

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5030781号  
(P5030781)

(45) 発行日 平成24年9月19日(2012.9.19)

(24) 登録日 平成24年7月6日(2012.7.6)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 C 311/08 (2006.01)	C O 7 C 311/08 C S P
C O 7 D 233/88 (2006.01)	C O 7 D 233/88
C O 7 D 405/12 (2006.01)	C O 7 D 405/12
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12
C O 7 D 257/06 (2006.01)	C O 7 D 257/06 Z
請求項の数 10 (全 59 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2007-534361 (P2007-534361)	(73) 特許権者	503080796
(86) (22) 出願日	平成18年8月31日 (2006.8.31)		木曾 良明
(86) 国際出願番号	PCT/JP2006/317178		大阪府茨木市稲葉町15-26
(87) 国際公開番号	W02007/029587	(74) 代理人	100068526
(87) 国際公開日	平成19年3月15日 (2007.3.15)		弁理士 田村 恭生
審査請求日	平成21年8月27日 (2009.8.27)	(74) 代理人	100100158
(31) 優先権主張番号	特願2005-256427 (P2005-256427)		弁理士 鮫島 睦
(32) 優先日	平成17年9月5日 (2005.9.5)	(74) 代理人	100126778
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		弁理士 品川 永敏
		(74) 代理人	100150500
			弁理士 森本 靖
		(74) 代理人	100156111
			弁理士 山中 伸一郎
最終頁に続く			

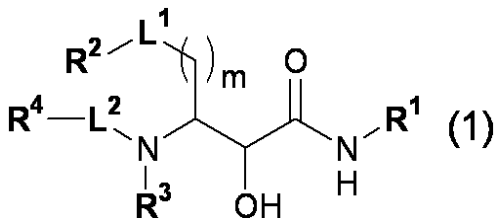
(54) 【発明の名称】 βセクレターゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

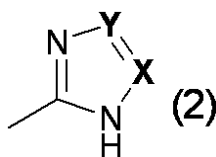
式(1)：

【化1】



[式中、R<sup>1</sup>は、式(2)：

【化2】



(式中、Xは、窒素原子又は式：C(R<sup>5</sup>)を表す。

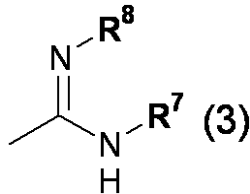
Yは、窒素原子又は式：C(R<sup>6</sup>)を表す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、置換もしくはは

無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和もしくは不飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、置換もしくは無置換のアルコシカルボニル基又は置換もしくは無置換のアミノ基を表すか、又は $R^5$ 及び $R^6$ は結合して、それらが結合する炭素原子と共に、置換もしくは無置換のシクロペンテン環、置換もしくは無置換のシクロヘキセン環、置換もしくは無置換のベンゼン環、又は置換もしくは無置換のピリジン環を形成してもよい。)

で表される基又は式(3)：

【化3】



(式中、 $R^7$ は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、又は式： $C(=O)R^9$ もしくは $C(=S)R^9$ で表される基を表してもよい(式中、 $R^9$ は、置換もしくは無置換のアルキル基を表す。))。

$R^8$ は、水素原子又は置換もしくは無置換のアルキル基を表すか、又は、 $R^7$ と $R^8$ は結合して、式： $-[C(R^{10})(R^{11})]_n-$ 、 $-C(=O)[C(R^{10})(R^{11})]_p-$ 、又は $-C(=S)[C(R^{10})(R^{11})]_p-$ で表される基を形成してもよい(式中、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ は、各々独立して、水素原子又は置換もしくは無置換のアルキル基を表し、 $n$ は2~4の整数を表し、 $p$ は1~3の整数を表す。 $n$ 又は $p$ が複数を表す場合、複数の $R^{10}$ 及び複数の $R^{11}$ は各々独立して、同一または異なる基を表してもよい。))。

で表される基を表す。

$m$ は1を表す。

$L^1$ は、単結合を表す。

$R^2$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、又は置換もしくは無置換のアリール基を表す。

$R^3$ は、水素原子、又は置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

$L^2$ は、 $-C(=O)-$ で表される基を表す。

$R^4$ は、水素原子、置換もしくは無置換の飽和もしくは不飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換のアリール基、又は置換もしくは無置換の芳香族複素環基を表す。]

で表される化合物、又はその薬学上許容される塩。

【請求項2】

$R^2$ が、置換もしくは無置換のアリール基を表し、

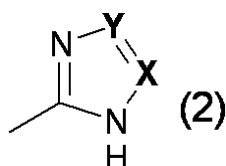
$L^2$ が、 $-C(=O)-$ で表される基を表し、

$R^4$ が、置換もしくは無置換の飽和もしくは不飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換のアリール基、又は置換もしくは無置換の芳香族複素環基を表す、請求項1に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩。

【請求項3】

$R^1$ が、式(2)：

【化4】



(式中、 $X$ 及び $Y$ は請求項1と同義である。)で表される基である、請求項1又は2に記

10

20

30

40

50

載の化合物、又はその薬学上許容される塩。

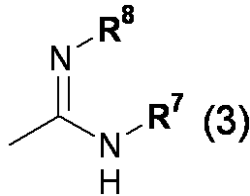
【請求項 4】

X が式：C ( R<sup>5</sup> ) を表し ( 式中、R<sup>5</sup> は請求項 1 と同義である。 )、Y が式：C ( R<sup>6</sup> ) を表す ( 式中、R<sup>6</sup> は請求項 1 と同義である。 )、請求項 3 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 5】

R<sup>1</sup> が、式 ( 3 ) :

【化 5】



10

( 式中、R<sup>7</sup> 及び R<sup>8</sup> は請求項 1 と同義である。 ) で表される基である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 6】

m が 1 を表し、L<sup>1</sup> が単結合を表し、R<sup>2</sup> が置換もしくは無置換のアリール基を表す、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩。

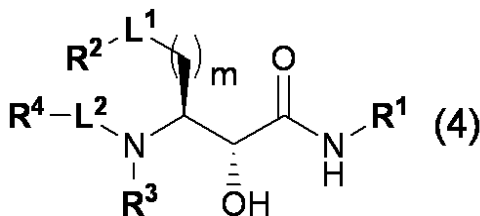
【請求項 7】

L<sup>2</sup> が式：- C ( = O ) - を表し、R<sup>4</sup> が置換もしくは無置換のアリール基を表す、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 8】

式 ( 1 ) で表される化合物が、式 ( 4 ) :

【化 6】



30

( 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、及び m は、請求項 1 と同義である。 ) で表される化合物である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩。

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する セクレターゼ阻害剤。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアルツハイマー病の治療薬又は予防薬。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒドロキシメチルカルボニル骨格を有する化合物又はそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有する セクレターゼの関与する病態に対する治療薬又は予防薬に関する。具体的には、アルツハイマー病の治療薬又は予防薬に関する。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD と略記) は、初老期以降に潜行性に発症し、緩徐に進行する痴呆を特徴とする神経変性疾患である。AD は進行性の痴呆を主症状とす

50

るが、病理学的特徴として、大脳皮質や海馬などに多数の老人斑(senile plaques)、神経原線維変化(neurofibrillary tangles; NFTと略記)が見られること、ニューロンの脱落による脳委縮が認められることが挙げられる。

老人斑はアミロイド ペプチド(amyloid peptide; A と略記) から成るアミロイド線維が細胞外に沈着したものを主成分とし、その出現はAD及び老化にきわめて特異的で、最も早期からみられる病理変化である。

このA は、アミロイド前駆体蛋白質(amyloid precursor protein; APPと略記) が2種類のプロテアーゼで切断されることにより産生される。APPは約700残基から成るタイプ I 型膜貫通蛋白質であり、その細胞外領域から膜貫通領域にかけてA が含まれる。APPからA の産生に参与するプロテアーゼはセクレターゼ (secretase) と呼ばれている。A

のアミノ末端を切断するものが セクレターゼ (secretase)、カルボキシル末端で切断するものが セクレターゼ (secretase)、さらにA 内部の16番目のLysのカルボキシル末端で切断するものが セクレターゼ (secretase) である。Amyloidogenic pathwayでは、APPが セクレターゼにより切断されて、分泌型APP (sAPP ) と -stubと呼ばれるカルボキシル末端断片を生じる。この断片を セクレターゼが切断し、A と -stubが産生される。

現在、ADの予防や治療の作用点としてセクレターゼを標的とする戦略は、ひとつの主流となっている。その中でも直接的な効果が期待できる セクレターゼと セクレターゼは特に注目を集めており、近年、精力的な阻害剤開発が進められている。 セクレターゼは、1999年に -site APP cleaving enzyme; BACE1(BACE、Asp 2、memapsin 2とも呼ぶ) であることがいくつかの研究室から次々と報告された。

BACE1がアスパラギン酸プロテアーゼであることから、レニンやHIVなどの同プロテアーゼ阻害剤研究において確立されている基質遷移状態概念に基づき、近年数種の セクレターゼ阻害剤が報告されている。Tangらは、 セクレターゼの基質切断部位にヒドロキシエチルカルボニル構造を導入した14残基ペプチドにIC<sub>50</sub>値30 nMの活性を見出した。(例えば、非特許文献1参照)。Ghoshらはヒドロキシエチレン構造を含む化合物を検索し、OM99-2が強い阻害活性(Ki = 1.6 nM) を有することを見出した(例えば、特許文献1、非特許文献2参照)。また、ヒドロキシエチルアミン誘導体のアミノ末端部分にベンゾイル構造を有する化合物が強い阻害活性を示すことも明らかになった(例えば、特許文献2、3参照)。一方、木曾らは、アミノ末端、及びカルボキシル末端に、カルボン酸、あるいはその等価体構造を有するヒドロキシメチルカルボキサミド構造を含む化合物に強い阻害活性を有することを見出した(例えば、特許文献4、非特許文献3、4参照)。

【特許文献1】国際公開第01/000665号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2004/043916号パンフレット

【特許文献3】国際公開第2004/080376号パンフレット

【特許文献4】国際公開第2004/076478号パンフレット

【非特許文献1】Nature, 402, 537-540(1999)

【非特許文献2】J. Am. Chem. Soc., 122, 3522-3523(2000)

【非特許文献3】Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 1527-1531(2004)

【非特許文献4】Bioorg. Med. Chem. Lett., 15, 211-215(2005)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の課題は、 セクレターゼが関与する病態全般、具体的にはADに対する治療薬又は予防薬を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

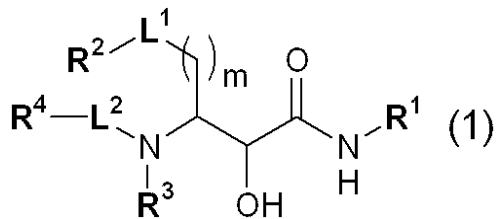
【0004】

本発明者らは、鋭意検討した結果、以下に示すヒドロキシメチルカルボニル骨格を有する化合物又はそれらの医薬として許容される塩が、優れた セクレターゼ阻害活性を有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

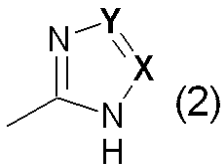
[ 1 ] 式 ( 1 ) :

【 0 0 0 5 】



[ 式中、R<sup>1</sup>は、式 ( 2 ) :

【 0 0 0 6 】



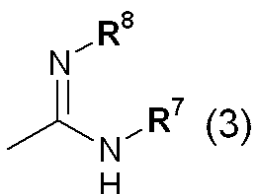
( 式中、Xは、窒素原子又は式 : C ( R<sup>5</sup> ) を表す。

Yは、窒素原子又は式 : C ( R<sup>6</sup> ) を表す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和もしくは不飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換の芳香族複素環基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基又は置換もしくは無置換のアミノ基を表すか、又はR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は結合して、それらが結合する炭素原子と共に、置換もしくは無置換のシクロペンテン環、置換もしくは無置換のシクロヘキセン環、置換もしくは無置換のベンゼン環、又は置換もしくは無置換のピリジン環を形成してもよい。 )

で表される基又は式 ( 3 ) :

【 0 0 0 7 】



( 式中、R<sup>7</sup>は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、又は式 : C ( = O ) R<sup>9</sup>もしくはC ( = S ) R<sup>9</sup>で表される基を表してもよい ( 式中、R<sup>9</sup>は、置換もしくは無置換のアルキル基を表す。 ) )。

R<sup>8</sup>は、水素原子又は置換もしくは無置換のアルキル基を表すか、又は、R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>は結合して、式 : - [ C ( R<sup>10</sup> ) ( R<sup>11</sup> ) ]<sub>n</sub>-、- C ( = O ) [ C ( R<sup>10</sup> ) ( R<sup>11</sup> ) ]<sub>p</sub>-、又は - C ( = S ) [ C ( R<sup>10</sup> ) ( R<sup>11</sup> ) ]<sub>p</sub>- で表される基を形成してもよい ( 式中、R<sup>10</sup>及びR<sup>11</sup>は、各々独立して、水素原子又は置換もしくは無置換のアルキル基を表し、nは2 ~ 4の整数を表し、pは1 ~ 3の整数を表す。n又はpが複数を表す場合、複数のR<sup>10</sup>及び複数のR<sup>11</sup>は各々独立して、同一または異なる基を表してもよい。 ) )。

で表される基を表す。

mは1 ~ 6の整数を表す。

L<sup>1</sup>は、単結合、酸素原子、又は硫黄原子を表す。

R<sup>2</sup>は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和もしくは不飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換のアリール基、又は置換もしくは無置換の

10

20

30

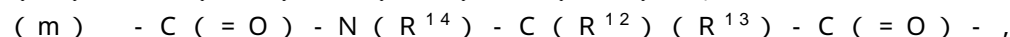
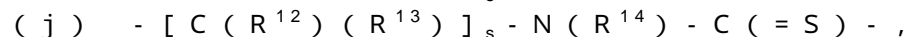
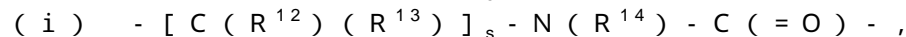
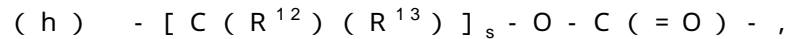
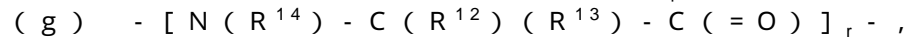
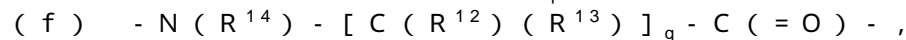
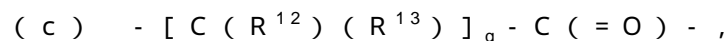
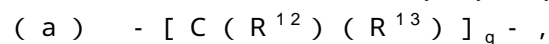
40

50

芳香族複素環基を表す。

$R^3$ は、水素原子、又は置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

$L^2$ は、単結合、又は以下の式 ( a ) ~ ( n ) :



( 式中、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、及び $R^{14}$ は、各々独立して、水素原子、又は置換もしくは無置換のアルキル基を表し、 $q$ は1~6の整数を表し、 $r$ は2又は3を表し、 $s$ は0~6の整数を表す。 $q$ 、 $r$ 、又は $s$ が複数を表す場合、複数の $R^{12}$ 、複数の $R^{13}$ 及び複数の $R^{14}$ は各々独立して、同一または異なる基を表しても良い。 )

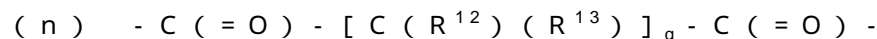
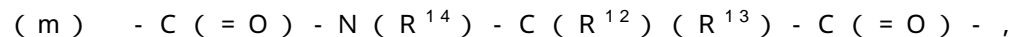
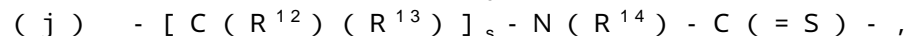
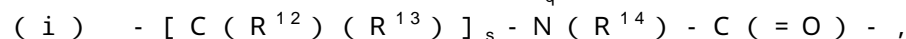
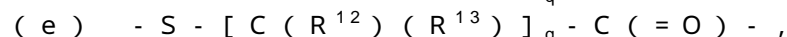
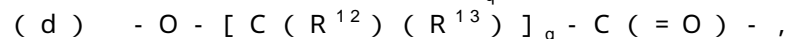
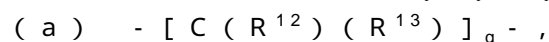
から選択される基を表す。

$R^4$ は、水素原子、置換もしくは無置換の飽和もしくは不飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換のアリール基、又は置換もしくは無置換の芳香族複素環基を表す。 ]

で表される化合物、又はその薬学上許容される塩 ;

[ 2 ]  $R^2$ が、水素原子、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、置換もしくは無置換の飽和もしくは不飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換のアリール基、又は置換もしくは無置換の芳香族複素環基を表し、

$L^2$ が、単結合、又は以下の式 ( a ) ~ ( e ) 及び ( i ) ~ ( n ) :



( 式中、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $q$ 、及び $s$ は [ 1 ] と同義である。 )

から選択される基を表し、

$R^4$ が、置換もしくは無置換の飽和もしくは不飽和の脂肪族複素環基、置換もしくは無置換のアリール基、又は置換もしくは無置換の芳香族複素環基を表す、 [ 1 ] に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩 ;

[ 3 ]  $R^1$ が、式 ( 2 ) :

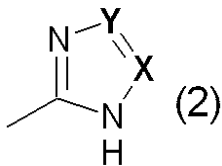
【 0 0 0 8 】

10

20

30

40

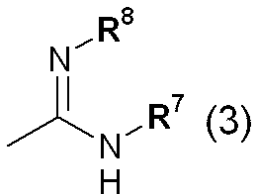


(式中、X及びYは[1]と同義である。)で表される基である、[1]又は[2]に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩；

[4] Xが式： $C(R^5)$ を表し(式中、 $R^5$ は[1]と同義である。)、Yが式： $C(R^6)$ を表す(式中、 $R^6$ は[1]と同義である。)、[3]に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩；

[5]  $R^1$ が、式(3)：

【0009】



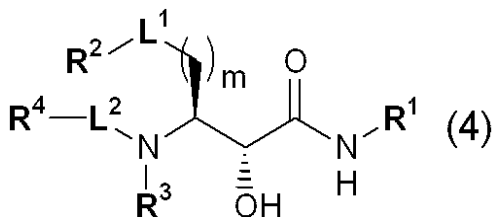
(式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は[1]と同義である。)で表される基である、[1]又は[2]に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩；

[6] mが1を表し、 $L^1$ が単結合を表し、 $R^2$ が置換もしくは無置換のアリール基を表す、[1]～[5]のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩；

[7]  $L^2$ が式： $-C(=O)-$ を表し、 $R^4$ が置換もしくは無置換のアリール基を表す、[1]～[6]のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩；

[8] 式(1)で表される化合物が、式(4)：

【0010】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及びmは、[1]と同義である。)で表される化合物である、[1]～[7]のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩；

[9] [1]～[8]のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する セクレターゼ阻害剤；

[10] [1]～[8]のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアルツハイマー病の治療薬又は予防薬；

に関する。

【発明の効果】

【0011】

本発明化合物は、優れた セクレターゼ阻害活性を有することが判明した。従って、本発明によりADの新たな治療薬又は予防薬の提供が可能となった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

以下に、本発明をさらに具体的に説明する。

本発明における各々の基の説明は、特に指示した場合を除き、その基が他の基の一部分である場合にも該当する。

尚、本明細書における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はなく、1または複数

10

20

30

40

50

である。

本明細書において、「アルキル基」とは、直鎖もしくは分枝の炭素原子数 1 ~ 10 のアルキル基を示し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、又はデシル基等を挙げることができる。中でも好ましくは、炭素原子数 1 ~ 6 のアルキル基を挙げることができる。

「アルケニル基」とは、直鎖もしくは分枝の炭素原子数 2 ~ 6 のアルケニル基を示し、具体的には、ビニル基、1-プロペニル基、アリル基(2-プロペニル基)、イソプロペニル基(1-メチルビニル基)、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチルアリル基、1-エチルビニル基、1-ペンテニル基、又は1-ヘキセニル基等を挙げることができる。中でも好ましくは、炭素原子数 2 ~ 4 のアルケニル基を挙げることができる。

「アルキニル基」とは、直鎖もしくは分枝の炭素原子数 2 ~ 6 のアルキニル基を示し、具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-ペンチニル基、又は1-ヘキシニル基等を挙げることができる。中でも好ましくは、炭素原子数 2 ~ 4 のアルキニル基を挙げることができる。

#### 【0013】

「シクロアルキル基」とは、3 ~ 8 員の飽和のシクロアルキル基を示し、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、又はシクロオクチル基を挙げることができる。中でも好ましくは、4 ~ 6 員の飽和のシクロアルキル基を挙げることができる。

「シクロアルケニル基」とは、4 ~ 8 員のシクロアルケニル基を示し、具体的には、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、又はシクロオクテニル基を挙げることができ、結合位置は特に限定されない。中でも好ましくは、4 ~ 6 員のシクロアルケニル基を挙げることができる。

「飽和の脂肪族複素環基」とは、0 ~ 3 個の窒素原子、0 ~ 2 個の酸素原子及び 0 ~ 2 個の硫黄原子から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、4 ~ 8 員の飽和脂肪族複素環基を示し、結合位置は化学的に安定であれば特に限定されない。具体的には、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、アゼパニル基、アゾカニル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、モルホリノ基、チオモルホリニル基、チオモルホリノ基、1,4-ジオキサニル基又はチアゾリジニル基等を挙げることができる。

「不飽和の脂肪族複素環基」とは、0 ~ 3 個の窒素原子、0 ~ 2 個の酸素原子及び 0 ~ 2 個の硫黄原子から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、1 もしくは 2 の二重結合を含む 5 ~ 8 員の不飽和脂肪族複素環基を示し、結合位置は化学的に安定であれば特に限定されない。具体的には、2-ピロリニル基、3-ピロリニル基、2-イミダゾリニル基、3-イミダゾリニル基、2-ピラゾリニル基、又は 3-ピラゾリニル基等を挙げることができる。

「アリール基」とは、炭素原子数 6 ~ 10 のアリール基を表し、具体的には、フェニル基、1-ナフチル基、又は 2-ナフチル基等を挙げることができる。

「芳香族複素環基」とは、ヘテロアリール基とも呼ばれるが、0 ~ 4 個の窒素原子、0 ~ 2 個の酸素原子及び 0 ~ 2 個の硫黄原子から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、単環の 5 もしくは 6 員の芳香族複素環基又は二環の 9 もしくは 10 員の芳香族複素環基を表し、結合位置は化学的に安定であれば特に限定されない。具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、又はイミダゾピリジニル基等を挙げることができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 4 】

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を挙げることができる。

「アルコキシ基」とは、直鎖状もしくは分枝状の炭素原子数 1 ~ 10 のアルコキシ基を表し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、オクチルオキシ基、ノニルオキシ基、またはデシルオキシ基等を挙げることができる。中でも好ましくは、炭素原子数 1 ~ 6 のアルコキシ基を挙げることができる。

10

「アルカノイル基」とは、アシル基またはアルキルカルボニル基とも呼ばれるが、直鎖状もしくは分枝状の炭素原子数 1 ~ 10 のアルカノイル基を表し、具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、ノナノイル基、またはデカノイル基等を挙げることができる。中でも好ましくは、炭素原子数 1 ~ 6 のアルカノイル基を挙げることができる。

「アルカノイルオキシ基」とは、直鎖状もしくは分枝状の炭素原子数 1 ~ 10 のアルカノイルオキシ基を表し、具体的には、具体的には、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、ヘプタノイルオキシ基、オクタノイルオキシ基、ノナノイルオキシ基、またはデカノイルオキシ基等を挙げることができる。中でも好ましくは、炭素原子数 1 ~ 6 のアルカノイルオキシ基を挙げることができる。

20

「アルコキシカルボニル基」とは、直鎖状もしくは分枝状の炭素原子数 2 ~ 11 のアルコキシカルボニル基を表し、具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、1-メチルブトキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、ノニルオキシカルボニル基、またはデシルオキシカルボニル基等を挙げることができる。中でも好ましくは、炭素原子数 2 ~ 6 のアルコキシカルボニル基を挙げることができる。

30

「アルキルチオ基」とは、直鎖状もしくは分枝状の炭素原子数 1 ~ 10 のアルキルチオ基を表し、具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、1-メチルブチルチオ基、ヘキシルチオ基、ヘプチルチオ基、オクチルチオ基、ノニルチオ基、またはデシルチオ基を挙げることができる。中でも好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルキルチオ基を挙げることができる。

40

「アルキルスルフィニル基」とは、直鎖状もしくは分枝状の炭素原子数 1 ~ 10 のアルキルスルフィニル基を表し、具体的には、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、*sec*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、イソペンチルスルフィニル基、ネオペンチルスルフィニル基、*tert*-ペンチルスルフィニル基、1-メチルブチルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基、ヘプチルスルフィニル基、オクチルスルフィニル基、ノニルスルフィニル基、またはデシルスルフィニル基を挙げることができる。中でも好ましくは炭素数 1 ~ 6 のアルキルスルフィニル基を挙げることができる。

「アルキルスルホニル基」とは、直鎖状もしくは分枝状の炭素原子数 1 ~ 10 のアルキ

50

ルスルホニル基を表し、具体的には、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ネオペンチルスルホニル基、*tert*-ペンチルスルホニル基、1-メチルブチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、ヘプチルスルホニル基、オクチルスルホニル基、ノニルスルホニル基、またはデシルスルホニル基を挙げることができる。中でも好ましくは炭素数1~6のアルキルスルホニル基を挙げることができる。

「アロイル基」とは、アリールカルボニル基とも呼ばれるが、炭素原子数6~10のアリール基が結合したカルボニル基を表し、具体的には、ベンゾイル基、1-ナフトイル基、または2-ナフトイル基等を挙げることができる。

「アリールスルホニル基」及び「アリーロキシ基」におけるアリール部分は前記アリール基と同義である。

「ヘテロアリールカルボニル基」及び「ヘテロアリールスルホニル基」におけるヘテロアリール部分は前記芳香族複素環基と同様である。

#### 【0015】

「アルキル基」、「アルケニル基」、又は「アルキニル基」が置換されている場合の置換基としては、以下の(i)~(v)の群から選択され、同一もしくは異なる置換基が1~3個置換していてもよい：

(i) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基；

(ii) 同一もしくは異なる1又は2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1又は2個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1又は2個のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基；

(iii) アルコキシ基、アルカノイル基、アルカノイルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、同一もしくは異なる1又は2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、及び置換されてもよいアリール基から選択される置換基で置換されていてもよく、当該アリール基の置換基としてハロゲン原子、アルキル基、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。〕；

(iv) シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和又は不飽和の脂肪族複素環基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、同一もしくは異なる1又は2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキル基、及び置換されてもよいアリール基から選択される置換基で置換されていてもよく、当該アルキル基の置換基としてはハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基が挙げられ、当該アリール基の置換基としてハロゲン原子、アルキル基、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。〕；

(v) アリール基、芳香族複素環基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、同一もしくは異なる1又は2個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキル基、及び置換されてもよいアリール基から選択される置換基で置換されていてもよく、当該アルキル基の置換基としてはハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基が挙げられ、当該アリール基の置換基としてハロゲン原子、アルキル基、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基が挙げられる。〕。

#### 【0016】

「シクロアルキル基」、「シクロアルケニル基」、又は「飽和もしくは不飽和の脂肪族複素環基」が置換されている場合の置換基としては、以下の(vi)~(x)の群から選択され、同一もしくは異なる置換基が1~3個置換していてもよい：

10

20

30

40

50

(vi) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、オキシ基、チオキシ基；

(vii) (1) 同一もしくは異なる 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよいアミノ基

〔当該置換基としては、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリアルカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいアリアルスルホニル基、又は置換されてもよいヘテロアリアルスルホニル基が挙げられる。置換されてもよいアルキル基、アルカノイル基、及びアルキルスルホニル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基、アリアル基、芳香族複素環基が挙げられ、置換されてもよいアロイル基、ヘテロアリアルカルボニル基、アリアルスルホニル基、及びヘテロアリアルスルホニル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基、アルキル基が挙げられる。〕；

10

(vii) (2) 同一もしくは異なる 1 又は 2 個のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる 1 又は 2 個のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基；

(viii) アルキル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルカノイルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基、置換されていてもよいアリアル基及び同一もしくは異なる 1 又は 2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基から選択される置換基で置換されていてもよく、当該アリアル基の置換基としてハロゲン原子、アルキル基、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基が挙げられる。〕；

20

(ix) シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和又は不飽和の脂肪族複素環基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、同一もしくは異なる 1 又は 2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキル基、及び置換されてもよいアリアル基から選択される置換基で置換されていてもよく、当該アルキル基の置換基としてはハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基が挙げられ、当該アリアル基の置換基としてハロゲン原子、アルキル基、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基が挙げられる。〕；

(x) アリアル基、芳香族複素環基、アリアルオキシ基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、同一もしくは異なる 1 又は 2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキル基、及び置換されてもよいアリアル基から選択される置換基で置換されていてもよく、当該アルキル基の置換基としてはハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基が挙げられ、当該アリアル基の置換基としてハロゲン原子、アルキル基、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基が挙げられる。〕。

30

【 0 0 1 7 】

「アリアル基」又は「芳香族複素環基」が置換されている場合の置換基としては、以下の (xi) ~ (xvi) の群から選択され、同一もしくは異なる置換基が 1 ~ 5 個置換していてもよい；

(xi) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基；

40

(xii) 同一もしくは異なる 1 又は 2 個の置換基で置換されてもよいアミノ基

〔当該置換基としては、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアリアル基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリアルカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいアリアルスルホニル基、又は置換されてもよいヘテロアリアルスルホニル基が挙げられる。置換されてもよいアルキル基、アルカノイル基、及びアルキルスルホニル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基、アリアル基、芳香族複素環基が挙げられ、置換されてもよいアリアル基、アロイル基、ヘテロアリアルカルボニル基、アリアルスルホニル基、及びヘテロアリアルスルホニル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基、アルキル基が挙げられる。〕；

50

(xiii) 同一もしくは異なる 1 又は 2 個の置換されてもよいアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる 1 又は 2 個の置換されてもよいアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基

〔これらの基における、置換されてもよいアルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基、アリール基、芳香族複素環基（前記アリール基もしくは芳香族複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、又はアルコキシ基で置換されてもよい）が挙げられる。〕；

(xiv) アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルカノイルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基、アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基、同一もしくは異なる 1 又は 2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、及びアリール基（当該アリール基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、又はアルコキシ基で置換されてもよい）から選択される置換基で置換されていてもよい。〕；

(xv) シクロアルキル基、シクロアルケニル基、飽和又は不飽和の脂肪族複素環基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、オキソ基、チオキソ基、同一もしくは異なる 1 又は 2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキル基、及び置換されてもよいアリール基から選択される置換基で置換されていてもよく、当該アルキル基の置換基としてはハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基が挙げられ、当該アリール基の置換基としてハロゲン原子、アルキル基、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基が挙げられる。〕；

(xvi) アリール基、芳香族複素環基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、同一もしくは異なる 1 又は 2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、置換されてもよいアルキル基、及び置換されてもよいアリール基から選択される置換基で置換されていてもよく、当該アルキル基の置換基としてはハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基が挙げられ、当該アリール基の置換基としてハロゲン原子、アルキル基、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基が挙げられる。〕。

#### 【0018】

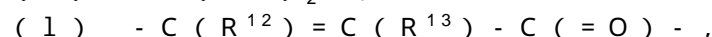
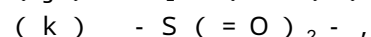
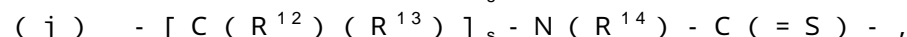
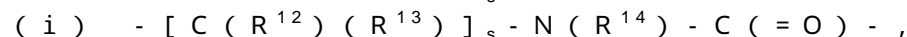
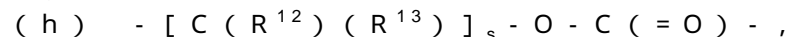
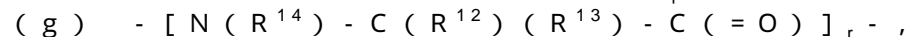
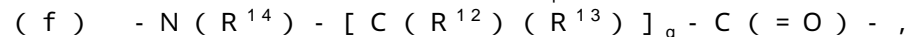
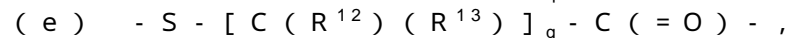
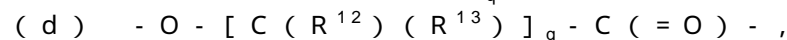
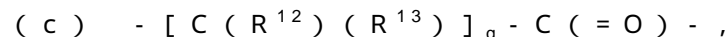
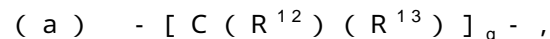
$R^5$  及び  $R^6$  における「アミノ基」が置換されている場合の置換基としては、以下の (xvii) から選択され、同一もしくは異なる置換基が 1 ~ 2 個置換していてもよい：

(xvii) アルキル基、アルカノイル基、アルキルスルホニル基

〔これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、及びアルコキシ基から選択される置換基で置換されていてもよい。〕；

#### 【0019】

$L^2$  が以下の式 (a) ~ (n)：



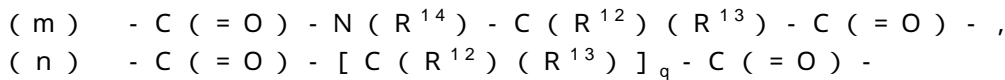
10

20

30

40

50

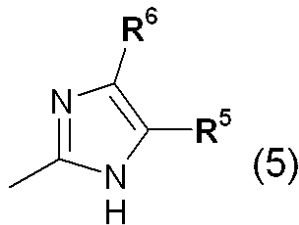


で表される基である場合とは、式(a)~(n)の左側に $R^4$ が、右側に窒素原子が結合していることを表す。他の定義においても、2価の基がいずれの向きに結合するかによって異なる化合物となるときは、別に指示のない限り、構造式に表される通りの向きに結合していることを意味する。q、r、又はsが複数を表す場合、複数の $R^{12}$ 、複数の $R^{13}$ 及び複数の $R^{14}$ は各々独立して、同一または異なる基を表しても良い。式(1)の二重結合の幾何異性については、シス体、トランス体、及びそれらの混合物が含まれる。

【0020】

式(2)において、Xとしては、式： $C(R^5)$ が好ましく、Yとしては、式： $C(R^6)$ が好ましい。すなわち、式(5)：

【0021】

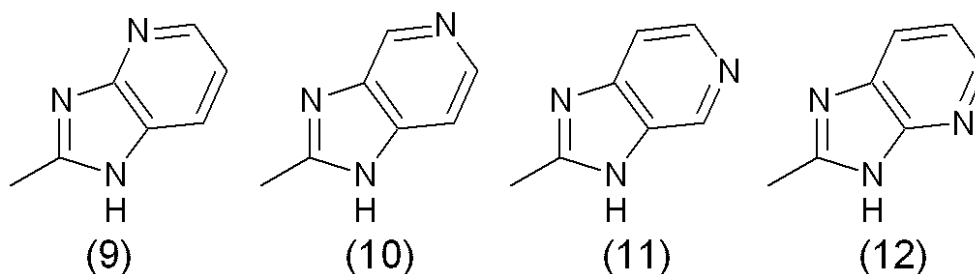
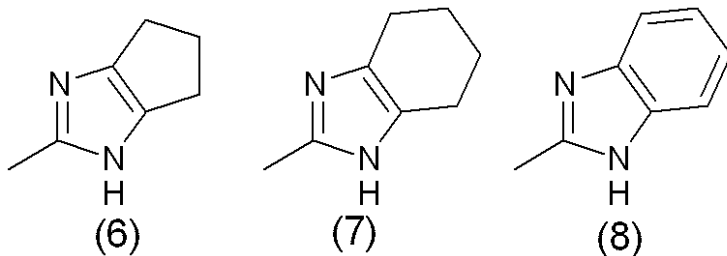


(式中、 $R^5$ 及び $R^6$ は、前記と同義である。)

が好ましい。式(5)において、 $R^5$ 及び $R^6$ は、各々独立して、水素原子、又は置換もしくはは無置換のアルキル基が好ましい。

式(2)及び式(5)において、 $R^5$ と $R^6$ が結合して、それらが結合する炭素原子と共に、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、ベンゼン環、又はピリジン環を形成しても良いが、具体的には、式(6)~式(12)：

【0022】



が挙げられる。上記式(6)~式(12)で表される基における環上の炭素原子は置換されていてもよく、当該置換基は、以下の(xvii)~(xx)の群から選択され、同一もしくは異なる置換基が1~4個置換していてもよい：

(xvii) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基；

(xviii) 同一もしくは異なる1又は2個の置換基で置換されてもよいアミノ基

〔当該置換基としては、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルカノイル基、置換されてもよいアロイル基、置換されてもよいヘテロアリールカルボニル基、置換されてもよいアルキルスルホニル基、置換されてもよいアリールスルホニル基、又は置換さ

10

20

30

40

50

れてもよいヘテロアリアルスルホニル基が挙げられる。置換されてもよいアルキル基、アルカノイル基、及びアルキルスルホニル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基、アリール基、芳香族複素環基が挙げられ、置換されてもよいアロイル基、ヘテロアリアルカルボニル基、アリールスルホニル基、及びヘテロアリアルスルホニル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基が挙げられる。】；

(xiv) 同一もしくは異なる 1 又は 2 個の置換されてもよいアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる 1 又は 2 個の置換されてもよいアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基

【これらの基における、置換されてもよいアルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基、アリール基、芳香族複素環基が挙げられる。】

10

(xx) アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルカノイル基、アルカノイルオキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基

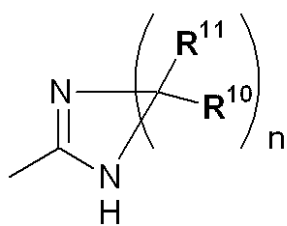
【これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基、アルキル基で置換されていてもよいシクロアルキル基、同一もしくは異なる 1 又は 2 個のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、及びアリール基から選択される置換基で置換されていてもよい。】。

【0023】

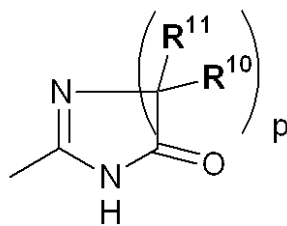
20

式(3)において、 $R^7$ と $R^8$ が結合して、式： $-[C(R^{10})(R^{11})]_n-$ 、 $-C(=O)[C(R^{10})(R^{11})]_p-$ 、又は $-C(=S)[C(R^{10})(R^{11})]_p-$ で表される基を形成している場合、具体的には、式(3)は、式(13)~式(15)のいずれか：

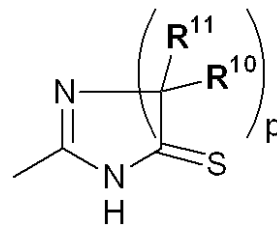
【0024】



(13)



(14)



(15)

30

(式中、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $n$ 及び $p$ は、前記と同義である。)

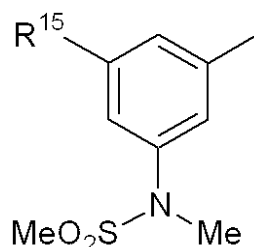
を表す。 $n$ 又は $p$ が複数を表す場合、複数の $R^{10}$ 及び複数の $R^{11}$ は各々独立して、同一または異なる基を表しても良い。

式(1)において、 $R^4$ としては好ましくは、置換のアリール基が挙げられ、該アリール基の置換基としては、前記のものが挙げられる。前記アリール基が置換されている場合、1~5、好ましくは1~3、更に好ましくは1もしくは2の同一又は異なる置換基で置換されていてもよい。

40

式(1)で表わされる化合物の具体的な態様として、 $L^2$ がカルボニル( $C=O$ )を表わし、 $R^4$ が以下の式(16)：

【0025】



(16)

50

(式中、 $R^{15}$ は、前記の置換アリール基における置換基を表わす。) を表わす化合物を挙げることができる。

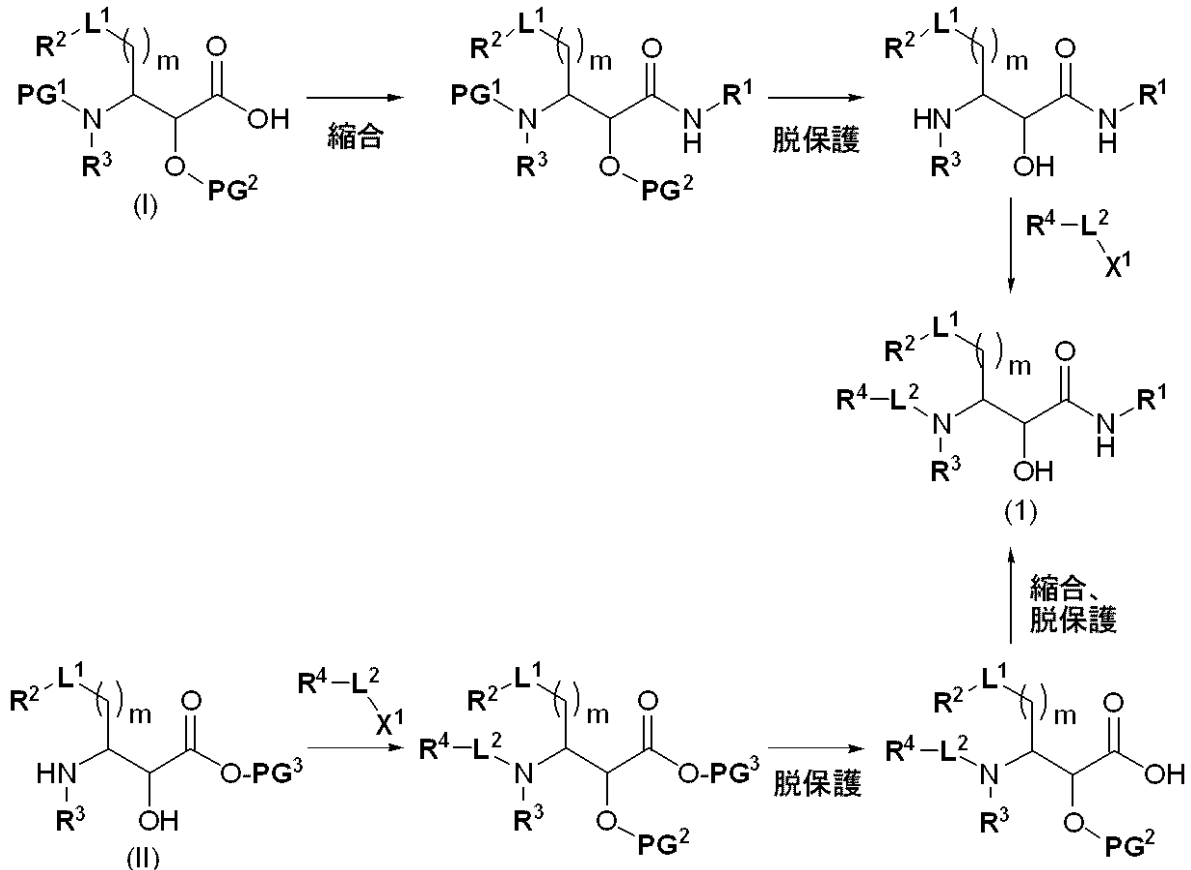
【0026】

式(1)で表される本発明化合物は、市販もしくは公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより製造できる中間体を用い、以下に示す反応式で製造することができる。

式(1)で表される本発明化合物の中、 $L^2$ が式(b)~(g)で表される化合物については、例えば反応式1に示す方法により製造することができる。

〔反応式1〕

【0027】



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、及び $m$ は、前記と同義である。 $X^1$ は脱離基又は水酸基を表す。 $PG^1$ は、アミノ基の保護基を表し、 $PG^2$ は、水酸基の保護基を表し、 $PG^3$ は、カルボキシル基の保護基を表す。〕

【0028】

反応式1において、 $L^2$ が式(b)~(g)で示される化合物のアミド結合の合成においては、ペプチド化学において通常用いられている方法、例えば、「ザ ペプチド(The Peptides)」第1巻 [Schroder and Luhe著, Academic Press, New York, U.S.A.(1966年) 40]、「ペプチド合成の基礎と実験」[泉屋信夫ら 著 丸善(株)(1985年)]等に記載されている方法によって製造することが可能であり、具体的には、アジド法、酸クロライド法、酸無水物法、カルボジイミド法、カルボジイミド-アクティブ法、活性エステル法、カルボニルイミダゾール法、酸化還元法、酵素法、ウッドワード試薬Kを用いる方法を例示することができる。この縮合反応は、通常溶媒中で行われる。当該溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、水、メタノール等、又はこれらの混合物を挙げることができる。また、当該縮合反応の反応温度は、通常の場合と同様に、-30~50 の範囲で行うことができる。また、 $L^2$ が式(h)~(k)で示される化合物においても、それぞれ対応するクロロフォ 50

ルメート、イソシアナート、イソチオシアナート、あるいはスルホニルハライドを用いて縮合することにより、目的の化合物を製造することができる。

反応式 1 において、「脱離基」としては臭素原子等のハロゲン原子、又はメタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基等を挙げることができる。

【 0 0 2 9 】

反応式 1 において、各ユニットの縮合反応に関与しない官能基の保護手段に用いる保護基としては有機化学において通常用いられている保護基、例えば、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis) [Green著、John Wiley & Sons, Inc.(1981年)]」等に記載されている保護基によって保護することが可能である。

10

例えば「アミノ基の保護基」としては、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などのウレタン型保護基の他、トリチル基、トシル基、フタロイル基、ホルミル基、アセチル基などの当業者に周知の保護基が挙げられる。

また、「カルボキシル基」の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基などの当業者に周知の保護基が挙げられる。

「水酸基の保護基」としては、tert-ブチル基、ベンジル基、アセチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル(THP)基、t-ブチルジメチルシリル基等のシリル基等の当業者に周知の保護基が挙げられる。

また、保護基の導入及び除去方法としては、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス」に記載の方法を用いることができる。

20

【 0 0 3 0 】

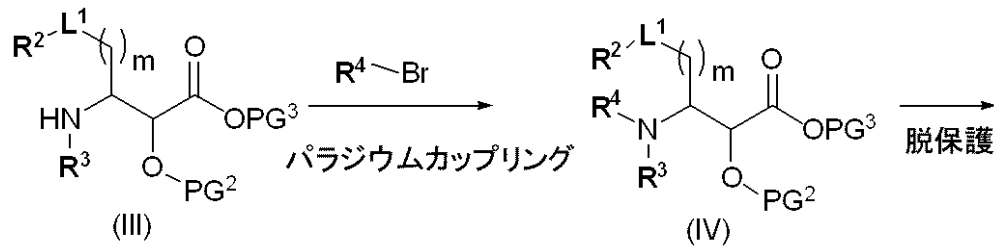
一方、式(1)において、L<sup>2</sup>が単結合である化合物においては、水酸基、及びカルボン酸が保護された化合物(III)に、R<sup>4</sup>-Brで示される臭化物を、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジオキサン、などの溶媒中、酢酸パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)などのパラジウム触媒、及び(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンチンなどの配位子、及び炭酸セシウムなどの塩基存在下に、室温~200の範囲で混合すること反応させることによって得られた化合物(IV)を、上記の反応式 1 同様に縮合、脱保護反応して目的の化合物を製造することができる。

30

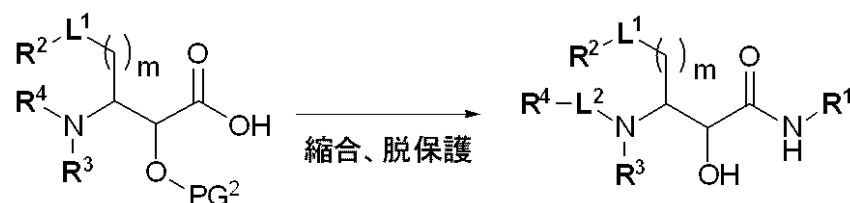
【 0 0 3 1 】

〔反応式 2〕

【 0 0 3 2 】



40



[ 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、m、PG<sup>2</sup>及びPG<sup>3</sup>は、前記と同義である。 ]

【 0 0 3 3 】

一方、式(1)において、L<sup>2</sup>が(a)で示される化合物においては、水酸基、及びカルボン酸が保護された化合物(V)に、クロロホルム、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルム

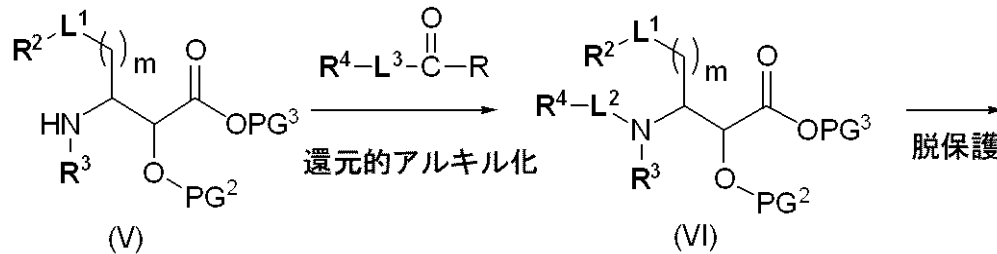
50

アミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、水、メタノール等、又はこれらの混合物溶媒中、ナトリウムボロヒドリド、トリアセトキシナトリウムボロヒドリド、ナトリウムシアノボロヒドリドなどの還元剤とアルデヒド、ケトンなどのカルボニル化合物を用いて-50 ~ 50を用いて還元的アルキル化させることによって得られた化合物(VI)を、上記の反応式1同様に縮合、脱保護反応して目的の化合物を製造することができる。

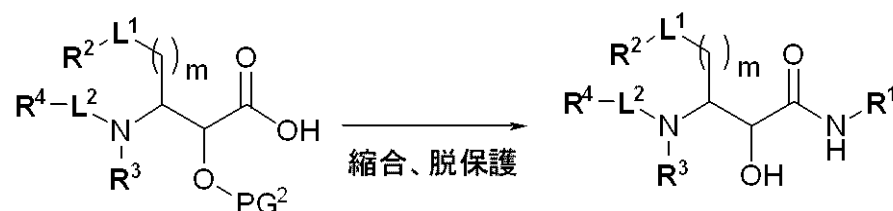
【0034】

〔反応式3〕

【0035】



10



20

〔式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、m、PG<sup>2</sup>及びPG<sup>3</sup>は、前記と同義である。〕

【0036】

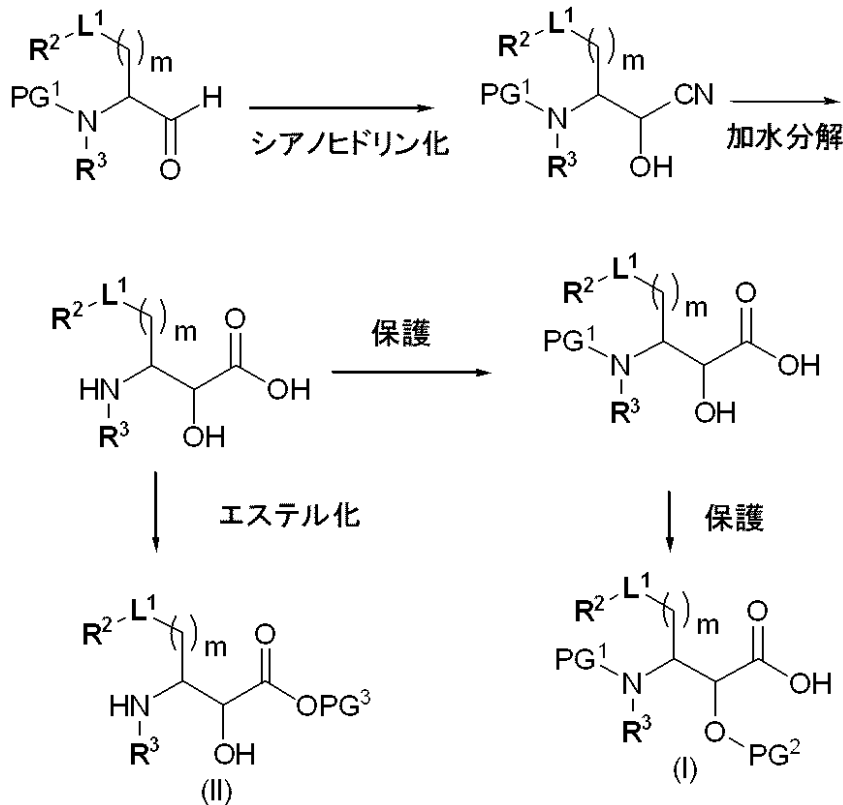
本発明の鍵中間体となる  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸誘導体(I)(II)は、既知の方法(R.Nishizawaら、J. Med. Chem., 20, 510(1977)、梅沢ら、特開昭56-90050、W.Yuanら、J. Med. Chem., 36, 211(1993)、ペラシニら、特開平2-28144など)により製造することができる。例えば下記の反応式4に示すように、常法により調製されたN保護アミノアルデヒド誘導体に、クロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、水、メタノール等、又はこれらの混合溶媒中、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム、トリメチルシリルシアニド、アセトンシアノヒドリンなどのシアン化水素等価体を反応させて得られたシアノヒドリン誘導体を、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水、又はこれらの混合溶媒中、塩酸、硫酸などの酸性条件下に加水分解することにより目的とする  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸類へと導くことができる。得られた  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸類は、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水、又はこれらの混合溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基、もしくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基存在下に、汎用されるジ-tert-ブチルジカーボナートやベンジルクロロフォルメートなどのアミノ保護試薬と反応させることによりN保護  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸へ導くことができる。さらに、このN保護  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸は、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒中、p-トルエンスルホン酸、ピリジニウム塩などの触媒存在下、ジヒドロピランなどを反応させることで水酸基保護体(I)へと誘導することができる。一方、メタノール、エタノール、プロパノールなどの適当なアルコール溶媒中、硫酸、あるいは塩化チオニルなどを作用させることでエステル保護体(II)へと誘導することができる。

30

40

〔反応式4〕

【0037】



10

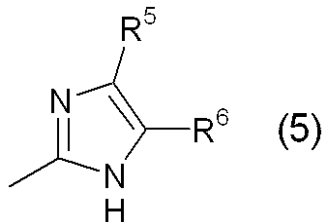
20

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $m$ 、 $PG^1$ 、 $PG^2$ 及び $PG^3$ は、前記と同義である。 ]

【 0 0 3 8 】

式(1)における $R^1$ が式(5) :

【 0 0 3 9 】



30

( 式中  $R^5$  及び  $R^6$  は前記と同義である。 )

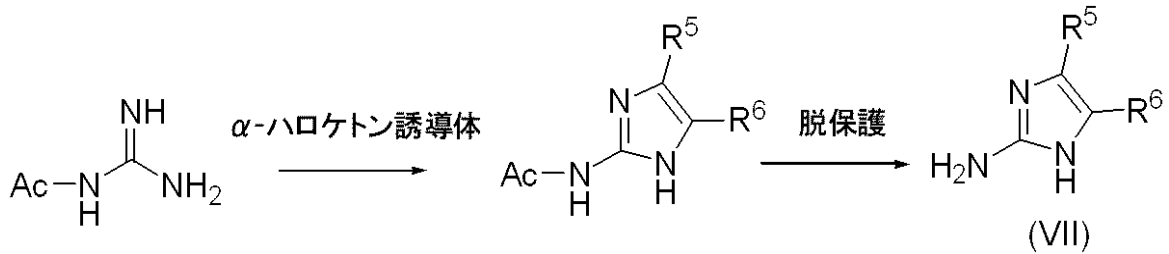
で表される場合、例えば反応式5に示される既知の2-アミノイミダゾール合成法(T.L. Littleら、J. Org. Chem., 1994, 59, 7299-7305)によって製造された2-アミノイミダゾール誘導体(VII)を反応式1に示す方法で縮合することで製造することができる。

下記反応式5の環化反応は、通常、アセチルグアニジンと $\alpha$ -ハロケトン誘導体を、適当な溶媒中(例えばクロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、アセトニトリル)、室温~100 $^{\circ}\text{C}$ の範囲で混合することで行うことができる。さらに、続く脱保護工程は、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール溶媒中、塩酸、硫酸、アルキルスルホン酸などの酸、あるいはヒドラジン等の塩基を、室温~100 $^{\circ}\text{C}$ の範囲で作用させることで行うことができる。

40

〔 反応式 5 〕

【 0 0 4 0 】



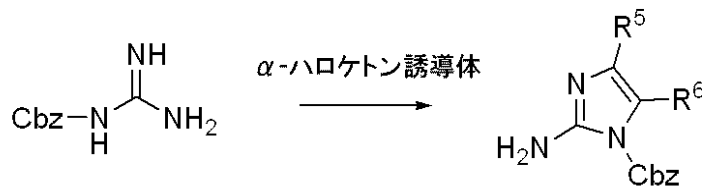
(式中、 $R^5$ 及び $R^6$ は前記と同義である。)

【0041】

また、この環化反応は、反応式5とは異なる下記反応式6でも可能である。N-ベンジルオキシカルボニルグアニジン、 $\alpha$ -ハロケトン誘導体及び、適当な塩基(例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン)を、適当な溶媒中(例えばクロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N-メチルピロリドン、アセトニトリル)、室温~100の範囲で混合することで目的の環化体を得ることができる。

〔反応式6〕

【0042】

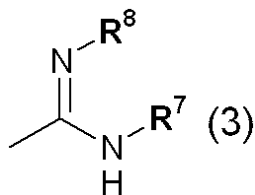


(式中、 $R^5$ 及び $R^6$ は前記と同義である。)

【0043】

本発明化合物における $R^1$ が式(3)：

【0044】

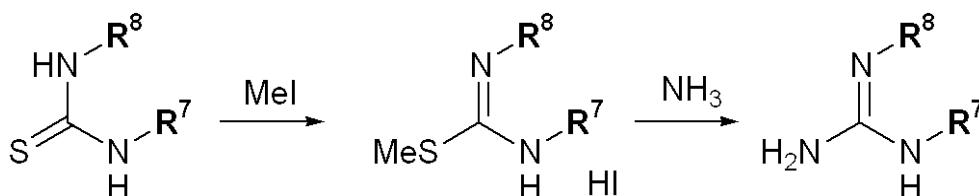


(式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は前記と同義である。)

で表される場合、例えば下記反応式7に示される既知の置換グアニジン合成法(R. Samuelら、J. Org. Chem., 73, 602, 1951)によって製造することができるグアニジン誘導体を、反応式1に従って縮合することにより製造することができる。例えば置換グアニジン誘導体は、反応式7において、チオ尿素誘導体に、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール溶媒中、ヨウ化メチルを50~100の範囲で反応させて得られたメチルチオ尿素誘導体に、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール溶媒中、アンモニア水を50~100の範囲で作用させることで製造することができる。

〔反応式7〕

【0045】



10

20

30

40

50

(式中、 $R^7$ 及び $R^8$ は前記と同義である。)

【0046】

一般式(1)で表される化合物は、必要に応じて医薬として許容される無機酸又は有機酸との酸付加塩あるいはアルカリ付加塩とすることができる。そのような酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、及びギ酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩、ヒドロキシベンゼンスルホン酸塩、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸塩等のスルホン酸との塩が、また、薬理的に許容されるアルカリ付加塩としては、アンモニウム塩、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等が挙げられる。

10

また、本発明には、一般式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩の水和物、エタノール溶媒和物等の溶媒和物も含まれる。

本発明の化合物またはその薬学上許容される塩には、不斉が生じる場合または不斉炭素を有する置換基を有する場合があります。そのような化合物にあっては光学異性体が存在する。本発明化合物にはこれらの各異性体の混合物や単離されたものを含む。そのような光学異性体を純粋に得る方法としては、例えば光学分割が挙げられる。

【0047】

光学分割法としては、本発明の化合物またはその中間体が塩基性官能基を有する場合には、不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等及びこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、*N*-ベンジルオキシアラニン、乳酸などのモノカルボン酸類、酒石酸、*o*-ジイソプロピリデン酒石酸、リンゴ酸などのジカルボン酸類、カンファースルホン酸、プロモカンファースルホン酸などのスルホン酸類)と塩を形成させることもできる。

20

また、本発明の化合物またはその中間体がカルボキシル基等の酸性置換基を有する場合は、光学活性なアミン(例えば、 $\alpha$ -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン類)と塩を形成させることもできる。塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点の範囲が挙げられる。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取するまえに必要なに応じて冷却し、収率を向上させることができる。光学活性な酸またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5~約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要な結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトニトリル等及びこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。必要な塩を通常の方法で酸または塩基と処理しフリー体を得ることもできる。

30

このようにして製造された本発明化合物に対しては、上記の一連の反応終了後に通常公知の分離、精製手段を駆使することができる。例えば、抽出、分配、再沈殿、再結晶、カラムクロマトグラフィー等によって、より純粋な形で本発明化合物を取得することができる。また、本発明の化合物の分子構造は、それぞれの原料化合物に由来する構造を参照して、核磁気共鳴法、赤外吸収法などの分光学的手法、及び質量分析法により決定することで容易に行える。

40

【0048】

本発明の治療剤は経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態で投与することができる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤等の形で投与することができる。

上記の剤形は通常の方法で、薬学的に許容される賦形剤、添加剤とともに製剤される。

薬学的に許容される賦形剤、添加剤としては、担体、結合剤、香料、緩衝剤、増粘剤、

50

着色剤、安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁化剤、防腐剤等が挙げられる。

薬学的に許容される担体としては、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、澱粉、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオバター等が挙げられる。カプセルは、本発明化合物を薬学的に許容される担体と共に中に入れることにより製剤できる。本発明の治療剤は薬学的に許容される賦形剤と共に混合し、または賦形剤なしにカプセルの中に入れることができる。カシェ剤も同様の方法で製造できる。

#### 【0049】

注射用液剤としては、溶液、懸濁液、乳剤等が挙げられる。例えば、水溶液、水 - プロピレングリコール溶液等が挙げられる。液剤は、水を含んでも良い、ポリエチレングリコールまたはノ及びプロピレングリコールの溶液の形で製造することもできる。経口投与に適切な液剤は、本発明化合物を水に加え、着色剤、香料、安定化剤、甘味剤、溶解剤、増粘剤等を必要に応じて加え製造することができる。また経口投与に適切な液剤は、本発明の化合物またはその薬学上許容される塩を分散剤とともに水に加え、粘重にすることによっても製造できる。増粘剤としては、例えば、薬学的に許容される天然または合成ガム、レジン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたは公知の懸濁化剤等が挙げられる。

局所投与剤としては、上記の液剤及び、クリーム、エアロゾル、スプレー、粉剤、ローション、軟膏等が挙げられる。上記の局所投与剤は、本発明の化合物またはその薬学上許容される塩と通常に使用される薬学的に許容される希釈剤及び担体と混合し製造できる。軟膏及びクリームは、例えば、水性または油性の基剤に増粘剤及びノまたはゲル化剤を加えて製剤化して得られる。該基剤としては、例えば、水、液体パラフィン、植物油（ピーナツ油、ひまし油等）等が挙げられる。増粘剤としては、例えばソフトパラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラノリン、水素添加ラノリン、蜜蝋等が挙げられる。

ローションは、水性又は油性の基剤に、一種類またはそれ以上の薬学的に許容される安定剤、懸濁化剤、乳化剤、拡散剤、増粘剤、着色剤、香料等を加えることができる。

散剤は、薬学的に許容される散剤の基剤と共に製剤化される。基剤としては、タルク、ラクトース、澱粉等が挙げられる。ドロップは水性又は非水性の基剤と一種またはそれ以上の薬学的に許容される拡散剤、懸濁化剤、溶解剤等と共に製剤化できる。

局所投与剤は、必要に応じて、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロクレゾール、ベンズアルコニウムクロリド等の防腐剤、細菌増殖防止剤を含んでも良い。本発明の化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分とする、液剤スプレー、散剤またはドロップにした製剤を経鼻的に投与できる。

#### 【0050】

投与量、投与回数は症状、年齢、体重、投与形態等によって異なるが、経口投与する場合には、通常は成人に対し1日あたり約1～約3000 mgの範囲、好ましくは約5～約300 mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には約0.1～約300 mgの範囲、好ましくは約1～約100 mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。

#### 【0051】

以下、実施例及び試験例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

なお、本明細書において、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

HOBt・H<sub>2</sub>O：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物

WSC・HCl：1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド-塩酸塩

HBTU：2-(1H-ベンゾトリアゾール-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

#### 【実施例】

10

20

30

40

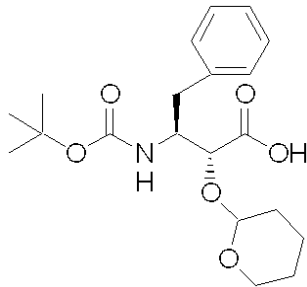
50

## 【 0 0 5 2 】

## 参考例 1

(2R,3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-1-イルオキシ)ブタン酸

## 【 0 0 5 3 】



10

(2R,3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸 8.86 g (30 mmol)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム 1.51 g (6.0 mmol)、ジヒドロピラン (50 mL)、テトラヒドロフランの混合物 (40 mL) を 80 で 8 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、ヘキサン/酢酸エチル = 1:1 (100 mL) で洗浄した。水層に 1N 塩酸を加えていき pH=4 とし、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し 7.38 g (19.4 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 65%)

MS (LC/MS): 380 [M+H]<sup>+</sup>

20

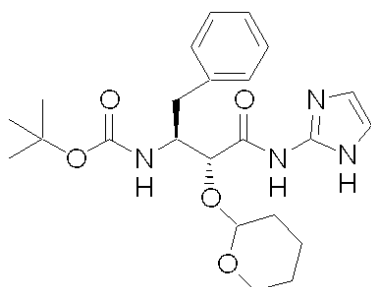
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.27 (s, 9H), 1.49 (br, 3H), 1.63 (br, 2H), 1.85 (br, 1H), 2.72-2.85 (m, 2H), 3.45-3.48 (m, 1H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 4.64 (br, 1H), 7.18 (d, 1H, J = 7.32 Hz), 7.23-7.28 (m, 5H), 12.70 (br, 1H).

## 【 0 0 5 4 】

## 参考例 2

tert-ブチル [(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル]カルバメイト

## 【 0 0 5 5 】



30

2-アミノイミダゾール硫酸塩 1.85 g (14.0 mmol) を水 4 mL に溶解し、氷冷下で 10 N 水酸化ナトリウム水溶液 14 mL を加え、中和した。この水溶液に、参考例 1 で得られた (2R,3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-1-イルオキシ)ブタン酸 2.65 g (7.0 mmol)、HOBt · H<sub>2</sub>O 1.18 g (7.7 mmol)、及びWSC · HCl 4.69 g (24.5 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 40 mL を加えて、50 で 10 時間攪拌する。反応終了後、濃縮乾固して、残渣に酢酸エチルと 5% 炭酸ナトリウム水溶液を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムと活性炭を加えて室温で 30 分攪拌した。濾過、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (クロロホルム-メタノールで溶出) した後、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶した。晶析物を濾取、乾燥して 1.86 g (4.19 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 60%)

40

MS (LC/MS): 445 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.23 (s, 9H), 1.50 (br, 3H), 1.68 (br, 2H), 1.86 (br, 1H), 2.81 (d, 2H, J = 7.20 Hz), 3.49 (br, 1H), 3.85 (m, 1H) 4.09 (m, 1H), 4.3

50

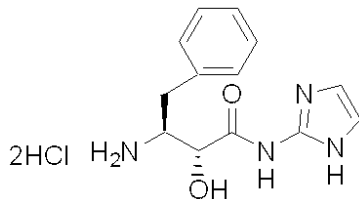
1 (d, 1H, J = 3.76 Hz), 4.61 (m, 1H), 6.65-6.75 (br, 2H), 7.18 (d, 1H, J = 5.96 Hz), 7.23-7.28 (m, 5H), 11.12 (br, 1H), 11.55 (br, 1H).

【 0 0 5 6 】

参考例 3

(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩

【 0 0 5 7 】



10

参考例 2 で得られた tert-ブチル [(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)プロピル]カルバメイト 1.86 g (4.19 mmol) に 4N 塩酸/ジオキサン 42 mL を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、濃縮乾固、エーテル洗浄し、濾取、乾燥して 1.33 g (3.99 mmol) の標記化合物を得た。(収率：95%)

MS (LC/MS): 261 [M+H]<sup>+</sup> (free base)

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.94-3.09 (m, 2H), 3.44-3.66 (br, 2H), 3.71 (br, 1H), 4.23 (br, 1H), 7.25-7.43 (m, 7H), 7.73 (d, 1H, J = 6.44 Hz), 12.02 (br, 1H), 13.19 (br, 1H).

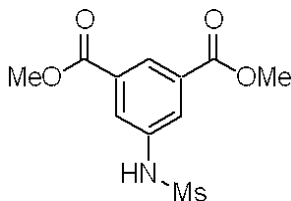
20

【 0 0 5 8 】

参考例 4

5-[(メチルスルホニル)アミノ]イソフタル酸ジメチル

【 0 0 5 9 】



30

3-アミノイソフタル酸ジメチル 25.3 g (121 mmol), 塩化メタンスルホニル 10 mL (130 mmol)、ピリジン (50 mL) の混合物を 50 で 4 時間攪拌した。反応液を 0.5 N 塩酸 (300 mL) に注ぎ、析出した固体を濾取し、0.5 N 塩酸で洗浄、真空乾燥することにより 34.8 g (121 mmol) の標記化合物を得た。(収率：100%)

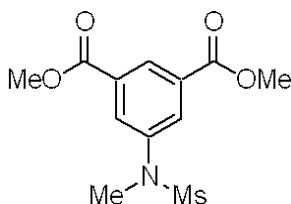
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.08 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 6.91 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.50 (s, 1H).

【 0 0 6 0 】

参考例 5

5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]イソフタル酸ジメチル

【 0 0 6 1 】



40

参考例 4 で得られた 5-[(メチルスルホニル)アミノ]イソフタル酸ジメチル 34.8 g (121 mmol)、ヨウ化メチル 8.5 mL (137 mmol)、炭酸カリウム 41.8 g (302 mmol)、アセトン (1

50

000 mL) の混合物を室温で8時間攪拌した。ろ過にて沈殿を除去し、溶媒を留去した。残渣に水 (500mL) を加え、酢酸エチル (300 mL) で2回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し36.0 g (119 mmol) の標記化合物を得た。(収率：99%)

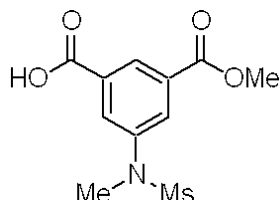
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.89 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 8.23 (s, 2H), 8.61 (s, 1H).

【 0 0 6 2 】

参考例 6

3-(メトキシカルボニル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸

【 0 0 6 3 】



10

参考例 5 で得られた5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]イソフタル酸ジメチル36.0 g (119 mmol)、水酸化カリウム8.71 g (155 mmol)、メタノール(360 mL)、テトラヒドロフラン (240 mL) の混合物を90 で1.5時間攪拌した。1N塩酸 (200 mL) と氷水 (500 mL) の混合物に反応液を滴下し、析出した固体を濾取し、真空乾燥することにより32.4 g (113 mmol) の標記化合物を得た。(収率：95%)

20

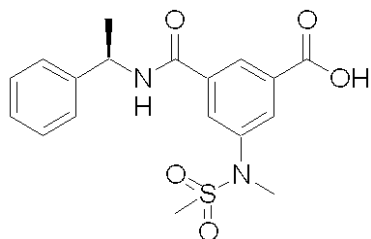
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.91 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 8.29 (s, 2H), 8.67 (s, 1H).

【 0 0 6 4 】

参考例 7

3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-({(1R)-1-フェニルエチル}アミノ)カルボニル)安息香酸

【 0 0 6 5 】



30

参考例 6 で得られた3-(メトキシカルボニル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]イソフタル酸11.5 g (40 mmol)、WSC·HCl 18.43 g (44 mmol)、HOBt·H<sub>2</sub>O 6.74 g (44 mmol)、(R)-1-フェネチルアミン5.6 mL (44 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を室温下15時間攪拌した。反応液を酢酸エチル/トルエン = 1:1 (300 mL) で希釈し、水 (400mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル/トルエン = 1:1 (300 mL) で2回抽出した。有機層をあわせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固した。

40

得られた固体を 2N水酸化ナトリウム水溶液 (80 mL)、メタノール (80 mL)、テトラヒドロフラン (80 mL) に溶解し、室温で15時間攪拌した。溶媒を濃縮し、水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100mL) で2回洗浄した。水層に1N塩酸を加えてpH=3とし、析出した固体を濾取し、真空乾燥することにより13.2 g (35.1 mmol) の標記化合物を得た。(収率：88%)

MS (LC/MS): 377 [M+H]<sup>+</sup>

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.49 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.99 (3H, s), 3.30 (3H, s), 5.14-5.23 (1H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 8.05-8.08 (2H, m), 8.40 (1H, t, J = 1.4 Hz), 9.12 (1H, d, J = 8.0 Hz).

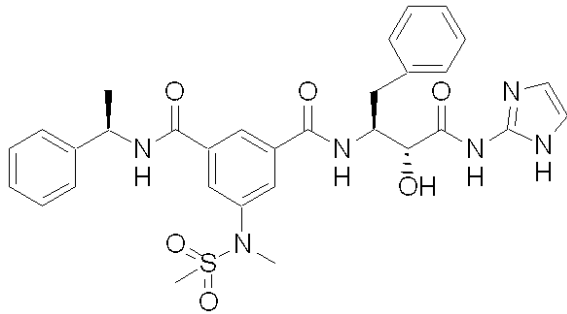
【 0 0 6 6 】

50

## 実施例 1

N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-N'-[(1R)-1-フェニルエチル]イソフタルアミド

【0067】



10

参考例3で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩67 mg (80.2 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド 1 mLに溶解し、氷冷下でトリエチルアミン0.06 mL加えて中和した。これに、参考例7で得られた3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-([(1R)-1-フェニルエチル]アミノ)カルボニル安息香酸75 mg (0.2 mmol)、HOBT・H<sub>2</sub>O 32 mg (0.21 mmol) 及び、WSC・HCl 42 mg (0.22 mmol) を加えて、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルと5%炭酸ナトリウム水溶液を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、濃縮後、反応残渣をHPLC精製行い、36 mg (0.06 mmol) の標記化合物を得た。(収率：29%)

20

MS (LC/MS): 619 [M + H]<sup>+</sup>

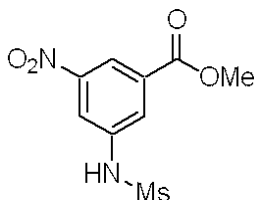
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.56 (d, 3H, J = 7.04 Hz), 2.95-3.04 (m, 5H), 3.33 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 6.06 (br, 1H), 6.75 (br, 2H), 7.21-7.49 (m, 10H), 7.90 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 9.12 Hz), 9.07 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 10.85 (br, 1H), 11.58 (br, 1H)

【0068】

## 参考例 8

3-[メチルスルホニル)アミノ]-5-ニトロ安息香酸メチル

【0069】



30

3-アミノ-5-ニトロ安息香酸10.3 g (56.6 mmol) のメタノール (100mL) 溶液に、氷冷下塩化チオニル6.5 mL (89mmol) を滴下し、70 °Cで4時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加え酢酸エチル (100 mL) で3回抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮し11.0 g (56.1 mmol) の3-アミノ-5-ニトロ安息香酸メチルを褐色固体として得た。(収率：99%)

40

3-アミノ-5-ニトロ安息香酸メチル24.7 g (126 mmol)、ピリジン51 mL (630 mmol)、塩化メタンスルホニル12 mL (151 mmol)、クロロホルム (250 mL) の混合物を40 °Cで5時間攪拌した。溶媒を留去した後、残渣に1N 塩酸を加え、酢酸エチル500 mLで抽出した。有機層1N 塩酸、及び5%食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、酢酸エチルとn-ヘキサンとの混合溶媒から再結晶して32.1 g (117 mmol) の標記化合物を得た。(収率：93%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.15 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.30 (s, 1

50

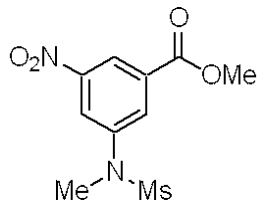
H), 8.64 (s, 1H).

【 0 0 7 0 】

参考例 9

3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-ニトロ安息香酸メチル

【 0 0 7 1 】



10

参考例 8 で得られた 3-[(メチルスルホニル)アミノ]-5-ニトロ安息香酸メチル 8.22 g (30 mmol)、ヨウ化メチル 2.0 mL (32 mmol)、炭酸カリウム 10.4 g (75 mmol)、アセトン (250 mL) の混合物を室温で 16 時間攪拌した。ろ過にて沈殿を除去し、溶媒を留去した。残渣に水 (150 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で 2 回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し 8.55 g (29.7 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 99%)

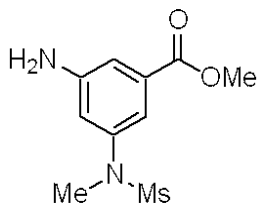
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.94 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.77 (s, 1H).

【 0 0 7 2 】

参考例 10

3-アミノ-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル

【 0 0 7 3 】



20

参考例 9 で得られた 3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-ニトロ安息香酸メチル 5.76 g (20 mmol)、10% Pd/C (50% wet) (1.50 g)、メタノール (80 mL)、酢酸エチル (80 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を留去し 5.11 g (19.8 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 99%)

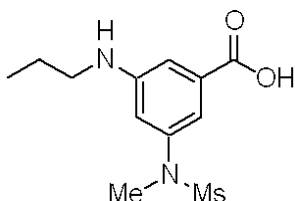
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.85 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.97 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.33 (s, 1H).

【 0 0 7 4 】

参考例 11

5-プロピルアミノ-3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸

【 0 0 7 5 】



40

参考例 9 で得られた 3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-ニトロ安息香酸メチル 2.88 g (10 mmol)、10% Pd/C (50% wet) (0.60 g)、メタノール (30 mL)、プロピオニトリル (10 mL)、H<sub>2</sub>O (10 mL) の混合物に、ギ酸アンモニウム 12.6 g (200 mmol) を加え、50 °C で 5 時間攪拌した。反応液をセライトろ過、溶媒を留去後、酢酸エチルに溶解、H<sub>2</sub>O で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルムで溶出) で精製した。得られたメチルエステル 1.90 g (6.33 mmol) をメ

50

タノール (20 mL) に溶解し、2.5N 水酸化ナトリウム水溶液7.60 mL (18.99 mmol) を加え40 で1時間攪拌した。反応液に5%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、5%食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、n-ヘキサンから再結晶して1.28 g (4.3. mmol) の標記化合物を得た。(収率: 43%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0.94 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz), 1.51-1.60 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 6.09 (t, 1H,  $J = 4.6$  Hz), 6.76 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 12.85 (s, 1H).

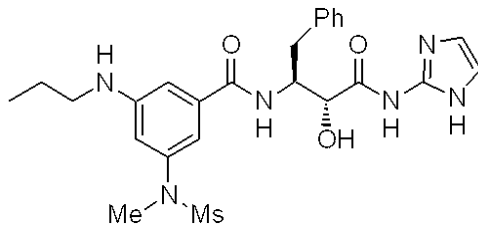
【0076】

実施例 2

N-[1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-(プロピルアミノ)ベンズアミド

10

【0077】



参考例 3 で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩と参考例 11 で得られた5-プロピルアミノ-3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸を用いて実施例 1 に従い合成した。

20

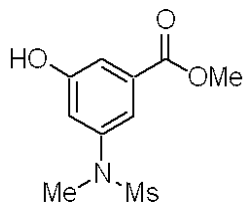
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0.92 (t, 3H,  $J = 7.4$  Hz), 1.48-1.58 (m, 2H), 2.91-3.08 (m, 7H), 3.15 (s, 3H), 4.09-4.16 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.55-4.63 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.30-7.35 (m, 2H), 8.00 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 11.92 (s, 1H).

【0078】

参考例 12

3-ヒドロキシ-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル

【0079】



30

参考例 10 で得られた 3-アミノ-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル 1.29 g (5.0 mmol) の2N塩酸 (10 mL)とメタノール (15 mL)の混合溶液に、氷冷下垂硝酸ナトリウム0.759 g (11 mmol) を加えた。さらに水 (20 mL) を加え 70 で2時間攪拌した。酢酸エチル (30 mL) で2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し1.33 g (5.0 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 100%)

40

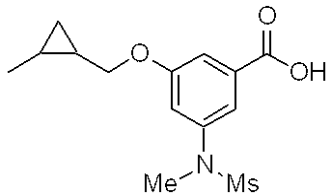
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.87 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 5.69 (s, 1H), 7.50 (t, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 7.46 (s, 1H), 7.55 (s, 1H).

【0080】

参考例 13

3-[(2-メチルシクロプロピル)メトキシ]-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸

【0081】



参考例 1 2 で得られた3-ヒドロキシ-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル259 mg (1.0 mmol)、2-メチルシクロプロパンメタノール0.10 mL (1.0 mmol)、トリフェニルホスフィン367 mg (1.4 mmol)、テトラヒドロフラン (6 mL) の混合物に氷冷下、ジベンジルアゾジカルボキシレート0.32 mL (1.5 mmol) を滴下し、30分後室温に昇温して16時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 5:1 7:3で溶出)により精製した。得られた固体を 2N水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL)、メタノール (2 mL)、テトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、室温で15時間攪拌した。溶媒を濃縮し、水を加え、ヘキサン/酢酸エチル= 1:1の混合溶媒で洗浄した。水層に1N塩酸を加えてpH=3とし、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し291 mg (0.93 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 93%)

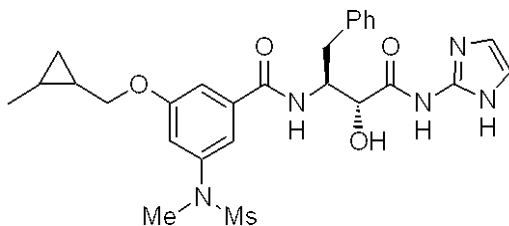
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.35-0.42 (m, 1H), 0.45-0.52 (m, 1H), 0.70-0.78 (m, 1H), 0.88-0.97 (m, 1H), 7.50 (d, 3H, J = 5.9 Hz), 2.87 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.70-3.83 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.63 (s, 1H).

【 0 0 8 2 】

実施例 3

N-[1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-3-[(2-メチルシクロプロピル)メトキシ]-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド

【 0 0 8 3 】



参考例 3 で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩と参考例 1 3 で得られた3-[(2-メチルシクロプロピル)メトキシ]-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸を用いて実施例 1 に従い合成した。

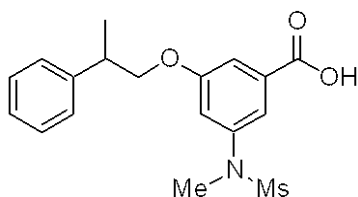
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.35-0.42 (m, 1H), 0.45-0.52 (m, 1H), 0.70-0.78 (m, 1H), 0.88-0.97 (m, 1H), 1.09 (d, 3H, J = 5.9 Hz), 2.81 (s, 3H), 3.11 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 3.25 (s, 3H), 3.70-3.82 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.99 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.17 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H).

【 0 0 8 4 】

参考例 1 4

3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-(2-フェニルプロポキシ)安息香酸

【 0 0 8 5 】



参考例 1 2 で得られた3-ヒドロキシ-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル259 mg (1.0 mmol)、2-フェニル-1-プロパノール0.21 mL (1.5 mmol)、トリ-n-ブチル

シアノメチレンホスホラン482 mg (2.0 mmol)、トルエン (5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下100 °Cで7時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル= 5:1 3:2で溶出)により精製した。得られた固体を 2N水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL)、メタノール (2 mL)、テトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、室温で15時間攪拌した。溶媒を濃縮し、水を加え、ヘキサン/酢酸エチル= 1:1の混合溶媒で洗浄した。水層に1N塩酸を加えてpH=3とし、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し137 mg (0.38 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 38%)

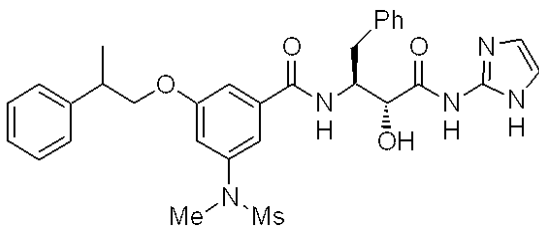
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.43 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 2.86 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.24-3.30 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.00-4.16 (m, 2H), 7.21 (t, 1H,  $J = 2.2$  Hz), 7.27-7.38 (m, 5H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.61 (t, 1H,  $J = 1.6$  Hz).

【0086】

#### 実施例 4

N-[1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-(2-フェニルプロポキシ)ベンズアミド

【0087】



参考例 3 で得られた (2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩と参考例 14 で得られた 3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-(2-フェニルプロポキシ)安息香酸を用いて実施例 1 に従い合成した。

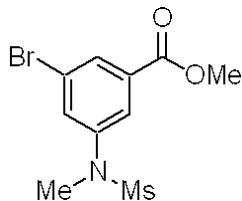
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.34 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 2.90-3.07 (m, 5H), 3.16-3.24 (m, 4H), 4.00-4.06 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.57-4.63 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.14-7.21 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 4H), 7.28-7.36 (m, 6H), 8.24 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 11.97 (s, 1H).

【0088】

#### 参考例 15

3-プロモ-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル

【0089】



参考例 10 で得られた 3-アミノ-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル 1.81 g (7.0 mmol) の 48% 臭素酸水溶液 (20 mL) 溶液に、氷冷下垂硝酸ナトリウム 0.621 g (9.0 mmol) を加え 70 °C に昇温した。ここに臭化銅(I) 0.717 g (5.0 mmol) の 48% 臭素酸水溶液 (3.5 mL) 溶液を滴下し、70 °C で 2 時間攪拌した。室温に冷却し、水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で 2 回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固した。得られた固体をメタノール (20 mL) に溶解し、氷冷下垂化チオニル 0.80 mL を滴下し、70 °C で 5 時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加え酢酸エチル (20 mL) で 3 回抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル= 5:1 5:2で溶出)により 1.19 g (3.69 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 53%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.88 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.78 (t, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 7.94 (t, 1H,  $J = 2.0$  Hz), 8.10 (t, 1H,  $J = 2.0$  Hz).

10

20

30

40

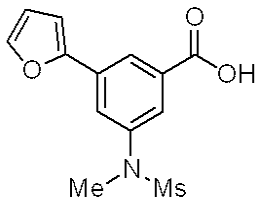
50

【 0 0 9 0 】

参考例 1 6

3-(2-フリル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸

【 0 0 9 1 】



10

参考例 1 5 で得られた3-プロモ-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル166 mg (0.50 mmol)、トリ-n-ブチル(2-フリル)スズ0.18 mL (0.55 mmol)、塩化リチウム42 mg (0.10 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)29 mg (0.025 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下100 で7時間攪拌した。酢酸エチル/トルエン = 1:1の混合溶媒で希釈し、水で2回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル= 2:1 1:1で溶出)により精製した。得られた固体を 2N水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL)、メタノール (2 mL)、テトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、室温で15時間攪拌した。溶媒を濃縮し、水を加え、ヘキサン/酢酸エチル= 1:1の混合溶媒で洗浄した。水層に1N塩酸を加えていきpH=3とし、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し105 mg (0.355 mmol)の標記化合物を得た。(収率: 71%)

20

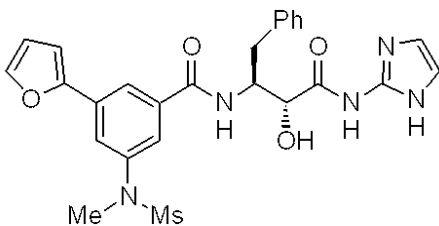
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.92 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.51-6.54 (m, 1H), 6.82 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz), 7.52 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.97 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 8.30 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz).

【 0 0 9 2 】

実施例 5

N-[1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-3-(2-フリル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド

【 0 0 9 3 】



30

参考例 3 で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩と参考例 1 6 で得られた3-(2-フリル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸を用いて実施例 1 に従い合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.95-3.11 (m, 5H), 3.26 (s, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 6.60-6.67 (m, 2H), 7.06 (d, 1H,  $J = 3.3$  Hz), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.55 (t, 1H,  $J = 1.7$  Hz), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.39 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 11.89 (s, 1H).

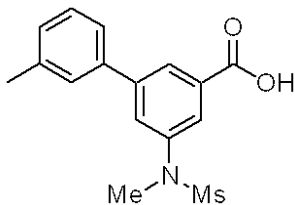
40

【 0 0 9 4 】

参考例 1 7

3'-メチル-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ビフェニル-3-カルボン酸

【 0 0 9 5 】



参考例 15 で得られた3-プロモ-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル 8 mg (0.12 mmol)、3-メチルフェニルボロン酸33 mg (0.24 mmol)、炭酸セシウム 3.7 mg (0.012 mmol)、酢酸パラジウム(II)1.4 mg (0.0060 mmol)、トリエチルアミン0.056 mL (0.40 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下100 10  
で7時間攪拌した。酢酸エチル/トルエン=1:1の混合溶媒で希釈し、10%アンモニア水、1N塩酸で順に洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル= 5:1 3:1で溶出)により精製した。得られた固体を 2N水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL)、メタノール (0.5 mL)、テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解し、室温で15時間攪拌した。溶媒を濃縮した後、1N塩酸を加えていき pH=3とし、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し28 mg (0.355 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 75%)

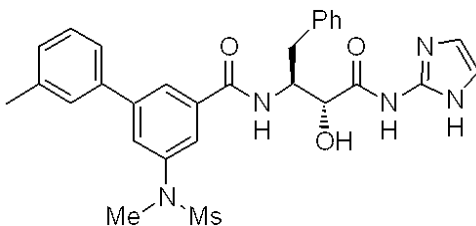
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.44 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.26 (s, 1H). 20

【0096】

実施例 6

N-[1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-3'-メチル-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ピフェニル-3-カルボキサミド

【0097】



参考例 3 で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩と参考例 17 で得られた3'-メチル-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ピフェニル-3-カルボン酸を用いて実施例 1 に従い合成した。

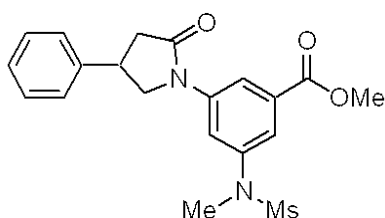
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.90-3.05 (m, 5H), 3.28 (s, 3H), 4.23 (s, 1H), 4.59-4.67 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.14-7.20 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.39 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.33 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 10.73 (s, 1H), 11.52 (s, 1H).

【0098】

参考例 18

3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-(2-オキソ-4-フェニルピロリジン-1-イル)安息香酸メチル

【0099】



参考例 15 で得られた3-プロモ-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル 3 50

22 mg (1.0 mmol)、4-フェニル-2-ピロリジノン177 mg (1.1 mmol)、炭酸セシウム456 mg (1.4 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 4.6 mg (0.005 mmol)、ザントフォス8.7 mg (0.015 mmol)、1,4-ジオキサン (2 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下110 °Cで7時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、沈殿を濾過した。溶媒を留去し、残渣固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル= 3:1 1:1で溶出)により329 mg (0.817 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 82%)

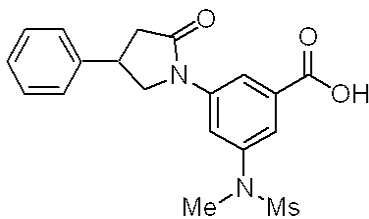
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.85 (dd, 1H, J = 17.2, 9.1 Hz), 2.90 (s, 3H), 3.05 (dd, 1H, J = 17.1, 8.8 Hz), 3.37 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.26 (dd, 1H, J = 9.5, 8.2 Hz), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

【0100】

参考例 19

3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-(2-オキソ-4-フェニルピロリジン-1-イル)安息香酸

【0101】



参考例 18 で得られた3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-(2-オキソ-4-フェニルピロリジン-1-イル)安息香酸メチル329 mg (0.32 mmol)、2N水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL)、メタノール (0.5 mL)、テトラヒドロフラン (0.5 mL) の混合物を室温で15時間攪拌した。溶媒を濃縮した後、1N塩酸を加えていきpH=3とし、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し113 mg (0.291 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 91%)

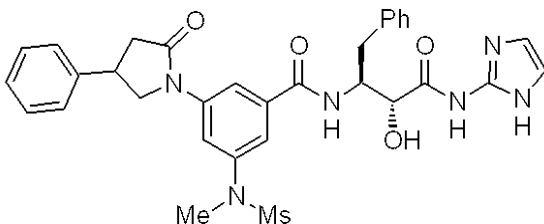
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2.85 (dd, 1H, J = 17.2, 9.1 Hz), 2.92 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H, J = 17.1, 8.8 Hz), 3.38 (s, 3H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H, J = 9.5, 8.2 Hz), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

【0102】

実施例 7

N-[1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-(2-オキソ-4-フェニルピロリジン-1-イル)ベンズアミド

【0103】



参考例 3 で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩と参考例 19 で得られた3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-(2-オキソ-4-フェニルピロリジン-1-イル)安息香酸を用いて実施例 1 に従い合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.75-2.82 (m, 1H), 2.88-3.08 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.57-4.63 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.21-7.35 (m, 5H), 7.

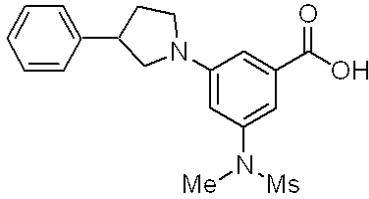
35-7.47 (m, 5H), 7.79 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.24-8.30 (m, 1H), 11.92 (s, 1H).

【 0 1 0 4 】

参考例 2 0

3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-(3-フェニルピロリジン-1-イル)安息香酸

【 0 1 0 5 】



10

参考例 1 8 で得られた3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-(2-オキソ-4-フェニルピロリジン-1-イル)安息香酸メチル0.20 g (0.50 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に氷冷下1.0 M  $BH_3 \cdot$  テトラヒドロフラン/テトラヒドロフラン溶液 (1.5 mL) を滴下し、室温下16時間攪拌した。氷冷下反応液にメタノール (3 mL) を加えたあと溶媒を留去した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し80 で7時間攪拌し溶媒を留去した。得られた固体を 2N水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL)、メタノール (0.5 mL)、テトラヒドロフラン (0.5 mL) に溶解し、室温で15時間攪拌した。溶媒を濃縮した後、1N塩酸を加えていき pH=3とし、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し165 mg (0.176 mmol) の標記化合物を得た。(収率：88%)

20

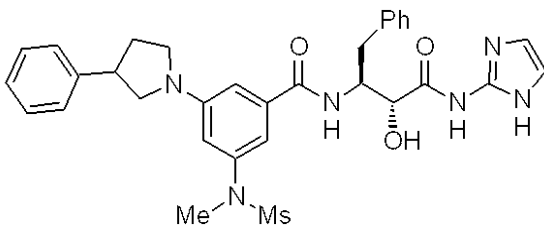
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 2.12-2.24 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.40 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.46-3.62 (m, 3H), 3.75-3.81 (m, 1H), 6.87 (t, 1H, J = 2.2 Hz), 7.22 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.32-7.37 (s, 2H).

【 0 1 0 6 】

実施例 8

N-[1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾイル-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-(3-フェニルピロリジン-1-イル)ベンズアミド

【 0 1 0 7 】



30

参考例 3 で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩と参考例 2 0 で得られた3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-(3-フェニルピロリジン-1-イル)安息香酸を用いて実施例 1 に従い合成した。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 2.05-2.15 (m, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 3.20-3.58 (m, 4H), 3.67-3.74 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.52-4.58 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.20-7.38 (m, 10H), 8.03 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 10.61 (s, 1H), 11.50 (s, 1H)

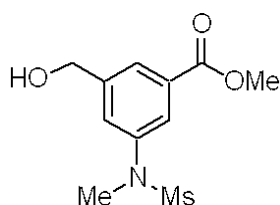
40

【 0 1 0 8 】

参考例 2 1

3-(ヒドロキシメチル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル

【 0 1 0 9 】



参考例 6 で得られた3-(メトキシカルボニル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸2.07 g (7.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に氷冷下1.0 M  $\text{BH}_3 \cdot$  テトラヒドロフラン/テトラヒドロフラン溶液 9 mL を滴下し、室温下16時間攪拌した。氷冷下反応液にメタノール (3 mL) を加えたあと溶媒を留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた固体をクロロホルム/ヘキサンから再結晶することにより1.64 g (6.0 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 83%)

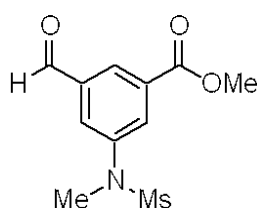
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.88 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.78 (d, 2H,  $J = 5.5$  Hz), 7.66 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

【0110】

参考例 2 2

3-ホルミル-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル

【0111】



参考例 2 1 で得られた3-(ヒドロキシメチル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル1.10 g (4.0 mmol)、二酸化マンガンを3.38 g (39 mmol)、酢酸エチル (40 mL) の混合物を70 で2.5時間攪拌した。セライトろ過にて沈殿を除去し、溶媒を濃縮乾固し0.847 g (3.1 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 78%)

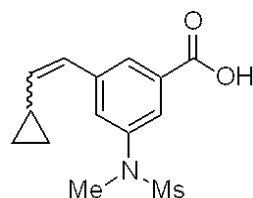
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.90 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 8.10 (dd, 1H,  $J = 1.5, 2.2$  Hz), 8.29 (dd, 1H,  $J = 1.6, 2.2$  Hz), 8.45 (t, 1H,  $J = 1.4$  Hz).

【0112】

参考例 2 3

3-(2-シクロプロピルビニル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸

【0113】



(E: Z = 1: 2.5)

シクロプロピルメチルブロミド0.97 mL (10 mmol)、トリフェニルホスフィン2.62 g (10 mmol) のキシレン (10 mL) 溶液を140 で6時間攪拌した。生じた白色沈殿をろ取、ジエチルエーテル洗浄することによりホスホニウム塩を2.15 g (5.4 mmol) 得た。ホスホニウム塩0.596 g (1.50 mmol)、tert-ブトキシカリウム0.168 g (1.50 mmol)、テトラヒドロフラン (3 mL) の混合物を60 で30分間攪拌し、その後参考例 2 2 で得られた3-ホルミル-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸メチル0.271 g (1.00 mmol) を加え80 で2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。 $\text{MgSO}_4$ で乾燥後、濃縮乾固し、残渣シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル= 5:1 3:1)

10

20

30

40

50

で溶出することにより精製した。

得られた固体を 2N水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL)、メタノール (2 mL)、テトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、室温で15時間攪拌した。溶媒を濃縮した後、1N塩酸を加えていき pH=3とし、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し236 mg (0.80 mmol, 80%) の標記化合物((E) : (Z) = 1 : 2.5)を得た。(収率 : 80%)

(E)体  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.56-0.60 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 2H), 1.55-1.63 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 5.85 (dd, 1H,  $J = 9.1, 15.7$  Hz), 6.49 (d, 1H,  $J = 15.8$  Hz), 7.59 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

(Z)体  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.50-0.66 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 2H), 1.80-1.90 (s, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 5.21 (dd, 1H,  $J = 10.1, 11.4$  Hz), 6.34 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz), 7.76 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.08 (s, 1H).

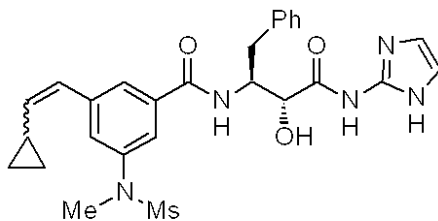
10

【 0 1 1 4 】

実施例 9

N-[1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-3-(2-シクロプロピルビニル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド

【 0 1 1 5 】



(E : Z = 1 : 2.5)

20

参考例 3 で得られた (2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩と参考例 2 3 で得られた3-(2-シクロプロピルビニル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸を用いて実施例 1 に従い合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.46-0.55 (m, 2H), 0.81-0.88 (m, 2H), 1.50-1.77 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.12 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 3.25 and 3.27 (s, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.89-4.97 (m, 1H), 5.10-5.17 and 5.68-5.77 (m, 1H), 6.23 and 6.37 (d, 1H,  $J = 11.5, 15.6$  Hz), 6.89-6.99 (s, 4H), 7.20-7.34 (m, 4H), 7.39 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz), 7.47 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.54 (s, 1H).

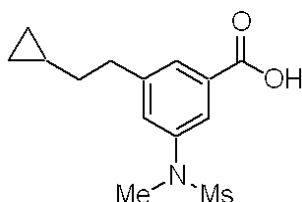
30

【 0 1 1 6 】

参考例 2 4

3-(2-シクロプロピルエチル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸

【 0 1 1 7 】



40

参考例 2 3 で得られた3-(2-シクロプロピルビニル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸89 mg (0.30 mmol)、10% Pd/C (50% wet) 30 mg、メタノール (1 mL)、酢酸エチル (1 mL) の混合物を水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を留去し89 mg (0.30 mmol, 100%) の標記化合物を得た。(収率 : 100%)

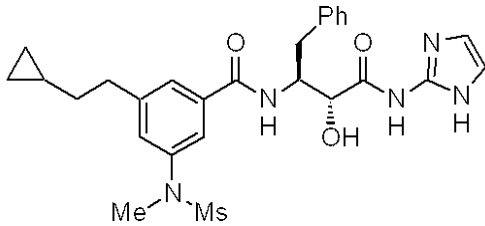
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 0.02-0.06 (m, 2H), 0.42-0.47 (m, 2H), 0.64-0.74 (m, 1H), 1.51-1.57 (m, 2H), 3.31 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 2.87 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H).

【 0 1 1 8 】

50

## 実施例 10

N-[1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-3-(2-シクロプロピルエチル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド  
【0119】



10

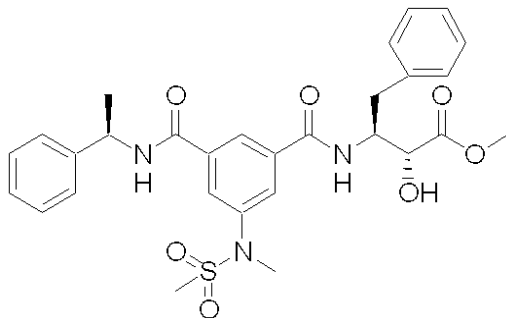
参考例 3 で得られた (2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩と参考例 24 で得られた 3-(2-シクロプロピルエチル)-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]安息香酸を用いて実施例 1 に従い合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): -0.06-0.03 (m, 2H), 0.32-0.37 (m, 2H), 0.58-0.67 (m, 1H), 1.38-1.45 (m, 2H), 2.63 (t, 2H,  $J = 7.7$  Hz), 2.89 (s, 3H), 2.91-3.05 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 4.29 (s, 1H), 4.53-4.62 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 8.16 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 11.85 (s, 1H).

【0120】

## 参考例 25

(2R, 3S)-2-ヒドロキシ-3-[[3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-({[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ]-4-フェニルブタン酸メチルエステル  
【0121】



30

(2R, 3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸メチルエステル 1.55 g (5.0 mmol) を 4N 塩酸/ジオキサソリンに溶解し、室温で 3 時間攪拌した後、減圧濃縮した。濃縮残渣に N,N-ジメチルホルムアミド 15 mL を加えて再溶解し、氷冷下でトリエチルアミン 2.16 mL (15.5 mmol)、参考例 7 で合成した 3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-({[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)安息香酸 1.88 g (5.0 mmol)、HBTU 1.99 g (5.25 mmol) 加えた後、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチル、水を加えて抽出した。有機層を 5% 炭酸ナトリウム水溶液、1N 塩酸、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、濃縮して得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶した。晶析物を濾取、乾燥して 2.31 g (4.08 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 82%)

40

MS (LC/MS): 568  $[M + H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.51 (d, 3H,  $J = 7.04$  Hz), 2.86-3.03 (m, 5H), 3.30 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.15-4.18 (m, 1H), 4.49-4.56 (m, 1H), 5.19 (s, 1H,  $J = 7.36$  Hz), 5.78 (d, 1H,  $J = 6.48$  Hz), 7.16-7.41 (m, 10H), 7.88 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.38 (d, 1H,  $J = 9.00$  Hz), 9.01 (d, 1H,  $J = 7.96$  Hz).

【0122】

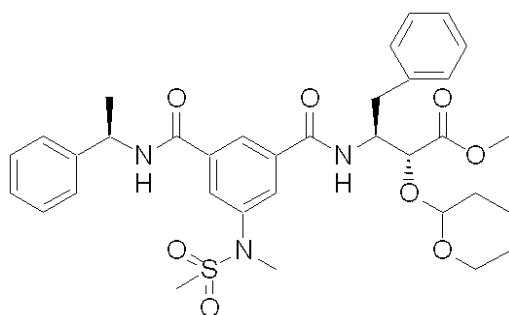
## 参考例 26

(2R, 3S)-3-[[3-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-5-({[(1R)-1-フェニルエチル]ア

50

ミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}-4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン酸メチルエステル

【 0 1 2 3 】



10

参考例 2 5 で得られた(2R, 3S)-2-ヒドロキシ-3-{{[3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-{{[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}-4-フェニルブタン酸メチルエステル 2.30 g (4.06 mmol) をテトラヒドロフラン 8 mL に溶解し、この溶液に3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン 4.80 mL とp-トルエンスルホン酸ピリジニウム204 mg (0.81 mmol) を加えて、8時間還流撹拌した。テトラヒドロフランを留去後、酢酸エチルと5%炭酸ナトリウム水溶液を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮した。濃縮残渣をシリカカラムクロマトグラフィー精製(ククロホルム-メタノール系)した後、酢酸エチルとヘキサンとの混合溶媒から再結晶した。晶析物を濾取、乾燥して 1.81 g (2.78 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 69%)

20

MS (LC/MS): 652 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.44-1.83 (m, 9H), 2.89-3.02 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 3.46-3.49 (m, 1H), 3.62 (d, 3H, J = 5.96 Hz), 3.76-3.83 (m, 1H), 4.18-4.19 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.57-4.62 (m, 1H), 5.18 (s, 1H, J = 7.24 Hz), 7.13-7.41 (m, 10H), 7.83 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H), 9.00 (d, 1H, J = 7.92 Hz).

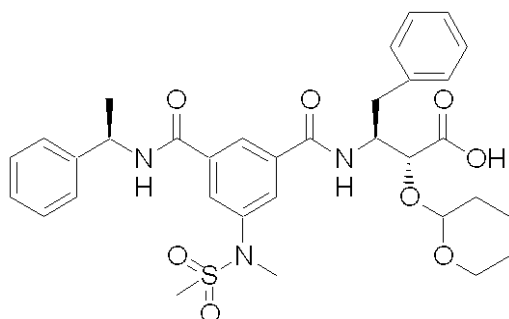
【 0 1 2 4 】

参考例 2 7

(2R, 3S)-3-{{[3-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-5-{{[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}-4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン酸

30

【 0 1 2 5 】



40

参考例 2 6 で得られた(2R, 3S)-3-{{[3-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-5-{{[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}-4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン酸メチルエステル1.79 g (2.75 mmol) をメタノール6 mL に溶解し、氷冷下で5N水酸化ナトリウム水溶液1.10 mL 加えた後、室温で6時間撹拌した。メタノールを留去後、エーテル洗浄した。水層を氷冷下で希塩酸を用いてpH3に調整して、ククロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮乾固して1.74 g (2.73 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 99%)

MS (LC/MS): 638 [M + H]<sup>+</sup>

50

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.46-1.82 (m, 9H), 2.85-3.02 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 3.45-3.48 (m, 1H), 3.79-3.87 (m, 1H), 4.31-4.32 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 5.18 (5, 1H,  $J = 7.32$  Hz), 7.13-7.85 (m, 10H), 7.85 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.46 (d, 1H,  $J = 9.00$  Hz), 9.01 (d, 1H,  $J = 7.92$  Hz), 12.85 (br, 1H).

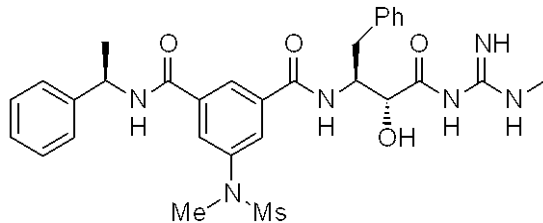
【 0 1 2 6 】

実施例 1 1

N-[1-ベンジル-3-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾイル-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-N'-(1-フェニルエチル)イソフタルアミド

10

【 0 1 2 7 】



参考例 2 7 で得られた (2R, 3S)-3-{{[3-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-5-{{[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル]ベンゾイル]アミノ}-4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン酸 32 mg (0.05 mmol) 及び、1,1'-カルボニルビス-1

H-イミダゾール 9.7 mg (0.06 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド 溶液 0.5 mL を室温で 1 時間攪拌し、1-メチルグアニジン 塩酸塩 55 mg (0.50 mmol)、トリエチルアミン 0.070 mL (0.50 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) の混合物に滴下した。室温で 16 時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルム (0.5 mL)、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。反応液を、氷冷した重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣を分取装置で精製した。

20

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 1.46 (d, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 2.79 (d, 3H,  $J = 5.0$  Hz), 2.95-3.00 (m, 5H), 3.25 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 4.49-4.56 (m, 1H), 5.10-5.18 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.13-7.37 (m, 10H), 7.80 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.36 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 8.97 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 10.81 (s, 1H), 14.28 (s, 1H).

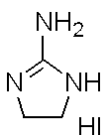
30

【 0 1 2 8 】

参考例 2 8

2-アミノ-4,5-ジヒドロイミダゾール ヨウ化水素酸塩

【 0 1 2 9 】



40

2-メチルチオ-4,5-ジヒドロイミダゾール ヨウ化水素酸塩 2.44 g (10 mmol)、メタノール (3mL)、28%アンモニア水 (2 mL) の混合物を 80 で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮した後氷冷し、析出した固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、真空乾燥することにより 1.71 g (8.0 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 80%)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 3.55 (s, 4H), 7.67 (s, 2H), 7.76 (s, 2H).

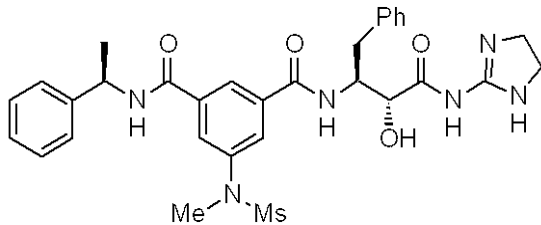
【 0 1 3 0 】

実施例 1 2

N-[1-ベンジル-3-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾイル-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-N'-(1-フェニルエチル)イソフタルアミド

50

## 【 0 1 3 1 】



参考例 27 で得られた (2R, 3S)-3-{{3-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-5-({[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}-4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン酸と参考例 28 で得られた 2-アミノ-4,5-ジヒドロイミダゾール ヨウ化水素酸塩を用いて実施例 11 に従い標記化合物を得た。

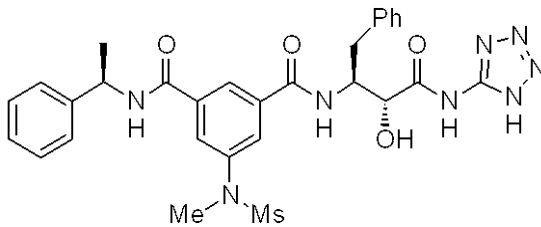
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.50 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 2.95-3.05 (m, 5H), 3.29 (s, 3H), 3.67 (s, 4H), 4.28 (s, 1H), 4.52-4.61 (m, 1H), 5.13-5.21 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.15-7.41 (m, 10H), 7.84 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 8.79 (s, 1H), 9.00 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 11.66 (s, 1H).

## 【 0 1 3 2 】

## 実施例 13

N-[1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソ-3-(1H-テトラゾイル-5-イルアミノ)プロピル]-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-N'-(1-フェニルエチル)イソフタルアミド

## 【 0 1 3 3 】



参考例 27 で得られた (2R, 3S)-3-{{3-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-5-({[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}-4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン酸と 5-アミノ-1H-テトラゾールを用いて実施例 11 に従い標記化合物を得た。

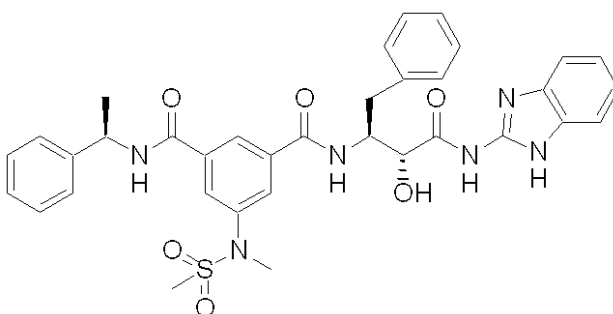
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.46 (d, 3H, J = 7.0 Hz), 2.95-3.00 (m, 5H), 3.21 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 4.64-4.71 (m, 1H), 5.10-5.18 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.13-7.41 (m, 10H), 7.81 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 8.99 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 11.99 (s, 1H), 15.84 (s, 1H).

## 【 0 1 3 4 】

## 実施例 14

N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-5-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-N'-(1R)-1-フェニルエチルイソフタルアミド

## 【 0 1 3 5 】



参考例 27 で得られた (2R, 3S)-3-{{3-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-5-({[(1R)

10

20

30

40

50

)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}-4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン酸64 mg (0.1 mmol)、2-アミノベンズイミダゾール 27 mg (0.2 mmol)、HOBt・H<sub>2</sub>O 31 mg (0.2 mmol)及び、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 2.4 mg (0.02 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液2 mLにポリスチレンに担持したカルボジイミド (1.38 mmol/g) 181 mg (カルボジイミド 0.25 mmol相当)を加え、終夜振とうした。反応終了後濾過し、濾液に酢酸エチルと5%炭酸ナトリウム水溶液を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮した。濃縮残渣をクロロホルム2 mLで再溶解し、これにTFA 1 mL加えて、室温で3時間攪拌して保護基を除去した。反応終了後、濃縮し、濃縮残渣をHPLC分取で精製して32 mg (0.05 mmol)の標記化合物を得た。(通算収率：48%)

10

MS (LC/MS): 669 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.47 (d, 3H, J = 7.04 Hz), 2.97-3.10 (m, 5H), 3.24 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 6.43 (br, 1H), 7.16-7.55 (m, 12H), 7.56 (d, 1H, J = 3.20 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 3.16 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 8.84 Hz), 8.97 (d, 1H, J = 7.96 Hz), 12.12 (br, 1H).

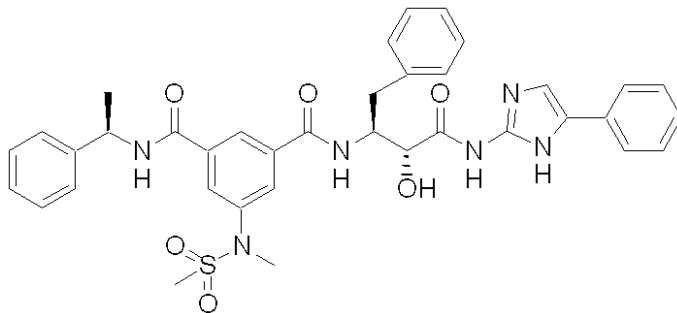
【0136】

実施例 15

N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-5-フェニルイミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-5-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-N'-[(1R)-1-フェニルエチル]イソフタルアミド

20

【0137】



30

2-アミノ-5-フェニルイミダゾール・1/2 硫酸塩 42 mg (0.2 mmol) のメタノール溶液1.4 mLに氷冷下で1N ナトリウムメトキシドメタノール溶液を0.2 mL加えて、室温で1時間攪拌した後、濃縮乾固した。濃縮残渣に参考例 27 で得られた(2R, 3S)-3-{[3-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-5-({[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}-4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン酸85 mg (0.13 mmol)、HOBt・H<sub>2</sub>O 23 mg (0.15 mmol) 及び、WSC・HCl 76 mg (0.4 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液3 mLを加え室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルと5%炭酸ナトリウム水溶液を加えて、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮した。濃縮残渣をクロロホルム1.5 mLで再溶解し、これにTFA 1.5 mL加えて保護基を除去した。反応終了後、濃縮し、濃縮残渣をHPLC分取で精製して12 mg (0.02 mmol) の標記化合物を得た。(通算収率：13%)

40

MS (LC/MS): 695 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.54 (d, 3H, J = 7.04 Hz), 2.99-3.09 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 4.34 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 5.23 (m, 1H), 6.01 (d, 1H, J = 6.04 Hz), 7.21-7.47 (m, 15H), 7.76 (d, 2H, J = 7.36 Hz), 7.92 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.05 (d, 1H, J = 7.96), 11.08 (br, 1H), 11.71 (s, 1H).

【0138】

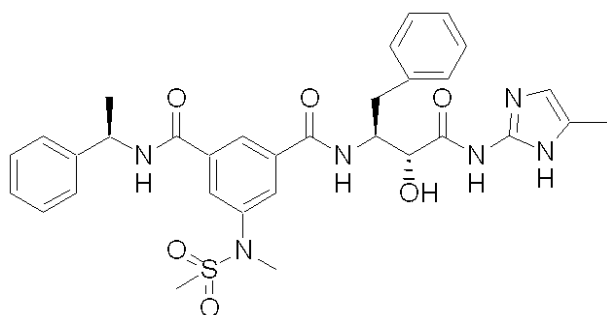
実施例 16

N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-5-メチルイミダゾール-2-イルアミノ)-3-

50

オキソプロピル]-5-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-N'-[(1R)-1-フェニルエチル]  
イソフタルアミド

【0139】



10

参考例 27 で得られた(2R, 3S)-3-{[3-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-5-({[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}-4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン酸246 mg (0.39 mmol)、2-アミノ-5-メチルイミダゾール75 mg (0.77 mmol) 及び、HBTU155 mg (0.41 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液3 mLに氷冷下でトリエチルアミン0.11 mL (0.80 mmol) 加えて室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルと5%炭酸ナトリウム水溶液を加えて、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮した。濃縮残渣をクロロホルム2 mLで再溶解し、これにTFA 2 mL加えて保護基を除去した。反応終了後、濃縮し、濃縮残渣をHPLC分取で精製して32 mg (0.05 mmol) の標記化合物を得た。(通算収率：13%)

20

MS (LC/MS): 633 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.49 (d, 3H, J = 7.04 Hz), 2.03 (br, 3H), 2.89-3.05 (m, 5H), 3.28 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 5.17 (s, 1H, J = 7.36 Hz), 6.00 (br, 1H), 6.42 (br, 1H), 7.14-7.40 (m, 10H), 7.83 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 8.92 Hz), 9.00 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 10.59 (br, 1H), 11.23 (br, 1H)

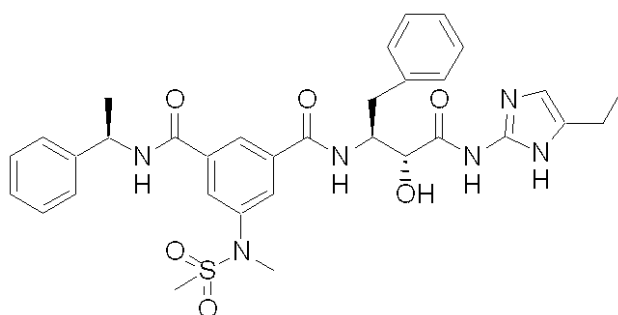
【0140】

実施例 17

30

N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-5-エチルイミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-5-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-N'-[(1R)-1-フェニルエチル]イソフタルアミド

【0141】



40

参考例 27 で得られた(2R, 3S)-3-{[3-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-5-({[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}-4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン酸と2-アミノ-5-エチルイミダゾールを用いて実施例 16 に従い標記化合物を得た。

MS (LC/MS): 647 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.09 (t, 3H, J = 7.56 Hz), 1.49 (d, 3H, J = 7.04 Hz), 2.40 (br, 2H), 2.89-3.01 (m, 5H), 3.26 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 5

50

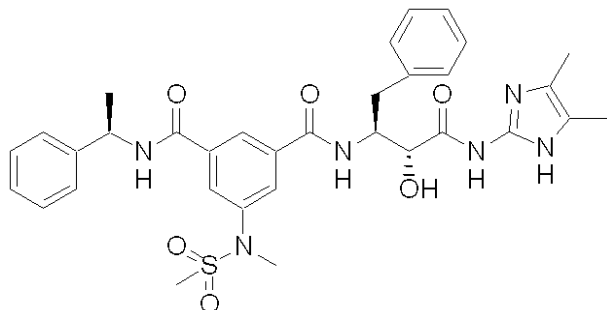
.17 (5, 1H, J = 7.32 Hz), 5.94 (br, 1H), 6.40 (br, 1H), 7.14-7.40 (m, 10H), 7.83 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 8.96 Hz), 9.00 (d, 1H, J = 7.92 Hz), 10.66 (br, 1H), 11.17 (br, 1H).

【 0 1 4 2 】

実施例 1 8

N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(1H-4,5-ジメチルイミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-N'-[(1R)-1-フェニルエチル]イソフタルアミド

【 0 1 4 3 】



10

2-アミノ-4,5-ジメチルイミダゾール・エチル硫酸塩 47 mg (0.2 mmol) の水溶液0.2 mLに氷冷下で10N水酸化ナトリウム水溶液を0.02 mL加えた。これに、参考例 2 7 で得られた(2R, 3S)-3-{{3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-({[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル}アミノ}-4-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)ブタン酸64 mg (0.1 mmol)、HOBT・H<sub>2</sub>O 18 mg (0.12 mmol) 及び、WSC・HCl 29 mg (0.15 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液2 mLを加え50℃で9時間攪拌した。反応終了後、反応液に酢酸エチルと5%炭酸ナトリウム水溶液を加えて、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮した。濃縮残渣をクロロホルム1.5 mLで再溶解し、これにTFA 1.5 mL加えて保護基を除去した。反応終了後、濃縮し、濃縮残渣をHPLC分取で精製して18 mg (0.03 mmol) の標記化合物を得た。(通算収率：27%)

20

MS (LC/MS): 647 [M + H]<sup>+</sup>

30

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.49 (d, 3H, J = 7.00 Hz), 1.96 (br, 6H), 2.83-3.03 (m, 5H), 3.26 (s, 3H), 4.14 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 6.02 (br, 1H), 7.15-7.40 (m, 10H), 7.83 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 8.72 Hz), 9.01 (d, 1H, J = 7.80Hz), 10.45 (br, 1H), 11.58 (br, 1H).

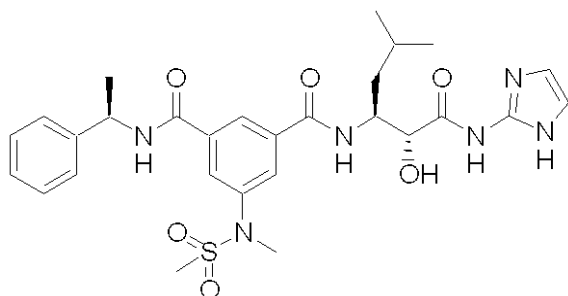
【 0 1 4 4 】

実施例 1 9

N-{{(1S)-1-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-2-オキソエチル]-3-メチルブチル}-5-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-N'-[(1R)-1-フェニルエチル]イソフタルアミド

【 0 1 4 5 】

40



(2R,3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-5-メチルヘキサン酸を用いて参考例 1、2、3 及び、実施例 1 に従い標記化合物を得た。

50

MS (LC/MS): 585 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.90 (d, 3H, J = 6.12 Hz), 0.91 (d, 3H, J = 5.60 Hz), 1.40-1.47 (m, 1H), 1.50 (d, 3H, J = 7.08 Hz), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 4.31 (br, 1H), 4.53 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 6.52 (br, 1H), 7.20-7.41 (m, 7H), 7.91 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J = 8.84 Hz), 9.06 (d, 1H, J = 8.00Hz), 12.01 (br, 1H), 13.05 (br, 1H).

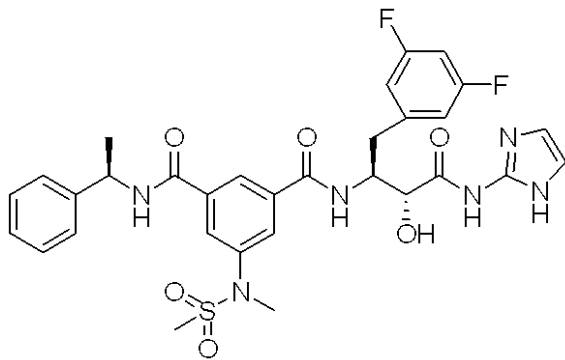
【 0 1 4 6 】

実施例 2 0

N-[(1S, 2R)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-2-イルアミノ)-3-オキソプロピル]-5-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-N'-[(1R)-1-フェニルエチル]イソフタルアミド

10

【 0 1 4 7 】



20

(2R,3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ブタン酸を用いて実施例 1 9 に従い標記化合物を得た。

MS (LC/MS): 655 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.49 (d, 3H, J = 7.04 Hz), 2.89-3.06 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 4.33 (br, 1H), 4.67 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 6.41 (br, 1H), 6.98 (br, 2H), 7.02-7.04 (m, 3H), 7.29-7.39 (m, 5H), 7.82 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, J = 9.12 Hz), 8.99 (d, 1H, J = 7.88 Hz), 11.43 (br, 1H), 12.59 (br, 1H).

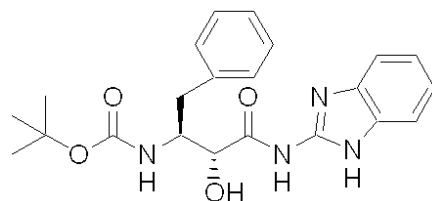
30

【 0 1 4 8 】

参考例 2 9

tert-ブチル[(1S,2R)-3-(1H-ベンズイミダゾリル-2-イルアミノ)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]カルバメート

【 0 1 4 9 】



40

(2R,3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸 (295 mg) をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、2-アミノベンズイミダゾール (107 mg)、WSC・HCl (191 mg)、HOBt・H<sub>2</sub>O (153 mg)、トリエチルアミン (0.112 mL) を加え終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、5% クエン酸水溶液、5% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、標記化合物207 mgを白色の固形物として得た。

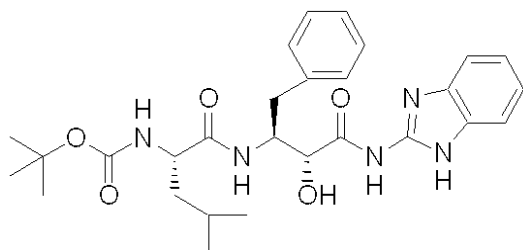
【 0 1 5 0 】

参考例 3 0

tert-ブチル[(1S)-1-({[(1S,2R)-3-(1H-ベンズイミダゾリル-2-イルアミノ)-1-ベンジル-

50

2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]アミノ}カルボニル)-3-メチルブチル]カルバメート  
【0151】



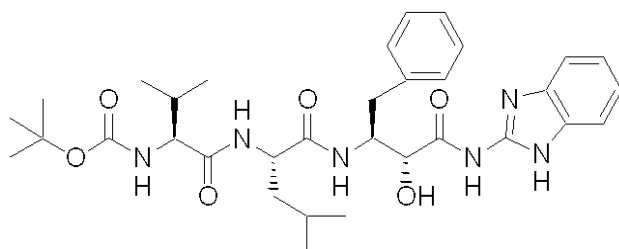
参考例 29 で得られた化合物 (207 mg) にアニソール (0.054 mL) を添加後、4N塩酸/  
ジオキサン (3.2 mL) に溶解させ、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残  
渣をジエチルエーテルで沈澱させ、塩酸塩とした。この塩酸塩をN,N-ジメチルホルムアミ  
ドに溶解させ、トリエチルアミンで中和後、Boc-Leu-OH・H<sub>2</sub>O (112 mg)、WSC・HCl (86m  
g)、HOBt・H<sub>2</sub>O (69 mg) を加え終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エ  
チルに溶解させ、5% クエン酸水溶液、5%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、  
無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧濃縮し、標記化合物204 mgを白色の固形物  
として得た。

【0152】

参考例 31

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリル-N<sup>1</sup>-[(1S,2R)-3-(1H-ベンズイミダゾリル-2-イル  
アミノ)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]-L-ロイシンアミド

【0153】



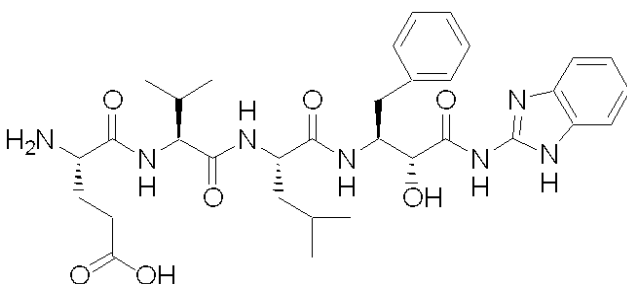
参考例 30 で得られた化合物 (204 mg) 及びBoc-Val-OH (76 mg) を用い、参考例 30  
と同様の方法にて標記化合物245 mgを合成した。

【0154】

実施例 21

L- -グルタミル-L-バリル-N<sup>1</sup>-[(1S,2R)-3-(1H-ベンズイミダゾリル-2-イルアミノ)-1-  
ベンジル-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]-L-ロイシンアミド

【0155】



参考例 30 で得られた化合物 (40 mg) 及びBoc-Glu(OtBu)-OH (19.5 mg) を用い、参考  
例 30 と同様の方法にて縮合反応を行った。ついで得られた保護ペプチド誘導体にチオア  
ニソール (0.05 mL)、m-クレゾール (0.05 mL) を添加後、トリフルオロ酢酸 (1.9 mL)  
に溶解させ室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、ジエチルエーテルで沈澱させ粗生  
成物を得た。一部を分取HPLCで精製し、目的物を白色の粉末として得た。

H R M S (FAB) : m/z (M + H)<sup>+</sup>計算値 C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>+H: 652.3459, 実測値 652.3464

10

20

30

40

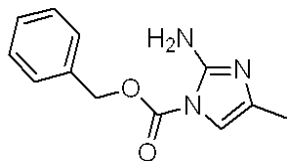
50

## 【 0 1 5 6 】

## 参考例 3 2

ベンジル 2-アミノ-4-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート

## 【 0 1 5 7 】



N-ベンジルオキシカルボニルグアニジン 1.93 g (10 mmol)、トリエチルアミン 1.39 ml (10 mmol)、クロロアセトン 2.40 ml (30 mmol)、酢酸エチル 40 mlの混合物を50 で10時間攪拌した。反応液を水、および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製、さらにn-ヘキサンから再結晶し、500 mgの標記化合物を得た。(収率：22%)  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.89 (d, 3H, J=1.3 Hz), 5.33 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 6.61 (d, 1H, J=1.3 Hz), 7.36-7.47 (m, 5H).

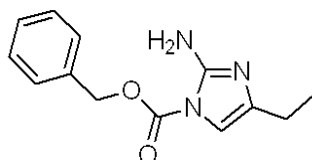
10

## 【 0 1 5 8 】

## 参考例 3 3

ベンジル 2-アミノ-4-エチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート

## 【 0 1 5 9 】



N-ベンジルオキシカルボニルグアニジン 2.52 g (13.1 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン 1.81 ml (8.7 mmol)、1-ブロモ-2-ブタノン 0.89 ml (8.7 mmol)、酢酸エチル 50 mlの混合物を室温で終夜攪拌した。反応液を水、および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製、さらにn-ヘキサンから再結晶し、0.71 gの標記化合物を得た。(収率：33%)  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.06 (t, 3H, J=7.5 Hz), 2.26 (q, 2H, J=7.5 Hz), 5.33 (s, 2H), 6.47 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.37-7.47 (m, 5H).

20

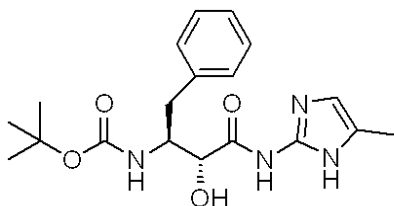
30

## 【 0 1 6 0 】

## 参考例 3 4

tert-ブチル {(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル}カルバメート

## 【 0 1 6 1 】



40

参考例 3 2 で得られたベンジル 2-アミノ-4-メチル-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート 601 mg (2.60 mmol)、(2R, 3S)-3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブタン酸 590 mg (2.00 mmol) 及び、HOBT・H<sub>2</sub>O 321 mg (2.10 mmol)のDMF溶液 5.00 mlにWSC・HCl 422 mg (2.20 mmol)加え、室温で

50

5時間撈拌した。DMFを留去した後、酢酸エチルと5%炭酸ナトリウム水溶液を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、濃縮して得られた残渣をメタノール30 mlに再溶解した。このメタノール溶液にギ酸アンモニウム2.52 g (40.00 mmol)、10% Pd/C (50%含水) 1.0 gを加えて、2時間加熱還流した。濾過して10% Pd/Cを除去した後、濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチルに懸濁し、5%炭酸ナトリウム、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、濃縮後、シリカカラムクロマトグラフィー(クロロホルムとメタノールの混合溶媒で溶出)で精製を行い、558 mg (1.49 mmol)の標記化合物を得た。(収率: 75%)

MS (LC/MS): 375 [M + H]<sup>+</sup>

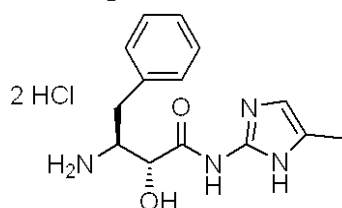
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.12 (s, 3H), 1.24 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.70-2.75 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.98 (br, 1H), 4.00-4.06 (m, 1H), 6.41-6.45 (br, 2H), 7.17-7.30 (m, 5H), 10.49 (br, 1H), 11.18 (br, 1H).

【0162】

参考例35

(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-フェニル]ブタンアミド 2塩酸塩

【0163】



参考例34で得られたtert-ブチル {(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル}カルバメート449 mg (1.20 mmol)に氷冷下で4N塩酸/ジオキサン12 mlを加え、氷冷~室温で3時間撈拌した。その後、濃縮し、410 mg (1.18 mmol)の標記化合物を得た。(収率: 98%)

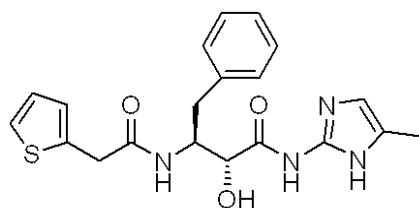
MS (LC/MS): 275 [M + H]<sup>+</sup> (フリーアミン)

【0164】

実施例22

(2R, 3S)-2-ヒドロキシ-N-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-フェニル]-3-[(2-チエニルアセチル)アミノ]ブタンアミド

【0165】



参考例35で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-フェニル]ブタンアミド2塩酸塩35 mg (0.10 mmol)及び、HO Bt · H<sub>2</sub>O 26 mg (0.17 mmol)のDMF溶液1 mlにトリエチルアミン0.028 ml (0.20 mmol)を加えて中和した。この溶液に2-チエニル酢酸21 mg (0.15 mmol)及び、PS-Carbodiimide (1.60 mmol/g、ARGONAUT社製) 125 mgを加え、ローテーターを用いて、室温で終夜撈拌した。MP-Carbonate (2.90 mmol/g、ARGONAUT社製)を17

10

20

30

40

50

2 mg加えて、室温で、さらに5時間攪拌してHOBt・H<sub>2</sub>Oと過剰分の2-チエニル酢酸を吸着させた。その後、濾過を行い、樹脂類を除去し、濾液に酢酸エチルと5%炭酸ナトリウム水溶液を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、濃縮後、HPLC分取装置を用いて精製を行い、15 mg (0.04 mmol)の標記化合物を得た。(収率：37%)

MS (LC/MS): 399 [M + H]<sup>+</sup>

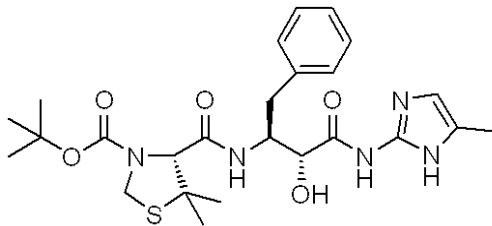
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.06 (s, 3H), 2.70-2.75 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 4.03 (br, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 6.09 (br, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.70-6.71 (m, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 6H), 7.94 (d, 1H, J=9.00), 10.22 (br, 1H), 11.28 (br, 1H).

【0166】

#### 実施例23

tert-ブチル (4R)-4-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル}アミノ]カルボニル]-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-3-カルボキシレート

【0167】



参考例35で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-フェニルブタンアミド]2塩酸塩と(4R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジメチル-1,3-チアゾリジン-4-カルボン酸を用いて実施例22と同様の方法で32 mg (0.06 mmol)の標記化合物を得た。(収率：62%)

MS (LC/MS): 518 [M + H]<sup>+</sup>

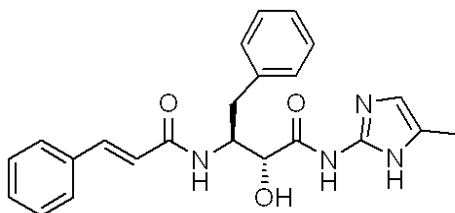
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.93 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.73-2.89 (m, 2H), 3.89 (br, 3H), 4.22 (s, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 4.48-4.54 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H), 10.03 (br, 1H), 11.23 (br, 1H).

【0168】

#### 実施例24

(2R, 3S)-2-ヒドロキシ-N-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-フェニル-3-[(2E)-3-フェニルプロップ-2-エノイル]アミノ}ブタンアミド

【0169】



参考例35で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-フェニルブタンアミド]2塩酸塩と(2E)-3-フェニルアクリル酸を用いて実施例22と同様の方法で28 mg (0.07 mmol)の標記化合物を得た。(収率：69%)

MS (LC/MS): 405 [M + H]<sup>+</sup>

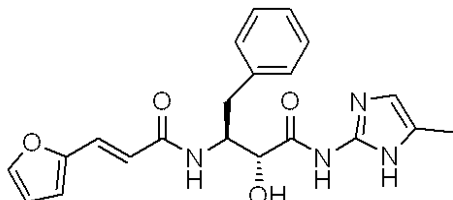
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.04 (s, 3H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.90-2.95 (m, 1H), 4.10 (br, 1H), 4.47-4.53 (m, 1H), 6.07 (br, 1H), 6.40 (br, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.19-7.52 (m, 10H), 7.96 (d, 1H,  $J=9.00$  Hz), 10.31 (br, 1H), 11.18 (br, 1H).

【0170】

実施例 25

(2R, 3S)-3-{{[(2E)-3-(2-フリル)プロップ-2-エノイル]アミノ}-2-ヒドロキシ-N-(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-フェニルブタンアミド

【0171】



10

参考例 35 で得られた (2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-フェニルブタンアミド 2 塩酸塩と (2E)-3-(2-フリル)アクリル酸を用いて実施例 22 と同様の方法で 25 mg (0.06 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 63%)

20

MS (LC/MS): 395 [M + H]<sup>+</sup>

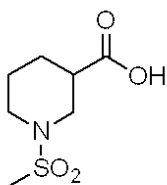
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 2.04 (s, 3H), 2.76-2.81 (m, 1H), 2.88-2.93 (m, 1H), 4.08 (br, 1H), 4.44-4.50 (m, 1H), 6.07 (br, 1H), 6.36-6.41 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.16-7.29 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 7.83 (d, 1H,  $J=8.96$  Hz), 7.94 (s, 1H), 10.27 (br, 1H), 11.25 (br, 1H).

【0172】

参考例 36

1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボン酸

【0173】



30

エチルニコペテート 471 mg (3.00 mmol) のクロロホルム溶液 3 ml に氷冷下でトリエチルアミン 0.46 ml (3.30 mmol)、塩化メタンスルホニル 0.26 ml (3.30 mmol) 加えて、室温で終夜攪拌した。この反応液に 1N 塩酸を加えて未反応のエチルニコペテートを除去した後、5% 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、濃縮後、シリカカラムクロマトグラフィー (クロロホルムとメタノールの混合溶媒で溶出) で精製を行い、451 mg (1.92 mmol) の 1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステルを得た。次に、これをメタノール 10 ml に溶解し、氷冷下で 1N 水酸化ナトリウム水溶液 2.30 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。メタノールを留去後、エーテルで洗浄し、水層を 1N 塩酸で pH 3 に調整した。酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、濃縮後、酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶を行い、156 mg (0.75 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 39%)

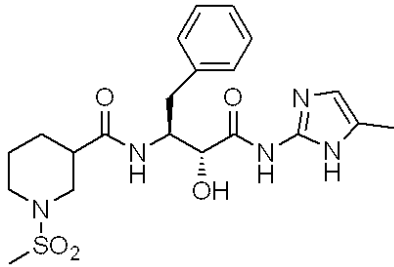
40

【0174】

50

## 実施例 26

N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル)-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボキサミド  
【0175】



10

参考例 35 で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-フェニルブタンアミド]2 塩酸塩と参考例 36 で得られた 1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-カルボン酸を用いて実施例 22 と同様の方法で 18 mg (0.04 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 39%)

MS (LC/MS): 464 [M + H]<sup>+</sup>

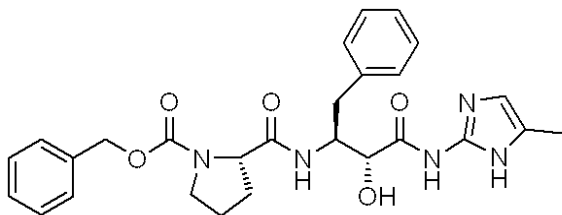
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.13-1.24 (m, 2H), 1.32-1.43 (m, 1H), 1.53-1.68 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.33-2.39 (m, 2H), 2.68-2.91 (m, 7H), 3.45 (d, 2H, J=7.56 Hz) 4.06 (br, 1H), 4.31-4.37 (m, 1H), 5.95 (br, 1H), 6.41 (br, 1H), 7.18-7.27 (m, 6H), 7.80 (t, 1H, J=8.92 Hz), 10.28 (br, 1H), 11.23 (br, 1H).

20

【0176】

## 実施例 27

ベンジル (2S)-2-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル]アミノ)カルボニル]ピロリジン-1-カルボキシレート  
【0177】



30

参考例 35 で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-フェニルブタンアミド]2 塩酸塩と 1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-L-プロリンを用いて実施例 22 と同様の方法で 24 mg (0.05 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 48%)

MS (LC/MS): 506 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.56-1.62 (m, 3H), 1.84-1.99 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.59-2.88 (m, 2H), 3.96 (br, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 4.82-5.11 (m, 2H), 6.01 (br, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.16-7.37 (m, 6H), 7.73-7.80 (m, 1H), 10.16 (br, 1H), 11.21 (br, 1H).

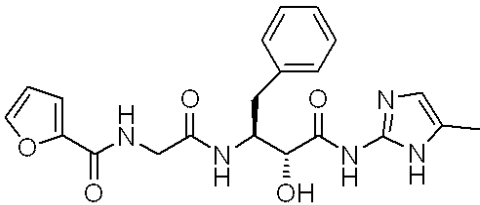
40

【0178】

## 実施例 28

N-[2-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル]アミノ)-2-オキソエチル]-2-フラミド  
【0179】

50



参考例 35 で得られた (2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-フェニルブタンアミド] 2 塩酸塩と N-2-フロイルグリシンを用いて実施例 22 と同様の方法で 22 mg (0.05 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 5.2%) MS (LC/MS): 426 [M + H]<sup>+</sup>

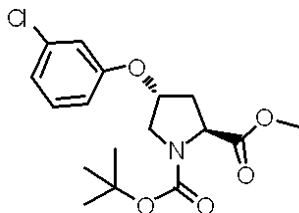
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.06 (s, 3H), 2.71-2.76 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 3.71-3.84 (m, 2H), 4.02 (br, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 6.09 (br, 1H), 6.43 (br, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J=3.16 Hz), 7.18-7.31 (m, 5H), 7.78 (d, 1H, J=8.84 Hz), 8.34 (t, 1H, J=5.76 Hz), 10.24 (br, 1H), 11.18 (br, 1H).

【0180】

参考例 37

N- $\alpha$ -ブトキシカルボニル-トランス-4-(3-クロロフェノキシ)-L-プロリンメチルエステル

【0181】



N- $\alpha$ -ブトキシカルボニル-シス-4-ヒドロキシ-L-プロリンメチルエステル 123 mg (0.50 mmol)、3-クロロフェノール 0.058 ml (0.55 mmol)、トリフェニルホスフィン 184 mg (0.70 mmol)、テトラヒドロフラン 2 ml の混合物に氷冷下ジソプロピルアゾジカルボキシレート 0.150 ml (0.75 mmol) を滴下し、室温で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒で溶出)で精製し、155 mg (0.44 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 8.7%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.42 (s, 9H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.47-2.59 (m, 1H), 3.74-3.80 (m, 5H), 4.38-4.53 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 6.72-6.78 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H).

【0182】

実施例 29

(4R)-N-{1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル}-4-(3-クロロフェノキシ)-L-プロリンアミド

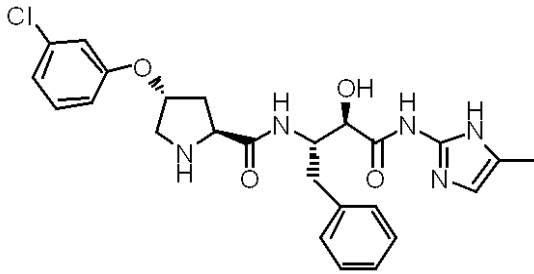
【0183】

10

20

30

40



参考例 37 で得られた N- -ブトキシカルボニル-トランス-4-(3-クロロフェノキシ)-L-プロリンメチルエステル 18 mg (0.050 mmol)、メタノール 0.2 ml、テトラヒドロフラン 0.2 ml、2N 水酸化ナトリウム水溶液 0.2 ml の混合物を室温で 16 時間撹拌した。反応液を濃縮し、1N 塩酸を加え pH = 5 とした。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、濃縮後、残渣に参考例 35 で得られた (2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-フェニル]ブタンアミド 2 塩酸塩 19 mg (0.050 mmol)、HBTU 21 mg (0.055 mmol)、DMF 1.0 ml、トリエチルアミン 0.032 ml (0.23 mmol) を加え、室温で 16 時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重曹水を加えて抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、氷冷下で 4N 塩酸/ジオキサン 1 ml を加え、室温で 2 時間撹拌した。その後、濃縮し、HPLC 分取装置を用いて精製を行い、標記化合物を得た。

MS (LC/MS): 498 [M + H]<sup>+</sup>

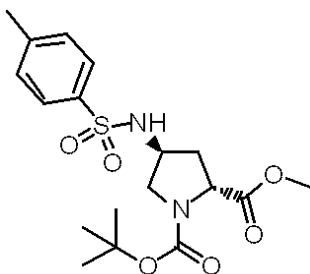
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.84-1.94 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.52-2.59 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.94-3.01 (m, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.40-4.49 (m, 1H), 5.15 (t, 1H, J=4.2 Hz), 6.80 (s, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 2H), 7.31 (d, 2H, J=4.4 Hz), 7.37 (t, 1H, J=8.2 Hz), 8.82 (d, 12H, J=8.4 Hz).

【0184】

参考例 38

N- -ブトキシカルボニル-トランス-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ-L-プロリンメチルエステル

【0185】



N- -ブトキシカルボニル-トランス-4-アミノ-L-プロリンメチルエステル 49 mg (0.20 mmol)、トリエチルアミン 0.042 ml (0.30 mmol)、p-トルエンスルホニルクロリド 42 mg (0.22 mmol) のクロロホルム溶液 3 ml を室温で 16 時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒) で精製し、64 mg (0.16 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 80%)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.38 (s, 9H), 2.05-2.29 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.11-3.17 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.89-3.97 (m, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.66-4.76 (m, 1H), 7.32 (d, 2H, J=7.3 Hz), 7.74 (d, 2H, J=8.0 Hz).

【0186】

10

20

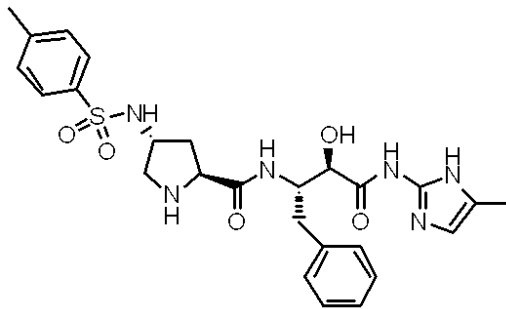
30

40

50

## 実施例 3 0

(4R)-N-{1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)アミノ]-3-オキソプロピル}-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ-L-プロリンアミド  
【0187】



10

参考例 3 8 で得られた N- -プトキシカルボニル-トランス-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ-L-プロリンメチルエステル 20 mg (0.050 mmol) を用いて、実施例 2 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (LC/MS): 541 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.81-1.91 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.21-2.35 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.71-2.81 (m, 1H), 2.84-3.00 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.58-3.63 (m, 1H), 4.17-4.30 (m, 2H), 4.32-4.44 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.29 (d, 2H, J=4.4 Hz), 7.42 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.68 (d, 2H, J=8.2 Hz), 8.14 (d, 2H, J=5.8 Hz), 8.67 (d, 2H, J=9.2 Hz), .

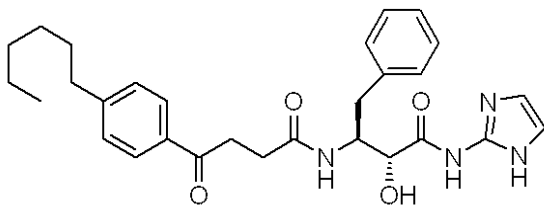
20

【0188】

## 実施例 3 1

(2R, 3S)-3-[[4-(4-ヘキシルフェニル)-4-オキソブタノイル]アミノ]-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド

【0189】



30

参考例 3 で得られた (2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩と 4-(4-ヘキシルフェニル)-4-オキソブタン酸を用いて実施例 2 2 と同様の方法で 23 mg (0.05 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 46%)

40

MS (LC/MS): 505 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.85 (t, 3H, J=6.76 Hz), 1.27 (br, 3H), 1.58 (t, 2H, J=6.84 Hz), 2.34-2.42 (m, 2H), 2.63 (t, 2H, J=7.44 Hz), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.84-2.90 (m, 1H), 3.00-3.04 (m, 2H), 4.05 (br, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 6.06 (br, 1H), 6.74 (br, 1H), 7.20-7.32 (m, 6H), 7.77-7.80 (m, 3H), 10.37 (br, 1H), 11.51 (br, 1H).

【0190】

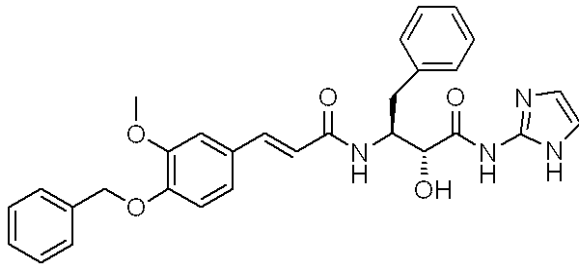
## 実施例 3 2

(2R, 3S)-3-((2E)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]プロップ-2-

50

エノイル}アミノ}-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド

【0191】



10

参考例3で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩と(2E)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]アクリル酸を用いて実施例22と同様の方法で24 mg (0.05 mmol)の標記化合物を得た。(収率: 46%)

MS (LC/MS): 527 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.78-2.84 (m, 1H), 2.90-2.93 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.12 (br, 1H), 4.48-4.54 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.11 (br, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.71 (br, 2H), 7.03-7.45 (m, 14H), 7.83 (d, 1H, J=9.00 Hz), 10.45 (br, 1H), 11.51 (br, 1H)

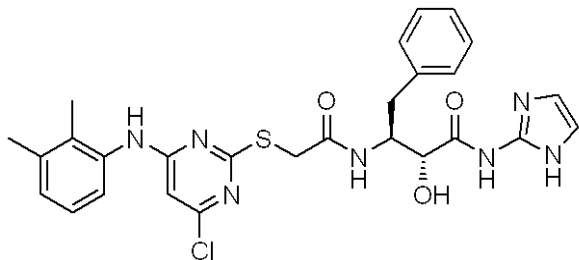
20

【0192】

実施例33

(2R, 3S)-3-[(4-クロロ-6-[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]ピリミジン-2-イル}チオ)アセチル]アミノ}-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド

【0193】



30

参考例3で得られた(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2塩酸塩と(4-クロロ-6-[(2,3-ジメチルフェニル)アミノ]ピリジン-2-イル}チオ)酢酸を用いて実施例22と同様の方法で22 mg (0.04 mmol)の標記化合物を得た。(収率: 39%)

MS (LC/MS): 567 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2.06 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.67-2.73 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 1H), 3.62 (d, 1H, J=14.68 Hz), 3.74 (d, 1H, J=14.68 Hz), 4.05 (br, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 6.09 (br, 1H), 6.71 (br, 2H), 7.02-7.34 (m, 8H), 7.87 (d, 1H, J=8.88 Hz), 9.58 (br, 1H), 10.39 (br, 1H), 11.35 (br, 1H).

40

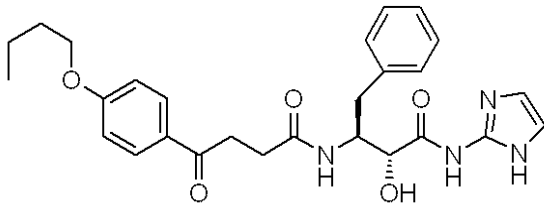
【0194】

実施例34

(2R, 3S)-3-[[4-(4-ブトキシフェニル)-4-オキソブタノイル]アミノ}-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド

【0195】

50



参考例 3 で得られた (2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-N-1H-イミダゾール-2-イル-4-フェニルブタンアミド 2 塩酸塩と 4-(4-ブトキシフェニル)-4-オキソブタン酸を用いて実施例 2 2 と同様の方法で 21 mg (0.04 mmol) の標記化合物を得た。(収率：43%)

10

MS (LC/MS): 493 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0.94 (t, 3H, J=7.36 Hz), 1.39-1.49 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 2H), 2.32-2.40 (m, 2H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.85-2.90 (m, 1H), 2.98 (t, 2H, J=6.84 Hz), 4.06 (m, 3H), 4.31-4.36 (m, 1H), 6.07 (br, 1H), 6.76 (br, 1H), 7.00 (d, 2H, J=8.84 Hz), 7.19-7.37 (m, 5H), 7.77 (d, 1H, J=9.00 Hz), 7.83 (d, 2H, J=8.80 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J=8.96 Hz), 8.99 (d, 1H, J=7.92 Hz), 10.67 (br, 1H), 11.21 (br, 1H).

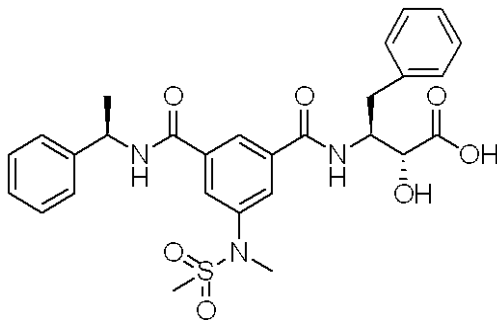
【0196】

20

参考例 3 9

(2R, 3S)-2-ヒドロキシ-3-{{3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-({[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}-4-フェニルブタン酸

【0197】



30

参考例 2 5 で得られた (2R, 3S)-2-ヒドロキシ-3-{{3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-({[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}-4-フェニルブタン酸メチルエステル 775 mg (1.37 mmol) のメタノール溶液 10 ml に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.64 ml 加え、室温で 5 時間攪拌した。メタノールを留去した後、エーテルで洗浄した。氷冷下で 1 N 塩酸を用いて水層を pH 3 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮を行い、標記化合物 730 mg (1.32 mmol) を得た。(収率：96%)

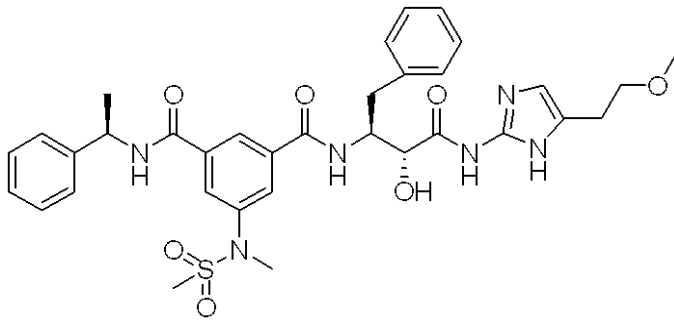
40

【0198】

実施例 3 5

N-((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{{5-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]アミノ}-3-オキソプロピル)-5-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-N'-((1R)-1-フェニルエチル)イソフタルアミド

【0199】



参考例 3 2 と同様の方法で得られたベンジル 2-アミノ-4-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-1-カルボキシレート 63 mg (0.22 mmol)、参考例 3 9 で得られた(2R, 3S)-2-ヒドロキシ-3-{{3-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-5-({[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}カルボニル)ベンゾイル]アミノ}-4-フェニルブタン酸 63 mg (0.11 mmol) 及び、HOBT・H<sub>2</sub>O 18 mg (0.12 mmol) の DMF 溶液 0.5 ml に氷冷下で EDC・HCl 23 mg (0.12 mmol) 加えて、室温まで昇温し 2 時間攪拌した。その後、反応液に酢酸エチルと 5% 炭酸ナトリウム水溶液を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、濃縮して得られた残渣をメタノール 2 ml で再溶解し、ギ酸アンモニウム 126 mg (2.00 mmol) 及び、10% Pd/C (50% 含水) 50 mg を加えて、1.5 時間加熱還流した。濾過して 10% Pd/C を除去した後、濃縮した。濃縮残渣を酢酸エチルに懸濁し、5% 炭酸ナトリウム、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、濃縮後、シリカカラムクロマトグラフィー(クロロホルムとメタノールの混合溶媒で溶出)で精製を行い、50 mg (0.07 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 67%)

MS (LC/MS): 677 [M + H]<sup>+</sup>

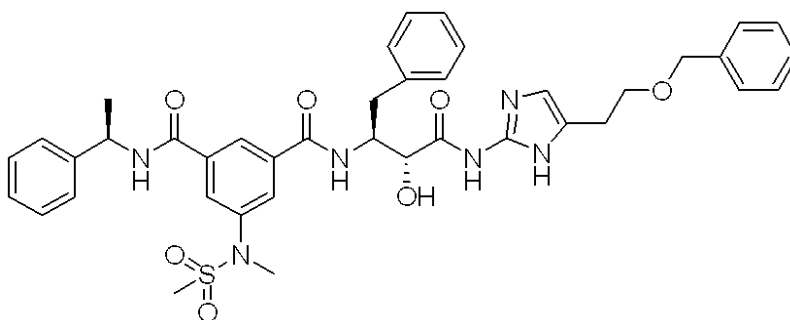
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.49 (d, 3H, J=7.04 Hz), 2.66 (br, 2H), 2.88-3.03 (m, 5H), 3.21 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.47 (t, 2H, J=6.84 Hz) 4.20 (br, 1H), 4.59-4.65 (m, 1H), 5.17 (s, 1H, J=7.44 Hz), 5.95 (br, 1H), 6.47 (br, 1H), 7.14-7.40 (m, 10H), 7.84 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.31 (d, 1H, J=8.96 Hz), 8.99 (d, 1H, J=7.92 Hz), 10.67 (br, 1H), 11.21 (br, 1H).

【0200】

実施例 3 6

N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-({5-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}アミノ)-2-ヒドロキシ-3-オキソプロピル]-5-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-N'-[(1R)-1-フェニルエチル]イソフタルアミド

【0201】



参考例 3 2 と同様の方法で得られたベンジル 2-アミノ-4-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-1H-イミダゾール-1-カルボキシレートを用いて実施例 3 5 と同様の方法で標記化合物 151 mg (0.20 mmol) の標記化合物を得た。(収率: 80%)

MS (LC/MS): 753 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.49 (d, 3H, J=7.04 Hz), 2.66 (br, 2H)

40

50

), 2.89-3.01 (m, 5H), 3.25 (s, 3H), 3.58 (t, 2H, J=7.04 Hz), 4.19 (br, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.56-4.62 (br, 1H), 5.17 (5, 1H, J=7.28 Hz), 5.98 (br, 1H), 6.48 (br, 1H), 7.14-7.39 (m, 15H), 7.84 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J=6.08 Hz), 9.01 (d, 1H, J=7.60 Hz), 10.72 (br, 1H), 11.19 (br, 1H).

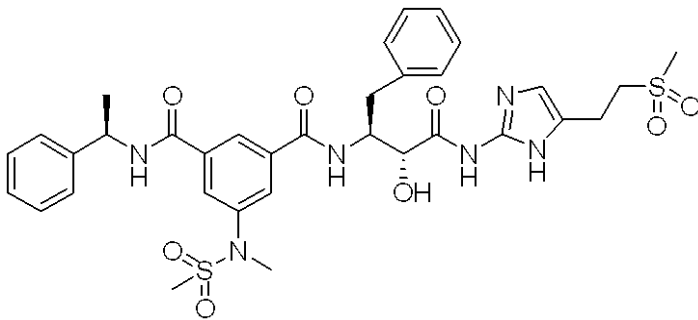
【0202】

実施例 37

N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-({5-[2-(メチルスルホニル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}アミノ)-3-オキソプロピル]-5-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-N'-[(1R)-1-フェニルエチル]イソフタルアミド

10

【0203】



20

参考例 32 と同様の方法でベンジル 2-アミノ-4-[2-(メチルスルホニル)エチル]-1H-イミダゾール-1-カルボキシレートを作成し、実施例 35 と同様の方法で標記化合物 12 mg (0.02 mmol) を得た。(収率: 62%)

MS (LC/MS): 725 [M + H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.49 (d, 3H, J=7.08 Hz), 2.83 (br, 2H), 2.93-3.00 (m, 8H), 3.27 (s, 3H), 4.22 (br, 1H), 4.59-4.66 (m, 1H), 5.17 (5, 1H, J=7.28 Hz), 5.98 (br, 1H), 6.59 (br, 1H), 7.14-7.40 (m, 10H), 7.84 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J=9.08 Hz), 8.99 (d, 1H, J=7.92 Hz), 10.73 (br, 1H), 11.30 (br, 1H).

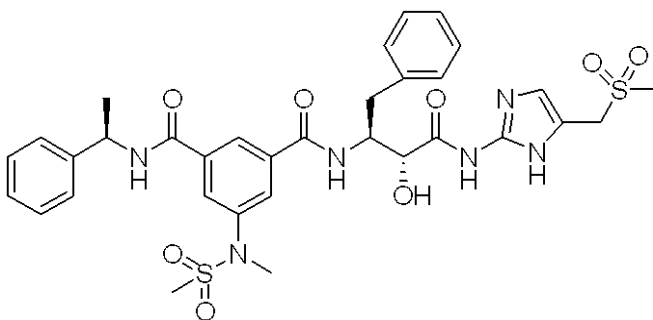
30

【0204】

実施例 38

N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-({5-[(メチルスルホニル)メチル]-1H-イミダゾール-2-イル}アミノ)-3-オキソプロピル]-5-[メチル(メチルスルフォニル)アミノ]-N'-[(1R)-1-フェニルエチル]イソフタルアミド

【0205】



40

参考例 32 と同様の方法でベンジル 2-アミノ-4-[(メチルスルホニル)メチル]-1H-イミダゾール-1-カルボキシレートを作成し、実施例 35 と同様の方法で標記化合物 32 mg (0.05 mmol) を得た。(収率: 45%)

MS (LC/MS): 711 [M + H]<sup>+</sup>

50

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.23 (s, 3H), 1.49 (d, 3H,  $J=7.04$  Hz), 2.92-3.02 (m, 8H), 4.21 (s, 2H), 4.62-4.65 (m, 1H), 5.17 (s, 1H,  $J=7.40$  Hz), 5.96 (br, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.14-7.39 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.33 (d, 1H,  $J=8.80$  Hz), 8.99 (d, 1H,  $J=7.80$  Hz), 10.92 (br, 1H), 11.59 (br, 1H).

【0206】

試験例1

セクレターゼ阻害活性の測定

96穴ブラックプレート(コーニング社)に、0.2M酢酸バッファー(pH4.5)で希釈した被験化合物0.5% DMSO溶液20 $\mu\text{L}$ 、及び最終濃度30 $\mu\text{M}$  Dabcyl-Ser-Glu-Val-Asn-Lue-Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-Glu(Edans)-(D)Arg-(D)Arg-NH<sub>2</sub>(ペプチド研究所)を40 $\mu\text{L}$ 添加した。酵素反応は、40 $\mu\text{L}$ の0.5 $\mu\text{g/mL}$ のリコンビナントヒトBACE-1(R&D System社)を加え、37 $^{\circ}\text{C}$ にて2時間培養することにより行った。反応前後に蛍光強度(励起波長355nm、測定波長500nm)を蛍光プレートリーダー(SPECTRA MAX GEMINI XS、Molecular Devices社)を用いて測定し、反応前から反応後の測定値の増加量を算出した。被験化合物のセクレターゼ阻害活性は、DMSOのみ添加した際の測定値増加量を100%とした場合の増加量抑制率として算出した。

試験した結果、全ての実施例化合物の $\text{IC}_{50}$ 値は10 - 10000 nMであった。

【0207】

試験例2

ヒト・ニューロblastoma IMR-32細胞におけるA $\beta$ 産生・分泌抑制作用の測定

(1) IMR-32細胞の培養

IMR-32細胞(American Type Culture Collection社)を、 $1.5 \times 10^5$ 細胞/ペトリ皿となるように35mmペトリ皿(ファルコン社)に播種し、2から3日間37 $^{\circ}\text{C}$ にて培養した。被験化合物含有DMSO溶液を0.2%ウシ血清アルブミン(シグマ社)/ダルベッコ改変イーグル培地(シグマ社)に溶解し、1mLを上記ペトリ皿に添加し、更に24時間培養した。対象として、被験化合物を含まない0.2%ウシ血清アルブミン/ダルベッコ改変イーグル培地を用いた。培養上清を採取し、5000rpm、5分間遠心することにより浮遊細胞を沈降させた。遠心後上清をA $\beta$ の測定サンプルとした。

(2) A $\beta$ の酵素免疫抗体法(ELISA)による定量

0.1M炭酸バッファー(pH9.5)に溶解した4G8抗体(シグネット社)をマキシソープ96穴プレート(ヌンク社)に50 $\mu\text{L}$ ずつ添加し、4 $^{\circ}\text{C}$ で一晩放置した。リン酸/生理食塩水緩衝液(phosphate buffered saline、以下PBSと略記)にて2回洗浄後、100 $\mu\text{L}$ の25%ブロックエース(大日本製薬)/PBSにてブロッキングした。0.02% Tween 20/PBS(以下PBSTと略記)にて3回洗浄後、上記(1)の上清あるいは25%ブロックエース/PBSにて希釈したA $\beta$ (1-40)標準品(シグマ社)50 $\mu\text{L}$ 、及び25%ブロックエース/PBSにて希釈したBiotinylated 6E10抗体(シグネット社)を加え、4 $^{\circ}\text{C}$ にて一晩以上放置した。PBSTにて3回洗浄後、50 $\mu\text{L}$ の10%ブロックエース/PBSにて希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン(アマシャムバイオサイエンス社)を加え、室温にて1時間放置した。PBSTにて3回洗浄後TMB substrate kit(ピラス社)を用い発色し、プレートリーダー(ELx 808、BIO-TEK INSTRUMENTS社)にて比色定量(測定波長:450nm)した。試験した結果、実施例1に示した化合物の $\text{IC}_{50}$ 値は200 nMであった。

【産業上の利用可能性】

【0208】

本発明に係わるヒドロキシメチルカルボニル骨格を有する化合物及びそれらの医薬とし

て許容される塩は、アルツハイマー病の治療薬又は予防薬として使用しうる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
<i>C 0 7 D 235/30</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 235/30</i>	<i>A</i>
<i>C 0 7 D 417/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 417/12</i>	
<i>A 6 1 K 31/4168</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/4168</i>	
<i>A 6 1 K 31/4178</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/4178</i>	
<i>A 6 1 K 31/166</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/166</i>	
<i>A 6 1 K 31/41</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/41</i>	
<i>A 6 1 K 31/4188</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/4188</i>	
<i>A 6 1 K 31/427</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/427</i>	
<i>A 6 1 K 31/506</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K 31/506</i>	
<i>A 6 1 P 43/00</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 43/00</i>	<i>1 1 1</i>
<i>A 6 1 P 25/28</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 P 25/28</i>	

- (71)発明者 三本 勤  
大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社内
- (72)発明者 野島 俊  
大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社内
- (72)発明者 木ノ村 尚也  
大阪府吹田市江の木町33番94号 大日本住友製薬株式会社内
- (72)発明者 木曾 良明  
大阪府茨木市稲葉町15-26

審査官 井上 千弥子

- (56)参考文献 国際公開第2005/040126(WO, A1)  
国際公開第2004/050609(WO, A1)  
国際公開第2004/080376(WO, A1)  
国際公開第2006/036664(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
CA/REGISTRY(STN)