世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 **C07D 303/48, A61K 31/335**	**A1**	(11) 国際公開番号	**WO98/47887**
		(43) 国際公開日	1998年10月29日(29.10.98)

(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01778

(22) 国際出願日 1998年4月17日(17.04.98)

(30) 優先権データ
特願平9/102151 1997年4月18日(18.04.97) JP

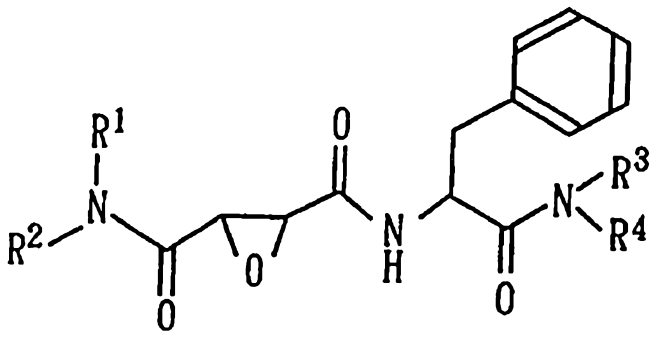
(71) 出願人（米国を除くすべての指定国について）
大鵬薬品工業株式会社
(TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]
〒101-0054 東京都千代田区神田錦町1-27 Tokyo, (JP)
(72) 発明者；および
(75) 発明者／出願人（米国についてのみ）
浅尾哲次(ASAO, Tetsuji)[JP/JP]
〒359-1145 埼玉県所沢市山口5063-1, 48-2-504 Saitama, (JP)
山下智宏(YAMASHITA, Tomohiro)[JP/JP]
〒350-1255 埼玉県日高市武蔵台7-8-5 Saitama, (JP)
須田悦光(SUDA, Yoshimitsu)[JP/JP]
〒359-1141 埼玉県所沢市小手指町4-18-3-301 Saitama, (JP)
岡嶋茂雄(OKAJIMA, Shigeo)[JP/JP]
〒357-0023 埼玉県飯能市岩沢621-2, B101 Saitama, (JP)
多田幸雄(TADA, Yukio)[JP/JP]
〒355-0018 埼玉県東松山市松山町2-4-7 Saitama, (JP)
勝沼信彦(KATSUNUMA, Nobuhiko)[JP/JP]
〒770-0047 徳島県徳島市名東町3丁目246-2 Tokushima, (JP)
山田省三(YAMADA, Shozo)[JP/JP]
〒357-0003 埼玉県飯能市青木75-3-101 Saitama, (JP)
重野和彦(SHIGENO, Kazuhiko)[JP/JP]
〒358-0021 埼玉県入間市高倉4丁目5-26-203 Saitama, (JP)
上村敦彦(UEMURA, Atsuhiko)[JP/JP]
〒350-1304 埼玉県狭山市狭山台4丁目13-3-406 Saitama, (JP)
(74) 代理人
弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.)
〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)

(81) 指定国 AU, CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類
国際調査報告書

(54)Title: **NOVEL EPOXYSUCCINAMIDE DERIVATIVES OR SALTS THEREOF**

(54)発明の名称 新規なエポキシコハク酸アミド誘導体又はその塩



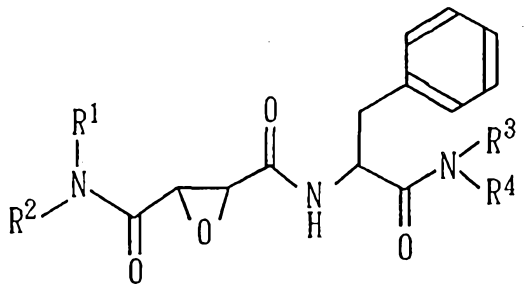
(I)

(57) Abstract

Epoxysuccinamide derivatives represented by general formula (I) or salts thereof; processes for the preparation of them; and drugs containing the same as the active ingredient. In said formula, R^1 is hydrogen, alkyl or aminoalkyl and R^2 is optionally substituted aminoalkyl, optionally substituted aryl, an optionally substituted heterocyclic group, optionally substituted aralkyl or alkyl substituted with an optionally substituted heterocyclic group, or alternatively R^1 and R^2 together with the nitrogen atom adjacent thereto may form an optionally substituted nitrogenous heterocycle; and R^3 and R^4 are each independently hydrogen, alkyl or aralkyl. These compounds exhibit a specific inhibitory activity against cathepsin L and cathepsin L family enzymes and thus are useful as, e.g., preventive drugs for diseases of bone metabolism such as osteoporosis, hypercalcemia and so on.

(57)要約

本発明は、式（Ｉ）



（Ｉ）

〔式中、R^1 は水素原子、アルキル基又はアミノアルキル基を示し、R^2 は置換基を有していても良いアミノアルキル基、置換基を有していても良いアリール基、置換基を有していても良い複素環式基、置換基を有していても良いアラルキル基もしくは置換基を有していてもよい複素環置換アルキル基を示すか、又はR^1 と R^2 は隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していても良い含窒素複素環を形成しても良い。R^3 及びR^4 は同一又は異なって水素原子、アルキル基又はアラルキル基を示す。〕

で表されるエポキシコハク酸アミド誘導体又はその塩、その製造法及びこれを有効成分とする医薬に関する。この化合物は、カテプシンＬ及びカテプシンＬファミリー酵素に対し特異的阻害活性を有しており、骨粗鬆症、高カルシウム血症等の骨代謝疾患の予防等の治療薬として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボズニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルギナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴー
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサオ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴー
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダッド・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィェトナム
YU ユーゴースラビア
ZW ジンバブエ

明　細　書

新規なエポキシコハク酸アミド誘導体又はその塩

技術分野

本発明はカテプシン阻害活性を有する新規なエポキシコハク酸アミド誘導体又はその塩及びこれを含有する医薬に関する。

背景技術

高齢者社会に向かっている現在、高齢者の骨吸収の異常亢進は各種の高齢者疾患の多くに関与し、中でも老人性骨粗鬆症は著明で大きな社会問題となりつつある。しかるにこの骨粗鬆症の薬物治療の現状を見てみると、（１）エストロゲン、（２）タンパク同化ホルモン、（３）カルシトニン、（４）ビタミンD、（５）ビスホスホン酸投与などが行われているが、自覚症状の改善等に効果が見出されているのみであり決定的な治療法が無いのが現実である。

一方、骨粗鬆症の起こる要因には、カルシウムの沈着、脱出と支持組織コラーゲンの異常分解の二つの問題があると考えられているが、コラーゲン分解の異常亢進に着目した薬剤開発は始まったばかりである。このコラーゲン分解にはカテプシン群が最も大きく関与しており、それらカテプシン群のうちシステインプロテアーゼに属するカテプシンＬが特に深く関与していることが報告されている（フェブス・レターズ（FEBS Letters）２６９、１８９～１９３頁（１９９０）、フェブス・レターズ（FEBS Letters）２８０、３１１～３１５頁（１９９１））。また、最近になって　カテプシンＬファミリー酵素のカテプシンＫも骨吸収作用に関与していることが見い出された（ジャーナル　オブ　バイオロジカル　ケミストリー（J. Biol.Chem.）２７１、１２５１７～１２５２４頁（１９９６））。システインプロテアーゼを阻害する化合物については例えば特開平８－

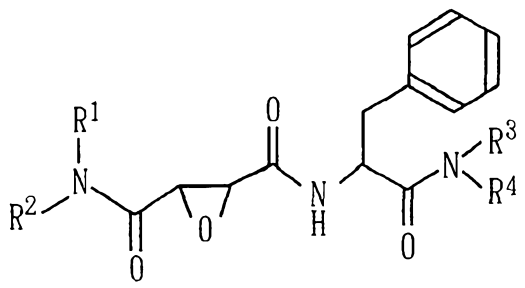
１０４６８３号、欧州特許公開６５５４４７号に本願と類似するエポキシコハク酸誘導体が報告されているが、これらはカテプシンＬとＢの両酵素をほぼ同時に阻害する。カテプシンＢは骨吸収には関与しておらず（フェブス・レターズ（FEBS Letters）３２１巻、２４７～２５０頁（１９９３年））、抗原提示等の免疫系に係る酵素であることが報告されており（フェブス・レターズ（FEBS Letters）３２４巻、３２５～３３０頁（１９９３年））、カテプシンＢを阻害すれば免疫不全が惹起されることが危惧される。また、従って、骨吸収を選択的に阻害するにはカテプシンＬファミリー酵素選択的な阻害剤が必要とされるが、未だそのような阻害剤は見出されていない。

本発明の目的はカテプシンＬとそのファミリー酵素を他のシステインプロテアーゼより低い濃度で阻害しうる新規化合物を提供することにある。更に換言するならば骨粗鬆症、高カルシウム血症、骨ベーチェット病、副甲状腺機能亢進症、癌の骨転移等の骨代謝疾患の治療及び予防剤として有用な新規化合物を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは上記目的を達成すべく、数多くのエポキシコハク酸アミド誘導体を合成し、そのカテプシンに対する作用を検討してきた結果、カテプシンＬを特異的に阻害し、骨粗鬆症治療薬等の医薬として有用な化合物の創製に成功し本発明を完成した。

即ち本発明は、式（Ｉ）



（Ｉ）

〔式中、R^1 は水素原子、アルキル基又は保護基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、R^2 は置換基を有していても良いアミノアルキル基、置換基を有していても良いアリール基、置換基を有していても良いアラルキル基、置換基を有していても良い複素環式基もしくは置換基を有していても良い複素環が置換したアルキル基を示すか、又はR^1 とR^2 が隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していても良い含窒素複素環を形成しても良い。R^3 及びR^4 は同一又は異なって水素原子、アルキル基又はアラルキル基を示す。〕
で表されるエポキシコハク酸アミド誘導体又はその塩、及びその製造法を提供するものである。

また、本発明は、式（Ｉ）で表されるエポキシコハク酸アミド誘導体又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は、式（Ｉ）で表されるエポキシコハク酸アミド誘導体又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、式（Ｉ）で表されるエポキシコハク酸アミド誘導体又はその塩の医薬としての使用を提供するものである。

更にまた、本発明は、式（Ｉ）で表されるエポキシコハク酸アミド誘導体又はその塩の有効量を投与することを特徴とする骨疾患の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

式（Ｉ）中、R^1 で示されるアルキル基としては、炭素数１～６のアルキル基が好ましく、例えばメチル基、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、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が例示される。

また、R^1 で示されるアミノアルキル基としては、炭素数１～６のアミノアル

キル基が好ましく、例えばアミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基、アミノブチル基、アミノペンチル基、アミノヘキシル基等が例示される。該アミノアルキル基のアミノ基は、tert－ブトキシカルボニル基等の総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニル基で保護されていてもよい。

これらのうち、R^1 としては水素原子、C_{1-6} アルキル基又はC_{1-6} アミノアルキル基がより好ましく、水素原子、メチル基又はアミノエチル基が特に好ましい。

式（Ｉ）中、R^2 で示されるアミノアルキル基としては、炭素数１～６のアミノアルキル基が好ましく、例えばアミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基、アミノイソプロピル基、アミノブチル基、アミノイソブチル基、アミノペンチル基、アミノイソペンチル基、アミノヘキシル基、アミノイソヘキシル基等が例示され、このうちアミノエチル基が特に好ましい。また、これらのアミノアルキル基はそのアミノ基に置換基を有していても良く、該置換基としては総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニル基（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、tert－ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等）、総炭素数８～１４のアラルキルオキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル基、フェニルエチルオキシカルボニル基、フェニルプロピルオキシカルボニル基、ナフチルメチルオキシカルボニル基等）、炭素数１～６のアルキルスルフィニル基（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、ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基等）、炭素数１～６のアルキルスルホニル基（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、ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基等）、炭素数６～１０のアリールスルフィニル基（ベンゼンスルフィニル基、トルエンスルフィニル基、ナフタレンスルフィニル基等）、炭素数６～１０のアリールスルホニル基（ベン

ゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基等）、アミノ基又はニトロ基が置換していてもよい複素環式基（ピリジル基、ニトロピリジル基、アミノピリジル基、アミノピリミジル基等）等が例示される。

これらの置換アミノアルキル基のうち、総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニル基、総炭素数８～１４のアラルキルオキシカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、又は複素環式基（更にアミノ基又はニトロ基が置換していてもよい）が置換したC_{1-6}アミノアルキル基がより好ましく、複素環式基（更にアミノ基又はニトロ基が置換していてもよい）が置換したアミノエチル基が更に好ましく、ピリジル又はピリミジル（これらは更にアミノ基又はニトロ基が置換していてもよい）基が置換したアミノエチル基が特に好ましい。

式（Ｉ）中、R^2で示されるアリール基としては、炭素数６～１０までのものが好ましく、例えばフェニル基、ナフチル基等が例示され、このうちフェニル基がより好ましい。また、これらのアリール基はその任意の位置に１～３個の置換基を有していても良く、該置換基としては炭素数６～１０のアリールオキシ基（フェノキシ基、ナフチルオキシ基等）、ヒドロキシ基、アミノ基、アミジノ基、アセトアミジノ基、グアニジノ基、シアノ基、カルボキシル基、総炭素数８～１４のアラルキルオキシカルボニル基（ベンジルオキシカルボニル基、フェニルエチルオキシカルボニル基、フェニルプロピルオキシカルボニル基、ナフチルメチルオキシカルボニル基等）、カルバモイル基、アシル基、アシルアミノ基、１－ピペリジノ基、１－ピペラジノ基、５－ニトロピリジン－２－イル基、総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニルアミノ基（メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、tert－ブトキシカルボニルアミノ基、ペンチルオキシカルボニルアミノ基、ヘキシルオキシカルボニルアミノ基等）、総炭素数８～１４のアラルキルオキシカルボニルアミノ基（ベンジルオキシカルボニルアミノ基、フェニルエチルオキシカルボニルアミノ基、フェニ

ルプロピルオキシカルボニルアミノ基、ナフチルメチルオキシカルボニルアミノ基等）、炭素数１～６のアルキルチオ基（メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等）、炭素数１～６のアルキルスルフィニル基（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、ブチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基等）、アミノスルホニル基、炭素数１～６のアルキルスルホニル基（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、ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基等）、炭素数６～１０のアリールチオ基（フェニルチオ基、ナフチルチオ基等）、炭素数６～１０のアリールスルフィニル基（ベンゼンスルフィニル基、トルエンスルフィニル基、ナフタレンスルフィニル基等）、炭素数６～１０のアリールスルホニル基（ベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基、ナフタレンスルホニル基等）、炭素数６～１０のアリールスルホニルアミノ基（ベンゼンスルホニルアミノ基、トルエンスルホニルアミノ基、ナフタレンスルホニルアミノ基等）、置換基を有していても良い炭素数１～６のアルキル基（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、tert－ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等）、炭素数２～６のアルケニル基（エテニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等）等が例示される。かかる置換基としてのアルキル基が更に有し得る置換基としては、ヒドロキシ基、アミノ基、アシルアミノ基（アセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ベンゾイルアミノ基等）、総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニルアミノ基、総炭素数８～１４のアラルキルオキシカルボニルアミノ基、C_{6-10}アリールスルホニルアミノ基等の保護アミノ基等が挙げられる。

これらの置換していてもよいアリール基としては、カルボキシル基、総炭素数８～１４のアラルキルオキシカルボニル基、総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニルアミノ－C_{1-6} アルキル基、アシルアミノ－C_{1-6} アルキル基、C_{1-6}

アミノアルキル基、アミノスルホニル基、炭素数６～１０のアリールオキシ基、C_{2-6} アルケニル基及びC_{1-6} アルキル基から選ばれる基が置換していてもよいフェニル基がより好ましく、このうちカルボキシル基、C_{1-6} アルキル基、C_{2-6} アルケニル基、ベンゾイルアミノ－C_{1-6} アルキル基、炭素数６～１０のアリールオキシ基及びC_{1-6} アミノアルキル基から選ばれる基が置換していてもよいフェニル基が更に好ましく、アミノメチル基、エチル基、tert－ブチル基、カルボキシル基、ベンゾイルアミノメチル基、ビニル基及びフェノキシ基から選ばれる基が置換していてもよいフェニル基が特に好ましい。

式（Ｉ）中、R^2 で示されるアラルキル基としては、炭素数７～１２のアラルキル基が好ましく、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基等のフェニルC_{1-6} アルキル基が例示され、かかるアラルキル基の置換基としては、前記したR^2 で示される置換基を有していてもよいアリール基に於ける置換基と同様のものが挙げられる。これらのアラルキル基のうち、アセトアミジノ基、メチルスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基及びアミノ基から選ばれる基が置換していてもよいフェニルC_{1-6} アルキル基がより好ましく、アセトアミジノ基、アミノスルホニル基及びアミノ基から選ばれる置換基が置換していてもよいフェニルC_{1-3} アルキル基が更に好ましく、アセトアミジノ基、アミノスルホニル基及びアミノ基から選ばれる基が置換していてもよいベンジル又はフェネチル基が特に好ましい。

式（Ｉ）中、R^2 で示される複素環式基としては、環員数５～１０の単環又は縮合環で、環を構成するヘテロ原子として窒素、酸素、イオウのうち１～３個を有する飽和又は不飽和の複素環式基が好ましく、ピペリジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンズイミダゾリル基等が例示され、かかる複素環の置換基と

しては、前記したR^2で示される置換基を有していてもよいアリール基に於ける置換基と同様のものが挙げられるが、フェニルC_{1-6}アルキル基又はC_{1-6}アルキル基が好ましい。

これらの置換基を有していてもよい複素環式基のうち、フェニルC_{1-6}アルキル基又はC_{1-6}アルキル基が置換していてもよいピペリジニル基、ピリジル基、キノリル基又はイソキサゾリル基がより好ましく、フェニルC_{1-6}アルキル基又はC_{1-6}アルキル基が置換していてもよいピペリジニル基、ピリジル基又はイソキサゾリル基が更に好ましく、ベンジル基又はメチル基が置換していてもよいピペリジニル基、ピリジル基又はイソキサゾリル基が特に好ましい。

式（Ｉ）中、R^2で示される複素環が置換したアルキル基としてはモルホリノ基、ピペリジニル基、ピペラジニル基等の飽和窒素含有複素環が置換したC_{1-6}アルキル基及び環員数５～１０の単環又は縮合環で、環を構成するヘテロ原子として窒素、酸素、イオウのうち１～３個を有する芳香族複素環が置換したC_{1-6}アルキル基が挙げられる。ここで芳香族複素環置換C_{1-6}アルキル基における芳香族複素環式基としては、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、フラザニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンズイミダゾリル基、ナフチリジニル基、フタラジニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基等が例示され、C_{1-6}アルキル基としては、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基等が挙げられる。かかる複素環の置換基としては、前記したR^2で示される置換基を有していてもよいアリール基における置換基と同様のものが挙げられる。

これらの複素環置換アルキル基としては、ピペリジニル基、モルホリノ基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジル基及びベンズイミダゾリル基から選ばれる複素環式基（これらの環には総炭

素数２～７のアルキルオキシカルボニルアミノ基、アミノ基、ジアルキルピロリル基、C_{1-6} アルキル基及びニトロ基から選ばれる１～３個が置換していてもよい）が置換したC_{1-6} アルキル基がより好ましく、モルホリノ基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基及びベンズイミダゾリル基から選ばれる複素環式基（これらの環にはアミノ基、ジメチルピロリル基、C_{1-6} アルキル基及びニトロ基から選ばれる１～３個が置換していてもよい）が置換したC_{1-6} アルキル基が特に好ましい。

式（Ｉ）中、R^1 とR^2 が隣接する窒素原子と一緒になって形成する置換基を有していてもよい含窒素複素環としては、環員数５～７で、環を構成するヘテロ原子として窒素、酸素、イオウのうち１～３個を有するものが好ましく、ピロリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン等が例示され、かかる置換基としては、前記したR^2 で示される置換基を有していてもよいアリール基に於ける置換基と同様のものが挙げられるが、このうち、フェニル基、フェニルC_{1-6} アルキル基、総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニル基、メチレンジオキシフェニルC_{1-6} アルキル基、ピリミジニル基、アミノピリミジニル基等がより好ましい。

これらの置換基を有していてもよい含窒素複素環のうち、フェニル基、フェニルC_{1-6} アルキル基、メチレンジオキシフェニルC_{1-6} アルキル基、ピリミジニル基及びアミノピリミジニル基から選ばれる基が置換していてもよいピペラジン環がより好ましく、メチレンジオキシベンジル基、ピリミジニル基及びアミノピリミジニル基から選ばれる置換基を有するピペラジン環が特に好ましい。

式（Ｉ）中、R^3 及びR^4 で示されるアルキル基としては、R^1 で示したアルキル基と同様のC_{1-6} アルキル基が挙げられ、このうちメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。

式（Ｉ）中、R^3 、R^4 で示されるアラルキル基としては、R^2 で示した置換基を有していてもよいアラルキル基と同様のフェニルC_{1-6} アルキル基が挙げら

れ、このうちベンジル基、フェネチル基が特に好ましい。

本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体は薬学的に許容される塩を形成することができる。その具体例としては、例えば酸性基が存在する場合はリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ及びアルカリ土類金属塩、あるいはアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩等のアンモニウム塩を形成することができ、塩基性基が存在する場合には塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩を形成することができる。また、本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体は水和物も含むものである。

前記式（Ｉ）で示される本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体のエポキシ部分についての立体化学については、出発原料となるエポキシコハク酸の立体配置に依存して（Ｒ，Ｒ）、（Ｓ，Ｒ）、（Ｒ，Ｓ）、（Ｓ，Ｓ）の４種類をとることができるが、本発明はそれら全ての立体配置を含むものである。また、それ以外の不斉炭素についても、Ｒ、Ｓの両方を含むものである。

本発明化合物でより好ましいものはR^1が水素原子、C_{1-6}アルキル基又はC_{1-6}アミノアルキル基であり、R^2が置換基を有していてもよいアミノC_{1-6}アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい複素環式基、置換基を有していてもよいフェニルC_{1-6}アルキル基又は置換基を有していてもよい複素環が置換したC_{1-6}アルキル基であるか、あるいはR^1とR^2が隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し；R^3及びR^4が水素原子、C_{1-6}アルキル基又はフェニルC_{1-6}アルキル基である化合物である。

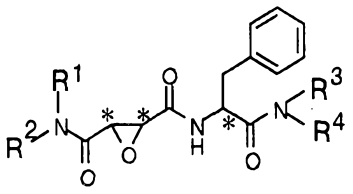
R^2に関しては、（１）総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニル基、総炭素数８～１４のアラルキルオキシカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、又は複

素環式基（更にアミノ基又はニトロ基が置換していてもよい）が置換したC_{1-6}アミノアルキル基；（２）カルボキシル基、総炭素数８～１４のアラルキルオキシカルボニル基、総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニルアミノ－C_{1-6}アルキル基、アシルアミノ－C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アミノアルキル基、アミノスルホニル基、炭素数６～１０アリールオキシ基、C_{2-6}アルケニル基及びC_{1-6}アルキル基から選ばれる基が置換していてもよいフェニル基；（３）アセトアミジノ基、メチルスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基及びアミノ基から選ばれる基が置換していてもよいフェニルC_{1-6}アルキル基；（４）フェニルC_{1-6}アルキル基又はC_{1-6}アルキル基が置換していてもよい環員数５～１０の単環又は縮合環で、環を構成するヘテロ原子として窒素、酸素、イオウのうち１～３個を有する飽和又は不飽和の複素環式基；及び（５）飽和窒素含有複素環又は環員数５～１０の単環又は縮合環で、環を構成するヘテロ原子として窒素、酸素、イオウのうち１～３個を有する芳香族複素環（これらの環には総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニルアミノ基、アミノ基、ジアルキルピロリル基、C_{1-6}アルキル基及びニトロ基から選ばれる１～３個が置換していてもよい）が置換したC_{1-6}アルキル基から選ばれる基であるか；あるいはR^1とR^2が隣接する窒素原子と一緒になってフェニル基、フェニルC_{1-6}アルキル基、メチレンジオキシフェニルC_{1-6}アルキル基、ピリミジニル基及びアミノピリミジニル基から選ばれる基が置換していてもよいピペラジン環を形成するものがより好ましい。

更に、R^3及びR^4に関しては、R^3及びR^4が共にC_{1-6}アルキル基である場合、あるいはR^3が水素原子でありR^4がC_{1-6}アルキル基又はフェニルC_{1-6}アルキル基である場合が好ましい。

また、好ましい本発明化合物の具体例を次の表１～表８に示す。

表 1



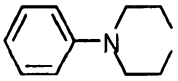
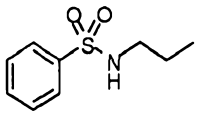
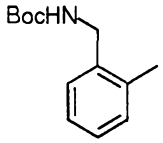
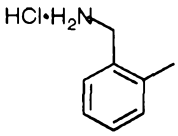
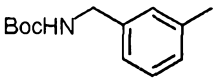
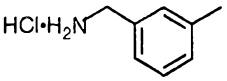
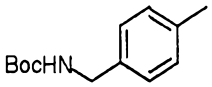
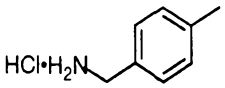
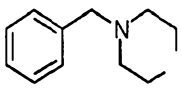
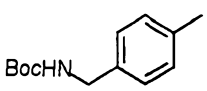
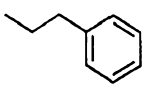
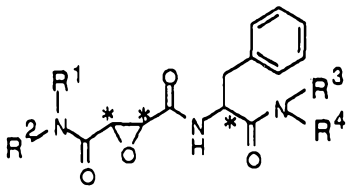
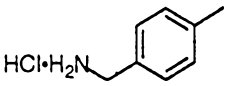
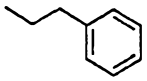
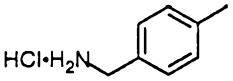
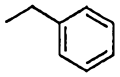
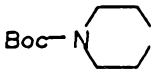
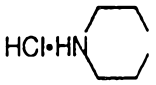
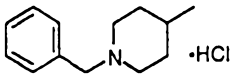
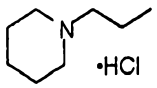
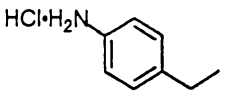
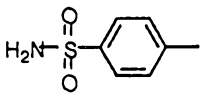
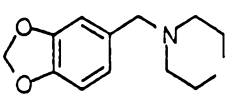
化合物番号	R^1	R^2	(*, *, *)	R^3	R^4
1			*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
2	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
3	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
4	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
5	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
6	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
7	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
8	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
9			*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
10	BocHN-CH_2CH_2-	Ph	*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
11	$HCl \cdot H_2N$-CH_2CH_2-	Ph	*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
12	H		*S, S,S*	H	

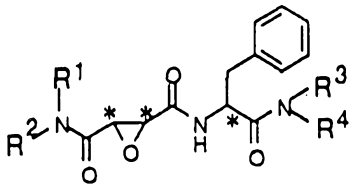
表 2

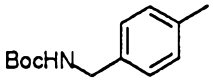
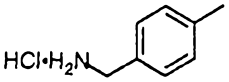
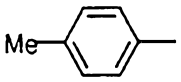
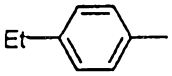
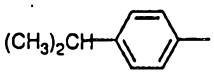
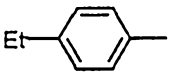
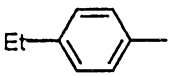
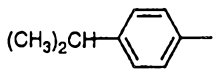
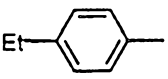
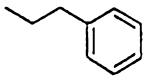
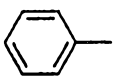
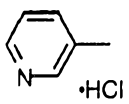
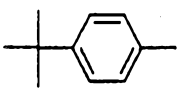


化合物番号	R¹	R²	(*, *, *)	R³	R⁴
13	H		*S, S,S*	H	
14	H		*S, S,S*	-CH_3	
15			*S, S,S*	-CH_3	-CH_3
16			*S, S,S*	-CH_3	-CH_3
17			*S, S,S*	-CH_3	-CH_3
18	H		*S, S,S*	-CH_3	-CH_3
19	H		*S, S,S*	-CH_3	-CH_3
20	H		*S, S,S*	-CH_3	-CH_3
21	H		*S, S,S*	-CH_3	-CH_3
22	H	$CbzHNCH_2CH_2$-	*S, S,S*	-CH_3	-CH_3
23	H	$BocHNCH_2CH_2$-	*S, S,S*	-CH_3	-CH_3
24	H	$HCl \cdot H_2NCH_2CH_2$-	*S, S,S*	-CH_3	-CH_3
25			*S, S,S*	-CH_3	-CH_3

訂正された用紙（規則91）

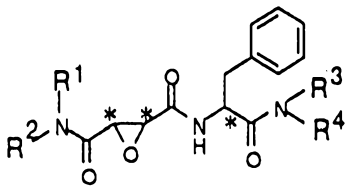
表 3

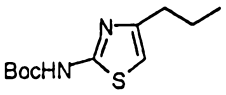
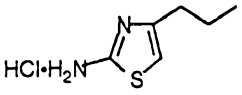
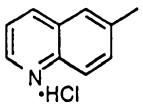
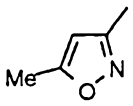
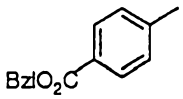
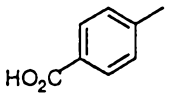
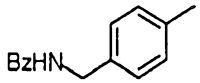
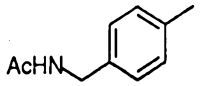
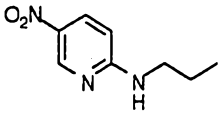
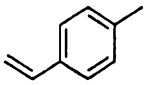
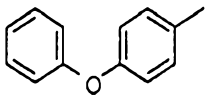
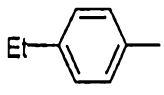


化合物番号	R^1	R^2	(*, *, *)	R^3	R^4
26	H		*S, S,S*	H	$-CH_2CH_2CH_3$
27	H		*S, S,S*	H	$-CH_2CH_2CH_3$
28	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
29	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
30	H		*S, S,S*	H	$-CH_3$
31	$-CH_3$		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
32	H		*S, S,S*	H	$-CH_2CH_2CH_3$
33	H		*S, S,S*	H	$-CH(CH_3)_2$
34	H		*S, S,S*	H	
35	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
36	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
37	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$

訂正された用紙（規則91）

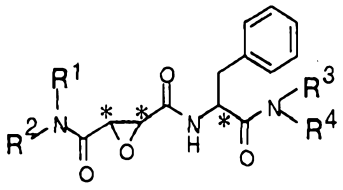
表 4



化合物番号	R^1	R^2	(*, *, *)	R^3	R^4
38	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
39	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
40	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
41	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
42	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
43	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
44	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
45	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
46	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
47	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
48	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
49	H		*R, R,S*	$-CH_3$	$-CH_3$

訂正された用紙（規則91）

表 5



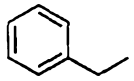
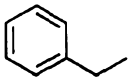
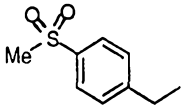
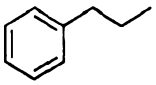
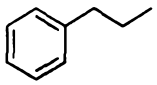
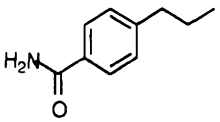
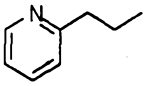
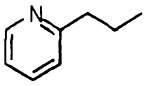
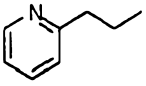
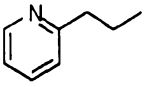
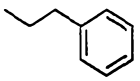
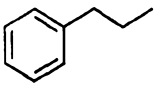
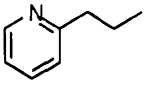
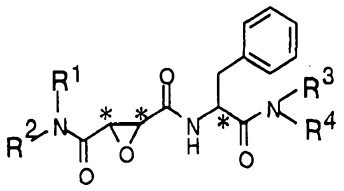
化合物番号	R^1	R^2	(*, *, *)	R^3	R^4
50	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
51	H		*S, S,S*	H	$-CH_3$
52	H		*S, S,S*	H	$-CH_2CH_2CH_3$
53	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
54	H		*S, S,S*	H	$-CH_3$
55	H		*S, S,S*	H	$-CH_2CH_2CH_3$
56	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
57	H		*S, S,S*	H	$-CH_2CH_2CH_3$
58	H		*S, S,S*	H	$-CH(CH_3)_2$
59	H		*S, S,S*	H	
60	H		*R, R,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
61	H		*R, R,S*	$-CH_3$	$-CH_3$

表 6



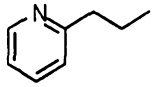
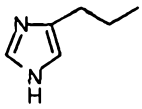
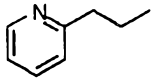
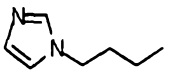
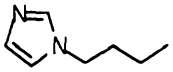
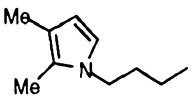
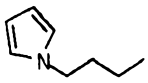
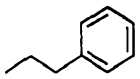
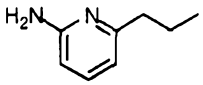
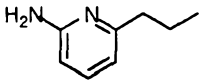
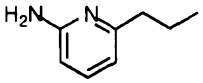
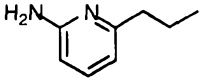
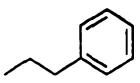
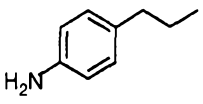
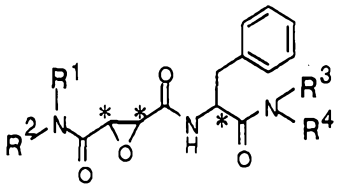
化合物番号	R^1	R^2	(*、*、*)	R^3	R^4
62	H		*S, S,S*	H	$-CH_3$
63	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
64	$-CH_3$		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
65	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
66	H		*S, S,S*	H	$-CH_3$
67	H		*S, S,S*	H	$-CH_2CH_2CH_3$
68	H		*S, S,S*	H	
69	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
70	H		*S, S,S*	H	$-CH_3$
71	H		*S, S,S*	H	$-CH_2CH_2CH_3$
72	H		*S, S,S*	H	
73	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$

表 7



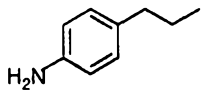
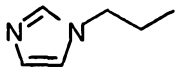
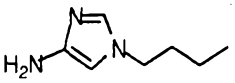
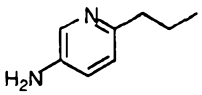
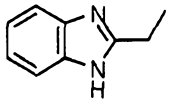
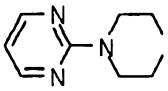
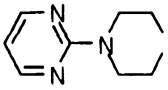
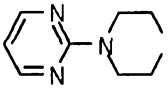
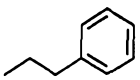
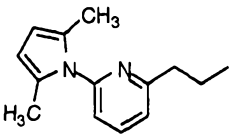
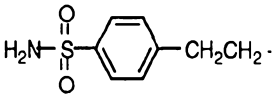
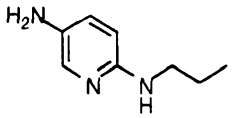
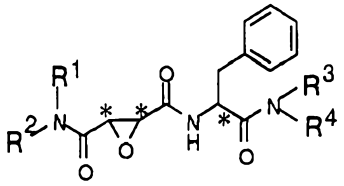
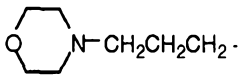
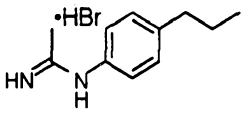
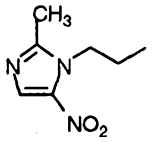
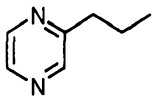
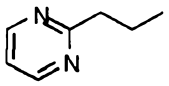
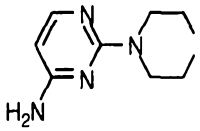
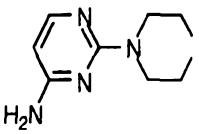
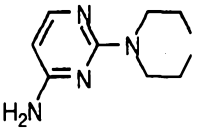
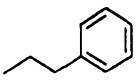
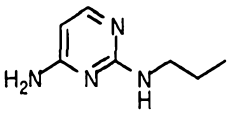
化合物番号	R^1	R^2	(*, *, *)	R^3	R^4
74	H		*S, S,S*	H	$-CH_2CH_2CH_3$
75	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
76	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
77	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
78	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
79			*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
80			*S, S,S*	H	$-CH_2CH_2CH_3$
81			*S, S,S*	H	
82	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
83	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
84	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$

表 8



化合物番号	R^1	R^2	(*, *, *)	R^3	R^4
85	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
86	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
87	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
88	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
89	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
90			*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$
91			*S, S,S*	H	$-CH_2CH_2CH_3$
92			*S, S,S*	H	
93	H		*S, S,S*	$-CH_3$	$-CH_3$

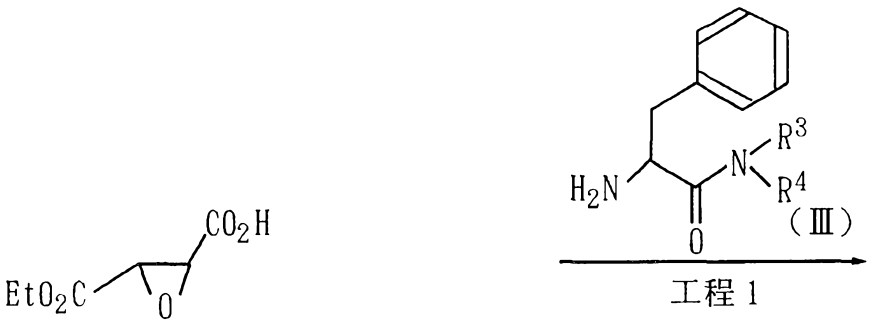
Ac : ｱｾﾁﾙ基　　Boc : ter-ﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ基

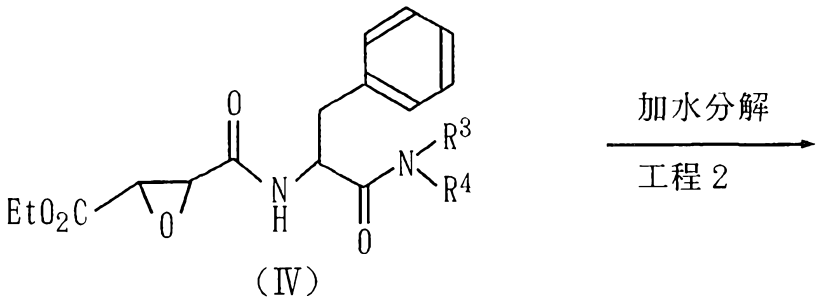
Bz : ﾍﾞﾝｿﾞｲﾙ基　　Bzl : ﾍﾞﾝｼﾞﾙ基

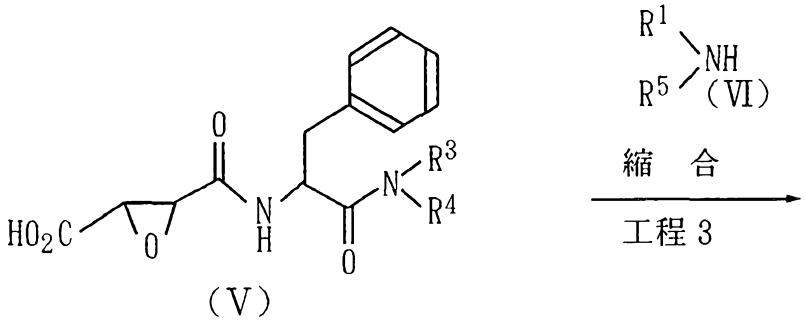
Cbz : ﾍﾞﾝｼﾞﾙｵｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙ基　　Ph : ﾌｪﾆﾙ基l

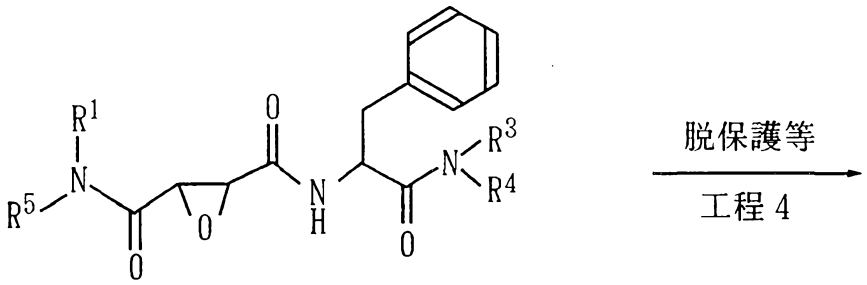
上記表中の化合物のうち、カテプシンＬファミリー酵素群に対する酵素阻害活性の選択性、骨吸収阻害作用及び生体内安定性等の点から、化合物８、１１、１３、１８、２５、２７、２９、３１、３２、３５、３７、３９、４０、４１、４３、４４、４６～５０、５３、５６、６２～６５、６９、７３、７５～７９、８２～８８、９０、９３がより好ましく、化合物８、１１、１３、２７、２９、３１、３２、４９、５３、５６、６５、６９、７３、７５、７７、７９、９０、９３が更に好ましく、化合物５６、６５、７５、７９、９０が特に好ましい。

本発明のエポキシコハク酸誘導体は例えば次のような方法で合成することができる。

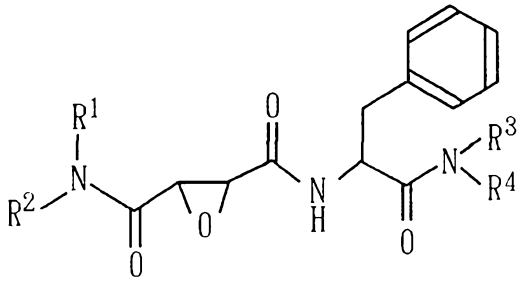








（Ⅶ）



（Ｉ）

〔上記式に於て、R^1、R^2、R^3及びR^4は前記と同様である。R^5はR^2の有する置換基に必要な場合に用いられる、保護されたR^2であり、脱保護によってR^2に変換される。工程４で示される脱保護が必要のない化合物についてはR^2とR^5は同一の置換基を表す。〕

すなわち、エポキシコハク酸モノエチル（Ⅱ）にフェニルアラニルアミド（Ⅲ）を縮合させて化合物（Ⅳ）を得、このエステル部分を加水分解して化合物（Ⅴ）とし、これに縮合剤の存在下にアミン体（Ⅵ）を縮合させた後、必要に応じて脱保護することにより本発明化合物（Ｉ）が得られる。

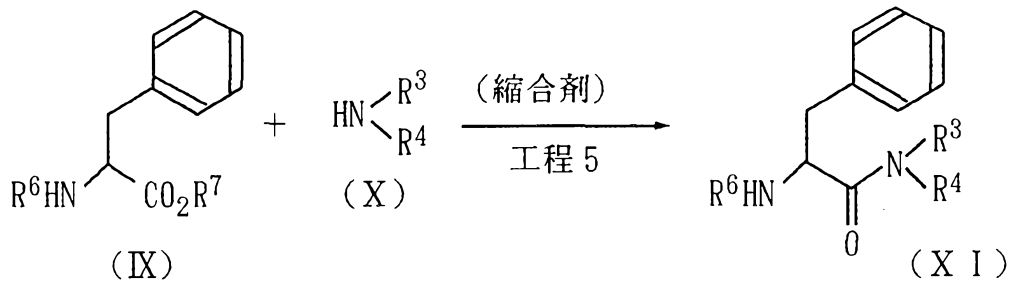
以下、各工程について説明する。

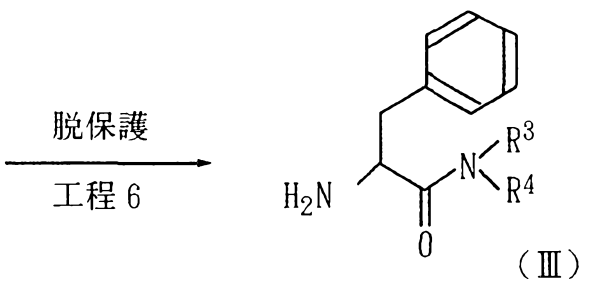
＜工程１＞

文献既知の方法（ケミカル　アンド　ファーマシューティカル　ブレティン（Chem. Pharm. Bull.）35巻、1098頁、（1987年））によって容易に得られる化合物（Ⅱ）を適当な溶媒中、化合物（Ⅲ）と縮合させることによってアミド誘導体（Ⅳ）が得られる。この際に用いられる縮合剤としては、有機合成反応に用いられる一般的な縮合剤が挙げられ、例えば、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボジ

イミド、１－エチル－３－（３－ジアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、１，１－カルボニルジイミダゾール、塩化２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリニウム、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、塩化ピバロイル、塩化チオニル、オキシ塩化リン、無水トリフルオロ酢酸等が利用できる。また、この反応は活性エステルを経由して行うことができ、その際に用いられる活性エステルとしては、４－ニトロフェニルエステル、１－ベンゾトリアゾリルエステル、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル等が挙げられ、得られた活性エステルを単離して、あるいは単離せずに用いることができる。更に、この反応は適当な塩基の存在下に実施することができる。適当な塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、２，６－ルチジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミンが挙げられる。適当な溶媒とは反応に影響を及ぼさないものなら特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独であるいは混合して用いることができる。

工程１で用いられる化合物（Ⅲ）は次のようにして合成される。





〔式中、R^6 はアミノ基の保護基を示し、R^7 は水素原子又はエステル残基を示し、R^3 及びR^4 は前記と同じ〕

すなわち、フェニルアラニン誘導体（Ⅸ）とアミン化合物（Ｘ）を適当な溶媒中で縮合させて縮合体（ＸＩ）を得（工程５）、次いでこれからR^6 を除去すれば化合物（Ⅲ）が得られる（工程６）。なおR^7 が水素原子の場合、適当な縮合剤が必要となる。

化合物（Ⅸ）とアミン化合物（Ｘ）との反応に用いられる縮合剤としては、有機合成反応に使用される一般的な縮合剤が挙げられ、例えば、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボジイミド、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、１，１－カルボニルジイミダゾール、塩化２－クロロ－１、３－ジメチルイミダゾリニウム、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、塩化ピバロイル、塩化チオニル、オキシ塩化リン、無水トリフルオロ酢酸等が利用できる。

また、この反応は適当な塩基の存在下に実施することができる。適当な塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、２，６－ルチジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミンが挙げられる。

R^7 がパラニトロフェニル基、スクシニルイミド基、１－ベンゾトリアゾリル基など、隣接するカルボキシル基と活性エステルを形成するような場合は、縮合剤を用いずに、アミン化合物（Ｘ）と適当な溶媒中で混合することにより縮合体を得ることができる。

本反応で使用される溶媒は、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独であるいは混合して用いることができる。

工程５で得られた縮合体（ＸＩ）から、適当な方法によりR^6 を除去すると、

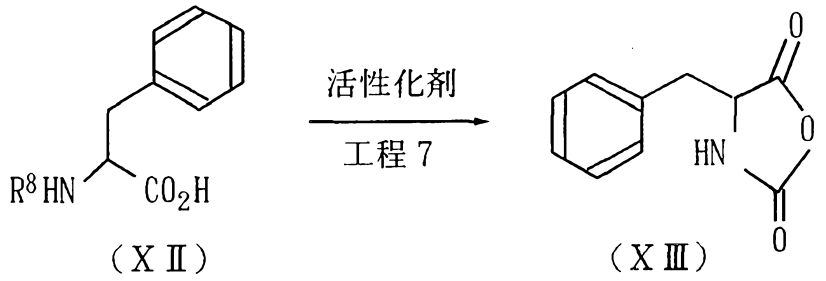
アミン体（Ⅲ）が得られる。

反応の条件はR^6に依存し、R^6がC_{2-5}のアルキルオキシカルボニル基の場合は適当な溶媒中、酸あるいは塩基で処理することによって実施することができる。適当な溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、N,N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸、メタノール、エタノール、水等が挙げられ、それらを単独であるいは混合して用いることができる。酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸のような鉱酸、トリフルオロ酢酸、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸のような有機酸が挙げられる。

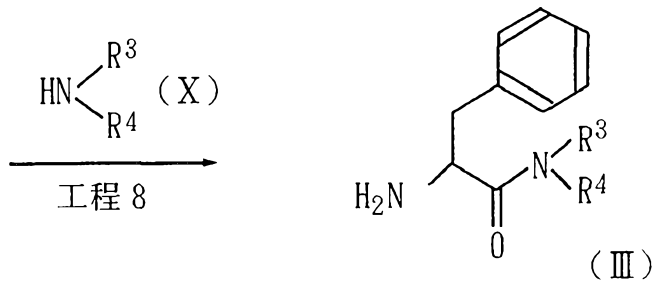
塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム等が挙げられる。更にこの反応は含硫黄化合物と酸との組み合わせによっても実施することができる。含硫黄化合物としてはチオアニソール、ジメチルスルフィド、メチオニン等が例示され、酸としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の鉱酸、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられる。

また、R^6がベンジルオキシカルボニル基の場合、接触水素添加によって目的を達成することができ、触媒としては、パラジウム炭素、パラジウムアルミナ、パラジウム黒、白金炭素、酸化白金、白金アルミナ、白金黒等が挙げられ、用いる量としては基質重量の１０％～２００％までの範囲が望ましい。溶媒としては、メタノール、エタノール、水、酢酸、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム等が挙げられ、それらを単独であるいは混合して用いることができる。

アミン体（Ⅲ）は更に、Ｎ－カルボキシ酸無水物を経由して合成することができる。



（ＸⅡ） （ＸⅢ）



（Ⅲ）

〔式中、R^8は水素あるいはカルバメート型のアミノ基の保護基を示し、R^3、R^4は前記と同じ〕

フェニルアラニン誘導体（ＸⅡ）を適当な溶媒中、活性化剤で処理することによって環状のＮ－カルボキシ酸無水物（ＸⅢ）へと導くことができる（工程７）。カルバメート型のアミノ基の保護基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられ、活性化剤としては、ホスゲン、ホスゲンダイマー、トリホスゲン、三臭化リン、三塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル等が例示される。この際用いられる溶媒としては反応に影響を及ぼさないものなら特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。無水物（ＸⅢ）は単離して、あるいは単離せずに次の工程に用いることができる。

工程７で得られたＮ－カルボキシ酸無水物（ＸⅢ）は、適当な溶媒の存在下、

あるいは非存在下でアミン化合物（X）と反応させることによりフェニルアラニンアミド誘導体（Ⅲ）へと導くことができる（工程８）。適当な溶媒としては反応に影響を及ぼさないものなら特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、メタノール、エタノール、水等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。

＜工程２＞

工程１で得られたアミド体（Ⅳ）を加水分解することにより、カルボン酸（Ⅴ）が得られる。反応試薬としては無機塩基が用いられ、好ましくは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものなら特に制限はなく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ベンゼン、トルエン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、ｎ－プロパノール、２－プロパノール、水等が挙げられ、それらを単独であるいは混合して用いることができる。

＜工程３＞

工程２で得られたカルボン酸（Ⅴ）とアミン体（Ⅵ）とを適当な溶媒中、縮合剤の存在下に反応させると、縮合体（Ⅶ）が得られる。反応に用いられる溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ベンゼン、トルエン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、それらを単独あるいは混合して用いることができる。縮合剤としては、有機合成反応に使用される一般的な縮合剤が挙げられ、例えば、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボジイミド、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、１，１－カルボニルジイミダゾール、塩化２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリ

ニウム、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル、塩化ピバロイル、塩化チオニル、オキシ塩化リン、無水トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

また、この反応は適当な塩基の存在下に実施することができる。適当な塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、2，6－ルチジン、N，N－ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミンが挙げられる。

更に、この反応は活性エステルを経由して行うことができ、その際に用いられる活性エステルとしては、4－ニトロフェニルエステル、1－ベンゾトリアゾリルエステル、N－ヒドロキシスクシンイミドエステル等が挙げられ、得られた活性エステルを単離して、あるいは単離せずに用いることができる。なお、化合物（ＶⅡ）は化合物（Ⅲ）と化合物（Ⅵ）の縮合順序を入れ替えても得ることができる。

＜工程4＞

工程3で得られた縮合体（Ⅶ）は必要に応じて脱保護或いはそれに引き続く官能基変換を行い化合物（Ⅰ）に導く事ができる。脱保護の条件は工程6で挙げた方法を用いることができる。かかる脱保護に引き続く官能基変換とはアシル化等の官能基変換を指し、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下、アシル化剤と反応させることによって、或いは縮合剤の存在下、酸と反応させることによって行うことができる。適当な溶媒とは工程1で示したものと同様のものが例示される。塩基性化合物としては有機塩基が好ましく、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N，N－ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕－7－ウンデセン等が挙げられる。アシル化剤としては、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水トリフルオロ酢酸、無水安息香酸等の酸無水物或いは塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化トリフルオロアセチル、塩化ベンゾイル等の酸塩化物が例示される。縮合剤としては工程3で示したものと同様のものが例示される。酸としては炭素数1～7の有機酸が好ましく、ぎ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、ヘプタ

ン酸、安息香酸等が例示される。

かくして得られた製造中間体及び本発明化合物は再結晶、蒸留、カラムクロマトグラフィー等の合成化学上の通常の分離手段で精製可能である。

本発明化合物は後記薬理試験から明らかなように、カテプシンL，B，H等のシステインプロテアーゼに対する阻害活性を有する。更に好ましいことにカテプシンLのIC_{50}はカテプシンBのIC_{50}の約1／100以下でありカテプシンLに対する阻害の選択性は特異的である。本発明化合物はカテプシンLファミリー酵素であるカテプシンKも同時に強く阻害する。また、本発明化合物は、ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション（J. Clin. Invest. ）80, 425～429（1981)及びフェブス・レターズ(FEBS Letters）321, 247～50（1993）記載の方法に準じた、象牙片を用いた骨吸収窩形成抑制試験において10^{-9}M～10^{-7}Mで骨吸収を強く抑制した。更に、日本癌治療学会誌（J. Jpn. Soc. Cancer Ther.）28,1671～1676（1993）記載の方法に準じて作製した、colon26マウス大腸癌頭頂骨移植骨吸収モデルにおいて、本発明化合物3～50mg/kg/dayを腫瘍移植日から5日間連日、腹腔内、静脈内若しくは経口投与したところ有意に骨吸収を阻害し、かつ、毒性はみられなかった。本発明化合物は、生体内安定性に優れ、高い安全性とカテプシンLファミリー酵素に対する阻害活性及び骨吸収阻害活性を有している。従って本発明化合物はシステインプロテアーゼに由来する疾患、例えば筋ジストロフィー、筋萎縮症、心筋梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、頭部外傷時の意識障害や運動障害、多発性硬化症、末梢神経のニューロパシー、白内障、炎症、アレルギー、劇症肝炎、骨粗鬆症、高カルシウム血症、乳癌、前立腺癌、前立腺肥大症の予防及び治療薬として、あるいは癌の増殖抑制、転移予防薬、血小板の凝集阻害薬としても使用し得る。特にカテプシンL及びカテプシンLファミリー酵素を特異的に阻害し、骨吸収を抑制することから骨疾患の予防及び治療薬、特に骨粗鬆症、高カルシウム血症、癌の骨転移等の骨代謝疾患の予防及び治療薬として有用である。

本発明化合物及びその塩をヒトを含む哺乳動物の骨粗鬆症を含む上記疾患の治療に適用するには通常、経口又は非経口で投与される。投与量は年令、性別、体重、病状等により一定ではないが、通常成人一人当たり１日につき０．１～１０００mg、好ましくは１～１０００mg、更に好ましくは５～５００mgで１～３回に分けて経口あるいは非経口投与される。

本発明化合物は、その有効量を、薬学的に許容される担体とともに配合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤又はシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口又は非経口的に投与することができる。

薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、Ｄ－マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば、結晶セルロース、白糖、Ｄ－マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロールナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。

溶剤の好適な例としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、Ｄ－マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなど

が挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液が挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

実施例

次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に制約されるものではない。

製造例1

Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド塩酸塩：

Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニン－４－ニトロフェニルエステル３．０ｇ（７．７７mmoℓ）の酢酸エチル溶液５０mℓに５０％ジメチルアミン水溶液１．０mℓ（１１．１１mmoℓ）を加え、室温で９時間攪拌した。反応終了後、反応液を希水酸化ナトリウム水溶液で洗液が着色しなくなるまで洗浄し、次いで水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を４Ｎ－塩酸／酢酸エチル溶液で脱保護し、標記化合物１．５ｇを得た。

mp: 216～217℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.60(3H, s), 2.79(3H, s), 2.90(1H, dd, J=8.2, 13.4Hz),

3.10(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 4.53(1H, br.t, J=7.1Hz),

7.20-7.34(5H, m)

Mass (FAB (+)) m/e : 193$(MH)^+$

製造例2

Ｌ－３－トランス－〔（Ｓ）－１－ジメチルカルバモイル－２－フェニルエチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボン酸：

Ｌ－トランスエポキシコハク酸エチル－４－ニトロフェニルエステル１４．０ｇ（４９．８mmoℓ）及び製造例1で得られた化合物１２．０ｇ（５２．３mmoℓ）のテトラヒドロフラン溶液（１６０mℓ）にトリエチルアミン７．７mℓ（５５．０mmoℓ）を加え、室温で２．５時間攪拌した。析出した固体を濾別し、濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（イソプロピルエーテル：クロロホルム＝３：１～メタノール：クロロホルム＝１：１０）に付し、得られた縮合体をエタノール１００mℓに溶解し、水酸化カリウム３．１ｇ（５５．６mmoℓ）／水３mℓを氷冷下に加え、そのまま３．５時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に小量の水を加え、テトラヒドロフラン－酢酸エチルで洗浄した。水相を１Ｎ－塩酸で酸性にし、酢酸エチルで３回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去し、標記化合物１２．０ｇを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.79(3H, s), 2.80-2.86(1H, m), 2.87(3H, s),

2.95(1H, dd, J=6.1, 13.2Hz), 3.38(1H, d, J=1.7Hz),

3.62(1H, d, J=1.7Hz), 4.93(1H, dt, J=6.4, 14.6Hz), 7.20-7.30(5H, m),

8.80(1H, d, J=8.3Hz), 13.38(1H, br.s)

Mass (FAB (-)) m/e : 305$(M-H)^-$

製造例3

Ｌ－フェニルアラニンプロピルアミド塩酸塩：

製造例１と同様の方法に従って、Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニン１５．０ｇ（５６．５mmoℓ）、ｎ－プロピルアミン３．５ｇ（５８．４mmoℓ）より縮合体を得、このうち６．０ｇを脱保護に付し標記化合物４．７ｇを得た。

mp: 154～155℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

0.74(3H, t, J=11.2Hz), 1.26-1.38(2H, m), 2.86-2.97(1H, m),

2.98-3.13(3H, m), 3.95(1H, t, J=6.4Hz), 7.20-7.40(5H, m),

8.32(2H, br.s), 8.44(1H, t, J=5.6Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 207 $(MH)^+$

製造例４

Ｌ－３－トランス－〔（Ｓ）－１－プロピルカルバモイル－２－フェニルエチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボン酸：

製造例２と同様の方法に従って、製造例３で得られた化合物２．０ｇ（８．２mmoℓ）より標記化合物１．８ｇを得た。

mp: 184～186℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.31-1.41(2H, m), 2.80(1H, dd, J=9.5, 13.6Hz),

2.92-3.08(3H, m), 3.29(1H, d, J=1.7Hz), 3.59(1H, d, J=1.7Hz),

4.48-4.55(1H, m), 7.17-7.30(5H, m), 8.06(1H, t, J=5.6Hz),

8.58(1H, d, J=8.6Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 321 $(MH)^+$

製造例５

Ｌ－フェニルアラニン－２－フェニルエチルアミド塩酸塩：

Ｎ－ベンジルオキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニン－４－ニトロフェニル

エステル２．０ｇ（４．８mmoℓ）の酢酸エチル溶液（５０mℓ）に２－フェニルエチルアミン５７７mg（４．８mmoℓ）を加え、室温で９時間攪拌した。反応終了後、反応液を希水酸化ナトリウム水溶液で、洗液が着色しなくなるまで洗浄し、次いで水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、縮合体１．９ｇを得た。得られた縮合体（１．６５ｇ，４．３mmoℓ）をメタノール－クロロホルム混合溶媒（１００：１）に溶解し、１０％パラジウム炭素（１．６５ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して標記化合物１．１３ｇを得た。

mp: 64～67℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.91(2H, br.s), 2.58(1H, dd, J=8.2, 13.3Hz), 2.66(2H, t, J=7.3Hz),
2.88(1H, dd, J=5.1, 13.3Hz), 3.25-3.41(1H, m), 7.15-7.28(10H, m),
7.90(1H, br.t, J=6.0Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 269$(MH)^+$

製造例６

Ｌ－３－トランス－〔（Ｓ）－１－（２－フェニルエチル）カルバモイル－２－フェニルエチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボン酸：

製造例２と同様の方法に従って、製造例５で得られた化合物１．０ｇ（３．９０mmoℓ）より標記化合物１．１０ｇを得た。

mp: 154～155.5℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.67(2H, t, J=7.3Hz), 2.75(1H, dd, J= 9.8, 13.2Hz),
2.94(1H, dd, J=4.9, 13.7Hz), 3.21-3.28(2H, m), 3.29(1H, d, J=2.0Hz),
3.58(1H, d, J=1.3Hz), 4.47-4.52(1H, m), 7.18-7.30(10H, m),
8.25(1H, br.t, J=5.4Hz), 8.66(1H, d, J=8.8Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 381 $(MH)^+$

製造例7

2－（t－ブトキシカルボニルアミノメチル）アニリン：

2－アミノベンジルアミン5．0g（40．9mmoℓ）及びトリエチルアミン4．1g（40．9mmoℓ）をジオキサン－水（2：1）混合溶媒50mℓに溶解し、炭酸ジ－t－ブチルのジオキサン溶液（8．9g／10mℓ）を氷冷下で滴下し、そのまま2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水相を除去し、有機相を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をジイソプロピルエーテル－ヘキサンより結晶化させ、標記化合物6．70gを得た。

mp：94～95℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.38(9H, s), 3.94(2H, d, J=6.1Hz), 4.97(2H, s),

6.48(1H, dd, J=6.5, 6.5Hz), 6.58(1H, d, J=7.3Hz),

6.91(1H, d, J=7.1Hz), 6.92(1H, dd, J=6.8, 6.8Hz),

7.22(1H, br.t, J=6.1Hz)

Mass (EI(+)) m/e ： 222(M^+)

製造例8

3－（t－ブトキシカルボニルアミノメチル）アニリン：

3－ニトロベンジルブロミド5．0g（23．14mmoℓ）のN，N－ジメチルホルムアミド溶液（100mℓ）にアジ化ナトリウム10．0g（153．8mmoℓ）を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で5回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、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）に付し、目的とするアジド化合物を得た。このアジド化合物をジオキサン100mℓに溶解し、10％パラジウム炭素500mgを加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応終了後触媒を濾別し、濾液に水50mℓ、トリエチル

アミン２．８mℓ（２０．０mmoℓ）を加え、炭酸ジ－ｔ－ブチル４．４ｇ（２０mmoℓ）のジオキサン溶液（１０mℓ）を氷冷下で滴下し、そのまま２４時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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＝２：１）に付し、標記化合物６５２mgを得た（油状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.38(9H, s), 3.95(2H, d, J=6.1Hz), 4.98(2H, s), 6.39-6.41(3H, m),

6.90(1H, dd, J=7.6, 7.6Hz), 8.38(1H, s)

Mass (EI (+)) m/e : 222(M^+)

製造例９

４－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）アニリン：

製造例７と同様の方法に従って、４－（アミノメチル）アニリン５．０ｇ（４０．９mmoℓ）より標記化合物７．２ｇを得た。

mp: 88～90℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.36(9H, s), 3.91(2H, d, J=6.1Hz), 4.90(2H, s), 6.47(1H, d, J=8.3Hz),

6.87(1H, d, J=8.3Hz), 7.12(1H, br.t, J=5.8Hz)

Mass (EI (+)) m/e :222(M^+)

製造例１０

Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ′－フェニルエチレンジアミン：

製造例７と同様の方法に従って、Ｎ－フェニルエチレンジアミン２．０ｇ（１４．７mmoℓ）より標記化合物２．１ｇを得た。

mp: 84～85℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.37(9H, s), 3.02-3.08(4H, m), 5.54(1H, br.t, J=5.1Hz),

6.50(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.54(2H, d, J=7.8Hz),

6.87(1H, br.t, J=5.6Hz), 7.05(2H, dd, J=7.3, 8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 381 $(MH)^+$

製造例１１

Ｎ－ベンゼンスルホニルエチレンジアミン：

ホッペーセイラーズ、ツァイトシリフト　フィジオロジッシェ　ヘミー（Hoppe-Seyler's, Z. Physiol. Chem.）349, 251(1968)）記載の方法により合成したＮ－ベンジルオキシカルボニルエチレンジアミン塩酸塩２．３ｇ（１０．０mmoℓ）及びベンゼンスルホニルクロリド１．２ml（０．９５mmoℓ）を水１００mℓに懸濁し、トリエチルアミン１．４mℓを加えた後に１Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液１０mℓを１０分ほどかけ徐々に添加し、７０℃で３０分撹拌した。反応液にトルエンを加え、溶媒を減圧留去して得られた縮合体をメタノールに溶解し、１０％パラジウム炭素１．３ｇを加えて水素雰囲気下で３時間撹拌した。触媒を濾別し、溶媒を減圧留去して標記化合物７２７mgを得た（油状）。

^{1}H-NMR($CDCℓ_3$)δ：

2.77-2.85(2H, m), 2.95-3.03(2H, m), 7.49-7.70(3H, m),

7.85-8.00(2H, m)

Mass (FAB (+)) m/e : 201 $(MH)^+$

製造例１２

２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－（２－ヒドロキシエチル）チアゾール：

２－アミノ－４－チアゾール酢酸エチルエステル５．０ｇ（２６．８mmoℓ）、トリエチルアミン３．８mℓ（２６．８mmoℓ）をジクロロメタン２０mℓに溶解し、氷冷下、炭酸ジ－ｔ－ブチル７．０ｇ（３２．２mmoℓ）を加え、室温で終夜撹拌した。１８時間後、炭酸ジ－ｔ－ブチルを更に１．４ｇ（１３．４mmoℓ）追加し、室温で６時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣

を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、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＝３：１）に付し、２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－チアゾール酢酸エチルエステル３．１ｇを得た。このうち２．０ｇ（７．０mmoℓ）をエタノール－テトラヒドロフラン混合溶媒（３：２，５０mℓ）に溶解し、室温で塩化リチウム５９２mg（１４．０mmoℓ）、水素化ホウ素ナトリウム５２８mg（１４．０mmoℓ）を加え、室温で６時間攪拌した。６時間後、水素化ホウ素ナトリウム５３０mg（１４．１mmoℓ）及び塩化リチウム５９２mg（１４．０mmoℓ）をそれぞれ追加し、室温で更に３時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、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＝１：１～２：３）に付し、標記化合物９５９mgを得た（油状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.46(9H, s), 2.68(2H, t, J=6.8Hz), 3.62(2H, dd, J=7.1, 12.4Hz),

4.58(1H, t, J=5.4Hz), 6.71(1H, s), 11.30(1H, br.s)

Mass (FAB(+)) m/e : 245(MH^+)

製造例１３

２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ－４－（２－アミノエチル）チアゾール：

製造例１２で得られた化合物９４９mg（３．８８mmoℓ）をジクロロメタン５０mℓに溶解し、氷冷下にトリエチルアミン４３２mg（４．２７mmoℓ）及び４－クロロベンゼンスルホニルクロリド９８２mg（４．６６mmoℓ）を添加し、室温にて攪拌した。３時間後、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン４７mg（０．３９mmoℓ）を添加し、そのまま攪拌した。３時間半後、４－クロロベンゼンスルホニルクロリド４９１mg（２．３３mmoℓ）、更に２３時間４５分後、４－クロロベンゼンスルホニルクロリド８１９mg（３．８８mmoℓ）、トリエチ

ルアミン３９３mg（３．８８mmoℓ）を加え、５日間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチルを加え、水、希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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＝３：１～１：１）に付し、スルホン体１．１８ｇを得た。このうち１．１５ｇ（２．７５mmoℓ）をN，Ｎ－ジメチルホルムアミド３０mℓに溶解し、アジ化ナトリウム１．７８ｇ（２７．４５mmoℓ）を加え、６０℃で３時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、酢酸エチルで希釈し、水で数回、飽和食塩水で１回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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＝２：１）に付し、アジド化合物７３９mgを得た。このうち７３０mg（２．７１mmoℓ）をエタノール５０mℓに溶解し、１０％パラジウム炭素１４６mgを加え、水素雰囲気下で１．５時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮し、標記化合物６５２mgを得た（油状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.45(9H, s), 2.59(2H, t, J=7.1Hz), 2.77(2H, t, J=6.8Hz),

4.73(2H, br.s), 6.68(1H, s)

Mass (FAB(+)) m/e : 244(MH^+)

製造例１４

４－アミノ安息香酸ベンジル塩酸塩：

４－アミノ安息香酸５．０ｇ（３６．４６mmoℓ）を1，４－ジオキサン／１Ｎ－水酸化ナトリウム混合溶液（１／１，５０mℓ）に溶解し、氷冷下、炭酸ジ－ｔ－ブチルの1，４－ジオキサン溶液（９．５ｇ，４３．７５mmoℓ／２５mℓ）を滴下し、室温で攪拌した。７．５時間後、炭酸ジ－ｔ－ブチル１．５ｇを追加し攪拌を続けた。２４時間後、反応液に６Ｎ－塩酸を加えて酸性とした後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水で４回、飽和食塩

水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、4－ブトキシカルボニルアミノ安息香酸9．28g（39．10mmoℓ）を粗生成物として得た。これをベンジルアルコール4．23g（39．10mmoℓ）、N，N－ジメチルアミノピリジン478mg（3．91mmoℓ）と共にN，N－ジメチルホルムアミド100mℓに溶解し、氷冷下、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8．99g（46．92mmoℓ）を添加し、室温で8時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水（二回）、10％クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル＝20：1）に付し、ベンジルエステル4．09g（12．5mmoℓ）を得た。得られたエステル体を酢酸エチル70mℓに溶解し、4N－塩酸／酢酸エチル70mℓを加え、室温で攪拌した。1時間半後、4N－塩酸／酢酸エチル70mℓを更に加え、攪拌を続けた。一時間後、反応を止め、析出した固体を濾取した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁し、超音波洗浄した後濾取し、標記化合物2．86gを得た。

mp: 108～110℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

5.27(2H, s), 6.81(2H, d, J=8.3Hz), 7.32-7.45(5H, m),

7.78(2H, d, J=8.8Hz), 8.56(2H, br.s)

Mass (FAB(+)) m/e : 228(MH^+)

製造例15

N－メチル－4－エチルアニリン：

4－エチルアニリン2．4g（20mmoℓ）をジクロロメタン150mℓに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン8．4mℓ（60mmoℓ）、クロロギ酸エチル5．8mℓ（60mmoℓ）を加え、2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウ

ムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をジエチルエーテル２０mℓに溶解し、氷冷・窒素雰囲気下で、水素化リチウムアルミニウム２．４ｇ（６３．２mmoℓ）のジエチルエーテル懸濁液２０mℓに滴下し、そのまま１時間、室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にテトラヒドロフラン２０mℓを加え、更に１時間４０分加熱還流した。反応液に氷、次いで水を徐々に加え、更に硫酸カリウムを加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を更に１Ｎ－塩酸で抽出し、この抽出液を４Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にした後、酢酸エチル（２回）及びジエチルエーテル（１回）で計３回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、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＝２０：１）に付し、標記化合物１．８ｇを得た（油状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.10(3H, t, J=7.6Hz), 2.44(2H, q, J=7.6Hz), 2.63(3H, d, J=5.4Hz),

6.45(2H, d, J=8.3Hz), 6.91(2H, d, J=8.3Hz)

Mass (EI(+)) m/e : 135(M^+)

製造例１６

Ｄ－３－トランス－〔（Ｓ）－１－ジメチルカルバモイル－２－フェニルエチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボン酸：

Ｄ－トランスエポキシコハク酸モノエチル３．０ｇ（１８．７mmoℓ）、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３．９５ｇ（２１．０mmoℓ）及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール２．８ｇ（２１．０mmoℓ）をN，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５０mℓ）に溶解し、製造例１で得られた化合物５．６ｇ（２４．４mmoℓ）を加え、トリエチルアミン２．９mℓ（２１mmoℓ）を滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌した後、水にあけ、酢酸エチルで２回抽出した。抽出液を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水、１Ｎ－塩酸、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた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＝１：２）に付し、目的とする縮合体２．７５ｇを得た。得られた縮合体を、製造例２で述べたと同様の方法で加水分解し、標記化合物２．４３ｇを得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.79(3H, s), 2.75-2.90(1H, m), 2.85(3H, s),

2.95(1H, dd, J=6.6, 13.2Hz), 3.27-3.35(1H, m), 3.63(1H, d, J=1.7Hz),

4.86-4.96(1H, m), 7.17-7.31(5H, m), 8.88(1H, d, J=8.1Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 307 $(MH)^+$

製造例１７

Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニンメチルアミド：

Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－Ｌ－フェニルアラニン２．６５ｇ（１０．０mmoℓ）をN，Ｎ－ジメチルホルムアミド２０mℓに溶解し、４０％メチルアミン水溶液０．８mℓ（１０．３mmoℓ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール１．４８ｇ（１１．０mmoℓ）、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２．３０ｇ（１２．０mmoℓ）を氷冷下で加え、室温で２．５時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で２回、１０％クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ１回ずつ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を減圧留去し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物２．４１ｇを得た。

mp: 143.5～145℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.30(9H, s), 2.57(3H, d, J=4.6Hz), 2.71(1H, dd, J=10.2, 13.7Hz),

2.91(1H, dd, J=4.6, 13.7Hz), 4.09(1H, ddd, J=4.6, 9.5, 9.5Hz),

6.89(1H, d, J=8.6Hz), 7.12-7.28(5H, m), 7.83(1H, br.d, J=4.6Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 279 $(MH)^+$

製造例１８

Ｌ－フェニルアラニンメチルアミド塩酸塩：

製造例１７で得られた化合物２．４０ｇ（８．６２mmoℓ）を４Ｎ－塩化水素／酢酸エチル溶液に溶解し、室温で３０分撹拌した。析出した固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、標記化合物１．６２ｇを得た。

mp: 205～208℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

2.58(3H, d, J=4.6Hz), 3.01-3.07(2H, m), 3.93(1H, br.s),

7.22-7.35(5H, m), 8.32(2H, br.s), 8.46(1H, br.s)

Mass (FAB(+)) m/e : 179 $(MH)^+$

製造例１９

Ｌ－３－トランス－〔（Ｓ）－１－メチルカルバモイル－２－フェニルエチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボン酸　エチルエステル：

製造例１８で得られた化合物１．５０ｇ（６．９９mmoℓ）及びＬ－トランスエポキシコハク酸エチル１．１２ｇ（６．９９mmoℓ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド２０mℓに溶解し、トリエチルアミン９７４μℓ（６．９９mmoℓ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール１．０４ｇ（７．６９mmoℓ）、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１．６１ｇ（８．３９mmoℓ）を氷冷下で加え、室温で２時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で２回、１０％クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水でそれぞれ１回ずつ洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物１．８８ｇを得た。

mp: 184.5～186.5℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

1.21(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, d, J=4.6Hz),

2.78(1H, dd, J=10.0, 13.7Hz), 3.02(1H, dd, J=4.6, 13.7Hz),

3.41(1H, d, J=1.9Hz), 3.62(1H, dd, J=1.7Hz), 4.14-4.20(2H, m),

4.47(1H, ddd, J=5.2, 9.3, 9.3Hz), 7.18-7.30(5H, m),

8.05(1H, br.d, J=4.6Hz), 8.68(1H, d, J=8.6Hz)

Mass (FAB(+)) m/e : 321 $(MH)^+$

製造例２０

Ｌ－３－トランス－〔（Ｓ）－１－メチルカルバモイル－２－フェニルエチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボン酸：

製造例１９で得られた化合物１．８６ｇ（５．８１mmoℓ）をエタノール１０mℓに溶解し、１Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液６．１mℓを氷冷下で滴下し、室温で２０分撹拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで２回抽出した後、水相を１Ｎ－塩酸で酸性にし、酢酸エチルで２回抽出した。抽出液を飽和食塩水で２回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、溶媒を留去し、標記化合物１．３９ｇを得た。

mp: 193～196℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:

1.17(3H, t, J=7.1Hz), 2.58(3H, d, J=4.6Hz),

2.79(1H, dd, J=10.0, 13.7Hz), 3.02(1H, dd, J=4.9, 13.6Hz),

3.28(1H, d, J=2.0Hz), 3.57(1H, d, J=1.7Hz),

4.47(1H, ddd, J=4.9, 8.5, 10.0Hz), 7.18-7.29(5H, m),

8.04(1H, d, J=11.7), 8.63(1H, d, J=8.5Hz)

Mass (FAB(+)) m/e : 293 $(MH)^+$

製造例２１

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔（４－ニトロフェノキシ）カルボニル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド：

製造例２で得られた化合物１５．０ｇ（４９mmoℓ）の酢酸エチル溶液５０mℓに、氷冷下Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルカルボジイミド１０．１ｇ（４９mmoℓ）

の酢酸エチル溶液２０mℓを滴下し、３０分後に４－ニトロフェノール６．８ｇ（４９mmoℓ）の酢酸エチル溶液２０mℓを加え、２．５時間撹拌した。不溶物を濾去した後、溶媒を減圧留去し、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＝１：１～１：２）に付し、標記化合物１３．５ｇを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

2.80(3H, s), 2.85(1H, dd, J=8.3, 13.4Hz), 2.88(3H, s),

2.98(1H, dd, J=6.4, 13.4Hz), 3.85(1H, s), 3.93(1H, s),

4.97(1H, ddd, J=6.4, 8.0, 8.3Hz), 7.19-7.34(5H, m),

7.54(2H, d, J=8.3Hz), 8.34(2H, d, J=8.3Hz), 8.93(1H, d, J=8.0Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 428$(MH)^+$

製造例２２

１－（２－シアノエチル）－４－ニトロイミダゾール：

４－ニトロイミダゾール６．８７ｇ（６０mmoℓ）、トリエチルアミン１８．２ｇ（１８０mmoℓ）及びアクリロニトリル９．５５ｇ（１８０mmoℓ）をN，N－ジメチルホルムアミド１００mℓに溶解し、１００℃で５時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、クロロホルムを加え、析出個体を濾取、乾燥し、標記化合物９．２ｇを得た。

mp: 112～113℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

7.94(1H, d, J=1.2Hz), 8.52(1H, d, J=1.2Hz), 3.20(2H, t, J=7.2Hz),

4.46(2H, t, J=7.2Hz)

Mass (FAB(+)) m/e : 167 $(MH)^+$

製造例２３

１－（２－シアノエチル）－４－アミノイミダゾール：

１－（２－シアノエチル）－４－ニトロイミダゾール３．３２ｇ（２０mmoℓ）

をメタノール１００mℓに溶解し、酸化白金５０mgを加え、水素雰囲気下で１２時間攪拌した。触媒をセライト除去した後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１０：１～５：１）に付し、標記化合物２．３１ｇを得た（油状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.94(2H, t, J=7.9Hz), 4.11(2H, t, J=7.9Hz), 6.22(1H, s), 7.19(1H, s)

Mass (FAB(+)) m/e : 137 $(MH)^+$

製造例２４

１－（３－アミノプロピル）－４－アミノイミダゾール：

１－（２－シアノエチル）－４－アミノイミダゾール１ｇ（６mmoℓ）を３％アンモニア／エタノール５０mℓに懸濁し、ラネーニッケルを加え、水素雰囲気下、８０℃で５時間攪拌した。触媒をセライト濾去後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝５：１：０．５）に付し、標記化合物６２０mgを得た（油状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.85(2H, s), 1.92(2H, quintet, J=6.6Hz), 2.51(2H, t, J=6.6Hz),

4.00(2H, t, J=6.6Hz), 4.82(2H, s), 6.21(1H, s), 7.19(1H, s)

Mass (FAB(+)) m/e : 141 $(MH)^+$

製造例２５

５－アミノ－２－（２－アミノエチル）ピリジン：

シンセシス（Synthesis）１９８９，３１４頁記載の方法によって得られた５－ニトロピリジルアセトニトリル２．５５ｇ（１５．９mmoℓ）の濃塩酸／エタノール溶液（１／１、３２mℓ）に氷冷下、塩化スズ二水和物１１．６５ｇ（５１．６mmoℓ）を加え、室温で２時間攪拌した。エタノールを減圧留去後、残渣を酢酸エチルで希釈し、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

ー（クロロホルム：メタノール＝１９：１）に付し、黄色油状物１．１４ｇを得た。得られた油状物をアンモニアを含むメタノール３．６mℓに溶解し、ラネーニッケル５５０mgを加えて水素雰囲気下（３kg／cm^2）、３時間振盪した。触媒をセライト濾去後、濾液を減圧濃縮し、残渣をクロマトレックスＮＨシリカ（フジシリシア社製）カラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝２０：１）に付し、標記化合物４５０mgを得た。

mp: 42-45℃

^{1}H-NMR(CDCℓ$_3$)δ：

2.80(2H, t, J=6.4Hz), 3.02(2H, t, J=6.4Hz), 6.96(2H, s),

8.01(1H, s)

Mass（FAB(+)）m/e：138 $(MH)^+$

製造例２６

メタンスルホン酸２－（２－メチル－５－ニトロ－１－イミダゾリル）エチル：

メトロニダゾール５．０ｇ（２９．２mmoℓ）をピリジン１０mℓに溶解し、塩化メタンスルホニル３．５ｇ（３０．７mmoℓ）のピリジン溶液１０mℓを滴下した。室温で５時間撹拌後、溶媒を減圧留去し、残渣を水－エタノールで洗浄、乾燥し、標記化合物６．４ｇを得た。

mp：152-153℃

^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$)δ：

2.46(3H, s), 3.15(3H, s), 4.56(2H, t, J=4.9Hz), 4.66(2H, t, J=4.9Hz),

8.07(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e：250 $(MH)^+$

製造例２７

（２－メチル－５－ニトロ－１－イミダゾリル)エチルアジド：

製造例２６で得られた化合物１．９９ｇ（７．９mmoℓ）をアセトン１０mℓに懸濁し、アジ化ナトリウム２．０ｇ（３１．５mmoℓ）の水溶液２mℓとヨウ化ナ

トリウム１１０mg（０．７mmoℓ）を加えて、３日間還流した。溶媒を減圧留去し、残渣に１Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝２０：１）に付し、標記化合物１．５ｇを得た。

mp ：51.0-51.5℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.48(3H, s), 3.79(2H, t, J=5.8Hz), 4.48(2H, t, J=5.8Hz), 8.06(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e ：197 $(MH)^+$

製造例２８

１－（２－アミノエチル）－２－メチル－５－ニトロイミダゾール：

製造例２７で得られた化合物１．５ｇ（７．６mmoℓ）を製造例１１と同様の方法に従って、接触水素添加に付した。触媒をセライト濾去後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１０：１）に付し、標記化合物４５０mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.47(3H, s), 2.88(2H, t, J=6.4Hz), 3.34(2H, br.s),

4.27(2H, t, J=6.4Hz), 8.02(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e ：171$(MH)^+$

製造例２９

２－（２－アミノエチルアミノ）－４－アミノピリミジン：

特開昭６２－８１３７５号記載の方法によって得られた４－ベンズアミド－２－クロロピリミジン２．３４ｇ（１０．０mmoℓ）をエチレンジアミン１２．１ｇ（２００．０mmoℓ）中１００℃で１時間撹拌した。反応終了後エチレンジアミンを減圧留去し、ＣＨＰ－２０Ｐゲル（三菱化成社製）クロマトグラフィー（アセトニトリル：水＝１０：９０～１５：８５）に付し、標記化合物４１０mg

を得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

2.61(2H, t, J=6.2Hz), 3.17(2H, dt, J=6.2、12.2Hz), 2.0-3.6(2H, br.s),

5.66(1H, d, J=5.8Hz), 6.23(3H, br.s), 7.65(1H, d, J=5.8Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 154$(MH)^+$

製造例３０

Ｎ－｛Ｎ－［（２Ｓ，３Ｓ）－３－トランス－カルボキシオキシラン－２－カルボニル］－Ｌ－フェニルアラニル｝－１，８－ジアミノオクタン：

欧州特許公開公報０６５５４４７Ａ１号記載の方法に従って標記化合物を合成した。

mp : >210℃ （分解）

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

1.20-1.36(11H, m), 1.50-1.53(1H, m), 2.72(2H, t, J=7.3Hz),

2.78(1H, dd, J=9.5, 13.4Hz), 2.89(1H, d, J=2.0Hz), 2.92-2.96(2H, m),

3.09-3.16(1H, m), 3.23(1H, d, J=1.7Hz), 4.42(1H, dd, J=5.4, 9.3Hz),

7.16-7.27(5H, m), 7.92(1H, br.s)

Mass (FAB(+)) m/e : 406 $(MH)^+$

実施例１

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔（４－フェニルピペラジン－１－イル）カルボニル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号１）：

製造例２で得られた化合物３０６mg（１．０mmoℓ）及びＮ－フェニルピペラジン１６２mg（１．０mmoℓ）の酢酸エチル－テトラヒドロフラン混合溶液（１：１）１０mℓに１－ヒドロキシベンゾトリアゾール１４９mg（１．１mmoℓ）、次いで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２３０mg（１．２mmoℓ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応液を水、希塩酸、

水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた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）に付し、標記化合物３３４mgを得た。

mp: 72～74℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.80(3H, s), 2.83(1H, dd, J=8.6, 13.7Hz), 2.89(3H, s),

2.96(1H, dd, J= 6.4, 13.4Hz), 3.12(2H, t, J=5.0Hz),

3.19(2H, t, J=4.9Hz), 3.55-3.70(4H, m), 3.59(1H, d, J=1.9Hz),

3.88(1H, d, J=2.0Hz), 4.93-5.02(1H, m), 6.82(1H, t, J=7.2Hz),

6.93-7.00(2H, m), 7.22-7.30(7H, m), 8.67(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 451 $(MH)^+$

実施例２

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（ベンゼンスルホニルアミノ）エチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号２）：

製造例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物１．１ｇ（３．６mmoℓ）と製造例１１で得られた化合物７２０mg（３．６mmoℓ）より標記化合物１．１ｇを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.75-2.85(3H, m), 2.78(3H, s), 2.88(3H, s),

2.94(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.08-3.16(2H, m), 3.36(1H, d, J=1.7Hz),

3.55(1H, d, J=1.7Hz), 4.85-4.98(1H, m), 7.19-7.32(5H, m),

7.57-7.82(6H, m), 8.33(1H, t, J=5.6Hz), 8.84(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 489 $(MH)^+$

実施例３

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェ

ニルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号３）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物５００mg（１．６３mmoℓ）と製造例７で得られた化合物３６３mg（１．６３mmoℓ）より標記化合物７８０mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.38(9H, s), 2.78(3H, s), 2.83(1H, dd, J=8.0, 13.4Hz), 2.87(3H, s),

2.96(1H, dd, J=6.1, 13.2Hz), 3.68(1H, d, J=1.0Hz),

3.75(1H, d, J=1.7Hz), 4.08(2H, d, J=5.9Hz),

4.95(1H, dd, J=8.3, 14.6Hz), 7.12-7.43(10H, m), 8.99(1H, d, J=8.3Hz),

9.94(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 549 $(M+K)^+$

実施例４

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（アミノメチル）フェニルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド塩酸塩（化合物番号４）：

実施例３で得られた化合物２００mg（０．３９mmoℓ）をクロロホルム４mℓに懸濁し、トリフルオロ酢酸２mℓを氷冷下に加え、室温で４０分撹拌した。反応液に４Ｎ－塩酸／酢酸エチル溶液０．１mℓを氷冷下に加え、溶媒を減圧留去した。残渣にクロロホルム及びトルエンを加えて減圧留去し、標記化合物１８８mgを得た。

mp: 102～107℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.80(3H, s), 2.85(1H, dd, J=8.5, 13.6Hz), 2.89(3H, s),

2.98(1H, dd, J= 6.4, 13.7Hz), 3.76(1H, d, J=2.0Hz),

3.78(2H, d, J=1.7Hz), 4.00(2H, br.d, J=5.6Hz),

4.97(1H, dd, J=8.0, 14.6Hz), 7.23-7.51(9H, m), 8.07(2H, br.s),

8.98(1H, d, J=8.0Hz), 10.11(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 411 $(MH)^+$

実施例5

N－{L－3－トランス－〔3－（t－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニルカルバモイル〕オキシラン－2－カルボニル}－L－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号5）：

実施例1と同様の方法に従って、製造例2で得られた化合物500mg（1．63mmoℓ）と製造例8で得られた化合物363mg（1．63mmoℓ）より標記化合物740mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.40(9H, s), 2.79(3H, s), 2.83(1H, dd, J=8.3, 13.4Hz), 2.88(3H, s),

2.97(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.67(1H, d, J=1.7Hz),

3.70(1H, d, J=2.0Hz), 4.09(2H, br.d, J=6.3Hz),

4.95(1H, dd, J=8.3, 14.6Hz), 6.97(1H, d, J=7.6Hz), 7.21-7.50(9H, m),

8.99(1H, d, J=8.3Hz), 10.43(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 549 $(M+K)^+$

実施例6

N－{L－3－トランス－〔3－（アミノメチル）フェニルカルバモイル〕オキシラン－2－カルボニル}－L－フェニルアラニンジメチルアミド塩酸塩（化合物番号6）：

実施例4と同様の方法に従って、実施例5で得られた化合物200mg（0．39mmoℓ）より標記化合物195mgを得た。

mp: 107～112℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.79(3H, s), 2.84(1H, dd, J=8.6, 13.4Hz), 2.88(3H, s),

2.97(1H, dd, J= 6.1, 13.4Hz), 3.70(1H, d, J=1.7Hz),

3.72(1H, d, J=1.7Hz), 4.02(2H, br.d, J=3.0Hz),

4.95(1H, dd, J=8.3, 14.6Hz), 7.19-7.53(8H, m), 7.79(1H, s),

8.15(2H, br.s), 8.99(1H, d, J=8.1Hz), 10.55(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 411 $(MH)^+$

実施例7

N－{L－3－トランス－〔4－（t－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニルカルバモイル〕オキシラン－2－カルボニル}－L－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号7）：

実施例1と同様の方法に従って、製造例2で得られた化合物500mg（1．63mmoℓ）と製造例9で得られた化合物363mg（1．63mmoℓ）より標記化合物774mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.39(9H, s), 2.79(3H, s), 2.83(1H, dd, J=8.2, 13.4Hz), 2.88(3H, s),

2.96(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.65(1H, d, J=1.7Hz),

3.70(1H, d, J=1.7Hz), 4.07(2H, d, J=6.1Hz),

4.94(1H, dd, J=8.3, 14.6Hz), 7.13-7.36(7H, m), 7.53(2H, d, J=8.3Hz),

8.99(1H, d, J=8.0Hz), 10.40(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 549 $(M+K)^+$

実施例8

N－{L－3－トランス－〔4－（アミノメチル）フェニルカルバモイル〕オキシラン－2－カルボニル}－L－フェニルアラニンジメチルアミド塩酸塩（化合物番号8）：

実施例4と同様の方法に従って、実施例7で得られた化合物200mg（0．39mmoℓ）より標記化合物175mgを得た。

mp: 115～120℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.78(3H, s), 2.83(1H, dd, J=8.3, 13.6Hz), 2.88(3H, s),

2.97(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.68(1H, d, J=1.4Hz),

3.72(1H, d, J=1.7Hz), 3.99(2H, br.s), 4.95(1H, dd, J=8.3, 14.6Hz),

7.23-7.32(5H, m), 7.41(2H, d, J=8.5Hz), 7.65(2H, d, J=8.8Hz),

8.15(2H, br.s), 8.98(1H, d, J=8.3Hz), 10.55(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 411$(MH)^+$

実施例9

N－〔L－3－トランス－（4－ベンジルピペラジン－1－イル－カルボニル）オキシラン－2－カルボニル〕－L－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号9）：

実施例1と同様の方法に従って、製造例2で得られた化合物306mg（1．0mmoℓ）と1－ベンジルピペラジン176mg（1．0mmoℓ）より標記化合物155mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.33(2H, t, J=4.9Hz), 2.40(2H, t, J=4.9Hz),

2.82(1H, dd, J= 8.6, 13.4Hz), 2.87(3H, s), 2.89(3H, s),

2.94(1H, dd, J= 6.3, 13.4Hz), 3.38-3.48(4H, m), 3.50(2H, s),

3.55(1H, d, J=1.9Hz), 3.80(1H, d, J=2.0Hz), 4.90-4.98(1H, m),

7.13-7.35(10H, m), 8.13(1H, d, J=8.0Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 465 $(MH)^+$

実施例10

N－｛L－3－トランス－〔N－（2－t－ブトキシカルボニルアミノエチル）－N－フェニルカルバモイル〕オキシラン－2－カルボニル｝－L－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号10）：

実施例1と同様の方法に従って、製造例2で得られた化合物500mg

（１．６３mmoℓ）と製造例１０で得られた化合物３８５mg（１．６３mmoℓ）より標記化合物２０６mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.32(9H, s), 2.76(1H, dd, J=7.8, 13.4Hz), 2.80(3H, s), 2.81(3H, s),

2.89(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.04(1H, d, J=1.7Hz),

3.07(2H, br.d, J=6.1Hz), 3.61(1H, d, J=1.7Hz), 3.64-3.74(2H, m),

4.82(1H, dd, J=7.8, 14.6Hz), 6.94(1H, br.t, J=5.4Hz),

7.10(2H, d, J=7.8Hz), 7.17-7.46(8H, m), 8.68(1H, d, J=8.6Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 563 $(M+K)^+$

実施例１１

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔Ｎ－（２－アミノエチル）－Ｎ－フェニルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド塩酸塩（化合物番号１１）：

実施例４と同様の方法に従って、実施例１０で得られた化合物２００mg（０．３８mmoℓ）より標記化合物１２７mgを得た。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.76(1H, dd, J=8.0, 13.4Hz), 2.80(3H, s), 2.81(3H, s),

2.86-2.94(2H, m), 3.10(1H, d, J=2.0Hz), 3.65(1H, d, J=1.7Hz),

3.90(2H, br.t, J=5.6Hz), 4.82(1H, dd, J=8.0, 14.6Hz),

7.08-7.49(10H, m), 7.82(2H, br.s), 8.61(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 425 $(MH)^+$

実施例１２

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔４－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニン－２－フェニルエチルアミド（化合物番号１２）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例６で得られた化合物２００mg

（０．５５mmoℓ）と製造例９で得られた化合物１２２mg（０．５５mmoℓ）より標記化合物２７５mgを得た。

mp: 152.5～156℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.39(9H, s), 2.67(2H, t, J=7.1Hz), 2.76(1H, dd, J=10.0, 13.9Hz),
2.94(1H, dd, J=4.9, 13.9Hz), 3.19-3.32(2H, m), 3.63(1H, d, J=1.7Hz),
3.69(1H, d, J=1.7Hz), 4.06(2H, d, J=5.8Hz), 4.47-4.45(1H, m),
7.13-7.33(12H, m), 7.35(1H, t, J=7.0Hz), 7.54(2H, d, J=8.6Hz),
8.24(1H, d, J=5.6Hz), 8.81(1H, d, J=8.5Hz), 10.39(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 625 $(M+K)^+$

実施例１３

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔４－（アミノメチル）フェニルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニン－２－フェニルエチルアミド塩酸塩（化合物番号１３）：

実施例４と同様の方法に従って、実施例１２で得られた化合物１３０mg（０．２３mmoℓ）より標記化合物６９mgを得た。

mp: 152～154℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.68(2H, t, J=7.3Hz), 2.77(1H, dd, J=10.0, 13.7Hz),
2.95(1H, dd, J=4.9, 13.7Hz), 3.18-3.40(2H, m), 3.70(1H, s),
3.71(1H, s), 3.96(2H, s), 4.48-4.57(1H, m), 7.15-7.33(10H, m),
7.45(2H, d, J=8.3Hz), 7.66(2H, d, J=8.3Hz), 8.23-8.37(4H, m),
8.84(1H, d, J=8.5Hz), 10.67(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 487 $(MH)^+$

実施例１４

Ｎ－〔Ｌ－３－トランス－（４－ｔ－ブトキシカルボニルピペラジン－１－イル

－カルボニル）オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号１５）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物３０６mg（１．０mmoℓ）と１－ｔ－ブトキシカルボニルピペラジン１８６mg（１．０mmoℓ）より標記化合物２４０mgを得た。

mp: 159～160℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.41(9H, s), 2.79(3H, s), 2.82(1H, dd, J=4.9, 13.4Hz), 2.88(3H, s),
2.97(1H, dd, J=7.0, 13.2Hz), 3.30-3.55(8H, m), 3.58(1H, d, J=1.9Hz),
3.85(1H, d, J=1.6Hz), 4.95(1H, ddd, J=6.4, 8.4, 8.5Hz),
7.20-7.30(5H, m), 8.68(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 513 $(M+K)^+$

(FAB (-)) m/e : 473 $(M-H)^-$

実施例１５

Ｎ－〔Ｌ－３－トランス－（ピペラジン－１－イル－カルボニル）オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド塩酸塩（化合物番号１６）：

実施例４と同様の方法に従って、実施例１４で得られた化合物１００mg（０．２１mmoℓ）より標記化合物８６mgを得た。

mp: 150～155℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.79(3H, s), 2.86(3H, s), 2.72-2.88(1H, m),
2.95(1H, dd, J=6.4, 13.6Hz), 3.02-3.50(4H, m), 3.63(1H, d, J=2.0Hz),
3.65-3.85(4H, m), 3.91(1H, d, J=2.0Hz), 4.88-5.00(1H, m),
7.21-7.31(5H, m), 8.04(1H, d, J=8.0Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 375 $(MH)^+$

実施例１６

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔（１－ベンジルピペリジン－４－イル）カルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド塩酸塩（化合物番号１８）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物３０６mg（１．０mmoℓ）と１－ベンジル－４－アミノピペリジン１９０mg（１．０mmoℓ）より標記化合物２４４mgを得た。

mp: 120～122℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.37-1.49(2H, m), 1.63-1.74(2H, m), 1.95-2.05(2H, m),

2.69-2.77(2H, m), 2.78(3H, s), 2.80(1H, dd, J=8.5, 13.4Hz),

2.87(3H, s), 2.93(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.41(1H, d, J=1.7Hz),

3.47(2H, s), 3.50-3.62(1H, m), 3.57(1H, d, J=1.7Hz), 4.85-4.95(1H, m),

7.22-7.33(10H, m), 8.33(1H, d, J=9.0Hz), 8.92(1H, d, J=8.0Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 479 $(MH)^+$

実施例１７

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（ピペリジン－１－イル）エチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド塩酸塩（化合物番号１９）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物３０６mg（１．０mmoℓ）と１－（２－アミノエチル）ピペリジン１２８mg（１．０mmoℓ）より標記化合物２７０mgを得た。

mp: 99～101℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.31-1.54(6H, m), 2.23-2.43(6H, m), 2.78(3H, s),

2.81(1H, dd, J=8.3, 13.4Hz), 2.87(3H, s),

2.94(1H, dd, J=6.2, 13.4Hz), 3.18(2H, dt, J=6.3, 6.4Hz),

3.43(1H, d, J=2.0Hz), 3.55(1H, d, J=1.7Hz),

4.91(1H, ddd, J=6.1, 6.3, 8.3Hz), 7.22-7.30(5H, m),

8.23(1H, t, J=5.5Hz), 8.87(1H, d, J=8.1Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 417$(MH)^+$

実施例１８

Ｎ－〔Ｌ－３－トランス－（４－アミノベンジルカルバモイル）オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド塩酸塩（化合物番号２０）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物５００mg（１．６３mmoℓ）と４－アミノベンジルアミン１９９mg（１．６３mmoℓ）より標記化合物２３２mgを得た。

mp: 118～123℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :

2.79(3H, s), 2.81-2.84(1H, m), 2.88(3H, s),

2.95(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.47(1H, d, J=2.0Hz),

3.62(1H, d, J=2.0Hz), 4.26(1H, dd, J=5.9, 15.2Hz),

4.32(1H, dd, J=6.6, 15.0Hz), 4.91(1H, dd, J=8.3, 14.4Hz),

7.20-7.34(9H, m), 8.92-8.94(2H, m), 9.92(2H, br.s)

Mass (FAB (+)) m/e : 411$(MH)^+$

実施例１９

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔４－（アミノスルホニル）フェニルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号２１）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物５００mg（１．６３mmoℓ）と４－アミノスルホニルアミド２８１mg（１．６３mmoℓ）よ

り標記化合物３２２mgを得た。

mp: 163～175℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :

1.89(3H, s), 2.72(1H, dd, J=8.6, 13.7Hz), 2.36(3H, s),

2.96(1H, dd, J=6.3, 13.4Hz), 3.69(1H, d, J=1.7Hz),

3.72(1H, d, J=1.7Hz), 4.94(1H, dd, J=8.0, 14.6Hz), 7.17-7.31(9H, m),

9.00(1H, d, J=8.0Hz), 10.73(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 461$(MH)^+$

実施例２０

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（ベンジルオキシカルボニルアミノ）エチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号２２）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物３０６mg（１．０mmoℓ）とホッペーセイラーズ、ツァイトシリフト　フィジオロジッシェ　ヘミー（Hoppe-Seyler's, Z. Physiol. Chem.）349, 251（1968））記載の方法により合成したＮ－ベンジルオキシカルボニルエチレンジアミン塩酸塩２５４mg（１．１mmoℓ）より標記化合物２８０mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :

2.78(3H, s), 2.82(1H, dd, J=8.8, 13.4Hz), 2.88(3H, s),

2.94(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.03-3.12(2H, m), 3.12-3.11(2H, m),

3.39(1H, d, J=1.4Hz), 3.58(1H, d, J=1.4Hz), 4.80-4.95(1H, m),

5.01(2H, s), 7.23-7.60(11H, m), 8.37(1H, t, J=5.4Hz),

8.84(1H, d, J=8.5Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 483$(MH)^+$

実施例２１

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エチルカル

バモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号２３）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物３０６mg（１．０mmoℓ）とＮ－ｔ－ブトキシカルボニルエチレンジアミン１７６mg（１．１mmoℓ）より標記化合物１００mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.37(9H, s), 2.79(3H, s), 2.82(1H, dd, J=8.6, 13.7Hz), 2.88(3H, s),
2.93(1H, dd, J=6.1, 13.7Hz), 2.98(2H, dt, J=6.1, 6.4Hz),
3.11(dt, J=5.8, 6.1Hz), 3.39(1H, d, J=1.7Hz), 3.58(1H, d, J=1.7Hz),
4.91(1H, ddd, J=6.1, 8.3, 8.6Hz), 6.86(1H, t, J=5.8Hz),
7.20-7.40(5H, m), 8.32(1H, t, J=6.4Hz), 8.84(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 487 $(M+K)^+$

実施例２２

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔（２－アミノエチル）カルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド塩酸塩（化合物番号２４）：

実施例４と同様の方法に従って、実施例２１で得られた化合物１００mg（０．２２mmoℓ）より標記化合物３０mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.75-2.93(3H, m), 2.79(3H, s), 2.88(3H, s),
2.95(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.15-3.42(2H, m), 3.42(1H, d, J=1.3Hz),
3.63(1H, d, J=1.3Hz), 4.85-4.96(1H, m), 7.10-7.40(5H, m),
7.86(3H, br.s), 8.50(1H, t, J=5.6Hz), 8.82(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 349 $(MH)^+$

実施例２３

Ｎ－〔Ｌ－３－トランス－（４－ピペロニルピペラジン－１－イル－カルボニル）

オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号２５）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物３０６mg（１．０mmoℓ）と１－ピペロニルピペラジン２４２mg（１．１mmoℓ）より標記化合物３００mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.31(2H, dd, J=4.6, 4.9Hz), 2.38(2H, dd, J=4.6, 4.9Hz), 2.79(3H, s),
2.82(1H, dt, J=8.6, 13.4Hz), 2.87(3H, s), 2.95(1H, dt, J=6.1, 13.4Hz),
3.34(2H, s), 3.32-3.59(4H, m), 3.56(1H, d, J=1.9Hz),
3.80(1H, d, J=1. 9Hz), 4.95(1H, ddd, J=6.1, 8.3, 8.6Hz), 5.99(2H, s),
6.72-6.78(1H, m), 6.80-6.88(2H, m), 7.18-7.28(5H, m),
8.65(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 509 $(MH)^+$

実施例２４

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔４－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）フェニルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンプロピルアミド（化合物番号２６）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例４で得られた化合物３３６mg（１．１mmoℓ）と製造例９で得られた化合物２２２mg（１．０mmoℓ）より標記化合物１１２mgを得た。

mp: 219～221℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

0.79(3H, t, J=7.6Hz), 1.28-1.44(2H, m), 1.39(9H, s),
2.81(1H, dd, J=9.5, 13.7Hz), 2.90-3.09(3H, m), 3.63(1H, d, J=1.7Hz),
3.69(1H, d, J=1.7Hz), 4.07(2H, d, J=6.1Hz), 4.47-4.57(1H, m),
7.12-7.32(7H, m), 7.35(1H, t, J=6.1Hz), 7.53(2H, d, J=8.5Hz),

8.11(1H, d, J=5.6Hz), 8.21(1H, d, J=8.5Hz), 10.39(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 565 $(M+K)^+$

実施例２５

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔４－（アミノメチル）フェニルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンプロピルアミド塩酸塩（化合物番号２７）：

実施例４と同様の方法に従って、実施例２４で得られた化合物１００mg（０．１９mmoℓ）より標記化合物４７mgを得た。

mp: 149～152℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :

0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.26-1.42(2H, m), 2.82(1H, dd, J=9.5, 13.7Hz),

2.90-3.05(3H, m), 3.67(1H, d, J=1.7Hz), 3.72(1H, d, J=1.7Hz),

3.97(2H, s), 4.45-4.59(1H, m), 7.16-7.34(5H, m), 7.43(2H, d, J=8.6Hz),

7.65(2H, d, J=8.6Hz), 8.12(1H, t, J=5.6Hz), 8.25(2H, br.s),

8.80(1H, d, J=8.6Hz), 10.59(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 425 $(MH)^+$

実施例２６

Ｎ－〔Ｌ－３－トランス－（４－エチルフェニルカルバモイル）オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号２９）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物２００mg（０．６５mmoℓ）と４－エチルアニリン７９mg（０．６５mmoℓ）より標記化合物２５０mgを得た。

mp: 89～94℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :

1.15(3H, t, J=7.6Hz), 2.56(2H, dd, J=7.6, 15.1Hz), 2.79(3H, s),

2.88(3H, s), 2.83(1H, dd, J=8.3, 13.7Hz), 2.96(1H, dd, J=6.4, 13.4Hz),

3.64(1H, d, J=1.7Hz), 3.70(1H, d, J=1.7Hz), 4.94(1H, m),

7.16(2H, d, J=8.6Hz), 7.21-7.32(5H, m), 7.51(2H, d, J=8.5Hz),

8.99(1H, d, J=8.3Hz), 10.34(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 410 $(MH)^+$

実施例２７

Ｎ－〔Ｌ－３－トランス－（フェニルカルバモイル）オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号３５）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物３０６mg（１．０mmoℓ）とアニリン９３mg（１．０mmoℓ）より標記化合物３９２mgを得た。

mp: 86～89℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :

2.79(3H, s), 2.83(1H, dd, J=8.3, 13.3Hz), 3.66(1H, d, J=1.7Hz),

7.32(1H, d, J=1.7Hz), 4.95(1H, m), 7.21-7.35(8H, m),

7.61(2H, d, J=7.6Hz), 8.99(1H, d, J=8.3Hz), 10.41(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 382 $(MH)^+$

実施例２８

Ｎ－〔Ｌ－３－トランス－（ピリジン－３－イル－カルバモイル）オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド塩酸塩（化合物番号３６）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物３０６mg（１．０mmoℓ）と３－アミノピリジン９４mg（１．０mmoℓ）より標記化合物７０mgを得た。

mp: 140～147℃(dec.)

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :

2.78(3H, s), 2.83(1H, dd, J=5.8, 11.2Hz), 2.87(3H, s),

2.96(1H, dd, J=6.4, 13.7Hz), 3.78(1H, d, J=1.9Hz), 3.80(1H, J=1.7),

4.95(1H, m), 7.13-7.30(5H, m), 8.01(2H, d, J=7.1Hz),

8.68(2H, d, J=7.1Hz), 9.01(1H, d, J=7.8Hz), 11.63(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 383 $(MH)^+$

実施例２９

Ｎ－〔Ｌ－３－トランス－（４－ｔ－ブチルフェニルカルバモイル）オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号３７）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物３０８mg（１．０mmoℓ）と４－ｔ－ブチルアニリン１７９mg（１．２mmoℓ）より標記化合物３５７mgを得た。

mp: 127.5～130℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :

1.26(9H, s), 2.79(3H, s), 2.83(1H, dd, J=8.4, 13.2Hz), 2.88(3H, s),

2.97(1H, dd, J=6.4, 13.2Hz), 3.64(1H, d, J=2.0Hz),

3.71(1H, d, J=2.0Hz), 4.89-5.00(1H, m), 7.21-7.53(9H, m),

9.00(1H, d, J=8.1Hz), 10.36(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 438 $(MH)^+$

実施例３０

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（２－ｔ－ブトキシカルボニルアミノチアゾール－４－イル）エチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号３８）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物８０６mg（２．６３mmoℓ）と製造例１３で得られた化合物６４０mg（２．６３mmoℓ）より標記化合物１．２９ｇを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :

1.40(9H, s), 2.69(2H, dt, J=7.3, 14.6Hz), 2.77(3H, s),

2.80(1H, dd, J=8.6, 13.6Hz), 2.86(3H, s), 2.93(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz),
3.32-3.80(2H, m), 3.39(1H, d, J=1.4Hz), 3.55(1H, d, J=1.5Hz),
4.90(1H, m), 6.76(1H, s), 7.11-7.27(5H, m), 8.37(1H, t, J=5.8Hz),
8.87(1H, d, J=8.3Hz), 11.36(1H, br.s)

Mass (FAB (+)) m/e : 532 $(MH)^+$

実施例３１

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（２－アミノチアゾール－４－イル）エチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド塩酸塩（化合物番号３９）：

実施例４と同様の方法に従って、実施例３０で得られた化合物１．２８ｇ（２．４１mmoℓ）より標記化合物７８３mgを得た。

mp: 127.5～129℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :

2.63(2H, t, J=2.6Hz), 2.77(3H, s), 2.81(1H, dd, J=8.3, 12.9Hz),
2.86(3H, s), 2.94(1H, dd, J=6.4, 13.4Hz), 3.30-3.37(2H, m),
3.38(1H, d, J=1.7Hz), 3.54(1H, d, J=2.0Hz), 4.88-4.93(1H, m),
6.50(1H, s), 7.19-7.29(5H, m), 8.42(1H, t, J=5.8Hz),
8.84(1H, d, J=8.3Hz), 8.88(2H, br.s)

Mass (FAB (+)) m/e : 432 $(MH)^+$

実施例３２

Ｎ－〔Ｌ－３－トランス－（キノリン－６－イル－カルバモイル）オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド塩酸塩（化合物番号４０）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物３０６mg（１．０mmoℓ）と６－アミノキノリン１１４mg（１．０mmoℓ）より標記化合物２８５mgを得た。

mp: 155℃(decomp.)

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :

2.73(3H, s), 2.80(3H, s), 2.85(1H, dd, J=8.6, 14.0Hz),

2.98(1H, dd, J=6.4, 13.4Hz), 3.75(1H, s), 3.77(1H, s),

4.92-5.02(1H, m), 7.28-7.34(5H, m), 7.50(1H, dd, J=4.2, 4.2Hz),

7.84(1H, d, J=9.8Hz), 7.95(1H, s), 7.99(1H, d, J=9.3Hz),

8.32(1H, d, J=8.3Hz), 8.39(1H, s), 8.81(1H, d, J=4.4Hz),

9.03(1H, d, J=8.3Hz), 10.8(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 433 $(MH)^+$

実施例３３

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔（２－メチルイソキサゾール－４－イル）カルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号４１）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物２．０ｇ（６．５mmoℓ）と２－メチル－４－アミノイソキサゾール６４０mg（６．５mmoℓ）より標記化合物３２０mgを得た。

mp: 80～82℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :

2.38(3H,s), 2.79(3H,s), 2.82(1H, dd, J=8.5, 13.2Hz), 2.87(3H, s),

2.96(1H, dd, J=6.8, 13.2Hz), 3.70(2H, br.s), 4.89-4.98(1H, m),

6.61(1H, s), 7.19-7.34(5H, m), 8.95(1H, d, J=8.3Hz), 11.53(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 387 $(MH)^+$

実施例３４

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔（４－ベンジルオキシカルボニルフェニル）カルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号４２）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物６３２mg（２．０６mmoℓ）と製造例１４で得られた化合物５４３mg（２．０６mmoℓ）より標記化合物６０６mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.79(3H, s), 2.83(1H, dd, J=8.3, 13.4Hz), 2.88(3H, s),

2.97(1H, dd, J=6.6, 13.4Hz), 3.70(1H, d, J=1.7Hz),

3.73(1H, d, J=1.7Hz), 4.29-4.98(1H, m), 5.33(2H, s),

7.21-7.47(10H, m), 7.77(2H, d, J=8.8Hz), 7.98(2H, d, J=8.8Hz),

8.99(1H, d, J=8.3Hz), 10.75(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 516 $(MH)^+$

実施例３５

Ｎ－〔Ｌ－３－トランス－（４－カルボキシフェニルカルバモイル）オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号４３）：

実施例３４で得られた化合物６０６mg（１．１８mmoℓ）のメタノール溶液（５０mℓ）に１０％パラジウム炭素（２００mg）を加え、水素雰囲気下、室温で１．５時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、標記化合物４７４mgを得た。

mp: 105～107℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.79(3H, s), 2.83(1H, dd, J=10.0, 15.1Hz), 2.88(3H, s),

2.97(1H, dd, J=6.3, 13.6Hz), 3.70(1H, d, J=1.7Hz),

3.73(1H, d, J=1.7Hz), 4.29-4.98(1H, m), 7.23-7.32(5H, m),

7.73(2H, d, J=8.8Hz), 7.91(2H, d, J=8.8Hz), 9.01(1H, d, J=8.3Hz),

10.71(1H, s)

Mass (FAB (-)) m/e : 424 $(M-H)^-$

実施例３６

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔４－（ベンゾイルアミノメチル）フェニルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号４４）：

実施例８で得られた化合物２００mg（０．４５mmoℓ）及びトリエチルアミン９１mg（０．８９mmoℓ）をジクロロメタン１０mℓに溶解し、塩化ベンゾイル６９mg（０．４９mmoℓ）を氷冷下に加え、そのまま２時間半攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、水、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝２０：１）に付し、標記化合物１４６mgを得た。

mp: 104～107℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.79(3H, s), 2.82(1H, dd, J=8.5, 13.6Hz), 2.88(3H, s),

2.96(1H, dd, J=6.3, 13.4Hz), 3.65(1H, d, J=1.4Hz),

3.71(1H, d, J=1.7Hz), 4.44(2H, d, J=5.9), 4.91-4.97(1H, m),

7.21-7.31(7H, m), 7.45-7.54(5H, m), 7.89(2H, d, J=7.1Hz),

8.97-9.02(2H, m), 10.41(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 515 $(MH)^+$

実施例３７

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（５－ニトロピリジン－２－イル）アミノエチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号４６）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物１．２２ｇ（４．０mmoℓ）と２－（２－アミノエチルアミノ）－５－ニトロピリジン７２９mg（４．０mmoℓ）より標記化合物１．５５ｇを得た。

mp: 77～79℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.79(3H, s), 2.81(1H, dd, J=8.4, 13.4Hz), 2.88(3H, s),

2.94(1H, dd, J=6.3, 13.6Hz), 3.25-3.35(2H, m), 3.41(1H, d, J=1.7Hz),

3.47(2H, br.m), 3.59(1H, d, J=1.7Hz), 4.91(1H, dt, J=6.4, 8.2Hz),

6.56(1H, d, J=9.5Hz), 7.18-7.32(5H, m), 8.05-8.15(1H, m),

8.15-8.25(1H, m), 8.47(1H, t, J=5.6Hz), 8.83(1H, d, J=8.0Hz),

8.92(1H, d, J=2.7Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 471 $(MH)^+$

実施例３８

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔（４－エテニルフェニル）カルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号４７）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物３０６mg（１．０mmoℓ）と２－アミノスチレン１１９mg（１．０mmoℓ）より標記化合物３９７mgを得た。

mp: 78～80℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.79(3H, s), 2.83(1H, dd, J=8.6, 13.7Hz), 2.88(1H, s),

2.97(1H, dd, J=6.4, 13.4Hz), 3.66(1H, d, J=1.7Hz),

3.71(1H, d, J=2.0Hz), 4.95(1H, dd, J=8.3, 14.6Hz),

5.20(1H, d, J=11.7Hz), 5.76(1H, d, J=17.8Hz),

6.68(1H, dd, J=11.0, 17.8Hz), 7.14-7.32(5H, m), 7.44(2H, d, J=8.5Hz),

7.60(2H, d, J=8.6Hz), 8.99(1H, d, J=8.3Hz), 10.47(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 408 $(MH)^+$

実施例３９

N－〔L－3－トランス－（4－フェノキシフェニルカルバモイル）オキシラン－2－カルボニル〕－L－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号48）：

実施例1と同様の方法に従って、製造例2で得られた化合物200mg（0．65mmoℓ）と4－フェノキシアニリン121mg（0．65mmoℓ）より標記化合物295mgを得た。

mp: 107～109℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.79(3H, s), 2.83(1H, dd, J=5.1, 13.6Hz), 2.88(3H, s),

2.97(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.65(1H, d, J=1.7Hz),

3.72(1H, d, J=1.7Hz), 4.92-4.98(1H, m), 6.96-4.40(12H, m),

7.62(2H, d, J=9.0Hz), 8.99(2H, d, J=8.3Hz), 10.44(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 474 $(MH)^+$

実施例40

N－{L－3－トランス－〔N－（4－エチルフェニル）－N－メチルカルバモイル〕オキシラン－2－カルボニル}－L－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号31）：

実施例1と同様の方法に従って、製造例2で得られた化合物306mg（1．0mmoℓ）と製造例15で得られた化合物142mg（1．05mmoℓ）より標記化合物420mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.17(3H, t, J=7.6Hz), 2.61(2H, q, J=7.6Hz),

2.77(1H, dd, J=8.1, 13.4Hz), 2.81(6H, s), 2.90(1H, dd, J=6.4, 13.4Hz),

3.20(3H, s), 3.32(2H, br.s), 4.79-4.89(1H, m), 7.09-7.31(9H, m),

8.74(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 424 $(MH)^+$

実施例４１

Ｎ－〔Ｌ－３－トランス－（４－エチルフェニルカルバモイル）オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンプロピルアミド（化合物番号３２）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例４で得られた化合物５００mg（１．５６mmoℓ）と４－エチルアニリン１８９mg（１．５６mmoℓ）より標記化合物５８８mgを得た。

mp: 224～226℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

0.79(3H, t, J=7.3), 1.15(3H, t, J=7.6Hz), 1.31-1.39(2H, m),

2.56(1H, dd, J=7.3, 14.9Hz), 2.81(1H, dd, J=9.5, 13.4Hz),

3.62(1H, d, J=1.7Hz), 3.69(1H, d, J=1.4Hz), 4.50-4.55(1H, m),

7.16(2H, d, J=8.3Hz), 7.20-7.31(5H, m), 7.51(2H, d, J=8.3Hz),

8.1(1H, t, J=5.6Hz), 8.81(1H, d, J=8.3Hz), 10.34(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 424 $(MH)^+$

実施例４２

Ｎ－〔Ｄ－３－トランス－（４－エチルフェニルカルバモイル）オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号４９）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例１６で得られた化合物２．４ｇ（７．９mmoℓ）と４－エチルアニリン１．０６ｇ（８．７mmoℓ）より標記化合物２．５ｇを得た。

mp: 143～145℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.16(3H, t, J=7.8Hz), 2.56(2H, q, J=7.8Hz), 2.80(3H, s),

2.82(1H, dd, J=8.3, 13.7Hz), 2.87(3H, s), 2.97(1H, dd, J=6.8, 13.7Hz),

3.63(1H, s), 3.71(1H, s), 4.88-4.98(1H, m), 7.14-7.31(7H, m),

7.51(2H, d, J=8.0Hz), 8.91(1H d, J=8.3Hz), 10.35(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 410 $(MH)^+$

実施例４３

Ｎ－〔Ｌ－３－トランス－（ベンジルカルバモイル）オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号５０）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物２００mg（０．６５mmoℓ）とベンジルアミン７０mg（０．６５mmoℓ）より標記化合物２２０mgを得た（アモルファス）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.78(3H, s), 2.81(1H, dd, J=8.6, 13.4Hz), 2.88(3H, s),

2.95(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.47(1H, d, J=1.7Hz),

3.62(1H, d, J=2.0Hz), 4.27(1H, dd, J=5.8, 14.9Hz),

4.32(1H, dd, J=6.6, 15.4Hz), 4.89-4.95(1H, m), 7.20-7.35(10H, m),

8.86(1H, t, J=6.4Hz), 8.92(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 396 $(MH)^+$

実施例４４

Ｎ－〔Ｌ－３－トランス－（２－フェニルエチルカルバモイル）オキシラン－２－カルボニル〕－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号５３）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物６１２mg（２．０mmoℓ）と２－フェニルエチルアミン２５４mg（２．０mmoℓ）より標記化合物２７２mgを得た（アモルファス）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.73(2H t, J=7.4Hz), 2.79(3H, s), 2.81(1H, dd, J=8.6, 13.4Hz),

2.87(3H, s), 2.95(1H, dd, J=6.2, 13.5Hz), 3.28-3.35(2H, m),

3.39(1H, d, J=2.0Hz), 3.55(1H, d, J=1.7Hz), 4.88-4.95(1H, m),

7.16-7.35(10H, m), 8.41(1H, t, J=5.4Hz), 8.86(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 410 $(MH)^+$

実施例４５

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（ピリジン－２－イル）エチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号５６）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物１．２２ｇ（４．０mmoℓ）と２－（２－アミノエチル）ピリジン５３８mg（４．０mmoℓ）より標記化合物６５０mgを得た。

mp: 123～124℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.79(3H, s), 2.81(1H, dd, J=8.3, 13.4Hz), 2.87(3H, s),

2.88(2H, t, J=7.6Hz), 2.94(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz),

3.39(1H, d, J=0.8Hz), 3.45(2H, dt, J=6.6, 6.9Hz),

3.55(1H, d, J=1.2Hz), 4.87-4.95(1H, m), 7.08-7.33(7H, m),

7.71(1H, dd, J=7.6, 7.8Hz), 8.42(1H, t, J=5.8Hz),

8.50(1H, d, J=4.6Hz), 8.86(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 411 $(MH)^+$

実施例４６

Ｎ－｛Ｄ－３－トランス－〔（２－フェニルエチル）カルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号６０）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例１６で得られた化合物１．０２ｇ（３．３mmoℓ）と２－フェニルエチルアミン４２７mg（３．３mmoℓ）より標記化合物１．０４ｇを得た。

mp: 140～147℃(dec.)

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.73(2H, t, J=7.3Hz), 2.78(3H, s), 2.80(1H, dd, J=5.1, 13.7Hz),

2.85(3H, s), 2.95(1H, dd, J=6.5, 13.7Hz), 3.29-3.35(2H, m),
3.38(1H, d, J=1.7Hz), 3.55(1H, d, J=1.7Hz), 4.86-4.92(1H, m),
7.15-7.34(10H, m), 8.41(1H, t, J=5.6Hz), 8.85(1H, d, J=8.0Hz)

Mass (FAB(+)) m/e : 410 $(MH)^+$

実施例４７

Ｎ－｛Ｄ－３－トランス－〔２－（ピリジン－２－イル）エチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号６１）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例１６で得られた化合物１．０２ｇ（３．３mmoℓ）と２－（２－アミノエチル）ピリジン４２８mg（３．３mmoℓ）より標記化合物６３０mgを得た。

mp: 143～144℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

2.78(3H, s), 2.81(1H, dd, J=5.4, 13.7Hz), 2.85(3H, s),
2.88(2H, t, J=7.2Hz), 2.94(1H, dd, J=6.6, 13.7Hz), 3.37(1H, s),
3.43-3.48(2H, m), 3.55(1H, s), 4.87-4.92(1H, m), 7.18-7.30(7H, m),
7.71(1H, dd, J=7.3, 8.0Hz), 8.42(1H, t, J=5.6Hz), 8.50(1H, d, J=4.6Hz),
8.85(1H, d, J=8.1Hz)

Mass (FAB(+)) m/e : 411 $(MH)^+$

実施例４８

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（ピリジン－２－イル）エチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンメチルアミド（化合物番号６２）：

製造例２０で得られた化合物５００mg（１．７１ｇ）及び２－（２－アミノエチル）ピリジン２０９mg（１．７１mmoℓ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１０mℓに溶解し、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール２５４mg（１．８８

mmoℓ）、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３．９６mg（２．０５mmoℓ）を氷冷下で加え、室温で２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。洗液を合一し、塩化ナトリウムで飽和させた後、酢酸エチルで２回抽出した。有機相を合一し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物２１７mgを得た。

mp: 204～208℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ:

2.58(3H, d, J=4.3Hz), 2.78(1H, dd, J=9.8, 13.4Hz), 2.86-2.90(2H, m),
3.00(1H, dd, J=4.6, 13.6Hz), 3.45(2H, dd, J=7.3, 13.7Hz),
3.53(1H, d, J=1.9Hz), 4.46(1H, ddd, J=4.9, 9.3, 9.3Hz),
7.18-7.30(9H, m), 7.71(1H, ddd, J=1.9, 7.8, 7.8Hz),
8.06(1H, d, J=4.9Hz), 8.42(1H, dd, J=8.4, 8.4Hz),
8.50(1H, dd, J=0.8, 4.9Hz), 8.71(1H, d, J=8.6Hz)

Mass (FAB(+)) m/e : 397$(MH)^+$

実施例４９

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号６３）：

製造例２で得られた化合物１．５ｇ（４．９mmoℓ）をアセトニトリル１０mℓに溶解し、トリエチルアミン０．５５ｇ（５．４mmoℓ）を加え、氷冷下、オキシ塩化リン０．８３ｇ（５．４mmoℓ）を滴下し、１５分撹拌した。次いで、ヒスタミン・二塩酸塩８５０mg（４．７mmoℓ）を少量ずつ添加し、室温で４時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に１Ｎ－水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH９にした後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去後、得られた残渣を

シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝３：１～１：１）に付し、標記化合物１５０mgを得た。

mp: 170℃(decomp.)

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

2.51-2.55(2H, m), 2.79(3H, s), 2.81(1H, dd, J=8.1, 13.4Hz),
2.88(3H, s), 2.95(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.20-3.45(2H, m),
3.40(1H, d, J=1.2Hz), 3.57(1H, d, J=1.2Hz),
4.91(1H, ddd, J=6.1, 8.1, 8.3Hz), 6.81(1H, s), 7.17-7.31(5H, m),
7.54(1H, s), 8.40(1H, t, J=5.8Hz), 8.87(1H, d, J=8.3Hz),
11.85(1H, brs)

Mass (FAB (+)) m/e : 400$(MH)^+$

実施例５０

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－｛Ｎ－〔２－（ピリジン－２－イル）エチル〕－Ｎ－メチルカルバモイル｝オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号６４）：

実施例４９と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物１．０ｇ（３．２６mmoℓ）とベタヒスチン・二メタンスルホン酸塩１．０ｇ（３．１０mmoℓ）から、標記化合物４５０mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

2.77-3.10(13H, m), 3.33(0.5H, d, J=1.7Hz), 3.46(0.5H, d, J=1.7Hz),
2.60-3.90(2H, m), 3.73(0.5H, d, J=1.7Hz), 3.75(0.5H, d, J=1.7Hz),
4.90-5.05(1H, m), 7.18-7.34(7H, m), 7.65-7.74(1H, m),
8.46(0.5H, d, J=4.6Hz), 8.49(0.5H, d, J=4.6Hz), 8.66(0.5H, d, J=8.3Hz),
8.73(0.5H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 425$(MH)^+$

実施例５１

N－｛L－3－トランス－〔3－（イミダゾール－1－イル）プロピルカルバモイル〕オキシラン－2－カルボニル｝－L－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号65）：

実施例49と同様の方法に従って、製造例2で得られた化合物766mg（2．5mmol）と1－（3－アミノプロピル）イミダゾールより、標記化合物644mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

1.82-1.85(2H, m), 2.78(3H, s), 2.80(1H, dd, J=8.1, 13.1Hz),

2.87(1H, s), 2.94(1H, dd, J=6.1, 13.1Hz), 3.00-3.10(2H, m),

3.97(2H, t, J=7.2Hz), 3.40(1H, d, J=2.0Hz), 3.58(1H, d, J=2.0Hz),

4.92(1H, ddd, J=6.1, 8.1, 8.2Hz), 6.88(1H, d, J=1.0Hz),

7.17(1H, d, J=1.0Hz), 7.20-7.30(5H, m), 7.61(1H, s),

8.38(1H, t, J=5.6Hz), 8.89(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB(+)) m/e : 414 $(MH)^+$

実施例52

N－｛L－3－トランス－〔2－（6－アミノピリジン－2－イル）エチルカルバモイル〕オキシラン－2－カルボニル｝－L－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号69）：

実施例49と同様の方法に従って、製造例2で得られた化合物1．19g（3．89mmoℓ）と国際公開WO97－09982号記載の方法によって得られた6－アミノ－2－（2－アミノエチル）ピリジン535mg（3．89mmoℓ）より標記化合物680mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(CDCℓ$_3$)δ：

2.69(3H, s), 2.72-2.78(2H, m), 2.88(3H, s), 2.98(1H, m),

3.36(1H, d, J=2.0Hz), 3.43(1H, d, J=2.0Hz), 3.45-3.55(1H, m),

3.56-3.66(1H, m), 4.54(2H, s), 5.12(1H, ddd, J=6.2, 8.4, 8.6Hz),

6.35(1H, d, J=8.4Hz), 6.47(1H, d, J=8.4Hz), 7.15(1H, br.s),

7.25-7.35(5H, m), 7.49(1H, br.s)

Mass (FAB(+)) m/e : 426 $(MH)^+$

実施例５３

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（４－アミノフェニル）エチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号７３）：

２－（４－アミノフェニル）エチルアミン４５４mg（３．３mmoℓ）を酢酸エチル（２０mℓ）に溶解し、氷冷下、製造例２１で得られた化合物１．３７ｇ（３．３mmoℓ）の酢酸エチル（５mℓ）溶液を滴下した。滴下終了後、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（クロロホルム：メタノール＝３０：１）に付し、標記化合物６５０mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.45-2.55(2H, m), 2.79(3H, s), 2.81(1H, dd, J=8.5, 13.4Hz),

2.87(3H, s), 2.94(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.05-3.25(2H, m),

3.39(1H, d, J=1.7Hz), 3.55(1H, d, J=1.7Hz), 4.86(2H, brs),

4.89(1H, ddd, J=6.1, 8.1, 8.5Hz), 6.49(2H, d, J=8.3Hz),

6.84(2H, d, J=8.3Hz), 7.20-7.30(5H, m), 8.35(1H, d, J=5.6Hz),

8.86(1H, d, J=8.1Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 425 $(MH)^+$

実施例５４

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（イミダゾール－１－イル）エチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号７５）：

実施例５３と同様の方法に従って、製造例２１で得られた化合物１．３９ｇ（３．２３mmoℓ）とジャーナル　オブ　ヘテロサイクリック　ケミストリー

(J. Heterocyclic Chem.) 14, 1279 (1977)) 記載の方法により得た1－(2－アミノエチル) イミダゾール300mg (2．69mmoℓ) から、標記化合物1．02gを得た (泡状)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

2.79(3H, s), 2.82(1H, dd, J=8.8, 13.4Hz), 2.87(3H, s),

2.95(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.26-3.41(2H, br.s), 3.40(1H, s),

3.54(1H, s), 4.04(2H, t, J=6.1 Hz), 4.92(1H, ddd, J=6.1, 8.3, 8.8Hz),

6.88(1H, s), 7.14(1H, s), 7.17-7.33(5H, m), 7.57(1H, s),

8.44(1H, t, J=6.4Hz), 8.88(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 400$(MH)^+$

実施例55

N－{L－3－トランス－〔3－(4－アミノイミダゾール－1－イル) プロピルカルバモイル〕オキシラン－2－カルボニル} －L－フェニルアラニンジメチルアミド (化合物番号76) :

実施例49と同様の方法に従って、製造例2で得られた化合物1．0g (3．28mmoℓ) と製造例24で得られた化合物460mg (3．28mmoℓ) より標記化合物180mgを得た (泡状)。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

1.85-2.0(2H, m), 2.79(3H, s), 2.83(1H, dd, J=8.1, 13.1Hz), 2.88(3H, s),

2.96(1H, dd, J=6.2, 13.4), 3.02-3.09(2H, m), 3.91-3.99(2H, m),

3.43(1H, d, J=2.0Hz), 3.58(1H, d, J=2.0Hz),

4.95(1H, ddd, J=6.2, 8.1, 8.3), 5.60(2H, s), 6.99(1H, s),

7.21-7.31(5H, m), 7.82(1H, s), 8.90(1H, d, J=8.2Hz)

Mass (FAB(+)) m/e : 429 $(MH)^+$

実施例56

N－{L－3－トランス－〔2－(5－アミノピリジン－2－イル) エチルカル

バモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号７７）：

製造例２で得られた化合物４４６mg（１．４５mmoℓ）をアセトニトリル５０mℓに溶解し、４－ニトロフェノール２０２mg（１．４５mmoℓ）、１－エチル－３－（ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩３０７mg（１．６０mmoℓ）を加えた。次いで、製造例２５で得られた化合物２００mg（１．４５mmoℓ）を加え、室温で４時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１０：１）に付し、標記化合物４８０mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.67(2H, t, J=7.9Hz), 2.79(3H, s), 2.85(1H, dd, J=8.4, 13.3Hz),
2.87(3H, s), 2.95(1H, dd, J=6.2, 13.3), 3.39(1H, d, J=1.9Hz),
3.55(1H, d, J=1.9Hz), 4.91(1H, ddd, J=6.2, 8.4, 8.6Hz), 5.20(2H, s),
6.83-6.89(2H, m), 7.20-7.30(5H, m), 7.80(1H, s), 8.34(1H, br.s),
8.85(1H, d, J=8.1Hz)

Mass (FAB(+)) m/e : 426 $(MH)^+$

実施例５７

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔（１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イル）メチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号７８）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物１．０ｇ（３．３mmoℓ）と２－アミノメチルベンズイミダゾール・二塩酸塩７２０mg（３．３mmoℓ）から標記化合物１．２ｇを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.79(3H, s), 2.83(1H, dd, J=8.6, 13.3Hz), 2.89(3H, s),
2.95(1H, dd, J=6.4, 13.3Hz), 3.55(1H, d, J=1.2Hz),
3.66(1H, d, J=1.2Hz), 4.53(2H, d, J=5.8Hz),
4.93(1H, ddd, J=6.4, 8.3, 8.6Hz), 7.10-7.65(9H, m),
8.91(1H, d, J=8.3Hz), 9.06(1H, t, J=5.8Hz), 12.31(1H, s)

Mass (FAB (+)) m/e : 436$(MH)^+$

実施例５８

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－｛〔４－（ピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル〕カルボニル｝オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号７９）：

実施例１と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物１．０ｇ（３．３mmoℓ）と１－（２－ピリミジニル）ピペラジン・二塩酸塩７７３mg（３．３mmoℓ）から、標記化合物９００mgを得た。

mp: 167-168.5℃

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

2.80(3H, s), 2.84(1H, dd, J=8.3, 13.4Hz), 2.89(3H, s),
2.96(1H, dd, J=6.3, 13.4Hz), 3.49-3.62(4H, m), 3.61(1H, d, J=2.0Hz),
3.68-3.87(4H, m), 3.89(1H, d, J=2.0Hz),
4.97(1H, ddd, J=6.3, 8.3, 8.3Hz), 6.68(1H, dd, J=4.6, 4.6Hz),
7.18-7.34(5H, m), 8.40(2H, d, J=4.6Hz), 8.71(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 453$(MH)^+$

実施例５９

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－｛２－〔６－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）ピリジン－２－イル〕エチルカルバモイル｝オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号８２）：

実施例４９と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物８６８mg

（２．２４mmoℓ）と国際公開ＷＯ９７－０９９８２号記載の方法によって得られた６－（２，５－ジメチルピロール－１－イル）－２－（２－アミノエチル）ピリジン４６０mg（２．１４mmoℓ）より標記化合物５２０mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.13(6H, s), 2.67(3H, s), 2.88(3H, s), 2.94(1H, dd, J=8.2, 13.2Hz),

3.03(1H, dd, J=6.2, 13.2Hz), 3.23(1H, d, J=1.0Hz),

3.26(1H, d, J=1.0Hz), 3.70(2H, m), 5.09(1H, ddd, J=6.2, 8.2, 8.3Hz),

5.91(2H, s), 6.82(1H, d, J=8.0Hz), 7.08-7.16(3H, m), 7.24-7.30(5H, m),

7.76(1H, t, J=7.0Hz)

Mass (FAB(+)) m/e : 504 $(MH)^+$

実施例６０

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（４－アミノスルホニルフェニル）エチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号８３）：

実施例４９と同様の方法に従って、製造例2で得られた化合物９１９mg（３．０mmoℓ）と４－（２－アミノエチル）ベンゼンスルホンアミド５７１mg（２．８５mmoℓ）より標記化合物５６４mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.78(3H, s), 2.87(3H, s), 2.76-2.84(3H, m), 2.90-2.97(3H, m),

3.39(1H, d, J=2.0Hz), 3.55(1H, d, J=2.0Hz),

4.91(1H, ddd, J=6.1, 8.1, 8.2Hz), 7.17-7.36(5H, m),

7.39(2H, d, J=8.0Hz), 7.75(2H, d, J=8.0Hz), 8.44(1H, t, J=4.0Hz),

8.87(1H, d, J=8.1Hz)

Mass (FAB(+)) m/e : 489 $(MH)^+$

実施例６１

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（５－アミノピリジン－２－イル）アミノエチ

ルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号８４）：

実施例３５と同様の方法に従って、実施例３７で得られた化合物３００mg（０．６４mmoℓ）を接触水添に付し、標記化合物１３０mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.79(3H, s), 2.82(1H, dd, J=8.3, 13.2Hz), 2.88(3H, s),

2.95(1H, dd, J=6.1, 13.2Hz), 3.16-3.26(4H, m), 3.41(1H, d, J=1.0Hz),

3.59(1H, d, J=1.0Hz), 4.33(2H, br.s), 4.91(1H, ddd, J=6.1, 8.2, 8.3Hz),

5.73(1H, br.s), 6.30(1H, d, J=8.6Hz), 6.83(1H, dd, J=2.4, 8.6Hz),

7.16-7.33(5H, m), 7.46(1H, d, J=2.4Hz), 8.54(1H, t, J=5.1Hz),

8.87(1H, d, J=8.2Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 441$(MH)^+$

実施例６２

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔３－モルホリノプロピルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号８５）：

実施例４９と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物２．１４ｇ（７．０mmoℓ）と４－（３－アミノプロピル）モルホリン９５９mg（６．６５mmoℓ）より標記化合物１．５ｇを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(CDCℓ$_3$)δ：

1.65(4H, br.s), 2.67(3H, s), 2.89(3H, s), 2.43-2.49(2H, m),

2.97(2H, br.s), 3.35(1H, d, J=2.0Hz), 3.38(1H, d, J=2.0Hz),

3.26-3.45(3H, m), 3.67-3.78(5H, m), 5.10-5.12(1H, m),

6.91(1H, d, J=8.0Hz), 7.13-7.30(5H, m), 7.73(1H, br.s)

Mass (FAB(+)) m/e : 433 $(MH)^+$

実施例６３

N－｛L－3－トランス－〔2－（4－アセトアミジノフェニル）エチルカルバモイル〕オキシラン－2－カルボニル｝－L－フェニルアラニンジメチルアミド臭化水素酸塩（化合物番号86）：

実施例49と同様の方法に従って、製造例2で得られた化合物1．78g（5．81mmoℓ）と国際公開WO99－19440号記載の方法によって得られたN－〔4－（2－アミノエチル）フェニル〕アセトアミジン臭化水素酸塩1．5g（5．81mmol）より標記化合物1．8gを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.51(3H, s), 2.78(3H, s), 2.87(3H, s), 2.75-2.80(1H, m),

2.90-2.94(2H, m), 2.94-2.98(1H, m), 3.04-3.07(2H, m),

3.40(1H, d, J=2.0Hz), 3.56(1H, d, J=2.0Hz), 4.91-4.93(1H, m),

6.92.6.97(1H, m), 7.14-7.38(9H, m), 8.85(1H, d, J=8.1Hz)

Mass (FAB(+)) m/e : 466 $(MH)^+$

実施例64

N－｛L－3－トランス－〔2－（2－メチル－5－ニトロイミダゾール－1－イル）エチルカルバモイル〕オキシラン－2－カルボニル｝－L－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号87）：

実施例53と同様の方法に従って、製造例21で得られた化合物1．13g（2．65mmoℓ）と製造例28で得られた化合物450mg（2．65mmoℓ）から、標記化合物450mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.39(3H, s), 2.79(3H, s), 2.81(1H, dd, J=8.3, 13.4Hz), 2.87(3H, s),

2.94(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.35(1H, s), 3.41-3.53(2H, m),

3.48(1H, s), 4.33(1H, t, J=5.8Hz), 4.91(1H, ddd, J=6.1, 8.3, 8.3Hz),

7.19-7.30(5H, m), 8.04(1H, s), 8.51(1H, t, J=6.1Hz),

8.85(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 459 $(MH)^+$

実施例６５

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（ピラジン－２－イル）エチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号８８）：

実施例５３と同様の方法に従って、製造例２１で得られた化合物１．４１ｇ（３．３mmoℓ）とジャーナル　オブ　オーガニック　ケミストリー（J. Org. Chem.）30、4379（1965）記載の方法で得た２－（２－アミノエチル）ピラジン４００mg（３．２５mmoℓ）から、標記化合物１．０ｇを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.78(3H, s), 2.81(1H, dd, J=8.5, 13.6Hz), 2.87(3H, s),

2.89-2.98(1H, m), 2.93(2H, t, J=7.1 Hz), 3.38(1H, d, J=1.8 Hz),

3.45-3.52(2H, m), 3.54(1H, d, J=1.8 Hz), 4.90(1H, m), 7.17-7.31(5H, m),

8.43(1H, t, J=5.6Hz), 8.47-8.62(3H, m), 8.87(1H, d, J=8.0Hz)

Mass (FAB (+)) m/e 412 $(MH)^+$

実施例６６

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔４－（４－アミノピリミジン－２－イル）ピペラジン－１－イル〕カルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号９０）：

実施例５６と同様の方法に従って、製造例２で得られた化合物１７１mg（０．５５mmoℓ）と特開平６２－８１３７５号に記載の方法により得られた２－（１－ピペラジニル）－４－アミノピリミジン１００mg（０．５５mmoℓ）より、標記化合物２１６mgを得た（泡状）。

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ：

2.80(3H, s), 2.88(3H, m s), 2.85(1H, dd, J=8.2, 13.3Hz),

2.96(1H, dd, J=6.2, 13.3Hz), 3.45-3.58(4H, m), 3.60(1H, d, J=2.0Hz),

3.62-3.68(2H, m), 3.69-3.75(2H, m), 3.87(1H, d, J=2.0Hz),
4.96(1H, ddd, J=6.2, 8.2, 8.2Hz), 5.76(1H, d, J=5.6Hz), 6.48(2H, s),
7.22-7.31(5H, m), 7.76(1H, d, J=5.6Hz), 8.71(1H, d, J=8.3Hz)

Mass (FAB(+)) m/e : 468 $(MH)^+$

実施例６７

Ｎ－｛Ｌ－３－トランス－〔２－（４－アミノピリミジン－２－イル）アミノエチルカルバモイル〕オキシラン－２－カルボニル｝－Ｌ－フェニルアラニンジメチルアミド（化合物番号９３）：

実施例５３と同様の方法に従って、製造例２１で得られた化合物１．２８ｇ（３．０mmoℓ）と製造例２９で得られた化合物４１０mg（２．６７mmoℓ）から、標記化合物１．０ｇを得た。

mp: 190℃(decomp.)

^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ:

2.79(3H, s), 2.81(1H, dd, J=8.6, 13.4Hz), 2.88(3H, s),
2.94(1H, dd, J=6.1, 13.4Hz), 3.17-3.48(4H, m), 3.39(1H, s),
3.58(1H, s), 4.91(1H, ddd, J=6.1, 8.6, 8.7Hz), 5.70(1H, d, J=5.6Hz),
6.29(2H, br.s), 6.35(1H, br.s), 7.18-7.33(5H, m), 7.66(1H, d, J=5.6Hz),
8.44(1H, t, J=5.4Hz), 8.86(1H, d, J=8.7Hz)

Mass (FAB (+)) m/e : 442$(MH)^+$

実験例１

カテプシンＬ、Ｂの阻害度の測定

カテプシンＬは、ジャーナル　オブ　バイオケミストリー（J. Biochem.）84, 650-671 (1978)記載の方法でラット肝より完全精製したものを使用し、Ｚ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－ＭＣＡを基質として用いた。

カテプシンＢは、バイオケミカル　バイオフィジックス　リサーチ　コミュニケーション（Biochem. Biophys. Res. Commun.）83, 513-520 (1978)記載の方法

でラット肝より完全精製したものを使用し、Ｚ－Ａｒｇ－Ａｒｇ－ＭＣＡを基質として用いた。

カテプシンを希釈剤(0.1%Brij35)で希釈して０．３Ｕ(0.1Uとは37℃に於て1分間に1.0nmoℓのMCAを放出する濃度)に調整した。この溶液５００μℓに２５０μℓのアクチベーター／緩衝液(340mM酢酸ナトリウム、60mM酢酸、4mM EDTA・２ナトリウム塩、pH5.5)を加え、３０℃で１分間保温した後、所定濃度の検体溶液及び２０mℓの基質溶液を加えて１０分間反応させた。１mℓの反応停止液(100mMモノクロロ酢酸ナトリウム、30mℓ酢酸ナトリウム、70mℓ酢酸、pH4.3)にて反応を止め、蛍光測定機を用いて、遊離したアミノメチルクマリンの蛍光度を波長３７０nmの励起で得られる波長４６０nmの蛍光によって測定した。その結果表９に示すように、本発明化合物は、カテプシンＬに対する阻害活性がカテプシンＢに対する阻害活性に比べて、顕著に強いことがわかる。

表9

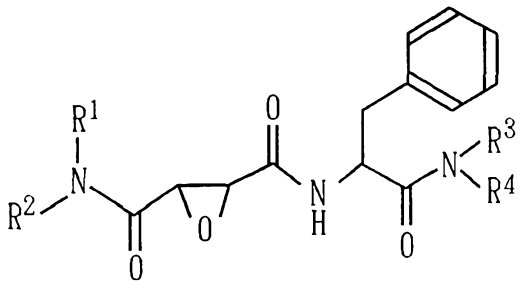
化合物番号	IC_{50} (M)	
	カテプシンL	カテプシンB
6	2.0×10^{-7}	$>10^{-4}$
8	$<10^{-7}$	$>10^{-4}$
9	8.5×10^{-7}	$>10^{-4}$
11	2.4×10^{-6}	no inhibition
12	2.5×10^{-9}	$>10^{-5}$
15	2.2×10^{-7}	$>10^{-4}$
18	2.9×10^{-7}	$>10^{-4}$
20	6.7×10^{-7}	$>10^{-4}$
22	4.7×10^{-7}	$>10^{-4}$
29	2.2×10^{-9}	$>10^{-4}$
37	4.5×10^{-8}	$>10^{-4}$
39	3.5×10^{-7}	$>10^{-4}$
41	3.3×10^{-8}	$>10^{-5}$
44	6.0×10^{-9}	7.7×10^{-5}
46	3.4×10^{-8}	8.5×10^{-5}
48	6.0×10^{-8}	4.5×10^{-5}
56	4.7×10^{-8}	$>10^{-5}$
62	$<10^{-9}$	$>10^{-4}$
73	9.4×10^{-8}	no inhibition
77	8.2×10^{-8}	$>10^{-5}$
86	4.6×10^{-8}	$>10^{-5}$
90	9.7×10^{-8}	$>10^{-5}$
製造例30	8.1×10^{-10}	2.3×10^{-8}

産業上の利用可能性

本発明のエポキシコハク酸アミド誘導体又はそれらの塩は、カテプシンL、B、H等のシステインプロテアーゼに対して阻害活性を有し、特にカテプシンLに対し特異的阻害活性を有しており、筋ジストロフィー、筋萎縮症、心筋梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、頭部外傷時の意識障害や運動障害、多発性硬化症、末梢神経のニューロパシー、白内障、炎症、アレルギー、劇症肝炎、骨粗鬆症、高カルシウム血症、乳癌、前立腺癌、前立腺肥大症の予防及び治療薬として、或いは癌の増殖抑制、転移予防薬、血小板の凝集阻害薬としても使用し得るが、骨疾患の予防及び治療薬、特に骨粗鬆症の予防及び治療薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1．式（Ｉ）



（Ｉ）

〔式中、R^1 は水素原子、アルキル基又は保護基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、R^2 は置換基を有していても良いアミノアルキル基、置換基を有していても良いアリール基、置換基を有していても良いアラルキル基、置換基を有していても良い複素環式基もしくは置換基を有していてもよい複素環が置換したアルキル基を示すか、又はR^1 とR^2 は隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していても良い含窒素複素環を形成しても良い。R^3 及びR^4 は同一又は異なって水素原子、アルキル基又はアラルキル基を示す。〕
で表されるエポキシコハク酸アミド誘導体又はその塩。

2．R^1 が水素原子、C_{1-6} アルキル基又はアミノC_{1-6} アルキル基であり；R^2 が置換基を有していてもよいアミノC_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよい複素環式基、置換基を有していてもよいフェニルC_{1-6} アルキル基又は置換基を有していてもよい複素環が置換したC_{1-6} アルキル基であるか、あるいはR^1 とR^2 が隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し；R^3 及びR^4 が同一又は異なって水素原子、C_{1-6} アルキル基又はフェニルC_{1-6} アルキル基である請求項１記載の化合物又はその塩。

3．R^2 が、（１）総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニル基、総炭素数

８～１４のアラルキルオキシカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、又は複素環式基（更にアミノ基又はニトロ基が置換していてもよい）が置換したC_{1-6}アミノアルキル基；（２）カルボキシル基、総炭素数８～１４のアラルキルオキシカルボニル基、総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニルアミノ－C_{1-6}アルキル基、アシルアミノ－C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アミノアルキル基、アミノスルホニル基、炭素数６～１０のアリールオキシ基、C_{2-6}アルケニル基及びC_{1-6}アルキル基から選ばれる基が置換していてもよいフェニル基；（３）アセトアミジノ基、メチルスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基及びアミノ基から選ばれる基が置換していてもよいフェニルC_{1-6}アルキル基；（４）フェニルC_{1-6}アルキル基又はC_{1-6}アルキル基が置換していてもよい環員数５～１０の単環又は縮合環で、環を構成するヘテロ原子として窒素、酸素、イオウのうち１～３個を有する飽和又は不飽和の複素環式基；及び（５）飽和窒素含有複素環又は環員数５～１０の単環又は縮合環で、環を構成するヘテロ原子として窒素、酸素、イオウのうち１～３個を有する芳香族複素環（これらの環には総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニルアミノ基、アミノ基、ジアルキルピロリル基、C_{1-6}アルキル基及びニトロ基から選ばれる１～３個が置換していてもよい）が置換したC_{1-6}アルキル基から選ばれる基であるか；あるいはR^1とR^2が隣接する窒素原子と一緒になってフェニル基、フェニルC_{1-6}アルキル基、メチレンジオキシフェニルC_{1-6}アルキル基、ピリミジニル基及びアミノピリミジニル基から選ばれる基が置換していてもよいピペラジン環を形成するものである請求項１又は２記載の化合物又はその塩。

４．R^2が、（１）総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニル基、総炭素数８～１４のアラルキルオキシカルボニル基、ベンゼンスルホニル基、又は複素環式基（更にアミノ基又はニトロ基が置換していてもよい）が置換したC_{1-6}アミノアルキル基；（２）カルボキシル基、総炭素数８～１４のアラルキルオキシカルボニル基、総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニルアミノ－C_{1-6}アルキ

ル基、アシルアミノ－C_{1-6} アルキル基、C_{1-6} アミノアルキル基、アミノスルホニル基、炭素数６～１０のアリールオキシ基、C_{2-6} アルケニル基及びC_{1-6} アルキル基から選ばれる基が置換していてもよいフェニル基；（３）アセトアミジノ基、メチルスルホニル基、アミノスルホニル基及びアミノ基から選ばれる基が置換していてもよいフェニルC_{1-6} アルキル基；（４）フェニルC_{1-6} アルキル基又はC_{1-6} アルキル基が置換していてもよいピペリジニル基、ピリジル基、キノリル基又はイソキサゾリル基；及び（５）ピペリジニル基、モルホリノ基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基及びベンズイミダゾリル基から選ばれる複素環式基（これらの環には総炭素数２～７のアルキルオキシカルボニルアミノ基、アミノ基、ジアルキルピロリル基、C_{1-6} アルキル基及びニトロ基から選ばれる１～３個が置換していてもよい）が置換したC_{1-6} アルキル基から選ばれる基であるか；あるいはR^1 とR^2 が隣接する窒素原子と一緒になってフェニル基、フェニルC_{1-6} アルキル基、メチレンジオキシフェニルC_{1-6} アルキル基、ピリミジニル基及びアミノピリミジニル基から選ばれる基が置換していてもよいピペラジン環を形成するものである請求項１又は２記載の化合物又はその塩。

５．請求項１～４のいずれか１項記載の化合物又はその塩を有効成分とする医薬。

６．システインプロテアーゼ阻害剤である請求項５記載の医薬。

７．骨疾患の予防及び治療剤である請求項５記載の医薬。

８．骨疾患が骨粗鬆症である請求項７記載の医薬。

９．請求項１～４のいずれか１項記載の化合物又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

１０．請求項１～４のいずれか１項記載の化合物又はその塩の医薬としての使用。

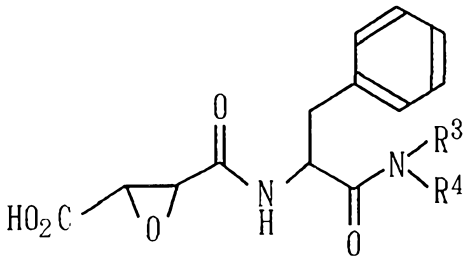
１１．骨疾患の予防及び治療剤である請求項１０記載の使用。

１２．骨疾患が骨粗鬆症である請求項１１記載の使用。

１３．請求項１～４のいずれか１項記載の化合物又はその塩の有効量を投与することを特徴とする骨疾患の処置方法。

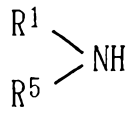
１４．骨疾患が骨粗鬆症である請求項１３記載の方法。

１５．式（Ｖ）



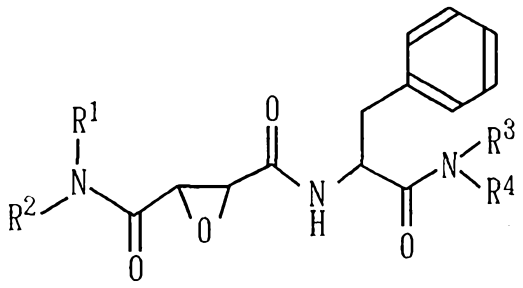
（Ｖ）

で表される化合物に式（Ⅵ）



（Ⅵ）

で表されるアミン体（Ⅵ）を反応させ、必要に応じてＲ^{5} の保護基を脱離させることを特徴とする式（Ｉ）



（Ｉ）

〔式中、Ｒ^{1} は水素原子、アルキル基又は保護基を有していても良いアミノアルキル基を示し、Ｒ^{2} は置換基を有していても良いアミノアルキル基、置換基を有

していても良いアリール基、置換基を有していても良いアラルキル基、置換基を有していても良い複素環式基もしくは置換基を有していても良い複素環が置換したアルキル基を示すか、又はR^1とR^2は隣接する窒素原子と一緒になって置換基を有していても良い含窒素複素環を形成しても良い。R^3及びR^4は同一又は異なって水素原子、アルキル基又はアラルキル基を示す。R^5はR^2と同じか、又はR^2において反応に関与する置換基がある場合には当該置換基が保護された基を示す。〕

で表されるエポキシコハク酸アミド誘導体又はその塩の製造法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/01778

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[6] C07D303/48, A61K31/335

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[6] C07D303/48, A61K31/335

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 8-104683, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), April 23, 1996 (23. 04. 96), Claims ; Par. No. [0008] & EP, 655447, A1 & US, 5556853, A	1-9, 15
X	JP, 8-104684, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), April 23, 1996 (23. 04. 96), Claims ; Par. No. [0008] & WO, 95/32954, A1 & EP, 763029, A1 & US, 5679708, A	1-9, 15
P, X	WO, 97/21694, A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), June 19, 1997 (19. 06. 97), Claims & EP, 808839, A1	1-9, 15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
July 1, 1998 (01. 07. 98)	July 14, 1998 (14. 07. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/01778

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [x] Claims Nos.: 10-14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 10 to 14 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. [ ] Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９８／０１７７８

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Ｉｎｔ．Ｃｌ⁶　Ｃ０７Ｄ３０３／４８、Ａ６１Ｋ３１／３３５

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Ｉｎｔ．Ｃｌ⁶　Ｃ０７Ｄ３０３／４８、Ａ６１Ｋ３１／３３５

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

ＣＡ（ＳＴＮ）、ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Ｘ	ＪＰ、８－１０４６８３、Ａ（武田薬品工業株式会社）、２３．４月．１９９６（２３．０４．９６）、特許請求の範囲、段落番号０００８ ＆ＥＰ、６５５４４７、Ａ１　＆ＵＳ、５５５６８５３、Ａ	１－９、１５
Ｘ	ＪＰ、８－１０４６８４、Ａ（武田薬品工業株式会社）、２３．４月．１９９６（２３．０４．９６）、特許請求の範囲、段落番号０００８ ＆ＷＯ、９５／３２９５４、Ａ１　＆ＥＰ、７６３０２９、Ａ１ ＆ＵＳ、５６７９７０８、Ａ	１－９、１５

☒ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０１．０７．９８	14.07.98

国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官（権限のある職員）		
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	後藤　圭次	４Ｃ	７３２９
	電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５４		

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９２年７月）

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９８／０１７７８

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Ｐ、Ｘ	ＷＯ、９７／２１６９４、Ａ１（大鵬薬品工業株式会社）、１９．６月．１９９７（１９．０６．９７）、請求の範囲 ＆ＥＰ、８０８８３９、Ａ１	１－９、１５

国際調査報告	国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ９８／０１７７８

第Ⅰ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの１の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．☒ 請求の範囲 １０－１４ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
人の治療による処置方法に関するものである。

2．☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3．☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの２の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。