

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7061317号
(P7061317)

(45)発行日 令和4年4月28日(2022.4.28)

(24)登録日 令和4年4月20日(2022.4.20)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 237/08 (2006.01)

C 0 7 C 237/08

C S P

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00

請求項の数 15 (全51頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-545217(P2019-545217)

(86)(22)出願日 平成29年10月30日(2017.10.30)

(65)公表番号 特表2019-535814(P2019-535814
A)

(43)公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)

(86)国際出願番号 PCT/KR2017/012108

(87)国際公開番号 WO2018/080269

(87)国際公開日 平成30年5月3日(2018.5.3)

審査請求日 令和2年10月29日(2020.10.29)

(31)優先権主張番号 10-2016-0142266

(32)優先日 平成28年10月28日(2016.10.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)早期審査対象出願
前置審査

(73)特許権者 519157118

エムティックスバイオ カンパニー リミ
テッド

AMTIXBIO CO., LTD.

大韓民国 05836 ソウル、ソンプ
グ、ボブウォン - ロ 11 - ギル、11
、エー - 513A - 513, 11, Beobwon - r
o 11 - gil, Songpa - gu
, Seoul 05836 Repub
lic of Korea

(74)代理人 100102842

弁理士 葛和 清司

(72)発明者 バク, キドク

大韓民国 02792 ソウル、ソンプク
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アラニンおよびプロリンアミノ酸の機能的誘導体化合物およびそれを含む薬学的組成物

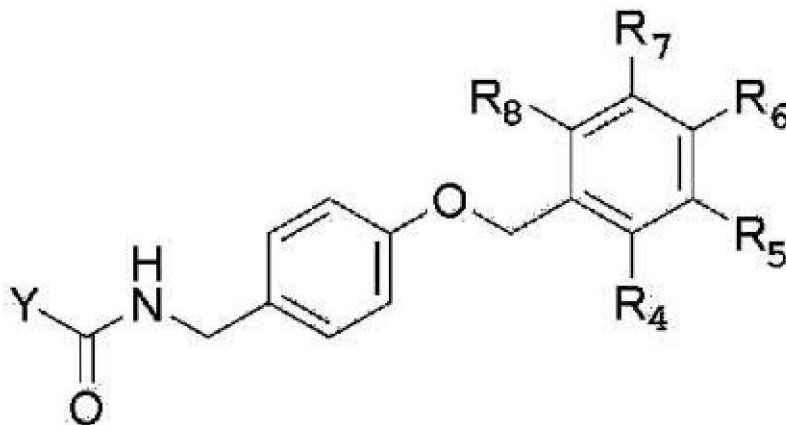
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記化学式1で表されるベンジルオキシベンジルアミンアミノ酸誘導体、その塩および/
または溶媒和物：

[化学式1]

【化1】

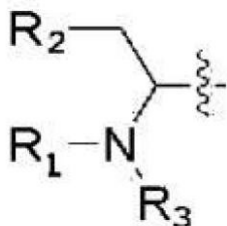


前記化学式1において、

R₄、R₅、R₆、R₇およびR₈は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素、C₁-7アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロゲン化C₁-7アルキル、C₁-7アルキルオキシおよびハロゲン化C₁-7アルキルオキシの中から選択され、Yは下記化学式2または3から選択され、

[化学式2]

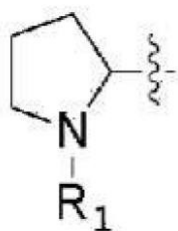
【化2】



10

[化学式3]

【化3】



20

R₁およびR₃は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素またはC₁-7アルキルであり、

R₂はC₁-7アルキルである

(ただし、化学式2のR₁およびR₃が水素であり、R₂がC₁-7アルキルである場合は、化学式1のR₅またはR₇はフルオロではない；

化学式2のR₁またはR₃が水素であり、R₂がC₁-7アルキルである場合は、化学式1のR₄~R₈のいずれか1つは水素ではない；

および

化学式3のR₁が水素である場合は、化学式1のR₄~R₈のいずれか1つは水素ではなく、R₅またはR₇はフルオロでもメチルでもない)。

【請求項2】

前記C₁-7アルキルが、直鎖状、分鎖状または環状のC₁-7アルキルである、請求項1に記載のベンジルオキシベンジルアミンアミノ酸誘導体、その塩および/または溶媒和物。

【請求項3】

前記化学式1で表される化合物が、

(R)/(S)-1-(4-(2-(フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-アミニウムクロリド(化合物17)；

(R)/(S)-1-(4-(4-(フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-アミニウムクロリド(化合物19)；

(R)/(S)-1-オキソ-1-(4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)ブタン-2-アミニウムクロリド(化合物20)；

(R)/(S)-1-オキソ-1-(4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)ブタン-2-アミニウムクロリド(化合物21)；

(R)/(S)-1-オキソ-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)ブタン-2-アミニウムクロリド(化合物22)；

40

50

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((3 - (クロロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ)
 - 1 - オキソブタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 2 3) ;

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((4 - (クロロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ)
 - 1 - オキソブタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 2 4) ;

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((4 - (トリフルオロベンジル) オキシ) ベンジル) ア
 ミノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 2 6) ;

(R) / (S) - 2 - (メチルアミノ) - N - (4 - ((4 - トリフルオロメチル) ベン
 ジル) オキシ) ベンジル) ブタンアミド (化合物 2 7) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (メチ
 ルアミノ) ブタンアミド (化合物 2 8) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (メチ
 ルアミノ) ブタンアミド (化合物 2 9) ;

(R) / (S) - 2 - (メチルアミノ) - N - (4 - ((4 - トリフルオロメチル) ベン
 ジル) オキシ) ベンジル) ペンタンアミド (化合物 3 0) ;

(R) / (S) - 2 - (メチルアミノ) - N - (4 - ((4 - トリフルオロメチル) ベン
 ジル) オキシ) ベンジル) ペンタンアミド (化合物 3 1) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジ
 ル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドヒドロクロリド (化合物 4 0) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン -
 2 - カルボキサミドヒドロクロリド (化合物 4 1) ;

(R) / (S) - 1 - メチル - N - (4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル)
) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 4 2) ;

(R) / (S) - 1 - メチル - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オ
 キシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 4 3) ;

(R) / (S) - 1 - メチル - N - (4 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル)
) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 4 4) ;

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) アミ
 ノ) - 1 - オキソブタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 5 7) ;

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) アミ
 ノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 5 8) ;

(R) / (S) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - (4 - ((4 - トリフルオロメチル) ベ
 ンジル) オキシ) ベンジル) ブタンアミド (化合物 5 9) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 -
 (ジメチルアミノ) ブタンアミド (化合物 6 0) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 -
 (ジメチルアミノ) ブタンアミド (化合物 6 1) ;

(R) / (S) - 2 - (エチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベ
 ンジル) オキシ) ベンジル) ブタンアミド (化合物 6 2) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル - 2 - (
 エチルアミノ) ブタンアミド (化合物 6 3) ;

(R) / (S) - 2 - (エチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベ
 ンジル) オキシ) ベンジル) ペンタンアミド (化合物 6 4) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル - 2 - (
 エチルアミノ) ペンタンアミド (化合物 6 5) ;

(R) / (S) - 2 - (ジエチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル)
 ベンジル) オキシ) ベンジル) ブタンアミド (化合物 6 6) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル - 2 - (
 ジエチルアミノ) ブタンアミド (化合物 6 7) ;

(R) / (S) - 2 - (ジエチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル)
 ベンジル) オキシ) ベンジル) ペンタンアミド (化合物 6 8) ; および

10

20

30

40

50

(R) / (S) - N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル - 2 - (ジエチルアミノ) ペンタンアミド (化合物 6 9)

からなる群より選択されたいずれか一つ、またはこれらの R 体と S 体のラセミ混合物である、請求項 1 に記載のベンジルオキシベンジルアミンアミノ酸誘導体、その塩および/または溶媒和物。

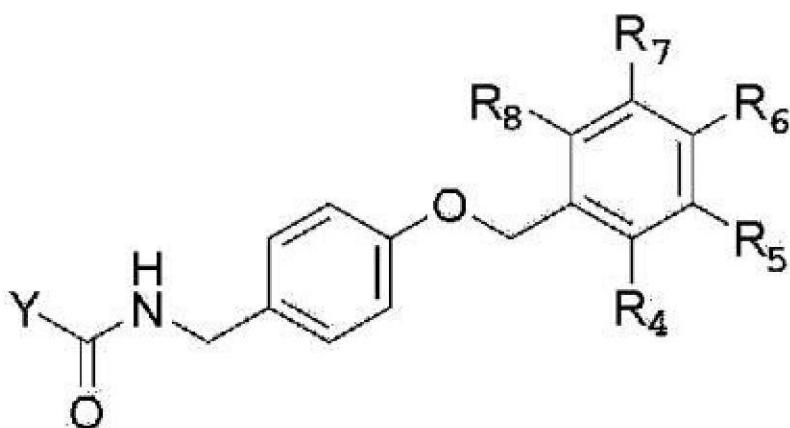
【請求項 4】

下記化学式 1 で表されるベンジルオキシベンジルアミンアミノ酸誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、真菌症の予防または治療用の薬学的組成物：

[化学式 1]

【化 4】

10



20

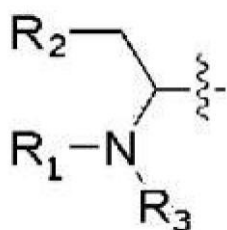
前記化学式 1 において、

R 4、R 5、R 6、R 7 および R 8 は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素、C 1 - 7 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロゲン化 C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルキルオキシおよびハロゲン化 C 1 - 7 アルキルオキシの中から選択され、

Y は下記化学式 2 または 3 から選択され、

[化学式 2]

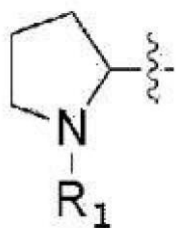
【化 5】



30

[化学式 3]

【化 6】



40

R 1 および R 3 は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素または C 1 - 7 ア

50

ルキルであり、

R₂はC₁-7アルキルである

(ただし、化学式2のR₁およびR₃が水素であり、R₂が-CH₃である場合は、化学式1のR₅またはR₇はフルオロではない;および

化学式3のR₁が水素である場合は、化学式1のR₄~R₈のいずれか1つは水素ではなく、R₅またはR₇はフルオロではない)。

【請求項5】

カンジダ属菌、スポロトリックス属菌、マラセジア属菌、クリプトコックス属菌、アスペルギルス属菌、ニューモシスチス・カリニ菌およびケカビ属菌の中から選択される菌に抗菌活性を有する、請求項4に記載の薬学的組成物。

10

【請求項6】

前記真菌症が、脳髄膜炎、脳髄膜炎による脳炎症、皮膚カンジダ症、粘膜カンジダ症、腸カンジダ症、尿路カンジダ症、カンジダ性心内膜炎、口腔・咽頭カンジダ症、カンジダ性内眼球炎、カンジダ性敗血症、白癬菌、癩風、スポロトリクム症、真菌性膿瘍、真菌性肉芽腫、化膿性肉芽腫、マズラ菌症、ニューモシスチス肺炎、全身性クリプトコックス症、皮膚粘膜クリプトコックス症、アスペルギルス症、空洞、喀血、アレルギー、陳旧性肺結核、肺線維症、肺嚢胞、慢性発熱、咳、痰、血痰、頑癬、驚口瘡、真菌感染性痴呆および接合菌症の中から選択される、請求項4に記載の薬学的組成物。

【請求項7】

前記化学式1で表される化合物が、

20

(R)/(S)-1-(4-(2-(フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-アミニウムクロリド(化合物17);

(R)/(S)-1-(4-(4-(フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-アミニウムクロリド(化合物19);

(R)/(S)-1-オキソ-1-(4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)ブタン-2-アミニウムクロリド(化合物20);

(R)/(S)-1-オキソ-1-(4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)ブタン-2-アミニウムクロリド(化合物21);

(R)/(S)-1-オキソ-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)ブタン-2-アミニウムクロリド(化合物22);

30

(R)/(S)-1-(4-(3-(クロロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-アミニウムクロリド(化合物23);

(R)/(S)-1-(4-(4-(クロロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-アミニウムクロリド(化合物24);

(R)/(S)-1-(4-(4-(トリフルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソペンタン-2-アミニウムクロリド(化合物26);

(R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(4-(4-トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)ブタンアミド(化合物27);

(R)/(S)-N-(4-(3-クロロベンジル)オキシ)ベンジル)-2-(メチルアミノ)ブタンアミド(化合物28);

40

(R)/(S)-N-(4-(4-クロロベンジル)オキシ)ベンジル)-2-(メチルアミノ)ブタンアミド(化合物29);

(R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(4-(4-トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)ペンタンアミド(化合物30);

(R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(4-(4-トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)ペンタンアミド(化合物31);

(R)/(S)-N-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミドヒドロクロリド(化合物40);

(R)/(S)-N-(4-(4-クロロベンジル)オキシ)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミドヒドロクロリド(化合物41);

50

(R) / (S) - 1 - メチル - N - (4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 4 2) ;

(R) / (S) - 1 - メチル - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 4 3) ;

(R) / (S) - 1 - メチル - N - (4 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 4 4) ;

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 5 7) ;

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 5 8) ;

(R) / (S) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - (4 - ((4 - トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ブタンアミド (化合物 5 9) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (ジメチルアミノ) ブタンアミド (化合物 6 0) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (ジメチルアミノ) ブタンアミド (化合物 6 1) ;

(R) / (S) - 2 - (エチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ブタンアミド (化合物 6 2) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル - 2 - (エチルアミノ) ブタンアミド (化合物 6 3) ;

(R) / (S) - 2 - (エチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ペンタンアミド (化合物 6 4) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル - 2 - (エチルアミノ) ペンタンアミド (化合物 6 5) ;

(R) / (S) - 2 - (ジエチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ブタンアミド (化合物 6 6) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル - 2 - (ジエチルアミノ) ブタンアミド (化合物 6 7) ;

(R) / (S) - 2 - (ジエチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ペンタンアミド (化合物 6 8) ; および

(R) / (S) - N - (4 - ((3 , 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル - 2 - (ジエチルアミノ) ペンタンアミド (化合物 6 9) からなる群より選択されたいずれか一つ、またはこれらの R 体と S 体のラセミ混合物である、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

i) 下記化学式 5 または 6 から選択されるアミノ酸のアミン基を保護基で保護するステップ ;

ii) 前記アミン基が保護されたアミノ酸をベンジルアミン誘導体と反応させてアミノ酸のアミン基が保護基で保護されたベンジルオキシベンジルアミノ酸誘導体を製造するステップ ; および

iii) アミン保護基を除去するステップ ;

を含む下記化学式 1 で表されるベンジルオキシベンジルアミノ酸誘導体の製造方法 :
[化学式 1]

10

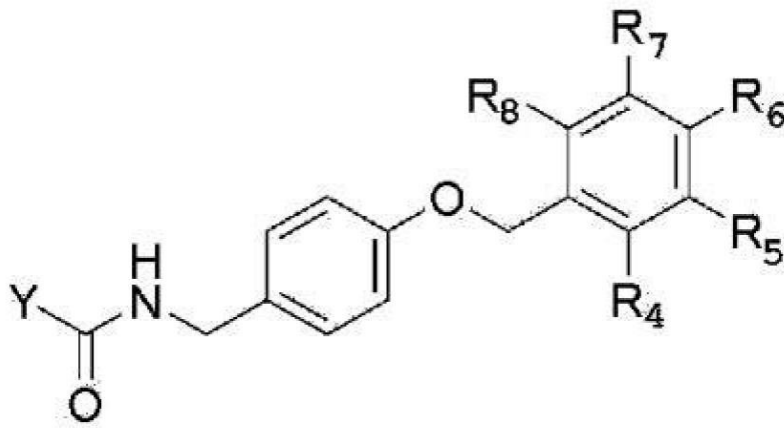
20

30

40

50

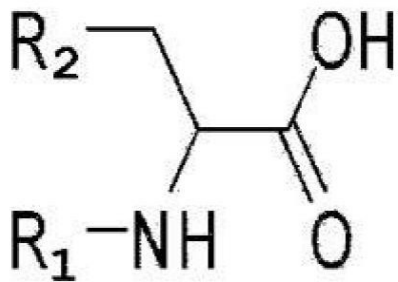
【化 7】



10

[化学式 5]

【化 8】



20

[化学式 6]

【化 9】



30

前記化学式 1 において、

R₄、R₅、R₆、R₇およびR₈は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素、C₁-7アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロゲン化C₁-7アルキル、C₁-7アルキルオキシおよびハロゲン化C₁-7アルキルオキシの中から選択され、

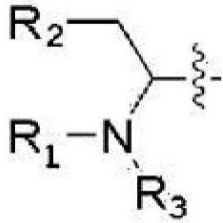
Yは下記化学式 2 または 3 から選択され、

[化学式 2]

40

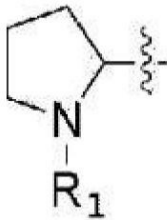
50

【化 1 0】



[化学式 3]

【化 1 1】



10

前記化学式 2、3、5 および 6 において、

R₁ および R₃ は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素または C₁ - 7 アルキルであり、

R₂ は C₁ - 7 アルキルである

(ただし、化学式 2 の R₁ および R₃ が水素であり、R₂ が -CH₃ である場合は、化学式 1 の R₅ または R₇ はフルオロではない；および

化学式 3 の R₁ が水素である場合は、化学式 1 の R₄ ~ R₈ のいずれか 1 つは水素ではなく、R₅ または R₇ はフルオロではない)。

【請求項 9】

前記 i i) ステップが、アミン基が保護されたアミノ酸をベンジルオキシベンジルアミン誘導体と反応させることである、請求項 8 に記載の製造方法。

20

30

【請求項 10】

前記 i i) ステップが、アミン基が保護されたアミノ酸を 4 - ヒドロキシベンジルアミンと反応させてアミノ酸のアミン基が保護基で保護された 4 - ヒドロキシベンジルアミノ酸誘導体を製造した後、ベンジルプロミド誘導体と反応させることである、請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 11】

前記 i i i) ステップが、アミン保護基を除去した後にアルキル化させるステップをさらに含む、請求項 8 に記載の製造方法。

【請求項 12】

前記化学式 1 で表される化合物が、カンジダ属菌、スポロトリックス属菌、マラセジア属菌、クリプトコックス属菌、アスペルギルス属菌、ニューモシスチス・カリニ菌およびケカビ属菌の中から選択される菌に抗菌活性を有する、請求項 8 に記載の製造方法。

40

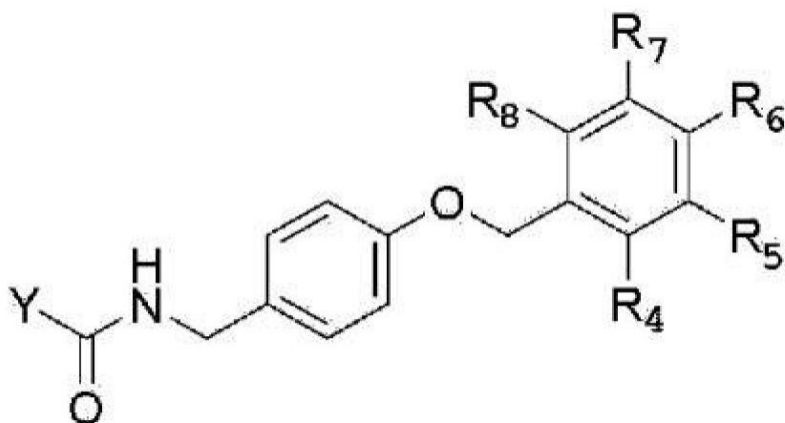
【請求項 13】

下記化学式 1 で表されるベンジルオキシベンジルアミノ酸誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、動物病原性真菌感染を予防または治療するための薬学的組成物：

[化学式 1]

50

【化 1 2】



10

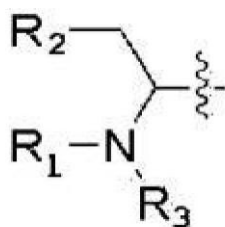
前記化学式 1 において、

R₄、R₅、R₆、R₇およびR₈は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素、C₁-7アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロゲン化C₁-7アルキル、C₁-7アルキルオキシおよびハロゲン化C₁-7アルキルオキシの中から選択され、Yは下記化学式 2 または 3 から選択され、

[化学式 2]

20

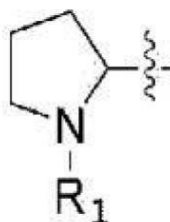
【化 1 3】



30

[化学式 3]

【化 1 4】



40

R₁およびR₃は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素またはC₁-7アルキルであり、

R₂はC₁-7アルキルである

(ただし、化学式 2 のR₁およびR₃が水素であり、R₂が-CH₃である場合は、化学式 1 のR₅またはR₇はフルオロではない；および

化学式 3 のR₁が水素である場合は、化学式 1 のR₄~R₈のいずれか1つは水素ではなく、R₅またはR₇はフルオロではない)。

【請求項 1 4】

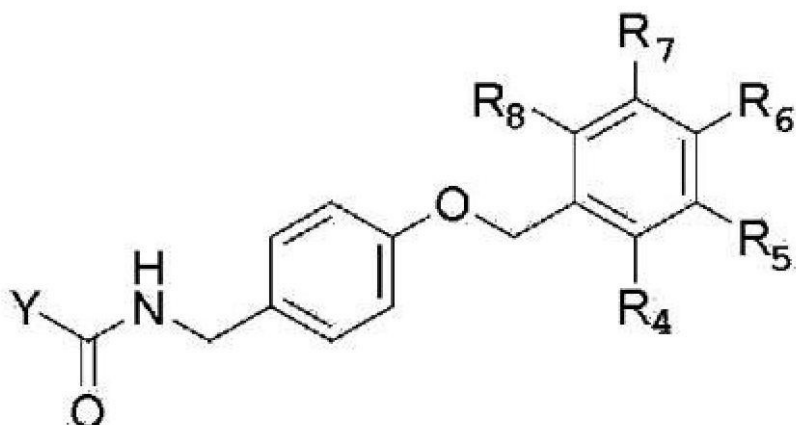
下記化学式 1 で表されるベンジルオキシベンジルアミノ酸誘導体またはその薬剤学的に許容可能な塩を有効成分として含む、植物病原性真菌感染の予防または治療するため

50

の薬学的組成物：

[化学式 1]

【化 1 5】



10

前記化学式 1 において、

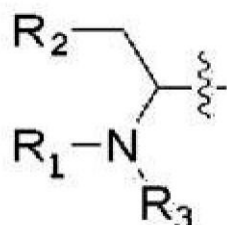
R₄、R₅、R₆、R₇およびR₈は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素、C₁-7アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロゲン化C₁-7アルキル、C₁-7アルキルオキシおよびハロゲン化C₁-7アルキルオキシの中から選択され、

20

Yは下記化学式 2 または 3 から選択され、

[化学式 2]

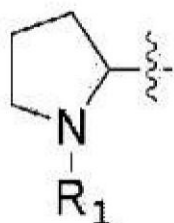
【化 1 6】



30

[化学式 3]

【化 1 7】



40

R₁およびR₃は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素またはC₁-7アルキルであり、

R₂はC₁-7アルキルである

(ただし、化学式 2 の R₁ および R₃ が水素であり、R₂ が -CH₃ である場合は、化学式 1 の R₅ または R₇ はフルオロではない；および

化学式 3 の R₁ が水素である場合は、化学式 1 の R₄ ~ R₈ のいずれか 1 つは水素ではなく、R₅ または R₇ はフルオロではない)。

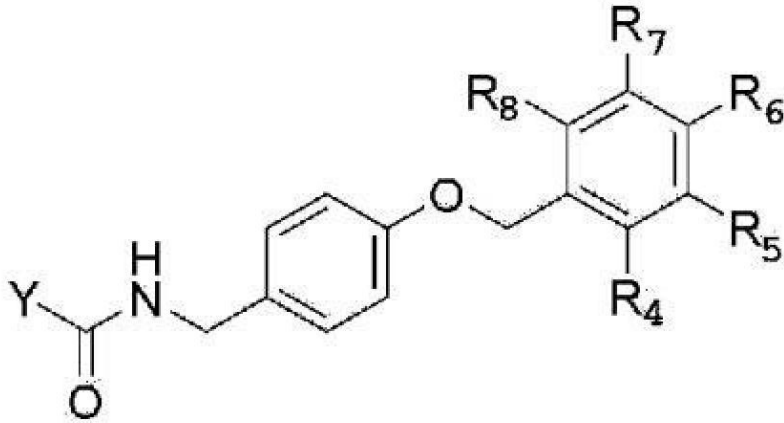
50

【請求項 15】

下記化学式 1 で表されるベンジルオキシベンジルアミノ酸誘導体またはその薬剤学的に許容可能な塩を含む、化粧品組成物または人体洗浄用組成物：

[化学式 1]

【化 18】



10

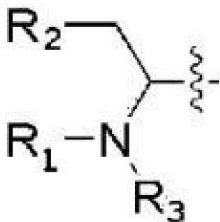
前記化学式 1 において、

R₄、R₅、R₆、R₇およびR₈は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素、C₁-7アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロゲン化C₁-7アルキル、C₁-7アルキルオキシおよびハロゲン化C₁-7アルキルオキシの中から選択され、Yは下記化学式 2 または 3 の中から選択され、

20

[化学式 2]

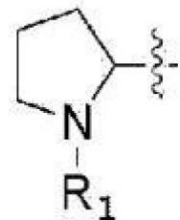
【化 19】



30

[化学式 3]

【化 20】



40

R₁およびR₃は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素またはC₁-7アルキルであり、

R₂はC₁-7アルキルである

(ただし、化学式 2 のR₁およびR₃が水素であり、R₂が-CH₃である場合は、化学式 1 のR₅またはR₇はフルオロではない；および

化学式 3 のR₁が水素である場合は、化学式 1 のR₄~R₈のいずれか1つは水素ではなく、R₅またはR₇はフルオロではない)。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミノ酸を官能基として有するベンジルオキシベンジルアミノルアミノ酸誘導体およびそれを有効成分として含む抗真菌用の薬学的組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

過去、真菌により乾疱状白癬、頑癬、鷲口瘡のような局所感染が多く発生し、全身性の真菌感染は稀に発生したが、最近になっては、全体の院内感染で4番目の頻度を占めるほど多く発生している。人体の真菌感染疾患は大きく皮膚疾患と全身性疾患に分けることができ、その中でも問題になる疾患は全身性の真菌感染である。去る20余年間の医療技術の発展にもかかわらず、真菌感染症はかえって増加する傾向にある。

10

【0003】

真菌感染疾患は、広範囲抗細菌剤の過剰な使用、臓器移植、抗癌剤の長期間投与、老化およびAIDSなどにより体内免疫機能が低下したり、カテーテル(catheter)や補綴装置などの手術で免疫機能が低下したりした患者に非常に多く発生している(Beck-Sague, C. M. et al. J. Infect. Dis., 167, 1247-1251, 1993; Diamond, R. D., Rev. Infect. Dis., 13, 480-486, 1991)。

【0004】

また、感染症で入院中の患者の約40%がカビ疾患によって死亡するほど全身性の真菌感染は非常に速く増加しており、代表的な日和見感染菌としてはカンジダ・アルビカンス(Candida albicans)、カンジダ・グラブラタ(Candida glabrata)、カンジダ・クルセイ(Candida krusei)およびクリプトコックス・ネオフォルマンズ(Cryptococcus neoformans)などが報告されている(Strenberg, S., Science, 266, 1632-1634, 1994)。最近の研究によれば、アルツハイマー性痴呆患者の脳のそれぞれ異なる部分から真菌が検出され、真菌感染がアルツハイマー性痴呆の原因になり得ることが報告されている(Pisa, D. et al. Scientific Reports, 5: 15015)。

20

30

【0005】

一方、クリプトコックス・ネオフォルマンズ(Cryptococcus neoformans)は、免疫力が弱くなった集団で脳髄膜炎を誘発する担子菌の菌性病原菌であり、真菌感染性の脳髄膜炎により全世界的に毎年60万人以上が死亡することが知られている。しかし、現在までクリプトコックス症(cryptococcosis)の治療には、制限された治療のみが可能な状態である。

【0006】

現在まで開発された抗真菌剤は、大きく、化学的にアゾール(azole)構造を有する抗真菌剤とピアゾール構造を有する抗真菌剤に分類することができる。アゾール系抗真菌剤としてはケトコナゾール(ketoconazole)、フルコナゾール(flucanazole)、イトラコナゾール(itraconazole)およびポリコナゾール(voriconazole)などが代表的な薬物であり、ピアゾール系抗真菌剤としてはテルビナフィン(terbinafine)、フルシトシン(flucytosine)、アムホテリシンB(Amphotericin B)およびカスポファンギン(caspofungin)などが代表的な薬物である。

40

【0007】

アゾール構造を有するケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ポリコナゾールとアリールアミン(allylamines)系のナフチフィン、テルビナフィンは類似した作用メカニズムを有している。2系列の抗真菌剤は、ラノステロールが真菌細胞膜の主成分であるエルゴステロールに転換される過程に必要な酵素を抑制する作用を示す

50

。アゾール系抗真菌剤はミクロソーム酵素を抑制し、アリルアミン系抗真菌剤はスクアレノエポキシダーゼ (epoxidase) を抑制して、上記のような効果を示す。フルシトシン (5-FC) は、核酸合成を抑制する代謝拮抗剤として真菌RNAの誤り符号の伝達誘発およびDNA合成を非競争的に拮抗して抗真菌作用を示し、ポリエニン (Polyene) 構造を有したアムホテリシンBは、真菌細胞膜内部のエルゴステロールに結合して細胞膜の脱分極を誘発し、穴を形成して細胞内含有物の損失を誘発して抗真菌作用を示す。

エキノキャンディン (Echinocandins) 系抗真菌剤であるカスポファンギンは、真菌細胞壁の形成を可逆的に抑制する作用を有しており、細胞壁に作用するという点で上記で言及した細胞膜に作用する抗真菌剤とは差がある。

10

【0008】

アゾール系の薬物は、肝機能低下の患者に使用時に肝炎による死亡を招くこともあるため、投与前に必ず肝機能検査が先行されなければならない。フルシトシンは容量依存的に骨髄抑制作用、肝毒性が現れ、腸炎が発生しうることが報告されており、このような副作用は腎機能が低下した場合にさらに増加するため、患者の腎機能のモニタリングが非常に重要である。また、妊産婦には禁忌のものである。アムホテリシンBの代表的な毒性は、腎動脈の収縮に応じた糸球体腎毒性であり、容量依存的であるため、一生の累積容量が4~5g以上である場合、永久的な腎機能損失発生率が上昇する。また、細尿管毒性によるカリウム、マグネシウム、重炭酸塩の過度な消失および造血ホルモンの生産低下などの腎毒性が起こりうる。その他にも、急性反応として血栓性静脈炎、悪寒、震え、過呼吸などの症状が現れる。このように、従来に開発された抗真菌剤は薬物の種類に応じて各種の副作用を示しており、このような副作用は下げ、且つ、抗真菌効果は増進させることができる、新しい治療剤の開発が求められている。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、新規のベンジルオキシベンジルアミニルアミノ酸誘導体、その塩および/または溶媒和物を提供することにある。

本発明の他の目的は、本発明のベンジルオキシベンジルアミニルアミノ酸誘導体、その塩および/または溶媒和物を有効成分として含む抗真菌用の薬学的組成物を提供することにある。

30

本発明のまた他の目的は、本発明のベンジルオキシベンジルアミニルアミノ酸誘導体、その塩および/または溶媒和物を有効成分として含む抗真菌用の農薬製剤を提供することにある。

【0010】

本発明のまた他の目的は、本発明のベンジルオキシベンジルアミニルアミノ酸誘導体、その塩および/または溶媒和物を有効成分として含む動物用の抗真菌製剤を提供することにある。

本発明のまた他の目的は、本発明のベンジルオキシベンジルアミニルアミノ酸誘導体、その塩および/または溶媒和物を含む抗真菌組成物を提供することにある。

40

【0011】

本発明のまた他の目的は、本発明のベンジルオキシベンジルアミンアミノ酸誘導体、その塩および/または溶媒和物を含む、人体洗浄用組成物、化粧品組成物、またはシャンプー組成物を提供することにある。

また、本発明のまた他の目的は、本発明のベンジルオキシベンジルアミニルアミノ酸誘導体を製造する方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

前記目的を達成するために、本発明は、下記化学式1で表されるベンジルオキシベンジルアミンアミノ酸誘導体、その薬剤学的に許容可能な塩、および/または溶媒和物を提供す

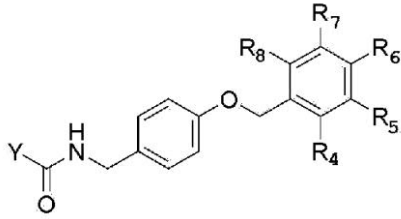
50

る。

【 0 0 1 3 】

[化学式 1]

【 化 1 】



10

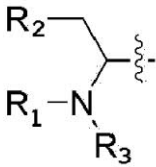
【 0 0 1 4 】

前記化学式 1 において、R 4、R 5、R 6、R 7 および R 8 は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素、C 1 - 7 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロゲン化 C 1 - 7 アルキル、C 1 - 7 アルキルオキシおよびハロゲン化 C 1 - 7 アルキルオキシの中から選択され、Y は下記化学式 2 ~ 化学式 4 の中から選択され、

【 0 0 1 5 】

[化学式 2]

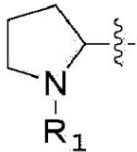
【 化 2 】



20

[化学式 3]

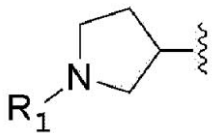
【 化 3 】



30

[化学式 4]

【 化 4 】



【 0 0 1 6 】

R 1 および R 3 は互いに同一であるかまたは異なり、各々独立して水素または C 1 - 7 アルキルであり、

R 2 は C 1 - 7 アルキルである。

【 0 0 1 7 】

本発明において、前記ハロゲンはフルオロ、クロロ、プロモおよびヨウ素の中から選択されてもよく、

前記 C 1 - 6 アルキルは直鎖状、分鎖状または環状のアルキルであってもよく、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルの中から選択されてもよい。

40

50

【 0 0 1 8 】

前記 C₁ - 7 のアルキルオキシ基は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペン
トキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシの中から選択されてもよ
い。

前記ハロゲン化 C₁ - 7 アルキルはジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ジフルオロ
エチル、トリフルオロエチル、トリフルオロプロピル、トリフルオロペンチル、トリフル
オロヘキシルおよびトリフルオロヘプチルの中から選択されてもよく、

【 0 0 1 9 】

前記ハロゲン化 C₁ - 7 アルキルオキシはジフルオロメチルオキシ、トリフルオロメチル
オキシ、ジフルオロエチルオキシ、トリフルオロエチルオキシ、トリフルオロプロピルオ
キシ、トリフルオロペンチルオキシ、トリフルオロヘキシルオキシおよびトリフルオロヘ
プチルオキシの中から選択されてもよい。

10

本発明によれば、前記化学式 1 において、R₄、R₅、R₆、R₇ および R₈ のうちい
れか一つが C₁ - 7 アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロゲン化 C₁ - 7 アルキル、C
₁ - 7 アルキルオキシおよびハロゲン化 C₁ - 7 アルキルオキシであれば、他の 4 個は水
素であってもよい。

【 0 0 2 0 】

前記化学式 1 で表される化合物は、具体的には、例えば、

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((2 - (フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ
)- 1 - オキソブタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 17) ;

20

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((3 - (フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ
)- 1 - オキソブタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 18) ;

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((4 - (フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ
)- 1 - オキソブタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 19) ;

【 0 0 2 1 】

(R) / (S) - 1 - オキソ - 1 - ((4 - ((2 - (トリフルオロメチル) ベンジル)
オキシ) ベンジル) アミノ) ブタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 20) ;

(R) / (S) - 1 - オキソ - 1 - ((4 - ((3 - (トリフルオロメチル) ベンジル)
オキシ) ベンジル) アミノ) ブタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 21) ;

(R) / (S) - 1 - オキソ - 1 - ((4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル)
オキシ) ベンジル) アミノ) ブタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 22) ;

30

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((3 - (クロロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ
)- 1 - オキソブタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 23) ;

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((4 - (クロロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ
)- 1 - オキソブタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 24) ;

【 0 0 2 2 】

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ
)- 1 - オキソペンタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 25) ;

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((4 - (トリフルオロベンジル) オキシ) ベンジル) ア
ミノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 26) ;

40

(R) / (S) - 2 - (メチルアミノ) - N - (4 - ((4 - トリフルオロメチル) ベン
ジル) オキシ) ベンジル) ブタンアミド (化合物 27) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (メチ
ルアミノ) ブタンアミド (化合物 28) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (メチ
ルアミノ) ブタンアミド (化合物 29) ;

【 0 0 2 3 】

(R) / (S) - 2 - (メチルアミノ) - N - (4 - ((4 - トリフルオロメチル) ベン
ジル) オキシ) ベンジル) ペンタンアミド (化合物 30) ;

(R) / (S) - 2 - (メチルアミノ) - N - (4 - ((4 - トリフルオロメチル) ベン

50

- ジル) オキシ) ベンジル) ペンタンアミド (化合物 31) ;
 (R) / (S) - tert - ブチル - 2 - ((4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 34) ;
【 0 0 2 4 】
 (R) / (S) - tert - ブチル - 2 - ((4 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 35) ;
 (R) / (S) - tert - ブチル - 2 - ((4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 36) ;
 (R) / (S) - tert - ブチル - 2 - ((4 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 37) ; 10
 (R) / (S) - N - (4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドヒドロクロリド (化合物 38) ;
 (R) / (S) - N - (4 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドヒドロクロリド (化合物 39) ;
【 0 0 2 5 】
 (R) / (S) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドヒドロクロリド (化合物 40) ;
 (R) / (S) - N - (4 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドヒドロクロリド (化合物 41) ; 20
 (R) / (S) - 1 - メチル - N - (4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 42) ;
 (R) / (S) - 1 - メチル - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 43) ;
 (R) / (S) - 1 - メチル - N - (4 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 44) ;
【 0 0 2 6 】
 (R) / (S) - tert - ブチル - 3 - ((4 ((3 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 46) ;
 (R) / (S) - tert - ブチル - 3 - ((4 ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 47) ; 30
 (R) / (S) - tert - ブチル - 3 - ((4 ((4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 48) ;
 (R) / (S) - 2 - ((4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イウムクロリド (化合物 49) ;
【 0 0 2 7 】
 (R) / (S) - 2 - ((4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イウムクロリド (化合物 50) ;
 (R) / (S) - 2 - ((4 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イウムクロリド (化合物 51) ; 40
 (R) / (S) - 1 - メチル - N - (4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 52) ;
 (R) / (S) - 1 - メチル - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 53) ;
 (R) / (S) - 1 - メチル - N - (4 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 3 - カルボキサミド (化合物 54) ;
【 0 0 2 8 】
 (R) / (S) - tert - ブチル (1 - ((4 - ((3 , 4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバメート (化合物 55) ; 50

(R) / (S) - tert - ブチル (1 - オキソ - 1 - ((4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ) ペンタン - 2 - イル) カルバメート (化合物 56) ;

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((3, 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ) - 1 - オキソブタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 57) ;

(R) / (S) - 1 - ((4 - ((3, 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ) - 1 - オキソペンタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 58) ;

(R) / (S) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - (4 - ((4 - トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ブタンアミド (化合物 59) ;

【 0029】

(R) / (S) - N - (4 - ((3, 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (ジメチルアミノ) ブタンアミド (化合物 60) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3, 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (ジメチルアミノ) ブタンアミド (化合物 61) ;

(R) / (S) - 2 - (エチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ブタンアミド (化合物 62) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3, 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (エチルアミノ) ブタンアミド (化合物 63) ;

(R) / (S) - 2 - (エチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ペンタンアミド (化合物 64) ;

【 0030】

(R) / (S) - N - (4 - ((3, 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (エチルアミノ) ペンタンアミド (化合物 65) ;

(R) / (S) - 2 - (ジエチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ブタンアミド (化合物 66) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3, 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (ジエチルアミノ) ブタンアミド (化合物 67) ;

(R) / (S) - 2 - (ジエチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ペンタンアミド (化合物 68) ;

(R) / (S) - N - (4 - ((3, 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (ジエチルアミノ) ペンタンアミド (化合物 69) ; の中から選択されるいずれか一つであってもよく、R体とS体のラセミ混合物であってもよい。

【 0031】

本発明において、前記薬剤学的に許容可能な塩は、当該技術分野で通常用いられるものであれば特に制限されるものではなく、具体的な例としては、塩酸、臭素酸、スルホン酸、アミド硫酸、リン酸または硝酸のような無機酸やカルボン酸またはスルホン酸のような有機酸を用いて塩を形成することができるが、これらに限定されるものではない。

【 0032】

また、前記カルボン酸の種類としては酢酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、安息香酸、コハク酸、プロピオン酸、グリコール酸、ステアリン酸および乳酸などが含まれ、スルホン酸の種類としてはメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸およびナフタレンジスルホン酸などが含まれるが、前記カルボン酸およびスルホン酸の種類が前記化合物に限定されるものではない。

【 0033】

本発明に係る化学式 1 で表されるベンジルオキシベンジルアミノ酸誘導体は、真菌の生長を抑制または死滅させるのに効果的に作用する。したがって、前記化学式 1 で表されるベンジルオキシベンジルアミノ酸誘導体を有効成分として含む組成物は、真菌症の予防または治療用の薬学的組成物として有用に用いられることができる。また、既存の薬物と共に併用投与のための薬学的組成物に製造して用いられてもよい。

【 0034】

10

20

30

40

50

本発明において、前記真菌症は、真菌により誘発される疾患であれば特に制限されない。前記真菌は、例えば、カンジダ属菌、スポロトリックス属菌、マラセジア属菌、クリプトコックス属菌、アスペルギルス属菌、ニューモシスチス・カリニ菌およびケカビ属菌などが挙げられるが、これらに制限されるものではない。

【0035】

本発明において、前記真菌症はカンジダ属菌、スポロトリックス属菌、マラセジア属菌、クリプトコックス属菌、アスペルギルス属菌、ニューモシスチス・カリニ菌またはケカビ属菌により誘発される疾患であってもよく、具体的に例示すれば、脳髄膜炎、皮膚カンジダ症、粘膜カンジダ症、腸カンジダ症、尿路カンジダ症、カンジダ性心内膜炎、口腔・咽頭カンジダ症、カンジダ性内眼球炎、カンジダ性敗血症、白癬菌、癩風、スポロトリウム症、真菌性膿瘍、真菌性肉芽腫、化膿性肉芽腫、マズラ菌症、ニューモシスチス肺炎、全身性クリプトコックス症、皮膚粘膜クリプトコックス症、アスペルギルス症、空洞、喀血、アレルギー、陈旧性肺結核、肺線維症、肺嚢胞、慢性発熱、咳、痰、血痰および接合菌症が挙げられるが、これらに制限されるものではない。

10

【0036】

本発明に係るベンジルオキシベンジルアミノルアミノ酸誘導体は、下記ステップを含む方法により製造されることができる。

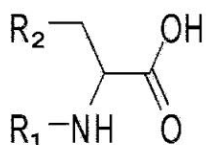
- 1) 下記化学式5～化学式7の中から選択されるアミノ酸のアミン基を保護基で保護するステップ；
- 2) 前記アミン基が保護されたアミノ酸をベンジルアミン誘導体と反応させてアミノ酸のアミン基が保護基で保護されたベンジルオキシベンジルアミノルアミノ酸誘導体を製造するステップ；および
- 3) アミン保護基を除去するステップ。

20

【0037】

[化学式5]

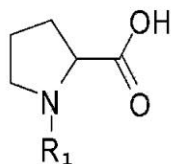
【化5】



30

[化学式6]

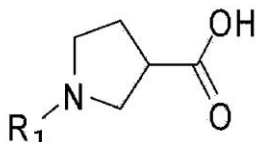
【化6】



40

[化学式7]

【化7】



【0038】

前記化学式5～化学式7において、
R₁は水素またはC₁-7アルキルであり、

50

R₂はC₁-7アルキルである。

【0039】

まず、下記化学式5～化学式7の中から選択されるアミノ酸のアミン基をアミン保護基で保護する。前記アミン保護基は、通常アミンの保護に用いられるものであればいずれを用いてもよい。

【0040】

次に、アミン基が保護されたアミノ酸をベンジルアミン誘導体と反応させてアミノ酸のアミン基が保護基で保護されたベンジロキシベンジルアミノ酸誘導体を製造する。前記反応は1ステップまたは2ステップからなることができる。前記反応が1ステップである場合には、アミン基が保護されたアミノ酸をベンジロキシベンジルアミン誘導体と反応させることであってもよく、前記反応が2ステップである場合には、アミン基が保護されたアミノ酸を4-ヒドロキシベンジルアミンと反応させてアミノ酸のアミン基が保護基で保護された4-ヒドロキシベンジルアミノ酸誘導体を製造した後、ベンジロプロミド誘導体と反応させることであってもよい。

10

【0041】

アミン保護基は通常のアミン除去方法を用いて除去してもよく、本発明では過塩酸で処理した。

本発明に係るベンジロキシベンジルアミノ酸誘導体は、アミノ酸残基のアミンが1級、2級または3級であってもよい。前記アミンが2級または3級である場合には、アルキル化反応を行ってアルキル基を導入させることができる。

20

【0042】

本発明によれば、前記ベンジロキシベンジルアミノ酸誘導体またはその薬剤学的に許容可能な塩は、通常担体、補助剤または希釈剤と混合して通常製剤化方法により剤形化して経口投与または非経口投与に好適な形態に製造されることができる。

【0043】

前記担体、補助剤または希釈剤としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルチトール、デンプン、アルギネート、ゼラチン、カルシウムホスフェート、カルシウムシリケート、セルロース、メチルセルロース、微晶質セルロース、ポリビニルピロリドン、水、メチルヒドロキシベンゾエート、プロピルヒドロキシベンゾエート、タルク、マグネシウムステアレートおよび鉱物油が挙げられる。

30

【0044】

また、製剤化する場合には、通常充填剤、増量剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、界面活性剤などをさらに含んでもよく、マグネシウムステアレート、タルクのような潤滑剤をさらに添加してもよい。

前記経口投与の場合には、錠剤、カプセル剤、溶液、シロップ剤、懸濁剤などの形態に製造されることができ、非経口投与の場合には、腹腔、皮下、筋肉、経皮に対する注射剤、または外用剤の形態に製造されることができる。

【0045】

本発明の一実施例によれば、前記薬学的組成物は真菌の生長を阻害または死滅させるものであり、前記薬学的組成物内の化学式1のベンジロキシベンジルアミノ酸誘導体またはその薬剤学的に許容可能な塩の1日有効投与量は成人を基準に0.01～1,000mg/dayであるが、投与容量は患者の年齢、体重、性別、投与形態、健康状態および疾患程度に応じて異なり、医師または薬剤師の判断に応じて一定の時間間隔で1日当たり1回～数回に分割投与してもよい。

40

【発明の効果】

【0046】

本発明に係るベンジロキシベンジルアミノ酸誘導体は、ADME/Tox試験評価に優れた薬物性を示し、抗真菌活性に優れ、肝毒性、腎毒性、神経毒性、発疹、浮腫および骨髄抑制などのような従来の抗真菌剤に現れていた副作用が無いまたは大幅に緩

50

和することができるため、新しい真菌感染疾患に対する治療剤として有用に適用できる。

【図面の簡単な説明】

【0047】

【図1】本発明の化合物のカンジダ・アルビカンス (*Candida albicans* SC5314、ATCC)、カンジダ・グラブラタ (*Candida glabrata* BG2、ATCC)、クリプトコックス・ネオフォルマンズ (*Cryptococcus neoformans* var. *grubii* H99、ATCC) およびアスペルギルス・フミガーツス菌株に対する抑制活性を、アムホテリシンB (AmpB) およびフルコナゾール (FCZ) と比較したものである。図1において、KDS1087は化合物22、KDS1090は化合物26、KDS1092は化合物29を示す。図面において、棒グラフの左側からKDS1087、KDS1090、KDS1092、AmpB、およびFCZを意味する。

10

【0048】

【図2】種々のアスペルギルス・フミガーツス菌株に対する、本発明の化合物22 (1087)、化合物26 (1090) および化合物28 (1092) のMICテスト結果を、アムホテリシンB (AMB) と比較して示したものである (平均値を示す)。本発明の化合物がアムホテリシンBより高い阻害活性を示した。図面において、棒グラフの左側からKDS1087、KDS1090、KDS1092、およびAmpBを意味する。

【0049】

【図3】種々のカンジダ・アルビカンス菌株に対する、本発明の化合物22 (1087)、化合物26 (1090) および化合物28 (1092) のMICテスト結果の平均値を示したものである。図面において、棒グラフの左側からKDS1087、KDS1090、およびKDS1092である。

20

【図4】植物病原性真菌に対する本発明の化合物 (化合物26) を適用した結果、非常に優れた抑制活性を確認した結果である。

【0050】

【図5】本発明の化合物の様々な病原性真菌に対する抑制活性を、プロピコナゾール (*propiconazole*)、ジフェノコナゾール (*defeniconazole*) およびフルジオキシニル (*fludioxonil*) と比較したものである。

【図6】ハチノスツヅリガ (*Galleria mellonella*) 昆虫モデルにおいて本発明の化合物の薬物効能を評価した結果である。

30

【発明を実施するための形態】

【0051】

本発明の化合物を製造するための反応式は以下のとおりである。下記反応式において、英文字アルファベットと共に用いられていない数字は本発明で製造した化合物番号を示す。すなわち、1は化合物1を示す：

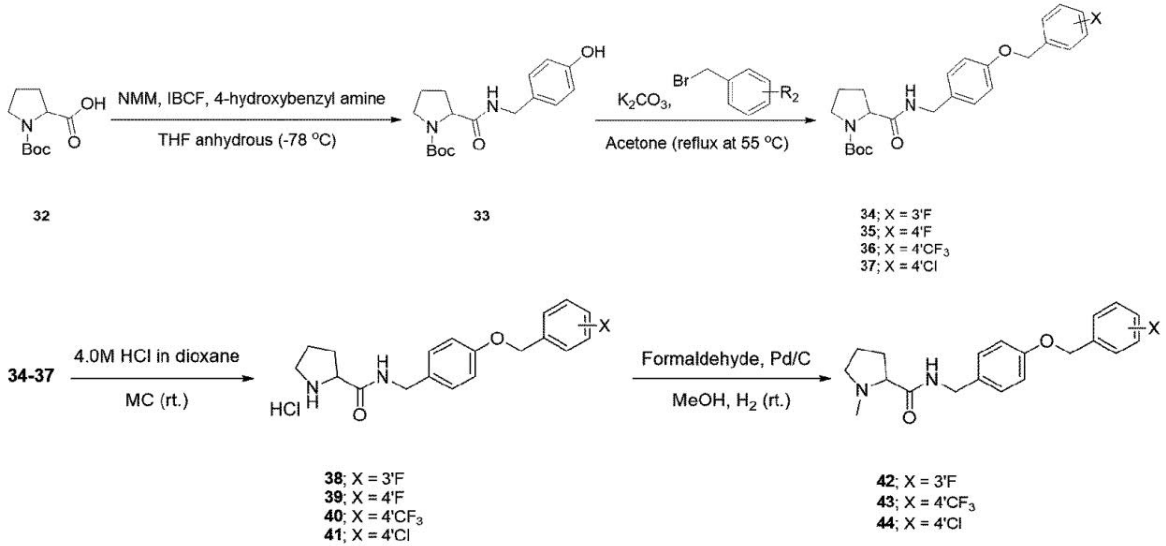
【0052】

[反応式1]

【数1】

40

50

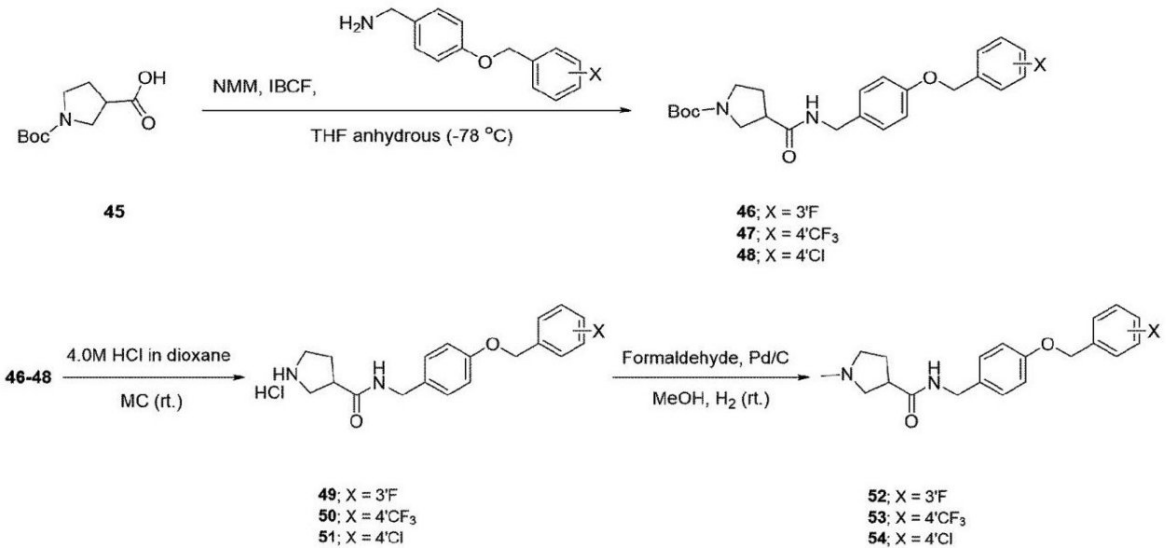


10

【 0 0 5 6 】

[反応式 5]

【 数 5 】



20

30

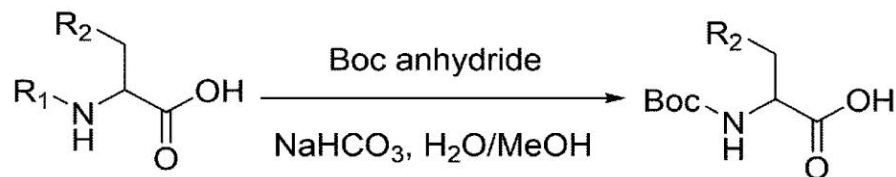
【 0 0 5 7 】

本発明の化合物を製造するための合成例は以下のとおりである：

合成例 1：アミノ酸のアミン基の保護

[反応式 6]

【 数 6 】



【 0 0 5 8 】

アミノ酸 (1 . 0 当量)、Boc anhydride (1 . 5 当量)、ナトリウムピカ
 ーボネート (1 . 5 当量) を蒸留水 : メタノール = 1 : 1 の混合溶媒に溶解させ、常温で

40

50

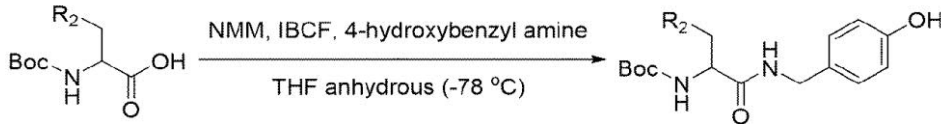
36 ~ 48時間反応させた。反応終了後、ジエチルエーテルで2回洗浄した後、1.0 M塩酸で水層のpHを2に調節した後にエチルアセート(EA)で抽出した。得られた有機層は乾燥剤(硫酸ナトリウム)を用いて水分を除去し減圧乾燥して、目的とする化合物であるアミン基が保護基(Boc)で保護されたアミノ酸を得た。

【0059】

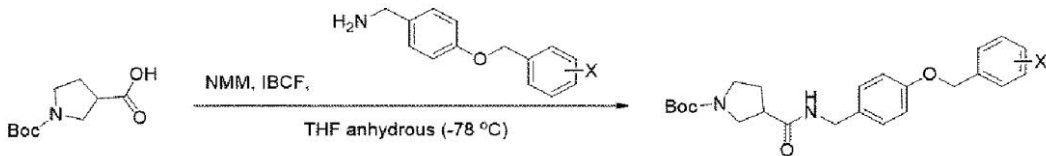
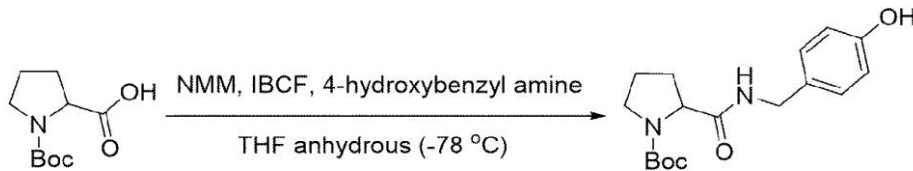
合成例2：4-ヒドロキシベンジルアミン結合

[反応式7]

【数7】



10



20

【0060】

-78の低温で無水テトラヒドロフランに前記合成例1で合成された化合物(0.1 M)、N-メチルモルホリン(NMM)(0.15 M、1.5当量)を入れて5分間攪拌した後、イソブチルクロロホルメート(IBC F)(0.13 M、1.3当量)を追加して5分間攪拌し、次に4-ヒドロキシベンジルアミン誘導体(0.12 M、1.2当量)を入れて5分間攪拌した。前記反応混合物の温度を常温に上げた後、30分~60分間攪拌しながら反応の進行可否を確認した。反応終了後、混合物は濾過および減圧乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ法により精製した。

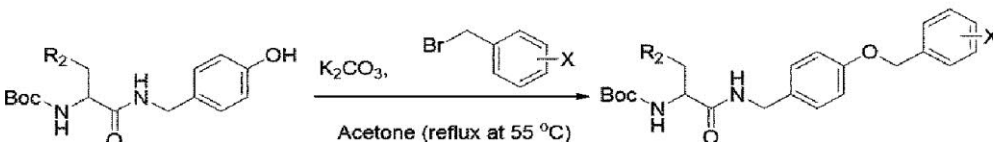
30

【0061】

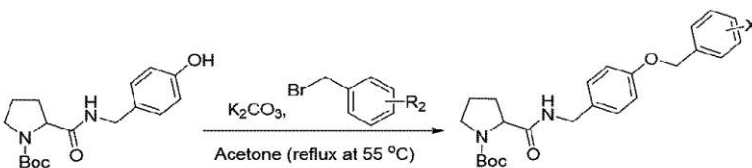
合成例3：ベンジルブロミド結合反応

[反応式8]

【数8】



40



【0062】

前記合成例2の化合物(1.0当量)、ベンジルブロミド(1.0~1.2当量)、炭酸カリウム(4.0当量)をアセトンに溶解させた後、50~60で4~12時間還流さ

50

せながら反応の進行を確認した。反応終了後、反応混合物は濃縮した後、塩化メチレンで抽出し、乾燥剤（硫酸ナトリウム）で有機層に残留する水分を除去した。得られた有機層は濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィ法により精製した。

【 0 0 6 3 】

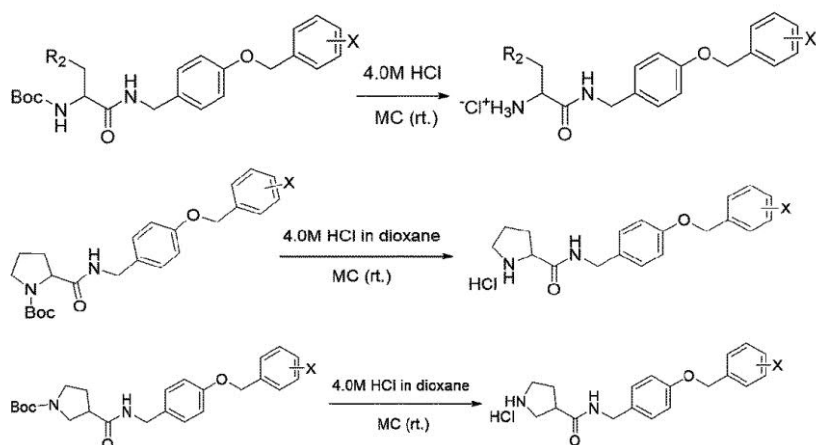
合成例 4 : アミン保護基の除去

前記合成例 3 で得られた化合物を塩化メチレンに溶解させた後、4.0 M 塩酸を過量（6 ~ 10 当量）で添加し常温で攪拌した。反応終了後、生成された固体をエチルアセートで洗浄した後に真空状態で乾燥してアミン保護基（boc）を除去することによって、目的とする 1 級アミン構造を含むベンジルオキシベンジルアミノ酸誘導体を得た。

【 0 0 6 4 】

[反応式 9]

【数 9】

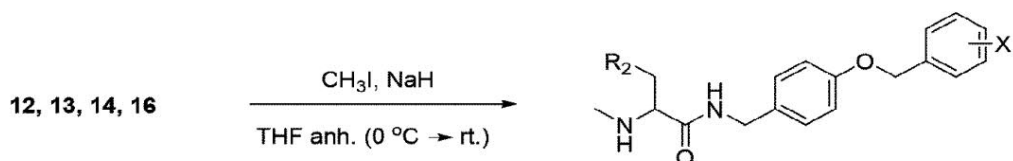


【 0 0 6 5 】

合成例 5 . 1 : アルキル化 1

[反応式 10]

【数 10】



【 0 0 6 6 】

アミノ酸が 1 級アミン構造であるベンジルオキシベンジルアミノ酸誘導体をアルキル化して 2 級アミン構造に作った。具体的には、合成例 4 の化合物（1.0 当量）およびヨードメタン（1.0 当量）をテトラヒドロフランに溶解させた後、0 で水素化ナトリウム（1.0 当量）を 1 滴ずつ徐々に添加した後に常温で 24 時間反応させた。反応終了後、反応混合物を塩化メチレンで抽出し、乾燥剤（硫酸ナトリウム）で水分を除去した後に減圧濃縮した。得られた濃縮物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ法により精製した。精製された化合物は塩化メチレンに溶解させた後、4.0 M 塩酸を 6.0 ~ 10.0 当量を添加しながら攪拌した。反応終了後、減圧濃縮した後、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ法により精製して、2 級アミン構造を含むベンジルオキシベンジルアミノ酸誘導体を得た。

【 0 0 6 7 】

合成例 5 . 2 : アルキル化 2

[反応式 11]

10

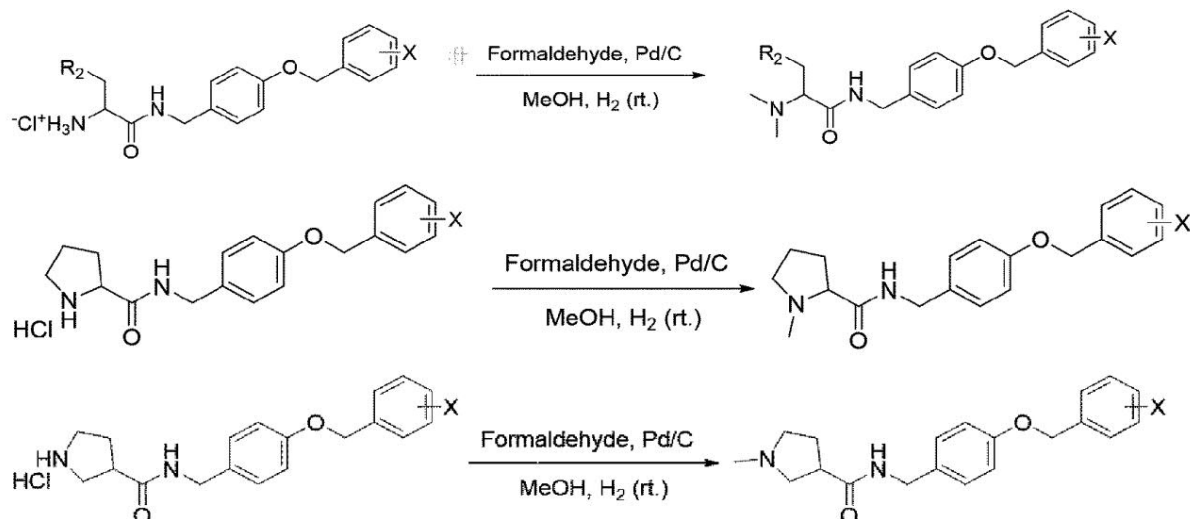
20

30

40

50

【数 1 1】



10

【0068】

アミノ酸が1級アミン構造であるベンジルオキシベンジルアミノ酸誘導体をアルキル化して3級アミン構造に作った。具体的には、合成例4の化合物(1.0当量)をメタノールに溶解させた後、ホルムアルデヒド(37% by weight solution)および10%パラジウム触媒を順に添加して常温で18時間反応した。反応後、触媒はセライトを介して濾過して除去した後、濾過された濾液は減圧蒸発させた。反応混合物はメタノール/ジエチルエーテルで再結晶して精製された目的化合物を得た。

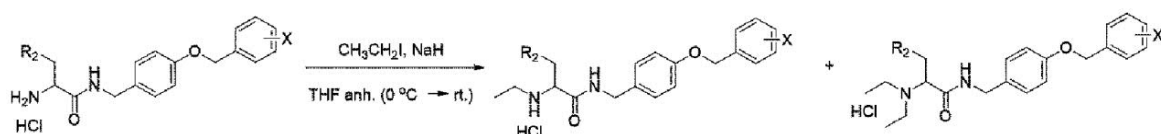
20

【0069】

合成例6：アミンのエチル化とジエチル化のための一般的な方法

[反応式12]

【数 1 2】



30

【0070】

前記合成例4で得られた化合物(1.0当量)とヨードエタン(0.9当量)をテトラヒドロフラン溶媒に溶かし、水素化ナトリウム(1.0当量)を0で非常に徐々に落とした。反応物を室温で24時間反応させた。反応完了後、ジメチルクロリド溶媒で希釈し、蒸留水で洗浄した後、有機層は硫酸ナトリウムで水分を乾燥させて真空濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィにより分離および精製した。精製された結果物をジメチルクロリド溶媒に溶かした後、4.0M塩酸(6.0~10.0当量)を入れながら室温で攪拌した後に真空濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィにより分離および精製した。

40

【実施例】

【0071】

以下、所望の実施例を挙げて本発明についてより詳しく説明する。但し、これらの実施例は本発明をより具体的に説明するためのものであって、本発明の範囲がこれらによって制限されないことは当業界で通常の知識を有する者にとって明らかなことである。

【0072】

製造例

50

(R)/(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸(化合物3)

前記反応式6を用い、化合物1(3.00g、29.1mmol)、Boc anhydride(10.00mL、43.6mmol)、NaHCO₃(3.67g、43.6mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物3を合成した(5.89g、100%)：R_f=0.50(DCM 19: Methanol 1 and few drops of acetic acid)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 12.40(C(O)OH)、7.02(d、J=7.9Hz、NH)、3.74-3.82(m、NHCHCH₂)、1.50-1.73(m、CH₂CH₃)、1.38(s、Boc)、0.87(t、J=7.4Hz、CH₂CH₃)。

【0073】

10

(R)/(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン酸(化合物4)

前記反応式6を用い、化合物2(3.00g、25.6mmol)、Boc anhydride(8.82mL、38.4mmol)、NaHCO₃(3.24g、38.4mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物4を合成した(5.07g、91%)：R_f=0.50(DCM 19: Methanol 1 and few drops of acetic acid)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 12.38(C(O)OH)、7.03(d、J=8.0Hz、NH)、3.81-3.89(m、NHCHCH₂)、1.47-1.64(m、CH₂CH₃)、1.38(s、Boc)、0.85(t、J=7.4Hz、CH₂CH₃)。

【0074】

20

(R)/(S)-tert-ブチル(1-((4-ヒドロキシベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート(化合物5)

前記反応式7を用い、化合物3(1.05g、5.2mmol)、NMM(0.85mL、7.8mmol)、IBCF(0.85mL、6.6mmol)、4-ヒドロキシベンジルアミン(0.76g、6.2mmol)を反応させて薄いピンク色の粉末状の化合物5を合成した(1.27g、80%)：R_f=0.35(EtOAc 1:n-hexane 1)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 9.27(s、Ar-OH)、8.15(t、J=5.7Hz、C(O)NH)、7.03(d、J=8.1Hz、ArH)、6.67(d、J=8.0Hz、ArH)、6.78(d、J=8.0Hz、Boc-NH)、4.08-4.22(m、NHCH₂)、3.79-3.87(m、NHCHCH₂)、1.45-1.67(m、CH₂CH₃)、1.38(s、Boc)、0.82(t、J=7.3Hz、CH₂CH₃)。

【0075】

30

(R)/(S)-tert-ブチル(1-((4-ヒドロキシベンジル)アミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)カルバメート(化合物6)

前記反応式7を用い、化合物4(4.50g、20.7mmol)、NMM(3.41mL、31.1mmol)、IBCF(3.41mL、26.3mmol)、4-ヒドロキシベンジルアミン(3.06g、24.9mmol)を反応させて薄いピンク色の粉末状の化合物6を合成した(4.09g、61%)：R_f=0.45(EtOAc 1:n-hexane 1)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 9.27(s、Ar-OH)、8.15(t、J=5.7Hz、Boc-NH)、7.03(d、J=8.1Hz、ArH)、6.67(d、J=8.0Hz、ArH)、6.78(d、J=8.0Hz、C(O)NH)、4.08-4.22(m、NHCH₂)、3.79-3.87(m、NHCHCH₂)、1.45-1.67(m、CH₂CH₃)、1.38(s、Boc)、0.82(t、J=7.3Hz、CH₂CH₃)。

【0076】

40

(R)/(S)-tert-ブチル(1-((4-((2-フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート(化合物7)

前記反応式8を用い、化合物5(0.10g、0.3mmol)、2-フルオロベンジル

50

ブロミド (0.07 g, 0.4 mmol)、 K_2CO_3 (0.18 g, 1.3 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 7 を合成した (0.11 g, 81%) : $R_f = 0.60$ (EtOAc 1 : n-hexane 1) ; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.22 (t, $J = 5.9$ Hz, C(O)NH), 7.50 - 7.57 (m, ArH), 7.38 - 7.45 (m, ArH), 7.15 - 7.28 (m, ArH), 6.93 - 6.98 (m, ArH), 6.78 - 6.83 (m, Boc-NH), 5.11 (s, OCH₂), 4.14 - 4.27 (m, NHCH₂), 3.80 - 3.87 (m, NHCHCH₂), 1.46 - 1.67 (m, CH₂CH₃), 1.38 (s, Boc), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, CH₂CH₃).

【0077】

(R)/(S)-tert-ブチル(1-((4-(3-フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート(化合物8)

前記反応式 8 を用い、化合物 5 (0.20 g, 1.0 mmol)、3-フルオロベンジルブロミド (0.27 g, 1.2 mmol)、 K_2CO_3 (0.55 g, 4.0 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 8 を合成した (0.16 g, 39%) : $R_f = 0.50$ (EtOAc 1 : n-hexane 1) ; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.21 (t, $J = 5.8$ Hz, C(O)NH), 7.39 - 7.47 (m, ArH), 7.23 - 7.29 (m, ArH), 7.11 - 7.20 (m, ArH), 6.91 - 6.97 (m, ArH), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, Boc-NH), 5.11 (s, OCH₂), 4.13 - 4.27 (m, NHCH₂), 3.80 - 3.87 (m, NHCHCH₂), 1.45 - 1.67 (m, CH₂CH₃), 1.37 (s, Boc), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, CH₂CH₃).

【0078】

(R)/(S)-tert-ブチル(1-((4-(4-フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート(化合物9)

前記反応式 8 を用い、化合物 5 (0.20 g, 0.7 mmol)、4-フルオロベンジルブロミド (0.09 g, 0.7 mmol)、 K_2CO_3 (0.36 g, 2.6 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 9 を合成した (0.24 g, 89%) : $R_f = 0.63$ (EtOAc 1 : n-hexane 1) ; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.21 (t, $J = 4.7$ Hz, C(O)NH), 7.44 - 7.53 (m, ArH), 7.13 - 7.26 (m, ArH), 6.90 - 6.97 (m, ArH), 6.80 (d, $J = 7.7$ Hz, Boc-NH), 5.06 (s, OCH₂), 4.13 - 4.28 (m, NHCH₂), 3.79 - 3.89 (m, NHCHCH₂), 1.45 - 1.69 (m, CH₂CH₃), 1.37 (s, Boc), 0.82 (t, $J = 7.0$ Hz, CH₂CH₃).

【0079】

(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-((4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)ブタン-2-イル)カルバメート(化合物10)

前記反応式 8 を用い、化合物 5 (0.10 g, 0.3 mmol)、2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド (0.08 g, 0.4 mmol)、 K_2CO_3 (0.18 g, 1.3 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 10 を合成した (0.13 g, 89%) : $R_f = 0.63$ (EtOAc 1 : n-hexane 1) ; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.22 (t, $J = 5.7$ Hz, C(O)NH), 7.68 - 7.83 (m, ArH), 7.55 - 7.62 (m, ArH), 7.16 - 7.23 (m, ArH), 6.91 - 6.97 (m, ArH), 6.80 (d, $J = 7.9$ Hz, Boc-NH), 5.21 (s, OCH₂), 4.14 - 4.29 (m, NHCH₂), 3.80 - 3.88 (m, NHCHCH₂), 1.47 - 1.69 (m, CH₂CH₃), 1.37 (s, Boc), 0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, CH₂CH₃).

10

20

30

40

50

【0080】

(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)ブタン-2-イル)カルバメート(化合物11)

前記反応式8を用い、化合物5(0.30g、1.0mmol)、3-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミド(0.17mL、1.1mmol)、 K_2CO_3 (0.54g、3.9mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物11を合成した(0.20g、44%)： $R_f = 0.54$ (EtOAc 1:n-hexane 1) 1H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.22(t、 $J = 5.7$ Hz、C(O)NH)、7.57-7.82(m、ArH)、7.11-7.21(m、ArH)、6.90-6.99(m、ArH)、6.80(d、 $J = 8.1$ Hz、Boc-NH)、5.20(s、OCH₂)、4.14-4.28(m、NHCH₂)、3.78-3.88(m、NHCHCH₂)、1.44-1.68(m、CH₂CH₃)、1.37(s、Boc)、0.82(t、 $J = 7.2$ Hz、CH₂CH₃)。

10

【0081】

(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)プロパン-2-イル)カルバメート(化合物12)

前記反応式8を用い、化合物5(0.30g、1.0mmol)、4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミド(0.17mL、1.1mmol)、 K_2CO_3 (0.54g、3.9mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物12を合成した(0.44g、96%)： $R_f = 0.24$ (EtOAc 1:n-hexane 1)； 1H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.21(t、 $J = 5.8$ Hz、C(O)NH)、7.62-7.80(m、ArH)、7.14-7.21(m、ArH)、6.91-6.98(m、ArH)、6.80(d、 $J = 7.9$ Hz、Boc-NH)、5.21(s、OCH₂)、4.13-4.28(m、NHCH₂)、3.80-3.87(m、NHCHCH₂)、1.46-1.67(m、CH₂CH₃)、1.37(s、Boc)、0.82(t、 $J = 7.3$ Hz、CH₂CH₃)。

20

【0082】

(R)/(S)-tert-ブチル(1-(4-(3-クロロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート(化合物13)

前記反応式8を用い、化合物5(0.30g、1.0mmol)、3-クロロベンジルプロミド(0.22g、1.1mmol)、 K_2CO_3 (0.54g、3.9mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物13を合成した(0.38g、89%)： $R_f = 0.54$ (EtOAc 1:n-hexane 1)； 1H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.21(t、 $J = 5.9$ Hz、C(O)NH)、7.48-7.51(m、ArH)、7.35-7.45(m、ArH)、7.15-7.19(m、ArH)、6.91-6.96(m、ArH)、6.80(d、 $J = 8.1$ Hz、Boc-NH)、5.21(s、OCH₂)、4.13-4.27(m、NHCH₂) 3.80-3.88(m、NHCHCH₂)、1.45-1.67(m、CH₂CH₃)、1.37(s、Boc)、0.82(t、 $J = 7.4$ Hz、CH₂CH₃)。

30

40

【0083】

(R)/(S)-tert-ブチル(1-(4-(4-クロロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート(化合物14)

前記反応式8を用い、化合物5(0.20g、0.7mmol)、4-クロロベンジルプロミド(0.09mL、0.7mmol)、 K_2CO_3 (0.36g、2.6mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物を合成した(0.28g、100%)： $R_f = 0.50$ (EtOAc 1:n-hexane 1)； 1H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.21(t、 $J = 5.9$ Hz、C(O)NH)、7.42-7.52(m、ArH)、7.13-7.20(m、ArH)、6.90-6.95(m、ArH)、6.8

50

0 (d、 $J = 8.0$ Hz、Boc-NH)、5.08 (s、OCH₂)、4.13 - 4.27 (m、NHCH₂)、3.79 - 3.87 (m、NHCHCH₂) 1.45 - 1.68 (m、CH₂CH₃)、1.37 (s、Boc)、0.82 (t、 $J = 7.3$ Hz、CH₂CH₃)。

【0084】

(R)/(S)-tert-ブチル(1-(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソペンタン-2-イル)カルバメート(化合物15)

前記反応式8を用い、化合物6(0.50g、1.6mmol)、3-フルオロベンジルプロミド(0.31g、1.6mmol)、K₂CO₃(0.86g、6.2mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物を合成した(0.62g、92%)：R_f = 0.33 (EtOAc 1:n-hexane 3)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.20 (t、 $J = 5.8$ Hz、C(O)NH)、7.39 - 7.46 (m、ArH)、7.23 - 7.29 (m、ArH)、7.11 - 7.18 (m、ArH)、6.91 - 6.96 (m、ArH)、6.82 (d、 $J = 8.0$ Hz、Boc-NH)、5.11 (s、OCH₂)、4.13 - 4.25 (m、NHCH₂)、3.86 - 3.94 (m、NHCHCH₂)、1.41 - 1.60 (m、CH₂CH₂CH₃)、1.37 (s、Boc)、1.20 - 1.32 (m、CH₂CH₂CH₃)、0.84 (t、 $J = 7.3$ Hz、CH₂CH₂CH₃)。

10

【0085】

(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメート(化合物16)

前記反応式8を用い、化合物6(0.50g、1.6mmol)、4-(トリフルオロメチル)ベンジルプロミド(0.39g、1.6mmol)、K₂CO₃(0.86g、6.2mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物を合成した(0.70g、94%)：R_f = 0.37 (EtOAc 1:n-hexane 3)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.20 (t、 $J = 5.9$ Hz、C(O)NH)、7.63 - 7.78 (m、ArH)、7.13 - 7.19 (m、ArH)、6.92 - 6.97 (m、ArH)、6.82 (d、 $J = 8.2$ Hz、Boc-NH)、5.21 (s、OCH₂)、4.13 - 4.25 (m、NHCH₂)、3.86 - 3.94 (m、NHCHCH₂)、1.41 - 1.60 (m、CH₂CH₂CH₃)、1.37 (s、Boc)、1.18 - 1.32 (m、CH₂CH₂CH₃)、0.84 (t、 $J = 7.3$ Hz、CH₂CH₂CH₃)。

20

30

【0086】

(R)/(S)-1-(4-(2-(フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-アミニウムクロリド(化合物17)

前記反応式9を用い、化合物7(0.09g、0.22mmol)、4.0M HCl in dioxane(0.38mL、10.8mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物17を合成した(0.02g、22%)：R_f = 0.00 (EtOAc 9:Acetone 1)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.85 (t、 $J = 5.3$ Hz、C(O)NH)、8.06 (broad、NH₃⁺Cl⁻)、7.38 - 7.57 (m、ArH)、7.20 - 7.29 (m、ArH)、6.97 - 7.02 (m、ArH)、5.13 (s、OCH₂)、4.22 - 4.34 (m、NHCH₂)、3.66 - 3.72 (m、NH₃CHCH₂)、1.70 - 1.80 (m、CH₂CH₃)、0.87 (t、 $J = 7.5$ Hz、CH₂CH₃)。

40

【0087】

(R)/(S)-1-(4-(3-(フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-アミニウムクロリド(化合物18)

前記反応式9を用い、化合物8(0.14g、0.36mmol)、4.0M HCl in dioxane(0.63mL、18.0mmol)を反応させて白色の粉末状の化

50

合物18を合成した(0.10g、88%)：R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.85 (t, J = 5.3 Hz, C(O)NH)、8.06 (broad, NH₃⁺Cl⁻)、7.38 - 7.57 (m, ArH)、7.20 - 7.29 (m, ArH)、6.97 - 7.02 (m, ArH)、5.13 (s, OCH₂)、4.22 - 4.34 (m, NHCH₂)、3.66 - 3.72 (m, NH₃CHCH₂)、1.70 - 1.80 (m, CH₂CH₃)、0.87 (t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃)。

【0088】

(R)/(S)-1-((4-((4-(フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-アミニウムクロリド(化合物19))

前記反応式9を用い、化合物9(0.14g、0.36mmol)、4.0M HCl in dioxane(0.63mL、18.0mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物19を合成した(0.10g、88%)：R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.86 (t, J = 5.7 Hz, C(O)NH)、8.07 (broad, NH₃⁺Cl⁻)、7.63 - 7.82 (m, ArH)、7.20 - 7.24 (m, ArH)、6.97 - 7.03 (m, ArH)、5.13 (s, OCH₂)、4.21 - 4.34 (m, NHCH₂)、3.66 - 3.72 (m, NH₃CHCH₂)、1.70 - 1.82 (m, CH₂CH₃)、0.86 (t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃)。

【0089】

(R)/(S)-1-オキソ-1-((4-((2-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)ブタン-2-アミニウムクロリド(化合物20)

前記反応式9を用い、化合物10(0.10g、0.21mmol)、4.0M HCl in dioxane(0.37mL、10.7mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物20を合成した(0.09g、99%)：R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.88 (t, J = 5.6 Hz, C(O)NH)、8.15 (broad, NH₃⁺Cl⁻)、7.69 - 7.83 (m, ArH)、7.56 - 7.62 (m, ArH)、7.22 - 7.27 (m, ArH)、6.96 - 7.02 (m, ArH)、5.22 (s, OCH₂)、4.22 - 4.34 (m, NHCH₂)、3.68 - 3.74 (m, NH₃CHCH₂)、1.72 - 1.81 (m, CH₂CH₃)、0.87 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃)。

【0090】

(R)/(S)-1-オキソ-1-((4-((3-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)ブタン-2-アミニウムクロリド(化合物21)

前記反応式9を用い、化合物11(0.09g、0.19mmol)、4.0M HCl in dioxane(0.33mL、9.7mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物21を合成した(0.07g、93%)：R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.86 (t, J = 5.7 Hz, C(O)NH)、8.09 (broad, NH₃⁺Cl⁻)、7.61 - 7.82 (m, ArH)、7.20 - 7.25 (m, ArH)、6.98 - 7.03 (m, ArH)、5.21 (s, OCH₂)、4.22 - 4.34 (m, NHCH₂)、3.67 - 3.72 (m, NH₃CHCH₂)、1.70 - 1.80 (m, CH₂CH₃)、0.86 (t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃)。

【0091】

(R)/(S)-1-オキソ-1-((4-((4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)ブタン-2-アミニウムクロリド(化合物22)

前記反応式9を用い、化合物12(0.40g、0.86mmol)、4.0M HCl in dioxane(1.49mL、42.8mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物22を合成した(0.33g、97%)；R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.89 (t, J = 5

10

20

30

40

50

. 7 Hz、C(O)NH)、8.09 (broad、NH₃⁺Cl⁻)、7.61 - 7.82 (m、ArH)、7.20 - 7.25 (m、ArH)、6.98 - 7.03 (m、ArH)、5.21 (s、OCH₂)、4.22 - 4.34 (m、NHCH₂)、3.67 - 3.72 (m、NH₃CHCH₂)、1.70 - 1.80 (m、CH₂CH₃)、0.86 (t、J = 7.5 Hz、CH₂CH₃)。

【0092】

(R)/(S)-1-(4-(3-(クロロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-アミニウムクロリド(化合物23)

前記反応式9を用い、化合物13(0.30g、0.7mmol)、4.0M HCl in dioxane(1.20mL、34.7mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物23を合成した(0.25g、97%)：R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.91 (t、J = 5.7 Hz、C(O)NH)、8.20 (broad、NH₃⁺Cl⁻)、7.48 - 7.51 (m、ArH)、7.36 - 7.45 (m、ArH)、7.19 - 7.24 (m、ArH)、6.95 - 7.00 (m、ArH)、5.12 (s、OCH₂)、4.21 - 4.33 (m、NHCH₂)、3.69 - 3.74 (m、NH₃CHCH₂)、1.71 - 1.81 (m、CH₂CH₃)、0.86 (t、J = 7.5 Hz、CH₂CH₃)。

10

【0093】

(R)/(S)-1-(4-(4-(クロロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-アミニウムクロリド(化合物24)

前記反応式9を用い、化合物14(0.10g、0.2mmol)、4.0M HCl in dioxane(0.40mL、11.5mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物24を合成した(0.08g、98%)：R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.86 (t、J = 5.8 Hz、C(O)NH)、8.15 (broad、NH₃⁺Cl⁻)、7.44 - 7.46 (m、ArH)、7.19 - 7.24 (m、ArH)、6.95 - 7.00 (m、ArH)、5.10 (s、OCH₂)、4.21 - 4.33 (m、NHCH₂)、3.67 - 3.73 (m、NH₃CHCH₂)、1.70 - 1.80 (m、CH₂CH₃)、0.86 (t、J = 7.5 Hz、CH₂CH₃)。

20

【0094】

(R)/(S)-1-(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソペンタン-2-アミニウムクロリド(化合物25)

前記反応式9を用い、化合物15(0.55g、1.3mmol)、4.0M HCl in dioxane(2.22mL、64.0mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物25を合成した(0.43g、92%)：R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.90 (t、J = 5.7 Hz、C(O)NH)、8.16 (broad、NH₃⁺Cl⁻)、7.40 - 7.47 (m、ArH)、7.11 - 7.30 (m、ArH)、6.96 - 7.01 (m、ArH)、5.13 (s、OCH₂)、4.24 - 4.30 (m、NHCH₂)、3.71 - 3.77 (m、NH₃CHCH₂)、1.65 - 1.73 (m、CH₂CH₂CH₃)、1.23 - 1.35 (m、CH₂CH₂CH₃)、0.86 (t、J = 7.3 Hz、CH₂CH₂CH₃)。

30

40

【0095】

(R)/(S)-1-(4-(4-(トリフルオロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソペンタン-2-アミニウムクロリド(化合物26)

前記反応式8を用い、化合物16(0.65g、1.4mmol)、4.0M HCl in dioxane(2.34mL、67.5mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物26を合成した(0.39g、70%)：R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.89 (t、J = 5.7 Hz、C(O)NH)、8.15 (broad、NH₃⁺Cl⁻)、7.63 - 7.7

50

9 (m, ArH)、7.20 - 7.25 (m, ArH)、6.96 - 7.02 (m, ArH)、5.23 (s, OCH₂)、4.25 - 4.29 (m, NHCH₂)、3.71 - 3.77 (m, NH₃CHCH₂)、1.65 - 1.72 (m, CH₂CH₂CH₃)、1.23 - 1.35 (m, CH₂CH₂CH₃)、0.86 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃)。

【0096】

(R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(4-(4-トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)ブタンアミド(化合物27)

前記反応式10を用い、前記化合物12(0.40g、0.86mmol)、NaH(10当量)、CH₃I(10当量)を反応させてメチル化化合物を得た後、4.0M HCl in dioxane(1.49mL、42.8mmol)を用いてBoc基を除去して化合物27を合成した(0.30g)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.89(t, J = 5.7 Hz, C(O)NH)、8.09(broad, NH₃⁺Cl⁻)、7.61 - 7.82(m, ArH)、7.20 - 7.25(m, ArH)、6.98 - 7.03(m, ArH)、5.18(s, OCH₂)、4.22 - 4.34(m, NHCH₂)、3.67 - 3.72(m, NHCHCH₂)、2.39(s, NHCH₃)、1.70 - 1.80(m, CH₂CH₃)、0.86(t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃)。

【0097】

(R)/(S)-N-(4-(3-クロロベンジル)オキシ)ベンジル)-2-(メチルアミノ)ブタンアミド(化合物28)

前記反応式10を用い、化合物13(1当量)、NaH(10当量)、CH₃I(10当量)を反応させてメチル化化合物を得た後、4.0M HCl in dioxane(6当量)を用いてBoc基を除去して化合物28を合成した；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.92(t, J = 5.7 Hz, C(O)NH)、8.19(broad, NH₃⁺Cl⁻)、7.40 - 7.49(m, ArH)、7.11 - 7.32(m, ArH)、6.96 - 7.03(m, ArH)、5.14(s, OCH₂)、4.24 - 4.31(m, NHCH₂)、3.72 - 3.77(m, NHCHCH₂)、2.38(s, NHCH₃)、1.68 - 1.79(m, CH₂CH₃)、0.87(t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃)。

【0098】

(R)/(S)-N-(4-(4-クロロベンジル)オキシ)ベンジル)-2-(メチルアミノ)ブタンアミド(化合物29)

前記反応式10を用い、化合物14(1当量)、NaH(10当量)、CH₃I(10当量)を反応させてメチル化化合物を得た後、4.0M HCl in dioxane(6当量)を用いてBoc基を除去して化合物29を合成した；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.88(t, J = 5.7 Hz, C(O)NH)、8.07(broad, NH₃⁺Cl⁻)、7.62 - 7.81(m, ArH)、7.21 - 7.26(m, ArH)、6.97 - 7.04(m, ArH)、5.13(s, OCH₂)、4.22 - 4.31(m, NHCH₂)、3.71 - 3.77(m, NHCHCH₂)、2.40(s, NHCH₃)、1.69 - 1.79(m, CH₂CH₃)、0.88(t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃)。

【0099】

(R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(4-(4-トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)ペンタンアミド(化合物30)

前記反応式10を用い、化合物12(0.40g、0.86mmol)、NaH(10当量)、CH₃I(10当量)を反応させてメチル化化合物を得た後、4.0M HCl in dioxane(1.49mL、42.8mmol)を用いてBoc基を除去して化合物27を合成した(0.30g)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) 8.89(t, J = 5.7 Hz, C(O)NH)、8.09(broad, NH₃⁺Cl⁻)

10

20

30

40

50

)、7.61 - 7.82 (m, ArH)、7.20 - 7.25 (m, ArH)、6.98 - 7.03 (m, ArH)、5.15 (s, OCH₂)、4.22 - 4.34 (m, NHCH₂)、3.67 - 3.72 (m, NHCHCH₂)、2.39 (s, NHCH₃)、1.63 - 1.72 (m, CH₂CH₂CH₃)、1.22 - 1.35 (m, CH₂CH₂CH₃)、0.87 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃)。

【0100】

(R)/(S)-2-(メチルアミノ)-N-(4-(4-トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)ペンタンアミド(化合物31)

前記反応式11を用い、化合物26(0.31g、0.7mmol)、トリエチルアミン(0.10mL、0.7mmol)、ホルムアルデヒド(0.15mL)、パラジウム触媒(0.15g)を反応させて白色の粉末状の化合物31を合成した；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz)8.22(t, J = 5.39 Hz, C(O)NH)、7.63 - 7.79(m, ArH)、7.17 - 7.22(m, ArH)、6.94 - 6.99(m, ArH)、5.21(s, OCH₂)、4.19 - 4.24(m, NHCH₂)、2.70 - 2.76(NCH)、2.18(s, N(CH₃)₂)、1.65 - 1.73(m, CH₂CH₂CH₃)、1.20 - 1.35(m, CH₂CH₂CH₃)、0.86(t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃)。

【0101】

(R)/(S)-tert-ブチル-2-(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(化合物34)

前記反応式11を用い、化合物33(2.00g、9.3mmol)、3-フルオロベンジルブロミド(2.63g、11.2mmol)、K₂CO₃(5.14g、37.2mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物34を合成した(3.91g、98%)：R_f = 0.27(EtOAc 1:n-hexane 5)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz)8.27(t, J = 5.8 Hz, C(O)NH)、7.35 - 7.50(m, ArH)、7.20 - 7.30(m, ArH)、7.10 - 7.20(m, ArH)、6.93(d, J = 7.8 Hz, Boc-NH)、5.12(s, OCH₂)、4.00 - 4.30(m, NCH, NHCH₂)、3.02 - 3.45(NCHCH₂CH₂CH₂)、1.70 - 2.15(m, NCHCH₂CH₂CH₂)、1.30(s, Boc)。

【0102】

(R)/(S)-tert-ブチル-2-(4-(4-フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(化合物35)

前記反応式11を用い、化合物33、4-フルオロベンジルブロミド、K₂CO₃を反応させて白色の粉末状の化合物35を合成した；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz)8.27(t, J = 5.8 Hz, C(O)NH)、7.35 - 7.45(m, ArH)、7.15 - 7.25(m, ArH)、7.05 - 7.10(m, ArH)、6.85 - 6.95(m, ArH)、5.01(s, OCH₂)、4.20 - 4.60(m, NCH, NHCH₂)、2.10 - 2.50(NCHCH₂CH₂CH₂)、1.80 - 2.00(m, NCHCH₂CH₂CH₂)、1.25(s, Boc)。

【0103】

(R)/(S)-tert-ブチル-2-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(化合物36)

前記反応式11を用い、化合物33、4-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド、K₂CO₃を反応させて白色の粉末状の化合物36を合成した；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz)8.25(t, J = 5.7 Hz, C(O)NH)、7.70 - 7.60(m, ArH)、7.60 - 7.50(m, ArH)、7.15 - 7.25(m, ArH)、6.85 - 6.95(m, ArH)、5.11(s, OCH₂)、4.20 - 4.60(m, NCH, NHCH₂)、2.10 - 2.40(NCHCH₂CH₂CH₂)、

10

20

30

40

50

1.80 - 1.95 (m, NCHCH₂CH₂CH₂), 1.25 (s, Boc)。

【0104】

(R)/(S) - tert - ブチル - 2 - ((4 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 37)

前記反応式 11 を用い、化合物 33、4 - クロロベンジルプロミド、K₂CO₃ を反応させて白色の粉末状の化合物 37 を合成した；¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 8.28 (t, J = 5.9 Hz, C(O)NH)、7.70 - 7.60 (m, ArH)、7.60 - 7.50 (m, ArH)、7.15 - 7.25 (m, ArH)、6.85 - 6.95 (m, ArH)、5.11 (s, OCH₂)、4.20 - 4.60 (m, NCHH、NHCH₂)、2.10 - 2.40 (NCHCH₂CH₂CH₂)、1.80 - 1.95 (m, NCHCH₂CH₂CH₂)、1.27 (s, Boc)。

10

【0105】

(R)/(S) - N - (4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドヒドロクロリド (化合物 38)

前記反応式 9 を用い、化合物 34 (1.00 g、2.3 mmol)、4.0 M HCl in dioxane (7.32 mL、233.0 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 38 を合成した (0.77 g、100%)；R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1)；¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 8.99 (t, J = 5.5 Hz, C(O)NH)、8.55 (broad, NH₂⁺Cl⁻)、7.39 - 7.47 (m, ArH)、7.23 - 7.30 (m, ArH)、7.18 - 7.23 (m, ArH)、7.10 - 7.18 (m, ArH)、6.92 - 7.01 (m, ArH)、5.13 (s, OCH₂)、4.23 - 4.30 (m, NHCH₂)、4.11 - 4.19 (m, NHCH)、3.14 - 3.27 (m, NHCHCH₂CH₂CH₂)、2.24 - 2.34 (m, NHCHCH₂CHH'CH₂)、1.77 - 1.93 (m, NHCHCH₂CHH'CH₂)。

20

【0106】

(R)/(S) - N - (4 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドヒドロクロリド (化合物 39)

前記反応式 9 を用い、化合物 35 (1.00 g、2.3 mmol)、4.0 M HCl in dioxane (4.05 mL、117.0 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 39 を合成した (0.84 g、99%)；R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1)；¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 9.04 (t, J = 5.7 Hz, C(O)NH)、8.55 (broad, NH₂⁺Cl⁻)、7.46 - 7.53 (m, ArH)、7.18 - 7.26 (m, ArH)、6.95 - 7.01 (m, ArH)、5.08 (s, OCH₂)、4.25 - 4.31 (m, NHCH₂)、4.12 - 4.21 (m, NHCH)、3.13 - 3.29 (m, NHCHCH₂CHHCH₂)、2.25 - 2.35 (m, NHCHCH₂CHHCH₂)、1.77 - 1.94 (m, NHCHCH₂CHHCH₂)。

30

【0107】

(R)/(S) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドヒドロクロリド (化合物 40)

前記反応式 9 を用い、化合物 36 (1.00 g、2.09 mmol)、4.0 M HCl in dioxane (3.63 mL、104.0 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 40 を合成した (0.85 g、98%)；R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1)；¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 8.98 (t, J = 5.8 Hz, C(O)NH)、8.56 (broad, NH₂⁺Cl⁻)、7.63 - 7.79 (m, ArH)、7.19 - 7.25 (m, ArH)、6.97 - 7.03 (m, ArH)、5.23 (s, OCH₂)、4.26 - 4.30 (m, NHCH₂)、4.12 - 4.18 (m, NHCH)、3.13 - 3.27 (m, NHCHCH₂CH₂CH₂)、2.23 - 2.35 (m, NHCHCH₂CHH'CH₂)、1.77 - 1.93 (m

40

50

、NHCHCH₂CHH'CH₂)。

【0108】

(R)/(S)-N-(4-(4-クロロベンジル)オキシ)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミドヒドロクロリド(化合物41)

前記反応式9を用い、化合物37(1.00g、2.09mmol)、4.0M HCl in dioxane(3.63mL、104.0mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物41を合成した(0.85g、98%)：R_f=0.00(EtOAc 9:Acetone 1)；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz)8.97(t、J=5.4Hz、C(O)NH)、8.57(broad、NH₂⁺Cl⁻)、7.40-7.48(m、ArH)、7.20-7.29(m、ArH)、7.18-7.23(m、ArH)、7.08-7.18(m、ArH)、6.95-7.05(m、ArH)、5.11(s、OCH₂)、4.20-4.31(m、NHCH₂)、4.09-4.19m、NHCH)、3.14-3.27(m、NHCHCH₂CH₂CH₂)、2.25-2.36(m、NHCHCH₂CHH'CH₂)、1.70-1.83(m、NHCHCH₂CHH'CH₂)。

10

【0109】

(R)/(S)-1-メチル-N-(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物42)

前記反応式11を用い、化合物38(0.31g、0.7mmol)、ホルムアルデヒド(0.15mL)、パラジウム触媒(0.15g)を反応させて白色の粉末状の化合物42を合成した；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz)7.57(t、J=5.2Hz、C(O)NH)、7.36-7.43(m、ArH)、7.17-7.28(m、ArH)、7.01-7.08(m、ArH)、6.95-7.00(m、ArH)、5.05(s、OCH₂)、4.33-4.37(m、NHCH₂)、3.10-3.17(m、NCHCHHCH₂CH₂)、2.85-2.91(m、NCHCHHCH₂CH₂)、2.34(s、NCH₃)、2.17-2.32(m、NCHCH₂CH₂CH₂)、1.-1.92(m、NCHCH₂CH₂CH₂)、1.67-1.82(m、NCHCH₂CH₂CH₂)。

20

【0110】

(R)/(S)-1-メチル-N-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物43)

前記反応式11を用い、化合物40(0.31g、0.7mmol)、トリエチルアミン(0.10mL、0.7mmol)、ホルムアルデヒド(0.15mL)、パラジウム触媒(0.15g)を反応させて白色の粉末状の化合物43を合成した；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz)7.62-7.67(m、ArH)、7.52-7.62(t、J=5.4Hz、C(O)NH、m、ArH)、7.18-7.23(m、ArH)、6.90-6.96(m、ArH)、5.12(s、OCH₂)、4.33-4.45(m、NHCH₂)、3.00-3.10(m、NCHCH₂CH₂CH₂)、2.90-2.98(m、NCHCHHCH₂CH₂)、2.37(s、NCH₃)、2.30-2.40(m、NCHCH₂CH₂CH₂)、2.18-2.30(m、NCHCHHCH₂CH₂)。

40

【0111】

(R)/(S)-1-メチル-N-(4-(4-クロロベンジル)オキシ)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物44)

前記反応式11を用い、化合物41(0.31g、0.7mmol)、ホルムアルデヒド(0.15mL)、パラジウム触媒(0.15g)を反応させて白色の粉末状の化合物44を合成した；¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz)7.75(t、J=5.4Hz、C(O)NH)、7.60-7.67(m、ArH)、7.52-7.62(m、ArH)、7.18-7.23(m、ArH)、6.90-7.00(m、ArH)、5.11(s、OCH₂)、4.34-4.45(m、NHCH₂)、3.00-3.0

50

9 (m, NCHCH₂CH₂CH₂), 2.90 - 2.99 (m, NCHCHHCH₂CH₂), 2.35 (s, NCH₃), 2.28 - 2.40 (m, NCHCH₂CH₂CH₂), 2.18 - 2.30 (m, NCHCHHCH₂CH₂).

【0112】

(R)/(S) - tert - ブチル - 3 - ((4 ((3 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 4 6)

前記反応式 7 を用い、化合物 4 5 (1.00 g、4.6 mmol)、NMM (0.77 mL、7.0 mmol)、IBCF (0.76 mL、5.8 mmol)、4 - [(3 - フルオロフェニル) メトキシ] - ベンゼンメタンアミン - ヒドロクロリド (1.47 g、5.5 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 4 6 を合成した (1.97 g、99%) : R_f = 0.30 (EtOAC 1 : n - hexane 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 7.57 (t、J = 5.2 Hz、C(O)NH)、7.32 - 7.39 (m、ArH)、7.11 - 7.24 (m、ArH)、6.89 - 6.94 (m、ArH)、5.07 (s、OCH₂)、4.33 - 4.37 (m、NHCH₂)、3.21 - 3.68 (m、NCH₂CHCH₂CH₂)、2.85 - 2.98 (m、NCH₂CHCH₂CH₂)、2.00 - 2.12 (m、NCH₂CHCH₂CH₂)、1.45 (s、Boc)。

10

【0113】

(R)/(S) - tert - ブチル - 3 - ((4 ((4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 4 7)

前記反応式 7 を用い、化合物 4 5 (1.00 g、4.6 mmol)、NMM (0.77 mL、7.0 mmol)、IBCF (0.76 mL、5.8 mmol)、4 - [(4 - (トリフルオロメチル) フェニル) メトキシ] - ベンゼンメタンアミン - ヒドロクロリド (1.75 g、5.5 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 4 7 を合成した (2.20 g、99%) : R_f = 0.33 (EtOAC 1 : n - hexane 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 7.78 (t、J = 5.3 Hz、C(O)NH)、7.63 - 7.67 (m、ArH)、7.52 - 7.57 (m、ArH)、7.18 - 7.23 (m、ArH)、6.90 - 6.95 (m、ArH)、5.12 (s、OCH₂)、4.37 - 4.42 (m、NHCH₂)、3.53 - 3.67 (m、NCH₂CHCH₂CH₂)、3.47 - 3.53 (m、NCH₂CHCH₂CH₂)、2.78 - 2.89 (m、NCH₂CHCH₂CH₂)、2.06 - 2.13 (m、NCH₂CHCH₂CH₂)、1.45 (s、Boc)。

20

30

【0114】

(R)/(S) - tert - ブチル - 3 - ((4 ((4 - クロロベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (化合物 4 8)

前記反応式 7 を用い、化合物 4 5 (1.00 g、4.6 mmol)、NMM (0.77 mL、7.0 mmol)、IBCF (0.76 mL、5.8 mmol)、4 - [(4 - (トリフルオロメチル) フェニル) メトキシ] - ベンゼンメタンアミン - ヒドロクロリド (1.75 g、5.5 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 4 8 を合成した (2.20 g、99%) : R_f = 0.33 (EtOAC 1 : n - hexane 1) ; ¹H NMR (DMSO - d₆、400 MHz) 7.80 (t、J = 5.4 Hz、C(O)NH)、7.63 - 7.67 (m、ArH)、7.52 - 7.57 (m、ArH)、7.18 - 7.23 (m、ArH)、6.90 - 6.95 (m、ArH)、5.12 (s、OCH₂)、4.37 - 4.42 (m、NHCH₂)、3.53 - 3.67 (m、NCH₂CHCH₂CH₂)、3.47 - 3.53 (m、NCH₂CHCH₂CH₂)、2.78 - 2.89 (m、NCH₂CHCH₂CH₂)、2.06 - 2.13 (m、NCH₂CHCH₂CH₂)、1.45 (s、Boc)。

40

【0115】

(R)/(S) - 2 - ((4 - ((3 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イウムクロリド (化合物 4 9)

50

前記反応式 9 を用い、化合物 46 (1.00 g、2.3 mmol)、4.0 M HCl in dioxane (4.05 mL、116.7 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 49 を合成した (0.84 g、99%) : R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆、400 MHz) 9.13 (broad、NH₂⁺Cl⁻)、8.65 (t、J = 5.6 Hz、C(O)NH)、7.40 - 7.48 (m、ArH)、7.23 - 7.30 (m、ArH)、7.12 - 7.21 (m、ArH)、6.94 - 7.00 (m、ArH)、5.12 (s、OCH₂)、4.15 - 4.27 (m、NHCH₂)、3.04 - 3.32 (m、NHCH₂CHCH₂CH₂)、1.88 - 2.20 (m、NHCH₂CHCH₂CH₂)。

【0116】

(R)/(S)-2-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イウムクロリド(化合物50)

前記反応式 9 を用い、化合物 47 (1.00 g、2.09 mmol)、4.0 M HCl in dioxane (3.63 mL、104.5 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 50 を合成した (0.86 g、99%) : R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆、400 MHz) 9.13 (broad、NH₂⁺Cl⁻)、8.65 (t、J = 5.6 Hz、C(O)NH)、7.60 - 7.71 (m、ArH)、7.20 - 7.27 (m、ArH)、6.95 - 7.01 (m、ArH)、5.20 (s、OCH₂)、4.28 - 4.35 (m、NHCH₂)、3.36 - 3.56 (m、NHCH₂CHCH₂CH₂)、2.27 - 2.39 (m、NHCH₂CHCH₂CH₂)、2.10 - 2.20 (m、NHCH₂CHCH₂CH₂)。

【0117】

(R)/(S)-2-(4-(4-クロロベンジル)オキシ)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イウムクロリド(化合物51)

前記反応式 9 を用い、化合物 48 (1.00 g、2.09 mmol)、4.0 M HCl in dioxane (3.63 mL、104.5 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 51 を合成した (0.86 g、99%) : R_f = 0.00 (EtOAc 9 : Acetone 1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆、400 MHz) 9.12 (broad、NH₂⁺Cl⁻)、8.63 (t、J = 5.6 Hz、C(O)NH)、7.60 - 7.70 (m、ArH)、7.20 - 7.29 (m、ArH)、6.92 - 7.01 (m、ArH)、5.18 (s、OCH₂)、4.27 - 4.35 (m、NHCH₂)、3.38 - 3.56 (m、NHCH₂CHCH₂CH₂)、2.25 - 2.40 (m、NHCH₂CHCH₂CH₂)、2.10 - 2.20 (m、NHCH₂CHCH₂CH₂)。

【0118】

(R)/(S)-1-メチル-N-(4-(3-フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)ピロリジン-3-カルボキサミド(化合物52)

前記反応式 11 を用い、化合物 49 (0.14 g、0.4 mmol)、ホルムアルデヒド (0.03 mL)、パラジウム触媒 (0.07 g) を反応させて白色の粉末状の化合物 52 を合成した ; ¹H NMR (DMSO-d₆、400 MHz) 7.57 (t、J = 5.2 Hz、C(O)NH)、7.36 - 7.43 (m、ArH)、7.16 - 7.28 (m、ArH)、7.01 - 7.08 (m、ArH)、6.94 - 6.99 (m、ArH)、5.11 (s、OCH₂)、4.29 - 4.31 (m、NHCH₂)、2.93 - 3.05 (m、NHCH₂CHCH₂CH₂)、2.78 - 2.85 (m、NHCH₂CHCH₂CH₂)、2.50 - 2.64 (m、NHCH₂CHCH₂CH₂)、2.39 (s、NCH₃)、2.02 - 2.15 (m、m、NHCH₂CHCH₂CH₂)。

【0119】

(R)/(S)-1-メチル-N-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)ピロリジン-3-カルボキサミド(化合物53)

前記反応式 11 を用い、化合物 50 (0.14 g、0.4 mmol)、ホルムアルデヒド (0.03 mL)、パラジウム触媒 (0.07 g) を反応させて白色の粉末状の化合物 5

10

20

30

40

50

3を合成した； ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.62 - 7.69 (m, ArH)、7.52 - 7.57 (m, ArH)、7.17 - 7.23 (m, ArH)、7.02 (t, $J = 5.4$ Hz, C(O)NH)、6.89 - 6.95 (m, ArH)、5.12 (s, OCH₂)、4.30 - 4.45 (m, NHCH₂)、2.75 - 2.95 (m, NCH₂CH₂CHCH₂)、2.27 - 2.50 (m, NCH₂CH₂CHCH₂)、2.35 (s, NCH₃)、1.95 - 2.25 (m, NCH₂CHCH₂CH₂)。

【0120】

(R)/(S)-1-メチル-N-(4-(4-クロロベンジル)オキシ)ベンジル)ピロリジン-3-カルボキサミド(化合物54)

前記反応式11を用い、化合物51(0.14 g, 0.4 mmol)、ホルムアルデヒド(0.03 mL)、パラジウム触媒(0.07 g)を反応させて白色の粉末状の化合物54を合成した； ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.60 - 7.69 (m, ArH)、7.50 - 7.57 (m, ArH)、7.17 - 7.25 (m, ArH)、7.05 (t, $J = 5.4$ Hz, C(O)NH)、6.89 - 6.95 (m, ArH)、5.10 (s, OCH₂)、4.32 - 4.43 (m, NHCH₂)、2.75 - 2.95 (m, NCH₂CH₂CHCH₂)、2.25 - 2.51 (m, NCH₂CH₂CHCH₂)、2.34 (s, NCH₃)、1.94 - 2.27 (m, NCH₂CHCH₂CH₂)。

【0121】

(R)/(S)-tert-ブチル(1-(4-(3,4-クロロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-イル)カルバメート(化合物55)

前記反応式8を用い、化合物5(0.20 g, 0.7 mmol)、3,4-クロロベンジルプロミド(0.09 mL, 0.7 mmol)、K₂CO₃(0.36 g, 2.6 mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物55を合成した(0.28 g, 100%)：R_f = 0.50 (EtOAc 1:n-hexane 1)； ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.21 (t, $J = 5.9$ Hz, C(O)NH)、7.42 - 7.52 (m, ArH)、7.13 - 7.20 (m, ArH)、6.90 - 6.95 (m, ArH)、6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, Boc-NH)、5.08 (s, OCH₂)、4.13 - 4.27 (m, NHCH₂)、3.79 - 3.87 (m, NHCH₂CH₂)、1.45 - 1.68 (m, CH₂CH₃)、1.37 (s, Boc)、0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, CH₂CH₃)。

【0122】

(R)/(S)-tert-ブチル(1-オキソ-1-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)ペンタン-2-イル)カルバメート(化合物56)

前記反応式8を用い、化合物6(1.00 g, 3.2 mmol)、3,4-ジクロロベンジルプロミド(0.57 mL, 3.9 mmol)、K₂CO₃(1.79 g, 13.0 mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物56を合成した(0.75 g, 50%)：R_f = 0.24 (EtOAc 1:n-hexane 2)； ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.22 (t, $J = 5.9$ Hz, C(O)NH)、7.60 - 7.75 (m, ArH)、7.38 - 7.48 (m, ArH)、7.10 - 7.25 (m, ArH)、6.85 - 6.98 (m, ArH)、6.82 (d, $J = 7.8$ Hz, Boc-NH)、5.12 (s, OCH₂)、4.10 - 4.30 (m, NHCH₂)、3.78 - 3.90 (m, NHCH₂CH₂)、1.41 - 1.70 (m, CH₂CH₃)、1.38 (s, Boc)、0.87 (t, $J = 7.8$ Hz, CH₂CH₃)。

【0123】

(R)/(S)-1-(4-(3,4-ジクロロベンジル)オキシ)ベンジル)アミノ)-1-オキソブタン-2-アミニウムクロリド(化合物57)

前記反応式9を用い、化合物55(0.29 g, 0.6 mmol)、4.0 M HCl i

10

20

30

40

50

n dioxane (1.05 mL, 30.1 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 57 を合成した (0.24 g, 95%) : $R_f = 0.30$ (CH₂Cl₂ 9 : MeOH 1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.85 (t, J = 5.6 Hz, C(O)NH), 8.10 (broad, NH₃⁺Cl⁻), 7.63 - 7.75 (m, ArH), 7.40 - 7.50 (m, ArH), 7.18 - 7.30 (m, ArH), 6.93 - 7.03 (m, ArH), 5.13 (s, OCH₂), 4.20 - 4.38 (m, NHCH₂), 3.65 - 3.78 (m, NH₃CHCH₂), 1.70 - 1.80 (m, CH₂CH₃), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃).

【0124】

(R)/(S) - 1 - ((4 - ((3, 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) アミノ) - 1 - オキサペンタン - 2 - アミニウムクロリド (化合物 58)

10

前記反応式 9 を用い、化合物 56 (0.65 g, 1.4 mmol), 4.0 M HCl in n dioxane (2.34 mL, 67.5 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 58 を合成した (0.39 g, 70%) : $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : Acetone 1) ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.99 (t, J = 7.3 Hz, C(O)NH), 8.26 (broad, NH₃⁺Cl⁻), 7.60 - 7.78 (m, ArH), 7.38 - 7.48 (m, ArH), 7.10 - 7.40 (m, ArH), 6.90 - 7.10 (m, ArH), 5.12 (s, OCH₂), 4.18 - 4.38 (m, NHCH₂), 3.70 - 3.83 (m, NH₃CHCH₂), 1.60 - 1.80 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.20 - 1.40 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 9.6 Hz, CH₂CH₂CH₃).

20

【0125】

(R)/(S) - 2 - (ジメチルアミノ) - N - (4 - ((4 - トリフルオロメチル) ベンジル) オキシ) ベンジル) ブタンアミド (化合物 59)

前記反応式 11 を用い、化合物 22 (0.10 g, 0.2 mmol), トリエチルアミン (0.20 mL, 1.4 mmol), ホルムアルデヒド (0.03 mL), パラジウム触媒 (0.10 g) を反応させて白色の粉末状の化合物 59 を合成した ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.23 (t, J = 5.9 Hz, C(O)NH), 7.73 - 7.79 (m, ArH), 7.62 - 7.70 (m, ArH), 7.16 - 7.23 (m, ArH), 6.93 - 6.99 (m, ArH), 5.21 (s, OCH₂), 4.17 - 4.24 (m, NHCH₂), 2.70 - 2.76 (NCH), 2.18 (s, N(CH₃)₂), 1.48 - 1.63 (m, CH₂CH₃), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃).

30

【0126】

(R)/(S) - N - (4 - ((3, 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (ジメチルアミノ) ブタンアミド (化合物 60)

前記反応式 11 を用い、化合物 57 (0.20 g, 0.5 mmol), トリエチルアミン (0.40 mL, 2.9 mmol), ホルムアルデヒド (0.11 mL), パラジウム触媒 (0.04 g) を反応させて白色の粉末状の化合物 60 を合成した ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.23 (t, J = 5.8 Hz, C(O)NH), 7.63 - 7.72 (m, ArH), 7.30 - 7.47 (m, ArH), 7.15 - 7.22 (m, ArH), 6.93 - 6.99 (m, ArH), 5.11 (s, OCH₂), 4.10 - 4.30 (m, NHCH₂), 2.80 - 2.90 (NCH), 2.19 (s, N(CH₃)₂), 1.40 - 1.63 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.25 - 1.30 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃).

40

【0127】

(R)/(S) - N - (4 - ((3, 4 - ジクロロベンジル) オキシ) ベンジル) - 2 - (ジメチルアミノ) ブタンアミド (化合物 61)

前記反応式 11 を用い、化合物 58 (0.31 g, 0.7 mmol), トリエチルアミン (0.10 mL, 0.7 mmol), ホルムアルデヒド (0.15 mL), パラジウム触

50

媒 (0.15 g) を反応させて白色の粉末状の化合物 61 を合成した; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.23 (t, $J = 5.7$ Hz, C(O)NH), 7.60 - 7.72 (m, ArH), 7.30 - 7.49 (m, ArH), 7.10 - 7.25 (m, ArH), 6.92 - 7.00 (m, ArH), 5.15 (s, OCH₂), 4.10 - 4.30 (m, NHCH₂), 2.79 - 2.89 (NCH), 2.18 (s, N(CH₃)₂), 1.40 - 1.60 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.23 - 1.31 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

【0128】

(R)/(S)-2-(エチルアミノ)-N-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)ブタンアミド(化合物62)

前記反応式 12 を用い、化合物 22 (0.10 g, 0.3 mmol)、トリエチルアミン (0.21 mL, 1.5 mmol)、ヨードエタン (0.10 mL) を反応させて白色の粉末状の化合物 62 を合成した; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.61 - 7.67 (m, ArH), 7.51 - 7.60 (m, ArH), 7.17 - 7.25 (m, ArH), 6.89 - 6.95 (m, ArH), 5.12 (s, OCH₂), 4.34 - 4.45 (m, NHCH₂), 3.03 - 3.09 (NCH), 2.52 - 2.67 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.75 - 1.87 (m, CHHCH₃), 1.55 - 1.68 (m, CHHCH₃, CH₂CH₂CH₃), 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, CH₂CH₃), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

【0129】

(R)/(S)-N-(4-(3,4-ジクロロベンジル)オキシ)ベンジル-2-(エチルアミノ)ブタンアミド(化合物63)

前記反応式 12 を用い、化合物 57 (0.10 g, 0.7 mmol)、トリエチルアミン (0.21 mL, 1.5 mmol)、ヨードエタン (0.10 mL) を反応させて白色の粉末状の化合物 63 を合成した; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.61 - 7.70 (m, ArH), 7.50 - 7.60 (m, ArH), 7.25 - 7.38 (m, ArH), 6.99 - 7.15 (m, ArH), 5.10 (s, OCH₂), 4.30 - 4.45 (m, NHCH₂), 3.10 - 3.25 (NCH), 2.48 - 2.67 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.75 - 1.88 (m, CHHCH₃), 1.53 - 1.69 (m, CHHCH₃, CH₂CH₂CH₃), 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, CH₂CH₃), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

【0130】

(R)/(S)-2-(エチルアミノ)-N-(4-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)ペンタンアミド(化合物64)

前記反応式 12 を用い、化合物 26 (0.13 g, 0.3 mmol)、トリエチルアミン (0.26 mL, 1.9 mmol)、ヨードエタン (0.02 mL) を反応させて白色の粉末状の化合物 64 を合成した; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.63 - 7.80 (m, ArH), 7.18 - 7.30 (m, ArH), 6.90 - 7.00 (m, ArH), 5.20 (s, OCH₂), 4.19 - 4.38 (m, NHCH₂), 3.35 - 3.42 (m, CHCH₂CH₂CH₃), 1.63 - 1.73 (m, NH), 1.33 - 1.48 (m, CHHCH₂CH₃, CH₂CH₃), 1.15 - 1.19 (m, CHHCH₂CH₃), 1.10 - 1.15 (m, CH₂CH₃), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

【0131】

(R)/(S)-N-(4-(3,4-ジクロロベンジル)オキシ)ベンジル-2-(エチルアミノ)ペンタンアミド(化合物65)

前記反応式 12 を用い、化合物 58 (0.20 g, 0.5 mmol)、トリエチルアミン (0.40 mL, 2.9 mmol)、ヨードエタン (0.04 mL, 0.4 mmol) を反応させて白色の粉末状の化合物 65 を合成した; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.26 (t, $J = 5.9$ Hz, C(O)NH), 7.68 - 7.72 (m,

10

20

30

40

50

ArH)、7.62 - 7.68 (m, ArH)、67.40 - 7.46 (m, ArH)、7.14 - 7.20 (m, ArH)、6.91 - 6.99 (m, ArH)、5.11 (s, OCH₂)、4.18 - 4.25 (m, NHCH₂)、2.92 - 2.98 (NCH)、2.31 - 2.48 (m, CH₂CH₂CH₃)、1.35 - 1.50 (m, CH₂CH₃)、1.20 - 1.35 (m, CH₂CH₂CH₃)、0.96 (t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃)、0.84 (t, J = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₃)。

【0132】

(R)/(S) - 2 - (ジエチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)ブタンアミド(化合物66)

前記反応式12を用い、化合物22(0.10g、0.3mmol)、トリエチルアミン(0.21mL、1.5mmol)、ヨードエタン(0.10mL)を反応させて白色の粉末状の化合物66を合成した; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 8.20 (t, J = 5.4 Hz, NHCH₂)、7.57 - 7.70 (m, ArH)、7.10 - 7.22 (m, ArH)、6.88 - 7.02 (m, ArH)、5.25 (s, OCH₂)、4.08 - 4.23 (m, NHCH₂)、3.05 - 3.13 (m, CHCH₂CH₃)、2.52 - 2.63 (m, CH₂CH₃)、2.35 - 2.45 (m, CH₂CH₃)、1.42 - 1.67 (m, CH₂CH₃)、0.93 (t, J = 7.0 Hz, CH₂CH₃)、0.84 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃)。

10

【0133】

(R)/(S) - N - (4 - ((3,4 - ジクロロベンジル)オキシ)ベンジル) - 2 - (ジエチルアミノ)ブタンアミド(化合物67)

前記反応式12を用い、化合物57(0.10g、0.7mmol)、トリエチルアミン(0.21mL、1.5mmol)、ヨードエタン(0.10mL)を反応させて白色の粉末状の化合物67を合成した; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 8.16 (t, J = 5.3 Hz, NHCH₂)、7.57 - 7.72 (m, ArH)、7.10 - 7.25 (m, ArH)、6.93 - 7.02 (m, ArH)、5.21 (s, OCH₂)、4.10 - 4.26 (m, NHCH₂)、3.10 - 3.18 (m, CHCH₂CH₃)、2.50 - 2.63 (m, CH₂CH₃)、2.35 - 2.48 (m, CH₂CH₃)、1.35 - 1.55 (m, CH₂CH₃)、0.92 (t, J = 7.0 Hz, CH₂CH₃)、0.84 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃)。

20

30

【0134】

(R)/(S) - 2 - (ジエチルアミノ) - N - (4 - ((4 - (トリフルオロメチル)ベンジル)オキシ)ベンジル)ペンタンアミド(化合物68)

前記反応式12を用い、化合物26(0.13g、0.3mmol)、トリエチルアミン(0.26mL、1.9mmol)、ヨードエタン(0.02mL)を反応させて白色の粉末状の化合物68を合成した; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 8.16 (t, J = 5.4 Hz, NHCH₂)、7.60 - 7.80 (m, ArH)、7.15 - 7.25 (m, ArH)、6.90 - 7.00 (m, ArH)、5.21 (s, OCH₂)、4.12 - 4.26 (m, NHCH₂)、3.09 - 3.15 (m, CHCH₂CH₂CH₃)、2.52 - 2.63 (m, CH₂CH₃)、2.38 - 2.48 (m, CH₂CH₃)、1.40 - 1.60 (m, CH₂CH₂CH₃)、1.20 - 1.31 (m, CH₂CH₂CH₃)、0.93 (t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃)、0.86 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃)。

40

【0135】

(R)/(S) - N - (4 - ((3,4 - ジクロロベンジル)オキシ)ベンジル) - 2 - (ジエチルアミノ)ペンタンアミド(化合物69)

前記反応式12を用い、化合物58(0.20g、0.5mmol)、トリエチルアミン(0.40mL、2.9mmol)、ヨードエタン(0.04mL、0.4mmol)を反応させて白色の粉末状の化合物69を合成した; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 8.20 (t, J = 5.4 Hz, NHCH₂)、7.60 - 7.80 (m, A

50

r H)、7.13 - 7.22 (m、ArH)、6.90 - 7.02 (m、ArH)、5.20 (s、OCH₂)、4.12 - 4.25 (m、NHCH₂)、3.10 - 3.15 (m、CHCH₂CH₂CH₃)、2.50 - 2.63 (m、CH₂CH₃)、2.37 - 2.49 (m、CH₂CH₃)、1.40 - 1.60 (m、CH₂CH₂CH₃)、1.20 - 1.33 (m、CH₂CH₂CH₃)、0.92 (t、J = 7.1 Hz、CH₂CH₃)、0.86 (t、J = 7.4 Hz、CH₂CH₃)。

【0136】

試験例1：抗真菌活性の検定 (MIC分析)

前記製造例で合成された41種の化合物を対象に人体病原性真菌類に対するin vitro抗真菌活性 (MIC) を実施し、その結果を下記の表1に示す。MIC (Minimum Inhibitory Concentration) を測定するために、カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*) (*Candida albicans* SC5314、ATCC)、カンジダ・グラブラタ (*Candida glabrata*) (*Candida glabrata* BG2、ATCC)、クリプトコックス・ネオフォルマンズ (*Cryptococcus neoformans*) (*Cryptococcus neoformans* var. *grubii* H99、ATCC) 菌株を用いた。本発明の試験例で用いられた全ての菌株は、韓国微生物保存センター (Korean Culture Center of Microorganisms、KCCM) および ATCC から分譲を受けて用いた。

【0137】

抗真菌活性の検定は、米国のNCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standard) 方法に従い、試験しようとする試料溶液の2倍希釈系列に $5 \times 10^2 \sim 2.5 \times 10^6$ cell/mLの接種菌液を接種してRPMI 1640培地 (Thermo Fisher社) において、カンジダ類は48時間、クリプトコックス・ネオフォルマンズ (*Cryptococcus neoformans*) 菌株は72時間培養した後に生育可否を肉眼で観察して調査した。対照群としては、人体毒性の問題がある抗真菌阻害活性が非常に優れるものとして知られたアムホテリシンB (amphotericin B) とフルコナゾールを用いた。具体的には、まず、培地を製造するために、RPMI-1640パウダー (Sigma; R1383-1L) 8.4gを900mlの蒸留水に添加した。次に、34.5gのMOPSを入れて最終的に0.165Mの濃度になるようにした後、100mlの20%グルコースを添加した後、NaOHを用いてpH7に調整した。次に、フィルタで濾過した後に摂氏4度の冷蔵条件で保管して次の実験に用いた。

【0138】

MICアッセイ実験方法および順序は次のとおりである：(a) Overnight培養した*Cryptococcus neoformans*あるいは*Candida albicans*培養液をOD600 = 1.0になるように希釈、(b) 準備したRPMI-1640液体培地に最終的にOD600 = 0.01になるように希釈 (100倍希釈)；(c) *Aspergillus fumigatus*の場合、 1×10^5 conidia/mlの濃度で希釈液を準備；(d) 96ウェルプレートを用いて各ウェルに100μlの溶液を入れ、2μlの希釈薬物を準備；(e) 最も高い濃度の薬物を入れるウェルに200μlの溶液を入れて連続希釈 (serial dilution) 法により希釈；(f) 摂氏37度の条件で48時間静置培養した後、OD600において生長程度を測定して比較。その結果を表1および図1に示す。下記の表1および図1から確認できるように、本発明の化合物は、用いられた病原性真菌に対して非常に優れた阻害活性を示した。

【0139】

10

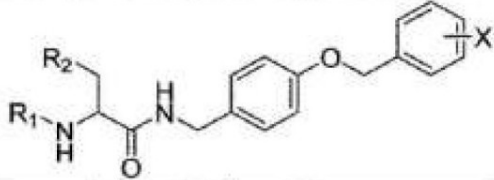
20

30

40

50

【表 1】

						
化合物	R1	R2	X	MIC (µg/ml)		
				<i>C. neoformans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>
17	H	CH ₃	2-F	64	>128	>128
18	H	CH ₃	3-F	128	>128	>128
19	H	CH ₃	4-F	64	>128	>128
20	H	CH ₃	2-CF ₃	16	64	64
21	H	CH ₃	3-CF ₃	16	64	64
22	H	CH ₃	4-CF ₃	16	64	32
23	H	CH ₃	3-Cl	16	64	64
24	H	CH ₃	4-Cl	16	64	32
25	H	CH ₃ CH ₂	3-F	32	128	64
26	H	CH ₃ CH ₂	4-CF ₃	4	16	8
27	CH ₃	CH ₃	4-CF ₃	4	16	16
28	CH ₃	CH ₃	3-Cl	16	64	64
29	CH ₃	CH ₃	4-Cl	8	32	32
30	CH ₃	CH ₃ CH ₂	4-CF ₃	2	8	8
31	CH ₃	CH ₃ CH ₂	4-CF ₃	4	16	16
AmpB				0.125	0.25	0.5

【 0 1 4 0 】

10

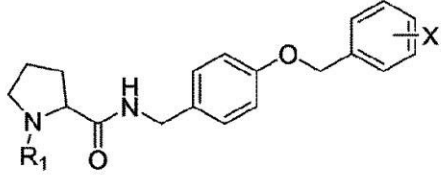
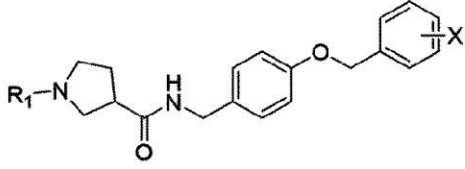
20

30

40

50

【表 2】

					
化合物名	R1	R2	MIC (μg/mL)		
			<i>C. neoformans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>
38	H	3-F	128	>128	>128
39	H	4-F	128	>128	>128
40	H	4-CF ₃	16	64	32
41	H	4-Cl	32	64	64
42	CH ₃	3-F	16	128	128
43	CH ₃	4-CF ₃	8	32	64
44	CH ₃	4-Cl	8	32	64
					
49	H	3-F	32	>128	>128
50	H	4-CF ₃	8	64	128
51	H	4-Cl	8	64	128
52	CH ₃	3-F	8	128	128
53	CH ₃	4-CF ₃	8	64	64
54	CH ₃	4-Cl	8	64	64
AmpB			0.125	0.25	0.5

【 0 1 4 1 】

10

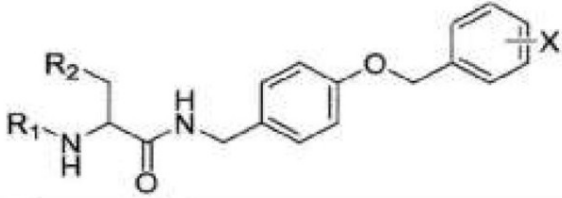
20

30

40

50

【表 3】



The chemical structure shows a central amide group. The nitrogen atom is substituted with an R1 group. The alpha-carbon is substituted with an R2 group. The carbonyl group is linked to a benzene ring, which is further substituted with a methylene group connected to another benzene ring. This second benzene ring has a substituent X at the para position.

化合物	R1	R2	X	MIC (μg/mL)		
				<i>C. neoformans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>
57	H	CH3	3,4-Cl	8		
58	H	CH3CH2	3,4-Cl	4		
59	CH3	CH3	4-CF3	8		
60	CH3	CH3	3,4-Cl	8		
61	CH3	CH3CH2	3,4-Cl	2		
62	CH2CH3	CH3	4-CF3	8		
63	CH2CH3	CH3	3,4-Cl	4		
64	CH2CH3	CH3CH2	4-CF3	4		
65	CH2CH3	CH3CH2	3,4-Cl	2		
66	CH2CH3	CH3	4-CF3	4		
67	CH2CH3	CH3	3,4-Cl	2		
68	CH2CH3	CH3CH2	4-CF3	2		
69	CH2CH3	CH3CH2	3,4-Cl	1		
AmpB				0.125	0.25	0.5

【0142】

図2は、種々のアスペルギルス・フミガーツス（KCCM32791、KCCM60031、KCCM60293、KCCM60036、KCCM60031、およびKCCM60027）に対する、本発明の化合物22（1087）、化合物26（1090）および化合物28（1092）のMICテスト結果を、アムホテリシンB（AMB）と比較して示したものである（平均値を示す）。本発明の化合物がアムホテリシンBより高い阻害活性を示した。図3は、種々のカンジダ・アルビカンス（KCCM11282、KCCM11474、KCCM12552、KCCM12554、KCCM50235、KCCM50539、KCCM50582、KCCM50573、KCCM12556）に対する、本発明の化合物22（1087）、化合物26（1090）および化合物28（1092）のMICテスト結果の平均値を示したものである。また、本発明の化合物は、クリプト

コックス・ネオフォルマンズ、カンジダ・グラブラタ、およびカンジダ・アルビカンスなどに適用するにおいて、抗真菌剤として市販中のイトラコナゾール (itraconazole) およびボリコナゾール (voriconazole) と併用投与時にシナジー効果があるのが確認された (結果は示さず)。これは、特にアゾール系薬物に耐性のある薬物との併用投与可能性を提示する。

【0143】

試験例2：植物病原性真菌および白癬菌に対する抑制活性

植物病原性真菌であるフザリウム・グラミネアラム (*Fusarium graminearum*, KCTC16656)、および *Fusarium* (KSU11480、穀物毒素 *fumonisin* 産生菌株) を YPD 固体培地 (Sigma-Aldrich) で培養し、本発明の化合物 (化合物26) を適用した結果、非常に優れた抑制活性があるのが確認された。病原性真菌を固体培地に塗抹して培養するには、一般的に広く知られた確立された方法を用いた。その結果を図4に示す。図5は、本発明の化合物の抑制活性をプロピコナゾール (*propiconazole*)、ジフェノコナゾール (*defenocoazole*) およびフルジオキシニル (*fludioxonil*) と比較した結果であって、これらの製剤と類似したレベルの抑制活性を有するのが確認された。図6は、*Trichophyton tonsurans* (KCCM60442)、*Trichophyton tonsurans* (KCCM11866)、*Trichophyton rubrum* (KCCM60450)、*Trichophyton mentagrophytes* (KCCM11950)、*Trichophyton mentagrophytes* (KCCM60449)、および *Trichophyton mentagrophytes* (KCCM60444) 菌株を YPD 固体培地で培養し、本発明の化合物 (化合物26) を加えた後の抑制活性を観察した結果を示す。図6から確認できるように、本発明の化合物は、これらの白癬菌および水虫菌に対しても優れた抑制活性を示した。

【0144】

試験例3：ハチノスツヅリガ (*Galleria mellonella*) 昆虫モデル (*in vivo*) を用いた薬物効能評価

病原性真菌である *Cryptococcus neoformans* の野生型 (H99S) 菌株を YPD (yeast extract, peptone and dextrose) 液体培地に接種して16時間培養した後、PBS (phosphate buffered saline) で2回洗浄し、最終的に 10^6 cells/ml のサンプルを準備する。昆虫モデルであるハチノスツヅリガ (*Galleria mellonella*) としては米国 Vanderhorst 製造会社から配送された7日以内の幼虫を利用し、重さが200~300mg程度の個体として実験薬物群当たり20匹ずつ準備する。幼虫の歩行用腹脚に準備した *C. neoformans* 懸濁液 $4\mu\text{l}$ を注射して幼虫当たり4000個の細胞の病原菌を感染させ、この時、Hamilton社製の自動注入器 (PB600-1) と $100\mu\text{l}$ 注射器および注射針を用いる。病原菌の感染3時間後に各々の薬物 (本発明の化合物18) 希釈液を同じ方式で注入し、その後、24時間に1回ずつ2日間さらに薬物を注入した。*C. neoformans* 感染後、薬物の代わりに毎度PBSのみを注入したグループを陽性対照群として実験し、感染と薬物注入を全てPBSに代替したグループを陰性対照群として実験した。感染および薬物注入後には、37の培養器で十分な湿気を維持できる環境下で毎日幼虫を観察して生存度を記録し、幼虫の色が黒くなって動きがない場合に死んだと判断した。生存度を示した図表はGraphPad社製のPrism6プログラムを用いて作成した。対照群との有意程度は、Ljung-rank (Mantel-Cox) 方法を用いて有意レベルを判断した。

【0145】

図6に示すように、真菌感染後、PBSのみの供給を受けた幼虫群は、感染3日目に生存率が60%に落ち、感染7日目には全て死んだが、本発明に係る薬物を供給した幼虫群は、感染3日目には全て生存し、感染7日目には50%の生存率を示した。そこで、本発明に係る化合物が動物モデルにおいても抗真菌効果を示し、毒性が非常に低いのを確認した。

【産業上の利用可能性】

【0146】

本発明の新規化合物は、優れた抗真菌効果を有する化合物であって、抗真菌剤の開発に有用に利用できるものである。また、広範囲な殺真菌活性を有しているため、人体感染真菌の予防および治療だけでなく、動物感染性真菌疾患および植物病原性真菌の予防および死滅のための抗真菌または殺真菌製剤の開発に利用できる。そのみならず、従来の抗真菌製剤と共に用いる場合にシナジー効果を示すため、併用投与製剤の開発にも利用できる。

10

20

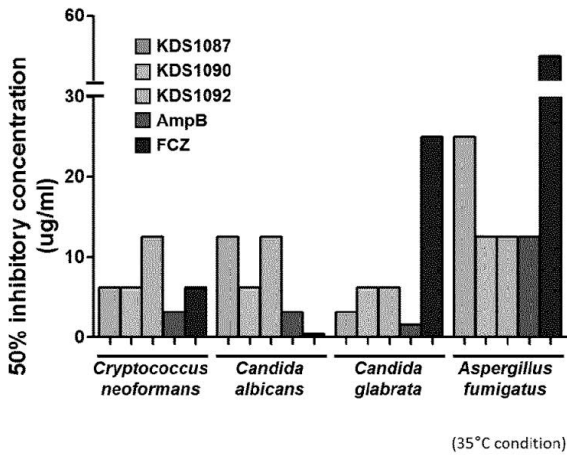
30

40

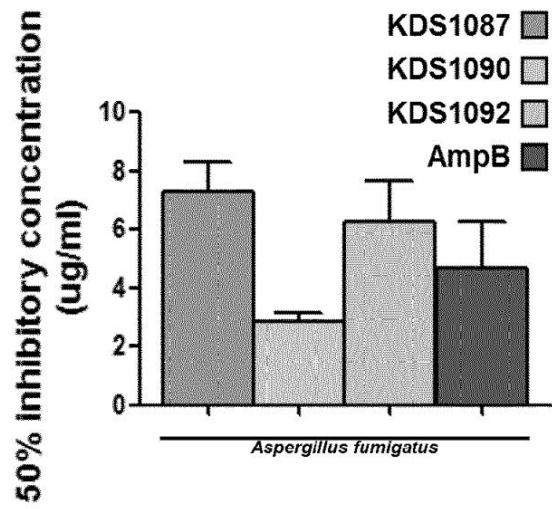
50

【 図 面 】

【 図 1 】



【 図 2 】



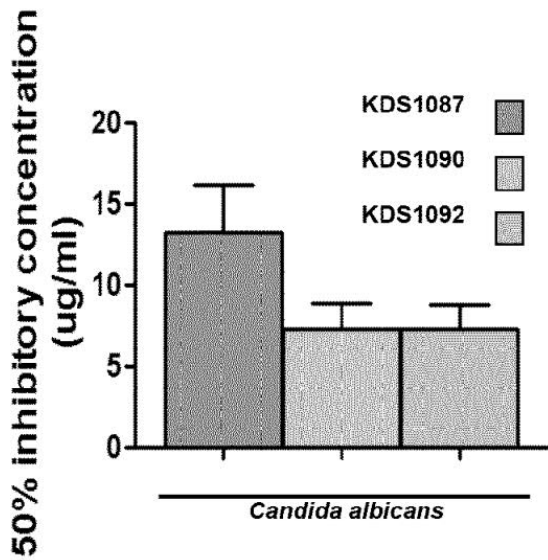
10

MIC50 (7 *Aspergillus* species)

- KDS1087: 9.82 (6.25-25.00) µg/ml
- KDS1090: 4.24 (1.56-12.50) µg/ml
- KDS1092: 7.14 (3.13-12.50) µg/ml
- Amphotericin B: 4.69 (3.13-12.5) µg/ml

20

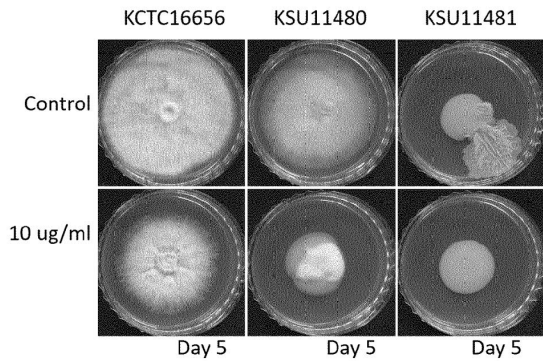
【 図 3 】



- KDS1087: 13.24 (0.39-25.00) µg/ml
- KDS1090: 7.30 (0.39-12.50) µg/ml
- KDS1092: 7.26 (0.39-12.50) µg/ml

30

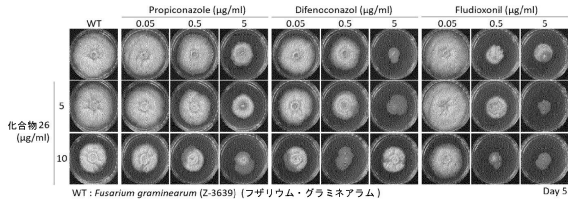
【 図 4 】



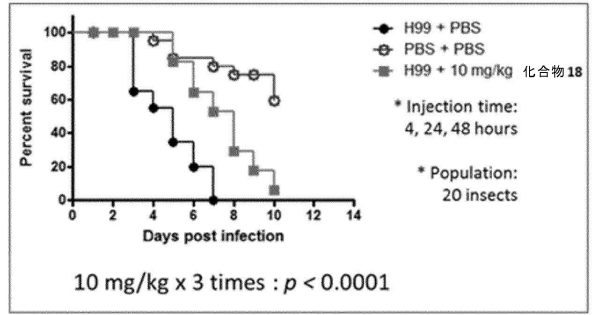
40

50

【 5 】



【 6 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	1 0 1
A 6 1 K	31/198(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 K	31/401(2006.01)	A 6 1 K	31/198	
C 0 7 D	207/10 (2006.01)	A 6 1 K	31/401	
C 0 7 B	51/00 (2006.01)	C 0 7 D	207/10	
		C 0 7 B	51/00	D
		C 0 7 B	51/00	F

- グ、ファラン - 口 1 4 - ギル、 5

- (72)発明者 バン, ヨン - ソン
大韓民国 0 3 7 2 2 ソウル、ソデムン - グ、ヨンセ - 口、 5 0、ヨンセ ユニバーシティ
- (72)発明者 イ, ジョン - スン
大韓民国 0 1 7 3 8 ソウル、ノウォン - グ、ハングルピソク - 口 8 - ギル、 2 0、 1 0 4 - 1
1 0 6
- (72)発明者 イ, キョン - テ
大韓民国 0 3 7 2 2 ソウル、ソデムン - グ、ヨンセ - 口、 5 0、ヨンセ ユニバーシティ
- (72)発明者 ペ, エ ニム
大韓民国 0 2 7 9 2 ソウル、ソンプク - グ、ファラン - 口 1 4 - ギル、 5
- (72)発明者 ヨン, スル キ
大韓民国 0 2 7 9 2 ソウル、ソンプク - グ、ファラン - 口 1 4 - ギル、 5
- (72)発明者 カン, ヨン ク
大韓民国 0 2 7 9 2 ソウル、ソンプク - グ、ファラン - 口 1 4 - ギル、 5
- (72)発明者 バク, ジョン ヒョン
大韓民国 0 2 7 9 2 ソウル、ソンプク - グ、ファラン - 口 1 4 - ギル、 5
- (72)発明者 キム, シウォン
大韓民国 0 2 7 9 2 ソウル、ソンプク - グ、ファラン - 口 1 4 - ギル、 5
- (72)発明者 ジャン, ボ コ
大韓民国 0 2 7 9 2 ソウル、ソンプク - グ、ファラン - 口 1 4 - ギル、 5
- (72)発明者 チェ, ジ ウォン
大韓民国 0 2 7 9 2 ソウル、ソンプク - グ、ファラン - 口 1 4 - ギル、 5

審査官 松澤 優子

(56)参考文献

特表 2 0 1 3 - 5 4 1 5 5 4 (J P , A)

特表 2 0 0 3 - 5 3 1 1 3 5 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 3 3 0 7 9 (W O , A 1)

REGISTRY (STN) [on line], 2014年04月06日, [検索日 2021.06.03], CAS登録番号 1580
938-24-4REGISTRY (STN) [on line], 2014年04月06日, [検索日 2021.06.03], CAS登録番号 1580
733-69-2REGISTRY (STN) [on line], 2014年03月26日, [検索日 2021.06.03], CAS登録番号 1573
521-13-7REGISTRY (STN) [on line], 2014年03月25日, [検索日 2021.06.03], CAS登録番号 1573
090-62-6REGISTRY (STN) [on line], 2014年05月19日, [検索日 2021.06.03], CAS登録番号 1606
791-76-7REGISTRY (STN) [on line], 2016年09月27日, [検索日 2021.06.03], CAS登録番号 2000
668-05-1REGISTRY (STN) [on line], 2016年06月28日, [検索日 2021.06.03], CAS登録番号 1940
950-96-8REGISTRY (STN) [on line], 2015年12月10日, [検索日 2021.06.03], CAS登録番号 1826
618-52-3

REGISTRY (STN) [on line], 2014年05月13日, [検索日 2021.06.03], CAS登録番号 1604
227-58-8

REGISTRY (STN) [on line], 2014年05月01日, [検索日 2021.06.03], CAS登録番号 1595
469-06-9

REGISTRY (STN) [on line], 2014年04月04日, [検索日 2021.06.03], CAS登録番号 1580
202-66-9

REGISTRY (STN) [on line], 2014年04月23日, [検索日 2021.06.03], CAS登録番号 1589
285-51-7

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 C

A 6 1 P

A 6 1 K

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)