 ることを特徴とする請求項 33 に記載の使用方法。

30

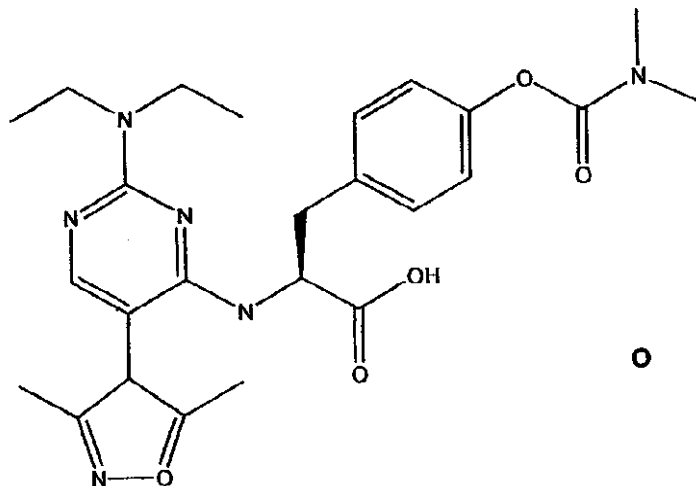
【請求項 40】

前記化合物は式 V a、V c または V d から選択されることを特徴とする請求項 39 に記載の使用方法。

【請求項 41】

前記化合物は、下記の式 O の化合物であることを特徴とする請求項 39 に記載の使用方法。

【化 1 4】



10

【請求項 4 2】

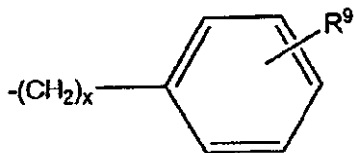
R^5 、 R^{18} および R^{21} は独立に、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され；

R^7 および R^{16} は独立に、アミノまたは置換アミノであり；

20

R^3 は、式：

【化 1 5】



の基であり、

30

上式中、 R^9 は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、チオアミジノ、チオカルボニルアミノ、アミノスルホニルアミノ、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニル、オキシスルホニルアミノおよびオキシスルホニルからなる群から選択され； x は、0 から 4 の整数である；

$R^{3'}$ は、水素であることを特徴とする請求項 3 9 に記載の使用方法。

【請求項 4 3】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の次の群から選択される化合物とを含み、

40

前記群は、

N-（2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、

N-〔5-（N-4-トルエンスルホニルアミノ）ピリミジン-4-イル〕-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-〔5-（N-4-トルエンスルホニルアミノ）ピリミジン-4-イル〕-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、

N-〔5-（N-メチル-N-4-トルエンスルホニルアミノ）ピリミジン-4-イル〕-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

50

- N- [5- (N-メチル-N-4-トルエンスルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- [5- (N, N-ジ-4-トルエンスルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- [5- [N- (1-N'-メチルピラゾール-4-イルスルホニル) -N-メチルアミノ] ピリミジン-4-イル] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- [5- (N-メチル-N-4-トルエンスルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、 10
- N- [5- (N-メチル-N-3-ピリジルスルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N- (5- (N-メチル-N- (1-ブチルピラゾール-4-イル) スルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (2, 6-ジフルオロフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 20
- N- (5- (2-ヒドロキシメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-シクロヘキシルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-エチル-N-イソプロピルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (2, 4-6-トリメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 30
- N- (5-イソプロピルピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-ブチルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-エチル-N-プロピルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N, N-ジエチルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-エチルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 40
- N- (5-ベンジルオキシピリミジン-4-イル) 4-L-フェニルアラニン、
- N- (5-ベンジルオキシピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (N-メチル-N-4-トルエンスルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-フェニルアラニン、
- N- (5- (N-メチル-N-3-ピリジンスルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5-フェニルピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 50

- N- (3- (N-メチル-N-4-トルエンスルホニルアミノ) ピラジン-2-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (N-メチル-N-3-ピリジンスルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (5-ベンジルピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (N-メチル-N-3-ピリジンスルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (5- (2-トリフルオロメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (2-N, N-ジメチルカルバミルエチル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (N-メチル-N-3- (1-メチルピラゾール) スルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (6-フェニルピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (6- (2-トリフルオロメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (6- (2-ヒドロキシメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5-シクロヘキシルピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-2-フランメチルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-4-クロロフェニルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (3-チエニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (2-チエニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-2-ヒドロキシエチルアミノ) -5- (2-フルオロフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (ピペリジン-1-イル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (1-プロピルブチル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-シクロブチルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-シクロブチルアミノ) -5-エチルピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N, N-ビス- (2-ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N, N-ビス- (2-ヒドロキシエチル) アミノ) -5- (2-トリル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチル-N-フェニルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-(イソプロポキシ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチル-N-3-メチルブチルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-(2-トリル)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチル-N-2-ヒドロキシエチルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチル-N-2-メチルプロピルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチル-N-プロピルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-(N, N-ジメチルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)-5-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(5-(2-フェニル-2, 2-ジフルオロエチル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(5-(2-フェニル-2, 2-ジフルオロエチル)-6-クロロピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(5-(2-フェニルエチル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(5-プロピルピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(5-(2-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチル-N-イソプロピルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-(N-イソプロピルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(5-(2-フェニルエチル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(3-(N-メチル-N-4-トルエンシルホニルアミノ)ピラジン-2-イル)-L-フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(5-(2-フェニルエチル)ピリミジン-4-イル)-L-フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(5-(N-メチル-N-3-ピリジンスルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (5- (3-ニトロフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (5- (3-ピリジル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (5- (2-フェニルエチル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (2-N, N-ジメチルアミノ-5- (N-メチル-N-4-トルエンシルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-フェニルアラニン、

N- (5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (2-メトキシフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-イソプロピルアミノ) -5- (2-フルオロフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-イソプロピルアミノ) -5- (2-フェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2-メトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (2, 6-ジフルオロフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジフルオロフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (2-ヒドロキシメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N, N-ビス- (2-ヒドロキシエチル) アミノ) -5- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (2-トリフルオロメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2-シアノフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (3-チエニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (2-チエニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (4-トリフルオロメチルフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (3-ピリジル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (3-ニトロフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (2, 6-ジクロロフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (4-ピリジル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (3-ヒドロキシメチルフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-エチル-N-イソプロピルアミノ) -5- (2, 6-ジメトキシフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (2, 3-ジクロロフェ

10

20

30

40

50

ニル) ピリミジン-4-イル) -L-4-(2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチル-N-エチルアミノ)-5-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4-(2-シアノフェニル) フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチル-N-イソプロピルアミノ)-5-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4-(3-ピリジル) フェニルアラニン、

N-(2-(N, N-ビス-(2-ヒドロキシエチル) アミノ)-5-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4-(2-シアノフェニル) フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ)-5-(2-シアノフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4-(2, 6-ジフルオロフェニル) フェニルアラニン、 10

N-(2-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ)-5-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4-(o-トリル) フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチル-N-4-クロロフェニルアミノ)-5-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4-(2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N-(5-(N-メチル-N-2-(フェニル) エチルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(5-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 20

N-(5-(N-メチル-N-イソプロピルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(5-(N-メチル-N-tert-ブチルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(5-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(5-(N-メチル-N-2-(4-ピリジル) エチル-ピリミジン-4-イル) -L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(5-(N-メチル-N-2-(フェニル) エチルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4-(2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、 30

N-(5-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4-(2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N-(5-(N-メチル-N-イソプロピルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4-(2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N-(5-(N-メチル-N-tert-ブチルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4-(2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N-(5-(N-エチル-N-イソプロピルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4-(2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N-(5-(N-メチル-N-2-(4-ピリジル) エチル-ピリミジン-4-イル) -L-4-(2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、 40

N-(2-(N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)-5-エチルピリミジン-4-イル) -L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-(N, N-ジ-n-ヘキシルアミノ)-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル) -L-チロシン、

N-(4-(N, N-ジ-n-ヘキシルアミノ)-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル) -L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-(N, N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル) -L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert 50

ーブチルエステル、

N-[4-(2-(3-メチルフェニルアミノカルボニルアミノ)エス-1-イルアミノ)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン

N-(4-(N,N-ジ-n-ヘキシルアミノ)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(5-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(2,6-ジメトキシフェニル)フェニルアラニン、

N-(2-(N-シクロヘキシル-N-メチル)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(2,6-ジメトキシフェニル)フェニルアラニン、 10

N-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(2,6-ジメトキシフェニル)フェニルアラニン、

N-(2-(N-メチル-N-プロピル)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(2,6-ジメトキシフェニル)フェニルアラニン、

およびその薬学的に許容可能な塩を含む、

ことを特徴とする使用方法。

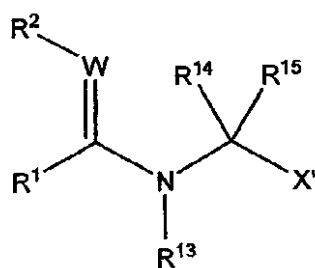
【請求項44】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式V Iaおよび 20
／またはV Ibの化合物でありかつその鏡像異性体、立体異性体と薬学的に許容できる塩の化合物とを含み、さらに、式V Iaおよび／またはV Ibの化合物は、IC₅₀で表すと、V LA-4に対し約15 μM以下の結合親和性を有し、

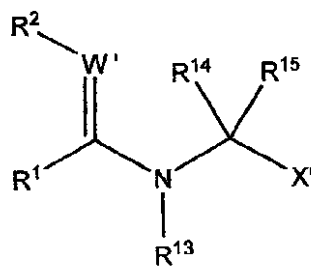
前記式V Iaおよび／またはV Ibは、

【化16】



VIa

および



VIb

であり、上式中、

式V Iaでは、

R¹ および R² は、それらにそれぞれ結合している炭素原子およびWと共に結合して、アリール、シクロアルケニル、ヘテロアリールまたは複素環基中に少なくとも5個の原子 40
を有し、ヘテロアリールおよび複素環基の場合、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を場合によって含有するか、追加的に含有するアリール、シクロアルケニル、ヘテロアリールまたは複素環を形成し、ここで、ヘテロアリールまたは複素環基は、単環であり；

式V Ibでは、

R¹ および R² は、それらにそれぞれ結合している炭素原子およびW'と共に結合して、シクロアルキル、シクロアルケニルまたは複素環基中に少なくとも5個の原子を有し、複素環基の場合、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1から3個のヘテロ原子を場合によって含有するか、追加的に含有するシクロアルキル、シクロアルケニルまたは複素環を形成し、ここで、複素環基は、単環であり； 30

さらに、式 V I a または V I b の前記アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールまたは複素環基は、置換可能な環原子で、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、カルボキシル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{OSO}_2$ -NR R (ここで、各 R は独立に、水素またはアルキルである)、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換複素環 (ここで、R は、水素またはアルキルである)、 $-\text{N}[\text{S}(\text{O})_2-\text{R}']_2$ および $-\text{N}[\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}']_2$ (ここで、各 R' は独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される) からなる群から選択される 1~3 個の置換基で置換されていてもよく；

$\text{R}^{1\ 3}$ は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、Cy および $\text{Cy}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキルは、 R^a から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；Cy は、 R^b から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；

$\text{R}^{1\ 4}$ は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニル、Cy、 $\text{Cy}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{Cy}-\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニルおよび $\text{Cy}-\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、フェニルおよび R^x から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく、Cy は、 R^y から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；

あるいは $\text{R}^{1\ 3}$ 、 $\text{R}^{1\ 4}$ およびこれらに結合している原子は一緒に、N、O および S から選択される 0~2 個の追加的なヘテロ原子を含有する単環または二環を形成し；

$\text{R}^{1\ 5}$ は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニル、アリール、アリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール- $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^x から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく、アリールおよびヘテロアリールは、 R^y から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；

あるいは $\text{R}^{1\ 4}$ 、 $\text{R}^{1\ 5}$ およびこれらが結合している炭素は、N、O および S から選択される 0 から 2 個のヘテロ原子を含有する 3~7 員の単環または二環を形成し；

R^a は、Cy および R^x から選択される基からなる群から選択され、ここで、Cy は、 R^c から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；

R^b は、 R^a 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヘテロアリール $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールは、 R^c から独立に選択される基で置換されていてもよく；

R^c は、ハロゲン、 NO_2 、 $C(O)OR^f$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アリール、アリール $C_1 \sim C_4$ アルキル、アリールオキシ、ヘテロアリール、 $NR^f R^g$ 、 $R^f C(O)R^g$ 、 $NR^f C(O)NR^f R^g$ および CN からなる群から選択され；

R^d および R^e は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 Cy および $Cy-C_1 \sim C_{10}$ アルキルから独立に選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび Cy は、 R^c から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよい；あるいは R^d および R^e はそれらが結合している原子と一緒に、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される 0 ～ 2 個の追加的なヘテロ原子を含有する 5 ～ 7 員の複素環を形成し；

R^f および R^g は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 Cy および $Cy-C_1 \sim C_{10}$ アルキルから独立に選択され、ここで、 Cy は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルで置換されていてもよく；あるいは R^f および R^g はそれらが結合している炭素と共に、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子を含有する 5 から 7 員の環を形成し；

R^h は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、シアノ、アリール、アリール $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $-SO_2 R^i$ からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^a から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、 R^b から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；

R^i は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルおよびアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリールはそれぞれ、 R^c から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；

R^x は、 $-OR^d$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-S(O)_m R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)_2 OR^d$ 、 $-S(O)_m NR^d R^e$ 、 $-NR^d R^e$ 、 $-O(CR^f R^g)_n NR^d R^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-CO_2 R^d$ 、 $-CO_2 (CR^f R^g)_n CONR^d R^e$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^d R^e$ 、 $-NR^d C(O)R^e$ 、 $-OC(O)NR^d R^e$ 、 $-NR^d CO(O)R^e$ 、 $-NR^d C(O)NR^d R^e$ 、 $-CR^d (N-OR^e)$ 、 CF_3 、オキソ、 $NR^d C(O)NR^d SO_2 R^i$ 、 $NR^d S(O)_m R^e$ 、 $-OS(O)_2 OR^d$ および $-OP(O)(OR^d)_2$ からなる群から選択され；

R^y は、 R^x 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヘテロアリール $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリールはそれぞれ、 R^x から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；

Cy は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；

m は、1 から 2 の整数であり；

n は、1 から 10 の整数であり；

W は、炭素および窒素からなる群から選択され；

W' は、炭素、窒素、酸素、硫黄、 $S(O)$ および $S(O)_2$ からなる群から選択され；

X' は、 $-C(O)OR^d$ 、 $-P(O)(OR^d)(OR^e)$ 、 $-P(O)(R^d)(OR^e)$ 、 $-S(O)_m OR^d$ 、 $-C(O)NR^d R^h$ および -5 -テトラゾリルからなる群から選択される、
ことを特徴とする使用方法。

10

20

30

40

50

【請求項 45】

前記哺乳動物はヒトであることを特徴とする請求項 33 または 39 に記載の使用方法。

【請求項 46】

前記化合物を非経口投与することを特徴とする請求項 33 または 39 に記載の使用方法。

【請求項 47】

前記化合物を、それを必要とする哺乳動物に長期投与することを特徴とする請求項 33 または 39 に記載の使用方法。

【請求項 48】

前記化合物の前記長期投与は、少なくとも 1 年間にわたって毎週または毎月であることを特徴とする請求項 47 に記載の使用方法。 10

【請求項 49】

前記化合物を静脈内または皮下投与することを特徴とする請求項 33 または 39 に記載の使用方法。

【請求項 50】

前記化合物を哺乳動物に静脈内投与し、前記投与が、前記哺乳動物において 10 ng/ml 以上の化合物の有効血中レベルをもたらすことを特徴とする請求項 49 に記載の使用方法。

【請求項 51】

前記化合物を、哺乳動物の体重 1 kg 当たり $20 \mu\text{g}$ から約 $500 \mu\text{g}$ の量で静脈内投与することを特徴とする請求項 49 に記載の使用方法。 20

【請求項 52】

前記化合物を数日または数週間の間隔を空けて一連の用量で投与することを特徴とする請求項 49 に記載の使用方法。

【請求項 53】

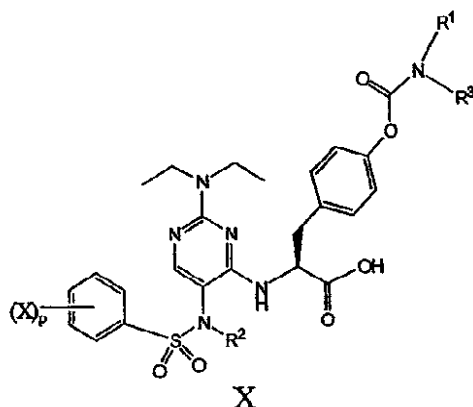
前記メトトレキセートを約 2 mg から 20 mg の用量で投与することを特徴とする請求項 33 または 39 に記載の使用方法。

【請求項 54】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、
前記併用療法が治療有効量のメトトレキセートと、治療有効量の下記の式 X の化学式であって薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、 30

前記式 X は、

【化 17】



であり、上式中、

各 X は独立に、フルオロ、クロロまたはブロモであり；

p は、0 から 3 の整数であり；

R^1 および R^3 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニ 50

ル、ピロリル、2, 5-ジヒドロピロール-1-イル、ピペリジニルまたは1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イルを形成し；

R^2 は、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキレンシクロアルキルからなる群から選択される、
ことを特徴とする使用方法。

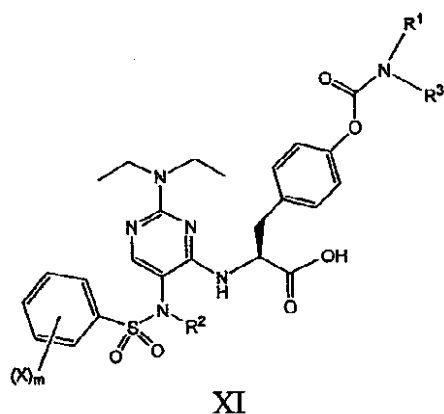
【請求項 55】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、
前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式 X I の化学式
であって薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

前記式 X I は、

10

【化 18】



20

であり、上式中、

各 X は独立に、フルオロおよびクロロからなる群から選択され；

m は、1 または 2 に等しい整数であり；

R^2 は、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキレンシクロアルキルからなる群から選択され；

R^1 および R^3 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成する、
ことを特徴とする使用方法。

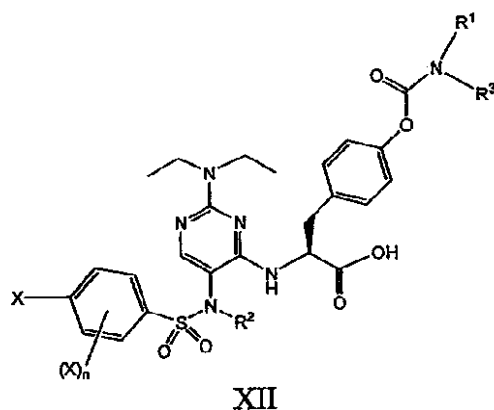
30

【請求項 56】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、
前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式 X I I の化合物
およびその薬学的に許容できる塩の化合物と、を含み、

前記式 X I I は、

【化 19】



40

50

であり、上式中、

各Xは独立に、フルオロおよびクロロであり；

nは、0または1であり；

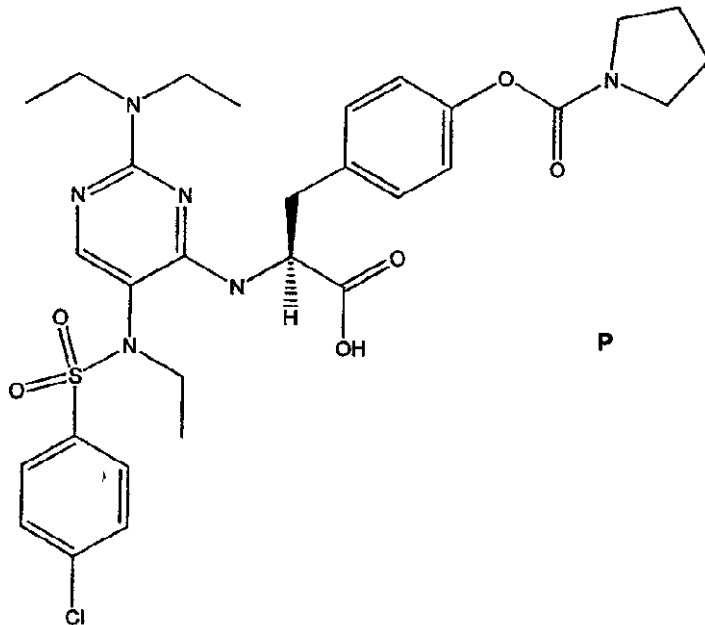
R^2 は、 $-CH_2-R'$ であり、ここで、 R' は、水素、メチルまたは $-CH=CH_2$ からなる群から選択され；

R^1 および R^3 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成する、
ことを特徴とする使用方法。

【請求項57】

式X I Iの化合物は、下記の式Pの化合物であることを特徴とする請求項56に記載の
使用方法。 10

【化20】



20

30

40

50

【請求項58】

R^1 および R^3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にアゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成することを特徴とする請求項54に記載の使用方法。

【請求項59】

R^2 が CH_3 であることを特徴とする請求項54、55または56のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項60】

XはFまたはClであり、nは0であることを特徴とする請求項56に記載の使用方法。

【請求項61】

式Xの化合物は、

$N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(4-クロロフェニルスルホニル)-N''-エチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-(ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニン$ ；

$N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N''-エチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-(ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニン$ E L N；

$N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N''-メチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-(ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニン$ ；

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N" - (4 - クロロフェニルスルホニル) - N" - メチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン;

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N" - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N' - メチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピペリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン;

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N" - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N" - エチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピペリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン;

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N" - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N" - エチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (アゼチジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン; 10

N - (2 - [N, N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N" - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N" - メチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (アゼチジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン;

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N" - (4 - クロロフェニルスルホニル) - N" - メチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (アゼチジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン;

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N" - (4 - クロロフェニルスルホニル) - N" - エチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (アゼチジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン; 20

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N" - (2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) - N" - メチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン;

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N" - (2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) - N" - エチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン;

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N" - (2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) - N" - メチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (アゼチジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン; 30

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N" - (2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) - N" - エチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (アゼチジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン;

および薬学的に許容できるその塩からなる群から選択されることを特徴とする請求項54に記載の使用方法。

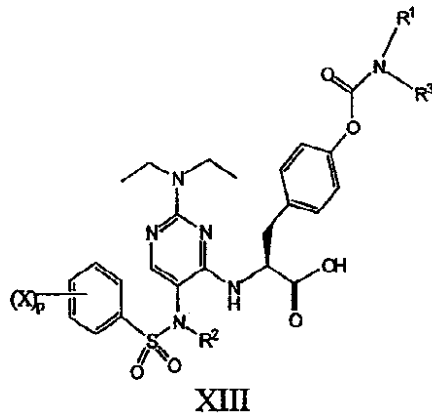
【請求項62】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式X I I Iの化学式であって薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

前記式X I I Iは、

【化 2 1】



10

であり、上式中、

各 X は独立に、フルオロ、クロロまたはブロモであり；

p は、0 から 3 の整数であり；

R¹ および R³ はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、2, 5-ジヒドロピロール-1-イル、ピペリジニルまたは 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イルを形成し；

20

R² は、低級アルキニルである、

ことを特徴とする使用方法。

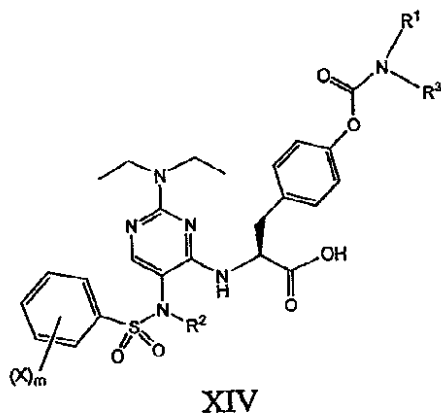
【請求項 6 3】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式 X I V の化学式であって薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

前記式 X I V は、

【化 2 2】



30

であり、上式中、

各 X は独立に、フルオロおよびクロロからなる群から選択され；

m は、1 または 2 に等しい整数であり；

R² は、低級アルキニルであり；

R¹ および R³ はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成する、

ことを特徴とする使用方法。

40

【請求項 6 4】

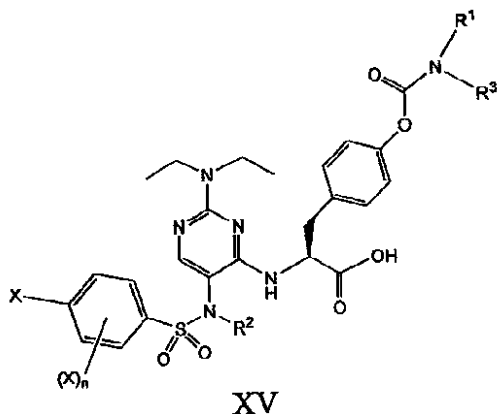
関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式 X V の化学式

50

であって薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、
前記式 X V は、

【化 2 3】



10

であり、上式中、

各 X は独立に、フルオロまたはクロロであり；

n は、0 または 1 であり；

R² は、低級アルキニルであり；

20

R¹ および R³ はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリルまたはピペリジニル基を形成する、
ことを特徴とする使用方法。

【請求項 6 5】

R¹ および R³ が、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成することを特徴とする請求項 6 2 に記載の使用方法。

【請求項 6 6】

R² がプロパルギルであることを特徴とする請求項 6 2、6 3 または 6 4 のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項 6 7】

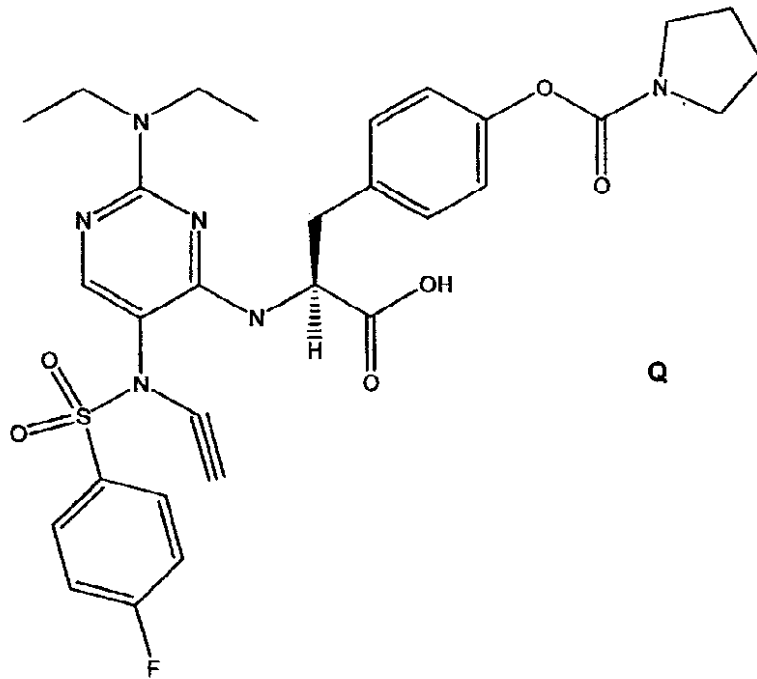
30

X は F または Cl であり、n は 0 であることを特徴とする請求項 6 5 に記載の使用方法。

【請求項 6 8】

式 X I I I の化合物は、下記の式 Q の化合物であることを特徴とする請求項 6 5 に記載の使用方法。

【化 2 4】



10

20

【請求項 6 9】

式 X I I I の化合物は、

N - (2 - [N ' , N ' - ジエチルアミノ] - 5 - [N " - (4 フルオロフェニルスルホニル) - N " - プロパルギルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4 ' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン ;

N - (2 - [N ' , N ' - ジエチルアミノ] - 5 - [N " - (2 , 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) - N " - プロパルギルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4 ' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン ;

N - (2 - [N ' , N ' - ジエチルアミノ] - 5 - [N " - (2 , 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) - N " - プロパルギルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4 ' - (アゼチジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン ;

N - (2 - [N ' , N ' - ジエチルアミノ] - 5 - [N " - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N " - プロパルギルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4 ' - (アゼチジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン ;

N - (2 - [N , N ' - ジエチルアミノ] - 5 - [N " - (4 - クロロフェニルスルホニル) - N " - プロパルギルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4 ' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン ;

および薬学的に許容できるその塩からなる群から選択されることを特徴とする請求項 6 2 に記載の使用法。

30

40

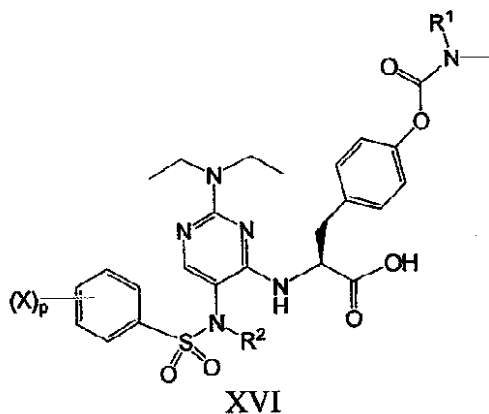
【請求項 7 0】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式 X V I の化学式であって薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

前記式 X V I は、

【化 2 5】



10

であり、上式中、

各 X は独立に、フルオロ、クロロまたはブロモであり；

p は、0 または 1 ～ 3 の整数であり；

R¹ は、メチルおよびエチルからなる群から選択され；

R² は、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキレンシクロアルキルからなる群から選択される、

20

ことを特徴とする使用方法。

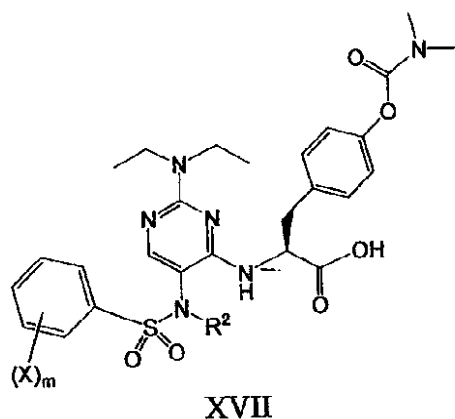
【請求項 7 1】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式 XVII の化学式であって薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

前記式 XVII は、

【化 2 6】



30

であり、上式中、

各 X は独立に、フルオロおよびクロロからなる群から選択され；

m は、1 または 2 に等しい整数であり；

R² は、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキレンシクロアルキルからなる群から選択される、

40

ことを特徴とする使用方法。

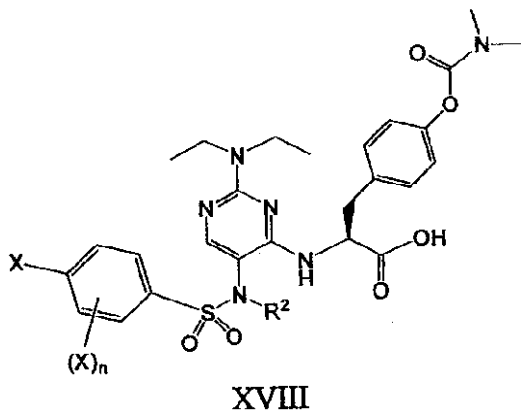
【請求項 7 2】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式 XVIII の化学式であって薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

50

前記式XV I I Iは、
【化27】



10

であり、上式中、
各Xは独立に、フルオロまたはクロロであり；
nは、0または1であり；
 R^2 は、 $-CH_2-R'$ であり、ここで、 R' は、水素、メチルまたは $-CH=CH_2$ からなる群から選択される、
ことを特徴とする使用方法。

20

【請求項73】

R^2 は CH_3 であることを特徴とする請求項70、71または72のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項74】

XはFまたはClであり、nは0であることを特徴とする請求項72に記載の使用方法。

【請求項75】

式XV Iの化合物は：

2-〔2-ジエチルアミノ-5-〔(4-クロロベンゼンスルホニル)メチルアミノ〕-ピリミジン-4-イルアミノ〕-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

30

2-〔2-ジエチルアミノ-5-〔(4-フルオロベンゼンスルホニル)メチルアミノ〕-ピリミジン-4-イルアミノ〕-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-〔2-ジエチルアミノ-5-〔(3,4-ジフルオロベンゼンスルホニル)メチルアミノ〕-ピリミジン-4-イルアミノ〕-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-〔2-ジエチルアミノ-5-〔(3,4-ジクロロベンゼンスルホニル)メチルアミノ〕-ピリミジン-4-イルアミノ〕-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

40

2-〔2-ジエチルアミノ-5-〔(ベンゼンスルホニル)メチルアミノ〕-ピリミジン-4-イルアミノ〕-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-〔2-ジエチルアミノ-5-〔(2-フルオロベンゼンスルホニル)メチルアミノ〕-ピリミジン-4-イルアミノ〕-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-〔2-ジエチルアミノ-5-〔(3-フルオロベンゼンスルホニル)メチルアミノ〕-ピリミジン-4-イルアミノ〕-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-〔2-ジエチルアミノ-5-〔(4-フルオロベンゼンスルホニル)イソプロピル

50

10

20

30

40

50

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(2, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸；

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(2, 3-ジフルオロベンゼンスルホニル) エチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸；

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) - (2-トリフルオロエチル) -アミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸；

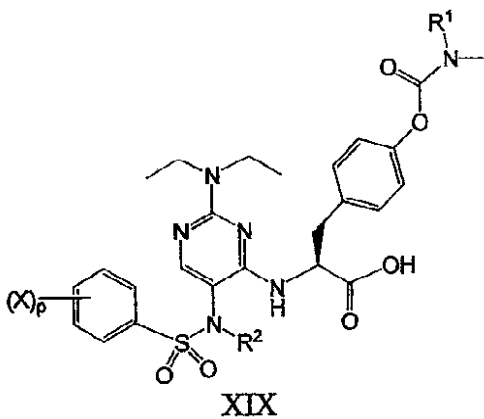
および薬学的に許容できるその塩からなる群から選択されることを特徴とする請求項70 10
に記載の使用方法。

【請求項76】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、
前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式XIXの化学式であって薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

前記式XIXは、

【化28】



20

であり、上式中、

各Xは独立に、フルオロ、クロロまたはブロモであり；

pは、0または1～3の整数であり；

R¹は、メチルおよびエチルからなる群から選択され；

R²は、低級アルキニルである、

ことを特徴とする使用方法。

【請求項77】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

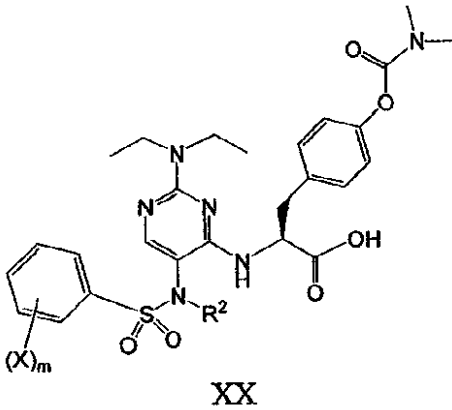
前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、治療有効量の下記の式XXの化学式であって薬学的に許容できるその塩の化合物とを含み、

前記式XXは、

30

40

【化 29】



10

であり、上式中、

各Xは独立に、フルオロおよびクロロからなる群から選択され；

mは、1または2に等しい整数であり；

R²は、低級アルキニルである、

ことを特徴とする使用方法。

【請求項78】

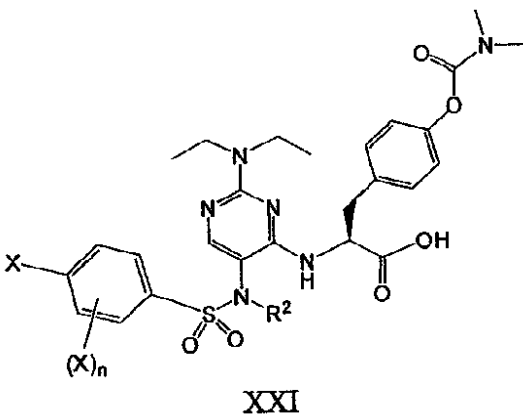
関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、下記の式XXIの化学式であって薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

20

前記式XXIは、

【化30】



30

であり、上式中、

各Xは独立に、フルオロまたはクロロであり；

nは、0または1であり；

R²は、低級アルキニルである、

ことを特徴とする使用方法。

40

【請求項79】

R²はプロパルギルであることを特徴とする請求項76、77または78のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項80】

XはFまたはClであり、nは0であることを特徴とする請求項78に記載の使用方法。

【請求項81】

式XIXの化合物は：

2-〔2-ジエチルアミノ-5-〔(4-フルオロベンゼンスルホニル)プロパルギルアミノ〕ピリミジン-4-イルアミノ〕-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニ

50

ル) プロピオン酸、

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) プロパルギルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸；

および薬学的に許容できるその塩からなる群から選択されることを特徴とする請求項76に記載の使用方法。

【請求項82】

前記哺乳動物はヒトであることを特徴とする請求項54、55、56、62、63、64、70、71、72、76、77または78のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項83】

前記化合物を非経口投与することを特徴とする請求項54、55、56、62、63、64、70、71、72、76、77または78のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項84】

前記化合物を、それを必要とする哺乳動物に長期投与することを特徴とする請求項54、55、56、62、63、64、70、71、72、76、77または78のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項85】

前記化合物の前記長期投与は、少なくとも1年間にわたって毎週または毎月であることを特徴とする請求項79に記載の使用方法。

【請求項86】

前記化合物を静脈内または皮下投与することを特徴とする請求項54、55、56、62、63、64、70、71、72、76、77または78のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項87】

前記化合物を哺乳動物に静脈内投与し、前記投与が、前記哺乳動物において10 ng/ml以上の化合物の有効血中レベルをもたらすことを特徴とする請求項81に記載の使用方法。

【請求項88】

前記化合物を、哺乳動物の体重1 kg当たり20 µgから約500 µgの量で静脈内投与することを特徴とする請求項81に記載の使用方法。

【請求項89】

前記化合物を数日または数週間の間隔を空けて一連の用量で投与することを特徴とする請求項81に記載の使用方法。

【請求項90】

前記メトトレキセートを約2 mgから20 mgの用量で投与することを特徴とする請求項54、55、56、62、63、64、70、71、72、76、77または78のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項91】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、前記併用療法が治療有効量のメトトレキセートと、下記の式XXIIの化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

前記化合物は、R、Ar¹、Ar²、Wおよび-NR²R³のうちの少なくとも1個は、PEG部分を含み、さらに、RがPEG部分である場合には、nは1であり、Xは、-S-ではなく；

さらに、前記式XXIIの化合物は、100000以下の分子量を有し、

前記式XXIIは、

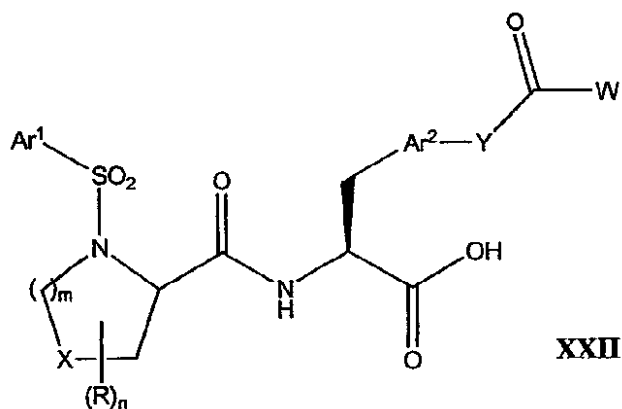
10

20

30

40

【化 3 1】



10

であり、上式中、

Rは、PEG部分、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキルおよび置換アルキルは、PEG部分で置換されていてもよく、それぞれの場合で、PEG部分は、PEG部分と共有結合しているリンカーを含んでいてもよく；

Ar¹は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールはそれぞれ、PEG部分で置換されていてもよく、PEG部分は、PEG部分をAr¹に共有結合するリンカーを含んでいてもよく；

20

Ar²は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールはそれぞれ、PEG部分で置換されていてもよく、PEG部分は、PEG部分をAr¹に共有結合するリンカーを含んでいてもよく；

Xは、-S-、-SO-、-SO₂ および置換されていてもよい-CH₂-からなる群から選択され；

Yは、-O-および-NR¹-からなる群から選択され、ここで、R¹は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

Wは、リンカーを含んでいてもよいPEG部分および-NR²R³（ここで、R²およびR³は独立に、アルキル、置換アルキルからなる群から選択され、R²およびR³はそれらが結合している窒素原子と共に複素環または置換複素環を形成する）からなる群から選択され、ここで、アルキル、置換アルキル、複素環および置換複素環は、リンカーをさらに含んでいてもよいPEG部分で置換されていてもよく；

30

mは、0、1または2に等しい整数であり；

nは、0から2に等しい整数である、

ことを特徴とする使用方法。

【請求項 9 2】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、下記の式XXIIIの化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

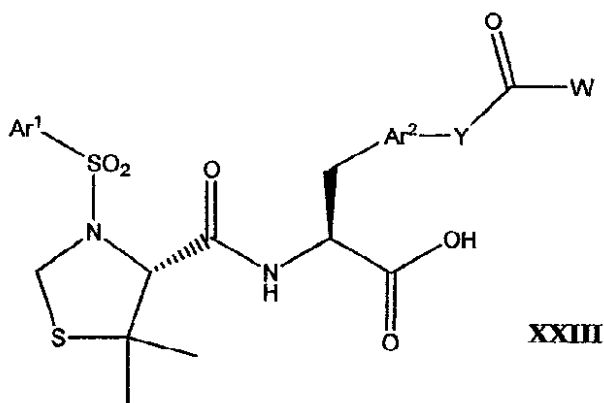
40

前記式XXIIIの化合物は、Ar¹、Ar²、Wおよび-NR²R³のうちの少なくとも1個は、リンカーを含んでいてもよいPEG部分を含み；

さらに、前記式XXIIIの化合物は、100000以下の分子量を有し、

前記式XXIIIは、

【化 3 2】



10

であり、上式中、

Ar¹ は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールはそれぞれ、PEG部分で置換されていてもよく、PEG部分は、PEG部分をAr¹に共有結合するリンカーを含んでいてもよく；

Ar² は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールはそれぞれ、PEG部分で置換されていてもよく、PEG部分は、PEG部分をAr¹に共有結合するリンカーを含んでいてもよく；

20

Yは、-O-および-NR¹-からなる群から選択され、ここで、R¹は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

Wは、リンカーを含んでいてもよいPEG部分および-NR²R³（ここで、R²およびR³は独立に、アルキル、置換アルキルからなる群から選択され、R²およびR³はそれらが結合している窒素原子と共に複素環または置換複素環を形成する）からなる群から選択され、ここで、アルキル、置換アルキル、複素環および置換複素環はそれぞれ、リンカーをさらに含んでいてもよいPEG部分で置換されていてもよい、

ことを特徴とする使用方法。

30

【請求項 9 3】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

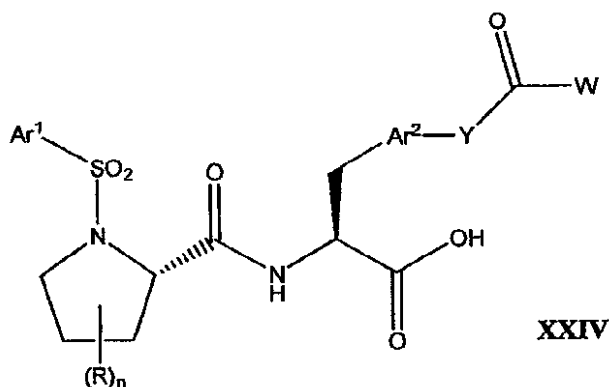
前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、下記の式XXIVの化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

前記式XXIVの化合物は、R、Ar¹、Ar²、Wおよび-NR²R³のうちの少なくとも1個は、リンカーを有してもよいPEG部分を含み；

さらに、前記式XXIVの化合物は、100000以下の分子量を有し、

前記式XXIVは、

【化 3 3】



40

であり、上式中、

50

Rは、PEG部分、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され、ここで、各アルキルおよび置換アルキルは、PEG部分で置換されていてもよく、それぞれの場合で、PEG部分は、PEG部分と共有結合しているリンカーを含んでいてもよく；

nは、0から2の整数であり；

Ar^1 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールはそれぞれ、PEG部分で置換されていてもよく、PEG部分は、PEG部分を Ar^1 に共有結合するリンカーを含んでいてもよく；

Ar^2 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールはそれぞれ、PEG部分で置換されていてもよく、PEG部分は、PEG部分を Ar^1 に共有結合するリンカーを含んでいてもよく；

Yは、 $-O-$ および $-NR^1-$ からなる群から選択され、ここで、 R^1 は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

Wは、リンカーを含んでいてもよいPEG部分および $-NR^2R^3$ （ここで、 R^2 および R^3 は独立に、アルキル、置換アルキルからなる群から選択され、 R^2 および R^3 はそれらが結合している窒素原子と共に複素環または置換複素環を形成する）からなる群から選択され、ここで、アルキル、置換アルキル、複素環および置換複素環はそれぞれ、リンカーをさらに含んでいてもよいPEG部分で置換されていてもよい、

【請求項94】

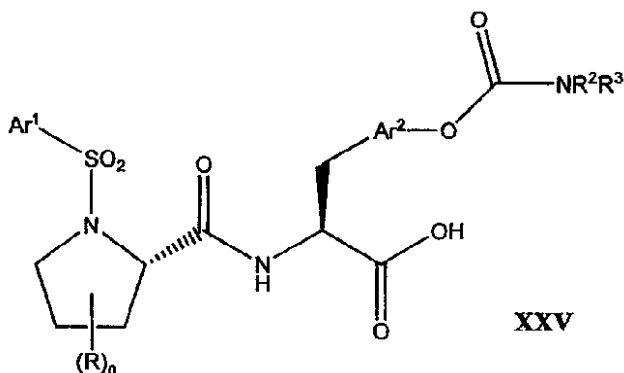
関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、前記併用療法が治療有効量のメトトレキセートと、下記の式XXVの化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物とを含み、

前記式XXVの化合物は、R、 Ar^1 、 Ar^2 および $-NR^2R^3$ のうちの少なくとも1個は、リンカーを有してもよいPEG部分を含み；

さらに、前記式XXVの化合物は、100000以下の分子量を有し、

前記式XXVは、

【化34】



であり、上式中、

R 、 R^2 、 R^3 、 Ar^1 、 Ar^2 およびnは、請求項1と同様に定義される、

【請求項95】

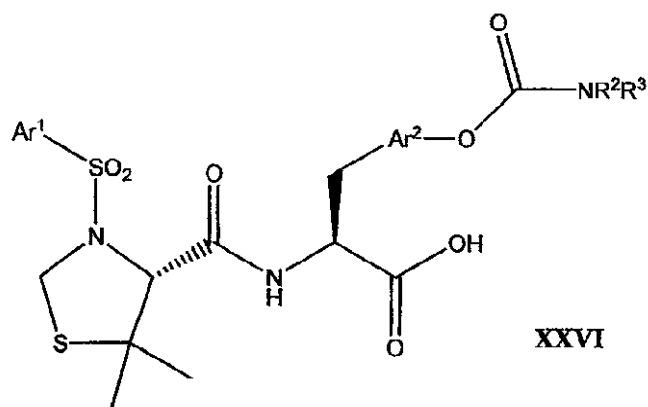
関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

前記併用療法が治療有効量のメトトレキセートと、下記の式XXVIの化学式であり薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

さらに、前記式XXVIの化合物は、100000以下の分子量を有し、

前記式XXVIは、

【化 3 5】



10

であり、上式中、

R^2 、 R^3 、 Ar^1 および Ar^2 は、請求項 1 と同様に定義される；

ただし、 Ar^1 、 Ar^2 および $-NR^2R^3$ のうちの少なくとも 1 個は、リンカーを有してもよい PEG 部分を含む、ことを特徴とする使用方法。

【請求項 9 6】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

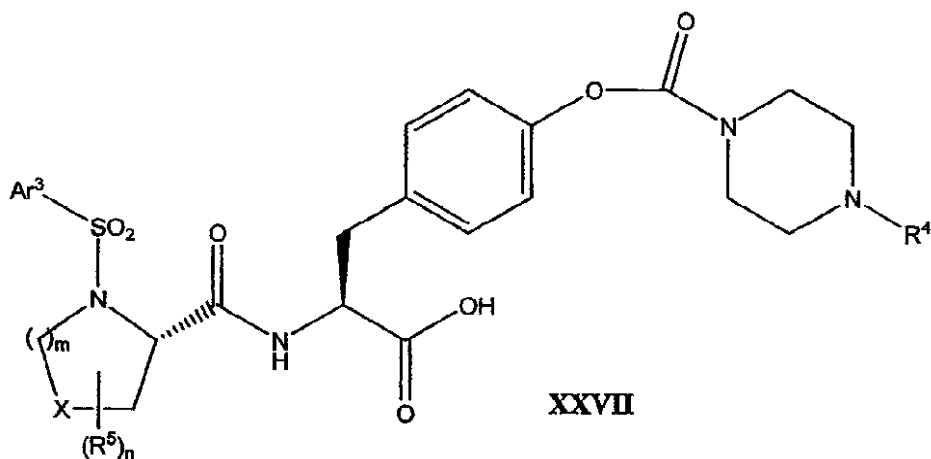
20

前記併用療法が治療有効量のメトトレキセートと、下記の式 XXVII の化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物と、を含み、

前記式 XXVII の化合物は、10000 以下の分子量を有し、

前記式 XXVII は、

【化 3 6】



30

であり、上式中、

R^4 は、リンカーを含んでもよい PEG 部分であり；

40

R^5 は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；

Ar^3 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

X は、 $-S-$ または置換されていてもよい $-CH_2-$ からなる群から選択され；

m は、0、1 または 2 に等しい整数であり；

n は、0 から 2 に等しい整数である、

ことを特徴とする使用方法。

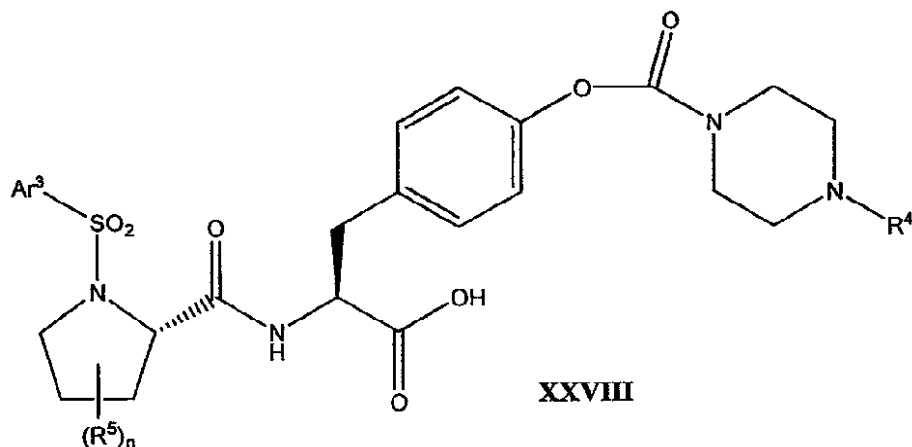
【請求項 9 7】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、

前記併用療法が治療有効量のメトトレキセートと、下記の式 XXVIII の化合物であ

50

りかつ薬学的に許容できるその塩の化合物とを含み、
 前記式 XXVII の化合物は、100000 以下の分子量を有し、
 前記式 XXVII は、
 【化 37】



10

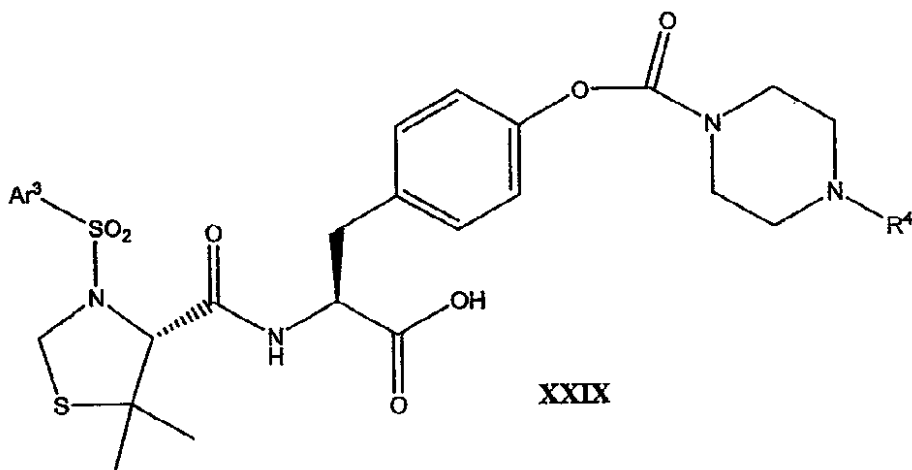
であり、上式中、
 R^4 は、リンカーを含んでもよい PEG 部分であり；
 R^5 は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され；
 Ar^3 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；
 n は、0 から 2 に等しい整数である、
 ことを特徴とする使用方法。

20

【請求項 98】

関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、
 前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、下記の式 XXIX の化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩と、を含み、
 前記式 XXIX の化合物は、100000 以下の分子量を有し、
 前記式 XXIX は、

30



40

であり、上式中、
 R^4 は、リンカーを含んでもよい PEG 部分であり；
 Ar^3 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；
 n は、0 から 2 に等しい整数である、
 ことを特徴とする使用方法。

50

【請求項 99】

A r¹ が P E G 部分を含まない場合、式 X X I I ~ X X V I 中の A r¹ および式 X X V I I ~ X X I X 中の A r³ は、

フェニル、

4-メチルフェニル、

4-tert-ブチルフェニル、

2, 4, 6-トリメチルフェニル、

2-フルオロフェニル、

3-フルオロフェニル、

4-フルオロフェニル、

2, 4-ジフルオロフェニル、

3, 4-ジフルオロフェニル、

3, 5-ジフルオロフェニル、

2-クロロフェニル、

3-クロロフェニル、

4-クロロフェニル、

3, 4-ジクロロフェニル、

3, 5-ジクロロフェニル、

3-クロロ-4-フルオロフェニル、

4-ブロモフェニル、

2-メトキシフェニル、

3-メトキシフェニル、

4-メトキシフェニル、

3, 4-ジメトキシフェニル、

4-tert-ブトキシフェニル、

4-(3'-ジメチルアミノ-n-プロポキシ)フェニル、

2-カルボキシフェニル、

2-(メトキシカルボニル)フェニル、

4-(H₂NC(O)-)フェニル、

4-(H₂NC(S)-)フェニル、

4-シアノフェニル、

4-トリフルオロメチルフェニル、

4-トリフルオロメトキシフェニル、

3, 5-ジ-(トリフルオロメチル)フェニル、

4-ニトロフェニル、

4-アミノフェニル、

4-(CH₃C(O)NH-)フェニル、

4-(PhNHC(O)NH-)フェニル、

4-アミジノフェニル、

4-メチルアミジノフェニル、

4-[CH₃SC(=NH)-]フェニル、

4-クロロ-3-[H₂NS(O)₂-]フェニル、

1-ナフチル、

2-ナフチル、

ピリジン-2-イル、

ピリジン-3-イル、

ピリジン-4-イル、

ピリミジン-2-イル、

キノリン-8-イル、

2-(トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イ

ル、

10

20

30

40

50

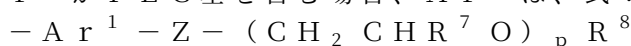
2-チエニル、
 5-クロロ-2-チエニル、
 2, 5-ジクロロ-4-チエニル、
 1-N-メチルイミダゾール-4-イル、
 1-N-メチルピラゾール-3-イル、
 1-N-メチルピラゾール-4-イル、
 1-N-ブチルピラゾール-4-イル、
 1-N-メチル-3-メチル-5-クロロピラゾール-4-イル、
 1-N-メチル-5-メチル-3-クロロピラゾール-4-イル、
 2-チアゾリル、および
 5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル

10

からなる群から選択されることを特徴とする請求項 91 から 98 のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項 100】

Ar^1 が PEG 基を含む場合、 Ar^1 は、式：



であり、上式中、

Ar^1 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

Z は、共有結合、1 から 40 個の原子の連結基、 $-O-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-NR^9C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^9-$ 、 $-NR^9C(O)-$ および $-C(O)NR^9-$ （ここで、 R^9 は水素およびアルキルからなる群から選択される）からなる群から選択され；

20

R^7 は、水素およびメチルからなる群から選択され；

R^8 は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリールおよび $-CH_2CH(R^7)NR^{10}R^{11}$ （ここで、 R^7 は、本明細書に定義の通りであり、 R^{10} および R^{11} は独立に、水素およびアルキルからなる群から選択される）からなる群から選択され、

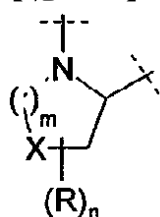
p は、PEG 部分の分子量が 100 から 100000 の範囲であるような整数である、ことを特徴とする請求項 91 から 95 のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項 101】

R が PEG 部分を含まない場合、式：

30

【化 39】



の置換基は、アゼチジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、4-ヒドロキシピロリジニル、4-オキソピロリジニル、4-フルオロピロリジニル、4, 4-ジフルオロピロリジニル、4-（チオモルホリン-4-イルC(O)O-）ピロリジニル、4- $[CH_3S(O)_2O-]$ ピロリジニル、3-フェニルピロリジニル、3-チオフェニルピロリジニル、4-アミノピロリジニル、3-メトキシピロリジニル、4, 4-ジメチルピロリジニル、4-N-Cbz-ピペラジニル、4- $[CH_3S(O)_2-]$ ピペラジニル、5, 5-ジメチルチアゾリンジン-4-イル、1, 1-ジオキソ-チアゾリジニル、1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチルチアゾリンジン-2-イルおよび 1, 1-ジオキソチオモルホリニルからなる群から選択されることを特徴とする請求項 91 または 96 に記載の使用方法。

40

【請求項 102】

Ar^2 が PEG 部分を含まない場合、 Ar^2 は、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルおよび 4-ピリド-2-オニルからなる群から選択されることを特徴と

50

する請求項 9 1 から 9 5 のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項 1 0 3】

—Y C (O) W は、—O C (O) N R² R³であることを特徴とする請求項 9 1 から 9 3 のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項 1 0 4】

前記—Y C (O) W 置換基は：以下の群から選択され、

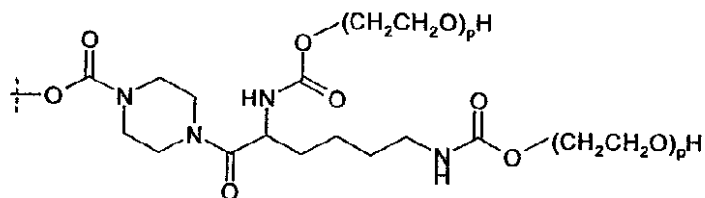
前記群は、

- O C (O) N H (C H₂ C H₂ O)_p C H₂ C H₂ N H₂ ;
- O C (O) N H (C H₂ C H (C H₃) O)_p C H₂ C H (C H₃) N H₂ ;
- N H C (O) O (C H₂ C H₂ O)_p H ;
- N H C (O) O (C H₂ C H (C H₃) O)_p H ;
- N H C (O) O (C H₂ C H₂ O)_p C H₃ ;
- N H C (O) O (C H₂ C H (C H₃) O)_p C H₃ ;
- N H C (O) O (C H₂ C H₂ O)_p —φ ;
- N H C (O) O (C H₂ C H (C H₃) O)_p —φ ;
- N H C (O) N H (C H₂ C H₂ O)_p C H₂ C H₂ N H₂ ;
- N H C (O) N H (C H₂ C H (C H₃) O)_p C H₂ C H (C H₃) N H₂ ;
- O C (O) N H — (1, 4) —φ—O—(C H₂ C H₂ O)_p H ;
- O C (O) N H — (1, 4) —φ—O—(C H₂ C H (C H₃) O)_p H ;
- O C (O) N H (C H₂ C H (C H₃) O)_p C H₂ C H (C H₃) N H₂ ;
- N H C (O) O (C H₂ C H₂ O)_p H ;
- N H C (O) O (C H₂ C H (C H₃) O)_p H ;
- N H C (O) N H (C H₂ C H₂ O)_p C H₂ C H₂ N H₂ ;
- N H C (O) N H (C H₂ C H (C H₃) O)_p C H₂ C H (C H₃) N H₂ ;

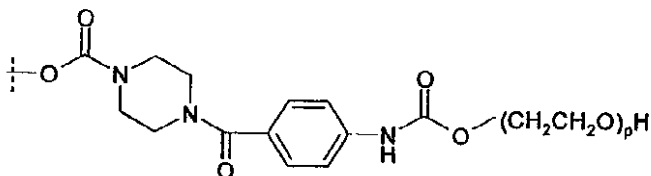
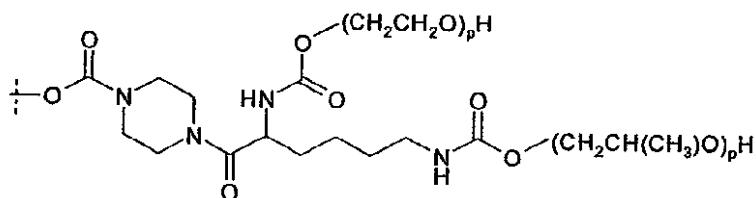
10

20

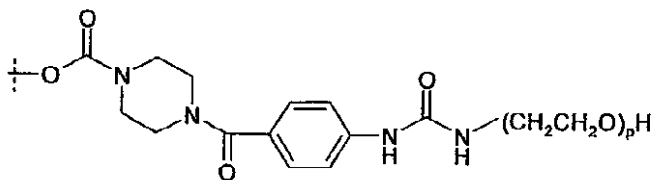
【化 4 0 — 1】



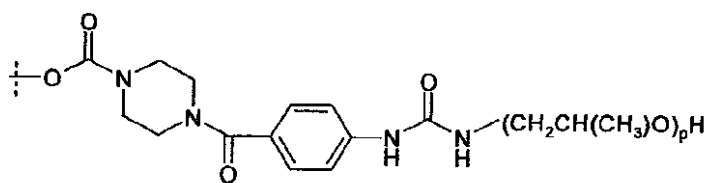
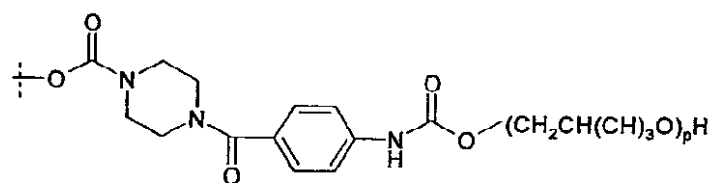
30



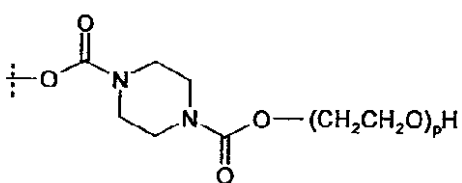
40



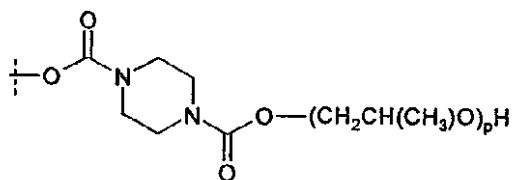
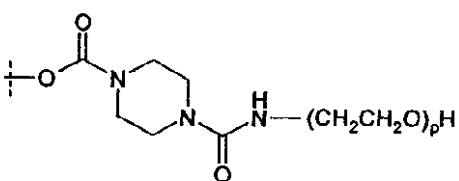
【化 4 0 - 2】



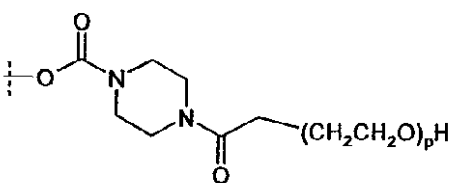
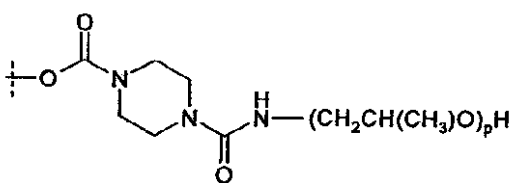
10



20

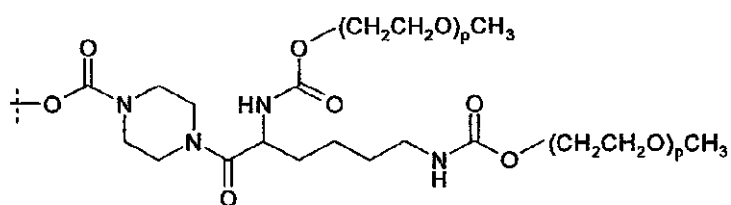
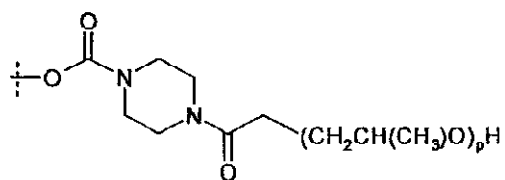


30

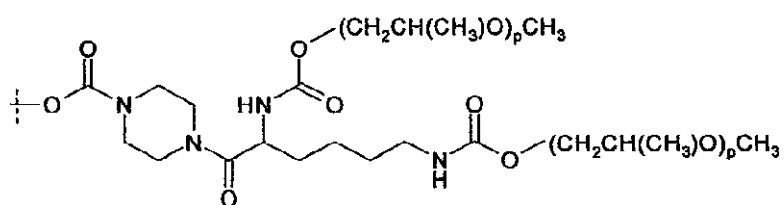


40

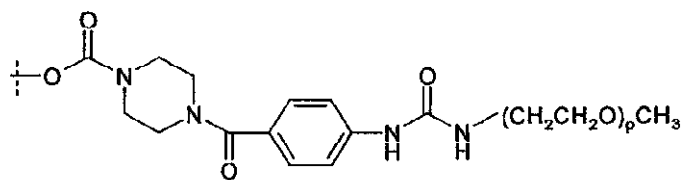
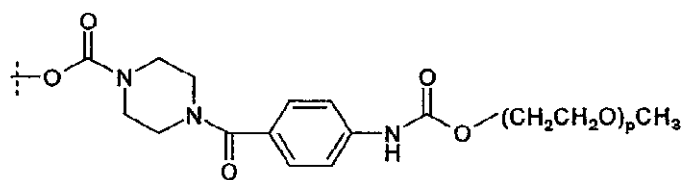
【化 40 - 3】



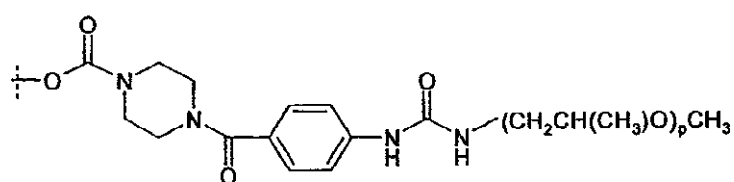
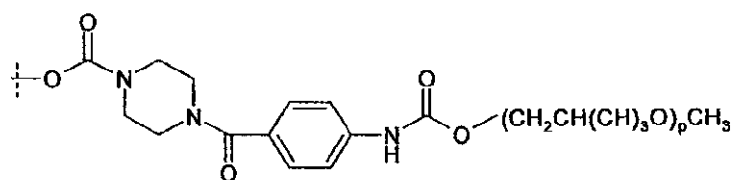
10



20

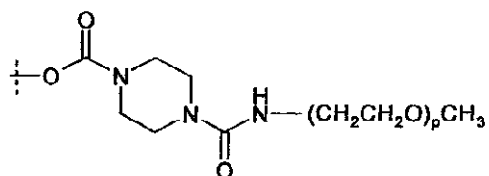
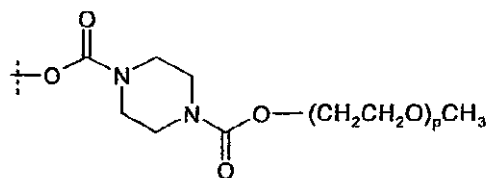


30

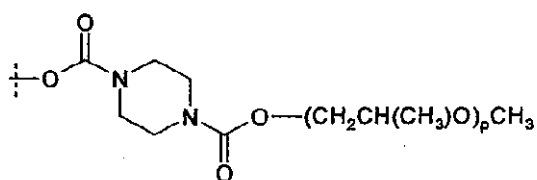


40

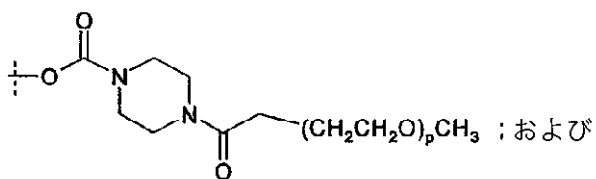
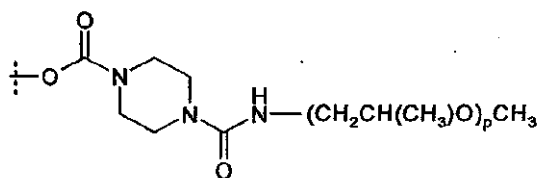
【化 4 0 - 4】



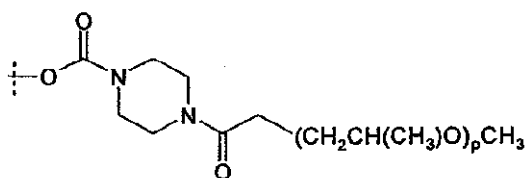
10



20



30



40

であり、

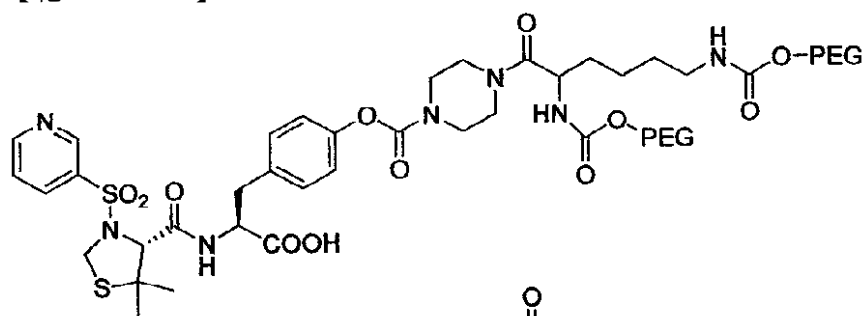
上式中、 ϕ は、一価の場合には、フェニルであり、二価の場合にはフェニレンであり、 p は PEG 部分の分子量が約 100 から 10000 の範囲であるような整数である、ことを特徴とする請求項 103 に記載の使用方法。

【請求項 105】

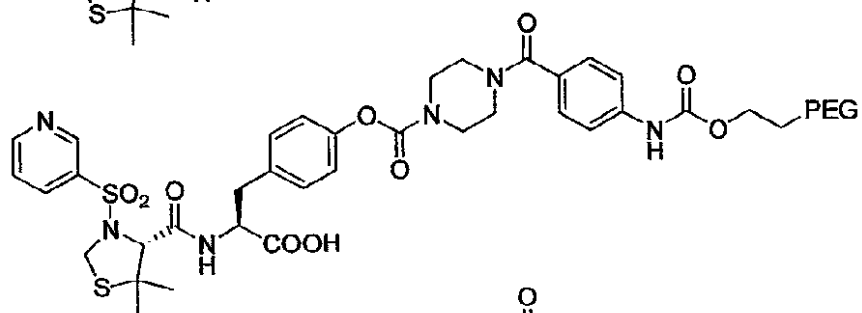
関節リウマチを治療するための薬剤を調製するための併用療法の使用方法であって、前記併用療法が治療有効量のメトトレキサートと、下記の群から選択される化合物を含み、

前記群は、

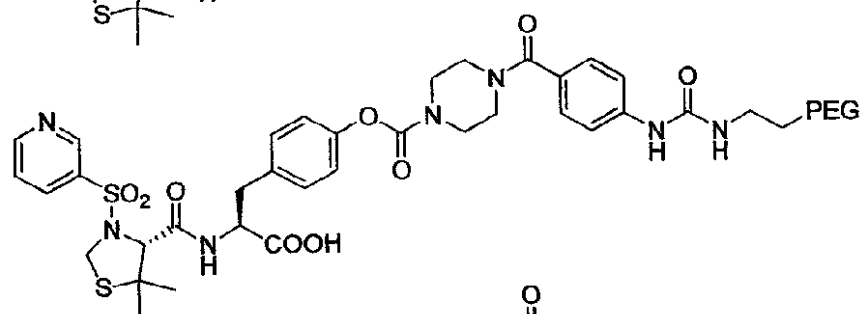
【化 4 1 - 1】



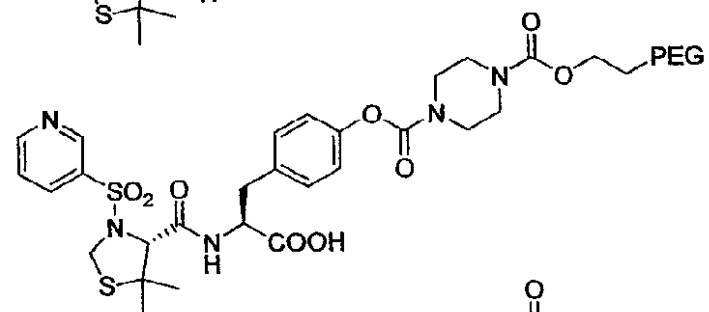
10



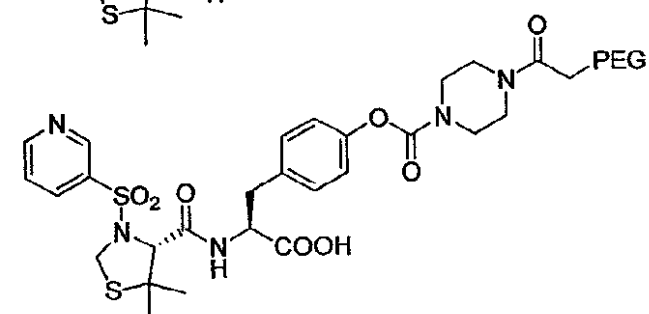
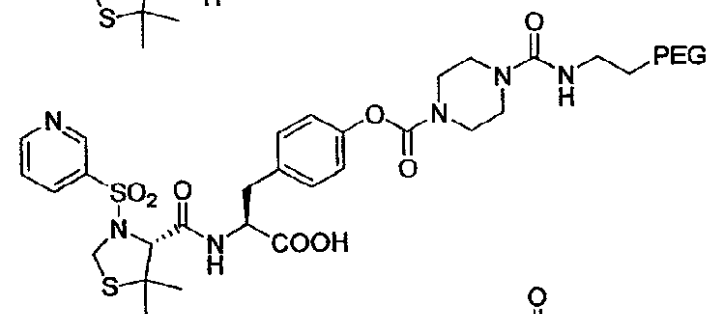
20



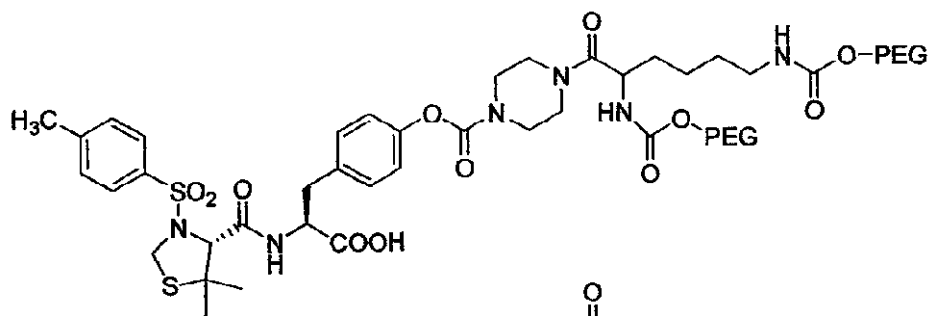
30



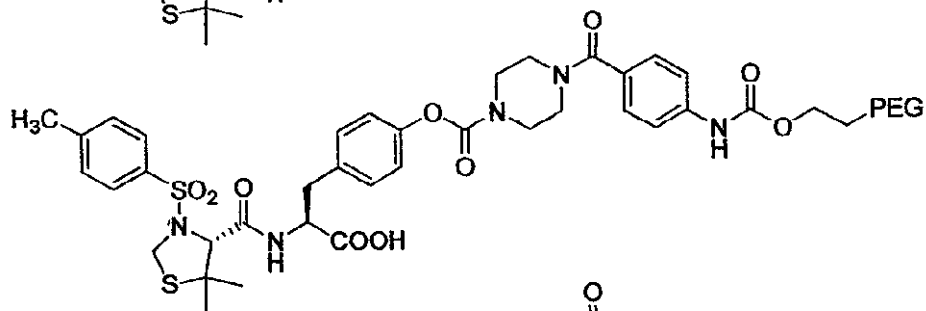
40



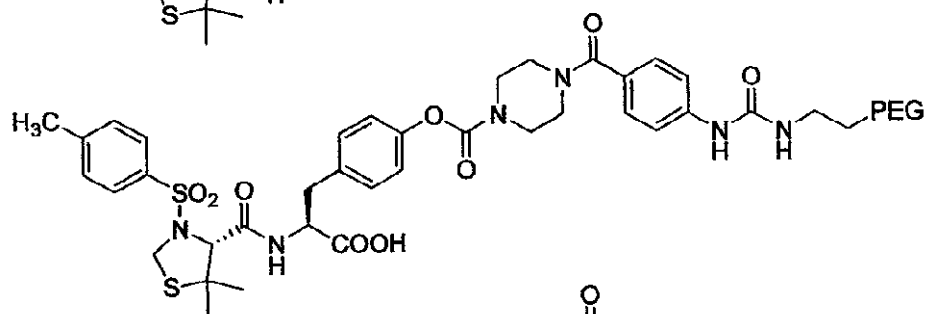
【化 4 1 - 2】



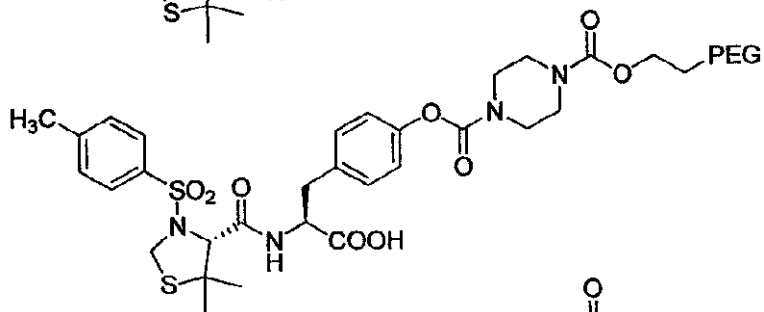
10



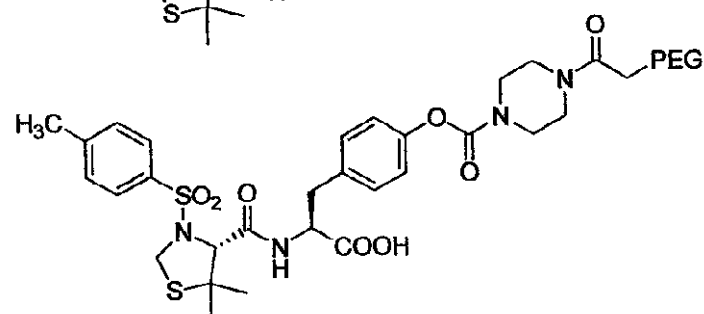
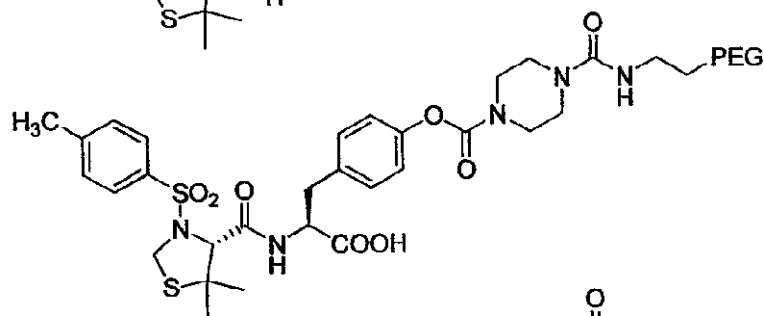
20



30



40



および薬学的に許容できるその塩であり、

上式中、各場合において、PEGは、約20000の分子量を有するメチルキャップされたポリオキシエチレン基である、ことを特徴とする使用方法。

【請求項106】

前記哺乳動物はヒトであることを特徴とする請求項91から98または105のいずれ

50

か一項に記載の使用方法。

【請求項 107】

前記化合物を非経口投与することを特徴とする請求項 91 から 98 または 105 のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項 108】

前記化合物を、それを必要とする哺乳動物に長期投与することを特徴とする請求項 91 から 98 または 105 のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項 109】

前記化合物の前記長期投与は、少なくとも 1 年間にわたって毎週または毎月であることを特徴とする請求項 108 に記載の使用方法。

10

【請求項 110】

前記化合物を静脈内または皮下投与することを特徴とする請求項 91 から 98 または 105 のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項 111】

前記化合物を哺乳動物に静脈内投与し、前記投与が、前記哺乳動物において $10 \text{ ng} / \text{ml}$ 以上の化合物の有効血中レベルをもたらすことを特徴とする請求項 110 に記載の使用方法。

【請求項 112】

前記化合物を、哺乳動物の体重 1 kg 当たり $20 \mu\text{g}$ から約 $500 \mu\text{g}$ の量で静脈内投与することを特徴とする請求項 110 に記載の使用方法。

20

【請求項 113】

前記化合物を数日または数週間の間隔を空けて一連の用量で投与することを特徴とする請求項 110 に記載の使用方法。

【請求項 114】

前記メトトレキセートをおよそ 2 mg から 20 mg の用量で投与することを特徴とする請求項 91 から 98 まで、または 105 のいずれか一項に記載の使用方法。

【請求項 115】

関節リウマチを治療するための投薬方法 (regimen) であって、

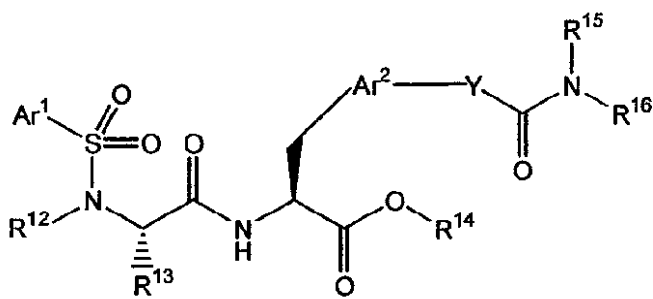
約 2 mg から約 20 mg のメトトレキセートと、約 $0.01 \text{ mg} / \text{体重 kg}$ から約 $100 \text{ mg} / \text{体重 kg}$ の下記に示す式 IB の化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物とを、それを必要とする対象に投与することを含み、

30

1 週間あたりに投与するメトトレキセートの量は、 20 mg を上回らず、

前記式 IB は、

【化 42】



40

であり、上式中、

Ar^1 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ar^2 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{12} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{12} および R^{13} は、 R^{12} に結合している窒素原子

50

および $R^{1\ 3}$ に結合している炭素原子と一緒にあって、複素環または置換複素環基を形成し；

$R^{1\ 3}$ は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、あるいは $R^{1\ 2}$ および $R^{1\ 3}$ は、 $R^{1\ 2}$ に結合している窒素原子および $R^{1\ 3}$ に結合している炭素原子と一緒にあって、複素環または置換複素環基を形成し；

$R^{1\ 4}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリアルおよび置換アリアルからなる群から選択され；

$R^{1\ 5}$ は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、あるいは $R^{1\ 5}$ および $R^{1\ 6}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環または置換複素環基を形成し；

10

$R^{1\ 6}$ は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、あるいは $R^{1\ 5}$ および $R^{1\ 6}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環または置換複素環基を形成し；

Y は、 $-O-$ 、 $-NR^{1\ 0\ 0}-$ および $-CH_2-$ からなる群から選択され、ここで、 $R^{1\ 0\ 0}$ は、水素またはアルキルである、
ことを特徴とする投薬方法。

【請求項 116】

関節リウマチを治療するための投薬方法であって、

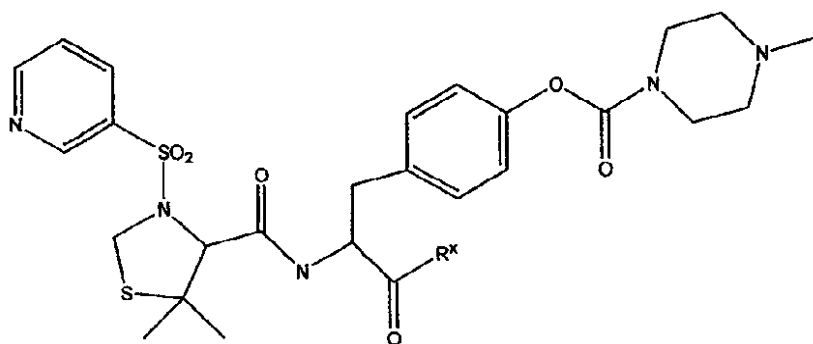
約 2 mg から約 20 mg のメトトレキサートと、約 0.01 mg / 体重 kg から約 100 mg / 体重 kg の下記に示す式 IC の化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物とを、それを必要とする対象に投与することを含み、

20

1 週間当たり投与されるメトトレキサートの量は、20 mg を上回らず、

前記式 IC は、

【化 43】



30

IC

であり、上式中、

R^x は、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_5$ アルコキシである、
ことを特徴とする投薬方法。

【請求項 117】

関節リウマチを治療するための投薬方法であって、

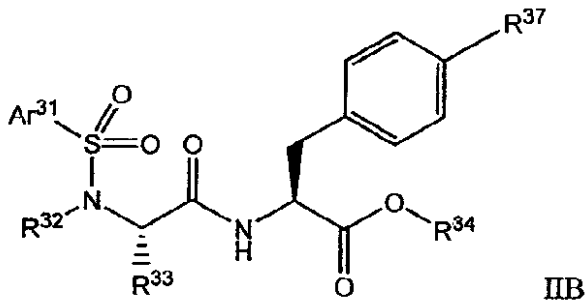
40

約 2 mg から約 20 mg のメトトレキサートと、約 0.01 mg / 体重 kg から約 100 mg / 体重 kg の下記に示す式 IIB の化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物とを、それを必要とする対象に投与することを含み、

1 週間当たり投与されるメトトレキサートの量は、20 mg を上回らず、

前記式 IIB は、

【化 4 4】



10

であり、上式中、

Ar^{31} は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{32} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、 R^{32} に結合している窒素原子および R^{33} に結合している炭素原子と一緒に、複素環または置換複素環基を形成し；

R^{33} は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{32} および R^{33} は、 R^{32} に結合している窒素原子および R^{33} に結合している炭素原子と一緒に、複素環または置換複素環基を形成し；

20

R^{34} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；

R^{37} は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシである、

ことを特徴とする投薬方法。

【請求項 118】

関節リウマチを治療するための投薬方法であって、

約 2 mg から約 20 mg のメトトレキサートと、約 0.01 mg / 体重 kg から約 100 mg / 体重 kg の式 X に示す化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物とを

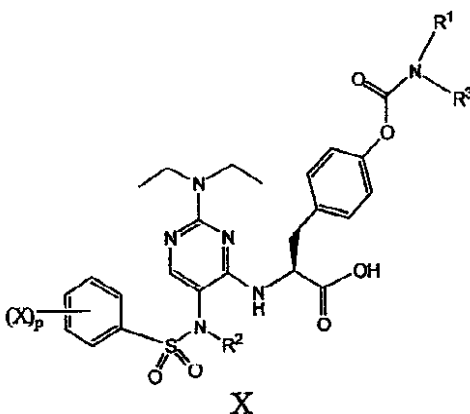
30

、それを必要とする対象に投与することを含み、

1 週間当たり投与されるメトトレキサートの量は、20 mg を上回らず、

前記式 X は、

【化 4 5】



40

であり、上式中、

各 X は独立に、フルオロ、クロロまたはブromoであり；

p は、0 から 3 の整数であり；

R^1 および R^3 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、2,5-ジヒドロピロール-1-イル、ピペリジニルまたは 1,2,3,

50

6-テトラヒドロピリジン-1-イルを形成し；

R^2 は、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキレンシクロアルキルからなる群から選択される、
ことを特徴とする投薬方法。

【請求項 119】

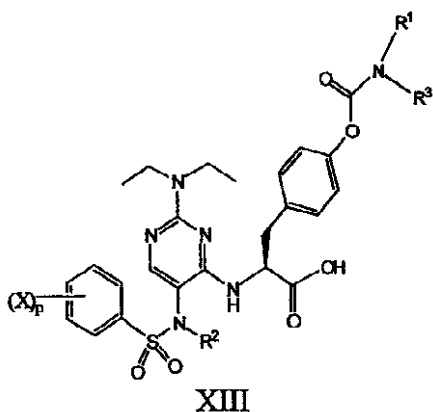
関節リウマチを治療するための投薬方法であって、

約 2 mg から約 20 mg のメトトレキサートと、約 0.01 mg / 体重 kg から約 100 mg / 体重 kg の下記の式 XIII に示す化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物とを、それを必要とする対象に投与することを含み、

1 週間当たり投与されるメトトレキサートの量は、20 mg を上回ず、

前記式 XIII は、

【化 46】



であり、上式中、

各 X は独立に、フルオロ、クロロまたはブromoであり；

p は、0 から 3 の整数であり；

R^1 および R^3 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、2,5-ジヒドロピロール-1-イル、ピペリジニルまたは 1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イルを形成し；

R^2 は、低級アルキニルである、

ことを特徴とする投薬方法。

【請求項 120】

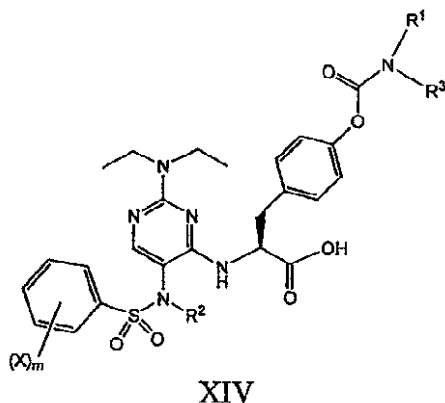
関節リウマチを治療するための投薬方法であって、

約 2 mg から約 20 mg のメトトレキサートと、約 0.01 mg / 体重 kg から約 100 mg / 体重 kg の下記に示す式 XIV の化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物とを、それを必要とする対象に投与することを含み、

1 週間当たり投与されるメトトレキサートの量は、20 mg を上回らず、

前記式 XIV は、

【化 47】



であり、上式中、

各Xは独立に、フルオロおよびクロロからなる群から選択され；

mは、1または2に等しい整数であり；

R²は、低級アルキニルであり；

R¹およびR³はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成する、

ことを特徴とする投薬方法。

【請求項121】

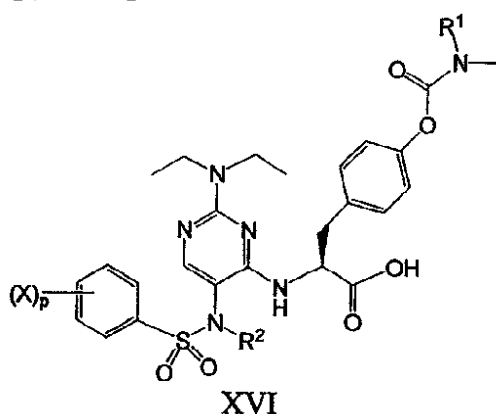
関節リウマチを治療するための投薬方法であって、

約2mgから約20mgのメトトレキサートと、約0.01mg／体重kgから約100mg／体重kgの下記の式XVIに示す化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物とを、それを必要とする対象に投与することを含み、

1週間当たり投与されるメトトレキサートの量は、20mgを上回らず、

前記式XVIは、

【化48】



であり、上式中、

各Xは独立に、フルオロ、クロロまたはブromoであり；

pは、0または1～3の整数であり；

R¹は、メチルおよびエチルからなる群から選択され；

R²は、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキレンシクロアルキルからなる群から選択される、

ことを特徴とする投薬方法。

【請求項122】

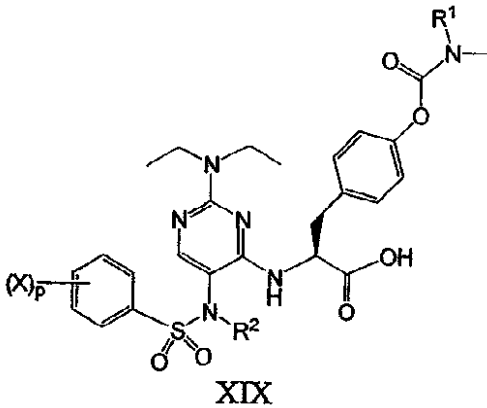
関節リウマチを治療するための投薬方法であって、

約2mgから約20mgのメトトレキサートと、約0.01mg／体重kgから約100mg／体重kgの下記に示す式XIXの化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物とを、それを必要とする対象に投与することを含み、

1週間当たり投与されるメトトレキサートの量は、20mgを上回らず、

前記式XIXは、

【化 4 9】



10

であり、上式中、

各 X は独立に、フルオロ、クロロまたはブロモであり；

p は、0 または 1 ～ 3 の整数であり；

R¹ は、メチルおよびエチルからなる群から選択され；

R² は、低級アルキニルである、

ことを特徴とする投薬方法。

【請求項 1 2 3】

関節リウマチを治療するための投薬方法であって、

約 2 mg から約 20 mg のメトトレキサートと、約 0.01 mg / 体重 kg から約 100 mg / 体重 kg の下記に示す式 XXVI の化学式でありかつ薬学的に許容できるその塩の化合物とを、それを必要とする対象に投与することを含み、

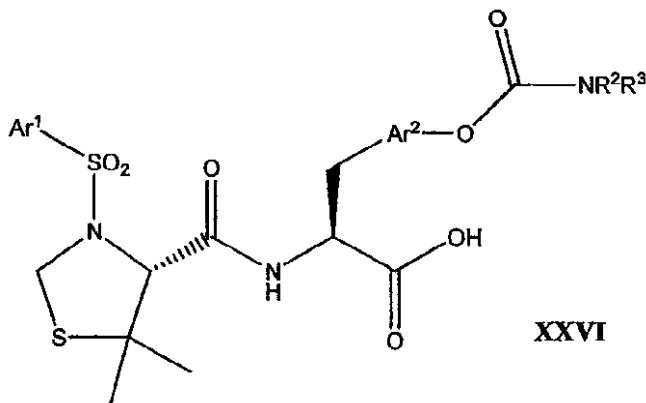
1 週間当たり投与されるメトトレキサートの量は、20 mg を上回らず、

前記式 XXVI の化合物は、Ar¹、Ar² および -NR²R³ のうちの少なくとも 1 個は、リンカーを含んでいてもよい PEG 部分を含み；

さらに、前記式 XXVI の化合物は、10000 以下の分子量を有し、

前記式 XXVI は、

【化 5 0】



30

40

であり、上式中、R²、R³、Ar¹ および Ar² は、請求項 1 と同様に定義される、ことを特徴とする投薬方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、メトトレキサートおよび α-4 インテグリンに対する抗体または免疫学的に活性な抗原結合断片を治療上有効量で含む併用療法を投与することにより、関節リウマチを治療する方法および組成物に関する。さらに本出願は一般に、メトトレキサートならびに VCAM-1 との α-4 インテグリン (α4 インテグリン) 相互作用を阻害する小分子の α-4 インテグリンアンタゴニストを含む併用療法を投与することにより、関節リウマ

50

チを治療する方法および組成物に関する。さらに本発明は、化合物を調製する方法ならびに化合物および組成物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

炎症

炎症は、感染または損傷に対する血管化組織の応答であり、白血球と血管の内皮細胞との接着および周囲組織へのその浸潤により影響を受ける。正常な炎症では、浸潤性白血球は、毒性媒介物質を放出して、侵入生物を殺し、崩壊物および死亡した細胞を貪食し、組織修復および免疫応答で役割を果たす。しかしながら、病的な炎症では、浸潤性白血球は過剰応答し、重篤なまたは致命的なダメージをもたらさう。例えば、Hickey, Psychoneuroimmunology II (Academic Press 1990)参照。 10

【0003】

インテグリンは、細胞接着、免疫細胞の移動および活性化に関与する細胞表面糖タンパク質のファミリーである。 $\alpha 4$ インテグリンは、好中球を除くすべての循環白血球で発現され、ベーター1 ($\beta 1$) またはベーター7 ($\beta 7$) インテグリンサブユニットと共にヘテロ二量体受容体を形成する。アルファ-4ベーター1 ($\alpha 4 \beta 1$) およびアルファ-4ベーター7 ($\alpha 4 \beta 7$) は両方とも、血管内皮を貫通する白血球の移動で役割を果たし (Springer et al., Cell 1994, 76: 301-14; Butcher et al., Science 1996, 272: 60-6)、実質組織内での細胞の活性化および生存に貢献する (Damle et al., J. Immunol. 1993; 151: 2368-79; Koopman et al., J. Immunol. 1994, 152: 3760-7; Leussink et al., Acta Neuropathol. 2002, 103: 131-136)。 $\alpha 4 \beta 1$ は、リンパ球、単球、マクロファージ、マスト細胞、好塩基球および好酸球で主に発現される。 20

【0004】

$\alpha 4 \beta 1$ (超遅延抗原 (very late antigen) - 4、VLA-4 としても知られている) は、血管細胞接着分子-1 (VCAM-1) (Lobb et al., J. Clin. Invest. 1994, 94: 1722-8) に結合するが、これは、慢性炎症の多くの部位で血管内皮により発現される (Bevilacqua et al., 1993 Annu. Rev. Immunol. 11: 767-804; Postigo et al., 1993 Res. Immunol. 144: 723-35)。 $\alpha 4 \beta 1$ は、フィブロネクチンおよび他の細胞外マトリックス (ECM) 成分を含む他のリガンドも有する。 30

【0005】

$\alpha 4 \beta 1$ および他の細胞表面受容体に仲介される細胞間接着は、いくつかの炎症応答に関係している。外傷または他の炎症刺激の部位では、活性化された血管内皮細胞が、白血球に接着する分子を発現する。内皮細胞に白血球が接着するメカニズムは部分的に、白血球上の細胞表面受容体が内皮細胞上の対応する細胞表面分子を認識し、それに結合することを必要とする。いったん結合すると、白血球は、血管壁を介して移動して、損傷を受けた部分に侵入し、化学伝達物質を放出して感染を撲滅する。 40

【0006】

関節リウマチ (rheumatoid arthritis)

関節リウマチ (「RA」) は、主に関節に疼痛、むくみ、こわばりおよび機能喪失をもたらす慢性炎症性疾患である。RAには、世界人口の約1パーセントが冒されると推定される。米国だけでも、約210万人がこの疾患を患っている。この相対的に高い発生率は、複雑な病因および病原を示唆している。 40

【0007】

RAをもたらす疾患過程は、関節を取り囲んで保護のうをもたらす膜である滑膜から始まる。健康な個人では、滑膜は、関節組織を潤滑にし、それに栄養を与え、保護する滑液を産生する。この澄明な液体は、関節のうの内側に存在する軟骨および骨を潤滑にし、それに栄養を与える。RAを患っている個人では、未知の理由から、免疫系が滑膜の内側に存在する細胞を攻撃する。白血球が循環系から滑膜へと浸透して、連続的な異常な炎症 (すなわち、滑膜炎) をもたらす。その結果、滑膜は炎症し始め、熱、発赤、むくみおよび疼痛が生じる。軟骨中のコラーゲンが徐々に破壊され、関節空間が狭まり、場合によって 50

は、骨が損傷を受ける。炎症は、冒されている領域にびらん性の骨損傷をもたらす。この過程の間、滑膜の細胞は異常に成長および分化して、正常な薄い滑膜厚を生じて、むくんだ、触ると腫脹する関節になる。例えば、Paul, Immunology (3d ed., Raven Press, 1993) 参照。

【0008】

骨の損傷は、ヒトがこの疾患にかかって初めの1、2年の間に始まると考えられている。このことが、早期診断および治療が、RAの管理においてはなぜ重要であるかの1つの理由である。疾患が進行するにつれて、異常な滑膜細胞は、関節内の軟骨および骨を侵襲および破壊し始める。関節を支持し安定させている周囲の筋肉、靱帯および腱は、弱くなり、通常に動作することができなくなる。さらにRAは、骨粗鬆症をもたらすこともあるより前進的な骨喪失をもたらす、骨を脆弱にし、骨折しやすくする。これらの作用はすべて、RAに伴う疼痛、障害および奇形をもたらす。

10

【0009】

RAは多くの場合、手首および指関節に発症するが、患者によっては、関節以外の部位でこの疾患の作用を経験する。例えば、膝および母指球も往々にして冒される。往々にして、多くの関節が関与しうが、脊柱も冒されうる。RAを伴うヒトのうちの約25%では、細い血管の炎症が、リウマチ性結節または塊を皮膚の下に生じうる。これらは、関節近くに往々にして形成される皮膚下のこぶである。疾患が進行するにつれて、さらに液体は、特に足首関節に蓄積する。RAを伴う多くの患者が貧血または正常な数の赤血球の減少を発症する。他のあまり一般的ではない作用には、頸部の疼痛、ドライアイおよびドライマウスが含まれる。まれなケースでは、患者はさらに、血管、肺の裏層または心臓を囲むものの炎症を発症することもある。

20

【0010】

RAは、他のタイプの関節炎とは異なるいくつかの特殊な形態を有する。例えば、RAは通常、対称パターンで生じ、一方の膝または手が罹患したら、他方も罹患する。この疾患は往々にして、手に最も近い手首関節および指関節を冒す。RAは通常、手および足の小さい関節を冒すが、手首、肘、足首および膝に伴うこともある。関節以外の体の他の部分を冒すこともある。加えて、この疾患の患者は、疲労、不定期発熱および不快な全身感覚（不快感）を示すことがある。

【0011】

RAの他の明瞭な形態は、個々人の間での多様性である。人によっては、数カ月または1、2年しか続かず、顕著な損傷が生じることなく治まる。他のヒトは、症状悪化期間（フレア期）およびより良く感じられる期間（寛解期）を伴う軽度か中等度の疾患を有する。重症の症例では、この疾患は、大抵の期間慢性的に活発で、多年にわたって続き、重度の関節損傷および障害をもたらす。

30

【0012】

RAは、フェルティ症候群、血清陰性RA、「典型的」RA、進行性および／または再発性RAおよび脈管炎を伴うRAなどのいくつかの疾患サブタイプを包含する。専門家は、これらの疾患をタイプ1またはタイプ2に分類している。一般性の低い形態であるタイプ1は、多くは2～3カ月続き、永続的な障害は残さない。タイプ2は、慢性で、数年、時には一生続く。

40

【0013】

RAは、いくつかの「自己免疫」疾患（「自己」は自分を意味する）のうちの1種と考えられており、それというのも、ヒトの免疫系が、その人自身の体組織を攻撃するためである。RAへ至るプロセスに関して多くが知られているが、研究者はさらに、この疾患に導くすべての因子を明らかにしなければならない。一般的な理論の1つは、異常な自己免疫応答、遺伝的罹患性、環境的、生物学的因子、ホルモンおよび生殖的因子を含む因子が組み合わさると、RAの引き金を引くとの理論である。それにもかかわらず、集中的な研究によっても、RAの原因は、不明瞭なままである。El-Gabalawy et al., ARTHRITIS RES. 4 (suppl 3): S297-S301 (2002) 参照。

50

【0014】

RAは、あらゆる人種および民族群にわたって生じる。この疾患は往々にして、中年で生じ、老齢では高い頻度で生じるが、子供および若い成人でも、若年性RAを発症することがある。他の形態の関節炎と同様に、RAは、明瞭な性別的な偏りを示す。男性に対してほぼ2から3倍多い女性がこの疾患を有する（Lawrence et al., Arthritis Rheum., 1998, 41: 778-799）。しかしながら、遺伝的素因も同定されており、白人では、II群組織適合性遺伝子のHLA-D R1座中のペンタペプチドで突き止められている。環境的因子も、役割を有する。免疫学的変化は、複数の因子によって開始されうる。

【0015】

病因に関して重要となりうる顕著な免疫学的異常には、滑液細胞および脈管炎で見られる免疫複合体が含まれる。形質細胞は、これらの複合体に寄与する抗体を産生する。滑膜組織を浸潤するリンパ球は主に、ヘルパーT細胞であり、これは、前炎症性サイトカインを産生しうる。接着分子の増加が、炎症細胞の移動および滑膜組織中での滞留に寄与する。

【0016】

開始は通常潜行性であり、進行性の関節への波及を伴うが、複数の関節での同時炎症を伴う急性であることもある。ほぼすべての炎症を起こしている関節での圧痛および滑膜肥厚が一般的である。初期の徴候は、どの関節でも起こりうる。

【0017】

朝または長期の無活動の後に生じる30分未満継続するこわばりが一般的である。皮下リウマトイド結節は、通常、初期の徴候ではない。内臓結節、足潰瘍または多発性単神経炎をもたらす脈管炎、胸水または心膜液、リンパ節炎、フェルティ症候群、シェーングレン症候群ならびに上強膜炎は、他の徴候である。患者の75%が症状的には、疾患の初年の間に対症療法で改善する。しかしながら、10%未満は、最終的に、十分な治療にもかかわらず深刻な身体障害を負う。この疾患は、大抵のRA患者の生活に大いに悪影響を及ぼす。時に、重度の疾患の最も活性な疼痛段階の間、床上安静が短期間適応である。重症の低い症例でも、定期的な安静が処方されるべきである。

【0018】

非ステロイド系抗炎症薬は、かなりの症状の軽減をもたらし、軽度RAのための簡単な治療として十分であるが、これらは、疾患の長期経過を変えることはないようである。アスピリンなどのサリチル酸塩を、治療のために使用することもできる。

【0019】

サリチル酸塩また他のNSAIDが疼痛を十分に軽減しないか、活発な関節炎症を抑制しない場合には、これらに加えて通常は金化合物を投与する。患者によっては、金が臨床的寛解をもたらし、新たな骨びらの形成を減少させることもある。非経口製剤は、チオリンゴ酸金ナトリウムまたは金チオグルコースを含む。前記徴候のいずれかが現れたら、金は中断すべきである。多少の毒性徴候（例えば、軽度のそう痒、軽度の皮膚発疹）は、一時的に金治療を中断することによって消失することがあり、次いで、症状が治まった約2週間後に、これを慎重に再開する。しかしながら、毒性症状が進行したら、金を中止し、患者にコルチコステロイドを投与しなければならない。軽度の金皮膚炎では、局所コルチコステロイドまたは経口プレドニゾン15から20mg/日を複数回に分けて投与する。血液学的合併症では、さらに高い用量が必要である。重度の金反応の後には、金キレート化薬であるジメルカプロール2.5mg/kg IMを初めの2日間は4から6回/1日、5から7日は分2で投与する。

【0020】

ヒドロキシクロロキンも、軽度または中等度に活発なRAの症状を制御することができる。毒性作用は通常、軽度であり、皮膚炎、筋障害および一般に可逆性の角膜混濁を含む。しかしながら、不可逆性の網膜変性が報告されている。スルファサラジンも、RAを治療するために使用することができる。

【0021】

10

20

30

40

50

経口ペニシラミンは、金と同様の利点を有し、活発なRAを伴う患者で金が無効であるか、毒性をもたらす症例で使用する事ができる。中止を必要とする副作用は、金よりも多く、骨髄抑制、タンパク尿、ネフローゼ、他の重篤な毒性作用（例えば、重症筋無力症、天疱瘡、グッドパスチャー症候群、多発性筋炎、狼瘡様症候群）、皮膚発疹および不快味が含まれる。

【0022】

ステロイドは、最も有効な短期抗炎症薬である。しかしながら、RAに対するこれらの臨床的利点は、時と共に低下することが多い。ステロイドは、関節破壊の進行を予想可能に防ぐことはない。さらに、活発な疾患でコルチコステロイドを中止すると、重度のリバウンドが生じる。ステロイド使用に対する禁忌症には、消化性潰瘍、高血圧、未治療感染症、真性糖尿病および緑内障が含まれる。

10

【0023】

重度で活発なRAを管理する際に、免疫抑制薬がますます使用されるようになっている。しかしながら、肝疾患、肺実質炎、骨髄抑制およびアザチオプリンの長期使用の後では悪性疾患を含む主な副作用が生じることがある。

【0024】

何が実際の原因であるにしろ、RAには治療がなく、疾患が致命的でなくても、疾患合併症および症状は、個人の一生にわたって存続し、2～3年ほど寿命を短くすることもある。冒された関節は、変形し、日常的な仕事の実行も、非常に困難であるか、不可能である。

20

【非特許文献1】Hickey, Psychoneuroimmunology II(Academic Press 1990)

【非特許文献2】Springer et al., Cell 1994, 76:301-14

【非特許文献3】Butcher et al., Science 1996,272: 60-6

【非特許文献4】Damle et al., J. Immunol. 1993;151: 2368-79

【非特許文献5】Koopman et al., J. Immunol. 1994,152: 3760-7

【非特許文献6】Leussink et al., ActaNeuropathol. 2002, 103: 131-136

【非特許文献7】Lobb et al., J. Clin. Invest.1994, 94: 1722-8

【非特許文献8】Bevilacqua et al., 1993 Annu.Rev. Immunol. 11: 767-804

【非特許文献9】Postigo et al., 1993 Res.Immunol. 144: 723-35

【非特許文献10】Paul, Immunology (3d ed., RavenPress, 1993)

30

【非特許文献11】El-Gabalawy et al., ARTHRITISRES. 4 (suppl 3): S297-S301 (2002)

【非特許文献12】Lawrence et al., ArthritisRheum., 1998, 41: 778-799

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0025】

前記に基づき、患者がより良い生活の質を持てるように、関節リウマチを予防し、関節リウマチの症状を治療する新規の組成物および方法が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0026】

40

本発明は、それを必要とする対象に使用するための、メトトレキセートおよび $\alpha-4$ インテグリンに対する抗体またはその免疫学的に活性な抗原結合断片または小分子の $\alpha-4$ インテグリンアンタゴニストを含む併用療法(combination therapy)に関する。好ましくは、対象は、哺乳動物である。さらに好ましくは、哺乳動物は、ヒトである。

【0027】

さらに本発明は、それを必要とする対象における関節リウマチを治療する方法に関し、これは、メトトレキセートおよび $\alpha-4$ インテグリンに対する抗体またはその免疫学的に活性な抗原結合断片または小分子の $\alpha-4$ インテグリンアンタゴニストを含む併用療法を治療上有効量で投与することを含む。好ましくは、対象は、哺乳動物である。さらに好ましくは、哺乳動物は、ヒトである。

50

【0028】

さらに本発明は、関節リウマチを治療する投薬方法 (resimen) に関し、これは、メトトレキセート約 2 mg から約 20 mg および治療上有効量のメトトレキセートおよび α -4 インテグリンに対する抗体またはその免疫学的に活性な抗原結合断片または小分子の α -4 インテグリンアンタゴニストを、それを必要とする患者に投与する工程を含む。好ましくは、対象は、哺乳動物である。さらに好ましくは、哺乳動物は、ヒトである。

【0029】

さらに他の実施形態では、本発明は、関節リウマチを治療するための医薬品を調製する際に本明細書に記載の併用療法を使用することに関する。

【0030】

下記でさらに十分に記載する方法および処方の詳細を一読すれば、本発明のこれらか、または他の目的、利点および形態は、当技術分野の専門家には明白になるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0031】

この詳細な説明では、次の略語および定義を用いる。本明細書で使用する場合、他に明確に記載されていない限り、「a」、「an」および「the」は、複数の指示物を含むことを特記しなければならない。したがって、例えば、「抗体」との言及には、複数のこのような抗体が含まれ、「用量」との言及には、1 回または複数回の用量および当技術分野の専門家に知られているその同等用量などが含まれる。

【0032】

本明細書で検討されている刊行物は、本出願の出願日に先行する開示に関して提供されているに過ぎない。本発明が、先行する発明によってこのような刊行物に先行する権利を有しないことを承認する解釈されるようなことは何ら、本明細書にはない。さらに、提供されている刊行物の日付は、実際の刊行日とは異なることもある。これは、別に確認する必要があるかもしれない。

【0033】

値に幅が設けられている場合、明確に他に記載のない限り、下限の単位の 10 分の 1 まで、その範囲の上限と下限の間に挟まれている値および述べられている範囲中の中で別に記載されているか、挟まれている値がそれぞれ、本発明に包含される。これらのより小さい範囲の上限および下限は独立に、記載の範囲で特別に除外される制限を受けて、より小さい範囲に包含されてもよい。記載の範囲が、限界値の一方または両方を含む場合、これら含まれる限界値のいずれかまたは両方を除く範囲も、本発明に含まれる。記載の範囲内に該当する値も、考慮される。

【0034】

他に定義されていない限り、本明細書で使用する技術および科学用語はすべて、本発明が属する技術分野の通常の専門家に一般的に理解されていると同じ意味を有する。本明細書に記載されているものと同じか、同等の方法および材料を本発明を実施または試験する際に使用することもできるが、次に、好ましい方法および材料を記載する。本明細書で挙げられている刊行物はすべて、その刊行物がそれに関して挙げられている方法および／または材料を開示および記載するために、参照により本明細書に援用される。

【0035】

定義

「タンパク質」には、これらに限られないが、免疫グロブリン、酵素、受容体およびその断片が含まれるものとする。処方物の検討が抗体または免疫グロブリンに関して提供されているが、他のタンパク質が、開示されている処方物中の互換物質として考えられる。

【0036】

「免疫グロブリン」には、これらに限られないが、抗体および抗体断片 (scFv、Fab、Fc、F(ab')₂) および他の遺伝子操作された抗体部分が含まれるものとする。その H 鎖の不変ドメインのアミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンは、異なる群に割り振ることができる。免疫グロブリンには、IgA、IgD、IgE、IgG および Ig

10

20

30

40

50

Mからなる5種の主なクラスが存在する。これらのうちのいくつかを、サブクラス（アイソタイプ）、例えば、IgG-1、IgG-2、IgG-3およびIgG4；IgA-1およびIgA-2にさらに分けることもできる。免疫グロブリンの異なる群に対応するH鎖不変ドメインはそれぞれ、アルファ（ α ）、デルタ（ Δ ）、イプシロン（ ϵ ）、ガンマ（ γ ）およびミュー（ μ ）と称される。免疫グロブリンの異なる群のサブユニット構造および三次元配置は、よく知られている。好ましくは、免疫グロブリンは、 α -4インテグリンを認識し、それに結合する。

【0037】

「抗体」との用語は、最も幅広い意味で使用するが、これには、所望の生物学的活性を示すならば、モノクローナル抗体（アゴニストおよびアンタゴニスト抗体を含む）、ポリエピトープ特異性を伴う抗体組成物および抗体断片（例えば、Fab、F(ab')₂、scFvおよびFv）が含まれる。「抗体」には、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、霊長類化（Primatized、登録商標）抗体および遺伝子操作を介して生じた他の抗体が含まれるものとする。

10

【0038】

本明細書で使用する場合、「モノクローナル抗体」との用語は、実質的に単一の抗体集団から得られる抗体を示し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、少量で存在しうる天然に生じうる突然変異を除き、同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原部位を対象とする。さらに、様々な決定基（エピトープ）を対象とする様々な抗体を通常は含む慣用の（ポリクローナル）抗体製剤と対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基を対象とする。その特異性に加えて、モノクローナル抗体は、それらがハイブリドーマ培養により合成され、他の免疫グロブリンにより汚染されていないことにおいて有利である。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一の抗体集団から得られた抗体の特性を示しており、特別な方法により抗体を生産することを必要とするとは理解されるべきではない。例えば、本発明で使用するモノクローナル抗体は、Kohler et al., 1975 Nature 256: 495により初めに記載されたか、その間にそれに由来する改善されたハイブリドーマ方法により製造することができる。これらのうちの数種は、例えば、Harlow et al., Using ANTIBODIES: A LABORATORY MANUAL-PORTABLE PROTOCOL NO. 1 (ColdSpring Harbor Press, NY 1998); Harlow et al., ANTIBODIES: A LABORATORY MANUAL (Cold Spring Harbor Press, NY 1988); および Shepherd et al., MONOCLONAL ANTIBODIES: A PRACTICAL APPROACH (Oxford University Press, 2000)で検討されている。

20

30

【0039】

「モノクローナル抗体」との用語にはさらに、「キメラ」抗体（免疫グロブリン）も含まれ、この場合、所望の生物学的活性を示す限り、H鎖および／またはL鎖の一部は、特定の種に由来する抗体中の対応する配列と同一であるか、相同性であるか、特定の抗体のクラスまたはサブクラスに属する一方で、鎖の残りの部分は、他の種に由来する抗体中の配列と同一または相同性であるか、他の抗体のクラスまたはサブクラス、さらに、そのような抗体の断片に属する。例えば、 α -4インテグリンに結合しうる。「モノクローナル抗体」はさらに、例えば Clackson et al., 1991 Nature 352: 624-628 および Marks et al., 1991 J. Mol. Biol., 222: 581-597 に記載されている技術を使用して、ファージ抗体ライブラリーから単離することもできる。

40

【0040】

非ヒト（例えば、ネズミ、ウサギ、ウシ、ウマ、ブタなど）抗体の「ヒト化」抗体は、キメラ免疫グロブリン、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小配列を含むその免疫グロブリン鎖または断片（Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂ または他の抗体の抗原結合配列）である。多くの部分に関しては、ヒト化抗体は、ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）であり、この際、レシピエントの相補性決定領域（CDR）に由来する残基が、所望の特異性、親和性および容量を有するマウス、ラットまたはウサギなどの非ヒト種（ドナー抗体）のCDRに由来する残基により置換されている。いくつかのケースでは、ヒト免疫グロブリンのFv 枠組み残基が、対応する非ヒト残基で置換されている。さらに、

50

ヒト化抗体は、受容抗体にも、導入されるCDRまたは枠組み配列にも存在しない残基を含んでもよい。抗体性能を改良し、最適化するために、これらの修飾は行われる。通常、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、通常は2つの可変ドメインの実質的にすべてを含み、この際、すべてか、実質的にすべてのCDR領域は、非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、すべてか、実質的にすべてのFR領域は、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。さらにヒト化抗体は最適には、少なくとも免疫グロブリン定常領域(Fc)の一部、通常は、ヒト免疫グロブリンのものを含む。

【0041】

「線状抗体」との表現は、一般的な用語「抗体」に含まれ、抗原結合領域の対を形成するタンデムFdセグメント($V_H - C_H 1 - V_H - C_H 1$)の対である。線状抗体は、二重特異性または単一特異性であってよい。 10

【0042】

本明細書では、「変異抗体」（一般的な用語「抗体」に含まれる）は、親抗体配列中の1個または複数のアミノ酸残基の付加、欠失および／または置換により、アミノ酸配列において「親」抗体アミノ酸配列とは異なる分子である。好ましい実施形態では、変異には、親抗体の1つまたは複数の超可変部領域内の1個または複数のアミノ酸置換が含まれる。例えば、変異には、親抗体の1つまたは複数の超可変部領域での少なくとも1つ、例えば、約1から約10、好ましくは、約2から約5つの置換が含まれる。通常、変異は、親抗体HまたはL鎖可変ドメイン配列と少なくとも75%、好ましくは少なくとも80%、さらに好ましくは少なくとも85%、特に好ましくは少なくとも90%、殊に好ましくは少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を有する。この配列に関する同一性または相同性を本明細書では、必要な場合には、最大パーセント配列同一性を達成するために配列をアライニングし、ギャップを導入した後に、親抗体残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基のパーセンテージとして定義する。N-末端がないこと、C-末端がないこと、または抗体配列中での内部伸長、欠失または挿入は、配列同一性または相同性に影響を及ぼすと解釈すべきである。 20

【0043】

このような特性を分析するためには、変異のFab形態と親抗体のFab形態とを、または変異の全長形態と親抗体の全長形態とを比較する必要がある。それというのも例えば、抗体のフォーマットが、本明細書に開示されている生物学的活性における活性に影響を及ぼすためである。特に重要な変異抗体は、親抗体と比較して、生物学的活性において少なくとも約10倍、好ましくは少なくとも約20倍、特に少なくとも約50倍の増強を示すものである。「親」抗体は、変異体を調製するために使用されるアミノ酸配列によりコードされるものである。好ましくは、親抗体は、ヒト・フレームワーク領域を有し、ヒト抗体定常領域を有する。例えば、親抗体は、ヒト化またはヒト抗体であってよい。 30

【0044】

「単離抗体」は、その天然環境の成分から同定され、分離および／または回収されたものである。その天然環境の汚染成分は、その抗体の診断的または治療的用途を妨害する物質であり、酵素、ホルモンおよび他のタンパク質または非タンパク質溶質が含まれてもよい。好ましい実施形態では、抗体を(1)ローリー法により測定して抗体95重量%を、特に好ましくは99重量%を上回るまで、(2)スピニングカップ(spinning cup)配列決定装置を使用することによりN-末端または内部アミノ酸配列の少なくとも15残基を得るに十分な程度まで、または(3)クマシー・ブルーまたは好ましくは銀染色を使用して還元または非還元条件下にSDS-PAGEによる相同性まで精製する。抗体の天然環境からの少なくとも1種の成分も存在しないので、単離された抗体には、組換え細胞内のその場での抗体も含まれる。しかしながら通常は、少なくとも1つの精製ステップにより、単離された抗体を調製する。 40

【0045】

「抗体断片」は、完全抗体の一部、通常は、完全抗体の抗原結合または可変領域を含む。抗体断片の例には、Fab、Fab'、F(ab')₂ およびFv断片；二重特異性抗 50

体 (d i a b o d y) ; 線状抗体 ; 一本鎖抗体分子 ; および抗体断片から形成される多重特異性抗体が含まれる。

【0046】

「一本鎖 F v」または「s F v」抗体断片は、抗体の V_H および V_L ドメインを含み、この際、これらのドメインは、単一のポリペプチド鎖に存在する。通常、F v ポリペプチドはさらに、s F v が抗原結合に関して所望の構造を形成することを可能にする V_H および V_H ドメインとの間のポリペプチドリッカーを含む。

【0047】

「二重特異性抗体」との用語は、2 個の抗原結合部位を伴う小さい抗体断片を意味し、この断片は、同じポリペプチド鎖 (V_H - V_L) 中で L 鎖可変部ドメイン (V_L) に結合している H 鎖可変部ドメイン (V_H) を含む。短すぎて同じ鎖上の 2 つのドメインを一对にすることができないリンカーを使用することにより、ドメインを、他の鎖の相補的ドメインと対にさせ、2 つの抗原結合部位を生じさせる。

【0048】

抗体を投与する経路は、よく知られている方法と一致し、静脈内、腹腔内、大脳内、筋肉内、眼球内、動脈内または病変内経路によるか、持続放出系による注射または注入が含まれる。抗体は、注入またはボラス注射により持続的に投与することができる。治療用抗体組成物を通常、無菌アクセスポートを備えた容器、例えば、皮下注射針または同様の形態の器具により貫通可能なストッパーを備えた静脈内溶液バッグまたはバイアルに装入する。

【0049】

「安定な」処方物は、貯蔵の際に、タンパク質が実質的に、その物理的安定性および／または化学的安定性および／または生物学的活性を保持しているものである。タンパク質安定性を測定するための様々な分析技術を当技術分野では利用することができ、例えば、PEPTIDE AND PROTEIN DRUG DELIVERY, 247-301 (Vincent Lee Ed., New York, N. Y., Pub s. 1991) および Jones, 1993 Adv. Drug Delivery Rev. 10: 29-90 に概観されている。安定性は、提示されている実施例により例示されるように、選択された温度で選択された期間測定することができる。

【0050】

色および／または透明性の視覚的検査で、または UV 光散乱またはサイズ排除クロマトグラフィーにより測定して、凝集、沈殿および／または変性が見られない場合には、薬剤処方物中で、抗体または抗体断片タンパク質は「その物理的安定性を保持している」。

【0051】

所定の時間での化学安定性が、タンパク質が下記に規定のその生物学的活性をまだ維持していると考えられるような化学安定性である場合に、薬剤処方物中で、タンパク質は「その化学的安定性を保持している」。タンパク質の化学的に変化した形態を検出および定量することにより、化学的安定性を評価することができる。化学的変化は、例えば、サイズ排除クロマトグラフィー、SDS-PAGE および／またはマトリックス助成レーザーデソープションイオン化／飛行時間型質量分析測定 (MALDI/TOF MS) を使用して評価することができるサイズ変性 (例えばクリッピング) を伴うことがある。化学変化の他のタイプには、例えば、イオン交換クロマトグラフィーにより評価することができる電荷変化 (例えば、アミド分解の結果として生じる) が含まれる。

【0052】

所定の時間に、例えば抗原結合アッセイで決定されるような抗体の生物学的活性が、その薬剤処方物が調製された時点で示された生物学的活性の約 10 % 以内 (アッセイの誤差の範囲内) である場合に、薬剤処方物中で、抗体は、「生物学的活性を保持している」。

【0053】

「等張性」は、該処方物がヒト血液とほぼ同じ浸透圧を有することを意味する。等張性処方物は通常、約 250 から 350 mOsm の浸透圧を有する。例えば蒸気圧または製氷タイプの浸透圧計を使用して、等張性を測定することができる。

【0054】

本明細書で使用する場合、「緩衝液」とは、その酸－塩基共役成分の作用により、pHの変化に抵抗する緩衝される溶液を意味する。本発明の緩衝液は、約3.0から約7.5；好ましくは約pH4.0から約7.0；さらに好ましくは約pH5.0から約6.5の範囲のpHを有し；特に好ましくは約6.0±0.5のpHを有する。前記範囲の間であれば、いずれの点のpHも考えられる。

【0055】

「防腐剤」は、その中の細菌作用を相当低減するために処方物中に含まれ、例えば複数回使用処方物の製造を容易にする化合物である。可能な防腐剤の例には、塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ヘキサメトニウム、塩化ベンズアルコニウム（アルキル基が長鎖化合物である塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウムの混合物）および塩化ベンゼトニウムが含まれる。他のタイプの防腐剤には、フェノールなどの芳香族アルコール、ブチルおよびベンジルアルコール、メチルまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、カテコール、レソルシノール、シクロヘキサノール、3－ペンタノールおよびm－クレゾールが含まれる。

【0056】

「患者」または「対象」には、哺乳動物が含まれるものとする。治療目的に関しての「哺乳動物」は、これらに限られないが、ヒト、家畜ならびにイヌ、ウマ、ネコ、ウシなどの動物園、スポーツまたはペット用の動物が含まれる哺乳動物として分類される動物を意味する。好ましくは、哺乳動物はヒトである。

【0057】

「アンテグレン（商標）」には、AN100226（抗体コード番号）またはナタリツマブ（USAN名称）としても知られている抗体が含まれるものとする。アンテグレン（商標）は、組み換えヒト化抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体である。好ましくは、哺乳動物において治療される疾患または状態は、治療上有効量のアンテグレン（商標）を投与すると変調するものである。

【0058】

本明細書で使用される場合、「小分子の $\alpha 4$ インテグリンアンタゴニスト」（すなわち、抗 $\alpha 4$ 剤および小分子化合物）との用語は、 $\alpha - 4$ サブユニットを含むインテグリンに特異的に結合して、インテグリンの活性を阻害する薬剤を意味する。好ましくは、このような分子は、 $\alpha 4$ に結合して、それがVCAM1と相互作用することを、したがってVCAM－1シグナリングを防ぐ。これには、 $\alpha 4$ インテグリンに特異的に結合する薬剤、さらに、 $\alpha 4$ インテグリンを含むインテグリン二量体、例えば、 $\alpha 4 \beta 1$ （すなわち、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン）または $\alpha 4 \beta 7$ （すなわち、 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン）に結合する薬剤が含まれる。好ましくは、薬剤は、 $\alpha 4$ に結合して、これが、VLA4（ $\alpha 4$ ）とその同源リガンドとの、すなわち $\beta 7$ または $\beta 1$ との相互作用を阻害するものである。さらに好ましくは、抗 $\alpha 4$ 薬剤は、VLA4とVCAM－1との相互作用を阻害する。

【0059】

「薬剤」との用語には、合成分子（例えば、抗体、小分子、ペプチドまたは他の合成により製造された分子または化合物、さらに、組み替えにより製造された遺伝子産物）、さらに天然に生じる化合物（例えば、ポリペプチド、抗体、抗体断片など）が含まれるものとする。好ましくは、薬剤は、その同源リガンドとの $\alpha 4 \beta 1$ インテグリン相互作用のアンタゴニストである。したがって、薬剤は好ましくは、VCAM－1に結合するか、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンに結合して、 $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンとのVCAM－1相互作用を阻害または予防する。薬剤はさらに、対象において治療される疾患または状態の原因である免疫細胞のVLA－4漸増を阻害して、炎症応答を阻害する。

【0060】

長期投与レジメンに関して本明細書で使用される「効力」との用語は、特定の治療レジメンの有効性を意味する。本発明の薬剤に応答しての疾患経過の変化を元に、効力を測定することができる。

10

20

30

40

50

【0061】

長期治療レジメンに関して本明細書で使用する場合の「成功」との用語は、特定の治療レジメンの有効性を意味する。これには、効力、毒性（例えば、処方物または単位剤形の副作用および患者許容性）、患者の応諾などが含まれる。「成功」と認められる長期投与レジメンでは、患者を治療する様々な態様と最も好ましい患者結果を生む効力とのバランスを取らなければならない。

【0062】

本明細書で使用される「特異的に結合する」との用語は、特異的結合対の1メンバーが、その特定の結合パートナー以外の分子にはほとんど結合しない状況の意味する（例えば、その結合パートナーに対しては約1000×またはそれ以上の親和性）。本発明では、 $N-[N-(3\text{-ピリジンスルホニル})-L-3, 3\text{-ジメチル-4-チアプロリル}]-O-[1\text{-メチルピペラジン-4-イルカルボニル}]-L\text{-チロシンイソプロピルエステル}$ などの小さい化合物は、 $\alpha 4$ インテグリンまたは $\alpha 4$ インテグリン含有受容体以外のポリペプチドにはほとんど結合を示さない。例えば、0.3 nMを上回る結合親和性で $\alpha 4$ インテグリンに結合する本発明の方法で使用される小化合物は、 $\alpha 4$ インテグリンに特異的に結合すると言える。

10

【0063】

本明細書で使用する場合、「実質的に同様」との用語は、配列に変化を有するが、機能的に同等のアミノ酸に、ポリペプチド中の1個または複数のアミノ酸が置換されており、ポリペプチドの結合特性に効果を有さないか、比較的小さい効果を有する変化が生じているポリペプチドを意味することとする。例えば、配列内の1個または複数のアミノ酸残基は、同様の極性または同様のサイズの他のアミノ酸に置換されてもよい。

20

【0064】

本明細書で使用される「免疫応答を惹起する」および「宿主免疫応答を惹起する」との用語は、対象に本発明の薬剤が導入されると、 $\alpha 4$ インテグリン含有受容体に対する免疫応答が対象に生じることを意味する。対象での免疫応答は、約1:100の血清希釈を使用して測定される血清免疫反応性で、未治療の対象の血清反応性に対して少なくとも2倍、好ましくは未治療の対象の血清反応性に対して少なくとも3倍、特に好ましくは未治療の対象の血清反応性に対して少なくとも4倍である $\alpha 4$ インテグリン受容体との血清反応性により特徴付けることができる。

30

【0065】

「治療する」および「治療」などの用語は、所望の薬理学的および生理学的効果を得ることを一般に意味するように本明細書では使用されている。したがって、効果は、疾患、その症状または状態を予防または部分的に予防する意味では、予防的であり、かつ／または、疾患、状態、症状または治療される状態または疾患に依存して疾患に起因する副作用を部分的または完全に治癒する意味では、治療的である。本明細書で使用される「治療」との用語は、哺乳類、特にヒトの疾患の治療をカバーしており、（a）疾患にかかり易いが、まだ疾患を有するとは診断されていない対象で、疾患が生じることの予防、すなわち、疾患にかかり易いが、まだ疾患の症状を経験していないか示していない対象疾患の臨床症状が発症しないようにすること；（b）疾患の阻害、すなわち、疾患またはその臨床症状の進展の停止または低減；または（c）疾患の緩和、すなわち、疾患および／またはその症状または状態の後退の惹起が含まれる。本発明は、病的炎症に関連する疾患を患う患者の治療を対象としている。本発明は、長期間にわたる病的炎症に起因し、かつ／または長期間にわたり生体系に存在する不適切な炎症に対する生理学的応答により誘発される有害反応を予防、阻害または緩和することに関する。

40

【0066】

本明細書で使用する場合、「アシル」とは、基 $H-C(O)-$ 、アルキル- $C(O)-$ 、置換アルキル- $C(O)-$ 、アルケニル- $C(O)-$ 、置換アルケニル- $C(O)-$ 、アルキニル- $C(O)-$ 、置換アルキニル- $C(O)-$ シクロアルキル- $C(O)-$ 、置換シクロアルキル- $C(O)-$ 、アリール- $C(O)-$ 、置換アリール- $C(O)-$ 、ヘ

50

テロアリール-C(O)-、置換ヘテロアリール-C(O)-、複素環-C(O)-および置換複素環-C(O)-のことであり、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書に定義の通りである。

【0067】

「アシルアミノ」とは、基-C(O)NR₂のことであり、ここで、各Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択され、各Rは、窒素原子と共に結合して、複素環または置換複素環を形成し、この際、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義の通りである。

10

【0068】

「アシルオキシ」とは、基アルキル-C(O)O-、置換アルキル-C(O)O-、アルケニル-C(O)O-、置換アルケニル-C(O)O-、アルキニル-C(O)O-、置換アルキニル-C(O)O-、アリール-C(O)O-、置換アリール-C(O)O-、シクロアルキル-C(O)O-、置換シクロアルキル-C(O)O-、ヘテロアリール-C(O)O-、置換ヘテロアリール-C(O)O-、複素環-C(O)O-および置換複素環-C(O)O-を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義の通りである。

20

【0069】

「アルケノキシ」とは、基「アルケニル-O-」のことである。

【0070】

「置換アルケノキシ」とは、基「置換アルケニル-O-」のことである。

【0071】

「アルケニル」とは、好ましくは2から10個の炭素原子、さらに好ましくは2から6個の炭素原子およびアルケニル不飽和少なくとも1つ、好ましくは1~2つを有するアルケニル基のことである。

30

【0072】

「低級アルケニル」とは、好ましくは2から6個の炭素原子を有し、少なくとも1カ所および好ましくは1カ所のみアルケニル不飽和（すなわち、>C=C<）を有するアルケニル基のことである。この用語は、アリル、エテニル、プロペニル、ブテニルなどの群により例示される。

【0073】

「置換アルケニル」とは、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール

40

50

、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{OSO}_2$ -NR R (ここで、Rは、水素またはアルキルである)、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換複素環 (ここで、Rは、水素またはアルキルである)、モノ-およびジ-アルキルアミノ、モノ-およびジ- (置換アルキル) アミノ、モノ-およびジ-アリールアミノ、モノ-およびジ-置換アリールアミノ、モノ-およびジ-ヘテロアリールアミノ、モノ-およびジ-置換ヘテロアリールアミノ、モノ-およびジ-複素環アミノ、モノ-およびジ-置換複素環アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよび Boc、Cbz、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされているアミノ基を有する置換アルケニル基からなる群から独立に選択される1から5個の置換基を有するアルケニル基もしくは $-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルキル、 $-\text{SO}_2$ -アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -アリール、 $-\text{SO}_2$ -置換アリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -複素環、 $-\text{SO}_2$ -置換複素環および $-\text{SO}_2$ NR R (ここで、Rは、水素またはアルキルである) で置換されているアルケニル/置換アルケニル基のことである。

【0074】

好ましくは、置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ハロゲン、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環、置換複素環、ヒドロキシル、ニトロおよびオキシカルボニルアミノからなる群から独立に選択される。

【0075】

「アルコキシ」とは、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、s-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、1, 2-ジメチルブトキシなどを包含する基「アルキル-O-」を意味する。

【0076】

「置換アルコキシ」とは、基「置換アルキル-O-」を意味する。

【0077】

「アルキル」とは、好ましくは1から10個の炭素原子、さらに好ましくは1から6個の炭素原子を有する直鎖または分枝アルキル基を意味する。この用語は、メチル、t-ブチル、n-ヘプチル、オクチルなどの基により例示される。

【0078】

「低級アルキル」とは、1から5個の炭素原子を有する一価のアルキル基を意味し、直鎖および分枝鎖アルキル基を含む。この用語は、メチル、エチル、イソプロピル、n-

10

20

30

40

50

プロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチルなどの群により例示される。「低級アルキル」は、クロロ、フルオロ、ブロモなどのハロゲンで置換されていてもよい。

【0079】

「置換アルキル」とは、1から10個の炭素原子を有し、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオールアルキル、置換チオールアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2$ -NRR（ここで、Rは、水素またはアルキルである）、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2$ -NR-アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-複素環、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換複素環（ここで、Rは、水素またはアルキルである）、モノ-およびジ-アルキルアミノ、モノ-およびジ-（置換アルキル）アミノ、モノ-およびジ-アリールアミノ、モノ-およびジ-置換アリールアミノ、モノ-およびジ-ヘテロアリールアミノ、モノ-およびジ-置換ヘテロアリールアミノ、モノ-およびジ-複素環アミノ、モノ-およびジ-置換複素環アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびBoc、Cbz、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされているアミノ基を有する置換アルキル基からなる群から独立に選択される1から5個の置換基を有するアルキル基もしくは $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -複素環、 $-SO_2$ -置換複素環および $-SO_2$ -NRR（ここで、Rは、水素またはアルキルである）で置換されているアルキル／置換アルキル基のことである。

【0080】

好ましくは、置換基は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアル

キルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ハロゲン、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環、置換複素環、ヒドロキシル、ニトロおよびオキシカルボニルアミノからなる群から独立に選択される。

【0081】

「アルキレン」とは、1から10個の炭素原子、さらに好ましくは1から6個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖二価アルキル基を意味する。この用語は、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、1,6-ヘプチレン、1,8-オクチレン、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、プロピレン異性体 (例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) などにより例示される。

【0082】

「低級アルキレン」とは、1から4個の炭素原子を有する二価のアルキレン基を意味し、直鎖および分枝鎖アルキレン基を含む。この用語は、メチレン、エチレン、n-プロピレン、イソプロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ および $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) などの基により例示される。

【0083】

「置換アルキレン」とは、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{OSO}_2$ -NRR (ここで、Rは、水素またはアルキルである)、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換複素環 (ここで、Rは、水素またはアルキルである)、モノーおよびジ-アルキルアミノ、モノーおよびジ- (置換アルキル) アミノ、モノーおよびジ-アリールアミノ、モノーおよびジ-置換アリールアミノ、モノーおよびジ-ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-複素環アミノ、モノーおよびジ-置換複素環アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよび Boc、Cbz、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされているアミノ基を有する置換アルケニル基からなる群から独立に選択される1から5個の置換基を有するアルキレン基もしくは $-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルキル、 $-\text{SO}_2$ -アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルケニル、

10

20

30

40

50

—SO₂—シクロアルキル、—SO₂—置換シクロアルキル、—SO₂—アリール、—SO₂—置換アリール、—SO₂—ヘテロアリール、—SO₂—置換ヘテロアリール、—SO₂—複素環、—SO₂—置換複素環および—SO₂NRR（ここで、Rは、水素またはアルキルである）で置換されているアルケニル／置換アルケニル基を意味する。

【0084】

「アルキニル」とは、好ましくは2から10個の炭素原子、さらに好ましくは3から6個の炭素原子を有し、少なくとも1カ所および好ましくは1～2カ所のアルキニル不飽和を有するアルキニル基を意味する。

【0085】

「低級アルキニル」とは、好ましくは2から6個の炭素原子を有し、少なくとも1カ所、好ましくは1カ所のみのアルキニル不飽和（すなわち、—C≡C—）を有するアルキニル基を意味する。この用語は、アセチル（—C≡CH）、プロパギル（—CH₂—C≡CH）、3-ブチニル（—CH₂CH₂—C≡CH₃）などの基により例示される。

【0086】

「置換アルキニル」とは、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、—OS(O)₂—アルキル、—OS(O)₂—置換アルキル、—OS(O)₂—アリール、—OS(O)₂—置換アリール、—OS(O)₂—ヘテロアリール、—OS(O)₂—置換ヘテロアリール、—OS(O)₂—複素環、—OS(O)₂—置換複素環、—OSO₂—NRR（ここで、Rは、水素またはアルキルである）、—NRS(O)₂—アルキル、—NRS(O)₂—置換アルキル、—NRS(O)₂—アリール、—NRS(O)₂—置換アリール、—NRS(O)₂—ヘテロアリール、—NRS(O)₂—置換ヘテロアリール、—NRS(O)₂—複素環、—NRS(O)₂—置換複素環、—NRS(O)₂—NR—アルキル、—NRS(O)₂—NR—置換アルキル、—NRS(O)₂—NR—アリール、—NRS(O)₂—NR—置換アリール、—NRS(O)₂—NR—ヘテロアリール、—NRS(O)₂—NR—置換ヘテロアリール、—NRS(O)₂—NR—複素環、—NRS(O)₂—NR—置換複素環（ここで、Rは、水素またはアルキルである）、モノーおよびジ—アルキルアミノ、モノーおよびジ—（置換アルキル）アミノ、モノーおよびジ—アリールアミノ、モノーおよびジ—置換アリールアミノ、モノーおよびジ—ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ—置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ—複素環アミノ、モノーおよびジ—置換複素環アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびBoc、Cbz、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされているアミノ基を有するおよび置換アルキニル基からなる群から独立に選択される1から5個の置換基を有するアルキニル基もしくは—SO₂—アルキル、—SO₂—置換アルキル、—SO₂—アルケニル、—SO₂—置換アルケニル、—SO₂—シクロアルキル、—SO₂—置換シクロアルキル、—SO₂—アリール

、 $-\text{SO}_2$ -置換アリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -複素環、 $-\text{SO}_2$ -置換複素環および $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ （ここで、Rは、水素またはアルキルである）で置換されているアルキニル／置換アルキニル基のことである。

【0087】

「アミジノ」とは、基 $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})-$ を意味し、「アルキルアミジノ」との用語は、1から3個のアルキル基を有する化合物を意味する（例えば、アルキル $\text{HNC}(=\text{NH})-$ ）。

【0088】

「アミノ」とは、基 $-\text{NH}_2$ を意味する。

【0089】

「置換アミノ」とは、基 $-\text{NR}_2$ を意味し、ここで、各R基は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、 $-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルキル、 $-\text{SO}_2$ -アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルケニル、 $-\text{SO}_2$ -シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換シクロアルキル、 $-\text{SO}_2$ -アリール、 $-\text{SO}_2$ -置換アリール、 $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ -複素環、 $-\text{SO}_2$ -置換複素環からなる群から独立に選択されるが、ただし、両方のR基が水素ではなく；または、R基は、窒素原子と結合して、複素環または置換複素環を形成することもできる。

【0090】

「アミノアシル」とは、 $-\text{NRC}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})$ 置換アルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})$ シクロアルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})$ 置換シクロアルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})$ アルケニル、 $-\text{NRC}(\text{O})$ 置換アルケニル、 $-\text{NRC}(\text{O})$ アルキニル、 $-\text{NRC}(\text{O})$ 置換アルキニル、 $-\text{NRC}(\text{O})$ アリール、 $-\text{NRC}(\text{O})$ 置換アリール、 $-\text{NRC}(\text{O})$ ヘテロアリール、 $-\text{NRC}(\text{O})$ 置換ヘテロアリール、 $-\text{NRC}(\text{O})$ 複素環および $-\text{NRC}(\text{O})$ 置換複素環を意味し、ここで、Rは、水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義の通りである。

【0091】

「アミノカルボニルアミノ」とは、基 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -アルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換アルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -アルケニル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換アルケニル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -アルキニル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換アルキニル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -アリール、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換アリール、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -シクロアルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換シクロアルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -ヘテロアリールおよび $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -複素環および $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}$ -置換複素環を意味し、ここで、各Rは独立に、水素、アルキルであるか、または各Rは結合して、窒素原子と共に、複素環または置換複素環を形成し、さらに、アミノ基のいずれかは、Boc、Cbz、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義の通りである。

【0092】

「アミノカルボニルオキシ」とは、基 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -アルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -置換アルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -アルケニル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -置換アルケニル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -アルキニル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -置換アルキニル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -シクロアルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -置換シクロアルキル、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -アリール、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -置換アリール、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -ヘテロアリール、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -複素環および $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}$ -置換

10

20

30

40

50

複素環を意味し、ここで、Rは、水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義の通りである。

【0093】

「アミノスルホニル」とは、基 $-NRSO_2$ アルキル、 $-NRSO_2$ 置換アルキル、 $-NRSO_2$ シクロアルキル、 $-NRSO_2$ 置換シクロアルキル、 $-NRSO_2$ アルケニル、 $-NRSO_2$ 置換アルケニル、 $-NRSO_2$ アルキニル、 $-NRSO_2$ 置換アルキニル、 $-NRSO_2$ アリール、 $-NRSO_2$ 置換アリール、 $-NRSO_2$ ヘテロアリール、 $-NRSO_2$ 置換ヘテロアリール、 $-NRSO_2$ 複素環および $-NRSO_2$ 置換複素環を意味し、ここで、Rは、水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義の通りである。

【0094】

「アミノスルホニルアミノ」とは、 $-NRSO_2NRR$ 、 $-NRSO_2NR$ アルキル、 $-NRSO_2NR$ 置換アルキル、 $-NRSO_2NR$ アルケニル、 $-NRSO_2NR$ 置換アルケニル、 $-NRSO_2NR$ アルキニル、 $-NRSO_2NR$ 置換アルキニル、 $-NRSO_2NR$ アリール、 $-NRSO_2NR$ 置換アリール、 $-NRSO_2NR$ シクロアルキル、 $-NRSO_2NR$ 置換シクロアルキル、 $-NRSO_2NR$ ヘテロアリールおよび $-NRSO_2NR$ 置換ヘテロアリール、 $-NRSO_2NR$ 複素環および $-NRSO_2NR$ 置換複素環を意味し、ここで、Rは独立に、水素またはアルキルであるか、または各Rは結合して、窒素原子と共に、複素環または置換複素環を形成し、アミノ基のいずれかは、Boc、Cbz、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義の通りである。

【0095】

「アミノスルホニルオキシ」とは、 $-NRSO_2O$ アルキル、 $-NRSO_2O$ 置換アルキル、 $-NRSO_2O$ アルケニル、 $-NRSO_2O$ 置換アルケニル、 $-NRSO_2O$ アルキニル、 $-NRSO_2O$ 置換アルキニル、 $-NRSO_2O$ シクロアルキル、 $-NRSO_2O$ 置換シクロアルキル、 $-NRSO_2O$ アリール、 $-NRSO_2O$ 置換アリール、 $-NRSO_2O$ ヘテロアリール、 $-NRSO_2O$ 置換ヘテロアリール、 $-NRSO_2O$ 複素環および $-NRSO_2O$ 置換複素環を意味し、ここで、Rは、水素またはアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義の通りである。

【0096】

「アミノチオカルボニルアミノ」とは、基 $-NRC(S)NRR$ 、 $-NRC(S)NR$ アルキル、 $-NRC(S)NR$ 置換アルキル、 $-NRC(S)NR$ アルケニル、 $-NRC(S)NR$ 置換アルケニル、 $-NRC(S)NR$ アルキニル、 $-NRC(S)NR$ 置換アルキニル、 $-NRC(S)NR$ アリール、 $-NRC(S)NR$ 置換アリール、 $-NRC(S)NR$ シクロアルキル、 $-NRC(S)NR$ 置換シクロアルキル、 $-NRC(S)NR$ ヘテロアリールおよび $-NRC(S)NR$ 置換ヘテロアリール、 $-NRC(S)NR$ 複素環および $-NRC(S)NR$ 置換複素環を意味し、ここで、各Rは独立に、水素、アルキルであるか、または各Rは結合して、窒素原子と共に、複素環または置換複素環を形成し、さらに、アミノ基のいずれかは、Boc、Cbz、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロ

アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義の通りである。

【0097】

「アリール」または「Ar」は、単一の環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する6から14個の炭素原子からなる不飽和芳香族炭素環式基を意味し、この際、縮合環は、芳香族であっても、なくてもよいが（例えば、2-ベンゾオキサゾリノン、2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン-7イルなど）、ただし、結合点は、芳香族環原子を介している。好ましいアリールには、フェニル、ナフチルおよび5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチ-2-イルが含まれる。

【0098】

「置換アリール」とは、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル-シクロアルキル、カルボキシル-置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル-置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル-置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル-置換複素環、カルボキシルアミド、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-S(O)_2$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -置換アルキル、 $-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -置換シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -アルケニル、 $-S(O)_2$ -置換アルケニル、 $-S(O)_2$ -アリール、 $-S(O)_2$ -置換アリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -複素環、 $-S(O)_2$ -置換複素環、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2$ -NR（ここで、Rは、水素またはアルキルである）、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2$ -NR-アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-複素環、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換複素環（ここで、Rは、水素またはアルキルである）、モノ-およびジ-アルキルアミノ、モノ-およびジ-（置換アルキル）アミノ、モノ-およびジ-アリールアミノ、モノ-およびジ-置換アリールアミノ、モノ-およびジ-ヘテロアリールアミノ、モノ-およびジ-置換ヘテロアリールアミノ、モノ-およびジ-複素環アミノ、モノ-およびジ-置換複素環アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびBoc、Cbz、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされている置換アリール上のアミノ基からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されて

10

20

30

40

50

いるか、もしくは $-SO_2NRR$ （ここで、Rは、水素またはアルキルである）で置換されているアリール基を意味する。

【0099】

好ましい置換基は、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびオキシカルボニルアミノからなる群から選択される。

10

【0100】

「アリールオキシ」とは、基アリール-O-を意味し、これには例えば、フェノキシ、ナフトキシなどが含まれる。

【0101】

「置換アリールオキシ」とは、置換アリール-O-基を意味する。

【0102】

「アリールオキシアリール」とは、基-Aリール-O-Aリールを意味する。

【0103】

「置換アリールオキシアリール」とは、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル-シクロアルキル、カルボキシル-置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル-置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル-置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル-置換複素環、カルボキシルアミド、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-S(O)_2$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -置換アルキル、 $-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -置換シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -アルケニル、 $-S(O)_2$ -置換アルケニル、 $-S(O)_2$ -アリール、 $-S(O)_2$ -置換アリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -複素環、 $-S(O)_2$ -置換複素環、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2$ -NRR（ここで、Rは、水素またはアルキルである）、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2$ -NR-アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換ヘテロアリ

20

30

40

50

ール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環（ここで、Rは、水素またはアルキルである）、モノーおよびジールキルアミノ、モノーおよびジ（置換アルキル）アミノ、モノーおよびジアーリールアミノ、モノーおよびジ置換アーリールアミノ、モノーおよびジヘテロアーリールアミノ、モノーおよびジ置換ヘテロアーリールアミノ、モノーおよびジ複素環アミノ、モノーおよびジ置換複素環アミノ、アルキル、置換アルキル、アーリール、置換アーリール、ヘテロアーリール、置換ヘテロアーリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびBoc、Cbz、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされている置換アーリール上のアミノ基からなる群から独立に選択される一方または両方のアーリール基上の1から3個の置換基で置換されているか、もしくは $-SO_2NRR$ （ここで、Rは、水素またはアルキルである）で置換されているアーリールオキシアーリール基のことである。

10

【0104】

「アラルコキシ」とは、アーリール-アルキレン-O-基のことである。

【0105】

「置換アラルコキシ」とは、置換アーリール-アルキレン-O-基のことである。

【0106】

「カルボキシル」とは、基 $-COOH$ およびその薬学的に許容できる塩のことである。

【0107】

「カルボキシルエステル」とは、 $-C(O)O$ -アルキル、 $-C(O)O$ -置換アルキル、 $-C(O)O$ -アルケニル、 $-C(O)O$ -置換アルケニル、 $-C(O)O$ -アーリール、 $-C(O)O$ -置換アーリール、 $-C(O)O$ -シクロアルキル、 $-C(O)O$ -置換シクロアルキル、 $-C(O)O$ -ヘテロアーリール、 $-C(O)O$ -置換ヘテロアーリール、 $-C(O)O$ -複素環および $-C(O)O$ -置換複素環を意味する。

20

【0108】

「シクロアルケニル」とは、1個または複数の不飽和を有するが芳香族ではない3から8個の炭素原子からなる環式アルケニル基を意味する。

【0109】

「シクロアルコキシ」とは、 $-O$ -シクロアルキル基を意味する。

【0110】

「置換シクロアルコキシ」とは、 $-O$ -置換シクロアルキル基を意味する。

30

【0111】

「シクロアルキル」とは、式IおよびIIの化合物およびPEG誘導体に関しては、単一または複数の縮合環を有する3から12個の炭素原子からなる環式アルキル基を意味し、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどである。好ましくは、「シクロアルキル」は、単一の環式環を有する3から8個の炭素原子からなる環式アルキル基を意味する。

【0112】

「シクロアルキル」とは、式III~IXの化合物に関しては、単一の環を有する3から8個の炭素原子からなる環式アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどが含まれる。アダマンタニルなどの多環アルキル基は、この定義から除外される。

40

【0113】

「低級シクロアルキル」とは、単一の環を有する3から6個の炭素原子からなる環式アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。

【0114】

「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」とは、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシ

50

ル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2$ -NR R (ここで、Rは、水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2$ -NR-アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -NR-アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -NR-複素環、 $-NRS(O)_2$ -NR-置換複素環 (ここで、Rは、水素またはアルキルである)、モノーおよびジ-アルキルアミノ、モノーおよびジ- (置換アルキル) アミノ、モノーおよびジ-アリールアミノ、モノーおよびジ-置換アリールアミノ、モノーおよびジ-ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ-複素環アミノ、モノーおよびジ-置換複素環アミノ；アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよび Boc、Cbz、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされているアミノ基を有する置換アルキニル基からなる群から独立に選択される 1 から 5 個の置換基を有する好ましくは 3 から 8 個の炭素原子からなるシクロアルキルまたはシクロアルケニル基もしくは $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -複素環、 $-SO_2$ -置換複素環および $-SO_2$ NR R (ここで、Rは、水素またはアルキルである) で置換されているアルキニル／置換アルキニル基を意味する。

【0115】

好ましい置換基は、オキソ (=O)、チオキソ (=S)、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、ハロゲン、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環、置換複素環、ヒドロキシル、ニトロおよびオキシカルボニルアミノからなる群から選択される。

【0116】

「グアニジノ」とは、基 $-NRC(=NR)NR R$ 、 $-NRC(=NR)NR$ -アルキル、 $-NRC(=NR)NR$ -置換アルキル、 $-NRC(=NR)NR$ -アルケニル、-

NRC (=NR) NR-置換アルケニル、-NRC (=NR) NR-アルキニル、-NRC (=NR) NR-置換アルキニル、-NRC (=NR) NR-アリール、-NRC (=NR) NR-置換アリール、-NRC (=NR) NR-シクロアルキル、-NRC (=NR) NR-ヘテロアリール、-NRC (=NR) NR-置換ヘテロアリール、-NRC (=NR) NR-複素環および-NRC (=NR) NR-置換複素環を意味し、ここで、各Rは独立に、水素およびアルキルであり、さらに、アミノ基のいずれかは、Boc、Cbz、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされており、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義の通りである。

10

【0117】

「グアニジノスルホン」とは、基-NRC (=NR) NRSO₂-アルキル、-NRC (=NR) NRSO₂-置換アルキル、-NRC (=NR) NRSO₂-アルケニル、-NRC (=NR) NRSO₂-置換アルケニル、-NRC (=NR) NRSO₂-アルキニル、-NRC (=NR) NRSO₂-置換アルキニル、-NRC (=NR) NRSO₂-アリール、-NRC (=NR) NRSO₂-置換アリール、-NRC (=NR) NRSO₂-シクロアルキル、-NRC (=NR) NRSO₂-置換シクロアルキル、-NRC (=NR) NRSO₂-ヘテロアリールおよび-NRC (=NR) NRSO₂-置換ヘテロアリール、-NRC (=NR) NRSO₂-複素環および-NRC (=NR) NRSO₂-置換複素環を意味し、ここで、各Rは独立に、水素およびアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義の通りである。

20

【0118】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを意味し、好ましくは、フルオロ、クロロまたはブロモである。

【0119】

「ヘテロアリール」とは、環内に2から10個の炭素原子ならびに酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される1から4個のヘテロ原子を含む芳香族炭素環式基またはそのオキシドを意味する。このようなヘテロアリール基は、単一の環（例えば、ピリジルまたはフリル）または複数の縮合環（例えば、インドリジニルまたはベンゾチエニル）を有し、この際、縮合環の1個または複数は、芳香族であっても、なくてもよいが、ただし、結合点は、芳香族環原子を介している。加えて、ヘテロアリール基のヘテロ原子は、酸化されて、すなわち、ピリジン-N-オキシドまたは1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾールなどを形成してもよい。加えて、環の炭素原子は、オキソ(=O)で置換されていてもよい。好ましいヘテロアリールには、ピリジル、ピロリル、インドリル、フリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1-オキソ-1, 2, 5-チアジアゾリルおよび1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾリルが含まれる。「ヘテロアリール環中に2個の窒素原子を有するヘテロアリール」との用語は、ヘテロアリール環中に2個か、2個のみの窒素原子を有し、ヘテロアリール環中に1または2個の、酸素または硫黄などの他のヘテロ原子を場合によって有するヘテロアリール基を意味する。

30

40

【0120】

「置換ヘテロアリール」とは、ヒドロキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノ、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシル-シクロアルキル、カル

50

ボキシール置換シクロアルキル、カルボキシールアリール、カルボキシール置換アリール、カルボキシールヘテロアリール、カルボキシール置換ヘテロアリール、カルボキシール複素環、カルボキシール置換複素環、カルボキシールアミド、シアノ、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオ複素環、置換チオ複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、ハロ、ニトロ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-S(O)_2$ -アルキル、 $-S(O)_2$ -置換アルキル、 $-S(O)_2$ -シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -置換シクロアルキル、 $-S(O)_2$ -アルケニル、 $-S(O)_2$ -置換アルケニル、 $-S(O)_2$ -アリール、 $-S(O)_2$ -置換アリール、 $-S(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-S(O)_2$ -複素環、 $-S(O)_2$ -置換複素環、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2-NRR$ （ここで、Rは、水素またはアルキルである）、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環（ここで、Rは、水素またはアルキルである）、モノーおよびジールアルキルアミノ、モノーおよびジ置換アルキルアミノ、モノーおよびジアリールアミノ、モノーおよびジ置換アリールアミノ、モノーおよびジヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ複素環アミノ、モノーおよびジ置換複素環アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびBoc、Cbz、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされている置換アリール上のアミノ基からなる群から独立に選択される1から3個の置換基で置換されているか、もしくは $-SO_2NRR$ （ここで、Rは、水素またはアルキルである）で置換されているヘテロアリール基のことである。

【0121】

好ましくは、置換基は、置換アリールに関して好ましいと前記で定義されたものからなる群から選択される。

【0122】

「ヘテロアリールオキシ」とは、基-O-ヘテロアリールを意味し、「置換ヘテロアリールオキシ」とは、基-O-置換ヘテロアリールを意味する。

【0123】

「ヘテロアラルコキシ」とは、基ヘテロアリール-アルキレン-O-を意味する。

【0124】

「置換ヘテロアラルコキシ」とは、基置換ヘテロアリール-アルキレン-O-を意味する。

【0125】

「複素環」または「複素環」とは、単一の環または複数の縮合環、その環内に1~10個の炭素原子ならびに窒素、硫黄または酸素からなる群から選択される1から4個のヘテロ原子を有する飽和または不飽和基を意味し、縮合環系では、1個または複数の環は、アリールまたはヘテロアリールであってよい。

10

20

30

40

50

【0126】

「置換複素環」とは、オキソ(=O)、チオキソ(=S)、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、 $-C(O)O$ アリール、 $-C(O)O$ 置換アリール、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-OS(O)_2$ アルキル、 $-OS(O)_2$ 置換アルキル、 $-OS(O)_2$ アリール、 $-OS(O)_2$ 置換アリール、 $-OS(O)_2$ ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ 置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ 複素環、 $-OS(O)_2$ 置換複素環、 $-OSO_2-NRR$ (ここで、Rは、水素またはアルキルである)、 $-NRS(O)_2$ アルキル、 $-NRS(O)_2$ 置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ アリール、 $-NRS(O)_2$ 置換アリール、 $-NRS(O)_2$ ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ 置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ 複素環、 $-NRS(O)_2$ 置換複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ 置換アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ 置換アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ 置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ 複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ 置換複素環(ここで、Rは、水素またはアルキルである)、モノーおよびジールアルキルアミノ、モノーおよびジ(置換アルキル)アミノ、モノーおよびジールアミノ、モノーおよびジ置換アリールアミノ、モノーおよびジヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ置換ヘテロアリールアミノ、モノーおよびジ複素環アミノ、モノーおよびジ置換複素環アミノ、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択される異なる置換基を有する非対称ジ置換アミンおよびBoc、Cbz、ホルミルなどの慣用のブロック基によりブロックされているアミノ基を有する置換アルケニル基からなる群から選択される1から3個の置換基で置換されている複素環基もしくは $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2$ 置換アルキル、 $-SO_2$ アルケニル、 $-SO_2$ 置換アルケニル、 $-SO_2$ シクロアルキル、 $-SO_2$ 置換シクロアルキル、 $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ 置換アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ 複素環、 $-SO_2$ 置換複素環および $-SO_2NRR$ (ここで、Rは、水素またはアルキルである)で置換されているアルキニル/置換アルキニル基を意味する。

【0127】

好ましくは、置換基は、置換シクロアルキルに関して定義された好ましい置換基からなる群から選択される。

【0128】

複素環およびヘテロアリの例には、これらに限られないが、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリ

ジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも称される）、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどが含まれる。

【0129】

「ヘテロシクリルオキシ」とは、基-O-複素環を意味し、「置換ヘテロシクリルオキシ」とは、基-O-置換複素環を意味する。

10

【0130】

「低級アルキレンシクロアルキル」とは、前記で定義された低級アルキレン低級シクロアルキルからなる基を意味する。このような基の例は、メチレンシクロプロピル（-CH₂-シクロプロピル）、エチレンシクロプロピルなどである。

【0131】

「N, N-ジメチルカルバミルオキシ」とは、基-OC(O)N(CH₃)₂を意味する。

【0132】

「オキシ」は、(=O)を意味する。

【0133】

「オキシアルキレン」は、-OCH₂CHR^d-を意味し、ここで、R^dは、アルキルである。

20

【0134】

「オキシカルボニルアミノ」とは、基-OC(O)NH₂、-OC(O)NRR、-OC(O)NR-アルキル、-OC(O)NR-置換アルキル、-OC(O)NR-アルケニル、-OC(O)NR-置換アルケニル、-OC(O)NR-アルキニル、-OC(O)NR-置換アルキニル、-OC(O)NR-シクロアルキル、-OC(O)NR-置換シクロアルキル、-OC(O)NR-アリール、-OC(O)NR-置換アリール、-OC(O)NR-ヘテロアリール、-OC(O)NR-置換ヘテロアリール、-OC(O)NR-複素環および-OC(O)NR-置換複素環を意味し、ここで、Rは、水素、アルキルであるか、または各Rは結合して、窒素原子と共に複素環または置換複素環を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義の通りである。

30

【0135】

「オキシスルホニル」とは、基アルキル-SO₂O-、置換アルキル-SO₂O-、アルケニル-SO₂O-、置換アルケニル-SO₂O-、アルキニル-SO₂O-、置換アルキニル-SO₂O-、アリール-SO₂O-、置換アリール-SO₂O-、シクロアルキル-SO₂O-、置換シクロアルキル-SO₂O-、ヘテロアリール-SO₂O-、置換ヘテロアリール-SO₂O-、複素環-SO₂O-および置換複素環-SO₂O-を意味し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書に定義の通りである。

40

【0136】

「オキシスルホニルアミノ」とは、基-O-SO₂NH₂、-O-SO₂NRR、-O-SO₂NR-アルキル、-O-SO₂NR-置換アルキル、-O-SO₂NR-アルケニル、-O-SO₂NR-置換アルケニル、-O-SO₂NR-アルキニル、-O-SO₂NR-置換アルキニル、-O-SO₂NR-シクロアルキル、-O-SO₂NR-置換シクロアルキル、-O-SO₂NR-アリール、-O-SO₂NR-置換アリール、-O-SO₂NR-ヘテロアリール

50

ル、 $-OSO_2NR$ —置換ヘテロアリール、 $-OSO_2NR$ —複素環および $-OSO_2NR$ —置換複素環を意味し、ここで、Rは、水素、アルキルであるか、または各Rは結合して、窒素原子と共に、複素環または置換複素環を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書に定義の通りである。

【0137】

「オキシチオカルボニルアミノ」とは、基 $-OC(S)NH_2$ 、 $-OC(S)NRR$ 、 $-OC(S)NR$ —アルキル、 $-OC(S)NR$ —置換アルキル、 $-OC(S)NR$ —アルケニル、 $-OC(S)NR$ —置換アルケニル、 $-OC(S)NR$ —アルキニル、 $-OC(S)NR$ —置換アルキニル、 $-OC(S)NR$ —シクロアルキル、 $-OC(S)NR$ —置換シクロアルキル、 $-OC(S)NR$ —アリール、 $-OC(S)NR$ —置換アリール、 $-OC(S)NR$ —ヘテロアリール、 $-OC(S)NR$ —置換ヘテロアリール、 $-OC(S)NR$ —複素環および $-OC(S)NR$ —置換複素環を意味し、ここで、Rは、水素、アルキルであるか、または各Rは結合して、窒素原子と共に複素環または置換複素環を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義の通りである。

【0138】

「チオアルキル」とは、基 $-S$ —アルキルを意味する。

【0139】

「置換チオアルキル」とは、基 $-S$ —置換アルキルを意味する。

【0140】

「チオアミジノ」とは、基 $RSC(=NH)-$ を意味し、ここで、Rは、水素またはアルキルである。

【0141】

「チオアリール」とは、基 $-S$ —アリールを意味し、「置換チオアリール」とは、基 $-S$ —置換アリールを意味する。

【0142】

「チオカルボニルアミノ」とは、基 $-C(S)NRR$ を意味し、ここで、各Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、各Rは結合して、窒素原子と共に、複素環または置換複素環を形成し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は本明細書に定義の通りである。

【0143】

「チオシクロアルキル」とは、基 $-S$ —シクロアルキルを意味する。

【0144】

「置換チオシクロアルキル」とは、基 $-S$ —置換シクロアルキルを意味する。

【0145】

「チオヘテロアリール」とは、基 $-S$ —ヘテロアリールを意味し、「置換チオヘテロアリール」とは、基 $-S$ —置換ヘテロアリールを意味する。

【0146】

「チオ複素環」とは、基 $-S$ —複素環を意味し、「置換チオ複素環」は、基 $-S$ —置換複素環を意味する。

【0147】

「チオール」は、基 $-SH$ を意味する。

【0148】

「置換されていてもよい」とは、記載の基が非置換でもよいし、または記載の基が置換されていてもよいことを意味している。

【0149】

「薬学的に許容できる担体」とは、薬剤組成物または処方物を調製する際に役立ち、通常、安全で、非毒性で、生物学的にもそれ以外でも望ましくない点のない担体を意味し、獣医学的用途を、さらにヒトの薬学的用途を許容する担体が含まれる。本明細書および請求項で使用される薬学的に許容できる担体または賦形剤には、1種および複数のこのような担体が含まれる。

【0150】

「薬学的に許容できるカチオン」とは、薬学的に許容できる塩のカチオンを意味する。

10

【0151】

「薬学的に許容できる塩」とは、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持しており、生物学的またはその他の意味でも望ましくないものではない塩を意味する。薬学的に許容できる塩は、化合物の薬学的に許容できる塩を意味し、これらの塩は、当技術分野でよく知られている様々な有機および無機対イオンに由来し、例に過ぎないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなどを含み；分子が塩基性官能基を含む場合には、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などを含む。

【0152】

薬学的に許容できる塩基付加塩は、無機および有機塩基から調製することができる。無機塩基に由来する塩には、例に過ぎないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が含まれる。有機塩基に由来する塩には、これらに限られないが、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ（置換アルキル）アミン、トリ（置換アルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ（置換アルケニル）アミン、トリ（置換アルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換シクロアルキルアミン、ジ置換シクロアルキルアミン、トリ置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換シクロアルケニルアミン、ジ置換シクロアルケニルアミン、トリ置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環アミン、ジ複素環アミン、トリ複素環アミン、混合ジ-およびトリアミン（この際、アミン上の少なくとも2個の置換基は異なり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環などからなる群から選択される）などの1級、2級および3級アミンの塩が含まれる。2個または3個の置換基がアミノ窒素と共に複素環またはヘテロアリール基を形成するアミンも含まれる。

20

30

【0153】

適切なアミンの例には、例に過ぎないが、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソプロピル）アミン、トリ（n-プロピル）アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、トロメタミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、N-アルキルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジンなどが含まれる。他のカルボン酸誘導体も、本発明を実施する際に有用であることは、理解されるべきであり、例えば、カルボキサミド、低級アルキルカルボキサミド、ジアルキルカルボキサミドなどを含むカルボン酸アミドである。

40

【0154】

薬学的に許容できる酸付加塩は、無機および有機酸から調製することができる。無機酸

50

に由来する塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。有機酸に由来する塩には、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、けい皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが含まれる。

【0155】

「治療上有効量」とは、疾患を治療するために哺乳類に投与されると、このような疾患の治療に効果をもたらすに十分である化合物または抗体の量を意味している。「治療上有効量」は、化合物、疾患ならびに治療される哺乳動物の重症度、年齢、体重などに応じて変動する。

10

【0156】

本明細書で使用する場合、次の略語は、次の意味を有する。略語が定義されていない場合には、それは、一般的に許容される意味を有する。

A C	=	酸性セラミダーゼ	
C A N	=	アセトニトリル	
A c O H	=	酢酸	
A C T H	=	副腎皮質刺激ホルモン	
A D E M	=	急性散在性脳脊髄炎	
A N A	=	抗核抗体	
a q または a q .	=	水性	20
A U C	=	曲線下面積	
B B B	=	血液脳関門	
b d	=	ブロード2重項	
b m	=	ブロード多重項	
B n	=	ベンジル	
B o c	=	t-ブトキシカルボニル	
B o c ₂ O	=	ジ炭酸ジ-t-ブチル	
B O P	=	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
b s	=	ブロード1重項	30
B S A	=	ウシ血清アルブミン	
C	=	免疫グロブリンの定常領域	
C b z	=	カルボベンジルオキシ	
c C N A	=	相補デオキシリボ核酸	
C D R	=	相補性決定領域	
C D R 1	=	相補性決定領域1	
C D R 2	=	相補性決定領域2	
C D R 3	=	相補性決定領域3	
C F A	=	完全フロイントアジュバント	
C H C l ₃	=	クロロホルム	40
C H ₂ C l ₂	=	ジクロロメタン	
C I D P	=	慢性免疫脱髄多発性神経障害	
C N S	=	中枢神経系	
(C O C l) ₂	=	塩化オキサリル	
C O X - 2	=	シクロオキシゲナーゼ-2	
C R P	=	C反応性タンパク質	
C S	=	コケーン症候群	
C S F	=	コロニー刺激因子	
d	=	2重項	
D B U	=	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7	50

ーエン		
D C C	=	1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド
d d	=	2重項の2重項
D M A P	=	塩酸4-N, N-ジメチルアミノピリジンエチルカル
ボジイミド		
D M E	=	エチレングリコールジメチルエーテル
D M F	=	N, N-ジメチルホルムアミド
D M S O	=	ジメチルスルホキシド
D N A	=	デオキシリボ核酸
d t	=	3重項の2重項
E A E	=	実験的自己免疫性脳脊髄炎
E B N A 2	=	エプスタインバーウイルス核抗原2
E C M	=	細胞外マトリックス
E D C	=	塩酸1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチ
ルカルボジイミド		
E D T A	=	エチレンジアミン四酢酸
E L A M S	=	内皮接着分子
E M	=	電子顕微鏡法
E t ₃ N	=	トリエチルアミン
E t ₂ O	=	ジエチルエーテル
E t O A c	=	酢酸エチル
E t O H	=	エタノール
e q または e q .	=	等量
F A C S	=	蛍光細胞分析分離装置
F I T C	=	イソチオシアン酸フルオレセイン
F m o c	=	N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)
F m o c O N S u	=	N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-スク
シンイミド		
F R	=	フレームワーク領域
F R 1	=	フレームワーク領域1
F R 2	=	フレームワーク領域2
F R 3	=	フレームワーク領域3
g	=	グラム
G A	=	酢酸グラチラマー
G M - C S F	=	顆粒球単球コロニー刺激因子
h または h r	=	時間
H	=	免疫グロブリンの重鎖
H A M A	=	ヒト抗ネズミ抗体
H B または H b	=	ヘモグロビン
H B r	=	臭化水素酸
H B S S	=	ハンクス平衡塩類溶液
H C l	=	塩酸
H c t	=	ヘマトクリット、または血液試料容積中の、遠心分離
により得られた濃縮赤血球の測定値		
H - E	=	ヘマトキシリン-エオシン
H E P E S	=	4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジン-エ
タンスルホン酸		
h e x A	=	ヘキサアミニダーゼA
H I C	=	疎水性相互作用クロマトグラフィー
H I G	=	ヒト免疫グロブリン

10

20

30

40

50

H ₂ O	=	水	
HOBT	=	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物	
HUVEC	=	ヒト臍血管内皮細胞	
IgGFc	=	免疫グロブリンの結合領域	
i.p.	=	腹腔内	
ICAM-1	=	細胞内接着分子1	
Ig	=	免疫グロブリン	
IgG	=	免疫グロブリンG	
IgM	=	免疫グロブリンM	
IL	=	インターロイキン	10
IL-1	=	インターロイキン-1	
IL-2	=	インターロイキン-2	
IL-8	=	インターロイキン-8	
IBD	=	炎症性腸疾患	
IBDQ	=	疑似炎症性腸疾患 (questionnaire)	
ITT	=	治療企図 (投与されているかにかかわらず、ランダム化されたすべての対象を含む)	
K ₂ CO ₃	=	炭酸カリウム	
kg	=	キログラム	
L	=	リットル	20
LCMS	=	液体クロマトグラフィー質量分光法	
LFA-1	=	リンパ球機能関連抗原1 (β ₂ インテグリン、CD11a/CD18およびα _L β ₂ としても知られている)	
m	=	多重項 (NMRデータと共に用いる場合)	
M	=	モル	
MAbs	=	モノクローナル抗体	
Mac-1	=	α _M β ₂ インテグリン (CD11b/CD18としても知られている)	
MAICAM-1	=	粘膜アドレシン細胞接着分子	
MALDI/TOF MS	=	MALDI/TOF MSマトリックス支援レーザー	30
脱着イオン化/飛行時間質量分析計			
MALDI/TOF MS	=	マトリックス支援レーザー誤差イオン化/飛行時間型質量分析測定	
MBP	=	ミエリン塩基性タンパク質	
MCH	=	平均赤血球ヘモグロビン; Hb/RBC	
MCHC	=	パーセンテージで表した平均赤血球ヘモグロビン数;	
Hb/Hct			
MCP-1	=	単球走化性タンパク質1	
MCV	=	平均赤血球容積; 通常、立法マイクロメートル/赤血球で表される赤血球の平均容積	40
MeOH	=	メタノール	
MES	=	2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸	
mg	=	ミリグラム	
MgSO ₄	=	硫酸マグネシウム	
min.	=	分	
MIP-1α	=	マクロファージ炎症性タンパク質1α	
MIP-1β	=	マクロファージ炎症性タンパク質1β	
mL	=	ミリリットル	
MLD	=	異染色性脳白質ジストロフィー	
mm	=	ミリメートル	50

m M	=	ミリモル	
M O G	=	ミエリンー乏突起神経膠芽細胞	
m o l	=	モル	
m m o l	=	m m o l	
m p	=	融点	
m p k	=	ミリグラム／キログラム	
M S	=	多発性硬化症	
N	=	正常	
N a C l	=	塩化ナトリウム	
N a ₂ C O ₃	=	炭酸ナトリウム	10
N a H C O ₃	=	重炭酸ナトリウム	
N a O E t	=	ナトリウムエトキシド	
N a O H	=	水酸化ナトリウム	
n g	=	ナノグラム	
N H ₄ C l	=	塩化アンモニウム	
N M M	=	N－メチルモルホリン	
N S A I D	=	非ステロイド系抗炎症薬	
O t B u	=	t－ブトキシ	
P B S ++	=	リン酸塩緩衝生理食塩水	
P C R	=	ポリメラーゼ連鎖反応	20
P E G	=	ポリエチレングリコール	
P h e	=	L－フェニルアラニン	
P K U	=	フェニルケトンウリア	
P L P	=	プロテオリピドタンパク質	
P O E M S	=	多発性神経障害臓器巨大症内分泌障害、M－タンパク	
質および皮膚変化			
P M S F	=	フッ化フェニルメチルスルホニル	
P r o	=	L－プロリン	
P R P	=	プリオン関連タンパク質	
p s i	=	1平方当たりのポンド	30
P t O ₂	=	酸化白金	
q	=	4重項	
q u i n t.	=	5重項	
q. s. または Q. S.	=	容量まで	
R A	=	関節リウマチ	
R A N T E S	=	活性化調節、正常T細胞発現および分泌ケモカイン（	
小誘導性サイトカインA5としても知られている）			
R B C	=	赤血球数	
R f s または R f	=	保持因子	
R N A	=	リボ核酸	40
r p m	=	1分当たりの回転数	
r t または R T	=	室温	
R T－P C R	=	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応	
s	=	1重項	
S A E	=	深刻な副作用	
S A M I	=	選択的接着分子阻害剤	
s a t または s a t.	=	飽和	
s c F v	=	1本鎖Fv断片	
S C R	=	ソクローム－R－シアンリン（cyanlin）	
S D S	=	ドデシル硫酸ナトリウム	50

S D S - P A G E	=	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動	
t	=	3重項	
t - B u O H	=	t-ブタノール	
T F A	=	トリフルオロ酢酸	
T G F - β	=	腫瘍成長因子ベータ	
T H F	=	テトラヒドロフラン	
T L C または t l c	=	薄層クロマトグラフィー	
T N F	=	腫瘍壊死因子	
T N F - α	=	腫瘍壊死因子アルファ	10
T N F - β	=	腫瘍壊死因子ベータ	
T s	=	トシル	
T s C l	=	塩化トシル	
T s O H	=	トシレート	
T Y R	=	チロシン	
μ g	=	マイクログラム	
μ L	=	マイクロリットル	
μ M	=	マイクロモル	
μ m	=	ミクロン	
U V	=	紫外線	20
V C A M - 1	=	血管細胞接着分子 1	
V _H	=	可変部領域の重鎖	
V _L	=	可変部領域の軽鎖	
V L A - 4	=	超遅延抗原 4 (アルファ-4 ベータ-1、 $\alpha_4 \beta_1$ としても知られている)	
V t	=	全容量	
W B C	=	白血球	
w / w	=	重量 / 重量	
w / v	=	重量 / 容量	
v / v	=	容量 / 容量	30
ϕ	=	フェニル	

【0157】

本発明の一般的な態様

本発明は、メトトレキセートと *Antegren* (商標) などの α_4 インテグリンに対する抗体の併用療法、さらにメトトレキセートと小分子 α_4 アンタゴニストとの併用療法は、RA の有害な作用を有効に抑制するという意外な結果に基づく。

【0158】

メトトレキセート

メトトレキセート (アメトプテリン (登録商標)、メキセート (登録商標)、フォレックス (F o l e x : 登録商標) およびリウマトレックス (登録商標)) は、DNA の産生および維持を妨げる。関節リウマチにおいて、メトトレキセートがどのように作用するかは正確には理解されていないが、この疾患の炎症を低減し、悪化を遅くする。メトトレキセートは、疾患変性抗リウマチ薬 (DMARD) と考えられる。これは、初期段階の関節リウマチ炎において、特に他の医薬品と組み合わせると、疾患の進行を防ぐために有効である。

【0159】

メトトレキセートは、関節の炎症を緩和し、疾患の進行を遅くし、関節破壊を遅くすることにより障害を防ぐ際に有効である。関節リウマチ炎を伴う患者は、順調な結果と、許容可能な副作用によって、他の DMARD での治療よりも長くメトトレキセートでの治療を継続することができるようである。医師は往々にして、メトトレキセートを 1 種または

複数の併用療法で使用することを推奨する。

【0160】

併用療法によって、低用量の個々の薬物を使用することができ、これにより、より高い用量で生じる副作用のリスクを減らすことができる。ヒドロキシクロロキンおよびスルファサラジンと組み合わされたメトトレキセートは、メトトレキセート単独よりも効果的であり得る。

【0161】

実際の原因は何であれ、RAの治癒はなく、疾患は致命的ではないが、疾患の合併症および症状は、個人の一生にわたって存在し続け、数年ほど寿命を縮めることもある。冒された関節は、変形し、通常の作業を行うことも、非常に困難であるか、不可能である。

10

【0162】

文献での以前の報告にもかかわらず、関節リウマチを阻害するための新規の化合物および組成物ならびにこれらの化合物および組成物を使用する方法が必要とされている。

【0163】

一般的には、本発明の方法は、特別な投与方法を必要としない。それというのも、投与方法は、活性剤の形態および活性剤を投与するために開発された処方物に依存しているためである。投与方法には、これらに限られないが、経口、非経口（例えば、皮下、硬膜下、静脈内、筋肉内、くも膜下、腹腔内、脳内、動脈内または病変内経路の投与）、局所、局地（例えば、外科的用途または外科的座薬）、直腸および肺（例えば、エアロゾル、吸入または粉末）が含まれる。通常の技術の技術者には知られているように、投与経路は、組成物が投与されるか（例えば、免疫グロブリンは静脈内投与される一方で、小化合物は経口で投与される）、組織ターゲティング（例えば、脊髄損傷部位をターゲットとしてクモ膜下投与）などに基づく。

20

【0164】

加えて、抗 $\alpha 4$ 剤（例えば、抗 $\alpha 4$ 抗体、小化合物 $\alpha 4$ インテグリンアンタゴニストなど）を、関節リウマチに伴う症状を治療、緩和または軽減するために使用される他の化合物または組成物と組み合わせることもできる。さらに、本明細書に開示されている化合物は単独で、または抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体およびその免疫学的に活性な断片（例えば、ナタリツマブ）を含む $\alpha 4$ インテグリン阻害剤などの他の薬剤と組み合わせて投与することができる。組み合わせる場合、小化合物 $\alpha 4$ インテグリンアンタゴニストは、これらの他の化合物または組成物と同じ処方物中で、または別々の処方物中で投与することができる。組み合わせる場合、抗 $\alpha 4$ 抗体は通常、小化合物 $\alpha 4$ インテグリンアンタゴニスト、他の化合物および組成物とは別の処方物中で投与する。組合せて投与する場合、抗 $\alpha 4$ 薬剤は、症状を治療、緩和または軽減するために使用される他の化合物および組成物の投与前、投与後、またはそれと同時に投与することができる。本発明は、数カ月または数年にわたって、患者の循環系に、比較的一定量の活性剤を導入することに関する。 $\alpha 4$ インテグリンまたは $\alpha 4$ インテグリンを含む二量体（例えば、 $\alpha 4 \beta 1$ ）に選択的に結合する薬剤の長期投与は、病的炎症の制御をもたらす、これは、長期にわたって一定レベルに維持される。長期にわたって治療レベルの活性剤を維持することにより、患者の病的炎症を長期的に抑制することができる。

30

40

【0165】

式IおよびIIの化合物

一態様では、RAを治療するためにメトトレキセートとの併用療法として使用することができる化合物は、式I、IA、IB、ICおよびIIの化合物である。

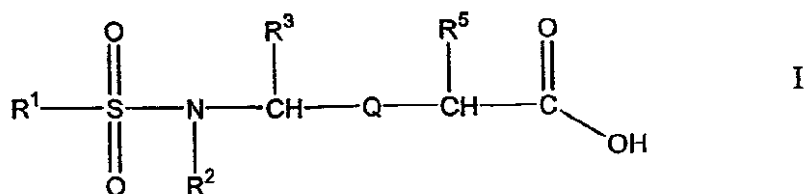
【0166】

一態様では、RAを治療するためにメトトレキセートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式Iにより定義される化合物である。これらの化合物は、IC₅₀で表すと、VLA-4に対し約15 μ M以下の結合親和性を有する（下記の実施例Aに記載のように測定）：

【0167】

50

【化 5 1】



[上式中、

R^1 は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され； 10

R^2 は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^1 および R^2 は、 R^2 に結合している窒素原子および R^1 に結合している SO_2 基と共に複素環または置換複素環基を形成してもよく；

R^3 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、かつ R^2 が R^1 と共に複素環基を形成しない場合、 R^2 および R^3 は R^2 に結合している窒素原子および R^3 が結合している炭素原子と共に、複素環または置換複素環基を形成してもよく； 20

R^5 は、 $-(\text{CH}_2)_x - \text{Ar} - \text{R}^{5'}$ であり、ここで、 $\text{R}^{5'}$ は、 $-\text{O} - \text{Z} - \text{NR}^8$ 、 $\text{R}^{8'}$ および $-\text{O} - \text{Z} - \text{R}^{8''}$ からなる群から選択され、ここで、 R^8 および $\text{R}^{8'}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択され、ここで、 R^8 および $\text{R}^{8'}$ は結合して複素環または置換複素環を形成する場合、 $\text{R}^{8''}$ は、複素環および置換複素環からなる群から選択され、 Z は、 $-\text{C}(\text{O})-$ および $-\text{SO}_2-$ からなる群から選択され；

Ar は、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり；

x は、1 から 4 の整数であり；

Q は、 $-\text{C}(\text{X})\text{NR}^7$ であり、ここで、 R^7 は、水素およびアルキルからなる群から選択され； X は、酸素および硫黄からなる群から選択される] 30

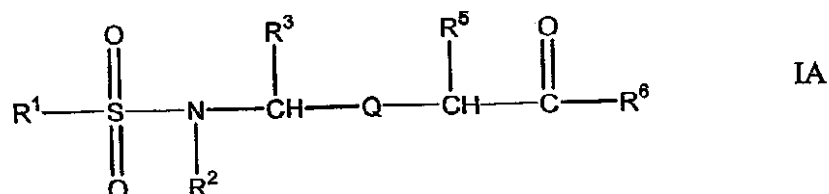
およびその薬学的に許容できる塩。

【0168】

他の実施形態では、化合物は、*in vivo* で変化（例えば、加水分解、代謝など）して、前記式 I の化合物になるプロドラッグとして提供することもできる。このような実施形態の好ましい一例では、式 I の化合物のカルボン酸基は、*in vivo* で変化してカルボン酸基（その塩を含む）になる基に改質される。特に好ましい実施形態では、このようなプロドラッグは、式 I A の化合物により表される：

【0169】

【化 5 2】



[上式中、

R^1 は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる 50

群から選択され；

R^2 は、水素、アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^1 および R^2 は、 R^2 に結合している窒素原子および R^1 に結合している SO_2 基と共に複素環または置換複素環基を形成してもよく；

R^3 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、かつ R^2 が R^1 と共に複素環基を形成しない場合、 R^2 および R^3 は R^2 に結合している窒素原子および R^3 に結合している炭素原子と共に、複素環または置換複素環基を形成してもよく；

R^5 は、 $-(CH_2)_x-Ar-R^{5'}$ であり、ここで、 $R^{5'}$ は、 $-O-Z-NR^8$ 、 $R^{8'}$ および $-O-Z-R^{8''}$ からなる群から選択され、ここで、 R^8 および $R^{8'}$ は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環からなる群から独立に選択され、ここで、 R^8 および $R^{8'}$ は結合して、複素環または置換複素環を形成し、 $R^{8''}$ は、複素環および置換複素環からなる群から選択され、 Z は、 $-C(O)-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択され；

Ar は、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり；

x は、1 から 4 の整数であり；

R^6 は、2, 4-ジオキソテトラヒドロフラン-3-イル (3, 4-エノール)、アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、 $-O-$ (N-スクシンイミジル)、 $-NH-$ アダマンチル、 $-O-$ コレステ-5-エン-3-β-イル、 $-NHOY$ (ここで、 Y は、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールである)、 $-NH(CH_2)_pCOOY$ (ここで、 p は、1 から 8 の整数であり、 Y は、本明細書に定義の通りである)、 $-OCH_2NR^9R^{10}$ (ここで、 R^9 は $-C(O)-$ アリールおよび $-C(O)-$ 置換アリールからなる群から選択され、 R^{10} は、水素からなる群から選択される) および $-CH_2COOR^{11}$ (ここで、 R^{11} は、アルキルである) および $-NH-SO_2-Z'$ (ここで、 Z' は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環である) からなる群から選択され；

Q は、 $-C(X)NR^7$ であり、ここで、 R^7 は、水素およびアルキルからなる群から選択され； X は、酸素および硫黄からなる群から選択される]

およびその薬学的に許容できる塩であり、

ただし、前記化合物は、

(A) R^1 および R^2 が R^1 に懸垂している SO_2 基および R^2 に懸垂している窒素と共に、サッカリン-2-イル基を形成しており、 R^3 が $-CH_3$ であり、 R^5 が $p-[(CH_3)_2NC(O)O-]$ ベンジルであり、 Q が $-C(O)NH-$ である場合に R^6 は $-OC(CH_3)_3$ ではなく；

(B) R^1 が p -メチルフェニルであり、 R^2 および R^3 が R^2 に懸垂している窒素原子および R^3 に懸垂している炭素原子と共に、D-プロリンに由来するピロリジニル環を形成し； R^5 が D-フェニルアラニンに由来する $p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)NC(O)O-]$ ベンジルであり、 Q が $-C(O)NH-$ である場合に R^6 は $-OC(CH_3)_3$ ではなく；

(C) R^1 がピリミジン-2-イルであり、 R^2 および R^3 が R^2 に結合している窒素原子および R^3 に結合している炭素原子と共にピロリジニル環を形成し、 R^5 が $p-[(CH_3)_2NC(O)O-]$ ベンジルであり、 Q が $-C(O)NH-$ である場合に R^6 は $-OC(CH_3)_3$ ではなく；

(D) R^1 が p -メチルフェニルであり、 R^2 および R^3 が R^2 に懸垂している窒素原子および R^3 に懸垂している炭素原子と共に (2S)-ピペラジン-2-カルボニル環を形成しており； R^5 が $p-[(CH_3)_2NC(O)O-]$ ベンジルであり、 Q が $-C$ (

10

20

30

40

50

○) NHである場合に R^6 は $-OC(CH_3)_3$ ではない。

【0170】

前記式 I および I A の化合物およびこれらの化合物を調製するための操作および反応条件に関するさらなる記載は、参照によりそのまま本明細書に援用される米国特許出願第 09/126,958 号 (1998 年 7 月 31 日提出、米国特許第 6,489,300 号として公表) に記載されている。

【0171】

好ましくは、前記式 I および I A の化合物中、 R^1 は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。さらに好ましくは、 R^1 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。

10

【0172】

好ましくは、前記式 I および I A の化合物中、 R^1 は、フェニル、4-メチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2,4,6-トリメチルフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル; 3,5-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、3,5-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-ブromoフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-(3'-ジメチルアミノ-n-プロポキシ)フェニル、2-カルボキシフェニル、2-(メトキシカルボニル)フェニル、4-($H_2NC(O)-$)フェニル、4-($H_2NC(S)-$)フェニル、4-シアノフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3,5-ジ-(トリフルオロメチル)フェニル、4-ニトロフェニル、4-アミノフェニル、4-($CH_3C(O)NH-$)フェニル、4-($PhNHC(O)NH-$)フェニル、4-アミジノフェニル、4-メチルアミジノフェニル、4-($CH_3SC(=NH)-$)フェニル、4-クロロ-3-($H_2NS(O)_2-$)フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-2-イル、キノリン-8-イル、2-(トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、モルホリン-4-イル、2-チエニル、5-クロロ-2-チエニル、2,5-ジクロロ-4-チエニル、1-N-メチルイミダゾール-4-イル、1-N-メチルピラゾール-3-イル、1-N-メチルピラゾール-4-イル、1-N-ブチルピラゾール-4-イル、1-N-メチル-3-メチル-5-クロロピラゾール-4-イル、1-N-メチル-5-メチル-3-クロロピラゾール-4-イル、2-チアゾリルおよび 5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルからなる群から選択される。

20

30

【0173】

好ましくは、前記式 I および I A の化合物中、 R^2 は、メチル、ベンジル、 $-(CH_2)_2-2$ -チエニルおよび $-(CH_2)_2-\phi$ からなる群から選択される。

【0174】

好ましい一実施形態では、前記式 I および I A の化合物中、 R^2 および R^3 は、 R^2 置換基に結合している窒素原子および R^3 置換基に結合している炭素と共に、環中に窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を有する 4 から 6 個の環原子からなる複素環基または置換複素環基を形成し、この際、この環は、フルオロ、メチル、ヒドロキシ、オキソ(=O)、アミノ、フェニル、チオフェニル、チオベンジル、(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-、 $CH_3S(O)_2-$ および $CH_3S(O)_2O-$ からなる群から選択される 1 から 2 個の置換基で置換されていてもよい、フェニルまたはシクロアルキル環などの他の環と縮合して、環中に窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される 1 から 2 個のヘテロ原子を有する 10 から 14 個の環原子からなる縮合環複素環をもたらしてもよい。このような複素環環には、アゼチジニル (例えば、L-アゼチジニル)、チアゾリジニル (例えば、L-チアゾリジニル)、ピペリジニル (例え

40

50

ば、L-ピペリジニル)、ピペラジニル(例えば、L-ピペラジニル)、ジヒドロインド
 リル(例えば、L-2, 3-ジヒドロインドール-2-イル)、テトラヒドロキノリニル
 (例えば、L-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-イル)、チオモルホリニル
 (例えば、L-チオモルホリン-3-イル)、ピロリジニル(例えば、L-ピロリジニル)
)、置換ピロリジニル、例えば、4-ヒドロキシピロリジニル(例えば、4- α -(または
 β -)ヒドロキシ-L-ピロリジニル)、4-オキソピロリジニル(例えば、4-オキ
 ソ-L-ピロリジニル)、4-フルオロピロリジニル(例えば、4- α -(または β -)
 フルオロ-L-ピロリジニル)、4, 4-ジフルオロピロリジニル(例えば、4, 4-ジ
 フルオロ-L-ピロリジニル)、4-(チオモルホリン-4-イルC(O)O-)ピロリ
 ジニル(例えば、4- α -(β -)-(チオモルホリン-4-イルC(O)O-L-ピロ
 リジニル、4-(CH₃S(O)₂O-)ピロリジニル(例えば、4- α -(または β -)
)(CH₃S(O)₂O-)L-ピロリジニル、3-フェニルピロリジニル(例えば、
 3- α -(または β -)フェニル-L-ピロリジニル)、3-チオフェニルピロリジニル
 (例えば3- α -(または β -)チオフェニル-L-ピロリジニル)、4-アミノピロ
 リジニル(例えば、4- α -(または β -)アミノ-L-ピロリジニル)、3-メトキシ
 ピロリジニル(例えば、3- α -(または β -)メトキシ-L-ピロリジニル)、4, 4-
 ジメチルピロリジニル、置換ピペラジニル、例えば、4-N-Cbz-ピペラジニルお
 よび4-(CH₃S(O)₂-)ピペラジニル、置換チアゾリジニル、例えば、5, 5-
 ジメチルチアゾリンジン-4-イル、1, 1-ジオキソ-チアゾリジニル(例えば、L-
 1, 1-ジオキソ-チアゾリンジン-2-イル)、置換1, 1-ジオキソ-チアゾリジニル
 、例えば、L-1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチルチアゾリンジン-2-イル、1, 1-
 ジオキソチオモルホリニル(例えば、L-1, 1-ジオキソ-チオモルホリン-3-イル
)などが含まれる。

10

20

30

40

50

【0175】

前記式 I および I A の化合物中、Q は好ましくは、-C(O)NH-または-C(S)NH-である。

【0176】

前記式 I および I A の化合物中、Ar は好ましくは、アリールまたは置換アリールであり、さらに好ましくは、フェニルまたは置換フェニルである。好ましくは、x は、1 である。

【0177】

前記式 I および I A の化合物中、R⁵ は好ましくは、次の群での置換により生じるありうるすべての異性体から選択される：

- 3-[(CH₃)₂NC(O)O-] ベンジル、
- 4-[(CH₃)₂NC(O)O-] ベンジル、
- 4-[(ピペリジン-1'-イル)C(O)O-] ベンジル、
- 4-[(ピペリジン-4'-イル)C(O)O-] ベンジル、
- 4-[(1'-メチルピペリジン-4'-イル)C(O)O-] ベンジル、
- 4-[(4'-ヒドロキシピペリジン-1'-イル)C(O)O-] ベンジル、
- 4-[(4'-ホルミルオキシピペリジン-1'-イル)C(O)O-] ベンジル、
- 4-[(4'-エトキシカルボニルピペリジン-1'-イル)C(O)O-] ベンジル、
- 4-[(4'-カルボキシルピペリジン-1'-イル)C(O)O-] ベンジル、
- 4-[(3'-ヒドロキシメチルピペリジン-1'-イル)C(O)O-] ベンジル、
- 4-[(4'-ヒドロキシメチルピペリジン-1'-イル)C(O)O-] ベンジル、
- 4-[(4'-フェニル-1'-Boc-ピペリジン-4'-イル)-C(O)O-] ベ
 ンジル、
- 4-[(4'-ピペリドン-1'-イルエチレンケタール)C(O)O-] ベンジル、
- 4-[(ピペラジン-4'-イル)-C(O)O-] ベンジル、
- 4-[(1'-Boc-ピペラジン-4'-イル)-C(O)O-] ベンジル、
- 4-[(4'-メチルピペラジン-1'-イル)C(O)O-] ベンジル、

- 4 - [(4'-メチルホモピペラジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(4'-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(4'-フェニルピペラジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(4'-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(4'-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(4'-(ピリミジン-2-イル) ピペラジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(4'-アセチルピペラジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(4'-(フェニルC (O) -) ピペラジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(4'-(ピリジン-4-イルC (O) -) ピペラジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(4'-(フェニルNHC (O) -) ピペラジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(4'-(フェニルNHC (S) -) ピペラジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(4'-メタンスルホニルピペラジン-1'-イル-C (O) O-) ベンジル、
 4 - [(4'-トリフルオロメタンスルホニルピペラジン-1'-イル-C (O) O-) ベンジル、
 4 - [(モルホリン-4'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 3-ニトロ-4 - [(モルホリン-4'-イル) -C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(チオモルホリン-4'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(チオモルホリン-4'-イルスルホン) -C (O) O-] ベンジル
 (代替命名 4 - [(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル) -C (O) O-] ベンジル)、
 4 - [(ピロリジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(2'-メチルピロリジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(2'-(メトキシカルボニル) ピロリジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(2'-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(2'-(N, N-ジメチルアミノ) エチル) (CH₃) NC (O) O-] ベンジル、
 4 - [(2'-(N-メチル-N-トルエン-4-スルホニルアミノ) エチル) (CH₃) N-C (O) O-] ベンジル、
 4 - [(2'-(モルホリン-4'-イル) エチル) (CH₃) NC (O) O-] ベンジル、
 4 - [(2'-(ヒドロキシ) エチル) (CH₃) NC (O) O-] ベンジル、
 4 - [ビス(2'-(ヒドロキシ) エチル) NC (O) O-] ベンジル、
 4 - [(2'-(ホルミルオキシ) エチル) (CH₃) NC (O) O-] ベンジル、
 4 - [(CH₃ OC (O) CH₂) HNC (O) O-] ベンジル、
 4 - [2'-(フェニルNHC (O) O-) エチル-] HNC (O) O-] ベンジル、
 3-クロロ-4 - [(CH₃)₂ NC (O) O-] ベンジル、
 3-クロロ-4 - [(4'-メチルピペラジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 3-クロロ-4 - [(4'-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1'-イル) C (O) O-] ベンジル、
 3-クロロ-4 - [(チオモルホリン-4'-イル) C (O) O-] ベンジルおよび

10

20

30

40

50

3-フルオロ-4-[(CH₃)₂NC(O)O-]ベンジル。

【0178】

式 I A の化合物中、R⁶ は好ましくは、2, 4-ジオキソ-テトラヒドロフラン-3-イル(3, 4-エノール)、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、シクロペントキシ、シクロプロピルメトキシ、ネオペントキシ、2-α-イソプロピル-4-β-メチルシクロヘキソキシ、2-β-イソプロピル-4-β-メチルシクロヘキソキシ、2-メトキシフェノキシ、2-(モルホリン-4-イル)エトキシ、-O(CH₂CH₂O)₂CH₃、2-(フェノキシ)エトキシ、-OCH₂C(CH₃)₂NHBOc、-NH₂、ベンジルオキシ、-NHCH₂COOH、-NHCH₂CH₂COOH、-NH-アダマンチル、-NH₂SO₂-p-CH₃-φ、-NHCH₂CH₂COOCH₂CH₃、-NHOY' (ここで、Y' は水素、メチル、イソプロピルまたはベンジル、O-(N-スクシンイミジル)、O-コレステ-5-エン-3-β-イル、-OCH₂-OC(O)C(CH₃)₃、-O(CH₂)₂NHC(O)W (ここで、z は 1 または 2 であり、W はピリジ-3-イル、N-メチルピリジルおよび N-メチル-1, 4-ジヒドロ-ピリジ-3-イルからなる群から選択される)、-NR''C(O)-R' (ここで、R' はアリール、ヘテロアリールまたは複素環であり、R'' は水素または -CH₂C(O)OCH₂CH₃ である) である。

【0179】

さらに好ましくは、前記式 I A の化合物中、R⁶ は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、t-ブトキシ、シクロペントキシ、シクロプロピルメトキシ、ネオペントキシ、2-α-イソプロピル-4-β-メチルシクロヘキソキシ、2-β-イソプロピル-4-β-メチルシクロヘキソキシ、2-メトキシフェノキシ、2-(モルホリン-4-イル)エトキシ、-O(CH₂CH₂O)₂CH₃、2-(フェノキシ)エトキシ、-OCH₂C(CH₃)₂NHBOc およびベンジルオキシからなる群から選択される。

【0180】

前記式 I および I A の範囲内の好ましい化合物には、例えば、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンエチルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンエチルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンn-ブチルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンシクロペンチルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンn-ブチルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンシクロペンチルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカル

バミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(イソニペコトイルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N-(α -トルエンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N-メチルイソニペコトイルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N-(α -トルエンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-3-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(1-tert-ブチルカルボニルオキシ-4-フェニルピペリジン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、 10

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-[(1, 1-ジオキソ)チアモルホリン-3-カルボニル]-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、 20

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-[(1, 1-ジオキソ)チアモルホリン-3-カルボニル]-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)サルコシル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、 30

N-(トルエン-4-スルホニル)サルコシル1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)サルコシル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルアミノスルホニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルアミノスルホニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(1-メチルイミダゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、 40

N-(4-アミノベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)サルコシル-L-4-(モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(α -トルエンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(ピペラジン-2-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 50

- N- (α-トルエンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロピル-L-4-
 (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカル
 バミルオキシ) フェニルアラニン N-アダマンチルアミド、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカル
 バミルオキシ) フェニルアラニルグリシン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルアミ
 ノスルホニルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (ピペラジン-2-カルボニル) -L-4-
 (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 10
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン
 -2-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン
tert-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-1-4- (イソニペコトイルオキシ)
 フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- [(1, 1-ジオキソ) チアモルホリン-3
 -カルボニル] -L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン
tert-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソ) チアモルホリン-3-
 カルボニル] -L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、 20
- N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-
 ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチ
 ルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (4-メチルピペラジン-1
 -イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチル) チ
 アプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-
 ブチルエステル、
- N- (1-メチルイミダゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N 30
 -ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- 2- (サッカリン-2-イル) プロピオノイル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミ
 ルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチル) チ
 アプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチ
 ルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (ピリジン-3-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカル
 バミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -D-プロリル-L-4- (4-メチルピペラジン 40
 -1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-N-メチルアラニル-1-4- (4-メチル
 ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (4-ニトロベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチル
 カルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- [(1, 1-ジオキソ) チアモルホリン-3
 -カルボニル] -L-4- (N, N-ジメチルアミノスルホニルオキシ) フェニルアラニ
 ン *tert*-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-1-4- (チアモルホリン-4-イル
 カルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 50

- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-N-メチルアラニル-1-4- (4-メチル
ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (1, 1-ジオキソチオ
モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (チオモルホリン-4-
イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (イソニペコトイルオキ
シ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (ピロリジン-1-イル
カルボニルオキシ) フェニルアラニン、 10
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (モルホリン-4-イル
カルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-メチルピペラジン
-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンネオペンチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカル
バミルオキシ) フェニルアラニンネオペンチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-tert-ブチル
オキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエス
テル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (モルホリン-4-イル 20
カルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、
- 2- (サッカリン-2-イル) プロピオノイル-L-4- (4-メチルピペラジン-1
-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- 2- (サッカリン-2-イル) プロピオノイル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミ
ルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (1, 1-ジオキソチオモル
ホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-1-4- (チオモルホリン-4-イル
カルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-N-メチルアラニル-1-4- (N, N-ジメ 30
チルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (チアモルホリン-3-カルボニル) -L-
4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエス
テル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-1-4- (1, 1-ジオキソチオモル
ホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カ
ルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert
-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カ 40
ルボニル) -L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert
-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-N-メチルアラニル-1-4- (N, N-ジ
メチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -1- (チアモルホリン-3-カルボニル)
-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエ
ステル、
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-
3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert
-ブチルエステル、 50

- N-（ピリジン-3-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N-（ピリミジン-2-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N-（4-ニトロベンゼンスルホニル）-1-プロリル-1-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（4-シアノベンゼンスルホニル）-L-プロリル-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（1，1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル）-L-4-（N，N-ジメチルアミノスルホニルオキシ）フェニルアラニン、 10
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（1，1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（1，1-ジオキソ）チアプロリル-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N-（4-フルオロベンゼンスルホニル）-L-プロリル-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（1，1-ジオキソ）チアプロリル-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、 20
- N-（4-フルオロベンゼンスルホニル）-1-チアプロリル-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（1-*tert*-ブチルオキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（4-アセチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、 30
- N-（トルエン-4-スルホニル）-1-プロリル-1-4-（4-メタンスルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（モルホリン-4-イルカルボニルオキシ）-3-ニトロフェニルアラニン、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（1-*tert*-ブチルオキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-N-メチル-2-（*tert*-ブチル）グリシニル-L-4-（4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 40
- N-（4-フルオロベンゼンスルホニル）-L-（5，5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N-（4-フルオロベンゼンスルホニル）-L-（1，1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル）-L-4-（1，1-ジオキソチアモルホリン-4-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（1，1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル）-L-4-（1，1-ジオキソチアモルホリン-4-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
- N-（4-フルオロベンゼンスルホニル）-L-プロリル-L-4-（1，1-ジオキ 50

ソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(5, 5-ジメチル) チアプロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 10

N-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

3-[N-(トルエン-4-スルホニル)-N-メチルアミノ]-1-[1-*tert*-ブチルオキシカルボニル-2-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルエチル] アゼチジン-2-オン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 20

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(5, 5-ジメチル) チアプロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(ピリミジン-2-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 30

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

3-[N-(トルエン-4-スルホニル)-N-メチルアミノ]-1-[1-カルボキシ-2-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルエチル] アゼチジン-2-オン、

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 40

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(1, 1-ジオキソ) チアプロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(イソニペコトイルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 50

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -1-チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (1, 1-ジオキソ) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (2, 5-ジクロロチオフエン-3-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-アセトアミドベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-*tert*-ブチルベンゼンスルホニル) -1- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 10

N- (ピリジン-2-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (2-フルオロベンゼンスルホニル) -1- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (3-フルオロベンゼンスルホニル) -1- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 20

N- (2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-アセトアミドベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -1- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 30

N- (4-シアノベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (3, 3-ジメチル) プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (3, 3-ジメチル) プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 40

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N- (1, 4-ジオキサ-8-アザースピロ [4. 5] デカン-8-イル) カルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N- (1, 4-ジオキサ-8-アザースピロ [4. 5] デカン-8-イル) カルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4'-アセチルピペラ 50

ジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-メタンスルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-フェニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

2-(サッカリン-2-イル) プロピオニル-L-4-(4'-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-メタンスルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル 10

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン (N'-tert-ブトキシカルボニル-2-アミノ-2-メチルプロピル) エステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-アセチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-ヒドロキシピペリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(2'-(モルホリン-4'-イル) エチル) カルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、 20

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(1,4-ジオキサ-8-アザ-スピロ[4.5]デカン-8-イル) カルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(2'-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)-1-フェニルアラニン tert-ブチルエステル、 30

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(2'-ホルミルオキシエチル)-N-メチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(2'-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(メトキシカルボニルメチル) カルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(5,5-ジメチル) チアプロリル-L-(4-N,N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、 40

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-メトキシピペリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-メトキシピペリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-オキソプロリル-1-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-trans-4-ヒドロキシプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N,N-ジメチ 50

- ルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N-(モルホリノースルホニル)-L-プロリル-L-(4-N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N-(モルホリノースルホニル)-L-プロリル-L-(4-N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N-(2-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1', 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 10
 N-(2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(チアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N-(ピリジン-3-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル-チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
 N-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 20
 N-(4-*tert*-ブチルベンゼンスルホニル)-1-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-(3, 3-ジメチル)プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 30
 N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1-オキソ-チオモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1-オキソ-チオモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N-(3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、 40
 N-(3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N-(3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N-(3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステ 50

ル、

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N - (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N - (ピリジン-3-スルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (ピリジン-2-スルホニル) - L - プロリル - L 4 (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (ピリジン-2-スルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (ピリジン-2-スルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (ピリジン-2-スルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - (チアモルホリン-3-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (3-フルオロベンゼンスルホニル) - 1 - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - 1 - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル

N - (2-フルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル

N - (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (3, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (4-クロロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (3-クロロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (2-クロロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (3, 4-ジクロロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (3, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (3-クロロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t - ブチルエステル、

N - (3, 4-ジクロロベンゼンスルホニル) - 1 - (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラ

10

20

30

40

50

ニンtert-ブチルエステル、

N-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(3-メトキシベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(2-メトキシベンゼンスルホニル)-1-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル)-L-(チアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(3, 4-ジクロロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(3-クロロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(チアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル)-L-(チアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チオプロリル-L-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル)-L-(チアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(2, 5-ジクロロチオフエン-3-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(8-キノリンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(8-キノリンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(8-キノリンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(8-キノリンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-フェニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

10

20

30

40

50

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4'- (エトキシカルボニル) ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (ピリジン-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (3-スルホンアミド-4-クロロベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1-オキソチオモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (2, 4-ジフルオロベンゼンフルホニル) -L- (1-オキソチオモルホリン-3-カルボニル) -1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン 2, 2-ジメチルプロピルエステル、

N- (ピリジン-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン 2, 2-ジメチルプロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル、

N- (ピリジン-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N- (ピリジン-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン 2-メトキシフェニルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *n*-ブチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *n*-プロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン 2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N- (4'- (2'-アミノエチル) モルホリノ) カルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- [4- (カルボキシ) ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ] フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ビス- (2-ヒドロキシエチル) カルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- [3- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ] フェニルアラニンイソプロピルエステル、

10

20

30

40

50

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-トリフルオロメタン
スルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチ
ルエステル、

N- (4 (N-フェニル尿素) ベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N,
N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (2-トリフルオロアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-
スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニル
アラニンイソプロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロ
リル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエ
ステル、 10

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロ
リル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (ピリジン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4-
- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (ピリジン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4-
- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4-
- (N-メチル-N- (2-ジメチルアミノエチル) カルバミルオキシ) フェニルアラニン
tert-ブチルエステル、 20

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N-メチル-N- (2-
ジメチルアミノエチル) カルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエス
テル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロピル-L-4-
- (N-メチル-N- (2-ジメチルアミノエチル) カルバミルオキシ) フェニルアラ
ニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N-メチル-N- (2-
ジメチルアミノエチル) カルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -1- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-
1-3-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルア
ラニン *tert*-ブチルエステル、 30

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-
L-3-クロロ-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -1- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-
1-3-クロロ-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン
tert-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-
L-3-クロロ-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン
イソプロピルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -1- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-
1-3-クロロ-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ)] フェニルアラニンイソプ
ロピルエステル、 40

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-3-
クロロ-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエ
ステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-
L-3-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニル
アラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-3-クロロ-4- (N, N-
ジメチルカルバミルオキシ)] フェニルアラニンイソプロピルエステル、 50

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 1 - (5, 5-ジメチル) チアプロリル-1-3-クロロ-4- (4- (2'-ピリジル) -ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-3-クロロ-4- (4- (2'-ピリジル) -ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-ニトロベンゼンスルホニル) - 1 - プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (4-アミノベンゼンスルホニル) - 1 - プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L - プロリル-L-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L - プロリル-L-4- (4-フェニルカルバミルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L - プロピル-L-4- (4-フェニルカルバミルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (1-n-ブチルピラゾール-4-スルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L - プロリル-L-4- (ピリジン-4-イルカルボニル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L - 4-オキソプロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L - *trans*-4-ヒドロキシプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-シアノベンゼンスルホニル) - L - プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (4-アミノベンゼンスルホニル) - L - プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L - 4-オキソプロリル-1-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L - プロリル-L-4- [3- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ] フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L - (4, 4-ジフルオロ) プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L - (4, 4-ジフルオロ) プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L - プロリル-L- (4-ベンゾイルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホニル) - L - プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L - 4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) プロリル-L-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-シアノベンゼンスルホニル) - L - プロリル-L-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (4-アミジノベンゼンスルホニル) - L - プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L - 4-オキソプロリル-1-4- (チオモルホ

10

20

30

40

50

- リン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-ヒドロキシプロリル-L-4-(チオモ
 ルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-(4-ベンゾイルピペラジ
 ン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
 N-(4-アミジノベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(チオモルホリン
 -4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル、
 N-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N, N-ジメチ
 ルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-[N-メチル-N-(2 10
 -(N'-メチル-N'-トルエンスルホニルアミノ) エチル) カルバミルオキシ] フェ
 ニルアラニンイソプロピルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-[N-(2-(N'-フ
 ェニルアミノカルボニルオキシ) エチル) カルバミルオキシ)] フェニルアラニンイソプ
 ロピルエステル、
 N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-4-(*trans*-ヒドロキシ) プロ
 リル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエ
 ステル、
 N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-4-(*trans*-ヒドロキシ) プロ
 リル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチ 20
 ルエステル、
 N-(4-アミジノベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N, N-ジメチ
 ルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 ピペラジン-1, 4-ジカルボン酸ビス- {4-[(2S)-2-*tert*-ブトキシ
 カルボニル-2-((4R)-5, 5-ジメチル-3-(トルエン-4-スルホニル) チ
 アゾリジン-4-カルボキサミド) エチル] フェニル) エステル、
 ピペラジン-1, 4-ジカルボン酸ビス- {4-[(2S)-2-カルボキシ-2-(
 (4R)-5, 5-ジメチル-3-(トルエン-4-スルホニル) チアゾリジン-4-カ
 ルボキサミド) エチル] フェニル) エステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(ピラジン-3-カルボニル)-L-4-(30
 N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チアプロリル-
 L-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラ
 ニン *tert*-ブチルエステル、
 N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チアプロリル-
 L-4-(2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラ
 ニン、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(2-メトキシカルボニ
 ルピロリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル
 、
 N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(5, 5-ジメチル) チアプロリル-
 1-3-クロロ-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン
 、
 N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チアプロリル-
 L-4-(4-(2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラ
 ニン、
 N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チアプロリル-
 L-4-(4-(2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラ
 ニン *tert*-ブチルエステル、
 ピペラジン-1, 4-ジカルボン酸ビス- {4-[(2S)-2-イソプロポキシカル 50

ボニル-2-((2R)-1-(トルエン-4-スルホニル)ピロリジン-2-カルボキ
サミド)エチル]フェニル)エステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-ヒドロキシ)プロリル-L-4-(チ
オモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステ
ル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカル
バミルオキシ)フェニルアラニン2-(2-メトキシエトキシ)エチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-
L-4-(4-(2-ピリミジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)]フェニル
アラニンtert-ブチルエステル、

10

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-
L-3-フルオロ-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプ
ロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1-メタンスルホニルピラジン-3-カル
ボニル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-
ブチルエステル、

N[2-(1,1-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-1,2-ベンゾ
イソチアゾール-2-イル)アセチル]-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ
)フェニルアラニン、

N-[2-(N-2,10-カンファースルタミル)アセチル]-1-4-(N,N-
ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

20

N-[2-(N-2,10-カンファースルタミル)アセチル]-1-4-(N,N-
ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-[2-(N-2,10-カンファースルタミル)アセチル]-1-3-クロロ-4-
(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(4-プロモベンゼンスルホニル)-1-(5,5-ジメチル)チアプロリル-1-
4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステ
ル、

N-(4-プロモベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-
4-(N,N-ジエチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

30

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-ヒドロキシ)プロリル-L-4-(4-
メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(5,5-ジメチル)チアプロリル-
1-4-(4-(2-ピリミジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)]フェニル
アラニン、

ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ビス-{4-[(2S)-2-tert-ブトキシ
カルボニル-2-((2R)-1-(トルエン-4-スルホニル)ピロリジン-2-カル
ボキサミド)エチル]フェニル)エステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(5,5-ジメチル)チアプロリル-
1-4-(4-(2-ピリミジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)]フェニルア
ラニンイソプロピルエステル、

40

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)チアゾリジニル-2-カルボニル-1-4-
(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)チアゾリジニル-2-カルボニル-1-4-
(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-オキソ)プロリル-1-4-(チオモ
ルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-オキソ)プロリル-1-4-(4-メ
チルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)チアゾリジニル-2-カルボニル-1-4-

50

(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)]フェニルアラニン、
N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)]フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)チアゾリジニル-2-カルボニル-1-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)]フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(4-プロモベンゼンスルホニル)-1-(5,5-ジメチル)チアプロリル-1-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)]フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(N-フェニルチオカルボニル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)]フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)チアゾリジニル-2-カルボニル-L-4-(4-メチルホモピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ビス-{4-[(2S)-2-カルボキシル-2-((2R)-1-(トルエン-4-スルホニル)ピロリジン-2-カルボキサミド)エチル]フェニル}エステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-(メタンスルホニルオキシ)プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(4-アミノカルボニルベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-アミノカルボニルベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-アミジノベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)]フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)]フェニルアラニンエチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)チアゾリジニル-2-カルボニル-L-4-(4-メチルホモピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(1-メチルピラゾール-3-スルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(1-メチルイミダゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(1-メチルイミダゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)

10

20

30

40

50

ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
 N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)
 ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
 N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリ
 ジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル

、
 N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリ
 ジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエス
 テル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1-メタンスルホニルピラジン-3-カル
 ボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 10

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-(メタンスルホニルオキシ) プロリル-
 L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(メタンスルホニル)-N-ベンジルグリシニル-L-4-(N, N-ジメチルカ
 ルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(4-プロモベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チアプロリル-L
 -4-(4-(2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニ
 ンtert-ブチルエステル、

N-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チ
 アプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 20

N-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チ
 アプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert
 -ブチルエステル、

N-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-1-(5, 5-ジメチル) チア
 プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フ
 ェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリ
 ジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(4-ヒドロキシ) プロリル-L-4
 -(4-(2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、 30

N-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チ
 アプロリル-L-4-(4-(2-ピリジン) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)
 フェニルアラニン、

N-(1-メチルイミダゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-3-クロロ-
 4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(1-メチルイミダゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-3-クロロ-
 4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(1-メチルイミダゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(
 2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(1-メチルイミダゾール-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チアプ
 ロリル-L-4-(4-(2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェ
 ニルアラニン、 40

N-(1-メチルピラゾール-3-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2
 -ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(1-メチルピラゾール-3-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2
 -ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエ
 ステル、

N-(1-メチルピラゾール-3-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2
 -ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert
 -ブチルエステル、 50

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロ
リル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニ
ルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (1-メチルイミダゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-3-クロロ-
4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン
イソプロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロ
リル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン 2-フェノキシ
エチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロ
リル-L-3-クロロ-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオ
キシ) フェニルアラニン、

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロ
リル-L-3-クロロ-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオ
キシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N- (3-クロロ-1, 5-ジメチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-
ジメチル) チアプロリル-L-3-クロロ-4- (4- (5-トリフルオロメチル-2-
ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

およびその薬学的に許容できる塩、さらに、あるエステルがメチルエステル、エチルエ
ステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチ
ルエステル、*s*-ブチルエステル、*t*-ブチルエステルおよびネオペンチルエステルから
選択される他のエステルに置換されている前記エステル化合物が含まれる。

【0181】

式 I、IA および IB の範囲内のさらに好ましい化合物には、例えば、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-メチルピペラジン
-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカル
バミルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-メチルピペラジン
-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-メチルピペラジン-
1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *n*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-メチルピペラジン
-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンシクロペンチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-メチルピペラジン
-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-メチルピペラジン
-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカル
バミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカル
バミルオキシ) フェニルアラニン *n*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカル
バミルオキシ) フェニルアラニンシクロペンチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカル
バミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカル
バミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (イソニペコトイルオキ
シ) フェニルアラニンエチルエステル、

10

20

30

40

50

- N- (α-トルエンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N-メチルイソニペコトイルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、
- N- (α-トルエンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-3- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (1-tert-ブチルカルボニルオキシ-4-フェニルピペリジン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、 10
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- [(1, 1-ジオキソ) チアモルホリン-3-カルボニル] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- [(1, 1-ジオキソ) チアモルホリン-3-カルボニル] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 20
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 30
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルアミノスルホニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルアミノスルホニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (1-メチルイミダゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N- (4-アミノベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、 40
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N- (α-トルエンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (ピペラジン-2-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (α-トルエンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロピル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (ピペラジン-2-カルボニル) -L-4- 50

- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (4-ベンジルオキシカルボニルピペラジン-2-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-1-4- (イソニペコトイルオキシ) フェニルアラニン、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -L- [(1, 1-ジオキソ) チアモルホリン-3-カルボニル] -L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソ) チアモルホリン-3-カルボニル] -L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
 N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N- (1-メチルイミダゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N- (ピリジン-3-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -D-プロリル-L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -L-N-メチルアラニル-1-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N- (4-ニトロベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N- (トルエン-4-スルホニル) サルコシル-1-4- (チアモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -L-N-メチルアラニル-1-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (チアモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (イソニペコトイルオキシ) フェニルアラニン、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
 N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンネオペンチルエステル、

N－（トルエン－4－スルホニル）－L－プロリル－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンネオペンチルエステル、

N－（トルエン－4－スルホニル）－L－プロリル－L－4－（4－tert－ブチルオキシカルボニルピペラジン－1－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、

N－（トルエン－4－スルホニル）－L－プロリル－L－4－（モルホリン－4－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、

N－（トルエン－4－スルホニル）サルコシル－L－4－（1，1－ジオキソチオモルホリン－4－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンtert－ブチルエステル、

N－（トルエン－4－スルホニル）サルコシル－1－4－（チオモルホリン－4－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、 10

N－（トルエン－4－スルホニル）－L－N－メチルアラニル－1－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert－ブチルエステル、

N－（トルエン－4－スルホニル）－L－（チアモルホリン－3－カルボニル）－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert－ブチルエステル、

N－（トルエン－4－スルホニル）サルコシル－1－4－（1，1－ジオキソチオモルホリン－4－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン、

N－（トルエン－4－スルホニル）－L－（1，1－ジオキソチアモルホリン－3－カルボニル）－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert 20
－ブチルエステル、

N－（トルエン－4－スルホニル）－L－（1，1－ジオキソチアモルホリン－3－カルボニル）－L－4－（モルホリン－4－イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンtert－ブチルエステル、

N－（トルエン－4－スルホニル）－L－N－メチルアラニル－1－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、

N－（4－フルオロベンゼンスルホニル）－1－（チアモルホリン－3－カルボニル）－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert－ブチルエ 30
ステル、

N－（4－フルオロベンゼンスルホニル）－L－（1，1－ジオキソチアモルホリン－3－カルボニル）－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert 30
－ブチルエステル、

N－（ピリジン－3－スルホニル）－L－プロリル－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert－ブチルエステル、

N－（ピリミジン－2－スルホニル）－L－プロリル－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert－ブチルエステル、

N－（4－ニトロベンゼンスルホニル）－1－プロリル－1－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、

N－（4－シアノベンゼンスルホニル）－L－プロリル－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert－ブチルエステル、 40

N－（トルエン－4－スルホニル）－L－（1，1－ジオキソチアモルホリン－3－カルボニル）－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、

N－（トルエン－4－スルホニル）－L－（1，1－ジオキソ）チアプロリル－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert－ブチルエステル、

N－（4－フルオロベンゼンスルホニル）－L－プロリル－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert－ブチルエステル、

N－（1－メチルピラゾール－4－スルホニル）－L－プロリル－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、

N－（トルエン－4－スルホニル）－L－（1，1－ジオキソ）チアプロリル－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、 50

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 1-チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル-L-4- (ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル-L-4- (1-tert-ブチルオキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル-L-4- (ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル-L-4- (4-アセチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、 10

N- (トルエン-4-スルホニル) - 1-プロリル-1-4- (4-メタンスルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル-L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) - 3-ニトロフェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル-L-4- (1-tert-ブチルオキシカルボニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-N-メチル-2- (tert-ブチル) グリシニル-L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、 20

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L-4- (1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L-4- (1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - L-プロリル-L-4- (1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、 30

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - L-プロリル-L-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 1-プロリル-1-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 1- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 1- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L-4- (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、 40

N- (4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) - 1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

3- [N- (トルエン-4-スルホニル) - N-メチルアミノ] - 1- [1-tert-ブチルオキシカルボニル-2- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルエチル] アゼチジン-2-オン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - L- (1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチ 50

ル) チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(5, 5-ジメチル) チアプロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(ピリミジン-2-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 10

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、

3-[N-(トルエン-4-スルホニル)-N-メチルアミノ]-1-[1-カルボキシ-2-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルエチル] アゼチジン-2-オン、

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、 20

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(1, 1-ジオキソ) チアプロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(イソニペコトイルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、 30

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソ) チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、

N-(2, 5-ジクロロチオフェン-3-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、

N-(4-アセトアミドベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、

N-(4-t e r t -ブチルベンゼンスルホニル)-1-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、 40

N-(ピリジン-2-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(2-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、

N-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、 50

N- (2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t-ブチルエステル、

N- (4-アセトアミドベンゼンスルホニル) - 1-プロリル- 1- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) - 1-プロリル- 1- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 1- (5, 5-ジメチル) チアプロリル- 1- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t-ブチルエステル、

N- (4-シアノベンゼンスルホニル) - L-プロリル- L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L- (3, 3-ジメチル) プロリル- L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t-ブチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) - L-プロリル- L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソ-プロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) - L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル- L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t-ブチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) - L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル- L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル- L- 4- (N- (1, 4-ジオキサ-8-アザースピロ [4. 5] デカン-8-イル) カルボニルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル- L- 4- (N- (1, 4-ジオキサ-8-アザースピロ [4. 5] デカン-8-イル) カルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル- L- 4- (4'-アセチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル- L- 4- (4'-メタンズルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル- L- 4- (4'-フェニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル- L- 4- (ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t e r t-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル- L- 4- (4'-メタンズルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t e r t-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル- L- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン (N'-t e r t-ブトキシカルボニル-2-アミノ-2-メチルプロピル) エステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル- L- 4- (4'-アセチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t e r t-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル- L- 4- (4'-ヒドロキシピペリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t e r t-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル- L- 4- (N- (2'- (モルホリン-4'-イル) エチル) カルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L-プロリル- L- 4- (N- (1, 4-ジオキサ-8-アザースピロ [4. 5] デカン-8-イル) カルボニルオキシ) フェニルアラニ

10

20

30

40

50

ンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(2'-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-4-(4'-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)-1-フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(2'-ホルミルオキシエチル)-N-メチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(2'-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、 10

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(メトキシカルボニルメチル)カルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-(4-N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-メトキシピペリジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-メトキシピペリジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、 20

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-オキソプロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-trans-4-ヒドロキシプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(モルホリノ-スルホニル)-L-プロリル-L-(4-N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(モルホリノ-スルホニル)-L-プロリル-L-(4-N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、 30

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル、

N-(2-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(チアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、 40

N-(ピリジン-3-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル-チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-tert-ブチルベンゼンスルホニル)-1-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラ 50

ラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - (3, 3-ジメチル) プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (2, 5-ジクロロチオフェン-3-スルホニル) - L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-メトキシベンゼンスルホニル) - 1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-メトキシベンゼンスルホニル) - 1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L- (1-オキソ-チオモルホリン-3-カルボニル) - L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 10

N- (トルエン-4-スルホニル) - L- (1-オキソ-チオモルホリン-3-カルボニル) - L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N- (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L-プロリル-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L-プロリル-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、 20

N- (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) - L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンエチルエステル 30

N- (ピリジン-3-スルホニル) - L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (ピリジン-2-スルホニル) - L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (ピリジン-2-スルホニル) - L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (ピリジン-2-スルホニル) - L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、 40

N- (ピリジン-2-スルホニル) - L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) - L- (チアモルホリン-3-カルボニル) - L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (3-フルオロベンゼンスルホニル) - 1- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (2-フルオロベンゼンスルホニル) - L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロ
リル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエ
ステル、

N - (3, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロ
リル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエ
ステル、

N - (2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロ
リル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエ
ステル、

N - (4-クロロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L 10
- 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (3-クロロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L
- 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (2-クロロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L
- 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (3, 4-ジクロロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリ
ル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエ
ステル、

N - (3, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロ
リル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエ 20
ステル、

N - (3-クロロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3
-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e
r t - ブチルエステル、

N - (3, 4-ジクロロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1-ジオキソチアモルホリ
ン-3-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラ
ニン t e r t - ブチルエステル、

N - (4-メトキシベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル -
1 - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル 30
、

N - (3-メトキシベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル -
L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル
、

N - (2-メトキシベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル -
1 - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル
、

N - (3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロ
リル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエ
ステル、

N - (2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (チアモルホリン-3-カルボ 40
ニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピル
エステル、

N - (3, 4-ジクロロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1-ジオキソチアモルホリ
ン-3-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニ
ン、

N - (3-クロロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3
-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1-ジオキソチア
モルホリン-3-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニ
ルアラニン t e r t - ブチルエステル、 30

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (チアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) -L- (チアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チオプロリル-L- (チアモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) -L- (チアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (2, 5-ジクロロチオフェン-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (チアモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (8-キノリンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (8-キノリンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (8-キノリンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (8-キノリンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4-フェニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4'- (エトキシカルボニル) ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (ピリジン-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (3-スルホンアミド-4-クロロベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1-オキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (2, 4-ジフルオロベンゼンフルホニル) -L- (1-オキソチアモルホリン-3-カルボニル) -1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン2, 2-ジメチルプロピルエステル、

N- (ピリジン-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン2, 2-ジメチルプロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル

10

20

30

40

50

- 、
- N-（ピリジン-3-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-
-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステル、
- N-（ピリジン-3-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-
-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステ
ル、
- N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロ
リル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン2-メトキシフ
ェニルエステル、
- N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロ 10
リル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンn-ブチルエス
テル、
- N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロ
リル-1-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンn-プロピルエ
ステル、
- N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロ
リル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン2, 2-ジメチ
ルプロピオニルオキシメチルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N-（4'-（2'-ア
ミノエチル）モルホリノ）カルバミルオキシ）フェニルアラニン、 20
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-[4-（カルボキシ）ピ
ペリジン-1-イルカルボニルオキシ]フェニルアラニン、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N, N-ビス-（2-
ヒドロキシエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-[3-（ヒドロキシメチ
ル）ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ]フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（4-トリフルオロメタ
ンスルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチ
ルエステル、
- N-（4（N-フェニル尿素）ベンゼンスルホニル）-1-プロリル-1-4-（N, 30
N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル、
- N-（2-トリフルオロアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-
スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニル
アラニンイソプロピルエステル、
- N-（1-メチルピラゾール-3-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロ
リル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエ
ステル、
- N-（1-メチルピラゾール-3-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロ
リル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（ピリジン-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4 40
-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N-（ピリジン-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4
-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4
-（N-メチル-N-（2-ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニン
tert-ブチルエステル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-4-（N-メチル-N-（2-
ジメチルアミノエチル）カルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステ
ル、
- N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロピル-L-4 50

ー (N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(5,5-ジメチル)チアプロリル-1-3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(5,5-ジメチル)チアプロリル-1-3-クロロ-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 10

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(5,5-ジメチル)チアプロリル-1-3-クロロ-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、 20

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-3-クロロ-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-1-(5,5-ジメチル)チアプロリル-1-3-クロロ-4-(4-(2'-ピリジル)-ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(4-(2'-ピリジル)-ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、 30

N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(4-アミノベンゼンスルホニル)-1-プロリル-1-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-フェニルカルバミルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、 40

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロピル-L-4-(4-フェニルカルバミルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン、

N-(1-n-ブチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(ピリジン-4-イルカルボニル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-オキソプロリル-1-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン、 50

- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- t r a n s -4-ヒドロキシプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (4-シアノベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (4-アミノベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-4-オキソプロリル-1-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- [3- (ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ] フェニルアラニン、 10
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (4, 4-ジフルオロ) プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (4, 4-ジフルオロ) プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L- (4-ベンゾイルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) プロリル-L-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、 20
- N- (4-シアノベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (4-アミジノベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-4-オキソプロリル-1-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-4-ヒドロキシプロリル-L-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L- (4-ベンゾイルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、 30
- N- (4-アミジノベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル、
- N- (3-フルオロベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- [N-メチル-N- (2- (N'-メチル-N'-トルエンスルホニルアミノ) エチル) カルバミルオキシ] フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- [N- (2- (N'-フェニルアミノカルボニルオキシ) エチル) カルバミルオキシ)] フェニルアラニンイソプロピルエステル、 40
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -1-4- (t r a n s -ヒドロキシ) プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L-4- (t r a n s -ヒドロキシ) プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t -ブチルエステル、
- N- (4-アミジノベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (ピラジン-3-カルボニル) -L-4- (50

N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -1- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-1-3-クロロ-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (4-ヒドロキシ) プロリル-L-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン 2- (2-メトキシエトキシ) エチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (4- (2-ピリミジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-3-フルオロ-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1-メタンスルホニルピラジン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-プロモベンゼンスルホニル) -1- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (4-プロモベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジエチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (4-ヒドロキシ) プロリル-L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -1- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-1-4- (4- (2-ピリミジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -1- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-1-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) チアゾリジニル-2-カルボニル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) チアゾリジニル-2-カルボニル-1-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

10

20

30

40

50

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (4-オキソ) プロリル-1-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (4-オキソ) プロリル-1-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) チアゾリジニル-2-カルボニル-1-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン、

N- (4-ニトロベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) チアゾリジニル-2-カルボニル-1-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン tert-ブチルエステル、 10

N- (4-プロモベンゼンスルホニル) -1- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-1-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4- (N-フェニルチオカルボニル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) チアゾリジニル-2-カルボニル-L-4- (4-メチルホモピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、 20

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-4- (メタンスルホニルオキシ) プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N- (4-アミノカルボニルベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-アミノカルボニルベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-アミジノベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、 30

N- (4-ニトロベンゼンスルホニル) -1-プロリル-1-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-3-クロロ-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)] フェニルアラニンエチルエステル、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-3-クロロ-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) チアゾリジニル-2-カルボニル-L-4- (4-メチルホモピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、 40

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-3-クロロ-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (1-メチルイミダゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N- (1-メチルイミダゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N- (トルエン-4-スルホニル) -L-プロリル-L-4- (4- (2-ピリジル) 50

ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)

ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル)

ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリ

ジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル

、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリ

ジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエス 10

テル、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1-メタンスルホニルピラジン-3-カル

ボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-(メタンスルホニルオキシ) プロリル-

L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-プロモベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チアプロリル-L

-4-(4-(2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニ

ン tert-ブチルエステル、

N-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チ

アプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 20

N-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チ

アプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert

-ブチルエステル、

N-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-1-(5, 5-ジメチル) チア

プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フ

ェニルアラニン tert-ブチルエステル、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2-ピリ

ジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(4-ヒドロキシ) プロリル-L-4

-4-(4-(2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、 30

N-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チ

アプロリル-L-4-(4-(2-ピリジン) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)

フェニルアラニン、

N-(1-メチルイミダゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-3-クロロ-

4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N-(1-メチルイミダゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-3-クロロ-

4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N-(1-メチルイミダゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(

2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(1-メチルイミダゾール-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル) チア 40

プロリル-L-4-(4-(2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェ

ニルアラニン、

N-(1-メチルピラゾール-3-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2

-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N-(1-メチルピラゾール-3-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2

-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエ

ステル、

N-(1-メチルピラゾール-3-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-(2

-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチ

ルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロ
 リル-L-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニ
 ルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- (1-メチルイミダゾール-4-スルホニル) -L-プロリル-L-3-クロロ-
 4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン
 イソプロピルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロ
 リル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン 2-フェノキシ
 エチルエステル、

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロ
 リル-L-3-クロロ-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオ
 キシ) フェニルアラニン、

N- (1-メチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロ
 リル-L-3-クロロ-4- (4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオ
 キシ) フェニルアラニンエチルエステル、

N- (3-クロロ-1, 5-ジメチルピラゾール-3-スルホニル) -L- (5, 5-
 ジメチル) チアプロリル-L-3-クロロ-4- (4- (5-トリフルオロメチル-2-
 ピリジル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
 およびその薬学的に許容できる塩が含まれる。

10

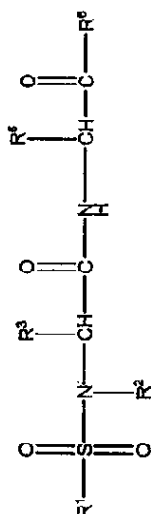
【0182】

20

前記式 I および I A の好ましい化合物には、下記の表 1 に記載の化合物が含まれる：

【0183】

【表 1-1】



R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-O-n-ブチル
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-O-シクロペンチル
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH

【表 1 - 2】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-O-n-ブチル
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-O-シクロペンチル
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(ピペリジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
φ-CH ₂ -	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(1-メチルピペリジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
φ-CH ₂ -	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		m-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃

【表 1 - 3】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[(1-Boc-4-フェニルピペリジン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアラゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアラゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアラゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン- 3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン- 3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアラゾリジン-4-イル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 4】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアラゾリジン-4-イル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	CH ₃ -	H	p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	CH ₃ -	H	p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	CH ₃ -	H	p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
1-メチルイミダゾール- 4-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-NH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	CH ₃ -	H	p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
q-CH ₂ -	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアラゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -NH-CH ₂ - (L-ピペラジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
φ-CH ₂ -	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアラゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 5】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -NH-CH ₂ - (L-ピペラジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -(Cbz)NHCH ₂ - [L-4-N-(Cbz)-ピペラジニル]		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	CH ₃ -	H	p-[(ピペリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3- イル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3- イル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール- 4-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	-CH ₃	H	p-[4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -SO ₂ -C(CH ₃) ₂ - (L-1,1-ジオキソ-5,5- ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 6】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
1-メチルピラゾール-4-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状-CH ₂ -SO ₂ -C(CH ₃) ₂ - (L-1,1-ジオキソノ-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
3-ピリジル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (D-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	-CH ₃	-CH ₃	p-[(4-メチルピラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-ニトロ-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	-CH ₃	H	p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	-CH ₃	-CH ₃	p-[(4-メチルピラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イルスルホン)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH

【表 1 - 7】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(ピペリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(ピロリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ C(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ C(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(1-Boc-ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
p-CH ₃ -φ	-CH ₃	H	p-[(チオモルホリン-4-イルスルホン)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	-CH ₃	H	p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	-CH ₃	-CH ₃	p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状-CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ - (L-チオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	-CH ₃	H	p-[(チオモルホリン-4-イルスルホン)-C(O)O-]ベンジル-	-OH

【表 1 - 8】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	-CH ₃	-CH ₃	p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ - (L-チオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
ピリジン-3-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-ニトロ-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-N≡C-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 9】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1,1-ジオキソチオアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F ₃ C-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
1-メチルピラゾール- 4-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1,1-ジオキソチオアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-CH ₂ - (L-チアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	2,4-ジオキソ- テトラヒドロフラン- 3-イル(3,4-エノール)
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH

【表 1 - 1 0】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(1-Boc-ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		3-ニトロ-4-[(モルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(1-Boc-ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 1 1】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジオキソチオモルホリン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F ₃ CO-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 1 2】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -SO ₂ -C(CH ₃) ₂ - (L-1,1-ジオキソ-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -SO ₂ -C(CH ₃) ₂ - (L-1,1-ジオキソ-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -SO ₂ -C(CH ₃) ₂ - (L-1,1-ジオキソ-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
ピリミジン-2-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 1 3】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチアゾリン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
2,5-ジクロロベンゼン-3-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ C(O)NH-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-C(CH ₃) ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチアゾルホルリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
ピリジン-2-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
o-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチアゾルホルリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
m-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチアゾルホルリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
2,4-ジフルオロ-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチアゾルホルリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 1 4】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ C(O)NH-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-C(F) ₃ O-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-N≡C-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
モルホリン-4-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ - (L-4,4-ジメチルピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ - (L-4,4-ジメチルピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
1-メチルピラゾール-4-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

【表 1 - 1 5】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアルゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
1-メチルイミダゾール-4-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
1-メチルピラゾール-4-イル	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアルゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ C(O)NH-φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-(CH ₃) ₃ C-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 1 6】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
1-メチルピラゾール-4-イル	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
ピリジン-3-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-N≡C-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)- C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)- C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-アセチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-メタンズルホニルピペラジン-1-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OH

【表 1 - 1 7】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-φ-ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ NH-CH ₂ - (L-ピペラジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F ₃ CO-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ - (4,4-ジメチルピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ - (4,4-ジメチルピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ C(O)NH-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
o-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
モルホリン-4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 1 8】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
m-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
2,4-ジフルオロ-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
モルホリン-4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
1-メチル ピラゾール-4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
o-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
2,4-ジフルオロ-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ - (L-チオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH

【表 1 - 1 9】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
ピリジン-3-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
m-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
ピリジン-2-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
1-メチルピラゾール-4-イル	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-φ-ピペラジン-1-イル)C(O)(O)-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-O- CH ₂ C(CH ₃) ₂ - NHC(O)OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 2 0】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-O-CH ₂ CH ₂ - (モルホリン-4イル)
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-アセチルピペラジン-1-イル)C(O)O-] ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)C(O)O-] ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-(CH ₃) ₃ C-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH

【表 1 - 2 1】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (1-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
2,5-ジクロロベンゼン-3-イル-	R ² /R ³ =環状 3 個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ O-φ-	R ² /R ³ =環状 3 個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ - (4,4-ジメチルピロリジンル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (1-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]- ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (1-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (1-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]- ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3 個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[(モルホリン-4-イル)-CH ₂ CH ₂ NHC(O)O-] ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 2 2】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)- C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
ピリジン-2-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -(O)-CH ₂ - (L-1-オキシチオモルホリン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
4-Cl-3-(NH ₂ SO ₂)-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-] ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

10

20

30

40

【表 1 - 2 3】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[HOCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[2-(CN ₃ OC(O)-)ピロリジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(HC(O)O-)ピロリジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ヒドロキシピペリジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(CH ₃ CH ₂ OC(O)-)ピペリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 2 4】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(HOCH ₂ CH ₂ -)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[HC(O)OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[HOCH ₂ CH ₂ N(CH ₃)C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[CH ₃ OC(O)CH ₂ NHC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
キノリン-8-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
3,4-ジフルオロ-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

【表 1 - 2 5】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ O-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -(O)-CH ₂ - (L-1-オキシソチオモルホリン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
3,4-ジフルオロ-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキシソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-H ₂ N-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
3,4-ジフルオロ-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキシソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
3,4-ジフルオロ-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
キノリン-8-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH

【表 1 - 2 6】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
1-メチルピラゾール-4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -(O)-CH ₂ - (L-1-オキシソチオモルホリン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
1-n-ブチルピラゾール-4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
1-メチルピラゾール-3-イル	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
2-(CF ₃ C(O)-)-1,2,3,4- テトラヒドロ- イソキノリン-7-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(pNHC(O)-)-ピペラジン-1-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-メトキシピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-4-イルC(O))ピペラジン-1-イル)- C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

【表 1 - 2 7】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -C(O)-CH ₂ - (L-4-オキノンピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH(OH)CH ₂ - (L-4-ヒドロキノンピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
m-F-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-メトキシピペリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-(φNHC(O)-)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-(φNHC(O)NH)φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-メチルピペリジン-1-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

【表 1 - 2 8】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-(4-(CH ₃ SO ₂)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)CH ₂ CH ₂ NHC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-(HO(O)-)ピペリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(HOCH ₂ CH ₂) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-O ₂ N-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(HOCH ₂ -)ピペリジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		3-クロロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ - (L-チオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
1-メチルピラゾール- 3-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH

【表 1 - 2 9】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
m-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
o-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
3,4-ジフルオロφ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
3,5-ジフルオロφ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
2,4-ジフルオロφ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-NH ₂ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-N≡C-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

【表 1 - 3 0】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH(OH)CH ₂ - (L-4-ヒドロキシピロリジンル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ C(O)CH ₂ - (L-4-オキシピロリジンル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
ピリジン-2-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-Cl-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
m-Cl-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
o-Cl-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
3,4-ジクロロ-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

10

20

30

40

【表 1 - 3 1】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
3,5-ジクロロ-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
1-メチルピラゾール- 4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
ピリジン-3-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール- 4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
キノリン-8-イル	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
m-Cl-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
ピリジン-2-イル	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH

【表 1 - 3 2】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
3,4-ジクロロ-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
2,5-ジクロロチエン-3-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ O-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
m-CH ₃ O-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
o-CH ₃ O-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
3,4-ジメトキシ-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
2,4-ジフルオロ-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ - (L-チオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 3 3】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
3,4-ジクロロ-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
m-Cl-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
2,4-ジフルオロ-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S(O)-CH ₂ - (L-1-オキソチオモルホリン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -C(O)-CH ₂ - (L-4-オキソピロリジニル)		p-[4-メチルピペリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH(OH)CH ₂ - (L-4-ヒドロキシピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[3-(HOCH ₂)ピペリジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CF ₂ -CH ₂ - (L-4,4-ジフルオロ-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-O(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₃

【表 1 - 3 4】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH(-O- C(O)チオモルホリン-4-イル-CH ₂ - (L-4-(チオモルホリン-4-イル)C(O)O- ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CF ₂ -CH ₂ - (L-4,4-ジフルオロピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(φC(O)-)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-フルオロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 3 5】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ N(-SO ₂ CH ₃)-CH ₂ - (L-4-メタンスルホニル-ピペラジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
1-メチル イミダゾール-4-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-Br-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-Br-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-NH ₂ C(=N)-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH ₃
p-N≡C-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH(-O- C(O)チオモルホリン-4-イル)-CH ₂ - (L-4-(チオモルホリン-4-イル)C(O)O- ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH

【表 1 - 3 6】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -C(O)-CH ₂ - (L-4-オキソピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -C(O)-CH ₂ - (L-4-オキソピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -C(O)-CH ₂ - (L-4-オキソピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OH
キノリン-8-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
ピリジン-4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-] ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
m-F-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 7】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S- (チアゾリジン-2-イル) R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S- (チアゾリジン-2-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S- (チアゾリジン-2-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -C(O)-CH ₂ - (L-4-オキソピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-NH ₂ -C(=N)-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -C(O)-CH ₂ - (L-4-オキソピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S- (チアゾリジン-2-イル)		p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-C(O)O-] ベンジル-	-OH
p-NO ₂ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-C(O)O-] ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S- (チアゾリジン-2-イル)		p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-C(O)O-] ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-Br-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-C(O)O-] ベンジル-	-OH

【表 1 - 3 8】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(φC(O)-)ビペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(φNHC(S)-)ビペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S- (チアゾリジン-2-イル)		p-[4-CH ₃ -ホモビペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[p-CH ₃ -φ-SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)-C(O)O-] ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[φNHC(O)O-CH ₂ CH ₂ NHC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
3-Cl-4-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
1-メチルピラゾール- 4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ - (L-チオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH(-OSO ₂ CH ₃)-CH ₂ - (L-4-メタンスルホキシピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 3 9】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-H ₂ NC(O)-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-H ₂ N-C(=N)-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-H ₂ NC(O)-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-H ₂ N-C(=N)-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-NO ₂ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S- (チアゾリジン-2-イル)		p-[(4-CH ₃ -ホモピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH

【表 1 - 4 0】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
1-メチルピラゾール-4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
1-メチルイミダゾール-4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]	-OCH(CH ₃) ₂
1-メチルイミダゾール-4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]	-OC(CH ₃) ₃
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]	-OCH(CH ₃) ₂
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]	-OCH(CH ₃) ₂
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]	-OCH(CH ₃) ₂

10

20

30

40

【表 1 - 4 1】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ N(-SO ₂ -CH ₃)CH ₂ - (4-メタンソルホニル-ピペラジン-2-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH(-OSO ₂ -CH ₃)CH ₂ - (L-4-メタンソルホキシピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
3,4-ジフルオロφ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ - (L-チオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
ピリジン-3-イル	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
3,4-ジフルオロφ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₂ - (L-チオモルホリン-3-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH(OH)CH ₂ - (L-4-ヒドロキシピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
p-Br-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

【表 1 - 4 2】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
p-CF ₃ O-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CF ₃ O-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-CF ₃ O-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH(OH)CH ₂ - (L-4-ヒドロキシピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OH
p-CF ₃ O-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OH
1-メチル イミダゾール-4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		3-クロロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
1-メチル イミダゾール-4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		3-クロロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

【表 1 - 4 3】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
1-メチルイミダゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OH
1-メチルイミダゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール-4 -イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
1-メチルイミダゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン -1-イル)C(O)O]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₂ Oφ

【表 1 - 4 4】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン -1-イル)C(O)O]-ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン -1-イル)C(O)O]-ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
1,5-ジメチル-3- クロロピラゾール-4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[4-[5-CF ₃ -ピリジン-2-イル]ピペラジン -1-イル]C(O)O]-ベンジル-	-OH
p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH(OH)CH ₂ - (L-4-ヒドロキシピロリジン-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O]-ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
ピリジン-4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O]-ベンジル-	-OH
1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O]-ベンジル-	-OCH ₂ C(CH ₃) ₃
1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O]-ベンジル-	-OCH ₂ O- C(O)C(CH ₃) ₃

【表 1 - 4 5】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
ピリジン-3-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ C(CH ₃) ₃
1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	2-CH ₃ O-φ-O-
1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	OCH ₂ シクロプロピル
1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₂ CH ₃
1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-O-CH ₃
ピリジン-3-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃

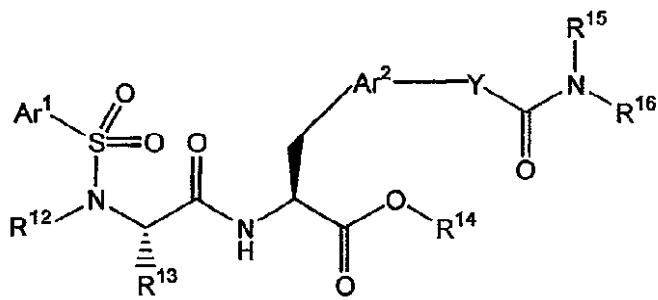
【表 1 - 4 6】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
ピリジン-3-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
ピリジン-3-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	OCH ₂ シクロプロピル

式 I および I A の化合物の好ましい一実施形態では、化合物は、下記の式 I B により定義される：

【0230】

【化53】



10

[上式中、

Ar^1 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Ar^2 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{12} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{12} および R^{13} は、 R^{12} に結合している窒素原子および R^{13} に結合している炭素原子と一緒にあって、複素環または置換複素環基を形成し；

20

R^{13} は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{12} および R^{13} は、 R^{12} に結合している窒素原子および R^{13} に結合している炭素原子と一緒にあって、複素環または置換複素環基を形成し；

R^{14} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；

R^{15} は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、 R^{15} および R^{16} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環または置換複素環基を形成し；

30

R^{16} は、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、あるいは R^{15} および R^{16} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環または置換複素環基を形成し；

Y は、 $-O-$ 、 $-NR^{100}-$ および $-CH_2-$ からなる群から選択され、ここで、 R^{100} は、水素またはアルキルである]

およびその薬学的に許容できる塩。

【0231】

好ましくは、前記式 I B の化合物では、 R^{12} は、アルキル、置換アルキルであるか、 R^{12} および R^{13} は R^{12} に結合している窒素原子および R^{13} に結合している炭素原子と共に、複素環または置換複素環基を形成する。好ましくは、前記式 I B の化合物では、 R^{14} は、水素またはアルキルである。

40

【0232】

好ましくは、前記式 I B の化合物では、 Ar^1 は、フェニル、4-メチルフェニル、4-tert-ブチルフェニル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル；3, 5-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、4-ブromoフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-(3'-ジメチルアミノ-n-プロポキシ)フェニル、2-カルボキシフ

50

エニル、2-(メトキシカルボニル)フェニル、4-($\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-$)フェニル、4-($\text{H}_2\text{NC}(\text{S})-$)フェニル、4-シアノフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3, 5-ジ-(トリフルオロメチル)フェニル、4-ニトロフェニル、4-アミノフェニル、4-($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}-$)フェニル、4-($\text{PhNHC}(\text{O})\text{NH}-$)フェニル、4-アミジノフェニル、4-メチルアミジノフェニル、4-($\text{CH}_3\text{SC}(=\text{NH})-$)フェニル、4-クロロ-3-($\text{H}_2\text{NS}(\text{O})_2-$)フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリミジン-2-イル、キノリン-8-イル、2-(トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、2-チエニル、5-クロロ-2-チエニル、2, 5-ジクロロ-4-チエニル、1-N-メチルイミダゾール-4-イル、1-N-メチルピラゾール-3-イル、1-N-メチルピラゾール-4-イル、1-N-ブチルピラゾール-4-イル、1-N-メチル-3-メチル-5-クロロピラゾール-4-イル、1-N-メチル-5-メチル-3-クロロピラゾール-4-イル、2-チアゾリルおよび5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イルからなる群から選択される。

10

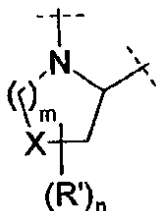
【0233】

好ましくは、前記式 I B の化合物では、 R^{12} および R^{13} は R^{12} に結合している窒素原子および R^{13} に結合している炭素原子と共に、下式の複素環または置換複素環基を形成する：

【0234】

20

【化54】



[上式中、

X は、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2$ および置換されていてもよい $-\text{CH}_2-$ からなる群から選択され；

30

m は、0 から 12 の整数であり；

n は、0 から 2 の整数であり；および

R' は、アルキル、置換アルキルおよびアミノからなる群から選択される]。

【0235】

好ましくは、m は、1、X は、 $-\text{S}-$ または $-\text{CH}_2-$ であり、 R' は、アルキルまたは置換アルキルである。

【0236】

さらに好ましくは、 R^{12} および R^{13} は R^{12} に結合している窒素原子および R^{13} に結合している炭素原子と共にアゼチジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、4-ヒドロキシピロリジニル、4-オキソピロリジニル、4-フルオロピロリジニル、4, 4-ジフルオロピロリジニル、4-(チオモルホリン-4-イル $\text{C}(\text{O})\text{O}-$)ピロリジニル、4-[$\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{O}-$]ピロリジニル、3-フェニルピロリジニル、3-チオフェニルピロリジニル、4-アミノピロリジニル、3-メトキシピロリジニル、4, 4-ジメチルピロリジニル、4-N-Cbz-ピペラジニル、4-[$\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2-$]ピペラジニル、チアゾリジン-3-イル、5, 5-ジメチルチアゾリジン-3-イル、5, 5-ジメチルチアゾリジン-4-イル、1, 1-ジオキソチアゾリジニル、1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチルチアゾリジン-2-イルおよび 1, 1-ジオキソチオモルホリニルからなる群から選択される複素環または置換複素環基を形成する。

40

【0237】

50

好ましくは、式 I B の化合物中、 Ar^2 は、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルおよび4-ピリド-2-オニルからなる群から選択される。

【0238】

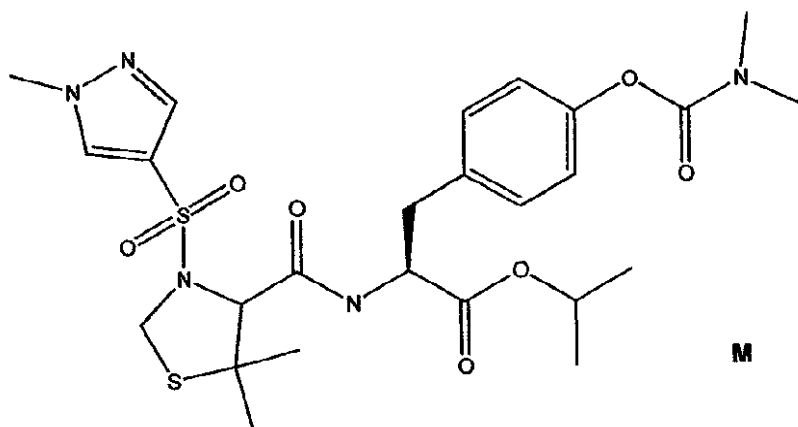
好ましくは、式 I B 中、Y は、 $-O-$ であり、ここで、Y は、 $-O-$ である場合、基- $OC(O)NR^{15}R^{16}$ 部分は好ましくは、 $(CH_3)_2NC(O)O-$ 、(ピペリジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-ホルミルオキシピペリジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-カルボキシピペリジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-ピペリドン-1-イルエチレンケタール) $C(O)O-$ 、(ピペラジン-1-イル)- $C(O)O-$ 、(1-Boc-ピペラジン-4-イル)- $C(O)O-$ 、(4-メチルピペラジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-メチルホモピペラジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-フェニルピペラジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-(4-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-アセチルピペラジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-(フェニル $C(O)-$)ピペラジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-(ピリジン-4'-イル $C(O)-$)ピペラジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-(フェニル $NHC(O)-$)ピペラジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-(フェニル $NHC(S)-$)ピペラジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)- $C(O)O-$ 、(4-トリフルオロメタンスルホニルピペラジン-1-イル)- $C(O)O-$ 、(モルホリン-4-イル) $C(O)O-$ 、(チオモルホリン-4-イル) $C(O)O-$ 、(チオモルホリン-4'-イルスルホン)- $C(O)O-$ 、(ピロリジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(2-メチルピロリジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(2-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル) $C(O)O-$ 、(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル) $(CH_3)_2NC(O)O-$ 、(2-(N-メチル-N-トルエン-4-スルホニルアミノ)エチル) $(CH_3)_2N-C(O)O-$ 、(2-(モルホリン-4-イル)エチル) $(CH_3)_2NC(O)O-$ 、(2-(ヒドロキシ)エチル) $(CH_3)_2NC(O)O-$ 、ビス(2-(ヒドロキシ)エチル) $NC(O)O-$ 、(2-(ホルミルオキシ)エチル) $(CH_3)_2NC(O)O-$ 、 $(CH_3OC(O)CH_2)HNC(O)O-$ 、および2-[(フェニル $NHC(O)O-$)エチル-] $HNC(O)O-$ からなる群から選択される。

【0239】

好ましくは、化合物は、下記の式 M の化合物である。

【0240】

【化55】

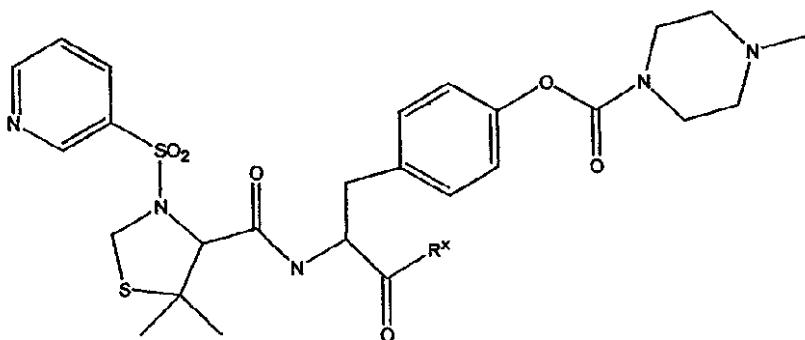


【0241】

好ましい一実施形態では、化合物は、下記の式 I C により定義される：

【0242】

【化56】



IC

10

[上式中、 R^x は、ヒドロキシまたは $C_1 \sim C_5$ アルコキシである]

およびその薬学的に許容できる塩である。

好ましくは、この化合物は、 $N-[N-(3\text{-ピリジンスルホニル})-L-3, 3\text{-ジメチル-4-チアプロリル}]-O-[1\text{-メチルピペラジン-4-イルカルボニル}]-L\text{-チロシンイソプロピルエステル}$ (式 N の化合物) である。

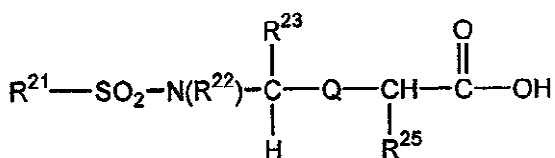
20

【0243】

他の態様では、 RA を治療するためのメトトレキサートとの併用療法として利用することができる化合物は、下記の式 I I により定義される化合物である。これらの化合物は、 IC_{50} で表すと、 $VLA-4$ に対し約 $15 \mu M$ 以下の結合親和性を有する (下記の実施例 A に記載のように測定)：

【0244】

【化57】



II

30

[上式中、

R^{21} は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{22} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^{21} および R^{22} は、 R^{22} に結合している窒素原子および R^{21} に結合している SO_2 基と一緒に、複素環または置換複素環基を形成し；

40

R^{23} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、 R^{22} および R^{23} は、 R^{22} に結合している窒素原子および R^{23} に結合している炭素原子と一緒に、飽和複素環基または飽和置換複素環基を形成するが、モノ置換の場合には、前記置換飽和複素環基上の置換基は、カルボキシルではなく；

Q は、 $-C(X)NR^7$ であり、ここで、 R^7 は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

X は、酸素および硫黄からなる群から選択され；

50

R^{25} は、 $-\text{CH}_2 \text{Ar}^{22} - R^{25'}$ であり、ここで、 Ar^{22} は、アリールまたはヘテロアリールであり、 $R^{25'}$ は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環- O 、置換複素環- O 、ヘテロアラルコキシおよび置換ヘテロアラルコキシからなる群から選択される] およびその薬学的に許容できる塩である。

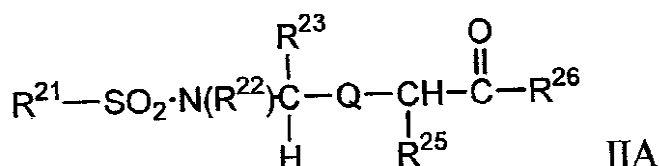
【0245】

他の実施形態では、本発明の化合物は、*in vivo* で変化（例えば、加水分解、代謝など）して、前記式 I I の化合物になるプロドラッグとして提供することもできる。このような実施形態の好ましい一例では、式 I I の化合物中のカルボン酸は、*in vivo* で変化してカルボン酸（その塩も含む）に変化する基に改質されている。特に好ましい一実施形態では、このようなプロドラッグは、式 I I A の化合物：

10

【0246】

【化58】



20

[上式中、

R^{21} は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{22} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、 R^{21} および R^{22} は、 R^{22} に結合している窒素原子および R^{21} に結合している SO_2 基と共に複素環または置換複素環基を形成してもよく；

R^{23} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され、 R^{22} および R^{23} は R^{22} に結合している窒素原子および R^{23} に結合している炭素原子と共に、飽和複素環基または置換飽和複素環基を形成してもよいが、ただし、モノ置換の場合、前記置換飽和複素環基上の置換基は、カルボキシルではなく；

30

R^{25} は、 $-\text{CH}_2 \text{Ar}^{22} - R^{25'}$ であり、ここで、 Ar^{22} は、アリールまたはヘテロアリールであり、 $R^{25'}$ は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、複素環- O 、置換複素環- O 、ヘテロアラルコキシおよび置換ヘテロアラルコキシからなる群から選択され；

40

R^{26} は、2, 4-ジオキソ-テトラヒドロフラン-3-イル（3, 4-エノール）、アミノ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、 $-\text{O}-$ （ N -スクシンイミジル）、 $-\text{NH}-$ アダマンチル、 $-\text{O}-$ コレステ-5-エン-3- β -イル、 $-\text{NH}\text{OY}$ （ここで、 Y は、水素、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールである）、 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p \text{COOY}$ （ここで、 p は、1 から 8 の整数であり、 Y は、本明細書に定義の通りである）、 $-\text{OCH}_2 \text{NR}^{29} \text{R}^{30}$ （ここで、 R^{29} は $-\text{C}(\text{O})$ -アリールおよび $-\text{C}(\text{O})$ -置換アリールからなる群から選択され、 R^{30} は、水素からなる群から選択される）、 $-\text{CH}_2 \text{COOR}^{31}$ （ここで、 R^{31} は、アルキルである）および $-\text{NH}\text{SO}_2 \text{Z}'$ （ここで、 Z' は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換

50

ヘテロアリール、複素環および置換複素環である) からなる群から選択され;

Qは、 $-C(X)NR^7-$ であり、ここで、 R^7 は、水素およびアルキルからなる群から選択され;

Xは、酸素および硫黄からなる群から選択される]

およびその薬学的に許容できる塩により表される。

【0247】

前記式 I I および I I A の化合物ならびにこれらの化合物を調製するための操作および反応条件は、そのまま参照により本明細書に援用される米国特許出願第 09/127, 346 号 (1998 年 7 月 31 日出願)、同第 09/688, 820 号 (継続中、2000 年 10 月 17 日出願、米国特許第 6, 583, 139 号として公表) および同 10/382, 988 号 (継続中、2003 年 5 月 7 日出願) に記載されている。 10

【0248】

好ましくは、前記式 I I および I I A の化合物では、 $R^{2,1}$ は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。さらに好ましくは、 $R^{2,1}$ は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。

【0249】

さらに好ましくは、前記式 I I および I I A の化合物では、 $R^{2,1}$ は、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-メトキシフェニル、フェニル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、2-(メトキシカルボニル)フェニル、2-カルボキシフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、4-($CH_3C(O)NH-$)フェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-シアノフェニル、3, 5-ジ(トリフルオロメチル)フェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-ニトロフェニル、2-チエニル、1-N-メチル-3-メチル-5-クロロピラゾール-4-イル、1-N-メチルイミダゾール-4-イル、4-ブロモフェニル、4-アミジノフェニル、4-メチルアミジノフェニル、4-[$CH_3SC(=NH)$]フェニル、5-クロロ-2-チエニル、2, 5-ジクロロ-4-チエニル、1-N-メチル-4-ピラゾールイル、2-チアゾリル、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、4-[$H_2NC(S)$]フェニル、4-アミノフェニル、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-2-イル、4-(3'-ジメチルアミノ-n-プロポキシ)フェニル、および 1-メチルピラゾール-4-イルからなる群から選択される。 20 30

【0250】

好ましくは、前記式 I I および I I A の化合物では、 $R^{2,2}$ は、水素、メチル、フェニル、ベンジル、 $-(CH_2)_2-2$ -チエニルおよび $-(CH_2)_2-\phi$ である。

【0251】

他の好ましい実施形態では、前記式 I I および I I A の化合物中の $R^{2,2}$ および $R^{2,3}$ ならびに式 I I B の化合物中の $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、 $R^{2,2}$ または $R^{3,2}$ に結合している窒素原子および $R^{2,3}$ または $R^{3,3}$ に結合している炭素原子と共に、飽和複素環基または置換飽和複素環基を形成するが、ただし、モノ置換である場合には、前記置換飽和複素環基上の置換基は、カルボキシルではない。 40

【0252】

前記式 I I および I I A の化合物では、Qは好ましくは、 $-C(O)NH-$ または $C(S)NH-$ である。

【0253】

式 I I および I I A の化合物では、 $R^{2,5}$ は好ましくは、次の群: 4-(2-カルボキシフェノキシ)ベンジル、4-(ベンジルオキシ)ベンジル、4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)-O-]ベンジル、4-(イミダゾリド-2-オン-1-イル)ベンジルおよび 4-(3-ホルミルイミダゾリド-2-オン-1-イル)ベンジルでの置換によ 50

り生じうるすべての異性体からなる群から選択される。

【0254】

式 I I A の化合物では、 $R^{2,6}$ は好ましくは、2,4-ジオキソ-テトラヒドロフラン-3-イル(3,4-エノール)、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、シクロペントキシ、ネオ-ペントキシ、2- α -イソ-プロピル-4- β -メチルシクロヘキソキシ、2- β -イソプロピル-4- β -メチルシクロヘキソキシ、 $-NH_2$ 、ベンジルオキシ、 $-NHCH_2COOH$ 、 $-NHCH_2CH_2COOH$ 、 $-NH$ -アダマンチル、 $-NHCH_2CH_2COOCH_2CH_3$ 、 $-NHOSO_2-p-CH_3-\phi$ 、 $-NHOR^8$ (ここで、 R^8 は、水素、メチル、イソ-プロピルまたはベンジルである)、 $O-(N$ -スクシンイミジル)、 $-O$ -コレスト-5-エン-3- β -イル、 $-OCH_2-OC(O)C(CH_3)_3$ 、 $-O(CH_2)_zNHC(O)W$ (ここで、 z は、1または2であり、 W は、ピリド-3-イル、*N*-メチルピリジルおよび*N*-メチル-1,4-ジヒドロ-ピリド-3-イルからなる群から選択される)、 $-NR''C(O)-R'$ (ここで、 R' は、アリール、ヘテロアリールまたは複素環であり、 R'' は、水素または $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ である) である。

10

【0255】

前記式 I I および I I A の範囲内の好ましい化合物には例えば、次の群が含まれる：

$N-(\text{トルエン-4-スルホニル})-L$ -プロリル-4-(α -メチルベンジルオキシ)- L -フェニルアラニン、
 $N-(\text{トルエン-4-スルホニル})-L$ -プロリル-4-(2-カルボキシフェノキシ)- L -フェニルアラニン、
 $N-(\text{トルエン-4-スルホニル})-L$ -プロリル- O -(ベンジル)- L -チロシン
 およびこれらの薬学的に許容できる塩である。

20

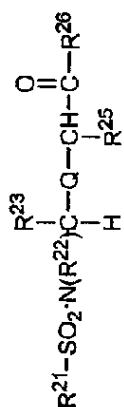
【0256】

前記式 I I および I I A の好ましい化合物には、下記の表 2 に記載の化合物が含まれる。

【0257】

【表 2 - 1】

表 2



R ²¹	R ²²	R ²³	R ²⁵	R ²⁶	Q=C(O)NR ²⁷ 式 中R ²⁷ は:
p-CH ₃ -φ	R ²² /R ²³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[O-(o-カルボキシフェニル)]-ベンジル-	-OH	H
p-CH ₃ -φ	R ²² /R ²³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-ベンジルオキシベンジル-	-OH	H
p-CH ₃ -φ	R ²² /R ²³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(1-メチルピペリジン-4-イル)-O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃	H
p-CH ₃ -φ	R ²² /R ²³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(イミダゾリド-2-オン-1-イル)ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	H
p-CH ₃ -φ	R ²² /R ²³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[3-ホルミルイミダゾリド-2-オン-1-イル]ベンジル-	-OH	H
p-CH ₃ -φ	R ²² /R ²³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(イミダゾリド-2-オン-1-イル)ベンジル-	-OH	H
p-CH ₃ -φ	R ²² /R ²³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[1-H-2-オキシ-3-メチルテトラヒロ ピリミジン-1-イル]ベンジル-	-Ot-Bu	H

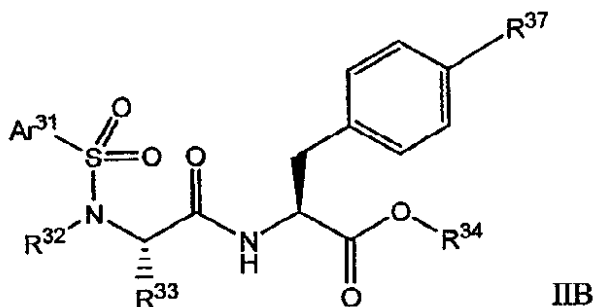
【表 2 - 2】

R^{21}	R^{22}	R^{23}	R^{25}	R^{26}	$Q=C(O)NR^{27}$ - 式中 R^{27} は:
p-CH ₃ -φ-	R^{22}/R^{23} =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[1-H-2-オキシソ-3-メチルテトラヒドロ ピリミジン-1-イル]ベンジル-	-OH	H
p-CH ₃ -φ-	R^{22}/R^{23} =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		4-[2-メトキシフェニル]ベンジル-	-Ot-Bu	H
p-CH ₃ -φ-	R^{22}/R^{23} =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		4-[2-メトキシフェニル]ベンジル-	-OH	H
p-CH ₃ -φ-	R^{22}/R^{23} =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[2,4,5-トリオキシソ-3-(3-クロロフェニル)- テトラヒドロイミダゾール-1-イル]ベンジル-	-OBz	H

式 I I および I I A の化合物の好ましい一実施形態では、化合物は、下記の式 I I B により定義される：

【0260】

【化59】



10

[上式中、

Ar^{31} は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{32} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルからなる群から選択されるか、 R^{32} および R^{33} は、 R^{32} に結合している窒素原子および R^{33} に結合している炭素原子と一緒にあって、複素環または置換複素環基を形成し；

R^{33} は、水素、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択されるか、または R^{32} および R^{33} は、 R^{32} に結合している窒素原子および R^{33} に結合している炭素原子と一緒にあって、複素環または置換複素環基を形成し；

20

R^{34} は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリールおよび置換アリールからなる群から選択され；

R^{37} は、アリール、ヘテロアリール、置換アリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アラルコキシ、置換アラルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシである]

およびその薬学的に許容できる塩である。

【0261】

好ましくは、前記式 I I B の化合物では、 R^{32} は、アルキル、置換アルキルであるか、 R^{32} および R^{33} は R^{32} に結合している窒素原子および R^{33} に結合している炭素原子と共に、複素環または置換複素環基を形成し、 R^{34} は、水素またはアルキルである。

30

【0262】

好ましくは、前記式 I I B の化合物では、 R^{37} は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環である。好ましい一実施形態では、 R^{37} は、置換アリールであり、この際、アリールは、アルキルおよびアルコキシからなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。好ましい実施形態では、 R^{37} は、置換ヘテロアリールであり、この際、このヘテロアリールは、アルキル、アルコキシおよびオキソからなる群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基で置換されている。他の好ましい実施形態では、 R^{37} は、置換アリールまたはヘテロアリールであり、この際、アリールまたはヘテロアリールは、2, 6-ジ置換されている。さらに他の好ましい実施形態では、 R^{37} は、2, 6-ジ置換アリールであり、この際、置換基は、アルキルおよびアルコキシからなる群から独立に選択される。さらに他の好ましい実施形態では、 R^{37} は、2, 6-ジ置換ヘテロアリールであり、この際、置換基は、アルキル、オキソおよびアルコキシからなる群から独立に選択される。他の好ましい実施形態では、 R^{37} は、2, 6-ジアルコキシアリール、2, 6-ジアルコキシヘテロアリール、2-アルキル-6-アルコキシアリール、2-アルキル-6-アルコキシヘテロアリール、2-オキソ-6-アルコキシヘテロアリール、2-オキソ-6-アルキルヘテロアリールおよび置換されていてもよいイミダゾリジン-2, 4-ジオン-3-イルからなる群か

40

50

ら選択される。

【0263】

好ましくは、前記式 I I B の化合物では、 Ar^{31} は、4-メチルフェニル、4-クロロフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-メトキシフェニル、フェニル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、2-(メトキシカルボニル)フェニル、2-カルボキシフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、4-($CH_3C(O)NH-$)フェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-シアノフェニル、3, 5-ジ-(トリフルオロメチル)フェニル、4-tert-ブチルフェニル、4-tert-ブトキシフェニル、4-ニトロフェニル、2-チエニル、1-N-メチル-3-メチル-5-クロロピラゾール-4-イル、1-N-メチルイミダゾール-4-イル、4-プロモフェニル、4-アミジノフェニル、4-メチルアミジノフェニル、4-[$CH_3SC(=NH)$]フェニル、5-クロロ-2-チエニル、2, 5-ジクロロ-4-チエニル、1-N-メチル-4-ピラゾールイル、2-チアゾリル、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、4-[$H_2NC(S)$]フェニル、4-アミノフェニル、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-2-イル、4-(3'-ジメチルアミノ-n-プロポキシ)フェニル、および1-メチルピラゾール-4-イルからなる群から選択される。

10

【0264】

本発明の化合物、組成物および方法を記載する場合、他に記載のない限り、次の用語は、次の意味を有する。

20

【0265】

式 I および I I の化合物のための化合物調製

次の一般的な方法および操作を使用して、容易に入手可能な出発物質から、式 I および I I の化合物を調製することができる。典型的か、好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応成分のモル比、溶剤、圧力など）が記載されている場合、他に記載のない限り、他のプロセス条件を使用することもできることは、認められるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応成分または溶剤によって変動しうるが、当技術分野の専門家であれば、慣用の最適化操作により、このような条件を決定することができる。

30

【0266】

加えて、当技術分野の専門家には明らかなように、一定の官能基が望ましくない反応を受けることを防ぐために、慣用の保護基が必要であることがある。様々な官能基に適した保護基、さらに、特定の官能基を保護および脱保護するために適した条件は、当技術分野ではよく知られている。例えば、T.W.Greene and G.M.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 およびそこで挙げられている参考文献に、数多くの保護基が記載されている。

【0267】

さらに、本発明の化合物は通常、1 または複数のキラル中心を含む。したがって、望ましい場合には、このような化合物を調製するか、純粋な立体異性体として、すなわち、個々の鏡像異性体またはジアステレオ異性体として、または立体異性体富化された混合物として単離することができる。このような立体異性体（および富化混合物）はすべて、他に記載のない限り、本発明の範囲に含まれる。例えば、当技術分野でよく知られている光学的に活性な出発物質または立体選択的試薬を使用して、純粋な立体異性体（または富化混合物）を調製することができる。もしくは、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分離剤などを使用して、このような化合物のラセミ混合物を分離することができる。

40

【0268】

次の化合物の調製では、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、式 I、I A、I I および I I A に関して同様に定義される。加えて、次の化合物の調製では、 R^1 は：式 I B に関して本明細書で定義された Ar^1 、

50

式 I I および I I A に関して本明細書で定義された $R^{2\ 1}$ および
式 I I B に関して本明細書で定義された $A\ r^{2\ 1}$ に等しく；

R^2 は、

式 I B に関して本明細書で定義された $R^{1\ 2}$ 、

式 I I および I I A に関して本明細書で定義された $R^{2\ 2}$ 、

式 I I B に関して本明細書で定義された $R^{3\ 2}$ に等しく；

R^3 は、

式 I B に関して本明細書で定義された $R^{1\ 3}$ 、

式 I I および I I A に関して本明細書で定義された $R^{2\ 3}$ および

式 I I B に関して本明細書で定義された $R^{3\ 3}$ に等しく；

R^5 は、

式 I I および I I A に関して本明細書で定義された $R^{2\ 5}$ に等しく；

R^6 は、

式 I および I I に関する OH、

式 I B に関して本明細書で定義された $O\ R^{1\ 4}$ 、

式 I I A に関して本明細書で定義された $R^{2\ 6}$ および

式 I I B に関して本明細書で定義された $O\ R^{3\ 4}$ に等しい。

10

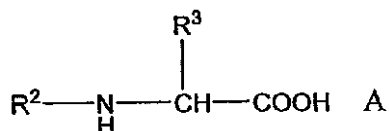
【0269】

合成の好ましい 1 方法では、式 A のアミノ酸：

【0270】

20

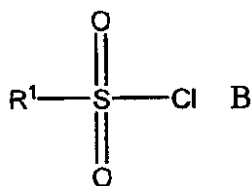
【化60】



と式 B の塩化スルホニル：

【0271】

【化61】

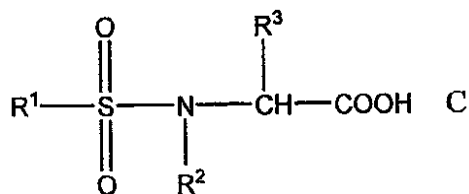


30

【0272】

とを初めにカップリングさせて、式 C の N-スルホニルアミノ酸：

【化62】



40

を生じさせることにより、式中の Q が $-C(O)NR^7-$ である式 I、I A、I I および I I A の化合物および式 I B、I C および I I B の化合物を調製する。

【0273】

この反応は通常、式 A のアミノ酸と少なくとも 1 当量、好ましくは約 1.1 から約 2 当量の塩化スルホニル B とをジクロロメタンなどの不活性希釈剤中で反応させることにより行う。通常、反応は、約 -70°C から約 40°C の範囲の温度で約 1 から約 24 時間行う。好ましくは、この反応を、反応の間に生じる酸を捕捉するために適した塩基の存在下に行

50

う。適切な塩基には、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミンが含まれる。もしくは、塩基として水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液を使用するショットエンバウマン型の条件下に、反応を行うこともできる。反応が完了したら、中和、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、生じたN-スルホニルアミノ酸Cを回収する。

【0274】

前記反応で使用される式Aのアミノ酸は、知られている化合物であるか、慣用の合成操作により知られている化合物から調製することができる化合物である。この反応で使用するために適したアミノ酸の例には、これらに限られないが、L-プロリン、トランス-4-ヒドロキシル-L-プロリン、シス-4-ヒドロキシル-L-プロリン、トランス-3-フェニル-L-プロリン、シス-3-フェニル-L-プロリン、L-(2-メチル)プロリン、L-ピペコリン酸、L-アゼチジン-2-カルボン酸、L-インドリン-2-カルボン酸、L-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、L-チアゾリジン-4-カルボン酸、L-(5, 5-ジメチル)チアゾリジン-4-カルボン酸、L-チアモルホリン-3-カルボン酸、グリシン、2-tert-ブチルグリシン、D, L-フェニルグリシン、L-アラニン、α-メチルアラニン、N-メチル-L-フェニルアラニン、L-ジフェニルアラニン、サルコシン、D, L-フェニルサルコシン、L-アスパラギン酸β-tert-ブチルエステル、L-グルタミン酸γ-tert-ブチルエステル、L-(O-ベンジル)セリン、1-アミノシクロプロパンカルボン酸、1-アミノシクロブタンカルボン酸、1-アミノシクロペンタンカルボン酸(シクロロイシン) 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸、L-セリンなどが含まれる。望ましい場合には、メチルエステル、エチルエステルなどの式Aのアミノ酸の対応するカルボン酸エステルを、前記反応で塩化スルホニルBと共に使用することもできる。慣用の試薬および条件を使用するエステル基からカルボン酸への後続の加水分解、すなわち、メタノール/水などの不活性希釈剤中でのアルカリ金属水酸化物での処理により、N-スルホニルアミノ酸Cが生じる。

【0275】

同様に、前記反応で使用される式Bの塩化スルホニルは、知られている化合物であるか、慣用の合成操作により知られている化合物から調製することができる化合物である。このような化合物は通常、対応するスルホン酸から、すなわち、式 R^1-SO_3H から、三塩化リンおよび五塩化リンを使用して調製する。このスルホン酸と約2から5モル当量の三塩化リンおよび五塩化リンとをそのまま、またはジクロロメタンなどの不活性溶剤中で、約0℃から約80℃の範囲の温度で、約1から約48時間接触させることにより、この反応を行い、塩化スルホニルを得る。もしくは、式Bの塩化スルホニルは、対応するチオール化合物、すなわち、式 R^1-SH の化合物から、慣用の反応条件下にそのチオールを塩素(Cl_2)および水で処理することにより調製することができる。

【0276】

本発明で使用するために適している塩化スルホニルの例には、これらに限られないが、メタンスルホニルクロリド、2-プロパンスルホニルクロリド、1-ブタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、1-ナフタレンスルホニルクロリド、2-ナフタレンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、α-トルエンスルホニルクロリド、4-アセトアミドベンゼンスルホニルクロリド、4-アミジノベンゼンスルホニルクロリド、4-tert-ブチルベンゼンスルホニルクロリド、4-ブromoベンゼンスルホニルクロリド、2-カルボキシベンゼンスルホニルクロリド、4-シアノベンゼンスルホニルクロリド、3, 4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、3, 5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド、3, 5-ジトリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド、2-メトキシカルボニルベンゼンスルホニルクロリド、4-メチルアミドベンゼンスルホニルクロリド、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、4-チオアミドベンゼンスルホニルクロリド、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド、4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリ

ド、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルクロリド、2-フェニルエタンスルホニルクロリド、2-チオフェンスルホニルクロリド、5-クロロ-2-チオフェンスルホニルクロリド、2, 5-ジクロロ-4-チオフェンスルホニルクロリド、2-チアゾールスルホニルクロリド、2-メチル-4-チアゾールスルホニルクロリド、1-メチル-4-イミダゾールスルホニルクロリド、1-メチル-4-ピラゾールスルホニルクロリド、5-クロロ-1, 3-ジメチル-4-ピラゾールスルホニルクロリド、3-ピリジンスルホニルクロリド、2-ピリミジンスルホニルクロリドなどが含まれる。望ましい場合には、フッ化スルホニル、臭化スルホニルまたは無水スルホン酸を、前記反応で塩化スルホニルの代わりに使用して、式CのN-スルホニルアミノ酸を生じさせることもできる。

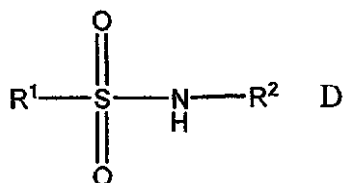
【0277】

10

式Cの中間体N-スルホニルアミノ酸は、式Dのスルホンアミド：

【0278】

【化63】



と式L (R^3) CHCOOR^y (式中、Lは、クロロ、ブロモ、ヨード、メシレート、トシレートなどの脱離基であり、 R^y は、水素またはアルキル基である)のカルボン酸誘導体とを反応させることにより調製することもできる。この反応は通常、スルホンアミドDと少なくとも1当量、好ましくは1.1から2当量のカルボン酸誘導体とをトリエチルアミンなどの適切な塩基、DMFなどの不活性希釈剤の存在下に、約24℃から約37℃の範囲の温度で約0.5から約4時間接触させることにより行う。この反応は、さらにZuckermann et al., J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 10646-10647に記載されている。この反応で使用するために好ましいカルボン酸誘導体は、ブロモ安息香酸t-ブチルなどの α -クロロおよび α -ブロモカルボン酸エステルである。カルボン酸エステルをこの反応で使用する場合には、続いて、慣用の操作を使用してエステル基を加水分解して、式CのN-スルホニルアミノ酸を得る。

20

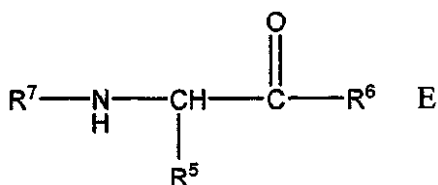
30

【0279】

次いで、式Cの中間体N-スルホニルアミノ酸と式Eのアミノ酸誘導体：

【0280】

【化64】



40

とをカップリングさせることにより、本発明の化合物を調製する。

【0281】

このカップリング反応は通常、カルボジイミド、BOP試薬(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスホネート)などのよく知られているカップリング試薬を使用して行う。適切なカルボジイミドには、例えば、ジクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド(EDC)などが含まれる。望ましくは、例えばTetrahedron Letters, 34 (48), 7685 (1993)に記載されているものなどの、ポリマー担持された形態のカルボジイミドカップリング試薬を使用することもできる。加えて、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのよく知られているカップ

50

リング促進剤を使用して、カップリング反応を容易にすることもできる。

【0282】

このカップリング反応を通常は、N-スルホニルアミノ酸 C と約 1 から約 2 当量のカップリング試薬および少なくとも 1 当量、好ましくは約 1 から約 1.2 当量のアミノ酸誘導体 E とをジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性希釈剤中で接触させることにより行う。通常は、この反応を、約 0℃ から約 37℃ の範囲の温度で約 12 から約 24 時間行う。反応が完了したら、中和、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、本発明の化合物を回収する。

【0283】

もしくは、N-スルホニルアミノ酸 C を、酸ハロゲン化物に変換し、この酸ハロゲン化物をアミノ酸誘導体 E とカップリングさせて、本発明の化合物を得ることもできる。C と、塩化チオニル、三塩化リン、三臭化リンまたは五塩化リンなどの無機酸ハロゲン化物とを、または好ましくは塩化オキサリルとを慣用の条件下に接触させることにより、C の酸ハロゲン化物を調製することができる。通常、約 1 から 5 モル当量の無機酸ハロゲン化物または塩化オキサリルをそのまま、またはジクロロメタンまたは四塩化炭素などの不活性溶剤中で使用して、約 0℃ から約 80℃ の範囲の温度で約 1 から約 48 時間、この反応を行う。DMF などの触媒をこの反応で使用することもできる。

【0284】

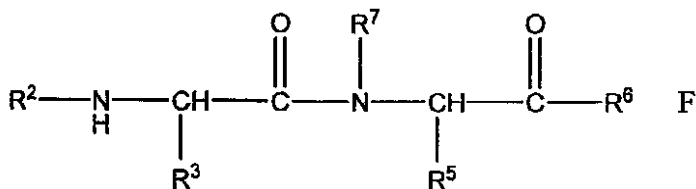
次いで、N-スルホニルアミノ酸 C の酸ハロゲン化物を少なくとも 1 当量、好ましくは約 1.1 から約 1.5 当量のアミノ酸誘導体 E とジクロロメタンなどの不活性溶剤中、約 -70℃ から約 40℃ の範囲の温度で約 1 から約 24 時間接触させる。好ましくは、この反応を、反応の間に生じる酸を捕捉するために適した塩基の存在下に行う。適切な塩基には、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの 3 級アミンが含まれる。もしくは、反応を、水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液を使用するショットン-バウマン型の条件下に行うことができる。反応が完了したら、中和、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、本発明の化合物を回収する。

【0285】

もしくは、本発明の化合物を、式 F のジアミノ酸誘導体を初めに生じさせることにより調製することもできる：

【0286】

【化 65】



【0287】

式 F のジアミノ酸誘導体は、前記のような慣用のアミノ酸カップリング技術およびカルボジイミド、BOP 試薬などの試薬を使用して、式 A のアミノ酸と式 E のアミノ酸誘導体とをカップリングさせることにより容易に調製することができる。次いで、式 B の塩化スルホニルを使用し、前記合成操作を使用して、ジアミノ酸 F をスルホン化すると、本発明の化合物を得ることができる。

【0288】

前記反応で使用される式 E のアミノ酸誘導体は、知られている化合物であるか、慣用の合成操作により知られている化合物から調製することができる化合物である。例えば、式 E のアミノ酸誘導体は、アルキルまたは置換アルキルハロゲン化物を用いて市販の 2-アセトアミドマロン酸ジエチル (Aldrich, Milwaukee, Wisconsin, USA) を C-アルキル化

10

20

30

40

50

することにより調製することができる。この反応を通常は、還流エタノール中、約 6 から約 12 時間、2-アセトアミドマロン酸ジエチルを少なくとも 1 当量のナトリウムエトキシドおよび少なくとも 1 当量のアルキルまたは置換アルキルハロゲン化物で処理することにより行う。次いで、生じた C-アルキル化マロン酸エステルを脱アセチル化し、加水分解し、塩酸水溶液中、還流下に約 6 から約 12 時間加熱することにより、脱カルボキシル化すると、通常は塩酸塩としてアミノ酸が得られる。

【0289】

前記反応で使用するために適した式 E のアミノ酸誘導体の例には、これらには限られないが、L-チロシンメチルエステル、L-3, 5-ジヨードチロシンメチルエステル、L-3-ヨードチロシンメチルエステル、 β -(4-ヒドロキシナフチ-1-イル)-L-アラニンメチルエステル、 β -(6-ヒドロキシナフチ-2-イル)-L-アラニンメチルエステルなどが含まれる。望ましい場合には、もちろん、前記化合物の他のエステルまたはアミドを使用することもできる。

10

【0290】

合成を容易にするために、本発明の化合物は通常、エステルとして調製する。すなわち、 R^6 は、アルコキシまたは置換アルコキシ基などである。望ましい場合には、慣用の条件および試薬を使用して、エステル基を加水分解して、対応するカルボン酸を得ることができる。通常、メタノールまたはメタノールと水との混合物などの不活性希釈剤中、約 0 °C から約 24 °C の範囲の温度で、約 1 から約 10 時間、このエステルを、少なくとも 1 当量の水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物で処理することにより、この反応を行う。もしくは、炭素に担持されているパラジウムなどのパラジウム触媒を使用する水素化分解により、ベンジルエステルを除去することができる。望ましい場合には、前記のような慣用のカップリング試薬および条件を使用して、生じたカルボン酸を、 β -アラニンエチルエステルなどのアミン、ヒドロキシアミンおよび N-ヒドロキシスクシンイミドなどのヒドロキシアミン、アルコキシアミン、O-メチルヒドロキシルアミンおよび O-ベンジルヒドロキシルアミンなどの置換アルコキシアミンなどのアミンにカップリングさせることもできる。

20

【0291】

当技術分野の専門家には明らかであるように、前記カップリング反応の前または後に、よく知られている合成操作を使用して、本発明の化合物の置換基のいずれかに存在する他の官能基を、容易に改質または誘導体化することができる。例えば、炭素上のパラジウムなどのパラジウム触媒の存在下での水素化により、本発明の化合物またはその中間体の置換基に存在するニトロ基を容易に還元して、対応するアミノ基を得ることができる。この反応を通常、メタノールなどの不活性希釈剤中、約 20 °C から約 50 °C の温度で、約 6 から約 24 時間行う。例えば、前記カップリング反応で 4-ニトロフェニルアラニン誘導体などを使用することにより、例えば R^3 置換基にニトロ基を有する化合物を調製することができる。

30

【0292】

同様に、酸化白金などの白金触媒の存在下に、酸性希釈剤中で、ピリジル基を水素化すると、対応するピペリジニル類似体を得られる。通常、約 20 p s i から約 60 p s i の範囲の圧力で、好ましくは、約 40 p s i で、触媒の存在下に、約 20 から約 50 °C の温度で、約 2 から約 24 時間、メタノールと塩酸水溶液との混合物などの酸性希釈剤中で、ピリジン化合物を水素で処理することにより、この反応を行う。前記カップリング反応で、例えば、 β -(2-ピリジル)-、 β -(3-ピリジル)-または β -(4-ピリジル)-L-アラニン誘導体を使用することにより、ピリジル基を有する化合物を容易に調製することができる。

40

【0293】

加えて、本発明の化合物またはその中間体の置換基が 1 級または 2 級アミノ基を含有する場合には、前記カップリング反応の前または後に、このようなアミノ基をさらに誘導体化して、例えば、アミド、スルホンアミド、尿素、チオ尿素、カルバメート、2 級または

50

3級アミンなどを得ることができる。このような置換基に1級アミノ基を有する化合物は、例えば、前記対応するニトロ化合物の還元により調製することができる。もしくは、リシン、4-アミフェニルアラニンなどに由来する式Eのアミノ酸酸性誘導体を前記カップリング反応で使用するにより、このような化合物を調製することができる。

【0294】

例として、1級または2級アミノ基を含有する置換基を有する本発明の化合物またはその中間体を、慣用のアシル化試薬および条件を使用して、容易にN-アシル化して、対応するアミドを得ることができる。このアシル化反応は通常、カルボジイミド、BOP試薬（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）-ホスホニウムヘキサフルオロホスホネート）などのカップリング試薬の存在下に、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性希釈剤中、約0℃から約37℃の範囲の温度で、約4から約24時間、少なくとも1当量、好ましくは約1.1から約1.2当量のカルボン酸でアミノ化合物を処理することにより行う。好ましくは、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどの促進剤を使用して、アシル化反応を容易にする。この反応で使用するために適しているカルボン酸の例には、これらに限られないが、N-tert-ブチルオキシカルボニルグリシン、N-tert-ブチルオキシカルボニル-L-フェニルアラニン、N-tert-ブチルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸ベンジルエステル、安息香酸、N-tert-ブチルオキシカルボニルイソニペコチン（isonipectic）酸、N-メチルイソニペコチン酸、N-tert-ブチルオキシカルボニルニペコチン酸、N-tert-ブチルオキシカルボニル-L-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリンなどが含まれる。

10

20

【0295】

もしくは、1級または2級アミノ基を含有する本発明の化合物またはその中間体を、アシルハロゲン化物またはカルボン酸無水物を使用してN-アシル化して、対応するアミドを生じさせることができる。この反応を通常は、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約-70℃から約40℃の範囲の温度で、約1から約24時間、アミノ化合物と少なくとも1当量、好ましくは約1.1から約1.2当量のアシルハロゲン化物またはカルボン酸無水物とを接触させることにより行う。望ましい場合には、4-（N,N-ジメチルアミノ）ピリジンなどのアシル化触媒を使用して、アシル化反応を促進することができる。アシル化反応を好ましくは、反応の間に生じた酸を捕捉するために適した塩基の存在下に行う。適切な塩基には例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミンが含まれる。もしくは、反応を、水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液を使用するショットテン-バウマン型の条件下に行うことができる。

30

【0296】

この反応で使用するために適したアシルハロゲン化物およびカルボン酸無水物の例には、これらに限られないが、塩化2-メチルプロピオニル、塩化トリメチルアセチル、塩化フェニルアセチル、塩化ベンゾイル、塩化2-プロモベンゾイル、塩化2-メチルベンゾイル、塩化2-トリフルオロメチルベンゾイル、塩化イソニコチノイル、塩化ニコチノイル、塩化ピコリノイル、無水酢酸、無水コハク酸などが含まれる。塩化N,N-ジメチルカルバミル、塩化N,N-ジエチルカルバミルなどの塩化カルバミルをこの反応で使用して、尿素を得ることもできる。同様に、二炭酸ジ-tert-ブチルなどの二炭酸エステルを使用して、カルバメートを得ることもできる。

40

【0297】

同様に、ハロゲン化スルホニルまたは無水スルホン酸を使用して、1級または2級アミノ基を含有する本発明の化合物またはその中間体をN-スルホン化して、スルホンアミドを生じさせることができる。この反応で使用するために適したハロゲン化スルホニル、無水スルホン酸には、これらに限られないが、塩化メタンスルホニル、塩化クロロメタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル、無水トリフルオロメタンスルホン酸などが含まれる。同様に、塩化ジメチルスルファモイルなどの塩化スルファモイルを使用して、スル

50

ファミド（例えば、 $>N-SO_2-N<$ ）を得ることができる。

【0298】

加えて、本発明の化合物またはその中間体の置換基に存在する1級および2級アミノ基をイソシアネートまたはチオイソシアネートと反応させて、それぞれ尿素またはチオ尿素を得ることができる。通常は、トルエンなどの不活性希釈剤中、約24℃から約37℃の範囲の温度で、約12から約24時間、アミノ化合物と少なくとも1当量、好ましくは約1.1から約1.2当量のイソシアネートまたはチオイソシアネートとを接触させることにより、この反応を行う。この反応で使用するイソシアネートおよびチオイソシアネートは市販されているか、よく知られている合成操作を使用して市販の化合物から調製することができる。例えば、イソシアネートおよびチオイソシアネートは、適切なアミンとホスゲンまたはチオホスゲンとを反応させることにより容易に調製することができる。この反応で使用するために適しているイソシアネートおよびチオイソシアネートの例には、これらに限られないが、イソシアネートエチル、イソシアネートn-プロピル、イソシアネート4-シアノフェニル、イソシアネート3-メトキシフェニル、イソシアネート2-フェニルエチル、チオイソシアネートメチル、チオイソシアネートエチル、チオイソシアネート2-フェニルエチル、チオイソシアネート3-フェニルプロピル、チオイソシアネート3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル、チオイソシアネートフェニル、チオイソシアネートベンジル、チオイソシアネート3-ピリジル、イソチオシアネートフルオレセイン（異性体L）などが含まれる。

10

【0299】

さらに、本発明の化合物またはその中間体が、1級または2級アミノ基を含有する場合、そのアミノ基を、アルデヒドまたはケトンを使用して還元的にアルキル化して、2級または3級アミノ基にすることができる。通常、メタノール、テトラヒドロフラン、これらの混合物などの不活性希釈剤中、約0℃から約50℃の範囲の温度で、約1から約72時間、アミノ化合物とアミノ化合物に対して少なくとも1当量、好ましくは約1.1から約1.5当量のアルデヒドまたはケトンおよび少なくとも1当量のシアノホウ水素化ナトリウムなどの金属水素化物還元剤とを接触させることにより、この反応を行う。この反応での使用に適しているアルデヒドおよびケトンには、例えば、ベンズアルデヒド、4-クロロベンズアルデヒド、バレルアルデヒドなどが含まれる。

20

【0300】

同様に、本発明の化合物またはその中間体がヒドロキシル基を含有する置換基を有する場合には、前記カップリング反応の前または後に、ヒドロキシル基をさらに修飾または誘導体化して、例えば、エーテル、カルバメートなどを得ることができる。R⁵置換基にヒドロキシル基を有する式IおよびIIの化合物は例えば、前記反応でチロシンに由来する式Eのアミノ酸誘導体を使用して調製することができる。

30

【0301】

例えば、ヒドロキシル基を含有する置換基を有する本発明の化合物またはその中間体をO-アルキル化して、エーテルを生じさせることができる。通常は、アセトン、2-ブタノンなどの不活性希釈剤中で、ヒドロキシ化合物と炭酸カリウムなどの適切なアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩基とを接触させることにより、このO-アルキル化反応を行い、ヒドロキシル基のアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩を生じさせる。この塩を通常は単離せずに、その場で、少なくとも1当量のアルキル塩化物、臭化物、ヨウ化物、メシレートまたはトシレートなどのアルキルまたは置換アルキルハロゲン化物またはスルホン酸エステルと反応させると、エーテルが得られる。通常、この反応を、約60℃から約150℃の範囲の温度で約24から約72時間行う。好ましくは、アルキル塩化物または臭化物を反応で使用する場合には、触媒量のヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを反応混合物に加える。

40

【0302】

この反応で使用するために適しているアルキルまたは置換アルキルハロゲン化物およびスルホン酸エステルの例には、これらに限られないが、ブromo酢酸t-ブチル、N-t-ブチルクロロアセトアミド、1-bromoエチルベンゼン、α-bromoフェニル酢酸エチル

50

、塩化 2-(N-エチル-N-フェニルアミノ)、塩化 2-(N, N-エチルアミノ)エチル、塩化 2-(N, N-ジイソプロピルアミノ)エチル、塩化 2-(N, N-ジベンジルアミノ)エチル、塩化 3-(N, N-エチルアミノ)プロピル、塩化 3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)プロピル、N-(2-クロロエチル)モルホリン、塩化 2-(ヘキサメチレンイミノ)エチル、塩化 3-(N-メチルピペラジン)プロピル、1-(3-クロロフェニル)-4-(3-クロロプロピル)ピペラジン、塩化 2-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン)エチル、トシル酸 N-tert-ブチルオキシカルボニル-3-ピペリジンメチルなどが含まれる。

【0303】

もしくは、本発明の化合物またはその中間体の置換基に存在するヒドロキシル基は、ミツノブ反応を使用してO-アルキル化することができる。この反応では、テトラヒドロフランなどの不活性希釈剤中、約-10℃から約5℃の範囲の温度で、約0.25から約1時間、3-(N, N-ジメチルアミノ)-1-プロパノールなどのアルコールを、約1.0から約1.3当量のトリフェニルホスフィンおよび約1.0から約1.3当量のアゾジカルボン酸ジエチルと反応させる。次いで、約1.0から約1.3当量のN-tert-ブチルクロシンメチルエステルなどのヒドロキシル化合物を加え、反応混合物を約0℃から約30℃の温度で約2から約48時間攪拌すると、O-アルキル化生成物が得られる。

10

【0304】

同様の方法で、アリールヒドロキシ基を含有する本発明の化合物またはその中間体を、アリールヨウ化物と反応させると、ジアリールエーテルが得られる。通常、キシレンなどの不活性希釈剤中、約-25℃から約10℃の温度で、水素化ナトリウムなどの適切な塩基を使用して、ヒドロキシル基のアルカリ金属塩を生じさせることにより、この反応を行う。次いで、約10℃から約30℃の範囲の温度で約0.5から約2.0時間、この塩を、約1.1から約1.5当量の臭化銅ジメチルスルフィド錯体で、続いて、約1.1から約1.5当量の2-ヨード安息香酸ナトリウムなどのアリールヨウ化物で処理する。次いで、反応を約70℃から約150℃に約2から約24時間加熱すると、ジアリールエーテルが得られる。

20

【0305】

加えて、ヒドロキシ含有化合物を容易に誘導体化して、カルバメートを生じさせることができる。このようなカルバメートを調製するための1方法では、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約-25℃から約0℃の範囲の温度で、約0.5から約2.0時間、本発明のヒドロキシ化合物またはその中間体を約1.0から約1.2当量のクロロギ酸4-ニトロフェニルと接触させる。生じたカルボン酸エステルを過剰の、好ましくは約2から約5当量のトリエチルアミンなどのトリアルキルアミンで約0.5から2時間、続いて、約1.0から約1.5当量の1級または2級アミンで処理すると、カルバメートが得られる。この反応で使用するために適したアミンの例には、これらに限られないが、ピペラジン、1-メチルピペラジン、1-アセチルピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、ピペリジンなどが含まれる。

30

【0306】

もしくは、カルバメートを調製する他の方法では、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約25℃から約70℃の範囲の温度で、約2から約72時間、ヒドロキシ含有化合物を約1.0から約1.5当量の塩化カルバミルと接触させる。通常、この反応を、反応の間に生じた酸を捕捉するための適切な塩基の存在下で行う。適切な塩基には例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミンが含まれる。加えて、この反応混合物に、好ましくは少なくとも1当量（ヒドロキシ化合物に対して）の4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジンを加えて、反応を容易にする。この反応で使用するために適した塩化カルバミルの例には、例えば、塩化ジメチルカルバミル、塩化ジエチルカルバミルなどが含まれる。

40

【0307】

同様に、本発明の化合物またはその中間体が1級または2級ヒドロキシ基を含有する場合

50

合、このようなヒドロキシル基を容易に、脱離基に変えるか、置換して、例えば、アミン、スルフィドおよびフルオリドにすることができる。例えば、4-ヒドロキシ-L-プロリンの誘導体を、誘導体化ヒドロキシル基の求核置換を介して、対応する4-アミノ、4-チオまたは4-フルオロ-L-プロリン誘導体に変えることができる。通常、キラル化合物をこれらの反応で使用する場合には、誘導体化ヒドロキシル基に結合している炭素原子での立体化学は通常、反対になる。

【0308】

これらの反応は通常、ピリジン中で、このヒドロキシ化合物を少なくとも1当量の塩化p-トルエンスルホンなどのスルホンハロゲン化物で処理して、初めにヒドロキシル基をトシレートなどの脱離基に変えることにより行う。この反応は通常、約0℃から約70℃の温度で約1から約48時間行う。次いで、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドと水との混合物などの不活性希釈剤中、約0℃から約37℃の範囲の温度で、約1から約12時間、トシレートと少なくとも1当量のアジ化ナトリウムとを接触させることにより、生じたトシレートを容易にアジ化ナトリウムで置換して、対応するアジド化合物を得る。次いで例えば、炭素に担持されているパラジウム触媒を使用して、水素化することにより、アジド基を還元させて、アミノ(-NH₂)化合物を得ることができる。

10

【0309】

同様に、トシレート基を、容易にチオールで置換して、スルフィドを生じさせることができる。通常は、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)などの適切な塩基の存在下に、N,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性希釈剤中、約0℃から約37℃の温度で、約1から約12時間、トシレートと少なくとも1当量のチオフェノールなどのチオールとを接触させることにより、この反応を行い、スルフィドを得る。加えて、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約0℃から約37℃の範囲の温度で、約12から約24時間、トシレートを三フッ化モルホリン/硫黄で処理すると、対応するフルオロ化合物が得られる。

20

【0310】

さらに、ヨードアリル基を含有する置換基を有する、例えば、式IまたはIIのR⁵が(4-ヨードフェニル)メチル基である場合、本発明の化合物または中間体は、前記カップリング反応の前または後に、容易にビアリール化合物に変えることができる。通常、パラジウムテトラ(トリフェニルホスフィン)などのパラジウム触媒の存在下に、テトラヒドロフランなどの不活性希釈剤中、約24℃から約30℃の範囲の温度で、反応が完了するまで、ヨードアリル化合物を約1.1から約2当量のヨウ化2-(メトキシカルボニル)フェニル亜鉛などのヨウ化アリール亜鉛で処理することにより、この反応を行う。この反応はさらに、例えば、Rieke, J. Org. Chem. 1991, 56, 1445に記載されている。

30

【0311】

いくつかのケースでは、本発明の化合物またはその中間体は、1個または複数の硫黄原子を有する置換基を含有してもよい。例えば、前記反応で使用される式Aのアミノ酸がL-チアゾリジン-4-カルボン酸、L-(5,5-ジメチル)チアゾリジン-4-カルボン酸、L-チアモルホリン-3-カルボン酸などに由来する場合に、このような硫黄原子は存在しうる。存在する場合には、このような硫黄原子を前記カップリング反応の前または後に、慣用の試薬および反応条件を使用して酸化すると、スルホキシドまたはスルホン化合物を得ることができる。スルフィド化合物を酸化して、スルホキシドにするために適した試薬には、例えば、過酸化水素、3-クロロペルオキシ安息香酸(MCPBA)、過ヨウ素酸ナトリウムなどが含まれる。この酸化反応は通常、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約-50℃から約75℃の範囲の温度で、約1から約24時間、スルフィド化合物と約0.95から約1.1当量の酸化試薬とを接触させることにより行う。次いで、スルホキシドと少なくともさらに1当量の過酸化水素、MCPBA、過マンガン酸カリウムなどの酸化試薬とを接触させることにより、生じたスルホキシドをさらに酸化させて、対応するスルホンにすることができる。もしくは、スルフィドと少なくとも2当量、好ましくは過剰の酸化試薬とを接触させることにより、スルホンを直接調製することができる

40

50

。このような反応は、さらに、March, "Advanced Organic Chemistry", 4th ed., 1202-1202, Wiley Publishers (1992)に記載されている。

【0312】

前記と同様に、前記カップリング反応で、サルコシン、N-メチル-L-フェニルアラニンなどの式AのN-置換アミノ酸を使用すると、水素以外のR²置換基を有する本発明の化合物を調製することができる。もしくは、慣用の合成操作を使用して、式IまたはCのスルホンアミド（式中、R²は水素）をN-アルキル化することにより、このような化合物を調製することができる。通常、炭酸カリウムなどの適切な塩基の存在下に、アセトン、2-ブタノンなどの不活性希釈剤中、約25℃から約70℃の範囲の温度で、約2から約48時間、スルホンアミドと少なくとも1当量、好ましくは1.1から2当量のアルキルまたは置換アルキルハロゲン化物とを接触させることにより、このN-アルキル化反応を行う。この反応で使用するために適しているアルキルまたは置換アルキルハロゲン化物の例には、これらに限られないが、ヨウ化メチルなどが含まれる。

10

【0313】

加えて、式中のR²が水素であり、R¹が2-アルコキシカルボニルアリール基である式IまたはCのスルホンアミドを分子内環化して、1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン誘導体またはその類似体を生じさせることができる。通常、テトラヒドロフランなどの不活性希釈剤、約0℃から約30℃の範囲の温度で、約2から約48時間、N-(2-メトキシカルボニルフェニルスルホニル)グリシン-L-フェニルアラニンベンジルエステルなどのスルホンアミドを約1.0から1.5当量のアルカリ金属水素化物などの適切な塩基で処理することにより、この反応を行い、環化1,2-ベンズイソチアゾール-3-オン誘導体を得る。

20

【0314】

最後に、前記合成操作で、アミノ酸Aの代わりにアミノチオノ酸（thiono acid）誘導体を使用することにより、式中のQが-C(S)NR⁷である式IまたはIIの化合物を調製する。Shalaky et al., J. Org. Chem., 61: 9045-9048 (1996)およびBrain et al., J. Org. Chem., 62: 3808-3809 (1997)に記載されている操作により、このようなアミノチオノ酸誘導体を調製することができる。

【0315】

式III~IXの化合物

30

一態様では、RAを治療するためにメトトレキセートとの併用療法として使用することができる化合物は、式IIIa、IIIb、IVa、IVb、Va、Vb、Vc、Vd、Ve、VIa、VIb、VIIa、VIIb、VIIc、VIId、VIIe、VIIIa、VIIIb、IXa、IXb、IXc、IXdおよびIXeの化合物である。

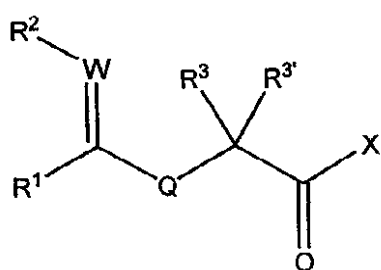
【0316】

一態様では、RAを治療するためにメトトレキセートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式IIIaおよび／またはIIIbにより定義される化合物である。これらの化合物は、IC₅₀で表すと、VLA-4に対し約15μM以下の結合親和性を有する（下記の実施例Aに記載のように測定）：

【0317】

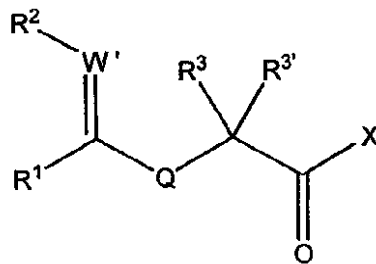
40

【化 6 6】



IIIa

および



IIIb

10

[上式中、

式 I I I a では、

R^1 および R^2 は、それらにそれぞれ結合している炭素原子および W と共に結合して、アリール、シクロアルケニル、ヘテロアリールまたは複素環基中に少なくとも 5 個の原子を有し、ヘテロアリールおよび複素環基の場合に酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を場合によって含有するか追加的に含有する、アリール、シクロアルケニル、ヘテロアリールまたは複素環を形成し、ここで、ヘテロアリールまたは複素環基は、単環であり；

式 I I I b では、

R^1 および R^2 は、それらにそれぞれ結合している炭素原子および W' と共に結合して、シクロアルキル、シクロアルケニルまたは複素環基中に少なくとも 5 個の原子を有し、複素環基の場合に酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を場合によって含有するか追加的に含有する、シクロアルキル、シクロアルケニルまたは複素環を形成し、ここで、ヘテロアリールまたは複素環基は、単環であり；

20

さらに、式 I I I a または I I I b の前記アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールまたは複素環基は、置換可能な環原子の所で、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、カルボキシル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{OSO}_2$ -NR R (ここで、各 R は独立に、水素またはアルキルである)、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -NR-置換複素環 (ここで、R は、水素またはアルキルである)、 $-\text{N}[\text{S}(\text{O})_2-\text{R}']_2$ および

30

40

50

$N[S(O)_2 - NR']_2$ (ここで、各 R' は独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される) からなる群から選択される 1～3 個の置換基で場合によって置換されており；

R^3 および $R^{3'}$ は独立に、水素、イソプロピル、 $-CH_2Z$ (ここで、 Z は、水素、ヒドロキシル、アシルアミノ、アルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アリール、アリールオキシアリール、カルボキシル、カルボキシルアルキル、カルボキシル置換アルキル、カルボキシルシクロアルキル、カルボキシル置換シクロアルキル、カルボキシルアリール、カルボキシル置換アリール、カルボキシルヘテロアリール、カルボキシル置換ヘテロアリール、カルボキシル複素環、カルボキシル置換複素環、シクロアルキル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アリール、置換アリールオキシ、置換アリールオキシアリール、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される) からなる群から選択され、

R^3 および $R^{3'}$ は一緒に、 $=CHZ$ (ここで、 Z は、本明細書に定義の通りであるが、ただし、 Z は、ヒドロキシルまたはチオールではない)、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環および置換複素環からなる群から選択される置換基を形成し；

Q は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2$ および $-NR^4$ からなる群から選択され；

R^4 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択されるか、場合によって、 R^4 および R^1 もしくは R^4 および R^2 は、そらが結合している原子と共に一緒になって、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環基を形成し；

W は、窒素および炭素からなる群から選択され；

W' は、窒素、炭素、酸素、硫黄、 $S(O)$ および $S(O)_2$ からなる群から選択され；

X は、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケノキシ、置換アルケノキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、シクロアルケノキシ、置換シクロアルケノキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシおよび $-NR''R''$ (ここで、各 R'' は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される) からなる群から選択され；

およびその鏡像異性体、立体異性体および薬学的に許容できる塩であり；

さらに式 I I I a および/または I I I b の化合物は、 IC_{50} により表されると、V L A-4 に対し約 $15 \mu M$ 以下の結合親和性を有する]。

【0318】

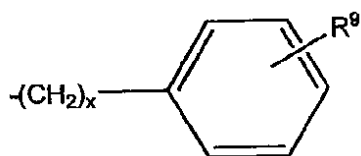
好ましくは、 R^3 は、 $-(CH_2)_x - Ar - R^9$ であり、ここで、 Ar は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールであり； R^9 は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、オキシチオカルボニルアミノ、チオアミジノ、チオカルボニルアミノ、アミノスルホニルアミノ、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニル、オキシスルホニルアミノおよびオキシスルホニルからなる群から選択され； x は、0 から 4 の整数である。 $R^{3'}$ は好ましくは、アルキルまたは水素であり；さらに好ましくは、 $R^{3'}$ は、水素である。

【0319】

さらに好ましくは、 R^3 は、式：

【0320】

【化67】



の基である

[上式中、 R^9 および x は、本明細書に定義の通りである]。好ましくは、 R^9 は、フェニル環に対してパラ位にあり； x は1から4の整数であり、さらに好ましくは x は、1 10
である。

【0321】

好ましい実施形態では、 R^9 は、 $-O-Z-NR^{11}R^{11'}$ および $-O-Z-R^{12}$ から選択され、ここで、 R^{11} および $R^{11'}$ は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環からなる群から選択され、 R^{11} および $R^{11'}$ は一緒になって、複素環または置換複素環を形成し、 R^{12} は、複素環および置換複素環からなる群から選択され、 Z は、 $-C(O)-$ および $-SO_2-$ からなる群から選択される。さらに好ましくは、 R^9 は、 $-OC(O)NR^{11}R^{11'}$ であり、ここで、 R^{11} および $R^{11'}$ は、本明細書に定義の通りである。 20

【0322】

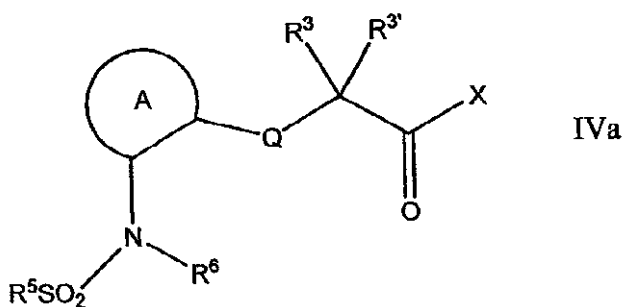
Z は好ましくは、 $-C(O)-$ である。好ましくは、 Q は、 $-NR^4-$ である。

【0323】

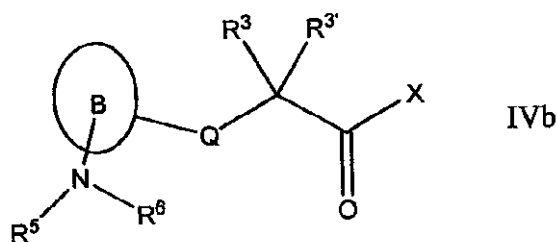
好ましい実施形態では、 RA を治療するためにメトトレキサートとの併用療法として利用することができる化合物は、下記の式 IV a および / または IV b により定義される。

【0324】

【化68】



30



40

[上式中、

R^3 、 $R^{3'}$ および X は、本明細書に定義の通りであり；

環 A および環 B は独立に、ヘテロアリール環に2個の窒素原子を有するヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール基を形成し；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル 50

、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールおよび $-SO_2R^{10}$ からなる群から選択され、ここで、 R^{10} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

または場合によって、 R^4 および環 A、 R^4 および R^5 、 R^4 および R^6 もしくは R^5 および R^6 のうちのいずれかは一緒になって、それらが結合している原子と共に、複素環または置換複素環を形成してよい；

およびその鏡像異性体、立体異性体および薬学的に許容できる塩であり；

ただし、環 B は、6-アミノまたは置換アミノピリミジン-4-イル基を形成しない]

10

【0325】

好ましくは、環 A は、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環；さらに好ましくは、ピリミジンまたはピラジン環を形成し；ここで、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていてもよい。

20

【0326】

好ましくは、環 B は、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1-オキソ-1, 2, 5-チアジアゾールまたは 1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール環；さらに好ましくは、ピリミジン、ピラジン、1-オキソ-1, 2, 5-チアジアゾールまたは 1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール環を形成し；ここで、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジン環は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていてもよい。

30

【0327】

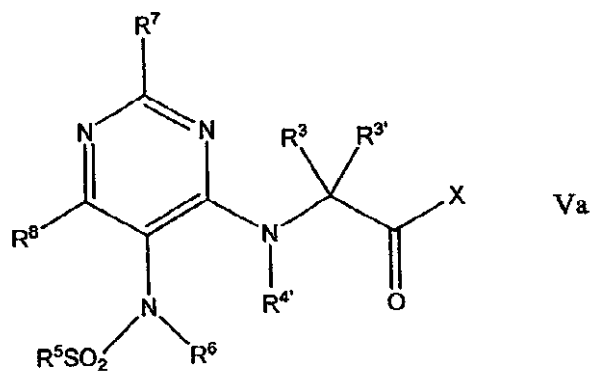
好ましくは、RA を治療するためのメトトレキセートとの併用療法で使用する化合物は、式 I Va により定義される化合物である。

【0328】

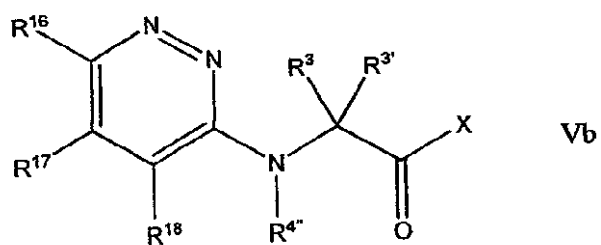
他の好ましい実施形態では、RA を治療するためのメトトレキセートとの併用療法で使用する化合物は、式 Va、Vb、Vc、Vd または Ve により定義される化合物である；

【0329】

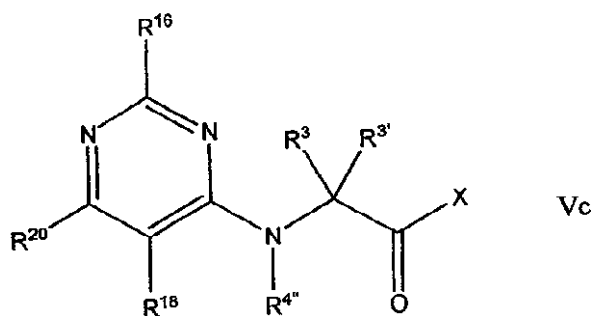
【化 6 9】



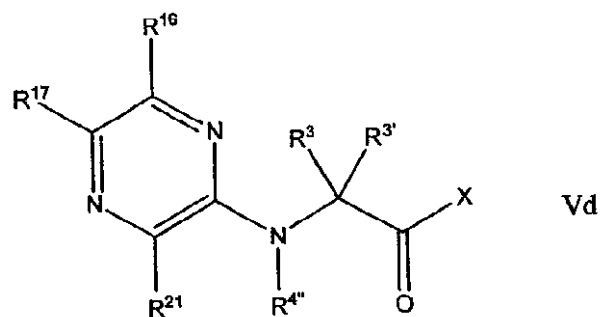
10



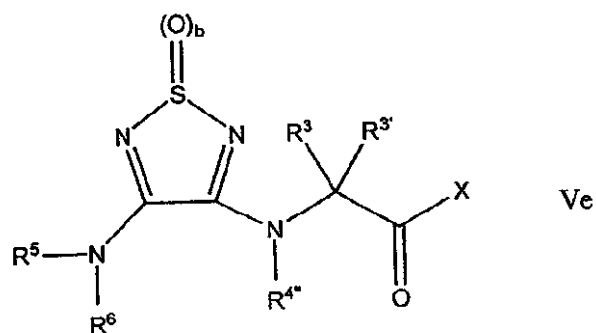
20



30



40



50

[上式中、

R³、R^{3'} および X は、本明細書に定義の通りであり；R^{4'} は、水素およびアルキルからなる群から選択されるか、場合によって、R^{4''} および R⁵、R^{4'} および R⁶、R⁵ および R⁶、R⁵ および R⁸ もしくは R⁶ および R⁸

のうちのいずれかは一緒になって、それらが結合している原子と共に、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される 1 から 3 個の付加的なヘテロ環原子を場合によって含有する複素環、置換複素環、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール基を形成し；

R^4 は、水素およびアルキルからなる群から選択され；

R^5 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールおよび $-SO_2R^{10}$ からなる群から選択され、ここで、 R^{10} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^7 および R^8 は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択され；

R^{16} および R^{17} は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択され；

R^{18} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され；

R^{20} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択され；

R^{21} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され；

b は、1 または 2 である；

およびその鏡像異性体、立体異性体および薬学的に許容できる塩である。

【0330】

好ましくは、RA を治療するためのメトトレキサートとの併用療法で使用する化合物は、式 Va、Vc または Vd の化合物である。

【0331】

好ましくは、式 Va、Vc または Vd の化合物中、

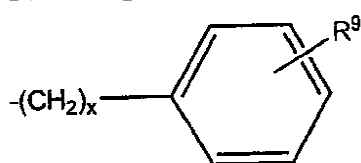
R^5 、 R^{18} および R^{21} は独立に、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され；

R^7 および R^{16} は独立に、アミノまたは置換アミノであり；

R^3 は、式：

【0332】

【化70】



の基であり

[上式中、 R^9 は、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノアシル、アミノカル

10

20

30

40

50

R^3 は、水素である。

【 0 3 3 3 】

【化 7 1】



10

20

式 V I a では、

式 V I b では、

30

さらに、式V I aまたはV I bの前記アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールまたは複素環基は、置換可能な環原子の所で、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、カルボキシル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 置換アルキル、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 置換アリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$

40

50

-ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{OSSO}_2-\text{NR}(\text{R})$ （ここで、各Rは独立に、水素またはアルキルである）、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2$ -置換複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}$ -アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}$ -置換アルキル、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}$ -アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}$ -置換アリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}$ -ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}$ -置換ヘテロアリール、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}$ -複素環、 $-\text{NRS}(\text{O})_2-\text{NR}$ -置換複素環（ここで、Rは、水素またはアルキルである）、 $-\text{N}[\text{S}(\text{O})_2-\text{R}']_2$ および $-\text{N}[\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}']_2$ （ここで、各R'は独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される）からなる群から選択される1～3個の置換基で場合によって置換されており；

R^{13} は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、Cy および $\text{Cy}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキルは、 R^a から独立に選択される1から4個の置換基で置換されていてもよく；Cyは、 R^b から独立に選択される1から4個の置換基で置換されていてもよく；

R^{14} は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニル、Cy、 $\text{Cy}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{Cy}-\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニルおよび $\text{Cy}-\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、フェニルおよび R^x から選択される1から4個の置換基で置換されていてもよく、Cyは、 R^y から独立に選択される1から4個の置換基で置換されていてもよく；または

R^{13} 、 R^{14} およびこれらに結合している原子と一緒に、N、OおよびSから選択される0～2個の付加的なヘテロ原子を含有する単環または二環を形成し；

R^{15} は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニル、アリール、 $\text{アリール}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、ヘテロアリール、 $\text{ヘテロアリール}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^x から選択される1から4個の置換基で置換されていてもよく、アリールおよびヘテロアリールは、 R^y から独立に選択される1から4個の置換基で置換されていてもよい；

R^{14} 、 R^{15} およびこれらが結合している炭素は、N、OおよびSから選択される0から2個のヘテロ原子を含有する3～7員の単環または二環を形成し；

R^a は、Cy および R^x から選択される基からなる群から選択され、ここで、Cyは、 R^c から独立に選択される1から4個の置換基で置換されていてもよく；

R^b は、 R^a 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニル、 $\text{アリール}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、ヘテロアリール $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールは、 R^c から独立に選択される基で置換されていてもよく；

R^c は、ハロゲン、 NO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、アリール、 $\text{アリール}-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、アリールオキシ、ヘテロアリール、 NR^fR^g 、 $\text{R}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ 、 $\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ および CN からなる群から選択され；

R^d および R^e は、水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ アルキニル、Cy および $\text{Cy}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルから独立に選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびCyは、 R^c から独立に選択される1から4個の置換基で置換されていてもよい；

R^d および R^e はそれらが結合している原子と一緒に、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される0～2個の付加的なヘテロ原子を含有する5～7員の複素環を形成し；

R^f および R^g は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 C_y および $C_y - C_1 \sim C_{10}$ アルキルから独立に選択され、ここで、 C_y は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルで置換されていてもよい； R^f および R^g はそれらが結合している炭素と共に、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子を含有する 5 から 7 員の環を形成し；

R^h は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、シアノ、アリール、アリール $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび $-SO_2 R^i$ からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^a から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、 R^b から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；

10

R^i は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルおよびアリールからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリールは、 R^c から独立に選択される 1 から 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

R^x は、 $-OR^d$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-S(O)_m R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)_2 OR^d$ 、 $-S(O)_m NR^d R^e$ 、 $-NR^d R^e$ 、 $-O(CR^f R^g)_n NR^d R^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-CO_2 R^d$ 、 $-CO_2 (CR^f R^g)_n CONR^d R^e$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^d R^e$ 、 $-NR^d C(O)R^e$ 、 $-OC(O)NR^d R^e$ 、 $-NR^d CO(O)R^e$ 、 $-NR^d CO(O)NR^d R^e$ 、 $-CR^d (N-OR^e)$ 、 CF_3 、オキソ、 $NR^d C(O)NR^d SO_2 R^i$ 、 $NR^d S(O)_m R^e$ 、 $-OS(O)_2 OR^d$ および $-OP(O)(OR^d)_2$ からなる群から選択され；

20

R^y は、 R^x 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヘテロアリール $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリールは、 R^x から独立に選択される 1 から 4 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよく；

C_y は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；

m は、1 から 2 の整数であり；

n は、1 から 10 の整数であり；

W は、炭素および窒素からなる群から選択され；

30

W' は、炭素、窒素、酸素、硫黄、 $S(O)$ および $S(O)_2$ からなる群から選択され；

X' は、 $-C(O)OR^d$ 、 $-P(O)(OR^d)(OR^e)$ 、 $-P(O)(R^d)(OR^e)$ 、 $-S(O)_m OR^d$ 、 $-C(O)NR^d R^h$ および -5 -テトラゾリルからなる群から選択される；

およびその鏡像異性体、立体異性体および薬学的に許容できる塩であり；

さらに、式 VIa および／または VIb の化合物は、 IC_{50} で表すと、 $15 \mu M$ 以下の $VLA-4$ に対する結合親和性を有する」。

【0334】

好ましくは、 R^1 および R^2 は、それらがそれぞれ結合している炭素原子および W と一緒になって、ヘテロアリール環中に 2 個の窒素原子を有するヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール基を形成する。場合によって、ヘテロアリール環は、酸素または硫黄などの他のヘテロ原子を含有しても良い。さらに好ましくは、 R^1 および R^2 は、それらがそれぞれ結合している炭素原子および W と一緒になって、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1-オキソ-1, 2, 5-チアジアゾールまたは 1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール環；さらに好ましくは、ピリミジン、ピラジン、1-オキソ-1, 2, 5-チアジアゾールまたは 1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール環を形成し；ここで、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1-オキソ-1, 2, 5-チアジアゾールまたは 1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール環は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ア

40

50

リール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択される 1 から 3 個の置換基で置換されていてもよい。

【0335】

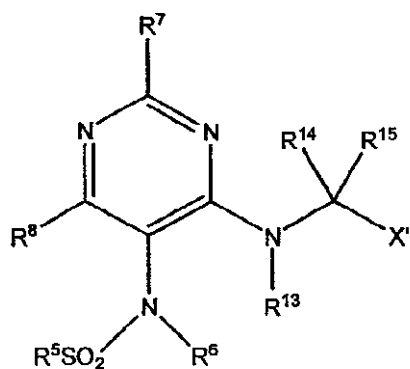
好ましくは、 X' は、 $-C(O)OR^d$ である。

【0336】

他の好ましい実施形態では、 RA を治療するためにメトトレキサートとの併用療法として使用することができる化合物は、式 $VI Ia$ 、 $VI Ib$ 、 $VI Ic$ 、 $VI Id$ または $VI Ie$ により定義される化合物である：

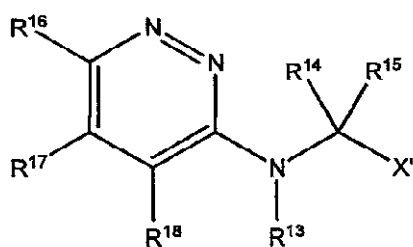
【0337】

【化 7 2】

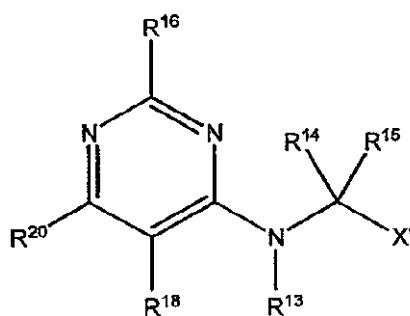


VIIa

10

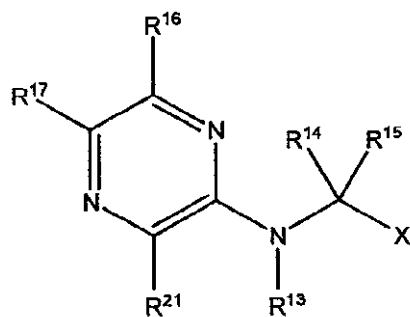


VIIb



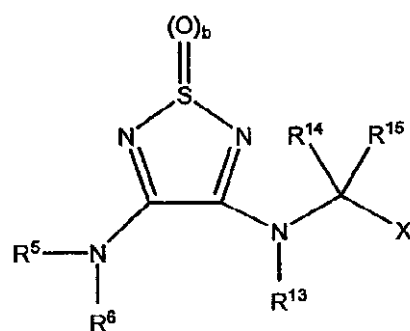
VIIc

20



VIId

30



VIIe

40

[上式中、

 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} および X' は、本明細書に定義の通りであり； R^5 は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル

50

、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールおよび $-SO_2R^{10}$ からなる群から選択され、ここで、 R^{10} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^7 および R^8 は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択され； 10

R^{16} および R^{17} は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択され；

R^{18} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され；

R^{20} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択され； 20

R^{21} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され；

b は、1 または 2 である]；

およびその鏡像異性体、立体異性体および薬学的に許容できる塩である。

【0338】

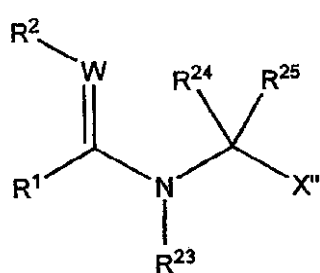
好ましくは、RA を治療するためにメトトレキセートとの併用療法として使用することができる化合物は、式 VII a、VII c または VII d の化合物である。

【0339】

他の実施形態では、RA を治療するためにメトトレキセートとの併用療法として使用することができる化合物は、式 VII I a および／または VII I b により定義される化合物である；

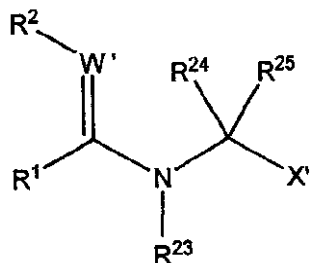
【0340】

【化73】



VIIIa

および



VIIIb

40

[上式中、

式 VII I a では、

R^1 および R^2 は、それらにそれぞれ結合している炭素原子および W と共に、アリール、シクロアルケニル、ヘテロアリールまたは複素環基中に少なくとも 5 個の原子を有し、 50

ヘテロアリールおよび複素環基の場合、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を場合によって含有するか、付加的に含有するアリール、シクロアルケニル、ヘテロアリールまたは複素環を形成し、ここで、ヘテロアリールまたは複素環基は、単環であり；

式 V I I I b では、

R^1 および R^2 は、それらにそれぞれ結合している炭素原子および W' と共に、シクロアルキル、シクロアルケニルまたは複素環基中に少なくとも 5 個の原子を有し、複素環基の場合、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される 1 から 3 個のヘテロ原子を場合によって含有するか、付加的に含有するシクロアルケニルまたは複素環を形成し、ここで、複素環基は、単環であり；

さらに、式 V I I I a または V I I I b の前記アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロアリールまたは複素環基は、置換可能な環原子の所で、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、チオカルボニルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミジノ、アルキルアミジノ、チオアミジノ、アミノアシル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールオキシアリール、置換アリールオキシアリール、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、カルボキシル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、グアニジノ、グアニジノスルホン、チオール、チオアルキル、置換チオアルキル、チオアリール、置換チオアリール、チオシクロアルキル、置換チオシクロアルキル、チオヘテロアリール、置換チオヘテロアリール、チオ複素環、置換チオ複素環、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、オキシカルボニルアミノ、オキシチオカルボニルアミノ、 $-OS(O)_2$ -アルキル、 $-OS(O)_2$ -置換アルキル、 $-OS(O)_2$ -アリール、 $-OS(O)_2$ -置換アリール、 $-OS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-OS(O)_2$ -複素環、 $-OS(O)_2$ -置換複素環、 $-OSO_2-NRR$ （ここで、各 R は独立に、水素またはアルキルである）、 $-NRS(O)_2$ -アルキル、 $-NRS(O)_2$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2$ -アリール、 $-NRS(O)_2$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2$ -複素環、 $-NRS(O)_2$ -置換複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アルキル、 $-NRS(O)_2-NR$ -アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換アリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換ヘテロアリール、 $-NRS(O)_2-NR$ -複素環、 $-NRS(O)_2-NR$ -置換複素環（ここで、R は、水素またはアルキルである）、 $-N[S(O)_2-R']_2$ および $-N[S(O)_2-NR']_2$ （ここで、各 R' は独立に、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択される）からなる群から選択される 1 ～ 3 個の置換基で場合によって置換されており；

$R^{2,3}$ は、水素、 R^a から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよび R^b から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよい C_y からなる群から選択され；

$R^{2,4}$ は、 $Ar^1-Ar^2-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $Ar^1-Ar^2-C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $Ar^1-Ar^2-C_2 \sim C_{10}$ アルキニル（ここで、 Ar^1 および Ar^2 は独立に、アリールまたはヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、 R^b から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^a から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく）；

$R^{2,5}$ は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール、アリール $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリール $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニルおよび

アルキニルは、 R^a から選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく、アリーールおよびヘテロアリーールは、 R^b から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；

R^a は、 Cy 、 $-OR^d$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-S(O)_m R^d$ 、 $-SR^d$ 、 $-S(O)_2 OR^d$ 、 $-S(O)_m NR^d R^e$ 、 $-NR^d R^e$ 、 $-O(CR^f R^g)_n NR^d R^e$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $-CO_2 R^d$ 、 $-CO_2 (CR^f R^g)_n CONR^d R^e$ 、 $-OC(O)R^d$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)NR^d R^e$ 、 $-NR^d C(O)R^e$ 、 $-OC(O)NR^d R^e$ 、 $-NR^d CO(O)R^e$ 、 $-NR^d CO(O)NR^d R^e$ 、 $-CR^d (N-OR^e)$ 、 CF_3 および $-OCF_3$ からなる群から選択され；

10

Cy は、 R^c から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；

R^b は、 R^a 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリーール $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヘテロアリーール $C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アリーール、ヘテロアリーールは、 R^c から独立に選択される基で置換されていてもよく；

R^c は、ハロゲン、アミノ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アリーール、アリーール $C_1 \sim C_4$ アルキル、ヒドロキシ、 CF_3 およびアリーールオキシからなる群から選択され；

R^d および R^e は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 Cy および $Cy C_1 \sim C_{10}$ アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび Cy は、 R^c から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよい； R^d および R^e は、それらが結合している原子と共に、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される 0 ～ 2 個の付加的なヘテロ原子を含む 5 から 7 員の複素環を形成し；

20

R^f および R^g は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 Cy および $Cy - C_1 \sim C_{10}$ アルキルから独立に選択されるか； R^f および R^g はそれらが結合している炭素と共に、酸素、硫黄および窒素から独立に選択される 0 ～ 2 個のヘテロ原子を含有する 5 から 7 員の環を形成し；

R^h は、水素、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、シアノ、アリーール、アリーール $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーール $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたは $-SO_2 R^i$ からなる群から選択され、

30

ここで、アルキル、アルケニルおよびアルキニルは、 R^a から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；アリーールおよびヘテロアリーールはそれぞれ、 R^b から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；

R^i は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニルおよびアリーールからなる群から選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリーールは、 R^c から独立に選択される 1 から 4 個の置換基で置換されていてもよく；

Cy は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールまたはヘテロアリーールであり；

40

X'' は、 $-C(O)OR^d$ 、 $-P(O)(OR^d)(OR^e)$ 、 $-P(O)(R^d)(OR^e)$ 、 $-S(O)_m OR^d$ 、 $-C(O)NR^d R^h$ および -5 - トラゾリルからなる群から選択され；

m は、1 から 2 の整数であり；

n は、1 から 10 の整数であり；

および、その鏡像異性体、立体異性体および薬学的に許容できる塩であり；

さらに、式 VI および VIa または VIb の化合物は、 IC_{50} で表すと、 $15 \mu M$ 以下の $VL A-4$ に対する結合親和性を有する]。

【0341】

好ましくは、 R^1 および R^2 は、それらがそれぞれ結合している炭素原子および W と一

50

緒になって、ヘテロアリール環中に2個の窒素原子を有するヘテロアリールまたは置換ヘテロアリール基を形成する。場合によって、ヘテロアリール環は、酸素または硫黄などの他のヘテロ原子を含有しても良い。さらに好ましくは、 R^1 および R^2 は、それらがそれぞれ結合している炭素原子およびWと一緒にあって、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1-オキソ-1, 2, 5-チアジアゾールまたは1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール環；さらに好ましくは、ピリミジン、ピラジン、1-オキソ-1, 2, 5-チアジアゾールまたは1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール環を形成し；ここで、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1-オキソ-1, 2, 5-チアジアゾールまたは1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール環は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択される1から3個の置換基で置換されていてもよい。

10

【0342】

好ましくは、 X'' は、 $-C(O)OR^d'$ である。

【0343】

好ましくは、 R^{24} は、 $-CH_2-Ar^2-Ar^1$ であり、 R^{25} は、水素である。

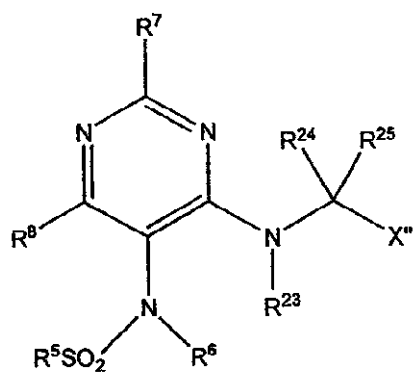
【0344】

他の好ましい実施形態では、RAを治療するためにメトトレキセートとの併用療法として使用することができる化合物は、式IXa、IXb、IXc、IXdまたはIXeにより定義される化合物である：

20

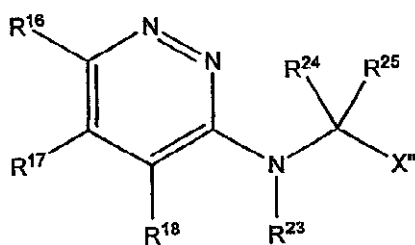
【0345】

【化 7 4】

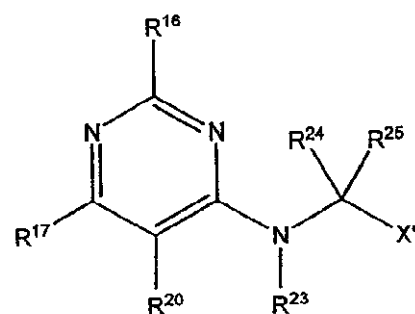


IXa

10

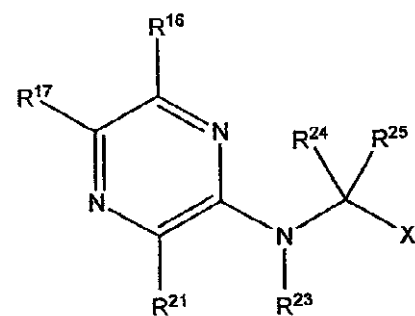


IXb



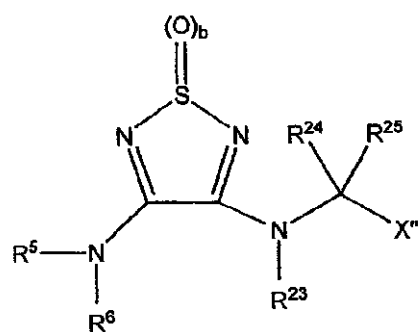
IXc

20



IXd

30



IXe

40

[上式中、

R²³、R²⁴、R²⁵ および X'' は、本明細書に定義の通りであり；R⁵ は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル

50

、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^6 は、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールおよび $-SO_2R^{10}$ からなる群から選択され、ここで、 R^{10} は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、複素環、置換複素環、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R^7 および R^8 は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アミノ、置換アミノ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択され； 10

R^{16} および R^{17} は独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択され；

R^{18} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され；

R^{20} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環およびハロゲンからなる群から選択され； 20

R^{21} は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され；

b は、1 または 2 である]；

およびその鏡像異性体、立体異性体および薬学的に許容できる塩である。

【0346】

好ましくは、RA を治療するためにメトトレキサートとの併用療法として使用することができる化合物は、式 IX a、IX c または IX d の化合物である。

【0347】

前記化合物において、X が $-OH$ またはその薬学的塩以外である場合、X は好ましくは、*in vivo* で変化して（例えば、加水分解、代謝など）、式中の X が $-OH$ またはその塩である化合物になる置換基である。したがって、適切な X 基は、加水分解またはその他によって *in vivo* で変化して、ヒドロキシル基または例えば、エステルを含む塩になる薬学的に許容できる基と認められるものである（X は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルコキシ、置換シクロアルコキシ、アルケノキシ、置換アルケノキシ、シクロアルケノキシ、置換シクロアルケノキシ、アリールオキシ、置換アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクロオキシ、置換ヘテロシクロオキシなどである）。 30

【0348】

他に定義のない限り、前記化合物中の R^3 および R^{15} は好ましくは、次の基での置換により生じるあらゆる可能な異性体から選択される： 40

- 4-メチルベンジル、
- 4-ヒドロキシベンジル、
- 4-メトキシベンジル、
- 4-tert-ブトキシベンジル、
- 4-ベンジルオキシベンジル、
- 4- $[\phi-CH(CH_3)O-]$ ベンジル、
- 4- $[\phi-CH(COOH)O-]$ ベンジル、
- 4- $[BocNHCH_2C(O)NH-]$ ベンジル、

- 4-クロロベンジル、
 4-[NH₂CH₂C(O)NH-]ベンジル、
 4-カルボキシベンジル、
 4-[CbzNHCH₂CH₂NH-]ベンジル、
 3-ヒドロキシ-4-(φ-OC(O)NH-)ベンジル、
 4-[HOOCCH₂CH₂C(O)NH-]ベンジル、
 ベンジル、
 4-[2'-カルボキシルフェノキシ-]ベンジル、
 4-[φ-C(O)NH-]ベンジル、
 3-カルボキシベンジル、
 4-ヨードベンジル、
 4-ヒドロキシ-3, 5-ジヨードベンジル、
 4-ヒドロキシ-3-ヨードベンジル、
 4-[2'-カルボキシフェニル-]ベンジル、
 φ-CH₂CH₂-,
 4-ニトロベンジル、
 2-カルボキシベンジル、
 4-[ジベンジルアミノ]-ベンジル、
 4-[(1'-シクロプロピルピペリジン-4'-イル)C(O)NH-]ベンジル、
 4[-NHC(O)CH₂NHBoc]ベンジル、
 4-カルボキシベンジル、
 4-ヒドロキシ-3-ニトロベンジル、
 4-[-NHC(O)CH(CH₃)NHBoc]ベンジル、
 4-NHC(O)CH(CH₂φ)NHBoc]ベンジル、
 イソブチル、
 メチル、
 4[(CH₃C(O)NH-]ベンジル、
 -CH₂-(3-インドリル)、
 n-ブチル、
 t-ブチル-OC(O)CH₂-,
 t-ブチル-OC(O)CH₂CH₂-,
 H₂NC(O)CH₂-,
 H₂NC(O)CH₂CH₂-,
 BocNH-(CH₂)₄-,
 t-ブチル-OC(O)-(CH₂)₂-,
 HOOCCH₂-,
 HOOC(CH₂)₂-,
 H₂N-(CH₂)₄-,
 イソプロピル、
 (1-ナフチル)-CH₂-,
 (2-ナフチル)-CH₂-,
 (2-チオフェニル)-CH₂-,
 (φ-CH₂-OC(O)NH-(CH₂)₄-,
 シクロヘキシル-CH₂-,
 ベンジルオキシ-CH₂-,
 HOCH₂-,
 5-(3-N-ベンジル)イミダゾリル-CH₂-,
 2-ピリジル-CH₂-,
 3-ピリジル-CH₂-,
 4-ピリジル-CH₂-,

10

20

30

40

50

- 5 - (3-N-メチル) イミダゾリル-CH₂ -、
 N-ベンジルピペリド-4-イル-CH₂ -、
 N-Boc-ピペリジン-4-イル-CH₂ -、
 N-(フェニル-カルボニル) ピペリジン-4-イル-CH₂ -、
 H₃CSCCH₂CH₂ -、
 1-N-ベンジルイミダゾール-4-イル-CH₂ -、
 イソプロピル-C(O)NH-(CH₂)₄ -、
 イソブチル-C(O)NH-(CH₂)₄ -、
 フェニル-C(O)NH-(CH₂)₄ -、
 ベンジル-C(O)NH-(CH₂)₄ -、
 アリール-C(O)NH-(CH₂)₄ -、
 4-(3-N-メチルイミダゾリル)-CH₂ -、
 4-イミダゾリル、
 4-[(CH₃)₂NCH₂CH₂CH₂-O-] ベンジル、
 4-[(ベンジル)₂N-] -ベンジル、
 4-アミノベンジル、
 アリールオキシ-C(O)NH(CH₂)₄ -、
 アリールオキシ-C(O)NH(CH₂)₃ -、
 アリールオキシ-C(O)NH(CH₂)₂ -、
 NH₂C(O)CH₂ -、
 φ-CH=、
 2-ピリジル-C(O)NH-(CH₂)₄ -、
 4-メチルピリド-3-イル-C(O)NH(CH₂)₄ -、
 3-メチルチエン-2-イル-C(O)NH-(CH₂)₄ -、
 2-ピロリル-C(O)NH-(CH₂)₄ -、
 2-フラニル-C(O)NH-(CH₂)₄ -、
 4-メチルフェニル-SO₂-N(CH₃)CH₂C(O)NH(CH₂)₄ -、
 4-[シクロペンチルアセチルエニル] -ベンジル、
 4-[NHC(O)-(N-Boc)ピロリジン-2-イル)] -ベンジル、
 1-N-メチルイミダゾール-4-イル-CH₂ -、
 1-N-メチルイミダゾール-5-イル-CH₂ -、
 イミダゾール-5-イル-CH₂ -、
 6-メチルピリド-3-イル-C(O)NH-(CH₂)₄ -、
 4-[2'-カルボキシメチルフェニル] -ベンジル、
 4-[-NHC(O)NHCH₂CH₂CH₂-φ] -ベンジル、
 4-[-NHC(O)NHCH₂CH₂-φ] -ベンジル、
 -CH₂C(O)NH(CH₂)₄φ、
 4-[φ(CH₂)₄O-] -ベンジル、
 4-[-C≡C-φ-4'φ] -ベンジル、
 4-[-C≡C-CH₂-O-S(O)₂-4'-CH₃-φ] -ベンジル、
 4-[-C≡C-CH₂NHC(O)NH₂] -ベンジル、
 4-[-C≡C-CH₂-O-4'-COOCH₂CH₃-φ] -ベンジル、
 4-[-C≡C-CH(NH₂)-シクロヘキシル] -ベンジル、
 -(CH₂)₄NHC(O)CH₂-3-インドリル、
 -(CH₂)₄NHC(O)CH₂CH₂-3-インドリル、
 -(CH₂)₄NHC(O)-3-(5-メトキシインドリル)、
 -(CH₂)₄NHC(O)-3-(1-メチルインドリル)、
 -(CH₂)₄NHC(O)-4-(-SO₂(CH₃)-φ)、
 -(CH₂)₄NHC(O)-4-(C(O)CH₃)フェニル、
 -(CH₂)₄NHC(O)-4-フルオロフェニル、

10

20

30

40

50

- (CH₂)₄ NHC(O)CH₂O-4-フルオロフェニル、
 4-[-C≡C-(2-ピリジル)]ベンジル、
 4-[-C≡C-CH₂-O-フェニル]ベンジル、
 4-[-C≡C-CH₂OCH₃]ベンジル、
 4-[-C≡C-(3-ヒドロキシフェニル)]ベンジル、
 4-[-C≡C-CH₂-O-4'-(-C(O)OC₂H₅)フェニル]ベンジル、
 4-[-C≡C-CH₂CH(C(O)OCH₃)₂]ベンジル、
 4-[-C≡C-CH₂NH-(4,5-ジヒドロ-4-オキソ-5-フェニル-オキサゾール-2-イル)、
 3-アミノベンジル、
 4-[-C≡C-CH₂CH(NHC(O)CH₃)C(O)OH]-ベンジル、
 -CH₂C(O)NHCH(CH₃)φ、
 -CH₂C(O)NHCH₂-(4-ジメチルアミノ)-φ、
 -CH₂C(O)NHCH₂-4-ニトロフェニル、
 -CH₂CH₂C(O)N-(CH₃)CH₂-φ、
 -CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂-(N-メチル)-2-ピロリル、
 -CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃、
 -CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂-3-インドリル、
 -CH₂C(O)N-(CH₃)CH₂フェニル、
 -CH₂C(O)NH(CH₂)₂-(N-メチル)-2-ピロリル、
 -CH₂C(O)NHCH₂CH₂CH₂CH₃、
 -CH₂C(O)NHCH₂CH₂-3-インドリル、
 -(CH₂)₂C(O)NHCH(CH₃)φ、
 -(CH₂)₂C(O)NHCH₂-4-ジメチルアミノフェニル、
 -(CH₂)₂C(O)NHCH₂-4-ニトロフェニル、
 -CH₂C(O)NH-4-[NHC(O)CH₃-フェニル]、
 -CH₂C(O)NH-4-ピリジル、
 -CH₂C(O)NH-4-[ジメチルアミノフェニル]、
 -CH₂C(O)NH-3-メトキシフェニル、
 -CH₂CH₂C(O)NH-4-クロロフェニル、
 -CH₂CH₂C(O)NH-2-ピリジル、
 -CH₂CH₂C(O)NH-4-メトキシフェニル、
 -CH₂CH₂C(O)NH-3-ピリジル、
 4-[(CH₃)₂NCH₂CH₂O-]ベンジル、
 -(CH₂)₃NHC(NH)NH-SO₂-4-メチルフェニル、
 4-[(CH₃)₂NCH₂CH₂O-]ベンジル、
 -(CH₂)₄NHC(O)NHCH₂CH₃、
 -(CH₂)₄NHC(O)NH-フェニル、
 -(CH₂)₄NHC(O)NH-4-メトキシフェニル、
 4-[4'-ピリジル-C(O)NH-]ベンジル、
 4-[3'-ピリジル-C(O)NH-]ベンジル、
 4-[-NHC(O)NH-3'-メチルフェニル]ベンジル、
 4-[NHC(O)CH₂NHC(O)NH-3'-メチルフェニル]ベンジル、
 4-[-NHC(O)-(2',3'-ジヒドロインドール-2-イル)]ベンジル、
 4-[-NHC(O)-(2',3'-ジヒドロ-N-Boc-インドール-2-イル)]
]ベンジル、
 p-[-OCH₂CH₂-1'-(4'-ピリジニル)-ピペラジニル]ベンジル、
 4-[-OCH₂CH₂-(1'-ピペリジニル)ベンジル、
 4-[-OCH₂CH₂-(1'-ピロリジニル)]ベンジル、
 4-[-OCH₂CH₂CH₂-(1'-ピペリジニル)]ベンジル、

10

20

30

40

50

- $-\text{CH}_2 - 3 - (1, 2, 4\text{-トリアゾリル})$ 、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 - 4 - (3'\text{-クロロフェニル}) - \text{ピペラジン} - 1\text{-イル}]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N} - (\phi) \text{CH}_2\text{CH}_3]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2 - 3' - (\text{N-Boc}) - \text{ピペリジニル}]$ ベンジル、
 $4 - [\text{ジ-n-ペンチルアミノ}]$ ベンジル、
 $4 - [\text{n-ペンチルアミノ}]$ ベンジル、
 $4 - [\text{ジ-イソ-プロピルアミノ} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} -]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2 - (\text{N-モルホリニル})]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{O} - (3' - (\text{N-Boc}) - \text{ピペリジニル})]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{NHBoc})\text{CH}_2\text{シクロヘキシル}]$ ベンジル、
 $p - [\text{OCH}_2\text{CH}_2 - (\text{N-ピペリジニル})]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 - (4\text{-m-クロロフェニル}) - \text{ピペラジン} - 1\text{-イル}]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2 - (\text{N-ホモピペリジニル})]$ ベンジル、
 $4 - [\text{NHC}(\text{O}) - 3' - (\text{N-Boc}) - \text{ピペリジニル}]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N} - (\text{ベンジル})_2]$ ベンジル、
 $-\text{CH}_2 - 2\text{-チアゾリル}$ 、
 3-ヒドロキシベンジル 、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} - (\text{CH}_3)_2]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_2 - (\text{N-モルホリノ})]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$ ベンジル、
 $4 - [\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{NH} -]$ ベンジル、
 $4 - [\text{N-n-ブチル}, \text{N-n-ペンチルアミノ} -]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{NHC}(\text{O}) - 4' - \text{ピペリジニル}]$ ベンジル、
 $4 - [\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{NHBoc})(\text{CH}_2)_4\text{NHCbz}]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{NHC}(\text{O}) - (1', 2', 3', 4'\text{-テトラヒドロ-N-Boc-イソキノリン} - 1'\text{-イル})]$ ベンジル、
 $p - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 - 1' - (4'\text{-メチル}) - \text{ピペラジニル}]$ ベンジル、
 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH-Boc}$ 、
 $3 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2]$ ベンジル、
 $3 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2 - (1' - \text{ピロリジニル})]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} - (\text{CH}_3)]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 - (\text{N-モルホリノ})]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{CH}_2 - (\text{N-モルホリノ})]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{NHCH}_2 - (4'\text{-クロロフェニル})]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{NHC}(\text{O})\text{NH} - (4'\text{-シアノフェニル})]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{COOH}]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{OCH}_2\text{COO-t-ブチル}]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{NHC}(\text{O}) - 5'\text{-フルオロインドール} - 2\text{-イル}]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{NHC}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_2 - 1\text{-ピペリジニル}]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{N} - (\text{SO}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3 - \text{N}(\text{CH}_3)_2]$ ベンジル、
 $4 - [\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\phi)\text{NHCbz}]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CF}_3]$ ベンジル、
 $3 - [-\text{O} - (\text{N-メチルピペリジン} - 4'\text{-イル})]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2]$ ベンジル、
 $4 - [\text{NHSO}_2 - \text{CH}_2\text{Cl}]$ ベンジル、
 $4 - [-\text{NHC}(\text{O}) - (1', 2', 3, 4'\text{-テトラヒドロイソキノリン} - 2'\text{-イル})]$

-] ベンジル、
 4 - [-NHC (S) NH (CH₂)₃ -N-モルホリノ] ベンジル、
 4 - [-NHC (O) CH (CH₂ CH₂ CH₂ CH₂ NH₂) NH B o c] ベンジル
 、
 4 - [-C (O) NH₂] ベンジル、
 4 - [-NHC (O) NH-3'-メトキシフェニル] ベンジル、
 4 - [-OCH₂ CH₂ -インドール-3'-イル] ベンジル、
 4 - [-OCH₂ C (O) NH-ベンジル] ベンジル、
 4 - [-OCH₂ C (O) O-ベンジル] ベンジル、
 4 - [-OCH₂ C (O) OH] ベンジル、
 4 - [-OCH₂ -2'-(4', 5'-ジヒドロ) イミダゾリル] ベンジル、
 -CH₂ C (O) NHCH₂ - (4-ジメチルアミノ) フェニル、
 -CH₂ C (O) NHCH₂ - (4-ジメチルアミノ) フェニル、
 4 - [-NHC (O) -L-2'-ピロリジニル-N-SO₂ -4'-メチルフェニル]
 ベンジル、
 4 - [-NHC (O) NHCH₂ CH₂ CH₃] ベンジル、
 4 - アミノベンジル] ベンジル、
 4 - [-OCH₂ CH₂ -1-(4-ヒドロキシ-4-(3-メトキシピロール-2-
 イル) -ピペラジニル] ベンジル、
 4 - [-O-(N-メチルピペリジン-4'-イル)] ベンジル、
 3-メトキシベンジル、
 4 - [-NHC (O) -ピペリジン-3'-イル] ベンジル、
 4 - [-NHC (O) -ピリジン-2'-イル] ベンジル、
 4 - [-NHCH₂ - (4'-クロロフェニル)] ベンジル、
 4 - [-NHC (O) - (N-(4'-CH₃ -φ-SO₂) -L-ピロリジン-2'-
 イル)] ベンジル、
 4 - [-NHC (O) NHCH₂ CH₂ -φ] ベンジル、
 4 - [-OCH₂ C (O) NH₂] ベンジル、
 4 - [-OCH₂ C (O) NH-t-ブチル] ベンジル、
 4 - [-OCH₂ CH₂ -1-(4-ヒドロキシ-4-フェニル) ピペリジニル] ベン
 ジル、
 4 - [-NH SO₂ -CH=CH₂] ベンジル、
 4 - [-NH SO₂ -CH₂ CH₂ Cl] ベンジル、
 -CH₂ C (O) NHCH₂ CH₂ N-(CH₃)₂、
 4 - [(1'-Cbz-ピペリジン-4'-イル) C (O) NH] ベンジル、
 4 - [(1'-Bocピペリジン-4'-イル) C (O) NH-] ベンジル、
 4 - [(2'-プロモフェニル) C (O) NH-] ベンジル、
 4 - [-NHC (O) -ピリジン-4'-イル] ベンジル、
 4 - [(4'-(CH₃)₂ NC (O) O-) フェニル) -C (O) NH-] ベンジル、
 4 - [-NHC (O) -1'-メチルピペリジン-4'-イル-] ベンジル、
 4 - (ジメチルアミノ) ベンジル、
 4 - [NHC (O) - (1'-N-Boc) -ピペリジン-2'-イル] ベンジル、
 3 - [-NHC (O) -ピリジン-4'-イル] ベンジル、
 4 - [(tert-ブチル-O (O) CCH₂ -O-ベンジル) -NH-] ベンジル、
 [BocNHCH₂ C (O) NH-] ブチル、
 4 - ベンジルベンジル、
 2 - ヒドロキシエチル、
 4 - [(Et)₂ NCH₂ CH₂ CH₂ NHC (S) NH-] ベンジル、
 4 [(1'-Boc-4'-ヒドロキシピロリジン-2'-イル) C (O) NH-] ベン
 ジル、

10

20

30

40

50

- 4 - [ϕ CH₂CH₂CH₂NHC(S)NH-] ベンジル、
 4 - [(ペルヒドロインドリン-2'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 2 - [4-ヒドロキシ-4-(3-メトキシチエン-2-イル)ピペリジン-1-イル] エチル、
 4 - [(1'-Boc-ペルヒドロインドリン-2'-イル)-C(O)NH-] ベンジル、
 4 - [N-3-メチルブチル-N-トリフルオロメタンスルホニル) アミノ] ベンジル、
 4 - [N-ビニルスルホニル) アミノ] ベンジル、
 4 - [2-(2-アザビシクロ [3. 2. 2] オクタン-2-イル) エチル-O-] ベ 10
 ンジル、
 4 - [4'-ヒドロキシピロリジン-2'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 4 - (ϕ NHC(S)NH) ベンジル、
 4 - (EtNHC(S)NH) ベンジル、
 4 - (ϕ CH₂NHC(S)NH) ベンジル、
 3 - [(1'-Boc-ピペリジン-2'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 3 - [ピペリジン-2'-イル-C(O)NH-] ベンジル、
 4 - [(3'-Boc-チアゾリジン-4'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 4 - (ピリジン-3'-イル-NHC(S)NH) ベンジル、
 4 - (CH₃NHC(S)NH) ベンジル、 20
 4 - (H₂NCH₂CH₂CH₂C(O)NH) ベンジル、
 4 - (BocHNCH₂CH₂CH₂C(O)NH) ベンジル、
 4 - (ピリジン-4'-イル-CH₂NH) ベンジル、
 4 - [(N, N-ジ(4-N, N-ジメチルアミノ) ベンジル) アミノ] ベンジル、
 4 - [(1-Cbz-ピペリジン-4-イル)C(O)NH-] ブチル、
 4 - [ϕ CH₂OCH₂(BocHN)CHC(O)NH] ベンジル、
 4 - [(ピペリジン-4'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 4 - [(ピロリジン-2'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 4 - (ピリジン-3'-イル-C(O)NH) ブチル、
 4 - (ピリジン-4'-イル-C(O)NH) ブチル、 30
 4 - (ピリジン-3'-イル-C(O)NH) ベンジル、
 4 - [CH₃NHCH₂CH₂CH₂C(O)NH-] ベンジル、
 4 - [CH₃N-(Boc)CH₂CH₂CH₂C(O)NH-] ベンジル、
 4 - (アミノメチル) ベンジル、
 4 - [ϕ CH₂OCH₂(H₂N)CHC(O)NH] ベンジル、
 4 - [(1', 4'-ジ(Boc)ピペラジン-2'-イル)-C(O)NH-] ベンジ 40
 ル、
 4 - [(ピペラジン-2'-イル)-C(O)NH-] ベンジル、
 4 - [(N-トルエンスルホニルピロリジン-2'-イル)C(O)NH-] ブチル、
 4 - [-NHC(O)-4'-ピペリジニル] ブチル、
 4 - [-NHC(O)-1'-N-Boc-ピペリジン-2'-イル] ベンジル、
 4 - [-NHC(O)-ピペリジン-2'-イル] ベンジル、
 4 - [(1'-N-Boc-2', 3'-ジヒドロインドリン-2'-イル)-C(O)N 50
 H] ベンジル、
 4 - (ピリジン-3'-イル-CH₂NH) ベンジル、
 4 - [(ピペリジン-1'-イル)C(O)CH₂-O-] ベンジル、
 4 - [(CH₃)₂CH)₂NC(O)CH₂-O-] ベンジル、
 4 - [HO(O)C(Cbz-NH)CHCH₂CH₂-C(O)NH-] ベンジル、
 4 - [ϕ CH₂O(O)C(Cbz-NH)CHCH₂CH₂-C(O)NH-] ベン 50
 ジル、

- 4-[-NHC(O)-2'-メトキシフェニル] ベンジル、
 4-[(ピラジン-2'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 4-[HO(O)C(NH₂)CHCH₂CH₂-C(O)NH-] ベンジル、
 4-(2'-ホルミル-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロイソキノリン-3'-イル-CH₂NH-) ベンジル、
 N-Cbz-NHCH₂-,
 4-[(4'-メチルピペラジン-1'-イル)C(O)O-] ベンジル、
 4-[CH₃(N-Boc)NCH₂C(O)NH-] ベンジル、
 4-[-NHC(O)-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-N-Boc-イソキノリン-3'-イル)-] ベンジル、
 4-[CH₃NHCH₂C(O)NH-] ベンジル、
 (CH₃)₂NC(O)CH₂-,
 4-(N-メチルアセトアミド) ベンジル、
 4-(1', 2', 3', 4'-テトラヒドロイソキノリン-3'-イル-CH₂NH-) ベンジル、
 4-[(CH₃)₂NHCH₂C(O)NH-] ベンジル、
 (1-トルエンスルホニルイミジゾール-4-イル)メチル、
 4-[(1'-Boc-ピペリジン-4'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 4-トリフルオロメチルベンジル、
 4-[(2'-ブロモフェニル)C(O)NH-] ベンジル、
 4-[(CH₃)₂NC(O)NH-] ベンジル、
 4-[CH₃OC(O)NH-] ベンジル、
 4-[(CH₃)₂NC(O)O-] ベンジル、
 4-[(CH₃)₂NC(O)N-(CH₃)-] ベンジル、
 4-[CH₃OC(O)N(CH₃)-] ベンジル、
 4-(N-メチルトリフルオロアセトアミド) ベンジル、
 4-[(1'-メトキシカルボニルピペリジン-4'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 、
 4-[(4'-フェニルピペリジン-4'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 4-[(4'-フェニル-1'-Boc-ピペリジン-4'-イル)-C(O)NH-] ベンジル、
 4-[(ピペリジン-4'-イル)C(O)O-] ベンジル、
 4-[(1'-メチルピペリジン-4'-イル)-O-] ベンジル、
 4-[(1'-メチルピペリジン-4'-イル)C(O)O-] ベンジル、
 4-[(4'-メチルピペラジン-1'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 3-[(CH₃)₂NC(O)O-] ベンジル、
 4-[(4'-フェニル-1'-Boc-ピペリジン-4'-イル)-C(O)O-] ベンジル、
 4-(N-トルエンスルホニルアミノ) ベンジル、
 4-[(CH₃)₃CC(O)NH-] ベンジル、
 4-[(モルホリン-4'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 4-[(CH₃CH₂)₂NC(O)NH-] ベンジル、
 4-[-C(O)NH-(4'-ピペリジニル)] ベンジル、
 4-[(2'-トリフルオロメチルフェニル)C(O)NH-] ベンジル、
 4-[(2'-メチルフェニル)C(O)NH-] ベンジル、
 4-[(CH₃)₂NS(O)₂O-] ベンジル、
 4-[(ピロリジン-2'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 4-[-NHC(O)-ピペリジン-1'-イル] ベンジル、
 4-[(チオモルホリン-4'-イル)C(O)NH-] ベンジル、
 4-[(チオモルホリン-4'-イルスルホン)-C(O)NH-] ベンジル、

10

20

30

40

50

- 4-[(モルホリン-4'-イル)C(O)O-]ベンジル、
 3-ニトロ-4-(CH₃OC(O)CH₂O-)ベンジル、
 (2-ベンゾキサゾリノン-6-イル)メチル-、
 (2H-1, 4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン-7-イル)メチル-、
 4-[(CH₃)₂NS(O)₂NH-]ベンジル、
 4-[(CH₃)₂NS(O)₂N(CH₃)-]ベンジル、
 4-[(チオモルホリン-4'-イル)C(O)O-]ベンジル、
 4-[(チオモルホリン-4'-イルスルホン)-C(O)O-]ベンジル、
 4-[(ピペリジン-1'-イル)C(O)O-]ベンジル、
 4-[(ピロリジン-1'-イル)C(O)O-]ベンジル、
 4-[(4'-メチルピペラジン-1'-イル)C(O)O-]ベンジル、
 4-[(2'-メチルピロリジン-1'-イル)-、
 (ピリジン-4-イル)メチル-、
 4-[(ピペラジン-4'-イル)-C(O)O-]ベンジル、
 4-[(1'-Boc-ピペラジン-4'-イル)-C(O)O-]ベンジル、
 4-[(4'-アセチルピペラジン-1'-イル)C(O)O-]ベンジル、
 p-[(4'-メタンスルホニルピペラジン-1'-イル)-ベンジル、
 3-ニトロ-4-[(モルホリン-4'-イル)-C(O)O-]ベンジル、
 4-{[(CH₃)₂NC(S)]₂N-}ベンジル、
 N-Boc-2-アミノエチル-、
 4-[(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル、
 4-[(CH₃)₂NS(O)₂-]ベンジル、
 4-(イミダゾリド-2'-オン-1'-イル)ベンジル、
 4-[(ピペリジン-1'-イル)C(O)O-]ベンジル、
 1-N-ベンジル-イミダゾール-4-イル-CH₂-、
 3, 4-ジオキシエチレンベンジル(i. e., 3, 4-エチレンジオキシベンジル)
 、
 3, 4-ジオキシメチレンベンジル(i. e., 3, 4-メチレンジオキシベンジル)
 、
 4-[-N(SO₂)(CH₃)CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂]ベンジル、
 4-(3'-ホルミルイミダゾリド-2'-オン-1'-イル)ベンジル、
 4-[NHC(O)CH(CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂)NHBoc]ベンジル、
 [2'-[4"-ヒドロキシ-4"- (3"'-メトキシthien-2"'-イル)
 ピペリジン-2"-イル]エトキシ]ベンジル、および
 p-[(CH₃)₂NCH₂CH₂N(CH₃)C(O)O-]ベンジル。

【0349】

好ましくは、前記化合物中のR⁵は、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、複素環、置換複素環、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される。さらに好ましくは、R⁵は、4-メチルフェニル、メチル、ベンジル、n-ブチル、n-ヘキシル、4-クロロフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、4-メトキシフェニル、フェニル、2, 4, 6-トリメチルフェニル、2-(メトキシカルボニル)フェニル、2-カルボキシフェニル、3, 5-ジクロロフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3, 4-ジクロロフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、4-(CH₃C(O)NH-)フェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-シアノフェニル、イソプロピル、3, 5-ジ-(トリフルオロメチル)フェニル、4-t-ブチルフェニル、4-t-ブトキシフェニル、4-ニトロフェニル、2-チエニル、1-N-メチル-3-メチル-5-クロロピラゾール-4-イル、フェネチル、1-N-メチルイミダゾール-4-イル、4-プロモフェニル、4-アミジノフェニル、4-メチルアミジノフェニル、4-[CH₃SC(=NH)]フェニル、5-クロロ-2-チエニル、2, 5-ジクロロ-4-チエニル、1-N-メチル-4-ピラゾールイル、2-チアゾリル、5-メチル-1、

3, 4-チアジアゾール-2-イル、4-[H₂NC(S)]フェニル、4-アミノフェニル、4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-2-イル、4-(3'-ジメチルアミノ-n-プロポキシ)フェニル、および1-メチルピラゾール-4-イルからなる群から選択される。

【0350】

好ましくは、前記化合物中のR^{1 3}は、水素またはC₁～C₆アルキルから選択され；さらに好ましくは、水素またはC₁～C₃アルキル；一層好ましくは、水素またはメチルから選択される。

【0351】

好ましい実施形態では、前記化合物中、R^{1 4}は好ましくは、水素であり、R^{1 5}は好ましくは、C₁～C₁₀アルキルまたはCy-C₁～C₁₀アルキルであり、ここで、アルキルは、フェニルおよびR^xから選択される1から4個の置換基で置換されていてもよく、Cyは、R^yから独立に選択される1から4個の置換基で置換されていてもよい、またはR^{1 4}およびR^{1 5}ならびにそれらに結合している炭素と一緒に、3～7員の単環式または二環式の炭素のみからなる環を形成する。R^{1 5}では、Cyは好ましくは、アリール、さらに好ましくはフェニルである。好ましい実施形態では、R^{1 5}は、フェニル-C₁～C₃アルキルであり、ここで、フェニルは、R^yから選択される1または2個の置換基で置換されていてもよい。R^{1 4}およびR^{1 5}に関する付加的な好ましい実施形態は、そのまま参照により本明細書に援用される国際公開98/53814号に開示されている。

10

20

【0352】

前記化合物の好ましい実施形態では、R^{1 6}は、置換アミノであり；R^{1 7}および／またはR^{2 0}は、水素であり；R^{1 8}および／またはR^{2 1}は、アルキル、置換アルキル、アリールまたは置換アリールである。

【0353】

好ましい実施形態では、前記化合物中のR^{2 3}は、水素である。好ましくは、前記化合物中のR^{2 4}は、Ar¹-Ar²-C₁～C₁₀アルキルであり、ここで、Ar¹およびAr²は、R^bから独立に選択される1から4個の基で置換されていてもよく、R^{2 5}は、水素である。さらに好ましくは、R^{2 4}は、Ar¹-Ar²-C₁～C₃アルキルであり、ここで、Ar¹およびAr²は、R^bから独立に選択される1から4個の基で置換されていてもよく；一層好ましくは、R^{2 4}は、-CH₂-Ar²-Ar¹であり、R^{2 5}は、水素である。付加的な好ましい実施形態は、そのまま参照により本明細書に援用される国際公開第98/53817号に開示されている。

30

【0354】

好ましくは、R³およびR^{3'}もしくはR^{1 4}およびR^{1 5}もしくはR^{2 4}およびR^{2 5}は、L-アミノ酸または他の同様の構造の出発物質に由来する。もしくは、ラセミ混合物を使用することができる。

【0355】

好ましくは、前記化合物中のxは、1から4の整数である。

40

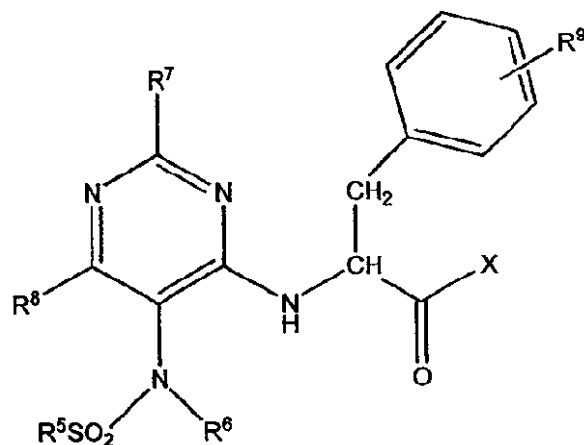
【0356】

好ましい化合物には、下記の表3～6に記載のものが含まれる。

【0357】

【表 3】

表 3



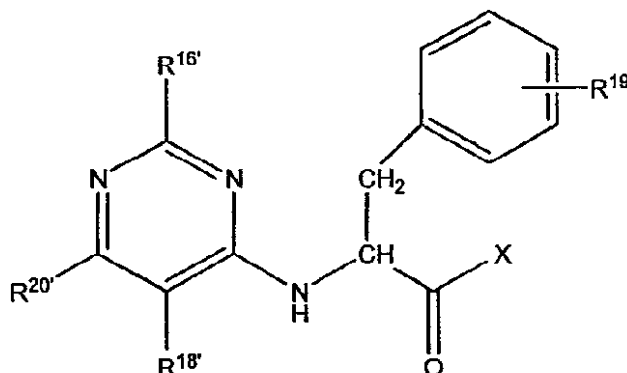
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	X
4-CH ₃ -Ph-	H-	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OC(CH ₃) ₃
4-CH ₃ -Ph-	H-	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
4-CH ₃ -Ph-	CH ₃ -	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OC(CH ₃) ₃
4-CH ₃ -Ph-	CH ₃ -	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
4-CH ₃ -Ph-	4-CH ₃ -Ph-	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
1-CH ₃ - ピラゾール-4- イル-	CH ₃ -	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
4-CH ₃ -Ph-	CH ₃ -	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OCH(CH ₃) ₂
3-ピリジル-	CH ₃ -	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OC(CH ₃) ₃
1-(n-C ₄ H ₉)- ピラゾール-4- イル-	CH ₃ -	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OC(CH ₃) ₃
4-CH ₃ -Ph-	CH ₃ -	H-	H-	H-	-OH
1-(n-C ₄ H ₉)- ピラゾール-4- イル-	CH ₃ -	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
3-ピリジル-	CH ₃ -	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
4-CH ₃ -Ph-	CH ₃ -	(CH ₃) ₂ N-	H-	H-	-OH
1-CH ₃ - ピラゾール-4- イル-	CH ₃ -	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OCH(CH ₃) ₂
3-ピリジル-	CH ₃ -	H-	H-	4-(1-CH ₃ -ピペラジン- 4-イル)C(O)O-	-OCH(CH ₃) ₂
3-ピリジル-	CH ₃ -	H-	H-	4-(1-CH ₃ -ピペラジン- 4-イル)C(O)O-	-OC(CH ₃) ₃
3-ピリジル-	CH ₃ -	H-	H-	4-(1-CH ₃ -ピペラジン- 4-イル)C(O)O-	-OH

Ph=フェニル

【 0 3 5 8 】

【表 4 - 1】

表 4



R ^{16'}	R ^{20'}	R ^{18'}	R ¹⁹	X
Cl-	H-	NO ₂ -	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	PhCH ₂ O-	H-	-OH
H-	H-	PhCH ₂ O-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	3-NO ₂ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	3-ピリジル-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	2-PhCH ₂ CH ₂ -	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	(CH ₃) ₂ NC(O)- (CH ₂) ₂ -	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	Ph-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	2- CF ₃ -Ph-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	2- HO CH ₂ Ph-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	CF ₃ CH ₂ -	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	PhCH ₂ -	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OCH(CH ₃) ₂
H-	H-	2-PhCH ₂ CH ₂ -	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OCH(CH ₃) ₂
H-	H-	2-PhCH ₂ CH ₂ -	H-	-OCH(CH ₃) ₂
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	2-CH ₃ O-Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	2-F-Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
(CH ₃) ₂ CH- (CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH

【表 4 - 2】

R ¹⁶	R ²⁰	R ¹⁸	R ¹⁹	X
(CH ₃) ₂ CH-NH-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
(CH ₃) ₂ CH-NH-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ - (CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
CH ₃ CH ₂ CH ₂ - (CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
(CH ₃) ₂ N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	3-ピリジル-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	2-PhCF ₂ CH ₂ -	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	Cl-	2-PhCF ₂ CH ₂ -	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
(HOCH ₂ CH ₂) ₂ N-	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
(HOCH ₂ CH ₂) ₂ N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
Ph(CH ₃) ₂ N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
(CH ₃) ₂ CHO-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
(CH ₃) ₂ CHCH ₂ - CH ₂ (CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
CH ₃ NH-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
2-CH ₃ -Ph-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
HOCH ₂ CH ₂ - (CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
シクロヘキシル-NH-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
1-CH ₃ -ピペリジン-4- イル-(CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
(CH ₃) ₂ CH- (CH ₃ CH ₂)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	2,4,6-トリ-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	(CH ₃) ₂ CH-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
CH ₃ (CH ₂) ₃ - (CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
CH ₃ CH ₂ CH ₂ - (CH ₃ CH ₂)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
(CH ₃ CH ₂) ₂ N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
CH ₃ CH ₂ - (CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	シクロヘキシル-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
(フラン-2-イル)CH ₂ - (CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
4-Cl-Ph-(CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	チエン-3-イル-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	チエン-2-イル-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
HOCH ₂ CH ₂ - (CH ₃)N-	H-	2-F-Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	ピペリジン-1-イル-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	(CH ₃ CH ₂ CH ₂) ₂ -CH-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH

10

20

30

40

【 0 3 6 0 】

【表 4 - 3】

R ¹⁶	R ²⁰	R ¹⁸	R ¹⁹	X
シクロブチル- (CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	2-HOCH ₂ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	2,6-ジ-F-Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	2,4-ジ-CH ₃ O- ピリミジン-5-イル	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	2-CF ₃ -Ph-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ O-Ph-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
(CH ₃) ₂ CH- (CH ₃)N-	H-	2-F-Ph-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
(CH ₃) ₂ CH- (CH ₃)N-	H-	2-F-Ph-	2-CH ₃ O-Ph-	-OH
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	2,6-ジ-F-Ph-	2,6-ジ-F-Ph-	-OH
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	2-HOCH ₂ -Ph-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
(HOCH ₂ CH ₂) ₂ N-	H-	2,4,6-トリ-CH ₃ -Ph-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	2-CF ₃ -Ph-	2-NC-Ph-	-OH
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	チエン-3-イル-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	チエン-2-イル-	4-CF ₃ -Ph-	-OH
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	3-ピリジル-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	2-NO ₂ -Ph-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	2,6-ジ-Cl-Ph-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	4-ピリジル-	3-HOCH ₂ -Ph-	-OH
(CH ₃) ₂ CH- (CH ₃ CH ₂)N-	H-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
シクロヘキシル- (CH ₃)N-	H-	2,6-ジ-Cl-Ph-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
CH ₃ CH ₂ - (CH ₃)N-	H-	2,4,6-トリ-CH ₃ -Ph-	2-NC-Ph-	-OH
(CH ₃) ₂ CH- (CH ₃)N-	H-	2,4,6-トリ-CH ₃ -Ph-	3-ピリジル-	-OH
(HOCH ₂ CH ₂) ₂ N-	H-	2,4,6-トリ-CH ₃ -Ph-	2-NC-Ph-	-OH
1-CH ₃ -ピペリジン-4- -イル-(CH ₃)N-	H-	2-NC-Ph-	2,6-ジ-F-Ph-	-OH

10

20

30

40

【表 4 - 4】

R ¹⁶	R ²⁰	R ¹⁸	R ¹⁹	X
(CH ₃) ₂ CH-(CH ₃ CH ₂ -)N-	H-	2,4,6-トリ-CH ₃ -Ph-	2-CH ₃ -Ph-	-OH
4-Cl-Ph-(CH ₃)N-	H-	2,4,6-トリ-CH ₃ -Ph-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
H-	H-	PhCH ₂ CH ₂ -(CH ₃)N-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(CH ₃)N-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	(CH ₃) ₂ CH-(CH ₃)N-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	(CH ₃) ₃ C-(CH ₃)N-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	(CH ₃) ₂ CH-(CH ₃ CH ₂ -)N-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	4-ピリジル-CH ₂ CH ₂ -(CH ₃)N-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	PhCH ₂ CH ₂ -(CH ₃)N-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
H-	H-	CH ₃ (CH ₂) ₂ -(CH ₃)N-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
	H-	(CH ₃) ₂ CH-(CH ₃)N-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
H-	H-	(CH ₃) ₃ C-(CH ₃)N-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
H-	H-	(CH ₃) ₂ CH-(CH ₃ CH ₂ -)N-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
H-	H-	4-ピリジル-CH ₂ CH ₂ -(CH ₃)N-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
シクロヘキシル-(CH ₃)N-	H-	CH ₃ CH ₂ -	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
H-	H-	CF ₃ CH ₂ -	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
シクロヘキシル-(CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
H-	H-	2-F-Ph-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -(CH ₃)N-	H-	2-CH ₃ -Ph-	2,6-ジ-CH ₃ O-Ph-	-OH

Ph=フェニル

10

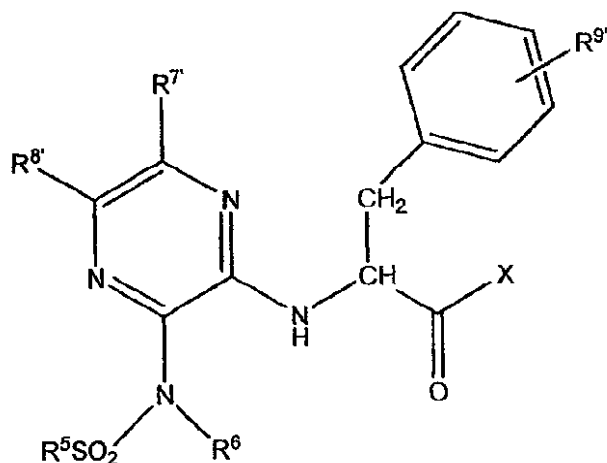
20

30

【 0 3 6 2 】

【表 5】

表 5



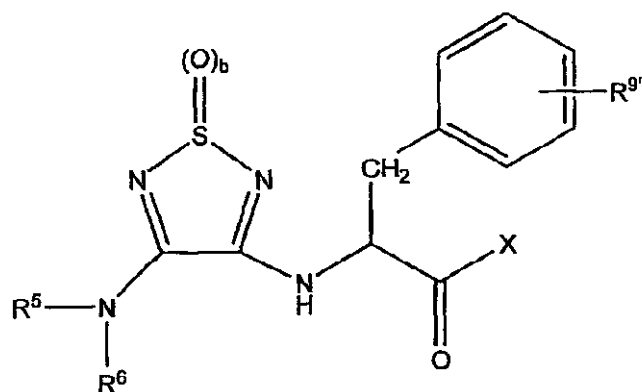
R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ^{9'}	X
4-CH ₃ -Ph-	CH ₃ -	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
4-CH ₃ -Ph-	CH ₃ -	H-	H-	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OCH(CH ₃) ₂

Ph=フェニル

【 0 3 6 3 】

【表 6】

表 6



R ⁵	R ⁶	b	R ^{9'}	X
CH ₃ (CH ₂) ₅ -	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	2	4-HO-	-OH
CH ₃ (CH ₂) ₅ -	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	2	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
CH ₃ -	CH ₃ -	1	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OC(CH ₃) ₃
3-CH ₃ -PhNH-C(O)NH(CH ₂) ₂ -	H-	2	4-(CH ₃) ₂ NC(O)O-	-OH
CH ₃ (CH ₂) ₅ -	CH ₃ (CH ₂) ₅ -	2	4-(1-CH ₃ - ピペラジン-4-イル) C(O)O-	-OH

Ph=フェニル

【 0 3 6 4 】

したがって、式 I I I ~ I X の好ましい化合物は、次である：

N - (2 - クロロ - 5 - ニトロピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

10

20

30

40

50

- N- [5- (N-4-トルエンシルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル] -L-4-
 (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル,
 N- [5- (N-4-トルエンシルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル] -L-4-
 (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン,
 N- [5- (N-メチル-N-4-トルエンシルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル
] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエ
 ステル,
 N- [5- (N-メチル-N-4-トルエンシルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル
] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン,
 N- [5- (N, N-ジ-4-トルエンシルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル] - 10
 L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン,
 N- [5- [N- (1-N'-メチルピラゾール-4-イルシルホニル) -N-メチル
 アミノ] ピリミジン-4-イル] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェ
 ニルアラニン,
 N- [5- (N-メチル-N-4-トルエンシルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル
] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエス
 テル,
 N- [5- (N-メチル-N-3-ピリジルスルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル
] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチル
 エステル, 20
 N- (5- (N-メチル-N- (1-ブチルピラゾール-4-イル) スルホニルアミノ)
 ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラ
 ニン,
 N- (5- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) ピリミジン-4-イル) -L
 -4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン,
 N- (5- (2, 6-ジフルオロフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N,
 N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン,
 N- (5- (2-ヒドロキシメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N
 , N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン,
 N- (2- (N-シクロヘキシルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル 30
) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン,
 N- (2- (N-メチル-N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) -5- (2-
 トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ)
 フェニルアラニン,
 N- (2- (N-エチル-N-イソプロピルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン
 -4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン,
 N- (5- (2, 4-6-トリメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N
 , N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン,
 N- (5-イソプロピルピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバ
 ミルオキシ) フェニルアラニン, 40
 N- (2- (N-メチル-N-ブチルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-
 イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン,
 N- (2- (N-エチル-N-プロピルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-
 イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン,
 N- (2- (N, N-ジエチルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル)
 -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン,
 N- (2- (N-メチル-N-エチルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-
 イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン,
 N- (5-ベンジルオキシピリミジン-4-イル) -L-フェニルアラニン,
 N- (5-ベンジルオキシピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカル 50

バミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (5 - (N - メチル - N 4 - トルエンスルホニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - L - フェニルアラニン、

N - (5 - (N - メチル - N - 3 - ピリジンスルホニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (5 - フェニルピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (3 - (N - メチル - N - 4 - トルエンスルホニルアミノ) ピラジン - 2 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (5 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 10

N - (5 - (N - メチル - N - 3 - ピリジンスルホニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (5 - ベンジルピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (5 - (N - メチル - N - 3 - ピリジンスルホニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t e r t ブチルエステル、

N - (5 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 20

N - (5 - (2 - N, N - ジメチルカルバミルエチル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (5 - (N - メチル - N - 3 - (1 - メチルピラゾール) スルホニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、

N - (6 - フェニルピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (6 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 30

N - (6 - (2 - ヒドロキシメチルフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (5 - シクロヘキシルピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (2 - (N - メチル - N - 2 - フランメチルアミノ) - 5 - (2 - トリル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (2 - (N - メチル - N - 4 - クロロフェニルアミノ) - 5 - (2 - トリル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (5 - (3 - チエニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 40

N - (5 - (2 - チエニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (2 - (N - メチル - N - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (5 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N - (5 - (1 - プロピルブチル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 50

- N- (2- (N-メチル-N-シクロブチルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N, N-ビス- (2-ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N, N-ビス- (2-ヒドロキシエチル) アミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-フェニルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (イソプロポキシ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-3-メチルブチルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (2-トリル) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-2-ヒドロキシエチルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-2-メチルプロピルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-プロピルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N, N-ジメチルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (3-ピリジル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (2-フェニル-2, 2-ジフルオロエチル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (2-フェニル-2, 2-ジフルオロエチル) -6-クロロピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (2-フェニルエチル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5-プロピルピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (2-メトキシフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (2-フルオロフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-メチル-N-イソプロピルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (2- (N-イソプロピルアミノ) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
- N- (5- (2-フェニルエチル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
- N- (3- (N-メチル-N-4-トルエンシルホニルアミノ) ピラジン-2-イル)

- L - フェニルアラニンイソプロピルエステル、
 N - (5 - (2 - フェニルエチル) ピリミジン - 4 - イル) - L - フェニルアラニンイソプロピルエステル、
 N - (5 - (N - メチル - N - 3 - ピリジンスルホニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N - メチル - N - シクロヘキシルアミノ) - 5 - (2 - トリル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N - メチル - N - シクロヘキシルアミノ) - 5 - エチルピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N - (5 - (2 - トリル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステル、
 N - (5 - (3 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N - (5 - (3 - ピリジル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N - (5 - (2 - フェニルエチル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N - (2 - N, N - ジメチルアミノ - 5 - (N - メチル - N - 4 - トルエンシルホニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - L - フェニルアラニン、
 N - (5 - (2 - トリル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N - メチル - N - シクロヘキシルアミノ) - 5 - (2 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N - メチル - N - イソプロピルアミノ) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N - メチル - N - イソプロピルアミノ) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (2 - メトキシフェニル) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N - メチル - N - シクロヘキシルアミノ) - 5 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N - メチル - N - シクロヘキシルアミノ) - 5 - (2 - ヒドロキシメチルフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N, N - ビス - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 5 - (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N - メチル - N - シクロヘキシルアミノ) - 5 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (2 - シアノフェニル) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N - メチル - N - シクロヘキシルアミノ) - 5 - (3 - チェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N - メチル - N - シクロヘキシルアミノ) - 5 - (2 - チェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N - メチル - N - シクロヘキシルアミノ) - 5 - (3 - ピリジル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N - メチル - N - シクロヘキシルアミノ) - 5 - (3 - ニトロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、
 N - (2 - (N - メチル - N - シクロヘキシルアミノ) - 5 - (2, 6 - ジクロロフェニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) フェニルアラ

ニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (4-ピリジル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (3-ヒドロキシメチルフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-エチル-N-イソプロピルアミノ) -5- (2, 6-ジメトキシフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5- (2, 3-ジクロロフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-エチルアミノ) -5- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2-シアノフェニル) フェニルアラニン、 10

N- (2- (N-メチル-N-イソプロピルアミノ) -5- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (3-ピリジル) フェニルアラニン、

N- (2- (N, N-ビス- (2-ヒドロキシエチル) アミノ) -5- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2-シアノフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N- (1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ) -5- (2-シアノフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジフルオロフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-エチル-N-イソプロピルアミノ) -5- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (o-トリル) フェニルアラニン、 20

N- (2- (N-メチル-N-4-クロロフェニルアミノ) -5- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (5- (N-メチル-N-2- (フェニル) エチルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (5- (N-メチル-N-ヘキシルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (5- (N-メチル-N-イソプロピルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 30

N- (5- (N-メチル-N-tert-ブチルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (5- (N-エチル-N-イソプロピルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (5- (N-メチル-N-2- (4-ピリジル) エチル-ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (5- (N-メチル-N-2- (フェニル) エチルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (5- (N-メチル-N-ヘキシルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、 40

N- (5- (N-メチル-N-イソプロピルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (5- (N-メチル-N-tert-ブチルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (5- (N-エチル-N-イソプロピルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (5- (N-メチル-N-2- (4-ピリジル) エチル-ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ) -5-エチルピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、 50

N- (4- (N, N-ジ-n-ヘキシルアミノ) -1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル) -L-チロシン、

N- (4- (N, N-ジ-n-ヘキシルアミノ) -1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン、

N- (4- (N, N-ジメチルアミノ) -1-オキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル、

N- [4- (2- (3-メチルフェニルアミノカルボニルアミノ) エス-1-イルアミノ) -1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル] -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン 10

N- (4- (N, N-ジ-n-ヘキシルアミノ) -1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル) -L-4- (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン、

N- (5- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (2- (N-シクロヘキシル-N-メチル) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (5- (2-フルオロフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、 20

N- (2- (N-メチル-N-プロピル) -5- (2-トリル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (2, 6-ジメトキシフェニル) フェニルアラニン、

N- (3-クロロピラジン2-イル) -L-4- [1- (*tert*-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルカルボニルアミノ] フェニルアラニンエチルエステル、

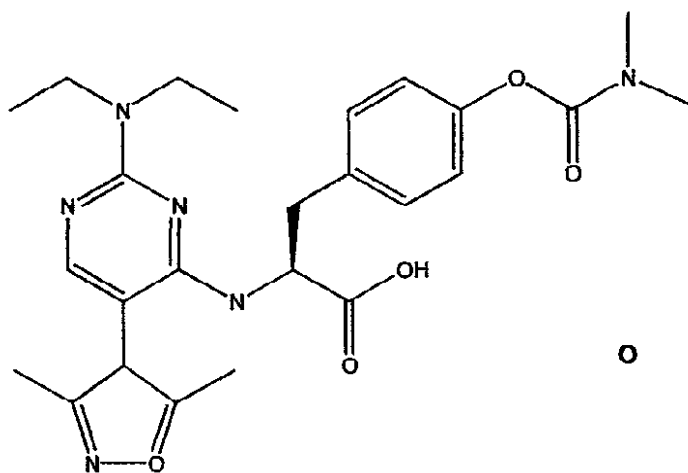
およびその薬学的に許容できる塩である。

【0365】

好ましくは、化合物は、下記の式Oの化合物である：

【0366】

【化75】



30

40

【0367】

前記式 I I I ~ I X の化合物のさらなる記載、これらの化合物を調製するための操作および反応条件は、そのまま参照により本明細書に援用される米国特許出願第 09 / 489, 377 号 (2000 年 1 月 21 に出願、米国特許第 6, 492, 372 号として付与) に記載されている。

【0368】

これらのタイプの化合物のさらなる記載は、そのまま参照により本明細書に援用される米国特許出願公開 20030139402 号、米国特許出願第 09 / 489, 377 号に 50

記載されている。

【0369】

式ⅠⅠⅠ～ⅠⅠⅩの化合物のための化合物調製

次の一般的な方法および操作を使用して、容易に入手可能な出発物質から、式ⅠⅠⅠ～ⅠⅠⅩの化合物を調製することができる。典型的か、好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応成分のモル比、溶剤、圧力など）が記載されている場合、他に記載のない限り、他のプロセス条件を使用することもできることは、認められるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応成分または溶剤によって変動しうるが、当技術分野の専門家であれば、慣用の最適化操作により、このような条件を決定することができる。

【0370】

加えて、当技術分野の専門家には明らかなように、一定の官能基が望ましくない反応を受けることを防ぐために、慣用の保護基が必要であることがある。様々な官能基に適した保護基、さらに、特定の官能基を保護および脱保護するために適した条件は、当技術分野ではよく知られている。例えば、T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991およびそこで挙げられている参考文献に数多くの保護基が記載されている。

【0371】

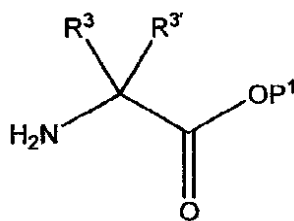
さらに、式ⅠⅠⅠ～ⅠⅠⅩの化合物は通常、1個または複数のキラル中心を含む。したがって、望ましい場合には、このような化合物を調製するか、純粋な立体異性体として、すなわち、個々の鏡像異性体またはジアステレオ異性体として、または立体異性体富化された混合物として単離することができる。このような立体異性体（および富化混合物）はすべて、他に記載のない限り、本発明の範囲に含まれる。例えば、当技術分野でよく知られている光学的に活性な出発物質または立体選択的試薬を使用して、純粋な立体異性体（または富化混合物）を調製することができる。もしくは、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分離剤などを使用して、このような化合物のラセミ混合物を分離することができる。

【0372】

合成の好ましい方法では、式：

【0373】

【化76】



のアミノ酸誘導体

〔上式中、 R^3 および $R^{3'}$ は、本明細書に定義の通りであり、 P^1 は、カルボン酸保護基（アルキル基、すなわち、メチル、エチルなど）である〕

と、適切に官能化されたヘテロアリアルまたは複素環中間体とをカップリングさせることにより、式ⅠⅠⅠ～ⅠⅠⅩの化合物を調製する。例えば、ヘテロアリアルまたは複素環中間体からのクロロ、ブロモ、ヨード、トシルなどの脱離基をアミノ酸誘導体のアミノ基に置き換えることにより；またはアミノ酸誘導体のアミノ基をカルボニル官能化中間体で還元アルキル化することにより、このようなカップリング反応を行うことができる。このようなカップリング反応は、当技術分野の専門家にはよく知られている。

【0374】

例として、式ⅠⅠⅠの代表的な化合物の合成は、スキーム1に示される。

【0375】

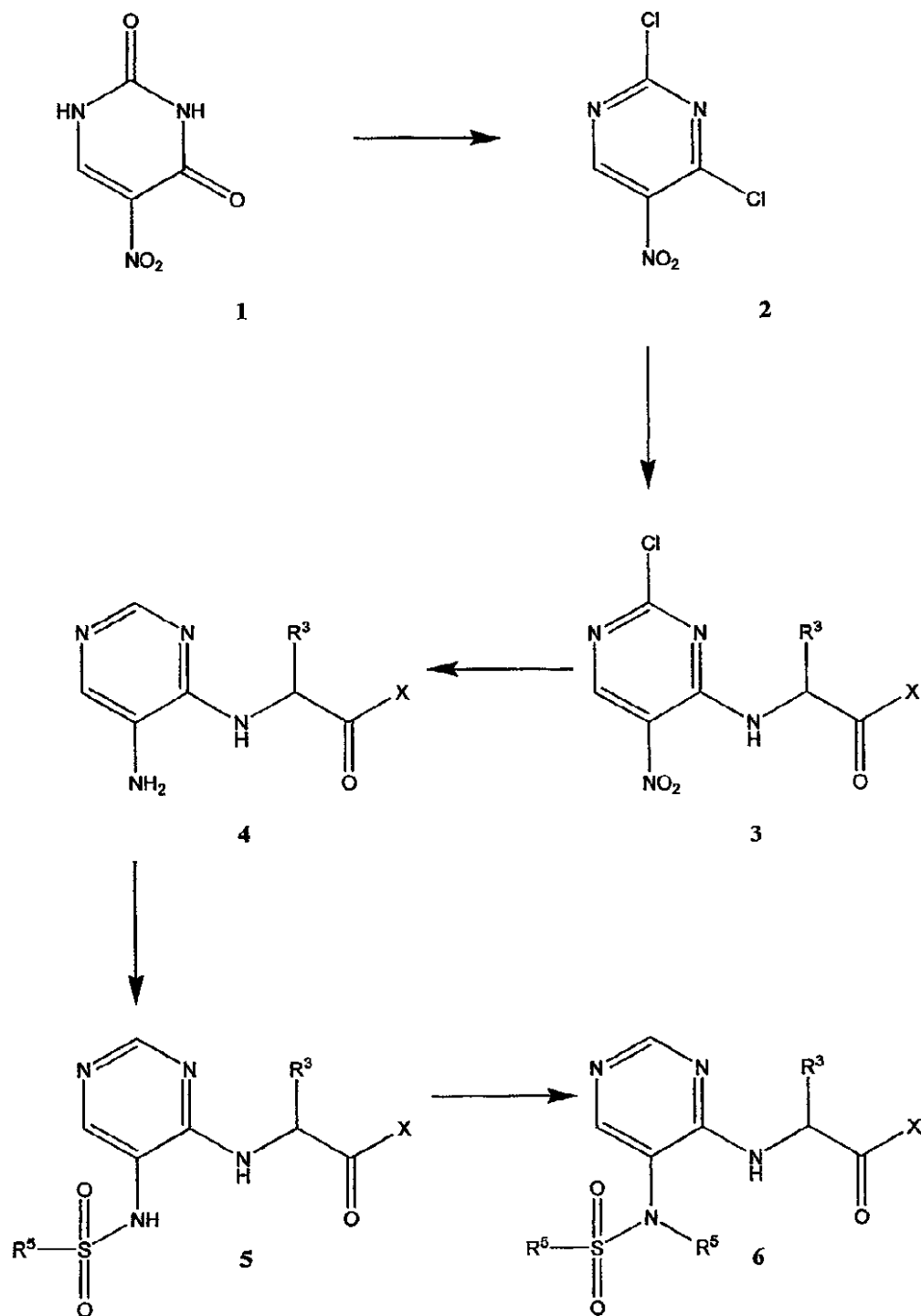
10

20

30

40

【化 7 7】



【0376】

スキーム 1 に示されているように、Whittaker, J. Chem. Soc.1951, 1565に記載されている操作に従い、5-ニトロウラシル 1 (Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin USAから市販) をオキシ塩化リンおよび N, N-ジメチルアニリンで処理し、1, 3-ジクロロ-4-ニトロピリミジン 2 を得る。

【0377】

次いで、ジイソプロピルエチルアミン (D I E A) などのトリアルキルアミンの存在下に、1, 3-ジクロロ-4-ニトロピリミジン 2 と、約 1 モル当量の式 H₂ N-CH (R³) C (O) X (式中、R³ および X は、本明細書に定義の通りであるか、X は、-O P¹ であり、ここで、P¹ は、カルボン酸保護基である) のアミノ酸誘導体とを反応させる

10

20

30

40

50

。通常、この反応は、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約 0℃ から約 10℃ の範囲の温度で、約 5 分から約 6 時間行くと、中間体 3 が得られる。

【0378】

次いで、水素および炭素上のパラジウム触媒などの慣用の還元剤を使用して、中間体 3 のニトロ基を還元する。水素および炭素上のパラジウムを還元剤として使用すると、中間体 3 のクロロ基も脱離される。メタノールなどの不活性希釈剤中、水素（通常、約 55 p s i）下に、約 12 から 36 時間、周囲温度で、3 と、D e g u s s a 型の炭素上のパラジウム触媒（通常 20%）および過剰の重炭酸ナトリウムとを接触させることにより、この反応を行うと、アミノ中間体 4 が得られる。

【0379】

次いで、アミノ中間体 4 を、式 $R^5 - S(O)_2 - Cl$ （式中、 R^5 は、本明細書に定義の通りである）の塩化スルホニルと反応させると、スルホンアミド中間体 5 が得られる。通常ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、アミノ中間体 4 と少なくとも 1 当量、好ましくは約 1.1 から約 2 当量の塩化スルホニルとを反応させることにより、この反応を行う。通常、約 -70℃ から約 40℃ の範囲の温度で、約 1 から約 24 時間、この反応を行う。好ましくは、この反応を、適切な塩基の存在下に行い、反応の間に生じる酸を捕捉する。適切な塩基には、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの 3 級アミンが含まれる。もしくは、塩基として水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液を使用して、ショットテン-バウマン型反応下に、この反応を行うことができる。反応が完了したら、中和、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などのを含む慣用の方法により、生じたスルホンアミド 5 を回収する。

10

20

【0380】

これらに限られないが、2-クロロ-3-ニトロピラジン（J. Med. Chem.1984, 27, 1634）；4-クロロ-5-ニトロイミダゾール（J. Chem. Soc. 1930, 268）などを含む他のヘテロアリアル中間体を、前記反応で使用することもできる。

【0381】

前記反応で使用されるアミノ酸誘導体は、既知の化合物であるか、慣用の合成操作により、既知の化合物から調製することができる化合物である。例えば、アルキルまたは置換アルキルハロゲン化物を用いて、市販の 2-アセトアミドマロン酸ジエチル（Aldrich, Milwaukee, Wisconsin, USA）を C-アルキル化することにより、アミノ酸誘導体を調製することができる。通常は、2-アセトアミドマロン酸ジエチルを、少なくとも 1 当量のナトリウムエトキシドおよび少なくとも 1 当量のアルキルまたは置換アルキルハロゲン化物で環流エタノール中、約 6 から約 12 時間処理することにより、この反応を行う。次いで、塩酸水溶液中、約 6 から約 12 時間環流で加熱することにより、生じた C-アルキル化されたマロン酸塩を脱アセチル化、加水分解および脱カルボキシル化すると、アミノ酸が通常は塩酸塩として得られる。

30

【0382】

前記反応で使用するために適したアミノ酸誘導体の例には、これらに限られないが、L-アラニンメチルエステル、L-イソレクチンメチルエステル、L-レクチンメチルエステル、1-バリンメチルエステル、 β -tert ブチル-L-アスパラギン酸メチルエステル、L-アスパラギン tert-ブチルエステル、 ϵ -Boc-L-リシンメチルエステル、 ϵ -Cbz-L-リシンメチルエステル、 γ -tert-ブチル-L-グルタミン酸メチルエステル、L-グルタミン tert-ブチルエステル、L-(N-メチル)ヒスチジンメチルエステル、L-(N-ベンジル)ヒスチジンメチルエステル、L-メチオニンメチルエステル、L-(O-ベンジル)セリンメチルエステル、L-トリプトファンメチルエステル、L-フェニルアラニンメチルエステル、L-フェニルアラニンイソプロピルエステル、L-フェニルアラニンベンジルエステル、L-フェニルアラニンアミド、N-メチル-L-フェニルアラニンベンジルエステル、3-カルボキシ-D, L-フェニルアラニンメチルエステル、4-カルボキシ-D, L-フェニルアラニンメチルエステル、L-4-クロロフェニルアラニンメチルエステル、L-4-(3-ジメチルアミノプロピ

40

50

ルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル、L-4-ヨードフェニルアラニンメチルエステル、L-3, 4-メチレンジオキシフェニルアラニンメチルエステル、L-3, 4-エチレンジオキシフェニルアラニンメチルエステル、L-4-ニトロフェニルアラニンメチルエステル、L-チロシンメチルエステル、D, L-ホモフェニルアラニンメチルエステル、L-(O-メチル)チロシンメチルエステル、L-(O-tert-ブチル)チロシンメチルエステル、L-(O-ベンジル)チロシンメチルエステル、L-3, 5-ジヨードチロシンメチルエステル、L-3-ヨードチロシンメチルエステル、β-(1-ナフチル)-L-アラニンメチルエステル、β-(2-ナフチル)-L-アラニンメチルエステル、β-(2-チエニル)-L-アラニンメチルエステル、β-シクロヘキシル-L-アラニンメチルエステル、β-(2-ピリジル)-L-アラニンメチルエステル、β-(3-ピリジル)-L-アラニンメチルエステル、β-(4-ピリジル)-L-アラニンメチルエステル、β-(2-チアゾリル)-D, L-アラニンメチルエステル、β-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-D, L-アラニンメチルエステルなどが含まれる。望ましい場合にはもちろん、前記化合物の他のエステルまたはアミドを使用することもできる。

【0383】

加えて、α-ヒドロキシおよびα-チオカルボン酸を、前記反応で使用することもできる。このような化合物は、当技術分野でよく知られており、市販されているか、慣用の試薬および反応条件を使用して、市販の出発原料から調製することができる。

【0384】

前記反応で使用されるスルホニル塩化物は、既知の化合物であるか、慣用の合成操作により既知の化合物から調製することができる化合物である。通常、対応するスルホン酸から、すなわち、式 R^5-SO_3H (ここで、 R^5 は本明細書に定義の通りである) の化合物から、三塩化リンおよび五塩化リンを使用して、このような化合物を調製することができる。通常、スルホン酸と約2から5モル当量の三塩化リンおよび五塩化リンとをそのまま、または不活性溶剤、例えば、ジクロロメタン中で、約0℃から約80℃の範囲の温度で、約1から約48時間接触させることによりこの反応を行うと塩化スルホニルが得られる。もしくは、慣用の反応条件下に、チオールを塩素(Cl_2)および水で処理することにより、対応するチオール化合物から、すなわち、式 R^5-SH (ここで、 R^5 は本明細書に定義の通りである) の化合物から、塩化スルホニルを調製することができる。

【0385】

本発明で使用するために適した塩化スルホニルの例には、これらに限られないが、メタンスルホニルクロリド、2-プロパンスルホニルクロリド、1-ブタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリド、1-ナフタレンスルホニルクロリド、2-ナフタレンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、α-トルエンスルホニルクロリド、4-アセトアミドベンゼンスルホニルクロリド、4-アミジノベンゼンスルホニルクロリド、4-tert-ブチルベンゼンスルホニルクロリド、4-ブromoベンゼンスルホニルクロリド、2-カルボキシベンゼンスルホニルクロリド、4-シアノベンゼンスルホニルクロリド、3, 4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、3, 5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド、3, 5-ジトリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド、2-メトキシカルボニルベンゼンスルホニルクロリド、4-メチルアミドベンゼンスルホニルクロリド、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、4-チオアミドベンゼンスルホニルクロリド、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド、4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルクロリド、2-フェニルエタンスルホニルクロリド、2-チオフエンスルホニルクロリド、5-クロロ-2-チオフエンスルホニルクロリド、2, 5-ジクロロ-4-チオフエンスルホニルクロリド、2-チアゾールスルホニルクロリド、2-メチル-4-チアゾールスルホニルクロリド、1-メチル-4-イミダゾールスルホニルクロリド、1-メチル-4-ピラゾールスルホニルクロリド、5-ク

ロロー 1, 3-ジメチル-4-ピラゾールスルホニルクロリド、3-ピリジンスルホニルクロリド、2-ピリミジンスルホニルクロリドなどが含まれる。望ましい場合には、フッ化スルホニル、臭化スルホニルまたはスルホン酸無水物を、前記反応で塩化スルホニルの代わりに使用して、スルホンアミド中間体 5 を生じさせることもできる。

【0386】

望ましい場合には、スルホンアミド中間体 5 をスルホンアミド窒素原子の所でアルキル化して、化合物 6 を得ることもできる。例えば、5 を過剰のジアゾメタン（例えば、1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジンおよび水酸化ナトリウムを使用して生じさせる）と接触させて、式中の R^6 がメチルである 6 を得ることもできる。他の慣用のアルキル化操作および試薬を使用して、様々な本発明の化合物を調製することもできる。

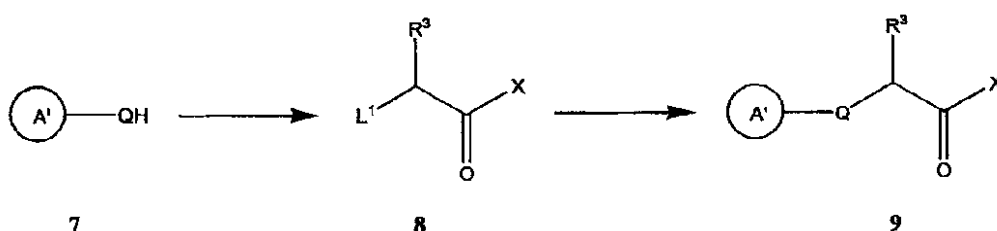
10

【0387】

他の好ましい実施形態では、式 I I I ~ I X の化合物を、スキーム 2 に示すように脱離基の置換により調製することができる：

【0388】

【化78】



20

[上式中、 R^3 、Q および X は、本明細書に定義の通りであり； A' は、ヘテロアリールまたは複素環中に 2 個の窒素原子を含むヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環または置換複素環であり； L^1 は、クロロ、ブロモ、ヨード、スルホネートエステルなどの脱離基である]。

【0389】

通常、反応により生じる酸を捕捉するための重炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどの過剰の適切な塩基を用いて、水、ジメチルスルホキシド (DMSO) などの適切な不活性希釈剤中でほぼ理論当量の 7 と 8 とを混合することにより、この反応を行う。反応が完了するまで、反応を好ましくは約 25℃ から約 100℃ で行うが、これは通常、1 から約 24 時間内で生じる。この反応はさらに、そのまま参照により本明細書に援用される米国特許第 3, 598, 859 号に記載されている。反応が完了したら、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、生成物 9 を回収する。

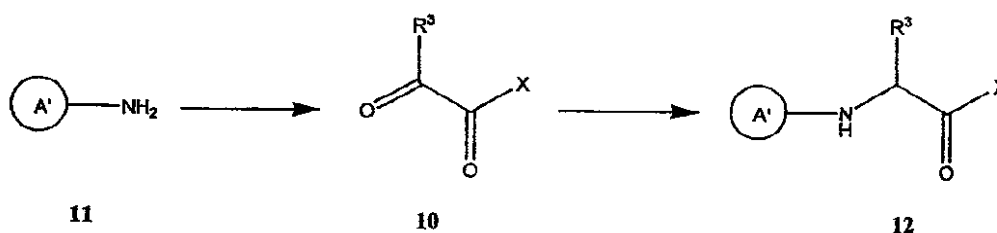
30

【0390】

さらに他の代替の実施形態では、スキーム 3 に示すように、ピルビン酸エステルなどの適切な 2-オキソカルボン酸エステル 10 を還元アミノ化することにより、Q が NR^4 である式 I I I ~ I X の化合物を調製することができる：

【0391】

【化79】



40

[上式中、 A' 、 R^3 および X は本明細書に定義の通りである]。

【0392】

通常、メタノール、エタノールなどの不活性希釈剤中、イミン形成（図示せず）をもた

50

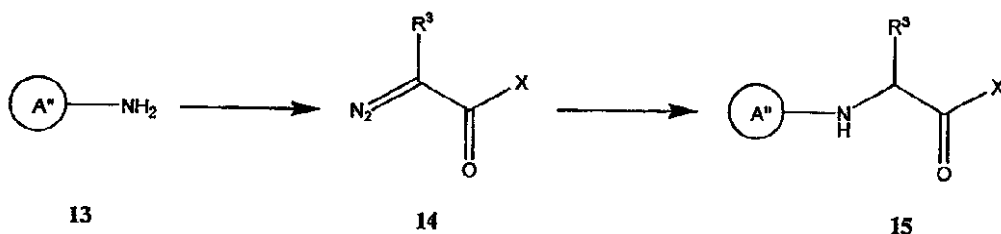
らす条件下に、等モル量の 10 および 11 を混合することにより、この反応を行う。次いで、シアノホウ水素化ナトリウム、 H_2 / 炭素に担持されているパラジウムなどの適切な還元剤により、生じたイミンを慣用の条件下に還元すると、生成物 12 が生じる。特に好ましい実施形態では、還元剤は、 H_2 / 炭素に担持されているパラジウムであり、これを、最初反応媒体に導入して、これにより、ワンポット操作でその場でイミン還元を可能にして、12 を得る。通常は 1 から約 24 時間内で生じる反応の完了まで、反応は好ましくは、約 20 °C から約 80 °C で、1 から 10 気圧の圧力で行う。反応が完了したら、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、生成物 12 を回収する。

【0393】

もしくは、式 I I I ~ I X の一定の化合物を、スキーム 4 に示すようにロジウム触媒による挿入反応を介して調製することもできる：

【0394】

【化 80】



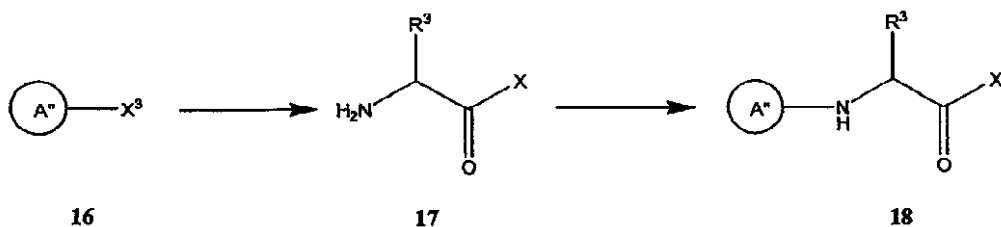
[上式中、A'' は、ヘテロアリール環に 2 個の窒素原子を含むヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり、 R^3 および X (好ましくはアルコキシ) は、本明細書に定義の通りである]。通常、酢酸ロジウム二量体、 $Rh_2(OAc)_4$ を使用して、トルエンなどの不活性希釈剤中、約 25 °C から約 80 °C の範囲の温度で、約 1 から約 12 時間、反応を行い、15 を得る。この反応はさらに、B. R. Henke et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 5020-5036 およびそこで挙げられている参考文献に記載されている。

【0395】

同様に、式 I I I ~ I X の一定の化合物は、スキーム 5 に示されている銅触媒カップリング反応により調製することもできる：

【0396】

【化 81】



[上式中、A'' は、本明細書に定義の通りであり、 X^3 は、クロロ、ブロモまたはヨードなどのハロゲン (好ましくは、ヨード) であり、 R^3 および X (好ましくはアルコキシ) は本明細書に定義の通りである]。通常、ヨウ化銅 (CuI) および炭酸カリウムを使用して、N, N-ジメチルアセトアミド (DMA) などの不活性希釈剤中、約 60 °C から約 120 °C の範囲の温度で、約 12 から約 36 時間、この反応を行うと、15 が得られる。この反応はさらに、D. Ma et al., J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 12459-12467 およびそこに挙げられている参考文献にさらに記載されている。

【0397】

合成を容易にするために、式 I I I ~ I X の化合物を、エステルとして調製することもできる。すなわち、式中、X は、アルコキシまたは置換アルコキシ基などである。望ましい場合には、エステル基を慣用の条件および試薬を使用して加水分解して、対応するカルボン酸を得る。通常、メタノールまたはメタノールと水との混合物などの不活性希釈剤中

10

20

30

40

50

、約 0℃から約 24℃の範囲の温度で、約 1 から約 12 時間、エステルを少なくとも 1 当量の水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物で処理することにより、この反応を行う。もしくは、炭素に担持されているパラジウムなどのパラジウム触媒を使用して加水分解することにより、ベンジルエステルを除去し、ギ酸を使用して α -ブチルエステルを除去すると、対応するカルボン酸が得られる。

【0398】

当技術分野の専門家には明らかなように、よく知られている合成操作を使用して、前記合成反応の前に、またはその後に、式 I I I ~ I X の化合物の置換基に存在する他の官能基を容易に変更または誘導体化することができる。例えば、式 I I I ~ I X の化合物またはその中間体の置換基に存在するニトロ基を、炭素に担持されているパラジウムなどのパラジウム触媒の存在下に水素化することにより容易に還元して、対応するアミノ基を得ることができる。通常、約 20℃から約 50℃の温度で、約 6 から約 24 時間、メタノールなどの不活性希釈剤中で、この反応を行う。例えば、4-ニトロフェニルアラニン誘導体を前記カップリング反応で使用するすることにより、 R^3 および／または R^3 ' 置換基にニトロ基を有する化合物を調製することができる。

10

【0399】

同様に、酸化白金などの白金触媒の存在下に、酸性希釈剤中で、ピリジル基を水素化すると、対応するピペリジニル類似体を得ることができる。通常、約 20 p s i から約 60 p s i の範囲、好ましくは、約 40 p s i の圧力で、触媒の存在下に、約 20℃から約 50℃の温度で、約 2 から約 24 時間、メタノールと塩酸水溶液との混合物などの酸性希釈剤中で、ピリジン化合物を水素で処理することにより、この反応を行う。

20

【0400】

加えて、式 I I I ~ I X の化合物またはその中間体の R^3 および／または R^3 ' 置換基が 1 級または 2 級アミノ基を含む場合、このようなアミノ基を、前記カップリング反応の前または後にさらに誘導体化して、例えば、アミド、スルホンアミド、尿素、チオ尿素、カルバメート、2 級または 3 級アミンなどを得ることができる。対応するニトロ化合物を前記のように還元することにより、 R^3 および／または R^3 ' 置換基に 1 級アミノ基を有する化合物を調製することができる。

【0401】

例として、1 級または 2 級アミノ基を含む置換基を有する、例えば、式中の R^3 が (4-アミノフェニル) メチル基である式 I I I ~ I X の化合物またはその中間体を、慣用のアシル化試薬および条件を使用して容易に N-アシル化して、対応するアミドを得ることができる。通常、カルボジイミド、BOP 試薬 (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスホネート) などのカップリング試薬の存在下に、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性希釈剤中、約 0℃から約 37℃の範囲の温度で、約 4 から約 24 時間、アミノ化合物を少なくとも 1 当量、好ましくは約 1.1 から約 1.2 当量のカルボン酸で処理することにより、このアシル化反応を行う。好ましくは、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシーベンゾトリアゾールなどの促進剤を使用して、アシル化反応を容易にすることができる。この反応で使用するために適したカルボン酸の例には、これらに限られないが、N- α -ブチルオキシカルボニルグリシン、N- α -ブチルオキシカルボニル-L-フェニルアラニン、N- α -ブチルオキシカルボニル-L-アスパラギン酸ベンジルエステル、安息香酸、N- α -ブチルオキシカルボニルイソニペコ酸、N-メチルイソニペコ酸、N- α -ブチルオキシカルボニルニペコ酸、N- α -ブチルオキシカルボニル-L-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリンなどが含まれる。

30

40

【0402】

もしくは、1 級または 2 級アミノ基を含む式 I I I ~ I X の化合物またはその中間体を、アシルハロゲン化物またはカルボン酸無水物を使用して N-アシル化して、対応するアミドを生じさせることができる。通常、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約 -70

50

℃から約40℃の範囲の温度で、約1から約24時間、アミノ化合物と少なくとも1当量、好ましくは、約1.1から約1.2当量のアシルハロゲン化物またはカルボン酸無水物とを接触させることにより、この反応を行う。望ましい場合には、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンなどのアシル化触媒を使用して、アシル化反応を促進することができる。アシル化反応を好ましくは、反応の間に生じる酸を捕捉するために適した塩基の存在下に行う。適切な塩基には、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミンが含まれる。もしくは、水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液を使用して、ショットテン-バウマン型の条件下に、反応を行うことができる。

【0403】

10

この反応で使用するために適しているアシルハロゲン化物およびカルボン酸無水物の例には、これらに限られないが、塩化2-メチルプロピオニル、塩化トリメチルアセチル、塩化フェニルアセチル、塩化ベンゾイル、塩化2-ブロモベンゾイル、塩化2-メチルベンゾイル、塩化2-トリフルオロメチルベンゾイル、塩化イソニコチノイル、塩化ニコチノイル、塩化ピコリノイル、酢酸無水物、コハク酸無水物などが含まれる。塩化N,N-ジメチルカルバミル、塩化N,N-ジエチルカルバミルなどの塩化カルバミルをこの反応で使用して、尿素を得ることもできる。同様に、二炭酸ジ-tert-ブチルなどの二炭酸エステルを使用して、カルバメートを得ることもできる。

【0404】

同様に、スルホニルハロゲン化物またはスルホン酸無水物を使用して、1級または2級アミノ基を含む式I I I ~ I Xの化合物またはその中間体をN-スルホン化し、スルホンアミドを生じさせることができる。この反応で使用するために適しているスルホニルハロゲン化物およびスルホン酸無水物には、これらに限られないが、塩化メタンスルホニル、塩化クロロメタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル、トリフルオロメタンスルホン酸無水物などが含まれる。同様に、塩化ジメチルスルファモイルなどの塩化スルファモイルを使用して、スルファミド（例えば、>N-SO₂-N<）を得ることができる。

20

【0405】

加えて、式I I I ~ I Xの化合物またはその中間体の置換基に存在する1級または2級アミノ基を、イソシアネートまたはチオイソシアネートと反応させて、それぞれ尿素またはチオ尿素を得ることができる。通常、トルエンなどの不活性希釈剤中、約24℃から約37℃の範囲の温度で、約1.2から約24時間、アミノ化合物と少なくとも1当量、好ましくは、約1.1から約1.2当量のイソシアネートまたはチオイソシアネートとを接触させることにより、この反応を行う。この反応で使用するイソシアネートおよびチオイソシアネートは、市販されているか、よく知られている合成操作を使用して、市販の化合物から調製することができる。例えば、適切なアミンとホスゲンまたはチオホスゲンとを反応させることにより、イソシアネートおよびチオイソシアネートを容易に調製することができる。この反応で使用するために適しているイソシアネートおよびチオイソシアネートの例には、これらに限られないが、イソシアン酸エチル、イソシアン酸n-プロピル、イソシアン酸4-シアノフェニル、イソシアン酸3-メトキシフェニル、イソシアン酸2-フェニルエチル、チオイソシアン酸メチル、チオイソシアン酸エチル、チオイソシアン酸2-フェニルエチル、チオイソシアン酸3-フェニルプロピル、チオイソシアン酸3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル、チオイソシアン酸フェニル、チオイソシアン酸ベンジル、チオイソシアン酸3-ピリジル、イソチオシアン酸フルオレセイン（異性体I）などが含まれる。

30

40

【0406】

さらに、式I I I ~ I Xの化合物またはその中間体が1級または2級アミノ基を含有する場合、アルデヒドまたはケトンを使用して、アミノ基を還元アルキル化して、2級または3級アミノ基を生じさせることができる。通常、メタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合物などの不活性希釈剤中、約0℃から約50℃の範囲の温度で、約1から約72時間、アミノ化合物と少なくとも1当量、好ましくは約1.1から約1.5当量のアルデ

50

ヒドまたはケトンおよびアミノ化合物に対して少なくとも1当量のシアノホウ水素化ナトリウムなどの金属水素化物還元剤とを接触させることにより、この反応を行う。この反応に使用するために適しているアルデヒドおよびケトンには、例えば、ベンズアルデヒド、4-クロロベンズアルデヒド、バレルアルデヒドなどが含まれる。

【0407】

同様に、式 I I I ~ I X の化合物またはその中間体が、ヒドロキシル基を含む置換基を有する場合、前記カップリング反応の前または後に、ヒドロキシル基をさらに変更または誘導体化させて、例えば、エーテル、カルバメートなどを得ることができる。例えば、前記反応でチロシンなどに由来するアミノ酸誘導体を使用して、 R^3 置換基にヒドロキシル基を有する化合物を調製することができる。

10

【0408】

例えば、ヒドロキシル基を含む置換基を有する、例えば、 R^3 が (4-ヒドロキシフェニル) メチル基である式 I I I ~ I X の化合物またはその中間体を容易にO-アルキル化させて、エーテルを生じさせることができる。通常、アセトン、2-ブタノンなどの不活性希釈剤中、ヒドロキシ化合物と炭酸カリウムなどの適切なアルカリまたはアルカリ土類金属塩基とを接触させてこのO-アルキル化反応を行い、ヒドロキシル基のアルカリまたはアルカリ土類金属塩を生じさせる。この塩を通常は単離させないが、その場で、少なくとも1当量のアルキル塩化物、臭化物、ヨウ化物、メシレートまたはトシレートなどのアルキルまたは置換アルキルハロゲン化物またはスルホネートと反応させて、エーテルを得ることができる。通常、この反応を、約60℃から約150℃の範囲の温度で、約24から約72時間行う。好ましくは、反応でアルキル塩化物または臭化物を使用する場合、ヨウ化ナトリウムまたはカリウムの触媒量を、この反応混合物に加える。

20

【0409】

この反応で使用するために適しているアルキルまたは置換アルキルハロゲン化物およびスルホン酸エステルの例には、これらに限られないが、ブromo酢酸t-ブチル、N-t-ブチルクロロアセトアミド、1-ブromoエチルベンゼン、 α -ブromoフェニル酢酸エチル、塩化2-(N-エチル-N-フェニルアミノ)エチル、塩化2-(N, N-エチルアミノ)エチル、塩化2-(N, N-ジイソプロピルアミノ)エチル、塩化2-(N, N-ジベンジルアミノ)エチル、塩化3-(N, N-エチルアミノ)プロピル、塩化3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)プロピル、N-(2-クロロエチル)モルホリン、塩化2-(ヘキサメチレンイミノ)エチル、塩化3-(N-メチルピペラジン)プロピル、1-(3-クロロフェニル)-4-(3-クロロプロピル)ピペラジン、塩化2-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン)エチル、トシル酸N-t-ブチルオキシカルボニル-3-ピペリジンメチルなどが含まれる。

30

【0410】

もしくは、ミツノブ反応を使用して、式 I I I ~ I X の化合物またはその中間体の置換基に存在するヒドロキシル基をO-アルキル化することができる。この反応で、テトラヒドロフランなどの不活性希釈剤中、約-10℃から約5℃の範囲の温度で、約0.25から約1時間、3-(N, N-ジメチルアミノ)-1-プロパノールなどのアルコールを約1.0から約1.3当量のトリフェニルホスフィンおよび約1.0から約1.3当量のアゾジカルボン酸ジエチルと反応させる。次いで、約1.0から約1.3当量のN-t-ブチルチロシンメチルエステルなどのヒドロキシ化合物を加え、この反応混合物を約0℃から約30℃の温度で、約2から約48時間攪拌すると、O-アルキル化生成物が得られる。

40

【0411】

同様に、アリアルヒドロキシ基を含む式 I I I ~ I X の化合物または中間体を、アリアルヨウ化物と反応させて、ジアリアルエーテルを得ることができる。通常、キシレンなどの不活性希釈剤中、約-25℃から約10℃の温度で、水素化ナトリウムなどの適切な塩基を使用して、ヒドロキシル基のアルカリ金属塩を生じさせることにより、この反応を行う。次いで、約10℃から約30℃の範囲の温度で、約0.5から約2.0時間、この塩

50

を約 1.1 から約 1.5 当量の臭化銅硫化ジメチル複合体で、続いて、約 1.1 から約 1.5 当量の 2-ヨード安息香酸ナトリウムなどのアリールヨウ化物で処理する。次いで、反応を約 70℃ から約 150℃ で約 2 から約 24 時間加熱すると、ジアリールエーテルが得られる。

【0412】

加えて、ヒドロキシ含有化合物を容易に誘導体化して、カルバメートを生じさせることができる。このようなカルバメートを調製するための 1 方法では、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約 -25℃ から約 0℃ の範囲の温度で、約 0.5 から約 2.0 時間、式 I I I ~ I X のヒドロキシ化合物またはその中間体を約 1.0 から約 1.2 当量のクロロギ酸 4-ニトロフェニルと接触させる。生じたカルボン酸エステルを過剰の、好ましくは約 2 から約 5 当量のトリエチルアミンなどのトリアルキルアミンで約 0.5 から 2 時間、続いて、約 1.0 から約 1.5 当量の 1 級または 2 級アミンで処理すると、カルバメートが得られる。この反応で使用するために適したアミンの例には、これらに限られないが、ピペラジン、1-メチルピペラジン、1-アセチルピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、ペペリジンなどが含まれる。

10

【0413】

もしくは、カルバメートを調製する他の方法では、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約 25℃ から約 70℃ の範囲の温度で、約 2 から約 72 時間、ヒドロキシ含有化合物を約 1.0 から約 1.5 当量の塩化カルバミルと接触させる。通常、この反応を、反応の間に生じた酸を捕捉するための適切な塩基の存在下に行う。適切な塩基には例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの 3 級アミンが含まれる。加えて、この反応混合物に、好ましくは少なくとも 1 当量（ヒドロキシ化合物に対して）の 4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジンを加えて、反応を容易にする。この反応で使用するために適した塩化カルバミルの例には、例えば、塩化ジメチルカルバミル、塩化ジエチルカルバミルなどが含まれる。

20

【0414】

同様に、式 I I I ~ I X の化合物またはその中間体が 1 級または 2 級ヒドロキシ基を含有する場合、このようなヒドロキシ基を容易に、脱離基に変えるか、置換して、例えば、アミン、スルフィドおよびフルオリドにすることができる。通常、キラル化合物をこれらの反応で使用する場合には、誘導体化ヒドロキシ基に結合している炭素原子での立体化学は通常、反対になる。

30

【0415】

これらの反応は、ピリジン中で、このヒドロキシ化合物を少なくとも 1 当量の塩化 p-トルエンスルホンなどのスルホンハロゲン化物で処理して、初めにヒドロキシ基をトシレートなどの脱離基に変えることにより行う。この反応は通常、約 0℃ から約 70℃ の温度で約 1 から約 48 時間行う。次いで、例えば、N, N-ジメチルホルムアミドと水との混合物などの不活性希釈剤中、約 0℃ から約 37℃ の範囲の温度で、約 1 から約 12 時間、トシレートと少なくとも 1 当量のアジ化ナトリウムとを接触させることにより、生じたトシレートを容易にアジ化ナトリウムで置換して、対応するアジド化合物を得る。次いで例えば、炭素に担持されているパラジウム触媒を使用して、水素化することにより、アジド基を還元させて、アミノ ($-NH_2$) 化合物を得ることができる。

40

【0416】

同様に、トシレート基を、容易にチオールで置換して、スルフィドを生じさせることができる。通常は、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン (DBU) などの適切な塩基の存在下に、N, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性希釈剤中、約 0℃ から約 37℃ の温度で、約 1 から約 12 時間、トシレートと少なくとも 1 当量のチオフェノールなどのチオールとを接触させることにより、この反応を行い、スルフィドを得る。加えて、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約 0℃ から約 37℃ の範囲の温度で、約 12 から約 24 時間、トシレートを三フッ化モルホリノ硫黄で処理すると、対応するフルオロ化合物が得られる。

50

【0417】

さらに、ヨードアリール基を含有する置換基を有する、例えば、 R^3 が（４－ヨードフェニル）メチル基である場合、式 I I I ~ I X の化合物または中間体は、前記カップリング反応の前または後に、容易にビアリール化合物に変えることができる。通常、パラジウムテトラ（トリフェニルホスフィン）などのパラジウム触媒の存在下に、テトラヒドロフランなどの不活性希釈剤中、約 24℃ から約 30℃ の範囲の温度で、反応が完了するまで、ヨードアリール化合物を約 1.1 から約 2 当量のヨウ化 2-（メトキシカルボニル）フェニル亜鉛などのヨウ化アリール亜鉛で処理することにより、この反応を行う。この反応はさらに、例えば、Rieke, J. Org. Chem. 1991, 56, 1445 に記載されている。その開示がそのまま参照により本明細書に援用される 1998 年 12 月 3 日に公表された国際公開第 98/53817 号に、ビアリール誘導体を調製するための付加的な方法が記載されている。

10

【0418】

いくつかのケースでは、式 I I I ~ I X の化合物またはその中間体は、1 個または複数の硫黄原子を有する置換基を含有してもよい。存在する場合には、このような硫黄原子を前記カップリング反応の前または後に、慣用の試薬および反応条件を使用して酸化すると、スルホキシドまたはスルホン化合物を得ることができる。スルフィド化合物を酸化して、スルホキシドにするために適した試薬には、例えば、過酸化水素、3-クロロペルオキシ安息香酸（MCPBA）、過ヨウ素酸ナトリウムなどが含まれる。この酸化反応は通常、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約 -50℃ から約 75℃ の範囲の温度で、約 1 から約 24 時間、スルフィド化合物と約 0.95 から約 1.1 当量の酸化試薬とを接触させることにより行う。次いで、スルホキシドと少なくともさらに 1 当量の過酸化水素、MCPBA、過マンガン酸カリウムなどの酸化試薬とを接触させることにより、生じたスルホキシドをさらに酸化させて、対応するスルホンにすることができる。もしくは、スルフィドと少なくとも 2 当量、好ましくは過剰の酸化試薬とを接触させることにより、スルホンを直接調製することができる。このような反応は、さらに、March, "Advanced Organic Chemistry", 4th ed., 1202-1202, Wiley Publishers (1992) に記載されている。

20

本発明の化合物を調製するための他の操作および反応条件を、下記の実施例に記載する。加えて、その開示がそのまま参照により本明細書に援用される現在米国特許第 6,479,492 号として公表されている「VLA-4 により仲介される白血球接着を阻害する化合物 (Compounds Which Inhibit Leucocyte Adhesion Mediated by VLA-4)」と題され、2000 年 1 月 21 日に提出された米国特許出願第 09/489,378 号に、本発明の一定の態様で 사용할ことができる化合物を調製するための他の操作が開示されている。

30

【0419】

式 X ~ X V の化合物

一態様では、RA を治療するためにメトトレキセートとの併用療法として使用することができる化合物は、式 X、X I、X I I、X I I I、X I V および X V の化合物である。

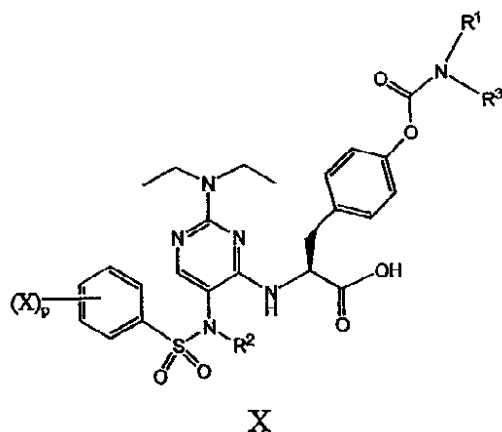
【0420】

一態様では、RA を治療するためにメトトレキセートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式 X により定義される化合物である。これらの化合物は、 IC_{50} で表すと、VLA-4 に対し約 15 μM 以下の結合親和性を有する（下記の実施例 A に記載されているように測定）：

40

【0421】

【化 8 2】



10

[上式中、

各Xはそれぞれ、フルオロ、クロロまたはブromoであり；

pは、0から3の整数であり；

R¹ および R³ はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、2, 5-ジヒドロピロール-1-イル、ピペリジニルまたは1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イルを形成し；

R² は、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキレンシクロアルキルからなる群から選択される]

20

およびその薬学的に許容できる塩。

【0422】

好ましい一実施形態では、R¹ および R³ はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成する。

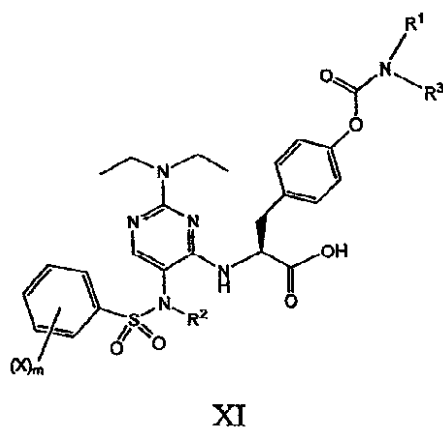
【0423】

一態様では、RAを治療するためにメトトレキサートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式XIにより定義される化合物である。これらの化合物は、IC₅₀で表すと、VLA-4に対し約15 μM以下の結合親和性を有する（下記の実施例Aに記載されているように測定）：

30

【0424】

【化 8 3】



40

[上式中、

各Xはそれぞれ独立に、フルオロおよびクロロからなる群から選択され；

mは、1または2に等しい整数であり；

R² は、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキレンシクロアルキルからなる群から選択され；

R¹ および R³ はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニ

50

ルまたはピペリジニル基を形成する]

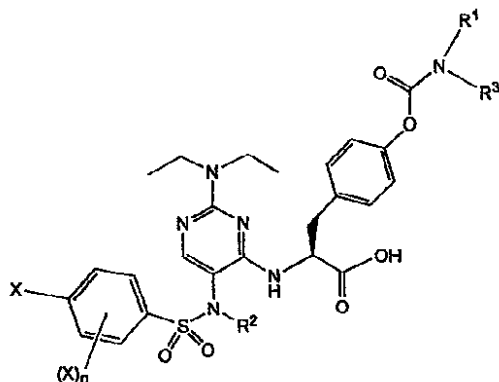
およびその薬学的に許容できる塩である。

【0425】

一態様では、RAを治療するためにメトトレキサートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式XIIにより定義される化合物である。これらの化合物は、 IC_{50} で表すと、VLA-4に対し約 $15\mu M$ 以下の結合親和性を有する（下記の実施例Aに記載されているように測定）：

【0426】

【化84】



XII

10

20

[上式中、

各Xはそれぞれ独立に、フルオロおよびクロロであり；

nは、0または1であり；

R^2 は、 $-CH_2-R'$ であり、ここで、 R' は、水素、メチルまたは $-CH=CH_2$ からなる群から選択され；

R^1 および R^3 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成する]

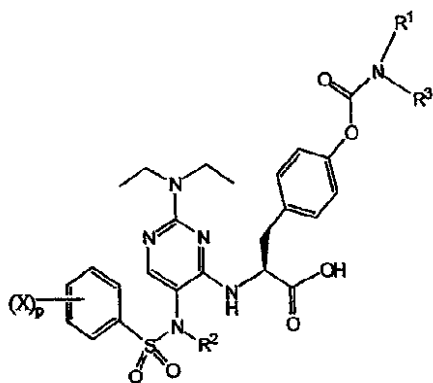
およびその薬学的に許容できる塩である。

【0427】

一態様では、RAを治療するためにメトトレキサートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式XIIIにより定義される化合物である。これらの化合物は、 IC_{50} で表すと、VLA-4に対し約 $15\mu M$ 以下の結合親和性を有する（下記の実施例Aに記載されているように測定）：

【0428】

【化85】



XIII

40

[上式中、

Xはそれぞれ独立に、フルオロ、クロロまたはブロモであり；

50

p は、0 から 3 の整数であり；

R¹ および R³ はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリル、2, 5-ジヒドロピロール-1-イル、ピペリジニルまたは 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イルを形成し；

R² は、低級アルキニルである]

およびその薬学的に許容できる塩である。

【0429】

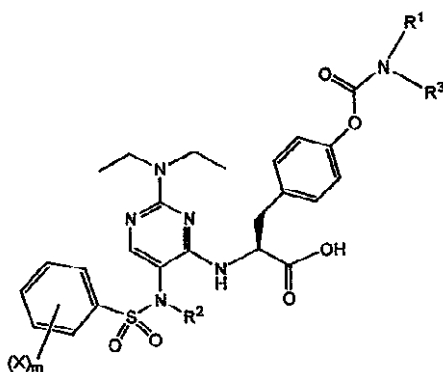
好ましい実施形態では、R¹ および R³ はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基であり、R² は、プロパギルである。

【0430】

一態様では、RA を治療するためにメトトレキサートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式 XIV により定義される化合物である。これらの化合物は、IC₅₀ で表すと、VLA-4 に対し約 15 μM 以下の結合親和性を有する（下記の実施例 A に記載されているように測定）：

【0431】

【化 86】



XIV

[上式中、

X はそれぞれ独立に、フルオロおよびクロロからなる群から選択され；

m は、1 または 2 に等しい整数であり；

R² は、低級アルキニルであり；

R¹ および R³ はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニル基を形成する]

およびその薬学的に許容できる塩である。

【0432】

一態様では、RA を治療するためにメトトレキサートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式 XV により定義される化合物である。これらの化合物は、IC₅₀ で表すと、VLA-4 に対し約 15 μM 以下の結合親和性を有する（下記の実施例 A に記載されているように測定）：

【0433】

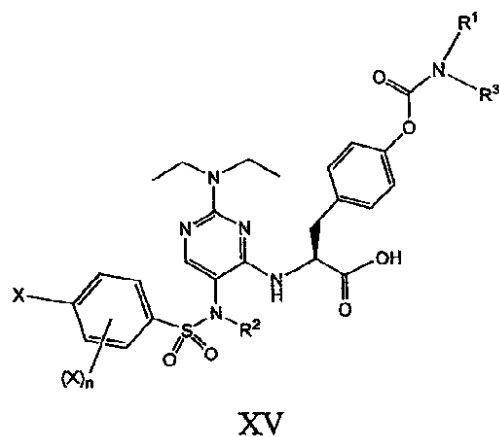
10

20

30

40

【化 8 7】



10

〔上式中、

Xはそれぞれ独立に、フルオロまたはクロロであり；

nは、0または1であり；

 R^2 は、低級アルキニルであり；

R^1 および R^3 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリルまたはピペリジニル基を形成する〕

およびその薬学的に許容できる塩である。

20

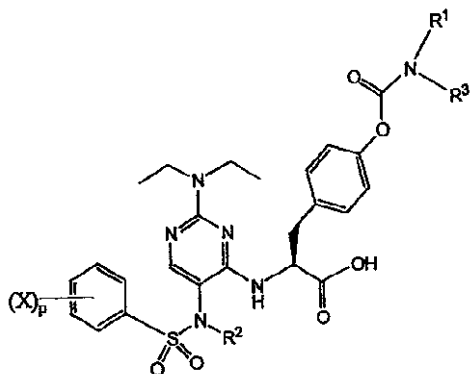
【0434】

本発明の範囲内のN-[2-N', N'-ジエチルアミノ-5-アミノスルホニルフェニルピリミジン-4-イル]-p-カルボミルオキシフェニルアラニン化合物には、下記の表7に記載のものが含まれる：

【0435】

【表 7】

表 7



R ¹ およびR ³	R ²		実施例番号
ピロリジニル	エチル	4-クロロフェニル	505
ピロリジニル	エチル	4-フルオロフェニル	506
ピロリジニル	メチル	4-フルオロフェニル	507
ピロリジニル	メチル	4-クロロフェニル	508
ピペリジニル	メチル	4-フルオロフェニル	509
ピペリジニル	エチル	4-フルオロフェニル	510
アゼチジニル	エチル	4-フルオロフェニル	511
アゼチジニル	メチル	4-フルオロフェニル	512
アゼチジニル	メチル	4-クロロフェニル	513
アゼチジニル	エチル	4-クロロフェニル	514
ピロリジニル	メチル	2,4-ジフルオロフェニル	515
ピロリジニル	エチル	2,4-ジフルオロフェニル	516
アゼチジニル	メチル	2,4-ジフルオロフェニル	517
アゼチジニル	エチル	2,4-ジフルオロフェニル	518
ピロリジニル	プロパルギル	4-フルオロフェニル	519
ピロリジニル	プロパルギル	2,4-ジフルオロフェニル	520
アゼチジニル	プロパルギル	2,4-ジフルオロフェニル	521
アゼチジニル	プロパルギル	4-フルオロフェニル	522
ピロリジニル	プロパルギル	4-クロロフェニル	523

【0436】

本発明の範囲内の個々の化合物には、次の化合物が含まれる。下記で使用する場合、これらの化合物を、フェニルアラニン誘導体をベースに名付けたが、あるいは、これらの化合物を、N-[2-N', N'-ジエチルアミノ-5-アミノスルホニルフェニルピリミジン-4-イル]-p-カルボミルオキシフェニルアラニン誘導体または2-{2-ジエチルアミノ-5-[(ベンゼンスルホニル)メチルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-p-カルバモイルオキシーフェニル)プロピオン酸誘導体をベースに名付けることもできた。

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N'-(4-クロロフェニルスルホニル)-N''-エチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-[(ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニン；

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N''-エチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-[(ピロリジン-1-イ

N - (2 - [N ' , N ' - ジエチルアミノ] - 5 - [N " - (4 - クロロフェニルスル

50

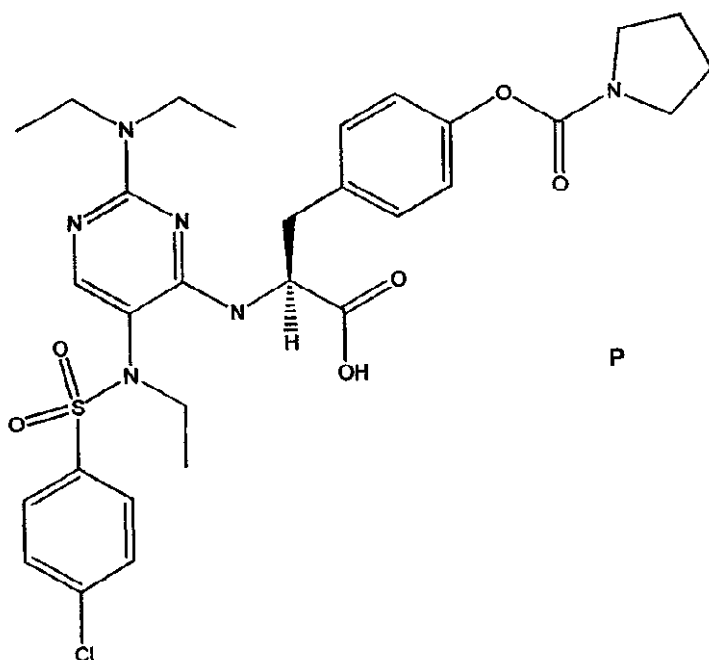
ホニル) - N'' - プロパルギルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - 1 - フェニルアラニン ;
 およびその薬学的に許容できる塩である。

【0437】

好ましくは、化合物は、下記の式 P の化合物である：

【0438】

【化88】



10

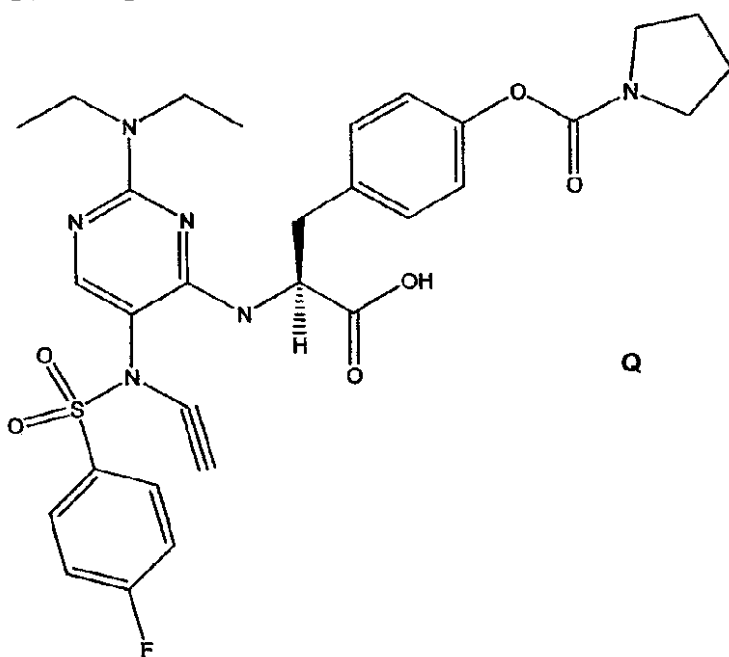
20

【0439】

他の実施形態では、好ましくは、化合物は、下記の式 Q の化合物である：

【0440】

【化89】



30

40

【0441】

式 X ~ X V の化合物の化合物調製

式 X ~ X V の化合物は、下記の実施例に記載の方法および操作を使用して、容易に利用

50

可能な出発物質から調製することができる。これらの方法および操作は、N-[2-N', N'-ジエチルアミノ-5-アミノスルホニルフェニル-イリミジン-4-イル]-p-カルボミルオキシフェニルアラニン化合物を調製するための個々の反応プロトコルを概説している。これらの実施例および方法で例示されていない範囲の化合物は、市販されているか、当技術分野でよく知られている出発物質を適切に置換することにより容易に調製される。

【0442】

本発明の化合物を調製するための他の操作および反応条件を下記の実施例に記載する。加えて、本発明の一定の態様で使用可能な化合物を調製するための他の操作は、そのまま参照により本明細書にその開示が援用される2002年12月10日に付与された米国特許第6,492,372号に記載されている。

10

【0443】

式XVI~XXIの化合物

一態様では、RAを治療するためにメトトレキサートとの併用療法として使用することができる化合物は、式XVI、XVII、XVIII、XIX、XXおよびXXIの化合物である。

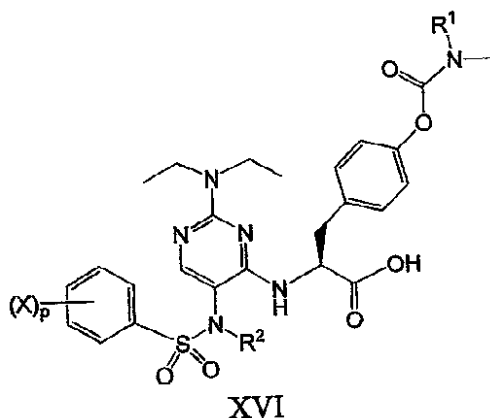
【0444】

一態様では、RAを治療するためにメトトレキサートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式XVIにより定義される化合物である。これらの化合物は、 IC_{50} で表すと、VLA-4に対し約15 μM 以下の結合親和性を有する（下記の実施例Aに記載されているように測定）：

20

【0445】

【化90】



30

[上式中、

Xはそれぞれ独立に、フルオロ、クロロまたはブromoであり；

pは、0または1~3の整数であり；

R¹は、メチルおよびエチルからなる群から選択され；

R²は、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキレンシクロアルキルからなる群から選択される]

40

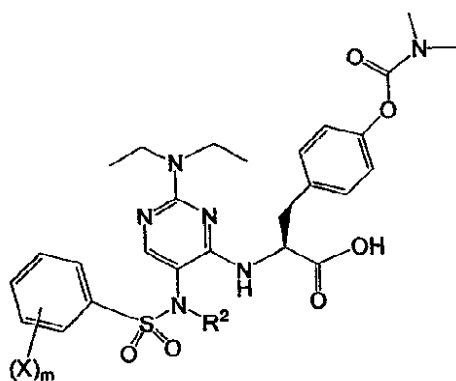
およびその薬学的に許容できる塩である。

【0446】

一態様では、RAを治療するためにメトトレキサートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式XVIIにより定義される化合物である。これらの化合物は、 IC_{50} で表すと、VLA-4に対し約15 μM 以下の結合親和性を有する（下記の実施例Aに記載されているように測定）：

【0447】

【化 9 1】



XVII

10

[上式中、

Xはそれぞれ独立に、フルオロおよびクロロからなる群から選択され；

mは、1または2に等しい整数であり；

R²は、低級アルキル、低級アルケニルおよび低級アルキレンシクロアルキルからなる群から選択される]

およびその薬学的に許容できる塩である。

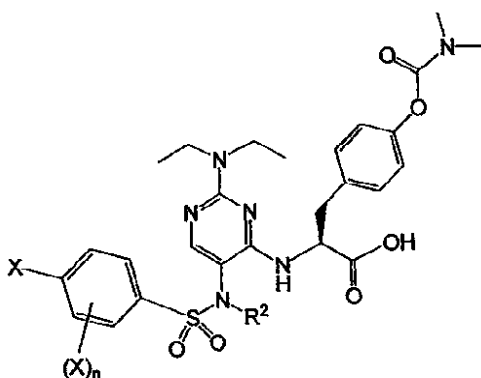
【0448】

一態様では、RAを治療するためにメトトレキセートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式XVIIにより定義される化合物である。これらの化合物は、IC₅₀で表すと、VLA-4に対し約15 μM以下の結合親和性を有する（下記の実施例Aに記載されているように測定）：

20

【0449】

【化 9 2】



XVIII

30

[上式中、

各Xはそれぞれ、フルオロまたはクロロであり；

nは、0または1であり；

R²は、-CH₂-R'であり、ここで、R'は、水素、メチルまたは-CH=CH₂からなる群から選択される]

40

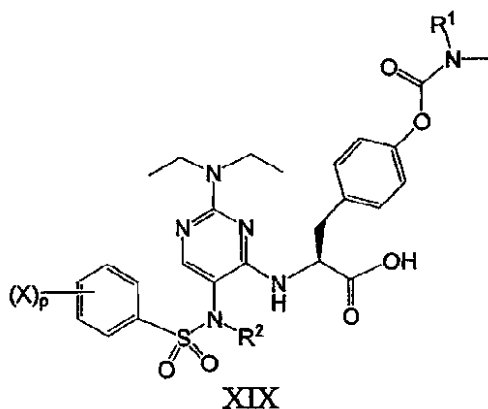
およびその薬学的に許容できる塩である。

【0450】

一態様では、RAを治療するためにメトトレキセートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式XIXにより定義される化合物である。これらの化合物は、IC₅₀で表すと、VLA-4に対し約15 μM以下の結合親和性を有する（下記の実施例Aに記載されているように測定）：

【0451】

【化 9 3】



10

[上式中、

Xはそれぞれ独立に、フルオロ、クロロまたはブロモであり；

pは、0または1～3の整数であり；

R¹は、メチルおよびエチルからなる群から選択され；R²は、低級アルキニルである]

およびその薬学的に許容できる塩である。

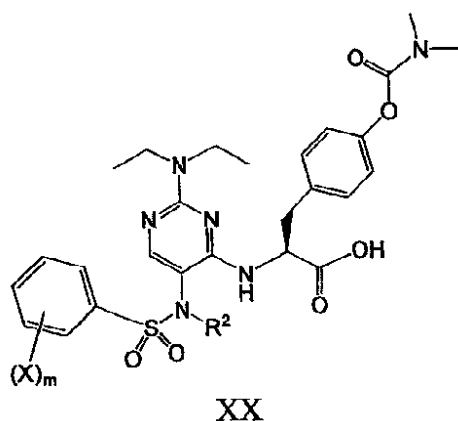
【0452】

一態様では、RAを治療するためにメトトレキサートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式XXにより定義される化合物である。これらの化合物は、I C₅₀で表すと、VLA-4に対し約15 μM以下の結合親和性を有する（下記の実施例Aに記載されているように測定）：

20

【0453】

【化 9 4】



30

[上式中、

Xはそれぞれ独立に、フルオロおよびクロロからなる群から選択され；

mは、1または2に等しい整数であり；

R²は、低級アルキニルである]

およびその薬学的に許容できる塩である。

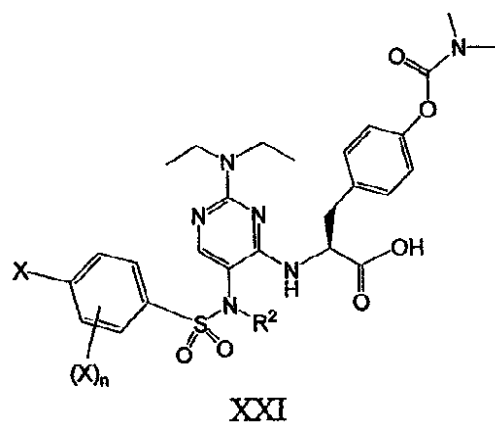
40

【0454】

一態様では、RAを治療するためにメトトレキサートとの併用療法として使用することができる化合物は、下記の式XXIにより定義される化合物である。これらの化合物は、I C₅₀で表すと、VLA-4に対し約15 μM以下の結合親和性を有する（下記の実施例Aに記載されているように測定）：

【0455】

【化 9 5】



10

[上式中、

Xはそれぞれ独立に、フルオロまたはクロロであり；

nは、0または1であり；

R²は、低級アルキニルである]

およびその薬学的に許容できる塩である。

【0456】

式XIX、XXまたはXXIのいずれにおいても、R²は好ましくは、プロパギルである。 20

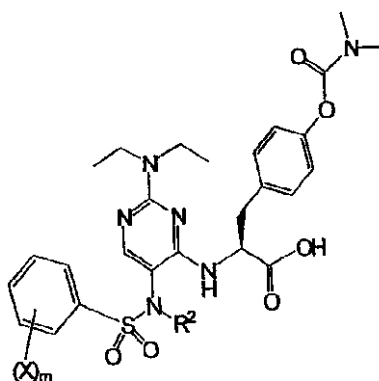
【0457】

本発明の範囲内のN-[2-N', N'-ジエチルアミノ-5-アミノスルホニルフェニルピリミジン-4-イル]-p-カルボミルオキシフェニルアラニン化合物には、下記の表8に記載のものが含まれる：

【0458】

【表 8】

表 8



XVII

実施例番号		R²
524	4-フルオロフェニル	メチル
525	4-クロロフェニル	メチル
526	3,4-ジフルオロフェニル	メチル
527	3,4-ジクロロフェニル	メチル
528	フェニル	メチル
529	2-フルオロフェニル	メチル
530	3-フルオロフェニル	メチル
531	4-フルオロフェニル	イソプロピル
532	4-フルオロフェニル	エチル
533	3,4-ジフルオロフェニル	イソプロピル
534	4-クロロフェニル	イソプロピル
535	3,4-ジフルオロフェニル	エチル
536	4-クロロフェニル	エチル
537	4-フルオロフェニル	シクロプロピルメチル
538	3,5-ジフルオロフェニル	メチル
539	3,5-ジフルオロフェニル	エチル
540	2,4-ジフルオロフェニル	メチル
541	2,4-ジフルオロフェニル	エチル
542	3,5-ジクロロフェニル	メチル
543	3,5-ジクロロフェニル	エチル
544	4-フルオロフェニル	n-プロピル
545	4-フルオロフェニル	アリル
546	4-フルオロフェニル	イソブチル
547	4-フルオロフェニル	n-ブチル
548	2,6-ジフルオロフェニル	メチル
549	2,3-ジフルオロフェニル	メチル
550	4-フルオロフェニル	プロパルギル
551	2,4-ジフルオロフェニル	プロパルギル
552	4-フルオロフェニル	2-トリスフルオロエチル

【0459】

本発明の範囲内の個々の化合物には、次のものが含まれる。下記で使用する場合、これらの化合物を、プロピオン酸誘導体をベースに名付けたが、あるいは、これらの化合物を

10

20

30

40

50

、N-[2-N', N'-ジエチルアミノ-5-アミノスルホニルフェニルピリミジン-4-イル]-p-カルボミルオキシフェニルアラニン誘導体をベースに名付けることもできた。

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(4-クロロベンゼンスルホニル)メチルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(4-フルオロベンゼンスルホニル)メチルアミノ]-

ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル)メチルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(3, 4-ジクロロベンゼンスルホニル)メチルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(ベンゼンスルホニル)メチルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(2-フルオロベンゼンスルホニル)メチルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(3-フルオロベンゼンスルホニル)メチルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(4-フルオロベンゼンスルホニル)イソプロピルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(4-フルオロベンゼンスルホニル)エチルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル)イソプロピルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(4-クロロベンゼンスルホニル)イソプロピルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル)エチルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(4-クロロベンゼンスルホニル)エチルアミノ]-

ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(4-フルオロベンゼンスルホニル)シクロプロピルメチルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

2-{2-ジエチルアミノ-5-[(3, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル)メチルアミノ]-ピリミジン-4-イルアミノ}-3-(4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル)プロピオン酸；

10

20

30

40

50

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(3, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル) エチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸;

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸;

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) エチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸;

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(3, 5-ジクロロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸; 10

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(3, 5-ジクロロベンゼンスルホニル) エチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸;

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) -n-プロピルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸;

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) アリールアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸; 20

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) イソボチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸;

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) -n-ブチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸;

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(2, 6-ジフルオロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸; 30

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(2, 3-ジフルオロベンゼンスルホニル) エチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸;

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) プロバルギルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸;

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) プロバルギルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸;

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) - (2-トリフルオロエチル) -アミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸; 40

およびその薬学的に許容できる塩である。

【0460】

式XVI～XXIの化合物の化合物調製

式XVI～XXIの化合物は、下記の実施例に記載の方法および操作を使用して、容易に利用可能な出発物質から調製することができる。これらの方法および操作は、N- [2-N', N'-ジエチルアミノ-5-アミノスルホニルフェニル-イリミジン-4-イル] -p-カルボミルオキシフェニルアラニン化合物を調製するための個々の反応プロトコルを概説している。これらの実施例および方法で例示されていない範囲の化合物は、市 50

販されているか、当技術分野でよく知られている出発物質を適切に置換することにより容易に調製される。

【0461】

本発明の化合物を調製するための他の操作および反応条件を下記の実施例に記載する。加えて、本発明の一定の態様で使用可能な化合物を調製するための他の操作は、そのまま参照により本明細書にその開示が援用される米国特許第6,492,372号に記載されている。

【0462】

化合物の薬剤処方物

通常、本発明の化合物を、これらの化合物に適した投与方法のいずれかにより治療上有効量で投与する。化合物を、これらに限られないが、経口、非経口（例えば、投与の皮下、硬膜下、静脈内、筋肉内、くも膜下、腹腔内、脳内、動脈内または病変内経路）、局所、鼻腔内、局部（例えば、外科的用途または外科的座薬）、直腸および肺（例えば、エアロゾル、吸入または粉末）を含む様々な投与経路で投与することができる。したがって、これらの化合物は、注射用および経口組成物の両方として有効である。化合物は、注入により、またはボーラス注射により連続的に投与することができる。好ましくは、化合物を非経口経路で投与する。さらに好ましくは、化合物は、静脈内経路で投与する。このような組成物を、薬学分野でよく知られている方法で調製する。

10

【0463】

本発明の化合物、すなわち、活性成分の実際の量は、疾患の重度、すなわち、治療すべき状態または疾患、患者の年齢および相対的健康、使用される化合物の効力、投与経路および形態および他の因子などの数多くの因子に左右される。

20

【0464】

このような化合物の毒性および治療効力は、例えば、 LD_{50} （集団の50%に対して致死的な用量）および ED_{50} （集団の50%で治療的に有効な用量）を決定するための細胞培養または実験動物での標準的な薬学的操作により決定することができる。毒性効果と治療効果との用量比は、治療指数であり、これは、 LD_{50}/ED_{50} 比として表すことができる。高い治療指数を示す化合物が好ましい。

【0465】

ヒトで使用する用量範囲を処方する際に、細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータを使用することができる。このような化合物の用量は好ましくは、毒性がないか、ほとんどない ED_{50} を含む循環濃度の範囲内である。使用される剤形および利用される投与経路に応じて、用量は、この範囲内で変動しうる。本発明の方法で使用される化合物では、治療有効用量を始めは、細胞培養アッセイから推定することができる。用量は、細胞培養で決定された IC_{50} （すなわち、症状の最大阻害の半分を達成する試験化合物濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成するように、動物モデルで処方する。このような情報を使用して、ヒトで使用する用量をさらに正確に決定することができる。血漿中のレベルは例えば、高速液体クロマトグラフィーにより測定することができる。本発明の化合物の有効血中レベルは好ましくは、 10 ng/ml 以上である。

30

【0466】

患者に投与される薬剤組成物の量は、何が投与されるか、予防または治療などの投与目的、患者の状態、投与方法などに応じて変動する。治療的投与では、疾患を既に患っている患者に、疾患の症状およびその合併症を治癒するか、少なくとも部分的に阻止する十分な量で組成物を投与する。これらを達成するために十分な量を、「治療有効用量」と規定する。この使用に有効な量は、治療される疾患状態に、さらに、患者の炎症、年齢、体重および全身状態などの因子に応じた担当医の判断により、左右される。

40

【0467】

患者に投与される組成物は、前記薬剤組成物の形態である。これらの組成物は、慣用の滅菌技術により滅菌することもできるし、滅菌濾過することもできる。生じた水溶液をそのまま使用するためにパッケージングするか、凍結乾燥させることができるが、その際、

50

凍結乾燥された製剤は、投与の前に無菌水性担体と合わせる。化合物製剤のpHは通常、3から11、さらに好ましくは5から9、特に好ましくは7から8である。前記賦形剤、担体または安定剤の特定のものを使用することにより、薬学的塩が生じることは、理解されたい。

【0468】

活性化合物は、幅広い用量範囲で有用であり、一般に、薬学的または治療学的有効量で投与される。本発明の化合物の治療用量は例えば、そのために治療が行われる特定の使用、化合物の投与方法、患者の健康および状態および処方する医師の判断に従って変動する。例えば、静脈内投与では、用量は通常、体重1キログラム当たり約0.5mgから約100mg、好ましくは、体重1キログラム当たり約3mgから約50mgの範囲である。有効な用量は、*in vivo*または動物モデル試験系に由来する用量応答曲線から推定することができる。通常、望ましい効果を達成する用量に達するまで、臨床医は、化合物を投与する。

10

【0469】

本発明の一態様では、化合物を、メトトレキセートと組み合わせて投与して、関節リウマチの症状を治療、改善または緩和する。併用投与する場合、化合物を、メトトレキセートと同じ処方物中で、または別々の処方物中で投与することができる。併用療法の利点が達成されるように、メトトレキセートの前に、その後に、またはそれと同時に、化合物を投与することができる。適切な用量の算出は、熟練した臨床医の範囲内であろう。関節リウマチを治療するための標準的なメトトレキセート用量は、1週間当たり2mgから20mgの範囲である。化合物の用量は、前記記載と同様である。メトトレキセート用量を、1回用量または複数回用量として投与することができる。応答が得られたら、可能ならば、用量を最低有効用量まで低減することができる。最大推奨用量は、1週間当たり20mgである。好ましくは、メトトレキセートを経口または注射により投与する。

20

【0470】

薬剤として使用する場合、本発明の化合物は通常、薬剤組成物の形態で投与する。本発明は、活性成分として、1種または複数の前記本発明の化合物を1種または複数の薬学的に許容できる担体または賦形剤と共に含有する薬剤組成物を包含する。使用される賦形剤は通常、ヒト対象または他の動物に投与するために適しているものである。本発明の組成物を調製する際には、活性成分を通常は、賦形剤と混合するか、賦形剤で希釈するか、またはカプセル、サッシェ、紙または他の溶液の形態であってよい担体内に封入する。賦形剤が希釈剤として役立つ場合、これは、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体材料であってよい。したがって、組成物は、錠剤、丸薬、粉末、ロゼンジ、サッシェ、カシェ、エリキシル、懸濁液、エマルション、溶液、シロップ、エアロゾル（固体として、または液体媒体中で）、例えば、活性化合物10重量%までを含有する軟膏、軟質および硬質ゼラチンカプセル、座薬、無菌の注射可能な溶液および無菌のパッケージングされた粉末の形態であってよい。

30

【0471】

処方物を調製する際には、他の成分と合わせる前に、活性化合物を粉砕して、適切な粒度を得る必要があることがある。活性化合物が、実質的に不溶性である場合には、これを通常、200メッシュ未満の粒度まで粉砕する。活性化合物が実質的に水溶性である場合には通常は、処方物中で実質的に均一な分布が得られるように、例えば、約40メッシュまで粉砕することにより、粒度を調製する。

40

【0472】

適切な賦形剤のいくつかの例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、無菌水、シロップおよびメチルセルロースが含まれる。加えて、処方物は、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油などの滑剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁剤；安息香酸メチルおよびプロピルヒドロキシなどの防腐剤；甘味剤および香料を含んで

50

もよい。本発明の組成物は、当技術分野で知られている操作を使用して患者に投与した後に、活性成分の即時、持続性または遅延放出をもたらすように処方することができる。

【0473】

薬剤組成物およびその単位剤形中の活性化合物の量は、特定の用途、方法または導入、特定の化合物の効力および所望の濃度に応じて幅広く変動または調節することができる。

「単位剤形」との用語は、ヒト対象または他の動物のための単位用量として適切な物理的に別々にすることができる単位を意味し、この際、各単位は、所望の治療効果をもたらすように算出されたあらかじめ決定された量の活性物質と共に、適切な薬剤賦形剤を含有する。治療的に活性な化合物の濃度は、約 1 mg/ml から 250 g/ml で変動しうる。

【0474】

好ましくは、化合物を、非経口投与のために、無菌生理食塩水などの適切な不活性担体中に処方することができる。例えば、担体溶液中での化合物の濃度は通常、約 $1\sim100\text{ mg/ml}$ である。投与用量は、投与形路により決定する。投与の好ましい経路には、非経口または静脈内投与が含まれる。治療有効用量は、ステロイド漸減をもたらすために有効な用量である。好ましくは、この量は、対象に統計的に有意な量のステロイド漸減をもたらすために十分な量である。

【0475】

静脈処方による治療薬剤の投与は、薬剤分野においてよく知られている。静脈処方は、治療薬が可溶性である組成物であることは別にして、一定の質を有するべきである。例えば、処方物は、活性成分の全体的な安定性を促進すべきであり、さらに、処方物の製造は、コスト的に有効でなければならない。これらの因子のすべてが、静脈処方物の全体的な成功および有用性を最終的に決定する。

【0476】

本発明の化合物の薬剤処方物中に含有されても良い他の補助的添加剤は、次のものである：溶剤：エタノール、グリセリン、プロピレングリコール；安定剤：EDTA（エチレンジアミン四酢酸）、クエン酸；抗菌防腐剤：ベンジルアルコール、メチルパラベン、プロピルパラベン；緩衝剤：クエン酸／クエン酸ナトリウム、酒石酸水素カリウム、酒石酸水素ナトリウム、酢酸／酢酸ナトリウム、マレイン酸／マレイン酸ナトリウム、フタル酸水素ナトリウム、リン酸／リン酸水素カリウム、リン酸／リン酸水素二ナトリウム；および張性変更剤：塩化ナトリウム、マンニトール、デキストロース。

【0477】

約4から約8の範囲、さらに好ましくは、約4から約6の範囲に水性pHを維持するためには、緩衝剤が存在することが必要である。緩衝剤系は通常、弱酸とその可溶性塩との混合物、例えば、クエン酸ナトリウム／クエン酸；または二塩基酸のモノカチオンまたはジカチオン、例えば、酒石酸水素カリウム；酒石酸水素ナトリウム、リン酸／リン酸水素カリウムおよびリン酸／リン酸水素二ナトリウムである。

【0478】

使用される緩衝系の量は、(1) 所望のpH；および(2) 薬物の量に左右される。通常、使用される緩衝剤の量は、pHを4から8の範囲に保持するためには、緩衝剤：処方物のアレンドロネート（ここで、緩衝剤のモルは、緩衝剤成分例えば、クエン酸ナトリウムおよびクエン酸との混合モルとする）0.5：1から50：1モル比であり、通常、緩衝剤（混合）と存在する薬物との1：1から10：1モル比を使用する。

【0479】

本発明で 사용할 ことができる緩衝剤は、組成物の水性pHを4～6に維持するに十分な1ml当たりクエン酸ナトリウム5から50mgから1ml当たりクエン酸1から15mgの範囲のクエン酸ナトリウム／クエン酸である。

【0480】

ガラス容器またはゴム栓から浸出するか、通常の水道水に存在しうる溶解金属イオン、例えば、Ca、Mg、Fe、Al、Baとの可溶性金属錯体形成を介しての薬物の沈殿を防ぐために、緩衝剤が存在してもよい。この薬剤は、薬物との競合錯化剤として作用し、

10

20

30

40

50

不所望な粒子の存在をもたらす可溶性金属錯体を産生する。

【0481】

加えて、静脈処方物を投与した場合に、赤血球が膨張または収縮して、悪心または下痢などの不所望な副作用か、関連する血液障害が生じることを回避するために、張性をヒトの血液と同じ値に調節する約 $1 \sim 8 \text{ mg/ml}$ の量の薬剤、例えば、塩化ナトリウムが存在することが必要であることもある。通常、処方物の張性は、ヒトの血液の張性に一致し、これは、 282 から 288 mOsm/kg の範囲であり、通常は、 285 mOsm/kg であり、塩化ナトリウム 0.9% 溶液に対応する浸透圧に等しい。

【0482】

静脈処方物は、直接的な静脈注射、静脈内ボラスにより投与することもできるし、 0.9% 塩化ナトリウム注射または他の適切な注射溶液などの適切な注入溶液に加えることにより注入投与することもできる。

10

【0483】

組成物を好ましくは、単位剤形の形態で処方し、この際、各用量は、約 5 から約 100 mg 、さらに通常は、約 10 から約 30 mg の活性成分を含有する。「単位剤形」との用語は、ヒト対象および他の哺乳動物のための単位用量として適した物理的に分離した単位に関し、この際、各単位は、所望の治療作用をもたらすと算出されたあらかじめ決定された量の活性材料を適切な薬剤付形剤と共に含有する。

【0484】

活性な化合物は、幅広い用途範囲にわたって有効であり、通常は、薬学的に有効な量で投与される。しかしながら、治療される状態、投与のために選択された経路、実際に投与される化合物、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の重度などの関連する環境を考慮して、医師が、実際に投与される化合物の量を決定することは、理解されるであろう。

20

【0485】

錠剤などの固体組成物を調製するためには、主な活性成分を薬剤賦形剤と混合して、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固体の予備処方組成物を生じさせる。これらの予備処方組成物を均一と称する場合、活性成分が組成物全体に均一に分散していて、組成物が、錠剤、丸薬およびカプセルなどの等しく有効な単位剤形に直ぐに細分することができることを意味する。次いで、この固体予備処方物を、例えば、本発明の活性成分 0.1 から約 500 mg を含有する前記タイプの単位剤形に細分する。

30

【0486】

本発明の錠剤または丸薬を、コーティングするか、その他の方法で配合して、持続作用の利点をもたらす剤形を得ることができる。例えば、錠剤または丸薬は、内部用量および外部用量成分を含有してもよく、この際、後者は、前者を覆う外層の形態である。2つの成分は、胃での分解に耐えて、内部成分が損なわれずに十二指腸に到るか、放出を遅くすることを可能にする腸溶層により分離されている。このような腸溶層またはコーティングのために、様々な材料を使用することができ、このような材料は、数多くのポリマー酸およびポリマー酸とシェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む。

40

【0487】

経口または注射による投与のために本発明の新規組成物を導入することができる液体形態には、水溶液、適切に着香されたシロップ、水性または油性懸濁液および綿実油、ゴマ油、ヤシ油、落花生油などの食用油で着香されたエマルション、さらに、エリキシルおよび同様の製剤ビヒクルが含まれる。

【0488】

吸入または通気のための組成物には、薬学的に許容できる水性または有機溶剤またはこれらの混合物中の溶液および懸濁液ならびに粉末が含まれる。液体または固体組成物は、前記のような適切な薬学的に許容できる賦形剤を含有してもよい。好ましくは組成物を、局所または全身効果のために経口または鼻呼吸経路により投与することができる。好まし

50

くは薬学的に許容できる溶剤中の組成物は、不活性ガスを使用することにより噴霧することができる。噴霧溶液を、噴霧装置から直接吸入するか、噴霧装置をフェイスマスクテン
トまたは間欠的陽圧呼吸装置に装着することができる。溶液、懸濁液または粉末組成物を
好ましくは、経口または鼻により、適切な方法で処方物を輸送する装置から投与すること
ができる。

【0489】

本発明の化合物は、持続放出形態で投与することもできる。持続放出製剤の適切な例は、タンパク質を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスを含み、この際、このマトリックスは、成形品、例えば、フィルムまたはマイクロカプセルの形態である。持続放出マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15: 167-277 (1981)およびLanger, Chem. Tech. 12: 98-105 (1982)に記載されているようなポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）またはポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸とL-グルタミン酸γエチルとのコポリマー（Sidman et al., Biopolymers 22: 547-556, 1983）、非崩壊性エチレン-酢酸ビニル（前記Langer et al.）、LUPRON DEPOT（登録商標）などの崩壊性乳酸-グリコール酸コポリマー（すなわち、乳酸-グリコール酸コポリマーおよび酢酸ロイプロリドからなる注射可能なミクロスフェア）およびポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸（欧州特許第133,988号）が含まれる。

10

【0490】

本発明の化合物は、持続放出形態で、例えば、活性成分の持続放出が可能であるように処方することができるデポー注射、インプラント製剤または浸透ポンプの形態で投与することができる。持続放出处方物のためのインプラントは、当技術分野ではよく知られている。インプラントは、これらに限られないが、生分解性または非生分解性ポリマーを伴うミクロスフェア、スラブとして処方することができる。例えば、乳酸およびまたはグリコール酸のポリマーは、ホストによく許容される侵食性ポリマーを生じる。インプラントを、タンパク質堆積物の位置（例えば、神経変性疾患に伴うアミロイド堆積の形成部位）に近接して設置して、活性剤の局所濃度を、体の他の部分よりもその部分で高めることができる。

20

【0491】

次の処方物例により、本発明の薬剤組成物を詳述する。

30

【0492】

処方物例1

次の成分を含有する硬質ゼラチンカプセルを調製する：

成分	量 (mg / カプセル)
活性成分	30.0
デンプン	305.0
ステアリン酸マグネシウム	5.0

【0493】

前記成分を混合し、340 mgの量で硬質ゼラチンカプセルに充填する。

【0494】

40

処方物例2

下記の成分を使用して、錠剤処方物を調製する：

成分	量 (mg / カプセル)
活性成分	25.0
微結晶性セルロース	200.0
コロイド状二酸化ケイ素	10.0
ステアリン酸	5.0

【0495】

成分を混合し、圧縮して、それぞれ240 mgの重さの錠剤を形成する。

【0496】

50

処方物例 3

次の成分を含有する乾燥粉末吸入処方物を調製する：

成分	重量%
活性成分	5
ラクトース	95

【0497】

活性混合物をラクトースと混合し、混合物を乾燥粉末吸入装置に加える。

【0498】

処方物例 4

それぞれ活性成分 30 mg を含有する錠剤を次のように調製する：

10

成分	量 (mg / カプセル)
活性成分	30.0 mg
デンプン	45.0 mg
微結晶性セルロース	35.0 mg
ポリビニルピロリドン (水中 10% 溶液として)	4.0 mg
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
タルク	1.0 mg
合計	120 mg

20

【0499】

活性成分、デンプンおよびセルロースを No. 20 メッシュ U. S. ふるいに通過させ、十分に混合する。ポリビニルピロリドンの溶液を生じた粉末と混合し、次いで、これを、16 メッシュ U. S. ふるいに通過させる。こうして生じた顆粒を 50℃ から 60℃ で乾燥させ、16 メッシュ U. S. ふるいに通過させる。次いで、この顆粒に、あらかじめ No. 30 メッシュ U. S. ふるいに通過させておいたカルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを加え、混合した後に、錠剤機で圧縮して、それぞれ重さ 150 mg の錠剤を得る。

【0500】

処方物例 5

30

それぞれ薬剤 40 mg を含有するカプセルを次のように調製する：

成分	量 (mg / カプセル)
活性成分	40.0 mg
デンプン	109.0 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg
合計	150.0 mg

【0501】

活性成分、セルロース、デンプン、ステアリン酸マグネシウムをブレンドし、No. 20 メッシュ U. S. ふるいを通過させ、150 mg の量で硬質ゼラチンカプセルに充填する。

40

【0502】

処方物例 6

それぞれ活性成分 25 mg を含有する座薬を次のように調製する：

成分	量
活性成分	25 mg
飽和脂肪酸グリセリド	2000 mg まで

【0503】

活性成分を No. 60 メッシュ U. S. ふるいに通過させ、必要最小限の加熱であらかじめ溶融させておいた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁させた。次いで、混合物を、公称 2.0 g 容量の座薬金型に注ぎ、放置して冷却した。

50

【0504】

処方物例7

それぞれ5.0ml用量当たり薬剤50mgを含有する懸濁液を次のように調製する：

成分	量
活性成分	50.0mg
キサンタンガム	4.0mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム（11%）	
微結晶性セルロース（89%）	50.0mg
スクロース	1.75g
安息香酸ナトリウム	10.0mg
香料および着色剤	適量
精製水	5.0mlまで

10

【0505】

薬剤、スクロースおよびキサンタンガムをブレンドし、No.10メッシュU.S.ふるいに通過させ、次いで、あらかじめ作っておいた微結晶性セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムの水溶液と混合する。安息香酸ナトリウム、香料および着色剤を少量の水で希釈し、攪拌しながら加える。次いで、十分な水を加え、必要な容量を生じさせた。

【0506】

処方物例8

それぞれ活性成分15mgを含有する硬質ゼラチン錠剤を次のように調製する：

成分	量（mg／カプセル）
活性成分	15.0mg
デンプン	407.0mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0mg
合計	425.0mg

20

【0507】

活性成分、セルロース、デンプンおよびステアリン酸マグネシウムをブレンドし、No.20メッシュU.S.ふるいに通過させ、560mgの量で硬質ゼラチンカプセルに充填する。

30

【0508】

処方物例9

静脈内処方物を次のように調製することができる：

成分	量
活性成分	250.0mg
等張性生理食塩水	1000ml

【0509】

治療用化合物組成物を通常、無菌アクセスポートを備えた容器、例えば、皮下注射針または同様の鋭利な器具により貫通可能なストッパーを備えた静脈内溶液バッグまたはバイアルに装入する。

40

【0510】

処方物例10

局所処方物を次のように調製することができる：

成分	量
活性成分	1～10g
乳化ろう	30g
流動パラフィン	20g
白色ワセリン	100gまで

【0511】

白色ワセリンを溶融するまで加熱する。流動パラフィンおよび乳化ろうを導入し、溶解

50

するまで攪拌する。活性成分を加え、分散するまで攪拌を継続する。次いで、固化するまで、混合物を冷却する。

【0512】

処方物例11

エアロゾル処方物は、次のように調製することができる：

次の操作を使用して、濃度30.0 mg/mLの濃度で0.5%重炭酸ナトリウム／サリン（w/v）中の候補化合物溶液を調製する：

【0513】

A. 0.5%重炭酸ナトリウム／生理食塩水ストック溶液：100.0 mLの調製

成分	グラム/100.0 mL	最終濃度
重炭酸ナトリウム	0.5 g	0.5%
生理食塩水	100.0 mLまで適量	100.0%まで適量

10

【0514】

操作：

1. 重炭酸ナトリウム0.5 gを100 mLメスフラスコに加える。
2. 生理食塩水約90.0 mLを加え、溶解するまで音波処理する。
3. 100.0 mLになるまで適量の生理食塩水を加え、十分に混合する。

【0515】

B. 候補化合物30.0 mg/mL：10.0 mLの調製

成分	グラム/10.0 mL	最終濃度
候補化合物	0.5 g	0.5%
0.5%重炭酸ナトリウム/ 生理食塩水ストック溶液	10.0 mLまで適量	100.0%まで適量

20

【0516】

操作：

1. 候補化合物0.300 gを10.0 mLメスフラスコに加える。
2. 0.5%重炭酸ナトリウム／生理食塩水ストック溶液約9.7 mLを加える。
3. 候補化合物が完全に溶解するまで音波処理する。
4. 10.0 mLになるまで適量の0.5%重炭酸ナトリウム／生理食塩水ストック溶液を加え、十分に混合する。

30

【0517】

本発明の方法で使用される他の好ましい処方物は、経皮輸送装置（「パッチ」）を使用する。このような経皮パッチを使用すると、制御された量で本発明の化合物の連続的または断続的注入を得ることができる。薬剤を輸送するための経皮パッチの構成および使用は、当技術分野でよく知られている。例えば、参照により本明細書に援用される1991年6月11日に交付された米国特許第5,023,252号参照。このようなパッチは、薬剤を連続的に、拍動性に、または必要に応じて輸送するために構成することができる。

40

【0518】

脳に薬剤組成物を導入することが望ましいか、必要な場合には、直接または間接的設置技術を使用することができる。直接的技術は通常、血液脳関門をバイパスするようにホストの脳室系に薬物輸送カテーテルを設置することを必要とする。体の特定の解剖学的領域に生物学的因子を輸送するために使用されるこのような移植可能な輸送系の1つは、参照により本明細書に援用される米国特許第5,011,472号に記載されている。

【0519】

一般的に好ましい間接的技術は通常、親水性の薬物を脂溶性薬物に変換することにより薬物潜伏化（latentiation）が生じるように組成物を処方することを必要とする。潜伏化は、薬物に存在するヒドロキシ、カルボニル、スルフェートおよび1級アミン基をブロッ

50

クして、薬物をより脂溶性にし、血液脳関門を通過して輸送されうるようにすることを介して、通常は達成される。もしくは、親水性薬物の輸送は、血液脳関門を一時的に開放しうる高張性溶液の動脈内注入により増強することもできる。

【0520】

本発明の一態様では、化合物をメトトレキセートのみと、複数の化合物とメトトレキセートとの組合せとして、または抗 α 4抗体およびメトトレキセートとの組合せで投与することができる。本発明の化合物をさらに、免疫抑制剤と組み合わせて投与することもでき、この際、免疫抑制剤を通常は、本発明の化合物がそのために投与される状態または疾患を治療するために使用される。免疫抑制剤は、これらに限られないが、アザチオプリン、6-メルカプトプリンまたはマイコフェノレートであってよい。

10

【0521】

組み合わせて投与する場合、小さい化合物は、これらの他の化合物または組成物と同じ処方物中で、または別々の処方物中で投与することができる。組み合わせて投与する場合、化合物を、他の化合物およびメトトレキセートの前に、その後に、または同時に投与することができる。

【0522】

本発明の薬剤組成物は、様々な薬物輸送系で使用するために適している。本発明で使用するために適している処方物は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985)に見ることができる。

【0523】

血清半減期を延長するために、化合物を、カプセル包埋するか、リポソームの内腔に導入するか、コロイドとして調製することもできるし、化合物の血清半減期の延長をもたらす他の慣用の技術を使用することもできる。例えば、参照により本明細書に援用される Szoka et al., 米国特許第4,235,871号、同第4,501,728号および第4,837,028号に記載されているように、様々な方法をリポソームを調製するために使用することができる。

20

【0524】

ポリマー結合体

本発明の化合物をポリマー結合体、好ましくはPEG誘導体として処方および投与することもできる。ポリマー結合体は、改善された可溶性および安定性などの非結合ポリマーを上回る利点を示しうる。

30

【0525】

本発明の化合物と結合させるために、単一のポリマー分子をそのまま使用することもできるが、1種よりも多いポリマー分子を同様に結合させることもできることも考慮される。本発明の結合された化合物は、*in vivo*用途でも非*in vivo*用途でも利用することができる。加えて、結合するポリマーは、最終使用用途に合わせて、何らかの他の群、成分または他の結合種を利用することがあることは理解されるであろう。例えば、いくつかの用途では、ポリマーと、UV分解耐性または抗酸化または他の特性または特徴をポリマーに付与する官能基とを共有結合させることが有用であることもある。その他の例として、いくつかの用途では、ポリマーを、薬物分子と反応性であるか、架橋しうるようにポリマーを官能化し、結合材料全体の様々な特性または特徴を増強することが有利であることもある。したがって、ポリマーは、その所定の目的のために、本発明の組成物の化合物と結合する効果を不可能にすることのない官能基、繰り返し基、結合または他の構成構造を含有してもよい。

40

【0526】

これらの望ましい特性を達成するために有効に使用することができるポリマーの例は、前記に、さらに、参照によりそのまま本明細書に援用される国際公開第01/54690号(Zheng et al.に付与)に記載されている。ポリマーを本発明の化合物に(好ましくは、リンカー成分を介して)カップリングさせて、ヒト酵素により著しくは分解されない安定な結合を生じさせることもできる。通常、「著しくは」分解されない結合のためには、

50

これらに限られないが、高圧液体クロマトグラフィー（HPLC）を含む当技術分野で標準的な技術で測定して、ポリマーと、ポリマーが結合する本発明の化合物とを結合する結合の約20%以下のみが、24時間以内に分解することが必要である。

【0527】

本発明の化合物は、特に好ましくは、ポリマー上の末端反応基を介して結合するが、結合は、非末端反応基から分枝していてもよい。反応基を有するポリマーは、本明細書では「活性化ポリマー」と称される。反応基は、本発明の化合物上の反応基と選択的に反応する。本発明の化合物上の利用可能な官能基の所で結合が生じうるように、活性化ポリマーは反応する。本発明の化合物のアミノ、炭素、遊離カルボン酸基、適切に活性化されたカルボニル基、ヒドロキシル、グアニジル、酸化炭水化物成分、アミノ、炭素およびメルカプト基を（利用可能ならば）、結合部位として使用することができる。

10

【0528】

通常、濃度に応じて、本発明の化合物1モル当たり活性化ポリマー約1.0から約10モルを使用する。最終量は、反応規模を最大化しつつ、製品の非特異的改質を最小化すると同時に、最適な活性を維持する化学を規定し、同時に本発明の化合物の半減期を最適化するバランスである。好ましくは、本発明の化合物の生物学的活性の少なくとも約50%が保持され、特に好ましくは100%が保持される。

【0529】

反応を、生物学的に活性な物質と不活性なポリマーとを反応させるために使用される適切な技術と認められる方法により行うことができる。通常、このプロセスは、活性化ポリマーを調製し、その後、本発明の化合物と活性化ポリマーとを反応させて、処方に適した可溶性の化合物を生じさせることを含む。この改質反応は、1つまたは複数のステップを含む複数の方法により行うことができる。本明細書に含まれるポリマー物質は好ましくは、室温で水溶性である。このようなポリマーの非限定的リストには、ポリエチレングリコール（PEG）またはポリプロピレングリコールなどのポリアルキレンオキシドホモポリマー、ポリオキシエチレン化ポリオール、そのコポリマーおよびそのブロックコポリマーが含まれるが、ただし、ブロックコポリマーの水溶性は保持される。

20

【0530】

本発明の好ましい実施では、 $C_1 \sim C_4$ アルキルポリアルキレングリコール、好ましくはポリエチレングリコール（PEG）のポリアルキレングリコール基またはこのようなグリコールのポリ（オキシ）アルキレングリコール基を有利には、該当するポリマー系に導入する。したがって、本発明の化合物を結合させるポリマーは、ポリエチレングリコール（PEG）のホモポリマーであるか、ポリオキシエチレン化ポリオールであってよいが、ただし、いずれの場合でも、ポリマーは、室温で水溶性である。このようなポリマーの非限定的な例には、PEGまたはポリプロピレングリコールなどのポリアルキレンオキシドホモポリマー、ポリオキシエチレン化グリコール、これらのコポリマーおよびこれらのブロックコポリマーが含まれるが、ただし、ブロックコポリマーの水溶性は、保持される。

30

【0531】

ポリオキシエチレン化ポリオールの例には、これらに限られないが、ポリオキシエチレン化グリセロール、ポリオキシエチレン化ソルビトール、ポリオキシエチル化グルコースなどが含まれる。ポリオキシエチル化グリセロールのグリセロールバックボーンは、例えば動物およびヒトで、モノー、ジーおよびトリグリセリド中で天然に生じるものと同じバックボーンである。したがって、この分枝は必ずしも、体で外来薬剤とは見なされないであろう。

40

【0532】

当技術分野の専門家であれば、前記リストは単なる例示であり、前記品質を有するポリマー材料はすべて、考慮されることは認めるであろう。ポリマーは、特定の分子量を有する必要はないが、分子量は、約300から100000、さらに好ましくは10000から40000であることが好ましい。特に、腎臓での濾過により生成物が失われることを防ぐ場合には、20000以上のサイズが、特に有効である。

50

【0533】

ポリエチレングリコール（PEG）および関連ポリアルキレンオキシド（PAO）は、薬物を調製するための有用な補助剤として当技術分野では知られている。例えば、国際公開第93/24476号参照。PEGは、タンパク質、ペプチドおよび酵素と結合して、水溶性および *in vivo* での循環寿命を高め、さらに、抗原性を低減する。例えば、いずれもGreenwald et al.に付与された米国特許第5,298,643号および同第5,321,095号参照。国際公開第93/24476号は、有機分子と水溶性ポリエチレングリコールとを共有結合するためにエステル結合を使用することを開示している。したがって、本発明の化合物を好ましくは、ポリエチレングリコール（PEG）誘導体として投与する。本発明の化合物のポリエチレングリコール誘導体およびこれらの誘導体を調製するための反応条件に関するさらなる記載は、そのまま本明細書に援用される2004年1月23日に提出された「ジペプチドのポリエチレングリコール結合体」と題された米国特許出願第60/538,573号に記載されている。

10

【0534】

このように、本発明の化合物または結合体は、それに共有結合している1個または複数のポリエチレングリコール（PEG）置換基を含有してもよい。このような結合体は、ポリエチレングリコール置換基を欠いた化合物に比べて改良された血清半減期を示す。何らかの理論に結びつけることはないが、改善された血清半減期は、化合物の構造の上に位置する少なくとも1個のポリエチレングリコールの共有結合に伴うと考えられる。

【0535】

「PEG」との用語は、複数のオキシアルキレン単位を含むポリマーに関する。このようなポリマーは、アルキル、アリール、置換アルキルおよび置換アリールから好ましくは選択される置換基でモノキャップされていてもよい。当技術分野でJeffamines（登録商標）として知られているジアミノキャップされたポリオキシアルキレンポリマーは、このようなポリマーに含まれる。さらに、このようなポリマーは、市販されているポリ〔ジ（エチレングリコール）アジペート、ポリ〔ジ（エチレングリコール）フタレートジオールなど、1個または複数の非オキシアルキレン単位を含有してもよい。

20

【0536】

PEG誘導体とは、ポリエチレングリコール自体に存在する末端ヒドロキシル基の一方または両方が改質されているポリエチレングリコールポリマーを意味する。適切な改質の例には、保護されていてもよいし、保護されていなくてもよい別の官能基で、または低分子量のリガンドで、または他の高分子またはポリマーで一方または両方のヒドロキシル基が置換されていることを含む。ポリエチレングリコール中の末端ヒドロキシル基の改質は、ポリエチレングリコールと、ポリエチレングリコール中のヒドロキシル基と反応しうる官能基を含む相補的反応性官能基を有する化合物とを反応させることにより達成することができる。本発明の化合物のPEG誘導体は、架橋基によりそれに共有結合している1個または複数のポリエチレングリコール（PEG）置換基を有してもよい。

30

【0537】

「結合基」または「リンカー」とは、本発明の非PEG置換化合物と1個または複数のPEG基とを共有結合する1個または複数の基に関する。各リンカーは、キラルまたはアキラル、直鎖、分枝鎖または環式であってよく、その原子含分に関して均一または不均一であってよい（例えば、炭素原子のみを含有するリンカーまたは炭素原子、さらにリンカーの上に存在する1個または複数のヘテロ原子を含有するリンカー。

40

【0538】

PEG基とリンカーとの共有結合をもたらす慣用の化学技術を使用して、1個または複数のPEG基を、リンカーに共有結合する。これに対して、リンカーは、本発明の非PEG置換化合物に共有結合してよい。このような結合をもたらす反応化学は、当技術分野でよく知られている。このような反応化学は、リンカー、本発明の非PEG置換化合物およびPEG基で相補的官能基を使用することを必要とする。好ましくは、リンカー上の相補的官能基は、結合のためにPEG基で利用可能であるか、結合のためにPEGの上に導入

50

することができる官能基に対して選択される。この場合にも、このような相補的官能基は、当技術分野でよく知られている。

【0539】

このようなポリマーは、約100から100000；好ましくは約1000から50000；さらに好ましくは約10000から約40000の数平均分子量を有する。

【0540】

本発明のポリマー結合体は、非結合化合物に対して増強された *in vivo* 保持をもたらす。体内での結合体の保持が改善されると、薬物の必要用量が少なくなり、これにより、より少ない副作用および低い毒性可能性が生じる。加えて、これらのポリマー結合体を含む薬物処方物は、同様に、改善された治療効果が得られる間は、患者により少ない頻度で投与することができる。本発明の結合体は、VLA-4に競合結合することにより、VLA-4に仲介される内皮細胞と白血球との接着の改善された *in vivo* 阻害を示す。好ましくは、本発明の化合物を、I. V. 処方物の形態で 사용할ことができる。

10

【0541】

本発明のポリマー結合体の治療用量は、例えば、治療がそのために成される特定の使用、化合物の投与方法、患者の健康および状態ならびに処方医師の判断に応じて変動する。例えば、静脈内投与では、用量は通常、体重1kg当たり約20μgから約2000μg、好ましくは体重1kg当たり約20μgから約500μg、さらに好ましくは約100μgから約300μgである。鼻内投与での適切な用量範囲は通常、体重1kg当たり約0.1pgから1mgである。有効用量を、*in vitro* または動物モデル試験系に由来する用量応答曲線から推定することができる。

20

【0542】

ポリマー結合体として処方および投与する場合、本発明の化合物または結合体は、それに共有結合している1個または複数のポリエチレングリコール置換基を含むと特徴付けられる。何らかの理論に結びつけることはないが、改善された血清半減期は、化合物の構造上への少なくとも1個のポリエチレングリコール実体の共有結合に関連していると考えられる。

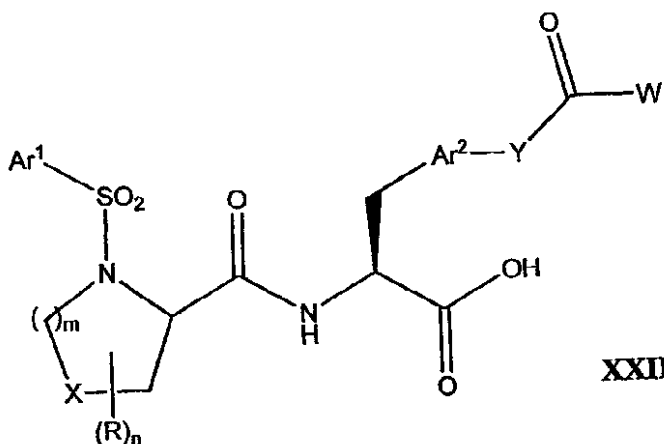
【0543】

したがって、本発明の化合物は、下記の式XXIIのPEG誘導体：

30

【0544】

【化96】



40

[上式中、

Rは、PEG成分、アミノ、置換アミノ、アルキルおよび置換アルキルからなる群から選択され、ここで、各アミノ、置換アミノ、アルキルおよび置換アルキルは、PEG成分で置換されていてもよく、それぞれの場合で、PEG成分は、PEG成分共有結合しているリンカーを含んでもよく；

Ar¹は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからな

50

る群から選択され、ここで、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールはそれぞれ、PEG成分で置換されていてもよく、PEG成分は、PEG成分を Ar^1 に共有結合するリンカーを含んでもよく；

Ar^2 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールはそれぞれ、PEG成分で置換されていてもよく、PEG成分は、PEG成分を Ar^2 に共有結合するリンカーを含んでもよく；

Xは、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2$ および置換されていてもよい $-CH_2-$ からなる群から選択され；

Yは、 $-O-$ および $-NR^1-$ からなる群から選択され、ここで、 R^1 は、水素およびアルキルからなる群から選択され； 10

Wは、リンカーを含んでもよいPEG成分および $-NR^2R^3$ (ここで、 R^2 および R^3 は独立に、アルキル、置換アルキルからなる群から選択され、 R^2 および R^3 はそれらが結合している窒素原子と共に複素環または置換複素環を形成する) からなる群から選択され、

ここで、アルキル、置換アルキル、複素環および置換複素環は、リンカーをさらに含んでもよいPEG成分で置換されていてもよく；

mは、0、1または2に等しい整数であり；

nは、0から2に等しい整数である]

およびその薬学的に許容できる塩であってよく、 20

ただし、R、 Ar^1 、 Ar^2 、Wおよび $-NR^2R^3$ のうちの少なくとも1個は、PEG成分を含み、さらに、RがPEG成分である場合には、nは1であり、Xは、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ ではなく；

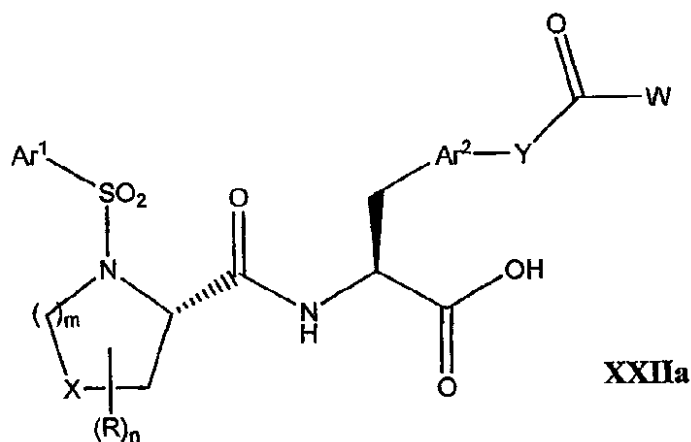
さらに、式XXIIの化合物は、100000以下の分子量を有する。

【0545】

好ましくは、式XXIIのPEG誘導体は、下記に示すL異性体である：

【0546】

【化97】



30

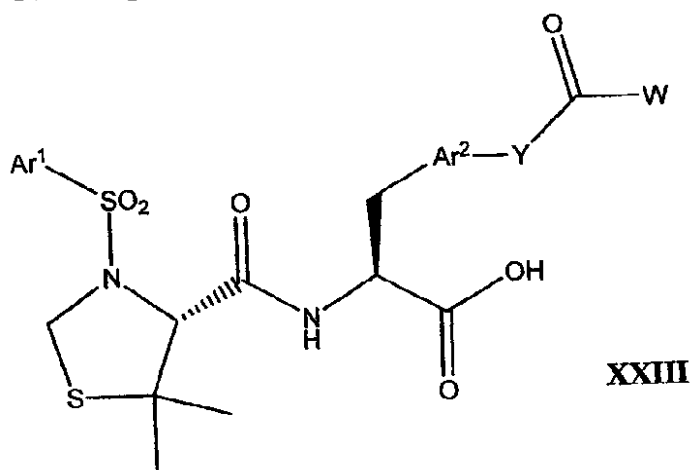
40

【0547】

他の態様では、本発明の化合物は、下記の式XXIIIのPEG誘導体：

【0548】

【化 9 8】



10

[上式中、

Ar¹、Ar²、YおよびWは、本明細書に定義の通りである]

およびその薬学的に許容できる塩であってよく、

ただし、R、Ar¹、Ar²、Wおよび-NR²R³のうちの少なくとも1個は、リンカーを含んでもよいPEG成分を含み；

さらに、式XXIIIの化合物は、100000以下の分子量を有する。

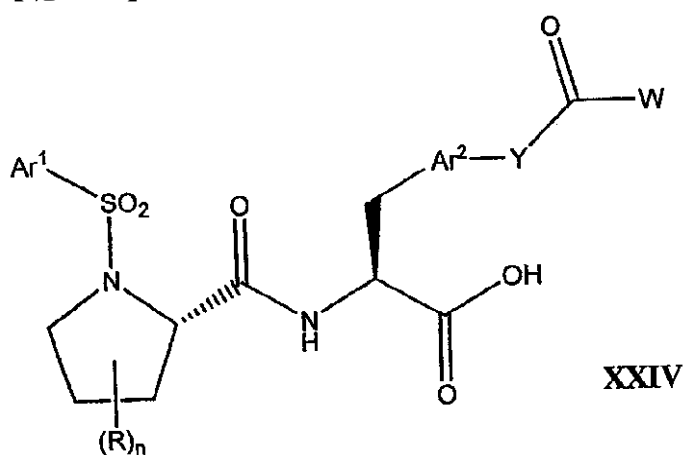
20

【0549】

他の態様では、本発明の化合物は、下記の式XXIVのPEG誘導体：

【0550】

【化 9 9】



30

[上式中、

R、Ar¹、Ar²、Y、Wおよびnは、本明細書に定義の通りである]

およびその薬学的に許容できる塩であってよく、

ただし、R、Ar¹、Ar²、Wおよび-NR²R³のうちの少なくとも1個は、リンカーを含んでもよいPEG成分を含み；

40

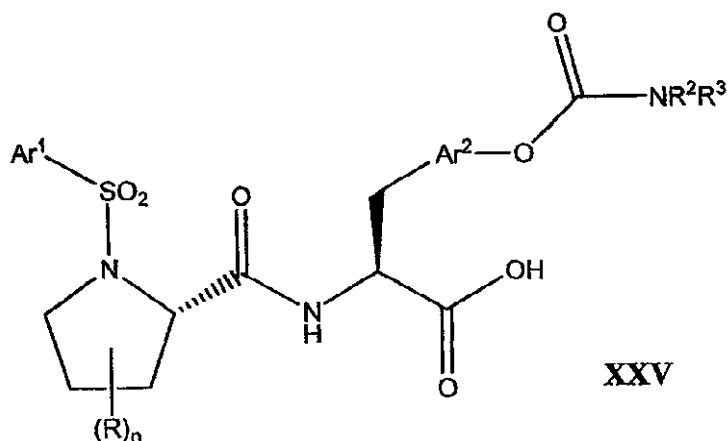
さらに、式XXIVの化合物は、100000以下の分子量を有する。

【0551】

他の態様では、本発明の化合物は、下記の式XXVのPEG誘導体：

【0552】

【化 1 0 0】



10

[上式中、

R、R²、R³、Ar¹、Ar² および n は、本明細書に定義の通りである]

およびその薬学的に許容できる塩であってよく、

ただし、R、Ar¹、Ar²、W および -NR²R³ のうちの少なくとも 1 個は、リンカーを含んでもよい PEG 成分を含み；

さらに、式 XXV の化合物は、100000 以下の分子量を有する。

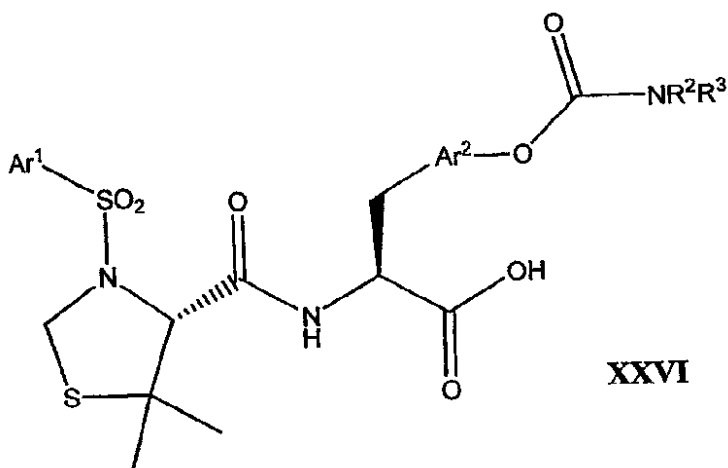
20

【0553】

他の態様では、本発明の化合物は、下記の式 XXVI の PEG 誘導体：

【0554】

【化 1 0 1】



30

[上式中、

R²、R³、Ar¹ および Ar² は、本明細書に定義の通りである]

およびその薬学的に許容できる塩であってよく、

ただし、Ar¹、Ar²、W および -NR²R³ のうちの少なくとも 1 個は、リンカー 40
を含んでもよい PEG 成分を含み；

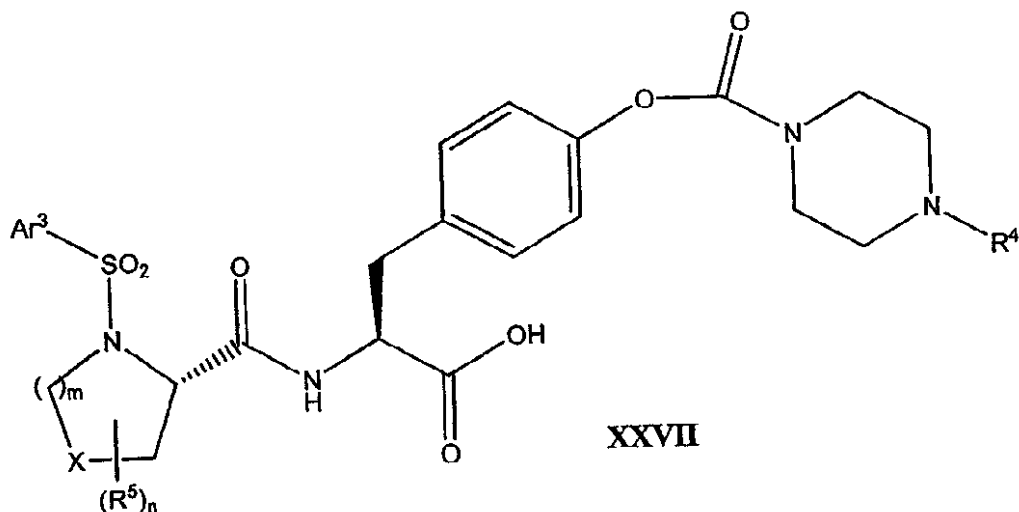
さらに、式 XXVI の化合物は、100000 以下の分子量を有する。

【0555】

他の態様では、本発明の化合物は、下記の式 XXVII の PEG 誘導体：

【0556】

【化 1 0 2】



10

20

30

40

50

60

70

80

90

100

110

120

130

140

150

160

170

180

190

200

210

220

230

240

250

260

270

280

290

300

310

320

330

340

350

360

370

380

390

400

410

420

430

440

450

460

470

480

490

500

510

520

530

540

550

560

570

580

590

600

610

620

630

640

650

660

670

680

690

700

710

720

730

740

750

760

770

780

790

800

810

820

830

840

850

860

870

880

890

900

910

920

930

940

950

960

970

980

990

1000

1010

1020

1030

1040

1050

1060

1070

1080

1090

1100

1110

1120

1130

1140

1150

1160

1170

1180

1190

1200

1210

1220

1230

1240

1250

1260

1270

1280

1290

1300

1310

1320

1330

1340

1350

1360

1370

1380

1390

1400

1410

1420

1430

1440

1450

1460

1470

1480

1490

1500

1510

1520

1530

1540

1550

1560

1570

1580

1590

1600

1610

1620

1630

1640

1650

1660

1670

1680

1690

1700

1710

1720

1730

1740

1750

1760

1770

1780

1790

1800

1810

1820

1830

1840

1850

1860

1870

1880

1890

1900

1910

1920

1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

2000

2010

2020

2030

2040

2050

2060

2070

2080

2090

2100

2110

2120

2130

2140

2150

2160

2170

2180

2190

2200

2210

2220

2230

2240

2250

2260

2270

2280

2290

2300

2310

2320

2330

2340

2350

2360

2370

2380

2390

2400

2410

2420

2430

2440

2450

2460

2470

2480

2490

2500

2510

2520

2530

2540

2550

2560

2570

2580

2590

2600

2610

2620

2630

2640

2650

2660

2670

2680

2690

2700

2710

2720

2730

2740

2750

2760

2770

2780

2790

2800

2810

2820

2830

2840

2850

2860

2870

2880

2890

2900

2910

2920

2930

2940

2950

2960

2970

2980

2990

3000

3010

3020

3030

3040

3050

3060

3070

3080

3090

3100

3110

3120

3130

3140

3150

3160

3170

3180

3190

3200

3210

3220

3230

3240

3250

3260

3270

3280

3290

3300

3310

3320

3330

3340

3350

3360

3370

3380

3390

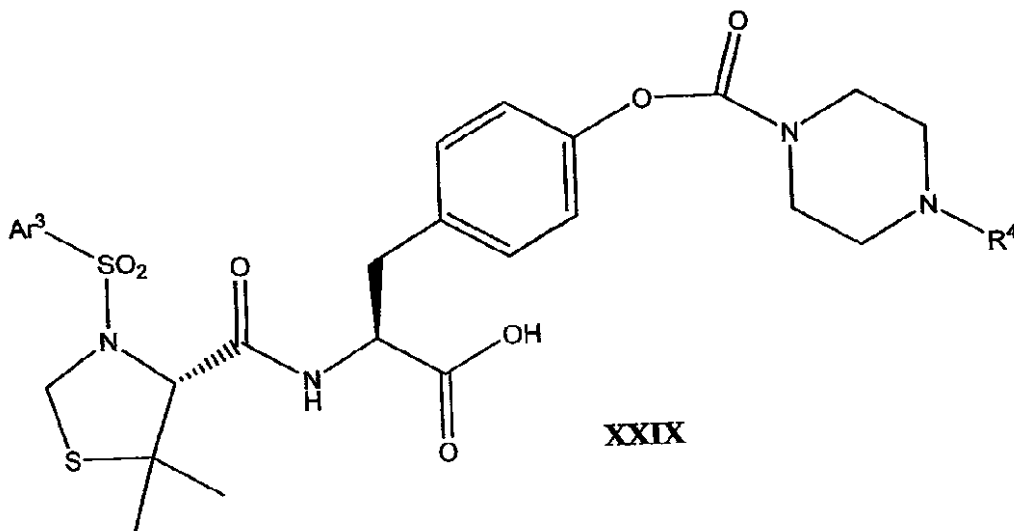
およびその薬学的に許容できる塩であってよく、
ただし、式XXIIIの化合物は、100000以下の分子量を有する。

【0559】

他の態様では、本発明の化合物は、式XXIXのPEG誘導体：

【0560】

【化104】



10

20

[上式中、

R^4 は、リンカーを含んでもよいPEG成分であり；

Ar^3 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択される]

およびその薬学的に許容できる塩であってよく、

ただし、式XXIXの化合物は、100000以下の分子量を有する。

【0561】

好ましくは、 Ar^1 がPEG成分を含まない場合、式XXII~XXVI中の Ar^1 および式XXVII~XXIX中の Ar^3 は、

30

フェニル、

4-メチルフェニル、

4-tert-ブチルフェニル、

2, 4, 6-トリメチルフェニル、

2-フルオロフェニル、

3-フルオロフェニル、

4-フルオロフェニル、

2, 4-ジフルオロフェニル、

3, 4-ジフルオロフェニル、

3, 5-ジフルオロフェニル、

40

2-クロロフェニル、

3-クロロフェニル、

4-クロロフェニル、

3, 4-ジクロロフェニル、

3, 5-ジクロロフェニル、

3-クロロ-4-フルオロフェニル、

4-ブロモフェニル、

2-メトキシフェニル、

3-メトキシフェニル、

4-メトキシフェニル、

50

- 3, 4-ジメトキシフェニル、
 4-tert-ブトキシフェニル、
 4-(3'-ジメチルアミノ-n-プロポキシ)フェニル、
 2-カルボキシフェニル、
 2-(メトキシカルボニル)フェニル、
 4-(H₂NC(O)-)フェニル、
 4-(H₂NC(S)-)フェニル、
 4-シアノフェニル、
 4-トリフルオロメチルフェニル、
 4-トリフルオロメトキシフェニル、
 3, 5-ジ-(トリフルオロメチル)フェニル、
 4-ニトロフェニル、
 4-アミノフェニル、
 4-(CH₃C(O)NH-)フェニル、
 4-(PhNHC(O)NH-)フェニル、
 4-アミジノフェニル、
 4-メチルアミジノフェニル、
 4-[CH₃SC(=NH)-]フェニル、
 4-クロロ-3-[H₂NS(O)₂-]フェニル、
 1-ナフチル、
 2-ナフチル、
 ピリジン-2-イル、
 ピリジン-3-イル、
 ピリジン-4-イル、
 ピリミジン-2-イル、
 キノリン-8-イル、
 2-(トリフルオロアセチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル、
 2-チエニル、
 5-クロロ-2-チエニル、
 2, 5-ジクロロ-4-チエニル、
 1-N-メチルイミダゾール-4-イル、
 1-N-メチルピラゾール-3-イル、
 1-N-メチルピラゾール-4-イル、
 1-N-ブチルピラゾール-4-イル、
 1-N-メチル-3-メチル-5-クロロピラゾール-4-イル、
 1-N-メチル-5-メチル-3-クロロピラゾール-4-イル、
 2-チアゾリル、および
 5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル
 からなる群から選択される。

10

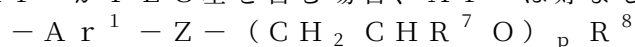
20

30

40

【0562】

A r¹ がPEG基を含む場合、A r¹ は好ましくは、式：



である：

[上式中、

A r¹ は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

Zは、共有結合、1から40個の原子からなる架橋基、-O-および-NR⁹-（ここで、R⁹ は水素およびアルキルからなる群から選択される）からなる群から選択され；

R⁷ は、水素およびメチルからなる群から選択され；

50

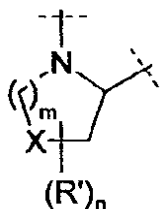
R^8 は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリールおよび $-CH_2CH$
 $R^7NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R^7 は、本明細書に定義の通りであり、 R^{10} および R^{11}
 R^1 は独立に、水素およびアルキルからなる群から選択される) からなる群から選択され、
 p は、PEG 成分の分子量が 100 から 10000 の範囲であるような整数である]

【0563】

好ましくは、 R が PEG 成分を含まない場合、式：

【0564】

【化105】



10

の置換基

[上式中、 X 、 m および n は本明細書に定義の通りであり、 R' は、アルキルまたは置換アルキルである] は好ましくは、

アゼチジニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、ピ
 ロリジニル、4-ヒドロキシピロリジニル、4-オキソピロリジニル、4-フルオロピロ
 リジニル、4,4-ジフルオロピロリジニル、4-(チオモルホリン-4-イルC(O)
 O-)ピロリジニル、4-[CH₃S(O)₂O-]ピロリジニル、3-フェニルピロリ
 ジニル、3-チオフェニルピロリジニル、4-アミノピロリジニル、3-メトキシピロリ
 ジニル、4,4-ジメチルピロリジニル、4-N-Cbz-ピペラジニル、4-[CH₃
 S(O)₂-]ピペラジニル、5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イル、1,1-ジオ
 キソ-チアゾリジニル、1,1-ジオキソ-5,5-ジメチルチアゾリジン-2-イルお
 よび1,1-ジオキソチオモルホリニルからなる群から選択される。

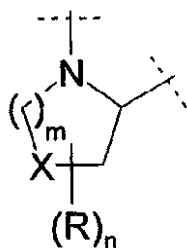
20

【0565】

式：

【0566】

【化106】

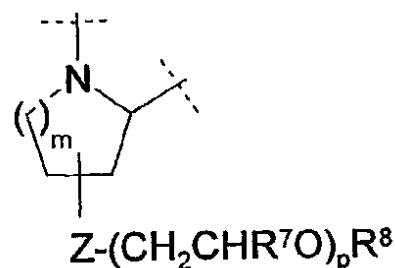


30

の置換基が、PEG 成分を含む場合、好ましくは、置換基は、下式である：

【0567】

【化107】



40

[上式中、

50

mは、0、1または2に等しい整数であり；

Zは、共有結合、1から40個の原子からなる架橋基、 $-\text{O}-$ および $-\text{NR}^9-$ （ここで、 R^9 は水素およびアルキルからなる群から選択される）からなる群から選択され；

R^7 は、水素およびメチルからなる群から選択され；

R^8 は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリールおよび $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^7)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ （ここで、 R^7 は、本明細書に定義の通りであり、 R^{10} および R^{11} は独立に、水素およびアルキルからなる群から選択される）からなる群から選択され、

pは、PEG成分の分子量が100から100000の範囲であるような整数である]

【0568】

10

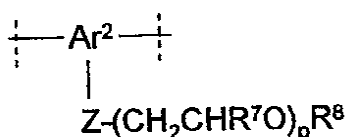
好ましくは、 Ar^2 がPEG成分を含まない場合、式I～V中の Ar^2 は好ましくは、フェニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルおよび4-ピリド-2-オニルからなる群から選択される。

【0569】

Ar^2 がPEG成分を含む場合、式XXII～XXVI中の Ar^2 は好ましくは、下式により表される：

【0570】

【化108】



20

[上式中、

Ar^2 は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Zは、共有結合、1から40個の原子からなる架橋基、 $-\text{O}-$ および $-\text{NR}^9-$ （ここで、 R^9 は水素およびアルキルからなる群から選択される）からなる群から選択され；

R^7 は、水素およびメチルからなる群から選択され；

R^8 は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリールおよび $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}^7)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ （ここで、 R^7 は、本明細書に定義の通りであり、 R^{10} および R^{11} は独立に、水素およびアルキルからなる群から選択される）からなる群から選択され、

pは、PEG成分の分子量が100から100000の範囲であるような整数である]

好ましくは、式XXII～XXIV中、 $-\text{YC}(\text{O})\text{W}$ は、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ である。 R^2 および R^3 がPEG成分を含まない場合、式XXII～XXVI中の $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$ は好ましくは、次の群から選択される：

$(\text{CH}_3)_2\text{NC}(\text{O})\text{O}-$ 、

(ピペリジン-1-イル) $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

40

(4-ホルミルオキシピペリジン-1-イル) $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

(4-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル) $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

(4-カルボキシルピペリジン-1-イル) $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル) $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル) $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

(4-ピペリドン-1-イルエチレンケタール) $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

(ピペラジン-1-イル)- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

(1-Boc-ピペラジン-4-イル)- $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

(4-メチルピペラジン-1-イル) $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

(4-メチルホモピペラジン-1-イル) $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、

50

(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-、
 (4-フェニルピペラジン-1-イル)C(O)O-、
 (4-(ピリジン2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-、
 (4-(4-トリフルオロメチルピリジン2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-、
 (4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-、
 (4-アセチルピペラジン-1-イル)C(O)O-、
 (4-(フェニルC(O)-)ピペラジン-1-イル)C(O)O-、
 (4-(ピリジン-4'-イルC(O)-)ピペラジン-1-イル)C(O)O、
 (4-(フェニルNH C(O)-)ピペラジン-1-イル)C(O)O-、
 (4-(フェニルNH C(S))ピペラジン-1-イル)C(O)O-、
 (4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル-C(O)O-、
 (4-トリフルオロメタンスルホニルピペラジン-1-イル-C(O)O-、
 (モルホリン-4-イル)C(O)O-、
 (チオモルホリン-4-イル)C(O)O-、
 (チオモルホリン-4'-イルスルホン)-C(O)O-、
 (ピロリジン-1-イル)C(O)O-、
 (2-メチルピロリジン-1-イル)C(O)O-、
 (2-(メトキシカルボニル)ピロリジン-1-イル)C(O)O-、
 (2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)C(O)O-、
 (2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)(CH₃)NC(O)O-、
 (2-(N-メチル-N-トルエン-4-スルホニルアミノ)エチル)(CH₃)N-C(O)O-、
 (2-(モルホリン-4-イル)エチル)(CH₃)NC(O)O-、
 (2-(ヒドロキシ)エチル)(CH₃)NC(O)O-、
 ビス(2-(ヒドロキシ)エチル)NC(O)O-、
 (2-(ホルミルオキシ)エチル)(CH₃)NC(O)O-、
 (CH₃OC(O)CH₂)HNC(O)O-、および
 2-[(フェニルNH C(O)O-)エチル]HNC(O)O-。

10

20

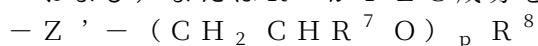
30

40

50

【0571】

R² および/または R³ が PEG 成分を含む場合、PEG 成分は好ましくは、式：



により表される：

[上式中、

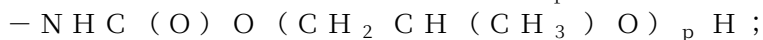
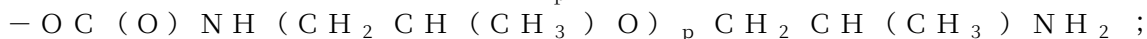
Z' は、共有結合および 1 から 40 個の炭素原子を含む架橋基からなる群から選択され；

R⁷ は、水素およびメチルからなる群から選択され；

R⁸ は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリールおよび -CH₂CH(R⁷)NR¹⁰R¹¹ (ここで、R⁷ は、本明細書に定義の通りであり、R¹⁰ および R¹¹ は独立に、水素およびアルキルからなる群から選択される) からなる群から選択され、p は、PEG 成分の分子量が 100 から 100000 の範囲であるような整数である]

【0572】

PEG 成分を含む好ましい -YC(O)W 置換基には、次のものが含まれる：

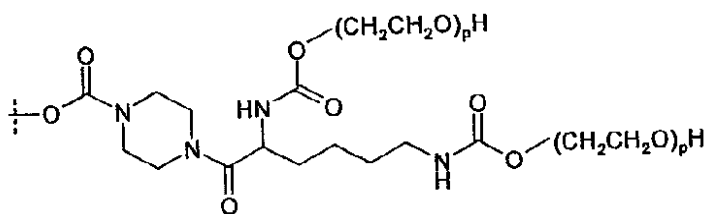


$-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p-\phi$;
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_p-\phi$;
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$;
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$;
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-(1,4)-\phi-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{H}$;
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-(1,4)-\phi-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_p\text{H}$;
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-(1,4)-\phi-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$;
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-(1,4)-\phi-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_p\text{CH}_3$;
 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$;
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_3$;
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_p\text{CH}_3$ 。

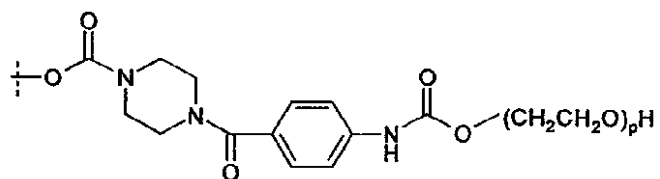
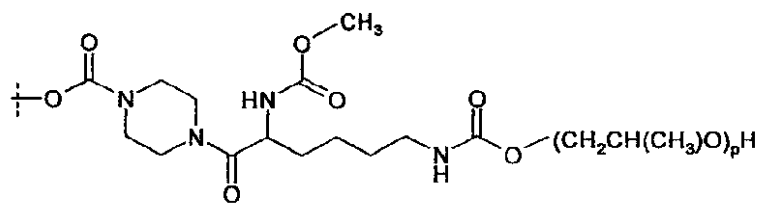
10

【0573】

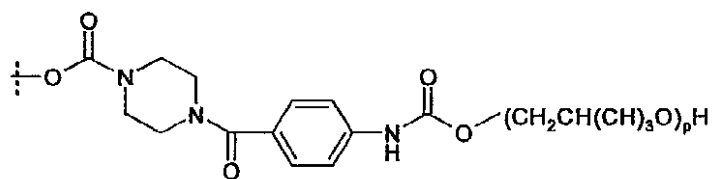
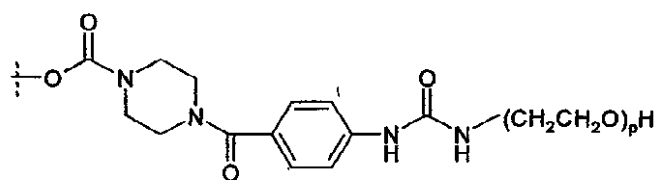
【化109-1】



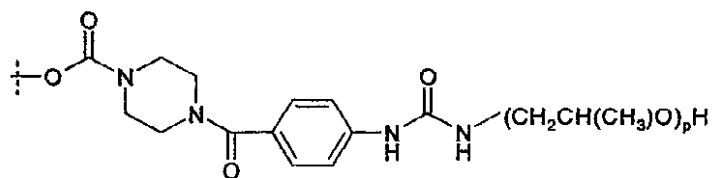
【化 1 0 9 - 2】



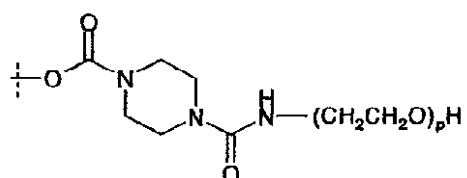
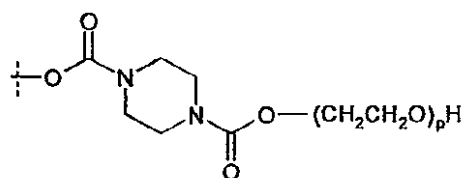
10



20

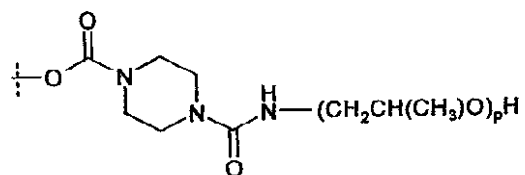
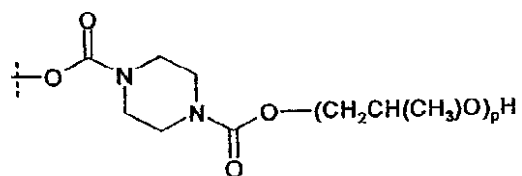


30

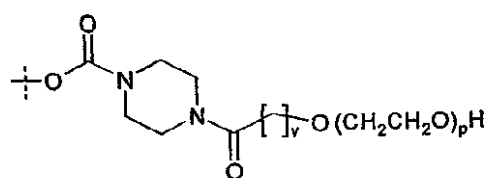


40

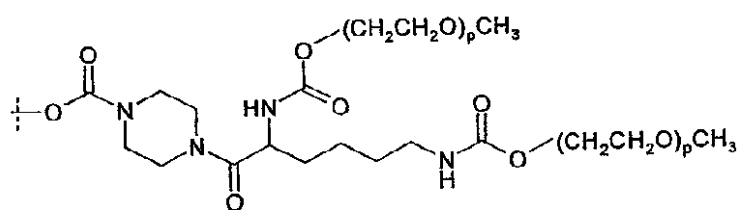
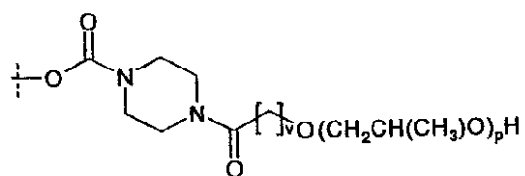
【化 1 0 9 - 3】



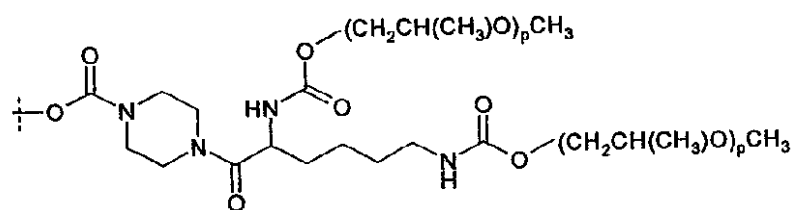
10



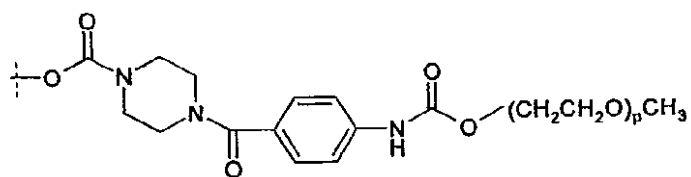
20



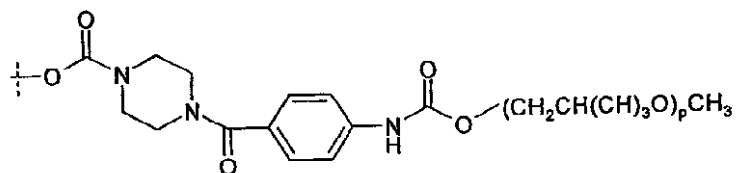
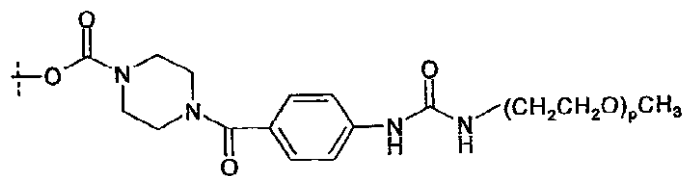
30



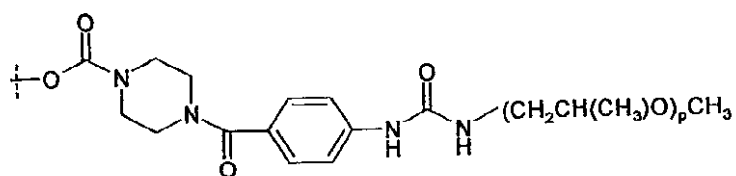
40



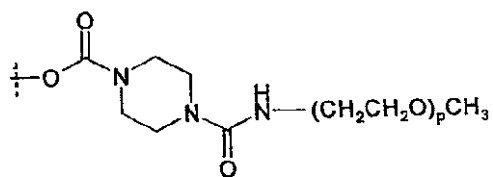
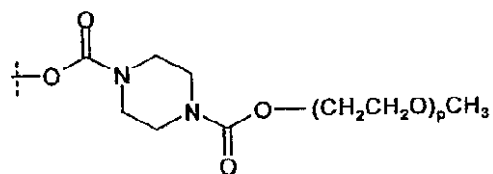
【化 1 0 9 - 4】



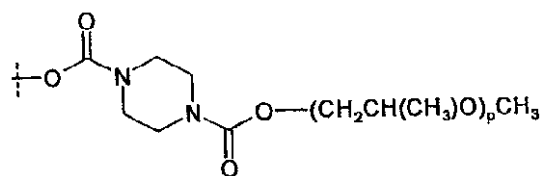
10



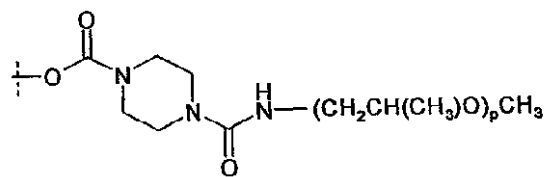
20



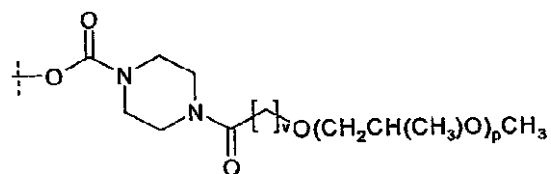
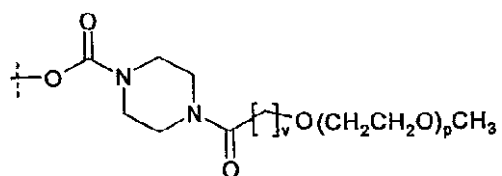
30



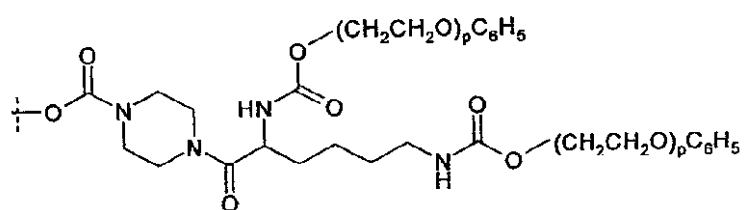
40



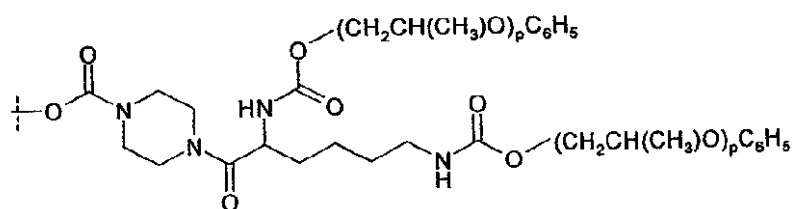
【化 1 0 9 - 5】



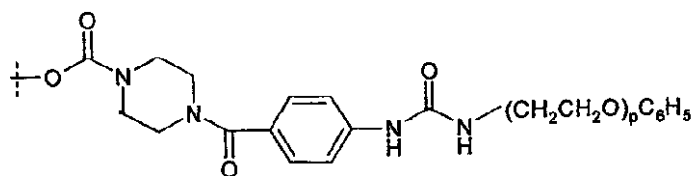
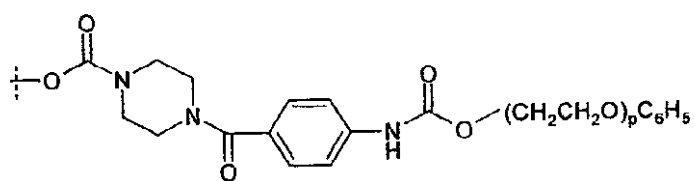
10



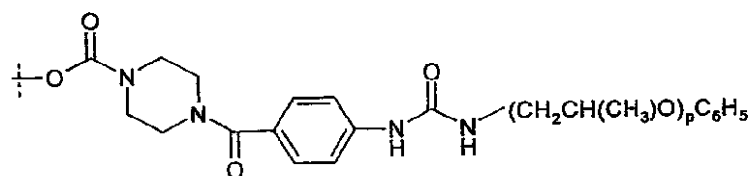
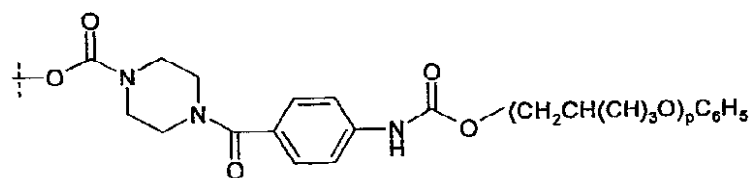
20



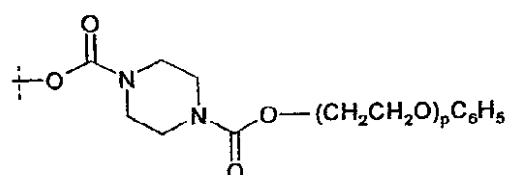
30



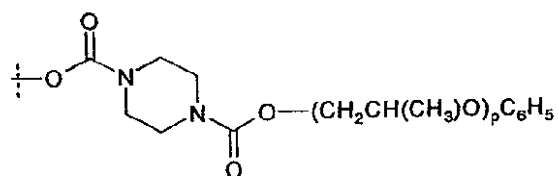
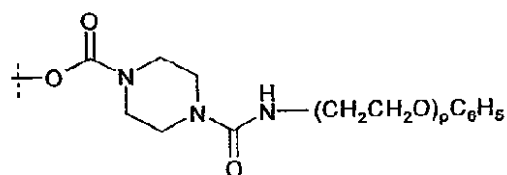
【化 1 0 9 - 6】



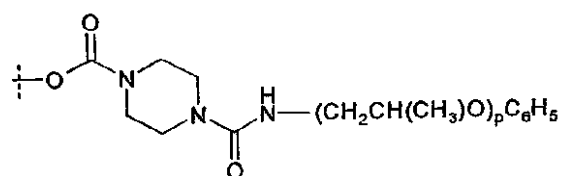
10



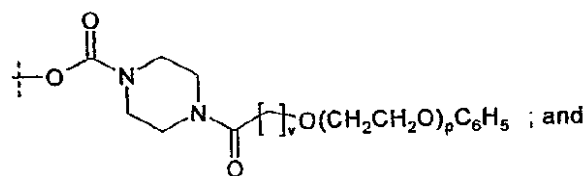
20



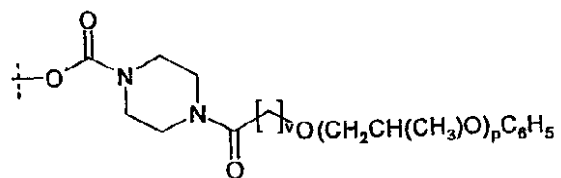
30



40



【化 1 0 9 - 7】



〔上式中、 ϕ または C_6H_5 は、フェニルであり、 p は、PEG成分の分子量が約100から100000の範囲になるような整数であり、 v は、1から5である〕。

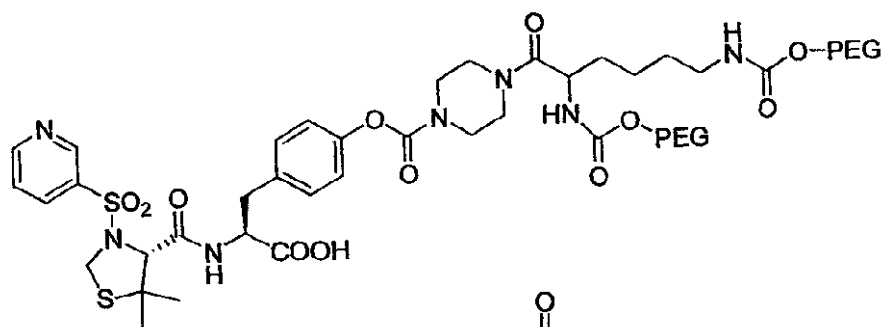
【 0 5 7 4 】

10

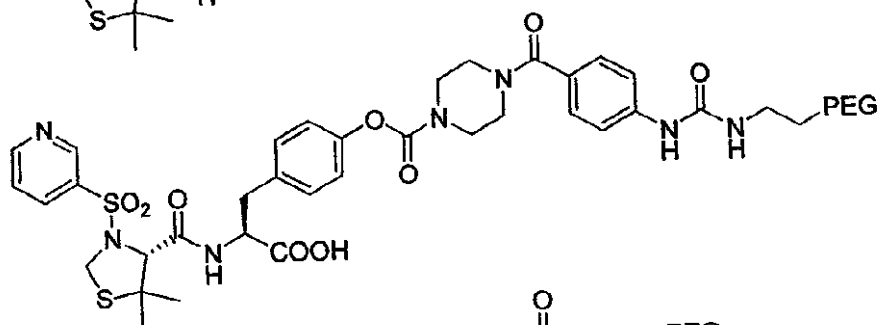
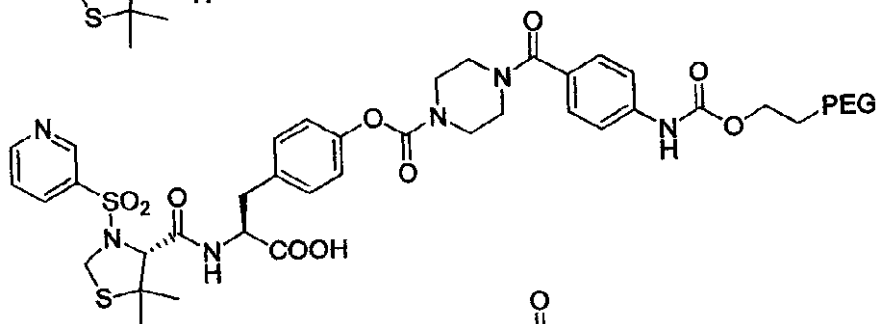
本発明の好ましい P E G 誘導体には、下記のものが含まれる：

【 0 5 7 5 】

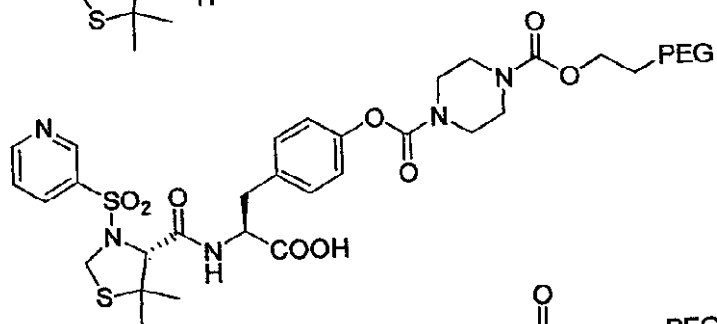
【化 1 1 0 - 1】



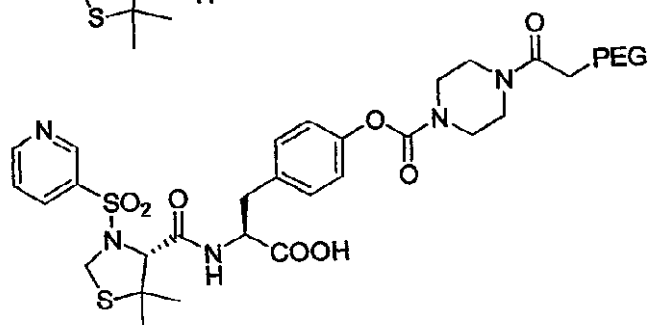
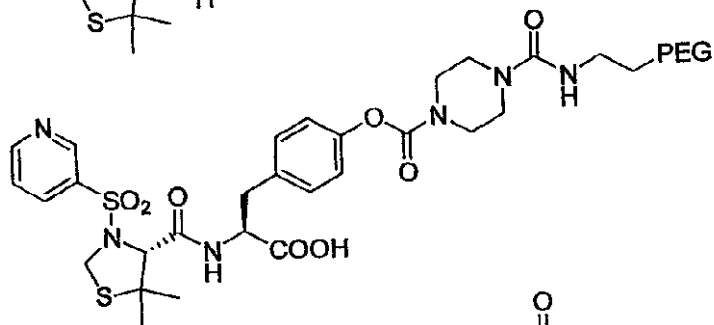
10



20

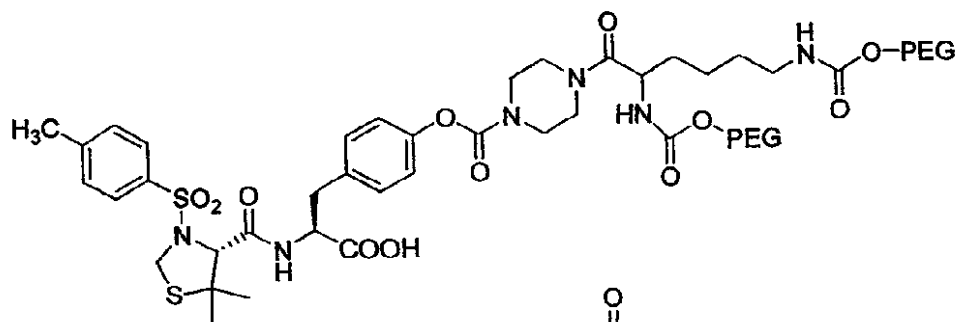


30

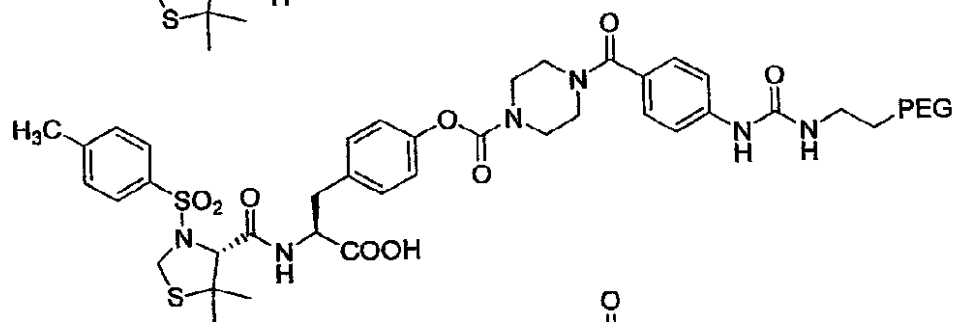
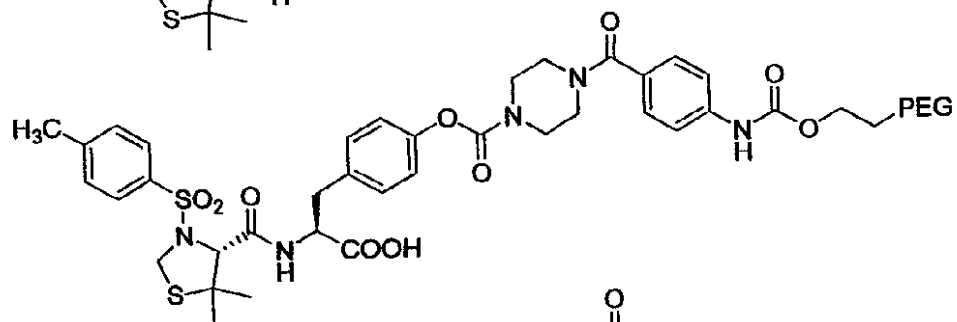


40

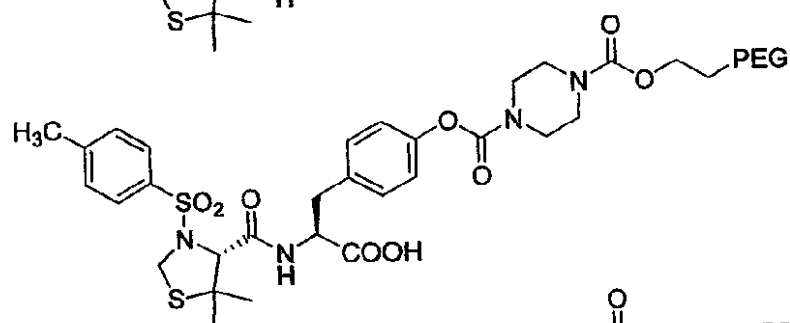
【化 1 1 0 - 2】



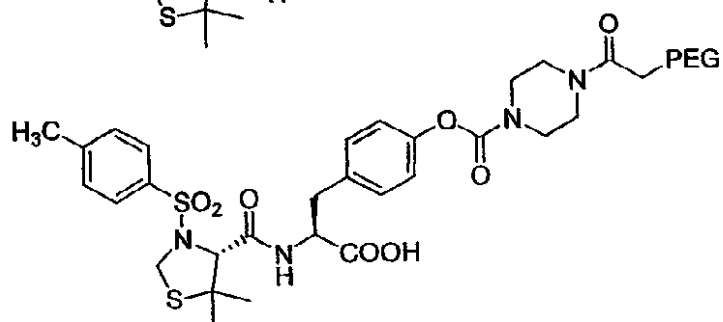
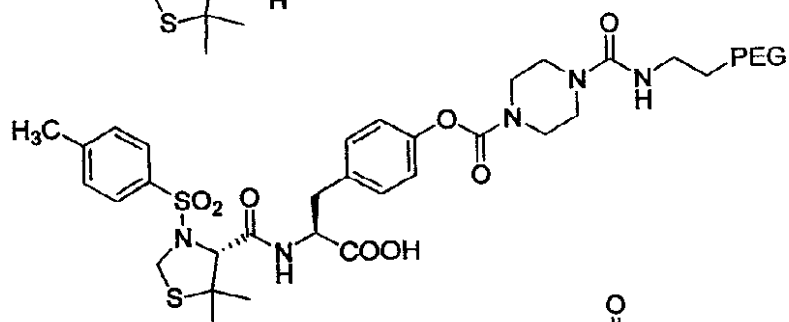
10



20



30



40

〔上式中、それぞれの場合で、PEGは、約20000の分子量(Mx)を有するメチルキャップされたポリオキシエチレン基である〕。

【0576】

1から40個の原子を含む「結合基」または「リンカー」は、式Iの非PEG置換化合物 50

物（すなわち、 Ar^1 、 Ar^2 、 R または $-Y-C(O)-W-$ がPEG基を含まない）と1から5個のPEG基を共有結合させる1個または複数の二価から6価の基である。各リンカーは、キラルまたはアキラル、直鎖、分枝鎖または環式であってよく、その原子含量に関して均一または不均一であってよい（例えば、炭素原子のみを含有するリンカーもしくは炭素原子、さらにアルコール、ケトン、アルデヒド、カルボキシル基、アミン、アミド、カルバメート、尿素、チオール、エーテルなどまたはそれらの残基の形態のリンカーの上に存在する1個または複数のヘテロ原子を含有するリンカー）。好ましくは、リンカーは、1から25個の炭素原子ならびに酸素、 $NR^{2,2}$ 、硫黄、 $-S(O)-$ および $-S(O)_2$ （ここで、 $R^{2,2}$ は本明細書に定義の通りである）から選択される0から15個のヘテロ原子を含有する。

10

【0577】

PEG基とリンカーとの共有結合をもたらす慣用の化学技術を使用して、1個または複数のPEG基を、リンカーに共有結合させる。さらに、リンカーは、式Iの非PEG置換化合物に共有結合してよい。このような結合をもたらす反応化学は、当技術分野でよく知られている。このような反応化学は、リンカー、式XXIIの非PEG置換化合物およびPEG基で相補的官能基を使用することを必要とする。好ましくは、リンカー上の相補的官能基は、結合のためにPEG基で利用可能であるか、結合のためにPEGの上に導入することができる官能基に対して選択される。この場合にも、このような相補的官能基は、当技術分野でよく知られている。例えば、よく知られている適切な活性剤の存在下でのリンカーまたはPEG基のカルボン酸とPEG基またはリンカーの1級または2級アミンとの反応により、PEG基とリンカーとを共有結合させるアミド結合が生じ；リンカーまたはPEG基のアミン基とPEG基またはリンカーのスルホニルハリドとの反応により、PEG基とリンカーとを共有結合させるスルホンアミド結合が生じ；リンカーまたはPEG基のアルコールまたはフェノール基とPEG基またはリンカーのアルキルまたはアリールハリドとの反応により、PEG基とリンカーとを共有結合させるエーテル結合が生じる。

20

【0578】

下記の表9は、数多くの相補的反応基およびそれらの反応により生じる結合を例示している。

【0579】

【表9】

30

表9

代表的な相補的結合化学

第1反応基	第2反応基	結合
ヒドロキシル	イソシアネート	ウレタン
アミン	エポキシド	β -ヒドロキシアミン
スルホニルハリド	アミン	スルホンアミド
カルボキシル	アミン	アミド
ヒドロキシル	アルキル/アリールハリド	エーテル

【0580】

40

好ましいリンカーには例えば、次： $-O-$ 、 $-NR^{2,2}-$ 、 $-NR^{2,2}C(O)O-$ 、 $-OC(O)NR^{2,2}-$ 、 $NR^{2,2}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{2,2}-$ 、 $-NR^{2,2}C(O)NR^{2,2}-$ 、 $-アルキレン-NR^{2,2}C(O)O-$ 、 $-アルキレン-NR^{2,2}C(O)NR^{2,2}-$ 、 $-アルキレン-OC(O)NR^{2,2}-$ 、 $-アルキレン-NR^{2,2}-$ 、 $-アルキレン-O-$ 、 $-アルキレン-NR^{2,2}C(O)-$ 、 $-アルキレン-C(O)NR^{2,2}-$ 、 $-NR^3C(O)O-アルキレン-$ 、 $-NR^{2,2}C(O)NR^{2,2}-アルキレン-$ 、 $-OC(O)NR^{2,2}-アルキレン-$ 、 $NR^{2,2}-アルキレン-$ 、 $-O-アルキレン-$ 、 $-NR^{2,2}C(O)-アルキレン-$ 、 $-C(O)NR^{2,2}-アルキレン-$ 、 $-アルキレン-NR^{2,2}C(O)O-アルキレン-$ 、 $-アルキレンNR^3C(O)NR^{2,2}-アルキレン-$ 、 $-アルキレン-OC(O)NR^{2,2}-アルキレン-$ 、 $-アルキレン-NR^{2,2}-アル$

50

キレンー、アルキレンーOーアルキレンー、ーアルキレンーNR^{2 2} C(O)ーアルキレンー、ーC(O)NR^{2 2}ーアルキレンー、および

ーBー(A)ーC

が含まれる：

[上式中、(A)は、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環からなる群から選択され、BおよびCは独立に、結合、ーOー、CO、NR^{2 2}ー、ーNR^{2 2} C(O)Oー、ーOC(O)NR^{2 2}ー、NR^{2 2} C(O)ー、ーC(O)NR^{2 2}ー、ーNR^{2 2} C(O)NR^{2 2}ー、ーアルキレンーNR^{2 2} C(O)Oー、ーアルキレンーNR^{2 2} C(O)NR^{2 2}ー、ーアルキレンーOC(O)NR^{2 2}ー、ーアルキレンーNR^{2 2}ー、ーアルキレンーOー、ーアルキレンNR^{2 2} C(O)ー、アルキレンーC(O)NR^{2 2}ー、NR^{2 2} C(O)Oーアルキレンー、NR^{2 2} C(O)NR^{2 2}ーアルキレンー、ーOC(O)NR^{2 2}ーアルキレンー、ーNR^{2 2}ーアルキレンー、ーOーアルキレンー、ーNR^{2 2} C(O)ーアルキレンー、ーC(O)NR^{2 2}ーアルキレンー、ーアルキレンーNR^{2 2} C(O)Oーアルキレンー、ーアルキレンーNR^{2 2} C(O)NR^{2 2}ーアルキレンー、ーアルキレンーOC(O)NR^{2 2}ーアルキレンー、ーアルキレンーNR^{2 2}ーアルキレンー、アルキレンーOーアルキレンー、ーアルキレンーNR^{2 2} C(O)ーアルキレンー、およびーC(O)NR^{2 2}ーアルキレンーからなる群から選択され、ここで、R^{2 2}は、本明細書に定義の通りである]。

10

【0581】

20

「PEG」または「PEG成分」とは、複数のオキシアルキレン単位を含むポリマーに関する。このようなポリマーは、アルキル、アリール、置換アルキルおよび置換アリールから好ましくは選択される置換基でモノキャップされていてもよい。当技術分野でJeffamines（登録商標）として知られているジアミノキャップされたポリオキシアルキレンポリマーは、このようなポリマーに含まれる。さらに、このようなポリマーは、市販されているポリ[ジ（エチレングリコール）アジペート、ポリ[ジ（エチレングリコール）フタレートジオールなど、1個または複数の非オキシアルキレン単位を含有してもよい。さらに、オキシアルキレン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールおよびポリオキシエチレン化ポリオール単位を含むブロックコポリマーも含まれる。

【0582】

30

このようなポリマーは、約100から100000；好ましくは約1000から50000；さらに好ましくは約10000から約40000の数平均分子量を有する。特に好ましい実施形態では、分子中での一回または複数回のPEG成分結合から生じるPEGの全量の分子量は、100000、さらに好ましくは50000、一層好ましくは40000を上回らない。

【0583】

好ましい実施形態では、ー[結合基]_uーPEGの基（ここで、uは0または1である）は、式：



[上式中、

40

Z'は、共有結合、1から40個の原子を含む架橋基、ーOー、ーSー、ーNR^{2 2}ー、ーC(O)Oー、ーC(O)NR^{2 2}ーおよびーC(O)ーからなる群から選択され、ここでR^{2 2}は、水素およびアルキルからなる群から選択され、

R⁷は、水素およびメチルからなる群から選択され；

R⁸は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリールおよびーCH₂CHR⁷NR^{1 0}R^{1 1}（ここで、R⁷は、本明細書に定義の通りであり、R^{1 0}およびR^{1 1}は独立に、水素およびアルキルからなる群から選択される）からなる群から選択され、

pは、PEG成分の分子量が100から100000の範囲であるような整数であり；

tは、1から5の整数であるが、ただし、tは、結合基の価よりも1低く、結合基が存在しない場合、1である]により表すことができる。

50

【0584】

Z' が結合基である場合、複数の PEG 基が存在してもよい。例えば、結合基が三価である場合、2 個の PEG 基が結合してよく、残りの価は、式 XXII の分子に結合するために利用される。好ましくは、PEG 基の数は、1 または 2 個である。いずれにしても、複数の PEG 基が存在する場合、PEG 基の全平均分子量は、100000 を上回らない。

【0585】

PEG 誘導体の調製

次の一般的な方法および操作を使用して、容易に入手可能な出発物質から、本発明の化合物を調製することができる。典型的な、好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応成分のモル比、溶剤、圧力など）が記載されている場合、他に記載のない限り、他のプロセス条件を使用することもできることは、認められるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応成分または溶剤によって変動するが、当技術分野の専門家であれば、慣用の最適化操作により、このような条件を決定することができる。

10

【0586】

加えて、当技術分野の専門家には明らかなように、一定の官能基が望ましくない反応を受けることを防ぐために、慣用の保護基が必要であることがある。様々な官能基に適した保護基、さらに、特定の官能基を T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 およびそこで挙げられている参照文献に、数多くの保護基が記載されている。

20

【0587】

さらに、本発明の化合物は通常、1 個または複数の不斉中心を含む。したがって、望ましい場合には、このような化合物を調製するか、純粋な立体異性体として、すなわち、個々の鏡像異性体またはジアステレオ異性体として、または立体異性体富化された混合物として単離することができる。このような立体異性体（および富化混合物）はすべて、他に記載のない限り、本発明の範囲に含まれる。例えば、当技術分野でよく知られている光学的に活性な出発物質または立体選択的試薬を使用して、純粋な立体異性体（または富化混合物）を調製することができる。もしくは、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分離剤などを使用して、このような化合物のラセミ混合物を分離することができる。

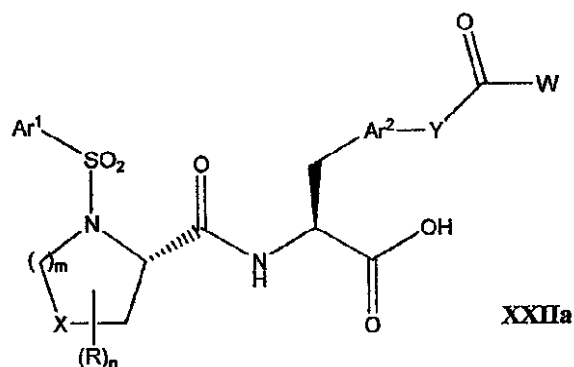
30

【0588】

本発明の化合物は好ましくは、式 XXIIa の化合物の複数の位置のうちの 1 つに 1 個または複数の PEG 成分を含有することにより特徴付けられる：

【0589】

【化 111】



40

【0590】

特に、Ar¹ 置換基、R 置換基、Ar² 置換基および／または -YC(O)W 置換基に、PEG 成分を導入することができ、この際、PEG 成分は、直接結合しているか、リンカーを介して結合している。これらの各位置に PEG 成分を挿入するための合成プロトコルは、同様であり、PEG 成分または PEG 成分に共有結合する結合基に位置する官能基

50

と式 X X I I a の非 P E G 置換化合物に位置する相補的官能基との反応を必要とする。

【0591】

当初、式 X X I I a の非 P E G 置換化合物は、当技術分野でよく知られており、これらに限られないが、そのまま参照により本明細書に援用される米国特許第 6, 489, 300 号および第 6, 436, 904 号を含む数多くの公表済み特許に例示されている。式 I a の化合物の非 P E G バリエーションには、1 個または複数の Ar^1 、R、 Ar^2 および $-YC(O)W$ 成分に位置する相補的官能基に誘導体化可能な 1 個または複数の相補的官能基を有するものが含まれる。詳細には、 Ar^2 成分（例えば、チロシン）に相補的官能基（ $-OH$ ）を有する化合物を、直接か、リンカーを介して分子に P E G 基を加えるための適切な出発点として下記に挙げる。

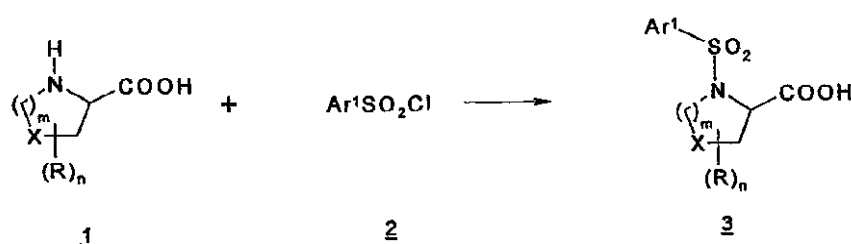
10

【0592】

下記のスキーム 1 に示すように、複素環アミノ酸 1 と適切なアリールスルホン塩化物とを初めにカップリングさせることにより、このような化合物を調製することができる：

【0593】

【化 112】



20

スキーム 1

[上式中、R、 Ar^1 、X、m および n は、本明細書に定義の通りである]。

【0594】

特に、前記スキーム 1 では、ジクロロメタンなどの適切な不活性希釈剤中で、複素環アミノ酸 1 を理論当量か過剰量（好ましくは、約 1.1 から約 1.2 当量）のアリールスルホンハロゲン化物と混合する。通常は 1 から 24 時間生じる反応が、実質的に完了するまで、通常、約 $-70^\circ C$ から約 $40^\circ C$ の範囲の温度で、反応を行う。好ましくは、反応の間に生じる酸を捕捉するための適切な塩基の存在下に、反応を行う。適切な塩基には例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの 3 級アミンが含まれる。もしくは、水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液、pH 7.4 に緩衝されているリン酸水溶液を使用するショットン-バウマン型条件下に、反応を行うことができる。クロマトグラフィー、濾過、蒸発、結晶化などの慣用の方法により、生じた生成物 3 を回収するか、精製および／または単離することなく、次のステップで使用する。

30

【0595】

前記反応で使用される複素環アミノ酸 1 は、既知の化合物であるか、慣用の合成操作により既知の化合物から調製することができる。この反応で使用するために適したアミノ酸の例には、これらに限られないが、L-プロリン、トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン、シス-4-ヒドロキシ-L-プロリン、トランス-3-トランス-3-フェニル-L-プロリン、シス-3-フェニル-L-プロリン、L-(2-メチル)プロリン、L-ピペコリン酸、L-アゼチジン-2-カルボン酸、L-チアゾリジン-4-カルボン酸、L-(5,5-ジメチル)チアゾリジン-4-カルボン酸、L-チアモルホリン-3-カルボン酸が含まれる。望ましい場合には、メチルエステル、エチルエステル、t-ブチルエステルなどのアミノ酸の対応するカルボン酸エステルを前記反応でアリールスルホン塩化物と共に使用することができる。慣用の試薬および条件、すなわち、メタノール／水などの不活性希釈剤中でのアルカリ金属水酸化物での処理を使用する、カルボン酸へのエステル基の後続の加水分解により、N-スルホンアミノ酸 3 が得られる。

40

50

【0596】

同様に、前記反応で使用されるアリアルスルホニル塩化物2は、既知の化合物であるか、慣用の合成操作により既知の化合物から調製することができる。通常、対応するスルホン酸から、すなわち、式 $\text{Ar}^1\text{SO}_3\text{H}$ （ここで、 Ar^1 は本明細書に定義の通りである）の化合物から、三塩化リンおよび五塩化リンを使用して、このような化合物を調製する。通常、スルホン酸と約2から5モル当量の三塩化リンおよび五塩化リンとを、そのまま、またはジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約0℃から約80℃の範囲の温度で、約1から約48時間接触させることにより、この反応を行い、塩化スルホニルを得る。もしくは、慣用の反応条件下に、塩素 (Cl_2) および水でチオールを処理することにより、対応するチオール化合物から、すなわち、 Ar^1SH （式中、 Ar^1 は本明細書に定義の通りである）の化合物からアリアルスルホニル塩化物2を調製することができる。

10

【0597】

もしくは、 $\text{Cl}-\text{SO}_3\text{H}$ を使用して置換ベンゼンまたはヘテロシクロアルキル基をクロスルホン化することにより、前記反応で使用されるアリアルスルホニル塩化物2を調製することができる。

【0598】

本発明で使用するために適したアリアルスルホニル塩化物の例には、これらに限られないが、ベンゼンスルホニルクロリド、1-ナフタレンスルホニルクロリド、2-ナフタレンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、o-トルエンスルホニルクロリド、4-アセトアミドベンゼンスルホニルクロリド、4-tert-ブチルベンゼンスルホニルクロリド、4-プロモベンゼンスルホニルクロリド、2-カルボキシベンゼンスルホニルクロリド、4-シアノベンゼンスルホニルクロリド、3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、3,5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド、3,4-ジメトキシベンゼンスルホニルクロリド、3,5-ジトリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド、2-メトキシカルボニルベンゼンスルホニルクロリド、4-メチルアミドベンゼンスルホニルクロリド、4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド、4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニルクロリド、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホニルクロリド、2-チオフエンスルホニルクロリド、5-クロロ-2-チオフエンスルホニルクロリド、2,5-ジクロロ-4-チオフエンスルホニルクロリド、2-チアゾールスルホニルクロリド、2-メチル-4-チアゾールスルホニルクロリド、1-メチル-4-イミダゾールスルホニルクロリド、1-メチル-4-ピラゾールスルホニルクロリド、5-クロロ-1,3-ジメチル-4-ピラゾールスルホニルクロリド、3-ピリジンスルホニルクロリド、2-ピリミジンスルホニルクロリドなどが含まれる。望ましい場合には、前記反応で、フッ化スルホニル、臭化スルホニルまたはスルホン酸無水物を塩化スルホニルの代わりに使用して、N-スルホニルアミノ酸3を生じさせることができる。

20

30

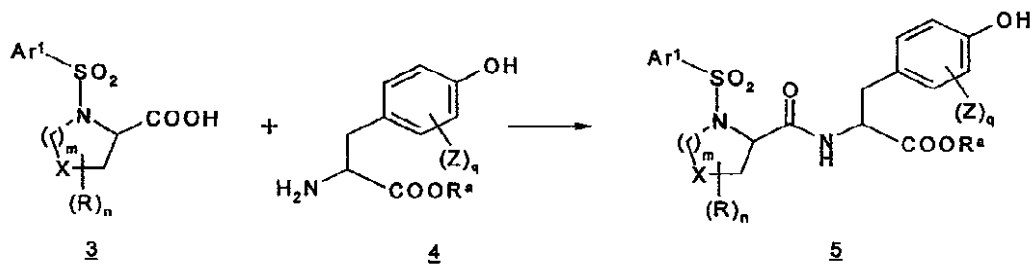
【0599】

次いで、下記のスキーム2に示されているように、N-アリアルスルホニルアミノ酸3を、市販のチロシンエステルにカップリングさせる：

40

【0600】

【化 1 1 3】



スキーム 2

10

〔上式中、R、Ar¹、X、mおよびnは、本明細書に定義の通りであり、R^aは、水素またはアルキルであるが、好ましくは、t-ブチルなどのアルキル基であり、Zは、アリール環上の場合による置換基を表し、qは、0、1または2である〕。

【0601】

通常、カルボジイミド、BOP試薬（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）-ホスホニウムヘキサフルオロホスホネート）などのよく知られているカップリング試薬を使用して、このカップリング反応を行う。適切なカルボジイミドには例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド（EDC）などが含まれる。望ましい場合には、例えば Tetrahedron Letters, 34 (48), 7685 (1993)に記載されているものを含む、カルボジイミドカップリング試薬のポリマー担持された形態を使用することもできる。加えて、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのよく知られているカップリング促進剤を使用して、カップリング反応を容易にすることができる。

20

【0602】

通常、N-スルホニルアミノ酸3と、約1から約2当量のカップリング試薬および少なくとも1当量、好ましくは約1から約1.2当量のチロシン誘導体4とをジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの不活性希釈剤中で接触させることにより、このカップリング反応を行う。通常、約0℃から約37℃の範囲の温度で、約12から約24時間、この反応を行う。反応が完了したら、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、化合物5を回収する。

30

【0603】

もしくは、N-スルホニルアミノ酸3を、酸ハロゲン化物に変換し、次いでこれを、化合物4とカップリングさせて、化合物5を得ることができる。慣用の条件下に、化合物3と、塩化チオニル、三塩化リン、三臭化リンまたは五塩化リンなどの無機酸ハロゲン化物とを、または塩化オキサリルとを接触させることにより、酸ハロゲン化物を調製することができる。通常、約1から5モル当量の無機酸ハロゲン化物または塩化オキサリルをそのまま、またはジクロロメタンまたは四塩化炭素などの不活性溶剤中で使用し、約0℃から約80℃の範囲の温度で、約1から約48時間、この反応を行う。DMFなどの触媒を、この反応でも使用することができる。

40

【0604】

次いで、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、約-70℃から約40℃の範囲の温度で、約1から約24時間、N-スルホニルアミノ酸3の酸ハロゲン化物を、少なくとも1当量、好ましくは約1.1から約1.5当量のチロシン誘導体4と接触させる。好ましくは、反応の間に生じる酸を捕捉するための適切な塩基の存在下に、この反応を行う。適切な塩基には例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの3級アミンが含まれる。もしくは、水酸化ナトリウムなどのアルカリ水溶液を使用するショットン-バウマンタイプの条件下に、この反応を行うことができる。反応が完了したら、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法

50

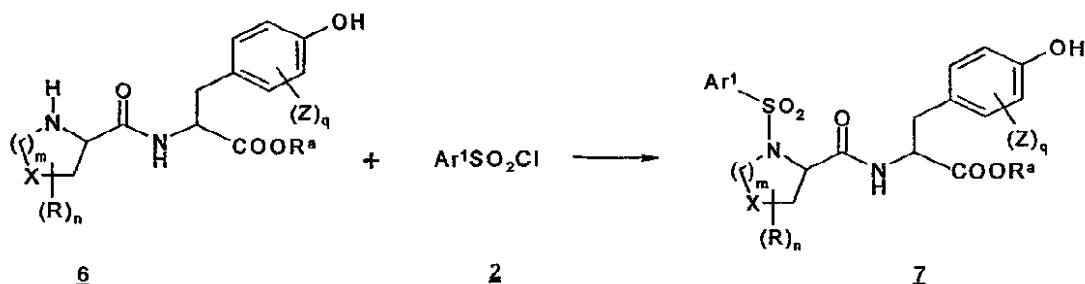
により、化合物 5 を回収する。

【0605】

もしくは、下記のスキーム 3 に示されているように、ジアミノ誘導体を初めに生じさせ、次いで、このジアミノ酸とアリールスルホニルハロゲン化物 2 とをカップリングさせることにより、化合物 5 を調製することができる：

【0606】

【化 114】



スキーム 3

[上式中、R、R^a、Ar¹、X、Z、m、n および q は、本明細書に定義の通りである]。

【0607】

前記のように、慣用のアミノ酸カップリング技術およびカルボジイミド、BOP 試薬などの試薬を使用して、アミノ酸 1 とアミノ酸 4 とをカップリングさせることにより、ジアミノ酸 6 を容易に調製することができる。次いで、塩化スルホニル 2 を使用し、前記合成操作を使用して、ジアミノ酸 6 をスルホン化すると、化合物 7 を得ることができる。

【0608】

前記反応で使用されるチロシン誘導体 4 は、既知の化合物であるか、慣用の合成操作により既知の化合物から調製することができる化合物である。例えば、前記反応で使用するために適しているチロシン誘導体 4 には、これらに限られないが、L-チロシンメチルエステル、L-チロシン-tert-ブチルエステル、L-3, 5-ジヨードチロシンメチルエステル、L-3-ヨードチロシンメチルエステル、β-(4-ヒドロキシナフチル-1-イル)-L-アラニンメチルエステル、β-(6-ヒドロキシナフチル-2-イル)-L-アラニンメチルエステルなどが含まれる。望ましい場合にはもちろん、前記化合物の他のエステルまたはアミドを使用することもできる。

【0609】

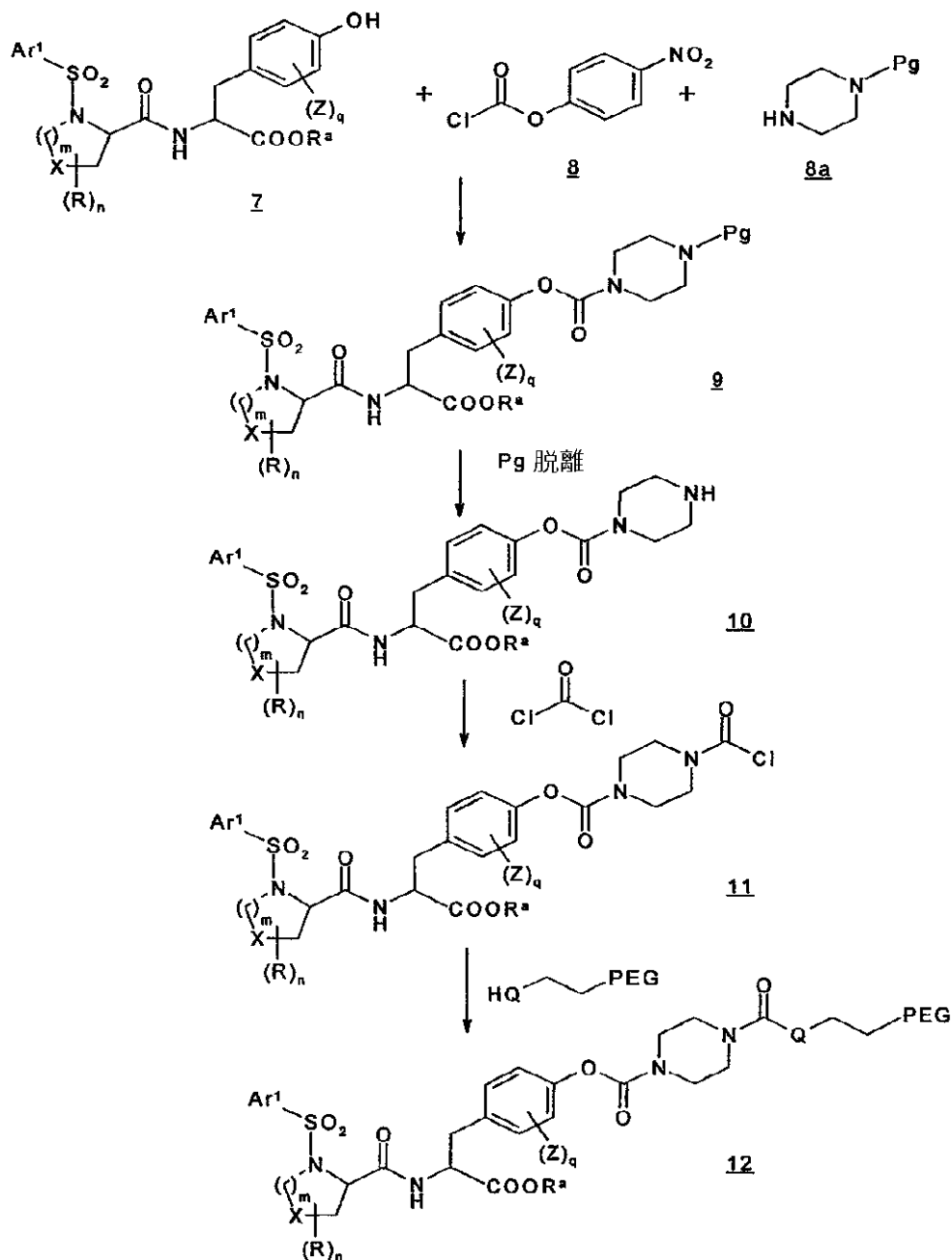
下記のスキーム 4-14 に示されているカップリング反応により、Ar² 基の所で PEG 誘導体を調製するための出発点として、N-アリールスルホニル複素環アミノ酸-チロシン誘導体 7 を使用することができるが、このカップリング反応は、どのように PEG 成分を導入することができるかを単に示すために例示されている。いくつかのケースでは、PEG 成分を、フェノキシ基に直接導入することができ、他のケースでは、PEG 成分を、リンカー成分を介しての結合により導入することができる。

【0610】

特に、スキーム 4 は、次を示している：

【0611】

【化 1 1 5】



[上式中、 Ar^1 、 R 、 R^a 、 m 、 n 、 q 、 X および Z は、本明細書に定義の通りであり、 Q は、酸素、硫黄および NH であり、 Pg は、 R^a カルボキシル保護基に対して好ましくは直交で脱離可能な CBZ 、 Boc などのアミン保護基であり、 PEG は好ましくは、100から100000の分子量を有するメチルキャップされたポリ(オキシエチレン)基である]。

【0612】

スキーム 4では、下記の基を構成するリンカー成分を介して、 PEG 成分を N -ピペラジニルカルボニルチロシン成分(R^2/R^3 はそれらが結合している窒素原子と一緒に、ピペラジン環を形成する)に共有結合させる：

【0613】

【化 1 1 6】



【0 6 1 4】

特に、スキーム 4 では、塩化メチレン、クロロホルムなどの適切な溶剤中、好ましくは不活性雰囲気下に、前記で調製した化合物 7 を少なくとも 1 当量、好ましくは過剰のクロロギ酸 4-ニトロフェニル 8 と混合する。好ましくは、約 -40°C から約 0°C の温度で、生じた酸を捕捉するための適切な塩基の存在下に、この反応を行う。適切な塩基には例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが含まれる。中間体の混合炭酸塩（図示せず）が生じた後に、少なくともほぼ 1 当量の N-Pg ピペラジン 8 a を、この反応溶液に加える。この反応を室温で約 1 から 24 時間継続させる。反応が完了したら、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、化合物 9 を回収するか、精製および／または単離することなく次の反応で使用する。

10

【0 6 1 5】

保護基を慣用的に脱離することにより、遊離のピペラジン誘導体 10 が得られる。使用されたブロック基に従い、脱離を行う。例えば、トリフルオロメチルカルボニル保護基は、炭酸カリウム水溶液により容易に脱離させることができる。さらに、様々な官能基に適した保護基、さらに、特定の官能基を保護および脱保護するために適した条件は、当技術分野ではよく知られている。例えば、T. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991 およびそこで挙げられている参考文献参照。

20

【0 6 1 6】

次いで、トルエン中のホスゲン (Fluka)、ジクロロメタンおよび重炭酸塩水溶液を含む二相性反応混合物中での反応により、遊離のピペラジン誘導体 10 を対応する塩化カルバミル 11 に変える。市販の $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{OH}$ などのモノキャップされた PEG 化合物との塩化カルバミル 11 の後続の反応により、PEG 誘導体 12 が得られる。塩化メチレン、クロロホルムなどの適切な溶剤中、通常は、触媒量の DMA P および反応の間に生じる酸を捕捉するための塩基の存在下に、反応を行う。通常は 4 から 24 時間生じるが、実質的に完了するまで、反応を継続する。

30

【0 6 1 7】

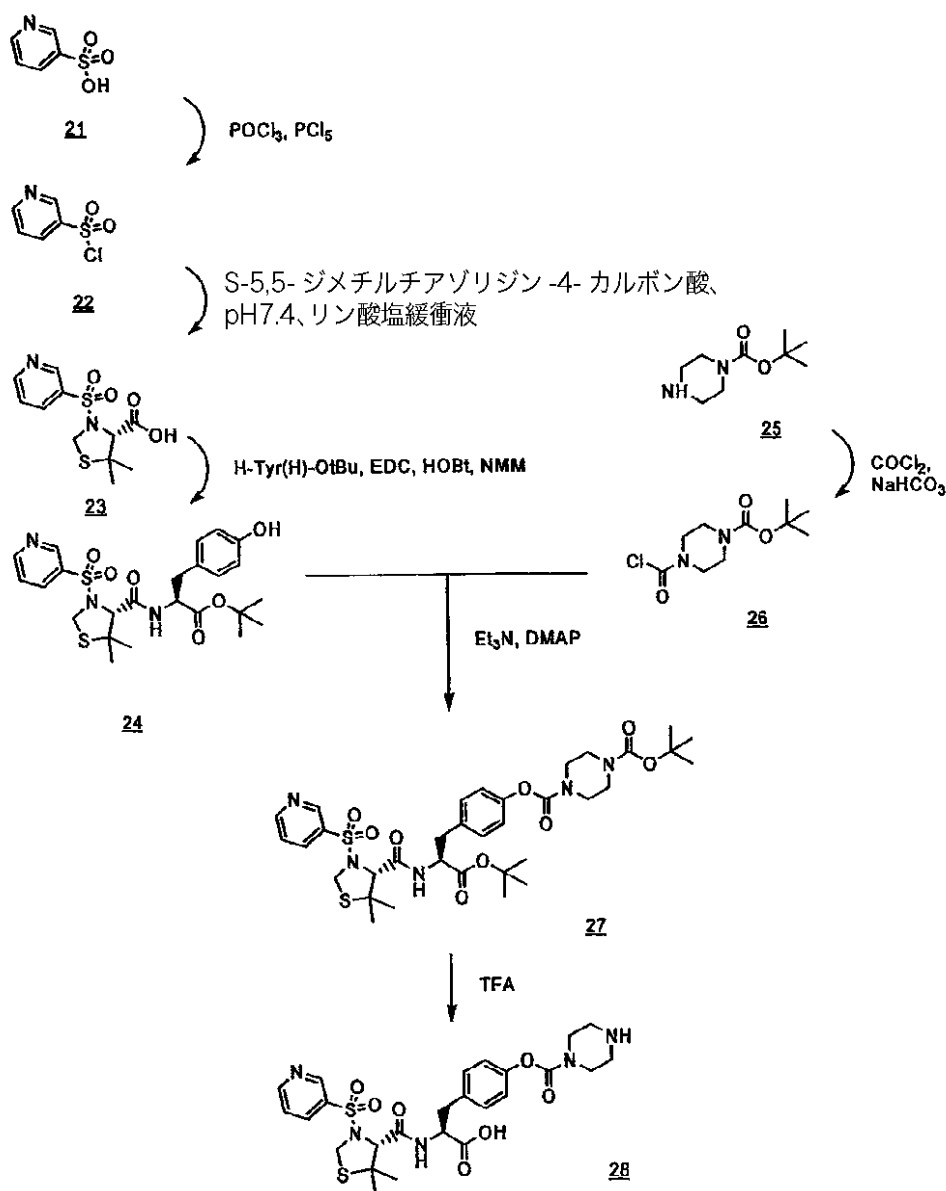
R^a がアルキルである場合には、エステル誘導体を続いて加水分解することにより、遊離のカルボキシル基またはその塩が得られる。

【0 6 1 8】

ピペラジン誘導体 10 を生じさせるこの反応スキームの個々の例を、下記のスキーム 5 に例示する：

【0 6 1 9】

【化 1 1 7】



スキーム5

【0620】

特に、当技術分野でよく知られている条件を使用して、POCl₃ / PCl₅ と接触させることにより、慣用の条件下に、市販の3-ピリジンスルホン酸21を対応する塩化スルホニル22に変える。好ましくはリン酸塩緩衝液（pH7.4）の存在下に、過剰の塩化スルホニルを使用して、慣用の条件下に、塩化スルホニル22と市販のS-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-カルボン酸23とのカップリングを行う。好ましくは、約-10から20℃の温度で、反応が実質的に完了するまで、反応を行うが、これは、通常は0.5から5時間生じる。クロマトグラフィー、濾過、蒸発、結晶などの慣用の方法により、生じた生成物24を回収するか、もしくは、精製および／または単離することなく、次のステップで使用する。

【0621】

次いで、慣用のアミノ酸カップリング条件を使用して、N-ピリジルスルホニル-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-カルボン酸化合物23をtert-ブチルチロシンにカップリングさせる。特に、カップリング反応を容易にするための1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド（EDC）、1-ヒドロキシーベンゾトリアゾール（

HOBt) および N-メチルモルホリンなどのよく知られているカップリング試薬を使用して、このカップリング反応を行う。

【0622】

ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性希釈剤中で、N-スルホニルアミノ酸 23 と約 1 から約 2 当量のカップリング試薬および少なくとも 1 当量、好ましくは約 1 から約 1.2 当量のチロシン t-ブチルエステルとを接触させることにより、このカップリング反応を行う。通常、約 0℃ から約 22℃ の範囲の温度で、約 12 から約 24 時間、この反応を行う。中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などの慣用の方法により、化合物 24 を回収するか、もしくは、精製および／または単離することなく、次のステップで使用する。

10

【0623】

別に、前記方法でホスゲンと反応させることにより、モノ-N-Boc-ピペラジン 25 を対応する塩化カルバミルに変える。反応が完了したら、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、化合物 26 を回収するか、もしくは、精製および／または単離することなく、次のステップで使用する。

【0624】

化合物 27 を得るための化合物 24 と化合物 26 とのカップリングは、慣用の条件下に、ジクロロメタンなどの不活性希釈剤中、触媒量の DMA P を用いて、好ましくは、生じた酸を捕捉するための塩基の存在下に進行させる。反応は、約 -20℃ から約 22℃ の温度で、約 2 から約 24 時間実施する。反応が完了したら、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、化合物 27 を回収するか、もしくは、精製および／または単離することなく、次のステップで使用する。

20

【0625】

アミノ Boc 保護基と t-ブチルエステルとの両方の脱離を、トリフルオロ酢酸の存在下に進行させて、化合物 28 を得て、これを、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により回収することができる。

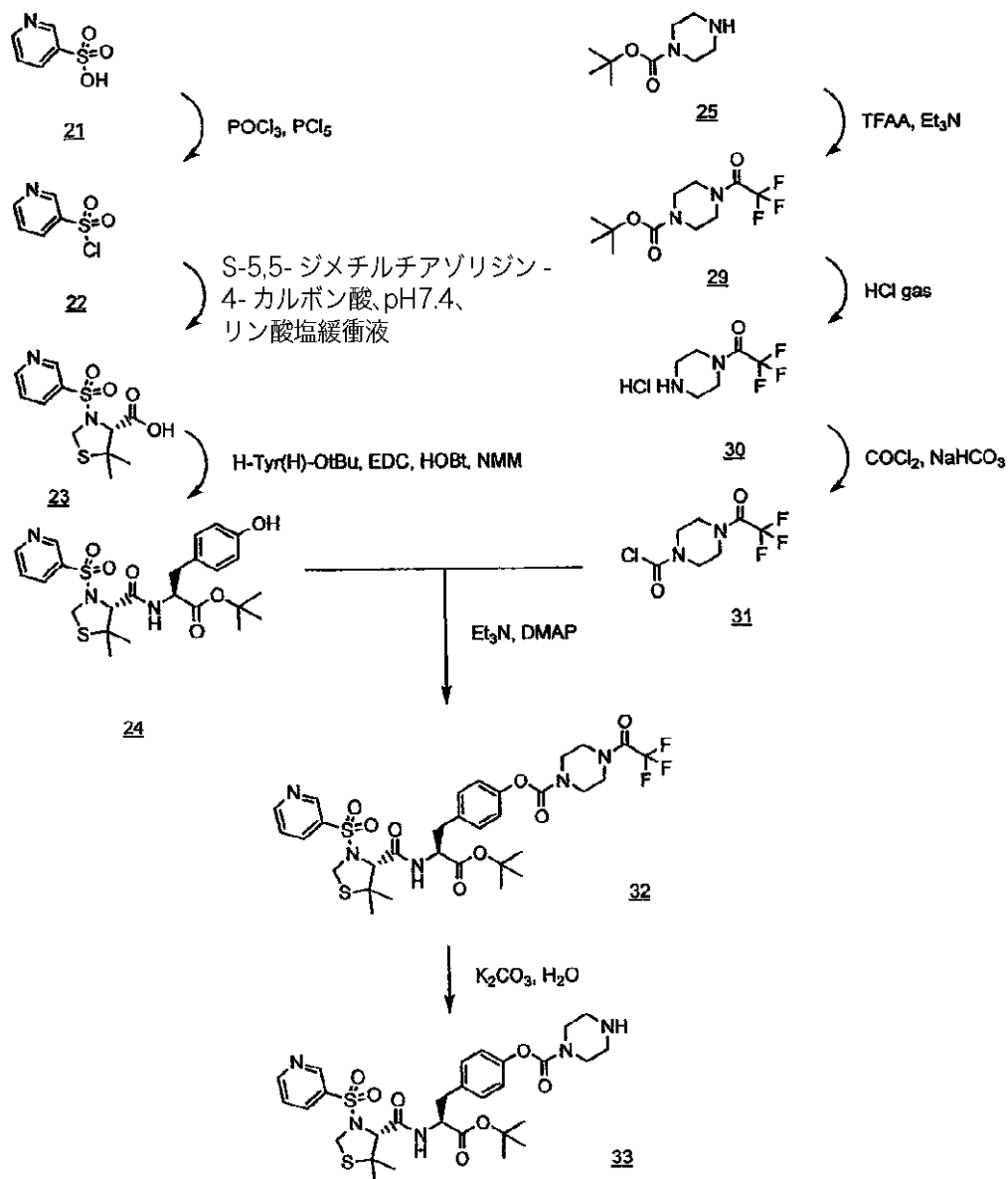
【0626】

下記のスキーム 6 は、カップリングの後に、ピペラジン保護基をカルボキシル保護基のものとは別に脱離することができるように、フェニルアラニン化合物上に存在するカルボキシル保護基に対してアミン基のいずれかの上で直交で保護されているピペラジン化合物の調製を例示している。生じた化合物での後続の反応が、望ましくない副反応を回避するためにカルボキシル保護基を必要とする場合には、このような直交保護が必要である。

30

【0627】

【化 1 1 8】



スキーム 6

【0628】

特に、スキーム 6 では、前記方法で、化合物 24 を調製する。反応の間に生じる酸を捕捉するためのトリエチルアミンなどの適切なアミンの存在下に、ジクロロメタンなどの適切な溶剤中で、過剰のトリフルオロ酢酸無水物と接触させることにより、N-*t*-Boc-ピペラジン 25 を、N-*t*-Boc-N'-トリフルオロメチルカルボニルピペラジン 29 に慣用的に変換させる。通常、約 -20℃ から約 22℃ の範囲の温度で、約 1 から約 24 時間、この反応を行う。反応が完了したら、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、化合物 29 を回収するか、もしくは、精製および/または単離することなく、次のステップで使うことができる。

【0629】

次いで、塩化メチレン、EtOAc、EtO₂ などの不活性溶剤を介して気泡導入される気体 HCl を使用する慣用の条件下に、周囲条件下に、N-*t*-Boc-N'-トリフルオロメチルカルボニルピペラジン 29 上の *t*-Boc 保護基を脱離させて、N'-トリフルオロメチルカルボニルピペラジン 30 の塩酸塩を得る。通常、約 -20℃ から約 22℃ の範囲の温度で、約 0.5 から約 4 時間、この反応を行う。反応が完了したら、中和、

蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、化合物 30 を回収するか、もしくは、精製および／または単離することなく、次のステップで使用する。

【0630】

前記方法で、ホスゲンと接触させることにより、N'-トリフルオロメチルカルボニルピペラジン 30 から塩化N-カルバミル誘導体 31 への変換を進行させる。反応が完了したら、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、化合物 31 を回収するか、もしくは、精製および／または単離することなく、次のステップで使用する。

【0631】

前記条件と同様の条件下に、化合物 31 および 24 をカップリングさせて、化合物 32 を得るが、これは、ピペラジン基のアミノ成分、さらにフェニルアラニン基のカルボキシル成分の所で直交保護されている。炭酸カリウムの水溶液を使用する慣用の条件下に、トリフルオロメチルカルボニルアミノ保護基の選択的な脱離を進行させると、化合物 33 が得られる。

10

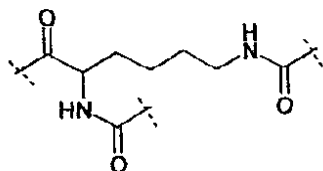
【0632】

下記のスキーム 7 は、化合物 28 を誘導体化して、PEG 置換を得るための第 1 の経路を例示してる。このスキームでは、ピペラジン基のアミノ成分をリシン誘導体の活性化カルボキシル基に対する相補的官能基として使用して、共有アミド結合を生じさせ、これにより、8 個の炭素原子および 5 個のヘテロ原子を含む式：

20

【0633】

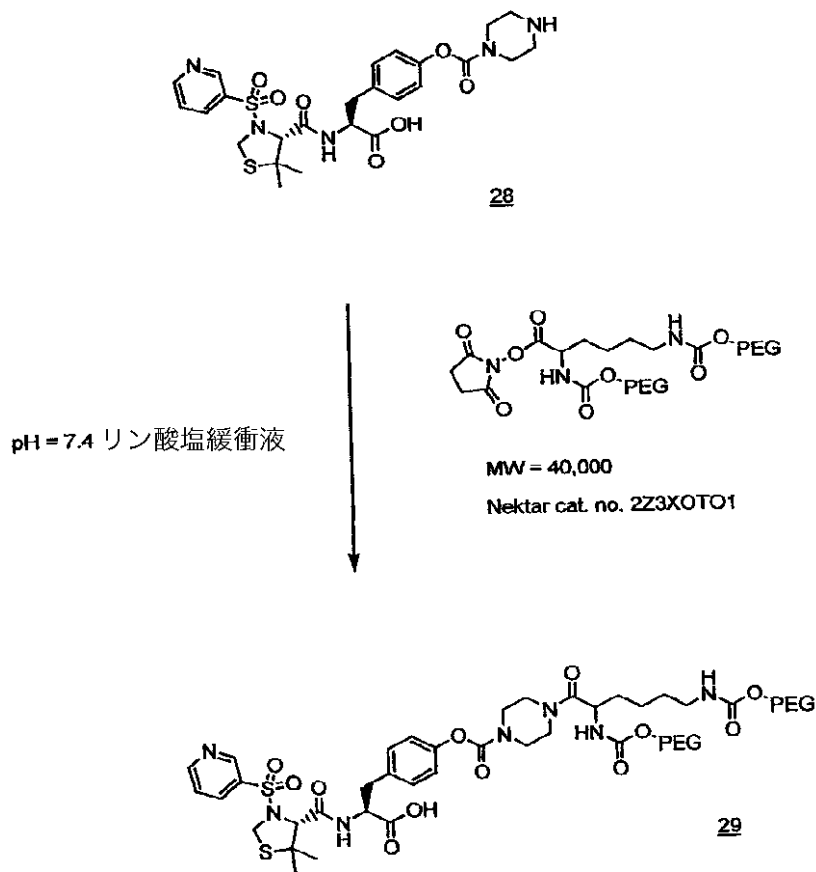
【化 119】



のリンカーを介して 2 個の PEG 成分を化合物に導入する。

【0634】

【化 1 2 0】



スキーム 7

【0 6 3 5】

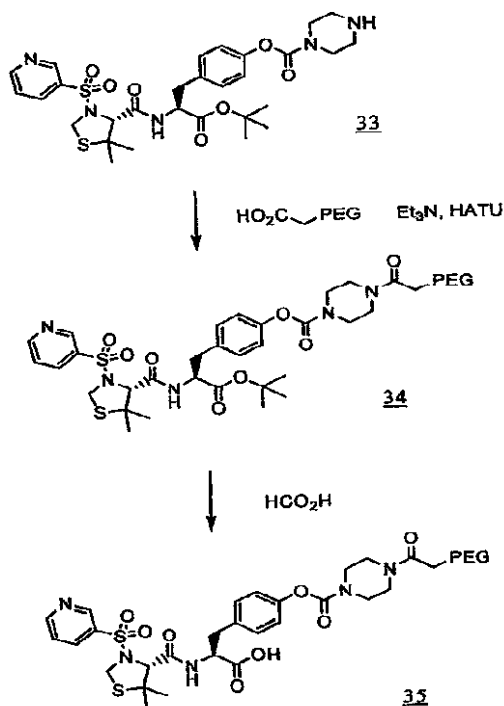
特に、スキーム 7 では、リン酸塩緩衝された水溶液の存在下に、過剰の化合物 28 (1 . 1 から 1 0 当量) とジ-PEG 置換リシン誘導体の市販の N-ヒドロキシスクシンイミ
 ジルエステルとの結合により、化合物 29 が得られ、これを、透析により回収する。市販
 のジ-PEG 置換リシン誘導体の N-ヒドロキシスクシンイミジルエステルは、約 4 0 0
 0 0 の重量平均分子量を有し、これは、各 PEG 成分が、約 2 0 0 0 0 の数平均分子量を
 有することを意味している。この反応を、約 0 から約 2 2 °C の温度で行う。

【0 6 3 6】

スキーム 8 は、誘導体化して、PEG 置換を得るための第 2 の経路を例示している。こ
 のスキームでは、ピペラジン基のアミノ成分を、市販のカルボキシルの PEG 化合物のそ
 の場で生じる活性化カルボキシル基に対する相補的官能基として使用し、これにより、慣
 用の反応条件下に、共有アミド結合が生じて、単一の PEG 成分が化合物に導入される。
 この実施形態では、カルボキシル-PEG 化合物は、式： $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_v(\text{OCH}_2)_p\text{OCH}_3$ (ここで、p および v は、本明細書に定義の通りである) により表
 され、PEG 基へと生じたリンカーは、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_v-$ により表される。慣用
 の方法および試薬を使用して、ヒドロキシル末端 PEG 化合物を酸化させることにより、
 カルボキシル化 PEG 化合物を生じさせることができる。

【0 6 3 7】

【化 1 2 1】



10

20

【0 6 3 8】

特に、スキーム 8 では、トリエチルアミンなどの適切なアミンの存在下に、少なくとも 1 当量、好ましくは過剰の H A T U [O-(7-アザ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] と接触させることにより、その場で活性化エステル (図示せず) に変えられる少なくとも 1 当量の市販のカルボキシル-PEG 化合物に、スキーム 7 で調製された過剰 (1. 1 から 10 当量) の化合物 33 を加える。化合物 33 へのカルボキシル-PEG 化合物のカップリングを好ましくは、約 0 から約 22 °C の温度で約 2 から約 24 時間進行させる。反応が完了したら、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、化合物 34 を回収するか、もしくは、精製および／または単離することなく、次のステップで使用する。

30

【0 6 3 9】

過剰のギ酸を用いて t-ブチルカルボキシル保護基を慣用的に脱離させることにより、本発明の式 X X I I のモノ-PEG 化合物が得られる。

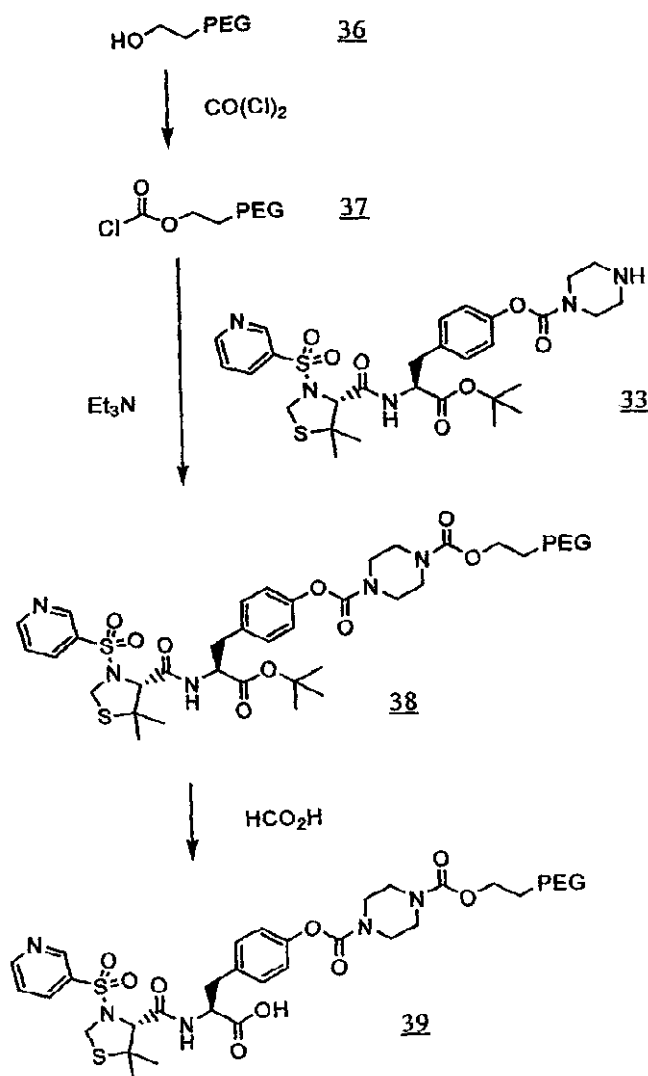
【0 6 4 0】

スキーム 9 は、誘導体化して、PEG 置換を得るための第 3 の経路を例示している。このスキームでは、慣用の反応条件下に、共有カルバメート結合を生じて、それにより、単一の PEG 成分を化合物に導入する市販のモノヒドロキシー-PEG 化合物のその場で生じるクロロホルメートに対する相補的官能基として、ピペラジン基のアミノ成分を使用する。この実施形態では、モノヒドロキシー-PEG 化合物は、式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p$ (式中、p は、本明細書に定義の通りである) により表され、生じるリンカーは、 $-\text{C}(\text{O})-$ により表される。

40

【0 6 4 1】

【化 1 2 2】



スキーム 9

【0 6 4 2】

特に、スキーム 9 では、ジクロロメタン中での、トルエン中のホスゲン (Fluka) との反応により、市販のモノヒドロキシ PEG 36 のヒドロキシル基を対応するクロロホルメート 37 に変える。蒸発により、生成物を単離し、さらに精製することなく、次のステップで使用する。

【0 6 4 3】

生じた酸を捕捉するためのトリエチルアミンなどの適切な塩基の存在下に、多少過剰 (1.1 から 10 当量) のクロロホルメート 37 を前記で調製された化合物 33 と接触させる。クロロホルメート-PEG 化合物と化合物 33 とのカップリングを好ましくは、約 0 から約 22 °C の温度で約 2 から約 4 時間進行させる。反応が完了したら、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用的方法により、化合物 38 を回収するか、もしくは、精製および/または単離することなく、次のステップで使用する。

【0 6 4 4】

過剰なギ酸で α -ブチルカルボキシル保護基を慣用的に脱離させると、本発明の式 XXI のモノ-PEG 化合物 39 が得られる。

【0 6 4 5】

スキーム 10 は、後続の PEG 置換で使用可能な 2 種の間体の合成を例示している。このスキームでは、ピペラジン基のアミノ成分を、後続の PEG 置換のために誘導体化さ

10

20

30

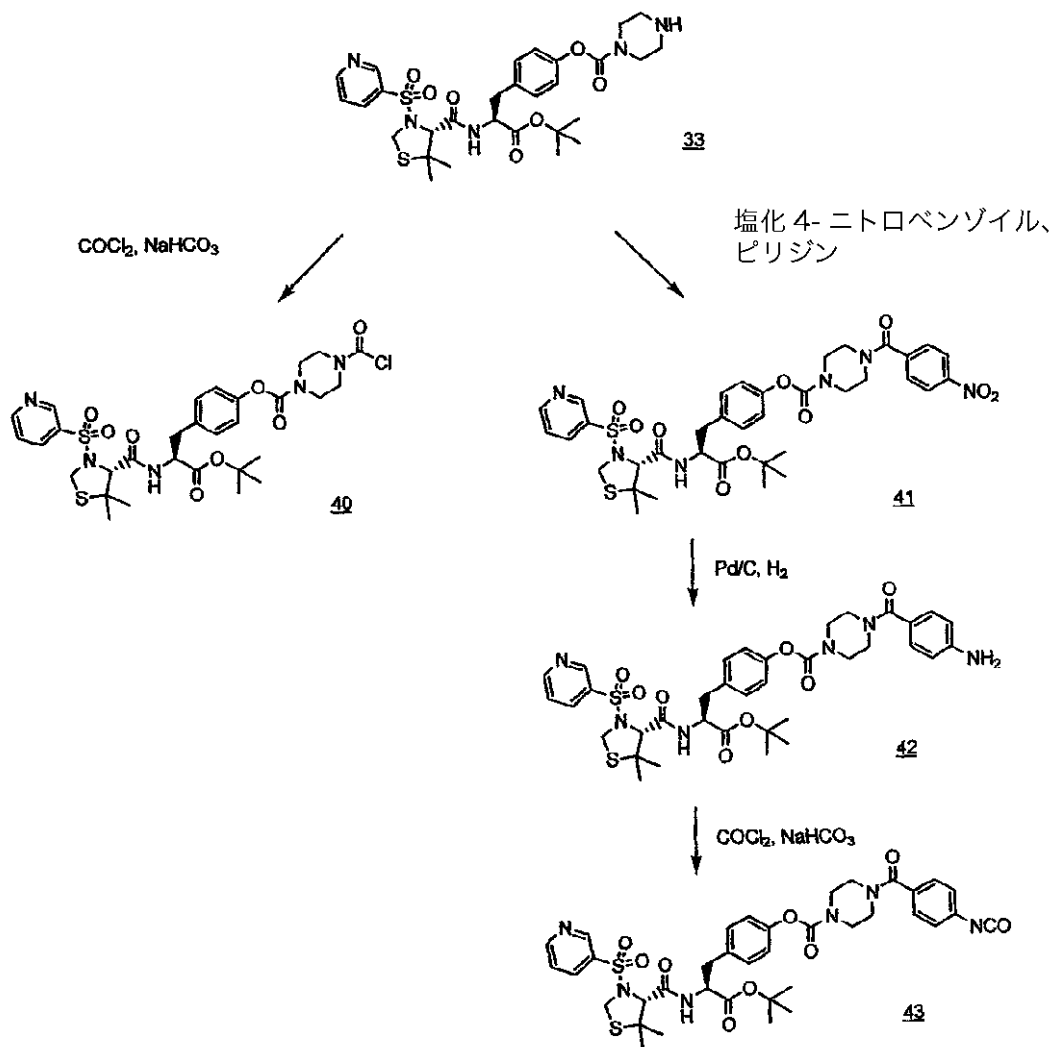
40

50

れる相補的官能基として使用する。

【0646】

【化123】



10

20

30

スキーム10

【0647】

特に、スキーム10では、反応の間に生じる酸を捕捉するための重炭酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下に、過剰のホスゲンと接触させることにより、対応する塩化N-カルバミル誘導体40へのピペラジン基のアミノ成分の変換を進行させる。反応が完了したら、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過を含む慣用の方法により、化合物40を回収するか、もしくは、精製および／または単離することなく、次のステップ（スキーム11に例示）で使用する。

40

【0648】

もしくは、反応の間に生じる酸を捕捉するためのピリジン（溶剤としても作用しうる）の存在下に、少なくとも1当量、好ましくは過剰の塩化4-ニトロベンゾイルと反応させることにより、化合物33のピペラジン基のアミノ成分を対応するアミド、化合物41に変えることができる。好ましくは反応を、約0から約22℃の温度で、約1から約24時間進行させる。反応が完了したら、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用の方法により、化合物41を回収するか、もしくは、精製および／または単離することなく、次のステップで使用する。

【0649】

50

フェニル基のパラーニトロ置換基を続いて還元することにより、化合物 42 にアミン置換基が得られる。水素雰囲気下、通常は、高圧下に、メタノールなどの適切な希釈剤中で、パラジウム／炭素を使用して、還元を慣用的に行う。実質的に完了するまで、反応を進行させるが、これは通常、約 24 から約 72 時間生じる。反応の間に、反応を完了させるために必要ならば、付加的な触媒を加える。反応が完了したら、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用的の方法により、化合物 42 を回収するか、もしくは、精製および／または単離することなく、次のステップで使用する。

【0650】

生じた酸を捕捉する重炭酸ナトリウムなどの適切な塩基の存在下に、過剰なホスゲンと反応させることにより、化合物 42 のフェニル基のパラアミノ置換基を対応するイソシアネート 43 に変える。実質的に完了するまで、反応を進行させるが、これは通常、約 0 °C から約 22 °C で約 0.5 から約 5 時間生じる。反応が完了したら、中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などを含む慣用的の方法により、化合物 43 を回収するか、もしくは、精製および／または単離することなく、次のステップで使用する。

10

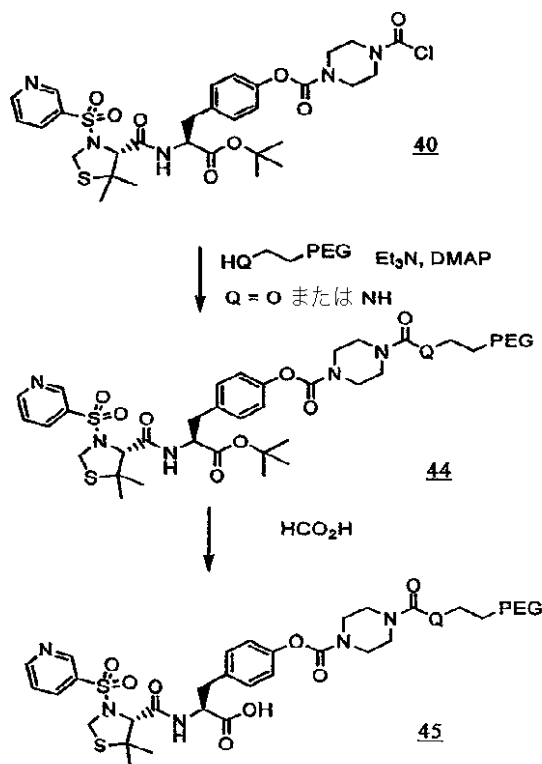
【0651】

スキーム 11 は、PEG 置換をもたらす誘導体化のための第 4 の経路を説明する。このスキームでは、化合物 40 のピペラジン基の塩化カルバミル部分を相補的官能基として用いて、通常反応条件下で、商業的に入手可能なモノヒドロキシーまたはモノアミノPEG 化合物と共にカルバメートまたは尿素結合を形成する。この実施形態では、PEG 化合物は、式 $\text{HQCCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{OCH}_3$ により表され、ここで p および Q は上記定義の通りであり、得られるリンカーは $-\text{C}(\text{O})-$ で表される。

20

【0652】

【化124】



30

40

スキーム 11

【0653】

特に、スキーム 11 では、過剰な (1.1 から 10 当量) の塩化カルバミル 40 を、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中、好ましくはトリエチルアミンおよび／または触媒量の 4-N, N-ジメチルアミノピリジン (DMA P) などの好適な塩基の存在下で、好適な

50

モノーヒドロキシまたはモノーアミノPEG化合物と接触させる。反応は、典型的には約4から約48時間以内に生じる実質的終了状態まで進行する。反応が終了すると、化合物44を中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などの通常の方法により回収するか、あるいは精製および／または単離することなく次の工程に用いる。

【0654】

Qがヒドロキシ基である場合は、得られる生成物は、 $-C(O)-$ で表されるリンカーを介してPEG基とVLA-4アンタゴニストを共有結合させているカルバメート官能基を含む。Qがアミノ基である場合は、得られる生成物は、 $-C(O)-$ で表されるリンカーを介してPEG基とVLA-4アンタゴニストを共有結合させている尿素官能基を含む。

10

【0655】

過剰のギ酸を用いたt-ブチルカルボキシル保護基の通常除去により、本発明の式XIIaのモノーPEG化合物45が与えられる。

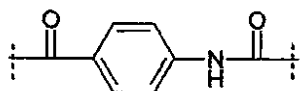
【0656】

スキーム12は、PEG置換をもたらす誘導体化のための第5の経路を説明する。このスキームでは、化合物43のフェニル基のイソシアネート部分を相補的官能基として用いて、通常の反応条件下で、商業的に入手可能なモノーヒドロキシまたはモノーアミノPEG化合物と共にカルバメートまたは尿素結合を形成する。この実施形態では、PEG化合物は式 $HQCH_2CH_2(OCH_2CH_2)_pOCH_3$ により表され、ここでpおよびQは上記された通りであり、得られるリンカーは、以下のように表される：

20

【0657】

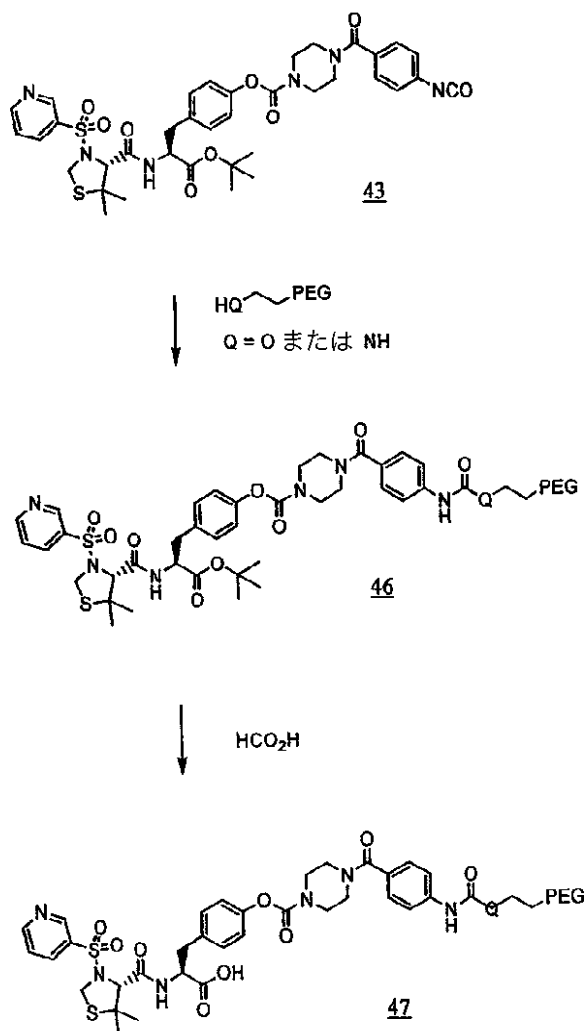
【化125】



上記式中、リンカーは8個の炭素原子および3個のヘテロ原子を含む。

【0658】

【化 1 2 6】



スキーム 1 2

【0 6 5 9】

特に、スキーム 1 2 では、過剰（1.1 から 10 当量）のイソシアネート 4 3 を、ジクロロメタンまたはトルエンなどの好適な不活性な希釈液中で、好適なモノヒドロキシーまたはモノアミノPEG 化合物と接触させる。反応は、典型的には約 1 から約 24 時間内に生じる実質的終了まで、好ましくは約 0℃ から約 105℃ の温度で維持される。反応が終了すると、化合物 4 6 を中和、蒸発、抽出、沈殿、クロマトグラフィー、濾過などの通常の方法により回収するか、あるいは精製および／または単離することなく次の工程に用いる。

【0 6 6 0】

Q がヒドロキシ基である場合は、得られる生成物は、-C(O)- 連結基を介して PEG 基と VLA-4 アンタゴニストを共有結合させているカルバメート官能基を含む。Q がアミノ基である場合は、得られる生成物は、-C(O)- 連結基を介して PEG 基と VLA-4 アンタゴニストを共有結合させている尿素官能基を含む。

【0 6 6 1】

過剰のギ酸を用いた t-ブチルカルボキシル保護基の通常除去により、本発明の式 X I I のモノPEG 化合物 4 7 が与えられる。

【0 6 6 2】

上記スキームでは、上記した方法で、分子の他の部位に位置するアミン部分を用いて、PEG 基を分子に共有結合させることが可能である。例えば、Ar¹、複素環アミノ酸ま

10

20

30

40

50

たは Ar^2 上に位置するアミンを同様に誘導体化して、PEG置換を与えることが可能である。アミン部分は、合成の間はこれらの置換基に含ませ、必要に応じて適切に保護することが可能である。あるいは、アミン前駆体を用いてもよい。例えば、スキーム10に示すように、ニトロ基の還元により対応するアミンが与えられる。同様に、シアノ基の還元により H_2NCH_2 -基が与えられる。アミノ置換された Ar^1 基と同様に、ニトロおよびシアノ置換された Ar^1 基も米国特許第6,489,300号に与えられている。

【0663】

さらに、アミノ置換を複素環アミノ酸官能基に導入し、次いで誘導体化してRとして式XXIIに見られるPEG部分を含ませることが可能である。例えば、複素乾式アミノ酸官能基は、米国特許第6,489,300号に記載の2-カルボキシピペラジンであってもよい。あるいは、商業的に入手可能な3-または4-ヒドロキシプロリンを対応するケトンに酸化し、次いで、水素化シアノホウ素ナトリウムの存在下でアンモニアにより還元的にアミノ化し、対応するアミン部分を形成してもよい。さらに、4-シアノプロリンを還元して、アミンを介して誘導体化し得る式 $-CH_2NH_2$ の置換アルキル基を与えることが可能である。

【0664】

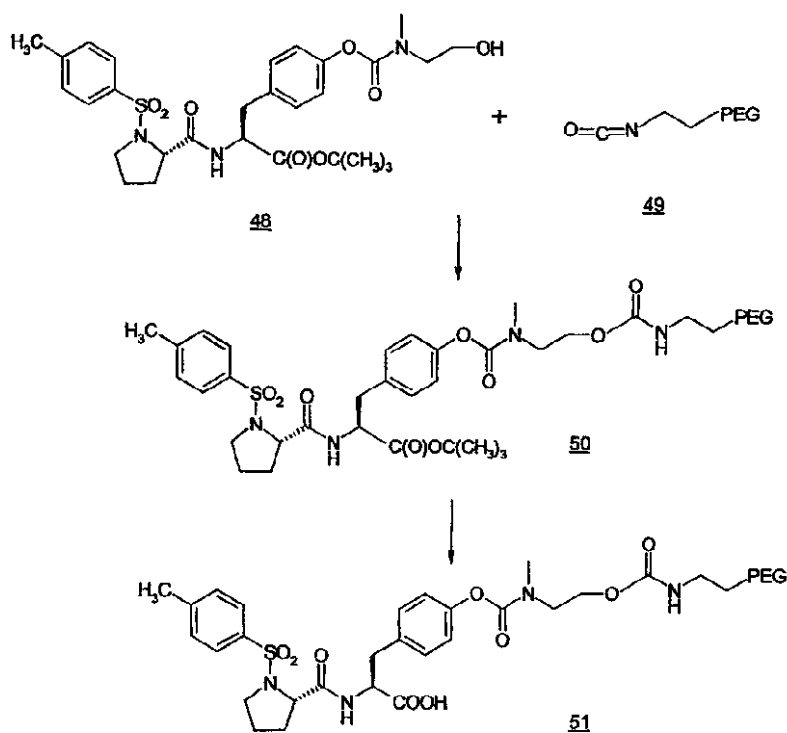
なおさらに、アミン部分を Ar^2 官能基に導入することが可能である。好ましくは、アミン部分は Ar^2 に結合したニトロ基またはシアノ基などのアミン前駆体として存在する。

【0665】

上記スキームでは、相補的官能基とのアミンの反応を、カルボキシル基またはヒドロキシル基が式XXIIaのVLA-4アンタゴニスト上に存在するように（任意のPEG置換基なし）逆転することが可能であり、アミン基はPEG部分の一部となり得るであろう。このような場合には、下記スキーム13に記載されるように、好ましくはPEG部分で終端しているアミン基を、ホスゲンおよび Et_3N を用いてイソシアネートに変換し、ヒドロキシル基と反応させてカルバメートを形成することが可能である。

【0666】

【化127】



スキーム13

【0667】

特に、米国特許第6,489,300号に記載の化合物48を、上述した方法で、少なくとも等量、好ましくは過剰の49と接触させることにより、対応するカルバメート50を与える。次いで、上記したように脱保護することにより化合物51を与える。

【0668】

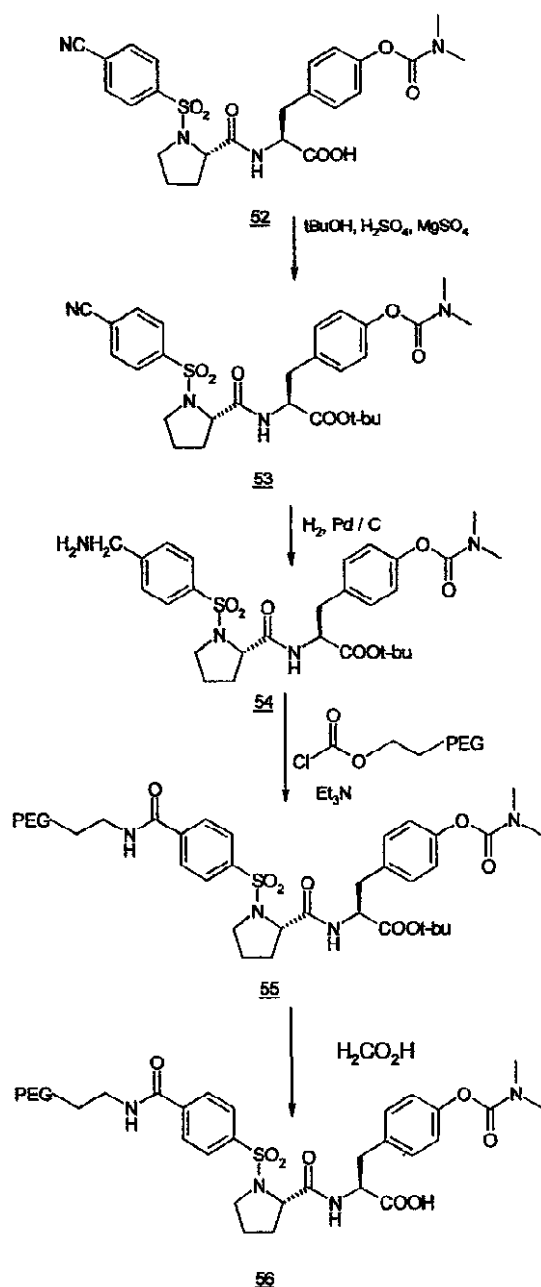
あるいは、スキーム13では、ヒドロキシル官能基をホスゲンと反応させ、クロロカルボニルオキシ誘導体を与えることが可能であり、これはモノアミン化合物のアミン基と反応してカルバメートを与える。

【0669】

例えばA^{r1}部分のカルボキシ官能基は、スキーム8に上記した方法で、モノアミノPEG化合物と反応させることにより、対応するアミドに変換することが可能である。

【0670】

【化128】



スキーム14

【0671】

特に、スキーム 14 では、米国特許第 6, 489, 300 号に記載の既知化合物 52 は、通常の条件下で t -ブチルで保護されてシアノ化合物 53 を与え、これは通常の条件下で水素化されてアミノメチル化合物 54 を与える。スキーム 9 で従前に説明したように、アミノメチル基を Et_3N およびクロロギ酸 PEG と反応させ、カルバメートが結合した複合体の t -ブチルエステル 55 を与える。 HCO_2H を用いた t -ブチルエステルの処理により、複合体のカルボン酸 56 を与える。

【0672】

好適な PEG 化合物は商業的に入手可能であるか、または技術分野で認識された操作により調製し得る。例えば、1 個の末端アミンを有するモノ保護線形 PEG は、様々な分子量（例えば、2 キロダルトン (kDa)、5 kDa、10 kDa および 20 kDa、Nektar、San Carlos、CA から入手）で利用可能である。1 個の末端アミン基を有する好ましいモノ保護 PEG は、式 $H_2NCH_2CH_2(OCH_2CH_2)_pOCH_3$ で表すことができる。

10

【0673】

1 個の末端アルコールを有するモノ保護線形 PEG は、様々な分子量（例えば、2 キロダルトン (kDa)、5 kDa、10 kDa および 20 kDa、Nektar、San Carlos、CA から入手）で利用可能である。1 個の末端アルコールを有する好ましいモノ保護線形 PEG は、式 $HOCH_2CH_2(OCH_2CH_2)_pOCH_3$ で表すことができる。

【0674】

両末端にアミノ基を有するジアミノ保護線形 PEG は、商業的に入手可能であり、「Jeffamines」(Huntsman の商品名) ともいう。両末端にアミノ基を有する、好ましいジアミノ保護線形 PEG は、式 $H_2NCH_2CH_2(OCH_2CH_2)_pNH_2$ で表すことができる。

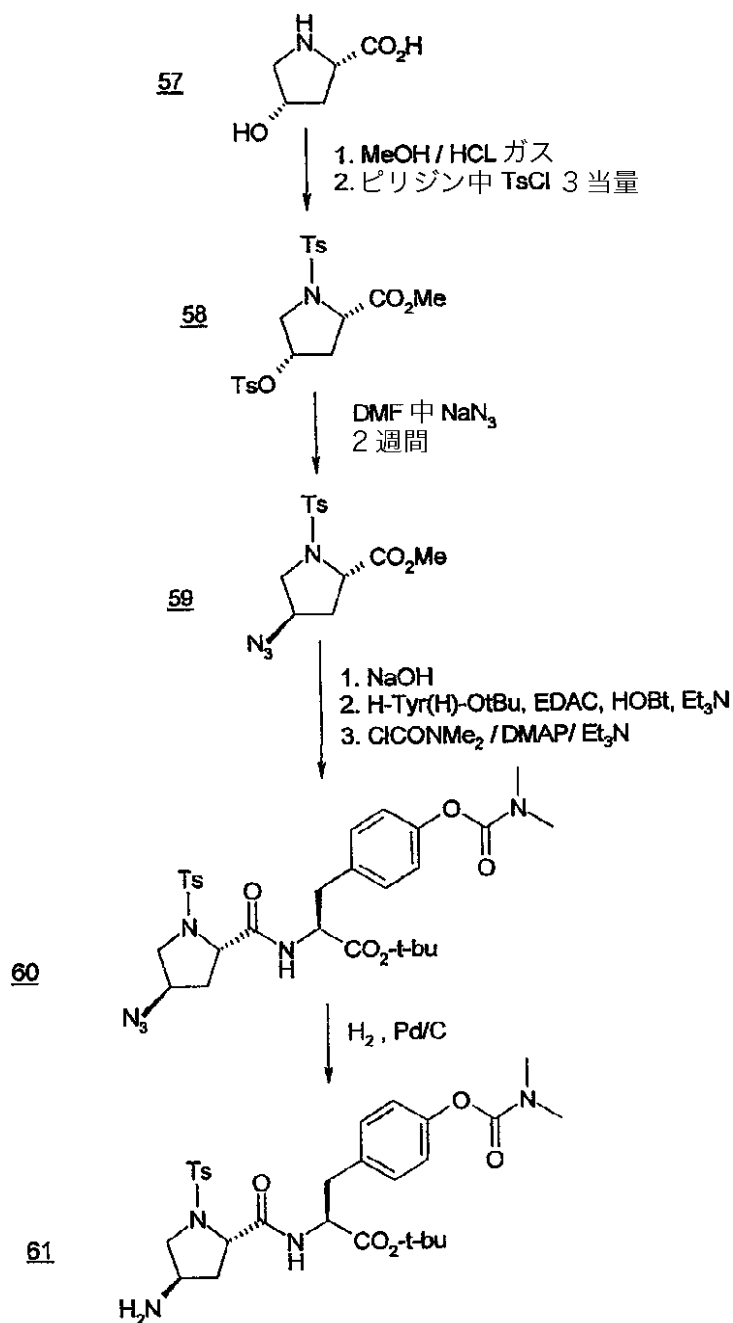
20

【0675】

下記スキーム 15 は、本発明の出発物質としてアミノ基の連続的 PEG 置換に有用な 3-アミノピロリジニル誘導体の代替的合成法を説明する。

【0676】

【化 1 2 9】



スキーム 15

【0677】

従来の方法を用いて、商業的に入手可能なシス-4-ヒドロキシL-プロリン57を、還流しながら塩化水素のメタノール溶液で数時間処理し、次いで蒸発させ、このようにして生じたメチルエステル塩酸塩を、室温で2日間、ピリジン中、過剰の塩化トシルで処理し、生成物58を得る。化合物58は、弱酸の水溶液を用いてピリジンを中和し、EtOAcなどの有機溶媒で生成物を抽出することにより、単離する。生成物58は、結晶化、フラッシュクロマトグラフィーにより精製するか、または、より好ましくは精製することなく、次の工程に用いてもよい。

【0678】

室温で15日間、DMF中に過剰のアジ化ナトリウムを含む飽和溶液と58を反応させることにより、化合物59を得る。反応混合物を水で希釈し、次いでEtOAcなどの有機溶媒で抽出することにより化合物59を単離する。生成物59は、結晶化、フラッシュ

10

20

30

40

50

クロマトグラフィーにより精製するか、または、より好ましくは精製することなく、次の工程に用いてもよい。

【0679】

化合物59は、水およびメタノールの混合物中で、水酸化ナトリウムを用いて処理し、それによりメチルエステルを加水分解し、カルボン酸を生じさせ、酸性化し、EtOAcなどの有機溶媒で抽出することにより単離する。カルボン酸をDMF中で、L-チロシン-*t*-ブチルエステル [H-Tyr(H)-OtBu]、EDAC、HOBt、およびEt₃Nで処理し、ジペプチドを生成し、これを水で希釈し、EtOAcなどの有機溶媒で抽出することにより単離する。ジペプチドを、還流しながら24時間、DCM中で、ClCONMe₂、Et₃N、およびDMAPで処理し、カルバメート60を生成し、これをEtOAcで希釈し、弱酸の水溶液および塩基で続けて洗浄し、次いで蒸発させることにより単離する。化合物60は、フラッシュクロマトグラフィーにより厳密に精製する。

10

【0680】

最終的に、化合物61は、水素雰囲気下でPd/C触媒と共に60のメタノール溶液を振盪させることにより調製する。生成物61は、濾過により触媒を除去し、蒸発させることにより単離する。

【0681】

なおさらに、様々なモノ保護モノヒドロキシPEGの合成については、Campbell、米国特許第4,604,103号により詳細に記載されており、この文献は参照によりその全体を本明細書に援用する。モノ保護モノアミノPEGが好ましい場合には、モノ保護モノヒドロキシPEGは通常の方法により対応する塩化物に容易に変換することができ、続いて過剰のアモニアと接触させることでアミンに変換することができる。

20

【0682】

本発明のPEGは、例えば以下のものを含む：

HO(アルキレン-O)_pH、ジヒドロキシ-PEG、
HO(アルキレン-O)_pR^b、モノ保護モノヒドロキシPEG、
H₂N(アルキレン-O)_pR^b、モノ保護モノアミノPEG、
H₂N(アルキレン-O)_pCH₂CH₂NH₂、Jeffamine

ここで、pおよびアルキレンは、本明細書に定義されている通りであり、R^bは、好ましくは、アルキル、置換アルキル、アリールおよび置換アリールから構成される群より選択される。

30

【0683】

本明細書に記載されるPEG誘導体は、上述した製剤処方に用いることができる。好ましくは、製剤は経口または非経口的にその必要のある被検体に投与される。

【0684】

抗体および免疫グロブリン

具体的一実施形態では、本発明の薬剤はα4インテグリンまたはα4β1またはα4β7などのα4インテグリンを含む二量体に選択的に結合する免疫グロブリンである。好ましくは、免疫グロブリンは、α4インテグリンまたはその二量体に結合する抗体、またはその断片である。VCAM-1とVLA-4との相互作用を阻害するような形式で、VCAM-1に結合する免疫グロブリン分子もまた、本明細書に考慮される。抗体との用語によって、IgG1またはIgMなどの完全な免疫グロブリン、またはAntegren(商標)などの抗体から誘導される阻害剤を含むことを意味する。好ましくは、免疫グロブリンはVLA-4のエピトープを認識し、これらのエピトープを認識して結合することによって、免疫グロブリンはVLA-4がVCAM-1と相互作用するのを阻害する。

40

【0685】

本発明の薬剤が抗体である場合には、モノクローナル抗体が好ましい抗体である。典型的には、様々なエピトープに対して作られる様々な抗体を含むポリクローナル抗体製剤とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原の1つのエピトープに対して作られる。モノクローナル抗体の第2の利点は、それらが他の免疫グロブリンにより汚染されない手段、

50

例えば、ファージディスプレイ法またはハイブリドーマからの単離によって合成されるということである。本発明は、ポリクローナルおよびモノクローナル抗体の両方を本発明の薬剤として包含することを意図するものであるが、モノクローナル抗体が特異性が高いので好ましく、したがって本発明は、主にモノクローナル抗体の観点から検討する。

【0686】

「自然抗体および免疫グロブリン」は、通常、2つの同一の軽（L）鎖および2つの同一の重（H）鎖から構成される、約150,000ダルトンのヘテロ四量体の糖タンパク質である。各軽鎖は1つの共有結合性ジスルフィド結合により重鎖に結合されているが、ジスルフィド結合の数は、様々な免疫グロブリンのアイソタイプの重鎖間で異なる。各重鎖および軽鎖は、通常、間隔を空けた鎖内ジスルフィド架橋も有する。各重鎖は、一端に可変領域（V_H）、続く多くの定常領域を有する。各軽鎖は一端に可変領域（V_L）、他端に定常領域を有する。軽鎖の定常領域は重鎖の最初の定常領域と並んでおり、軽鎖の可変領域は重鎖の可変領域と並んでいる。特定のアミノ酸残基が、軽鎖および重鎖の可変領域間の接触面を形成すると思われる（Clothia et al., 1985, J. Mol. Biol., 186: 651-63; Novotny et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 4592-6）。

【0687】

さらに、他の抗体を当該技術分野で利用可能な技術を用いて同定し得る。例えば、本発明のモノクローナル抗体は、ファージディスプレイ技術を用いて産生し得る。次いで、 α 4インテグリンまたは α 4インテグリンを含む二量体に選択的に結合する抗体断片を単離する。ファージディスプレイ法によりこのような抗体を産生する典型的な好ましい方法については、米国特許第6,225,447号、第6,180,336号、第6,172,197号、第6,140,471号、第5,969,108号、第5,885,793号、第5,872,215号、第5,871,907号、第5,858,657号、第5,837,242号、第5,733,743号および第5,565,332号に開示されている。

【0688】

「変異」抗体は、本明細書では、親抗体配列中の1つ以上のアミノ酸残基の付加、欠失および／または置換により「親」抗体アミノ酸配列とアミノ酸配列が異なる免疫グロブリン分子を意味する。親抗体または免疫グロブリンは、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、Primatized（登録商標）抗体または任意の抗体断片であってもよい。好ましい実施形態では、変異体は親抗体の1つ以上の超可変領域に1つ以上のアミノ酸の置換を含む。例えば、変異体は、親抗体の1つ以上の超可変領域に少なくとも1個、例えば約1個から約10個、好ましくは約2個から約5個の置換を含んでいてもよい。通常、変異体は、親抗体の重鎖または軽鎖可変領域配列と少なくとも75%、さらに好ましくは少なくとも80%、さらに好ましくは少なくとも85%、さらに好ましくは少なくとも90%、最も好ましくは少なくとも95%のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を有するであろう。この配列に関する同一性または相同性は、最大割合の配列同一性を達成するために、もし必要であれば、配列を並べてギャップを挿入した後の親抗体残基と同一である候補配列中のアミノ酸残基の割合として本明細書に定義する。N末端、C末端もしくは内部伸長がないこと、欠失、または抗体配列への挿入は、配列の同一性または相同性に影響を与えないと見なされるであろう。変異体は、受容体に結合する能力を保有しており、好ましくは親抗体のものより優れた特性を有している。例えば、変異体はより強い結合親和性、受容体を活性化する増強された能力などを有するであろう。このような特性を分析するためには、変異体のFab形状を親抗体のFab形状と、または変異体の全長形状を親抗体の全長形状と比較すべきである。本明細書で特に関心ある変異抗体は、親抗体に比較して、少なくとも約10倍、好ましくは少なくとも約20倍、最も好ましくは少なくとも約50倍の生物活性の増強を示すものである。本明細書の「親」抗体は、変異体の調製に用いられるアミノ酸配列によってコードされるものである。好ましくは、親抗体はヒト・フレームワーク領域を有し、ヒト抗体定常領域を有する。例えば、親抗体はヒト化されてもよく、またはヒト抗体であってもよい。「単離」抗体は、同定され、そ

の自然環境成分から分離および／または回収されたものである。その自然環境の汚染成分は、抗体の診断上または治療上の利用を妨げるであろう物質であり、酵素、ホルモン、およびその他のタンパク性または非タンパク性の溶質が含まれるであろう。好ましい実施形態では、(1) Lowry法により決定したときに抗体の重量で95%より多く、最も好ましくは99%より多くなるように、(2) 回転カップ (spinning cup) 配列決定装置を使用して、N末端または内部アミノ酸配列の少なくとも15残基を得るのに十分な程度に、または(3) クマシー・ブルーまたは、好ましくは銀染色を用いた、還元または非還元条件下でのSDS-PAGEにより均一となるように、抗体を精製するであろう。抗体の自然環境の少なくとも1つの成分を存在させていないので、単離した抗体には、組換え細胞内のin situの抗体が含まれる。しかし、通常は、単離抗体は少なくとも1つの精製工程により調製されるであろう。 10

【0689】

モノクローナル抗体。モノクローナル抗体は、従来のハイブリドーマ法を用いて産生してもよい。これらの方法は、多くの特異抗原に対するモノクローナル抗体を高いレベルで分泌する雑種細胞系を生じさせるために広く適用されてきており、本発明のモノクローナル抗体を産生するのに用いることも可能である。例えば、マウス(例、Balb/cマウス)は、腹腔内注射により抗原性 α -4エピトープで免疫することが可能である。免疫応答を可能とするのに十分な時間が経過した後、マウスを屠殺し、脾臓細胞を得て、当該分野で広く知られた技術を用いて、骨髄腫細胞と融合させる。次いで、得られた融合細胞、ハイブリドーマを選択培地で増殖させ、生存細胞を、限界希釈条件を用いたこのような培地で増殖させる。クローニングおよび再クローニング後、標的である、 α 4または α 4インテグリンを含む二量体を選択的に結合する抗体(例えば、IgGまたはIgMクラスまたはIgG1サブクラスのもの)を分泌するハイブリドーマを単離し得る。さらに、ヒトの利用に限定された薬剤を製造するために、単離したモノクローナルをキメラおよびヒト化抗体を産生するのに用いることが可能である。抗ペプチド抗体である抗体も調製することが可能である。 α 4インテグリンのペプチドに対するこのような抗ペプチド抗体が調製されるであろう。 20

【0690】

キメラ、Primatized(登録商標)およびヒト化抗体は、非ヒト抗体から産生することができ、それらを産生する抗体と同じまたは類似の結合親和性を持つことが可能である。例えば、適当な生物活性を有するヒト抗体分子由来の遺伝子と共に、適当な抗原特異性を有するマウス抗体分子由来の遺伝子をスプライシングすることにより、キメラ抗体の産生のために開発された技術(Morrison et al., 1984 Proc. Natl. Acad. Sci. 81: 6851; Neuberger et al., 1984 Nature 312: 604; Takeda et al., 1985 Nature 314: 452)を用いることが可能である。このような抗体は、本発明の範囲内である。例えば、マウスモノクローナル抗体の可変(V)領域をコードする核酸を、ヒト定常(C)領域、例えばIgG1またはIgG4をコードする核酸に結合することが可能である。得られる抗体は、このように、一般に非ヒト抗体由来の抗体結合領域およびヒト抗体由来のC領域またはエフェクター領域との雑種の種である。 30

【0691】

ヒト化抗体は、主にヒト抗体(受容体抗体)由来の可変領域を有する抗体であるが、実質的に非ヒト抗体(ドナー抗体)由来の相補性決定領域を有する。例えば、Queen et al., 1989 Proc. Natl Acad. Sci. USA 86: 10029-33; 国際公開第90/07861号; および米国特許第6,054,297号; 第5,693,761号; 第5,585,089号; 第5,530,101号および第5,224,539号参照のこと。定常領域またはこれらの抗体の領域は、一般的にヒト抗体由来のものもある。ヒト可変領域は、典型的には、所望の非ヒト可変領域結合ドメインとの高い相同性を示す配列を有するヒト抗体から選択される。重鎖および軽鎖可変残基は、同じ抗体または異なるヒト抗体から誘導体化し得る。さらに、これらの配列は、国際公開第92/22653号に記載のように、いくつかのヒト抗体のコンセンサス配列として選択され得る。 40 50

【0692】

ヒト可変領域内の特定のアミノ酸が、予測されるコンホメーションおよび抗原結合特性に基づいて置換に選ばれる。これは、コンピュータモデリングなどの技術、可変領域内の特定位置のアミノ酸の挙動および結合特性の予測、および置換効果の観察を用いて測定することが可能である。例えば、非ヒト可変領域およびヒト可変領域間でアミノ酸が異なる場合、ヒト可変領域を、非ヒト可変領域のアミノ酸組成を反映するように変えることができる。

【0693】

特定の実施形態では、本発明の長期投与計画に用いられる抗体は、本明細書に参照により援用される米国特許第5,840,299号に記載されたようなヒト化抗体である。

10

【0694】

他の実施形態では、ヒト抗体遺伝子を含む遺伝子組換えマウスは、抗原性 α 4構造で免疫することができ、ハイブリドーマ技術を、 α 4に選択的に結合するヒト抗体を生成するのに用いることができる。

【0695】

キメラ、ヒトおよび／またはヒト化抗体は、組換え発現、例：ヒトハイブリドーマ (Colet al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985))、骨髓腫細胞、またはチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞での発現により産生し得る。あるいは、抗体をコードする配列を、動物のゲノムへの導入に適したベクターに導入してもよく、これによりトランスジェニック動物を産出する。1つの例は、ウシなどのトランスジェニック動物の乳中でこのような抗体を製造することであろう。例えば、米国特許第5,849,992号および第5,304,489号参照。好適な導入遺伝子には、乳腺特異的遺伝子、例えば、カゼインまたは β -ラクトグロブリン由来のプロモーターおよび／またはエンハンサーを有する導入遺伝子が含まれる。

20

【0696】

ナタリズマブおよび関連ヒト化抗体

本発明は、特にVLA-4リガンドに単独または組み合わされて結合するヒト化免疫グロブリンを用いて、関節リウマチを診断かつ／または治療する方法を提供するものである。このような治療方法および薬物に使用する好ましい1つの抗体としては、Elan Pharmaceuticalsに譲渡された米国特許第5,840,299号に記載のものが挙げられ、当該文献はその全体が本明細書に援用される。他の態様は、*in vivo*で評価されるようなこれらの抗体の断片の使用を意図する。

30

【0697】

ヒト化抗体は、ヒト化軽鎖およびヒト化重鎖を含む。一態様では、ヒト化軽鎖は、対応するマウス21-6免疫グロブリン軽鎖の相補性決定領域由来のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域（すなわち、CDR1、CDR2およびCDR3）、ならびに、アミノ酸の位置がマウス21-6免疫グロブリン軽鎖可変領域フレームワークの等価位置に存在する同じアミノ酸により占められている、位置L45、L49、L58およびL69から構成される第1の群より選択される少なくとも1つの位置を除く、ヒト κ 軽鎖可変領域フレームワーク配列由来の可変領域フレームワークを含むことができる。

40

【0698】

ヒト化重鎖は、3つのマウス21-6免疫グロブリン重鎖の対応する相補性決定領域由来のアミノ酸配列を有する3つの相補性決定領域（すなわち、CDR1、CDR2およびCDR3）、ならびに、アミノ酸の位置がマウス21-6免疫グロブリン重鎖可変領域フレームワークの等価位置に存在する同じアミノ酸により占められている、H27、H28、H29、H30、H44、H71から構成される群より選択される少なくとも1つの位置を除く、ヒト重鎖可変領域フレームワーク配列由来の可変領域フレームワークを含む。免疫グロブリンは、下限が約 10^7 M^{-1} で、上限がマウス21-6免疫グロブリンの親和性の約5倍の親和性で、VLA-4に特異的に結合する。

【0699】

50

通常、ヒト化軽鎖可変領域フレームワークおよびヒト化重鎖可変領域フレームワークは、それぞれ、RE1および21/28'CL可変領域フレームワーク配列由来のものである。ヒト化軽鎖可変領域フレームワークがRE1由来のものである場合、少なくとも2つのフレームワークアミノ酸が置換されている。1つのアミノ酸は、上述の第1の群の位置からのものである。他のアミノ酸は、位置L104、L105およびL107から構成される第3の群からのものである。この位置は、RE1以外のヒト免疫グロブリン由来のκ軽鎖の等価位置に存在する同じアミノ酸により占められている。

【0700】

ヒト化免疫グロブリンには、LaまたはLbと称する成熟軽鎖可変領域配列、あるいはHa、HbまたはHcと称する成熟重鎖可変領域配列を有するものもある（図13）。好ましいヒト化免疫グロブリンには、La軽鎖およびHa、HbまたはHc重鎖を有するものを含む。

10

【0701】

ヒト化免疫グロブリンは、実質的にヒト免疫グロブリン（受容体免疫グロブリンという）由来の可変フレームワーク領域、および、実質的にmuMAb 21.6と呼ばれるマウス免疫グロブリン（ドナー免疫グロブリンと称する）由来の相補性決定領域を有する。定常領域も、もし存在するなら、実質的にヒト免疫グロブリン由来のものである。ヒト化抗体は、少なくとも 10^7 、 10^8 、 10^9 、または $10^{10} M^{-1}$ のVLA-4に対する特異的結合親和性を示す。通常、VLA-4に対するヒト化抗体の結合親和性の上限は、muMAb 21.6（約 $10^9 M^{-1}$ ）のものの3または5倍以内である。しばしば、結合親和性の下限も、muMAb 21.6のものの3または5倍以内である。

20

【0702】

例えば、マウスMAb 21.6モノクローナル抗体で例示されるように、ヒト化抗体を産生することが可能である。ヒト化抗体を産生するための出発物質は、muMAb 21.6である。この抗体の単離および特性は、米国特許第6,033,655号（Eli Lilly Pharmaceuticals, Inc.に譲渡された）に記載されており、この文献は本明細書にその全体が参照により援用される。概説すると、muMAb 21.6は、VLA-4の α_4 サブユニットに特異的であり、腫瘍壊死因子により刺激されたラット脳細胞の組織培養物に結合するヒトリンパ球を阻害することが示されている。N末端からC末端までに、軽鎖および重鎖の両方がFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3およびFR4ドメインを含む。各ドメインのアミノ酸配置は、Kabatのナンバリング方式に従っている。

30

【0703】

次の工程は、ヒト抗体を選択してフレームワーク残基を与える工程を含んでいた。もしヒト可変領域フレームワークがCDRを得るマウス可変フレームワークと同一または類似のコンホメーションを採るのであれば、ヒト可変領域フレームワークへのマウスCDRの置換は、正しい空間的定位を保持する結果になる可能性が最も高い。これは、フレームワーク配列がCDRを派生させたマウス可変フレームワーク領域との高度の配列同一性を示すヒト抗体由来のヒト可変領域を得ることによって達成される。重鎖および軽鎖可変フレームワーク領域は、同じまたは異なるヒト抗体配列から派生させることが可能である。ヒト抗体配列は、ヒト抗体を自然発生する配列であってもよく、または、複数のヒト抗体のコンセンサス配列であってもよい。Kettleborough et al., Protein Engineering 4: 773 (1991); Kolbinger et al., Protein Engineering 6: 971 (1993)。

40

【0704】

好適なヒト抗体配列は、既知のヒト抗体配列を有するマウス可変領域のアミノ酸配列のコンピュータによる比較により、同定される。比較は重鎖および軽鎖で分離して行われるが、原理はそれぞれ同様である。上記Kabatに規定されているように、この比較により、mu 21.6軽鎖がサブタイプκ1のヒト軽鎖と最大の配列同一性を示し、mu 21.6重鎖がサブタイプのものでヒト重鎖と最大の配列同一性を示すことが明らかにされている。したがって、軽鎖および重鎖ヒト・フレーム領域は、通常これらのサブタイプのヒ

50

ト抗体またはこのようなサブタイプのコンセンサス配列から派生される。mu MA b 21.6由来の対応する領域と最大の配列同一性を示す好ましい軽鎖および重鎖ヒト可変領域は、それぞれ、抗体RE1および21/28'CL由来のものである。

【0705】

さらに、コンピュータモデリングを用いて、ヒト化抗体の同種抗原に対する結合能をさらに高めることができる。ヒト可変フレームワーク領域を有するマウスCDR領域の不自然な並列は、不自然な構造上の制約を生じる可能性があり、特定のアミノ酸残基の置換により正されなければ、結合親和性の減少が生じる。置換用のアミノ酸残基の選択は、ある程度はコンピュータモデリングにより決定される。免疫グロブリン分子の三次元画像を形成するコンピュータハードウェアおよびソフトウェアを広く利用し得る。一般に、免疫グロブリン鎖またはそれらのドメインの解明された構造から出発して分子モデルを作成する。モデルにされる鎖は、解明されている三次元構造の鎖またはドメインとのアミノ酸配列の類似性について比較して、最大配列類似性を示す鎖またはドメインを分子モデルの作成の出発点として選択する。例えば、mu MA b 21.6の軽鎖では、フレームワーク領域であるCDR1およびCDR2領域をモデリングする出発点は、ヒト軽鎖RE1であった。CDR3領域では、出発点は様々なヒト抗体HyHEL-5の軽鎖由来のCDR3領域であった。解明されている出発構造を改変して、モデルにされている免疫グロブリン鎖またはドメインの実際のアミノ酸と出発構造のアミノ酸との差異を考慮に入れる。次いで、改変した構造を免疫グロブリン複合体に組み立てる。最後に、エネルギーを最小化することにより、また、すべての原子が互いに適当な距離内にあり、かつ、結合の長さおよび角度が化学的に許容される限界の範囲内であることを確認することによってモデルを精密化する。

【0706】

上記に指摘したように、本発明のヒト化抗体は、実質的にヒト免疫グロブリン由来の様々なフレームワーク領域および実質的にmu MA b 21.6と呼ばれるマウス免疫グロブリン由来の相補性決定領域を含む。mu MA b 21.6および適当なヒト受容体免疫グロブリンの相補性決定領域(CDR)を同定したので、次の工程は、もしあれば、これらの成分由来の残基が得られるヒト化抗体の特性を最適化するために置換されるべきかを決定する工程である。この抗体はヒトでHAMMA反応を誘発させるという危険性を増大させるので、一般に、マウス残基の導入は、マウスとのヒトアミノ酸残基の置換は最小限にすべきである。CDRコンホメーションおよび/または抗原への結合に及ぼすそれらの予期される影響に基づいて、置換するアミノ酸を選択する。このような予期される影響の研究は、モデリング、特定位置のアミノ酸の特徴の検討、または、特定アミノ酸の置換または変異誘発の影響の実証的な観察によるものである。

【0707】

アミノ酸がmu MA b 21.6可変フレームワーク領域と等価なヒト可変フレームワーク領域とで異なる場合に、もしアミノ酸が、

(1) 非共有結合的に抗原に直接結合する(例、mu MA b 21.6の位置L49、L69のアミノ酸)、

(2) CDR領域に隣接し、上記Chothia他により提案された択一的定義下でCDR領域の一部であるか、またはそうでなく、CDR領域と相互作用する(例、CDR領域の約3Å以内にある)(例、mu MA b 21.6の位置L45、L58、H27、H28、H29、H30およびH71のアミノ酸)、または、

(3) V_L-V_H界面に関与する(例、mu MA b 21.6の位置H44のアミノ酸)

ことを当然に予想するならば、ヒト・フレームワークアミノ酸は、通常、等価なマウスアミノ酸で置換されるべきである。

【0708】

他の置換候補は、その位置(例、mu MA b 21.6の位置L104、L105およびL107のアミノ酸)ではヒト免疫グロブリンでは特異な受容体ヒト・フレームワー

10

20

30

40

50

クアミノ酸である。これらのアミノ酸は、より典型的なヒト免疫グロブリンの等価位置のアミノ酸と置換し得る。あるいは、このようなアミノ酸が等価な位置でヒト免疫グロブリンの典型である場合には、マウスMAb 21.6の等価位置のアミノ酸をヒト・フレームワーク領域に導入し得る。

【0709】

一般に、上記基準を満たすアミノ酸のすべてまたはほとんどが置換されることが望ましい。しかし、時には、特定のアミノ酸が上記基準に合致するか否かについて多少の曖昧性があり、代わりの変異免疫グロブリンを産生し、中には特定の置換を有するものもあり、有しないものもある。ヒト化抗体は、通常、次の位置、すなわちL45、L49、L58およびL69のうち少なくとも1、2または3、およびさらに大抵は4カ所で、対応するmu MAb 21.6残基とヒト軽鎖フレームワーク残基との置換を包含するであろう。ヒト化抗体は、通常、次の位置、すなわち、H27、H28、H29、H30、H44およびH71の少なくとも1、2、3、4、または5、および時には6カ所で、ヒト重鎖フレームワーク残基の置換も含む。任意に、H36も置換されていてもよい。好ましい実施形態では、ヒト軽鎖受容体免疫グロブリンがRE1である場合には、軽鎖はまた次の位置、すなわちL104、L105およびL107の少なくとも1または2、およびさらに大抵は3カ所でも置換を含む。これらの位置は、より典型的なアミノ酸残基を有するヒト免疫グロブリンの等価位置のアミノ酸により置換される。置換に適当なアミノ酸を図13および14に示す。

【0710】

通常、ヒト化抗体のCDR領域は、mu MAb 21.6抗体の対応するCDR領域と実質的に同一、さらに通常は同一である。しかし、時には、CDR領域の残基の1つを変えることが望ましい。例えば、実施例4は、mu MAb 21.6 CDR3とVCAM-1リガンドとのアミノ酸の類似性を同定する。この観察は、VCAM-1により一層酷似するように重鎖CDR3領域を再設計することによりヒト化抗体の結合親和性を改良してもよいことを示唆している。すなわち、CDR3領域由来の1つまたは複数のアミノ酸を、VCAM-1結合領域由来のアミノ酸で置換することが可能である。通常は望ましくないが、得られるヒト化免疫グロブリンの結合親和性にあまり影響を与えることなく、CDR残基の1つまたは複数の保存されたアミノ酸の置換を行うことが可能である場合がある。

【0711】

上記の特定のアミノ酸の置換以外に、ヒト化免疫グロブリンのフレームワーク領域は、それが誘導されるヒト抗体のフレーム領域と通常実質的に同一、さらに通常は同一である。もちろん、フレームワーク領域のアミノ酸の多くは抗体の特異性または親和性にわずかし、またはまったく直接寄与しない。したがって、得られるヒト化免疫グロブリンの特異性または親和性をあまり変化させることなく、フレームワーク残基の多くの個別の同類置換が許容され得る。しかし、一般にこのような置換は望ましくない。

【0712】

様々な領域の作成

ヒト化免疫グロブリンのCDRおよびフレームワーク成分を理論的に選択したので、このような免疫グロブリンを産生するために様々な方法を利用することができる。コードの縮重のため、様々な核酸配列が各免疫グロブリンのアミノ酸配列をコードするのである。所望の核酸配列を新規な固相DNA合成によるか、または所望のポリヌクレオチドのあらかじめ調製した変種のPCR変異誘発により作成し得る。オリゴヌクレオチドで媒介する変異誘発は、標的ポリペプチドDNAの置換、欠失および挿入型変異を作成するための好ましい方法である。Adelman et al., DNA 2: 183 (1983)参照。簡潔には、標的ポリペプチドDNAは、所望の変異をコードするオリゴヌクレオチドを一本鎖DNA鋳型とハイブリダイズすることにより変化させる。ハイブリダイゼーション後、DNAポリメラーゼを用いて、オリゴヌクレオチドプライマーを組み入れ、標的ポリペプチドDNAで選択的変化をコードする鋳型の完全な第2の相補鎖を合成する。

【0713】

定常領域の選択

上述したように作成したヒト化抗体の可変部は、典型的には、免疫グロブリン定常領域（Fc）、典型的にはヒト免疫グロブリンのものの少なくとも一部と結合される。ヒト定常領域DNA配列は、周知の操作により様々なヒト細胞、好ましくは不死化したB細胞から単離し得る（上記Kabat他、および国際公開第87/02671号参照）（これらの各文献は、その全体が参照により援用される）。通常、抗体は軽鎖および重鎖の定常領域の両方を含むであろう。重鎖定常領域は、通常CH1、ヒンジ、CH2、CH3、およびCH4領域を含む。

【0714】

10

ヒト化抗体は、全種類の定常領域を有する抗体を含み、IgM、IgG、IgD、IgAおよびIgE、ならびにIgG1、IgG2、IgG3およびIgG4などの任意のアイソタイプを含む。ヒト化抗体が細胞毒性を示すことが望まれる場合、定常領域は通常補体結合性定常領域であり、クラスは典型的にIgG₁である。このような細胞毒性が望まれない場合には、定常領域はIgG₂クラスとなるであろう。ヒト化抗体は、2以上のクラスまたはアイソタイプ由来の配列を含んでもよい。

【0715】

その他の抗VLA-4抗体

その他の抗VLA-4抗体としては、限定するものではないが、HP1/2、HP-2/1、HP2/4、L25およびP4C2が挙げられる。本明細書に記載され、当業界で一般に知られているように当業者は容易に理解するであろうから、これらの抗体は、炎症性腸疾患の診断および／または治療に有効量で投与されてもよい。

20

【0716】

しばしば、マウスで作られるモノクローナル抗体は、マウス抗体を注射されたヒト被検体でのヒト抗マウス抗体（HAMA）免疫応答を回避するため、後にヒト化される。これは、CDR移植または再生により生じる。したがって、典型的には、抗体は21.6抗体で上述したように、CDR移植または再生を介してヒト化される最初のマウスモノクローナル抗体である。

【0717】

特に、ヒト化抗体はVLA-4に対する特異性を有し、炎症性腸疾患を診断および／または治療する能力を有する。これらの抗体は、可変領域の少なくとも1つ以上の相補性決定領域（CDR）がドナー非ヒト抗VLA-4抗体から誘導され、ドナー抗体結合特異性を保持するために、受容体抗体重鎖および／または軽鎖フレームワーク領域の最小変化があってもなくてもよい源（例、典型的にはマウス）から誘導される。好ましくは、CDR移重鎖可変領域の抗原結合領域は、位置31～35（CDR1）、50～65（CDR2）および95～102（CDR3）に相当するCDRを含む。好ましい実施形態では、重鎖はフレームワーク位置27～30（Kabatのナンバリング法）の非ヒト残基をさらに含む。重鎖はさらに、フレームワーク位置75（Kabatのナンバリング法）の非ヒト残基を含むことが可能である。重鎖はさらに、フレームワーク位置77～79または66～67および69～71または84～85または38および40または24（Kabatのナンバリング法）の非ヒト残基を含むことが可能である。好ましくは、CDR移植軽鎖可変領域の抗原結合領域は、位置24～34（CDR1）、50～56（CDR2）および89～97（CDR3）に相当するCDRを含む。好ましい実施形態では、軽鎖はさらに、フレームワーク位置60および67（Kabatのナンバリング法）の非ヒト残基を含む。これらの残基表示は、Kabatのナンバリング法に従って付番される（Kabat et al., 5th ed. 4 vol. SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, U.S. Department of Health Human Services, NIH, USA(1991))。

30

40

【0718】

マウス抗体HP1/2の合成およびヒト化。HP1/2は、VLA-4に対して作られる別の抗体である。ヒト被検体でこの抗体のヒト化型を調製する方法は、本明細書に記載

50

されており、さらに、Biogen, Inc.に譲渡された米国特許第6,602,503号に記載されており、これは参照によりその全体が援用される。ヒト化抗体の配列は、以下に与えられる。HP1/2 V_H DNA配列およびその翻訳されたアミノ酸配列は、以下の通りである。

```

5'-gtc aaa ctg cag cag tct ggg gca gag ctt gtg aag cca ggg gcc tca
48
N-Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser
1 5 10 15
gtc aag ttg ttc tgc aca gct tct ggc ttc aac att aaa gac acc tat
96
Val Lys Leu Phe Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
20 25 30
atg cac tgg gtg aag cag agg cct caa cag ggc ctg gag tgg att gga
144
Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gln Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45
agg att gat cct gcg agt ggc gat act aaa tat gac ccg aag ttc cag
192
Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
50 55 60
gtc aag gcc act att aca gcg gac acg tcc tcc aac aca gcc tgg ctg
240
Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Trp Leu
65 70 75 80
cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac act gcc gtc tac tac tgt gca
288
Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
gac gga atg tgg gta tca acg gga tat gct ctg gac ttc tgg ggc caa
336
Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110
ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca-3'
360
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser-C
115 120

```

10

20

30

40

50

【0719】

HP1/2 V_H の2つの配列とIICファミリーのコンセンサス配列との比較により、アミノ酸の位置80、98および121（すなわち、Kabatatのナンバリング法で79、94および121）には特異な残基しかないことが明らかにされた。Tyr-80はサブグループIICでは不変であるが、他の配列されたマウスV_H 領域は、この位置に、Trpはないもののその他の芳香族アミノ酸を有している。大半のヒトおよびマウスのV_H は、Kabatat位置94にアルギニン残基を有している。HP1/2 V_H のAsp-94の存在は、非常にまれである。この位置に負に荷電した残基の例は1つしか報告されていない。Kabatat位置113のプロリンも異例であるが、CDRからの距離からみて、CDRのコンホメーションでは重要でありそうにない。CDR1を構成するアミノ酸が、他の3つの配列されたマウスのV_H 領域で見出された。しかし、CDR2およびCDR3は、HP1/2に特有のものであり、その他に報告されたマウスのV_H では発見されていない。

【0720】

HP1/2 V_K DNA配列およびその翻訳されたアミノ酸配列は、以下の通りである。

```

5'-agt att gtg atg acc cag act ccc aaa ttc ctg ctt gtt tca gca gga
48
N-Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
   1           5           10           15
   gac agg gtt acc ata acc tgc aag gcc agt cag agt gtg act aat gat
96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Thr Asn Asp
   20           25           30
   gta gct tgg tac caa cag aag cca ggg cag tct cct aaa ctg ctg ata
144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
   35           40           45
   tat tat gca tcc aat cgc tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc
192
Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
   50           55           60
   agt gga tat ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc act gtg cag gct
240
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
   65           70           75           80
   gaa gac ctg gca gtt tat ttc tgt cag cag gat tat agc tct ccg tac
288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Tyr
   85           90           95
   acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gag atc-3'
318
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile-C
   100           105

```

10

20

【0721】

HP1/2 V_K は、Kabat ファミリー V のメンバーであり (Kabat et al., 5th ed. 4 vol. SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, U.S. Department of Health Human Services, NIH, USA (1991))、特異な残基を有しない。CDR1 および CDR3 のアミノ酸は独特である。CDR2 を構成するアミノ酸が、もう 1 つのマウスの V_K で報告された。

30

【0722】

CDR 移植抗 VLA-4 抗体の設計。CDR 移植抗 VLA-4 抗体を設計するために、マウスの HP1/2 のどの残基が軽鎖および重鎖の CDR を含むかを決定することが必要であった。あまり可変ではないフレームワーク配列に囲まれた超可変性の 3 つの領域が、軽鎖および重鎖の両方で見出されている (Wu and Kabat, J Exp. Med. 132: 211-250 (1970); Kabat et al., (1991))。ほとんどの場合、これらの超可変領域は CDR に相当するが、それを超えて広がっていてもよい。マウスの HP1/2 の CDR は、他の V_H および V_K 配列と配列比較することにより、Kabat et al., (1991) に従って明らかにされた。マウスの HP1/2 V_H の CDR を同定したところ、以下のヒト化 V_H 配列で同定された残基に相当する。

40

【0723】

CDR1	AA ₃₁ -AA ₃₅
CDR2	AA ₅₀ -AA ₆₆
CDR3	AA ₉₉ -AA ₁₁₀

これらは、Kabat のナンバリング法の AA₃₁~AA₃₅、AA₅₀~AA₆₅、および AA₉₅~AA₁₀₂ にそれぞれ対応する。マウスの HP1/2 V_K の CDR を同定したところ、以下のヒト化 V_K 配列で同定された残基に相当する。

50

CDR1 AA₂₄-AA₃₄
 CDR2 AA₅₀-AA₅₆
 CDR3 AA₈₉-AA₉₇

これらは、K a b a t のナンバリング法の同じ付番のアミノ酸に対応する。したがって、V_Hではなく、V_KのCDRの境界のみがK a b a tのCDR残基に対応する。H P 1 / 2 (ドナー) CDRを受容するために選択されたヒト・フレームワークは、重鎖および軽鎖では、それぞれN E W MおよびR E 1であった。N E W MおよびR E 1配列は、Kaba t et al., (1991)に公開されている。

【 0 7 2 4 】

ヒト化H P 1 / 2 抗体のヒト化重鎖可変領域のD N Aおよび対応するアミノ酸配列は、
 以下の通りである。 10

```

5'-atg gac tgg acc tgg agg gtc ttc tgc ttg ctg gct gta gca cca ggt
48
N-Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
  1      5      10      15
gcc cac tcc cag gtc caa ctg cag gag tcc ggt gct gaa gtt gtt aaa
96
Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ala Glu Val Val Lys
      20      25      30
ccg ggt tcc tcc gtt aaa ctg tcc tgc aaa gct tcc ggt ttc aac atc
144
Pro Gly Ser Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile
      35      40      45
aaa gac acc tac atg cac tgg gtt aaa cag cgt ccg ggt cag ggt ctg
192
Lys Asp Thr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
      50      55      60
gaa tgg atc ggt cgt atc gac ccg gct tcc ggt gac acc aaa tac gac
240
Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp
      65      70      75      80
ccg aaa ttc cag gtt aaa gct acc atc acc gct gac gaa tcc acc tcc
288
Pro Lys Phe Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser
      85      90      95
acc gct tac ctg gaa ctg tcc tcc ctg cgt tcc gaa gac acc gct gtt
336
Thr Ala Tyr Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
      100      105      110
tac tac tgc gct gac ggt atg tgg gtt tcc acc ggt tac gct ctg gac
384
Tyr Tyr Cys Ala Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp
      115      120      125
ttc tgg ggt cag ggt acc acg gtc acc gtc tcc tca ggt gag tcc-3'
429
Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Ser-C
      130      135      140

```

【 0 7 2 5 】

ヒト化H P 1 / 2 抗体のヒト化軽鎖可変領域のD N Aおよび対応するアミノ酸配列：

5'-atg ggt tgg tcc tgc atc atc ctg ttc ctg gtt gct acc gct acc ggt
 48 N-Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 gtt cac tcc atc gtt atg acc cag tcc ccg gac tcc ctg gct gtt tcc
 96 Val His Ser Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser
 20 25 30
 ctg ggt gaa cgt gtt acc atc aac tgc aaa gct tcc cag tcc gtt acc
 144 Leu Gly Glu Arg Val Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Thr
 35 40 45
 aac gac gtt gct tgg tac cag cag aaa ccg ggt cag tcc ccg aaa ctg
 192 Asn Asp Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu
 50 55 60
 ctg atc tac tac gct tcc aac cgt tac acc ggt gtt ccg gac cgt ttc
 240 Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe
 65 70 75 80
 tcc ggt tcc ggt tac ggt acc gac ttc acc ttc acc atc tcc tcc gtt
 288 Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val
 85 90 95
 cag gct gaa gac gtt gct gtt tac tac tgc cag cag gac tac tcc tcc
 336 Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Se.
 100 105 110
 ccg tac acc ttc ggt ggt ggt acc aaa ctg gag atc taa ggatcctc-3
 383 Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile-C
 115 120

10

20

30

【 0 7 2 6 】

上記ヒト化 H P 1 / 2 抗体の軽鎖および重鎖に加えて、他の受容体の重鎖および軽鎖領域もドナー H P 1 / 2 領域の挿入に利用し得る。以下のすべての構築物は、S e r - 7 5 を含む (K a b a t のナンバリング法)。S T A W 構築物は、さらに 7 7 位に G l n から T h r、7 8 位に P h e から A l a、および 7 9 位に S e r から T r p への変更を含む (K a b a t のナンバリング法)。V_H D N A 配列およびその翻訳されたアミノ酸配列を以下に示す。

5'-atg gac tgg acc tgg agg gtc ttc tgc ttg ctg gct gta gca cca ggt
 48 N-Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
 1 5 10 15
 gcc cac tcc cag gtc caa ctg cag gag agc ggt cca ggt ctt gtg aga
 96 Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg
 20 25 30
 cct agc cag acc ctg agc ctg acc tgc acc gtg tct ggc ttc aac att
 144 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45
 aaa gac acc tat atg cac tgg gtg aga cag cca cct gga cga ggt ctt
 192 Lys Asp Thr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu
 50 55 60
 gag tgg att gga agg att gat cct gcg agt ggc gat act aaa tat gac
 240 Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp
 65 70 75 80
 ccg aag ttc cag gtc aga gtg aca atg ctg gta gac acc agc agc aac
 288 Pro Lys Phe Gln Val Arg Val Thr Met Leu Val Asp Thr Ser ~~Ser~~ Asn
 85 90 95
 aca gcc tgg ctg aga ctc agc agc gtg aca gcc gcc gac acc gcg gtc
 336 Thr Ala Trp Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 tat tat tgt gca gac gga atg tgg gta tca acg gga tat gct ctg gac
 384 Tyr Tyr Cys Ala Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp
 115 120 125
 ttc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca ggt gag tcc-3'
 429 Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Ser-C
 130 135 140

10

20

30

【0727】

K A I T A S 構築物は、A r g から L y s (6 6 位)、V a l から A l a (6 7 位)、
 M e t から I l e (6 9 位)、L e u から T h r (7 0 位) および V a l から A l a (7
 1 位) のさらなる変更を含む (K a b a t のナンバリング法)。K A I T A S V_H D
 N A 配列およびその翻訳されたアミノ酸配列を以下に示す。

5'-atg gac tgg acc tgg agg gtc ttc tgc ttg ctg gct gta gca cca ggt
 48
 N-Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
 1 5 10 15
 gcc cac tcc cag gtc caa ctg cag gag agc ggt cca ggt ctt gtg aga
 96
 Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg
 20 25 30
 cct agc cag acc ctg agc ctg acc tgc acc gtg tct ggc ttc aac att
 144
 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45
 aaa gac acc tat atg cac tgg gtg aga cag cca cct gga cga ggt ctt
 192
 Lys Asp Thr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu
 50 55 60
 gag tgg att gga agg att gat cct gcg agt ggc gat act aaa tat gac
 240
 Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp
 65 70 75 80
 ccg aag ttc cag gtc aaa gcg aca att acg gca gac acc agc agc aac
 288
 Pro Lys Phe Gln Val Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95
 cag ttc agc ctg aga ctc agc agc gtg aca gcc gcc gac acc gcg gtc
 336
 Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 tat tat tgt gca gac gga atg tgg gta tca acg gga tat gct ctg gac
 384
 Tyr Tyr Cys Ala Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp
 115 120 125
 ttc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca ggt gag tcc-3'
 429
 Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Ser-C
 130 135 140

10

20

30

【0728】

S S E 構築物は、A l a から S e r (8 4 位) および A l a から G l u (8 5 位) への
 さらなる変更を含む (K a b a t のナンバリング法) 。 S S E V_H D N A 配列および
 その翻訳されたアミノ酸配列を以下に示す。

5'-cag gtc caa ctg cag gag agc ggt cca ggt ctt gtg aga cct agc cag
 48 N-Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 acc ctg agc ctg acc tgc acc gtg tct ggc ttc aac att aaa gac acc
 96 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 tat atg cac tgg gtg aga cag cca cct gga cga ggt ctt gag tgg att
 144 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 gga agg att gat cct gcg agt ggc gat act aaa tat gac ccg aag ttc
 192 Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe
 50 55 60
 cag gtc aga gtg aca atg ctg gta gac acc agc agc aac cag ttc agc
 240 Gln Val Arg Val Thr Met Leu Val Asp Thr Ser Ser Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 ctg aga ctc agc agc gtg aca tct gag gac acc gcg gtc tat tat tgt
 288 Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 gca gac gga atg tgg gta tca acg gga tat gct ctg gac ttc tgg ggc
 336 Ala Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp Phe Trp Gly
 100 105 110
 caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca ggt gag tcc-3'
 372 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Ser-C
 115 120

10

20

30

【0729】

KRS 構築物は、A r g から L y s (3 8 位) および P r o から A r g (4 0 位) への
 さらなる変更を含む (K a b a t のナンバリング法)。K R S V_H D N A 配列および
 その翻訳されたアミノ酸配列を以下に示す。

5'-atg gac tgg acc tgg agg gtc ttc tgc ttg ctg gct gta gca cca ggt
 48 N-Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
 1 5 10 15
 gcc cac tcc cag gtc caa ctg cag gag agc ggt cca ggt ctt gtg aga
 96 Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg
 20 25 30
 cct agc cag acc ctg agc ctg acc tgc acc gtg tct ggc ttc aac att
 144 Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile
 35 40 45 10
 aaa gac acc tat atg cac tgg gtg aaa cag cga cct gga cga ggt ctt
 192 Lys Asp Thr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu
 50 55 60
 gag tgg att gga agg att gat cct gcg agt ggc gat act aaa tat gac
 240 Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp
 65 70 75 80
 ccg aag ttc cag gtc aga gtg aca atg ctg gta gac acc agc agc aac
 288 Pro Lys Phe Gln Val Arg Val Thr Met Leu Val Asp Thr Ser Ser Asn
 85 90 95 20
 cag ttc agc ctg aga ctc agc agc gtg aca gcc gcc gac acc gcg gtc
 336 Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 tat tat tgt gca gac gga atg tgg gta tca acg gga tat gct ctg gac
 384 Tyr Tyr Cys Ala Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp
 115 120 125 30
 ttc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca ggt gag tcc-3'
 429 Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Ser-C
 130 135 140

【0730】

AS構築物は、24位にValからAlaへの変更を含む（Kabatatのナンバリング法）。AS V_H DNA配列およびその翻訳されたアミノ酸配列は以下の通りである。

5'-atg gac tgg acc tgg agg gtc ttc tgc ttg ctg gct gta gca cca ggt
48
N-Met Asp Trp Thr Trp Arg Val Phe Cys Leu Leu Ala Val Ala Pro Gly
1 5 10 15

gcc cac tcc cag gtc caa ctg cag gag agc ggt cca ggt ctt gtg aga
96
Ala His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg
20 25 30

cct agc cag acc ctg agc ctg acc tgc acc gcg tct ggc ttc aac att
144
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

aaa gac acc tat atg cac tgg gtg aga cag cca cct gga cga ggt ctt
192
Lys Asp Thr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu
50 55 60

gag tgg att gga agg att gat cct gcg agt ggc gat act aaa tat gac
240
Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Ser Gly Asp Thr Lys Tyr Asp
65 70 75 80

ccg aag ttc cag gtc aga gtg aca atg ctg gta gac acc agc agc aac
288
Pro Lys Phe Gln Val Arg Val Thr Met Leu Val Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

cag ttc agc ctg aga ctc agc agc gtg aca gcc gcc gac acc gcg gtc
336
Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
100 105 110

tat tat tgt gca gac gga atg tgg gta tca acg gga tat gct ctg gac
384
Tyr Tyr Cys Ala Asp Gly Met Trp Val Ser Thr Gly Tyr Ala Leu Asp
115 120 125

ttc tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca ggt gag tcc-3'
429
Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Glu Ser-C
130 135 140

10

20

30

40

【0731】

ヒト化軽鎖は、一般にもしあってもわずかしき改変を必要としない。しかし、ヒト化抗 V L A - 4 抗体の調製では、実験によって得られるいくつかの変更により、リガンドに対する抗体の免疫学的な活性を改善した。例えば、マウス軽鎖を用いた S e r 変異を有するヒト化重鎖は、マウス H P 1 / 2 よりも能力が約 2 . 5 倍低かった。ヒト化軽鎖を有する同じヒト化重鎖は、約 4 倍能力が低かった。

【0732】

ヒト化 V_K 構築物 (V K 1) は、60 位に S e r から A s p の置換、および 67 位に T y r に代えて S e r を含む。D N A 配列およびその翻訳されたアミノ酸配列を以下に示す。

5'-atg ggt tgg tcc tgc atc atc ctg ttc ctg gtt gct acc gct acc ggt
 48 N-Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15
 gtt cac tcc gac atc cag ctg acc cag agc cca agc agc ctg agc gcc
 96 Val His Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
 20 25 30
 agc gtg ggt gac aga gtg acc atc acc tgt aag gcc agt cag agt gtg
 144 Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val
 35 40 45
 act aat gat gta gct tgg tac cag cag aag cca ggt aag gct cca aag
 192 Thr Asn Asp Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
 50 55 60
 ctg ctg atc tac tat gca tcc aat cgc tac act ggt gtg cca agc aga
 240 Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg
 65 70 75 80
 ttc agc ggt agc ggt agc ggt acc gac ttc acc ttc acc atc agc agc
 288 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser
 85 90 95
 ctc cag cca gag gac atc gcc acc tac tac tgc cag cag gat tat agc
 336 Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Ser
 100 105 110
 tct ccg tac acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa cgt aag tg-3'
 386 Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Lys-C
 115 120 125

10

20

30

【 0 7 3 3 】

別のV_K構築物（すなわち、VK2）は、再構築されたオリジナルのRE1フレームワークのDQMDY配列を有する。DNAおよび対応するアミノ酸配列を以下に与える。

5'-atg ggt tgg tcc tgc atc atc ctg ttc ctg gtt gct acc gct acc ggt

48

N-Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

gtc cac tcc agc atc gtg atg acc cag agc cca agc agc ctg agc gcc

96

Val His Ser Ser Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala
20 25 30

agc gtg ggt gac aga gtg acc atc acc tgt aag gcc agt cag agt gtg

144

Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val
35 40 45

10

act aat gat gta gct tgg tac cag cag aag cca ggt aag gct cca aag

192

Thr Asn Asp Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
50 55 60

ctg ctg atc tac tat gca tcc aat cgc tac act ggt gtg cca gat aga

240

Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg
65 70 75 80

ttc agc ggt agc ggt tat ggt acc gac ttc acc ttc acc atc agc agc

288

Phe Ser Gly Ser Gly ~~Tyr~~ Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser
85 90 95

20

ctc cag cca gag gac atc gcc acc tac tac tgc cag cag gat tat agc

336

Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Ser
100 105 110

tct ccg tac acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa cgt aag tg-3'

386

Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Lys-C
115 120 125

30

【 0 7 3 4 】

第3のV_K構築物はV_K3であり、アミノ末端にDQMに対するSVMおよび2つの他の残基の変更を有する。DNAおよび対応するアミノ酸配列は以下の通りである。

5'-atg ggt tgg tcc tgc atc atc ctg ttc ctg gtt gct acc gct acc ggt	
48	
N-Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly	
1 5 10 15	
gtc cac tcc gac atc cag atg acc cag agc cca agc agc ctg agc gcc	
96	
Val His Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala	
20 25 30	
agc gtg ggt gac aga gtg acc atc acc tgt aag gcc agt cag agt gtg	
144	
Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val	10
35 40 45	
act aat gat gta gct tgg tac cag cag aag cca ggt aag gct cca aag	
192	
Thr Asn Asp Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys	
50 55 60	
ctg ctg atc tac tat gca tcc aat cgc tac act ggt gtg cca gat aga	
240	
Leu Leu Ile Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg	
65 70 75 80	
ttc agc ggt agc ggt tat ggt acc gac ttc acc ttc acc atc agc agc	20
288	
Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser	
85 90 95	
ctc cag cca gag gac atc gcc acc tac tac tgc cag cag gat tat agc	
336	
Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Ser	
100 105 110	
tct ccg tac acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa cgt aag tg-3'	
386	
Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Lys-C	30
115 120 125	

【0735】

これらの軽鎖および重鎖配列の各々がどのように調製されたかに関する詳細は、米国特許第6,602,503号に提供されており、この文献はすべての意味においてその全体を本明細書に参照により援用する。上記軽鎖および重鎖の様々な組合せを、当業界に既知のコンピュータモデリングに基づいて作成することが可能である。

【0736】

α_4 インテグリンを認識し、結合するさらなる抗体が当業界で知られている。このようなものとしては、限定するものではないが、GG5/3 (Keszthelyi et al., Neurology 47 (4): 1053-1059 (1996))、FW3-218-1 (ATCC No.: HB-261 40 ; ヒツジ α_4 インテグリンに対するIgG2b抗体)、およびR1-2 (ATCC No.: HB-227; Rattus norvegicusで発生させたIgG2b抗体)が挙げられる。抗体をマウスで発生させようと他の動物で発生させようと、当業界で既知の事実に基づき、コンピュータモデリングの助けを借りて、各配列を遺伝子操作することが可能である。さらに、本明細書に開示されたin vitroおよびin vivoアッセイに基づいて、抗 α_4 インテグリンヒト化抗体について、炎症性腸疾患を診断および/または治療する能力を評価し得る。

【0737】

抗体断片。VLA-4とVCAM-1の相互作用を阻害するように抗 α_4 またはVCAM-1に結合する抗体の抗体断片を、関節リウマチの治療に使用することも検討されてい 50

る。抗体断片としては、本明細書に開示された組成で 사용할 ことが可能な F a b、F (a b ')₂、s c F v および F v 断片が挙げられる。

【0738】

本明細書で 使用される「F a b 断片」との用語は、1 つの抗原結合領域を含む抗体分子の一部を意味し、分子の重鎖および軽鎖の両方の一部から構成されている。

【0739】

本明細書で用いられているように、「F (a b ')₂ 断片」との用語は、両方の抗原結合領域を含む抗体分子の一部を意味し、分子の軽鎖および重鎖の一部から構成されている。

【0740】

本明細書で用いられているように、「F v 断片」との用語は、抗原認識および結合に関わる抗体分子の一部を意味する。

【0741】

本明細書で用いられているように、「s c F v」との用語は、一本鎖 F v (s c F v) 断片を意味する。これらの s c F v 断片は、柔軟なリンカーにより繋がれた抗体の重鎖および軽鎖の可変領域のみから構成される組換え抗体誘導体である。s c F v 抗体断片は、抗体の V_H および V_L 領域を含み、これらの領域は一本鎖ポリペプチドに存在する。一般に、F v ポリペプチドは、V_H および V_L 領域の間にさらにポリペプチドリンカーを含み、s c F v が抗原結合に望まれる構造を形成できるようにする。s c F v の概説としては、Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, 269-315(Rose 20 nburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York 1994)参照のこと。

【0742】

二重特異性抗体も、抗体断片に含まれる。「二重特異性抗体」との用語は、2 つの抗原結合部位を有する小さい抗体断片を意味し、軽鎖可変領域 (V_L) に連結される重鎖可変領域 (V_H) を同一のポリペプチド鎖 (V_H - V_L) 内に含む。同一鎖上の 2 つの領域間で対形成をさせるには短すぎるリンカーを使用することにより、この領域を別の鎖の相補領域と対形成させ、2 つの抗原結合部位を作る。二重特異性抗体については、例えば、欧州特許第 4 0 4 , 0 9 7 号；国際公開第 9 3 / 1 1 1 6 1 号；および Hollinger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-8 にさらに十分に記載されている。

【0743】

抗体断片には、線形抗体も含まれる。「線形抗体」という表現は、本出願を通して用いられる場合には、例えば Zapata et al., 1995 Protein Eng. 8 (10): 1057-62 に記載の抗体を意味する。簡潔には、これらの抗体は、タンデム F d セグメント (V_H - C_H 1 - V_H - C_H 1) の対を含み、抗原結合領域の対を形成する。線形抗体は特異的または単一特異的であってもよい。

【0744】

抗体のパパイン分解により、各 1 個の抗原結合部位を有する「F a b」断片と呼ばれる 2 つの同一の抗原結合断片、および、容易に結晶化する能力を反映して名付けられた残りの「F c」断片が生じる。ペプシン処理により 2 つの抗原結合部位を有する F (a b ')₂ 断片を生じ、まだ抗原を架橋させることができる。

【0745】

抗体の精製。組換え技術を用いる場合、抗体を細胞内、細胞膜周辺腔に産生することができ、または直接培地に分泌することが可能である。抗体が細胞内に産生される場合には、最初の工程として、粒状の壊死組織片、すなわち宿主細胞または溶解断片を、例えば遠心分離または限外濾過により除去する。Carter et al., Bio/Technology 10: 163-7 (1992) は、E. c o l i の細胞膜周辺腔に分泌される抗体を単離する操作について記載している。簡潔には、細胞ペーストを、酢酸ナトリウム (p H 3 . 5)、E D T A、およびフェニルメチルスルホニルフルオリド (P M S F) の存在下で、約 3 0 分以上解凍する。細胞片は遠心分離により除くことができる。例えば、抗体が培地に分泌される場合には、このような発現系由来の上澄液を、商業的に入手可能なタンパク質濃縮フィルター、例えば、

10

20

30

40

50

AmiconまたはMillipore Pellicon ultrafiltration unitを用いて一般に最初に濃縮する。タンパク分解を阻止するために、前述の工程のいずれかにPMSFなどのプロテアーゼ阻害剤が含まれていてもよく、外来性の汚染の拡大を防止するために抗生物質が含まれていてもよい。

【0746】

細胞から調製された抗体組成物は、LPHICに先立ち、少なくとも1段階の精製工程にかけることが好ましい。好適な精製工程の例としては、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析、およびアフィニティクロマトグラフィーが挙げられ、アフィニティクロマトグラフィーが好ましい精製技術である。親和性リガンドとしてのタンパク質Aの適合性は、抗体に存在する任意の免疫グロブリンFcドメインの種およびアイソタイプに依存する。タンパク質Aは、ヒト $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、または $\gamma 4$ 重鎖をベースとした抗体を精製するのに用いることができる (Lindmark et al., 1983 J. Immunol. Meth. 62: 1-13)。タンパク質Gは、全マウスのアイソタイプおよびhuman $\gamma 3$ で推奨される (Gusset al., 1986 EMBO J 5: 1567-75)。親和性リガンドが結合されたマトリックスは、ほとんどの場合アガロースであるが、その他のマトリックスも利用可能である。細孔を制御したガラス (controlledpore glass) またはポリ (スチレンジビニル) ベンゼンなどの機械的に安定なマトリックスは、アガロースで達成されるものよりも速い流速および短い処理時間を可能とする。抗体が $C_H 3$ ドメインを含む場合に、Bakerbond ABX (商標) 樹脂 (J.T. Baker, Phillipsburg, N. J.) が精製に有用である。回収する抗体によっては、イオン交換カラム、エタノール沈殿、逆相HPLC、シリカクロマトグラフィー、heparin SEPHAROSE (商標) クロマトグラフィー、アニオン交換樹脂クロマトグラフィーまたはカチオン交換樹脂クロマトグラフィー (ポリアスパラギン酸カラムなど)、等電点電気泳動、SDS-PAGE、および硫酸塩析による分画などのタンパク質の精製のための他の技術もまた利用可能である。

【0747】

任意の予備的精製工程の後、関心のある抗体および夾雑物を含む混合物を、LPHICにかける。しばしば、精製すべき抗体組成物は前精製工程からの緩衝液中に存在するであろう。しかし、LPHIC工程前に抗体組成物に緩衝液を加えることが必要であろう。緩衝液の多くが利用可能であり、ルーチンの実験法によって選ばれる。精製する抗体および添加緩衝液中の少なくとも1つの夾雑物を含む混合物のpHを、最初のpHによって酸または塩基を用いてpH約2.5~4.5に調製する。添加緩衝液の塩濃度が低いことが好ましい (すなわち、約0.25M塩未満)。

【0748】

混合物をHICカラムにかける。HICカラムは、通常、疎水性リガンド (例、アルキルまたはアリール基) が結合された塩基性マトリックス (例、架橋したアガロース、または合成コポリマー材料) を含む。好ましいHICカラムは、フェニル基で置換されたアガロース樹脂を含む (例、phenyl SEPHAROSE (商標) カラム)。多くのHICカラムが商業的に入手可能である。例としては、限定するものではないが、低または高置換のPhenyl SEPHAROSE 6 FAST FLOW (商標) カラム (PharmaciaLKB Biotechnology, AB, Sweden) ; Phenyl SEPHAROSE (商標) High Performance column (PharmaciaLKB Biotechnology, AB, Sweden) ; Octyl SEPHAROSE (商標) High Performance column (PharmaciaLKB Biotechnology, AB, Sweden) ; FRACTOGEL (商標) EMD PropylまたはFRACTOGEL (商標) EMD Phenyl column (E.Merck, Germany) ; MACRO-PREP MethylまたはMACRO-PREP TM (商標) t-Butyl Support (Bio-Rad, California) ; WP HI-Propyl (C_3) (商標) column (J. T. Baker, New Jersey) ; およびTOYOPEARL (商標) エーテル、フェニルまたはブチルカラム (TosoHaas, PA) が挙げられる。

【0749】

10

20

30

40

50

抗体を、通常は添加緩衝液と同じである溶出緩衝液を用いてカラムから溶離する。溶出緩衝液は、ルーチンの実験法を用いて選択することが可能である。溶出緩衝液のpHは、約2.5～4.5の間であり、塩濃度が低い（すなわち、約0.25M塩未満）。関心のある抗体を溶出するために塩勾配を用いる必要がないことが見出されている。カラムに有意に結合しない所望の生成物は、フロー中で分画により回収される。

【0750】

LPHIC工程は、不必要な夾雑物から正確に折りたたまれ、ジスルフィド結合した抗体を取り除く方法を提供する（例、誤って結合した軽鎖断片および重鎖断片）。特に、この方法は、軽鎖および重鎖がジスルフィド結合を介して結合するのに失敗している正確に折りたたまれた抗体として本明細書に特徴付けられている不純物を実質的に取り除くための手段を提供する。

10

【0751】

診断上または治療上の精製タンパク質の製剤は、抗体組成物を生理学的に許容される担体の形態で与えることにより製造することができ、以下にその例を示す。

【0752】

夾雑物（例、折りたたまれていない抗体および誤って結合した軽鎖断片および重鎖断片）をHICカラムから取り除き、再利用できるようにするために、尿素を含む組成物（例、6.0M尿素、1% MES緩衝液pH6.0、4 mM硫酸アンモニウム）をカラムを通して流すことができる。他の方法も当該分野で知られている。

【0753】

免疫グロブリン製剤。所望の治療効果を有する抗体および免疫グロブリンを、被検体に生理学的に許容される担体で投与してもよい。抗体は様々な方法で投与してもよく、限定するものではないが、皮下、硬膜下、静脈内、筋肉内、くも膜下腔内、腹腔内、脳内、動脈内、または病巣内の投与経路、局所投与（例、手術応用または外科的座薬）、および経肺投与（例、エアロゾル、吸入、またはパウダー）などの非経口投与が挙げられる。

20

【0754】

導入方法によって、免疫グロブリンは様々な方法で処方されてもよい。製剤中の治療上有効な免疫グロブリン濃度（すなわち、関節リウマチを抑制するのに十分な処方）は、約1mg/mlから1g/mlまで様々である。それが必要な被検体に投与する場合には、免疫グロブリン組成物が、被検体の免疫グロブリンの血中濃度約10ng/ml以上に達することが好ましい。

30

【0755】

好ましくは、非経口投与では、免疫グロブリンは滅菌生理食塩水などの好適な不活性担体中に処方される。例えば、担体溶液中の免疫グロブリンの濃度は、典型的には約1～1000mg/mlの間である。投与量は、投与経路によって決定されるであろう。好ましい投与経路としては、非経口または静脈内投与が挙げられる。

【0756】

本発明の一態様によれば、関節リウマチの症状を治療、寛解、または緩和するために、免疫グロブリンをメトトレキセートと併用して投与する。併用して投与する場合、免疫グロブリンは、メトトレキセートと同じ投与形態で投与しても、または別の投与形態で投与してもよい。化合物は、併用療法の利点が達せられるように、メトトレキセートの前、後、または同時に投与してもよい。適当な用量の算出は、当業者の権限の範囲内であろう。関節リウマチの治療に標準的な用量のメトトレキセートは、1週間当たり、1回につき2mgから20mgの範囲である。化合物の用量は、上述したようなものである。メトトレキセート製剤は、単回投与または分割投与してもよい。応答が達せられたら、投薬量を可能であれば最低限の有効量に減らしてもよい。最大推奨投与量は、20mg/weekである。好ましくは、メトトレキセートは経口または注射を介して投与される。

40

【0757】

本発明の重要な特徴によれば、VLA-4を認識し、結合する免疫グロブリンは、単独で投与してもよく、または関節リウマチの治療に典型的に用いられる抗炎症薬を併用して

50

投与してもよい。抗炎症薬の投与は、免疫グロブリンの投与の前、同時、または後にされてもよい。

【0758】

抗 α 4インテグリン抗体または免疫グロブリン、例えばAntegren（商標）（ナタリズマブとしても知られている）の治療に有効な量は、in vivoおよびin vitroモデルの両方でAntegren（商標）について得られたデータと総合して既知の抗体の確立した有効量と比較することにより見積ることが可能である。当該分野で知られているように、免疫グロブリンの変性または代謝、全身性対局所送達、ならびに、年齢、体重、全般的健康状態、性別、食事、投与時間、薬物相互作用および免疫グロブリンが投与された被験体の病状の重症度のために、投与量の調製が必要であろう。このような調製がなされてもよく、ルーチンの実験法により当業者により適当な用量が決定される。

10

【0759】

凍結乾燥したケーキまたは水溶液の形態で、任意の生理学的に許容し得る担体、賦形剤、または安定剤と、所望の純度を有する免疫グロブリンを混合することにより、免疫グロブリンの治療用製剤を貯蔵用として調製する（Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., A. Osol, Ed., 1980およびさらに最新版）。許容し得る免疫グロブリン担体、賦形剤、または安定剤は、採用した用量および濃度でレシピエントに対して無毒、非治療的および／または非免疫原性で、リン酸、クエン酸、および他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸などの酸化防止剤；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、または免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの疎水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、またはリジンなどのアミノ酸；グルコース、マンノース、またはデキストリンを含む、単糖類、二糖類、およびその他の炭水化物；EDTAなどのキレート化剤；マンニトールまたはソルビトールなどの糖アルコール；ナトリウムなどの塩を形成する対形成；および／またはTween、Pluronicまたはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤などが挙げられる。担体分子の具体例としては、限定するものではないが、グリコサミノグリカン（例、ヘパリン硫酸）、ヒアルロン酸、ケラタン硫酸、コンドロイチン4-硫酸、コンドロイチン6-硫酸、ヘパラン硫酸およびデルマタン硫酸（dermatinsulfate）、パルカンおよびポリ硫酸ペントサン（pentopolysulfate）などが挙げられる。

20

【0760】

免疫グロブリンを含む薬剤組成物は、所望により、動物またはヒト投与用の調剤薬剤組成物に通常用いられる賦形剤である薬学的に許容できる無毒性担体または希釈液を含むことができる。希釈液は、組合せの生物活性に影響を与えないように選択される。例としては、限定するものではないが、蒸留水、生理的リン酸緩衝生理食塩水、Ringer溶液、デキストロス溶液、およびHank溶液が挙げられる。

30

【0761】

本発明の薬剤は、植物または他の類似の油類、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸のエステルまたはポリエチレングリコールなどの水性溶媒または非水性溶媒にこれらを溶解、懸濁または乳化することにより、注射用製剤に処方することができる。製剤は、可溶化剤、等張剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤および保存剤などの従来の添加剤を含んでいてもよい。

40

【0762】

免疫グロブリンは、吸入または肺送達を介して投与されるエアロゾル製剤に利用されてもよい。本発明の薬剤は、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などの許容し得る加圧噴霧剤に処方され得る。

【0763】

免疫グロブリンは、例えば、コアセルベーション技術または界面重合（例、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチンマイクロカプセルおよびポリメチルメタクリレートマイクロカプセル）により調製されるマイクロカプセル、コロイド系薬物送達システム（例、リポソーム、アルブミン小球体、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）

50

、またはマクロエマルジョンに封入してもよい。このような技術は、上記Remington's Pharmaceutical Sciencesに開示されている。

【0764】

in vivo 投与に用いられる免疫グロブリンは、無菌でなければならない。これは、凍結乾燥および再構成の前後に無菌濾過膜で濾過することにより容易に達成される。免疫グロブリンは、通常、凍結乾燥形態または溶液状態で保存されるであろう。

【0765】

治療用免疫グロブリン組成物は、一般に無菌の接触口を有する容器、例えば、皮下注射針または類似の鋭器により穿孔可能な栓を有する静脈注射用溶液バッグまたはバイアルに入れる。

【0766】

徐放性製剤の好適な例としては、タンパク質などの固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが挙げられ、このマトリックスは、例えばフィルムまたはマイクロカプセルなどの成形品の形態である。徐放性マトリックスの例としては、ポリエステル、Langer et al., J Biomed. Mater. Res. 15: 167-277 (1981)およびLanger, Chem. Tech. 12: 98-105 (1982)に記載のヒドロゲル（例、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、またはポリ（ビニルアルコール）、ポリ乳酸（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸およびガンマエチル-L-グルタメートの共重合体（Sidman et al., Biopolymers 22: 547-556, 1983）、非分解性エチレン-酢酸ビニル（上記Langer他）、LUPRON

DEPOT（商標）などの分解性乳酸-グリコール酸共重合体（すなわち、乳酸-グリコール酸共重合体および酢酸ロイプロリドからなる注射可能な微粒子）、およびポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸（欧州特許第133,988号）が挙げられる。

【0767】

エチレン-酢酸ビニルおよび乳酸-グリコール酸などのポリマーは、100日を超えて分子の放出が可能であるが、ある種のヒドロゲルはより短い時間だけタンパク質を放出する。カプセルに封入された抗体が長時間体内に留まる場合には、それらは37℃で水分に曝された結果、変性または凝集し、生物活性の喪失および免疫原性に可能な変化を生じるであろう。関連するメカニズムによって、免疫グロブリン安定化に合理的な戦略が考えられる。例えば、もし凝集メカニズムが、チオ-ジスルフィド交換により分子間S-S結合型となるということが見出されたなら、スルフヒドリル残基を修飾し、酸性溶液から凍結乾燥し、水分含量を制御し、適当な添加剤を用い、特定のポリマーマトリックス組成物を開発するなどにより安定化が達成されるであろう。

【0768】

徐放性免疫グロブリン組成物には、リポソームに封入された免疫グロブリンも含む。免疫グロブリン含有リポソームは、それ自体周知の方法で調製される。例えば、Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 3688-92 (1985); Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4030-4 (1980); 米国特許第4,485,045号; 第4,544,545号; 第6,139,869号; および第6,027,726号参照。通常、リポソームは小さい（約200から約800オングストローム）、単層型のものであり、脂質含量が約30モルパーセント（mol. %）のコレステロールより多く、選択された比率は、最適な免疫グロブリン療法用に調製されている。

【0769】

本発明の免疫グロブリンは、徐放形態、例えば、蓄積注射、インプラント製剤、または浸透圧ポンプで投与することが可能であり、活性成分を徐放させるような方法で処方し得る。徐放性製剤のインプラントは、当業界に周知である。インプラントは、生分解性または非生分解性ポリマーを用いて、微粒子、スラブなどとして製剤化される。例えば、乳酸および/またはグリコール酸のポリマーは、ホストが耐えられる侵食され得るポリマーを形成する。インプラントは、タンパク質の沈着部位（例えば、神経変性疾患に関連するアミロイド沈着が形成された部位）の近くに配置され、活性な薬剤の局所濃度は残りの身体に関連する部位で増加する。

10

20

30

40

50

【0770】

さらに、RAを阻止する免疫グロブリンは、抗体全体または抗体の一部をコードするポリヌクレオチド（例えば、一本鎖Fv）を被検体に投与することにより与えられるであろう。ポリヌクレオチドは、適当な賦形剤に含ませて被検体に投与して、被検体に免疫グロブリンを治療上有効量で発現させる。

【0771】

抗体およびペプチドを含む、本発明の特定の薬剤は、アジュバントと併用して投与されることがある。様々なアジュバントが抗 α -4薬剤と併用して用いられ、免疫応答を引き出す。好ましいアジュバントは、応答の定性形式に影響を与える薬剤のコンホメーション変化をさせることなく、薬剤に対する固有応答を増大させる。好ましいアジュバントとしては、水酸化アルミニウムおよびリン酸アルミニウム、3De-O-アシル化モノホスホリル脂質A（MP L（商標））（ドイツ特許第2220211号（RIBI ImmunoChem Research Inc., Hamilton, Montana、現在Corixaの一部）が挙げられる。Stimulon（商標）QS-21は、南米で発見されたQuillaja Saponaria Molina treeの樹皮から単離されるサポニンまたはトリテルペングリコシドである（Kensile et al., in Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach (eds. Powell & Newman, Plenum Press, NY, 1995); 米国特許第5,057,540号、(Aquila BioPharmaceuticals, Framingham, MA)参照）。その他のアジュバントは、任意にモノホスホリル脂質Aなどの免疫刺激剤と併用される、油中水型エマルジョン（スクアレンまたはピーナツ油など）である（Stoute et al, 1997 N. Engl. J Med 336: 86-91参照）。他のアジュバントは、CpG（国際公開第98/40100号）である。あるいは、薬剤をアジュバントに結合させてもよい。しかし、宿主免疫反応の性質に影響を与えるように、このような結合により望ましい α -4エピトープのコンホメーションを実質的に変えるべきではない。アジュバントは、活性な薬剤と共に治療用組成物の成分として投与し、または治療薬の投与前、同時、または後に別々に投与することができる。

【0772】

アジュバントの好ましい種類は、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウムなどのアルミニウム塩（alum）である。このようなアジュバントは、MP Lまたは3-DMP、QS-21、ポリグルタミン酸またはポリリジンなどの重合体のまたは単量体のアミノ酸などのその他の特定の免疫刺激剤と共にまたはなしに用いることができる。他の種類のアジュバントは、油中水エマルジョン製剤である。このようなアジュバントは、特定のムラミルペプチド（例えば、N-アセチルムラミル-L-スレオニル-D-イソグルタミン（thr-MDP）、N-アセチル-L-ノルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン（nor-MDP）、N-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミル-L-アラニン-2-（1'-2'ジバリティル-sn-グリセロ-3-ヒドロキシホスホリルオキシ）-エチルアミン（MTP-PE）、N-アセチルグルコサミニル-N-アセチルムラニル-L-Al-D-isoglu-L-Ala-ジバリティルシプロピルアミド（DTP-DPP）theramide（商標）、またはその他の細菌細胞壁成分などの特定免疫刺激剤と共にまたはなしに用いることができる。油中水エマルジョンとしては、以下のものが挙げられる。（a）5%スクアレン、0.5%Tween 80、および0.5%Span 85（任意に様々な量のMTP-PEを含む）を含み、モデル11OYマイクロフルイダイザー（Microfluidics, Newton MA）などのマイクロフルイダイザーを用いて極微粒子に製剤化されたMF59（国際公開第90/14837号）、（b）10%スクアレン、0.4%Tween 80、5%プルロニックブロックポリマーL121、およびthr-MDPを含み、サブミクロンのエマルジョンに微粒分散（microfluidized）させ、またはボルテックスにかけてより大きな粒子サイズのエマルジョンを生じさせたSAF、および（c）2%スクアレン、0.2%Tween 80、およびモノホスホリル脂質A、トレハロースジミコレート（TDM）、および細胞壁骨格（CWS）から構成される群から選ばれる1つ以上の細菌細胞壁成分、好ましくはMP L+CWS（Detox（商標））を含む、Ribi（商標）アジュバント系（RAS）（RibiImmuno

chem, Hamilton MT)。他の種類の好ましいアジュバントは、Stimulon (商標) (QS-21; Aquila, Framingham, MA) などのサポニンアジュバント、または ISCOM (免疫刺激複合体) および ISCOMATRIX などのそれらから作成した粒子である。その他のアジュバントとしては、Incomplete Freund's Adjuvant (IFA)、インターロイキン (例えば、IL-1、IL-2、および IL-12) などのサイトカイン、マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)、および腫瘍壊死因子 (TNF) が挙げられる。このようなアジュバントは、一般に商業的供給源より入手可能である。

【0773】

アジュバントは、1つの組成物として薬剤と共に投与してもよく、または薬剤の投与前、同時もしくは後に投与してもよい。薬剤およびアジュバントは、同じバイアルにパッケージされ、供給されてもよく、または別々のバイアルにパッケージされ、使用前に混合してもよい。薬剤およびアジュバントは、典型的には、ラベルに対象とする治療用途を示してパッケージされる。薬剤およびアジュバントが別々にパッケージされる場合は、梱包に典型的には使用前に混合する指示が含まれる。アジュバントおよび／または担体の選択は、アジュバントを含む製剤の安定性、投与経路、投薬計画、およびワクチン接種された種のアジュバントの効力などの要因次第である。ヒトでは、好ましい製薬上許容可能なアジュバントとは、適切な取締機関によりヒト投薬用に認可されたものである。このような好ましいヒト用のアジュバントの例としては、alum、MPL および QS-21 が挙げられる。任意に、2以上の異なるアジュバントを同時に用いてもよい。好ましい組合せとしては、alum と MPL、alum と QS-21、MPL と QS-21、および alum と QS-21 と MPL との組合せが挙げられる。また、任意に alum、QS-21、および MPL ならびにそれらのすべての組合せのいずれかと組み合わせ、フロイント不完全アジュバントを用いることもできる (Chang et al., Advanced Drug Delivery Reviews 32, 173-186 (1998))。

【0774】

Antegren (商標)。Antegren (商標) は、血管から炎症部位への炎症細胞の移動を阻止する治療可能性を有するヒト化モノクローナル抗体である。Antegren (商標) は、 $\alpha 4 \beta 1$ (VLA-4) および $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンとして知られている細胞表面受容体に結合する。これらの受容体は、白血球、特に T リンパ球および好酸球を助け、血管内から炎症部位にある体組織の周囲に移動し、その後そこでこれらの細胞は炎症過程に関与する。Antegren (商標) は、これらの受容体を阻止し、細胞の炎症反応への寄与を阻止する。

【0775】

Antegren (商標) を投与する典型的な方法は、静脈注射である。静脈内投与は、最終的な製剤が等張であることを要する。例えば、50 mM L-ヒスチジンおよび 150 mM NaCl (pH 6.0) 中に 5 mg/mL の Antegren (商標) を含む製剤を最初に選択した。第 I I 相試験の間、希釈および Antegren (商標) の臨床投与装置への導入の間の抗体のタンパク質沈殿を観察した。Polysorbate 80 を製剤に導入して観察されたタンパク質沈殿を消散させた。

【0776】

Antegren (商標) 抗体の沈殿を促進させることが証明された2つの要因は、痕跡量のシリコンオイルの存在および気液界面である。シリコン処理したゴム栓を備えた標準的な潤滑ポリプロピレンシリンジを利用して、シリコンオイルを生成物に導入した。ゆっくり攪拌しながらの室温での貯蔵に際して、シリコンオイルの導入は識別可能な交代沈殿を生じさせるのに十分である。攪拌およびその後の気液界面での変性により生じる沈殿は、より多くの臨床現場に輸送される薬剤にとって影響のある問題となっている。タンパク質沈殿の両方の原因は、polysorbate 80 の 0.02% (w/v) の濃度での添加により解消された。

【0777】

polysorbate 80の製剤への添加により、より高いタンパク質含量を有する製剤を調製する場合に、抗体を沈殿させまたは凝集させる問題をも克服する。最初の作業では、50mg/mLを含む高タンパク質濃度での攪拌により引き起こされる凝集に焦点をあてた。材料をvortex型ミキサーを用いて攪拌することにより、凝集した種をサイズ排除高速液体クロマトグラフィー（SEC-HPLC）により検出した。このモデルにより、polysorbate 80が有効な凝集阻害剤であることが確認されたが、ショ糖およびその他の緩衝成分は有益な効果をわずかしき示さなかった。

【0778】

5mg/mLのタンパク質濃度での攪拌により引き起こされる沈殿を阻止する際における0.02% (w/v) polysorbate 80の添加の効果を、Antegren（商標）（Lot No. AN100226-0003）のバイアルに、10μLの10% polysorbate 80溶液を添加した後評価した。水平面内で150回転/分で、バイアルをAntegren（商標）を含む製剤#1のバイアル数本と一緒に横に揺らした。室温でのこの処理の3時間以内に製剤#1のバイアルに粒子を入れると濁るが、0.02% (w/v) polysorbate 80を含むバイアルは、透明で粒子は遊離したままであった。

10

【0779】

polysorbate 80を入れずにAntegren（商標）で完全に満たしたバイアルをさらに粒子形成が誘導させることなく時間を延長して振盪させたので、観察された凝集は気液界面により生じると推測される。

20

【0780】

痕跡量のシリコンにより促進される、0.02% (w/v) polysorbate 80のタンパク質沈殿を阻害する能力を評価した。Antegren（商標）（Lot No. AN100226-0003）のバイアルを0.02% (w/v) polysorbate 80に調製し、商業的に入手可能な潤滑された60mLのポリプロピレンシリンジに取り込んだ。この材料を数時間室温で静置させた。目視検査により沈殿が生じていなかったことを確認した。その後、この材料を0.2μmのフィルターで濾過して5mLのバイアルに入れ、検査し、数日後に実質的に粒子が遊離していることを見出したが、polysorbate 80（製剤#1）を入れずに同じ方法で処理したバイアルは、粒子を含んでいた。

30

【0781】

さらに、Antegren（商標）の記載およびこのヒト化モノクローナル抗体を調製する操作は、米国特許第5,840,299号にも記載されており、当該文献は参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0782】

さらに、Antegren（商標）に関する製剤の記載およびこのヒト化モノクローナル抗体の製剤を調製する操作については、米国仮出願第60/445,181号にも記載されており、当該文献は参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0783】

α-4インテグリンに選択的に結合する薬剤および小分子α-4インテグリンアンタゴニスト化合物

40

α-4インテグリンに結合し、阻害する能力を有する様々な種類の薬剤を、本発明の実施に際して用いることができる。このような薬剤の多くは同定され、特徴付けられており、特定の薬剤について以下に記載する。本明細書に示唆が開示されてあれば、生物学的に類似の様式でα-4を含むインテグリンダイマーを阻止することが可能であろう、または詳細に記載された薬剤に類似するその他の薬剤を確認することは、十分に当業者の技術の範囲内であり、本発明はこのような薬剤の長期投与を包含することを意図する。混合薬も含むことを意図しているので、小化合物以外の薬剤についても検討する。

【0784】

薬剤の組合せ。抗α-4インテグリン剤（例えば、抗α-4インテグリン抗体およびメ

50

トトレキセートおよび小化合物 $\alpha-4$ インテグリンアンタゴニストおよびメトトレキセート)を、RAに関連する症状を治療、寛解または緩和するのに用いられるその他の化合物または組成物と併用することができる。

【0785】

本明細書に開示された化合物および組成物と併用して用いられる薬剤の剤形は、被検体および用いられる混合薬によって様々であろう。

【0786】

このような併用療法の利点は、ある種の薬剤で現在遭遇しているクラス特異的および薬剤特異的な副作用を減少させる可能性があるということである。投与する特定薬剤の量を減らすことができる薬剤の組合せによって、患者が経験する有害な副作用を減少させてもよい。

【0787】

併用して投与する場合、これらの他の化合物または組成物と同様に、小化合物 $\alpha-4$ インテグリンアンタゴニストを同一の製剤として投与してもよく、または別の製剤として投与してもよい。組み合わせて投与する場合、抗 $\alpha-4$ 抗体は一般にその他の化合物および組成物と別な製剤として投与される。組み合わせて投与する場合、抗 $\alpha-4$ 薬剤は、症状を治療、寛解、または緩和させるのに用いられるその他の化合物および組成物の前、後、または同時に投与してもよい。

【0788】

長期投与の投与計画

本発明の長期治療計画では、それが必要な患者の関節リウマチを治療するのに十分な受容体の飽和を維持するレベルで、抗 $\alpha-4$ 薬剤を与える。本発明の方法は、2週間ごとまたは1月に1度から2月に1度の投与を必要とし、少なくとも6カ月を超えて、好ましくは1年以上繰り返し投与を行う。本発明の方法は、約65%から100%の範囲、さらに好ましくは75%から100%の間、および、より一層好ましくは80から100%の間で $\alpha-4$ インテグリン(例、VLA-4)を含むダイマーのヒト患者の受容体飽和レベルを得て、維持する工程を含む。これらの受容体飽和レベルはこれらのレベルを長期間維持し(例、6月ほどの期間を超えて)、病的炎症を持続的に抑制することができる。

【0789】

特定の実施形態では、抗 $\alpha-4$ 薬剤は抗体であり、好ましくはヒト化またはヒト抗体であり、投薬は1月ごとをベースにしている。他の特定の実施形態では、上に与えたように、抗 $\alpha-4$ 薬剤が式 I ~ XXIX の化合物である。受容体飽和レベルを観測して投薬計画を決定することができ、生理学的マーカーを観測して投薬計画の成功を確認することができる。確認として、抗体の血清レベルを観測して、抗体のクリアランスを確認し、半減期が治療効率に与える潜在的影響を決定することができる。

【0790】

計量装置に投与された薬剤量は、アジュバントの存在下でより高い投薬量が一般的に必要とされるか否かに依拠するであろう。本発明の薬剤を用いた免疫では、投与量は宿主の体重の約0.0001から100mg/kg、さらに通常は0.01から5mg/kgの範囲である。例えば、投与量は、1mg/kg体重または10mg/kg体重であってもよい。投与量および頻度は、患者中の薬剤の半減期に依存する。投薬用量および頻度は、治療が予防的または治療的であるか否かによって変化してもよい。抗体投与では、各薬品注入量は、一般に2.0から8.0mg/kgの間の投与量である。化合物投与では、各薬品注入量は、一般に1.0から10.0mg/kgの間の投与量である。本明細書に与えられた示唆に従って、患者からの体液サンプルを得ることにより効果的な用量を観測し得る。これに関し、一般的に血清または脳脊髄液サンプルが採取され、インテグリン受容体飽和は当業界に周知の方法を用いて決定される。理想的には、サンプルは初期投与前に採取し、続くサンプルは各免疫の前および後に採取して測定する。

【0791】

アジュバントが投与されている場合、特定アジュバントおよび抗 $\alpha-4$ 薬剤の免疫原性

レベルに従って投与量レベルが増加する。本発明に従って選択される個別の薬剤用量は、本明細書に与えられた技術と一緒に与えられる標準的投与方法に従って決定される。

【0792】

繰り返し個別投与からなる長期投与に代わるものとして、もし炎症を抑制するのに十分な受容飽和レベルを投与量が維持しているならば、抗 $\alpha-4$ 薬剤を徐放性製剤として投与することができる。例えば、本発明の範囲内で、制御放出システムを用いて抗 $\alpha-4$ 薬剤を長期間投与することができる。適当な放出制御製剤の議論が、Lesczek Krowczynski, Extended-Release Dosage Forms, 1987 (CRC Press, Inc.)に見出されるであろう。

【0793】

様々な制御放出技術は、非常に広範囲の薬物投与形態に及ぶ。制御放出技術としては、限定するものではないが、物理系および化学系が挙げられる。物理系は、限定するものではないが、マイクロカプセル化、マクロカプセル化、および膜系などの速度制御膜を備えた貯蔵系；中空系、超微小孔三酢酸セルロース、および多孔性ポリマー基質および泡状物質などの速度制御膜のない貯蔵系；非多孔性のポリマー系またはエラストマー系マトリックス（例、非侵食性、侵食性、環境的薬剤進入、および分解性）に物理的に溶解したこれらの系、および、非多孔性のポリマー系またはエラストマー系マトリックス（例、非侵食性、侵食性、環境的薬剤移入、および分解性）に分散させたマトリックスを含む単体システム；外側の制御層に化学的に類似または相違している貯蔵層を含む多層構造；および浸透圧ポンプ、またはイオン交換樹脂への吸着などのその他の物理的方法が挙げられる。

【0794】

化学系は、限定するものではないが、ポリマー系マトリックスの化学侵食（例、不均一、または均一な侵食）、またはポリマー系マトリックスの生物学的侵食（例、不均一または均一）が挙げられる。さらに、制御放出系のカテゴリーの検討が、Agis F. Kydonieus, Controlled Release Technologies: Methods, Theory and Applications, 1980 (CRC Press, Inc.)に見出されるであろう。

【0795】

本発明の方法は、病理学的炎症を伴う、または生じる疾患に罹患する患者を治療するか、または特定の疾患の危険性のある患者を予防的に治療するのに用いられる。予防上対治療上の処置に必要な投薬計画は様々であり、特定の使用および疾患の治療用に設計されるのに必要とされるであろう。

【0796】

方法によっては、2以上の薬剤（例、様々な結合特異性を有するモノクローナル抗体）を同時に投与し、この場合、投与される各薬剤の投与量は示された範囲内に含まれる。間隔は、受容飽和レベルを測定することによりまたは疾患過程の他の兆候に従うことにより不規則ともなり得る。

【0797】

当業者は、投与量が特定の薬剤、症状の重症度および被検体の副作用に対する感受性によって変化し得ることは容易に理解するであろう。特異的薬剤には、他よりもより強力なものもある。好ましい投与量は、様々な手段で当業者が容易に決定できる。好ましい手段は、与えられた薬剤の生理学的効力を測定することである。

【0798】

予防用途では、薬剤組成物は、危険性を除くかもしくは減らし、または疾患の発生を遅らせるのに十分な量で、特定の疾患に対し感受性のある、または危険性のある患者に長期間投与される。このような量を、予防的に有効な量であると規定する。

【0799】

本発明の抗 $\alpha-4$ 薬剤は、急性および慢性炎症に対する有効量の他の治療薬と共に用いることができる。このような薬剤としては、接着分子（例、他のインテグリン、セレクチン、および免疫グロブリン（Ig）スーパーファミリーメンバー（Springer, Nature (1990) 346: 425-433; Osborn (1990) Cell 62: 3; Hynes (1992) Cell 9: 11参照）の他のアゴニストが挙げられる。インテグリンは、 α 鎖（120～180 kDa）および $\alpha\beta$ 鎖（

10

20

30

40

50

90～110 kDa) からなり、一般的に短い細胞質ドメインを有するヘテロ二量体膜貫通糖タンパク質である。例えば、3つの重要なインテグリンである、LFA-1、Mac-1 および P150, 95 は、CD11a、CD11b および CD11c として設計された異なる α サブユニットおよび CD18 として設計された共通の β サブユニットを有する。LFA-1 ($\alpha_L \beta_2$) をリンパ球、顆粒球および単球上に発現し、ICAM-1 と呼ばれ、リガンドに関連する Ig ファミリーメンバーのカウンターレセプタに優先的に結合する。ICAM-1 は、リンパ球および内皮細胞を含む多くの細胞で発現し、TNF および IL-1 などのサイトカインにより血管内皮上に上方制御される。Mac-1 ($\alpha_M \beta_2$) は、好中球および単球上に分布され、ICAM-1 にも結合する。第3の β_2 インテグリンである、P150, 95 ($\alpha_X \beta_2$) は、好中球および単球でも見出される。セレクチンは、L-セレクチン、E-セレクチンおよび P-セレクチンから構成される。

10

【0800】

抗 $\alpha-4$ 薬剤と組み合わせて用いることが可能なその他の抗炎症薬としては、抗体、ならびに、インターロイキン類 IL-1 から IL-13、腫瘍壊死因子 α および β (TNF- α および TNF- β)、インターフェロン α 、 β および γ 、腫瘍成長因子 β (TGF- β)、コロニー刺激因子 (CSF) および顆粒球単球コロニー刺激因子 (GM-CSF) などのサイトカインのその他のアンタゴニストが挙げられる。その他の抗炎症薬としては、抗体、ならびに、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、RANTES、エキソタキシン (exotaxin) および IL-8 などのケモカインのその他のアンタゴニストが挙げられる。その他の抗炎症薬としては、NSAIDs、ステロイドおよび他の小分子の炎症阻害剤が挙げられる。処方、投与経路および併用療法の薬剤の有効濃度については、 $\alpha-4$ インテグリンに対するヒト化抗体で上述されている通りである。

20

【0801】

治療計画

本発明は、さらに関節リウマチの治療計画に関する。これらの計画は、約 2 mg から約 20 mg のメトトレキセートと共に、 $\alpha-4$ インテグリンに対する抗体または免疫学的に活性なそれらの抗原結合断片を被検体に投与する過程を含んでもよい。あるいは、この計画は被検体に約 2 mg から約 20 mg のメトトレキセートと共に、小分子 $\alpha-4$ インテグリンアンタゴニストを投与する過程を含んでもよい。好ましくは、被検体は哺乳類である。さらに好ましくは、哺乳類はヒトである。好ましくは、 $\alpha-4$ インテグリンに対する抗体または免疫学的に活性な抗原結合断片は、体重の約 0.01 mg/kg から体重の約 50 mg/kg の量で投与される。好ましくは、小分子 $\alpha-4$ インテグリンアンタゴニストは、メトトレキセートは約 2 mg から約 20 mg の量で、化合物は体重の約 0.01 mg/kg から体重の約 100 mg/kg の量で投与される。

30

【0802】

この計画は、治療上の有効量が達成されるように、いかなる順序で、日単位で投与されても週単位で投与されてもよい。抗体、断片または化合物は、併用療法の利益が得られるように、メトトレキセートの前、後、または同時に投与されてもよい。投与されるメトトレキセートの量は、1週間当たり 20 mg を超えるべきではない。

【実施例】

40

【0803】

以下の実施例は、本発明をいかに合成し使用するかについての完全な開示および記載を当業者に提供するために示すが、発明者らが本発明とみなす範囲を制限することを意図するものではなく、また以下の実験が、行った実験のすべてでもそれらのみであることを示すことを意図するものでもない。使用した数（例えば量、温度など）に関して正確さを確実にするために努力はしたが、いくらかの実験誤差や偏差はあるであろう。別段の記載がない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏温度であり、圧は大気圧かまたはその近辺である。

【0804】

化合物の合成

50

式 I および I I の化合物の合成

以下の実施例において、略語が上記に定義されていない場合、一般的に認められている意味を有する。さらに、すべての温度は（別段の記載がない限り）摂氏温度である。以下の方法は、示した通り以下に挙げた化合物を調製するために使用した。

【0805】

方法 1

N-トシル化操作

Cupps, Boutin and Rapoport J. Org. Chem. 1985, 50, 3972の方法により、適切なアミノ酸のN-トシル化を行った。

【0806】

方法 2

メチルエステル調製操作

Brenner and Huber Helv. Chim. Acta 1953, 36, 1109の方法を用いて、アミノ酸メチルエステル類を調製した。

【0807】

方法 3

BOPカップリング操作

適切なN-保護化アミノ酸（1当量）を、適切なアミノ酸エステルまたはアミノ酸エステル塩酸塩（1当量）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩 [BOP]（2.0当量）、トリエチルアミン（1.1当量）、およびDMFと反応させることにより、所望のジペプチドエステルを調製した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。粗製の生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、ジペプチドエステルが得られた。

【0808】

方法 4

水素化操作 I

メタノール中炭素担持10%パラジウム（10重量%）を用いて、30 psiで終夜、水素化を行った。セライトのパッドを通して混合物を濾過し、濾液を濃縮すると、所望のアミノ化合物が得られた。

【0809】

方法 5

加水分解操作 I

適切なエステルのTHF/H₂O冷却（0℃）溶液（2:1、5~10 mL）に、LiOH（またはNaOH）（0.95当量）を加えた。温度を0℃に維持し、反応は1~3時間で完了した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水相を凍結乾燥すると、所望のカルボン酸塩が得られた。

【0810】

方法 6

エステル加水分解操作 I I

適切なエステルのTHF/H₂O冷却（0℃）溶液（2:1、5~10 mL）に、LiOH（1.1当量）を加えた。温度を0℃に維持し、反応は1~3時間で完了した。反応混合物を濃縮し、残渣をH₂Oに溶解し、pHをHCl水溶液で2~3に合わせた。生成物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、所望の酸が得られた。

【0811】

方法 7

エステル加水分解操作 I I I

適切なエステルをジオキサン/H₂O（1:1）に溶解し、0.5 NのNaOH（0.9当量）を加えた。反応物を3~16時間攪拌し、次いで濃縮した。得られた残渣をH₂Oに溶解し、酢酸エチルで抽出した。水相を凍結乾燥すると、所望のカルボン酸ナトリウ

10

20

30

40

50

ム塩が得られた。

【0812】

方法8

スルホニル化操作I

適切に保護化されたアミノフェニルアラニン類縁体 (11.2 mmol) を塩化メチレン (25 mL) に溶解し、 -78°C に冷却し、これに所望の塩化スルホニル (12 mmol) を加えた後、ピリジン (2 mL) を滴下添加した。溶液を室温に加温し、48時間攪拌した。反応溶液を、塩化メチレン (100 mL) と共に250 mL分液漏斗に移液し、1 NのHCl (50 mL $\times$ 3)、ブライン (50 mL)、および水 (100 mL) で抽出した。有機相を乾燥 (MgSO_4) させ、溶媒を濃縮すると、所望の生成物が得られた。

10

【0813】

方法9

還元アミノ化操作

適切なアルデヒドとのTos-Prop-NH₂-Pheの還元アミノ化を、酢酸、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、塩化メチレンを用いて行い、合わせた混合物を室温で終夜攪拌した。粗製の生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0814】

方法10

BOC除去操作

無水塩化水素 (HCl) ガスを、適切なBoc-アミノ酸エステルのメタノール溶液に 0°C で15分間吹き込み、反応混合物を3時間攪拌した。溶液を濃縮してシロップとし、Et₂Oに溶解し、再度濃縮した。この操作を繰り返し、得られた固体を高真空下に終夜置いた。

20

【0815】

方法11

tert-ブチルエステル加水分解操作I

tert-ブチルエステルをCH₂Cl₂に溶解し、TFAで処理した。反応は1~3時間で完了し、その時点で反応混合物を濃縮し、残渣をH₂Oに溶解し、凍結乾燥すると、所望の酸が得られた。

【0816】

30

方法12

EDCカップリング操作I

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリン (1当量) のCH₂Cl₂溶液 (5~20 mL) に、適切なアミノ酸エステル塩酸塩 (1当量)、N-メチルモルホリン (1.1~2.2当量) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2当量) を混合し、氷浴中に置き、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (1.1当量) を加えた。反応物を室温に上げ、終夜攪拌した。反応混合物をH₂Oに注ぎ入れ、有機相を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4 または Na_2SO_4) させ、濾過し、濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0817】

40

方法13

EDCカップリング操作II

適切なN-保護化アミノ酸 (1当量) のDMF溶液 (5~20 mL) に、適切なアミノ酸エステル塩酸塩 (1当量)、Et₃N (1.1当量) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (2当量) を混合し、氷浴中に置き、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (1.1当量) を加えた。反応物を室温に上げ、終夜攪拌した。反応混合物をEtOAcとH₂Oとの間で分配し、有機相を0.2 Nクエン酸、H₂O、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4 または Na_2SO_4) させ、濾過し、濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーまたは分取TLCにより精製した。

50

【0818】

方法14

スルホニル化操作 I I

適切な塩化スルホニルを CH_2Cl_2 に溶解し、氷浴中に置いた。L-Pro-L-Phe-OMe $\cdot\text{HCl}$ (1当量) および Et_3N (1.1当量) を加え、反応物を室温に加温し、窒素雰囲気下に終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を EtOAc と H_2O との間で分配し、有機相を飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4 または Na_2SO_4) させ、濾過し、濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーまたは分取 TLC により精製した。

【0819】

方法15

スルホニル化操作 I I I

L-Pro-L-4-(3-ジメチルアミノプロピルオキシ)-Phe-OMe [方法10に記載した操作を用いて調製した] (1当量) の CH_2Cl_2 溶液に、 Et_3N (5当量) を加え、続いて適切な塩化スルホニル (1.1当量) を加えた。反応物を室温に加温し、窒素雰囲気下に終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、 EtOAc に溶解し、飽和 NaHCO_3 および 0.2N クエン酸で洗浄した。固体の NaHCO_3 で水相を塩基性にし、生成物を EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4 または Na_2SO_4) させ、濾過し、濃縮した。粗製のメチルエステルを分取 TLC により精製した。方法7に記載した操作を用いて、対応する酸を調製した。

10

20

【0820】

方法16

水素化操作 I I

アズラクトンのメタノール (10~15mL) 溶液に、 NaOAc (1当量) および 10% Pd/C を加えた。この混合物を 40psi の H_2 で水素化装置に置いた。8~16時間後、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮すると、脱水素化ジペプチドメチルエステルが得られた。エステルをジオキサン/ H_2O (5~10mL) に溶解し、これに 0.5N の NaOH (1.05当量) を加えた。1~3時間攪拌した後、反応混合物を濃縮し、残渣を H_2O に再溶解し、 EtOAc で洗浄した。0.2N の HCl で水相を酸性にし、生成物を EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブライン (1×5mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4 または Na_2SO_4) させ、濾過し、濃縮すると、ジアステレオマーのおよそ 1:1 混合物として酸が得られた。

30

【0821】

方法17

tert-ブチルエステル加水分解操作 I I

tert-ブチルエステルを CH_2Cl_2 (5mL) に溶解し、TFA (5mL) で処理した。反応は1~3時間で完了し、その時点で反応混合物を濃縮し、残渣を H_2O に溶解し、濃縮した。残渣を H_2O に再溶解し、凍結乾燥すると、所望の生成物が得られた。

【0822】

[実施例1]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンエチルエステルの合成

実施例4の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

40

【0823】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1】

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 8.33$ (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.09-4.00 (m, 3H), 3.53 (bs, 2H), 3.38-3.31 (m, 3H), 3.11-3.01 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.32 (bs, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.43-1.38 (m, 1H), 1.13 (t, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 171.1, 171.1, 153.9, 149.8, 143.6, 134.1, 133.9, 130.0, 129.8, 127.4, 121.5, 61.2, 60.7, 54.2, 54.1, 53.3, 49.0, 45.7, 44.0, 43.4, 35.8, 30.5, 23.8, 21.0, 14.0$.

10

【0824】

[実施例 2]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンエチルエステルの合成

反応バイアル中で、7.00 g (15.2 mmol, 1.0 当量) の Ts-Pro-Tyr (H)-OEt および 1.86 g (15.2 mmol, 1.0 当量) の DMA P を合わせた。次いで、塩化メチレン (50 mL)、トリエチルアミン (2.12 mL, 1.54 g, 15.2 mmol, 1.0 当量)、および塩化ジメチルカルバミル (1.68 mL, 1.96 g, 18.2 mmol, 1.2 当量) を加えた。バイアルにしっかりと蓋をし、反応溶液をかき混ぜると均一溶液が得られた。次いで反応溶液を 40 °C に加熱した。48 時間後、得られた無色溶液の TLC は完全に転化していることを示した。反応溶液の後処理は以下の通りであった。反応混合物に EtOAc 50 mL およびヘキサン 50 mL を加え、反応混合物を 3 × 50 mL 0.5 mL のヘキサンで洗浄し、0.5 M クエン酸 3 × 50 mL、水 2 × 50 mL、10 % K_2CO_3 2 × 50 mL および飽和 NaCl 1 × 50 mL で洗浄した。MgSO₄ で乾燥させた。濾過した。蒸発させると、表題化合物 8.00 g (99 %) が透明油として得られ、放置すると固化した。5 : 3 : 2 ヘプタン/EtOAc/CH₂Cl₂ から再結晶化した。

20

【0825】

NMR データは以下の通りであった。

30

【数 2】

$^1\text{H NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 8.32$ (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 3H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.11-2.96 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.43-1.38 (m, 1H), 1.13 (t, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): $\delta = 171.1, 171.1, 154.0, 150.0, 143.6, 133.9, 133.9, 130.0, 129.8, 127.4, 121.5, 61.2, 60.6, 53.3, 49.0, 36.3, 36.1, 35.8, 30.5, 23.8, 21.0, 14.0$.

40

【0826】

[実施例 3]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 4 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0827】

NMR データは以下の通りであった。

【数 3】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.72$ (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 5.07 (Sept., 1H), 4.78 (dt, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.67 (bs, 2H), 3.57 (bs, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 3.04 (dd, 1H), 3.46-2.43 (m, 7H), 2.34 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.9, 170.4, 153.6, 150.5, 144.3, 133.2, 133.1, 130.2, 130.0, 127.9, 121.7, 69.5, 62.2, 54.7, 53.4, 49.6, 46.1, 44.3, 43.7, 37.2, 29.7, 24.1, 21.6, 21.6, 21.4$.

10

【0828】

[実施例 4]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

Ts-Pro-Tyr(H)-OtBu 41.2 g (84.34 mmol、1.0 当量) およびクロロギ酸4-ニトロフェニル 17.0 g (84.34 mmol、1.0 当量) を合わせた。 CH_2Cl_2 700 mL を加えた。セプタムで蓋をした。 N_2 ラインに装着した。フラスコを 4:1 水/EtOH+ドライアイススラリー液に浸し、 -15°C に冷却して攪拌した。攪拌しながら 5 分かけて 29.38 mL (21.33 g、210.81 mmol、2.5 当量) の Et_3N を加えた。 -10 から -15°C で 1 時間攪拌した。攪拌しながら 3 分かけて N-メチルピペラジン 9.35 mL (8.45 g、84.34 mmol、1.0 当量) を加えた。室温に加温しながら終夜攪拌した。ヘキサン 700 mL で希釈した。水層に黄色(4-ニトロフェノール)がなくなるまで、10% K_2CO_3 で繰り返し洗浄した。飽和 NaCl で洗浄した。無水 MgSO_4 で乾燥させた。濾過した。蒸発させた。EtOH 500 mL に溶解し、蒸発させて Et_3N を除去した。一度繰り返した。EtOH 400 mL に溶解し、攪拌しながら水 600 mL を加えると、固体または油が沈殿した。油の場合、激しく攪拌して固化させた。濾過により固体を単離した。一度、溶解、沈殿、および濾過を繰り返した。水ですすぎ、若干の黄色を除去した。高真空を維持すると、表題化合物が白色固体として得られた。

20

【0829】

NMR データは以下の通りであった。

30

【数 4】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.72$ (d, 2H), 7.33 (d, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.71 (q, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.67 (bs, 2H), 3.57 (bs, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.46-2.43 (m, 7H), 2.34 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 171.8, 169.9, 153.6, 150.4, 144.3, 133.4, 133.1, 130.3, 130.0, 127.9, 121.6, 82.6, 62.3, 54.5, 53.8, 49.6, 46.1, 44.3, 43.7, 37.3, 29.7, 27.8, 24.1, 21.4$.

40

【0830】

[実施例 5]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 7 に記載した操作を用いて、実施例 1 の生成物から表題化合物を調製した。

【0831】

NMR データは以下の通りであった。

【数 5】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 7.74$ (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.70 (bs, 2H) 3.53 (bs, 2H), 3.43-3.31 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 7H), 2.82 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.76-1.51 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 175.7, 173.6, 154.8, 151.6, 146.1, 136.3, 134.8, 131.9, 131.3, 129.1, 122.7, 63.6, 55.9, 53.9, 50.7, 43.5, 37.6, 31.3, 25.5, 21.5$.

【0 8 3 2】

10

[実施例 6]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンn-ブチルエステルの合成

実施例 2 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0 8 3 3】

NMR データは以下の通りであった。

【数 6】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3) $_2\text{SO}$: $\delta = 8.31$ (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 4.53-4.46 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.63-3.30 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.59-1.30 (m, 6H), 1.33-1.20 (m, 2H), 0.85 (t, 3H).

20

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3) $_2\text{SO}$: $\delta = 171.4, 171.3, 154.2, 150.2, 143.7, 134.0, 130.1, 130.0, 127.6, 121.7, 64.3, 61.2, 59.2, 53.4, 49.0, 36.2, 36.0, 35.8, 30.0, 23.8, 21.0, 18.5, 13.5$.

【0 8 3 4】

[実施例 7]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンシクロペンチルエステルの合成

実施例 2 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

30

【0 8 3 5】

NMR データは以下の通りであった。

【数 7】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3) $_2\text{SO}$: $\delta = 8.27$ (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 5.04 (bs, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.76-1.74 (m, 2H), 1.57-1.40 (m, 10H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3) $_2\text{SO}$: $\delta = 171.3, 171.0, 154.2, 150.2, 432.7, 134.1, 130.1, 130.0, 127.6, 121.6, 77.4, 61.2, 53.4, 49.0, 36.2, 36.1, 35.7, 32.0, 30.5, 23.8, 23.2, 21.0$.

40

【0 8 3 6】

[実施例 8]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン t e r t -ブチルエステルの合成

実施例 2 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0 8 3 7】

50

NMRデータは以下の通りであった。

【数 8】

^1H NMR ($\text{CD}_3)_2\text{SO}$: $\delta = 8.18$ (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.58-1.50 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

^{13}C NMR ($\text{CD}_3)_2\text{SO}$: $\delta = 171.1, 170.3, 154.2, 150.2, 143.8, 134.2, 134.1, 130.2, 130.0, 127.6, 121.6, 81.0, 61.3, 53.8, 49.0, 36.3, 36.0, 35.9, 30.5, 27.5, 23.8, 21.0$.

10

【0 8 3 8】

[実施例 9]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 7 に記載した操作を用いて、実施例 2 の生成物から表題化合物を調製した。

【0 8 3 9】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 9】

^1H NMR ($\text{CD}_3)_2\text{SO}$: $\delta = 8.13$ (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.11-4.09 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.11-2.94 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.59-1.36 (m, 4H).

20

^{13}C NMR ($\text{CD}_3)_2\text{SO}$: $\delta = 172.7, 171.2, 153.6, 150.2, 143.8, 134.3, 134.0, 130.2, 130.0, 127.6, 121.6, 61.3, 53.2, 49.0, 36.3, 36.1, 35.9, 30.4, 23.8, 21.0$.

【0 8 4 0】

[実施例 1 0]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-3-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンエチルエステルの合成

30

実施例 2 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0 8 4 1】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 1 0】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.74$ (m, 2H), 7.70-7.36 (m, 4H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.93-4.90 (m, 1H), 4.78-4.27 (m, 3H), 4.05-3.55 (m, .5H), 3.48-3.43 (m, .5H), 3.37-3.30 (m, 3H), 3.02-3.08 (bs, 3H), 2.99 (bs, 3H), 2.45 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 2.12 (m, 1H), 1.98, 1.80 (m, .5M), 1.62-1.44 (m, 2.5H), 1.29 (t, 1.5H), 1.24 (t, 1.5H).

40

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 171.1, 171.0, 170.9, 154.9, 154.8, 151.8, 151.6, 144.4, 144.3, 137.6, 137.1, 133.1, 132.9, 130.0, 129.9, 129.5, 129.2, 127.9, 127.9, 126.5, 126.1, 122.9, 122.7, 120.7, 120.5$.

【0 8 4 2】

[実施例 1 1]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

50

実施例 2 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0843】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 1】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.76$ (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.01 (m, 3H), 5.05 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.19-3.00 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.24 (t, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.3, 168.4, 154.9, 150.6, 144.8, 132.9, 132.8, 130.3, 130.0, 128.2, 121.7, 73.4, 69.5, 54.5, 53.2, 50.4, 37.7, 36.5, 36.3, 29.0, 23.8, 21.5, 21.4$.

10

【0844】

[実施例 1 2]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例 2 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

20

【0845】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 2】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.75$ (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.05-6.98 (m, 3H), 4.76 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.09-3.00 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 169.8, 168.3, 154.9, 150.6, 144.8, 133.2, 132.9, 130.4, 130.0, 128.2, 121.6, 82.6, 73.4, 54.6, 53.8, 50.4, 37.8, 36.5, 36.3, 29.0, 27.7, 23.8, 21.5$.

30

【0846】

[実施例 1 3]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 7 に記載した操作を用いて、実施例 1 1 の生成物から表題化合物を調製した。

【0847】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 3】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.76$ (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 5.17 (br s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.30-3.00 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 1.09 (s, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 172.7, 169.3, 155.2, 150.6, 144.9, 133.1, 132.7, 130.5, 130.1, 128.1, 121.9, 73.3, 54.5, 53.3, 50.5, 36.9, 36.6, 36.4, 29.0, 23.7, 21.5$.

40

【0848】

[実施例 1 4]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - [(1, 1-ジオキソ) チアモルホリン-3

50

ーカルボニル]ーLー4ー(N, Nージメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*ーブチルエステルの合成

Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan.1994, 48, 517-525)の方法により、Lーチアモルホリンー5ーカルボン酸を調製した。方法1に記載した操作を用いてNー(トルエンー4ースルホニル)ーLーチアモルホリンー5ーカルボン酸を調製し、次いでBOPおよびNMMの存在下DMF中で**tert**ーブチルチロシンとカップリングさせ、水溶液処理し、フラッシュクロマトグラフィーした後、Nー(トルエンー4ースルホニル)ーLー[チアモルホリンー3ーカルボニル]ーLー4ーフェニルアラニン *tert*ーブチルエステルが得られた。

【0849】

10

上記実施例2により4ー(N, Nージメチルカルバミルオキシ)基を形成させ、Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan. 1994, 48, 522)により、チアモルホリノ基を1, 1ージオキソーチアモルホリノ基に酸化した。

【0850】

NMRデータは以下の通りであった。

【数14】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{): } \delta = 7.68 \text{ (d, 2H)}, 7.37 \text{ (d, 2H)}, 7.08 \text{ (m, 4H)}, 6.73 \text{ (d, 1H)}, 5.11 \text{ (m, 1H)}, 4.62 \text{ (m, 1H)}, 4.23 \text{ (m, 1H)}, 4.00 \text{ (m, 1H)}, 3.82 \text{ (m, 1H)}, 3.14 \text{ (s, 3H)}, 3.03 \text{ (s, 3H)}, 2.80 \text{ (m, 5H)}, 2.44 \text{ (s, 3H)}, 1.48 \text{ (s, 9H)}.$

20

$^{13}\text{C NMR (CDCl}_3\text{): } \delta = 171.3, 169.9, 164.4, 145.6, 135.4, 132.6, 130.8, 130.4, 127.3, 121.9, 83.0, 56.1, 53.8, 49.4, 48.7, 44.5, 42.0, 36.9, 36.6, 36.4, 27.8, 21.5.$

【0851】

[実施例15]

Nー(トルエンー4ースルホニル)ーLー[(1, 1ージオキソ)チアモルホリンー3ーカルボニル]ーLー4ー(N, Nージメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法11に記載した操作を用いて、実施例14の生成物から表題化合物を調製した。

30

【0852】

NMRデータは以下の通りであった。

【数15】

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD): } \delta = 7.77 \text{ (d, 2H)}, 7.40 \text{ (d, 2H)}, 7.22 \text{ (d, 2H)}, 7.00 \text{ (d, 2H)}, 5.19 \text{ (m, 1H)}, 4.65 \text{ (m, 1H)}, 4.30 \text{ (m, 1H)}, 3.95 \text{ (m, 1H)}, 3.61 \text{ (m, 1H)}, 3.20 \text{ (m, 5H)}, 3.09 \text{ (s, 3H)}, 2.97 \text{ (s, 3H)}, 2.43 \text{ (s, 3H)}.$

$^{13}\text{C NMR (CD}_3\text{OD): } \delta = 174.1, 168.0, 157.0, 152.0, 146.4, 137.7, 135.3, 131.7, 131.6, 128.8, 123.0, 57.1, 54.8, 51.1, 50.9, 48.0, 47.7, 43.2, 37.4, 36.8, 36.7, 21.5.$

40

【0853】

[実施例16]

Nー(トルエンー4ースルホニル)ーLー(5, 5ージメチル)チアプロリルーLー4ー(4ーメチルピペラジンー1ーイルカルボニルオキシ)フェニルアラニン *tert*ーブチルエステルの合成

実施例4の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0854】

NMRデータは以下の通りであった。

50

【数 1 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.74$ (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.20-7.00 (m, 3H), 4.74 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.66 (br m, 2H), 3.57 (br m, 2H), 3.08-3.05 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 7H), 2.33 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 169.7, 168.2, 153.6, 150.3, 144.7, 133.3, 132.7, 130.4, 129.9, 128.1, 121.5, 82.6, 73.4, 54.5, 53.7, 50.4, 46.0, 44.2, 43.6, 37.7, 28.9, 27.7, 23.8, 21.4$.

【0 8 5 5】

10

[実施例 1 7]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成
方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 1 6 の生成物から表題化合物を調製した。

【0 8 5 6】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.31$ (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.08 (d, 2H), 4.90-4.68 (m, 1H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.36-3.32 (br m, 4H), 3.27-3.25 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

20

【0 8 5 7】

[実施例 1 8]

N-(トルエン-4-スルホニル)サルコシル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0 8 5 8】

NMR データは以下の通りであった。

30

【数 1 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.66$ (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 167.4, 154.9, 150.8, 144.4, 132.6, 130.2, 130.1, 127.7, 122.0, 110.9, 69.5, 57.3, 53.9, 53.0, 37.1, 36.6, 21.6, 21.4$.

【0 8 5 9】

40

[実施例 1 9]

N-(トルエン-4-スルホニル)サルコシル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン t e r t -ブチルエステルの合成

実施例 2 の調製における操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0 8 6 0】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 9】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.67$ (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.67 (q, 1H), 3.06 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.0, 137.2, 154.9, 150.7, 144.3, 133.2, 132.9, 130.3, 130.0, 127.7, 121.9, 82.6, 83.9, 53.3, 37.2, 36.6, 36.4, 27.9, 21.4$.

【0 8 6 1】

10

[実施例 2 0]

N-(トルエン-4-スルホニル)サルコシル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 7 に記載した操作を用いて、実施例 1 8 の生成物から表題化合物を調製した。

【0 8 6 2】

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 0】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.41$ (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

20

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 174.2, 170.2, 156.9, 151.9, 145.6, 135.5, 135.2, 131.4, 131.1, 128.9, 123.0, 54.6, 54.0, 37.4, 36.8, 36.7, 21.4$.

【0 8 6 3】

[実施例 2 1]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルアミノスルホニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

実施例 2 の調製方法に従い、塩化ジメチルカルバミルを塩化ジメチルスルファモイルに代え、表題化合物を得た。

【0 8 6 4】

30

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 1】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.72$ (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (s, 4H), 4.69 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.24 (m, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.45 (m, 13H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 166.3, 165.3, 144.8, 140.0, 130.9, 126.4, 125.6, 123.5, 117.3, 95.5, 78.3, 57.8, 49.2, 45.2, 34.2, 32.9, 25.0, 23.4, 19.7, 17.1$.

【0 8 6 5】

40

[実施例 2 2]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルアミノスルホニルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 2 1 の生成物から表題化合物を調製した。

【0 8 6 6】

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 2】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 7.73$ (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.41 (s, 3A), 1.78 (m, 1H), 1.61 (m, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 174.3, 174.0, 150.8, 145.9, 137.3, 135.1, 132.1, 131.2, 129.1, 123.1, 63.3, 54.6, 50.6, 39.1, 37.5, 31.6, 25.3, 21.5$.

【0 8 6 7】

10

[実施例 2 3]

N-(トルエン-4-スルホニル)-サルコシル-L-(4-モルホリンカルバミルオキシ)フェニルアラニン- γ -ブチルエステルの合成

Ts-Pro-Tyr(H)-O- γ -ブチルエステルの調製におけるL-プロリンをサクロシンに代え、実施例2の調製方法に従い、塩化ジメチルカルバミルを塩化4-モルホリンカルボニルに代え、表題化合物を白色固体として得た。

【0 8 6 8】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 2 3】

20

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.61 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.67 (m, 8H), 3.58 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 169.7, 167.1, 153.5, 150.1, 144.1, 133.1, 133.0, 133.0, 130.1, 129.8, 127.4, 121.6, 82.6, 66.3, 53.6, 53.1, 44.5, 43.7, 36.9, 36.4, 27.6, 21.2.

【0 8 6 9】

[実施例 2 4]

N-(トルエン-4-スルホニル)サルコシル-L-4-(イソニペコトイルオキシ)フェニルアラニンの合成

30

方法11に記載した操作を用いて、実施例23の生成物から表題化合物を調製した。

【0 8 7 0】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 2 4】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 7.30$ (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.32 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.12 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.70 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 174.2, 170.3, 155.6, 151.7, 145.6, 135.8, 135.2, 131.5, 131.1, 128.9, 123.0, 67.5, 54.6, 54.0, 37.4, 36.8, 21.5$.

40

【0 8 7 1】

[実施例 2 5]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-[(1, 1-ジオキソ)チアモルホリン-3-カルボニル]-L-4-(モルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン- γ -ブチルエステルの合成

実施例2および14の調製方法に従い、塩化ジメチルカルバミルを塩化4-モルホリンカルボニルに代え、表題化合物を白色固体として得た。

50

【 0 8 7 2 】

NMRデータは以下の通りであった。

【 数 2 5 】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.76$ (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.80 (d, 0.5H), 6.57 (d, 0.5H), 5.09 (m, 0.5H), 4.91 (m, 0.5H), 4.75 (m, 0.5H), 4.62 (m, 0.5H), 4.25 (m, 0.5H), 4.09 (m, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.69 (s, 4H), 1.44 (s, 5H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.0, 169.8, 164.8, 164.4, 153.7, 150.4, 145.6, 145.4, 135.4, 135.3, 132.9, 130.8, 130.7, 130.5, 130.4, 127.5, 127.2, 122.1, 121.8, 83.01, 82.8, 66.4, 56.1, 56.1, 53.7, 53.6, 49.5, 49.3, 48.6, 44.7, 43.9, 42.0, 41.6, 36.9, 36.3, 27.8, 21.5$.

10

【 0 8 7 3 】

[実施例 2 6]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - [(1 , 1 - ジオキシ) チアモルホリン - 3 - カルボニル] - L - 4 - (モルホリン - 4 - イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 2 5 の生成物から表題化合物を調製した。

20

【 0 8 7 4 】

NMRデータは以下の通りであった。

【 数 2 6 】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 7.67$ (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.19 (m, 0.5H), 4.02 (m, 0.5H), 3.81 (m, 0.5H), 3.66 (m, 8H), 2.99 (m, 7H), 2.32 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 174.0, 168.0, 155.7, 151.9, 151.8, 146.6, 146.4, 137.5, 135.5, 135.3, 131.7, 131.6, 131.6, 128.8, 123.3, 122.9, 67.6, 57.3, 57.1, 54.8, 51.1, 50.9, 50.6, 46.0, 45.3, 45.2, 43.0, 37.4, 37.0, 21.5$.

30

【 0 8 7 5 】

[実施例 2 7]

N - (4 - フルオロベンゼンスルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルの合成

実施例 2 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 0 8 7 6 】

NMRデータは以下の通りであった。

40

【 数 2 7 】

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 7.87\text{-}7.83$ (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 5H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.6, 170.0, 165.7, 154.9, 150.6, 133.2, 132.4, 130.7, 130.2, 121.7, 116.7, 82.7, 62.3, 53.7, 49.6, 37.2, 36.6, 36.4, 29.9, 27.9, 24.2$.

【 0 8 7 7 】

50

【実施例 28】

N-(トルエン-4-スルホニル)サルコシル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例 4 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0878】

NMR データは以下の通りであった。

【数 28】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 8.17$ (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.66 (m, 1H), 3.60 (m, 6H), 3.04 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (m, 7H), 2.34 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

10

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 169.7, 167.0, 153.4, 150.2, 144.0, 133.0, 132.9, 130.1, 129.8, 127.4, 121.6, 82.2, 54.3, 53.5, 53.1, 45.8, 44.2, 43.5, 36.9, 27.6, 21.2.$

【0879】

【実施例 29】

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1,1-ジオキソ-5,5-ジメチル)-チアプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

20

Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan.1994, 48, 517-525)により実施例 12 の生成物を酸化すると、表題化合物が白色固体として得られた。

【0880】

NMR データは以下の通りであった。

【数 29】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.73$ (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.06-6.95 (m, 3H), 4.79 (m, 1H), 4.38 (dd, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.18-2.95 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

30

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 169.8, 166.2, 154.9, 120.7, 145.8, 133.0, 131.9, 130.2, 128.5, 121.9, 82.9, 68.0, 60.9, 59.3, 53.9, 37.5, 36.6, 36.3, 27.7, 21.6, 19.3, 18.5.$

【0881】

【実施例 30】

N-(1-メチルイミダゾリル-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 11 に記載した操作を用いて、実施例 106 の生成物から表題化合物を調製した。

【0882】

NMR データは以下の通りであった。

40

【数 30】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 8.07$ (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.42-3.05 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 174.4, 174.1, 156.9, 151.9, 141.8, 137.7, 135.6, 131.6, 127.6, 122.9, 63.7, 54.7, 50.8, 37.4, 36.8, 36.7, 34.3, 31.6, 25.4.$

50

【0883】

調製例 A

2-（サッカリン-2-イル）プロピオノイル-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン t e r t -ブチルエステルの合成

0℃に冷却したTHF中の水素化ナトリウム（鉱油を洗浄して遊離させたもの）に、THF中のN-（2-メトキシカルボニル）スルホニル-L-アラニン-L-チロシン t -ブチルエステルを滴下添加して最初に合わせることにより、N-（ベンジソチアゾロン）-L-アラニル-L-チロシン t -ブチルエステルを調製した。反応物を0℃で1時間、次いで室温で2時間攪拌した。反応混合物をEtOAcおよび0.2NのHClで抽出し、合わせたEtOAc層を、0.2NのHCl、飽和NaHCO₃、および飽和NaClで順次洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を濾過すると、N-（ベンジソチアゾロン）-L-アラニル-L-チロシン t -ブチルエステルが得られた。

10

【0884】

次いで実施例2に記載した操作に従い、表題化合物を調製した。

【0885】

NMRデータは以下の通りであった。

【数31】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) (ジアステレオマーの1:1混合物) δ = 8.15 (m, 2H); 8.5 (m, 3H); 7.20 (m, 2H); 6.95 (m, 2H); 4.75 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.95 (m, 2H); 2.90 (s, 3H); 1.75 and 1.65 (two d, 3H); 1.30 and 1.35 (two s, 9H).

20

【0886】

[実施例31]

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（1，1-ジオキソ-5，5-ジメチル）-チアプロリル-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成方法11に記載した操作を用いて、実施例29の生成物から表題化合物を調製した。

【0887】

NMRデータは以下の通りであった。

30

【数32】

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.75 (m, 3H), 7.29 (m, 4H), 7.08 (d, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.46-4.20 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.30-3.10 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 127.2, 167.5, 155.8, 150.3, 145.4, 133.6, 132.6, 130.8, 130.2, 128.3, 121.9, 67.9, 65.8, 60.8, 53.9, 36.8, 36.6, 35.8, 21.6, 18.8, 15.0.

【0888】

[実施例32]

N-（4-フルオロベンゼンスルホニル）-L-プロリル-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

方法11に記載した操作を用いて、実施例27の生成物から表題化合物を調製した。

【0889】

NMRデータは以下の通りであった。

40

【数 3 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.88\text{--}7.84$ (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.26–7.18 (m, 4H), 7.01 (d, 2H), 6.92 (s, 3H), 4.88–4.83 (m, 1H), 4.14–4.11 (m, 1H), 3.39–3.29 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.92–1.89 (m, 1H), 1.59–1.43 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 173.1, 172.4, 165.6, 155.5, 150.4, 133.2, 131.9, 130.6, 130.3, 121.8, 116.6, 61.9, 53.1, 49.6, 36.6, 36.3, 30.2, 23.9$.

【0 8 9 0】

10

[実施例 3 3]

N – (トルエン – 4 – スルホニル) – D – プロリル – L – 4 – (4 – メチルピペラジン – 1 – イル) フェニルアラニン t – ブチルエステルの合成

実施例 4 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0 8 9 1】

NMR データは以下の通りであった。

【数 3 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.72$ (d, 2H), 7.33 (d, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.71 (q, 1H), 4.09–4.06 (m, 1H), 3.67 (bs, 2H), 3.57 (bs, 2H), 3.41–3.34 (m, 1H), 3.22 (dd, 1H), 3.16–3.09 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.46–2.43 (m, 7H), 2.05–2.02 (m, 1H), 1.57–1.43 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

20

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 170.8, 169.9, 153.6, 150.4, 144.3, 133.4, 133.1, 130.3, 130.0, 127.9, 121.6, 82.6, 62.3, 54.5, 53.8, 49.6, 46.1, 44.3, 43.7, 37.3, 29.7, 27.8, 24.1, 21.4$.

【0 8 9 2】

[実施例 3 4]

N – (トルエン – 4 – スルホニル) – N – メチル – L – アラニル – L – 4 – (4 – メチルピペラジン – 1 – イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン t – ブチルエステルの合成

30

実施例 4 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0 8 9 3】

NMR データは以下の通りであった。

【数 3 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.68$ (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.47 (q, 1H), 3.71–3.53 (m, 4H), 3.24–2.92 (m, 2H), 2.50–2.40 (m, 10H), 2.35 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.92 (d, 3H).

40

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 170.1, 169.9, 153.6, 150.4, 143.9, 135.6, 133.3, 130.2, 129.9, 127.2, 121.8, 82.4, 55.4, 54.6, 53.6, 46.0, 44.2, 43.7, 37.2, 29.6, 27.8, 21.4, 11.5$.

【0 8 9 4】

[実施例 3 5]

N – (4 – ニトロベンゼンスルホニル) – L – プロリル – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t – ブチルエステルの合成

実施例 2 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

50

【0895】

NMRデータは以下の通りであった。

【数36】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 8.38\text{--}8.34$ (m, 2H), $8.05\text{--}8.00$ (m, 2H), $7.16\text{--}2.12$ (m, 2H), $7.03\text{--}6.94$ (m, 3H), $4.74\text{--}4.68$ (m, 1H), $4.15\text{--}4.14$ (m, 1H), $3.41\text{--}3.32$ (m, 1H), $3.23\text{--}3.14$ (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), $1.66\text{--}1.48$ (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.0, 169.9, 154.8, 150.6, 150.4, 142.4, 132.9, 130.2, 129.0, 124.5, 121.6, 82.7, 62.2, 53.4, 49.4, 37.0, 36.5, 36.2, 30.1, 27.7, 24.1$.

10

【0896】

[実施例36]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-[(1, 1-ジオキソ)-チオモルホリン-3-カルボニル]-L-4-(N, N-ジメチルアミノスルホニルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例21の調製で記載した操作を用いて、および適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0897】

NMRデータは以下の通りであった。

20

【数37】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.73$ (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.08 (m, 0.5H), 4.97 (m, 0.5H), 4.71 (m, 0.5H), 4.61 (m, 0.5H), 4.25 (m, 0.5H), 4.03 (m, 1H), $3.21\text{--}3.04$ (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.78 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.44 (s, 4.5H), 1.38 (s, 4.5H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 169.8, 169.6, 164.9, 164.5, 149.3, 149.1, 145.6, 145.4, 135.4, 135.0, 134.6, 130.9, 130.6, 130.5, 127.4, 127.2, 122.0, 121.8, 83.0, 83.0, 56.0, 53.7, 49.2, 49.1, 48.5, 41.9, 41.4, 38.6, 36.8, 36.2, 27.7, 21.5$.

30

【0898】

[実施例37]

N-(トルエン-4-スルホニル)サルコシル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例4の調製方法に従い、N-メチルピペラジンをチオモルホリンに代え、表題化合物を得た。

【0899】

NMRデータは以下の通りであった。

40

【数38】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.65$ (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.76 (m, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.68 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.66 (m, 7H), 2.41 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 169.9, 167.2, 153.5, 150.3, 144.3, 133.1, 130.3, 130.0, 127.6, 121.8, 82.5, 53.8, 53.3, 47.0, 36.4, 37.2, 36.6, 27.8, 27.3, 27.0, 21.4$.

【0900】

50

[実施例 38]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-N-メチルアラニル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 11 に記載した操作を用いて、実施例 34 の生成物から表題化合物を調製した。

【0901】

NMR データは以下の通りであった。

【数 39】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.65$ (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.64-4.50 (m, 2H), 4.48-4.23 (m, 2H), 3.60-2.96 (m, 8H), 2.92 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 0.93 (d, 3H).

10

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 174.3, 173.1, 154.9, 151.6, 145.5, 137.0, 136.1, 131.6, 131.2, 128.5, 123.1, 56.4, 54.8, 54.0, 43.8, 37.3, 30.2, 21.5, 13.2$.

【0902】

[実施例 39]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 11 に記載した操作を用いて、実施例 81 の生成物から表題化合物を調製した。

20

【0903】

NMR データは以下の通りであった。

【数 40】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 8.03$ (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 5H), 3.38-3.36 (m, 1H), 3.31-3.06 (m, 7H), 2.43 (s, 3H), 1.77-1.48 (m, 5H).

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 168.4, 159.1, 130.0, 129.1, 125.6, 125.1, 123.0, 116.9, 57.2, 48.8, 46.3, 44.5, 31.5, 25.6, 19.3, 15.4$.

30

【0904】

[実施例 40]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 11 に記載した操作を用いて、実施例 82 の生成物から表題化合物を調製した。

【0905】

NMR データは以下の通りであった。

【数 41】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 7.73$ (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.38-3.11 (m, 4H), 2.66 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.80-1.48 (m, 5H).

40

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 168.4, 168.2, 149.4, 145.7, 139.8, 129.7, 129.0, 125.6, 125.1, 123.1, 116.9, 57.2, 48.8, 44.6, 42.1, 36.0, 31.4, 25.7, 22.1, 21.8, 19.3, 15.4$.

【0906】

[実施例 41]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(イソニペコトイルオキ

50

シ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 8 0 の生成物から表題化合物を調製した。

【0907】

NMR データは以下の通りであった。

【数 4 2】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 8.08$ (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.61 (t, 2H), 3.47-3.38 (m, 3H), 3.31-3.11 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.77-1.47 (m, 10H).

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 168.3, 168.1, 158.8, 149.6, 145.9, 139.8, 129.5, 129.0, 125.6, 125.1, 123.1, 116.9, 57.2, 48.6, 44.6, 40.6, 40.1, 36.0, 31.4, 25.7, 20.9, 20.6, 19.3.$

10

【0908】

[実施例 4 2]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 8 3 の生成物から表題化合物を調製した。

【0909】

NMR データは以下の通りであった。

20

【数 4 3】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 8.08$ (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.57-3.53 (t, 2H), 3.43-3.28 (m, 3H), 3.25-3.06 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.99-1.80 (m, 4H), 1.78-1.49 (m, 5H).

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 168.2, 158.3, 149.2, 145.8, 139.8, 129.4, 129.1, 125.6, 125.1, 123.1, 116.9, 57.2, 48.7, 44.5, 41.5, 31.4, 25.7, 20.6, 19.8, 19.3, 15.4.$

【0910】

30

[実施例 4 3]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (モルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 1 0 8 の生成物から表題化合物を調製した。

【0911】

NMR データは以下の通りであった。

【数 4 4】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 7.73$ (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.95-4.93 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 6H), 3.50 (t, 2H), 3.40-3.10 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.78-1.48 (m, 4H).

40

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 168.4, 168.2, 149.6, 145.7, 139.8, 129.1, 125.6, 125.1, 123.1, 116.8, 61.5, 57.2, 44.5, 36.0, 31.4, 25.6, 19.3, 15.4.$

【0912】

[実施例 4 4]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンネオペンチルエステルの合成

チタンイソプロポキシド (0.3 当量) を、T o s - P r o - T y r エチルエステル (50

1 当量) および過剰のネオペンチルアルコールに加えた。混合物をアルゴン雰囲気下に終夜加熱還流させた。過剰のネオペンチルアルコールを減圧下に除去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン: EtOAc 2:1)により残渣を精製すると、ネオペンチルエステルが白色固体として得られた(0.9 g, 85%)。実施例4に記載した操作に従い、表題化合物を調製した。

【0913】

NMRデータは以下の通りであった。

【数45】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ = 8.29 (d, 1H, J =7.91Hz); 7.68 (d, 2H, J =8.45Hz); 7.40 (d, 2H, J =8.34Hz); 7.24 (d, 2H, J =8.57Hz); 7.00 (d, 2H, J =8.57Hz); 4.56 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.73 (s, 2H); 3.55 (br s, 2H); 3.40 (m, 3H); 3.10 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 2.35 (br s, 4H); 2.20 (s, 3H); 1.55 (m, 3H); 1.37 (m, 1H); 0.85 (s, 9H).

10

【0914】

[実施例45]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンネオペンチルエステルの合成

チタニイソプロポキシド(0.3当量)を、Tos-Pro-Tyrエチルエステル(1当量)および過剰のネオペンチルアルコールに加えた。混合物をアルゴン雰囲気下に終夜加熱還流させた。過剰のネオペンチルアルコールを減圧下に除去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン: EtOAc 2:1)により残渣を精製すると、ネオペンチルエステルが白色固体として得られた(0.9 g, 85%)。実施例2に記載した操作に従い、表題化合物を調製した。

20

【0915】

NMRデータは以下の通りであった。

【数46】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ = 8.28 (d, 1H, J =8.13Hz); 7.68 (d, 2H, J =8.4Hz); 7.40 (d, 2H, J =7.9Hz); 7.23 (d, 2H, J =8.56Hz); 6.99 (d, 2H, J =8.35Hz); 4.57 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 1.55 (m, 3H); 1.38 (m, 1H); 0.85 (s, 9H).

30

【0916】

[実施例46]

2-(サッカリン-2-イル)プロピオノイル-L-4-(4-メチルピペラジーン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

調製例Aおよび実施例4に記載した操作に従い、表題化合物を調製した。

【0917】

NMRデータは以下の通りであった。

【数47】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) (ジアステレオマーの1:1混合物) δ = 8.31 (m, 1H); 8.26 (m, 1H); 8.03 (m, 3H); 7.20 (m, 2H); 7.00 (m, 2H); 4.73 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 3.58 (br s, 2H); 3.40 (br s, 2H); 3.02 (m, 1H); 2.95 (m, 1H); 2.35 (br s, 4H); 2.20 (s, 3H); 2.75 and 2.65 (two d, 3H); 1.35 and 1.32 (2つの, 9H).

40

【0918】

[実施例47]

2-(サッカリン-2-イル)プロピオノイル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

50

方法 1 1 に記載した操作を用いて、調製例 A の生成物から表題化合物を調製した。

【 0 9 1 9 】

NMR データは以下の通りであった。

【 数 4 8 】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) (1:1 mixture of diastereomers) δ = 12.75 (br s, 1H); 8.28 (m, 2H); 8.05 (m, 3H); 7.20 (m, 2H); 7.00 and 9.95 (two d, 2H); 4.75 (m, 1H); 4.40 (m, 1H); 3.10 (m, 1H); 3.05 (s, 3H); 2.95 (m, 1H); 2.90 (s, 3H); 2.75 and 2.60 (two d, 3H).

【 0 9 2 0 】

10

[実施例 4 8]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - N - メチルアラニル - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルの合成

実施例 2 の合成操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 0 9 2 1 】

NMR データは以下の通りであった。

【 数 4 9 】

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.68 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.48 (q, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.14-2.92 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.92 (d, 3H).

20

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 170.2, 169.9, 154.9, 150.6, 143.9, 135.6, 133.2, 130.2, 130.0, 127.3, 121.9, 82.5, 55.5, 53.7, 37.2, 36.6, 36.4, 29.7, 27.8, 21.4, 11.5.

【 0 9 2 2 】

[実施例 4 9]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - (チアモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルの合成

30

Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan. 1994, 48, 517-525) により、L - チアモルホリン - 3 - カルボン酸を調製した。方法 1 に記載した操作を用いて、N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - チアモルホリン - 3 - カルボン酸を調製した。実施例 2 の合成における操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 0 9 2 3 】

NMR データは以下の通りであった。

【 数 5 0 】

^1H NMR (CDCl_3): δ = 7.69 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

40

^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 169.9, 167.4, 154.8, 150.6, 144.2, 136.8, 132.8, 130.4, 130.2, 127.3, 121.8, 82.6, 55.2, 54.0, 43.3, 36.5, 36.3, 27.8, 25.2, 24.6, 21.4.

【 0 9 2 4 】

[実施例 5 0]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) サルコシル - L - 4 - (1 , 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 1 2 1 の生成物から表題化合物を調製した。

50

【0925】

NMRデータは以下の通りであった。

【数51】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 7.67$ (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.23 (m, 8H), 2.58 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 174.2, 170.3, 155.0, 151.6, 145.6, 136.1, 135.2, 131.5, 131.1, 128.9, 123.0, 54.6, 54.0, 52.4, 52.2, 44.4, 44.0, 37.4, 36.8, 21.4$.

【0926】

10

[実施例51]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1,1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan.1994, 48, 522)により記載された操作に従い、実施例49の生成物から表題化合物を調製した。

【0927】

NMRデータは以下の通りであった。

【数52】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.76$ (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.97 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

20

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.0, 164.8, 154.9, 150.7, 145.4, 135.3, 132.6, 130.7, 130.3, 127.5, 122.3, 82.8, 56.1, 53.6, 49.5, 48.6, 41.6, 36.6, 36.4, 27.9, 21.6$.

【0928】

[実施例52]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1,1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(モルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

30

実施例71の調製に記載した操作に従い、表題化合物を調製した。

【0929】

NMRデータは以下の通りであった。

【数53】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.75$ (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 2.96 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

40

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.0, 164.8, 153.7, 150.4, 145.4, 135.2, 132.9, 130.7, 130.4, 127.5, 122.1, 82.9, 66.4, 56.1, 53.6, 49.4, 48.5, 44.7, 43.9, 41.6, 36.3, 27.8, 21.6$.

【0930】

[実施例53]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-N-メチルアラニル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法11に記載した操作を用いて、実施例48の生成物から表題化合物を調製した。

【0931】

50

NMRデータは以下の通りであった。

【数54】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.68$ (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.35 (br s, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.52 (q, 1H), 3.35-2.98 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 0.91 (d, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 173.7, 170.8, 155.2, 150.6, 144.0, 135.4, 133.2, 130.2, 130.0, 127.3, 122.1, 55.5, 53.2, 36.6, 36.5, 36.4, 29.8, 21.4, 11.6$.

10

【0932】

[実施例54]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(チアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan.1994, 48, 517-525)により、L-チアモルホリン-3-カルボン酸を調製した。方法1に記載した操作を用いて、N-(トルエン-4-スルホニル)-L-チアモルホリン-3-カルボン酸を調製した。

【0933】

次いで実施例2の合成における操作に従い表題化合物を調製した。

20

【0934】

NMRデータは以下の通りであった。

【数55】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.87$ -7.82 (m, 2H), 7.20 (t, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.74 (t, 1H), 4.65 (q, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.32 (dd, 1H), 3.17-3.00 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.46 (dt, 1H), 2.22 (d, 1H), 1.49 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.0, 167.2, 165.5, 154.8, 150.7, 135.8, 132.7, 130.5, 130.1, 121.9, 116.9, 82.8, 55.3, 53.9, 43.4, 36.6, 36.4, 36.3, 27.9, 25.8, 25.0$.

30

【0935】

[実施例55]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1,1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan.1994, 48, 522)により記載された操作に従い、実施例54の生成物から表題化合物を調製した。

【0936】

NMRデータは以下の通りであった。

40

【数56】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.92$ -7.88 (m, 2H), 7.24 (t, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.41 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.26 (dd, 1H), 3.13-2.92 (m, 6H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.1, 165.9, 164.5, 154.9, 150.7, 134.0, 132.4, 130.5, 130.4, 122.2, 117.3, 83.0, 56.1, 53.4, 50.0, 49.1, 41.7, 36.6, 36.3, 36.1, 27.9$.

50

【0937】

[実施例56]

N-(ピリジン-3-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

方法12に記載した操作を用いて、N-ベンジル-L-プロリンをL-チロシンtert-ブチルエステルにカップリングした。実施例2の調製に記載した操作に従い、N-ベンジル-L-プロリル-L-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルを調製した。方法4に記載した操作を用いて、前段反応の生成物からL-プロリル-L-(4-N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルを調製した。3-ピリジンスルホニルクロリドの調製に記載した操作(Crowell et al., J. Med. Chem., 1989, 32, 2436-2442参照)および最終反応の生成物を用いて、表題化合物を調製した。

10

【0938】

NMRデータは以下の通りであった。

【数57】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.95$ (d, 1H), 8.83 (dd, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.16 - 7.13 (m, 3H), 7.02 - 6.99 (m, 2H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 4.09 - 4.06 (m, 1H), 3.41 - 3.39 (m, 1H), 3.23 - 3.17 (m, 1H), 3.13 - 2.98 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 3H), 1.45 (s, 9H).

20

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 170.1, 169.9, 154.8, 153.9, 150.5, 148.4, 135.5, 133.0, 130.1, 123.9, 121.6, 82.6, 52.2, 53.6, 49.5, 37.1, 36.5, 36.3, 29.9, 27.8, 24.0$.

【0939】

調製例B

N-(ピリミジン-2-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

実施例56の調製方法に従い、2-ピリミジンスルホニルクロリド(Skulnick et al., J. Med. Chem., 1997, 40, 1149-1164参照)に代えて、表題化合物を調製した。

30

【0940】

NMRデータは以下の通りであった。

【数58】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.28$ (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.54 (m, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.57 - 4.55 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.99 - 2.95 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.01 - 1.97 (m, 3H), 1.37 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 172.1, 170.4, 160.6, 157.7, 154.8, 150.3, 133.0, 130.1, 121.3, 110.5, 82.0, 60.7, 53.3, 47.5, 37.1, 36.5, 36.3, 28.9, 27.7, 24.1$.

40

【0941】

[実施例57]

N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法11に記載した操作を用いて、実施例35の生成物から表題化合物を調製した。

【0942】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 5 9】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 8.36$ (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 172.9, 171.7, 155.5, 150.4, 150.4, 142.1, 133.2, 130.5, 129.1, 124.6, 121.8, 61.9, 52.9, 49.6, 36.6, 36.3, 36.3, 30.6, 24.1$.

【0 9 4 3】

10

[実施例 5 8]

N- (4-シアノベンゼンスルホニル) -L-プロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例 2 の調製で記載した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0 9 4 4】

NMR データは以下の通りであった。

【数 6 0】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.94$ (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.05-6.99 (m, 3H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.36-3.35 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.63-1.37 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

20

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.1, 169.9, 154.8, 150.6, 140.8, 133.1, 132.9, 130.2, 128.4, 121.7, 117.1, 116.9, 82.7, 62.2, 53.4, 49.4, 37.0, 36.5, 36.3, 30.1, 27.8, 24.1$.

【0 9 4 5】

[実施例 5 9]

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルアミノスルホニルオキシ) フェニルアラニンの合成

30

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 3 6 の生成物から表題化合物を調製した。

【0 9 4 6】

NMR データは以下の通りであった。

【数 6 1】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 7.79$ (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.80 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 173.9, 168.1, 168.0, 150.8, 150.8, 146.7, 146.5, 137.6, 137.5, 137.1, 136.9, 132.2, 132.1, 131.7, 131.6, 128.8, 123.3, 123.1, 57.3, 54.8, 51.0, 50.8, 50.5, 47.9, 47.8, 43.2, 43.0, 39.0, 39.0, 37.4, 37.0, 21.5$.

40

【0 9 4 7】

[実施例 6 0]

N- (トルエン-4-スルホニル) -L- (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 5 1 の生成物から表題化合物を調製した。

【0 9 4 8】

50

NMRデータは以下の通りであった。

【数 6 2】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.79$ (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.29 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 165.1, 159.0, 147.9, 143.1, 137.6, 128.6, 126.1, 122.7, 122.6, 119.8, 114.3, 48.3, 45.8, 41.6, 34.0, 28.0, 27.8, 27.7, 12.5$.

10

【0 9 4 9】

[実施例 6 1]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソ)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

以下の実施例と同様に調製したN-(トルエン-4-スルホニル)-L-チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルから、Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan. 1994, 48, 522)に記載された操作に従い表題化合物を調製した。

20

【0 9 5 0】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 6 3】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.77$ (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.18 (m, 3H), 7.09 (d, 2H), 4.83-4.57 (m, 3H), 3.77-3.60 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 7H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

【0 9 5 1】

[実施例 6 2]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成 30

実施例 2 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0 9 5 2】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 6 4】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.96$ (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.26-7.13 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.06-2.04 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

40

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.3, 169.9, 154.9, 150.6, 139.9, 134.9, 133.1, 130.2, 128.4, 126.5, 121.7, 82.7, 62.3, 5.35, 49.6, 37.2, 36.6, 36.3, 30.0, 27.8, 24.1$.

【0 9 5 3】

[実施例 6 3]

N-(1-メチルピラゾリル-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 1 1 7 の生成物から表題化合物を調製した。

50

【0954】

NMRデータは以下の通りであった。

【数65】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 8.84$ (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.45 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 173.1, 172.9, 159.1, 158.6, 150.4, 138.8, 133.4, 133.2, 130.3, 121.9, 117.3, 62.0, 53.1, 49.7, 39.4, 36.6, 36.5, 36.4, 30.4, 23.9$.

10

【0955】

[実施例64]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1,1-ジオキソ)チアプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法11に記載した操作を用いて、実施例61の生成物から表題化合物を調製した。

【0956】

NMRデータは以下の通りであった。

【数66】

20

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 8.34$ (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.43 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 171.5, 166.4, 156.4, 150.5, 145.5, 134.2, 134.1, 131.4, 130.3, 128.1, 121.8, 64.3, 59.2, 53.7, 50.5, 36.9, 36.5, 35.8, 21.6$.

【0957】

[実施例65]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-チアプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法11に記載した操作を用いて、実施例84の生成物から表題化合物を調製した。

【0958】

NMRデータは以下の通りであった。

【数67】

30

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.83$ (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.16 (m, 4H), 6.99 (d, 2H), 5.57 (br s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.22 (d, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.43 (m, 1H).

40

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 172.1, 168.7, 155.7, 150.5, 133.6, 133.1, 130.8, 130.7, 121.7, 116.9, 116.6, 65.3, 53.3, 51.3, 36.8, 36.4, 36.1, 33.4$.

【0959】

[実施例66]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)-チアプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

実施例2の調製で記載した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製

50

した。

【0960】

NMRデータは以下の通りであった。

【数68】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.91$ (m, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.02 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 169.9, 168.1, 167.6, 164.2, 154.9, 150.6, 133.1, 132.2, 131.0, 130.9, 130.4, 121.7, 116.9, 116.6, 82.7, 73.5, 54.7, 53.7, 50.5, 37.8, 36.6, 36.4, 29.1, 27.8, 23.8.$

10

【0961】

[実施例67]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

実施例68の調製で記載した操作に従い、表題化合物を調製した。

【0962】

NMRデータは以下の通りであった。

20

【数69】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.91-7.87$ (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.51 (d, 1H), 4.93-4.90 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.14-3.99 (m, 7H), 3.28-2.90 (m, 10H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.1, 167.6, 164.5, 153.1, 149.8, 133.9, 133.4, 130.7, 130.5, 121.7, 117.4, 117.1, 83.1, 56.1, 53.4, 51.6, 49.9, 48.9, 43.1, 41.6, 36.2, 27.8.$

30

【0963】

[実施例68]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(1, 1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

実施例4の調製方法に従い、N-メチルピペラジンをチオモルホリンに代えて、Larsso and Carlson (Acta Chemica Scan. 1994, 48, 522)により硫黄基をチオモルホリノ環に酸化すると、表題化合物が白色固体として得られた。

【0964】

NMRデータは以下の通りであった。

40

【数70】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.75$ (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.65 (d, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.63-4.60 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 7H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.14 (t, 4H), 3.07-2.80 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 169.9, 164.8, 153.1, 149.8, 145.5, 135.1, 133.6, 130.7, 127.5, 121.8, 82.9, 60.3, 56.1, 53.7, 51.8, 49.3, 48.4, 43.1, 42.7, 41.5, 36.3, 27.8, 21.5.$

【0965】

50

[実施例 69]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成
 実施例 37 に記載した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0966】

NMR データは以下の通りであった。

【数 71】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.88\text{--}7.83$ (m, 2H), $7.26\text{--}7.15$ (m, 5H), 7.01 (d, 2H), $4.74\text{--}4.67$ (m, 1H), $4.08\text{--}4.05$ (m, 1H), $3.91\text{--}3.80$ (m, 4H), $3.41\text{--}3.35$ (m, 1H), $3.24\text{--}3.00$ (m, 3H), $2.70\text{--}2.65$ (t, 4H), $2.06\text{--}2.04$ (m, 1H), $1.60\text{--}1.46$ (m, 12H).

10

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.5, 169.8, 153.4, 150.2, 133.5, 130.7, 130.5, 130.3, 121.6, 116.8, 116.5, 82.6, 62.2, 53.6, 49.6, 47.0, 46.4, 37.2, 29.8, 27.8, 27.3, 27.0, 24.1$.

【0967】

[実施例 70]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)-チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成
 方法 11 に記載した操作を用いて、実施例 66 の生成物から表題化合物を調製した。

20

【0968】

NMR データは以下の通りであった。

【数 72】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.90$ (m, 2H), $7.30\text{--}7.14$ (m, 5H), 7.02 (d, 2H), 5.83 (br s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), $3.28\text{--}3.02$ (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.13 (s, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 173.2, 169.2, 164.2, 163.9, 155.3, 150.6, 133.1, 132.0, 131.0, 130.9, 130.6, 122.0, 117.0, 116.7, 73.3, 54.6, 53.3, 50.5, 37.0, 36.7, 36.4, 29.0, 23.7$.

30

【0969】

[実施例 71]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(モルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

実施例 2 の調製方法に従い、ジメチルカルバミルクロリドを 4-モルホリンカルバミルクロリドに代えて、表題化合物を白色固体として得た。

【0970】

NMR データは以下の通りであった。

【数 73】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.91\text{--}7.87$ (m, 2H), $7.26\text{--}7.20$ (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.43 (d, 1H), $4.95\text{--}4.92$ (m, 1H), $4.62\text{--}4.60$ (m, 1H), $4.05\text{--}4.00$ (m, 2H), 3.74 (t, 4H), $3.66\text{--}3.52$ (m, 4H), $3.30\text{--}2.92$ (m, 6H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.1, 164.5, 150.4, 134.6, 132.7, 130.5, 122.0, 117.4, 117.1, 83.1, 66.5, 56.1, 53.4, 49.9, 49.0, 44.7, 44.0, 41.6, 36.2, 27.8$.

40

50

【0971】

[実施例72]

N-(4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成
 実施例2の調製に記載した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0972】

NMRデータは以下の通りであった。

【数74】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.89$ (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.25-7.13 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.24-3.01 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

10

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 170.4$, 169.9, 154.9, 152.7, 150.6, 134.6, 113.2, 130.2, 130.1, 121.7, 120.2, 82.7, 62.2, 53.6, 49.6, 37.2, 36.6, 36.3, 29.9, 27.8, 24.1.

【0973】

[実施例73]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例2の調製方法に従い、Larsson and Carlson (ActaChemica Scan. 1994, 48, 522)により硫黄基をチオモルホリノ環に酸化すると、表題化合物が得られた。

20

【0974】

NMRデータは以下の通りであった。

【数75】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.70$ (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.59 (d, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.82 (m, 8H), 2.37 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

30

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 170.3$, 165.0, 154.6, 150.5, 145.1, 135.2, 132.3, 130.4, 130.0, 127.2, 122.1, 69.5, 55.9, 53.1, 49.1, 48.5, 41.4, 36.3, 36.1, 35.9, 21.4.

【0975】

[実施例74]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan. 1994, 48, 522)により記載された操作に従い、実施例66の生成物から表題化合物を調製した。

40

【0976】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 7 6】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.88$ (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.17-3.03 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.11 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 169.8, 168.6, 166.0, 154.5, 150.8, 139.7, 133.0, 131.5, 131.4, 130.3, 122.0, 117.1, 116.8, 83.0, 68.0, 60.9, 59.3, 53.8, 37.4, 36.6, 36.4, 27.8, 18.9, 18.8$.

【0 9 7 7】

10

[実施例 7 5]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - (1, 1-ジオキソ-5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan.1994, 48, 522)により記載された操作に従い、実施例 1 1 の生成物から表題化合物を調製した。

【0 9 7 8】

NMR データは以下の通りであった。

【数 7 7】

20

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.75$ (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.03 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.22-3.04 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.26 (m, 9H), 1.09 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.3, 166.3, 150.8, 145.9, 132.8, 131.9, 130.3, 128.6, 122.0, 69.8, 68.0, 60.9, 59.4, 53.4, 37.4, 36.6, 36.4, 21.6, 21.5, 19.2, 18.6$.

【0 9 7 9】

[実施例 7 6]

N - (4-フルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

30

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 7 4 の生成物から表題化合物を調製した。

【0 9 8 0】

NMR データは以下の通りであった。

【数 7 8】

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 171.7, 167.9, 137.3, 164.5, 155.9, 150.4, 133.6, 131.8, 131.3, 131.2, 130.8, 121.9, 117.1, 116.8, 67.8, 60.9, 59.9, 53.8, 36.8, 36.6, 36.0, 19.1, 19.0$.

【0 9 8 1】

40

[実施例 7 7]

N - (ピリミジン-2-スルホニル) - L - プロリル-L-4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、調製例 B の生成物から表題化合物を調製した。

【0 9 8 2】

NMR データは以下の通りであった。

【数 7 9】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 8.45$ (br m, 2H), 8.22 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.80-4.74 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.89-2.76 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 3H), 1.60 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 190.0, 173.6, 171.0, 155.2, 153.9, 150.6, 133.2, 130.1, 121.9, 110.3, 62.0, 55.1, 48.2, 36.6, 36.6, 36.3, 30.2, 23.4$.

【0 9 8 3】

10

[実施例 7 8]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L - 4 - (4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例 4 の調製方法に従い、Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan. 1994, 48, 522) により硫黄基をチアモルホリノ環に酸化すると、表題化合物が得られた。

【0 9 8 4】

NMR データは以下の通りであった。

【数 8 0】

20

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.76$ (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 2.89 (m, 4H), 2.45 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.0, 164.8, 153.7, 150.5, 145.4, 135.3, 132.8, 130.7, 130.4, 127.5, 122.2, 82.9, 56.2, 54.6, 54.5, 53.6, 49.5, 48.6, 46.0, 44.2, 43.7, 41.6, 36.3, 27.9, 21.6$.

【0 9 8 5】

[実施例 7 9]

N - (4-フルオロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1-ジオキソ) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成 30

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 8 5 の生成物から表題化合物を調製した。

【0 9 8 6】

NMR データは以下の通りであった。

【数 8 1】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 4.98$, (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.25-3.02 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.68 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 171.7, 167.9, 166.3, 164.4, 157.0, 156.4, 150.5, 139.6, 134.0, 133.1, 131.3, 131.1, 130.9, 121.9, 117.2, 116.9, 64.1, 58.8, 53.7, 50.6, 36.9, 36.5, 35.6$.

40

【0 9 8 7】

[実施例 8 0]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (イソニペコトイルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例 4 の調製方法に従い、N-メチルピペラジンをピペラジンに代えて、表題化合物を白色固体として得た。

【0 9 8 8】

NMR データは以下の通りであった。

50

【数 8 2】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.70$ (d, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 4H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.22-2.98 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 6H), 1.50-1.45 (m, 13H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 177.3, 170.7, 169.8, 150.6, 144.3, 133.1, 130.1, 129.9, 127.9, 121.6, 110.8, 82.5, 62.2, 57.2, 53.7, 49.5, 44.9, 37.2, 29.7, 27.8, 25.7, 24.1, 21.4$.

【0 9 8 9】

10

[実施例 8 1]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例 8 2 の生成物を Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan. 1994, 48, 517-525) により酸化して、表題化合物を白色固体として得た。

【0 9 9 0】

NMR データは以下の通りであった。

【数 8 3】

20

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.69$ (d, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.13-4.04 (m, 5H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.21-3.00 (m, 7H), 2.41 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 12H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.7, 169.7, 149.8, 144.3, 134.4, 133.3, 130.6, 130.0, 127.9, 121.4, 82.7, 62.4, 54.0, 52.1, 49.7, 43.2, 37.6, 29.7, 28.1, 24.4, 21.7$.

【0 9 9 1】

[実施例 8 2]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成 30

実施例 4 の調製方法に従い、N-メチルピペラジンをチオモルホリンに代えて、表題化合物を白色固体として得た。

【0 9 9 2】

NMR データは以下の通りであった。

【数 8 4】

40

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.70$ (d, 2H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 4H), 3.37-3.32 (m, 1H), 3.22-2.99 (m, 3H), 2.67 (t, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 12H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 177.2, 170.7, 169.8, 153.5, 150.2, 144.3, 133.6, 132.9, 130.3, 129.9, 127.9, 121.5, 82.5, 62.4, 53.7, 49.5, 47.0, 46.4, 37.2, 29.6, 27.8, 27.3, 24.1, 21.4$.

【0 9 9 3】

[実施例 8 3]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例 2 の調製方法に従い、ジメチルカルバミルクロリドをピロリジンカルボニルクロリドに代えて、表題化合物を白色固体として得た。

50

【0994】

NMRデータは以下の通りであった。

【数85】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.71$ (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.53 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.24-2.98 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.03-1.88 (m, 5H), 1.75 (s, 1H), 1.52 (1.24 (m, 12H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.7, 169.8, 153.1, 150.4, 144.3, 133.1, 130.1, 129.9, 127.9, 121.6, 110.8, 99.8, 82.5, 62.2, 53.7, 49.5, 46.3, 37.2, 29.7, 27.8, 25.6, 24.8, 24.0, 21.4.$

10

【0995】

[実施例84]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-チアプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

実施例2の調製に記載した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【0996】

NMRデータは以下の通りであった。

【数86】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.87$ (m, 2H), 7.28-7.13 (m, 5H), 7.02 (d, 2H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.06 (d, 1H), 3.38-3.01 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 169.7, 167.8, 154.9, 150.7, 132.7, 130.9, 130.7, 130.4, 121.8, 117.1, 116.8, 82.9, 65.1, 53.9, 51.4, 36.8, 36.6, 36.4, 33.1, 27.9.$

20

【0997】

[実施例85]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1,1-ジオキソ)チアプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan.1994, 48, 517-525)の酸化操作に従い、実施例84の生成物から表題化合物を調製した。

【0998】

NMRデータは以下の通りであった。

【数87】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.90$ (m, 2H), 7.30-7.04 (m, 7H), 4.83-4.58 (m, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 1H), 3.09-2.85 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 173.1, 169.8, 168.0, 165.6, 154.9, 150.9, 132.6, 131.1, 131.0, 130.3, 122.3, 117.3, 117.0, 83.2, 62.8, 57.8, 53.9, 49.0, 36.8, 36.6, 36.4, 27.9.$

40

【0999】

[実施例86]

N-(2,5-ジクロロチオフェン-3-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

実施例2の調製に記載した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

50

【1000】

NMRデータは以下の通りであった。

【数88】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.14$ (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.42-3.17 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.17-2.04 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 2H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.2, 169.9, 154.9, 150.6, 133.4, 133.1, 131.2, 130.2, 127.9, 127.0, 121.7, 82.7, 62.2, 53.6, 49.3, 37.2, 36.6, 36.4, 30.1, 27.8, 24.2.$

10

【1001】

[実施例87]

N-(4-アセトアミドベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

実施例2の調製に記載した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1002】

NMRデータは以下の通りであった。

【数89】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 8.58$ (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.97-1.94 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 171.1, 169.9, 169.4, 155.0, 150.6, 143.3, 133.3, 130.2, 130.0, 128.9, 121.7, 119.4, 82.7, 62.2, 53.8, 49.6, 37.2, 36.6, 36.4, 29.9, 27.8, 24.4, 24.1.$

20

【1003】

[実施例88]

N-(4-tert-ブチルベンゼンスルホニル)-L-(1,1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

実施例73の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1004】

NMRデータは以下の通りであった。

【数90】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.81$ (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.81 (m, 4H), 1.55 (s, 9H), 1.37 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.0, 164.9, 158.2, 154.8, 150.6, 135.0, 132.6, 130.2, 127.4, 126.9, 122.2, 82.7, 56.1, 53.5, 49.7, 48.8, 41.5, 36.5, 36.3, 36.1, 35.2, 30.8, 27.8.$

40

【1005】

[実施例89]

N-(ピリジン-3-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカル

50

バミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 11 に記載した操作を用いて、実施例 56 の生成物から表題化合物を調製した。

【1006】

NMR データは以下の通りであった。

【数 91】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 8.95$ (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.38-3.22 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.92-1.66 (m, 4H).

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 174.2, 173.9, 160.6, 160.0, 156.9, 152.9, 152.0, 147.9, 139.1, 136.9, 135.7, 131.6, 126.5, 123.1, 63.1, 54.8, 50.4, 37.5, 36.8, 36.7, 32.2, 25.5$.

10

【1007】

[実施例 90]

N-(2-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan.1994, 48, 517-525)により、L-チアモルホリン-3-カルボン酸を調製した。方法 1 に記載した操作を用いて、N-(2-フルオロベンゼン-4-スルホニル)-L-チアモルホリン-3-カルボン酸を調製した。適切な出発物を用いて上述した操作に従い、表題化合物を調製した。

20

【1008】

NMR データは以下の通りであった。

【数 92】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.92$ (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.06 (m, 6H), 2.90 (m, 7H), 1.49 (d, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 169.9, 164.8, 160.3, 156.9, 154.9, 150.7, 136.6, 136.4, 132.7, 131.0, 130.3, 128.8, 126.4, 126.2, 125.1, 122.2, 118.1, 117.8, 82.7, 56.3, 56.7, 50.2, 49.5, 41.8, 36.5, 36.3, 27.8$.

30

【1009】

[実施例 91]

N-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan.1994, 48, 517-525)により、L-チアモルホリン-5-カルボン酸を調製した。方法 1 に記載した操作を用いて、N-(3-フルオロベンゼン-4-スルホニル)-L-チアモルホリン-5-カルボン酸を調製した。適切な出発物を用いて上述した操作に従い、表題化合物を調製した。

40

【1010】

NMR データは以下の通りであった。

【数 9 3】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.66$ (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (m, 6H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.0, 164.5, 164.4, 161.0, 154.9, 150.6, 140.3, 140.2, 132.5, 131.9, 131.8, 130.2, 123.2, 123.1, 122.2, 121.4, 121.2, 115.0, 114.7, 82.9, 56.1, 53.4, 49.9, 49.1, 41.7, 36.5, 36.3, 36.0, 27.8$.

10

【1 0 1 1】

[実施例 9 2]

N- (2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t - ブチルエステルの合成

Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan.1994, 48, 517-525)により、L-チアモルホリン-5-カルボン酸を調製した。方法1に記載した操作を用いて、N- (2, 4-ジフルオロベンゼン-4-スルホニル) - L - チアモルホリン-5-カルボン酸を調製した。適切な出発物を用いて上述した操作に従い、表題化合物を調製した。

【1 0 1 2】

20

NMR データは以下の通りであった。

【数 9 4】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.93$ (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 6.53 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.21 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.97 (m, 5H), 1.43 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.0, 164.6, 154.9, 150.7, 132.6, 132.6, 130.3, 122.6, 122.1, 112.6, 112.3, 107.0, 106.7, 106.3, 82.8, 56.3, 53.5, 50.5, 49.8, 42.0, 36.5, 36.3, 27.8$.

【1 0 1 3】

[実施例 9 3]

30

N- (4-アセトアミドベンゼンスルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法11に記載した操作を用いて、実施例87の生成物から表題化合物を調製した。

【1 0 1 4】

NMR データは以下の通りであった。

【数 9 5】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 8.05$ (d, 1H), 7.78 (m, 4H), 7.26 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.30-3.05 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.81-1.51 (m, 4H).

40

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 174.3, 174.2, 172.3, 156.9, 152.0, 144.9, 135.5, 132.4, 131.6, 130.2, 122.9, 120.7, 63.2, 54.7, 50.6, 37.5, 36.8, 36.7, 31.7, 25.4, 24.0$.

【1 0 1 5】

[実施例 9 4]

N- (4-トリフルオロメトキシベンゼンスルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法11に記載した操作を用いて、実施例72の生成物から表題化合物を調製した。

【1 0 1 6】

50

NMRデータは以下の通りであった。

【数 9 6】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 7.93$ (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.28-3.11 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.85-1.69 (m, 3H), 1.59 (m, 1H).

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 174.2, 174.1, 157.0, 153.9, 152.0, 137.3, 135.6, 131.7, 131.5, 123.0, 122.5, 121.8, 63.1, 54.7, 50.6, 37.4, 36.8, 36.6, 31.9, 25.4$.

10

【1 0 1 7】

[実施例 9 5]

N - (4 - フルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルの合成

実施例 2 に記載した操作を用いて、および適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 0 1 8】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 9 7】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.90$ (m, 2H), 7.22 (m, 4H), 7.00 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.15-2.99 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.26-1.16 (m, 12H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.4, 168.2, 167.5, 164.1, 154.9, 150.7, 132.8, 132.2, 132.1, 131.0, 130.8, 130.3, 121.8, 116.9, 116.6, 73.5, 69.6, 54.6, 53.2, 50.5, 37.6, 36.6, 36.3, 29.1, 23.8, 21.6, 21.5$.

20

【1 0 1 9】

[実施例 9 6]

N - (4 - シアノベンゼンスルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 5 8 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 0 2 0】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 9 8】

^1H NMR (CD_3OD): $\delta = 8.14$ (d, 1H), 7.94-7.89 (m, 4H), 7.29 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 4.70-4.66 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.87-1.72 (m, 3H), 1.70-1.61 (m, 1H).

^{13}C NMR (CD_3OD): $\delta = 174.2, 173.9, 157.0, 152.0, 142.9, 135.7, 134.5, 131.7, 129.7, 123.0, 118.6, 111.8, 63.0, 54.7, 50.5, 37.4, 36.8, 36.7, 32.0, 25.4$.

40

【1 0 2 1】

[実施例 9 7]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - (3, 3 - ジメチル) プロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルの合成
実施例 9 8 の調製に記載した操作を用いて、表題化合物を調製した。

50

【 1 0 2 2 】

NMR データは以下の通りであった。

【 数 9 9 】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.76$ (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (d, 0.5H), 6.08 (d, 0.5H), 4.86 (ddd, 0.5H), 4.77 (q, 0.5H), 3.61 -3.47 (m, 2H), 3.27-3.02 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.45 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 1.75-1.68 (m, 0.5H), 1.61-1.51 (m, 0.5H), 1.45 (s, 4.5H), 1.40 (s, 4.5H), 1.48-1.25 (m, 3H); 0.95 (s, 1.5H), 0.80 (s, 1.5H); 0.61 (s, 1.5H).

10

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.4, 170.1, 170.0, 169.6, 155.0, 154.9, 150.7, 150.6, 144.3, 144.2, 133.4, 133.1, 132.8, 132.6, 130.7, 130.2, 129.9, 129.8, 128.0, 121.8, 121.7, 82.6, 82.2, 71.5, 71.2, 53.6, 52.7, 47.3, 47.2, 42.7, 42.5, 38.2, 38.1, 37.7, 37.5, 36.6, 36.3, 27.8, 27.8, 27.2, 23.4, 23.2, 21.5.$

【 1 0 2 3 】

[実施例 9 8]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - (3 , 3 - ジメチル) プロリル - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
方法 1 に記載した操作を用いて、3 , 3 - ジメチルプロリン (Sharma and Lubell, J. Org. Chem. 1996, 61, 202-209 参照) を N - トシル化した。次いで実施例 2 の調製に記載した操作に従い、表題化合物を調製した。

20

【 1 0 2 4 】

NMR データは以下の通りであった。

【 数 1 0 0 】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.76$ (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (d, 0.5H), 6.89 (d, 0.5H), 5.06 (sept., 0.5H), 4.96 (sept., 0.5H), 4.98-4.83 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.31-3.03 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.45 (s, 1.5H), 2.43 (s, 1.5H), 1.75-1.66 (m, 0.5), 1.62-1.52 (m, 0.5H), 1.34-1.22 (m, 3H), 1.27 (s, 1.5H), 1.25 (s, 1.5H), 1.22 (s, 1.5H), 1.20 (s, 1.5H), 0.95 (s, 1.5H), 0.78 (s, 1.5H), 0.60 (s, 1.5H), 0.57 (s, 1.5H).

30

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.8, 170.6, 170.0, 169.7, 154.9, 150.8, 150.6, 144.4, 144.2, 133.2, 132.5, 132.5, 130.7, 130.2, 129.9, 129.8, 128.0, 122.0, 121.8, 71.5, 17.2, 69.5, 69.3, 53.0, 52.2, 47.3, 47.2, 42.8, 42.5, 38.2, 38.1, 37.6, 37.2, 36.6, 36.3, 27.1, 23.4, 23.2, 21.6, 21.6, 21.5, 21.5.$

40

【 1 0 2 5 】

上記した方法により調製された他の化合物は、実施例 9 9 ~ 1 3 7 に記載した化合物を含む。加えて、実施例 1 0 1、1 0 9、1 1 1、1 1 7、1 3 2 および 1 3 7 は以下の通りに例示される。

【 1 0 2 6 】

[実施例 1 0 1]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - プロリル - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) - L - フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
実施例 2 の調製で概説した操作に従い、表題化合物を調製した。

50

【 1 0 2 7 】

NMR データは以下の通りであった。

【 数 1 0 1 】

^1H NMR (CD_3) $_2\text{SO}$: $\delta = 8.28$ (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 4.86 (sept, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.09 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.63 (m, 3H), 1.51 (m, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.16 (d, 3H), 1.11 (d, 3H).

^{13}C NMR (CD_3) $_2\text{SO}$: $\delta = 171.3, 170.8, 154.2, 150.2, 143.7, 134.1, 130.2, 130, 127.6, 121.6, 68.2, 61.2, 53.5, 49, 36.3, 36.1, 35.7, 30.5, 23.8, 21.4, 21.4, 21.$

10

【 1 0 2 8 】

[実施例 1 0 9]

N - (ベンジルスルホニル) - L - (5, 5 - ジメチル) チアプロリル - L - (4 - N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 1 1 1 の生成物から表題化合物を調製した。

【 1 0 2 9 】

物理的データは以下の通りであった。

【 数 1 0 2 】

20

MS (FAB) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 550.

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$ としての計算値 : C, 54.62; H, 5.68; N 7.64.

実測値 : C 54.51; H 5.60; N 7.63.

【 1 0 3 0 】

[実施例 1 1 1]

N - (ベンジルスルホニル) - L - (5, 5 - ジメチル) チアプロリル - L - (4 - N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t - ブチルエステルの合成

実施例 2 の調製で概説した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

30

【 1 0 3 1 】

物理的データは以下の通りであった。

【 数 1 0 3 】

MS [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 550.

$\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$ としての計算値 : C, 57.52; H, 6.45; N, 6.94.

実測値 : C, 57.32; H, 6.52; N, 6.81.

【 1 0 3 2 】

40

[実施例 1 1 7]

N - (メチル - ピラゾール - 4 - スルホニル) - L - プロリル - L - (4 - N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t - ブチルエステルの合成

実施例 5 6 の調製方法に従い、N - メチル - ピラゾールスルホニルクロリド (Dickson の米国特許第 3, 6 6 5, 0 0 9 号 (1 9 7 2 年 5 月 2 3 日) 参照) に代えて、表題化合物が得られた。

【 1 0 3 3 】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 0 4】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.83$ (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.7, 169.9, 154.9, 150.6, 138.9, 133.2, 132.5, 130.2, 121.7, 117.9, 82.6, 62.4, 53.7, 49.7, 39.6, 37.7, 36.6, 36.4, 29.9, 27.9, 24.2.

【1 0 3 4】

10

[実施例 1 3 2]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例 4 および 1 4 の調製方法に従い、N-メチルピペラジンをチアモルホリンに代えて、表題化合物を得た。

【1 0 3 5】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 0 5】

20

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.87$ -7.82 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 5H), 7.01 (d, 2H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 5H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.23-3.01 (m, 7H), 2.05-2.03 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 12H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 170.4$, 169.8, 153.0, 149.7, 134.2, 130.6, 130.5, 121.3, 116.8, 116.5, 82.6, 62.1, 53.6, 51.8, 49.5, 43.1, 42.7, 37.2, 29.7, 27.8, 24.2.

【1 0 3 6】

[実施例 1 3 7]

N-(メチル-ピラゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-(4-N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成 30

実施例 1 1 7 の調製に記載した操作に従い、表題化合物を調製した。

【1 0 3 7】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 0 6】

40

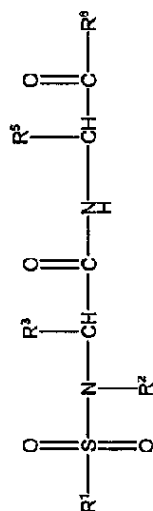
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.80-4.73 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.66-1.48 (m, 3H), 1.23 (d, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.8, 170.5, 154.9, 150.6, 138.9, 132.9, 32.5, 130.2, 121.7, 117.8, 69.5, 62.3, 53.2, 49.7, 39.6, 37.1, 36.6, 36.3, 29.9, 24.1, 21.6, 21.5.

【1 0 3 8】

【表 10 - 1】

表 10



R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	実施例番号
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-O-n-ブチル	99
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-O-シクロペンチル	100
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂	101
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(ピペリジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃	102
φ-CH ₂ -	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[1-メチルピペリジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃	103
φ-CH ₂ -	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH	104

【表 10-2】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	実施例番号
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[(1-Boc-4-フェニルピペリジン-4-イル)- C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃	105
1-メチル イミダゾール- 4-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	106
p-NH ₂ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	107
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	108
φ-CH ₂ -	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン- 4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH	109
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -NH-CH ₂ - (L-ピロリジンル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH	110
φ-CH ₂ -	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン- 4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	111

【表 10-3】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	実施例番号
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-NH-アダマンチル	112
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-NHCH ₂ C(O)OH	113
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NS(O) ₂ O-]ベンジル-	-OCH ₃	114
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -NH-CH ₂ - (L-ピペラジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	115
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ - (Cbz)NHCH ₂ - [L-4-N-(Cbz)- ピペラジニル]		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	116
1-メチル ピペラジニル-4-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	117
3-ピリジル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH	118
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(1-Boc-ピペラジニル-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃	119

【表 10-4】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	実施例番号
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃	120
p-CH ₃ -φ-	-CH ₃	H	p-[(チオモルホリン-4-イルスルホニ- C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	121
p-CH ₃ -φ-	-CH ₃	H	p[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH	122
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	2,4-ジオキソ-5-ヒドロ フラン-3-イル(3,4-エノール)	123
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH	124
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(1-Boc-ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	125
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃	126
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-アセチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃	127
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃	128
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		3-ニトロ-4-[(モルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH	129

【表 10-5】

R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	実施例番号
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(1-Boc-ピペラジン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH	130
p-CH ₃ -φ-	-CH ₃	-C(CH ₃) ₂	p-[4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	131
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル)- C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	132
p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	133
p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ - (L-1,1-ジオキソチオモルホリン -3-イル)		p-[(モルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH	134
1-メチル ピラゾール-4-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	135
モルホリン-4-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃	136
1-メチル ピラゾール-4-イル	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂	137

上述した方法により調製されたさらなる化合物には以下が含まれる。

【1044】

[実施例138]

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

冷却(0℃)したクロロスルホン酸にN-メチルピラゾールを加えることにより、N-メチルピラゾールスルホニルクロリドを調製した。反応混合物を室温に加温し、次いでN₂気流下で100℃に終夜加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、0℃に冷却した。この溶液に塩化チオニル(2.5当量)を加え、反応物を室温で30分間攪拌し、次いで70℃に2時間加温した。反応物を室温に冷却し、次いで氷浴中で冷却した。水および氷を反応混合物にゆっくり加えると、白色固体が沈殿し、これを濾取した。所望の塩化スルホニルを冷水およびヘキサンで洗浄した。

10

【1045】

次いで実施例2の調製において概説した操作に従い、適切な出発物に代えることにより、表題化合物を調製した。融点:169~170℃。

【1046】

[実施例139]

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

20

方法11に記載した操作を用いて、実施例138の生成物から表題化合物を調製した。

【1047】

NMRデータは以下の通りであった。

【数107】

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.94 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.25 (d, 2H, J=8.8Hz); 7.0 (d, 2H, J=8.8Hz); 5.15 (br s, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.54 (d, 1H, J=9.8Hz); 4.39 (d, 1H, J=9.3Hz); 3.93 (s, 3H); 3.88 (s, 1H); 3.23-3.02 (m, 2H); 3.07 (s, 3H); 2.98 (s, 3H); 1.27 (s, 3H); 1.14 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃): 173.86, 169.05, 155.23, 150.47, 139.21, 133.59, 133.15, 130.53, 121.84, 117.57, 73.58, 54.71, 53.75, 50.42, 39.60, 37.18, 36.60, 36.36, 35.11, 28.97, 23.95.

30

【1048】

[実施例140]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(1,4-ジオキサ-8-アザースピロ[4.5]デカン-8-イル)カルボニルオキシ)フェニルアラニンエチルエステルの合成

実施例4で概説した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1049】

物理的データは以下の通りであった。

40

【数108】

MS (+ESI): 630 [M+H]⁺

元素分析: C₃₁H₃₉N₃O₉S · 0.2 CH₂Cl₂ の計算値 C, 57.94; H, 6.14; N, 6.50.

実測値: C, 57.73; H, 5.90; N, 6.47.

【1050】

[実施例141]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(1,4-ジオキサ-8-アザースピロ[4.5]デカン-8-イル)カルボニルオキシ)フェニルアラニ

50

ンの合成

方法5に記載した操作を用いて、しかしながら溶媒としてメタノールを用い、反応を25℃で24時間行うことにより、実施例140の生成物を加水分解した。次いで溶媒を蒸発させ、残渣をH₂Oに溶解し、塩化メチレンで洗浄し、凍結乾燥させると、表題化合物が得られた。

【1051】

物理的データは以下の通りであった。

【数109】

MS (+ESI): 619 [M+H]⁺.

元素分析: C₂₉H₃₅N₃O₉SLi · 1.5 H₂O の計算値 C, 53.37; H, 6.02; N, 6.44.

10

実測値: C, 53.40; H, 5.58; N, 6.48.

【1052】

[実施例142]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-アセチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法5に記載した操作を用いて、しかしながら溶媒としてメタノールを用い、反応を25℃で24時間行うことにより、実施例127の生成物を加水分解した。次いで溶媒を蒸発させ、残渣をH₂Oに溶解し、塩化メチレンで洗浄し、凍結乾燥させると、表題化合物が得られた。

20

【1053】

物理的データは以下の通りであった。

【数110】

MS (+ESI): 587 [M+H]⁺.

元素分析: C₂₈H₃₃N₄O₈SLi · 3H₂O の計算値 C, 52.01; H, 6.08; N, 8.66.

実測値: C, 52.03; H, 5.36; N, 8.04.

【1054】

30

[実施例143]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-メタンスルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

実施例142に記載した操作を用いて、実施例128の生成物を加水分解した。

【1055】

物理的データは以下の通りであった。

【数111】

MS (+ESI): 623 [M+H]⁺.

元素分析: C₂₇H₃₃N₄O₉S₂Li · 2H₂O の計算値 C, 48.79; H, 5.61; N, 8.43.

40

実測値: C, 48.66; H, 5.14; N, 8.04.

【1056】

[実施例144]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-フェニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

実施例4で概説した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物のエチルエステルを調製した。次いで実施例142に記載した操作を用いて、エチルエステルを加水分解した。

【1057】

50

物理的データは以下の通りであった。

【数 1 1 2】

MS (-ESI): 619 [M-H]⁻.

元素分析: C₃₂H₃₆N₄O₇SLi · 2H₂O の計算値 C, 58.00; H, 5.93; N, 8.45.

実測値: C, 57.65; H, 5.49; N, 8.13.

【1 0 5 8】

[実施例 1 4 5]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成 10

実施例 1 2 5 の生成物 (0.7 g, 1 mmol) を塩化メチレン (9 mL) に溶解した。溶液を 0 °C に冷却し、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、得られた透明溶液を 4 時間攪拌した。次いで反応溶液をさらに塩化メチレン (50 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (3 × 50 mL) で洗浄し、乾燥 (K₂CO₃) させ、溶媒を蒸発させると白色固体 (0.465 g) が得られた。この物質をフラッシュクロマトグラフィー (9:1 の CH₂Cl₂:EtOH) にかけると透明油が得られ、これをヘキサンで数回洗浄すると、白色固体 (0.289 g, 48%) が得られた。

【1 0 5 9】

物理的データは以下の通りであった。

20

【数 1 1 3】

MS (+ESI): 601.7 [M+1]⁺.

元素分析: C₃₀H₄₀N₄O₇S · 0.25 CH₂Cl₂ の計算値 C, 58.42; H, 6.56; N, 9.01.

実測値: C, 58.79; H, 6.51; N, 8.74.

【1 0 6 0】

[実施例 1 4 6]

2-(サッカリン-2-イル)プロピオニル-L-4-(4'-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成 30

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 4 6 の生成物から表題化合物を調製した。融点 = 117 ~ 122 °C (発泡と共に)。

【1 0 6 1】

物理的データは以下の通りであった。

【数 1 1 4】

元素分析: C₂₅H₂₈N₄O₈S · 1.5 H₂O の計算値 C, 52.53; H, 5.47; N, 9.80.

実測値: C, 52.26; H, 5.36; N, 9.23.

【1 0 6 2】

40

[実施例 1 4 7]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-メタンスルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

実施例 1 2 8 で概説した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 0 6 3】

物理的データは以下の通りであった。

【数 1 1 5】

MS (+ESI): 696 [M+NH₄]⁺.元素分析: C₃₁H₄₂N₄O₉S₂ · 0.5 CH₂Cl₂ の計算値 C, 51.62; H, 6.00; N, 7.76.

実測値: C, 51.55; H, 6.21; N, 7.60.

【1 0 6 4】

[実施例 1 4 8]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン(N'-tert-ブトキシカルボニル-2-アミノ-2-メチルプロピル)エステルの合成 10

(BOC)₂O (96 mg, 0.44 mmol) を、ピリジン (50 μL) を含む、実施例 9 からの生成物 (200 mg, 0.4 mmol)、N-Boc-2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (965 mg, 0.5 mmol) および触媒量の DMA P の THF (92 mL) 溶液に加えた。混合物をアルゴン下室温で 48 時間攪拌した。混合物を 1 N の HCl に注ぎ入れ、酢酸エチルで抽出した。有機相を洗浄 (1 N の HCl) し、乾燥 (MgSO₄) させ、溶媒を減圧下に除去した。フラッシュクロマトグラフィー (EtOAc:ヘキサン 2:1) により残渣を精製すると、所望の化合物が非結晶性白色発泡体として得られた (150 mg, 55%)。

【1 0 6 5】

20

物理的データは以下の通りであった。

【数 1 1 6】

MS: [M+H]⁺ at 675.**MS (+ESI): [M+NH₄]⁺ at 692 (100%).**

【1 0 6 6】

[実施例 1 4 9]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン 2-(モルホリン-4-イル)エチルエステルの合成 30

実施例 1 4 8 で概説した操作に従い、N-Boc-2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを 2-モルホリノエタノールに代えて、表題化合物を調製した。

【1 0 6 7】

物理的データは以下の通りであった。

【数 1 1 7】

元素分析: C₃₀H₄₀N₄O₈S · 0.5 H₂O の計算値 C, 57.58; H, 6.60; N, 8.95.

実測値: C, 57.26; H, 6.29; N, 8.82.

【1 0 6 8】

[実施例 1 5 0]

40

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-アセチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

実施例 1 2 7 で概説した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 0 6 9】

物理的データは以下の通りであった。

【数 1 1 8】

MS (+ESI): 660.4 [M+NH₄]⁺.元素分析: C₃₂N₄N₄O₈S · 0.15 CH₂Cl₂ の計算値 C, 58.91; H, 6.50; N, 8.55.

実測値: C, 58.64; H, 6.36; N, 8.40.

【1 0 7 0】

[実施例 1 5 1]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-ヒドロキシピペリジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成 10

実施例 4 で概説した操作に従い、N-メチルピペラジンを 4-ピペリジノールに代えて、表題化合物を調製した。

【1 0 7 1】

物理的データは以下の通りであった。

【数 1 1 9】

元素分析: C₃₁H₄₁N₃O₈S · 0.6 H₂O · 0.22 EtOAc の計算値 C, 59.28; H, 6.86; N, 6.51

実測値: C, 58.92; H, 6.37; N, 6.47.

【1 0 7 2】

[実施例 1 5 2]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(2'-(モルホリン-4'-イル)エチル)カルバミルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成 20

実施例 4 で概説した操作に従い、N-メチルピペラジンを 4-(2-アミノエチル)モルホリンに代えて、表題化合物を調製した。

【1 0 7 3】

物理的データは以下の通りであった。

【数 1 2 0】

元素分析: C₃₂H₄₄N₄O₈S · 0.25 H₂O の計算値 C, 59.20; H, 6.91; N, 8.63 30

実測値: C, 59.01; H, 6.54; N, 8.38.

【1 0 7 4】

[実施例 1 5 3]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(1,4-ジオキサ-8-アザースピロ[4.5]デカン-8-イル)カルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

実施例 4 で概説した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 0 7 5】

物理的データは以下の通りであった。 40

【数 1 2 1】

MS (-ESI): 656 [M-H]⁻.元素分析: C₃₃H₄₃N₃O₉S · 0.1 CH₂Cl₂ の計算値 C, 59.67; H, 6.54; N, 6.31.

実測値: C, 59.83; H, 6.63; N, 6.66.

【1 0 7 6】

[実施例 1 5 4]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(2'-ヒドロキシ 50

シエチル) -N-メチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例 4 で概説した操作に従い、N-メチルピペラジンを 2-(メチルアミノ)エタノールに代えて、表題化合物を調製した。

【1077】

物理的データは以下の通りであった。

【数122】

元素分析: $C_{29}H_{39}N_3O_8S \cdot 0.5 H_2O$ の計算値 C, 58.18; H, 6.73; N, 7.02.

実測値: C, 57.95; H, 6.5; N, 6.9.

10

【1078】

[実施例 155]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-ホルミルオキシピペリジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

実施例 151 の生成物をギ酸で終夜攪拌しながら処置することにより表題化合物を調製した。過剰なギ酸を除去した後、表題化合物が白色発泡体 (130 mg、94%) として得られた。

【1079】

NMR データは以下の通りであった。

20

【数123】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.8 (s, 1H); 8.23 (s, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.23 (d, 2H); 7.02 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.6-3.8 (br, 2H); 3.4 (br s, 1H); 3.25 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); 2.95 (m, 1H); 2.35 (s, 3H); 1.95 (m, 2H); 1.56-1.75 (m, 5H); 1.4 (m, 1H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2950, 1720, 1680, 1510, 1430, 1325, 1250, 1150, 1010, 650, 75, 540.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 605 (100 [M+NH $_4$] $^+$).

30

元素分析: $C_{28}H_{33}N_3O_9S \cdot 0.66 H_2O$ の計算値 C, 56.09; H, 5.77; N, 7.01.

実測値: C, 56.14; H, 5.83; N, 6.78.

【1080】

[実施例 156]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-ヒドロキシピペリジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 4 で概説した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。融点 = 64 ~ 67 °C (発泡と共に)。

40

【1081】

物理的データは以下の通りであった。

【数124】

元素分析: $C_{30}H_{39}N_3O_8S \cdot 0.75 H_2O \cdot 0.1 EtOAc$ の計算値 C, 58.51; H, 6.67; N, 6.73.

実測値: C, 58.55; H, 6.09; N, 6.78.

【1082】

[実施例 157]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチル

50

エステル合成

T o s - P r o - T y r - t - プチルエステルをクロロギ酸 4 - ニトロフェニルと処理し、続いて N - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン (トリエチルアミン、塩化メチレン、0 ° C に冷却し、次いで室温で終夜攪拌した) を加えることにより、カーボネートを調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、9 5 : 5 の E t O A c : E t O H) により粗製の生成物を精製すると、白色固体が得られた。融点 : 1 5 8 ~ 1 6 0 ° C (0 . 3 8 7 g 、 5 8 %) 。

【 1 0 8 3 】

N M R データは以下の通りであった。

【 数 1 2 5 】

10

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.15 (d, 1H, J=7.90 Hz); 7.70(d, 2H, J=6.59 Hz); 7.40 (d, 2H, J=7.90 Hz); 7.23(d, 2H, J=8.56 Hz); 7.00 (d, 2H, J=8.56 Hz); 4.42 (m, 1H); 4.38 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 3.51 (m, 4H); 3.34 (m, 3H); 3.09 (m, 1H); 2.99 (m, 2H); 2.43 (m, 6H); 2.39 (s, 3H); 1.59 (m, 3H); 1.39 (m, 1H); 1.35 (s, 9H).

IR (KBr, cm⁻¹) 3505, 3400, 2990, 2930, 2890, 1730, 1700, 1670, 1510, 1430, 1350, 1220, 1200, 1160, 670, 590, 545.

MS ((-)ESI, m/z (%)) 643 (98 [M-NH₄]).

20

元素分析 : C₃₂H₄₄N₄O₈S の計算値 C, 59.61; H, 6.88; N, 8.69.

実測値 : C, 59.06; H, 6.95; N, 8.43.

【 1 0 8 4 】

[実施例 1 5 8]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (N - (2 ' - ホルミルオキシエチル) - N - メチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

実施例 1 5 4 の生成物をギ酸で終夜攪拌しながら処置することにより表題化合物を調製した。過剰なギ酸を除去した後、表題化合物が白色発泡体 (1 1 0 m g 、 7 7 %) として得られた。

30

【 1 0 8 5 】

N M R データは以下の通りであった。

【 数 1 2 6 】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.8 (s, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.40 (d, 2H); 7.22 (d, 2H); 6.98 (dd, 2H); 4.47 (m, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.27 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 2.85-3.15 (重複の m, 7H); 2.40 (s, 3H); 1.55 (m, 3H); 1.40 (m, 1H).

IR (KBr, cm⁻¹) 3420, 2910, 1725, 1510, 1400, 1340, 1270, 1150, 675, 590, 550.

40

MS ((+)ESI, m/z (%)) 579 (100 [M+NH₄]⁺).

元素分析 : C₂₆H₃₁N₃O₉S.0.66H₂O の計算値 C, 54.45; H, 5.68; N, 7.33

実測値 : C, 54.41; H, 5.60; N, 7.24.

【 1 0 8 6 】

[実施例 1 5 9]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (N - (2 ' - ヒドロキシエチル) - N - メチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

50

実施例 4 で概説した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。融点：49～52℃。

【1087】

物理的データは以下の通りであった。

【数127】

元素分析： $C_{28}H_{37}N_3O_8S \cdot 0.5 H_2O$ の計算値 C, 57.52; H, 6.55; N, 7.19.

実測値：C, 57.56; H, 6.38; N, 7.14.

【1088】

10

[実施例160]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリン-4-(N-(メトキシカルボニルメチル)カルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

Tos-Pro-Tyr-tert-ブチルエステルをクロロギ酸4-ニトロフェニルと処理し、続いてグリシンメチルエステル(トリエチルアミン、塩化メチレン、0℃に冷却し、次いで室温で終夜攪拌した)を加えることにより、カーボネートを調製した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、3:2のEtOAc:ヘキサン)により粗製の生成物を精製すると、白色発泡体を得られた(0.640g、35%)。

【1089】

NMRデータは以下の通りであった。

20

【数128】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.15 (d, 1H, J=8.12 Hz); 8.12 (d, 2H, J=6.15 Hz); 7.73 (d, 2H, J=8.34 Hz); 7.40 (d, 2H, J=7.90 Hz); 7.24 (d, 2H, J=8.56 Hz); 6.98 (d, 2H, J=8.34 Hz); 4.25 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.83 (d, 2H, J=6.15 Hz); 3.64 (s, 3H); 3.32 (m, 1H); 3.02 (m, 3H); 2.39 (s, 3H); 1.56 (m, 3H); 1.41 (m, 1H); 1.35 (s, 9H).

IR (KBr, CM^{-1}) 3400, 2990, 1745, 1680, 1500, 1370, 1350, 1200, 1160, 670, 600.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 621 (100[M+NH $_4$] $^{+}$).

元素分析： $C_{29}H_{37}N_3O_9S$ の計算値 c, 57.70; H, 6.18; N, 6.96.

実測値：C, 57.63; H, 6.11; N, 6.74.

30

【1090】

[実施例161]

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリン-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例138で概説した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1091】

NMRデータは以下の通りであった。

40

【数 1 2 9】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.91 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.21 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.03 (m, 3H); 5.03 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.18-3.01 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24 (m, 6H), 1.17 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.43, 166.31, 154.92, 150.68, 132.91, 132.88, 130.34, 121.78, 117.69, 73.76, 69.61, 54.79, 53.2, 50.52, 39.61, 37.62, 36.58, 36.35, 28.96, 24.02, 21.57, 21.49.

10

【1 0 9 2】

[実施例 1 6 2]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-メトキシピペリジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 1 5 6 で概説した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 0 9 3】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 3 0】

^1H NMR (DSMO-d_6 , 400 MHz) δ 8.10 (d, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.41 (d, 2H); 7.24 (d, 2H); 7.02 (d, 2H); 4.92 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.8 (br s, 1H); 3.65 (br s, 1H); 3.40 (m, 2H); 3.25 (s, 3H); 2.95-3.15 (重複する m, 5H); 2.40 (s, 3H); 1.85 (br, 2H); 1.4-1.6 (m, 6H); 1.18 (d, 3H); 1.12 (d, 3H).

20

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2950, 1720, 1520, 1425, 1340, 1210, 1160, 1100, 625, 590, 540.

MS ((+) ESI, m/z (%)) 633 [$\text{M}+\text{NH}$] $^+$.

【1 0 9 4】

[実施例 1 6 3]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-メトキシピペリジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

30

方法 5 に記載した操作を用いて、実施例 1 6 2 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 0 9 5】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 3 1】

^1H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 12.8 (s, 1H); 8.10 (d, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.41 (d, 2H); 7.24 (d, 2H); 7.02 (d, 2H); 4.45 (m, 1H); 4.10 (m, 1H); 3.8 (br s, 1H); 3.65 (br s, 1H); 3.40 (m, 2H); 3.25 (s, 3H); 2.95-3.15 (重複する m, 5H); 2.40 (s, 3H); 1.85 (br, 2H); 1.4-1.6 (m, 6H).

40

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2950, 1720, 1520, 1425, 1340, 1210, 1160, 1100, 625, 590, 540.

MS ((-) ESI, m/z (%)) 572 (100 [M-H]).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8\text{S} \cdot 0.33\text{EtOAc} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ の計算値 C, 56.73; H, 6.44; N, 6.77.

実測値: C, 56.96; H, 6.01; N, 6.76.

【1 0 9 6】

[実施例 1 6 4]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-オキソプロリル-L-4-(N, N-ジ

50

メチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

ジクロロメタン (7 mL) を -60°C (クロロホルム/ドライアイス浴) に冷却した。塩化オキサリル (0.15 mL) を加えた。実施例 165 からの生成物 (870 mg) および乾燥 DMSO (0.26 mL) をジクロロメタン (8 mL) に溶解し、上記溶液にゆっくり加えた。反応物を乾燥条件下に -60°C で 30 分間攪拌した。トリエチルアミン (1.05 mL) を加えた。5 分後、ドライアイス浴を除去した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空下に蒸発させた。酢酸エチル (30 mL) を残渣に加えた。混合物をクエン酸溶液 (5%、 $2 \times 30\text{ mL}$) および飽和 NaHCO_3 溶液 ($2 \times 30\text{ mL}$) で、最後にブラインで洗浄した。溶液を MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を真空下に蒸発させ、シリカゲルカラム上で残渣をフラッシュすると、所望の生成物 440 mg が得られた。融点: $78 \sim 80^{\circ}\text{C}$ 。 10

【1097】

[実施例 165]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-トランス-4-ヒドロキシプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-トランス-4-ヒドロキシプロリル-L-4-(ヒドロキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル (1.60 g) および塩化ジメチルカルバミル (0.30 mL) を、氷浴中 0°C で DMF に溶解した。炭酸カリウム粉 (2.03 g) を溶液に加えた。氷浴を 5 分後に除去した。反応物を室温で 6 時間攪拌した。固体を濾過した。酢酸エチル (40 mL) を溶液に加えた。溶液をクエン酸溶液 (5%、40 mL) で 2 回、飽和 NaHCO_3 溶液 (40 mL) で 1 回洗浄した。次いで溶液をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を真空下に蒸発させると、表題化合物 1.07 g が得られた。融点: $170 \sim 172^{\circ}\text{C}$ 。 20

【1098】

[実施例 166]

N-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

N-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(ヒドロキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル (700 mg) および塩化ジメチルカルバミル (0.2 mL) を、氷浴中 0°C で DMF (15 mL) に溶解した。炭酸カリウム粉 (1.375 g) を溶液に加えた。氷浴を 5 分後に除去した。反応物を室温で 6 時間攪拌した。固体を濾過した。酢酸エチル (20 mL) を溶液に加えた。溶液をクエン酸溶液 (5%、30 mL、2 回) および飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄した。次いで溶液をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を真空下に蒸発させると、表題化合物 890 mg が得られた。融点: $107 \sim 109^{\circ}\text{C}$ 。 30

【1099】

[実施例 167]

N-(モルホリノスルホニル)-L-プロリル-L-(4-N,N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成 40

Cheeseright et al., J. Chem. Soc. PerkinTrans. 1, 1994, 12, 1595-1600 に記載された操作を用いて、N-(モルホリノスルホニル)-L-プロリンを調製した。実施例 2 の調製において記載した操作に従い、表題化合物を調製した。

【1100】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 3 2】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.13 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.71 (q, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.67 (t, 4H), 3.39 (dt, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.23 (t, 4H), 3.18 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 171.2, 170.4, 154.8, 150.7, 132.9, 130.3, 121.7, 82.7, 66.3, 62.6, 53.3, 49.6, 46.2, 37.0, 36.6, 36.3, 30.5, 27.8, 24.7.

10

【1 1 0 1】

[実施例 1 6 8]

N - (モルホリノースルホニル) - L - プロリル - L - (4 - N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 1 6 7 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 1 0 2】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 3 3】

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.04 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 4H), 3.43 - 3.31 (m, 2H), 3.24 (dd, 1H), 3.11 (t, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.03 (dd, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.98 - 1.80 (m, 3H).

20

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.65, 174.58, 174.00, 156.60, 151.70, 135.30, 131.20, 122.70, 67.10, 63.10, 54.59, 54.50, 50.6, 47.10, 37.10, 36.50, 36.40, 32.0, 25.60.

【1 1 0 3】

[実施例 1 6 9]

N - (1 - メチルピラゾール - 4 - スルホニル) - L - (1, 1 - ジオキソチアモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルの合成

30

実施例 1 4 および 1 1 7 の調製に記載した操作に従い、表題化合物を調製した。

【1 1 0 4】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 3 4】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.93 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.06 (m, 6H), 2.98 (m, 4H), 1.42 (m, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.58, 164.75, 154.91, 150.75, 139.33, 132.73, 132.43, 130.43, 122.18, 119.66, 83.07, 56.02, 53.23, 50.03, 49.03, 41.49, 39.63, 36.56, 36.31, 36.16, 27.87.

40

【1 1 0 5】

[実施例 1 7 0]

N - (2 - フルオロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1 - ジオキソチアモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 9 0 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 1 0 6】

50

NMRデータは以下の通りであった。

【数 1 3 5】

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.90 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 5.18 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.08 (m, 6H), 2.96 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 173.85, 168.04, 162.06, 158.69, 156.92, 152.06, 137.69, 135.05, 131.83, 131.59, 129.77, 128.44, 128.26, 126.21, 123.17, 119.04, 118.75, 57.04, 54.99, 52.08, 51.66, 43.36, 37.24, 36.83, 36.66.

10

【 1 1 0 7 】

[実施例 1 7 1]

N - (2 , 4 - ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (1 , 1 - ジオキソチアモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 9 2 の生成物から表題化合物を調製した。

【 1 1 0 8 】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 1 3 6】

20

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.88 (m, 1/2H), 8.14 (m, 1/2H), 7.90 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 5.16 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.15 (m, 5H), 3.02 (m, 4H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 173.91, 168.04, 156.93, 152.05, 135.15, 133.81, 133.67, 131.60, 123.13, 113.48, 113.18, 107.38, 107.02, 57.02, 55.02, 52.29, 51.84, 43.45, 37.34, 36.83, 36.66.

30

【 1 1 0 9 】

[実施例 1 7 2]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - (チアモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 4 9 の生成物から表題化合物を調製した。

【 1 1 1 0 】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 1 3 7】

40

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.67 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 5.40 (bs, >1H), 4.85 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.07 (m, 6H), 2.98 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.41 (m, 5H), 2.13 (m, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173.40, 168.49, 155.26, 144.44, 136.88, 132.95, 130.51, 130.30, 127.28, 122.08, 55.34, 53.45, 43.43, 36.62, 36.38, 35.85, 25.25, 24.54, 21.43.

【 1 1 1 1 】

[実施例 1 7 3]

N - (ピリジン - 3 - スルホニル) - L - (5 , 5 - ジメチル - チアプロリル - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
実施例 5 6 の調製で概説した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製し

50

た。

【 1 1 1 2 】

NMR データは以下の通りであった。

【 数 1 3 8 】

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.13 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 1.32 - 1.16 (m, 12H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.30, 167.75, 154.19, 150.67, 148.59, 135.72, 132.94, 132.72, 130.27, 123.91, 121.78, 73.62, 69.64, 54.69, 53.12, 50.48, 37.50, 36.53, 36.29, 29.05, 23.73, 21.54, 21.46.

10

【 1 1 1 3 】

[実施例 1 7 4]

N - (3 - フルオロベンゼンスルホニル) - L - (1 , 1 - ジオキソチアモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 9 1 の生成物から表題化合物を調製した。

20

【 1 1 1 4 】

NMR データは以下の通りであった。

【 数 1 3 9 】

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.68 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.21 (m, 3H), 3.02 (m, 4H), 2.96 (m, 4H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 173.98, 167.98, 165.89, 162.56, 156.94, 152.06, 142.70, 142.61, 135.11, 133.30, 133.19, 131.57, 124.71, 123.25, 122.21, 121.93, 116.05, 115.71, 57.27, 54.87, 54.79, 51.29, 51.06, 43.24, 37.11, 36.83.

30

【 1 1 1 5 】

[実施例 1 7 5]

N - (1 - メチルピラゾール - 4 - スルホニル) - L - (1 , 1 - ジオキソチアモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 1 6 9 の生成物から表題化合物を調製した。

【 1 1 1 6 】

NMR データは以下の通りであった。

40

【 数 1 4 0 】

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.11 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 5.16 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (m, 2H), 3.33 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.02 (m, 4H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.07, 168.11, 156.93, 152.08, 140.12, 135.05, 134.90, 131.67, 123.28, 121.82, 57.33, 54.77, 50.83, 50.64, 42.94, 39.80, 37.02, 36.84, 36.76.

【 1 1 1 7 】

50

[実施例 176]

N-(4-tert-ブチルベンゼンスルホニル)-L-(1,1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 11 に記載した操作を用いて、実施例 88 の生成物から表題化合物を調製した。

【1118】

NMR データは以下の通りであった。

【数 141】

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.70 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.90 (m, 5H), 2.80 (m, 5H), 1.15 (s, 9H).
 ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 173.95, 168.09, 159.33, 156.88, 152.09, 137.52, 135.03, 131.54, 128.68, 128.15, 123.32, 57.27, 54.81, 50.75, 43.04, 36.97, 36.82, 36.65, 36.16, 31.35.

10

【1119】

[実施例 177]

N-(トルエン-4-スルホニル)-(3,3-ジメチル)プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 11 に記載した操作を用いて、実施例 97 の生成物から表題化合物を調製した。

20

【1120】

NMR データは以下の通りであった。

【数 142】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.77 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 3.5H), 7.27 (d, 1H), 7.19 (d, 0.5H), 7.10 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 0.5H), 4.94 - 4.87 (m, 0.5), 3.67 (d, 1H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.35 - 3.25 (m, 1H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.45 (s, 1.5 H), 2.43 (s, 1.5H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 0.94 (s, 1.5H), 0.75 (s, 1.5H), 0.54 (s, 6H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 174.6, 174.4, 171.8, 171.4, 155.7, 150.5, 150.4, 144.5, 144.4, 133.5, 132.6, 130.9, 130.6, 130.0, 129.9, 128.0, 127.9, 122.2, 122.0, 71.2, 70.9, 53.3, 52.2, 47.3, 47.1, 43.0, 42.7, 38.1, 37.9, 36.6, 36.4, 27.0, 26.8, 23.3, 23.0.

30

【1121】

[実施例 178]

N-(2,5-ジクロロチオフェン-3-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

40

方法 11 に記載した操作を用いて、実施例 86 の生成物から表題化合物を調製した。

【1122】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 4 3】

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.10 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.0 (d, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.55 - 3.35 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.05 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 2H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.2, 173.9, 156.9, 151.9, 135.9, 135.5, 132.3, 131.6, 128.9, 128.6, 122.9, 63.1, 54.8, 54.7, 50.3, 37.4, 36.8, 36.7, 32.1, 25.5.

【1 1 2 3】

10

[実施例 1 7 9]

N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 7 に記載した操作を用いて、実施例 1 8 0 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 1 2 4】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 4 4】

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.78 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.71 - 4.67 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.28 - 3.07 (m, 6H), 2.97 (s, 3H), 1.81 - 1.50 (m, 4H).

20

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 168.3, 168.2, 159.2, 150.9, 145.9, 129.5, 125.6, 125.3, 123.5, 116.9, 109.6, 57.2, 50.2, 48.7, 44.6, 31.4, 30.8, 30.6, 25.7, 19.3.

【1 1 2 5】

[実施例 1 8 0]

N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 に記載した操作を用い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

30

【1 1 2 6】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 4 5】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.76 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 4H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.56 - 1.46 (m, 3H), 1.25 (d, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.8, 170.3, 163.4, 154.8, 150.5, 132.9, 130.1, 129.9, 127.6, 121.6, 114.3, 69.4, 62.1, 55.4, 53.2, 49.5, 37.1, 36.5, 36.2, 29.7, 24.0, 21.5, 21.4.

40

【1 1 2 7】

[実施例 1 8 1]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - (1 - オキソーチオモルホリン - 3 - カルボニル) チアプロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 1 8 2 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 1 2 8】

NMR データは以下の通りであった。

50

【数 1 4 6】

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.90 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 3.02 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.42 (m, 4H), 2.21 (m, 1H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.22, 173.93, 169.59, 156.88, 152.08, 152.05, 146.44, 146.26, 137.75, 137.63, 135.61, 134.96, 131.79, 131.64, 131.55, 131.39, 128.75, 128.66, 123.35, 123.06, 57.03, 54.88, 54.66, 51.64, 42.69, 42.51, 40.34, 37.12, 36.83, 36.66, 32.76, 21.51.

10

【 1 1 2 9 】

[実施例 1 8 2]

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-（1-オキソーチオモルホリン-3-カルボニル）-L-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例 49 の調製に記載した操作に従い、表題化合物を調製した。Larsson and Carlson (Acta Chemica Scan. 1994, 48, 517-525) により、チオモルホリン基を 1-オキソーチオモルホリン基へ酸化した。

20

【 1 1 3 0 】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 4 7】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.72 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.04 (4H), 2.92 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (m, 4H), 1.44 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 169.8, 166.5, 166.3, 154.6, 150.5, 150.4, 144.9, 144.4, 135.7, 135.3, 132.8, 130.5, 130.1, 29.9, 127.4, 126.9, 122.1, 121.4, 82.6, 82.2, 55.6, 53.9, 53.1, 50.6, 48.1, 47.8, 41.7, 40.5, 38.3, 36.4, 36.1, 31.1, 27.5, 21.2.

30

【 1 1 3 1 】

[実施例 1 8 3]

N-（3,4-ジフルオロベンゼンスルホニル）-L-プロリル-4-（N,N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 1 3 2 】

NMR データは以下の通りであった。

40

【数 1 4 8】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.87 - 7.37 (m, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.81 - 4.74 (m, 1H), 4.09 - 4.06 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 8H), 2.06 - 2.03 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 3H), 1.26 (d, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.50, 170.40, 154.90, 153.60, 150.70, 150.30, 133.30, 132.90, 130.10, 125.00, 121.80, 121.80, 118.50, 112.80, 69.60, 62.20, 53.20, 49.60, 37.10, 36.60, 36.30, 30.10, 24.20, 21.59, 21.56.

10

【 1 1 3 3】

[実施例 1 8 4]

N - (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - プロリル - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 7 に記載した操作を用いて、実施例 1 8 3 の生成物から表題化合物を調製した。

【 1 1 3 4】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 4 9】

20

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.10 (d, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 3.43 - 3.39 (m, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.86 - 1.61 (m, 4H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.2, 174.1, 164.7, 156.9, 154.9, 152.0, 151.6, 135.8, 135.6, 131.6, 129.7, 122.9, 119.7, 118.8, 63.1, 54.7, 50.5, 37.4, 36.8, 36.6, 31.9, 25.5.

【 1 1 3 5】

[実施例 1 8 5]

N - (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t - ブチルエステルの合成

実施例 9 2 に記載した操作を用い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 1 3 6】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 5 0】

30

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.71 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.36 (d, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 2.93 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

40

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.07, 169.45, 164.42, 155.06, 155.44, 154.81, 152.21, 152.17, 150.58, 148.81, 148.64, 134.90, 134.85, 132.41, 130.29, 124.82, 124.71, 124.66, 121.97, 119.07, 118.76, 117.52, 117.23, 82.92, 55.98, 53.20, 50.10, 49.40, 41.76, 36.41, 36.16, 35.99, 27.64.

【 1 1 3 7】

[実施例 1 8 6]

50

N - (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 11 に記載した操作を用いて、実施例 185 の生成物から表題化合物を調製した。

【1138】

NMR データは以下の通りであった。

【数 151】

^1H NMR (CD_3OD): δ 6.22 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.58 (m, 2H), 5.38 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (m, 3H), 1.32 (s, 3H).

10

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 173.97, 167.89, 156.94, 153.53, 152.07, 150.00, 137.48, 135.17, 131.63, 126.54, 126.43, 123.20, 120.21, 119.96, 118.84, 118.57, 57.25, 54.82, 51.29, 49.86, 43.29, 37.21, 36.85, 36.67.

【1139】

[実施例 187]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

20

実施例 82 に記載した操作を用い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1140】

NMR データは以下の通りであった。

【数 152】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.64 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.08 - 6.97 (m, 3H), 4.76 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.69 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

30

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 169.78, 168.36, 153.53, 150.28, 144.84, 133.53, 132.76, 130.51, 130.03, 128.19, 121.58, 82.69, 73.42, 54.56, 53.78, 50.46, 47.05, 46.40, 37.80, 29.06, 27.76, 27.37, 27.04, 23.86, 21.52.

【1141】

[実施例 188]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - (チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 11 に記載した操作を用いて、実施例 187 の生成物から表題化合物を調製した。

40

【1142】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 5 3】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.77 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 5.35 (brs, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.96 - 3.28 (m, 4H), 3.30 - 3.07 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173.09, 169.45, 153.81, 150.28, 145.02, 133.42, 132.61, 130.60, 130.12, 128.13, 121.86, 73.28, 54.51, 53.31, 50.48, 47.08, 46.47, 36.97, 28.97, 27.35, 27.03, 23.70, 21.52.

10

【1 1 4 3】

[実施例 1 8 9]

N - (1 - メチルピラゾール - 4 - スルホニル) - L - (5, 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンエチルエステルの合成

実施例 1 1 7 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 1 4 4】

NMR データは以下の通りであった。

20

【数 1 5 4】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.00 (m, 3H), 4.87 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.18 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.16 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.98, 168.34, 154.91, 150.71, 139.62, 132.88, 130.28, 121.85, 117.71, 73.77, 61.66, 54.80, 53.16, 50.53, 39.64, 37.63, 36.60, 36.36, 28.98, 24.00, 13.92.

30

【1 1 4 5】

[実施例 1 9 0]

N - (ピリジン - 3 - スルホニル) - L - (5, 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 1 9 1 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 1 4 6】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 5 5】

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.09 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 5.58 (brs, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.14 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

40

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173.04, 168.29, 155.16, 153.39, 150.60, 147.96, 136.43, 133.91, 133.06, 130.66, 130.50, 124.65, 122.14, 121.91, 73.43, 54.58, 53.21, 50.38, 37.18, 36.64, 36.38, 29.25, 23.64.

【1 1 4 7】

[実施例 1 9 1]

N - (ピリジン - 3 - スルホニル) - L - (5, 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4

50

ー（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*－ブチルエステルの合成

実施例 56 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1148】

物理的データは以下の通りであった。

【数156】

MS: $[M+H]^+$ 593

元素分析: $C_{27}H_{36}N_4O_7S_2 \cdot 0.5 H_2O$ の計算値 C, 53.88; H, 6.07; N, 9.27.

10

実測値: C, 53.98; H, 6.07; N, 9.27.

【1149】

[実施例 192]

N－（ピリジン－2－スルホニル）－L－プロリル－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 56 の調製方法に従い、2－ピリジンスルホニルクロリド（Corey et al., J. Org. Chem., 1989, 54, 389-393）に代えて、表題化合物を得た。

【1150】

NMR データは以下の通りであった。

20

【数157】

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.59 (d, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.05 - 4.99 (m, 1H), 4.85 - 4.78 (m, 1H), 4.60 - 4.57 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 1.88 - 1.71 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.22 - 1.19 (m, 6H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 170.90, 170.30, 156.20, 154.80, 150.50, 150.00, 138.00, 133.10, 130.10, 127.00, 123.40, 121.60, 69.20, 62.80, 53.30, 49.60, 37.20, 36.40, 36.20, 29.80, 24.30, 21.42, 21.40.

30

【1151】

[実施例 193]

N－（ピリジン－2－スルホニル）－L－プロリル－L－4－（N，N－ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

方法 7 に記載した操作を用いて、実施例 192 の生成物から表題化合物を調製した。

【1152】

NMR データは以下の通りであった。

40

【数158】

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.67 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.72 - 4.69 (m, 1H), 4.58 - 4.54 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 2H), 1.70 - 1.63 (m, 2H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.5, 174.4, 174.2, 157.7, 156.9, 151.9, 139.9, 135.6, 131.6, 128.8, 124.7, 122.9, 64.1, 54.8, 54.7, 50.9, 37.5, 36.8, 36.7, 31.9, 25.6.

50

【1153】

[実施例194]

N-(ピリジン-2-スルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
実施例192の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1154】

NMRデータは以下の通りであった。

【数159】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.64 - 8.62 (m, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 3H), 7.01 (d, 2H), 5.01 - 4.97 (m, 1H), 4.88 - 4.85 (m, 2H), 4.80 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.11 - 3.07 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 9H).
 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 170.3, 168.4, 155.5, 154.9, 150.7, 150.4, 138.2, 133.0, 130.4, 127.5, 123.5, 121.8, 73.5, 69.5, 54.7, 53.3, 51.0, 37.6, 36.6, 36.4, 29.3, 23.9, 21.52, 21.50.

10

【1155】

[実施例195]

N-(ピリジン-2-スルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成
方法7に記載した操作を用いて、実施例194の生成物から表題化合物を調製した。

20

【1156】

NMRデータは以下の通りであった。

【数160】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.70 - 8.69 (m, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 1.27 - 1.18 (m, 6H).
 $^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): δ 174.1, 171.2, 157.0, 151.9, 151.6, 139.9, 135.7, 131.8, 131.7, 129.0, 124.6, 122.9, 74.3, 61.6, 55.7, 54.9, 51.9, 37.6, 36.8, 36.7, 30.1, 24.9.

30

【1157】

[実施例196]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(チアモルホリン-3-カルボニル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例49の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

40

【1158】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 1 6 1】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.67 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.35, 167.55, 155.00, 150.61, 144.20, 136.80, 132.51, 130.24, 130.14, 127.20, 121.82, 69.48, 55.14, 53.55, 43.26, 36.43, 36.16, 25.21, 24.56, 21.48, 21.31.

【1 1 5 9】

10

[実施例 1 9 7]

N - (3 - フルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 1 6 0】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 6 2】

20

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.68 (d, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.36 (dt, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.05 (sept, 1H), 4.85 (q, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.3, 168.1, 162.6, 154.9, 150.7, 137.9, 132.8, 131.3, 130.4, 123.9, 121.8, 121.0, 115.4, 73.5, 69.6, 54.5, 53.2, 50.5, 37.6, 36.6, 36.3, 29.0, 23.7, 21.6, 21.5.

30

【1 1 6 1】

[実施例 1 9 8]

N - (2 - フルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 1 6 2】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 6 3】

40

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.03 (Sept, 1H), 4.83 (q, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.19 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.3, 168.1, 159.2, 154.9, 150.7, 136.0, 132.9, 132.0, 130.3, 124.6, 121.8, 117.6, 73.3, 69.6, 54.8, 53.2, 50.3, 37.6, 36.6, 36.3, 29.1, 23.9, 21.6, 21.5.

【1 1 6 3】

50

[実施例 199]

N - (3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1164】

NMR データは以下の通りであった。

【数 164】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.05 (Sept, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.4, 167.9, 154.9, 150.7, 133.1, 132.7, 130.4, 124.4, 121.8, 118.5, 118.0, 73.6, 69.7, 54.6, 53.1, 50.5, 37.6, 36.6, 36.3, 29.2, 23.7, 21.6, 21.5.

10

【1165】

[実施例 200]

N - (3, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1166】

NMR データは以下の通りであった。

【数 165】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.05 (Sept, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.4, 167.9, 154.9, 150.7, 133.1, 132.7, 130.4, 124.4, 121.8, 118.5, 118.0, 73.6, 69.7, 54.6, 53.1, 50.5, 37.6, 36.6, 36.3, 29.2, 23.7, 21.6, 21.5.

30

【1167】

[実施例 201]

N - (2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1168】

NMR データは以下の通りであった。

40

【数 1 6 6】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.03 (Sept, 1H), 4.82 (q, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.20 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.3, 167.9, 154.9, 150.7, 133.7, 132.8, 130.3, 121.8, 112.1, 106.1, 73.4, 69.6, 54.9, 53.2, 50.4, 37.6, 36.6, 36.3, 29.1, 23.9, 21.6, 21.5.

10

【1 1 6 9】

[実施例 2 0 2]

N - (4-クロロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 1 7 0】

NMR データは以下の通りであった。

20

【数 1 6 7】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.82 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.05 (Sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.16 (s, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.3, 168.1, 154.9, 150.7, 140.4, 134.5, 132.8, 130.4, 129.7, 129.5, 121.8, 73.5, 69.6, 54.6, 53.1, 50.5, 37.6, 36.6, 36.3, 29.1, 23.8, 21.6, 21.0.

30

【1 1 7 1】

[実施例 2 0 3]

N - (3-クロロベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 1 7 2】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 6 8】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.88 (t, 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.05 (sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.18 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

40

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.3, 168.0, 154.9, 150.7, 137.7, 135.7, 133.9, 132.8, 130.7, 130.3, 127.9, 126.2, 121.8, 73.6, 69.96, 54.5, 53.2, 50.5, 37.6, 36.6, 36.3, 29.1, 23.7, 21.6, 21.5.

50

【 1 1 7 3 】

[実施例 2 0 4]

N - (2 - クロロベンゼンスルホニル) - L - (5 , 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 1 7 4 】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 6 9】

10

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.08 (dd, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 5.00 (sept, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.06 (d, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.19 (d, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 170.3, 168.1, 154.9, 150.7, 135.6, 134.4, 132.8, 132.7, 132.4, 130.3, 127.3, 121.8, 73.3, 69.5, 54.7, 53.3, 50.4, 37.6, 36.6, 36.3, 29.6, 23.7, 21.6, 21.5.

20

【 1 1 7 5 】

[実施例 2 0 5]

N - (3 , 4 - ジクロロベンゼンスルホニル) - L - (5 , 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 1 7 6 】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 7 0】

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.97 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.05 (sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.43 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 170.3, 167.9, 154.9, 150.7, 138.7, 136.1, 134.2, 132.7, 131.4, 130.3, 129.8, 127.1, 121.8, 73.6, 69.7, 54.6, 53.1, 50.5, 37.5, 36.6, 36.3, 29.2, 23.7, 21.6, 21.5.

40

【 1 1 7 7 】

[実施例 2 0 6]

N - (3 , 5 - ジクロロベンゼンスルホニル) - L - (5 , 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 1 7 8 】

NMR データは以下の通りであった。

50

【数 1 7 1】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.76 (d, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 5.05 (sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.3, 167.8, 154.9, 150.7, 139.1, 136.5, 133.7, 132.7, 130.3, 126.2, 121.8, 73.7, 69.7, 54.6, 53.1, 50.5, 37.5, 36.6, 36.3, 29.2, 23.7, 21.6, 21.5.

【1 1 7 9】

10

[実施例 2 0 7]

N - (3 - クロロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1 - ジオキソチアモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルの合成

実施例 9 2 に記載した操作を用い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 1 8 0】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 7 2】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.85 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.37 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.96 (m, 7H), 1.49 (s, 9H).

20

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.0, 164.5, 154.9, 150.6, 140.0, 136.1, 134.2, 132.5, 131.3, 130.2, 127.4, 125.5, 122.2, 82.8, 56.0, 53.3, 49.9, 49.2, 41.7, 36.5, 36.3, 36.0, 27.8.

【1 1 8 1】

[実施例 2 0 8]

N - (3, 4 - ジクロロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1 - ジオキソチアモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルの合成

30

実施例 9 2 に記載した操作を用い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 1 8 2】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 7 3】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.91 (m, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.33 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.49 (m, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

40

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.0, 164.3, 154.8, 150.6, 138.8, 137.9, 134.3, 132.4, 132.0, 130.3, 129.2, 126.4, 122.1, 83.0, 55.5, 53.1, 50.2, 49.5, 41.8, 36.5, 36.2, 36.0, 27.7.

【1 1 8 3】

[実施例 2 0 9]

N - (4 - メトキシベンゼンスルホニル) - L - (5, 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

50

【 1 1 8 4 】

NMRデータは以下の通りであった。

【 数 1 7 4 】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.81 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.06 - 6.99 (m, 5H), 5.04 (sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.39 (d), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.3, 168.5, 163.8, 154.9, 150.7, 132.9, 130.4, 130.3, 127.4, 121.7, 114.5, 73.5, 69.5, 55.6, 54.6, 53.2, 50.5, 37.7, 36.6, 36.3, 29.1, 23.9, 21.6, 21.5.

10

【 1 1 8 5 】

[実施例 2 1 0]

N - (3 - メトキシベンゼンスルホニル) - L - (5 , 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 1 8 6 】

NMRデータは以下の通りであった。

20

【 数 1 7 5 】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.47 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.36 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 3H), 5.04 (sept, 1H), 4.88 - 4.82 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).
 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.3, 168.3, 160.2, 154.9, 150.7, 136.9, 132.9, 130.5, 130.4, 121.7, 120.2, 120.0, 112.6, 73.4, 69.6, 55.7, 54.5, 53.2, 50.4, 37.7, 36.6, 36.3, 29.1, 23.7, 21.6, 21.5.

30

【 1 1 8 7 】

[実施例 2 1 1]

N - (2 - メトキシベンゼンスルホニル) - L - (5 , 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 1 8 8 】

NMRデータは以下の通りであった。

40

【数 1 7 6】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.92 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.07 - 7.00 (m, 4H), 6.96 (d, 1H), 5.01 (sept, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.14 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (d, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.3, 168.7, 157.7, 154.9, 150.6, 135.4, 133.0, 132.5, 130.3, 125.2, 121.7, 120.5, 112.6, 73.3, 69.5, 56.0, 54.8, 53.3, 50.4, 37.7, 36.6, 36.3, 29.2, 24.1, 21.6, 21.5.

10

【1 1 8 9】

[実施例 2 1 2]

N - (3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 1 9 0】

20

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 7 7】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.50 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.05 - 7.01 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 5.04 (sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.3, 168.5, 154.9, 153.5, 150.7, 149.4, 132.9, 130.4, 127.6, 122.3, 121.7, 110.6, 110.3, 73.5, 69.6, 56.3, 56.1, 54.6, 53.2, 50.5, 37.7, 36.6, 36.3, 29.2, 23.8, 21.6, 21.5.

30

【1 1 9 1】

[実施例 2 1 3]

N - (2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (チアモルホリン-3-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 4 9 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

40

【1 1 9 2】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 7 8】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.97 (m, 4H), 6.77 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.09 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.0, 168.0, 167.7, 137.1, 164.4, 164.3, 161.1, 160.9, 157.7, 157.5, 154.8, 150.5, 132.7, 132.6, 132.4, 130.4, 124.0, 123.8, 121.7, 112.2, 111.9, 106.5, 106.1, 105.8, 82.6, 55.4, 53.9, 43.5, 36.4, 36.2, 27.7, 26.8, 25.5.

10

【1 1 9 3】

[実施例 2 1 4]

N - (3, 4-ジクロロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 2 0 8 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 1 9 4】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 7 9】

^1H NMR (CD_3OD): δ 8.04 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 5.22 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.30 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.02 (m, 3H), 2.97 (s, 3H).

20

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.0, 168.0, 156.9, 152.1, 140.7, 139.3, 135.2, 133.2, 131.6, 130.7, 128.3, 123.2, 57.2, 54.9, 54.6, 51.7, 51.4, 43.3, 37.3, 36.9, 36.7.

【1 1 9 5】

[実施例 2 1 5]

N - (3-クロロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

30

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 2 0 7 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 1 9 6】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 8 0】

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.94 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 5.23 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.95 (m, 5H).

40

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 168.0, 152.1, 142.5, 136.8, 135.0, 132.7, 131.6, 128.6, 127.1, 123.3, 57.2, 54.9, 51.4, 51.2, 43.2, 37.2, 36.8, 36.7.

【1 1 9 7】

[実施例 2 1 6]

N - (3-クロロ-4-フルオロベンゼンスルホニル) - L - (1, 1-ジオキソチアモルホリン-3-カルボニル) - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン t e r t - ブチルエステルの合成

実施例 9 2 に記載した操作を用い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

50

【 1 1 9 8 】

NMRデータは以下の通りであった。

【 数 1 8 1 】

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.93 (d), 7.90 (m), 7.29 (s), 7.27 (d), 7.04 (d), 4.60 (m), 4.46 (d), 3.90 - 3.40 (m), 3.10 (s), 2.98 (s), 1.43 (s).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 171.5, 166.5, 156.9, 151.9, 135.2, 131.3, 129.9, 127.9, 127.8, 123.1, 117.8, 117.5, 101.4, 83.7, 57.9, 56.0, 42.9, 37.3, 36.9, 36.7, 28.1.

10

【 1 1 9 9 】

[実施例 2 1 7]

N - (1 - メチルピラゾール - 4 - スルホニル) - L - (チアモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルの合成

実施例 4 9 および 1 1 7 の調製に記載した操作に従い、表題化合物を調製した。

【 1 2 0 0 】

NMRデータは以下の通りであった。

【 数 1 8 2 】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.77 (s), 7.63 (s), 7.08 (d), 6.93 (d), 6.76 (d), 6.71 (d), 5.50 (d), 5.22 (s), 4.82 (t), 4.61 (q), 3.83 (s), 3.25 (dt), 3.04 (m), 2.90 (s), 2.05 (dd), 1.34 (s).

20

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 169.3, 166.8, 154.7, 150.4, 138.4, 132.4, 132.2, 130.2, 121.4, 118.3, 105.4, 82.5, 55.2, 53.6, 53.3, 39.5, 38.3, 36.6, 36.3, 36.1, 27.6, 23.5.

【 1 2 0 1 】

[実施例 2 1 8]

N - (3 , 4 - ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (チアモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルの合成

30

実施例 4 9 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 2 0 2 】

NMRデータは以下の通りであった。

【 数 1 8 3 】

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.88 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 5.63 (dd, 1H), 5.07 (t, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.22 - 3.00 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.07 (dd, 1H), 1.44 (s, 9H).

40

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 171.3, 169.3, 156.9, 152.0, 135.0, 131.6, 126.5, 122.9, 120.2, 119.9, 119.4, 118.7, 118.4, 106.4, 83.6, 56.5, 55.6, 37.1, 36.8, 36.6, 28.1, 25.2.

【 1 2 0 3 】

[実施例 2 1 9]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - (5 , 5 - ジメチル) チオプロリル - L - (チオモルホリン - 4 - イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 8 2 に記載した操作を用い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

50

【 1 2 0 4 】

NMRデータは以下の通りであった。

【 数 1 8 4 】

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.09 (s, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.46 (d, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 2.69 (m, 4H), 1.29 - 1.16 (m, 12H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.3, 167.8, 154.3, 153.5, 150.4, 148.7, 135.8, 133.1, 132.9, 130.4, 124.0, 121.8, 73.7, 69.7, 54.7, 53.2, 50.5, 47.1, 46.4, 37.6, 29.1, 27.4, 27.0, 23.8, 21.6, 21.5.

10

【 1 2 0 5 】

[実施例 2 2 0]

N - (3 , 4 - ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (チアモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成
方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 2 1 8 の生成物から表題化合物を調製した。

【 1 2 0 6 】

NMRデータは以下の通りであった。

20

【 数 1 8 5 】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 5.50 (d, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.75 (dd, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 173.6, 167.7, 155.5, 152.0, 151.8, 150.1, 148.4, 132.8, 130.4, 124.6, 121.5, 118.7, 118.5, 117.5, 117.3, 117.1, 106.9, 54.9, 53.0, 36.4, 36.2, 36.0, 23.4.

30

【 1 2 0 7 】

[実施例 2 2 1]

N - (2 , 5 - ジクロロチオフェン - 3 - スルホニル) - L - (5 , 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 2 0 8 】

NMRデータは以下の通りであった。

【 数 1 8 6 】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.18 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.03 - 4.99 (m, 1H), 4.84 - 4.81 (m, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.3, 167.7, 154.9, 150.7, 132.9, 132.8, 131.9, 130.3, 128.0, 127.0, 121.8, 73.4, 69.6, 54.8, 53.2, 50.5, 37.5, 36.6, 36.3, 29.1, 23.8, 21.6, 21.5.

40

【 1 2 0 9 】

[実施例 2 2 2]

N - (1 - メチルピラゾール - 4 - スルホニル) - L - (5 , 5 - ジメチル) チアプロ

50

リル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 82 に記載した操作を用い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1210】

NMR データは以下の通りであった。

【数187】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.01 (m, 3H), 5.03 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (m, 4H), 3.80 (s, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.68 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (m, 6H), 1.16 (s, 3H).

10

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.4, 168.3, 153.5, 150.4, 139.3, 133.3, 132.9, 130.4, 121.7, 117.6, 73.8, 69.7, 54.8, 53.2, 50.5, 47.1, 46.4, 39.6, 37.6, 29.0, 27.4, 27.1, 24.0, 21.6, 21.5.

【1211】

[実施例 223]

N-(8-キノリンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

20

【1212】

NMR データは以下の通りであった。

【数188】

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.01 - 8.99 (m, 1H), 8.56 - 8.53 (m, 1H), 8.27 - 8.23 (m, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 1H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.27 - 5.23 (m, 1H), 5.07 - 4.98 (m, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 3H), 1.23 (d, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 172.0, 170.5, 154.9, 151.5, 150.6, 143.9, 136.8, 135.6, 134.9, 134.1, 133.3, 130.2, 129.2, 125.6, 122.3, 121.7, 69.3, 62.8, 53.5, 48.7, 37.3, 36.5, 36.3, 29.7, 24.3, 21.6, 21.6.

30

【1213】

[実施例 224]

N-(8-キノリンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 7 に記載した操作を用いて、実施例 223 の生成物から表題化合物を調製した。

【1214】

NMR データは以下の通りであった。

40

【数 1 8 9】

^1H NMR (CD_3OD): δ 9.03 - 9.01 (m, 1H), 8.49 - 8.42 (m, 2H), 8.23 - 8.20 (m, 1H), 8.09 - 8.07 (m, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 5.30 - 5.27 (m, 1H), 4.73 - 4.69 (m, 1H), 3.38 - 3.21 (m, 3H), 3.09 - 3.02 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.73 (m, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 2H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 175.3, 174.2, 164.7, 156.9, 152.9, 145.2, 138.5, 136.9, 135.8, 135.6, 131.6, 130.9, 126.9, 123.8, 122.9, 63.9, 54.7, 50.0, 37.5, 36.8, 36.7, 31.6, 25.5.

10

【 1 2 1 5 】

[実施例 2 2 5]

N - (8 - キノリンスルホニル) - L - (5 , 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロプリルエステルの合成
実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 2 1 6 】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 9 0】

20

^1H NMR (CDCl_3): δ 9.05 - 9.03 (m, 1H), 8.53 - 8.49 (m, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 5.17 (d, 1H), 4.94 (m, 1H), 7.74 - 4.78 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 8H), 1.20 - 1.16 (m, 12H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.2, 168.9, 154.9, 151.5, 150.6, 144.2, 136.7, 134.4, 134.4, 133.1, 130.3, 129.2, 125.5, 122.3, 121.7, 73.2, 69.3, 54.8, 53.3, 50.6, 37.6, 36.6, 36.3, 29.2, 24.1, 21.5, 21.4.

30

【 1 2 1 7 】

[実施例 2 2 6]

N - (8 - キノリンスルホニル) - L - (5 , 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N , N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成
方法 7 に記載した操作を用いて、実施例 2 2 5 の生成物から表題化合物を調製した。

【 1 2 1 8 】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 9 1】

40

^1H NMR (CD_3OD): δ 9.06 - 9.04 (m, 1H), 8.45 - 8.39 (m, 2H), 8.23 - 8.14 (m, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.69 - 4.64 (m, 2H), 3.28 - 3.02 (m, 5H), 2.98 (s, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.1, 171.8, 157.1, 152.9, 152.0, 145.5, 138.4, 137.3, 135.8, 135.6, 135.1, 131.8, 130.9, 126.8, 123.8, 122.9, 73.7, 55.9, 54.8, 51.7, 37.6, 36.8, 36.7, 30.2, 25.0.

【 1 2 1 9 】

[実施例 2 2 7]

50

N - (3 - スルホンアミド - 4 - クロロ - ベンゼンスルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 2 2 0】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 9 2】

^1H NMR (CDCl_3): δ 8.45 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 5.90 (brs, 2H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.79 - 4.72 (m, 1H), 4.14 - 4.10 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.98 - 1.96 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 3H), 1.28 - 1.25 (m, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.8, 170.7, 155.1, 150.6, 141.4, 136.9, 136.1, 132.9, 132.8, 131.9, 130.3, 128.7, 121.9, 69.8, 62.1, 53.3, 49.6, 36.9, 36.6, 36.4, 30.4, 24.3, 21.6, 21.6.

10

【1 2 2 1】

[実施例 2 2 8]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - (1 - オキソチオモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 1 8 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 2 2 2】

NMR データは以下の通りであった。

【数 1 9 3】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.77 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.80 (m, 3H), 3.05 (m, 4H), 2.96 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.42 (m, 4H), 1.30 - 1.20 (m, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.6, 170.4, 166.8, 166.7, 154.9, 150.7, 150.6, 145.1, 144.8, 135.8, 135.5, 132.7, 130.6, 130.4, 130.3, 130.0, 127.7, 127.1, 122.4, 121.8, 69.8, 69.4, 55.8, 53.7, 52.9, 50.8, 48.2, 47.9, 42.0, 41.2, 38.4, 36.6, 36.5, 36.3, 31.2, 21.5, 21.5.

30

【1 2 2 3】

[実施例 2 2 9]

N - (2, 4 - ジフルオロベンゼンスルホニル) - L - (1 - オキソチオモルホリン - 3 - カルボニル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert - ブチルエステルの合成

実施例 1 8 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 2 2 4】

NMR データは以下の通りであった。

40

【数 1 9 4】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.91 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.97 (m, 4H), 4.71 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.11 (m, 4H), 2.85 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.0, 168.0, 167.9, 166.4, 166.2, 164.6, 164.4, 162.7, 161.4, 161.2, 157.9, 157.8, 154.8, 150.6, 150.4, 132.8, 132.5, 132.4, 130.9, 130.4, 130.1, 123.3, 123.1, 122.2, 121.6, 121.1, 122.6, 122.2, 111.9, 106.6, 106.3, 105.9, 82.8, 82.3, 55.8, 54.1, 53.2, 51.6, 49.2, 48.7, 43.1, 42.3, 38.7, 36.5, 36.2, 31.8, 27.7.

10

【1 2 2 5】

[実施例 2 3 0]

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン 2, 2-ジメチルプロピルエステルの合成

実施例 1 6 1 からの生成物 (1 g、0.72 mmol) をネオペンチルアルコール (5 mL) に溶解した。チタン (IV) イソプロポキシド (260 mg、0.9 mmol) を加え、混合物を不活性雰囲気下 100 °C で 48 時間加熱した。過剰のネオペンチルアルコールを減圧下に除去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、 CHCl_3 中 1 % MeOH) により残渣を精製すると、表題化合物が白色固体として得られた (1.02 g、97%)。

20

【1 2 2 6】

物理的データは以下の通りであった。

【数 1 9 5】

MS (+) ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$ 610; $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 627 (100%).

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ の計算値 C, 53.18; H, 6.45; N, 11.49.

実測値: C, 53.46; H, 6.38; N, 11.06.

30

【1 2 2 7】

[実施例 2 3 1]

N- (ピリジン-3-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン 2, 2-ジメチルプロピルエステルの合成

実施例 1 7 3 からの生成物を、実施例 2 3 0 の調製で記載したトランスエステル化操作に供した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、 CHCl_3 中 1 % MeOH) により化合物を精製し、続いて酢酸エチルから再結晶することにより、表題化合物が白色固体として得られた (720 mg、47%)。

40

【1 2 2 8】

物理的データは以下の通りであった。

【数 1 9 6】

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$ の計算値 : C, 55.43; H, 6.31; N, 9.23.

実測値: C, 55.37; H, 6.32; N, 9.22.

【1 2 2 9】

[実施例 2 3 2]

N- (1-メチルピラゾール-4-スルホニル) -L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル-L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンシクロプロピル

50

メチルエステルの合成

実施例 161 からの生成物を、実施例 230 の調製で記載したトランスエステル化操作に供した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、CHCl₃ 中 1% MeOH）により、表題化合物が白色固体として得られた（860mg、70%）。

【1230】

物理的データは以下の通りであった。

【数197】

元素分析: C₂₆H₃₅N₅O₇S₂ の計算値 : C, 52.6; H, 5.94; N, 11.8.

実測値: C, 52.49; H, 5.93; N, 11.62.

10

【1231】

[実施例 233]

N-（1-メチルピラゾール-4-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンメチルエステルの合成

実施例 161 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1232】

物理的データは以下の通りであった。

20

【数198】

MS (+) ESI [M+H]⁺ 554; [M+NH₄]⁺ 571 (100%).

元素分析: C₂₃H₃₁N₅O₇S₂ · 0.2 EtOAc の計算値 : C, 50.04; H, 5.75; N, 12.26.

実測値: C, 50.12; H, 5.69; N, 12.19.

【1233】

[実施例 234]

N-（ピリジン-3-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンエチルエステルの合成

30

実施例 173 からの生成物を、実施例 230 の調製で記載したトランスエステル化操作に供した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、CHCl₃ 中 2% MeOH）により化合物を精製し、続いて酢酸エチルから再結晶することにより、表題化合物が白色固体として得られた（1.2g、61%）。

【1234】

物理的データは以下の通りであった。

【数199】

元素分析: C₂₅H₃₂N₄O₇S₂ の計算値 : C, 53.18; H, 5.71; N, 9.92.

実測値: C, 53.14; H, 5.72; N, 9.57.

40

【1235】

[実施例 235]

N-（ピリジン-3-スルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンシクロプロピルメチルエステルの合成

実施例 173 からの生成物を、実施例 230 の調製で記載したトランスエステル化操作に供した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、CHCl₃ 中 2% MeOH）、および EtOAc / ヘキサンからの再結晶により、化合物が白色固体として単離された（1g、65%）。

【1236】

50

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 0 0】

元素分析: $C_{27}H_{34}N_4O_4S_2$ の計算値 : C, 54.9; H, 5.8; N, 9.48.

実測値: C, 54.77; H, 5.65; N, 9.46.

【1 2 3 7】

[実施例 2 3 6]

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロ
リル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン2-メトキシフ
ェニルエステルの合成 10

実施例 1 3 9 からの化合物 (1. 7 9 g、3. 3 1 mmol)、2-メトキシフェノ
ール (0. 4 5 g、3. 6 4 mmol) および BOP (1. 6 1 g、3. 6 4 mmol)
の塩化メチレン (2 5 mL) 溶液に、0 °C でトリエチルアミン (0. 7 mL、4. 9 7 m
mol) を加えた。次いで反応混合物をゆっくり 2 5 °C に加温し、窒素下 2 4 時間攪拌し
た。飽和ブライン 1 0 0 mL を加えることにより反応物をクエンチし、EtOAc で抽出
した。有機抽出物を、2 N の HCl (3 回)、飽和炭酸水素ナトリウム (3 回) および飽
和ブライン (2 回) で順次洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させると、粗製の生成物
2. 1 g が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (溶離液: 9 6-4 の塩化メチレン
: EtOAc) により白色固体 1. 8 5 g が得られ、これをヘキサンで摩砕すると、白色 20
結晶 1. 6 8 g (7 9 %) が得られた。融点: 7 2 ~ 7 5 °C。

【1 2 3 8】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 0 1】

元素分析: $C_{29}H_{35}N_5O_8S_2$ の計算値 : C, 59.94; H, 5.46; N, 10.85.

実測値: C, 53.45; H, 5.62; N, 10.31.

【1 2 3 9】

[実施例 2 3 7]

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロ
リル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンn-ブチルエス
テルの合成 30

実施例 1 3 9 の化合物 (2 g) の n-ブタノール (5 0 mL) 溶液を、氷冷しながら H
Cl ガスで飽和させた。混合物を周囲温度で 3 6 時間攪拌し、真空下に蒸発させてほぼ乾
燥させ、次いで 5 % NaHCO₃ とクロロホルムとの間で分配した。有機層を乾燥させ、
真空下に蒸発させると、表題化合物 9 0 0 mg が得られた。

【1 2 4 0】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 0 2】

MS: [(+ESI), [M+H]⁺ 596.

40

【1 2 4 1】

[実施例 2 3 8]

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロ
リル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンn-プロピルエ
ステルの合成

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロ
リル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン (2 g) の n-
プロパノール (5 0 mL) 溶液を、氷冷しながら HCl ガスで飽和させた。混合物を周囲
温度で 3 6 時間攪拌し、真空下に蒸発させてほぼ乾燥させ、次いで 5 % NaHCO₃ とク 50

ロロホルムとの間で分配した。有機層を乾燥させ、真空下に蒸発させると、表題化合物 1500mg が得られた。

【1242】

物理的データは以下の通りであった。

【数203】

MS: [(+)**ESI**], [**M+H**]⁺ 582.

【1243】

[実施例239]

N-(1-メチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチルエステルの合成

ヨウ化カリウム (324mg) を、実施例139の化合物 (1.08g)、クロロメチルピバレート (294mg) および粉末 K₂CO₃ (222mg) の DMF (5mL) 混合物に一度で加えた。反応混合物を周囲温度で終夜攪拌し、水 (12mL) と酢酸エチル (60mL) との間で分配した。分離した有機層を氷冷した 0.1N チオ硫酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下に蒸発させると、表題化合物 750mg が得られた。

【1244】

物理的データは以下の通りであった。

【数204】

MS: [(+)**ESI**], [**M+H**]⁺ 654.

【1245】

[実施例240]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-フェニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例4で概説した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。白色固体が得られた。融点: 60~65℃。

【1246】

物理的データは以下の通りであった。

【数205】

MS (+**ESI**) 694.3 [**M+NH₄**]⁺.

元素分析: C₃₆H₄₄N₄O₇S · 0.5C₄H₈O₂ の計算値 : C, 63.31; H, 6.71; N, 7.77.

実測値: C, 63.12; H, 6.58; N, 7.69.

【1247】

[実施例241]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4'-(エトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

Tos-Pro-Ty-*tert*-ブチルエステルをクロロギ酸4-ニトロフェニルと処理し、続いてエチルisonicotinate (トリエチルアミン、塩化メチレン、0℃に冷却し、次いで室温で終夜攪拌した) を加えることにより、カルバメートを調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、95:5の EtOAc:Et₃N) により粗製の生成物を精製すると、白色固体が得られた (78g, 39%)。

【1248】

NMR データは以下の通りであった。

10

20

30

40

【数 2 0 6】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.15 (d, 1H, $J = 7.68\text{Hz}$); 7.70 (d, 2H, $J = 8.34\text{Hz}$); 7.40 (d, 2H, $J = 7.90\text{Hz}$); 7.22 (d, 2H, $J = 8.56\text{Hz}$); 7.00 (d, 2H, $J = 8.56\text{Hz}$); 4.37 (m, 1H), 4.07 (q, 2H, $J = 7.14, 14.08\text{Hz}$); 4.03 (m, 2H); 3.90 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.09 (m, 2H); 3.00 (m, 3H); 2.59 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 1.87 (m, 2H); 1.58 (m, 5H); 1.41 (m, 1H); 1.35 (s, 9H); 1.18 (t, 3H, 7.14Hz).

IR (KBr, cm^{-1}): 3410, 2990, 2950, 1725, 1680, 1510, 1430, 1355, 1220, 1200, 1170, 1000, 675, 595.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 689 (100[M+NH $_4$] $^+$); 691 (37[M+NH $_4$] $^+$).

元素分析: $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$ の計算値 : C, 60.79; H, 6.75; N, 6.25.

実測値: C, 60.59; H, 6.67; N, 6.22.

10

【1 2 4 9】

[実施例 2 4 2]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-(4'-(2'-アミノエチル)モルホリノ)カルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

20

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 1 5 2 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 2 5 0】

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 0 7】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.75 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.68 (d, 2H); 7.60 (t, 1H); 7.39 (d, 2H); 7.21 (d, 2H); 6.97 (d, 2H); 4.46 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 3.56 (m, 4H); 3.26 (m, 3H); 3.09 (m, 2H); 2.94 (m, 1H); 2.49 (s, 6H); 2.48 (s, 3H); 1.5 (m, 3H); 1.38 (m, 1H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2975, 1725, 1650, 1500, 1350, 1150, 650, 575, 550.

MS ((-)ESI, m/z (%)) 587 (100[M-H] $^+$).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8\text{S.HCOOH.0.5H}_2\text{O}$ の計算値 : C, 54.11; H, 6.11; N, 8.70.

実測値: C, 53.96; H, 6.02; N, 8.68.

30

【1 2 5 1】

[実施例 2 4 3]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-[4-(カルボキシ)ペリジンを 1-イルカルボニルオキシ]フェニルアラニンの合成

方法 6 および 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 2 4 1 の生成物から表題化合物を調製した。

40

【1 2 5 2】

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 0 8】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.50 (bs, 2H); 8.08 (d, 1H, $J = 7.90\text{Hz}$); 7.69 (d, 2H, $J = 8.34\text{Hz}$); 7.39 (d, 2H, $J = 7.90\text{Hz}$); 7.22 (D, 2H, $J = 8.56\text{ Hz}$); 6.99 (d, 2H, $J = 8.56\text{ Hz}$); 4.46 (m, 1H); 4.09 (m, 1H); 4.00 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 3.09 (m, 3H); 2.95 (m, 2H); 2.49 (m, 1H); 2.38 (s, 3H); 1.86 (m, 2H); 1.36-1.61 (m, 6H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2960, 1720, 1535, 1430, 1350, 1200, 1160, 670, 590, 550.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 605 (100[M+NH $_4$] $^+$).

元素分析: $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_9\text{S H}_2\text{O}$ の計算値 : C, 55.53; H, 5.65; N, 6.94.

実測値: C, 55.23; H, 5.82; N, 6.59.

10

【1 2 5 3】

[実施例 2 4 4]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリン-L-4-(N, N-ビス-(2-ヒドロキシエチル)カルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

Tos-Pro-Tyr-iPr エステルをクロロギ酸 4-ニトロフェニルと処理し、続いてジエタノールアミン(トリエチルアミン、塩化メチレン、0℃に冷却し、室温で終夜攪拌した)を加えることにより、カルバメートを調製した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、98:2のEtOAc:EtOH)により粗製の生成物を精製すると、白色発泡体を得られた(0.180g、28%)。

20

【1 2 5 4】

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 0 9】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.26 (d, 1H, $J = 7.90\text{Hz}$); 7.69 (d, 2H, $J = 8.12\text{Hz}$); 7.40 (d, 2H, $J = 8.12\text{Hz}$); 7.23 (D, 2H, $J = 8.56\text{ Hz}$); 6.99 (d, 2H, $J = 8.56\text{Hz}$); 4.87 (m, 1H); 4.83 (t, 1H, $J = 5.49\text{Hz}$); 4.76 (t, 1H, $J = 5.49\text{Hz}$); 4.42 (m, 1H); 4.08 (m, 1H); 3.58 (m, 2H); 3.51 (m, 2H); 3.44 (m, 2H); 3.34 (m, 3H); 2.99 - 3.09 (m, 3H); 2.39 (s, 3H); 1.59 (m, 3H); 1.41 (m, 1H); 1.16 (d, 3H, $J = 6.15\text{Hz}$); 1.12 (d, 3H, $J = 6.15\text{Hz}$).

30

IR (KBr, cm^{-1}) 3420, 2940, 1725, 1535, 1670, 1520, 1460, 1410, 1350, 1220, 1160, 1110, 670, 600, 550.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 606 (15[M+H] $^+$); 623 (100[M+NH $_2$] $^+$).

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_9\text{S H}_2\text{O}$ の計算値 : C, 56.66; H, 6.56; N, 6.84.

実測値: C, 56.66; H, 6.41; N, 6.72.

40

【1 2 5 5】

[実施例 2 4 5]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリン-L-4-[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ]フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

Tos-Pro-Tyr-iPr エステルをクロロギ酸 4-ニトロフェニルと処理し、続いて3-ピペリジンメタノール(トリエチルアミン、塩化メチレン、0℃に冷却し、室温で終夜攪拌した)を加えることにより、カルバメートを調製した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、3:2のEtOAc:ヘキサン)により粗製の生成物を精製すると、白色発泡体を得られた(0.519g、67%)。

50

【 1 2 5 6 】

NMRデータは以下の通りであった。

【 数 2 1 0 】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.26 (d, 1H, $J = 7.90\text{Hz}$); 7.69 (d, 2H, $J = 8.12\text{Hz}$); 7.40 (d, 2H, $J = 8.12\text{Hz}$); 7.22 (d, 2H, $J = 8.56\text{Hz}$); 6.98 (d, 2H, $J = 8.34\text{Hz}$); 4.85 (M, 1H); 4.57 (bs, 1H); 4.42 (m, 1H); 3.99 - 4.09 (m, 3H); 3.85 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 3.22 (m, 1H); 2.91 - 3.10 (m, 4H); 2.80 (m, 1H); 2.55 (m, 1H); 2.39 (s, 3H); 1.51 - 1.72 (m, 6H); 1.42 (m, 2H); 1.16 (d, 3H, $J = 6.15\text{Hz}$); 1.11 (d, 3H, $J = 6.15\text{Hz}$).

10

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2990, 2940, 2880, 1725, 1520, 1430, 1350, 1220, 1165, 1100, 660, 600, 550.

MS ((-)-ESI, m/z (%)) 614 (30[M-H]).

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$ の計算値 : C, 60.47; H, 6.71; N, 6.82.

実測値: C, 59.83; H, 6.61; N, 6.59.

【 1 2 5 7 】

[実施例 2 4 6]

20

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (4-トリフルオロメタンスルホニルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例 1 2 8 で概説した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 2 5 8 】

物理的データは以下の通りであった。

【 数 2 1 1 】

MS (+ESI): 733 [M+H] $^+$.

元素分析: $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_9\text{S}_2 \cdot 0.10 \text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ の計算値 : C, 50.20; H, 5.40; N, 7.55.

30

実測値: C, 50.25; H, 5.46; N, 7.07.

【 1 2 5 9 】

[実施例 2 4 7]

N - (4 - (N - フェニル尿素) ベンゼンスルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例 1 0 7 (250 mg、0.51 mmol)、フェニルイソシアネート (62 mg、0.56 mmol) およびトリエチルアミン (76 μL 、0.56 mmol) の混合物をアルゴン下に加熱還流させた。還流を終夜継続した。減圧下に溶媒を除去し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン: EtOAc 1:1、次いで EtOAc) により残渣を精製すると、表題化合物が灰白色発泡体として得られた (160 mg、46%)。融点: 112 ~ 115 $^{\circ}\text{C}$ 。

40

【 1 2 6 0 】

物理的データは以下の通りであった。

【 数 2 1 2 】

MS (+ESI) [M+NH $_4$] $^+$ 697 (100%).

【 1 2 6 1 】

[実施例 2 4 8]

N - (2 - トリフルオロアセチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 -

50

スルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 2 6 2 】

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 1 3】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 7.01 (d, 2H), 5.09 - 4.95 (m, 1H), 4.89 - 4.75 (m, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.35 - 3.20 (m, 2H), 3.13 - 2.97 (m, 9H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 1.63 (1.50 (m, 3H), 1.20 (d, 6H).

10

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.7, 170.6, 170.5, 156.3, 155.8, 154.9, 150.6, 140.1, 139.2, 135.1, 135.1, 13.2, 133.0, 133.0, 132.9, 130.2, 130.1, 129.9, 126.9, 126.4, 126.3, 125.8, 121.7, 118.3, 114.5, 69.6, 62.1, 62.0, 53.2, 49.6, 46.6, 46.5, 45.1, 42.7, 40.9, 37.1, 36.6, 36.3, 30.1, 30.0, 29.2, 27.8, 24.2, 24.2, 21.6, 21.6.

20

【 1 2 6 3 】

[実施例 2 4 9]

N - (1 - メチルピラゾール - 3 - スルホニル) - L - (5, 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 5 6 の調製方法に従い、N - メチルピラゾール - 3 - スルホニルクロリド (欧州特許第 0 9 5, 9 2 5 号参照) に代えて、表題化合物を得た。

【 1 2 6 4 】

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 1 4】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.45 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.71 (d, 1H), 5.03 - 4.98 (m, 1H), 4.87 - 4.84 (m, 1H), 4.60 - 4.59 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.12 - 3.01 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 1.22 - 1.15 (m, 12H).

30

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.3, 168.3, 154.9, 150.7, 146.7, 133.0, 131.9, 130.3, 121.7, 108.9, 73.5, 69.5, 54.7, 53.3, 50.7, 39.9, 37.7, 36.6, 36.3, 28.8, 24.1, 21.5, 21.5.

【 1 2 6 5 】

[実施例 2 5 0]

N - (1 - メチルピラゾール - 3 - スルホニル) - L - (5, 5 - ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 7 に記載した操作を用いて、実施例 2 4 9 の生成物から表題化合物を調製した。

【 1 2 6 6 】

NMR データは以下の通りであった。

40

【数 2 1 5】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.25 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.74 - 4.71 (m, 1H), 4.68 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.24 - 3.07 (m, 5H), 2.97 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): δ 174.1, 171.4, 157.0, 151.9, 148.2, 135.7, 134.2, 131.8, 122.9, 109.6, 74.4, 55.6, 55.0, 51.5, 40.0, 37.6, 36.8, 36.7, 29.6, 24.8.

【1 2 6 7】

10

[実施例 2 5 1]

N - (ピリジン-4-スルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成
実施例 5 6 の調製で概説した操作に従い、3-ピリジンスルホニルクロリドの代わりに4-ピリジンスルホニルクロリド N-オキシドを用いて、表題化合物を調製した (Marsai and coworkers, J. Org. Chem. 1987, 52, 1133-1136 参照)。Aoyagi and coworkers, Synthesis 1997, 891 の操作を用いて、N-オキシドの脱酸素を行った。

【1 2 6 8】

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 1 6】

20

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.89 - 8.87 (m, 2H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 5.05 - 5.01 (m, 1H), 4.85 - 4.82 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.11 - 3.02 (m, 5H), 2.99 (s, 3H), 1.28 - 1.16 (m, 12H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 170.3, 167.7, 154.9, 151.5, 150.7, 144.2, 132.7, 130.3, 121.8, 120.9, 73.6, 69.7, 54.6, 53.1, 50.4, 37.5, 36.6, 36.3, 29.1, 23.6, 21.6, 21.5.

【1 2 6 9】

30

[実施例 2 5 2]

N - (ピリジン-4-スルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成
方法 7 に記載した操作を用いて、実施例 2 5 1 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 2 7 0】

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 1 7】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.78 (d, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 4.69 - 4.61 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).

40

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): δ 174.1, 170.5, 157.0, 152.2, 152.0, 147.2, 135.8, 131.8, 123.1, 122.7, 73.9, 55.6, 54.9, 54.4, 37.5, 36.8, 36.7, 30.1, 24.8.

【1 2 7 1】

[実施例 2 5 3]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - (5, 5-ジメチル) チアプロリル - L - 4 - (N-メチル-N - (2-ジメチルアミノエチル) カルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

50

出発物の酸 (500 mg)、(2S)-2-アミノ-3-{4-[(2-ジメチルアミノエチル)-メチルカルバモイルオキシ]フェニル}プロピオン酸 tert-ブチルエステル (730 mg)、HOBt (235 mg)、および 4-メチルモルホリン (0.87 mL) の DMF (10 mL) 溶液を、氷浴中 0℃ で攪拌した。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 (360 mg) を溶液に加えた。10 分後氷浴を除去した。反応物を室温で 3 時間攪拌した。酢酸エチル (20 mg) を加えた。溶液を飽和 NaHCO₃ 溶液 (30 mL) で 2 回洗浄し、次いでブラインで洗浄した。溶液を MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を真空下に蒸発させ、シリカゲル上で残渣をフラッシュクロマトグラフィーにかけると、表題化合物 385 mg が得られた。

【1272】

10

物理的データは以下の通りであった。

【数218】

MS: [(+ESI), [M+H]⁺ 663.

【1273】

【実施例254】

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバミルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

実施例253の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

20

【1274】

物理的データは以下の通りであった。

【数219】

MS: [(+ESI), [M+H]⁺ 617.

【1275】

【実施例255】

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロピル-L-4-(N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

30

方法11に記載した操作を用いて、実施例253の生成物から表題化合物を調製した。

【1276】

物理的データは以下の通りであった。

【数220】

MS: [(+ESI), [M+H]⁺ 607.

【1277】

【実施例256】

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N-メチル-N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

40

方法11に記載した操作を用いて、実施例254の生成物から表題化合物を調製した。

【1278】

物理的データは以下の通りであった。

【数221】

MS: [(+ESI), [M+H]⁺ 561.

【1279】

【実施例257】

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-

50

L-3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

実施例4の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。融点：64～67℃。

【1280】

物理的データは以下の通りであった。

【数222】

MS: $[M+H]^+$ 699.

元素分析: $C_{31}H_{40}ClFN_4O_7S_2 \cdot H_2O$ の計算値 C, 51.90; H, 5.9; N, 7.8.

実測値: C, 51.53; H, 5.50; N, 7.62.

10

【1281】

[実施例259]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法11に記載した操作を用いて、実施例258の生成物として表題化合物を調製した。

【1282】

物理的データは以下の通りであった。

20

【数223】

MS: $[M+1]$ 603.

元素分析: $C_{24}H_{27}FN_3O_7S_2$ の計算値 C, 49.02; H, 4.63; N, 7.15.

実測値: C, 49.25; H, 4.89; N, 6.73.

【1283】

[実施例260]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

実施例82の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。融点：111～114℃。

30

【1284】

物理的データは以下の通りであった。

【数224】

MS: +ESI $[M+NH_4]^+$ 719.

元素分析: $C_{30}H_{37}ClFN_3O_7S$ の計算値 C, 50.02; H, 5.46; N, 5.8.

実測値: C, 50.23; H, 5.10; N, 5.50.

40

【1285】

[実施例261]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-(5,5-ジメチル)チアプロリル-L-3-クロロ-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン イソプロピルエステルの合成

実施例82の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。融点：77～81℃。

【1286】

50

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 2 5】

MS: $[M+NH_4]^+$ 705.

元素分析: $C_{29}H_{33}ClFN_3O_7S_3$ の計算値 C, 50.61; H, 5.13; N, 6.1.

実測値: C, 50.33; H, 5.07; N, 5.94.

【1 2 8 7】

[実施例 2 6 2]

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル- L- 3-クロロ- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成 10

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。
融点: 65 ~ 69 °C。

【1 2 8 8】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 2 6】

MS: $[M+NH_4]^+$ 647.

元素分析: $C_{27}H_{33}ClFN_3O_7S_2$ の計算値 C, 51.46; H, 5.28; N, 6.4.

実測値: C, 51.29; H, 5.19; N, 6.50.

20

【1 2 8 9】

[実施例 2 6 3]

N- (トルエン- 4-スルホニル) - L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル- L- 3-クロロ- 4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。
融点: 68 ~ 72 °C。

【1 2 9 0】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 2 7】

MS: $[M+H]^+$ 626.

元素分析: $C_{28}H_{36}ClN_3O_7S_2$ の計算値 C, 53.77; H, 5.80; N, 6.71.

実測値: C, 53.26; H, 5.8; N, 6.63.

30

【1 2 9 1】

[実施例 2 6 4]

N- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - L- (5, 5-ジメチル) チアプロリル- L- 3-クロロ- 4- (4-メチルピペラジン- 1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成 40

実施例 4 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 2 9 2】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 2 8】

MS: $[M+H]^+$ 685.元素分析: $C_{30}H_{38}ClN_4O_7$ の計算値 C, 52.59; H, 5.59; N, 8.18.

実測値: C, 52.09; H, 5.48; N, 7.77.

【1 2 9 3】

[実施例 2 6 5]

N-（トルエン-4-スルホニル）-L-プロリル-L-3-クロロ-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）] フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

10

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 2 9 4】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 2 9】

MS: $[M+H]^+$ 580.元素分析: $C_{27}H_{34}ClN_3O_7S \cdot 0.5 H_2O$ の計算値 C, 55.04; H, 6.00; N, 7.13.

実測値: C, 55.06; H, 5.71; N, 6.93.

20

【1 2 9 5】

[実施例 2 6 6]

N-（4-フルオロベンゼンスルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-3-クロロ-4-（4-（2'-ピリジル）ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）] フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 4 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 2 9 6】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 3 0】

30

MS: $[M+H]^+$ 748.元素分析: $C_{34}H_{39}ClFN_5O_7S_2$ の計算値 C, 54.57; H, 5.25; N, 9.3.

実測値: C, 54.26; H, 5.10; N, 9.07.

【1 2 9 7】

[実施例 2 6 7]

N-（4-フルオロベンゼンスルホニル）-L-（5, 5-ジメチル）チアプロリル-L-3-クロロ-4-（4-（2'-ピリジル）ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）] フェニルアラニン t e r t -ブチルエステルの合成

40

実施例 4 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。融点: 80 ~ 86 °C。

【1 2 9 8】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 3 1】

MS: $[M+H]^+$ 762.元素分析: $C_{35}H_{41}ClFN_5O_7S_2$ の計算値 C, 55.14; H, 5.42; N, 9.19.

実測値: C, 54.67; H, 5.40; N, 8.69.

50

【1299】

[実施例268]

N-(4-ニトロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例2の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1300】

物理的データは以下の通りであった。

【数232】

元素分析: $C_{26}H_{32}N_4O_9S$ の計算値 C, 54.16; H, 5.59; N, 9.72.

10

実測値: C, 53.69; H, 5.24; N, 9.52.

【1301】

[実施例269]

N-(4-アミノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

方法4に記載した操作を用いて、実施例268の生成物から表題化合物を調製した。

【1302】

物理的データは以下の通りであった。

20

【数233】

元素分析: $C_{26}H_{34}N_4O_7S$ の計算値 C, 57.13; H, 6.27; N, 10.25.

実測値: C, 56.30; H, 6.12; N, 10.05.

【1303】

[実施例270]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例82の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

30

【1304】

物理的データは以下の通りであった。

【数234】

元素分析: $C_{29}H_{37}N_3O_7S_2$ の計算値 C, 57.69; H, 6.18; N, 6.96.

実測値: C, 57.36; H, 5.99; N, 6.76.

【1305】

[実施例271]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-フェニルカルバミルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例4の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

40

【1306】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 2 3 5】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.73 (d, 2H); 7.45 (m, 4H); 7.26 (m, 3H); 7.04 (m, 2H); 6.95 (m, 1H); 6.25 (d, 1H); 4.90 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.6 (br, 4H); 3.4 (br, 4H); 3.10 (m, 2H); 3.00 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 1.60 (m, 3H); 1.40 (m, 1H); 1.18 (d, 3H); 1.12 (d, 3H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400-3500(br), 2950, 2900, 1725, 1650, 1540, 1450, 1240, 1210, 1000, 760, 675, 580, 540.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 706 (100 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

元素分析: $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8\text{S} \cdot 0.35 \text{EtOAc}$ の計算値 C, 60.98; H, 6.27; N, 9.51.

実測値: C, 50.31; H, 6.16; N, 9.33.

10

【1 3 0 7】

[実施例 2 7 2]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(4-フェニルカルバミルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

20

方法 7 に記載した操作を用いて、実施例 2 7 1 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 3 0 8】

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 3 6】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12.8 (s, 1H); 8.62 (s, 1H); 8.11 (d, 1H); 7.73 (d, 2H); 7.45 (m, 4H); 7.26 (m, 3H); 7.04 (m, 2H); 6.95 (m, 1H); 6.25 (d, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.6 (br, 4H); 3.4 (br, 4H); 3.10 (m, 2H); 3.00 (m, 1H); 2.40 (s, 3H); 1.60 (m, 3H); 1.40 (m, 1H).

30

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 1725, 1650, 1540, 1450, 1240, 1210, 1000, 760, 675, 580, 540.

MS ((-)ESI, m/z (%)) 662 (100 $[\text{M}-\text{H}]^+$).

【1 3 0 9】

[実施例 2 7 3]

N-(1-n-ブチルピラゾール-4-スルホニル)-L-(5, 5-ジメチル)チアプロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

40

実施例 1 3 7 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 3 1 0】

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 3 7】

^1H NMR (CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 5.04 (sept, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.14 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.85 (pent, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.21 (d, 3H), 1.16 (s, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): δ 170.4, 168.3, 154.9, 150.7, 139.2, 131.8, 130.3, 121.8, 117.0, 73.8, 69.6, 54.8, 53.2, 52.7, 50.6, 37.7, 36.6, 36.3, 31.8, 28.9, 24.0, 21.6, 21.5, 19.4, 13.3.

10

【1 3 1 1】

[実施例 2 7 4]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - プロリル - L - 4 - (ピリジン-4-イルカルボニル) ピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 4 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 3 1 2】

NMR データは以下の通りであった。

20

【数 2 3 8】

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 8.69 (dd, 2H), 8.28 (d, 1H); 7.71 (d, 2H); 7.43 (m, 4H); 7.26 (d, 2H); 7.04 (d, 2H); 4.86 (m, 1H); 4.42 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.4-3.8 (brm, 9H); 3.05 (m, 3H); 2.40 (s, 3H); 1.60 (m, 3H); 1.40 (m, 1H); 1.18 (d, 3H); 1.15 (d, 3H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 1725, 1650, 1510, 1200, 1160, 1100, 1010, 650, 600, 550.

MS ((+)ESI, m/z (%)) 692 (100 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

元素分析 $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_9\text{S} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ の計算値 : C, 59.60; H, 6.07; N, 9.93

実測値 : C, 59.45; H, 5.86; N, 9.88.

30

【1 3 1 3】

[実施例 2 7 5]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - 4 - オキソプロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 1 6 4 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 3 1 4】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 3 9】

MS ((-)ESI) $[\text{M}-\text{H}]$ 516.

40

【1 3 1 5】

[実施例 2 7 6]

N - (トルエン-4-スルホニル) - L - トランス-4-ヒドロキシプロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 1 6 5 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 3 1 6】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 4 0】

MS [(-)ESI] [M-H]⁺ 518.

【1 3 1 7】

[実施例 2 7 7]

N-(4-シアノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。融点：166～167℃。

【1 3 1 8】

[実施例 2 7 8]

N-(4-アミノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 1 0 7 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 3 1 9】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 4 1】

元素分析：C₂₃H₂₈N₄O₇S の計算値 : C, 47.34; H, 4.84; N, 9.60.

実測値 : C, 47.57; H, 5.20; N, 8.75.

【1 3 2 0】

[実施例 2 7 9]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-オキソプロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

アセトニトリル (3 mL) を -40℃ に冷却した (CH₃CN/ドライアイス)。塩化オキサリル (0.10 mL) を加えた。N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-ヒドロキシプロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステル (300 mg) および乾燥 DMSO (0.08 mL) をアセトニトリル (4 mL) に溶解し、上記溶液に加えた。反応物を乾燥条件下に -40℃ で 30 分間攪拌した。トリエチルアミン (0.33 mL) を溶液に加えた。5 分後にドライアイス浴を除去した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空下に蒸発させ、酢酸エチル (15 mL) を加えた。混合物を水 (3 回) で洗浄し、次いでブラインで洗浄した。溶液を MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を真空下に蒸発させ、シリカゲルカラム上で残渣をフラッシュさせると、表題化合物 150 mg が得られた。融点：84～85℃。

【1 3 2 1】

[実施例 2 8 0]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ]フェニルアラニンの合成

実施例 4 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。融点：84～85℃。

【1 3 2 2】

[実施例 2 8 1]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4,4-ジフルオロ)プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 3 2 3】

物理的データは以下の通りであった。

10

20

30

40

50

【数 2 4 2】

MS: [(+)*ESI*], $[M+NH_4]^+$ 599.

【1 3 2 4】

[実施例 2 8 2]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4, 4-ジフルオロ)プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 7 に記載した操作を用いて、実施例 2 8 1 の生成物から表題化合物を調製した。

【1 3 2 5】

物理的データは以下の通りであった。

10

【数 2 4 3】

MS: [(+)*ESI*], $[M+NH_4]$ 557.

【1 3 2 6】

[実施例 2 8 3]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 4 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 3 2 7】

NMR データは以下の通りであった。

20

【数 2 4 4】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.27 (d, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.45 (m, 7H); 7.24 (d, 2H); 7.02 (d, 2H); 4.86 (m, 1H); 4.42 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.65 (br s, 4H); 3.45 (br s, 4H); 3.35 (m, 1H); 3.05 (m, 3H); 2.38 (s, 3H); 1.60 (m, 3H); 1.40 (m, 1H); 1.18 (d, 3H); 1.11 (d, 3H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 1725, 1675, 1625, 1510, 1425, 1350, 1250, 1175, 1110, 1010, 700, 660, 590, 550.

30

MS ((+)*ESI*, m/z (%)) 708 (100 $[M+NH_2]^+$).

元素分析: $C_{36}H_{42}N_4O_8S \cdot 0.5H_2O$ の計算値 : C, 61.79; H, 6.19; N, 8.01.

実測値 : C, 61.64; H, 6.10; N, 7.72.

【1 3 2 8】

[実施例 2 8 4]

N-(1-メチル-1*H*-イミダゾール-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

40

1-メチルイミダゾール-4-スルホニル-Pro-Tyr-iPr エステルをクロロギ酸 4-ニトロフェニルと処理し、続いてジメチルアミン (トリエチルアミン、塩化メチレン、0 °C、室温で終夜攪拌した) を加えることにより、カルバメートを調製した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ、95 : 3 : 2 の EtOAc : EtOH : Et₃N) により粗製の生成物を精製し、続いて EtOAc から再結晶した。白色固体が得られた。融点 162 ~ 164 °C (8.7 g, 66%)。

【1 3 2 9】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 4 5】

元素分析: $C_{24}H_{33}N_5O_7S$ の計算値 : C, 53.82; H, 6.21; N, 13.08.

実測値 : C, 53.47; H, 6.13; N, 12.96.

【1 3 3 0】

[実施例 2 8 6]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、実施例 2 8 5 の生成物から表題化合物を調製した。
融点: 116 ~ 118 °C。

10

【1 3 3 1】

[実施例 2 8 7]

N-(4-シアノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 4 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。
融点: 70 ~ 71 °C。

【1 3 3 2】

[実施例 2 8 8]

N-(4-アミジノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンメチルエステルの合成

メタノール(乾燥)を 0 °C に冷却した。HCl を溶液に 15 分間吹き込んで飽和溶液を作成した。実施例 2 7 7 を加え、反応混合物を 0 °C で 30 分間、次いで室温で 24 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。メタノール中の NH_3 (2 M、5 mL) を加えた。反応物を室温で 24 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。 $CH_3CN:H_2O$ (20:80) 中での逆相 HPLC により残渣を精製した。12.45 分の保持時間で、生成物を単離し、凍結乾燥させると、表題化合物が得られた。

20

【1 3 3 3】

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 4 6】

30

^1H NMR (in DMSO) 多重線 at 1.47 - 1.55 ppm (1H), 1.63 - 1.72 ppm (3H's),
一重線 at 2.87 ppm (3H's), singlet at 3.02 ppm (3H's), multiplet at 3.05 - 3.10 ppm (2H's),
multiplet at 3.17 - 3.22 ppm (1H), multiplet at 3.37 - 3.42 ppm (1H), singlet at 3.62 ppm
(3H's), multiplet at 4.21 - 4.23 ppm (1H), 四重線 at 4.48 - 4.56 ppm (1H), 二重線 at 7.00 -
7.03 ppm (2H's), doublet at 7.23 - 7.26 ppm (2H's), 広幅ピーク peak at 7.20 - 7.50 ppm, doublet
at 8.02 - 8.03 ppm (4H's), doublet at 8.48 - 8.52 ppm (1H).

40

【1 3 3 4】

[実施例 2 8 9]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-ヒドロキシプロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

実施例 4 の調製に記載した操作に従い、適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。
融点: 80 ~ 82 °C。

【1 3 3 5】

[実施例 2 9 0]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-ヒドロキシプロリル-L-4-(チオモ

50

ルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンの合成

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-4-ヒドロキシプロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル (160 mg) をギ酸 (7 mL) に溶解した。反応物を室温で6時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、CH₃CN/水 20:80 中での逆相 HPLC を用いて残渣を精製した。5.85 分の保持時間で、表題化合物 50 mg が得られた。融点: 170~172 °C。

【1336】

[実施例 291]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-(4-ベンゾイルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンの合成

10

方法 11 に記載した操作を用いて、実施例 283 の生成物から表題化合物を調製した。

【1337】

NMR データは以下の通りであった。

【数 247】

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.8 (s, 1H); 8.27 (d, 1H); 7.69 (d, 2H); 7.45 (m, 7H); 7.24 (d, 2H); 7.02 (d, 2H); 4.42 (m, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.65 (br s, 4H); 3.45 (br s, 4H); 3.35 (m, 1H); 3.05 (m, 3H); 2.38 (s, 3H); 1.60 (m, 3H); 1.40 (m, 1H).

IR (KBr, cm⁻¹) 3400, 1725, 1675, 1625, 1510, 1425, 1350, 1260, 1175, 1110, 1010, 700, 660, 590, 550.

20

MS ((+)ESI, m/z (%)) 666 (100 [M+NH₄]⁺).

元素分析: C₃₃H₃₆N₄O₈S.0.66H₂O の計算値 : C, 60.00; H, 5.69; N, 8.48

実測値 C, 60.36; H, 5.70; N, 7.81.

【1338】

[実施例 292]

N-(4-アミジノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンメチルエステルの合成

30

実施例 287 および 288 の調製に記載した操作に従い、表題化合物を調製した。

【1339】

物理的データは以下の通りであった。

【数 248】

MS: [(+)ESI] [M+H] 604.

【1340】

[実施例 293]

N-(3-フルオロベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N, N-ジメチルカルボニルオキシ) フェニルアラニンの合成

40

方法 11 に記載した操作を用いて、実施例 166 の生成物から表題化合物を調製した。融点: 82~83 °C。

【1341】

[実施例 294]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-4-[N-メチル-N-(2-(N'-メチル-N'-トルエンスルホニル-アミノ)エチル)カルバミルオキシ] フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 4 の調製に記載した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1342】

50

NMRデータは以下の通りであった。

【数 2 4 9】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.27 (d, 1H); 7.71 (d, 2H); 7.69 (d, 2H); 7.40 (m, 4H); 7.24 (d, 2H); 6.99 (d, 2H); 4.86 (m, 1H); 4.43 (m, 1H); 4.06 (m, 1H); 3.51 (m, 1H); 3.2 - 3.35 (m, 3H); 2.9 - 3.2 (重複するm, 7H); 2.67 (d, 3H); 2.38 (s, 6H); 1.60 (m, 3H); 1.40 (m, 1H); 1.20 (d, 3H); 1.15 (d, 3H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3400, 2975, 2950, 1725, 1680, 1510, 1450, 1400, 1280, 1225, 1150, 1110, 800, 730, 675, 575, 550.

MS ((+)-ESI, m/z (%)) 760 (100 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

元素分析: $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}_2$: C, 58.20 の計算値 ; H, 6.24; N, 7.54.

実測値: C, 57.90; H, 6.30; N, 7.34.

10

【 1 3 4 3 】

[実施例 2 9 5]

N - (トルエン - 4 - スルホニル) - L - プロリル - L - 4 - [N - (2 - (N' - フェニルアミノカルボニルオキシ) エチル) カルバミルオキシ)] フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 4 の調製で記載した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 3 4 4 】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 2 5 0】

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.67 (s, 1H); 8.27 (d, 1H); 7.72 (d, 2H); 7.47 (d, 2H); 7.42 (d, 2H); 7.24 (m, 4H); 6.98 (m, 3H); 4.87 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.18 (m, 2H); 4.05 (m, 1H); 3.4 (m, 3H); 3.05 (m, 3H) 2.40 (s, 3H); 1.6 (m, 3H); 1.40 (m, 1H); 1.2 (d, 3H); 1.15 (d, 3H).

IR (KBr, cm^{-1}) 3350, 2950, 1725, 1675, 1600, 1550, 1500, 1325, 1200, 1150, 1100, 650, 575, 525.

MS ((+)-ESI, m/z (%)) 698 (100 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$).

元素分析: $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_9\text{S} \cdot 0.21 \text{ EtOAc} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ の計算値 : C, 59.08; H, 6.07; N, 7.91.

実測値: C, 59.08; H, 6.02; N, 7.80.

30

40

【 1 3 4 5 】

[実施例 2 9 6]

N - (4 - フルオロベンゼンスルホニル) - L - 4 - (トランス - ヒドロキシ) プロリル - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

実施例 2 に記載した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【 1 3 4 6 】

物理的データは以下の通りであった。

50

【数 2 5 1】

MS: [(+)⁺ESI], [M+NH₄]⁺ 583.

【1 3 4 7】

[実施例 2 9 7]

N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)-L-4-(トランス-ヒドロキシ)プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの合成

実施例 2 に記載した操作に従い、かつ適切な出発物に代えて、表題化合物を調製した。

【1 3 4 8】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 5 2】

MS: [(+)⁺ESI], [M+NH₄]⁺ 597.

【1 3 4 9】

[実施例 2 9 8]

N-(4-アミノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

方法 5 に記載した操作を用いて、実施例 2 8 8 の生成物から表題化合物を調製した。融点: 130~132 °C。

【1 3 5 0】

[実施例 2 9 9]

ピペラジン-1, 4-ジカルボン酸ビス- {4-[(2S)-2-*tert*-ブトキシカルボニル-2-((4R)-5, 5-ジメチル-3-(トルエン-4-スルホニル)チアゾリジン-4-カルボキサミド)エチル]フェニル} エステルの合成

0.5 当量のピペラジンを使用した以外は、実施例 4 に記載した操作に従い、表題化合物を調製した。

【1 3 5 1】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 5 3】

元素分析: C₅₈H₇₄N₆O₁₄S₄: C, 57.69 の計算値; H, 6.18; N, 6.96.

実測値: C, 58.01; H, 6.07; N, 6.08.

【1 3 5 2】

[実施例 3 0 0]

ピペラジン-1, 4-ジカルボン酸ビス- {4-[(2S)-2-カルボキシ-2-((4R)-5, 5-ジメチル-3-(トルエン-4-スルホニル)チアゾリジン-4-カルボキサミド)エチル]フェニル} エステルの合成

実施例 2 9 9 からのジ-*tert*-ブチルエステルをギ酸で加水分解することにより表題化合物を調製すると、白色発泡体を得られた (300 mg、定量的)。

【1 3 5 3】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 5 4】

元素分析: C₅₀H₅₈N₆O₁₄S₄: C, 54.83 の計算値; H, 5.34; N, 7.67

実測値: C, 55.10; H, 5.57; N, 7.37.

【1 3 5 4】

上記した方法により調製した式 I および I a の他の化合物は、下記表 1 1 で実施例 3 0

10

20

30

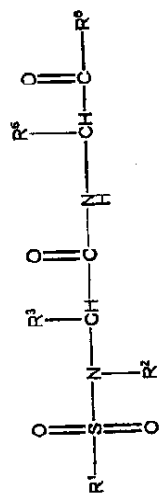
40

50

1 ～ 3 7 0 に示した化合物を含む。
【 1 3 5 5 】

【表 1 1 - 1】

表 1 1



実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
301	p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ -NH-CH ₂ (L-ピペラジニル)		p-[(CH ₂) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
302	p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン -4-イル)		p-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
303	p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン -4-イル)		p-[2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル-C(O)O-]ベンジル-	-OH
304	p-CH ₃ -φ	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[2-(CH ₃ OC(O)ピロリジン-1-イル-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
305	p-F-φ	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン -4-イル)		3-クロロ-4-[(チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH

【表 1 1 - 2】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
306	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン -4-イル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
307	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン -4-イル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
308	p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH(OH)CH ₂ (L-4-ヒドロキシピロリジニル)		p-[チオモルホリン-4-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
309	p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-O(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₃
310	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン -4-イル)		p-[4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
311	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン -4-イル)		3-フルオロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

10

20

30

40

50

【表 1 1 - 3】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
312	p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ N- (-SO ₂ CH ₃)-CH ₂ - (L-4-メタンンスルホニル -ピペラジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
313	R ¹ /R ² = 1,1-ジオキソ-2,3- ジヒドロ-3,3- ジメチル-1,2- ベンゾイン チアゾール-2-イル-		H	p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
314	R ¹ /R ² =N-2,10- カンホルスルタミル-		H	p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
315	R ¹ /R ² =N-2,10- カンホルスルタミル-		H	p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
316	R ¹ /R ² =N-2,10-カンホ ルスルタミル-		H	3-クロロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

10

20

30

40

【表 1 1 - 4】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
317	p-Br-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン 4-イル		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
318	p-Br-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン 4-イル		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
319	p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ - (L-4-ヒドロキシピロリジン		p-[(4-メチルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
320	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン 4-イル		p-[(4-ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OH
321	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン 4-イル		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
322	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S- (チアゾリジン-2-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH

10

20

30

40

【表 1 1 - 5】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
323	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S- (チアゾリジン-2-イル) (L-ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
324	p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -C(O)-CH ₂ - (L-4-オキソピロリジニル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
325	p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -C(O)-CH ₂ - (L-4-オキソピロリジニル)		p-[4-メチルピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
326	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S- (チアゾリジン-2-イル) (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
327	p-NO ₂ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
328	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S- (チアゾリジン-2-イル) (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
329	p-Br-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン -4-イル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OH
330	p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(φNHC(S)-)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

10

20

30

40

【表 1 1 - 6】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
331	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S- (チアゾリジン-2-イル)		p-[4-CH ₃ -ホモピペラジン-1-イル)-C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
332	p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH(-OSO ₂ CH ₃)-CH ₂ - (L-4-メタンスルホキシ- ピロリジンル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
333	p-H ₂ NC(O)-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
334	p-H ₂ NC(O)-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
335	p-H ₂ NC(=N)-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[(チオモルホリン-4-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
336	p-NO ₂ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジンル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-C(O)O-] ベンジル-	-OH
337	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン -4-イル)		3-クロロ-4-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル) C(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃

【表 1 1 - 7】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
338	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチル チアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-] ベンジル-	-OH
339	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -CH ₂ -S- (チアゾリジン-2-イル)		p-[(4-CH ₃ -ホモピペラジン-1-イル-C(O)O-]ベンジル-	-OH
340	1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチル チアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
341	1-メチルイミダゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
342	1-メチルイミダゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
343	p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]ベンジル-	-OH
344	p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
345	p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]-C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

【表 1 1 - 8】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
346	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
347	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₂
348	p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH ₂ N(-SO ₂ -CH ₃)CH ₂ - (4-メタンスルホニル- ピペラジン-2-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
349	p-CH ₃ -φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH(-OSO ₂ -CH ₃)CH ₂ - (L-4-メタンスルホキシ -ピロリジニル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
350	CH ₃ -	-CH ₂ φ	H	p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
351	p-Br-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン -4-イル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
352	p-CF ₃ O-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチルチアゾリジン -4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH

【表 1 1 - 9】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
353	p-CF ₃ O-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチル チアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
354	p-CF ₃ O-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチル チアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
355	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
356	p-F-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ CH(OH)CH ₂ - (L-4-ヒドロキシ ピロリジニル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
357	p-CF ₃ O-φ-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチル チアゾリジン-4-イル)		p-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
358	1-メチル イミダゾール-4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		3-クロロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OH
359	1-メチル イミダゾール-4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		3-クロロ-4-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

【表 1 1 - 1 0】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
360	1-メチルイミダゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
361	1-メチルイミダゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチル チアゾリジン-4-イル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
362	1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OH
363	1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂
364	1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
365	1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチル チアゾリジン-4-イル)		p-[4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-]ベンジル-	-OC(CH ₃) ₃
366	1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 3個の炭素原子 (L-ピロリジニル)		3-クロロ-4-[(4-(ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)C(O)O-] ベンジル-	-OCH(CH ₃) ₂

10

20

30

40

【表 1 1 - 1 1】

実施例番号	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶
367	1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチル チアゾリジン-4-イル)		p-[(CH ₃) ₂ NC(O)O-]ベンジル-	-OCH ₂ CH ₂ Oφ
368	1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチル チアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-] -ベンジル-	-OH
369	1-メチルピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチル チアゾリジン-4-イル)		3-クロロ-4-[(4-ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル]C(O)O-] -ベンジル-	-OCH ₂ CH ₃
370	1,5-ジメチル-3- クロロピラゾール -4-イル-	R ² /R ³ =環状 -CH ₂ -S-C(CH ₃) ₂ - (L-5,5-ジメチル チアゾリジン-4-イル)		p-[4-[5-CF ₃ -ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-イル]-C(O)O-] ベンジル-	-OH

加えて、表 11 における実施例 319、324、325、332、333、334、335 および 349 は、以下の通り例示する。

【1367】

[実施例 319]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-ヒドロキシ)プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

出発物である N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-ヒドロキシ)プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステル (300 mg) をギ酸 (15 mL) に溶解した。反応物を室温で 72 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、HPLC (逆相、20~80% CH₃CN/水) を用いて残渣を精製した。10.75 分の保持時間で、表題化合物 82 mg が得られた。融点：128~130℃。

【1368】

[実施例 324]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-オキシ)プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

出発物である N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-オキシ)プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステル (130 mg) をギ酸 (7 mL) に溶解した。反応物を室温で 6 時間攪拌した。溶媒を真空下に蒸発させると、所望の生成物 150 mg が得られた。融点：111~112℃。

【1369】

[実施例 325]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-オキシ)プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンの合成

出発物である N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-オキシ)プロリル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステル (150 mg) をギ酸 (7 mL) に溶解した。反応物を室温で 6 時間攪拌した。溶媒を真空下に蒸発させ、HPLC (逆相、20~80% CH₃CN/水) を用いて残渣を精製した。保持時間は 10.34 分であった。生成物を凍結乾燥させると、表題化合物 82 mg が得られた。融点：99~101℃。

【1370】

[実施例 332]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-メタンスルホニルオキシ)プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの合成

出発物である N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-ヒドロキシ)プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステル (300 mg) および塩化メチルスルホニルを、氷浴中 0℃ で THF (7 mL) に溶解した。トリエチルアミン (0.21 mL) を加えた。10 分後氷浴を除去した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。酢酸エチル (20 mL) を加えた。混合物をクエン酸 (5%、20 mL、2 回) で洗浄し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL) で、次いでブラインで洗浄した。溶液を MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残渣をシリカゲルカラム上でフラッシュした。溶媒を真空下に蒸発させると、所望の生成物 300 mg が得られた。融点：73~74℃。

【1371】

[実施例 333]

N-(4-アミノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

出発物である N-(4-アミノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(N,

N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル (300 mg) および LiOH 溶液 (2 M、0.6 mL) を、メタノール (6 mL) に加えた。反応物を室温で 7 時間攪拌した。溶媒を真空下に蒸発させ、HPLC (逆相、20~80% CH₃CN/水) を用いて残渣を精製した。12.11 分の保持時間で、所望の生成物 27 mg が得られた。融点: 130~132 °C。

【1372】

[実施例 334]

N-(4-アミノカルボニルベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンの合成

出発物である N-(4-アミノカルボニルベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル (300 mg) および LiOH 溶液 (2 M、0.5 mL) を、メタノール (6 mL) に加えた。反応物を室温で 8 時間攪拌した。溶媒を真空下に蒸発させ、HPLC (逆相、20~80% CH₃CN/水) を用いて残渣を精製した。12.69 分の保持時間で、所望の生成物 20 mg が得られた。融点: 123~125 °C。

【1373】

[実施例 335]

N-(4-アミジノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンの合成

出発物である N-(4-アミジノベンゼンスルホニル)-L-プロリル-L-4-(チオモルホリン-4-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンメチルエステル (300 mg) および LiOH 溶液 (2 M、0.5 mL) を、メタノール (6 mL) に加えた。反応物を室温で 8 時間攪拌した。溶媒を真空下に蒸発させ、HPLC (逆相、20~80% CH₃CN/水) を用いて残渣を精製した。11.78 分の保持時間で、所望の生成物 25 mg が得られた。融点: 123~125 °C。

【1374】

[実施例 349]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-メタンスルホニルオキシ) プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

出発物である N-(トルエン-4-スルホニル)-L-(4-メタンスルホニルオキシ) プロリル-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert-ブチルエステル (200 mg) をギ酸 (5 mL) に溶解した。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。溶媒を真空下に蒸発させると、所望の生成物 (195 mg) が得られた。融点: 83~84 °C。

【1375】

[実施例 371]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-4-(α-メチルベンジルオキシ)-L-フェニルアラニンの合成

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-チロシンメチルエステル (785 mg、1.89 mmol) を室温で DMF (20 mL) に溶解した。これに K₂CO₃ (1.1 当量、281 mg) および 1-ブロモエチルベンゼン (1.1 当量、284 μL) を加えた。反応物を室温で 12 時間攪拌した。酢酸エチル (100 mL) を加え、有機層をブライン (5×50 mL) で数回洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させると、油が単離した。シリカゲル (EtOAc/ヘキサン (1:4)) 上で溶離することにより粗製物を精製した。所望の物質が 32% 収率 (330 mg、0.6 mmol) で単離された。次いでメチルエステル (330 mg、0.6 mmol) を、室温で 4 時間 MeOH:H₂O (1:1) (15 mL) 中、NaOH (1.1 当量、27 mg) で処理して、対応する酸に変換した。水と共に EtOAc を加えた。水層を集め、1 N の HCl で pH 2.5 に酸性化し、EtOAc で再抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させると、発泡体が定量的収率で

単離された。

【1376】

NMRデータは以下の通りであった。

【数255】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (bd, 2H), 7.34 (m, 7H), 7.20 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.80 (d, 2H, J = 8.37 Hz), 5.27 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.23-2.93 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (d, 3H, J = 6.09 Hz), 1.36-1.26 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 174.74, 172.22, 157.53, 145.00, 143.77, 133.42, 130.76, 130.58, 129.14, 128.60, 128.48, 127.94, 126.15, 116.57, 76.39, 62.73, 53.90, 50.09, 37.09, 25.07, 24.52, 22.17.

10

Mass Spectroscopy: (FAB) 537 (M+H).

【1377】

[実施例372]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-4-(2-カルボキシフェノキシ)-L-フェニルアラニンの合成

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-L-チロシンメチルエステル(2.14 g、5.16 mmol)を、油中60%水素化ナトリウム(1.1当量、228 mg)のキシレン(50 mL)懸濁液に0℃で加えた。反応混合物を5分間攪拌し、臭化銅ジメチルスルフィド錯体(1.4当量、1.48 g)を加えた。反応混合物を23℃で0.5時間攪拌した。これに2-ヨード安息香酸ナトリウム(1.5当量、8.06 mmol)を加え、反応混合物を12時間還流させた。EtOAc(100 mL)を加え、有機層を NH_4Cl 、10% HCl 、およびブラインで洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥させた。 CHCl_3 : MeOH (9 : 1)を用いるカラムクロマトグラフィー(シリカゲル)上で粗製物を溶離し、油として単離した。室温で4時間、 MeOH : H_2O (1 : 1)中、 NaOH (1.1当量)で処理することにより、酸を調製した。二価酸を発泡体として単離した。

20

【1378】

NMRデータは以下の通りであった。

【数256】

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (m, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.19 (m, 4H), 6.72 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.11 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.48 (m, 3H).

30

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 172.67, 157.84, 155.89, 155.04, 145.17, 133.61, 133.19, 133.08, 131.69, 131.02, 130.64, 128.42, 127.87, 124.24, 120.04, 119.61, 116.12, 62.81, 50.31, 37.28, 30.69, 24.81, 22.15.

40

Mass Spectroscopy: (FAB) 553 (M+H).

【1379】

[実施例373]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-O-(ベンジル)-L-チロシンの合成

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-Pro-OHを CH_2Cl_2 中(COCl_2)およびDMFと処理すると、蒸発させた後、N-(トルエン-4-スルホニル)-L-Pro-Clが得られた。この生成物をTHFおよび H_2O 中L-Tyr(Bn)-OH

50

およびNaOHで処理し、酸性化し、抽出し、MgSO₄で乾燥させ、蒸発させると、表題化合物が透明油として得られた。

【1380】

NMRデータは以下の通りであった。

【数257】

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ = 8.04 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1, 2H), 7.42-7.21 (m, 6H), 7.15 (d, *J* = 8.5, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.10-2.89 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.60-1.35 (m, 4H).

10

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ = 172.63, 170.8, 157.0, 143.6, 137.2, 133.8, 130.3, 129.8, 129.4, 128.9, 128.4, 127.6, 125.3, 114.4, 69.1, 61.3, 53.4, 49.0, 35.8, 30.4, 23.8, 21.0.

質量スペクトル分析 : (+FAB, ニトロベンジルアルコール) 523 (M+H).

【1381】

[実施例374]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-4-(1-H, 2-オキソ-3-メチルテトラヒドロピリミジン-1-イル)-L-フェニルアラニンの合成

20

方法11に記載した操作を用いて、対応するt-ブチルエステルから表題化合物を調製した。

【1382】

NMRデータは以下の通りであった。

【数258】

¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.73 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 4.79 (q, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 3H), 3.27 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 2.00 - 1.98 (m, 1H).

30

¹³C NMR (CDCl₃): δ = 173.4, 172.2, 164.2, 156.4, 144.4, 142.5, 134.1, 133.0, 130.2, 130.0, 127.9, 126.2, 62.1, 53.4, 49.5, 48.9, 47.9, 36.5, 35.9, 30.2, 24.2, 22.0, 21.4.

【1383】

[実施例375]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリル-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンの合成

方法11に記載した操作を用いて、対応するt-ブチルエステルから表題化合物を調製した。

40

【1384】

NMRデータは以下の通りであった。

【数 2 5 9】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 7.70$ (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.22 (m, 4H), 6.98 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.53 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 174.4, 174.2, 158.1, 145.9, 138.9, 136.7, 135.1, 131.2, 130.9, 130.8, 130.2, 129.9, 129.1, 122.0, 112.6, 63.3, 55.9, 54.6, 50.5, 37.9, 31.5, 25.2, 21.4$.

【1 3 8 5】

10

[実施例 3 7 6]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリン-4-(2-メトキシフェニル)-L-フェニルアラニンの合成

方法 1 1 に記載した操作を用いて、対応する t-ブチルエステルから表題化合物を調製した。

【1 3 8 6】

NMR データは以下の通りであった。

【数 2 6 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.41 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.54-3.34 (m, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.79-1.59 (m, 3H).

20

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 173.7, 171.8, 154.5, 147.2, 144.4, 137.8, 135.5, 133.2, 130.1, 127.9, 126.4, 62.2, 53.0, 49.5, 38.5, 36.0, 30.3, 24.4, 21.4$.

【1 3 8 7】

[実施例 3 7 7]

N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリン-4-(2, 4, 5-トリオキソ-3-(3-クロロフェニル)-テトラヒドロイミダゾール-1-イル)-L-フェニルアラニンベンジルエステルの合成

30

塩化メチレン中、N-(トルエン-4-スルホニル)-L-プロリン-4-[(3-クロロフェニルウレイド)-テトラヒドロイミダゾール-1-イル]-L-フェニルアラニンイソプロピルエステルを塩化オキサリルで処理することにより、化合物を調製した。粗製の生成物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、3:2のヘキサン:EtOAc）により精製し、白色固体を得た（0.410 g、50%）。

【数 2 6 1】

MS ((+)ESI, m/z (%)) 746 (100[M+H]⁺) (746/748 1Cl)

40

【1 3 8 8】

[実施例 3 7 8]

N-(フェニル-スルホニル)-D-プロリン-L-4-(2, 6-ジメトキシフェニル)フェニルアラニンの合成

2, 6-ジメトキシフェニルボロン酸と 4'-ヨードフェニルアラニン誘導体とをカップリングすることにより表題化合物を調製し、Hagmann et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001; 11 (20): 2709-2713; Kamenicka et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2002; 12 (16): 2205-2208; および Doherty et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003; 13 (11): 1891-1895 に概説した操作に従う表題化合物などのジメトキシフェニルアラニン類を得た。

50

【1389】

[実施例379]

N-(3, 5-ジクロロフェニルスルホニル)-D-プロリル-L-4-[4-(メチルカルボニルアミノブチル)-2, 5-ジオキソ-イミダゾリジン-1-イル]フェニルアラニンの合成

国際公開特許第01/54690号に概説した操作に従い、表題化合物を調製した。

【1390】

[実施例380]

N-(2, 6-ジクロロフェニル-カルボニル)-L-4-(2, 6-ジメトキシフェニル)フェニルアラニンの合成

2, 6-ジメトキシフェニルボロン酸および4'-ヨードフェニルアラニン誘導体とをカップリングすることにより表題化合物を調製し、国際公開第99/36393号およびSircar et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2002; 10 (6), 2051-2066に概説した操作に従い、表題化合物などのジメトキシビフェニルアラニン類を得た。

10

【1391】

[実施例381]

N-[N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3, 3-ジメチル-4-チアプロリル]-O-[1-メチルピペラジン-4-イルカルボニル]-L-チロシンイソプロピルエステルの合成

3-ピリジンスルホニルクロリド

20

公表された操作(Corey et al., J. Org. Chem., 1989, 54 (2), 389)により、3-ピリジンスルホン酸(Aldrich)から、表題化合物の遊離塩基が調製できる。その代わりとして、公表された操作(Crowel et al., J. Med. Chem., 1989, 32 (11), 2436; Karaman et al., J. Am. Chem. Soc., 1992, 114 (12): 4889)により、3-ピリジンスルホン酸(Aldrich)から、表題化合物の塩酸塩が調製できる。

【1392】

L-3, 3-ジメチル-4-チアプロリン

公表された操作(Samanen et al., J. Med. Chem., 1989, 32 (2), 466; Nagasawa et al., J. Med. Chem., 1984, 27 (5), 591)により、L-ペニシルアミン(Aldrich)から表題化合物が調製できる。

30

【1393】

N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3, 3-ジメチル-4-チアプロリン

リン酸水素二ナトリウム(43.2 g、0.304 mol)およびリン酸水素二カリウム(11.8 g、0.0870 mol)をH₂Oに溶解することにより、pH=7.4緩衝液を調製し、容量1.0 Lを得た。L-3, 3-ジメチル-4-チアプロリン(25.4 g、0.157 mol)のpH=7.4緩衝液700 mL溶液に、0℃で攪拌しながら、3-ピリジンスルホニルクロリド(28.0 g、0.157 mol)のCH₂Cl₂ 300 mL溶液を加えた。混合物を室温に加温しながら24時間攪拌し、3 MのH₂SO₄を加えることによりpH=2に酸性化し、黄色固体が沈殿した。両方の相を濾過することにより黄色固体を単離し、CH₂Cl₂層を分離し、蒸発させると、さらに黄色固体が得られた。合わせた黄色固体を700 mLのH₂O中で1時間攪拌して含まれている無機塩類を溶解し、再度濾過して単離した。2つの水層を合わせ、EtOAc(3×500 mL)で抽出した。EtOAc層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで処理し、濾過し、蒸発させると、さらに黄色固体が得られた。すべての黄色固体部分を合わせると、N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3, 3-ジメチル-4-チアプロリン36.1 g(76%)が得られた。

40

【1394】

N-[N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3, 3-ジメチル-4-チアプロリル]-L-チロシンイソプロピルエステル

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(4.83 g

50

、0.0253 mol)を、DMF (125 mL)に溶解した、N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3, 3-ジメチル-4-チアプロリン (6.37 g、0.0211 mol)、L-チロシンイソプロピルエステル塩酸塩 (5.48 g、0.0211 mol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (5.69 g、0.0421 mol)、および4-メチルモルホリン (2.32 mL、2.13 g、0.0211 mol)溶液に0℃で加えた。混合物を室温に加温しながら16時間攪拌し、EtOAc (200 mL)およびH₂O (200 mL)を加えた。混合物を振盪し、水層を分離し、有機層を0.2 Mクエン酸 (2×100 mL)、H₂O (2×100 mL)、飽和NaHCO₃ (2×100 mL)、H₂O (2×100 mL)、およびブライン (2×100 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで処理し、濾過し、蒸発させると、N-[N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3, 3-ジメチル-4-チアプロリン]-L-チロシンイソプロピルエステル9.40 g (86%)が黄色発泡体として得られた。

10

【数262】

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.08 (bs, 1H), 8.86

(bs, 1H), 8.16 (dt, J_d = 8.1 Hz, J_t = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.6), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.96 (bs, 1H), 5.06 (sept, J = 6.3, 1H), 4.83 (dt, J_d = 6.0 Hz, J_t = 7.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.1 Hz, J = 7.5 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.5, 168.0, 155.2, 154.2, 148.6, 135.9, 130.7, 127.6, 124.1, 115.5, 105.5, 73.7, 69.7, 54.7, 53.4, 50.5, 37.5, 29.2, 23.7, 21.62, 21.55.

20

【1395】

N-[N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3, 3-ジメチル-4-チアプロリン]-O-[1-メチルピペラジン-4-イルカルボニル]-L-チロシンイソプロピルエステル

N-[N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3, 3-ジメチル-4-チアプロリン]-L-チロシンイソプロピルエステル (1.51 g、2.89 mmol) およびクロロギ酸4-ニトロフェニル (0.58 g、2.89 mmol)をCH₂Cl₂ 40 mLに溶解し、4:1のH₂O/EtOHおよびドライアイスの-15℃スラリー液中で冷却しながら、溶液を15分間攪拌した。溶液に、Et₃N (1.00 mL、0.73 g、7.23 mmol)を攪拌しながら2分かけて加え、溶液を-15℃で1時間攪拌した。得られた懸濁液に、1-メチルピペラジン (0.32 mL、0.289 g、2.89 mmol)を攪拌しながら1分かけて加え、混合物を室温に加温しながら16時間攪拌した。混合物をヘキサン40 mLで希釈し、黄色(4-ニトロフェノール)が水層に見えなくなるまで10重量/容量% K₂CO₃ (4×50 mL)で洗浄した。有機層をブライン (75 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで処理し、濾過し、蒸発させると、薄黄色残渣が得られた。70:25:5のCH₂Cl₂/EtOAc/EtOHを用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、N-[N-(3-ピリジンスルホニル)-L-3, 3-ジメチル-4-チアプロリン]-O-[1-メチルピペラジン-4-イルカルボニル]-L-チロシンイソプロピルエステル1.53 g (84%)が無色発泡体として得られた。

30

40

【数 2 6 3】

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.09 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.87 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.16 (dt, $J_d = 8.4$ Hz, $J_t = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.2$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.05 (sept, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.84 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.67 (bs, 2H), 3.58 (bs, 2H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.45 (t, $J = 10.2$ Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 170.4, 167.8, 154.3, 153.7, 150.6, 148.7, 135.8, 133.1, 133.0, 130.4, 133.0, 121.8, 73.7, 69.7, 54.8, 54.6, 54.5, 50.5, 46.1, 44.3, 43.8, 37.6, 29.1, 23.8, 21.6, 21.5.

10

【1 3 9 6】

式 I I I ~ I X の化合物の合成

式 I I I ~ I X の化合物を調製するために以下の方法を使用できる。

【1 3 9 7】

方法 A

メチルエステル調製操作

Brenner and Huber *Helv. Chim. Acta* 1953, 36, 1109の方法を用いて、アミノ酸メチルエステル類が調製できる。

20

【1 3 9 8】

方法 B

B O P カップリング操作

カルボン酸 (1 当量) を、適切なアミノ酸エステルまたはアミノ酸エステル塩酸塩 (1 当量)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩 [B O P] (2. 0 当量)、トリエチルアミン (1. 1 当量)、および D M F と反応させることにより、所望のジペプチドエステルを調製した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。粗製の生成物をフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、ジペプチドエステルが得られた。

30

【1 3 9 9】

方法 C

水素化操作 I

メタノール中炭素担持 1 0 % パラジウム (1 0 重量%) を用いて、3 0 p s i で終夜、水素化を行った。セライトのパッドを通して混合物を濾過し、濾液を濃縮すると、所望の化合物が得られた。

【1 4 0 0】

方法 D

加水分解操作 I

適切なエステルの T H F / H_2O 冷却 (0 °C) 溶液 (2 : 1、5 ~ 1 0 m L) に、L i O H (または N a O H) (0. 9 5 当量) を加えた。温度を 0 °C に維持し、反応は 1 ~ 3 時間で完了した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、水相を凍結乾燥すると、所望のカルボン酸塩が得られた。

40

【1 4 0 1】

方法 E

エステル加水分解操作 I I

適切なエステルの T H F / H_2O 冷却 (0 °C) 溶液 (2 : 1、5 ~ 1 0 m L) に、L i O H (1. 1 当量) を加えた。温度を 0 °C に維持し、反応は 1 ~ 3 時間で完了した。反応混合物を濃縮し、残渣を H_2O に溶解し、p H を H C l 水溶液で 2 ~ 3 に合わせた。生成物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、

50

濾過し、濃縮すると、所望の酸が得られた。

【1402】

方法F

エステル加水分解操作 I I I

適切なエステルをジオキサン/ H_2O (1:1) に溶解し、0.5 Nの NaOH (0.9 当量) を加えた。反応物を3~16時間攪拌し、次いで濃縮した。得られた残渣を H_2O に溶解し、酢酸エチルで抽出した。水相を凍結乾燥すると、所望のカルボン酸ナトリウム塩が得られた。

【1403】

方法G

B O C 除去操作

無水塩化水素 (HCl) ガスを、適切な B o c - アミノ酸エステルのメタノール溶液に 0°C で15分間吹き込み、反応混合物を3時間攪拌した。溶液を濃縮してシロップとし、 Et_2O に溶解し、再度濃縮した。この操作を繰り返し、得られた固体を高真空下に終夜置いた。

【1404】

方法H

t e r t - ブチルエステル加水分解操作 I

t e r t - ブチルエステルを CH_2Cl_2 に溶解し、 TFA で処理した。反応は1~3時間で完了し、その時点で反応混合物を濃縮し、残渣を H_2O に溶解し、凍結乾燥すると、所望の酸が得られた。

【1405】

方法I

E D C カップリング操作 I

カルボン酸 (1 当量) の CH_2Cl_2 溶液 (5~20 mL) に、適切なアミノ酸エステル塩酸塩 (1 当量)、N - メチルモルホリン (1.1~2.2 当量) および1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (2 当量) を混合し、氷浴中に置き、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (1.1 当量) を加えた。反応物を室温に上げ、終夜攪拌した。反応混合物を H_2O に注ぎ入れ、有機相を飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4 または Na_2SO_4) させ、濾過し、濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【1406】

方法J

E D C カップリング操作 I I

カルボン酸 (1 当量) の DMF 溶液 (5~20 mL) に、適切なアミノ酸エステル塩酸塩 (1 当量)、 Et_3N (1.1 当量) および1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (2 当量) を混合し、氷浴中に置き、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (1.1 当量) を加えた。反応物を室温に上げ、終夜攪拌した。反応混合物を EtOAc と H_2O との間で分配し、有機相を0.2 Nクエン酸、 H_2O 、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4 または Na_2SO_4) させ、濾過し、濃縮した。粗製の生成物をカラムクロマトグラフィーまたは分取 TL C により精製した。

【1407】

方法K

t e r t - ブチルエステル加水分解操作 I I

t e r t - ブチルエステルを CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解し、 TFA (5 mL) で処理した。反応は1~3時間で完了し、その時点で反応混合物を濃縮し、残渣を H_2O に溶解し、濃縮した。残渣を H_2O に再溶解し、凍結乾燥すると、所望の生成物が得られた。

【1408】

方法L

カルバメート形成操作 I

10

20

30

40

50

反応バイアルに、出発物のヒドロキシ化合物（通常、チロシン誘導体）（15.2 mmol、1.0当量）およびDMAP 1.86 g（15.2 mmol、1.0当量）を合わせた。次いで塩化メチレン（50 mL）、トリエチルアミン（2.12 mL、1.54 g、15.2 mmol、1.0当量）、および塩化ジメチルカルバミル（1.68 mL、1.96 g、18.2 mmol、1.2当量）を加えた。バイアルにしっかりと蓋をし、反応溶液をかき混ぜると均一溶液が得られた。次いで反応溶液を40℃に加熱した。48時間後、得られた無色溶液のTLCは完全に転化していることを示した。反応溶液の後処理は以下の通りであった。反応混合物にEtOAc 50 mLおよびヘキサン 50 mLを加え、得られた混合物を0.5 Mクエン酸（3×50 mL）、水（2×50 mL）、10% K₂CO₃（2×50 mL）および飽和NaCl（1×50 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、所望の化合物が得られた。

10

【1409】

方法M

カルバメート形成操作 I I

反応バイアルに、出発物のヒドロキシ化合物（通常、チロシン誘導体）84.34 mmol（1.0当量）およびクロロギ酸4-ニトロフェニル 17.0 g（84.34 mmol、1.0当量）を合わせた。塩化メチレン（700 mL）を加え、バイアルをセプタムで蓋をした。窒素ラインに装着し、バイアルを-15℃に冷却して攪拌しながら、4:1 水/エタノールドライアイススラリー液に浸した。攪拌しながら5分かけてトリエチルアミン（29.38 mL、21.33 g、210.81 mmol、2.5当量）を加え、-10から-15℃で1時間攪拌した。攪拌しながら3分かけてN-メチルピペラジン（9.35 mL、8.45 g、84.34 mmol、1.0当量）を加え、終夜攪拌して室温に加熱した。ヘキサン 700 mLで反応混合物を希釈し、水層に黄色（4-ニトロフェノールから）がなくなるまで、得られた混合物を10% K₂CO₃で繰り返し洗浄した。次いで混合物を飽和NaClで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をエタノール 500 mLに溶解し、蒸発させてトリエチルアミンを除去した。残渣をエタノール 500 mLに再び溶解し、蒸発させてトリエチルアミンを除去した。次いで残渣をエタノール 400 mLに溶解し、攪拌しながら水 600 mLを加えると、固体または油が沈殿した。形成したのが油の場合、激しく攪拌して油を固化させた。次いで濾過により固体を単離した。一度、溶解、沈殿、および濾過を繰り返し、得られた固体を水ですすぎ、若干の黄色を除去した。次いで質量が定常になるまで固体を高真空に供すると、所望のカルバミルオキシ化合物が得られた。

20

30

【1410】

方法N

5-ヨード-4(3H)-ピリミジノンの調製

Sakamoto et al. (Chem. Pharm. Bull., 1986, 34 (7), 2719-2724)の操作を用いて、4(3H)-ピリミジノンを5-ヨード-4(3H)-ピリミジノンに変換し、これを4-クロロ-5-ヨードピリミジンに変換するために十分な純度にした。

【1411】

方法O

4-クロロ-5-ヨードピリミジンの調製

5-ヨード-4(3H)-ピリミジノン（1当量）をトルエンに懸濁し、これにPOCl₃（2.0当量）を加えた。反応混合物を3時間加熱還流させ、次いで冷却し、濃縮した。残渣を水に懸濁し、4 N水酸化ナトリウムを加えることによりpH=7に合わせ、酢酸エステルで抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、ストリップすると、赤色の油が得られた。粗製の生成物をメタノールに溶解し、シリカゲルを加えた。濃縮した後、コートしたシリカゲルをシリカゲルのプラグに仕込み、酢酸エチル/ヘキサンで溶離すると、表題化合物が得られた。

40

【1412】

方法P

50

N-(5-ヨードピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの調製

4-クロロ-5-ヨードピリミジン(1.0当量)、L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(1.0当量)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.0当量)のテトラヒドロフラン溶液を、16時間加熱還流させた。次いで反応混合物を冷却し、水および酢酸エチルで希釈した。有機相を0.2Nクエン酸、水、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、表題化合物が得られた。

【1413】

10

方法Q

鈴木カップリング操作I

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.04当量)のエチレングリコールジメチルエーテル溶液に、N-(5-ヨードピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(1.0当量)を加えた。およそ10分間攪拌した後、ボロン酸またはエステル(1.2当量)および2MのNa₂CO₃(2.0当量)を加え、反応フラスコを脱気し、次いで窒素ガスでフラッシュした。反応物を3から16時間加熱還流させた。次いで反応混合物を冷却し、水および酢酸エチルで希釈し、有機相を0.2Nクエン酸、水、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮した。その代わりとして、冷却した反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和NaHCO₃で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーまたは分取薄層クロマトグラフィーの何れかにより、所望の生成物を得た。

20

【1414】

方法R

鈴木カップリング操作II

テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0.02~0.05当量)のジメチルホルムアミド溶液に、N-(5-ヨードピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(1当量)を加えた。およそ10分間攪拌した後、ボロン酸(1.1~4.0当量)およびK₃PO₄(1.5~2.0当量)を加え、反応物を100℃で3から16時間加熱した。次いで反応混合物を冷却し、水および酢酸エチルで希釈し、有機相を0.2Nクエン酸、水、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーまたは分取薄層クロマトグラフィーの何れかにより、所望の生成物を得た。

30

【1415】

方法S

鈴木カップリング操作III

テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0.04当量)、N-(5-ヨードピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(1.0当量)、ボロン酸(1.1当量)および塩化リチウム(3.0当量)のエチレングリコールジメチルエーテル/2MのNa₂CO₃(1:1容量比)溶液を、およそ6時間加熱還流させた。冷却した反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、所望の生成物を得られた。

40

【1416】

方法T

鈴木カップリング操作IV

50

テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.05当量）、N-（5-ヨードピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル（1.0当量）、ボロン酸（1.5当量）およびトリ-*o*-トリルホスフィン（0.1当量）のエチレングリコールジメチルエーテル／2MのNa₂CO₃（1：1容量比）溶液を、およそ3時間加熱還流させた。冷却した反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサンを用いるシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィーにより残渣を精製すると、所望の生成物が得られた。

【1417】

方法U

ヘック反応操作I

N-（5-ヨードピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル（1.0当量）、N，N-ジメチルアクリルアミド（2.0当量）、およびトリエチルアミン（6.0当量）のジメチルホルムアミド溶液を窒素で脱ガスし、次いでジクロロビス-（トリフェニルホスフィン）パラジウムを加えた。反応物を窒素気流下90℃に16時間加温した。冷却した反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサンを用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、続いて酢酸エチル／ヘキサンを用いるシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィーにより残渣を精製すると、所望の生成物が得られた。

10

20

【1418】

方法V

水素化操作I I

N-（5-（2-N，N-ジメチルカルバミルエチル）ピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルをエタノールに溶解し、これに炭素担持10%パラジウムを加えた。反応混合物を35psi水素でおよそ5時間水素化した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。メタノール／ジクロロメタンを用いるシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィーにより残渣を精製すると、所望の生成物が得られた。

30

【1419】

方法W

ヘック反応操作I I

N-（5-ヨードピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル（1.0当量）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、トリエチルアミン（0.05当量）およびトリフェニルホスフィン（0.025当量）のテトラヒドロフラン溶液に、フェニルアセチレン（1.5当量）およびトリエチルアミン（1.5当量）を加えた。20分後、ヨウ化第一銅（0.012当量）を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、0.2Nクエン酸、水、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサンを用いるシリカゲルカラム上で残渣をクロマトグラフィーにかけた。¹H NMR分析は、所望の生成物がヨードピリミジン出発物で汚染されていることを示した。しかしながら、さらには精製せずに生成物を使用した。

40

【1420】

方法X

水素化操作I I I

粗製のN-（5-（2-フェニルエチニル）ピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルをエタノールに溶解し、これに炭素担持10%パラジウムおよび酢酸ナトリウム（3.0当量）を加えた。反応混合物を40psi水素でおよそ3時間水素化し、次いでセライトのパッドを

50

通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣を0.2Nクエン酸、水、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサンを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけると、所望の生成物が得られた。

【1421】

方法Y

N-(6-クロロピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの調製

4,6-ジクロロピリミジン(1.2当量)、L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(1.0当量)、およびトリエチルアミン(1.05当量)のエタノール溶液を、16時間加熱還流させた。反応混合物を冷却し、濃縮し、残渣を水および酢酸エチルに溶解した。有機相を0.2Nクエン酸、水、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、表題化合物が得られた。

10

【1422】

方法Z

鈴木カップリング操作V

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.12当量)、N-(6-クロロピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(1.0当量)およびトリフェニルホスフィン(0.05当量)のエチレングリコールジメチルエーテル溶液を、およそ10分間攪拌した。ボロン酸またはエステル(1.2~2.5当量)および2MのNa₂CO₃(2.0当量)を加え、反応物を90℃で16から72時間加熱した。反応混合物を冷却し、濃縮し、残渣を水および酢酸エチルに溶解した。有機相を0.2Nクエン酸、水、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサンを用いるシリカゲル上での分取薄層クロマトグラフィーにより残渣を精製すると、所望の生成物が得られた。

20

【1423】

方法AA

N-(6-(N-アルキルアミノ)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの調製

N-(6-クロロピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(1.0当量)およびアルキルアミン(10.0当量)の混合物を、封管中120℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機部分を0.2Nクエン酸、水、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、所望の化合物が得られた。

30

【1424】

方法BB

4-N-アルキルアミノ-5-ブロモ-2-クロロピリミジンの調製

5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン(1.0当量)、アルキルアミン(1.05当量、通常L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.0当量)のメタノール溶液を、40℃に16時間加熱した。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機部分を0.2Nクエン酸、水、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル／ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより粗製の生成物を精製すると、所望の生成物が得られた。

40

【1425】

方法CC

4-N-アルキルアミノ-5-ブロモ-2-N-アルキルアミノピリミジンの調製

50

4-N-アルキルアミノ-5-ブロモ-2-クロロピリミジン (1.0 当量) およびアルキルアミン (5.0 当量) のイソプロパノール溶液を、封管中 130℃ で 3~5 時間加熱した。次いで反応混合物を冷却し、0.2 N クエン酸、水、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより粗製物を精製すると、所望の化合物が得られた。

【1426】

方法 D D

4-N-アルキルアミノ-5-ブロモ-2-N-アルキルアミノピリミジン鈴木カップリング操作

テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.04 当量) のエチレングリコールジメチルエーテル溶液に、4-N-アルキルアミノ-5-ブロモ-2-N-アルキルアミノピリミジン (1.0 当量) を加えた。およそ 10 分間攪拌した後、ボロン酸またはエステル (1.2 当量) および 2 M の Na₂CO₃ (2.0 当量) を加え、反応フラスコを脱気し、次いで窒素ガスでフラッシュした。反応物を 3 から 4 時間加熱還流させた。次いで反応混合物を冷却し、水および酢酸エチルで希釈し、有機相を 0.2 N クエン酸、水、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルカラムまたは分取薄層クロマトグラフィーにより残渣を精製すると、所望の生成物が得られた。

10

【1427】

方法 E E

N-tert-ブトキシカルボニル-4-ヨード-L-フェニルアラニンメチルエステルの調製

Bodanszky and Bodanszky, 「ペプチド合成の実践 (The Practice of Peptide Synthesis)」, Springer-Verlag: Berlin, 1984 に記載された標準条件により、4-ヨード-L-フェニルアラニンから表題化合物を調製した。

20

【1428】

方法 F F

N-tert-ブトキシカルボニル-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルの調製

テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.02~0.05 当量) のジメチルホルムアミド溶液に、N-tert-ブトキシカルボニル-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステル (1.0 当量) を加えた。およそ 10 分間攪拌した後、2,6-ジメトキシフェニルボロン酸 (1.1 当量) および K₃PO₄ (2.0 当量) を加え、反応物を 100℃ で 16 時間加熱した。次いで反応混合物を冷却し、水および酢酸エチルで希釈し、有機相を 0.2 N クエン酸、水、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより、所望の生成物が得られた。

30

【1429】

方法 G G

4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルトリフルオロ酢酸塩の調製

N-tert-ブトキシカルボニル-4-(2,6-ジメトキシフェニル)-L-フェニルアラニンメチルエステルの塩化メチレン溶液を、トリフルオロ酢酸を用いて室温で 6 時間処理した。揮発物を濃縮すると、表題化合物が得られた。

40

【1430】

方法 H H

tert-ブチルエステル開裂操作 I I I

適切な tert-ブチルエステルの塩化メチレン溶液を、トリフルオロ酢酸を用いて室温で処理した。2~3 時間後、揮発物を蒸発させ、残渣を塩化メチレンとトリフルオロ酢

50

酸とで再度処理した。2～3時間後、揮発物を再度蒸発させると、所望の化合物が得られた。

【1431】

方法 I I

N-（5-アリルピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチル-カルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの調製

N-（5-ヨードピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチル-カルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル（1.0当量）を、アリルトリブチル錫（1.1当量）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムジクロリド（0.03当量）および LiCl（3.0当量）と共に、乾燥 DMF に溶解した。反応混合物を窒素下にフラッシュし、90℃に2時間加熱した。EtOAc を加え、有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させた後、EtOAc/ヘキサン1：3で溶離するカラムクロマトグラフィー（シリカゲル）により粗製物を精製した。表題物が良好な収率で単離された。

10

【1432】

方法 J J

N-〔5-プロピルピリミジン-4-イル〕-L-4-（N，N-ジメチル-カルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの調製

N-（5-アリルピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルをメタノールに溶解し、触媒量の炭素担持10%パラジウムで処理した。混合物を10psiの水素下3時間振盪した。セライトのパッドを通して濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させると、所望の物質が発泡体として単離された。

20

【1433】

方法 K K

N-（5-プロピルピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチル-カルバミルオキシ）フェニルアラニンの調製

N-（5-プロピルピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチル-カルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルを無溶媒でトリフルオロ酢酸で処理し、混合物を室温で5時間攪拌した。減圧下に溶媒を蒸発させると、所望の物質が発泡体として単離された。

30

【1434】

方法 L L

2-アルキルマロン酸ジメチルの調製

鉱油中水素化ナトリウム60%懸濁液（1.1当量）の無水THF懸濁液に、マロン酸ジメチル（1.1当量）を攪拌しながらゆっくり加えると、気体が発生した。得られた溶液に、プロモアルカン、ヨードアルカン、またはトリフルオロメタンスルホニルオキシアルカン（1.0当量）を加え、混合物を50℃に48時間加熱し、その時点でTLCは、プロモアルカン、ヨードアルカン、またはトリフルオロメタンスルホニルオキシアルカンが消費されていることを示した。混合物をジエチルエーテルで希釈し、70%飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで処理し、濾過し、蒸発させると、十分な純度の2-アルキルマロン酸ジメチルが得られ、これは直ちに5-アルキル-4,6-ジヒドロキシピリミジンに変換した。

40

【1435】

方法 M M

2-アルキリデニルマロン酸ジエチルの調製

Houve and Winberg (J. Org. Chem., 1980, 45(14), 2754-2763)の操作B（2759頁）を用いて、マロン酸ジエチルをケトンまたはアルデヒドと反応させると、十分な純度の2-アルキリデニルマロン酸ジメチルが得られ、これは直ちに2-アルキルマロン酸ジエチルに変換した。

50

【1436】

方法NN

2-アルキルマロン酸ジエチルの調製

2-アルキリデニルマロン酸ジエチルおよび等量の炭素担持10%パラジウムをエタノールに懸濁した。混合物を55 psiの水素ガス下に24時間振盪し、その時点でTLCは、2-アルキリデニルマロン酸ジエチルが消費されていることを示した。セライトを通して混合物を濾過し、蒸発させると、十分な純度の2-アルキルマロン酸ジエチルが得られ、これは直ちに5-アルキル-4, 6-ジヒドロキシピリミジンに変換した。

【1437】

方法OO

5-アルキル-4, 6-ジヒドロキシピリミジンの調製

2-アルキルマロン酸ジエチルまたは2-アルキルマロン酸ジメチル(1.0当量)に、酢酸ホルムアミジン(1.0当量)およびメタノール中25%ナトリウムメトキシド(3.3当量)を加えた。得られたスラリー液を激しく攪拌し、60℃に4時間加熱し、次いで冷却した。スラリー液を水で希釈し、HClを加えてpH=2に酸性化した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥させると、十分な純度の5-アルキル-4, 6-ジヒドロキシピリミジンが得られ、これは直ちに5-アルキル-4, 6-ジクロロピリミジンに変換した。

10

【1438】

方法PP

5-アルコキシ-4-ヒドロキシピリミジンの調製

Anderson et al. (Org. Proc. Res. Devel.1997, 1, 300-310)の方法(308頁)を用いて、アルコキシ酢酸メチル、ナトリウムメトキシド、ギ酸エチル、および酢酸ホルムアミジンを反応させると、十分な純度の5-アルコキシ-4-ヒドロキシピリミジンが得られ、これは直ちに5-アルコキシ-4-クロロピリミジンに変換した。

20

【1439】

方法QQ

5-アルキル-4, 6-ジクロロピリミジンまたは5-アルコキシ-4-クロロピリミジンの調製

5-アルキル-4, 6-ジヒドロキシピリミジンまたは5-アルコキシ-4-ヒドロキシピリミジン(1.0当量)に、オキシ塩化リン(15.0当量)およびN, N-ジメチルアニリン(1.0当量)を加え、混合物を100℃に3時間加熱し、次いで冷却した。得られた溶液を氷上に注ぎ入れ、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで処理し、濾過し、蒸発させると、十分な純度の5-アルキル-4, 6-ジクロロピリミジンまたは5-アルコキシ-4-クロロピリミジンが得られ、これは直ちに5-アルキル-4-N-アルキルアミノ-6-クロロピリミジンまたは5-アルコキシ-4-N-アルキルアミノピリミジンに変換した。

30

【1440】

方法RR

5-アルキル-4-N-アルキルアミノ-6-クロロピリミジンまたは5-アルコキシ-4-N-アルキルアミノピリミジンの調製

5-アルキル-4, 6-ジクロロピリミジンまたは5-アルコキシ-4-クロロピリミジン(1.0当量)のエタノール溶液に、アルキルアミン(1.2当量、通常L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル)およびジイソプロピルエチルアミン(2.0当量)を加えた。混合物を加圧管中に密封し、120℃に48時間加熱し、その時点でTLCは、5-アルキル-4, 6-ジクロロピリミジンまたは5-アルコキシ-4-クロロピリミジンが消費されていることを示した。混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチルとpH=4.5のクエン酸塩緩衝液との間で分配した。有機抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで処理し、濾過し、蒸発させた。酢酸エチルおよびヘキサンを用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーによ

40

50

り残渣を精製すると、純粋な 5-アルキル-4-N-アルキルアミノ-6-クロロピリミジンまたは 5-アルコキシ-4-N-アルキルアミノピリミジンが得られた。

【1441】

方法 S S

5-アルキル-4-N-アルキルアミノピリミジンの調製（操作 I）

5-アルキル-4-N-アルキルアミノ-6-クロロピリミジン（1.0 当量）、および等量の炭素担持 10%パラジウム、および炭酸水素ナトリウム（5.0 当量）のメタノール懸濁液を、55 psi の水素下に 16 時間振盪し、この時点で T L C は、5-アルキル-4-N-アルキルアミノ-6-クロロピリミジンが消費されていることを示した。セライトを通して混合物を濾過し、蒸発させると残渣が得られ、これを酢酸エチルと 70% 飽和塩化ナトリウムとの間で分配した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで処理し、濾過し、蒸発させた。酢酸エチルおよびヘキサンを用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、純粋な 5-アルキル-4-N-アルキルアミノピリミジンが得られた。

10

【1442】

方法 T T

5-アルキル-4-N-アルキルアミノピリミジンの調製（操作 I I）

5-アルキル-4-N-アルキルアミノ-6-クロロピリミジン（1.0 当量）、酢酸ナトリウム（10.0 当量）、および亜鉛末（20.0 g）の酢酸と水との 9:1 混合物中懸濁液を、40℃で 72 時間激しく攪拌し、その時点で T L C は、5-アルキル-4-N-アルキルアミノ-6-クロロピリミジンが部分的に消費されていることを示した。上澄液を残った亜鉛からデカントし、蒸発させた。酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウムとの間で残渣を分配し、有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで処理し、濾過し、蒸発させた。酢酸エチルおよびヘキサンを用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、純粋な 5-アルキル-4-N-アルキルアミノピリミジンが得られた。

20

【1443】

方法 U U

N-ベンジルオキシカルボニル-L-チロシン t e r t -ブチルエステルの調製

L-チロシン t e r t -ブチルエステル（B a c h e m、1.0 当量）および炭酸水素ナトリウム（2.0 当量）の T H F と水との 1:1 混合物中 0℃懸濁液に、クロロギ酸ベンジル（1.1 当量）を攪拌しながらゆっくり加えた。添加後、混合物を 0℃で 3 時間および室温で 24 時間攪拌した。混合物をジエチルエーテルで希釈し、水層を分離した。有機抽出物を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで処理し、濾過し、蒸発させると、十分な純度の N-ベンジルオキシカルボニル-L-チロシン t e r t -ブチルエステルが得られ、これを直ちにチロシンヒドロキシルをカルバメートに変換した。

30

【1444】

方法 V V

N-ベンジルオキシカルボニル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン t e r t -ブチルエステルの調製

N-ベンジルオキシカルボニル-L-チロシン t e r t -ブチルエステル（1.0 当量）、4-ジメチルアミノピリジン（1.0 当量）、トリエチルアミン（1.5 当量）、ジメチルカルバミルクロリド（1.2 当量）、およびジクロロメタンの混合物を 37℃に 16 時間加熱した。混合物をさらにジクロロメタンで希釈し、1.0 M 重硫酸カリウム、水、飽和炭酸水素ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで順次洗浄した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで処理し、濾過し、蒸発させると、十分な純度の N-ベンジルオキシカルボニル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン t e r t -ブチルエステルが白色固体として得られ、これを直ちに L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン t e r t -ブチルエステルに変換した。

40

【1445】

方法 W W

50

L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの調製

N-ベンジルオキシカルボニル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルおよび等量の炭素担持10%パラジウムのメタノール懸濁液を、55 psi 水素ガス下1時間振盪し、その時点でTLCは、N-ベンジルオキシカルボニル-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルが消費されていることを示した。セライトを通して混合物を濾過し、蒸発させると、十分な純度のL-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルが得られ、これを直ちにクロロピリミジンとの反応に使用した。

10

【1446】

方法XX

N-ベンジルオキシカルボニル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの調製

N-ベンジルオキシカルボニル-L-チロシン *tert*-ブチルエステル(1.0当量)およびトリエチルアミン(2.5当量)のジクロロメタン攪拌溶液を0℃に維持し、これにクロロギ酸4-ニトロフェニル(1.0当量)を加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで1-メチルピペラジン(1.5当量)を加え、次いで混合物を室温に加温しながら2時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、10%炭酸カリウムで5回、飽和塩化ナトリウムで1回洗浄した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで処理し、濾過し、蒸発させると、十分な純度のN-ベンジルオキシカルボニル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルが得られ、これを直ちにL-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに変換した。

20

【1447】

方法YY

L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの調製

N-ベンジルオキシカルボニル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルおよび等量の炭素担持10%パラジウムのメタノール懸濁液を、55 psi 水素ガス下1時間振盪し、その時点でTLCは、N-ベンジルオキシカルボニル-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルが消費されていることを示した。セライトを通して混合物を濾過し、蒸発させると、十分な純度のL-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルが得られ、これを直ちにクロロピリミジンとの反応に使用した。

30

【1448】

方法ZZ

tert-ブチルエステル開裂操作IV

tert-ブチルエステルを96%ギ酸に溶解し、40℃に16時間加熱し、その時点でTLCは、*tert*-ブチルエステルが消費されていることを示した。混合物を空気気流下に蒸発させると残渣が得られ、これを高真空下に72時間貯蔵すると、純粋なカルボン酸が得られた。

40

【1449】

方法AAA

2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンの調製

Whittaker (J. Chem. Soc. 1951, 1565)の操作に従い、5-ニトロウラシルをオキシ塩化リンおよびN, N-ジメチルアニリンと処理すると、2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンがオレンジ色の油として得られ、これを蒸留せずに直ぐに次のステップに使用した。

50

【1450】

方法BBB

N-(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの調製

L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(6.38g、20.69mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.40mL、4.01g、31.03mmol)のCH₂Cl₂70mL攪拌溶液に、0℃で2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(3.25g、20.69mmol)のCH₂Cl₂70mL溶液を、温度が10℃を超えない程度の速度で加えた。添加後、混合物を0~10℃で15分間攪拌し、その時点でTLCは、2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンが転化していることを示した。混合物に、1MのKHSO₄(100mL)およびジエチルエーテル200mLを加えた。有機層を分離し、洗浄(H₂O、飽和NaHCO₃、および飽和NaCl)し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、蒸発させると、N-(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(9.52g、20.45mmol、99%)がオレンジ色の油として得られ、これを直ちに次のステップに使用した。

10

【1451】

方法CCC

N-(5-アミノピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの調製

N-(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(9.52g、20.45mmol)、デグッサタイプの炭素担持20%パラジウム(9.52g)、NaHCO₃(8.59g、102.2mmol)、およびMeOH(165mL)の混合物を、55psiのH₂下16時間振盪し、その時点でTLCは、N-(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルが単一生成物に転化していることを示した。セライトを通して混合物を濾過し、濾液を蒸発させると残渣が得られ、EtOAc(150mL)およびH₂O(75mL)を加えてこれを溶解した。有機層を分離し、洗浄(飽和NaCl)し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、蒸発させると、N-(5-アミノピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(7.14g、17.79mmol、87%)がオレンジ色の油として得られ、これを直ちに次のステップに使用した。

20

30

【1452】

方法DDD

N-(5-(N-4-トルエンシルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの調製

N-(5-アミノピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(1.00g、2.49mmol)の無水ピリジン10mL攪拌溶液に、0℃で4-トルエンシルホニルクロリド(0.474g、2.49mmol)を一部ずつ加えた。添加後、得られた赤色溶液を0℃で3時間攪拌し、その時点でTLCは、N-(5-アミノピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルがほぼ完全に転化していることを示した。混合物に3-ジメチルアミノプロピルアミン(0.325mL、0.264g、2.49mmol)を加え、混合物を室温に加温しながら30分間攪拌した。混合物を1MのKHSO₄(100mL)に注ぎ入れ、EtOAc(150mL)で抽出した。有機層を洗浄(2×1MのKHSO₄、H₂O、飽和NaHCO₃、飽和NaCl)し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、蒸発させると、褐色残渣が得られ、

40

50

シリカゲル上での EtOAc / ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによりこれを精製すると、N-(5-(N-4-トルエンスルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステル (1.01 g, 1.81 mmol, 73%) が透明油として得られた。

【1453】

方法 E E E

N-(5-(N-メチル-N-4-トルエンスルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの調製

1 M の NaOH (45 mL) およびジエチルエーテル 25 mL の 2 相混合物に、0 °C で 10 攪拌しながら、1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン (1.33 g, 9.05 mmol) を一部ずつ加えた。25 分間攪拌した後、その時点で N₂ の発生が弱まり、ジアゾメタンのジエチルエーテル山吹色溶液を、N-(5-(N-4-トルエンスルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステル (1.01 g, 1.81 mmol) のジエチルエーテル 15 mL および CH₂Cl₂ 15 mL 攪拌溶液に 0 °C でピペットにより移液した。15 分間攪拌した後、その時点で TLC は、N-(5-(N-4-トルエンスルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルが完全に転化していることを示し、過剰の AcOH を加えて未反応のジアゾメタンを分解した。混合物をジエチルエーテル 100 mL で希 20 釈し、洗浄 (2 × 飽和 NaHCO₃、飽和 NaCl) し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、蒸発させると、黄色残渣が得られ、シリカゲル上での EtOAc / ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによりこれを精製すると、N-(5-(N-メチル-N-4-トルエンスルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステル (0.846 g, 1.48 mmol, 82%) が透明油として得られた。

【1454】

方法 F F F

2-(N, N-ジアルキルアミノ)マロン酸ジエチルの調製

適切なアミン (1.0 当量) を、プロモマロン酸ジエチル (1.0 当量) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.1 当量) のエタノール溶液に 0 °C で加えた。混合物を攪拌し、室温に加温した。16 時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび飽和 NaHCO₃ に懸濁した。有機部分を飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮すると、十分な純度の 2-(N, N-ジアルキルアミノ)マロン酸ジエチルが得られ、これを直ちに 5-(N, N-ジアルキルアミノ)-4, 6-ジヒドロキシピリミジンに変換した。 30

【1455】

方法 G G G

5-(N, N-ジアルキルアミノ)-4, 6-ジヒドロキシピリミジンの調製

2-(N, N-ジアルキルアミノ)マロン酸ジエチル (1.0 当量)、酢酸ホルムアミジン (1.10 当量) およびメタノール中 25% ナトリウムメトキシド (3.3 当量) の懸濁液を、65 °C に 3.5 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水で希釈した。希薄 HCl を加えることにより、混合物を pH = 4.5 に酸性化した。得られた沈殿物を濾取し、水で洗浄し、真空下に乾燥させると、十分な純度の 5-(N, N-ジアルキルアミノ)-4, 6-ジヒドロキシピリミジンが得られ、これを直ちに 5-(N, N-ジアルキルアミノ)-4, 6-ジクロロピリミジンに変換した。この代わりとして、酸性溶液を蒸発させて固体の残渣を得、これを沸騰エタノールで抽出した。エタノール抽出物を濾過し、濃縮すると残渣が得られ、これをイソプロピルアルコールから再結晶すると、十分な純度の 5-(N, N-ジアルキルアミノ)-4, 6-ジヒドロキシピリミジンが得られ、これを直ちに 5-(N, N-ジアルキルアミノ)-4, 6-ジクロロピリミジンに変換した。 40 50

【1456】

方法HHH

5-(N, N-ジアルキルアミノ)-4, 6-ジクロロピリミジンの調製

5-(N, N-ジアルキルアミノ)-4, 6-ジヒドロキシピリミジン(1.0当量)を、 POCl_3 (15.0当量)に懸濁し、混合物を16時間加熱還流させた。次いで混合物を冷却し、エチルエーテルと K_2CO_3 水溶液との懸濁液に注意深く注ぎ入れた。有機部分をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO_4)させ、濾過し、濃縮すると、十分な純度の5-(N, N-ジアルキルアミノ)-4, 6-ジクロロピリミジンが得られ、これを直ちにアルキルアミン類と反応させた。

【1457】

方法III

4-(N-アルキルアミノ)-5-(N, N-ジアルキルアミノ)-6-クロロピリミジンの調製

5-(N, N-ジアルキルアミノ)-4, 6-ジクロロピリミジン(1.0当量)、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(1.5当量)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(1.5当量)をエタノールに溶解し、封管中120℃に72時間加熱した。冷却した反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を0.2Nクエン酸、水、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO_4)させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、4-(N-アルキルアミ

10

20

【1458】

方法JJJ

4-(N-アルキルアミノ)-5-(N, N-ジアルキルアミノ)ピリミジンの調製

4-(N-アルキルアミノ)-5-(N, N-ジアルキルアミノ)-6-クロロピリミジン、等量の炭素担持10%パラジウム、および NaHCO_3 (5.0当量)をメタノールに懸濁した。反応混合物を45psiの水素で16時間水素化し、次いでセライトのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO_4)させ、濾過し、濃縮して油を得た。酢酸エチルおよびヘキサンを用いるシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーにより油を精製すると、純粋な4-(N-アルキルアミノ)-5-(N, N-ジアルキルアミノ)ピリミジンが得られた。

30

【1459】

方法KKK

鈴木カップリング操作V

テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.04当量)のエチレングリコールジメチルエーテル溶液に、N-(5-ブロモ-2-クロロピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(1.5当量)を加えた。およそ10分間攪拌した後、o-トリルボロン酸(1.5当量)および2Mの Na_2CO_3 (2.0当量)を加え、反応フラスコを脱気し、窒素ガスでフラッシュした。反応物を4時間加熱還流させた。次いで反応混合物を冷却し、水および塩化メチレンで希釈した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO_4)させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより残渣を精製すると、所望の生成物が得られた。

40

【1460】

方法LLL

L-フェニルアラニンイソプロピルエステル塩酸塩またはL-チロシンイソプロピルエステル塩酸塩の調製

過剰の HCl ガスを、L-フェニルアラニンまたはL-チロシンの過剰イソプロパノール懸濁液に攪拌しながら加えた。混合物を16時間加熱還流させ、次いで揮発物を真空下

50

に蒸発させると、十分な純度の L-フェニルアラニンイソプロピルエステル塩酸塩または L-チロシンイソプロピルエステル塩酸塩が得られ、これを直ちに使用した。

【1461】

方法MMM

ブロモピリミジン脱ブロモ化操作

ブロモピリミジンをイソプロピルアルコールに溶解し、これに炭素担持 10%パラジウムを加えた。反応物を 45 psi の水素で水素化した。濾過し、濾液を濃縮すると、所望の脱ハロゲン化ピリミジンが得られた。

【1462】

方法NNN

2-イソプロポキシピリミジンの調製

2-クロロピリミジンをイソプロピルアルコールに溶解し、これにジイソプロピルアミンを加えた。反応物を封管中 130℃で 10 日間加熱した。冷却した反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物を精製すると、2-イソプロポキシピリミジンが得られた。

【1463】

方法OOO

ヘック反応操作 III

N-(5-ヨードピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル (1.0 当量)、トリフェニルホスフィン (0.05 当量)、ヨウ化第一銅 (0.2 当量) のジオキサン/トリエチルアミン (1:1 容量比) 溶液に、フェニルアセチレン (4.0 当量) を加えた。溶液を窒素ガスで 10 分間フラッシュした後、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.10 当量) を加え、得られた反応混合物を 50℃に 16 時間加熱した。次いで反応混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、有機部分を 0.2N クエン酸、水、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンを用いるシリカゲルカラム上で残渣をクロマトグラフィーにかけると、所望の生成物が得られた。

【1464】

方法PPP

N-[5-(フェニル)ピリミジン-4-イル]-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステルの調製

N-[5-ヨードピリミジン-4-イル]-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン tert-ブチルエステル (123 mg, 0.2 mmol) を、窒素下で、KOAc (3.0 当量、73 mg)、ビス (ピナコレート) ジボロン (1.1 当量、63 mg)、および触媒量の [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -フェロセン] ジクロロパラジウム (II) とジクロロメタンとの錯体 (1:1) と共に乾燥 DMF (5 mL) で希釈した。反応物を 100℃で 2 時間加熱した。これに、K₃PO₄ (2.0 当量、105 mg)、ヨードベンゼン (2.0 当量、0.056 mL) および追加の触媒量の [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -フェロセン] ジクロロパラジウム (II) とジクロロメタンとの錯体 (1:1) を加えた。反応混合物を 100℃で終夜攪拌した。EtOAc を加え、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。濾過し、減圧下に溶媒を蒸発させ、EtOAc/ヘキサン 1:1 を用いるカラムクロマトグラフィー (シリカゲル) で粗製物を溶離した。所望物が良好な収率で単離された。

【1465】

方法QQQ

2-アミノ-3-クロロピラジンの調製

2, 3-ジクロロピラジン (ランカスター) および水酸化アンモニウムの混合物を、封管中 100℃で 24 時間加熱すると白色沈殿物が得られた。沈殿物を濾取し、真空下に乾燥させると、十分な純度の 2-アミノ-3-クロロピラジンが得られ、これを直ちに 2-

10

20

30

40

50

クロロ-3-ニトロピラジンに変換した。

【1466】

方法RRR

2-クロロ-3-ニトロピラジンの調製

Hartman et al. (J. Med. Chem., 1984, 27(12), 1634-1639)の方法(1638頁)を行い、2-アミノ-3-クロロピラジンを、十分な純度の2-クロロ-3-ニトロピラジンに変換し、これを直ちに使用した。

【1467】

方法SSS

4-アルキルアミノ-2-ジアルキルアミノ-5-ニトロピリミジンの調製

4-アルキルアミノ-2-クロロ-5-ニトロピリミジン 1.0当量およびジアルキルアミン 5.0当量のTHF溶液を16時間放置した。混合物を酢酸エチルで希釈し、次いでpH=4.5のクエン酸塩緩衝液および飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで処理し、濾過し、蒸発させると残渣が得られ、酢酸エチルおよびヘキサンを用いるシリカゲル上でのクロマトグラフィーによりこれを精製した。

10

【1468】

方法TTT

L-4-(2,6-ジメトキシフェニル)フェニルアラニンメチルエステルの調製

Schwabacher et al., J. Org. Chem., 1994, 59, 4206-4210の操作に従って調製したN-Boc-L-(p-ヨード)フェニルアラニンメチルエステル(13.2g、32.7mmol)の攪拌溶液(DMF、66mL)に、Pd(PPh₃)₄(0.03当量、1.13g、1mmol)を加えた。溶液を10分間攪拌し、次いで2,6-ジメトキシピロン酸(1.2当量、7.1g、39mmol)およびK₃PO₄(1.5当量、10.4g、49mmol)を加えた。反応フラスコを脱気し、窒素でフラッシュした。このプロセスを2回繰り返し、次いで反応混合物を窒素気流下で100℃に約3.5時間加熱し、その時点でTLCは、反応が完了していることを示した(4.5:1のヘキサン:EtOAc、R_f=0.2、UV活性)。反応混合物を冷却し、水と酢酸エチル(それぞれ200mL)との間で分配した。有機部分を0.2Nクエン酸(3×100mL)、ブライン(1×100mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過し、ストリップすると、濃い帯赤色の油が約13g得られた。得られた生成物を4.5:1のヘキサン/EtOAc、R_f=0.2で溶離するシリカゲル上でのクロマトグラフィーにかけた。合わせたフラクションをストリップし、HClで飽和したメタノールで処理すると、表題中間体が塩酸塩として得られた。

20

30

【1469】

[実施例382]

N-(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

ステップA 2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンの調製

Whittaker, J. Chem. Soc. 1951, 1565に記載された操作に従い、5-ニトロウラシル(Aldrich Chemical Company)をオキシ塩化リンおよびN,N-ジメチルアニリンと処理すると、2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンがオレンジ色の油として得られ、これは蒸留せずに直ちに次のステップに使用した。

40

【1470】

ステップB N-(2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの調製

L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル(6.38g、20.69mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.40mL、4.01g、31.03mmol)のCH₂Cl₂ 70mL攪拌溶液に、0℃で2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(3.25g、20.69mmol)のCH₂Cl₂ 70mL溶液を、温度が10℃を超えない程度の速度で加えた。添加後、混合物を

50

0～10℃で15分間攪拌し、その時点でTLCは、出発物が転化していることを示した。混合物に1MのKHSO₄（100mL）およびジエチルエーテル200mLを加えた。有機層を分離し、洗浄（H₂O、飽和NaHCO₃、および飽和NaCl）し、乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、蒸発させると、表題化合物（9.52g、2045mol、99%）がオレンジ色の油として得られた。

【1471】

ステップC N-（2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの調製

実施例386の操作を用いて、ステップBからの生成物を加水分解することにより、表題化合物を調製した。

10

【1472】

[実施例383]

N-〔5-（N-4-トルエンスルホニルアミノ）ピリミジン-4-イル〕-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

ステップA N-（5-アミノピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルの調製

N-（2-クロロ-5-ニトロピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステル（9.52g、20.45mol）、デグッサタイプの炭素担持20%パラジウム（9.52g）、NaHCO₃（8.59g、102.2mol）、およびMeOH（165mL）の混合物を、55psi下16時間振盪し、その時点でTLCは、出発物が単一生成物に転化していることを示した。セライトを通して混合物を濾過し、濾液を蒸発させて残渣を得、EtOAc（150mL）およびH₂O（75mL）を加えることによりこれを溶解した。有機層を分離し、洗浄（飽和NaCl）し、乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、蒸発させると、表題中間体（7.14g、17.79mol、87%）がオレンジ色固体として得られ、これを直ちに次のステップに使用した。

20

【1473】

ステップB N-〔5-（N-4-トルエンスルホニルアミノ）ピリミジン-4-イル〕-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルの調製

ステップAからの生成物（100g、2.49mol）の無水ピリジン10mL攪拌溶液に、0℃で4-トルエンスルホニルクロリド（0.474g、2.49mol）を一部ずつ加えた。添加後、得られた赤色溶液を0℃で3時間攪拌し、その時点でTLCは、出発物がほぼ完全に転化していることを示した。混合物に3-ジメチルアミノプロピルアミン（0.325mL、0.264g、2.49mol）を加え、混合物を室温に加温しながら30分間攪拌した。混合物を1MのKHSO₄（100mL）に注ぎ入れ、EtOAc（150mL）で抽出した。有機層を洗浄（2×1MのKHSO₄、H₂O、飽和NaHCO₃、飽和NaCl）し、乾燥（MgSO₄）させ、濾過し、蒸発させると、褐色残渣が得られ、シリカゲル上でEtOAc／ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによりこれを精製すると、表題化合物（1.01g、1.81mol、73%）が透明油として得られた。

30

40

【1474】

[実施例384]

N-〔5-（N-4-トルエンスルホニルアミノ）ピリミジン-4-イル〕-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

実施例386の操作を用いて、N-〔5-（N-4-トルエンスルホニルアミノ）ピリミジン-4-イル〕-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルを加水分解することにより、表題化合物を調製した。

【1475】

50

【実施例 385】

N-[5-(N-メチル-N-4-トルエンスルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル]-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

1 MのNaOH (45 mL) およびジエチルエーテル (25 mL) の攪拌2相混合物に、0℃で1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン (1.33 g、9.05 mmol) を一部ずつ加えた。25分間攪拌した後、この時点でN₂の発生は弱まり、ジアゾメタンのジエチルエーテル山吹色溶液を、実施例383の生成物 (1.01 g、1.81 mmol) のジエチルエーテル15 mLおよびCH₂Cl₂ 15 mL攪拌溶液に、0℃でピペットにより移液した。15分間攪拌した後、その時点でTLCは、出発物が完全に転化していることを示し、過剰のAcOHを加えて未反応のジアゾメタンを分解した。混合物をジエチルエーテル100 mLで希釈し、洗浄 (2×飽和NaHCO₃、飽和NaCl) し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、蒸発させると、黄色残渣が得られ、シリカゲル上でEtOAc/ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによりこれを精製すると、表題化合物 (0.846 g、1.48 mmol、82%) が透明油として得られた。

10

【1476】

【実施例 386】

N-[5-(N-メチル-N-4-トルエンスルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル]-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

実施例385の生成物 (0.400 g、0.700 mmol) を96%ギ酸8 mLに溶解し、混合物を40℃に16時間加熱し、その時点でTLCは、出発物が転化していることを示した。ほとんどのギ酸をN₂気流下に蒸発させ、次いで残渣を高真空下に48時間置くと、表題化合物 (0.382 g、0.700 mmol、100%) が透明油として得られた。

20

【1477】

物理的データは以下の通りであった。

【数 264】

¹H NMR (CD₃OD): δ= 8.33 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.64 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.36 (bs, 1H), 7.29 (bs, 2H), 6.99 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 5.07-4.96 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05 (bs, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

30

¹³C NMR (CD₃OD): δ= 174.7, 174.6, 164.6, 157.8, 156.8, 152.9, 152.1, 146.5, 135.4, 135.1, 131.7, 131.3, 129.4, 123.2, 122.9, 55.8, 38.2, 37.1, 36.8, 36.7, 21.5.

【1478】

適切な出発物および試薬を用いて、以下のさらなる化合物を調製した。

N-[5-(N,N-ジ-4-トルエンスルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル]-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン (実施例387)、

N-[5-[N-(1-N'-メチルピラゾール-4-イルスルホニル)-N-メチルアミノ]ピリミジン-4-イル]-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン (実施例388)、

40

N-[5-(N-メチル-N-4-トルエンスルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル]-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステル (実施例389)、

N-[5-(N-メチル-N-3-ピリジルスルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル]-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステル (実施例390)。

【1479】

【実施例 391】

50

N- (5- (N-メチル-N- (1-ブチルピラゾール-4-イル) スルホニルアミノ) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L-チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。5-ニトロウラシル (Aldrich) を方法 AAA により、2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンに変換した。L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンとを方法 BBB によりカップリングし、このカップリング生成物を、方法 CCC、DDD (1-ブチル-4-クロロスルホニルピラゾールを用いて)、EEE および ZZ により順次変換すると、表題化合物が得られた。

10

【1480】

物理的データは以下の通りであった。

【数265】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.35$ (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (bs, 1H), 7.23 (bs, 2H), 6.98 (d, 2H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.06 (bs, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.84 (pent., 2H), 1.29 (sext., 2H), 0.945 (t, 3H).

20

【1481】

[実施例392]

N- (5- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L-チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。4 (3H)-ピリミジノン (Aldrich) を方法 N および O により、4-クロロ-5-ヨードピリミジンに順次変換した。L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 4-クロロ-5-ヨードピリミジンとを方法 P によりカップリングし、カップリングした生成物を、方法 S により 2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イルボロン酸 (FrontierScientific, Inc.) と反応させた。このカップリング生成物を方法 KK により変換すると、表題化合物が得られた。

30

【1482】

[実施例393]

N- (5- (2, 6-ジフルオロフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L-チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。4 (3H)-ピリミジノン (Aldrich) を方法 N および O により、4-クロロ-5-ヨードピリミジンに順次変換した。L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 4-クロロ-5-ヨードピリミジンとを方法 P によりカップリングし、カップリングした生成物を、方法 R により 2, 6-ジフルオロフェニルボロン酸 (ランカスター合成) と反応させた。このカップリング生成物を方法 HH により変換すると、表題化合物が得られた。

40

【1483】

[実施例394]

N- (5- (2-ヒドロキシメチルフェニル) ピリミジン-4-イル) -L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L-チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L-4- (N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチル

50

エステルに順次変換した。4 (3H) -ピリミジノン (Aldrich) を方法NおよびOにより、4-クロロ-5-ヨードピリミジンに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと4-クロロ-5-ヨードピリミジンとを方法Pによりカップリングし、カップリングした生成物を、方法Qにより2-(ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸 (ランカスター合成) と反応させた。このカップリング生成物を方法HHにより変換すると、表題化合物が得られた。

【1484】

[実施例395]

N-(2-(N-シクロヘキシルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成 10

L-チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法UU、VVおよびWWにより、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法BBによりカップリングさせた。この反応の生成物を方法CCによりシクロヘキシルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法DDによりオートリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法ZZにより変換すると、表題化合物が得られた。

【1485】

物理的データは以下の通りであった。 20

【数266】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.68$ (s, 1H), 7.3 – 6.8 (m, 9H), 6.35 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.6 – 3.0 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.18 (s, 1.5H), 1.94 (s, 1.5H), 2.1 – 1.1 (m, 10H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 176.11, 175.94, 160.05, 159.79, 154.76, 153.58, 150.05, 150.01, 139.26, 137.84, 137.63, 134.29, 134.15, 130.66, 130.36, 130.11, 129.14, 126.70, 126.41, 121.25, 109.57, 109.39, 56.84, 56.35, 50.15, 36.55, 36.32, 32.34, 31.99, 25.41, 24.86, 19.48, 19.27.$ 30

【1486】

[実施例396]

N-(2-(N-メチル-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L-チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法UU、VVおよびWWにより、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法BBによりカップリングさせた。この反応の生成物を方法CCにより1-メチル-4-(N-メチルアミノ) ピペリジン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法DDによりオートリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法ZZにより変換すると、表題化合物が得られた。 40

【1487】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 6 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.82$ (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 – 6.90 (m, 8H), 5.42 (br, 1H), 4.66 (br, 2H), 3.60 – 2.8 (m, 15H), 2.66 (bs, 3H), 2.32 (br, 2H), 2.18 (s, 1.5H), 1.82 (brs, 3.5H).

【1 4 8 8】

[実施例 3 9 7]

N – (2 – (N – エチル – N – イソプロピルアミノ) – 5 – (2 – トリル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成 10
 チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 5 – プロモ – 2, 4 – ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。この反応の生成物を方法 CC により N – エチル – N – イソプロピルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 DD により *o* – トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 ZZ により変換すると、表題化合物が得られた。

【1 4 8 9】

物理的データは以下の通りであった。 20

【数 2 6 8】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.0$ – 6.5 (br, 1H), 7.66 (s, 0.5H), 7.62 (s, 0.5H), 7.3 – 6.8 (m, 8H), 6.2 (m, 1H), 4.86 (br, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.70 – 3.08 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.14 (bs, 1.5H), 1.92 (bs, 1.5H), 1.4 – 0.9 (br, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 174.38, 174.19, 159.44, 159.16, 155.24, 154.68, 152.39, 150.02, 141.63, 137.77, 137.56, 134.30, 134.09, 130.79, 130.66, 130.54, 130.46, 130.41, 130.33, 130.08, 129.07, 126.54, 126.45, 126.38, 121.21, 121.16, 110.27, 110.01, 56.77, 56.36, 47.59, 36.80, 36.55, 36.32, 20.27, 20.18, 19.57, 19.38, 14.51.$ 30

【1 4 9 0】

[実施例 3 9 8]

N – (5 – (2, 4 – 6 – トリメチルフェニル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成
 L – チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。4 (3H) – ピリミジノン (Aldrich) を方法 N および O により、4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンとを方法 P によりカップリングし、カップリングした生成物を、方法 R により 2, 4, 6 – トリメチルフェニルボロン酸 (FrontierScientific, Inc.) と反応させた。このカップリング生成物を方法 HH により変換すると、表題化合物が得られた。 40

【1 4 9 1】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 6 9】

¹H NMR (CD₃OD): δ = 8.68 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.09 – 6.95(m, 2H), 6.94 – 6.91 (m, 2H), 5.32 – 5.27 (m, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.15 – 3.09 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

¹³C NMR (CD₃OD): δ = 172.9, 163.5, 161.5, 161.0, 156.7, 152.0, 151.9, 142.6, 141.5, 138.9, 138.6, 135.3, 131.2, 130.4, 130.3, 126.5, 123.0, 120.3, 56.4, 36.7, 36.6, 36.5, 21.2, 19.9, 19.7.

10

【1 4 9 2】

[実施例 3 9 9]

N – (5 – イソプロピルピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L – チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。2 – イソプロピルマロン酸ジエチル (Aldrich) を方法 OO および QQ により、4, 6 – ジクロロ – 5 – イソプロピルピリミジンに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 4, 6 – ジクロロ – 5 – イソプロピルピリミジンとを方法 RR によりカップリングし、このカップリング生成物を方法 SS および ZZ により順次変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1 4 9 3】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 7 0】

¹H NMR (CD₃OD): δ = 8.44 (bs, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.94(d, 2H), 5.12 (dd, 1H), 3.46 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 1.25 (d, 3H), 1.13 (d, 3H).

¹³C NMR (CD₃OD): δ = 175.60, 165.74, 163.78, 156.91, 152.38, 151.85, 141.88, 136.30, 131.43, 126.17, 122.87, 57.84, 37.48, 36.81, 36.64, 26.63, 21.09, 20.94.

30

【1 4 9 4】

[実施例 4 0 0]

N – (2 – (N – メチル – N – ブチルアミノ) – 5 – (2 – トリル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L – チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 5 – ブロモ – 2, 4 – ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。この反応の生成物を方法 CC により N – エチル – N – ブチルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 DD により o – トリル硼酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 ZZ により変換すると、表題化合物が得られた。

40

【1 4 9 5】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 7 1】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 12.5 - 11.4$ (br, 1H), 7.6 (s, 0.5H), 7.58 (s, 0.5H), 7.3 – 6.8 (m, 8H), 6.3 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.7 – 2.9 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.01 (s, 6H), 2.13 (s, 1.5H), 1.91 (s, 1.5H), 1.57 (bs, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 174.21, 174.06, 159.37, 159.22, 154.69, 153.52, 169.99, 141.87, 137.77, 137.54, 134.43, 130.78, 130.59, 130.10, 128.98, 126.51, 126.32, 121.17, 121.11, 110.20, 109.96, 56.82, 56.43, 50.03, 36.54, 36.32, 35.91, 29.27, 19.89, 19.52, 19.35, 13.84.$

10

【1 4 9 6】

[実施例 4 0 1]

N – (2 – (N – エチル – N – プロピルアミノ) – 5 – (2 – トリル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 5 – ブロモ – 2, 4 – ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。この反応の生成物を方法 CC により N – エチル – N – プロピルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 DD により *o* – トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 ZZ により変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1 4 9 7】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 7 2】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 11.0 - 9.5$ (br, 1H), 7.66 (s, 0.5H), 7.64 (s, 0.5H), 7.4 – 6.8 (m, 8H), 6.28 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.70 – 2.80 (m, 6H), 3.09 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.2 (s, 1.5H), 1.85 (s, 1.5H), 1.58 (bs, 2H), 1.05 (bs, 3H), 0.85 (bs, 3H).

30

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 174.26, 174.11, 159.36, 159.11, 154.70, 153.07, 149.96, 142.43, 137.80, 137.56, 134.54, 134.37, 130.84, 130.74, 130.57, 130.14, 128.86, 126.47, 126.29, 121.10, 121.06, 110.01, 109.71, 56.86, 56.49, 49.62, 63.20, 36.55, 36.32, 20.87, 19.61, 19.41, 12.63, 11.03.$

【1 4 9 8】

[実施例 4 0 2]

N – (2 – (N, N – ジエチルアミノ) – 5 – (2 – トリル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 5 – ブロモ – 2, 4 – ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。この反応の生成物を方法 CC により N, N – ジエチルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 DD により *o* – トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 ZZ により変換すると、表題化合物が得られた。

40

【1 4 9 9】

50

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 7 3】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 12.2$ (br, 1H), 7.63 (s, 0.5H), 7.60 (s, 0.5H), 7.40 – 6.80 (m, 8H), 6.28 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.80 – 2.90 (m, 6H), 3.06 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.13 (s, 1.5H), 1.92 (s, 1.5H), 0.90 (s, 6H).

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 174.34, 174.15, 159.4, 159.1, 154.70, 152.66, 169.97, 142.06, 137.76, 137.55, 134.44, 134.27, 130.81, 130.57, 130.10, 128.95, 126.48, 126.32, 121.14, 121.08, 110.08, 109.80, 56.78, 56.37, 42.77, 36.53, 36.31, 19.57, 19.38, 12.77.$

10

【1 5 0 0】

[実施例 4 0 3]

N – (2 – (N – メチル – N – エチルアミノ) – 5 – (2 – トリル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 U U、V V および W W により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 5 – ブロモ – 2, 4 – ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 B B によりカップリングさせた。この反応の生成物を方法 C C により N – メチル – N – エチルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 D D により *o* – トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 Z Z により変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1 5 0 1】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 7 4】

^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 12.5$ (br, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.50 (s, 0.5H), 7.44 (s, 0.5H), 7.30 – 6.80 (m, 8H), 6.10 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.58 (bs, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.08 (s, 1.5H), 1.92 (s, 1.5H), 1.50 (s, 3H).

30

^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 174.63, 174.34, 165.72, 159.96, 159.72, 154.88, 152.62, 150.49, 150.45, 140.64, 137.90, 137.81, 133.83, 133.65, 131.03, 130.95, 130.85, 130.63, 130.10, 130.04, 129.76, 129.62, 126.88, 126.72, 121.70, 121.61, 110.69, 110.46, 56.65, 56.11, 45.16, 36.57, 36.35, 35.17, 19.38, 19.17, 11.96.$

【1 5 0 2】

[実施例 4 0 4]

N – (5 – ベンジルオキシピリミジン – 4 – イル) – L – フェニルアラニンの合成

2 – ベンジルオキシ酢酸メチル (Aldrich) を、方法 P P および Q Q により 4 – クロロ – 5 – ベンジルオキシピリミジンに順次変換した。L – 4 – フェニルアラニン *tert* – ブチルエステル (Bachem) と 4 – クロロ – 5 – ベンジルオキシピリミジンとを方法 R R によりカップリングさせ、このカップリング生成物を方法 Z Z により変換すると、表題化合物が得られた。

40

【1 5 0 3】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 7 5】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.54$ (s, 酢酸塩), 8.03 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), $7.37 - 7.31$ (m, 5H), $7.17 - 7.12$ (m, 5H), 5.11 (s, 2H), $4.78 - 4.75$ (m, 1H), $3.35 - 3.11$ (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 159.07, 143.16, 132.35, 130.64, 124.52, 123.94, 123.83, 123.59, 123.11, 122.00, 99.47, 66.28, 50.32, 32.05$.

【1 5 0 4】

[実施例 4 0 5]

N - (5 - ベンジルオキシピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L - チロシン *tert* - ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルに順次変換した。2 - ベンジルオキシ酢酸メチル (Aldrich) を方法 PP および QQ により、4 - クロロ - 5 - ベンジルオキシピリミジンに順次変換した。L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルと 4 - クロロ - 5 - ベンジルオキシピリミジンとを方法 RR によりカップリングし、このカップリング生成物を方法 ZZ により変換すると、表題化合物が得られた。

【1 5 0 5】

[実施例 4 0 6]

N - (5 - (N - メチル - N - 4 - トルエンスルホニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - L - フェニルアラニンの合成

5 - ニトロウラシル (Aldrich) を、方法 AAA により 2, 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジンに変換した。L - 4 - フェニルアラニン *tert* - ブチルエステル (Bachem) と 2, 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジンとを方法 BBB によりカップリングさせ、このカップリング生成物を方法 CCC、DDD、EEE および ZZ により順次変換すると、表題化合物が得られた。

【1 5 0 6】

[実施例 4 0 7]

N - (5 - (N - メチル - N - 3 - ピリジンスルホニルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L - チロシン *tert* - ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルに順次変換した。5 - ニトロウラシル (Aldrich) を方法 AAA により、2, 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジンに変換した。L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルと 2, 4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリミジンとを方法 BBB によりカップリングし、このカップリング生成物を、方法 CCC、DDD (3 - クロロスルホニルピリジンを用いて)、EEE および ZZ により順次変換すると、表題化合物が得られた。

【1 5 0 7】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 7 6】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.90$ (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.27 (bs, 2H), 6.99 (d, 2H), $5.04 - 4.87$ (m, 1H), $3.40 - 3.28$ (m, 1H), $3.26 - 3.16$ (m, 1H), 3.13 (bs, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

【1 5 0 8】

[実施例 4 0 8]

10

20

30

40

50

N-（5-フェニルピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

L-チロシン *tert*-ブチルエステル（Bachem）を、方法UU、VVおよびWWにより、L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。4（3H）-ピリミジノン（Aldrich）を方法NおよびOにより、4-クロロ-5-ヨードピリミジンに順次変換した。L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと4-クロロ-5-ヨードピリミジンとを方法Pによりカップリングし、カップリングした生成物を、方法Sによりフェニル硼酸（Aldrich）と反応させた。このカップリング生成物を方法HHにより変換すると、表題化合物が得られた。

10

【1509】

物理的データは以下の通りであった。

【数277】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.62$ (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 – 7.51 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 7.17 – 7.15 (m, 2H), 7.00 – 6.97 (m, 2H), 5.27 – 5.22 (m, 1H), 3.45 – 3.39 (m, 1H), 3.16 – 3.08 (m, 4H), 2.96 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 173.8, 163.7, 157.5, 152.8, 152.3, 142.4, 135.9, 132.2, 132.1, 131.8, 130.7, 123.9, 122.4, 57.7, 37.7, 37.5$.

20

【1510】

[実施例409]

N-（3-（N-メチル-N-4-トルエンスルホニルアミノ）ピラジン-2-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

L-チロシン *tert*-ブチルエステル（Bachem）を、方法UU、VVおよびWWにより、L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。2，3-ジクロロピラジン（ランカスター）を方法QQQおよびRRRにより、2-クロロ-3-ニトロピラジンに変換した。L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと2-クロロ-3-ニトロピラジンとを方法BBBによりカップリングし、このカップリング生成物を方法CCC、DDD、EEEおよびZZZにより順次変換すると、表題化合物が得られた。

30

【1511】

物理的データは以下の通りであった。

【数278】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.07$ (s, 1H, 糖酸塩), 7.94 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 4.90 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 177.07, 169.41, 158.64, 150.92, 147.23, 145.92, 139.97, 137.14, 133.12, 129.62, 128.90, 125.69, 124.67, 124.08, 116.86, 49.99, 31.67, 31.28, 30.77, 30.62, 15.46$.

40

【1512】

[実施例410]

N-（5-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

L-チロシン *tert*-ブチルエステル（Bachem）を、方法UU、VVおよびWWにより、L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン *tert*-ブチル

50

エステルに順次変換した。1-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-2, 2, 2-トリフルオロエタンを方法 L L、O O および Q Q により、4, 6-ジクロロ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピリミジンに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと4, 6-ジクロロ-5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピリミジンとを方法 R R によりカップリングし、このカップリング生成物を方法 S S および Z Z により順次変換すると、表題化合物が得られた。

【1513】

物理的データは以下の通りであった。

【数 279】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.41$ (s, 1H), 8.09 (s, 酢酸塩), 8.06 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 5.06 (m, 1H), $3.60 - 3.40$ (m, 2H), $3.37 - 3.11$ (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 169.35, 158.91, 156.43, 151.33, 150.97, 148.87, 145.76, 130.21, 125.27, 116.80, 50.80, 31.34, 30.75, 30.60, 26.65, 26.23$.

【1514】

[実施例 411]

N-(5-(N-メチル-N-3-ピリジンスルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

L-チロシン (Aldrich) を、方法 L L L、U U、X X および Y Y により、L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルに順次変換した。5-ニトロウラシル (Aldrich) を方法 A A A により、2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンに変換した。L-4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルと2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンとを方法 B B B によりカップリングし、このカップリング生成物を、方法 C C C、D D D (3-クロロスルホニルピリジンを用いて) および E E E により順次変換すると、表題化合物が得られた。

【1515】

[実施例 412]

N-(5-ベンジルピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

L-チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 U U、V V および W W により、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。2-ベンジルマロン酸ジエチル (Aldrich) を方法 O O および Q Q により、4, 6-ジクロロ-5-ベンジルピリミジンに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと4, 6-ジクロロ-5-ベンジルピリミジンとを方法 R R によりカップリングし、このカップリング生成物を方法 S S および Z Z により順次変換すると、表題化合物が得られた。

【1516】

物理的データは以下の通りであった。

10

20

30

40

【数 2 8 0】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.41$ (s, 1H), 8.13 (s, 塩酸塩), 7.80 (s, 1H) 7.34 – 7.19 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 5.01 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.09 – 2.97 (m, 2H), 2.97 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 159.31, 156.23, 150.88, 148.07, 145.70, 141.38, 131.56, 129.81, 125.30, 124.21, 124.01, 122.37, 116.81, 51.35, 31.68, 30.78, 30.61, 28.28.$

【1 5 1 7】

10

[実施例 4 1 3]

N – (5 – (N – メチル – N – 3 – ピリジンスルホニルアミノ) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (4 – メチルピペラジン – 1 – イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert – ブチルエステルの合成

L – チロシン tert – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、XX および YY により、L – 4 – (4 – メチルピペラジン – 1 – イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert – ブチルエステルに順次変換した。5 – ニトロウラシル (Aldrich) を方法 AAA により、2, 4 – ジクロロ – 5 – ニトロピリミジンに変換した。L – 4 – (4 – メチルピペラジン – 1 – イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン tert – ブチルエステルと 2, 4 – ジクロロ – 5 – ニトロピリミジンとを方法 BBB によりカップリングし、このカップリング生成物を、方法 CCC、DDD (3 – クロロスルホニルピリジンを用いて) および EEE により順次変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1 5 1 8】

[実施例 4 1 4]

N – (5 – (2 – トリフルオロメチルフェニル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L – チロシン tert – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert – ブチルエステルに順次変換した。4 (3 H) – ピリミジノン (Aldrich) を方法 N および O により、4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン tert – ブチルエステルと 4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンとを方法 P によりカップリングし、カップリングした生成物を、方法 Q により 2 – トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (Aldrich) と反応させた。このカップリング生成物を方法 HH により変換すると、表題化合物が得られた。

30

【1 5 1 9】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 8 1】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.51$ (s, 1H), 7.84 – 7.49 (m, 2H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.11 – 6.97 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.37 – 3.19 (m, 1H), 3.14 – 3.02 (m, 4H), 2.97 (s, 3H).

40

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 175.7, 175.5, 165.6, 161.9, 161.7, 158.6, 157.6, 157.5, 153.3, 153.1, 152.6, 152.5, 136.4, 136.2, 135.0, 134.9, 134.5, 133.1, 132.2, 131.9, 131.7, 128.9, 128.7, 127.8, 124.3, 123.6.$

【1 5 2 0】

[実施例 4 1 5]

N – (5 – (2 – N, N – ジメチルカルバミルエチル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

50

L-チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。4-(3H)-ピリミジノン (Aldrich) を方法 N および O により、4-クロロ-5-ヨードピリミジンに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 4-クロロ-5-ヨードピリミジンとを方法 P によりカップリングし、カップリングした生成物を、方法 U によりジメチルアクリルアミド (Aldrich) と反応させた。この反応の生成物を方法 V および H により順次変換すると、表題化合物が得られた。

【1521】

物理的データは以下の通りであった。

10

【数282】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.56$ (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), $5.35 - 5.30$ (m, 1H), $3.56 - 3.49$ (m, 1H), $3.23 - 3.18$ (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 2.65 (t, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 174.5, 174.2, 152.7, 151.6, 142.6, 136.5, 132.0, 123.8, 121.0, 57.8, 38.4, 37.9, 37.5, 36.9, 32.2, 24.6$.

【1522】

20

[実施例416]

N-(5-(N-メチル-N-3-(1-メチルピラゾール)スルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

L-チロシン (Aldrich) を、方法 LLL、UU、VV および WW により、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルに順次変換した。5-ニトウラシル (Aldrich) を方法 AAA により、2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンに変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルと 2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンとを方法 BBB によりカップリングし、このカップリング生成物を、方法 CCC、DDD (1-メチル-3-クロロスルホニルピラゾールを用いて) および EEE により順次変換すると、表題化合物が得られた。

30

【1523】

物理的データは以下の通りであった。

【数283】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 8.47$ (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (bs, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.17 (d, 1H), 5.03 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), $3.31 - 3.12$ (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.21 (d, 3H).

40

【1524】

[実施例417]

N-(6-フェニルピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

L-チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 4, 6-ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 Y によりカップリングし、カップリングした生成物を、方法 Z によりフェニル硼酸 (Aldrich) と反応させた。このカップリング生成物を方法 HH により変換すると、表題化合物

50

が得られた。

【1525】

物理的データは以下の通りであった。

【数284】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.65$ (s, 1H), 7.82 – 7.79 (m, 2H), 7.77 – 7.62 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.06 – 7.01 (m, 4H), 5.32 – 5.28 (m, 1H), 3.50 – 3.44 (m, 1H), 3.20 – 3.06 (m, 4H), 2.99 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 173.9, 165.7, 157.6, 154.9, 154.3, 152.8, 135.8, 134.6, 132.3, 132.2, 131.7, 129.2, 123.8, 104.6, 57.8, 38.8, 37.7, 37.5$.

10

【1526】

[実施例418]

N – (6 – (2 – トリフルオロメチルフェニル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L – チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 4, 6 – ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 Y によりカップリングし、カップリングした生成物を、方法 Z により 2 – トリフルオロメチルフェニルボロン酸 (Aldrich) と反応させた。このカップリング生成物を方法 HH により変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1527】

物理的データは以下の通りであった。

【数285】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.46$ (s, 1H), 7.95 – 7.82 (m, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.50 – 7.48 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.16 – 3.12 (m, 4H), 3.00 (s, 3H).

30

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 176.0, 164.3, 158.8, 157.7, 152.6, 136.6, 139.0, 132.9, 132.1, 131.4, 130.1, 129.7, 128.2, 128.2, 123.6, 38.8, 37.7, 37.5$.

【1528】

[実施例419]

N – (6 – (2 – ヒドロキシメチルフェニル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L – チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 4, 6 – ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 Y によりカップリングし、カップリングした生成物を、方法 Z により 2 – (ヒドロキシメチル) フェニルボロン酸 (ランカスター合成) と反応させた。このカップリング生成物を方法 HH により変換すると、表題化合物が得られた。

40

【1529】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 8 6】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.48$ (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 4H), 7.29 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.10 – 5.02 (m, 1H), 3.42 – 3.41 (m, 1H), 3.16 – 3.12 (m, 4H), 2.99 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 175.7, 165.6, 164.7, 158.0, 157.6, 152.6, 141.6, 138.5, 136.7, 135.8, 132.2, 131.9, 131.7, 131.4, 131.3, 123.7, 64.9, 64.3, 38.9, 37.7, 37.5$.

【1 5 3 0】

10

[実施例 4 2 0]

N – (5 – シクロヘキシルピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L – チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。シクロヘキサノン (Aldrich) を方法 MM、NN、OO および QQ により、4, 6 – ジクロロ – 5 – シクロヘキシルピリミジンに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 4, 6 – ジクロロ – 5 – シクロヘキシルピリミジンとを方法 RR によりカップリングし、このカップリング生成物を方法 SS および ZZ により順次変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1 5 3 1】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 8 7】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.41$ (bs, 1H), 7.89 (bs, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 5.12 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.0 (m, 1H), 2.88 – 2.57 (bs, 1H), 2.5 (bs, 1H), 1.95 – 1.67 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 175.68, 165.82, 156.87, 152.10, 151.88, 141.96, 136.30, 131.44, 125.38, 122.89, 57.86, 37.44, 36.81, 36.64, 36.30, 32.65, 32.13, 27.29, 27.25, 26.95$.

30

【1 5 3 2】

[実施例 4 2 1]

N – (2 – (N – メチル – N – 2 – フランメチルアミノ) – 5 – (2 – トリル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 5 – ブロモ – 2, 4 – ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法 CC により N – メチルフルフリルアミン (セーラー) と反応させて生成物を得、これを方法 DD により o – トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 ZZ により変換すると、表題化合物が得られた。

40

【1 5 3 3】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 8 8】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 7.43 - 7.35$ (m, 2H), $7.35 - 7.2$ (m, 2H), $7.2 - 7.0$ (m, 4H), $7.0 - 6.9$ (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), $3.3 - 3.1$ (m, 7H), 3.09 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

【1 5 3 4】

[実施例 4 2 2]

N - (2 - (N - メチル - N - 4 - クロロフェニルアミノ) - 5 - (2 - トリル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成 10

チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 5 - ブロモ - 2, 4 - ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法 CC により N - メチル - 4 - クロロアニリン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 DD により *o*-トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 ZZ により変換すると、表題化合物が得られた。

【1 5 3 5】

物理的データは以下の通りであった。 20

【数 2 8 9】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.17$ (s, 1H), $7.56 - 7.34$ (m, 8H), $7.1 - 6.97$ (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

【1 5 3 6】

[実施例 4 2 3]

N - (5 - (3 - チエニル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成 30

L - チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。4 (3 H) - ピリミジノン (Aldrich) を方法 N および O により、4 - クロロ - 5 - ヨードピリミジンに順次変換した。L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 4 - クロロ - 5 - ヨードピリミジンとを方法 P によりカップリングし、カップリングした生成物を、方法 S により 3 - チオフェニルボロン酸 (FrontierScientific, Inc.) と反応させた。このカップリング生成物を方法 KK により変換すると、表題化合物が得られた。

【1 5 3 7】

物理的データは以下の通りであった。 40

【数 2 9 0】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.62$ (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), $3.47 - 3.13$ (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 173.22, 162.83, 156.84, 152.17, 151.43, 141.46, 135.22, 131.54, 131.35, 129.96, 127.99, 127.90, 123.24, 117.13, 56.87, 36.82, 36.64.$

【1 5 3 8】

[実施例 4 2 4]

50

N-（5-（2-チエニル）ピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

L-チロシンtert-ブチルエステル（Bachem）を、方法UU、VVおよびWWにより、L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルに順次変換した。4（3H）-ピリミジノン（Aldrich）を方法NおよびOにより、4-クロロ-5-ヨードピリミジンに順次変換した。L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルと4-クロロ-5-ヨードピリミジンとを方法Pによりカップリングし、カップリングした生成物を、方法Sにより2-チオフェニルボロン酸（FrontierScientific, Inc.）と反応させた。このカップリング生成物を方法KKにより変換すると、表題化合物が得られた。

10

【1539】

物理的データは以下の通りであった。

【数291】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.10$ (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.73 (m, 4H), 6.49

(m, 2H), 4.80 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 173.07, 162.72, 156.80, 152.13, 151.74, 142.30, 135.07,$

131.58, 131.14, 130.69, 130.38, 129.92, 123.19, 115.18, 56.94, 36.87, 36.81, 36.62, 28.74.

20

【1540】

〔実施例425〕

N-（2-（N-メチル-N-2-ヒドロキシエチルアミノ）-5-（2-フルオロフェニル）ピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

チロシンtert-ブチルエステル（Bachem）を、方法UU、VVおよびWWにより、L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルに順次変換した。L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルと5-ブロモ-2，4-ジクロロピリミジン（Aldrich）とを方法BBによりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法CCにより2-（N-メチルアミノ）エタノール（Aldrich）と反応させて生成物を得、これを方法DDにより2-フルオロフェニルボロン酸（Aldrich）とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法KKにより変換すると、表題化合物が得られた。

30

【1541】

〔実施例426〕

N-（5-（ピペリジン-1-イル）ピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

L-チロシンtert-ブチルエステル（Bachem）を、方法UU、VVおよびWWにより、L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルに順次変換した。ピペリジン（Aldrich）を方法FFF、GGGおよびHHHにより、4，6-ジクロロ-5-ピペリジン-1-イルピリミジンに順次変換した。L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルと4，6-ジクロロ-5-ピペリジン-1-イルピリミジンとを方法IIIによりカップリングし、このカップリング生成物を方法JJJおよびZZにより順次変換すると、表題化合物が得られた。

40

【1542】

〔実施例427〕

N-（5-（1-プロピルブチル）ピリミジン-4-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

L-チロシンtert-ブチルエステル（Bachem）を、方法UU、VVおよびWWによ

50

り、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。4-ヘプタノン (Aldrich) を方法MM、NN、OOおよびQQにより、4, 6-ジクロロ-5-(1-プロピルブチル) ピリミジンに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと4, 6-ジクロロ-5-(1-プロピルブチル) ピリミジンとを方法RRによりカップリングし、このカップリング生成物を方法SSおよびZZにより順次変換すると、表題化合物が得られた。

【1543】

[実施例428]

N-(2-(N-メチル-N-シクロブチルアミノ)-5-(2-トリル) ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成
チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法UU、VVおよびWWにより、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法BBによりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法CCによりN-メチルシクロブチルアミン (Giardina et al. J. Med. Chem. 1994, 37 (21), 3482-3491の方法により調製) と反応させて生成物を得、これを方法DDによりo-トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法ZZにより変換すると、表題化合物が得られた。

10

20

【1544】

[実施例429]

N-(2-(N, N-ビス-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

実施例430の粗製の生成物をクロマトグラフィーにかけることにより、副生成物を分離し、副生成物を方法KKにより表題化合物に変換した。

【1545】

物理的データは以下の通りであった。

【数292】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 7.59$ (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.18 (d, 1H), 3.76

30

(brs, 8H), 2.97 (s, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 174.1, 163.7, 155, 152, 142.1, 135.2, 131.3, 123.7, 99, 60.5,$

56.8, 53.2, 37.5, 36.8, 36.6.

【1546】

[実施例430]

N-(2-(N, N-ビス-(2-ヒドロキシエチル) アミノ)-5-(2-トリル) ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

40

チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法UU、VVおよびWWにより、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法BBによりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法CCによりジエタノールアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法DDによりo-トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法KKにより変換すると、表題化合物が得られた。

【1547】

物理的データは以下の通りであった。

50

【数 2 9 3】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 7.48 - 7.31$ (m, 5H), $7.15 - 6.98$ (m, 4H), 4.9 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.83 (d, 8H), 3.1 (s, 8H), 1.9 (d, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 173.8, 162.3, 154.6, 152.6, 140.9, 139.6, 139.4, 135.9, 135.8, 132.2, 132.0, 131.4, 131.2, 131.1, 128, 123.2, 123.1, 66.8, 60.6, 56.9, 56.4, 53.2, 52.8, 36.8, 36.6, 36.3, 19.5$.

【1 5 4 8】

10

[実施例 4 3 1]

N - (2 - (N - メチル - N - フェニルアミノ) - 5 - (2 - トリル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成
 チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 5 - ブロモ - 2, 4 - ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法 CC により N - メチルアニリン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 DD により *o*-トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 ZZ により変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1 5 4 9】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 9 4】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 7.57 - 6.99$ (m, 14H), 4.99 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.11 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 183.07, 173.72, 173.49, 162.55, 156.82, 153.97, 152.07, 142.25, 141.06, 140.91, 139.53, 139.40, 135.50, 135.39, 132.21, 132.16, 132.05, 131.52, 131.31, 130.53, 128.44, 128.11, 128.00, 123.13, 123.04, 113.18, 56.95, 56.49, 40.02, 39.96, 37.14, 36.83, 36.65, 19.56, 19.47$.

30

【1 5 5 0】

[実施例 4 3 2]

N - (2 - (イソプロポキシ) - 5 - (2 - トリル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成
 チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 5 - ブロモ - 2, 4 - ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 NNN、DD (*o*-トリルボロン酸を用いて、Aldrich) および ZZ により順次変換すると、表題化合物が得られた。

40

【1 5 5 1】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 9 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.77$ (bs, 1H), 7.40 – 6.8 (m, 9H), 6.43 (d, 0.5H) 6.27(d, 0.5H), 6.78 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.40 – 2.80 (m, 4H), 2.20 (s, 1.5H), 1.94 (s, 1.5H), 1.23 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 176.28, 176.15, 160.03, 159.78, 154.77, 153.65, 150.01, 169.97, 139.20, 137.81, 137.64, 134.39, 134.25, 130.71, 130.47, 130.12, 129.15, 126.69, 126.46, 121.24, 121.18, 109.56, 56.81, 56.34, 63.19, 36.90, 36.56, 36.32, 22.19, 21.99, 21.95, 19.51, 19.27.$

10

【1 5 5 2】

[実施例 4 3 3]

N – (2 – (N – メチル – N – 3 – メチルブチルアミノ) – 5 – (2 – トリル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 5 – ブロモ – 2, 4 – ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法 CC により N – メチル N – イソアミルアミン (Pfaltz/Bauer) と反応させて生成物を得、これを方法 DD により o – トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 ZZ により変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1 5 5 3】

物理的データは以下の通りであった。

【数 2 9 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.6$ (s, 0.5H), 7.56 (s, 0.5H), 7.30 – 6.80 (m, 8H) 6.30(bm, 1H), 7.00 – 6.00 (br, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.01 (s, 6H), 3.80 – 2.80 (m, 4H), 2.13 (s, 1.5H), 1.90 (s, 1.5H), 1.61 (m, 1H), 1.51 (bs, 2H), 0.96 (d, 6H).

30

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 174.03, 173.87, 159.28, 159.04, 154.71, 153.67, 150.00, 142.10, 137.81, 137.53, 134.39, 134.22, 130.78, 130.58, 130.13, 128.96, 126.52, 126.30, 121.19, 121.13, 110.11, 109.91, 56.80, 56.40, 48.75, 36.55, 36.33, 35.80, 25.92, 22.54, 22.48, 19.53, 19.34.$

【1 5 5 4】

[実施例 4 3 4]

N – (2 – (N – メチルアミノ) – 5 – (2 – トリル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 5 – ブロモ – 2, 4 – ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法 CC により N – メチルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 DD により o – トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 ZZ により変換すると、

40

50

表題化合物が得られた。

【1555】

物理的データは以下の通りであった。

【数297】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 10.0 - 8.0$ (br, 1H), 9.42 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.4 - 6.8 (m, 10H), 5.93 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.2 - 2.8 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.12 (s, 1.5H), 3.11 (s, 1.5H), 3.03 (s, 1.5H), 3.02 (s, 1.5H), 2.95 (s, 3H), 2.13 (s, 1.5H), 1.83 (s, 1.5H).

10

【1556】

[実施例435]

N - (2 - (2 - トリル) - 5 - (2 - トリル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

チロシン *tert* - ブチルエステル (Bachem) を、方法UU、VVおよびWWにより、L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルに順次変換した。L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルと5 - プロモ - 2, 4 - ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法BBによりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法KKKにより *o* - トリルボロン酸 (Aldrich) と反応させた。このカップリング生成物を方法ZZにより変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1557】

物理的データは以下の通りであった。

【数298】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.14$ (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.4 - 6.8 (m, 12H), 5.42 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.4 - 2.8 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.11 (s, 1.5H), 1.91 (s, 1.5H).

30

【1558】

[実施例436]

N - (2 - (N - メチル - N - 2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 5 - (2 - トリル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

チロシン *tert* - ブチルエステル (Bachem) を、方法UU、VVおよびWWにより、L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルに順次変換した。L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルと5 - プロモ - 2, 4 - ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法BBによりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法CCにより2 - (メチルアミノ) - エタノール (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法DDにより *o* - トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法ZZにより変換すると、表題化合物が得られた。

40

【1559】

物理的データは以下の通りであった。

【数299】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 7.4 - 6.94$ (m, 4H), 4.82 (m, 1H), 3.8 (brs, 4H), 3.23/3.26 (s, rotamers, 3H), 2.98/3.7 (s, rotamers, 6H), 1.93/2.14 (s, rotamers, 3H).

50

【1560】

[実施例437]

N-(2-(N-メチル-N-2-メチルプロピルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法 CC により N-メチルイソブチルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 DD により o-トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 ZZ により変換すると、表題化合物が得られた。

10

【1561】

物理的データは以下の通りであった。

【数300】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 10.5 - 9.8$ (br, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.3 - 6.8 (m, 8H), 6.35 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.6 - 2.8 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.01 (s, 6H), 2.13 (s, 1.5H), 2.06 (bs, 1H), 1.25 (s, 1.5H), 0.9 (s, 6H).

20

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 174.13, 173.97, 159.17, 158.9, 154.7, 153.99, 149.96, 142.00, 137.76, 137.53, 134.50, 134.33, 130.80, 130.58, 130.15, 128.95, 126.51, 126.30, 121.15, 121.11, 110.25, 109.99, 57.46, 56.90, 56.51, 36.89, 36.55, 36.32, 27.08, 19.87, 19.53, 19.38.$

【1562】

[実施例438]

N-(2-(N-メチル-N-プロピルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法 CC により N-メチル-N-プロピルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 DD により o-トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 ZZ により変換すると、表題化合物が得られた。

30

【1563】

物理的データは以下の通りであった。

40

【数 3 0 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 10.5 - 9.5$ (br, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.38 – 6.7 (m, 8H), 6.3 (m, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.7 – 3.0 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 3.01 (s, 6H), 2.13 (s, 1.5H), 1.92 (s, 1.5H), 1.59 (bs, 2H), 0.89 (bs, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 174.22, 174.06, 159.26, 159.0, 154.7, 153.76, 149.97, 142.22, 137.78, 137.53, 134.53, 134.36, 130.80, 130.73, 130.51, 130.12, 128.93, 126.50, 126.30, 121.16, 121.10, 110.13, 109.87, 56.90, 56.52, 51.72, 36.55, 36.33, 35.96, 20.45, 19.56, 19.37, 11.06.$

10

【1 5 6 4】

[実施例 4 3 9]

N – (2 – (N, N – ジメチルアミノ) – 5 – (2 – トリル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 5 – ブロモ – 2, 4 – ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法 CC により N, N – ジメチルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 DD により *o* – トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 ZZ により変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1 5 6 5】

物理的データは以下の通りであった。

【数 3 0 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.0 - 9.5$ (br, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.3 – 6.8 (m, 8H), 6.22 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.5 – 3.0 (m, 2H), 3.8 (s, 6H), 3.01 (s, 3H), 2.12 (s, 1.5H), 1.94 (s, 1.5H).

30

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 174.49, 174.3, 159.4, 158.93, 154.72, 149.93, 140.30, 137.75, 137.60, 134.67, 134.50, 130.92, 130.80, 130.51, 130.11, 128.87, 126.48, 126.32, 121.15, 121.08, 109.87, 109.69, 56.86, 56.49, 37.51, 36.87, 36.55, 36.34, 19.50, 19.38.$

【1 5 6 6】

[実施例 4 4 0]

N – (2 – (N – メチル – N – シクロヘキシルアミノ) – 5 – (3 – ピリジル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 5 – ブロモ – 2, 4 – ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 BB によりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法 CC により N – メチル – 4 – シクロヘキシルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 DD により 3 – ピリジルボロン酸 1, 3 – プロパンジオール環状エステル (ランカスター合成) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 HH により変換すると、表題化合物が得られた。

40

【1 5 6 7】

50

物理的データは以下の通りであった。

【数 3 0 3】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.83 - 8.78$ (m, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.09 - 7.95 (m, 2H), 7.76 - 7.73 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.99 (sm, 重複の 4H), 1.92 (m, 2H), 1.76 - 1.57 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 173.7, 161.5, 161.4, 160.9, 157.0, 152.0, 146.0, 145.7, 145.6, 143.3, 136.0, 132.2, 131.3, 128.1, 123.4, 107.8, 57.8, 57.4, 36.8, 36.6, 36.1, 30.6, 30.0, 26.4, 26.2$.

10

【1 5 6 8】

[実施例 4 4 1]

N - (5 - (2 - フェニル - 2, 2 - ジフルオロエチル) ピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L - チロシン *tert* - ブチルエステル (Bachem) を、方法 U U、V V および W W により、L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルに順次変換した。1 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエタンを方法 L L、O O および Q Q により、4, 6 - ジクロロ - 5 - (2, 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエチル) ピリミジンに順次変換した。L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルと 4, 6 - ジクロロ - 5 - (2, 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエチル) ピリミジンとを方法 R R によりカップリングし、このカップリング生成物を方法 T T および Z Z により順次変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1 5 6 9】

物理的データは以下の通りであった。

【数 3 0 4】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.37$ (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44 (s, 5H), 7.25 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 5.07 (dd, 1H), 3.62 - 3.32 (m, 3H), 3.14 (dd, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

30

【1 5 7 0】

[実施例 4 4 2]

N - (5 - (2 - フェニル - 2, 2 - ジフルオロエチル) - 6 - クロロピリミジン - 4 - イル) - L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L - チロシン *tert* - ブチルエステル (Bachem) を、方法 U U、V V および W W により、L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルに順次変換した。1 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 2, 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエタンを方法 L L、O O および Q Q により、4, 6 - ジクロロ - 5 - (2, 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエチル) ピリミジンに順次変換した。L - 4 - (N, N - ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* - ブチルエステルと 4, 6 - ジクロロ - 5 - (2, 2 - ジフルオロ - 2 - フェニルエチル) ピリミジンとを方法 R R によりカップリングし、このカップリング生成物を方法 Z Z により変換すると、表題化合物が得られた。

40

【1 5 7 1】

物理的データは以下の通りであった。

【数 3 0 5】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.18$ (s, 1H), 7.42 – 7.41 (m, 5H), 7.26 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 5.03 (dd, 1H), 3.72 – 3.45 (m, 2H), 3.34 (dd, 1H), 3.19 (dd, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).

【1 5 7 2】

[実施例 4 4 3]

N – (5 – (2 – フェニルエチル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

4 (3 H) – ピリミジノン (Aldrich) を方法 N および O により、4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンに順次変換した。L – フェニルアラニン *tert* – ブチルエステル塩酸塩 (Bachem) と 4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンとを方法 P によりカップリングさせた。この反応の生成物を方法 W により変換すると生成物が得られ、これを方法 X および H H により順次変換すると、表題化合物が得られた。

10

【1 5 7 3】

物理的データは以下の通りであった。

【数 3 0 6】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.55$ (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 8H), 7.01 – 6.98 (m, 2H), 5.46 – 5.41 (m, 1H), 5.34 – 3.60 (m, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.94 – 2.75 (m, 4H).

20

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 174.3, 164.3, 151.5, 141.8, 141.7, 139.2, 131.0, 130.6, 130.5, 130.4, 128.9, 128.4, 120.6, 57.8, 38.4, 34.0, 30.7.$

【1 5 7 4】

[実施例 4 4 4]

N – (2 – (N – メチル – N – シクロヘキシルアミノ) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 U U、V V および W W により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 5 – プロモ – 2, 4 – ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 B B によりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法 C C により N – メチル – N – シクロヘキシルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 M M M および Z Z により順次変換すると、表題化合物が得られた。

30

【1 5 7 5】

物理的データは以下の通りであった。

【数 3 0 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.20$ (bs, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.50 (br, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 5.91 (bs, 1H), 4.83 (bs, 1H), 4.53 (br, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.98 (s, 6H), 2.00 – 1.00 (m, 10H).

40

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 176.18, 171.50, 167.75, 162.44, 156.31, 154.49, 151.52, 135.83, 131.61, 122.85, 58.04, 56.87, 38.02, 37.79, 31.16, 31.00, 26.68.$

【1 5 7 6】

[実施例 4 4 5]

N – (5 – プロピルピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

50

L-チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。4-(3H)-ピリミジノン (Aldrich) を方法 N および O により、4-クロロ-5-ヨードピリミジンに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 4-クロロ-5-ヨードピリミジンとを方法 P によりカップリングし、このカップリング生成物を方法 II、JJ および KK により順次変換すると、表題化合物が得られた。

【1577】

物理的データは以下の通りであった。

【数308】

10

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.51$ (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 5.36 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 0.99 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 173.48, 163.61, 151.97, 150.75, 140.68, 135.74, 133.14, 131.30, 123.02, 120.85, 56.96, 36.99, 36.76, 36.58, 29.87, 21.02, 13.67$.

【1578】

[実施例446]

20

N-(5-(2-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L-チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。4-(3H)-ピリミジノン (Aldrich) を方法 N および O により、4-クロロ-5-ヨードピリミジンに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 4-クロロ-5-ヨードピリミジンとを方法 P によりカップリングし、カップリングした生成物を、方法 Q により 2-メトキシフェニルボロン酸 (ランカスター合成) と反応させた。このカップリング生成物を方法 HH により変換すると、表題化合物が得られた。

30

【1579】

物理的データは以下の通りであった。

【数309】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.64$ (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.27 - 7.13 (m, 5H), 6.99 (d, 2H), 5.36 - 5.32 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 4.20 - 3.13 (m, 4H), 3.02 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 173.8, 163.5, 159.5, 157.5, 152.8, 152.1, 143.0, 135.9, 134.2, 133.9, 132.2, 123.8, 123.4, 120.5, 120.0, 113.7, 57.5, 57.1, 37.9, 37.7, 37.5$.

40

【1580】

[実施例447]

N-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L-チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 UU、VV および WW により、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。4-(3H)-ピリミジノン (Aldrich) を方法 N および O により、4-クロロ-5-ヨードピリミジンに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 4-クロロ-5-ヨード

50

ピリミジンとを方法 P によりカップリングし、カップリングした生成物を、方法 Q により 2-フルオロフェニルボロン酸（ランカスター合成）と反応させた。このカップリング生成物を方法 H H により変換すると、表題化合物が得られた。

【1581】

[実施例 448]

N-(2-(N-メチル-N-イソプロピルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成
 チロシン t e r t -ブチルエステル (Bachem) を、方法 U U、V V および W W により、L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン t e r t -ブチルエステルに順次変換した。L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン t e r t -ブチルエステルと 5-プロモ-2,4-ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 B B によりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法 C C により N-メチル-N-イソプロピルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 D D により o-トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 Z Z により変換すると、表題化合物が得られた。

10

【1582】

物理的データは以下の通りであった。

【数310】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 10.5 - 9.5$ (br, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.30 - 6.70 (m, 8H), 6.3 (m, 1H), 4.92 (bs, 1H), 4.7 (m, 1H), 3.50 - 3.0 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.13 (s, 1.5H), 1.93 (s, 1.5H) 1.15 (d, 6H).

20

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 174.31, 174.15, 159.21, 158.95, 154.70, 153.41, 149.92, 141.98, 137.79, 137.56, 134.59, 134.41, 130.59, 130.17, 128.95, 126.51, 126.32, 121.15, 110.26, 110.02, 56.87, 56.50, 46.86, 36.82, 36.55, 36.31, 28.18, 19.50, 19.39$.

【1583】

[実施例 449]

N-(2-(N-イソプロピルアミノ)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成
 チロシン t e r t -ブチルエステル (Bachem) を、方法 U U、V V および W W により、L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン t e r t -ブチルエステルに順次変換した。L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン t e r t -ブチルエステルと 5-プロモ-2,4-ジクロロピリミジン (Aldrich) とを方法 B B によりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法 C C によりイソプロピルアミン (Aldrich) と反応させて生成物を得、これを方法 D D により o-トリルボロン酸 (Aldrich) とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法 Z Z により変換すると、表題化合物が得られた。

30

【1584】

物理的データは以下の通りであった。

40

【数 3 1 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.57$ (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.40 – 6.80 (m, 8H), 6.19 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.4 – 3.0 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.16 (s, 1.5H), 1.41 (s, 1.5H), 1.24 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 176.07, 175.8, 166.23, 160.23, 159.99, 154.79, 153.50, 158.06, 139.38, 137.86, 137.66, 134.10, 133.93, 130.77, 130.61, 130.26, 130.01, 129.25, 126.71, 126.50, 121.46, 121.36, 109.59, 109.37, 56.77, 56.22, 43.31, 36.57, 36.34, 22.12, 21.96, 19.47, 19.22.$

10

【1 5 8 5】

[実施例 4 5 0]

N – (5 – (2 – フェニルエチル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

L – チロシンを、方法 L L L、U U、V V および W W により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルに順次変換した。4 (3 H) – ピリミジノン (Aldrich) を方法 N および O により、4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンイソプロピルエステルと 4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンとを方法 P によりカップリングし、カップリングした生成物を、方法 O O O により生成物に変換し、これを方法 X により変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1 5 8 6】

物理的データは以下の通りであった。

【数 3 1 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.50$ (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 3H), 7.42 – 7.00 (m, 6H), 5.19 – 5.17 (m, 1H), 5.08 – 5.02 (m, 2H), 3.23 – 3.17 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.83 – 2.78 (m, 2H), 2.65 – 2.60 (m, 2H), 1.75 – 1.23 (m, 6H).

30

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 171.8, 159.2, 156.7, 153.5, 150.7, 140.5, 130.3, 128.7, 128.5, 126.4, 121.8, 117.1, 69.4, 54.2, 36.9, 36.6, 36.5, 33.6, 29.8, 21.7, 21.6.$

【1 5 8 7】

[実施例 4 5 1]

N – (3 – (N – メチル – N – 4 – トルエンシルホニルアミノ) ピラジン – 2 – イル) – L – フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

L – フェニルアラニン (Aldrich) を、方法 L L L により L – フェニルアラニンイソプロピルエステル塩酸塩に変換した。2, 3 – ジクロロピラジン (ランカスター) を、方法 Q Q Q および R R R により 2 – クロロ – 3 – ニトロピラジンに変換した。L – フェニルアラニンイソプロピルエステル塩酸塩と 2 – クロロ – 3 – ニトロピラジンとを方法 B B B によりカップリングし、このカップリング生成物を方法 C C C、D D D および E E E により順次変換すると、表題化合物が得られた。

40

【1 5 8 8】

物理的データは以下の通りであった。

【数 3 1 3】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.91$ (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 7H), 6.08 (d, 1H), 5.01 – 4.97 (m, 1H), 4.92 – 4.89 (m, 1H) 3.24 (d, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.21 – 1.12 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 167.32, 147.440, 139.85, 137.38, 133.25, 131.98, 128.68, 126.17, 125.17, 125.06, 124.41, 124.11, 122.58, 64.38, 50.65, 33.49, 32.41, 17.16, 17.08, 17.03.$

10

【1 5 8 9】

[実施例 4 5 2]

N – (5 – (2 – フェニルエチル) ピリミジン – 4 – イル) – L – フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

L – フェニルアラニンイソプロピルエステル塩酸塩を方法 L L L により調製した。4 (3 H) – ピリミジノン (Aldrich) を方法 N および O により、4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンに順次変換した。L – フェニルアラニンイソプロピルエステル塩酸塩と 4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンとを方法 P によりカップリングし、カップリングした生成物を方法 O O O および X により順次変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1 5 9 0】

物理的データは以下の通りであった。

【数 3 1 4】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.51$ (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.30 – 7.15 (m, 5H), 7.14 – 7.06 (m, 4H), 5.16 (m, 1H), 5.09 – 5.01 (m, 2H), 3.31 – 3.16 (m, 2H), 2.79 – 2.74 (m, 2H), 2.62 – 2.57 (m, 2H), 1.15 – 1.20 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 171.7, 159.1, 156.7, 153.5, 140.5, 136.1, 129.4, 128.6, 128.5, 128.3, 127.1, 126.4, 117.0, 69.3, 54.2, 37.6, 33.7, 30.0, 21.7, 21.6.$

30

【1 5 9 1】

[実施例 4 5 3]

N – (5 – (N – メチル – N – 3 – ピリジンスルホニルアミノ) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (4 – メチルピペラジン – 1 – イルカルボニルオキシ) フェニルアラニンの合成

L – チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 U U、X X および Y Y により、L – 4 – (4 – メチルピペラジン – 1 – イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。5 – ニトロウラシル (Aldrich) を方法 A A A により、2, 4 – ジクロロ – 5 – ニトロピリミジンに変換した。L – 4 – (4 – メチルピペラジン – 1 – イルカルボニルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと 2, 4 – ジクロロ – 5 – ニトロピリミジンとを方法 B B B によりカップリングし、このカップリング生成物を、方法 C C C、D D D (3 – クロロスルホニルピリジンを用いて)、E E および Z Z により順次変換すると、表題化合物が得られた。

40

【1 5 9 2】

[実施例 4 5 4]

N – (2 – (N – メチル – N – シクロヘキシルアミノ) – 5 – (2 – トリル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L – チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法 U U、V V および W W により、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエ

50

ステルに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルと5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリミジン(Aldrich)とを方法BBによりカップリングさせた。この反応の生成物を、方法CCによりN-メチル-N-シクロヘキシルアミン(Aldrich)と反応させて生成物を得、これを方法DDによりo-トリルボロン酸(Aldrich)とカップリングさせた。このカップリング生成物を方法ZZにより変換すると、表題化合物が得られた。

【1593】

物理的データは以下の通りであった。

【数315】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 10.0 - 9.08$ (br, 1H), 7.55 (s, 0.5H), 7.52 (s, 0.5H), 7.20 - 6.31 (m, 8H), 6.36 (br, 1H), 4.69 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.06 (brs, 3H), 2.98 (brs, 3H), 2.84 (brs, 3H), 2.11 (s, 1.5H), 2.00 - 1.00 (brm, 11.5 H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 164.10, 159.20, 159.00, 154.79, 153.50, 150.03, 137.68, 137.48, 134.48, 130.66, 130.22, 129.01, 126.62, 126.40, 121.16, 110.20, 57.00, 56.58, 55.50, 36.62, 36.39, 29.91, 29.52, 25.41, 19.60, 19.65$.

【1594】

[実施例455]

N-(5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルの合成

L-チロシン(Aldrich)を、方法LLL、UU、VVおよびWWにより、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルに順次変換した。4(3H)-ピリミジノン(Aldrich)を方法NおよびOにより、4-クロロ-5-ヨードピリミジンに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンイソプロピルエステルと4-クロロ-5-ヨードピリミジンとを方法Pによりカップリングさせた。このカップリング生成物を、方法Qによりo-トリルボロン酸と反応させると、表題化合物が得られた。

【1595】

物理的データは以下の通りであった。

【数316】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.58$ (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76 - 7.33 (m, 3H), 7.13 (m, 0.5H), 7.03 - 6.95 (m, 4H), 4.97 - 4.87 (m, 3H), 3.08 - 2.99 (m, 8H), 2.09 (s, 2H), 1.92 (s, 1.5H), 1.24 - 1.12 (m, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 171.4, 171.2, 158.8, 158.5, 157.5, 154.7, 153.6, 153.5, 150.5, 137.1, 137.0, 132.9, 132.3, 132.5, 130.8, 130.7, 130.0, 129.8, 129.7, 128.9, 126.6, 126.5, 121.6, 119.5, 119.4, 69.0, 54.5, 54.0, 36.9, 36.8, 36.6, 36.4, 21.65, 21.60, 19.3, 19.2$.

【1596】

[実施例456]

N-(5-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

L-チロシンtert-ブチルエステル(Bachem)を、方法UU、VVおよびWWにより、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルに順次変換した。4(3H)-ピリミジノン(Aldrich)を方法NおよびOにより、4-クロロ-5-ヨードピリミジンに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルと4-クロロ-5-ヨード

10

20

30

40

50

ピリミジンとを方法Pによりカップリングし、カップリングした生成物を、方法Tにより3-ニトロフェニルボロン酸 (Aldrich) と反応させた。このカップリング生成物を方法HHにより変換すると、表題化合物が得られた。

【1597】

物理的データは以下の通りであった。

【数317】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.67$ (s, 1H), 8.41 – 8.38 (m, 1H), 8.28 – 8.27 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.67 – 7.65 (m, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 5.33 – 5.28 (m, 1H), 3.47 – 3.411 (m, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 4H), 2.97 (s, 3H).

10

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 173.7, 163.6, 157.6, 152.8, 152.7, 151.2, 143.8, 137.4, 136.3, 134.2, 133.1, 132.2, 126.7, 126.3, 124.0, 120.3, 58.0, 37.7, 37.6, 37.5.$

【1598】

[実施例457]

N – (5 – (3 – ピリジル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L – チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法UU、VVおよびWWにより、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。4 (3H) – ピリミジノン (Aldrich) を方法NおよびOにより、4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンとを方法Pによりカップリングし、カップリングした生成物を、方法Qにより3 – ピリジルボロン酸1, 3 – プロパンジオール環状エステル (ランカスター合成) と反応させた。このカップリング生成物を方法HHにより変換すると、表題化合物が得られた。

20

【1599】

[実施例458]

N – (5 – (2 – フェニルエチル) ピリミジン – 4 – イル) – L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニンの合成

L – チロシン *tert* – ブチルエステル (Bachem) を、方法UU、VVおよびWWにより、L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルに順次変換した。4 (3H) – ピリミジノン (Aldrich) を方法NおよびOにより、4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンに順次変換した。L – 4 – (N, N – ジメチルカルバミルオキシ) フェニルアラニン *tert* – ブチルエステルと4 – クロロ – 5 – ヨードピリミジンとを方法Pによりカップリングした。この反応生成物を方法W、X、およびHHにより順次変換すると、表題化合物が得られた。

30

【1600】

物理的データは以下の通りであった。

【数318】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.52$ (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 – 7.19 (m, 5H), 7.08 – 6.99 (m, 4H), 5.50 – 5.42 (m, 1H), 5.59 – 5.53 (m, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.94 – 2.85 (m, 4H).

40

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 174.2, 164.2, 157.5, 152.7, 151.4, 141.8, 141.7, 136.5, 132.0, 130.5, 130.4, 128.4, 123.8, 120.5, 57.8, 37.9, 37.6, 37.5, 34.1, 30.6.$

【1601】

50

[実施例 459]

N-(2-N, N-ジメチルアミノ-5-(N-メチル-N-4-トルエンシルホニルアミノ)ピリミジン-4-イル)-L-フェニルアラニンの合成

5-ニトロウラシル (Aldrich) を方法 A A A により、2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンに変換した。L-フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル (Bachem) と 2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンとを方法 B B B によりカップリングし、このカップリング生成物を、方法 S S S (ジメチルアミンを用いて)、C C C、D D D、E E E および Z Z により順次変換すると、表題化合物が得られた。

【1602】

物理的データは以下の通りであった。

10

【数 319】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.15$ (s, $\frac{1}{2}$ 酸塩), 7.65 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.40 - 7.19 (m, 5H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.40 - 3.10 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 9H), 2.43 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 177.07, 159.64, 154.70, 152.25, 144.10, 141.97, 141.33, 140.25, 132.57, 129.02, 125.21, 124.82, 123.57, 123.42, 121.88, 107.64, 51.08, 33.71, 32.72, 31.76, 15.49$.

20

【1603】

[実施例 460]

N-(5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの合成

L-チロシン *tert*-ブチルエステル (Bachem) を、方法 U U、V V および W W により、L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルに順次変換した。4(3H)-ピリミジノン (Aldrich) を方法 N および O により、4-クロロ-5-ヨードピリミジンに順次変換した。L-4-(N, N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルと 4-クロロ-5-ヨードピリミジンとを方法 P によりカップリングし、カップリングした生成物を、方法 Q により 30
o-トリルボロン酸 (Aldrich) と反応させた。このカップリング生成物を方法 H H により変換すると、表題化合物が得られた。

【1604】

物理的データは以下の通りであった。

【数 320】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8.75 - 8.65$ (d, 1H), 8.05 - 8.03 (d, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 3H), 7.26 - 7.11 (m, 3H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 5.38 - 5.27 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 3.21 - 3.07 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.21 - 1.93 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 173.8, 173.6, 164.0, 163.8, 157.5, 152.7, 152.6, 143.0, 142.8, 139.7, 139.5, 136.1, 135.9, 133.2, 133.0, 132.4, 132.2, 132.1, 131.9, 131.1, 129.0, 128.9, 123.8, 123.7, 122.2, 122.0, 57.6, 57.4, 37.8, 37.7, 37.5, 37.4, 20.3, 20.2$.

40

【1605】

さらに、本明細書に記載した操作および適切な出発物を用いて、以下のさらなる化合物が調製できる。

N-(2-(N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ)-5-(2-メトキシフェニル)ピリミジン-4-イル)-L-4-{2, 6-ジメトキシフェニル}フェニルアラニン (実施例 461)、

50

N－（2－（N－メチル－N－イソプロピルアミノ）－5－（2－フルオロフェニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2，6－ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例462）、

N－（2－（N－メチル－N－イソプロピルアミノ）－5－（2－フルオロフェニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2－メトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例463）、

N－（2－（N－メチル－N－シクロヘキシルアミノ）－5－（2，6－ジフルオロフェニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2，6－ジフルオロフェニル）フェニルアラニン（実施例464）、

N－（2－（N－メチル－N－シクロヘキシルアミノ）－5－（2－ヒドロキシメチルフェニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2，6－ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例465）、 10

N－（2－（N，N－ビス－（2－ヒドロキシエチル）アミノ）－5－（2，4，6－トリメチルフェニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2，6－ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例466）、

N－（2－（N－メチル－N－シクロヘキシルアミノ）－5－（2－トリフルオロメチルフェニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2－シアノフェニル）フェニルアラニン（実施例467）、

N－（2－（N－メチル－N－シクロヘキシルアミノ）－5－（3－チエニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2，6－ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例468）、 20

N－（2－（N－メチル－N－シクロヘキシルアミノ）－5－（2－チエニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（4－トリフルオロメチルフェニル）フェニルアラニン（実施例469）、

N－（2－（N－メチル－N－シクロヘキシルアミノ）－5－（3－ピリジル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2，6－ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例470）、

N－（2－（N－メチル－N－シクロヘキシルアミノ）－5－（3－ニトロフェニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2，6－ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例471）、 30

N－（2－（N－メチル－N－シクロヘキシルアミノ）－5－（2，6－ジクロロフェニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2，6－ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例472）、

N－（2－（N－メチル－N－シクロヘキシルアミノ）－5－（4－ピリジル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（3－ヒドロキシメチルフェニル）フェニルアラニン（実施例473）、

N－（2－（N－エチル－N－イソプロピルアミノ）－5－（2，6－ジメトキシフェニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2，6－ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例474）、

N－（2－（N－メチル－N－シクロヘキシルアミノ）－5－（2，3－ジクロロフェニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2，6－ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例475）、 40

N－（2－（N－メチル－N－エチルアミノ）－5－（2，4，6－トリメチルフェニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2－シアノフェニル）フェニルアラニン（実施例476）、

N－（2－（N－メチル－N－イソプロピルアミノ）－5－（2，4，6－トリメチルフェニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（3－ピリジル）フェニルアラニン（実施例477）、

N－（2－（N，N－ビス－（2－ヒドロキシエチル）アミノ）－5－（2，4，6－トリメチルフェニル）ピリミジン－4－イル）－L－4－（2－シアノフェニル）フェニ 50

ルアラニン（実施例 478）、

N-（2-（N-メチル-N-（1-メチルピペリジン-4-イル）アミノ）-5-（2-シアノフェニル）ピリミジン-4-イル）-L-4-（2, 6-ジフルオロフェニル）フェニルアラニン（実施例 479）、

N-（2-（N-エチル-N-イソプロピルアミノ）-5-（2, 4, 6-トリメチルフェニル）ピリミジン-4-イル）-L-4-（o-トリル）フェニルアラニン（実施例 480）、

N-（2-（N-メチル-N-4-クロロフェニルアミノ）-5-（2, 4, 6-トリメチルフェニル）ピリミジン-4-イル）-L-4-（2, 6-ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例 481）、

N-（5-（N-メチル-N-2-（フェニル）エチルアミノ）ピリミジン-4-イル）-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン（実施例 482）

、
N-（5-（N-メチル-N-ヘキシルアミノ）ピリミジン-4-イル）-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン（実施例 483）、

N-（5-（N-メチル-N-イソプロピルアミノ）ピリミジン-4-イル）-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン（実施例 484）、

N-（5-（N-メチル-N-tert-ブチルアミノ）ピリミジン-4-イル）-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン（実施例 485）、

N-（5-（N-エチル-N-イソプロピルアミノ）ピリミジン-4-イル）-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン（実施例 486）、

N-（5-（N-メチル-N-2-（4-ピリジル）エチル-ピリミジン-4-イル）-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン（実施例 487）、

N-（5-（N-メチル-N-2-（フェニル）エチルアミノ）ピリミジン-4-イル）-L-4-（4-（2, 6-ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例 488）

、
N-（5-（N-メチル-N-ヘキシルアミノ）ピリミジン-4-イル）-L-4-（2, 6-ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例 489）、

N-（5-（N-メチル-N-イソプロピルアミノ）ピリミジン-4-イル）-L-4-（2, 6-ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例 490）、

N-（5-（N-メチル-N-tert-ブチルアミノ）ピリミジン-4-イル）-L-4-（2, 6-ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例 491）、

N-（5-（N-エチル-N-イソプロピルアミノ）ピリミジン-4-イル）-L-4-（2, 6-ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例 492）、

N-（5-（N-メチル-N-2-（4-ピリジル）エチル-ピリミジン-4-イル）-L-4-（2, 6-ジメトキシフェニル）フェニルアラニン（実施例 493）、

N-（2-（N-メチル-N-シクロヘキシルアミノ）-5-エチルピリミジン-4-イル）-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニン（実施例 494）。

【1606】

[実施例 495]

N-（4-（N, N-ジ-n-ヘキシルアミノ）-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル）-L-チロシンの合成

ステップA：3, 4-ジエチルオキシ-1-オキソ-1, 2, 5-チアジアゾールおよび3, 4-ジエチルオキシ-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾールの調製

R. Y. Wen et al., J. Org. Chem., (1975)40, 2743およびR. Y. Wen et al., Org Prep Proceed., (1969) 1, 255に記載された操作に従い、表題中間体を調製した。

【1607】

ステップB：4-（N, N-ジ-n-ヘキシルアミノ）-3-エトキシ-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾールの調製

10

20

30

40

50

ジヘキシルアミン（90 mg、0.48 mmol）を、3, 4-ジエチルオキシ-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール（100 mg、0.48 mmol）のエタノール（5 mL）溶液に加え、反応物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をシリカゲルに吸収させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン：EtOAc 3：1）により精製すると、表題中間体を得られた（120 mg、72%）。

【1608】

物理的データは以下の通りであった。

【数321】

MS (EI, m/e) 345.

10

【1609】

ステップC：N-（4-（N, N-ジ-n-ヘキシルアミノ）-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル）-L-チロシンtert-ブチルエステルの調製
4-（N, N-ジ-n-ヘキシルアミノ）-3-エトキシ-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール（400 mg、1.02 mmol）およびL-チロシンtert-ブチルエステル（261 mg、1.1 mmol）のEtOH（10 mL）溶液を室温で36時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン：EtOAc 3：1、次いで1：1）により精製すると、表題化合物が白色粘性固体として得られた（400 mg、73%）。

【1610】

物理的データは以下の通りであった。

【数322】

元素分析：C₂₇H₄₄N₄O₅S・0.55EtOAc の計算値：C, 59.93; H, 8.34; N, 9.57.

実測値：C, 59.84; H, 8.44; N, 9.62.

20

【1611】

ステップD：N-（4-（N, N-ジ-n-ヘキシルアミノ）-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル）-L-チロシンの調製

ステップCからの化合物（100 mg、0.19 mmol）をギ酸に溶解し、混合物を室温で36時間攪拌した。過剰のギ酸を減圧下に除去すると、表題化合物が白色固体として得られた（90 mg、98%）。

【1612】

物理的データは以下の通りであった。

【数323】

元素分析：C₂₃H₃₆N₄O₅S の計算値：C, 57.48; H, 7.55; N, 11.66.

実測値：C, 57.04; H, 7.23; N, 11.38.

【1613】

[実施例496]

N-（4-（N, N-ジ-n-ヘキシルアミノ）-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル）-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの合成

ステップA：N-（4-（N, N-ジ-n-ヘキシルアミノ）-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル）-L-4-（N, N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルの調製

N-（4-（N, N-ジ-n-ヘキシルアミノ）-1, 1-ジオキソ-1, 2, 5-チアジアゾール-3-イル）-L-チロシンtert-ブチルエステル（180 mg、0.34 mmol）をピリジン（5 mL）に溶解した。ジメチルカルバモイルクロリド（108 mg、1 mmol）を滴下添加し、混合物を室温で終夜攪拌した。ピリジンを高真空下

40

50

に除去（低い水浴温度）し、残渣をシリカゲルに吸収させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン：EtOAc 2：1）により精製すると、表題化合物が得られた（140 mg、68％）。

【1614】

ステップB：N-（4-（N，N-ジ-n-ヘキシルアミノ）-1，1-ジオキソ-1，2，5-チアジアゾール-3-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンの調製

ステップAからの化合物（140 mg、0.23 mmol）をギ酸に溶解し、混合物を室温で終夜攪拌した。過剰のギ酸を減圧下に除去すると、表題化合物が白色固体として得られた（110 mg、87％）。

10

【1615】

物理的データは以下の通りであった。

【数324】

元素分析：C₂₆H₄₁N₅O₆S: C, 56.6 の計算値 ; H, 7.49; N, 12.69.

実測値：C, 56.67; H, 7.4; N, 12.46.

【1616】

[実施例497]

N-（4-（N，N-ジ-n-ヘキシルアミノ）-1，1-ジオキソ-1，2，5-チアジアゾール-3-イル）-L-4-（4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの合成

20

ステップA：N-（4-（N，N-ジ-n-ヘキシルアミノ）-1，1-ジオキソ-1，2，5-チアジアゾール-3-イル）-L-4-（4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニン tert-ブチルエステルの調製

N-（4-（N，N-ジ-n-ヘキシルアミノ）-1，1-ジオキソ-1，2，5-チアジアゾール-3-イル）-L-チロシン tert-ブチルエステル（500 mg、0.93 mmol）、およびクロロギ酸 p-ニトロフェニル（179 mg、0.89 mmol）のジクロロメタン（20 mL）溶液を、アルゴン雰囲気下0℃に冷却した。トリエチルアミン（235 mg、2.32 mmol）を滴下添加し、混合物を0℃で30分間攪拌し、次いでさらに40分かけて室温に加温した。混合物を0℃に再冷却し、N-メチルピペラジン（90 mg、0.89 mmol）を加えた。混合物を室温に加温し、3時間攪拌した。混合物をジエチルエーテル（150 mL）で希釈し、水相が黄色にならなくなるまで有機溶液を10％炭酸カリウム溶液で洗浄した。有機層を分離し、乾燥（MgSO₄）させ、溶媒を減圧下に除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、EtOAc：MeOH：Et₃N、94：5：1）により精製すると、表題化合物が淡黄色発泡体として得られた（310 mg、50％）。

30

【1617】

物理的データは以下の通りであった。

【数325】

元素分析：C₃₃H₅₄N₆O₆S の計算値 : C, 59.79; H, 8.21; N, 12.68.

実測値：C, 59.47; H, 8.25; N, 12.49

40

【1618】

ステップB：N-（4-（N，N-ジ-n-ヘキシルアミノ）-1，1-ジオキソ-1，2，5-チアジアゾール-3-イル）-L-4-（4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルオキシ）フェニルアラニンの調製

ステップAからの化合物（200 mg、0.3 mmol）をギ酸（5 mL）に溶解し、混合物を室温で48時間攪拌した。過剰のギ酸を減圧下に除去し、残渣をEtOAc／M

50

e O Hから再結晶すると、表題化合物が灰白色固体として得られた（120 mg、67 %）。

【1619】

物理的データは以下の通りであった。

【数326】

元素分析: $C_{29}H_{46}N_6O_6 \cdot 8.075H_2O$ の計算値 : C, 56.15; H, 7.72; N, 13.55.

実測値 : C, 56.1; H, 7.44; N, 13.46.

【1620】

10

[実施例498]

N-[4-(2-(3-メチルフェニルアミノカルボニルアミノ)エト-1-イルアミノ)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニアラニンの合成

ステップA: N-(4-エトキシ-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)-L-チロシンtert-ブチルエステルの調製

3,4-ジエチルオキシ-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾール(400 mg、1.94 mmol)およびL-チロシンtert-ブチルエステル(1.25 g、5.2 mmol)のエタノール(25 mL)溶液を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、生成物をさらには精製せずにさらなる変換に使用した(収量790 mg)。

20

【1621】

ステップB: 2-(3-メチルフェニルアミノカルボニルアミノ)エト-1-イルアミンの調製

N-Boc-エチレンジアミン(800 mg、5 mmol)およびm-トリルイソシアネート(665 mg、5 mmol)を、アセトニトリルに溶解し、混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をシリカゲルに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:EtOAc 1:1)により精製すると、所望の化合物が白色固体として得られた(300 mg、21%) (MS(+ESI, m/e) 294 (M+H)⁺)。N-Boc保護化合物(300 mg、1.02 mmol)をギ酸(10 mL)に溶解し、混合物を室温で終夜攪拌した。過剰の酸を除去すると、表題化合物のギ酸塩が白色発泡体として得られた(210 mg)。

30

【1622】

ステップC: N-[4-(2-(3-メチルフェニルアミノカルボニルアミノ)エト-1-イルアミノ)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-L-チロシンtert-ブチルエステルの調製

ステップAからのN-(4-エトキシ-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)-L-チロシンtert-ブチルエステル(150 mg、0.38 mmol)およびステップBからの2-(3-メチルフェニルアミノカルボニルアミノ)エト-1-イルアミンのギ酸塩(210 mg、0.89 mmol)のエタノール(10 mL)溶液に、トリエチルアミン(133 mg、1.44 mmol)を加えた。反応物を室温で終夜攪拌した。

40

【1623】

溶媒を減圧下に除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、EtOAc中5% MeOH)により精製すると、表題化合物(130 mg、91%)が得られた。

【1624】

物理的データは以下の通りであった。

【数327】

MS(+ESI, m/e) 545 (M+H)⁺.

50

【1625】

ステップD：N-[4-(2-(3-メチルフェニルアミノ-カルボニルアミノ)エト-1-イルアミノ)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの調製

ステップCからの中間体(130mg、0.24mmol)をピリジン(5mL)に溶解した。ジメチルカルバモイルクロリド(77mg、0.72mmol)を滴下添加し、混合物をアルゴン雰囲気下に50℃で終夜加熱した。ピリジンを減圧下に除去し、残渣をシリカゲルに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：EtOAc 1：2、次いでEtOAc中5%MeOH)により精製すると、表題化合物(140mg、93%)が得られた。

10

【1626】

物理的データは以下の通りであった。

【数328】

MS (+ESI, m/e) 616 (M+H)⁺.

【1627】

ステップE：N-[4-(2-(3-メチルフェニルアミノ-カルボニルアミノ)エト-1-イルアミノ)-1,1-ジオキソ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンの調製

20

ステップDからの化合物(120mg、0.19mmol)をギ酸(10mL)に溶解し、混合物を室温で36時間攪拌した。過剰の酸を除去すると、表題化合物が淡黄色発泡体として得られた(100mg、93%)。

【1628】

物理的データは以下の通りであった。

【数329】

MS (+ESI, m/e) 560 (M+H)⁺.

【1629】

[実施例499]

30

N-(4-(N,N-ジメチルアミノ)-1-オキソ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの合成

ステップA：N-(4-エトキシ-1-オキソ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)-L-チロシンtert-ブチルエステルの調製

3,4-ジエトキシ-1-オキソ-1,2,5-チアジアゾール(1g、0.52mmol)およびL-チロシンtert-ブチルエステル(1.25g、0.52mmol)のエタノール(25mL)溶液を室温で60時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：EtOAc 1：1)により精製すると、表題中間体(1.75g、88%)が得られた。

40

【1630】

物理的データは以下の通りであった。

【数330】

MS (+ESI, m/e) 382 (M+H)⁺.

【1631】

ステップB：N-(4-エトキシ-1-オキソ-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)-L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルの調製

ステップAからの中間体(400mg、1.05mmol)をピリジン(10mL)に

50

溶解し、ジメチルカルバモイルクロリド（338 mg、3.15 mmol）を加えた。反応物を不活性雰囲気下に室温で終夜加熱した。TLCは多量の未反応出発物を示したので、混合物をさらに48時間50℃で加熱した。過剰のピリジンを減圧下に除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、ヘキサン：EtOAc 1：1）により精製すると、表題中間体（280 mg、59%）が得られた。

【1632】

物理的データは以下の通りであった。

【数331】

MS (+ESI, m/e) 453 (M+H).

10

【1633】

ステップC：N-（4-（N，N-ジメチルアミノ）-1-オキソ-1，2，5-チアジアゾール-3-イル）-L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルの調製

ジメチルアミンのTHF中2M溶液（5 mL、10 mmol）を、ステップBからの化合物（180 mg、0.35 mmol）のエタノール（10 mL）溶液に加えた。反応物を室温で終夜攪拌し、溶媒を減圧下に除去した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、EtOAc：MeOH：Et₃N、90：10：1）により精製すると、表題化合物が白色発泡体として得られた（140 mg、88%）。

【1634】

物理的データは以下の通りであった。

【数332】

元素分析：C₂₂H₂₉N₅O₅S の計算値：C, 53.2; H, 6.47; N, 15.51.

実測値：C, 52.94; H, 6.18; N, 15.34.

20

【1635】

[実施例500]

N-（5-（2，2，2-トリフルオロエチル）ピリミジン-4-イル）-L-4-（2，6-ジメトキシフェニル）フェニルアラニンの合成

実施例410の調製で記載した操作に従い、L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルを、方法TTTからのL-4-（2，6-ジメトキシフェニル）フェニルアラニンメチルエステルに代え、表題化合物を得た。

【1636】

物理的データは以下の通りであった。

【数333】

¹H NMR (CD₃OD): δ 8.41 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 5.1 (dd, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.61-3.42 (m, 2H), 3.36 (dd, 1H), 3.2 (dd, 1H).

¹³C NMR (CD₃OD): δ 175.8, 162.3, 159.2, 157.9, 155.8, 136.9, 134.4, 132.2, 130.0, 129.5, 127.4, 120.9, 109.6, 105.7, 56.8, 56.2, 37.9, 32.6.

40

【1637】

[実施例501]

N-（2-（N-シクロヘキシル-N-メチル）-5-（2-トリル）ピリミジン-4-イル）-L-4-（2，6-ジメトキシフェニル）フェニルアラニンの合成

実施例395の調製で記載した操作に従い、L-4-（N，N-ジメチルカルバミルオキシ）フェニルアラニンtert-ブチルエステルを、方法TTTからのL-4-（2，6-ジメトキシフェニル）フェニルアラニンメチルエステルに代え、表題化合物を得た。

50

【1638】

物理的データは以下の通りであった。

【数334】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 7.37-7.19 (m, 5.5H), 7.09-7.02 (m, 4H), 6.94 (d, 0.5H), 6.68 (d, 2H), 4.79-4.74 (m, 0.5H), 4.69-4.65 (m, 0.5H), 3.67 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 4H), 2.19 (s, 1.5H), 1.85-1.71 (m, 6.5H), 1.57 (m, 4H), 1.29-1.2 (br s, 1H).

【1639】

10

[実施例502]

N-(5-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(2,6-ジメトキシフェニル)フェニルアラニンの合成

実施例447の調製で記載した操作に従い、L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルを、方法TTTからのL-4-(2,6-ジメトキシフェニル)フェニルアラニンメチルエステルに代え、表題化合物を得た。

【1640】

物理的データは以下の通りであった。

【数335】

20

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.50 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.3-7.0 (m, 9H), 6.69 (d, 2H), 5.0 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.20-3.05 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD): δ 153.2, 151.6, 147.1, 130.2, 128.6, 126.7, 126.6, 126.5, 126.4, 126.3, 123.9, 123.5, 123.2, 120.5, 120.4, 111.7, 111.4, 99.6, 59.3, 31.7.

【1641】

[実施例503]

N-(2-(N-メチル-N-プロピル)-5-(2-トリル)ピリミジン-4-イル)-L-4-(2,6-ジメトキシフェニル)フェニルアラニンの合成

30

実施例438の調製で記載した操作に従い、L-4-(N,N-ジメチルカルバミルオキシ)フェニルアラニンtert-ブチルエステルを、方法TTTからのL-4-(2,6-ジメトキシフェニル)フェニルアラニンメチルエステルに代え、表題化合物を得た。

【1642】

物理的データは以下の通りであった。

【数336】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 10.30-8.80 (br, 1H), 7.68 (s, 0.5H), 7.63 (s, 0.5H), 7.40-6.60 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.80-3.00 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.12 (s, 1.5H), 2.08 (s, 1.5H), 1.61 (bs, 2H), 0.87 (bs, 3H).

40

【1643】

[実施例504]

N-(3-クロロピラジン-2-イル)-L-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ペピジン-4-イルカルボニルアミノ]フェニルアラニンエチルエステルの合成
ステップA: N-(3-クロロピラジン-2-イル)-L-4-ニトロフェニルアラニンの調製

4-ニトロフェニルアラニン(50mm、10.59mg)を、金属ナトリウム1.0当量(1.26g)を含む無水エタノール中で攪拌した。反応混合物をストリップして褐色固体を得、このナトリウム塩を、2,3-ジクロロピラジン1.0当量(7.45g)

50

を含むブタノール 200 mL に溶解した。反応混合物を終夜還流させ、次いで溶媒を減圧下に除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水（1 回）、ブライン（1 回）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ストリップすると、表題中間体 15.5 g が褐色の油として得られた。

【1644】

物理的データは以下の通りであった。

【数337】

分析的 : MS: (+)FAB [M+H] @ M/Z 323 with 1 Cl.

【1645】

10

ステップ B : N-（3-クロロピラジン-2-イル）-L-4-ニトロフェニルアラニンエチルエステルの調製

ステップ A からの中間体を無水エタノール 300 mL に懸濁した。反応フラスコを氷浴中に置き、0℃に冷却し、HCl（ガス）を15分間反応物に吹き込んだ。ガス管に乾燥管を装着し、反応混合物を室温に加温し、終夜攪拌した。減圧下にエタノールを蒸発させると暗褐色残渣が得られ、これを酢酸エチルに溶解し、飽和 NaHCO_3 （2 回）、 H_2O （1 回）、ブライン（1 回）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ストリップすると、暗褐色の油 15 g が得られた。この油（8.0 g）を、塩化メチレンを充填したシリカ 60 カラム上でクロマトグラフィーにかけると、表題中間体 1.5 g（20% 収率）が得られた。

20

【1646】

物理的データは以下の通りであった。

【数338】

分析的 : MS: EI M^+ @ M/Z 350 1 Cl present.

【1647】

ステップ C : N-（3-クロロピラジン-2-イル）-L-4-アミノフェニルアラニンエチルエステルの調製

ステップ B からの中間体（0.75 g、0.021 mol）を、エタノール 50 mL および Pd/C 触媒 0.40 g と共に Paar 水素化瓶中に仕込んだ。瓶を H_2 50 psi 下 Paar 振盪器に3時間置いた。次いで焼結ガラス漏斗（F）を通して反応混合物を濾過し、濾過した触媒をエタノールで洗浄した。合わせた濾液をストリップして黄色の油とし、油を酢酸エチルに溶解した。黄色沈殿物が形成し、濾別した。濾液を NaHCO_3 溶液（1 回）、 H_2O （1 回）、ブライン（1 回）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ストリップすると、表題中間体が黄色の油として得られた（0.340 g、55% 収率）。

30

【1648】

ステップ D : N-（3-クロロピラジン-2-イル）-L-4-〔1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イルカルボニルアミノ〕フェニルアラニンエチルエステルの調製

40

N-Boc-ピペリジン 4-カルボン酸（0.253 g、1.0 当量、0.0011 mol）を塩化メチレン 30 mL 中で攪拌し、反応混合物を氷浴中 0℃に冷却した。 HOBt （0.224 g、1.5 当量）を加え、混合物を10分間攪拌し、次いでステップ C からの中間体（1 当量、0.32 g）を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、次いで1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（0.25 g、1.1 当量）を加えた。反応混合物を室温に加温し、終夜攪拌した。次いで反応物を濾過し、濾液をストリップすると黄色固体が得られた。固体を酢酸エチルに溶解し、濾過した。酢酸エチル溶液を10%クエン酸（1 回）、 H_2O （1 回）、ブライン（1 回）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、ストリップすると、黄色の油が得られた（0.630 g、MS: EI M^+ @ M/Z 53

50

1 (1 クロロ))。黄色の油を、ヘキサン／酢酸エチル 3 : 1 で溶離するシリカ 60 カラム上でクロマトグラフィーにかけると、表題化合物 0.997 g が得られた。この化合物は、本発明の他の化合物の中間体としても使用できる。

【1649】

物理的データは以下の通りであった。

【数339】

分析的 : CHN: 理論値 (0.5 H₂O): C, 57.71; H, 6.72; N, 12.9

実測値 : C, 57.79; H, 6.32; N, 12.78. MS: M⁺ @ M/Z 531 (1 クロロ).

10

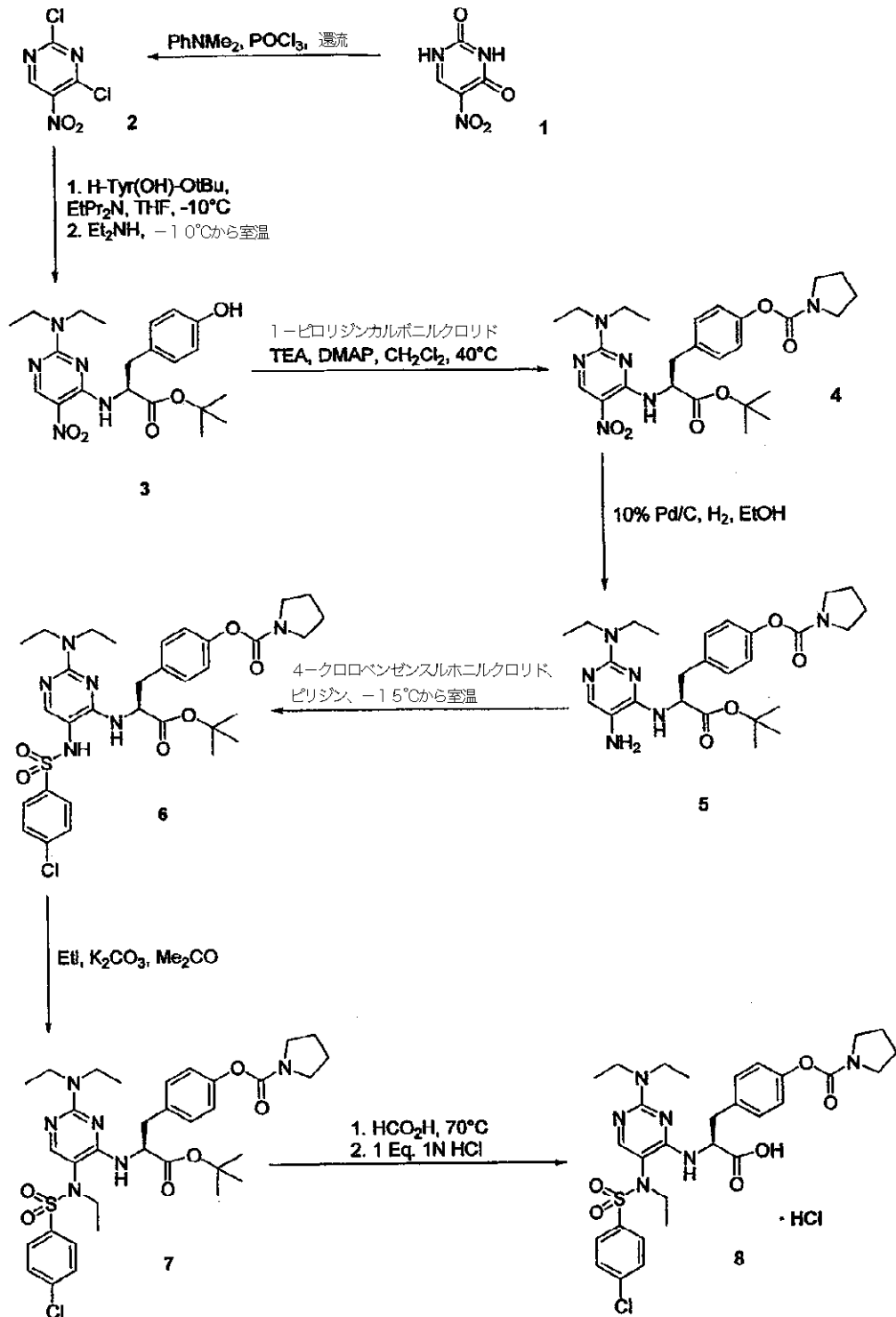
【1650】

式 X ~ X V の化合物の合成

式 X ~ X V の化合物は、下記のスキームに図示した通りに、および実施例に記載した通りに調製できる。

【1651】

【化 1 3 0】



【1 6 5 2】

[実施例 5 0 5]

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(4-クロロフェニルスルホニル)-N''-エチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-(ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニンの調製

ステップ1: 2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン(2)の調製

Whittaker, J. Chem. Soc. 1951, 1565の操作に従い、5-ニトロウラシル(1)を、オキシ塩化リン(POCl_3)およびN, N-ジメチルアニリン(PhNMe_2)と処理

10

20

30

40

50

すると、化合物 2 が得られた。化合物 2 は、CityChemical (West Haven, CT) から市販もされている。

【1653】

ステップ 2: N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-ニトロピリミジン-4-イル)-L-チロシンtert-ブチルエステル (3) の調製

L-チロシンtert-ブチルエステル (H-Tyr(OH)-OtBu) (30.6 g、0.129 mol) の THF (250 mL) 溶液に、-10℃で 2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン (25 g、0.129 mol) を、添加の間温度が 5℃を超えないように加えた。添加が完了した時点で、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (Et₂IPr₂N) (33.7 mL、0.194 mol) を滴下添加した。-10℃で 1 時間攪拌した後、ジエチルアミン (Et₂NH) (66.73 mL、0.645 mol) をゆっくり加え、次いで反応混合物を室温に終夜加温した。反応混合物をジエチルエーテル (500 mL) で希釈し、有機層を 0.2 N クエン酸 (3×150 mL)、水 (1×150 mL)、および 10% K₂CO₃ (3×150 mL) で洗浄した。有機相を乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、真空下に濃縮すると、黄色残渣が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル上 20% EtOAc/ヘキサン) により残渣を精製すると、化合物 3 (37.39 g、67%) が黄色発泡体として得られた。R_f = 0.21 (シリカゲル上 25% EtOAc/ヘキサン)。

10

【1654】

ステップ 3: N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-ニトロピリミジン-4-イル)-4'-(ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニンtert-ブチルエステル (4) の調製

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-ニトロピリミジン-4-イル)-L-チロシンtert-ブチルエステル (37.39 g、0.087 mol) の CH₂Cl₂ (150 mL) 溶液に、DMAP (10.59 g、0.087 mol) を加えた。5 分後、トリエチルアミン (TEA) (18.19 mL、0.131 mol) を滴下添加した。

20

【1655】

1-ピロリジンカルバモイルクロリド (14.42 mL、0.131 mol) を滴下添加し、反応物を終夜加熱還流 (40℃) させた。反応混合物を真空下に濃縮し、EtOAc (300 mL) に溶解した。有機相を 0.2 N クエン酸 (3×150 mL)、水 (1×150 mL)、飽和 NaHCO₃ (3×150 mL)、ブライン (1×150 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、真空下に濃縮すると、化合物 4 (43.07 g、94%) が黄色固体として得られた。R_f = 0.5 (シリカゲル上 50% EtOAc/ヘキサン)。

30

【1656】

ステップ 4: N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-アミノピリミジン-4-イル)-4'-(ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニンtert-ブチルエステル (5) の調製

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-ニトロピリミジン-4-イル)-4'-(ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニンtert-ブチルエステル (43.07 g、0.081 mol) および 10% Pd/C (4.3 g、10 重量% Pd) の EtOH (200 mL) 混合物を、TLC (シリカゲル上 50% EtOAc/ヘキサン) が生成物に 100% 転化したことを示すまで (48 時間)、45 psi の水素下に振盪した。次いでセライトプラグを通して反応混合物を濾過し、真空下に濃縮すると、化合物 5 (40.29 g、100%) が紫色発泡体として得られた。R_f = 0.11 (シリカゲル上 6:1 EtOAc/ヘキサン)。

40

【1657】

ステップ 5: N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(4-クロロフェニルスルホニル)アミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-(ピロリジン-1-イル

50

カルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン *tert* - ブチルエステル (6) の調製

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - アミノピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン *tert* - ブチルエステル (40.29 g, 0.081 mol) のピリジン (160 mL) 溶液を、ドライアイス / CH₃CN 浴で -20℃ に冷却した。混合物を 30 分間攪拌し、次いで 4 - クロロベンゼンスルホニルクロリド (17.06 g, 0.081 mol) をゆっくり加えた。反応物を -20 から -15℃ で 4 時間攪拌し、次いで室温に終夜加温した。反応物を EtOAc (400 mL) で希釈し、有機相を 0.2 N クエン酸 (3 × 150 mL)、水 (1 × 150 mL)、飽和 NaHCO₃ (3 × 150 mL)、ブライン (1 × 150 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、真空下に濃縮すると、褐色残渣が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル上 50% EtOAc / ヘキサン) により残渣を精製すると、化合物 6 (43.49 g, 80%) が黄色発泡体として得られた。R_f = 0.35 (シリカゲル上 50% EtOAc / ヘキサン)。

【1658】

ステップ 6: N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N'' - (4 - クロロフェニル - スルホニル) - N'' - エチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン *tert* - ブチルエステル (7) の調製

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N'' - (4 - クロロフェニル - スルホニル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン *tert* - ブチルエステル (42.92 g, 0.064 mol) のアセトン (Me₂CO) (600 mL) 溶液に、K₂CO₃ (12.75 g, 0.096 mol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いでヨードエタン (EtI) (7.73 mL, 0.096 mol) をゆっくり加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を EtOAc (300 mL) に溶解した。有機相を水 (2 × 300 mL)、ブライン (1 × 100 mL) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させ、濾過し、真空下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル上 2:1 ヘキサン / EtOAc) により残渣を精製すると、化合物 7 (37.36 g, 85%) が白色固体として得られた。R_f = 0.53 (シリカゲル上 50% EtOAc / ヘキサン)。

【1659】

ステップ 7: N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N'' - (4 - クロロフェニル - スルホニル) - N'' - エチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン塩酸塩 (8) の調製

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N'' - (4 - クロロフェニル - スルホニル) - N'' - エチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニン *tert* - ブチルエステル (36.21 g, 0.052 mol) のギ酸 (500 mL) 溶液を 70℃ に 2 時間加熱し、次いで真空下に濃縮した。残渣をギ酸 (500 mL) に再度溶解し、70℃ で 2 時間再度加熱した。溶液の容量を 80% に減らし、次いで少なくとも 1 当量の 1.0 N HCl (52 mL, 0.052 mol) で、続いて蒸留水 (100 mL) で処理した。得られた不均一混合物を真空下に濃縮した。蒸留水 (100 mL) を加え、不均一混合物を真空下に濃縮した。後のステップを 2 回繰り返すと、湿った白色生成物が得られた。これを 40℃ で高真空下に置くことにより乾燥させる (7 日) と、化合物 8 (32.8 g, 93%) が流動可能な白色固体として得られた。R_f = 0.25 (7/3 の MeOH / H₂O + 0.1% TFA、逆相)。

【数 3 4 0】

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.22 (bs, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 4.91-4.90 (m, 1H), 4.80-4.79 (m, 1H), 4.12-4.10 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 4H), 3.41-3.40 (m, 3H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.03 (bs, 1H), 1.97-1.89 (m, 3H), 1.27-1.15 (m, 6H), 1.10-1.05 (t, 1.5H), 0.97-0.92 (t, 1.5H)

^{13}C NMR (CD_3OD) δ 175.8, 175.7, 166.5, 162.7, 162.2, 155.8, 155.7, 155.7, 152.6, 148.1, 147.7, 142.0, 138.5, 136.2, 132.6, 132.3, 131.9, 131.7, 123.7, 111.8, 111.5, 62.3, 57.8, 44.9, 38.7, 38.0, 27.4, 26.6, 15.3, 14.9, 14.7, 14.0, 13.9

10

【1 6 6 0】

[実施例 5 0 6]

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N'' - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N'' - エチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニンの調製

実施例 5 0 5 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4 - クロロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。

20

【数 3 4 1】

^1H NMR (CD_3OD) δ 8.17 (bs, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 5.52-5.51 (m, 1H), 4.96-4.93 (m, 2H), 5.78-5.70 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.59-3.53 (m, 4H), 4.47-4.43 (m, 2H), 3.44-3.24 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 3H), 1.24-1.16 (m, 6H), 1.10-1.05 (t, 1.5H), 0.99-0.94 (t, 1.5H)

^{13}C NMR (CD_3OD) δ 133.0, 132.9, 132.5, 132.2, 123.7, 123.6, 118.6, 57.1, 44.3, 38.3, 27.3, 26.6, 14.7, 14.1

MS m/z 629.5 (MH⁺)

30

【1 6 6 1】

[実施例 5 0 7]

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N'' - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N'' - メチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニンの調製

実施例 5 0 6 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ヨウ化エチルの代わりにジメチル硫酸を用いて、ステップ 6 を行った。

【数 3 4 2】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.16 (bs, 1H), 7.89-7.88 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 2H), 4.85-4.84 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 5H), 3.45-3.44 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 3H), 3.13-3.12 (m, 1H), 3.02-3.01 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 4H), 1.29-1.18 (m, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 176.5, 169.8, 166.9, 166.4, 156.2, 152.7, 151.8, 150.4, 136.8, 133.3, 133.2, 132.5, 123.7, 118.8, 118.5, 57.8, 57.1, 48.3, 44.5, 41.0, 38.8, 27.5, 26.7, 14.1

MS m/z 615.2 (MH⁺)

10

【1 6 6 2】

[実施例 5 0 8]

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N'' - (4 - クロロフェニルスルホニル) - N'' - メチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニンの調製

実施例 5 0 5 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ヨウ化エチルの代わりにジメチル硫酸を用いて、ステップ 6 を行った。

【数 3 4 3】

20

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.20 (bs, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 4.88-4.87 (m, 1H), 4.13-4.10 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 6H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.24-3.23 (m, 2H), 3.11-3.10 (m, 1H), 3.02-3.01 (m, 1H), 2.04-2.03 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 3H), 1.28-1.18 (m, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 176.0, 166.4, 161.8, 155.9, 155.4, 152.6, 146.5, 142.2, 137.6, 137.4, 136.4, 132.5, 131.9, 123.7, 114.6, 62.4, 58.1, 57.7, 45.0, 40.8, 38.6, 38.3, 27.4, 26.6, 15.3, 13.9

30

【1 6 6 3】

[実施例 5 0 9]

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N'' - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N'' - メチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピペリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニンの調製

実施例 5 0 7 の通りに、ステップ 1、2、4、5、6 および 7 を行った。1 - ピロリジンカルボニルクロリドの代わりに 1 - ピペリジンカルボニルクロリドを用いて、ステップ 3 を行った。

【数 3 4 4】

40

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.16 (bs, 1H), 7.90-7.88 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.21-7.20 (m, 1H), 7.14-7.13 (m, 1H), 7.02-7.01 (m, 2H), 5.51 (bs, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 3.64-3.53 (m, 6H), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.20-3.17 (m, 1H), 3.12-3.11 (m, 2H), 3.02-3.01 (m, 1H), 1.68-1.65 (m, 6H), 1.19-1.17 (m, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 185.0, 169.7, 166.3, 152.7, 136.6, 135.0, 133.2, 133.0, 132.5, 131.8, 126.3, 123.6, 121.7, 118.6, 118.3, 57.6, 54.5, 46.9, 44.3, 39.6, 38.7, 27.6, 25.9, 14.0

50

【1664】

[実施例510]

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N''-エチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-(ピペリジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニンの調製

実施例506の通りに、ステップ1、2、4、5、6および7を行った。1-ピロリジンカルボニルクロリドの代わりに1-ピペリジンカルボニルクロリドを用いて、ステップ3を行った。

【数345】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.17 (bs, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 4.88-4.69 (m, 2H), 4.71-4.69 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.62-3.39 (m, 6H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 3H), 1.68-1.65 (m, 4H), 1.23-1.17 (m, 6H), 1.10-1.05 (t, 1.5H), 0.99-0.94 (t, 1.5H)

10

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 199.9, 187.6, 183.1, 176.2, 169.7, 166.3, 163.0, 162.7, 153.9, 152.9, 136.5, 133.1, 133.0, 132.7, 132.4, 123.8, 118.8, 118.4, 111.1, 110.6, 102.8, 79.4, 57.3, 55.4, 44.4, 38.9, 38.4, 27.7, 26.1, 15.1, 14.8, 14.3, 14.2

【1665】

20

[実施例511]

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N''-エチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-(アゼチジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニンの調製

実施例506の通りに、ステップ1、2、4、5、6および7を行った。以下の操作に従いステップ3を行った。

【数346】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.92-7.86 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.04-6.91 (m, 3H), 4.29-3.98 (m, 4H), 3.88-3.72 (m, 1H), 3.69-3.37 (m, 4H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.28-1.11 (m, 6H), 1.10-1.00 (t, 1.5H), 1.01-0.89 (t, 1.5H)

30

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 174.2, 169.7, 166.4, 163.2, 162.8, 157.0, 153.3, 153.2, 152.4, 144.3, 143.8, 136.1, 135.6, 135.5, 133.2, 133.1, 132.5, 132.2, 123.7, 118.9, 118.6, 112.9, 112.6, 57.5, 38.1, 37.7, 17.4, 14.7, 14.5, 13.8, 13.7

MS m/z 615 (MH^+)

【1666】

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-ニトロピリミジン-4-イル)-4'-(アゼチジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニン *tert*-ブチルエステルの別途調製

40

CH_2Cl_2 (300 mL) 中の化合物3 (24.9 g、0.0578 mmol) およびクロロギ酸4-ニトロフェニル (11.7 g、0.0578 mmol) の -15°C 攪拌溶液に、トリエチルアミン (24.2 mL、0.173 mmol) を、反応混合物の温度が -10°C を超えない程度の速度で加えた。20分間攪拌した後、アゼチジン (3.30 g、0.0578 mmol) を滴下添加し、反応混合物を室温に加熱し、終夜攪拌した。反応混合物をEtOAc (100 mL) およびヘキサン (100 mL) で希釈し、次いで10% K_2CO_3 水溶液で、水相に黄色 (4-ニトロフェノール) が見えなくなるまで繰り返し抽出した。有機層をブライン (75 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し

50

、蒸発させると、N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-ニトロピリミジン-4-イル)-4'-(アゼチジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニン *tert*-ブチルエステル 28.5 g (96%) が黄色固体として得られ、これを精製せずに使用した。R_f = 0.17 (シリカゲル上 2:5 EtOAc/ヘキサン)。

【1667】

[実施例 512]

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(4-フルオロフェニルスルホニル)-N''-メチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-(アゼチジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニンの調製

実施例 511 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ヨウ化エチルの代わりにジメチル硫酸を用いて、ステップ 6 を行った。 10

【数 347】

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.95-7.76 (m, 2H), 7.44-7.11 (m, 4H), 7.01-6.83 (m, 3H), 4.30-3.93 (m, 4H), 3.66-3.41 (m, 4H), 3.14-2.92 (m, 3H), 2.42-2.21 (m, 2H), 1.32-1.01 (m, 6H)

¹³C NMR (CD₃OD) δ 152.3, 136.3, 133.4, 133.2, 132.4, 123.6, 118.8, 118.5, 38.2,

17.4, 13.8

MS *m/z* 601 (MH⁺)

20

【1668】

[実施例 513]

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(4-クロロフェニルスルホニル)-N''-メチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-(アゼチジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニンの調製

実施例 512 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 4-クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。

【数 348】

¹H NMR (CD₃OD) δ 7.83 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.36-7.18 (m, 2H), 7.06-6.86 (m, 3H), 4.29-3.97 (m, 4H), 3.66-3.34 (m, 5H), 3.15-2.95 (m, 4H), 2.41-2.22 (m, 2H) 1.26-1.06 (m, 6H)

¹³C NMR (CD₃OD) δ 157.2, 153.0, 152.5, 142.9, 142.5, 136.4, 132.5, 132.1, 132.0, 123.8, 57.9, 52.2, 40.7, 38.0, 17.4, 13.6

MS *m/z* 617 (MH⁺)

30

【1669】

[実施例 514]

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(4-クロロフェニルスルホニル)-N''-エチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-(アゼチジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニンの調製

実施例 511 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 4-クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。

40

【数 3 4 9】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.86-7.76 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.32 (bd, 1H), 7.21 (bd, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.90 (bs, 1H), 4.29-4.00 (m, 4H), 3.89-3.72 (m, 1H), 3.70-3.36 (m, 5H), 3.28-3.10 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 2H), 1.28-1.13 (m, 6H), 1.11-1.02 (t, 1.5H), 1.01-0.90 (t, 1.5H)

MS m/z 631 (MH^+)

【1 6 7 0】

10

[実施例 5 1 5]

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)-N''-メチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-(ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニンの調製

実施例 5 0 7 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。

【数 3 5 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.16 (bs, 6H), 1.93 (bs, 4H), 2.50-3.75 (m, 13H), 4.83 (bs, 1H), 6.60-7.40 (m, 7H), 7.60 (bs, 1H), 7.77 (m, 1H), 9.41 (bs, 1H)

20

【1 6 7 1】

[実施例 5 1 6]

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)-N''-エチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-(ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニンの調製

実施例 5 0 6 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。

30

【数 3 5 1】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.91 (t, $J=6.9$, 1.8H), 1.12 (m, 7.2H), 1.92 (bs, 4H), 2.50-4.00 (m, 13H), 4.78 (m, 0.6H), 4.88 (m, 0.4H), 6.55 (d, $J=6.9$, 0.4H), 6.77 (d, $J=6.3$, 0.6H), 6.80-7.38 (m, 6H), 7.51 (s, 0.4H), 7.58 (s, 0.6H), 7.74 (m, 1H), 9.33 (m, 1H)

【1 6 7 2】

[実施例 5 1 7]

N-(2-[N', N'-ジエチルアミノ]-5-[N''-(2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル)-N''-メチルアミノ]ピリミジン-4-イル)-4'-(アゼチジン-1-イルカルボニルオキシ)-L-フェニルアラニンの調製

実施例 5 1 5 の通りに、ステップ 1、2、4、5、6 および 7 を行った。実施例 5 1 1 の通りにステップ 3 を行った。

40

【数 3 5 2】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.14 (t, $J=6.6$, 6H), 2.32 (m, 2H), 2.50-3.80 (m, 9H), 4.13 (m, 4H), 4.62 (m, 0.6H), 4.81 (m, 0.4H), 5.81 (bd, 0.6H), 5.90 (bd, 0.4H), 6.90-7.40 (m, 7H), 7.77 (m, 1H)

MS m/z 619.2 (MH^+)

【1 6 7 3】

[実施例 5 1 8]

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N'' - (2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) - N'' - エチルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (アゼチジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニンの調製

実施例 5 1 6 の通りに、ステップ 1、2、4、5、6 および 7 を行った。実施例 5 1 1 の通りにステップ 3 を行った。

【数 3 5 3】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 0.89 (t, $J=6.7$, 1.8H), 1.16 (m, 7.2H), 2.28 (m, 2H), 3.00-4.00 (m, 8H), 4.09 (bs, 4H), 4.79 (m, 0.6H), 4.88 (m, 0.4H), 6.80-7.30 (m, 7H), 7.57 (s, 0.4H), 7.62 (s, 0.6H), 7.75 (m, 1H), 11.9 (bs, 1H)

MS m/z 633.2 (MH^+)

【1 6 7 4】

[実施例 5 1 9]

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N'' - (4 - フルオロフェニルスルホニル) - N'' - プロパギルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニンの調製

実施例 5 0 6 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ヨウ化エチルの代わりに臭化プロパギルを用いて、ステップ 6 を行った。

【数 3 5 4】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.18 (m, 6H), 1.93 (bs, 4H), 2.37 (s, 1H), 3.00-3.70 (m, 10H), 3.80 (d, $J=21.3$, 0.6H), 3.98 (d, $J=18.3$, 0.4H), 4.51 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 6.75-7.35 (m, 7H), 7.58 (s, 0.6H), 7.63 (s, 0.4H), 7.86 (m, 2H), 9.71 (bs, 1H)

【1 6 7 5】

[実施例 5 2 0]

N - (2 - [N', N' - ジエチルアミノ] - 5 - [N'' - (2, 4 - ジフルオロフェニルスルホニル) - N'' - プロパギルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 4' - (ピロリジン - 1 - イルカルボニルオキシ) - L - フェニルアラニンの調製

実施例 5 1 5 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ジメチル硫酸の代わりに臭化プロパギルを用いて、ステップ 6 を行った。

【数 3 5 5】

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.17 (m, 6H), 1.94 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 3.00-3.75 (m, 10H), 3.99 (d, $J=18.0$, 0.6H), 4.18 (d, $J=18.0$, 0.4H), 4.50 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.75-7.35 (m, 7H), 7.81 (m, 2H), 10.0 (bs, 1H)

10

20

30

40

50

【 1 6 7 6 】

[実施例 5 2 1]

N- (2- [N', N'-ジエチルアミノ] -5- [N''- (2, 4-ジフルオロフェニルスルホニル) -N''-プロパギルアミノ] ピリミジン-4-イル) -4'- (アゼチジン-1-イルカルボニルオキシ) -L-フェニルアラニンの調製

実施例 5 2 0 の通りに、ステップ 1、2、4、5、6 および 7 を行った。実施例 5 1 1 の通りにステップ 3 を行った。

【数 3 5 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.18 (m, 6H), 2.34 (m, 3H), 3.00-3.75 (m, 6H), 3.80-4.25 (m, 5H), 4.47 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 6.75-7.35 (m, 7H), 7.79 (m, 2H), 10.3 (bs, 1H)

MS m/z 643.2 (MH^+)

10

【 1 6 7 7 】

[実施例 5 2 2]

N- (2- [N', N'-ジエチルアミノ] -5- [N''- (4-フルオロフェニルスルホニル) -N''-プロパギルアミノ] ピリミジン-4-イル) -4'- (アゼチジン-1-イルカルボニルオキシ) -L-フェニルアラニンの調製

実施例 5 1 1 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ヨウ化エチルの代わりに臭化プロパギルを用いて、ステップ 6 を行った。

【数 3 5 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.25 (m, 6H), 2.28 (m, 3H), 3.00-3.75 (m, 6H), 3.80-4.25 (m, 5H), 4.47 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 6.75-7.35 (m, 7H), 7.57 (s, 0.6H), 7.62 (s, 0.4H), 7.79 (m, 2H), 10.6 (bs, 1H)

MS m/z 625.2 (MH^+)

20

【 1 6 7 8 】

[実施例 5 2 3]

N- (2- [N', N'-ジエチルアミノ] -5- [N''- (4-クロロフェニルスルホニル) -N''-プロパギルアミノ] ピリミジン-4-イル) -4'- (ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ) -L-フェニルアラニンの調製

実施例 5 0 5 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ヨウ化エチルの代わりに臭化プロパギルを用いて、ステップ 6 を行った。

【数 3 5 8】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.83-4.5 (m, 2H), 4.12-3.82 (m, 1H), 3.63-3.37 (m, 8H), 3.27-3.08 (m, 2H), 2.72 (bs, 1H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.24-1.07 (m, 6H)

30

40

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 177.2, 176.5, 162.7, 156.7, 155.7, 154.5, 153.2, 142.6, 140.3, 137.4, 137.3, 133.1, 132.9, 132.8, 132.7, 132.2, 132.1, 124.3, 111.3, 80.5, 80.3, 77.7, 58.2, 57.7, 44.9, 43.4, 28.1, 27.3, 14.8, 14.7

MS m/z 655 (MH^+)

【 1 6 7 9 】

式 X V I ~ X X I の化合物の合成

50

下記の実施例に記載した通りに、式XVI～XXIの化合物が調製できる。

【1680】

[実施例524]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

一般：800gのKP-Silシリカカートリッジ (32~63 μ M、60オングストローム、500~550 m^2/g) を用いる、Biota Flash 75 Lを用いて、フラッシュクロマトグラフィーを行った。順相としてEMサイエンスシリカゲルF (254) 250 μ M厚板、および逆相としてワットマンMKC 18 F 200 μ M厚板を用いて、分析的薄層クロマトグラフィーとして R_f を報告する。 10

【1681】

ステップ1：2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジンの調製

Whittaker, J. Chem. Soc. 1951, 1565の操作に従い、5-ニトロウラシルをオキシ塩化リンとN, N-ジメチルアニリンとで処理すると、表題化合物が得られ、これはシティケミカル (West Haven、コネチカット州) から市販もされている。

【1682】

ステップ2：2- (2-ジエチルアミノ-5-ニトロピリミジン-4-イルアミノ) -3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸、 α -ブチルエステルの調製

2-アミノ-3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 (30.6g、0.129 mol) のTHF (250 mL) 溶液に、-10℃で、添加の間5℃以下に温度を維持しながら、2, 4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン (25g、0.129 mmol) を加えた。添加が完了した時点で、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (33.7 mL、0.194 mol) を滴下添加した。-10℃で1時間攪拌した後、ジエチルアミン (66.73 mL、0.645 mol) をゆっくり加え、次いで反応混合物を室温に終夜加温した。反応混合物をジエチルエーテル (500 mL) で希釈し、有機層を0.2 Nクエン酸 (3×150 mL)、水 (1×150 mL)、および10% K_2CO_3 (3×150 mL) で洗浄した。有機相を乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、真空下に濃縮すると、黄色残渣が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル上で20% EtOAc/ヘキサン) により残渣を精製すると、表題化合物37.39g (67%) が黄色発泡体として得られた。 $R_f = 0.21$ (シリカゲル上で25% EtOAc/ヘキサン)。 20 30

【1683】

ステップ3：2- (2-ジエチルアミノ-5-ニトロピリミジン-4-イルアミノ) -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸 α -ブチルエステルの調製

2- (2-ジエチルアミノ-5-ニトロピリミジン-4-イルアミノ) -3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピオン酸 α -ブチルエステル (31.80g、0.074 mol) の CH_2Cl_2 (600 mL) 溶液に、DMAP (9.00g、0.074 mol) を加えた。5分後、トリエチルアミン (10.23 mL、0.074 mol) を滴下添加した。N, N-ジメチルカルバミルクロリド (13.83 mL、0.110 mol) を滴下添加し、反応物を終夜加熱還流させた。反応混合物を真空下に濃縮し、EtOAc (1 L) に溶解した。有機相を0.5 Mクエン酸 (3×250 mL)、飽和 NaHCO_3 (3×250 mL)、ブライン (1×250 mL) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過し、真空下に濃縮すると、表題化合物37.0g (99%) が白色固体として得られた。 40

【1684】

ステップ4：2- (2-ジエチルアミノ-5-アミノピリミジン-4-イルアミノ) -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸 α -ブチルエステルの調製

2- (2-ジエチルアミノ-5-ニトロピリミジン-4-イルアミノ) -3- (4-ジ 50

メチルカルバモイル-オキシフェニル) プロピオン酸 t-ブチルエステル (37.0 g、0.073 mol) および 10% Pd/C (3.8 g、10 重量% Pd) の EtOH (250 mL) 混合物を、TLC (シリカゲル上で 50% EtOAc/ヘキサン) により生成物に 100% 転化していることを示されるまで (48 時間)、60 psi の水素下振盪した。次いでセライトプラグを通して反応混合物を濾過し、真空下に濃縮すると、表題化合物 32.0 g (92%) が紫色発泡体として得られた。

【1685】

ステップ 5: 2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) アミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸 t-ブチルエステルの調製

2- (2-ジエチルアミノ-5-アミノピリミジン-4-イルアミノ) -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸 t-ブチルエステル (32.0 g、0.067 mol) のピリジン (120 mL) 溶液を、ドライアイス/CH₃CN 浴で -20 °C に冷却した。混合物を 30 分間攪拌し、次いで p-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (13.18 g、0.067 mol) をゆっくり加えた。反応物を -20 °C で 4.5 時間攪拌し、次いで 3-ジメチルアミノプロピルアミン (8.52 mL、0.067 mol) を加え、次いで混合物を室温に終夜加温した。反応物を真空下に濃縮した。残渣を EtOAc (1 L) に溶解し、有機相を 0.5 M クエン酸 (3×900 mL)、水 (1×900 mL)、飽和 NaHCO₃ (3×900 mL)、ブライン (1×900 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、真空下に濃縮すると、褐色残渣が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル上で 50% EtOAc/ヘキサン) により残渣を精製すると、表題化合物 33.04 g (77%) が黄色発泡体として得られた。R_f = 0.54 (シリカゲル上で 3:2 EtOAc/ヘキサン)。

【1686】

ステップ 6: 2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸 t-ブチルエステルの調製

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) アミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸 t-ブチルエステル (33.04 g、0.052 mol) のアセトン (510 mL) 溶液に、K₂CO₃ (8.69 g、0.063 mol) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。次いでジメチル硫酸 (5.95 mL、0.063 mol) をゆっくり加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を EtOAc (600 mL) に溶解した。有機相を水 (2×400 mL)、ブライン (2×400 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、真空下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル上で 2:1 ヘキサン/EtOAc) により残渣を精製すると、表題化合物 28.69 g (85%) が白色固体として得られた。

【1687】

ステップ 7: 2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸塩酸塩の調製

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] -ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸 t-ブチルエステル (28.69 g、0.044 mol) のギ酸 (500 mL) 溶液を 70 °C に 2 時間加熱し、次いで真空下に濃縮した。残渣をギ酸 (500 mL) に再度溶解し、次いで 70 °C で 2 時間再度加熱し、次いで真空下に再度濃縮した。残渣をギ酸 (500 mL) に再度溶解し、次いで 70 °C で 1 時間再度加熱した。溶液を容量が 90% になるよう減らし、次いで 1.0 M の HCl (44 mL、0.044 mol) および蒸留水 (490 mL) で処理した。得られた均一溶液を真空下に濃縮し、次いで蒸留水 (100 mL) を加え、均一溶液を 14 日間凍結乾燥すると、表題化合物 26.76 g (9

10

20

30

40

50

6 %) が白色固体として得られた。

【数 3 5 9】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.96-7.92 (m, 2H), 7.45-7.25 (m, 4H), 7.06-6.95 (m, 3H), 5.00-4.93 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 5H), 3.34-3.20 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 5H), 3.07-3.00 (m, 3H), 1.22 (bs, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 171.6, 168.3, 154.5, 144.4, 137.9, 135.1, 135.0, 134.1, 125.5, 120.6, 120.3, 39.6, 39.2, 39.1, 15.2

MS m/z 589 (MH⁺)

10

【1 6 8 8】

[実施例 5 2 5]

2 - { 2 - ジエチルアミノ - 5 - [(4 - クロロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 4 - クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。

【数 3 6 0】

20

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.88-7.85 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.14-6.92 (m, 3H), 5.00-4.85 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.37-3.28 (m, 6H), 3.15-3.07 (m, 6H), 3.01 (bs, 3H), 1.22 (bs, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 208.6, 145.3, 134.9, 128.8, 124.9, 124.5, 124.4, 116.3, 50.2, 30.4, 30.0, 6.0

MS m/z 605 (MH⁺)

30

【1 6 8 9】

[実施例 5 2 6]

2 - { 2 - ジエチルアミノ - 5 - [(3, 4 - ジフルオロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 3, 4 - ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。

【数 3 6 1】

40

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.84-7.77 (m, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 3H), 4.83-4.76 (m, 1H), 3.55-3.54 (m, 4H), 3.35-3.33 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 6H), 3.03-2.99 (m, 3H), 1.19 (bs, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 178.3, 177.8, 163.2, 162.6, 159.3, 159.1, 155.9, 155.7, 154.3, 153.0, 152.5, 152.4, 138.4, 138.1, 134.0, 129.5, 125.3, 122.4, 122.2, 121.7, 121.4, 115.3, 59.3, 46.0, 42.4, 41.9, 40.4, 39.9, 39.2, 39.1, 15.76

MS m/z 607.2 (MH⁺)

50

【1690】

[実施例527]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(3, 4-ジクロロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例524の通りに、ステップ1、2、3、4、6および7を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに3, 4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ5を行った。

【数362】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.00-7.98 (m, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 4.85-4.83 (m, 1H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 6H), 3.04-2.99 (m, 6H), 1.19 (bs, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 176.4, 166.2, 161.7, 161.2, 158.0, 157.8, 152.8, 151.5, 150.5, 140.2, 139.8, 139.5, 136.8, 135.8, 133.9, 132.6, 132.0, 129.8, 123.8, 113.7, 113.4, 57.8, 44.6, 40.8, 40.4, 38.7, 38.3, 37.7, 37.5, 14.1

MS m/z 639.1 (MH⁺)

10

20

【1691】

[実施例528]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(ベンゼンスルホニル) メチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例524の通りに、ステップ1、2、3、4、6および7を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりにベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ5を行った。

【数363】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.14 (bs, 1H), (7.85-7.84 (m, 1H), 7.8-7.78 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.21-7.195 (m, 1H), 7.04-7.03 (m, 2H), 7.95-7.90 (m, 1H), 5.52 (bs, 1H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 6H), 3.13-3.12 (m, 3H), 3.01-3.00 (m, 3H), 1.20-1.17 (m, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 165.9, 152.8, 136.7, 135.8, 132.6, 131.6, 130.2, 123.8, 44.7, 37.5, 14.0

MS m/z 571.2 (MH⁺)

30

40

【1692】

[実施例529]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(2-フルオロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例524の通りに、ステップ1、2、3、4、6および7を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに2-フルオロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ5を行った。

【数 3 6 4】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.31 (bs, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.57-7.44 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.15-7.12 (m, 2H), 5.00-4.85 (1H), 3.63-3.62 (m, 4H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 3.29-3.22 (m, 4H), 3.11-3.10 (m, 2H), 1.28 (bs, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 176.5, 166.4, 163.1, 160.4, 159.7, 157.7, 152.8, 151.5, 150.7, 138.5, 138.3, 136.7, 133.7, 132.5, 132.2, 127.1, 123.7, 119.9, 119.6, 113.4, 57.8, 44.6, 40.6, 39.0, 38.4, 37.7, 37.5, 14.1

10

【1 6 9 3】

[実施例 5 3 0]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(3-フルオロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 3-フルオロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。

【数 3 6 5】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.15-8.12 (bs, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 7.10-6.99 (m, 3H), 4.87-4.86 (m, 1H), 3.54-3.53 (m, 4H), 3.35-3.34 (m, 3H), 3.15-3.12 (m, 4H), 3.05-3.00 (m, 4H), 1.20 (bs, 6H)

20

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 166.1, 153.1, 136.9, 134.1, 132.8, 126.5, 124.1, 123.2, 122.9, 117.7, 117.4, 103.4, 45.0, 38.0, 14.3

MS m/z 589.2 (MH⁺)

【1 6 9 4】

30

[実施例 5 3 1]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) イソプロピルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2 および 3 を行った。その後以下の操作に従い、ステップ 4 および 6 をワンポットで行った。その後実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 5 および 7 を行った。

【数 3 6 6】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.20-8.16 (m, 1H), 7.95-7.84 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.07-6.98 (m, 3H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 3H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.27-3.11 (m, 2H), 3.00-2.99 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 6H), 1.05-0.99 (m, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 175.8, 175.5, 169.6, 166.3, 165.9, 163.5, 163.4, 157.7, 153.0, 152.9, 152.3, 138.1, 136.4, 136.1, 133.1, 133.0, 133.0, 132.9, 132.7, 132.3, 123.8, 118.8, 118.7, 118.5, 118.4, 107.5, 57.6, 57.2, 54.7, 44.7, 38.7, 38.1, 37.6, 37.5, 23.0, 22.9, 22.2, 22.0, 14.1, 14.0

10

【1 6 9 5】

2- (2-ジエチルアミノ-5-イソプロピルアミノピリミジン-4-イル) -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸 *tert*-ブチルエステルの調製のための別途ワンポット操作

2- (2-ジエチルアミノ-5-ニトロピリミジン-4-イルアミノ) -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸 *tert*-ブチルエステル (5.0 g、0.010 mol)、氷酢酸 (10 滴)、アセトン (2.19 mL、0.030 mol)、および酸化白金 (0.250 g、5 重量%) の EtOH (15 mL) 混合物を、TLC (50% EtOAc / ヘキサン) により生成物に 100% 転化していることを示すまで (20 時間)、45 psi の水素で水素化した。次いでセライトプラグを通して反応混合物を濾過し、真空下に濃縮すると、褐色残渣が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (4:1 EtOAc / ヘキサン) により残渣を精製して、紫色発泡体の 9 を 3.54 g (70%) 得た。

20

【1 6 9 6】

[実施例 5 3 2]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) エチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ジメチル硫酸の代わりにヨウ化エチルを用いて、ステップ 6 を行った。

30

【数 3 6 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.89 (t, $J=7.2$, 1.8H), 1.06 (t, $J=7.1$, 1.2H), 1.10-1.30 (m, 6H), 2.97 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.10-3.90 (m, 8H), 4.82 (q, $J=5.4$, 0.6H), 4.91 (q, $J=6.1$, 0.4H), 6.80-7.45 (m, 8H), 7.77 (m, 2H), 12.44 (bs, 1H)

40

MS m/z 603.3 (MH^+)

【1 6 9 7】

[実施例 5 3 3]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) イソプロピルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 3 1 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド

50

を用いて、ステップ5を行った。

【数368】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.20-8.19 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 4.91-4.89 (m, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 3H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.09-3.08 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 6H), 1.06-0.98 (m, 6H), 0.83-0.81 (m, 1H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 177.6, 177.2, 167.9, 164.9, 164.8, 159.2, 159.1, 155.7, 154.5, 154.4, 152.4, 152.3, 140.4, 140.3, 137.8, 134.3, 133.9, 129.3, 129.2, 125.4, 122.6, 122.5, 122.4, 122.2, 121.5, 121.2, 109.1, 59.5, 59.1, 56.7, 56.6, 46.4, 46.3, 39.6, 39.3, 39.2, 24.7, 24.5, 23.9, 23.6, 15.7, 15.6

10

【1698】

[実施例534]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-クロロベンゼンスルホニル) イソプロピルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

20

実施例531の通りに、ステップ1、2、3、4、6および7を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに4-クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ5を行った。

【数369】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.18-8.17 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H), 7.17-7.16 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.55-4.38 (m, 2H), 3.70-3.52 (m, 3H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 3.05-2.98 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 6H), 1.04-0.96 (m, 6H), 0.80-0.77 (m, 1H)

30

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 175.7, 175.5, 166.2, 165.8, 169.6, 163.5, 163.4, 157.6, 152.9, 152.8, 138.0, 136.3, 136.1, 133.1, 133.0, 132.9, 132.7, 132.2, 123.8, 118.8, 118.6, 118.5, 118.5, 118.3, 107.5, 57.6, 57.2, 54.7, 44.6, 38.6, 38.1, 37.6, 37.5, 22.9, 22.8, 22.2, 21.9, 14.1, 13.9

【1699】

40

[実施例535]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) エチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例532の通りに、ステップ1、2、3、4、6および7を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ5を行った。

【数 3 7 0】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.15-8.14 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.73-7.62 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 1H), 7.16-7.00 (m, 2H), 5.58-5.50 (m, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 3H), 3.40-3.23 (m, 5H), 3.18-3.10 (m, 3H), 3.05-2.98 (m, 3H), 1.25-1.15 (m, 3H), 1.18-1.05 (t, 1.5H), 1.02-1.00 (t, 1.5H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 165.8, 152.7, 145.7, 136.4, 136.3, 132.5, 132.2, 127.5, 123.6, 120.7, 120.4, 81.4, 57.0, 44.3, 38.5, 38.1, 37.4, 14.9, 14.6, 14.1, 14.0

MS m/z 621.5 (MH $^+$)

10

【1 7 0 0】

[実施例 5 3 6]

2 - { 2 - ジエチルアミノ - 5 - [(4 - クロロベンゼンスルホニル) エチルアミノ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 3 2 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 4 - クロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。

20

【数 3 7 1】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.15-8.14 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.14-7.13 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 3H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.65-3.30 (m, 3H), 3.28-3.20 (m, 3H), 3.18-3.08 (m, 2H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.05-2.04 (m, 1H), 1.30-1.16 (m, 9H), 1.10-1.08 (t, 1.5H), 0.99-0.95 (t, 1.5H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 176.2, 176.1, 166.7, 162.7, 162.3, 157.6, 152.9, 142.0, 138.8, 136.5, 132.8, 132.5, 132.0, 131.8, 123.8, 111.7, 111.4, 57.9, 57.8, 44.9, 38.9, 38.3, 37.8, 37.7, 15.1, 14.9, 14.3, 14.2

30

MS m/z 619.4 (MH $^+$)

【1 7 0 1】

[実施例 5 3 7]

2 - { 2 - ジエチルアミノ - 5 - [(4 - フルオロベンゼンスルホニル) シクロプロピルメチルアミノ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ジメチル硫酸および炭酸カリウムの代わりにプロモメチルシクロプロパンおよび炭酸セシウムを用いて、ステップ 6 を行った。

40

【数 3 7 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0.2-0.2 (m, 2.4H), 0.2-0.45 (m, 1.6H), 0.54 (m, 0.6H), 0.85 (m, 0.4H), 1.00-1.40 (m, 6H), 2.80-3.80 (m, 14H), 4.79 (q, $J=5.5$, 0.6H), 4.91 (q, $J=6.3$, 0.4H), 6.70-7.40 (m, 8H), 7.77 (m, 2H), 10.26 (bs, 1H)

MS m/z 629.2 (MH $^+$)

【1 7 0 2】

50

[実施例 538]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(3, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 524 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 3, 5-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。

【数 373】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.68-7.67 (m, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.31-7.30 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 5.20-4.90 (m, 1H), 4.35-4.33 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 4H), 3.57-3.54 (2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.26-2.25 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 162.5, 162.3, 159.2, 159.0, 148.0, 146.1, 132.2, 127.8, 127.7, 127.6, 118.9, 109.1, 109.0, 108.7, 108.6, 106.2, 105.8, 52.5, 39.6, 34.1, 32.9, 9.5

10

【1703】

[実施例 539]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(3, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル) エチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 538 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ジメチル硫酸の代わりにヨウ化エチルを用いて、ステップ 6 を行った。

【数 374】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.45-7.43 (m, 1H), 7.42-7.18 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.07-7.06 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 5.51 (bs, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 3H), 3.34-3.31 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 3H), 2.99-2.96 (m, 3H), 1.22-1.14 (m, 9H), 1.10-1.05 (t, 1.5H), 0.97-0.95 (t, 1.5H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 159.9, 150.9, 150.1, 134.0, 130.0, 129.7, 121.2, 107.9, 86.7, 42.0, 41.9, 36.3, 35.2, 35.1, 12.8, 12.5, 11.9, 11.8,

30

【1704】

[実施例 540]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 524 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。

40

【数 3 7 5】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.16-8.11 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 3H), 5.21-5.16 (m, 1H), 3.79-3.77 (m, 4H), 3.57-3.54 (m, 3H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 3H), 3.22-3.21 (m, 3H), 1.45-1.44 (m, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 180.2, 170.3, 166.6, 150.3, 129.0, 128.9, 128.7, 125.9, 125.4, 117.5, 117.4, 116.5, 114.8, 107.7, 107.4, 95.5, 90.8, 68.0, 65.1, 55.7, 50.8, 37.6, 36.4, 31.9, 31.7, 31.6, 13.2, 9.4, 8.3, 7.8

10

【1 7 0 5】

[実施例 5 4 1]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) エチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 4 0 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ジメチル硫酸の代わりにヨウ化エチルを用いて、ステップ 6 を行った。

【数 3 7 6】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.15 (bs, 1H), 7.91-7.76 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.20-7.19 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 4.84-4.83 (m, 1H), 4.74-4.67 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 3H), 3.34-3.31 (m, 3H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.98-2.97 (m, 2H), 2.03-2.02 (m, 1H), 1.26-1.17 (m, 6H), 1.10-1.06 (t, 1.5H), 1.03-0.98 (t, 1.5H)

20

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 173.6, 173.3, 171.4, 167.7, 164.3, 161.2, 159.9, 159.3, 157.1, 156.7, 155.2, 152.4, 151.0, 150.3, 134.0, 133.3, 133.1, 132.9, 130.0, 123.2, 122.9, 122.8, 121.3, 121.2, 112.0, 111.8, 111.6, 111.5, 107.7, 107.2, 106.0, 105.9, 105.6, 105.2, 60.0, 54.8, 42.0, 36.5, 35.9, 35.3, 35.1, 19.3, 13.0, 12.9, 12.7, 11.9, 11.8

30

【1 7 0 6】

[実施例 5 4 2]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(3, 5-ジクロロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 3, 5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。

【数 3 7 7】

40

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.84-7.82 (m, 1H), 7.76-7.75 (m, 3H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 7.03-7.00 (m, 2H), 5.50 (bs, 1H), 4.83-4.82 (m, 1H), 4.74-7.73 (m, 1H), 3.55-3.38 (m, 4H), 3.34-3.32 (m, 2H), 3.15-3.11 (m, 4H), 3.02-2.99 (m, 3H), 1.18-1.15 (m, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 157.1, 155.2, 150.1, 149.7, 140.1, 135.9, 134.3, 132.9, 130.0, 129.9, 126.0, 121.2, 110.7, 55.2, 54.8, 42.0, 38.5, 38.1, 36.5, 35.9, 35.2, 35.1, 11.9

MS m/z 639.1 (MH⁺)

【1 7 0 7】

50

[実施例 5 4 3]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(3, 5-ジクロロベンゼンスルホニル) エチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 4 2 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ジメチル硫酸の代わりにヨウ化エチルを用いて、ステップ 6 を行った。

【数 3 7 8】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.15 (bs, 1H), 7.84-7.84-7.79 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 5.51 (bs, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.72-4.67 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.34-3.29 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 2H), 3.12-3.11 (m, 2H), 2.99-2.98 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 6H), 1.10-1.05 (t, 1.5H), 0.99-0.94 (t, 1.5H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 173.6, 173.4, 163.7, 159.9, 159.3, 157.3, 156.8, 155.2, 155.1, 152.1, 150.8, 150.2, 141.4, 141.2, 135.9, 134.0, 132.7, 130.0, 129.7, 125.8, 125.7, 121.3, 121.2, 107.9, 107.4, 54.8, 54.7, 42.0, 36.4, 35.8, 35.3, 35.1, 12.8, 12.5, 11.9, 11.8

MS m/z 653.2 (MH^+)

10

20

【1 7 0 8】

[実施例 5 4 4]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) -n-プロピルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ジメチル硫酸の代わりに 1-ヨウ化プロピルを用いて、ステップ 6 を行った。

【数 3 7 9】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.75 (m, 3H), 1.00-1.50 (m, 8H), 3.00 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.20-3.70 (m, 8H), 4.79 (q, $J=6.3$, 0.6H), 4.91 (q, $J=6.6$, 0.4H), 5.73 (bs, 0.6H), 5.92 (bs, 0.4H), 6.90-7.45 (m, 7H), 7.76 (m, 2H)

MS m/z 617.2 (MH^+)

30

【1 7 0 9】

[実施例 5 4 5]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) アリルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ジメチル硫酸の代わりに臭化アリルを用いて、ステップ 6 を行った。

40

【数 3 8 0】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.20 (m, 6H), 2.98 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.10-4.30 (m, 8H), 4.75-4.95 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 5.48 (m, 0.6H), 5.67 (m, 0.4H), 6.90-7.45 (m, 8H), 7.76 (m, 2H), 11.07 (bs, 1H)
MS m/z 615.2 (MH^+)

【1 7 1 0】

10

[実施例 5 4 6]

2 - { 2 - ジエチルアミノ - 5 - [(4 - フルオロベンゼンスルホニル) イソボチルアミノ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ジメチル硫酸の代わりにヨウ化イソブチルを用いて、ステップ 6 を行った。

【数 3 8 1】

MS m/z 631.2 (MH^+)

【1 7 1 1】

20

[実施例 5 4 7]

2 - { 2 - ジエチルアミノ - 5 - [(4 - フルオロベンゼンスルホニル) - n - ブチルアミノ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ジメチル硫酸の代わりに 1 - ヨウ化ブチルを用いて、ステップ 6 を行った。

【数 3 8 2】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.82 (q, $J=7.1$, 3H), 1.05-1.40 (m, 10H), 3.01 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.15-3.80 (m, 8H), 4.75 (q, $J=6.3$, 0.6H), 4.91 (q, $J=5.9$, 0.4H), 5.79 (d, $J=5.4$, 0.6H), 5.91 (d, $J=6.6$, 0.4H), 7.00-7.40 (m, 7H), 7.77 (m, 2H)

30

【1 7 1 2】

[実施例 5 4 8]

2 - { 2 - ジエチルアミノ - 5 - [(2, 5 - ジフルオロベンゼンスルホニル) メチルアミノ] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - 3 - (4 - ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4 - フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 2, 6 - ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。

40

【数 3 8 3】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.38-8.37 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 5.08-5.06 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 4H), 3.59-3.54 (m, 3H), 3.49-3.42 (m, 4H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 2H), 1.40 (bs, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 161.4, 159.2, 155.8, 153.1, 148.1, 147.1, 133.6, 132.0, 127.8, 119.0, 111.1, 110.8, 110.7, 108.5, 105.8, 94.8, 86.4, 66.7, 54.0, 52.8, 39.7, 35.8, 34.2, 33.7, 32.9, 32.8, 9.4

10

【1 7 1 3】

[実施例 5 4 9]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(2, 3-ジフルオロベンゼンスルホニル) エチルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、6 および 7 を行った。4-フルオロベンゼンスルホニルクロリドの代わりに 2, 3-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドを用いて、ステップ 5 を行った。2, 3-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドは以下の操作によって調製した。

【数 3 8 4】

20

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.32 (bs, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 5.09-5.08 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.60-3.51 (m, 3H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.39-3.31n (m, 3H), 3.32-3.18 (m, 2H), 1.43-1.41 (m, 6H)

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3OD) δ 170.4, 160.8, 158.1, 156.1, 153.0, 151.6, 150.5, 148.9, 148.2, 147.3, 147.2, 143.9, 143.5, 142.6, 141.1, 140.9, 131.8, 127.7, 125.1, 123.8, 120.8, 120.6, 119.2, 40.5, 35.7, 33.4, 32.9, 32.7, 9.0

【1 7 1 4】

30

2, 3-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリドの調製

以下の操作を 2 つのフラスコを用いて行った。最初のフラスコ中、2, 3-ジフルオロアニリン (2.0 g、0.015 mol) を濃 HCl (15.9 mL) に溶解し、得られた溶液を氷/NaCl 浴を用いて -5°C に冷却した。亜硝酸ナトリウム (1.18 g、0.017 mol) の蒸留水 (13.6 mL) 溶液を、温度を 0°C 以下に維持しながら、攪拌しながら一部ずつ加え、混合物を 10 分間攪拌した。2 番目のフラスコ中、塩化チオニル (5.08 mL、0.069 mol) を、氷/NaCl 浴を用いて -5°C にあらかじめ冷却し、蒸留水 (30.6 mL) に滴下添加した。得られた溶液を室温に加温し、次いで Cu(I)Cl (0.08 g、0.77 mmol) を加え、次いで反応混合物を -5°C に再度冷却した。冷却と攪拌を続けながら、最初のフラスコ内容物を、2 番目のフラスコの内容物に 2 mL ずつ加え、混合物を 30 分間攪拌すると、その間に沈殿物が形成した。沈殿物を濾過により単離し、冷水ですすぎ、真空下に貯蔵して、白色固体の 10 を 3.25 g (98%) 得た。

40

【1 7 1 5】

[実施例 5 5 0]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) プロパギルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ジメチル硫酸の代わりに臭化プロパギルを用いて、ステップ 6 を行った。

50

【数 3 8 5】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.15 (m, 6H), 2.27 (d, $J=2.1$, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.10-3.70 (m, 6H), 3.75 (dd, $J=17.7$, 2.0, 0.6H), 3.95 (dd, $J=18.1$, 2.0, 0.4H), 4.51 (dd, $J=19.5$, 2.2, 0.6H), 4.54 (dd, $J=18.1$, 2.2, 0.4H), 4.79 (q, $J=5.9$, 0.6H), 4.88 (q, $J=6.6$, 0.4H), 6.42 (bd, 0.4H), 6.65 (bs, 0.6H), 6.85-7.30 (m, 6H), 7.52 (s, 0.6H), 7.56 (s, 0.4H), 7.85 (m, 2H), 8.20 (bs, 1H)

MS m/z 613.2 (MH^+)

10

【1 7 1 6】

[実施例 5 5 1]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル) プロパギルアミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイルオキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 4 0 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ジメチル硫酸の代わりに臭化プロパギルを用いて、ステップ 6 を行った。

【数 3 8 6】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.16 (q, $J=7.5$, 6H), 2.27 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.10-3.70 (m, 6H), 4.04 (dd, $J=17.7$, 2.4, 0.6H), 4.24 (dd, $J=17.9$, 2.2, 0.4H), 4.47 (m, 1H), 4.81 (q, $J=5.9$, 0.6H), 4.89 (q, $J=6.3$, 0.4H), 6.27 (d, $J=7.5$, 0.4H), 6.41 (d, $J=5.7$, 0.6H), 6.90-7.10 (m, 4H), 7.16 (d, $J=8.3$, 1H), 7.28 (d, $J=8.3$, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.66 (s, 0.6H), 7.67 (s, 0.4H), 7.81 (m, 1H)

20

【1 7 1 7】

[実施例 5 5 2]

2- {2-ジエチルアミノ-5- [(4-フルオロベンゼンスルホニル) - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] ピリミジン-4-イルアミノ} -3- (4-ジメチルカルバモイル-オキシフェニル) プロピオン酸の調製

実施例 5 2 4 の通りに、ステップ 1、2、3、4、5 および 7 を行った。ジメチル硫酸および炭酸カリウムの代わりに 2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフレートおよび炭酸セシウムを用いて、ステップ 6 を行った。

30

【数 3 8 7】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.14 (m, 6H), 2.98 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.10-4.20 (m, 8H), 4.80 (q, $J=5.9$, 0.6H), 4.87 (q, $J=6.2$, 0.4H), 6.09 (d, $J=5.9$, 0.4H), 6.18 (bd, 0.6H), 6.80-7.50 (m, 7H), 7.55 (bs, 1H), 7.77 (m, 2H)

MS m/z 657.2 (MH^+)

40

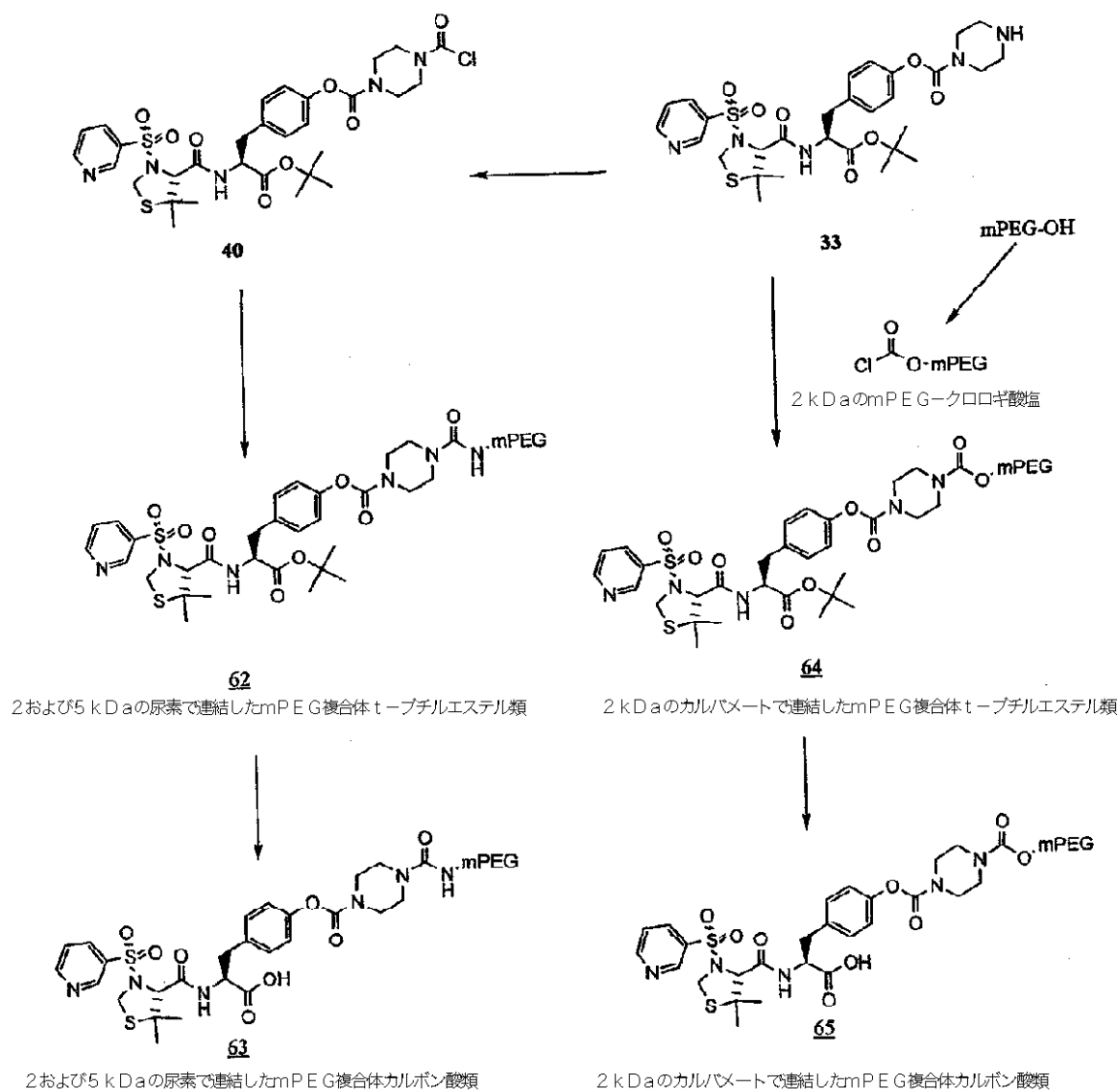
【1 7 1 8】

PEG 誘導体の化合物の合成

以下の方法を使用して、本発明の化合物が調製できる。1 方法として、かかる調製を下記スキーム 1 6 にその概要を図示する。

【1 7 1 9】

【化 1 3 1】



スキーム16

【1720】

以下の実施例は、上記スキーム6とスキーム16に示した化合物を調製する方法を記載する。他に示さない限り、以下のHPLC方法のいくつかまたはすべてを、以下の具体的な化合物の調製に使用した。

【1721】

方法A1：15 mL/分で100分以内に40～60% ACN+0.1% TFAの濃度勾配を用い、バリアンUV検出器を装備するPhenomenex Luna C18(2)、5 μmカラム250 mm×21.2 mmでの逆相HPLCを用いて、100 mgを超える複合体サンプルを精製した。

【1722】

方法B1：60 mL/分で100分以内に40～60% ACN+0.1% TFAの濃度勾配を用い、バリアンUV検出器を装備するPhenomenex Luna C18(2)、10 μmカラム250 mm×50 mmでの逆相HPLCを用いて、100 mgを超えるが500 mg未満の複合体サンプルを精製した。

【1723】

方法C1：20～70% ACN w／0.1% TFAの濃度勾配を用い、1.5 mL／分の流速で、Sedex 75（35℃、ゲイン＝5）エバポレイティブ光散乱検出器を装備するLuna 3μm C18（2）カラム（30×4.6 mm）での逆相HPLCを用いて、複合体の純度を確かめた。

【1724】

[実施例553]

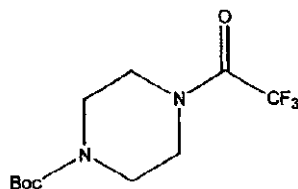
2 kDaの尿素で連結したmPEG複合体カルボン酸類の調製

ステップ1：化合物29の調製

【1725】

10

【化132】



【1726】

化合物25（20 g、0.11 mol）（上記スキーム6に示した通り）を、N₂下CH₂Cl₂（500 mL）に溶解した。反応混合物を0℃に冷却した。トリエチルアミン（18.12 mL、0.13 mol）を加え、続いてトリフルオロ酢酸無水物（18.14 mL、0.13 mol）を一部ずつ加えた。反応物を室温に終夜加温した。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を酢酸エチル（200 mL）に溶解した。有機相をH₂O、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下に濃縮すると、表題化合物29（29.73 g、96%）が黄色固体として得られた。

20

【数388】

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.64-3.60 (m, 2H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

30

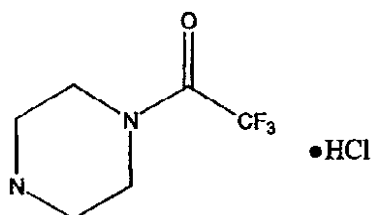
¹³C NMR (CDCl₃) δ 155.7 (J_{C-F}=36 Hz), 154.3, 116.4 (J_{C-F}=288 Hz), 80.8, 45.7, 43.3, 28.3.

【1727】

ステップ2：化合物30の調製

【1728】

【化133】



40

【1729】

化合物29（29.26 g、0.10 mol）を、4 NのHClジオキサン溶液（200 mL）を含む500 mLフラスコに、0℃で一部ずつ加えた。反応物を氷浴中4時間攪拌すると、TLC（3：1ヘキサン：酢酸エチル）は生成物に100%転化していることを示した。反応混合物を真空下に濃縮し、エチルエーテル（500 mL）で処理した。生

50

成物を濾過し、乾燥させると、化合物 30 (22.53 g、99%) が白色一塩酸塩として得られた。

【数 389】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.82-3.79 (m, 4H), 3.53 (s, 1H), 3.18-3.16 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6) δ 154.3 ($J_{\text{C-F}}=35$ Hz), 115.9 ($J_{\text{C-F}}=289$ Hz), 66.1, 42.0, 41.9, 41.5.

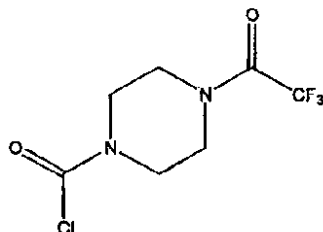
【1730】

ステップ 3 : 化合物 31 の調製

【1731】

10

【化 134】



【1732】

20

化合物 30 (1.0 g、4.6 mmol)、 CH_2Cl_2 (40 mL)、および飽和 NaHCO_3 (40 mL) を 250 mL フラスコに仕込んだ。反応混合物を 0°C で 15 分間激しく攪拌した。攪拌を中止し、層分離した。ホスゲンのトルエン 2.0 M 溶液 (9 mL、18 mmol) を反応混合物に加え、温度を 0°C に維持しながら 30 分間激しく攪拌した。層分離し、水相を CH_2Cl_2 (15 mL) で洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下に濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 に溶解し、真空下に濃縮すると、化合物 31 (1.04 g、92%) が白色固体として得られた。

【数 390】

MS(PI-FAB) 245, $(\text{M}+\text{H})^+$.

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.80-3.68 (m, 8H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 155.9 ($J_{\text{C-F}}=37$ Hz), 148.7 ($J_{\text{C-F}}=12$ Hz), 116.3 ($J_{\text{C-F}}=289$ Hz),

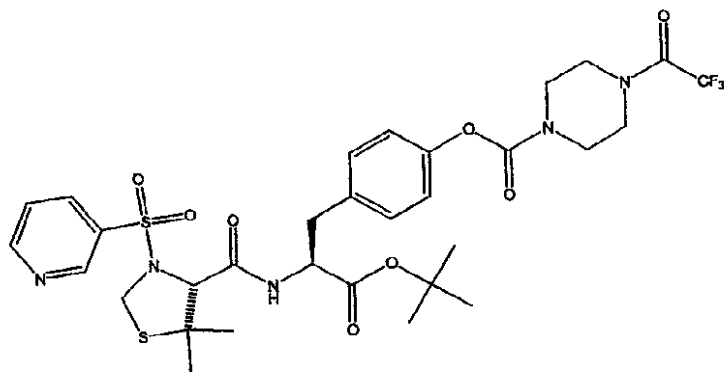
48.3, 47.8, 45.7, 45.3, 45.1, 42.9, 42.7.

【1733】

ステップ 4 : 化合物 32 の調製

【1734】

【化 1 3 5】



10

【1 7 3 5】

化合物 24 (5.97 g、0.011 mol)、DMAP (1.34 g、0.011 mol)、および CH_2Cl_2 (22 mL) を 25 mL フラスコに仕込んだ。トリエチルアミン (2.4 mL、0.017 mol) を、続いて化合物 31 (4.2 g、0.017 mol) を加えた。反応混合物を 20 時間加熱還流させた。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した。有機相を飽和 NaHCO_3 、 H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空下に濃縮すると、淡紅色発泡体 9.31 g (11.5%) が得られた。フラッシュクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサンから 75% 酢酸エチル/ヘキサンの濃度勾配) により粗製物を精製すると、化合物 32 (6.1 g、76%) が薄淡紅色発泡体として得られた。 $R_f = 0.14$ (1:1 ヘキサン: 酢酸エチル)。

20

【数 3 9 1】

MS(PI-FAB) 730, $(\text{M}+\text{H})^+$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.08-9.07 (m, 1H), 8.87-8.85 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.25-7.22 (d, 2H), 7.03-7.00 (d, 2H), 6.91-6.88 (d, 1H), 4.78-4.70 (q, 1H), 4.60-4.44 (dd, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.75-3.60 (m, 8H), 3.09-3.06 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H).

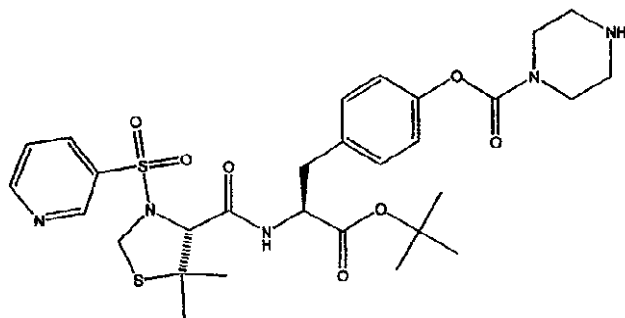
30

【1 7 3 6】

ステップ 5 : 化合物 33 の調製

【1 7 3 7】

【化 1 3 6】



40

【1 7 3 8】

MeOH (90 mL) に溶解した化合物 32 (6.11 g、8.4 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (5.79 g、42 mmol) の H_2O (10 mL) 溶液を加えた。反応物を室温で 15 分間攪拌し、次いで真空下に濃縮した。残渣を濾過し、等量の H_2O で洗

50

浄すると、化合物 33 (4.65 g、88%) が白色固体として得られた。R_f = 0.08 (5% MeOH / CH₂Cl₂)。

【数 392】

MS(PI-FAB) 634, (M+H) .

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.09-9.08 (m, 1H), 8.87-8.85 (m, 1H), 8.16-8.14 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.23-7.20 (d, 2H), 7.03-7.00 (d, 2H), 6.91-6.88 (d, 1H), 4.78-4.70 (q, 1H), 4.59-4.46 (dd, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.65-3.50 (m, 4H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.19 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ 170.1, 167.9, 154.5, 153.9, 150.7, 148.8, 136.0, 133.4, 133.2, 130.6, 124.1, 121.9, 83.0, 73.9, 55.0, 53.7, 50.7, 46.0, 45.7, 45.0, 37.9, 29.3, 28.0, 24.0.

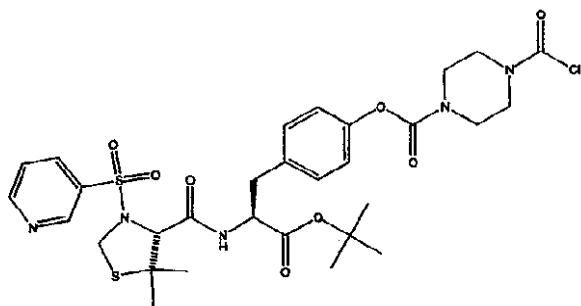
10

【1739】

ステップ 6 : 化合物 40 の調製

【1740】

【化 137】



20

【1741】

化合物 33 (2.5 g、3.9 mmol)、CH₂Cl₂ (40 mL)、および飽和 NaHCO₃ (40 mL) を 250 mL フラスコに仕込んだ。反応混合物を 0℃ で 15 分間激しく攪拌した。攪拌を中止し、層分離した。ホスゲンのトルエン 2.0 M 溶液 (7.9 mL、16 mmol) を反応混合物に素早く加え、温度を 0℃ に維持しながら 60 分間激しく攪拌した。層分離し、水相を CH₂Cl₂ (30 mL) で洗浄した。合わせた有機層を 0.2 N クエン酸、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下に濃縮すると、白色発泡体 2.76 g (100%) が得られた。100% 酢酸エチルで溶離する、シリカプラグを通して粗製物を精製すると、化合物 40 (2.15 g、78%) が白色発泡体として得られた。R_f = 0.43 (3:1 酢酸エチル:ヘキサン)。

30

【数 393】

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.09-9.08 (m, 1H), 8.87-8.85 (m, 1H), 8.16-8.14 (d, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.25-7.22 (d, 2H), 7.03-7.01 (d, 2H), 6.90-6.88 (d, 1H), 4.78-4.70 (q, 1H), 4.60-4.45 (dd, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.79-3.65 (m, 8H), 3.10-3.07 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

40

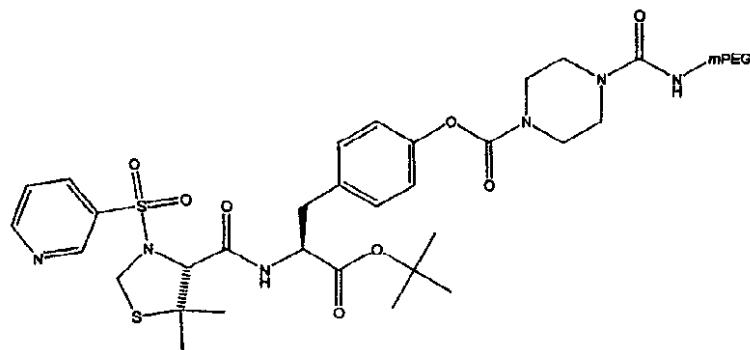
¹³C NMR (CDCl₃) δ 169.9, 167.9, 154.1, 153.6, 150.2, 148.5, 136.1, 133.8, 130.6, 124.2, 121.7, 82.9, 73.7, 54.8, 53.8, 50.6, 48.3, 45.8, 37.7, 29.2, 27.9, 23.9.

【1742】

ステップ 7 : 2 kDa の尿素で連結した mPEG 複合体 t-ブチルエステルの調製

【1743】

【化 1 3 8】



10

【1 7 4 4】

2 キロダルトンの m P E G - アミン (192 mg、0.09 mmol) および D M A P (11 mg、0.09 mmol) を CH_2Cl_2 (0.6 mL) に溶解した。トリエチルアミン (19.5 μL 、0.14 mmol) を、続いて化合物 40 (100 mg、0.14 mmol) を加えた。反応混合物を 20 時間加熱還流させた。反応物を真空下に濃縮し、残渣を MeOH (25 mL) に溶解した。2% 架橋ポリスチレンスルホン酸樹脂 (300 mg) を加え、反応容器を 2 時間かき混ぜた。次いで混合物を濾過し、真空下に濃縮すると、ベージュ色固体 182 mg (~50%) が得られ、これを HPLC 方法 B1 により精製すると、2 kDa の m P E G 複合体 t-ブチルエステル 50.7 mg が白色蠟状物として得られた。R_f = 0.12 (5% MeOH / CH_2Cl_2)。HPLC 方法 C1 により、複合体には化合物 33 または m P E G - アミンは残っておらず、99% を超える純度であることが同定された (保持時間 = 1.924)。

20

【数 3 9 4】

¹H NMR (CDCl_3) δ 8.21-8.18 (d, 1H), 7.23-7.21 (d, 2H), 7.03-7.00 (d, 2H), 6.91-6.88 (d, 1H), 4.76-4.73 (q, 1H), 4.60-4.46 (dd, 2H), 3.91-3.86 (m, 3H), 3.64 (bs, 184H), 3.37 (s, 3H), 3.09-3.06 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).

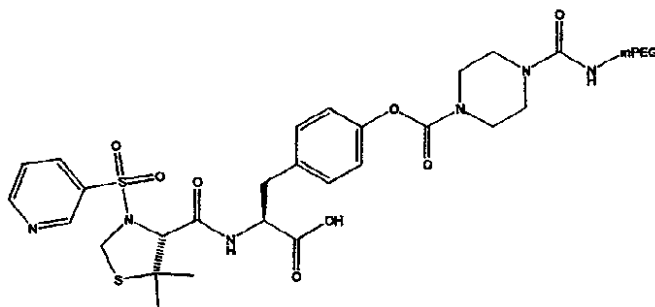
30

【1 7 4 5】

ステップ 8 : 2 kDa の尿素で連結した m P E G 複合体カルボン酸の調製

【1 7 4 6】

【化 1 3 9】



40

【1 7 4 7】

2 kDa の尿素で連結した m P E G 複合体 t-ブチルエステル (94 mg、0.04 mmol) をギ酸 (5 mL) に溶解し、40 °C で 48 時間加熱した。反応物を真空下に濃縮すると、ベージュ色ゲル 88 mg (100%) が得られ、これを HPLC 方法 A1 により精製すると、遊離カルボン酸 53.7 mg (~60%) が白色蠟状物として得られた。R

50

$f = 0.45$ (7/3 MeOH : H₂O + 0.1% TFA、C-18 逆相)。HPLC 方法 C1 は、複合体が 99% を超える純度であることを同定した (保持時間 = 2.188)

。

【数 395】

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.07 (bs, 1H), 8.86-8.85 (m, 1H), 8.23-8.20 (d, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.26-7.21 (d, 2H), 7.02-6.96 (m, 2H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.60-4.49 (dd, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.62 (bs, 184H), 3.37 (s, 3H), 3.15-3.13 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

【1748】

10

[実施例 554]

5 kDa の尿素で連結した mPEG 複合体カルボン酸の調製

5 kDa の尿素で連結した mPEG 複合体 t-ブチルエステルの、5 kDa の mPEG-アミンを用いて、上記 2 kDa の複合体と同様の方法で調製し、白色固体 476 mg (〜90%) が得られた。粗製物 (200 mg、0.04 mmol) を上記と同様の方法で脱保護化すると、ベージュ色ゴム 182 mg (100%) が得られた。HPLC 方法 B1 によりこれを精製すると、5 kDa の尿素で連結した mPEG 複合体カルボン酸 74.5 mg が白色粉体として得られた。 $R_f = 0.16$ (7/3 MeOH : H₂O + 0.1% TFA、C-18 逆相)。HPLC 方法 C1 は、複合体が 99% を超える純度であることを同定した (保持時間 = 2.260)。

20

【1749】

【数 396】

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.07 (bs, 1H), 8.86-8.85 (m, 1H), 8.17-8.15 (d, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.26-7.22 (d, 2H), 7.03-7.00 (d, 2H), 6.95-6.93 (d, 1H), 5.46 (bs, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.60-4.46 (dd, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.64 (bs, 490H), 3.37 (s, 3H), 3.16 (m, 3H), 1.22 (s, 6H).

【1750】

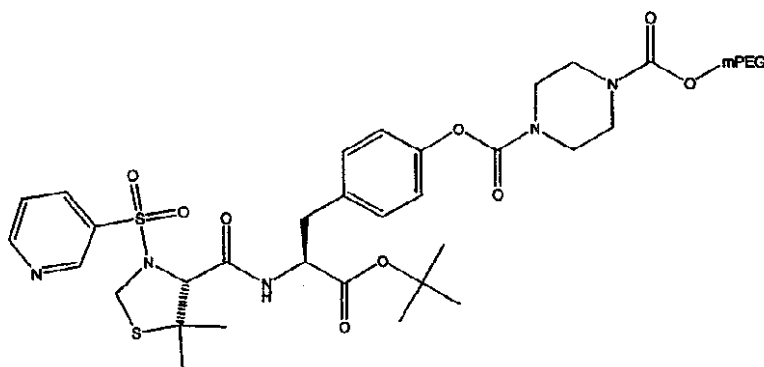
30

[実施例 555]

2 kDa のカルバメートで連結した mPEG 複合体 t-ブチルエステルの調製

【1751】

【化 140】



40

【1752】

カルバメートで連結した複合体を、国際公開特許第 92/16555 号から変更した方法を基礎に調製した。それゆえ、2 kDa の mPEG-アルコール (500 mg、0.25 mmol) をトルエンで共沸蒸留することにより乾燥させた。溶液を室温に冷却し、CH₂Cl₂ (5 mL) を加え、続いてホスゲンのトルエン 2.0 M 溶液 (0.38 mL、0.75

50

mmol)を加えた。反応物を室温で18時間攪拌し、次いで真空下に濃縮すると、2 kDaのmPEGクロロギ酸塩500mg(100%)が白色固体として得られた。化合物33(317mg、0.5mmol)のCH₂Cl₂(3mL)溶液を、CH₂Cl₂(2mL)に溶解した2 kDaのmPEGクロロギ酸塩(500mg、0.25mmol)に加えた。トリエチルアミン(35μL、0.25mmol)を加え、反応物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣をMeOH(10mL)に溶解した。2%架橋ポリスチレンスルホン酸樹脂(750mg)を加え、反応容器を2時間かき混ぜた。次いで混合物を濾過し、真空下に濃縮すると、2 kDaのカルバメートで連結したmPEG複合体t-ブチルエステル470mg(75%)が白色固体として得られた。HPLC方法C1は、96%を超える純度であることを同定した(保持時間=2.639)

10

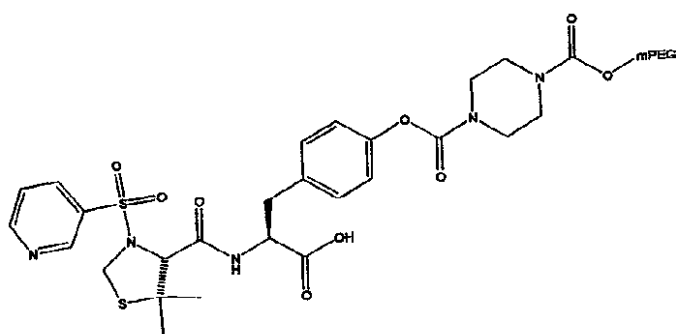
【1753】

[実施例556]

2 kDaのカルバメートで連結したmPEG複合体カルボン酸の調製

【1754】

【化141】



20

【1755】

粗製の2 kDaのカルバメートで連結したmPEG複合体t-ブチルエステル(250mg、0.1mmol)をギ酸(5mL)に溶解し、40℃で48時間加熱した。反応物を真空下に濃縮すると、2 kDaのカルバメートで連結したmPEG複合体カルボン酸280mg(100%)がベージュ色ゲルとして得られた。

30

【1756】

生物学の実施例

実施例A

VLA-4に対する候補化合物の結合を決定するためのin vitroアッセイ

in vitroアッセイを使用して、α₄β₁インテグリンに対する候補化合物の結合を評価した。このアッセイにおいて結合する化合物を使用して、従来のアッセイ(例えば、競合結合アッセイ)により生物学的サンプル中のVCAM-1レベルを評価できる。このアッセイは、約1nMまで低いIC₅₀値に対して感受性を有する。

40

【1757】

α₄β₁インテグリンの活性を、可溶性VCAM-1と、高レベルでα₄β₁インテグリンを発現するヒトT細胞系統であるジャーカット細胞(例えば、アメリカンタイプカルチャーコレクション番号TIB152、TIB153、およびCRL8163)との相互作用によって測定した。VCAM-1は、α₄β₁インテグリン依存的に細胞表面と相互作用する(Yednock et al., J. Bio. Chem., 1995, 270: 28740)。

【1758】

N末端にVCAM-1の7つの細胞外ドメイン、C末端にヒトIgG₁重鎖定常領域を含むキメラ融合タンパク質として、組換え可溶性VCAM-1を発現させた。Yednock(前出)により記載された方法で、VCAM-1融合タンパク質を作製および精製した。

50

【1759】

Yednock (前出) により記載された通りに、10%ウシ胎仔血清、ペニシリン、ストレプトマイシンおよびグルタミンを補充したRPMI 1640中で、ジャーカット細胞を増殖させた。ジャーカット細胞を、1.5mMの $MnCl_2$ および $5\mu g/mL$ の15/7抗体と共に、氷上で30分間インキュベートした。 Mn^{2+} は、リガンド結合を増大するために受容体を活性化した。15/7は、 $\alpha_4\beta_1$ インテグリンの活性化されたリガンドで占められたコンホメーションを認識するモノクローナル抗体であり、分子をこのコンホメーションにロックし、それによりVCAM-1/ $\alpha_4\beta_1$ インテグリン相互作用を安定化する。Yednock et al., 前出。15/7抗体に類似する抗体は、他の研究者により調製されており (Luque et al., 1996, J. Bio. Chem., 271: 11067)、このアッセイに使用することができる。 10

【1760】

次いで、細胞を、標準的な5段階希釈を使用して、 $66\mu g/mL$ から $0.01\mu g/mL$ までの範囲の種々の濃度で、候補化合物と共に室温で30分間インキュベートした。次いで、 $15\mu L$ の可溶性組換えVCAM-1融合タンパク質をジャーカット細胞に加え、氷上で30分間インキュベートした (Yednock et al., 前出)。次いで、細胞を2回洗浄し、PEと結合したヤギ $F(ab')_2$ 抗マウスIgG Fc (Immunotech, Westbrook, ME) 中に1:200で再懸濁し、暗所で、氷上で30分間インキュベートした。Yednock et al. (前出) で記載された通りに、細胞を2回洗浄し、標準的な蛍光活性化セルソーター (「FACS」) 分析を用いて分析した。 20

【1761】

約 $15\mu M$ よりも低い IC_{50} を有する化合物は、 $\alpha_4\beta_1$ に対する結合親和性を有する。

【1762】

このアッセイで試験すると、化合物 (またはエステル化合物に対応するカルボン酸類、すなわちプロドラッグ) は、 $15\mu M$ 以下の IC_{50} を有する。

【1763】

実施例B

ラットにおけるアジュバント誘発関節炎

アジュバント誘発関節炎 (「AIA」) は、関節リウマチ (RA) の研究に有用な動物モデルであり、ルイスラットの尾部の付け根に結核菌 (*M. tuberculosis*) を注射することにより誘発する。注射後10日目と15日目の間に、重度の進行性関節炎を発症する。 30

【1764】

通常、化合物は、ラットにおけるアジュバント誘発浮腫による後肢の腫れおよび骨損傷を変化させる能力について試験する。AIAによる後肢の腫れの抑制を定量するために、炎症の2相を定義した。(1) 一次的および二次的な注射した後肢の炎症、および(2) 二次的な注射していない後肢の炎症であって、通常注射した足に炎症を誘発してから約11日目に発症が始まる。後者のタイプの炎症の減少が免疫抑制活性の指標である。Chang, Arth. Rheum., 20, 1135-1141 (1977) 参照。 40

【1765】

AIAなどのRAの動物モデルを用いると、疾患の初期段階で含まれる細胞現象を研究することができる。マクロファージおよびリンパ球でのCD44発現は、アジュバント関節炎の初期発症の間に上方制御されるが、LFA-1発現は疾患の発症の後段で上方制御される。アジュバント関節炎の初期段階で、接着分子と内皮との間の相互作用を理解することにより、RAの処置に使用される方法で著しく進歩させることができた。

【1766】

実施例C

予防、半治療および治療処置のための抗 α_4 -インテグリン抗体

ネズミコラーゲン誘発関節炎 (CIA) モデルを使用して、予防的に、半治療的におよ 50

び治療的に、抗 $\alpha 4$ -インテグリン抗体の薬理的効果を試験した。予防用の動物では20日目に抗体の投薬を開始した。半治療用の動物では、マウスの集団の10%が臨床スコア1を有したときに投薬を開始した。CIAを有するマウスが臨床スコア1を有したときに、治療的投薬を開始した。CIAマウスの処置でより認められた結果を図1に示す。これらの結果は、 $\alpha 4$ -インテグリンの遮断が疾患の重症度を改善することを示し、 $\alpha 4$ -インテグリン(VLA-4およびLPAM-1)がCIAにおいて重要な役割を果たし、RAに対して妥当な目標を構成できることを示唆している。

【1767】

実施例D

CIA動物への抗 $\alpha 4$ 、抗 $\alpha 4\beta 7$ および抗VCAM-1抗体の効果

10

抗 $\alpha 4$ 、抗 $\alpha 4\beta 7$ および抗VCAM-1抗体で処置したマウスからの末梢血白血球(PBLs)を、抗体投薬の4、12および24時間後に採取した。循環血中の抗体を確認するために、ヤギの抗ラット抗体で細胞を着色させた。抗 $\alpha 4\beta 7$ および抗VCAM-1抗体は、ネズミのCIAモデルにおいて、疾患の重症度に対してわずかな効果しか有さなかった(図2)。対照的に、抗 $\alpha 4$ 抗体で処置したマウスでは、疾患の重症度が低下した。LPAM-1およびCAM-1ではなくVLA-4が、CIAでの細胞移動に関与することを、これらの結果は実証した。21日目での個々の臨床スコアを図3に示す。

【1768】

実施例E

CIA動物モデルにおけるin vivoでの式Pの化合物の効果

20

治療用のCIAモデルにおいて、式Pの化合物の効果を評価した。投薬後16時間の平均血中濃度が $1\mu\text{g}/\text{mL}$ であるにもかかわらず、疾患進行に効果がないことが実証された。

【1769】

ジャクソンラボラトリーから、6~8週齢の100DBA/1LacJ雄のマウスを得た。以下の通りに0日目にマウスを免疫した：完全フロイントアジュバント(CFA、Sigma)中の $100\mu\text{g}$ ウシII型コラーゲン(Chondrex)をマウスに注射した。21日目に、不完全フロイントアジュバント(IFA、Sigma)中の他の $100\mu\text{g}$ ウシII型コラーゲン(Chondrex)をマウスに注射した。動物が疾患にかかったときに化合物での処置を始めた(すなわち、100%治療)。

30

【1770】

【表12】

表12

群	n	基質	用量
1	15	未処理	-
2	15	151246、2%トウィーン/0.5% CMC	100 mg/kg 1日2回
3	15	2%トウィーン/0.5% CMC	5 ml/kg 1日2回
4	15	PS/2 (抗VLA-4)	80 $\mu\text{g}/100\mu\text{L}$ /マウス 2日毎
5	15	対照、Rag IgG2b	70 $\mu\text{g}/100\mu\text{L}$ /マウス 2日毎

40

【1771】

追加免疫後、マウスを毎日スコアした。マウスが症状を示したときに、処置群に割り当てた(治療プロトコル)。3週間投薬処置を続けた。抗体のクラスおよび対照群に対して、隔日投薬を行った。図4は、CIA動物への抗VLA-4抗体および式Pの化合物の効果を示す。

【1772】

実施例F

AIAラットにおける式WおよびYの化合物の効果

抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体処置は、AIAモデルにおいて、臨床的および組織学的スコアを著しく低下させることが示されている。1日2回 $30\text{mg}/\text{kg}$ での式Nの化合物は、

50

A I A 動物モデルにおいて臨床的および組織学的スコアを改善することが示された。それゆえ、C I Aで、式WおよびYの化合物を30 mg/kg、10 mg/kgおよび3 mg/kg量で分析した。式Pの化合物は、試験したすべての濃度で疾患を改善することが示された。投薬12時間後に、式Pの化合物濃度は、試験したすべての濃度で受容体飽和を超えたことが、PK結果により実証される。対照的に、3 mg/kgで投与した式Nの化合物は、疾患の重症度に対して効果がなかった。これらの結果と一致して、12時間後、この化合物は血液中に、受容体飽和以下で存在した。

【1773】

A I A 動物モデルは、12時間の投薬で鉱油中の結核菌0.1 mgを尾部の付け根に注射することにより、0日目に免疫したルイスラット（重量175～200 g）であった。有効性試験において、各群はラット6匹であった。肢の腫れおよび紅斑（誘発条件の指標）を毎日測定し、試験の最後に組織学的分析のため肢の基部を選択した。化合物測定のため、4および12時間目に血漿を採取した。図5は、試験した化合物それぞれに対して種々の用量で得られた結果を示す。

10

【1774】

【表 1 3】

表 1 3

群	群の説明	Ab/ビヒクル	経路	スケジュール	用量	用量容積
1	ビヒクル	生理食塩水、pH4.1	皮下注射	1日2回	値なし	5 mL/kg
2	式Nの化合物	生理食塩水、pH4.1	皮下注射	1日2回	30 mg/kg	5 mL/kg
3	式Nの化合物	生理食塩水、pH4.1	皮下注射	1日2回	20 mg/kg	5 mL/kg
4	式Nの化合物	生理食塩水、pH4.1	皮下注射	1日2回	3 mg/kg	5 mL/kg
5	ビヒクル2	2%トウイン80 + 0.5% CMC懸濁液	経口	1日2回	値なし	5 mL/kg
6	式Pの化合物	2%トウイン80 + 0.5% CMC懸濁液	経口	1日2回	30 mg/kg	5 mL/kg
7	式Pの化合物	2%トウイン80 + 0.5% CMC懸濁液	経口	1日2回	10 mg/kg	5 mL/kg
8	式Pの化合物	2%トウイン80 + 0.5% CMC懸濁液	経口	1日2回	3 mg/kg	5 mL/kg

実施例 G

C I A 動物モデルにおける化合物の評価

下記表 1 4 に示した方法に従い、ラット C I A モデルにおいて、抗 $\alpha - 4$ 抗体、および式 W および Y の化合物を試験した。

【 1 7 7 6 】

【表 1 4】

表 1 4

群	群の説明	AB/ビヒクル	経路	スケジュール	用量	用量容積
1	ネズミIgG1		静注	日 (10~12および13~15)	3 mg/kg	5 mL/kg
2	抗VLA-4Ab	Mu抗E. tenella	静注		3 mg/kg	5 mL/kg
3	ビヒクル1	GG5/3	皮下注射	1日2回	値なし	5 mL/kg
4	式Nの化合物	生理食塩水、pH 4.1	皮下注射	1日2回	30 mg/kg	5 mL/kg
5	式Nの化合物	生理食塩水、pH 4.1	皮下注射	1日2回	10 mg/kg	5 mL/kg
6	式Nの化合物	生理食塩水、pH 4.1	皮下注射	1日2回	3 mg/kg	5 mL/kg
7	ビヒクル2	2%トウイーン80 + 0.5% CMC懸濁液	経口	1日2回	値なし	5 mL/kg
8	式Pの化合物	2%トウイーン80 + 0.5% CMC懸濁液	経口	1日2回	30 mg/kg	5 mL/kg
9	式Pの化合物	2%トウイーン80 + 0.5% CMC懸濁液	経口	1日2回	10 mg/kg	5 mL/kg
10	式Pの化合物	2%トウイーン80 + 0.5% CMC懸濁液	経口	1日2回	3 mg/kg	5 mL/kg

抗 α -4抗体処置が疾患を改善することを結果は示した。しかしながら、式Nの化合物も式Yの化合物も、疾患の重症度に対して何ら効果を有しなかった。12時間後、式Pの化合物を投与した動物では、化合物の血中濃度は、すべての試験濃度で受容体の飽和以上であった。

【1778】

図6の結果は、化合物の結果を示す。有効性試験において、各群はラット8匹であった。肢の腫れおよび紅斑を毎日測定し、試験の最後に組織学的分析のため足根を採取した。化合物測定のため、最終投薬の12時間後（すなわち、トラフ濃度）でおよび4時間後に、ヘパリン処置した血漿を採取した（図6）。

【1779】

実施例H

CIA動物の予防処置

RAにおけるVLA-4の役割を試験するために、ネズミCIA（コラーゲン誘発関節炎）とラットAIA（アジュバント誘発関節炎）の2種のモデルを評価した。最初の検討では、両モデルにおける疾患進行に対する抗 α 4-インテグリン抗体の効果を評価した。

【1780】

CIAモデルにおいて抗 α 4-インテグリン抗体（PS/2）を用いて予防処置を行うと、臨床スコアが50%低下した（図7および下記表15参照）。この結果は、VLA-4経路がCIAにおいて役割を果たすことができることを強く示しているが、マウス/群が所望より大きい場合には、いくらかSDを補正した。8週齢のDBA/1LacJマウスを、CFA中のウシのコラーゲン（100 μ g/マウス）を用いて免疫し、IFAに21日目で再チャレンジする。

【1781】

【表15】

表15

群	説明	抗体	用量	n
1	疾患対照	なし	値なし	10
2	抗VLA-4mAb	PS/2 (IgG2b)	80 μ g/マウス、3回/週	10
3	ラットIg	ラット抗ヒトクレアチニン キナーゼ (IgG1)	80 μ g/マウス、3回/週	10
4	ビヒクル対照、PBS		100 μ g/マウス、3回/週	10

抗体処置を20日目で開始し、42日目で終了した。臨床評価：肢の腫れ。ここで、「n」は群中の動物数である。

【1782】

実施例I

抗 α 4-インテグリン抗体を用いるAIA動物の治療処置

AIAモデルにおける抗 α 4-インテグリン抗体（GG5/3）を用いる治療処置により、関節および組織学的スコアが著しく低下した（図8および9）。これらの結果は、このモデルにおいて、 α 4-インテグリンの遮断は、疾患の重症度、滑膜炎およびマンキンスコアを著しく減少させることを示している。イソタイプ抗体対照はこの実験に含まれなかった。

【1783】

ルイスラット（動物重量は約175から約200gである）を、鉱油中の結核菌0.1mgを尾部の付け根に注射することにより、0日目に免疫した。注射は以下の通りに行った。

【1784】

10

20

30

40

【表 1 6】

表 1 6

群	説明	抗体	用量	n
1	疾患対照	なし	値なし	5
2	抗VLA-4mAb	8、11、14および17日目に静注	3 mg/kg	5

Nは群中の動物数を示す。

【1 7 8 5】

肢の紅斑および腫れを測定することにより、臨床評価を行った。ヘマトキシリンエオジン染色法およびサフラニンOーファストグリーン染色法を用いて足根骨関節を染色することにより、組織学的評価を行った。 10

【1 7 8 6】

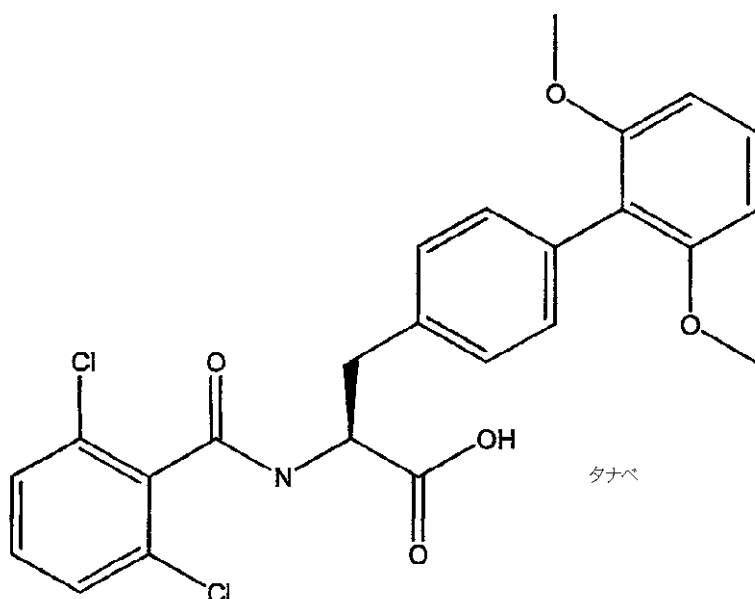
実施例 J

A I Aモデルにおける化合物の曝露、強度および特異性

比較例としてタナベの化合物を含み、陽性対照を形成する。本化合物は、E.Kudlacz et al., Pharmacol. Exp. Ther., 301 (2): 747-52 (2002)および下記に示されている。

【1 7 8 7】

【化 1 4 2】



タナベ

【1 7 8 8】

これらの研究の目的は、A I Aモデルにおいて、選択したV L A - 4小分子アンタゴニストの効果を評価することであった。曝露（式Mの化合物に対する式Nの化合物）、強度（例えば、式Nの化合物に対する式Pの化合物）、および／または特異性（例えば、式Nの化合物に対するタナベの化合物）に関して異なる特性を有する化合物を、疾患に対してのこれらの効果について評価した。 40

【1 7 8 9】

式VおよびWの化合物が、投与した用量で疾患を改善することを、結果は示している。

【1 7 9 0】

ルイスラット（動物重量は約175から約200 gである）を、鉱油中の結核菌0.1 mgを尾部の付け根に注射することにより、0日目に免疫した。臨床および組織学的評価のためには各群6匹のラット（「n」）、臨床評価および「組織分布」定量のためには各群3匹のラットとした。PKに関して最終投薬の12時間後（トラフ）および4時間後に血漿を採取した。下記表17に示した通りに動物に投与した。結果を図10に示す。

【1 7 9 1】

【表 1 7】

表 1 7

群	説明	Ab/ビヒクル	経路	スケジュール	用量	用量容積	有効性	曝露
1	マウスIgG1	Mu抗E. tenella GG5/3 生理食塩水、pH4.1 生理食塩水、pH4.1 10% EtOH: 90%とうもろこし油 10% EtOH: 90%とうもろこし油	静注	8、11、14日目	3 mg/kg	5 ml/kg	N=6	N/A
2	抗VLA-4Ab		静注	8、11、14日目	3 mg/kg	5 ml/kg	N=6	N/A
3	ビヒクル1		皮下注射	1日2回*	値なし	5 ml/kg	N=6	N/A
4	式Nの化合物		皮下注射	1日2回*	30 mg/kg	5 mg/kg	N=6	N=3
5	ビヒクル2		皮下注射	1日2回*	値なし	5 mg/kg	N=6	N=3
6	式Nの化合物		皮下注射	1日2回*	100 mg/kg	5 mg/kg	N=6	N=3

10

20

30

40

実施例 K

A I A モデルにおける化合物の強度および特異性

試験したすべての化合物は疾患スコアを改善させることを結果は示している。図 11 に結果を示す。式 W および Y の化合物は、これらの異なる強度にもかかわらず、疾患に均等に影響した。 $\alpha 4 \beta 1$ に対して優先的選択性を有する化合物は、 $\alpha 4 \beta 1$ と $\alpha 4 \beta 7$ とに均等に選択性を有する化合物よりも疾患を改善する。

【1793】

ルイスラット（動物の体重は約 175 から約 200 g である）を、鉱油中の結核菌 0.1 mg を尾部の付け根に注射することにより、0 日目に免疫した。各群 6 匹のラットを臨床および組織学的スコアのために評価した。PK に関して最終投薬の 4 時間後に血漿を採取した。

10

【1794】

【表 1 8】

表 1 8

群	説明	Ab/ビヒクル	経路	スケジュール	用量	用量容積	有効性
1	ビヒクル	生理食塩水、pH4.1	皮下注射	1日2回	値なし	5 mg/kg	N=6
2	式Nの化合物	生理食塩水、pH4.1	皮下注射	1日2回	30 mg/kg	5 mg/kg	N=6
3	ビヒクル2	20%トウモロコシ + 0.5% CMC懸濁液	経口	1日2回	値なし	5 mg/kg	N=6
4	式Pの化合物	20%トウモロコシ + 0.5% CMC懸濁液	経口	1日2回	30 mg/kg	5 mg/kg	N=6
5	ビヒクル3	NaOH/dH ₂ O	経口	1日2回	値なし	5 mg/kg	N=6
6	式Oの化合物	NaOH/dH ₂ O	経口	1日2回	100 mg/kg	5 mg/kg	N=6
7	タナベの化合物	NaOH/dH ₂ O	皮下注射	1日2回	30 mg/kg	5 mg/kg	N=6

10

20

30

40

本発明はこれら特定の実施形態に関連して記載してきたが、本発明の正しい趣旨や範囲を逸脱しないで、多くの改変を行ったり、等価体で置換されたりすることは、当業者に理解されるべきである。加えて、本発明の目的、趣旨および範囲に、特定の状況、物質、組成物、プロセス、プロセスステップまたはステップを適合させるために、多くの変更を行うことができる。かかるすべての変更は、本発明の範囲内にあることを目的としている。

【1796】

本明細書に挙げたすべての参照は、これらの全体をすべての目的に対して参照により本明細書に組み入れられる。

【図面の簡単な説明】

【1797】

【図1】 予防的投与（上部パネル）、半治療的投与（中央パネル）および治療的投与（下部パネル）での抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体の *in vivo* 効果を示すグラフである。

【図2】 C I Aモデルを使用する抗 $\alpha 4$ 抗体（上部パネル）、抗 $\alpha 4 \beta 7$ （L P A M - 1）抗体（中央パネル）および抗V A C M - 1抗体（下部パネル）の *in vivo* 効果を示すグラフである。

【図3】 半治療的投与でのC I Aモデルでの抗V L A - 4、抗V C A M - 2および抗L P A M - 1抗体の *in vivo* 効果を示すグラフである。

【図4】 治療的投与でC I Aモデルでの抗V L A - 4抗体の *in vivo* 効果（上部パネル）、治療的投与でC I Aモデルでの式Pの化合物の *in vivo* 効果（下部パネル）を示すグラフである。

【図5】 A I A動物モデルでの化合物の評価を示すグラフである。

【図6】 ラットC I Aモデルでの抗 $\alpha 4$ 抗体ならびに式WおよびYの化合物の比較効果を示すグラフである。

【図7】 C I A動物モデルでの抗 $\alpha 4$ 抗体（P S / 2）での予防的処置を示すグラフである。

【図8】 A I A動物モデルでの抗 $\alpha 4$ 抗体（G G 5 / 3）での治療的処置を示すグラフである。

【図9】 A I A動物モデルにおける抗 $\alpha 4$ 抗体（G G 5 / 3）での治療的処置を示すグラフである。

【図10】 A I A動物モデルでの小分子 $\alpha 4$ アンタゴニストでの治療的処置に関する用量レジメンの結果を示すグラフである。

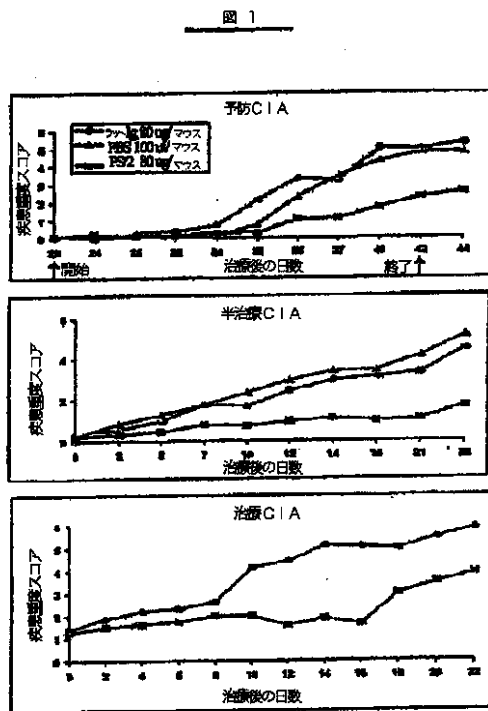
【図11】 A I A動物モデルにおける化合物の効力および特異性を示すグラフである。

10

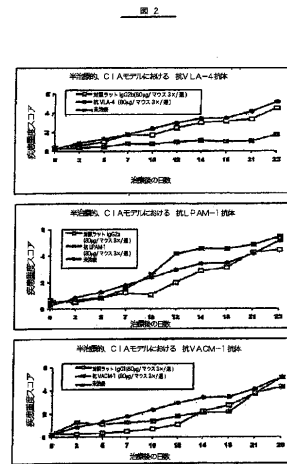
20

30

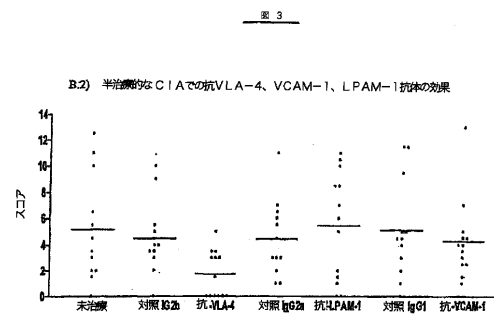
【図 1】



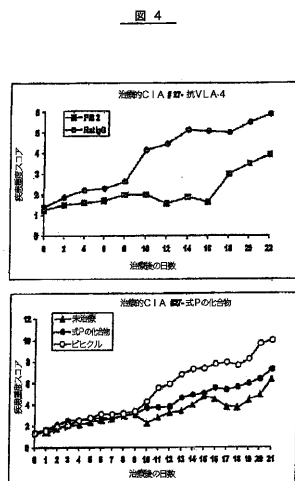
【図 2】



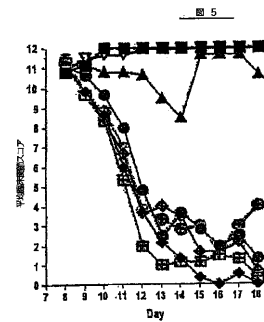
【図 3】



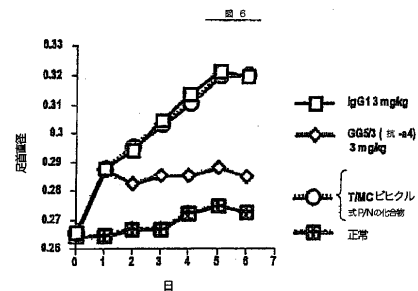
【図 4】



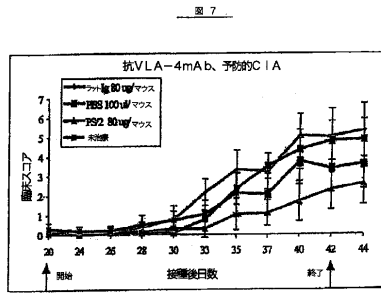
【図 5】



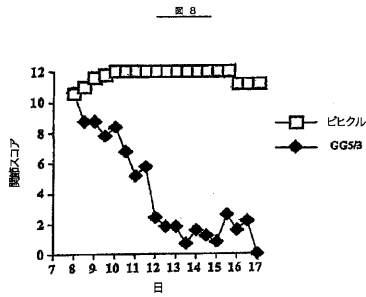
【図 6】



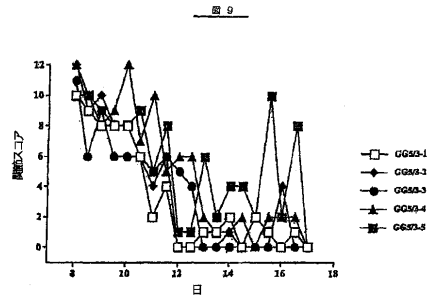
【図 7】



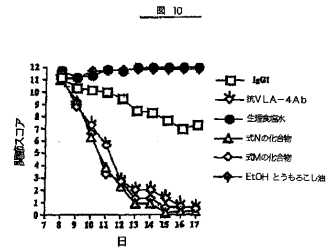
【図 8】



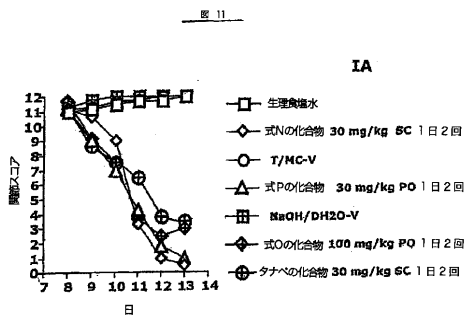
【図 9】



【図 10】



【図 11】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application

PCT/US04/20280

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/415, 31/425, 31/18, 31/16
 US CL : 514/ 403, 365, 601, 613

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 U.S. : 514/ 403, 365, 601, 613

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 REGISTRY, CAPLUS, PCTFULL, USPATFULL, USPAT2

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6489300 B1 (THORSETT et al.) 03 December 2002 (03.12.2002) abstract, col.3-92, claims 1-22.	1-123

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

☐ See patent family annex.

Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

"T"

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

"X"

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

"Y"

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

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 September 2005 (07.09.2005)

Date of mailing of the international search report

03 OCT 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
 Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Sreeni Padmanabhan

Telephone No. 571.272.1600

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	4 C 0 6 3
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 8 4
C 0 7 D 333/46 (2006.01)	C 0 7 D 333/46	4 C 0 8 6
C 0 7 D 279/10 (2006.01)	C 0 7 D 279/10	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/54 (2006.01)	A 6 1 K 31/54	4 H 0 4 5
C 0 7 D 275/06 (2006.01)	C 0 7 D 275/06	
A 6 1 K 31/428 (2006.01)	A 6 1 K 31/428	
C 0 7 D 213/71 (2006.01)	C 0 7 D 213/71	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 277/06 (2006.01)	C 0 7 D 277/06	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	
C 1 2 P 21/08 (2006.01)	C 1 2 P 21/08	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/00	A
C 0 7 C 311/19 (2006.01)	C 0 7 C 311/19	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100130409

弁理士 下山 治

(72)発明者 イェドノック, セオドア, エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 9 3 3, フォレスト クノールズ, アロヨ ロード 1 8 4, ピーオーボックス 8 3 1

(72)発明者 フリードマン, スティーブン, ビー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 1 0 5, サン フランシスコ, ビール ストリート 3 8 8, アpartment 1 6 0 6

(72)発明者 リバーバーグ, イヴァン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 7 0 5, バークレー, ヒルクレスト ロード 8 5

(72)発明者 プレイス, マイケル, エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 7, サニーヴェイル, ステラ コート 8 4 8

(72)発明者 コンラディ, アンドレイ, ダブリュー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 1 2 3, サン フランシスコ, セルバンテス 9 5 ナンバー 1 0 5

(72)発明者 ショップ, ジョージ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 0 8 0, サウス サン フランシスコ, クレアモント アヴェニュー 1 0 4

(72)発明者 メッサースミス, エリザベス

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 3 0, エル セリト, シー ビュー ドライブ 9 5 0

Fターム(参考) 4B024 AA01 BA44 CA02 HA01

4B064 AG26 AG27 CA10 CA20 CC24 DA05

4C033	AA10	AA20							
4C036	AA06	AA20							
4C055	AA01	BA01	CA02	CA47	CB17	DA01			
4C063	AA01	BB08	CC62	DD12	DD22	EE01			
4C084	AA02	BA01	BA08	BA14	BA23	MA02	NA14	ZA961	ZB151
4C086	AA01	BC82	GA06	GA10	MA02	NA14	ZA96	ZB15	
4H006	AA03	AB20							
4H045	AA11	AA20	AA30	CA41	DA75	DA76	EA20	FA72	FA74