

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4554816号
(P4554816)

(45) 発行日 平成22年9月29日(2010.9.29)

(24) 登録日 平成22年7月23日(2010.7.23)

(51) Int. Cl.	F I
C07C 237/22 (2006.01)	C O 7 C 237/22
A61K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196
A61K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198
A61K 31/223 (2006.01)	A 6 1 K 31/223
A61K 31/245 (2006.01)	A 6 1 K 31/245

請求項の数 6 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-550816 (P2000-550816)
 (86) (22) 出願日 平成11年5月21日 (1999.5.21)
 (65) 公表番号 特表2002-516303 (P2002-516303A)
 (43) 公表日 平成14年6月4日 (2002.6.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1999/011309
 (87) 国際公開番号 WO1999/061406
 (87) 国際公開日 平成11年12月2日 (1999.12.2)
 審査請求日 平成18年5月15日 (2006.5.15)
 (31) 優先権主張番号 09/084,063
 (32) 優先日 平成10年5月22日 (1998.5.22)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391008788
 アボット・ラボラトリーズ
 ABBOTT LABORATORIES
 アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット
 パーク アボット パーク ロード 10
 O
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100105393
 弁理士 伏見 直哉
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

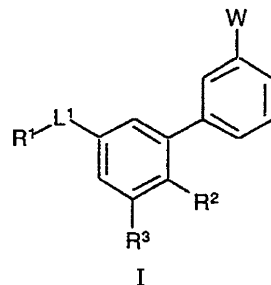
(54) 【発明の名称】 ガン、関節炎および網膜炎を処置するための抗血管形成薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



[式中、
Wは、

- (1) アルキル、
- (2) アルカノイル、
- (3) - O R ⁸、
- (4) - C O ₂ R ⁸、
- (5) アルカノイルオキシ、

- (6) カルボキサリド、
(7) シクロアルキル、
(8) シクロアルケニル、
(9) 八口、
(10) ニト口、
(11) ペルフルオロアルキル、
(12) ペルフルオロアルコキシ、
(13) - NR⁵ R⁶、
(14) - SO₂ NR⁵ R⁶、
(15) - C (O) NR⁵ R⁶、
(16) アリールオキシ、
(17) アリール、及び
(18) - H

から選択され、

L¹ は、

- (1) - C (O) NR⁴ (CH₂)_m - 及び
(2) - N (R⁴) C (O) (CH₂)_m -

から選択され (但し、(1) 及び (2) は、それらの左端が R¹ に結合されるように記載されており、m は 0 ~ 4 の整数である)、

R¹ は、

- (1) アルキル、
(2) 以下の置換基 1 個、2 個又は 3 個によって置換されたアルキル、
(a) - NO₂、
(b) - NR⁵ R⁶、及び
(c) アルコキシカルボニル

(3) 以下の置換基から独立に選択される 1 個、2 個、3 個、4 個又は 5 個の置換基によって置換されたアリール、

- (a) - NR⁵ R⁶、
(b) アルキル、及び
(c) - NR⁵ R⁶ から選択された 1 個、2 個又は 3 個の置換基によって置換された
アルキル、

(4) - NR⁵ R⁶、及び

(5) - OR⁸

から選択され、

R² は、

- (1) 水素、
(2) - (CH₂)_n C (O) R⁷ (式中、n は 0 ~ 4 の整数である) 及び
(3) アリール (但し、このアリールは、任意に、
(a) - NR⁵ R⁶、及び
(b) - CO₂ R⁸

から独立に選択された、1 個、2 個又は 3 個の置換基によって置換されている)

から選択され、

R³ は、- H であり、

R⁴ は、

- (1) 水素、及び
(2) アルキル

から選択され、

R⁵ 及び R⁶ は、独立に、

- (1) 水素、
(2) アルキル、

10

20

30

40

50

- (3) アリールアルキル、
 (4) アミノ保護基、
 (5) アルカノイル (但し、このアルカノイルは、任意に -OR⁸ で置換されていてよい)、
 (6) (アリール) オイル、
 (7) アルコキシカルボニル、及び
 (8) (ヘテロアリール) オイル

から選択され、

R⁷ は、

- (1) -OR⁸、及び
 (2) -NR⁴R⁹ (式中、R⁴ は前に定義したとおり)、

10

から選択され、

R⁸ は、

- (1) 水素、及び
 (2) アリールによって置換されたアルキル

から選択され、

R⁹ は、

- (1) 水素、
 (2) アルキル、
 (3) 以下の置換基 1 個、2 個又は 3 個によって置換されたアルキル、
 (a) -CO₂R⁸、及び
 (b) -C(O)NR⁵R⁶
 (4) アリール、及び
 (5) アリールアルキル

20

から選択され (但し、(4) 及び (5) は、任意に、

- (a) アルキル、
 (b) アルカノイル、
 (c) -OR⁸、
 (d) -CO₂R⁸、
 (e) アルカノイルオキシ、
 (f) カルボキサルデヒド、
 (g) シクロアルキル、
 (h) シクロアルケニル、
 (i) 八口、
 (j) ニトロ、
 (k) ペルフルオロアルキル、
 (l) ペルフルオロアルコキシ、
 (m) -NR⁵R⁶、
 (n) -SO₂NR⁵R⁶、
 (o) -C(O)NR⁵R⁶、
 (p) アリールオキシ、及び
 (q) アリール

30

から独立に選択された、1 個、2 個、3 個、4 個又は 5 個の置換基によって置換されている)]

の化合物又はその薬物的に許容可能な塩。

【請求項 2】

W が -H 以外のものである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

(S) - メチル 4 - [[2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 6 - [(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ]

50

- 2 - [3 - (フェニルメトキシ)フェニル]ベンゾアート、
 (S) - 1, 1 - ジメチルエチル 4 - [[2 - [[(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ] - 6 - [(フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ] - 1 - オキソヘキシル]アミノ] - 2 - [3 - (フェニルメトキシ)フェニル]ベンゾアート、
 (R) - メチル 4 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ] - 1 - オキソヘキシル]アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)ベンゾアート、
 (S) - メチル 4 - [[2 - アミノ - 6 - [[(フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ] - 1 - オキソヘキシル]アミノ] - 2 - [(3 - (フェニルメトキシ)フェニル]ベンゾアート、
 (S) - メチル 4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - [[(フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ] - 1 - オキソヘキシル]アミノ] - 2 - [(3 - (フェニルメトキシ)フェニル]ベンゾアート、
 (S) - 1, 1 - ジメチルエチル 4 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1, 1 - ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ] - 1 - オキソヘキシル]アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)ベンゾアート、
 (S) - メチル 4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル]アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)ベンゾアート、
 (S) - 4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル]アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)安息香酸、
 (S) - N - [4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル]アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)ベンゾイル] - L - - アスパラギン、
 tert - ブチル (3S) - 3 - (((5 - (((2S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル)アミノ) - 3' - ヒドロキシ(1, 1' - ビフェニル) - 2 - イル)カルボニル)アミノ) - 4 - アミノ - 4 - オキソブタノアート、
 5 - (((2S) - 6 - アミノ - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノイル)アミノ) - 3' - ヒドロキシ(1, 1' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸、
 メチル 5 - (((2S) - 2, 6 - ジアミノヘキサノイル)アミノ) - 3' - ヒドロキシ(1, 1' - ビフェニル) - 2 - カルボキシラート、
 5 - (((2S) - 6 - アミノ - 2 - ((2, 2 - ジメチルプロパノイル)アミノ)ヘキサノイル)アミノ) - 3' - ヒドロキシ(1, 1' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸、
 メチル 5 - (((2S) - 6 - アミノ - 2 - ((2, 2 - ジメチルプロパノイル)アミノ)ヘキサノイル)アミノ) - 3' - ヒドロキシ(1, 1' - ビフェニル) - 2 - カルボキシラート、
 5 - (((2S) - 6 - アミノ - 2 - (ベンゾイルアミノ)ヘキサノイル)アミノ) - 3' - ヒドロキシ(1, 1' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸、
 5 - (((2S) - 6 - アミノ - 2 - (メトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノイル)アミノ) - 3' - ヒドロキシ(1, 1' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸、
 メチル 5 - (((2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノイル)アミノ) - 3' - ヒドロキシ(1, 1' - ビフェニル) - 2 - カルボキシラート、
 5 - (((2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ) - 6 - ((3 - ピリジニルカルボニル)アミノ)ヘキサノイル)アミノ) - 3' - ヒドロキシ(1, 1' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸、
 5 - ((6 - アミノヘキサノイル)アミノ) - 3' - ヒドロキシ(1, 1' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸、
 5 - (((2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノイル)アミノ) - 3' - ヒドロキシ(1, 1' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸、
 5 - (((2S) - 5 - アミノ - 2 - (tert - ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタノイル)アミノ) - 3' - ヒドロキシ(1, 1' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸、

10

20

30

40

50

及び

5 - (((2 S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 6 - (メチルアミノ) ヘキサノイル) アミノ) - 3 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸

からなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

W が - H である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

- 4 - [[4 - (アミノメチル) ベンゾイル] アミノ] - 2 - フェニル安息香酸、
 (S) - N - [4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - フェニルベンゾイル] - L - アスパラギン、 10
- 5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシフェニル) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキサミド、
- 5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - N - (3 - ヒドロキシフェニル) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキサミド、
- 5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - N - (4 - ヒドロキシフェニル) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキサミド、
- メチル 5 - (((2 S) - 6 - アミノ - 2 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキシラート、
- 5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸、 20
- (2 S) - 2 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) ブタンジオン酸、
- 5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - N - (4 - (アミノスルホニル) フェネチル) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキサミド、
- エチル 2 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) ベンゾアート、 30
- エチル 3 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) ベンゾアート、
- エチル 4 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) ベンゾアート、
- 5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - N - (4 - (アミノスルホニル) ベンジル) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキサミド、
- 2 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸、 40
- 3 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸、
- 4 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸、
- 2 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸、 50

3 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸、及び

4 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸

からなる群から選択された、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

(R) - メチル 4 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - (2 - ヒドロキシフェニル) ベンゾアート。

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

技術分野

本発明は、血管形成から生じるか、または血管形成によって悪化する病理学的状態を処置するのに有用な化合物、このような化合物を含む薬物組成物、および哺乳動物における血管形成の阻害方法に関する。

【0002】

発明の背景

血管形成は、新しい血管が形成されるプロセスであり、再生、発達および傷修復を含む正常な身体活動に不可欠である。このプロセスは、完全には理解されていないが、内皮細胞（毛細血管の始原細胞）の増殖を調節する分子の複雑な相互作用が関与していると考えられている。正常な状態のもとでは、これらの分子によって、微小血管系は、長さが数週間あるいは場合によっては何十年間も続き得る長期間にわたって休止状態（すなわち、毛細管が増殖していない状態）に維持されていると考えられている。（傷修復中などの）必要となるときに、これらの同じ細胞は、5日以内の期間で迅速な増殖および回転を行い得る（Folkman, J. および Shing, Y., *The Journal of Biological Chemistry*, 267 (16), 10931~10934 (1992)、ならびに Folkman, J. および Klagsbrun, M., *Science*, 235, 442~447 (1987)）。

20

【0003】

血管形成は、正常な状態のもとでは非常に調節されたプロセスであるが、（血管形成疾患として特徴づけられる）多くの疾患は、調節されない血管形成が持続することにより進行する。すなわち、調節されない血管形成は、特定の疾患の直接的な原因であり得るか、あるいは現在の病理学的状態を悪化させ得る。例えば、眼での血管新生は、失明の最も一般的な原因と考えられており、約20の眼疾患を占めている。関節炎などの特定の現在の状態において、新しく形成された毛細血管は関節に侵入し、軟骨を破壊する。糖尿病においては、網膜に形成された新しい毛細管は硝子体に侵入し、出血させ、失明させる。固形腫瘍の増殖および転移もまた血管形成に依存している（Folkman, J., *Cancer Research*, 46, 467~473 (1986)、Folkman, J., *Journal of the National Cancer Institute*, 82, 4~6 (1989)）。例えば、2mm以上に拡大する腫瘍は自分自身の血液供給を獲得しなければならないが、新しい毛細血管の成長を誘導することによって血液供給を獲得することが明らかにされている。これらの新しい血管が腫瘍内に一旦埋め込まれると、その血管は、腫瘍細胞が循環に進入して、肝臓、肺または骨などの遠位部位に転移するための手段となる（Weidner, N. 他、*The New England Journal of Medicine*, 324 (1), 1~8 (1991)）。

30

40

【0004】

血管形成阻害剤のいくつかは、現在、血管形成疾患の処置における使用のために開発途中にある（Gasparini, G. および Harris, A. L., *J. Clin. Oncol.*, 13 (3): 765~782 (1995)）。しかし、これらの化合物には不都合な点が伴っている。例えば、スラミンは、強力な血管形成阻害剤であるが、抗腫瘍活

50

性に必要な用量でヒトに重篤な全身毒性を引き起こす。レチノイド、インターフェロンおよび抗エストロゲンなどの化合物は、ヒトでの使用に対して比較的安全であるが、抗血管形成作用が弱い。低毒性の抗腫瘍薬であるイルソグラジンは、弱い抗血管形成作用を有するだけである。従って、哺乳動物において血管形成性疾患を処置するのに有用な化合物が依然として求められている。

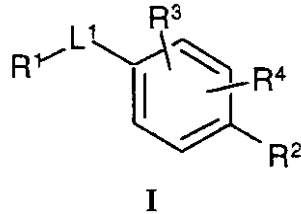
【0005】

発明の要約

本発明の一つの態様に於いて、式 I によって表わされる化合物又はその薬物的に許容可能な塩若しくはプロドラッグが開示される：

【0006】

【化6】



[式中、

L¹ は、

(1) 共有結合、

(2) - C (O) N R⁵ (C H₂)_m - (式中、m は 0 ~ 4 の整数であり、R⁵ は、

(a) 水素及び

(b) アルキル

から選択される) 及び

(3) - N (R⁵) C (O) (C H₂)_m -

から選択され (但し、(2) 及び (3) は、それらの左端が R¹ に結合されるように記載されている)、

R¹ は、

(1) アルキル、

(2)

(a) - N O₂、

(b) - N R⁶ R⁷ (式中、R⁶ 及び R⁷ は、独立に、

(i) 水素、

(i i) アルキル、

(i i i) アリールアルキル、

(i v) アミノ保護基、

(v) アルカノイル (但し、このアルカノイルは、任意に - O R⁹ で置換されていてよい)、

(v i) (アリール) オイル、

(v i i) アルコキシカルボニル、及び

(v i i i) (ヘテロアリール) オイル

から選択される)、及び

(c) アルコキシカルボニル

から選択された 1 個、2 個又は 3 個の置換基によって置換されたアルキル、

(3)

(a) - N R⁶ R⁷、

(b) アルキル、及び

(c) - N R⁶ R⁷ から選択された 1 個、2 個又は 3 個の置換基によって置換されたアルキル、

から独立に選択された、1 個、2 個、3 個、4 個又は 5 個の置換基によって置換されたア

10

20

30

40

50

ルール、

(4) - NR⁶R⁷、及び

(5) - OR⁹

から選択され、

R²及びR³は、

(1) 水素、

(2) - (CH₂)_nC(O)R⁸ (式中、nは0~4の整数であり、R⁸は、(a) - OR⁹ (式中、R⁹は、

(i) 水素、

(ii) アルキル、及び

(iii) アリールからなる群から選択された1個又は2個の置換基によって置換されたアルキル

から選択される)、及び

(b) - NR⁵R¹⁰ (式中、R⁵は前に定義されており、R¹⁰は、

(i) 水素、

(ii) アルキル、

(iii)

(1') - CO₂R⁹、及び

(2') - C(O)NR⁶R⁷

から独立に選択された1個、2個又は3個の置換基によって置換されたアルキル、

(iv) アリール、及び

(v) アリールアルキル

から選択され、(iv)及び(v)は、任意に、

(1') アルキル、

(2') アルカノイル、

(3') - OR⁹、

(4') - CO₂R⁹、

(5') アルカノイルオキシ、

(6') カルボキサリド、

(7') シクロアルキル、

(8') シクロアルケニル、

(9') 八口、

(10') ニトロ、

(11') ペルフルオロアルキル、

(12') ペルフルオロアルコキシ、

(13') - NR⁶R⁷、

(14') - SO₂NR⁶R⁷、

(15') - C(O)NR⁶R⁷、

(16') アリールオキシ、及び

(17') アリール

から独立に選択された、1個、2個、3個、4個又は5個の置換基によって置換されていてよい)

及び

(3) アリール (但し、このアリールは、任意に、

(a) - NR⁶R⁷、及び

(b) - CO₂R⁹

から独立に選択された、1個、2個又は3個の置換基によって置換されている) から選択され、但し、R²及びR³の少なくとも一方は、水素以外であり、

R⁴は、

(1) 水素、

10

20

30

40

50

- (2) アルキル、
 (3) シクロアルキル、
 (4) $-CO_2R^5$ 、
 (5) アリール、及び
 (6) W、X、Y 又は Z の少なくとも 1 種で置換されたアリール (但し、W、X、Y 及び Z は、独立に、
 (a) アルキル、
 (b) アルカノイル、
 (c) $-OR^9$ 、
 (d) $-CO_2R^9$ 、
 (e) アルカノイルオキシ、
 (f) カルボキサリド、
 (g) シクロアルキル、
 (h) シクロアルケニル、
 (i) ハロ、
 (j) ニトロ、
 (k) ペルフルオロアルキル、
 (l) ペルフルオロアルコキシ、
 (m) $-NR^6R^7$ 、
 (n) $-SO_2NR^6R^7$ 、
 (o) $-C(O)NR^6R^7$ 、
 (p) アリールオキシ、及び
 (q) アリール

10

から選択される)
 から選択される]。

【0007】

本発明の他の態様に於いて、有効量の式 I を有する化合物を投与することを含む、疾患の治療方法が開示される。

【0008】

本発明の更に他の態様に於いて、式 I の化合物を含有する薬物組成物が開示される。

30

【0009】

本発明の化合物には、これらに限定されないが、下記のものが含まれる。

【0010】

N - [4 - [N - (アセチルグリシル) アミノ] ベンゾイル] - L - アスパラギン酸、
 4 - [[4 - (アミノメチル) ベンゾイル] アミノ] - 2 - フェニル安息香酸、
 N - [4 - [(7 - アミノ - 1 - オキソヘブチル) アミノ] ベンゾイル] - L - アスパラギン酸、

(S) - メチル 3 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) ベンゾアート、

40

(S) - メチル 3 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) ベンゾアート、

(S) - 3 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) 安息香酸、

(S) - メチル 4 - [[2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 6 - [(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - [3 - (フェニルメトキシ) フェニル] ベンゾアート、

(S) - 1 , 1 - ジメチルエチル 4 - [[2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 6 - [(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - [3 - (フェニルメトキシ) フェニル] ベンゾアート、

50

- (R) - メチル 4 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) ベンゾアート、
- (R) - メチル 4 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - (2 - ヒドロキシフェニル) ベンゾアート、
- (S) - メチル 4 - [[2 - アミノ - 6 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - [(3 - (フェニルメトキシ) フェニル] ベンゾアート、
- (S) - メチル 4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - [(3 - (フェニルメトキシ) フェニル] ベンゾアート、 10
- (S) - 1 , 1 - ジメチルエチル 4 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) ベンゾアート、
- (S) - メチル 4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) ベンゾアート、
- (S) - 4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) 安息香酸、
- (S) - N - [4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) ベンゾイル] - L - - アスパラギン、 20
- (S) - N - [4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - フェニルベンゾイル] - L - - アスパラギン、
- (S) - N - [4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] ベンゾイル] - L - - アスパラギン、
- N - [(4 - アミノフェニル) アセチル] - L - アスパラギン酸 , ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) エステル、
- (S) - N - [[4 - [[2 - アミノ - 6 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] フェニル] アセチル] - L - アスパラギン酸、
- (S) - N - [[4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] フェニル] アセチル] - L - アスパラギン酸、 30
- N - [2 - [[4 - [2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] フェニル] - 1 - オキソエチル] - L - アスパラギン酸、
- (S) - N - [[4 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] フェニル] アセチル] - L - アスパラギン酸 , ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) エステル、
- (S) - N - [[4 - [(2 , 6 - ジアミノ - 1 - オキソヘキシル) アミノ] フェニル] アセチル] - L - アスパラギン酸、
- (S) - エチル 4 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] ベンゼンアセタート、 (S) - 4 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] ベンゼン酢酸、 40
- メチル 5 - (((2S) - 6 - アミノ - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) - 4 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキシラート、
- (3S) - 3 - (((5 - (((2S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - 4 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) - 4 - アミノ - 4 - オキソブタン酸、
- メチル 3 - (((2S) - 6 - アミノ - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) 50

ノ)ヘキサノイル)アミノ)-4-シクロヘキシルベンゾアート、
 tert-ブチル(3S)-3-(((5-(2S)-2-(アセチルアミノ)-
 6-アミノヘキサノイル)アミノ)-3'-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-2-
 イル)カルボニル)アミノ)-4-アミノ-4-オキソブタノアート、
 5-(((2S)-6-アミノ-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキ
 サノイル)アミノ)-3'-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-2-カルボン酸、
 メチル 5-(((2S)-2,6-ジアミノヘキサノイル)アミノ)-3'-ヒドロキ
 シ(1,1'-ビフェニル)-2-カルボキシラート、
 5-(((2S)-6-アミノ-2-(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ)ヘキ
 サノイル)アミノ)-3'-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-2-カルボン酸、
 メチル 5-(((2S)-6-アミノ-2-(2,2-ジメチルプロパノイル)アミ
 ノ)ヘキサノイル)アミノ)-3'-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-2-カルボ
 キシラート、
 5-(((2S)-6-アミノ-2-(ベンゾイルアミノ)ヘキサノイル)アミノ)-3
 '-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-2-カルボン酸、
 5-(((2S)-6-アミノ-2-(メトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノイル)
 アミノ)-3'-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-2-カルボン酸、
 (4S)-4-((4-(((2S)-2-(アセチルアミノ)-6-アミノヘキサノイ
 ル)アミノ)ベンゾイル)アミノ)-5-(メチルアミノ)-5-オキソペンタン酸、
 4-(((2S)-6-アミノ-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキ
 サノイル)アミノ)安息香酸、
 (3S)-3-((4-(((2S)-2-(アセチルアミノ)-6-アミノヘキサノイ
 ル)アミノ)ベンゾイル)アミノ)-4-アミノ-4-オキソブタン酸、
 メチル 4-(((2S)-6-アミノ-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミ
 ノ)ヘキサノイル)アミノ)ベンゾアート、
 メチル 5-(((2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノ
 イル)アミノ)-3'-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-2-カルボキシラート、
 4-(((2S)-6-アミノ-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキ
 サノイル)アミノ)-2-クロロ安息香酸、
 5-(((2S)-2-(アセチルアミノ)-6-アミノヘキサノイル)アミノ)-N-
 (2-ヒドロキシフェニル)(1,1'-ビフェニル)-2-カルボキサミド、
 5-(((2S)-2-(アセチルアミノ)-6-アミノヘキサノイル)アミノ)-N-
 (3-ヒドロキシフェニル)(1,1'-ビフェニル)-2-カルボキサミド、
 5-(((2S)-2-(アセチルアミノ)-6-アミノヘキサノイル)アミノ)-N-
 (4-ヒドロキシフェニル)(1,1'-ビフェニル)-2-カルボキサミド、
 メチル 5-(((2S)-6-アミノ-2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミ
 ノ)ヘキサノイル)アミノ)(1,1'-ビフェニル)-2-カルボキシラート、
 5-(((2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-(3-ピ
 リジニルカルボニル)アミノ)ヘキサノイル)アミノ)-3'-ヒドロキシ(1,1'-
 ビフェニル)-2-カルボン酸、
 5-(((2S)-2-(アセチルアミノ)-6-アミノヘキサノイル)アミノ)(1,
 1'-ビフェニル)-2-カルボン酸、
 5-((6-アミノヘキサノイル)アミノ)-3'-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル
)-2-カルボン酸、
 5-(((2S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノイル)ア
 ミノ)-3'-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-2-カルボン酸、
 5-(((2S)-5-アミノ-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペン
 タノイル)アミノ)-3'-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-2-カルボン酸、
 (2S)-2-(((5-(((2S)-2-(アセチルアミノ)-6-アミノヘキサノ
 イル)アミノ)(1,1'-ビフェニル)-2-イル)カルボニル)アミノ)ブタンジオ

10

20

30

40

50

ン酸、

5 - (((2 S) - 2 - (t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 6 - (メチルアミノ) ヘキサノイル) アミノ) - 3 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸、

5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - N - (4 - (アミノスルホニル) フェネチル) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキサミド、

エチル 2 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) ベンゾアート

10

、
エチル 3 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) ベンゾアート

、
エチル 4 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) ベンゾアート

、
5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - N - (4 - (アミノスルホニル) ベンジル) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキサミド

、
2 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸、

20

3 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸、

4 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸、

2 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸、

30

3 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸、及び
4 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸。

【 0 0 1 1 】

発明の詳細な説明

用語の定義

本明細書で使用されるとき、用語「アルカノイル」は、カルボニル基を介して親分子基に結合されたアルキル基を指す。本発明のアルカノイル基は、任意に置換されていてよい。

【 0 0 1 2 】

40

本明細書で使用されるとき、用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子基に結合されたアルキル基を指す。本発明のアルカノイル基は、任意に置換されていてよい。

【 0 0 1 3 】

本明細書で使用されるとき、用語「アルコキシカルボニル」は、カルボニルを介して親分子基に結合されたアルコキシ基を指す。本発明のアルコキシカルボニル基は、任意に置換されていてよい。

【 0 0 1 4 】

本明細書で使用されるとき、用語「アルカノイルオキシ」は、酸素原子を介して親分子基に結合されたアルカノイル基を指す。本発明のアルカノイルオキシ基は、任意に置換されていてよい。

50

【0015】

本明細書で使用されるとき、用語「アルキル」は、1個の水素原子の除去によって飽和炭化水素から誘導された、1～12個の炭素の一価の直鎖又は分枝鎖基を指す。本発明のアルキル基は、任意に置換されていてよい。

【0016】

本明細書で使用されるとき、用語「アミノ」は、 $-NH_2$ を指す。

【0017】

本明細書で使用されるとき、用語「アリール」は、1個又は2個の芳香族環を有する単環式又は二環式炭素環式環系を指す。このアリール基は、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロペンタン又はシクロペンテン環に縮合されていてよい。本発明のアリール基は、

10

【0018】

本明細書で使用されるとき、用語「アリールオキシ」は、酸素原子を介して親分子基に結合されたアリール基を指す。本発明のアリールオキシ基は、任意に置換されていてよい。

【0019】

本明細書で使用されるとき、用語「アリールアルキル」は、アルキル基を介して親分子基に結合されたアリール基を指す。本発明のアリールアルキル基は、任意に置換されていてよい。

【0020】

本明細書で使用されるとき、用語「カルボニル」は、 $-C(O)-$ を指す。

20

【0021】

本明細書で使用されるとき、用語「カルボキサルデヒド」は、 $-CHO$ を指す。

【0022】

本明細書で使用されるとき、用語「シクロアルキル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する環式又は二環式炭化水素からの誘導された、4～12個の炭素の一価の基を指す。本発明のシクロアルケニル基は、任意に置換されていてよい。

【0023】

本明細書で使用されるとき、用語「シクロアルキル」は、1個の水素原子の除去によって飽和環式又は二環式炭化水素からの誘導された、3～12個の炭素の一価の基を指す。本発明のシクロアルキル基は、任意に置換されていてよい。

30

【0024】

本明細書で使用されるとき、用語「ハロ」は、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 又は $-I$ を指す。

【0025】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1個の酸素、窒素又は硫黄原子を含有する5員又は6員の芳香族環を指す。硫黄原子は任意に酸化されていてよく、窒素原子は任意に酸化されているか又は四級化されていてよい。本発明の複素環は、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,3,4-チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン及び1,3,5-トリアジンから誘導されるものによって例示される。本発明のヘテロアリール基は、任意に置換されていてよい。

40

【0026】

本明細書で使用されるとき、用語「(ヘテロアリール)オイル」は、カルボニルを介して親分子基に結合されたヘテロアリール基を指す。

【0027】

本明細書で使用されるとき、用語「N保護基」または「アミノ保護基」は、アミノ基を合成手順時の望ましくない反応から保護することを目的とする基を指す。一般的に使用されるN保護基は、Greene, T. W. & Wuts, P. G. M. (1991)「有機合成における保護基」(第2版)、New York, John Wiley & Sonsに開示されている。好ましいN保護基は、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、

50

t - ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、t - ブチルオキシカルボニル (B o c) およびベンジルオキシカルボニル (C b z) である。

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用されるとき、用語「ニトロ」は - N O ₂ を指す。

【 0 0 2 9 】

本明細書で使用されるとき、用語「ペルフルオロアルコキシ」は、酸素原子を介して親分子基に結合されたペルフルオロアルキル基を指す。

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用されるとき、「ペルフルオロアルキル」は、水素原子の全てがフッ素原子によって置換されているアルキル基を指す。

10

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用されるとき、用語「薬物的に許容可能なプロドラッグ」は、可能な場合には本発明の化合物の双性イオン形態と同様に、妥当な医学的判断の範囲内において、過度な毒性、刺激、アレルギー応答などを伴ってヒトおよび下等動物の組織と接触する使用に適し、妥当な効果/リスク比に対応し、かつその意図された使用に対して効果的である本発明の化合物のそのようなプロドラッグを表す。

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用されるとき、用語「薬物的に許容可能な塩」は、妥当な医学的判断の範囲内において、過度な毒性、刺激、アレルギー応答などを伴うことなくヒトおよび下等動物の組織と接触する使用に適し、かつ妥当な効果/リスク比に対応するそのような塩を表す。薬物的に許容可能な塩は当分野でよく知られている。例えば、S . M . B e r g e 他は、薬物的に許容可能な塩を J . P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1 9 7 7 , 6 6 : 1 ~ 1 9 に詳しく記載している。そのような塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製を行っているそのときに調製することができ、あるいは遊離塩基機能を適切な有機酸と反応することによって別途調製することができる。代表的な酸付加塩を下記に示すが、それらに限定されない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサ酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩など。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミン(これらに限定されない)などを含む非毒性のアンモニウムカチオン、四級アンモニウムカチオンおよびアミンカチオンと同様に含まれる。

20

30

40

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用されるとき、用語「プロドラッグ」は、例えば血中での加水分解によって、上記に記載される式の元の化合物に生体内で迅速に変換される化合物を表す。綿密な考察が、T . H i g u c h i および V . S t e l l a の「新規な送達システムとしてのプロドラッグ」(A . C . S . シンポジウムシリーズ、第 1 4 巻) および E d w a r d B . R o c h e 編の「薬物設計における生体可逆性キャリア」(A m e r i c a n P h a r m a c e u t i c a l A s s o c i a t i o n a n d P e r g a m o n P r e s s , 1 9 8 7) に見出される。これらはともに参考として本明細書中に援用される。

50

【0034】

本発明の化合物は、非対称中心またはキラル中心が存在する立体異性体として存在し得る。このような化合物は、キラルな炭素原子の周りにおける置換基の立体配置に依存して「R」または「S」の記号で示される。本発明は、様々な立体異性体およびその混合物を包含する。立体異性体には、エナンチオマーおよびジアステレオマーが含まれる。エナンチオマーの等量混合物は(±)として示される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、非対称中心またはキラル中心を含有する市販の出発物質から合成的に調製することができ、あるいはラセミ混合物を調製し、その後、当業者によく知られている分割を行うことによって調製することができる。このような分割方法は、(1)エナンチオマーの混合物をキラル補助成分に結合し、得られたジアステレオマーの混合物を再結晶またはクロマトグラフィーによって分離し、光学的に純粋な生成物をその補助成分から遊離させることによって、あるいは(2)エナンチオマーの混合物をキラルクロマトグラフィーカラムで直接分離することによって例示される。

10

【0035】

生物学的活性の測定

内皮細胞遊走アッセイ

内皮細胞遊走アッセイを、本質的にはPolverini, P. J. 他、Methods Enzymol. 198: 440~450 (1991) による記載に従って行った。簡単に記載すると、ヒト微小血管内皮細胞(HMVEC)を、0.1%ウシ血清アルブミン(BSA)を含有するDMEM中で一晩飢餓させた。次いで、細胞をトリプシンにより集め、0.1%BSAを含むDMEMに 1.5×10^6 細胞/mlの濃度で再懸濁した。細胞を、48ウエルの改変ポイデンチャンパー(Nucleopore Corporation, Cabin John, MD)の底部に加えた。チャンパーを組み立てて逆さにした。細胞を、0.1%ゼラチンに一晩浸して乾燥したポリカーボナートの走化性メンブロン(5 μ mの細孔サイズ)に37 $^{\circ}$ Cで2時間付着させた。次いで、チャンパーを再び逆さにして、塩基性繊維芽細胞増殖因子(bFGF)および試験物質を上部チャンパーのウエルに(50 μ Lの総容量に)加えた。次いで、装置を37 $^{\circ}$ Cで4時間インキュベーションした。メンブロンを回収し、固定して染色した(DiffQuick, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)。上部チャンパーに移動した細胞の数を、高倍率の10視野について計数した。DMEM+0.1%BSAに対するバックグラウンド遊走を差し引き、データを、高倍率(400X)の10視野あたりの遊走した細胞数として、あるいは多数の実験から得られた結果をまとめる場合には、陽性対照と比較される遊走阻害率として報告した。結果を表1に示す。

20

30

【0036】

【表1】

代表的な化合物のヒト微小血管内皮細胞遊走に対する阻害能

実施例	200 nMの試験化合物における阻害%
9	>95
10	80
12	29
14	60
15	64
16	86
17	>95
18	90
19	32
20	34
25	38
27	28
28	59
31	>95

10

20

【0037】

実施例に示される化合物（これに限定されない）を含む本発明の化合物は、抗血管形成活性を有する。血管形成阻害剤として、そのような化合物は下記において有用である：原発性および転移性の両方の固形腫瘍およびガン（乳ガン；結腸ガン；直腸ガン；肺ガン；中咽頭ガン；下咽頭ガン；食道ガン；胃ガン；膵臓ガン；肝ガン；胆嚢ガン；胆管ガン；小腸ガン；腎臓、膀胱および尿路上皮を含む尿路のガン；頸部、子宮、卵巣、絨毛ガンおよび妊娠栄養膜疾患を含む雌性生殖管のガン；前立腺、精嚢、精巣および胚細胞腫瘍を含む雄性生殖管のガン；甲状腺、副腎および下垂体を含む内分泌腺のガン；血管腫、メラノーマ、骨または軟組織から生じる肉腫、およびカボジ肉腫を含む皮膚ガン；脳、神経、眼の腫瘍、ならびに星状膠細胞腫、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、網膜芽細胞腫、神経腫、神経芽細胞腫、神経鞘腫および髄膜腫を含む髄膜の腫瘍；白血病などの造血系悪性腫瘍から生じる固形腫瘍、ならびに緑色腫、プラズマ細胞腫、菌状息肉腫の斑および腫瘍、および皮膚型T細胞リンパ腫/白血病を含む固形腫瘍；ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫の両方を含むリンパ腫）の処置；慢性関節リウマチ、免疫性関節炎および変形性関節症を含む自己免疫疾患の予防；糖尿病網膜症、未熟児網膜症、角膜移植拒絶、後水晶体線維増殖症、血管新生緑内障、ルベオーシス、黄斑変性および低酸素症による網膜血管新生を含む眼疾患の処置；眼の異常な血管新生状態の処置；乾癬を含む皮膚病の処置；アテローム性動脈硬化斑におけるヘマギオーマおよび毛細管増殖を含む血管疾患の処置；オスラー-ウエパー症候群の処置；心筋の血管形成の処置；斑血管新生の処置；毛細管拡張症の処置；血友病関節の処置；血管線維腫の処置；傷肉芽形成の処置；内皮細胞の過度な刺激または異常な刺激を特徴とする腸癒着、クローン病、アテローム動脈硬化症、強皮症および肥厚性癒着（すなわち、ケロイド）を含む疾患の処置、ならびにネコひっかき病（*Rochelminalia quintosa*）および潰瘍（*Helicobacter pylori*）を含む病理学的結果としての血管形成を有する疾患の処置。別の使用は、排卵および胎盤確立を阻害する受胎調節剤としてである。

30

40

【0038】

本発明の化合物はまた、単独で使用された場合、あるいはガンを処置するために患者に従来の施される放射線療法および/または他の化学治療剤処置と組み合わせて使用された

50

場合、上記の腫瘍からの転移を防止するのに有用であり得る。例えば、固形腫瘍の処置において使用される場合、本発明の化合物は、下記の化学治療剤と組み合わせて投与することができる：例えば、インターフェロン、COMP（シクロホスファミド、ビンクリスチン、メトトレキサートおよびプレドニソン）、エトポシド、mBACOD（メトトレキサート、プレオマイシン、ドキシソルピシン、シクロホスファミド、ビンクリスチンおよびデキサメタゾン）、PRO-MACE/MOPP（プレドニソン、メトトレキサート（ロイコビン救助（leucovirin rescue）とともに）、ドキシソルピシン、シクロホスファミド、タキソール、エトポシド/メクロレタミン、ビンクリスチン、プレドニソンおよびプロカルバジン）、ビンクリスチン、ビンブラスチン、アンジオインヒビン、TNP-470、ペントサンポリスルファート、血小板第4因子、アンジオスタチン、LM-609、SU-101、CM-101、テクガラ（Techgalan）、サリドマイド、SP-PGなど。他の化学治療剤には下記が含まれる：メクロエタミン、メルファン、クロラムブチル、シクロホスファミドおよびイフォスファミドを含むナイトロジェンマスタードなどのアルキル化剤；カルムスチン、ロムスチン、セムスチンおよびストレプトゾシンを含むニトロソウレア類；ブスルファンを含むアルキルスルホナート；ダカルバジンを含むトリアジン類；チオテパおよびヘキサメチルメラミンを含むエチエンイミン類；メトトレキサートを含む葉酸アナログ；5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシドを含むピリミジンアナログ；6-メルカプトプリンおよび6-チオグアニンを含むプリンアナログ；アクチノマイシンDを含む抗腫瘍抗生物質；ドキシソルピシン、プレオマイシン、マイトマイシンCおよびメトラマイシンを含むアントラサイクリン類；ならびにタモキシフェンおよびコルチオステロイド類を含むホルモンおよびホルモンアンタゴニスト、ならびにシスプラチンおよびブレキナルを含む種々の薬剤。

【0039】

本発明の化合物は、無機酸または有機酸から誘導される薬物的に許容可能な塩の形態で使用することができる。「薬物的に許容可能な塩」は、妥当な医学的判断の範囲内において、過度な毒性、刺激、アレルギー応答などを伴うことなくヒトおよび下等動物の組織と接触する使用に適し、かつ妥当な効果/リスク比に対応するそのような塩を意味する。薬物的に許容可能な塩は、当分野ではよく知られている。例えば、S.M.Berge他は、薬物的に許容可能な塩をJ. Pharmaceutical Sciences、1977、66：1以降に詳しく記載している。そのような塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製を行っている間に調製することができ、あるいは遊離塩基機能を適切な酸と反応することによって別途調製することができる。代表的な酸付加塩を下記に示すが、それらに限定されない：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩（イセチオン酸塩）、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩。また、塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド（塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルなど）；ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、ジブチル硫酸およびジアミル硫酸のようなジアルキル硫酸；長鎖ハライド（塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルなど）；臭化ベンジルおよび臭化フェネチルのようなアリールアルキルハライドなどのような薬剤で四級化することができる。水または油に可溶または分散し得る生成物がそれによって得られる。薬物的に許容可能な酸付加塩を得るために用いられ得る酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸のような無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸のような有機酸が含まれる。

【0040】

10

20

30

40

50

塩基付加塩は、本発明の化合物の最終的な単離および精製を行っている間に、カルボン酸含有部分を、薬物的に許容可能な金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩などの適切な塩基と反応することによって、あるいはアンモニアまたは有機の一級アミン、二級アミンもしくは三級アミンと反応することによって調製することができる。薬物的に許容可能な塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウムの塩などのアルカリ金属またはアルカリ土類金属に基づくカチオン、ならびにアンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミンなどを含む非毒性の四級アンモニアおよびアミンカチオンが含まれるが、これらに限定されない。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンには、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジンなどが含まれる。本発明の化合物の好ましい塩には、リン酸塩、トリスおよび酢酸塩が含まれる。

【0041】

本発明の化合物は、治療用組成物を作製するために、生分解性ポリマーなどの薬物的に許容可能な持続放出マトリックスと組み合わせることができる。本明細書中で使用される持続放出マトリックスは、酵素または酸-塩基による加水分解によって、あるいは溶解によって分解し得る物質（通常はポリマー）から作製されるマトリックスである。マトリックスが一旦体内に挿入されると、マトリックスは酵素および体液による作用を受ける。持続放出マトリックスは、望ましくは、リポソーム、ポリラクチド（ポリ乳酸）、ポリグリコリド（グリコール酸のポリマー）、ポリラクチド-コ-グリコリド（乳酸およびグリコール酸のコポリマー）、ポリ無水物、ポリ（オルト）エステル、ポリペプチド、ヒアルロン酸、コラーゲン、コンドロイチン硫酸、カルボン酸、脂肪酸、リン脂質、多糖類、核酸、ポリアミノ酸、アミノ酸（フェニルアラニン、チロシン、イソロイシンなど）、ポリヌクレオチド、ポリビニルプロピレン、ポリビニルピロリドンおよびシリコーンなどの生体適合性物質から選ばれる。好ましい生分解性マトリックスは、ポリラクチド、ポリグリコリド、またはポリラクチド-コ-グリコリド（乳酸およびグリコール酸のコポリマー）のいずれか1つのマトリックスである。

【0042】

本発明の化合物またはその組み合わせは、治療用組成物を作製するために、薬物的に許容可能な賦形剤またはキャリアと組み合わせることができる。薬物的に許容可能なキャリアまたは賦形剤は、任意のタイプの非毒性の固体、半固体または液体のフィラー、希釈剤、カプセル化物質または配合補助剤をいう。このような組成物は、（粉末、軟膏、ドロップ、経皮パッチまたはイオン導入デバイスによって）非経口的、舌下、槽内、腔内、腹腔内、直腸内、口内または局所的に投与することができる。

【0043】

本明細書中で使用されている用語「非経口」は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下および動脈内の注射および注入を含む投与様式をいう。非経口注射用の薬物組成物は、薬物的に許容可能な無菌の水溶液または非水性溶液、分散物、懸濁物またはエマルション、ならびに使用直前に無菌の注射可能な溶液または分散物に再構成される無菌の粉末を含む。好適な水性および非水性のキャリア、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの好適な組み合わせ、植物油（例えば、オリーブ油）、ならびにオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが含まれる。適正な流動性が、例えば、レシチンなどのコーティング物質を使用することによって、分散物の場合には必要とされる粒子サイズを維持することによって、そして界面活性剤を使用することによって維持され得る。このような組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤などの補助成分を含有することができる。微生物の作用は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗菌剤および抗真菌剤を含むことによって確実に防止され得る。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を含むこともまた望ましい。注射可能な薬学的形態物の持続した吸収が、モノステアリン酸アルミニウムおよび

10

20

30

40

50

ゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を含むことによってもたらされ得る。注射可能なデポ剤の形態が、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)などの生分解性ポリマーにおける薬物のマイクロカプセルマトリックスを作製することによって作製される。薬物対ポリマー比および用いられる特定のポリマーの性質に依存して、薬物の放出速度を制御することができる。デポ剤の注射可能な配合物はまた、身体組織と適合し得るリポソームまたはマイクロエマルジョンに薬物を包み込むことによって調製される。注射可能な配合物は、例えば、細菌保持フィルターでろ過することによって、あるいは使用直前に無菌水または他の無菌の注射可能な媒体に溶解または分散させることができる無菌の固体組成物の形態で殺菌剤を組み入れることによって殺菌することができる。

10

【0044】

局所投与には、皮膚、粘膜ならびに肺および眼の表面に投与することが含まれる。吸入用の組成物を含む局所投与される組成物は、加圧され得るか、または加圧しなくてもよい乾燥粉末として調製することができる。非加圧粉末組成物において、細かく分割された形態の有効成分は、より大きなサイズの薬物的に許容可能な不活性なキャリアと混合されて使用され得る。この場合、キャリアは、例えば、直径が100ミクロンまでのサイズを有する粒子を含む。好適な不活性なキャリアには、ラクトースなどの糖類が含まれる。望ましくは、有効成分の少なくとも95重量%の粒子は、有効粒子サイズが0.01ミクロン~10ミクロンの範囲にある。眼に局所投与される場合、本発明の化合物は、化合物を、例えば、前眼房、後眼房、硝子体、房水、硝子体液、角膜、虹彩/毛様体、レンズ、脈絡膜/網膜および強膜のような眼の角膜領域および内部領域に浸透させるのに十分な時間にわたって化合物が眼の表面と接触した状態に維持されるように薬物的に許容可能な眼用ビヒクルで送達される。薬物的に許容可能な眼用ビヒクルは、例えば、軟膏、植物油またはカプセル化物質であり得る。あるいは、本発明の化合物は、硝子体液および房水に直接注射することができる。

20

【0045】

組成物は加圧することができ、窒素または液化ガスの噴射剤などの圧縮ガスを含むことができる。液化噴射剤媒体、および実際には組成物全体は、好ましくは、有効成分が実質的な程度にそれに溶解しないようなものである。加圧された組成物はまた、液体または固体の非イオン性界面活性剤などの界面活性剤を含有することができ、あるいは固体のアニオン性界面活性剤であり得る。固体のアニオン性界面活性剤をナトリウム塩の形態で使用することが好ましい。

30

【0046】

直腸または腔に投与される組成物は、好ましくは坐薬であり、坐薬は、本発明の化合物を、室温では固体であるが、体温で液体になり、従って、直腸腔または腔で融解して活性化化合物を放出するカカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐薬用ワックスなどの適切な非刺激性の賦形剤またはキャリアと混合することによって調製され得る。

【0047】

本発明の化合物はまた、リポソームの形態で投与することができる。当分野では知られているように、リポソームは、一般に、リン脂質または他の脂質物質から得られる。リポソームは、水性媒体に分散された単層または多層の水和した液晶によって形成される。リポソームを形成し得る任意の非毒性の生理学的に許容可能で代謝可能な脂質を使用することができる。リポソーム形態の本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定化剤、保存剤、賦形剤などを含有することができる。好ましい脂質は、天然および合成の両方のリン脂質およびホスファチジルコリン(レシチン)である。リポソームの作製方法は当分野では知られている。例えば、Prescott編、Methods in Cell Biology、第XIV巻、Academic Press、New York、N.Y.(1976)、33頁以降を参照のこと。これは参考として本明細書中に援用される。

40

【0048】

上記または他の処置において使用される場合、治療有効量のいずれかの本発明の化合物は

50

純粋な形態で用いることができ、あるいはそのような形態が存在する場合には、薬物的に許容可能な賦形剤を用いて、または薬物的に許容可能な賦形剤を用いることなく、薬物的に許容可能な塩の形態で用いることができる。「治療有効量」の本発明の化合物は、任意の医学的処置に適用できる妥当な効果/リスク比で血管形成性疾患を処置する（例えば、腫瘍増殖を制限するか、あるいは腫瘍の転移を遅らせるか、または腫瘍の転移を阻止する）のに十分な量の化合物を意味する。しかし、本発明の化合物および組成物の1日あたりの総使用量は、妥当な医学的判断の範囲内において担当医師によって決定されることが理解される。任意の特定の患者に対する特定の治療的に有効な用量レベルは様々な要因に依存する。そのような要因には、処置される傷害および傷害の重篤度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、健康状態、性別および食事；投与時期；投与経路；用いられる特定の化合物の排出速度；処置の継続時間；用いられる特定の化合物と組み合わせて使用される薬剤、または同時に使用される薬剤、ならびに医学分野でよく知られている類似する要因が含まれる。例えば、所望する治療効果を達成するために必要とされるレベルよりも少ないレベルで化合物の投薬を開始して、所望する効果が達成されるまで投薬量を徐々に増やすことは十分に当業者の範囲内にある。ヒトまたは他の哺乳動物宿主に単回用量または分割用量で局所的または全身的に投与され得る本発明の化合物の1日あたりの総用量は、例えば、1日あたり0.01mg/kg体重~200mg/kg体重の量であり、より通常的には1mg/kg体重~300mg/kg体重の量であり得る。所望する場合には、1日あたりの効果的な用量は、投与目的のために多回用量に分割することができる。従って、単回用量組成物は、1日あたりの用量を構成するそのような量またはその小分け量を含むことができる。

10

20

【0049】

血管形成疾患の阻害、処置または予防のために本発明の化合物と組み合わせることができる薬剤は、上記に列記された薬剤に限定されず、原理的には、血管形成疾患の処置または予防に有用な任意の薬剤を含む。

【0050】

本発明の化合物の調製

略号

下記のスキームおよび実施例の記載において使用されている略号は次の通りである：NM Mは4-メチルモルホリンであり；EDCIは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であり；HOB Tはヒドロキシベンズトリアゾールであり；TFAはトリフルオロ酢酸であり；THFはテトラヒドロフランであり；DMFはジメチルホルムアミドである。

30

【0051】

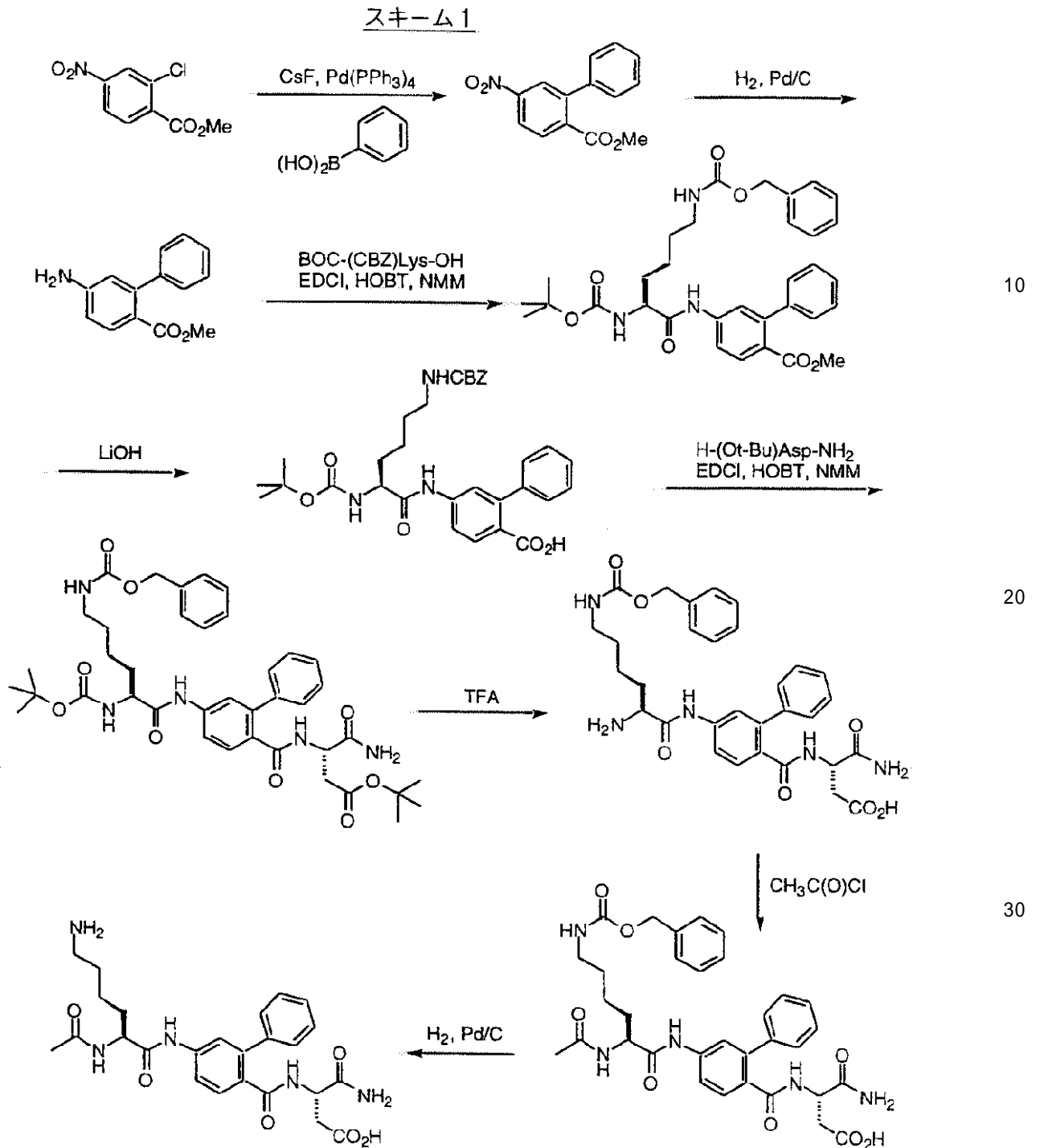
合成方法

本発明の化合物及び方法は、本発明の化合物を調製することができる方法を例示する下記の合成スキームと結び付けて、より良く理解されるであろう。本発明の化合物は、種々の合成経路によって製造することができる。代表的な手順をスキーム1に略記する。スキーム1に於いて、 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 は、他の方法で示されない限り、前に定義されている。記載した合成系列を成功裡に完結させるために、 L^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^4 の性質に依存して、他の反応性基の保護及び続く脱保護が必要になるであろう。一般的に使用される保護基は、Greene著、「有機合成に於ける保護基(Protective Groups In Organic Synthesis)」、(ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社(John Wiley & Sons)、ニューヨーク(1981年)) (これは、参考として本明細書中に援用される)に開示されている。式I内の他の化合物を、下記に示す合成に於いて適切な反応剤及び試薬を置換することによって合成できることが、下記の合成経路を検討して、当業者に容易に明らかであろう。

40

【0052】

【化7】



【 0 0 5 3 】

スキーム 1 に例示されるように、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム触媒の存在下で、2-クロロ-4-ニトロ安息香酸メチルとホウ素酸とのピアリール結合が形成される。ニトロ部分を、10%炭素担持パラジウムの存在下で水素ガスによってアミンに還元した。得られたアニリン誘導体を、リシンと反応させ、EDCIと、HOBTと、NMMが好ましい塩基と反応させた。得られたエステルを水酸化リチウムでけん化し、得られた安息香酸誘導体にアスパラギン酸を反応させ、EDCIと、HOBTと、NMMが好ましい塩基と反応させた。N-Boc基およびt-ブチルエステルは、TFAを加えて除去してアミノ酸を得た。遊離アミンを塩化アセチルを使用してアセチル化し、10%炭素担持パラジウムの存在下の水素ガスを用いてCBZ基を除去した。

【 0 0 5 4 】

40

50

本発明の化合物および方法は、以下の実施例と関連させることによってより深く理解でき、これらの実施例は説明を意図したものであり、添付の特許請求の範囲で定められる本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【0055】

実施例 1

N - [4 - [N - (アセチルグリシル) アミノ] ベンゾイル] - L - アスパラギン酸

実施例 1 A

N - (t - ブトキシカルボニル) - グリシン (2 . 1 1 g 、 1 2 . 2 m m o l) 、 クロロギ酸イソブチル (1 . 8 7 m l 、 1 . 4 4 モル) 、 および N - メチルモルホリン (1 . 6 0 m l 、 1 . 4 4 モル) を T H F (1 0 m l) に加えた混合物を、0 で 1 5 分間攪拌し、4 - アミノ安息香酸メチル (1 . 9 2 g 、 1 2 . 6 m m o l) 溶液で処理して 1 6 時間攪拌し、NH₄Cl 溶液に投入し、酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチルを水とブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) で乾燥し、濃縮して 3 . 5 1 g (9 5 %) の表題化合物を得た。

10

【0056】

MS (A P C I ⁺) m / e 3 0 9 (M + H) ⁺。

【0057】

実施例 1 B

実施例 1 A の生成物 (3 . 5 0 g 、 1 1 . 3 m m o l) と水酸化リチウム一水和物 (2 . 5 2 g 、 6 0 . 0 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m l) 、 イソプロパノール (1 0 m l) 、 および水 (8 m l) の混合物に溶解した溶液を、周囲温度で 1 6 時間攪拌し、乾燥するまで蒸発させた。残留物を水に溶解し、0 に冷却して、1 . 0 M の H₃PO₄ を加えて pH 5 . 0 まで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水とブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して表題化合物 (3 . 2 5 g 、 9 8 %) を得た。

20

【0058】

MS (A P C I ⁺) m / e 2 9 5 (M + H) ⁺。

【0059】

実施例 1 C

塩化水素で飽和させた 1 , 4 - ジオキサン (5 0 m l) に実施例 1 B の生成物 (3 . 2 5 g 、 1 1 . 0 m m o l) を溶解して得た溶液を、周囲温度で 1 時間攪拌し、乾燥するまで蒸発させ、エチルエーテル中に懸濁させた後、濃縮し減圧乾燥して白色固体 (1 . 9 4 g) を得た。

30

【0060】

実施例 1 D

実施例 1 C の生成物 (1 . 9 4 g 、 8 . 4 7 m m o l) と、塩化アセチル (0 . 7 2 m l 、 1 0 . 1 m m o l) と、トリエチルアミン (2 . 6 8 m l 、 1 9 . 2 m m o l) とが溶解した DMF (3 m l) 溶液を周囲温度で 1 6 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、次に水とブラインで連続して洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して表題化合物 (1 . 6 1 g 、 8 3 %) を得た。

【0061】

MS (A P C I ⁺) m / e 2 3 7 (M + H) ⁺。

【0062】

実施例 1 E

実施例 1 D の生成物 (0 . 4 4 g 、 1 . 8 6 m m o l) と、EDCI (0 . 3 9 1 g 、 2 . 0 5 m m o l) と、L - アスパラギン酸 - (, - ジ - t - ブチル) エステル塩酸塩 (0 . 5 6 7 g 、 2 . 0 5 m m o l) と、N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 2 7 7 g 、 2 . 0 5 m m o l) とが溶解した T H F (2 0 m l) 溶液を 0 に冷却して 1 6 時間攪拌し、水 (1 0 0 m l) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチルを 0 . 5 M の HCl 、 重炭酸ナトリウム水溶液、およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して得られた黄色油状物質を、シリカと MeOH / クロロホルムを使用したクロマ

40

50

トグラフィーにかけて、表題化合物 (0 . 3 3 g、3 8 %) を得た。

【 0 0 6 3 】

MS (A P C I ⁺) m / e 4 0 7 (M - t - B u) ⁺。

【 0 0 6 4 】

実施例 1 F

N - [4 - [N - (アセチルグリシル) アミノ] ベンゾイル] - L - アスパラギン酸

実施例 1 E の生成物を、実施例 1 C に記載のように処理して表題化合物を得た。

【 0 0 6 5 】

MS (A P C I ⁺) m / e 3 5 2 (M + H) ⁺ ;

¹ H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 1 9 (s , 1 H)、8 . 6 2 (d , 1 H)、7 . 8 0 (d , 2 H)、7 . 6 5 (d , 2 H)、4 . 7 3 (m , 1 H)、3 . 4 2 (m , 1 H)、2 . 8 4 (m , 1 H)、2 . 6 8 (m , 1 H)、2 . 0 6 (s , 3 H)。

【 0 0 6 6 】

実施例 2

4 - [[4 - (アミノメチル) ベンゾイル] アミノ] - 2 - フェニル安息香酸

実施例 2 A

4 - アミノメチル安息香酸 (5 . 6 7 g、3 7 . 5 m m o l) と、トリエチルアミン (5 . 2 0 m l、3 7 . 5 m m o l) と、二炭酸ジ - t - ブチル (9 . 5 m l、4 1 . 2 m m o l) とが溶解した 1 , 4 - ジオキサン水溶液 (1 / 1) 溶液を 1 6 時間攪拌し、減圧下で体積を減少させ、0 に冷却し、1 M の H ₃ P O ₄ を加えて酸性化した後、酢酸エチルで抽出した。その有機相を水とブラインとで洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、蒸発させて、表題化合物 (8 . 4 7 g、9 0 %) を得た。

【 0 0 6 7 】

MS (A P C I ⁻) m / e 2 5 0 (M - H) ⁻。

【 0 0 6 8 】

実施例 2 B

実施例 2 A の生成物と 4 - アミノメチル - 3 - フェニル - 安息香酸メチルとを、実施例 1 E および 1 B に記載のように処理して表題化合物を得た。

【 0 0 6 9 】

MS (A P C I ⁻) m / e 4 4 5 (M - H) ⁻。

【 0 0 7 0 】

実施例 2 C

4 - [[4 - (アミノメチル) ベンゾイル] アミノ] - 2 - フェニル安息香酸

実施例 2 B の生成物を実施例 1 C のように処理して表題化合物を得た。

【 0 0 7 1 】

MS (A P C I ⁻) m / e 3 8 1 (M - H) ⁻ ;

¹ H NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 0 . 5 8 (s , 1 H)、8 . 4 2 (m , 3 H)、7 . 9 8 (m , 3 H)、7 . 8 3 (m , 1 H)、7 . 6 2 (m , 2 H)、7 . 3 8 (m , 4 H)、4 . 1 2 (m , 2 H)。

【 0 0 7 2 】

実施例 3

N - [4 - [(7 - アミノ - 1 - オキソヘブチル) アミノ] ベンゾイル] - L - アスパラギン酸

実施例 3 A

7 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) ヘブタン酸 (0 . 9 6 g、3 . 9 1 m m o l) と 4 - アミノ安息香酸メチル (0 . 6 5 g、4 . 3 0 m m o l) とを、実施例 1 C に記載のように処理して表題化合物を得た。

【 0 0 7 3 】

MS (A P C I ⁺) m / e 3 7 9 (M + H) ⁺。

10

20

30

40

50

【0074】

実施例3B

実施例3Aの生成物を実施例1Bに記載のように処理して表題化合物を得た。

【0075】

MS (APCI⁺) m/e 365 (M+H)⁺。

【0076】

実施例3C

N - [4 - [(7 - アミノ - 1 - オキソヘプチル) アミノ] ベンゾイル] - L - アスパラギン酸

実施例3Bの生成物を実施例1Eおよび1Fに記載のように処理して表題化合物を得た。

10

【0077】

MS (APCI⁺) m/e 380 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 10.18 (s, 1H)、8.61 (d, 1H)、7.82 (d, 2H)、7.68 (m, 3H)、4.73 (m, 1H)、2.76 (m, 4H)、2.36 (m, 2H)、1.58 (m, 4H)、1.33 (m, 4H)。

【0078】

実施例4

(S) - 3 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) 安息香酸メチル

20

実施例4A

0 の 4 - t - ブチル安息香酸メチル (10.0g、52.0mmol) の濃硫酸 (25ml) 溶液に、濃硝酸 (9.7ml、155mmol) と濃硫酸 (10ml) の混合物を加えた。その混合物を16時間攪拌し、氷水 (600ml) に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。その有機相を水、重炭酸ナトリウム水溶液、およびブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させ、クロマトグラフィーにかけて表題化合物を得た。

【0079】

MS (APCI⁺) m/e 238 (M+H)⁺。

【0080】

実施例4B

実施例4Aの生成物 (12.3g、52.2mmol) と、10%炭素担持パラジウム (1.0g) と、メチルアルコール (100ml) との混合物を水素ガス雰囲気下で24時間攪拌し、ろ過し、乾燥するまで蒸発させ、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化させて、3.35g (31%) の表題化合物を得た。

30

【0081】

実施例4C

実施例4Bの生成物とBOC - (- CBZ) - L - リシンとを、実施例1Eに記載のように処理して表題化合物を得た。

【0082】

MS (APCI⁺) m/e 570 (M+H)⁺。

40

【0083】

実施例4D

(S) - 3 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) 安息香酸メチル

実施例4Cの生成物 (0.86g、1.51mmol) と、10%炭素担持パラジウム (0.1g) と、メチルアルコール (10ml) との混合物を水素ガス雰囲気下で24時間攪拌し、ろ過し、乾燥するまで蒸発させて表題化合物 (0.56g、85%) を得た。

【0084】

MS (APCI⁻) m/e 434 (M-H)⁻ ;

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 9.23 (m, 1H)、7.77 (m

50

, 1 H)、7.67 (s, 1 H)、7.54 (m, 1 H)、7.14 (m, 1 H)、4.10 (m, 1 H)、3.83 (s, 3 H)、2.53 (m, 2 H)、1.68 (m, 6 H)、1.43 (s, 9 H)、1.33 (s, 9 H)。

【0085】

実施例 5

(S)-3-[[2-(アセチルアミノ)-6-アミノ-1-オキソヘキシル]アミノ]-4-(1,1-ジメチルエチル)安息香酸

実施例 4 C の生成物を、実施例 1 C、1 D、および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0086】

MS (APCI⁻) m/e 376 (M-H)⁻;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.32 (m, 1 H)、8.18 (m, 1 H)、7.78 (m, 1 H)、7.62 (s, 1 H)、7.54 (m, 1 H)、4.46 (m, 1 H)、4.33 (s, 3 H)、2.62 (m, 2 H)、1.90 (s, 3 H)、1.48 (m, 6 H)、1.33 (s, 9 H)。

【0087】

実施例 6

3-(((2S)-2-(アセチルアミノ)-6-アミノヘキサノイル)アミノ)-4-(t-ブチル)安息香酸

実施例 4 C の生成物を、実施例 1 C、1 D、1 B および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0088】

MS (APCI⁻) m/e 362 (M-H)⁻;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.30 (s, 1 H)、8.31 (m, 1 H)、7.68 (m, 1 H)、7.48 (s, 1 H)、7.34 (m, 1 H)、4.44 (m, 1 H)、2.83 (m, 2 H)、1.90 (s, 3 H)、1.63 (m, 4 H)、1.49 (m, 2 H)、1.29 (s, 9 H)。

【0089】

実施例 7

(S)-4-[[2-[[1,1-ジメチルエトキシ]カルボニル]アミノ]-6-[(フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]-1-オキソヘキシル]アミノ]-2-[3-(フェニルメトキシ)フェニル]安息香酸メチル

実施例 7 A

1-ベンジルオキシ-2-プロモベンゼン (12.8 g, 48.7 mmol) と、n-ブチルリチウム (55 mmol) と、THF (150 ml) との混合物を -78 で 20 分間攪拌し、ホウ酸トリイソプロピル (34 ml, 147 mmol) で処理し、-78 で 20 分間攪拌し、次に周囲温度で 30 分間攪拌した。ロータリーエバポレーターを使用してこの混合物の体積を減少させ、酢酸エチルで希釈し、1 M の HCl (2 回)、水、およびブラインで連続して洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮すると白色固体が得られ、これにヘキサンを加えて粉碎して白色粉末の表題化合物 (7.04 g) を得た。

【0090】

MS (DCI/NH₃) m/e 246 (M+NH₄)⁺。

【0091】

実施例 7 B

実施例 7 A の生成物 (3.20 g, 14 mmol) と、2-クロロ-4-ニトロ-安息香酸メチル (3.20 g, 14.8 mmol) と、フッ化セシウム (5.08 g, 33 mmol) と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.48 g, 0.42 mmol) とを、乾燥して脱気したジメトキシエタン (50 ml) に溶解した溶液を、90 で 16 時間加熱し、ジエチルエーテルで希釈し、水、ブライン、NaHCO₃ 水溶液、1 M の HCl、およびブラインで続けて洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮した。その

10

20

30

40

50

残留物をシリカゲルに20%アセトン/ヘキサンを使用したフラッシュクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(3.56g)を得た。

【0092】

MS(DCI/NH₃) m/e 381 (M+NH₄)⁺。

【0093】

実施例7C

実施例7Bの生成物(2.46g、6.77mmol)と、4MのHClを含有する1,4-ジオキサン(1ml)と、10%炭素担持パラジウム(0.21g)と、メチルアルコール(50ml)との混合物を水素ガス雰囲気下で2時間攪拌し、ろ過し、乾燥するまで蒸発させた。その残留物にNa₂CO₃水溶液を加えて中和し、CH₂Cl₂中で抽出し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮して表題化合物(1.51g)を得た。

10

【0094】

MS(DCI/NH₃) m/e 351 (M+NH₄)⁺、334 (M+H)⁺。

【0095】

実施例7D

(S)-4-[[2-[[1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-6-[(フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]-1-オキソヘキシル]アミノ]-2-[3-(フェニルメトキシ)フェニル]安息香酸メチル

実施例7Cの生成物とBOC-(-CBZ)-L-リシンとを、実施例1Eに記載のように処理して表題化合物を得た。

20

【0096】

MS(APCI⁺) m/e 713 (M+NH₄)⁺、696 (M+H)⁺;
¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 10.28(bds, 1H)、7.70(s, 1H)、7.66(d, 1H)、7.4~7.2(m, 11H)、7.08(d, 1H)、7.03(dd, 1H)、6.88(s, 1H)、6.82(d, 1H)、5.12(s, 2H)、4.98(s, 2H)、4.02(m, 1H)、3.54(s, 3H)、2.97(m, 2H)、1.58(m, 2H)、1.38(s, 9H)、1.35~1.25(m, 4H)。

【0097】

実施例8

(S)-4-[[2-[[1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-6-[(フェニルメトキシ)カルボニル]アミノ]-1-オキソヘキシル]アミノ]-2-[3-(フェニルメトキシ)フェニル]安息香酸1,1-ジメチルエチル

30

実施例7Aの生成物と2-クロロ-4-ニトロ安息香酸t-ブチルとを、実施例7B、7C、および7Dに従って処理して表題化合物を得た。

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 10.25(bds, 1H)、7.70(s, 1H)、7.66(d, 1H)、7.4~7.2(m, 11H)、7.08(d, 1H)、7.03(dd, 1H)、6.88(s, 1H)、6.82(d, 1H)、5.12(s, 2H)、4.98(s, 2H)、4.02(m, 1H)、2.97(m, 2H)、1.58(m, 2H)、1.38(s, 9H)、1.35~1.25(m, 4H)、1.18(s, 9H)。

40

【0098】

実施例9

(R)-4-[[6-アミノ-2-[[1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-1-オキソヘキシル]アミノ]-2-(3-ヒドロキシフェニル)安息香酸メチル

実施例7Dの生成物を実施例4Dに従って処理して表題化合物を得た。

【0099】

MS(ESI) m/e 472 (M+H)⁺;
¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 7.67(m, 3H)、7.18(m, 1H)、7.07(m, 1H)、6.75(m, 1H)、6.63(m, 2H)、4.

50

0.3 (m, 1H)、3.58 (s, 3H)、2.61 (m, 2H)、1.60 (m, 2H)、1.50~1.28 (m, 4H)、1.38 (s, 9H)。

【0100】

実施例 10

(R) - 4 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - (2 - ヒドロキシフェニル) 安息香酸メチル 1 - ベンジルオキシ - 2 - プロモベンゼンを実施例 7 A、7 B、7 C、7 D、および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0101】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.63 (s, 1H)、8.13 (m, 1H)、7.83 (m, 2H)、7.57 (m, 1H)、7.42 (m, 2H)、7.21 (m, 1H)、6.79 (m, 1H)、4.03 (m, 1H)、3.58 (s, 3H)、2.61 (m, 2H)、1.60 (m, 2H)、1.50~1.28 (m, 4H)、1.38 (s, 9H)。

10

【0102】

実施例 11

(S) - 4 - [[2 - アミノ - 6 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - [(3 - (フェニルメトキシ) フェニル) 安息香酸メチル

実施例 7 D の生成物 (0.365 g、0.53 mmol) を塩化メチレン (2 ml) とトリフルオロ酢酸 (4 ml) の混合物と混合したものを 150 分間攪拌し、濃縮して、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液の間で分配させた。その有機相を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して、黄褐色泡状の表題化合物 (0.300 g) を得た。

20

【0103】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.74 (s, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.4~7.2 (m, 11H)、7.04 (m, 2H)、6.92 (m, 1H)、6.82 (m, 1H)、5.12 (d, 2H)、4.98 (d, 2H)、3.53 (m, 1H)、3.52 (s, 3H)、2.97 (m, 2H)、1.45~1.25 (m, 6H)。

【0104】

30

実施例 12

(S) - 4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - [(3 - (フェニルメトキシ) フェニル) 安息香酸メチル

実施例 11 の生成物を実施例 1 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0105】

MS (ESI) m/e 660 (M+Na)⁺、638 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.17 (d, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.67 (d, 1H)、7.50~7.25 (m, 11H)、7.02 (dd, 1H)、6.88 (m, 1H)、6.81 (d, 1H)、5.11 (s, 2H)、4.96 (s, 2H)、4.35 (m, 1H)、3.54 (s, 3H)、2.95 (m, 2H)、1.86 (s, 3H)、1.61 (m, 2H)、1.45~1.35 (m, 4H)。

40

【0106】

実施例 13

(S) - 4 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1 , 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) 安息香酸 1 , 1 - ジメチルエチル

実施例 8 の生成物を実施例 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0107】

50

MS (ESI) m/e 514 (M+H)⁺ ;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.23 (s, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.63 (d, 1H)、7.20 (t, 1H)、7.08 (d, 1H)、6.76 (dd, 1H)、6.66 (d, 1H)、6.62 (d, 1H)、4.03 (m, 1H)、3.10 (m, 2H)、1.61 (m, 2H)、1.49 (m, 2H)、1.47 (s, 9H)、1.45~1.35 (m, 4H)、1.20 (s, 9H) ;
 C₂₈H₃₉N₃O₆・0.5H₂Oの分析計算値：C 64.35 ; H 7.71 ; N 8.04。実測値：C 64.12 ; H 7.57 ; N 7.78。

【0108】

実施例 14

(S) - 4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)安息香酸メチル

実施例 12 の生成物を実施例 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0109】

MS (ESI) m/e 414 (M+H)⁺ ;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.36 (s, 1H)、9.50 (s, 1H)、8.19 (d, 1H)、7.68 (m, 3H)、7.61 (bds, 2H)、7.18 (t, 1H)、6.74 (dd, 1H)、6.63 (m, 2H)、4.37 (m, 1H)、3.57 (s, 3H)、2.77 (m, 2H)、1.88 (s, 3H)、1.62~1.50 (m, 4H)、1.30~1.18 (m, 2H)。

【0110】

実施例 15

(S) - 4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル) アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)安息香酸

実施例 8 の生成物を、実施例 11、1 D、および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0111】

MS (ESI) m/e 400 (M+H)⁺ ;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.33 (s, 1H)、8.22 (d, 1H)、7.60 (m, 3H)、7.61 (m, 1H)、7.16 (t, 1H)、6.73~6.68 (m, 3H)、4.36 (m, 1H)、2.76 (t, 2H)、1.88 (s, 3H)、1.72~1.48 (m, 4H)、1.40~1.28 (m, 2H)。

【0112】

実施例 16

(S) - N - [4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)ベンゾイル] - L - アスパラギン

実施例 16 A

実施例 12 の生成物を実施例 1 B に従って処理して表題化合物を得た。

【0113】

MS (ESI) m/e 624 (M+H)⁺。

【0114】

実施例 16 B

(S) - N - [4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - (3 - ヒドロキシフェニル)ベンゾイル] - L - アスパラギン

実施例 16 A の生成物と L - アスパルトアミド - t - ブチルエステル塩酸塩とを実施例 1 E、4 D、および 11 に従って処理して表題化合物を得た。

【0115】

MS (ESI) m/e 514 (M+H)⁺ ;
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.19 (s, 1H)、8.14 (d, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.59 (dd, 1H)、7.43 (d, 1H)、

10

20

30

40

50

7.14 (m, 1H)、7.06 (bds, 1H)、6.87 (bds, 1H)、6.73 (m, 2H)、4.52 (q, 1H)、4.37 (m, 1H)、3.59 (m, 1H)、2.78 (m, 2H)、2.53 (dd, 1H)、2.38 (dd, 1H)、1.87 (s, 3H)、1.74 ~ 1.45 (m, 4H)、1.40 ~ 1.35 (m, 2H)。

【0116】

実施例 17

(S) - N - [4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] - 2 - フェニルベンゾイル] - L - アスパラギン

フェニルホウ素酸を実施例 7B、7C、7D、1C、1D、1B、1E、4D、および 11 に従って処理して表題化合物を得た。

【0117】

MS (ESI) m/e 498 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.88 (m, 2H)、7.55 (d, 1H)、7.40 (m, 5H)、4.73 (m, 1H)、4.46 (m, 1H)、2.93 (m, 2H)、2.56 (m, 2H)、1.97 (s, 3H)、1.74 ~ 1.45 (m, 4H)、1.40 ~ 1.35 (m, 2H)。

【0118】

実施例 18

(S) - N - [4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] ベンゾイル] - L - アスパラギン

4 - アミノ安息香酸メチルを実施例 7D、1C、1D、1B、1E、4D、および 11 に従って処理して表題化合物を得た。

【0119】

MS (ESI) m/e 423 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.38 (s, 1H)、8.21 (d, 1H)、7.81 (d, 2H)、7.68 (m, 3H)、4.68 (m, 1H)、4.39 (m, 1H)、4.13 (m, 2H)、2.78 (m, 2H)、1.85 (s, 3H)、1.70 ~ 1.35 (m, 6H)。

【0120】

実施例 19

N - [(4 - アミノフェニル) アセチル] - L - アスパラギン酸ビス (1 , 1 - ジメチルエチル) エステル

4 - ニトロフェニル酢酸を実施例 1E および 4D に従って処理して表題化合物を得た。

【0121】

MS (ESI) m/e 379 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.09 (d, 1H)、6.88 (d, 2H)、6.46 (d, 2H)、4.78 (s, 2H)、4.45 (m, 1H)、2.61 (dd, 1H)、2.50 (m, 1H)、1.37 (s, 18H) ;

C₂₀H₃₀N₂O₅ の分析計算値 : C 63.47 ; H 7.99 ; N 7.40。実測値 : C 63.37 ; H 7.76 ; N 7.30。

【0122】

実施例 20

(S) - N - [[4 - [[2 - アミノ - 6 - [[(フェニルメトキシ)カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] フェニル] アセチル] - L - アスパラギン酸

実施例 19 の生成物と BOC - (- CBZ) - L - リシンとを実施例 1E および 11 に従って処理して表題化合物を得た。

【0123】

MS (ESI) m/e 529 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.39 (s, 1H)、8.42 (d, 1H)、8.21 (bd, 2H)、7.50 (d, 2H)、7.38 ~ 7.29 (m

10

20

30

40

50

, 4 H)、7.25 ~ 7.15 (m, 3 H)、5.97 (s, 2 H)、4.51 (d, 1 H)、3.88 (m, 1 H)、2.99 (q, 2 H)、2.69 (dd, 1 H)、2.59 (dd, 1 H)、1.80 (m, 2 H)、1.48 ~ 1.32 (m, 4 H)。

【0124】

実施例 2 1

(S) - N - [[4 - [[2 - (アセチルアミノ) - 6 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] フェニル] アセチル] - L - アスパラギン酸

実施例 2 0 の生成物を実施例 1 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0125】

MS (ESI) m/e 551 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.93 (s, 1 H)、8.33 (d, 1 H)、8.07 (d, 1 H)、7.48 (d, 2 H)、7.32 (m, 4 H)、7.21 (m, 1 H)、7.15 (d, 2 H)、4.99 (s, 2 H)、4.52 (m, 1 H)、4.32 (m, 1 H)、3.41 (s, 3 H)、2.97 (m, 2 H)、2.69 (dd, 1 H)、2.57 (dd, 1 H)、1.70 ~ 1.50 (m, 2 H)、1.45 ~ 1.25 (m, 4 H)。

【0126】

実施例 2 2

N - [2 - [[4 - [2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノ - 1 - オキソヘキシル] アミノ] フェニル] - 1 - オキソエチル] - L - アスパラギン酸

実施例 2 1 の生成物を実施例 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0127】

MS (ESI) m/e 437 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.00 (s, 1 H)、8.37 (d, 1 H)、8.16 (d, 1 H)、7.65 (bds, 2 H)、7.49 (d, 2 H)、7.17 (d, 2 H)、4.50 (m, 1 H)、4.37 (m, 1 H)、3.40 (s, 3 H)、2.78 (m, 2 H)、2.68 (dd, 1 H)、2.57 (dd, 1 H)、1.70 ~ 1.60 (m, 2 H)、1.60 ~ 1.45 (m, 4 H)。

【0128】

実施例 2 3

(S) - N - [[4 - [[6 - アミノ - 2 - [[(1, 1 - ジメチルエトキシ) カルボニル] アミノ] - 1 - オキソヘキシル] アミノ] フェニル] アセチル] - L - アスパラギン酸ビス(1, 1 - ジメチルエチル)エステル

実施例の生成物と BOC - (- CBZ) - L - リシンとを実施例 1 E および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0129】

MS (ESI) m/e 607 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.93 (s, 1 H)、8.37 (d, 1 H)、7.52 (d, 2 H)、7.17 (d, 2 H)、4.45 (q, 1 H)、4.02 (m, 1 H)、3.58 (m, 2 H)、3.40 (s, 2 H)、2.66 (dd, 1 H)、2.53 (dd, 1 H)、1.68 ~ 1.53 (m, 4 H)、1.38 (bds, 27 H)、1.30 (m, 2 H) ;

C₃₁H₅₀N₄O₈ · 0.75 C₄H₈O₂ の分析計算値 : C 57.57 ; H 8.10 ; N 7.90。実測値 : C 57.99 ; H 8.04 ; N 7.57。

【0130】

実施例 2 4

(S) - N - [[4 - [(2, 6 - ジアミノ - 1 - オキソヘキシル) アミノ] フェニル] アセチル] - L - アスパラギン酸

実施例 2 3 の生成物を実施例 1 1 に従って処理して表題化合物を得た。

10

20

30

40

50

【0131】

MS (ESI) m/e 395 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.48 (d, 1H)、8.43 (d, 1H)、8.25 (m, 2H)、7.67 (bds, 2H)、7.52 (d, 2H)、7.22 (d, 2H)、4.51 (m, 1H)、3.90 (m, 1H)、3.44 (s, 2H)、2.77 (m, 2H)、2.69 (dd, 1H)、2.59 (dd, 1H)、1.80 (m, 2H)、1.70~1.50 (m, 4H) ;

C₁₈H₂₆N₄O₆ · 2.0 C₂HF₃O₂ の分析計算値 : C 42.45 ; H 4.53 ; N 9.00。実測値 : C 42.23 ; H 4.70 ; N 7.73。

【0132】

実施例 25

(S)-4-[[6-アミノ-2-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-1-オキソヘキシル]アミノ]ベンゼン酢酸エチル塩酸塩

4-アミノフェニル酢酸エチルとBOC-(-CBZ)-L-リシンとを実施例 1 E および 4 D に従って処理して表題化合物が得られ、これを塩酸塩として単離した。

【0133】

MS (ESI) m/e 408 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 9.80 (bds, 1H)、7.50 (d, 2H)、7.23 (d, 2H)、4.17 (m, 1H)、4.12 (q, 2H)、3.69 (m, 2H)、3.49 (s, 2H)、2.91 (m, 2H)、1.85~1.65 (m, 4H)、1.42 (s, 9H)、1.22 (t, 3H) ;

C₂₁H₃₄ClN₃O₅ · 0.33 C₄H₁₀O の分析計算値 : C 57.23 ; H 8.03 ; N 8.97。実測値 : C 57.23 ; H 7.75 ; N 8.92。

【0134】

実施例 26

(S)-4-[[6-アミノ-2-[[[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]アミノ]-1-オキソヘキシル]アミノ]ベンゼン酢酸

4-アミノフェニル酢酸エチルとBOC-(-CBZ)-L-リシンとを、実施例 1 E、1 B、および 4 D に従って処理して表題化合物が得られ、これを塩酸塩として単離した。

【0135】

MS (ESI) m/e 380 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.97 (s, 1H)、7.53 (d, 2H)、7.18 (d, 2H)、4.05 (m, 1H)、3.50 (s, 2H)、2.77 (m, 2H)、1.66~1.50 (m, 4H)、1.30~1.22 (m, 2H) ;

C₁₉H₂₉ClN₃O₅ · C₄H₁₀O の分析計算値 : C 56.61 ; H 7.85 ; N 8.61。実測値 : C 56.68 ; H 7.84 ; N 6.86。

【0136】

実施例 27

5-(((2S)-6-アミノ-2-((t-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノイル)アミノ)-4'-ヒドロキシ(1,1'-ピフェニル)-2-カルボン酸メチル

1-ベンジルオキシ-4-プロモベンゼンを実施例 7 A、7 B、7 C、7 D、および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0137】

MS (FAB) m/e 472 (M+H)⁺、470 (M-H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.71~7.62 (m, 3H)、7.15 (d, 1H)、7.09~7.03 (m, 2H)、6.82~6.77 (m, 2H)、4.09~4.02 (m, 1H)、3.57 (s, 3H)、2.70~2.65 (m, 2H)、1.70~1.24 (m, 15H)、1.40 (s を含む)。

10

20

30

40

50

【0138】

実施例 28

(3S) - 3 - (((5 - (((2S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル)アミノ) - 4' - ヒドロキシ(1, 1' - ビフェニル) - 2 - イル)カルボニル)アミノ) - 4 - アミノ - 4 - オキソブタン酸

1 - ベンジルオキシ - 4 - プロモベンゼンを実施例 7A、7B、7C、7D、1B、1E、および 11 に従って処理して表題化合物を得た。

【0139】

MS (FAB) m/e 514 (M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.65 ~ 7.59 (m, 2H)、7.65 ~ 7.59 (m, 2H)、7.53 ~ 7.48 (m, 1H)、7.16 ~ 7.12 (m, 2H)、6.85 ~ 6.80 (m, 2H)、4.77 ~ 4.73 (m, 1H)、4.52 ~ 4.45 (m, 1H)、3.03 ~ 2.88 (m, 2H)、2.88 ~ 2.57 (m, 2H)、2.02 (s, 3H)、1.96 ~ 1.64 (m, 4H)、1.56 ~ 1.46 (m, 2H)。

10

【0140】

実施例 29

3 - (((2S) - 6 - アミノ - 2 - ((t - ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノイル)アミノ) - 4 - シクロヘキシル安息香酸メチル

実施例 29A

4 - シクロヘキシル安息香酸 (10.213 g、50 mmol) を 100 ml のメチルアルコールと 1 ml の濃硫酸との混合物に懸濁させた。次におだやかな条件で窒素雰囲気下で 15 時間還流させた。メタノールを除去し、その残留物を 200 ml のジエチルエーテルに再溶解した。その溶液を 30 ml の 10% 炭酸水素ナトリウム (3 回)、ブライン (3 回) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して、シクロヘキシル安息香酸メチル (9.88 g) を得た。

20

【0141】

MS (DCI + Q1MS) m/e 219 (M+H)⁺; 236 (M+NH₄)⁺、253 (M+2NH₄-H)⁺。

【0142】

実施例 29B

氷浴で 0 に冷却した 5 ml の濃硫酸溶液を攪拌しながら、これに実施例 29A の生成物 (2.22 g、10.2 mmol) を 5 分間かけて加えた。濃硝酸 (2 ml、32 mmol) と 2 ml の濃硫酸の混合物を次に 20 分間かけて加え、0 でさらに 30 分間攪拌した。この混合物を 200 ml の氷水に注ぎ込み、生成物を酢酸エチルで抽出した。その酢酸エチル層を 10% 炭酸水素ナトリウム (2 回) と、ブライン (2 回) と、水とで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させて 2.5 g の 4 - シクロヘキシル - 3 - ニトロ - 安息香酸メチルを得た。

30

【0143】

MS (DCI + Q1MS) m/e 281 (M+NH₄)⁺、298 (M+2NH₄-H)⁺。

40

【0144】

実施例 29C

実施例 29B の化合物 (2.07 g、7.86 mmol) を実施例 7C、7D、および 4D に記載のように処理して表題化合物を得た。

【0145】

MS (ESI + Q1MS) m/e 462 (M+H)⁺、406 (M+H-Bu)⁺、362 (M+H-BoC)⁺、923 (2M+H)⁺;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 9.52 (bds, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.76 (dd, 1H)、7.42 (d, 1H)、7.06 (d, 1H)

50

、4.09 (m, 1H)、3.81 (s, 3H)、3.12 (m, 1H)、2.82 (m, 2H)、1.80 ~ 1.50 (m, 6H)、1.38 (s, 9H)、1.40 ~ 1.25 (m, 10H)。

【0146】

実施例30

(3S)-3((5-((2S)-2-(アセチルアミノ)-6-アミノヘキサノイル)アミノ)-3'-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-2-イル)カルボニル)アミノ)-4-アミノ-4-オキソブタン酸 t-ブチル

実施例16Aの生成物とL-アスパルトアミド - t-ブチルエステル塩酸塩とを、実施例1Eおよび4Dに従って処理して表題化合物を得た。

10

【0147】

MS (ESI) m/e 570 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 9.91 (bds, 1H)、8.28 (d, 1H)、8.17 (d, 1H)、7.63 (m, 2H)、7.42 (d, 1H)、7.12 (m, 2H)、6.88 (bds, 1H)、6.77 (s, 1H)、6.71 (m, 1H)、4.56 (m, 1H)、4.35 (m, 1H)、2.63 (m, 2H)、2.55 (dd, 1H)、2.36 (dd, 1H)、1.87 (s, 3H)、1.38 (s, 9H)、1.60 ~ 1.30 (m, 6H)。

【0148】

実施例31

5-((2S)-6-アミノ-2-((t-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノイル)アミノ)-3'-ヒドロキシ(1,1'-ビフェニル)-2-カルボン酸

20

実施例31A

2-クロロ-4-ニトロ安息香酸 (2.11 g、12.2 mmol) と、K₂CO₃ (2.1 g、15 mmol) と、臭化ベンジル (14 ml、12.0 mmol) と、アセトン (250 ml) との混合物を60 で6時間攪拌し、冷却し、ろ過して濃縮した。その残留物をエチルエーテルに再溶解し、Na₂CO₃水溶液と、ブラインとで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して23 g (66%) の表題化合物を得た。

【0149】

MS (ESI) m/e 292 (M+H)⁺。

30

【0150】

実施例31B

実施例31Aの生成物と実施例7Aの生成物とを、実施例7Bの方法に従って処理して表題化合物を得た。

【0151】

MS (ESI) m/e 440 (M+H)⁺。

【0152】

実施例31C

実施例31Bの生成物 (11.11 g、25.3 mmol) と塩化スズ (24 g、127 mmol) とを含むCH₂Cl₂ (230 ml) とメタノール (20 ml) の混合物を25 で76時間攪拌し、1MのNaOH (200 ml) で処理し、さらに1時間攪拌した。得られたエマルジョンをセライト (Celite) でろ過し、その有機相を捕集し、1MのNaOHで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して9.2 g (89%) の表題化合物を得た。

40

【0153】

MS (ESI) m/e 410 (M+H)⁺。

【0154】

実施例31D

実施例31Cの生成物 (7.47 g、18.3 mmol) とBOC-(-CBZ)-L-リシン (6.20 g、16.3 mmol) とを含むEtOAc (20 ml) を、ピリジ

50

ン(0.65 ml、8.0 mmol)と二炭酸ジ-t-ブチル(4.96 g 22.8 mmol)とで処理し、25 で16時間攪拌し、EtOAcで希釈し、ブライン、0.5 Mクエン酸、NaHCO₃水溶液、およびブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮すると黄色油状物質が得られ、これをシリカとアセトン/CH₂Cl₂を使用したクロマトグラフィーにかけて表題化合物(7.60 g、60%)を得た。

【0155】

MS(ESI)m/e 772 (M+H)⁺。

【0156】

実施例31E

実施例31Dの生成物を実施例4Dに従って処理して表題化合物を得た。

10

【0157】

MS(ESI)m/e 458 (M+H)⁺;

¹H NMR(300 MHz, MeOH-d₄) 7.57(d, 1H)、7.46(m, 2H)、7.15(t, 1H)、6.93(m, 2H)、6.71(m, 1H)、4.17(m, 1H)、2.88(m, 2H)、1.68(m, 6H)、1.43(s, 9H)。

【0158】

実施例32

5 - (((2 S) - 2 , 6 - ジアミノヘキサノイル) アミノ) - 3 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸メチル

20

実施例9の生成物を実施例1Cに従って処理して表題化合物を得た。

【0159】

MS(ESI)m/e 372 (M+H)⁺;

¹H NMR(300 MHz, MeOH-d₄) 7.72(m, 3H)、7.19(t, 1H)、6.78(m, 1H)、6.70(m, 2H)、4.08(m, 1H)、3.68(m, 2H)、3.67(s, 3H)、2.01(m, 2H)、1.83(m, 2H)、1.53(m, 2H)。

【0160】

実施例33

5 - (((2 S) - 6 - アミノ - 2 - ((2 , 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) - 3 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸

30

実施例33A

実施例31Dの生成物を実施例11に方法に従って処理して表題化合物を得た。

【0161】

MS(ESI)m/e 672 (M+H)⁺。

【0162】

実施例33B

実施例33Aの生成物(0.43 g、0.64 mmol)、塩化トリメチルアセチル(0.1 ml、0.8 mmol)、およびNMM(0.1 ml、0.9 mmol)を含むCH₂Cl₂(15 ml)を周囲温度で16時間攪拌し、続いて1MのHClと、NaHCO₃水溶液とで連続して洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮すると黄色泡状物質が得られ、これをシリカとアセトン/CH₂Cl₂を使用したクロマトグラフィーにかけて表題化合物(0.16 g、33%)を得た。

40

【0163】

MS(ESI)m/e 756 (M+H)⁺。

【0164】

実施例33C

実施例33Bの生成物を実施例4Dに従って処理して表題化合物を得た。

【0165】

MS(ESI)m/e 442 (M+H)⁺;

50

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.56 (m, 1H)、7.48 (m, 2H)、7.15 (m, 1H)、6.92 (m, 2H)、6.72 (m, 1H)、4.52 (m, 1H)、2.79 (m, 2H)、1.80 (m, 2H)、1.45 (m, 4H)、1.22 (s, 9H)。

【0166】

実施例 34

5 - (((2 S) - 6 - アミノ - 2 - ((2 , 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) - 3 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸メチル

実施例 33 の生成物 33 (0.045 g、0.64 mmol) と 18 M の HCl (0.4 ml) とを含む 2, 2 - ジメトキシプロパン (4 ml) を周囲温度で 16 時間攪拌した後、乾燥するまで蒸発させ、エーテルを加えて粉碎し、減圧乾燥して表題化合物 (0.046 g、92%) を得た。

【0167】

MS (ESI) m/e 465 (M+H)⁺ ;

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 10.25 (s, 1H)、8.57 (d, 1H)、8.12 (d, 1H)、7.81 (d, 2H)、7.68 (d, 2H)、4.70 (m, 1H)、4.35 (m, 1H)、4.08 (m, 1H)、3.00 (m, 1H)、2.82 (dd, 1H)、2.67 (dd, 1H)、1.88 (s, 3H)、1.77 (s, 3H)、1.62 (m, 2H)、1.43 (m, 4H)。

C₂₁H₂₈N₄O₈ · HCl · H₂O の分析計算値 : C 52.28 ; H 6.27 ; N 11.61。実測値 : C 52.52 ; H 6.45 ; N 11.50。

【0168】

実施例 35

5 - (((2 S) - 6 - アミノ - 2 - (ベンゾイルアミノ) ヘキサノイル) アミノ) - 3 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸

実施例 33 A の生成物と塩化ベンゾイルとを、実施例 33 B および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.88 (m, 1H)、7.63 (m, 1H)、7.56 (m, 1H)、7.45 (m, 2H)、7.30 (m, 7H)、3.51 (m, 1H)、2.93 (m, 2H)、1.95 (m, 2H)、1.55 (m, 4H)。

【0169】

実施例 36

5 - (((2 S) - 6 - アミノ - 2 - ((メトキシカルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) - 3 ' - ヒドロキシ (1 , 1 - ビフェニル) - 2 - カルボン酸

実施例 33 A の生成物とクロロギ酸メチルとを、実施例 33 B および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0170】

MS (ESI) m/e 416 (M+H)⁺ ;

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.54 (d, 1H)、7.43 (m, 2H)、7.13 (t, 8H)、6.94 (m, 2H)、6.70 (dd, 1H)、4.23 (m, 1H)、3.63 (s, 3H)、2.88 (m, 2H)、1.77 (m, 2H)、1.48 (m, 4H)。

【0171】

実施例 37

(4 S) - 4 - ((4 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) ベンゾイル) アミノ) - 5 - (メチルアミノ) - 5 - オキソペンタン酸

実施例 37 A

4 - アミノ安息香酸メチルを実施例 7 D、1 C、1 D、1 B に従って処理して表題化合物

10

20

30

40

50

を得た。

【0172】

MS (ESI) m/e 442 (M+H)⁺。

【0173】

実施例 37B

実施例 37A の生成物と、L-グルタミン酸 - t-ブチルエステルと、N-メチルアミドとを、実施例 1E、4D、および 1C に従って処理して表題化合物を得た。

【0174】

MS (ESI) m/e 450 (M+H)⁺；

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.94 (d, 1H)、7.85 (d, 2H)、7.69 (d, 2H)、4.51 (m, 1H)、2.92 (m, 2H)、2.72 (d, 3H)、2.45 (m, 1H)、2.36 (m, 1H)、2.17 (m, 1H)、2.03 (s, 3H)、1.98 (m, 2H)、1.75 (m, 2H)、1.50 (m, 4H)。

10

【0175】

実施例 38

4 - (((2 S) - 6 - アミノ - 2 - ((t - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) 安息香酸

4-アミノ安息香酸メチルを実施例 7D、1B、および 4D に従って処理して表題化合物を得た。

20

【0176】

MS (ESI) m/e 366 (M+H)⁺；

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 10.18 (bds, 1H)、7.81 (d, 2H)、7.56 (d, 2H)、7.13 (d, 1H)、4.06 (m, 1H)、2.70 (m, 2H)、1.60 (m, 2H)、1.50 (m, 4H)、1.39 (s, 9H)。

C₁₈H₂₇N₃O₅ · 1.5H₂O の分析計算値：C 55.09；H 7.70；N 10.71。実測値：C 54.84；H 7.78；N 10.38。

【0177】

実施例 39

(3 S) - 3 - ((4 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) ベンゾイル) アミノ) - 4 - アミノ - 4 - オキソブタン酸

30

実施例 37A の生成物と L-アスパルトアミド - t-ブチルエステルとを、実施例 1E、11、および 4D に従って処理すると表題化合物が得られ、これを HCl 塩として単離した。

【0178】

MS (ESI) m/e 421 (M+H)⁺；

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.83 (d, 2H)、7.68 (d, 2H)、4.94 (dd, 1H)、4.49 (m, 1H)、2.93 (m, 3H)、2.82 (dd, 7, 16H)、2.20 (s, 3H)、1.70 (m, 4H)、1.47 (m, 2H)。

40

C₁₉H₂₇N₅O₆ · HCl · 1.5CH₄O の分析計算値：C 49.03；H 6.58；N 14.29。実測値：C 48.99；H 6.25；N 14.23。

【0179】

実施例 40

4 - (((2 S) - 6 - アミノ - 2 - ((t - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) 安息香酸メチル

4-アミノ安息香酸メチルを実施例 7D および 4D に従って処理して表題化合物を得た。

【0180】

MS (ESI) m/e 380 (M+H)⁺；

50

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 10.30 (s, 1H)、7.91 (d, 2H)、7.73 (d, 2H)、7.08 (d, 1.8H)、4.07 (m, 1H)、3.82 (s, 3H)、3.10 (m, 2H)、1.60 (m, 4H)、1.48 (m, 2H)、1.38 (s, 9H)。

【0181】

実施例 4 1

5 - (((2 S) - 2 - ((t - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) - 3 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸メチル

4 - [N - アセチル - L - ノルロイシル] - アミノ - 2 - (3 ' - ヒドロキシフェニル)

安息香酸メチル

実施例 7 C の生成物と N - (t - ブトキシカルボニル) - ノイロイシンとを、実施例 1 E および 4 D に記載のように処理して表題化合物を得た。

【0182】

MS (ESI-Q1MS) m/e 455 (M-H)⁺、911 (2M-H)⁺;

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.76~7.60 (m, 2H)、7.22~7.10 (m, 1H)、6.78~6.64 (m, 4H)、4.16~4.12 (m, 1H)、3.61 (s, 3H)、1.85~1.32 (m, 17H)、1.45 s, 9Hを含む)、0.94 (brt, 3H)。

【0183】

実施例 4 2

4 - (((2 S) - 6 - アミノ - 2 - ((t - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) - 2 - クロロ安息香酸

実施例 3 1 A の生成物を実施例 3 1 C、3 1 D、および 4 D に従って処理し、続いてアセトニトリル：水 (1 : 1) から再結晶させて表題化合物を得た。

【0184】

MS (ESI) m/e 400、402 (M+H)⁺;

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.73 (d, 1H)、7.42 (d, 1H)、7.37 (dd, 1H)、4.16 (m, 1H)、2.92 (t, 2H)、1.68 (m, 2H)、1.53~1.37 (m, 13H)、1.45, s, 9Hを含む)。

C₁₈H₂₆ClN₃O₅・0.25H₂O の分析計算値：C 53.46; H 6.61; N 10.39。実測値：C 53.16; H 6.77; N 10.74。

【0185】

実施例 4 3

5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシフェニル) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキサミド

実施例 4 3 A

フェニルホウ素酸を実施例 7 B、7 C、7 D、1 C、1 D、および 1 B に従って表題化合物を得た。

【0186】

MS (ESI+Q1MS) m/e 475 (M+H)⁺。

【0187】

実施例 4 3 B

実施例 4 3 A の生成物と 2 - アミノフェノールとを、実施例 1 E および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0188】

MS (ESI+Q1MS) m/e 475 (M+H)⁺、497 (M+Na)⁺、949 (2M+H)⁺;

^1H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.75~7.71 (m, 3H)、7.53~7.33 (m, 6H)、6.97~6.92 (m, 1H)、6.78~6.73 (m, 2H)、4.53~4.47 (m, 1H)、2.94 (brt, 2H)、2.03

10

20

30

40

50

(s, 3H)、1.97~1.43(m, 6H)。

【0189】

実施例 4 4

5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - N - (3 - ヒドロキシフェニル) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキサミド

実施例 4 3 A の生成物と 3 - アミノフェノールとを、実施例 1 E および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0190】

MS (ESI + Q1MS) m/e 475 (M + H)⁺、497 (M + Na)⁺;
¹H NMR (300 MHz, MeOH - d4) 7.75~7.56 (m, 3H)、7.49~7.30 (m, 5H)、7.05~6.96 (m, 2H)、6.74~6.67 (m, 1H)、6.65~6.47 (m, 1H)、4.53~4.47 (m, 1H)、2.94 (t, 2H)、2.03 (s, 3H)、1.97~1.43 (m, 6H)。

10

【0191】

実施例 4 5

5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - N - (4 - ヒドロキシフェニル) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキサミド

実施例 4 3 A の生成物と 4 - アミノフェノールとを、実施例 1 E および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0192】

MS (ESI + Q1MS) m/e 475 (M + H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, MeOH - d4) 7.78~7.31 (m, 8H)、7.15~7.07 (m, 2H)、6.69~6.65 (m, 2H)、4.53~4.47 (m, 1H)、2.94 (brt, 2H)、2.03 (s, 3H)、1.96~1.43 (m, 6H)。

20

【0193】

実施例 4 6

5 - (((2 S) - 6 - アミノ - 2 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸メチル

実施例 4 6 A

フェニルホウ素酸を実施例 7 B および 7 C に従って処理して表題化合物を得た。

【0194】

MS (ESI + Q1MS) m/e 215 (M + H)⁺。

【0195】

実施例 4 6 B

実施例 4 6 A の生成物と N - - ベンジルオキシカルボニル - N - - t - ブトキシカルボニル - L - リシンとを、実施例 1 E に従って処理して表題化合物を得た。

【0196】

MS (ESI - Q1MS) m/e 588 (M - H)⁺、624 (M + 2NH₄ - H)⁺。

【0197】

実施例 4 6 C

実施例 4 6 B の生成物を実施例 1 C に従って処理して表題化合物を得た。

【0198】

MS (ESI + Q1MS) m/e 490 (M + H)⁺、979 (2M + H)⁺;
¹H NMR (300 MHz, MeOH - d4) 7.80~7.61 (m, 3H)、7.43~7.24 (m, 10H)、5.10 (s, 2H)、4.29~4.24 (m, 1H)、3.58 (s, 3H)、2.92 (t, 2H)、1.95~1.44 (m, 6H)。

40

【0199】

実施例 4 7

50

5 - (((2 S) - 2 - ((t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 6 - ((3 - ピリジニルカルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ - 3 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸

実施例 3 1 B の生成物と N - t - ブトキシカルボニル - N - 3 - ピリジニルカルボニル - L - リシンとを、実施例 3 1 D および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【 0 2 0 0 】

MS (ESI) m / e 563 (M + H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, MeOH - d4) 9.93 (d, 1H)、8.63 (dd, 1H)、8.17 (dt, 1H)、7.72 (m, 2H)、7.62 (m, 1H)、7.58 (m, 1H)、7.48 (m, 1H)、7.18 (m, 1H)、6.78 (m, 2H)、4.05 (m, 1H)、3.42 (m, 1H)、3.24 (m, 1H)、1.78 (m, 2H)、1.67 (m, 2H)、1.53 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)

10

C₃₀H₃₄N₄O₇ の分析計算値 : C 64.04 ; H 6.09 ; N 9.96。実測値 : C 63.75 ; H 6.43 ; N 9.69。

【 0 2 0 1 】

実施例 4 8

5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸

実施例 4 8 A

20

2 - クロロ - 4 - ニトロ安息香酸 (27.21 g、135 mmol)、濃 H₂SO₄ (2.6 ml)、およびイソブチレン (125 ml) を含む CH₂Cl₂ (125 ml) を、密封した反応容器に入れて周囲温度で 16 時間振盪し、EtOAc で希釈した後、NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して表題化合物 (33.67 g、97%) を得た。

【 0 2 0 2 】

MS (ESI + QIMS) m / e 258、260 (M + H)⁺。

【 0 2 0 3 】

実施例 4 8 B

実施例 4 8 A の生成物とフェニルホウ素酸とを、実施例 7 B に従って処理して表題化合物を得た。

30

【 0 2 0 4 】

MS (ESI + QIMS) m / e 300 (M + H)⁺。

【 0 2 0 5 】

実施例 4 8 C

実施例 4 8 B の生成物 (10.37 g、34.7 mmol) と 10% Pd を担持したチャコール (1 g) とを含む EtOAc (200 ml) を、密封反応容器に入れて水素 (4 atm) 雰囲気下で周囲温度において 23 時間振盪し、ろ過し、濃縮して表題化合物 (8.51 g、91%) を得た。

【 0 2 0 6 】

40

MS (ESI + QIMS) m / e 270 (M + H)⁺。

【 0 2 0 7 】

実施例 4 8 D

実施例 4 8 C の生成物を実施例 3 1 D、1 1、1 D、および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【 0 2 0 8 】

MS (ESI) m / e 384 (M + H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, MeOH - d4) 7.77 (d, 1H)、7.63 (dd, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.33 (m, 5H)、4.49 (dd, 1H)、2.92 (t, 2H)、2.01 (s, 3H)、1.89 (m, 1H)、1.77 (m,

50

1 H)、1.69 (m, 2 H)、1.48 (m, 2 H)。

【0209】

実施例 49

5 - ((6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - 3 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸

実施例 31 C の生成物と 6 - (カルボニルベンジルオキシ) アミノ - ヘキサン酸とを、実施例 31 D および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0210】

MS (ESI) m/e 343 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.78 (d, 1 H)、7.64 (dd, 1 H)、7.49 (d, 1 H)、7.18 (m, 1 H)、6.76 (m, 2 H)、2.94 (t, 2 H)、2.44 (t, 2 H)、1.72 (m, 4 H)、1.46 (m, 2 H)。

C₁₉H₂₂N₂O₄ · HCl の分析計算値 : C 60.24 ; H 6.12 ; N 7.39。

実測値 : C 59.87 ; H 6.43 ; N 7.19。

【0211】

実施例 50

5 - (((2 S) - 2 - (t - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) - 3 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸

実施例 31 C の生成物と N - (t - ブトキシカルボニル) - ノルロイシンとを、実施例 31 D および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0212】

MS (ESI) m/e 443 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.77 (d, 1 H)、7.66 (m, 1 H)、7.58 (d, 1 H)、7.16 (m, 1 H)、6.76 (m, 3 H)、4.13 (m, 1 H)、1.77 (m, 1 H)、1.67 (m, 1 H)、1.43 (s, 9 H)、1.39 (m, 2 H)、0.93 (t, 3 H)。C₂₄H₃₀N₂O₆ の分析計算値 : C 65.14 ; H 6.83 ; N 6.33。実測値 : C 65.44 ; H 6.88 ; N 6.61。

【0213】

実施例 51

5 - (((2 S) - 5 - アミノ - 2 - ((t - ブトキシカルボニル) アミノ) ペンタノイル) アミノ) - 3 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸

実施例 31 C の生成物と BOC - (- CBZ) - L - オルニチンとを、実施例 31 D および 4 D に従って処理して表題化合物を得た。

【0214】

MS (ESI) m/e 444 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.78 (d, 1 H)、6.67 (m, 1 H)、7.61 (d, 1 H)、7.17 (m, 1 H)、6.78 (m, 2 H)、4.23 (m, 1 H)、2.97 (m, 2 H)、1.90 (m, 1 H)、1.77 (m, 3 H)、1.43 (s, 9 H)。

C₂₃H₂₉N₃O₆ · HCl の分析計算値 : C 57.56 ; H 6.30 ; N 8.75。

実測値 : C 57.49 ; H 6.54 ; N 8.36。

【0215】

実施例 52

(2 S) - 2 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) プタン二酸

実施例 43 A の生成物と L - アスパラギン酸ジベンジルエステルとを、実施例 1 E および 4 D に従って処理すると表題化合物が得られ、これを HCl 塩として単離した。

【0216】

10

20

30

40

50

MS (ESI) m/e 499 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.68 (m, 2H)、7.52 (m, 1H)、7.39 (m, 5H)、4.76 (m, 1H)、4.48 (m, 1H)、2.93 (m, 2H)、2.69 (m, 2H)、2.03 (s, 3H)、1.92 (m, 1H)、1.70 (m, 3H)、1.50 (m, 2H)。C₂₃H₂₉N₃O₆・HCl・0.6H₂Oの分析計算値：C 54.91；H 6.12；N 10.25。実測値：C 55.39；H 6.15；N 9.86。

【0217】

実施例 5 3

5 - (((2 S) - 2 - ((t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 6 - (メチルアミノ)
ヘキサノイル) アミノ) - 3 ' - ヒドロキシ (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボン酸

10

実施例 5 3 A

(N - -メチル) - L - リシン塩酸塩 (1.0 g、5.1 mmol) と、二炭酸ジ - (t - プチル) (1.18 g、5.4 mmol) と、ジオキサン (25 ml) と、1 M の NaOH (12 ml) との混合物を周囲温度で 30 分間攪拌し、クロロギ酸ベンジル (50 重量%トルエン溶液 2.21 g、6.5 mmol) と 1 M の NaOH (7 ml) とで処理し、さらに 30 分間攪拌し、エーテルで希釈した後、1 M の NaHSO₄ で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して表題化合物を得た。

【0218】

MS (ESI + Q1MS) m/e 395 (M+H)⁺。

20

【0219】

実施例 5 3 B

実施例 5 3 A の粗生成物と実施例 3 1 C の生成物とを、実施例 3 1 D および 4 D に従って処理し、分取 HPLC で精製して表題化合物を得た。

【0220】

MS (ESI) m/e 472 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) 7.60 (m, 1H)、7.55 (d, 1H)、7.15 (m, 2H)、6.92 (m, 2H)、6.72 (m, 1H)、3.68 (m, 1H)、3.34 (s, 3H)、3.24 (m, 2H)、1.92 (m, 2H)、1.60 (m, 4H)、1.46 (s, 9H)。C₂₅H₃₃N₃O₆の分析計算値

30

：C 63.68；H 7.05；N 8.91。実測値：C 64.70；H 7.12；N 8.96。

【0221】

実施例 5 4

5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - N -
(4 - (アミノスルホニル) フェネチル) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキサミ
ド

実施例 5 4 A

実施例 4 6 B の生成物を実施例 4 D、1 D、および 1 B に記載のように処理して表題化合物を得た。

40

【0222】

MS (ESI - Q1MS) m/e 482 (M-H)⁺、965 (2M-H)⁺。

【0223】

実施例 5 4 B

実施例 5 4 A の生成物と 4 - (2 - アミノエチル) ベンゼンスルホンアミドとを、実施例 1 E および 1 1 に記載のように処理して表題化合物を得た。

【0224】

MS (ESI + Q1MS) m/e 566 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.25 (brs, 1H)、8.35 ~ 8.05 (m, 2H)、7.91 ~ 7.60 (m, 4H)、7.45 ~ 7.22 (m

50

, 6 H)、4.40 (br m, 1 H)、4.43 ~ 4.14 (br m, 3 H)、2.84 ~ 2.66 (br m, 4 H)、1.90 (br s, 3 H)、1.80 ~ 1.28 (br, 6 H)。

【0225】

実施例 5 5

2 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸エチル

実施例 4 3 A の生成物と 2 - アミノ安息香酸エチルとを、実施例 1 E および 4 D に記載のように処理して表題化合物を得た。

【0226】

MS (ESI + Q1MS) m/e 531 (M + H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d6) 10.76 (s, 1 H)、10.53 (s, 1 H)、8.36 ~ 8.24 (m, 1 H)、8.02 ~ 7.57 (m, 6 H)、7.45 ~ 7.15 (m, 5 H)、4.44 ~ 4.36 (br m, 1 H)、4.23 (q, 2 H)、2.82 ~ 2.75 (br m, 2 H)、1.91 (s, 3 H)、1.81 ~ 1.55 (m, 4 H)、1.48 ~ 1.32 (m, 2 H)、1.27 (t, 3 H)。

【0227】

実施例 5 6

3 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸エチル

実施例 4 3 A の生成物と 3 - アミノ安息香酸エチルとを、実施例 1 E および 4 D に記載のように処理して表題化合物を得た。

【0228】

MS (ESI + Q1MS) m/e 531 (M + H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d6) 10.50 (s, 1 H)、10.45 (s, 1 H)、8.26 (d, 1 H)、8.00 (br 2 H)、7.87 ~ 7.75 (m, 3 H)、7.66 ~ 7.56 (m, 2 H)、7.39 ~ 7.28 (m, 4 H)、4.41 (br m, 1 H)、4.27 (q, 2 H)、2.82 ~ 2.74 (br m, 2 H)、1.90 (s, 3 H)、1.82 ~ 1.57 (br m, 4 H)、1.49 ~ 1.24 (br m, 5 H、1.30, t, 3 Hを含む)。

【0229】

実施例 5 7

4 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸エチル

実施例 4 3 A の生成物と 4 - アミノ安息香酸エチルとを、実施例 1 E および 4 D に記載のように処理して表題化合物を得た。

【0230】

MS (ESI + Q1MS) m/e 531 (M + H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d6) 10.47 (s, 1 H)、10.32 (s, 1 H)、8.27 ~ 8.18 (m, 1 H)、8.00 (br 2 H)、7.79 ~ 7.73 (m, 2 H)、7.64 ~ 7.56 (m, 2 H)、7.43 ~ 7.29 (m, 5 H)、4.41 (br m, 1 H)、4.30 (q, 2 H)、2.82 ~ 2.73 (br m, 2 H)、1.90 (s, 3 H)、1.83 ~ 1.57 (br m, 4 H)、1.49 ~ 1.24 (br m, 5 H、1.32, t, 3 Hを含む)。

【0231】

実施例 5 8

5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) - N - (4 - (アミノスルホニル) ベンジル) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - カルボキサミド

実施例 5 4 A の生成物と 4 - (アミノメチル)ベンゼンスルホンアミドとを、実施例 1 E

10

20

30

40

50

および 11 に記載のように処理して表題化合物を得た。

【0232】

MS (ESI + QIMS) m/e 552 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.26 (br s, 1H)、8.64~8.07 (m, 2H)、7.78~7.63 (m, 4H)、7.55~7.14 (m, 6H)、4.40 (br m, 1H)、4.43~4.14 (br m, 3H)、2.76 (br m, 2H)、1.89 (br s, 3H)、1.80~1.28 (br, 6H)。

【0233】

実施例 59

2 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸

実施例 43A の生成物と 2 - アミノ安息香酸エチルとを、実施例 1E および 1B に記載のように処理して表題化合物を得た。

【0234】

MS (ESI + Q1MS) m/e 635 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 11.25 (s, 1H)、10.31 (s, 1H)、8.53~7.55 (m, 5H)、7.44~7.10 (m, 10H)、4.98 (s, 2H)、4.36 (m, 1H)、3.02~2.97 (q, 2H)、1.87 (s, 3H)、1.75~1.53 (br m, 4H)、1.46~1.24 (br m, 2H)。

【0235】

実施例 60

3 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸

実施例 43A の生成物と 3 - アミノ安息香酸エチルとを、実施例 1E および 1B に記載のように処理して表題化合物を得た。

【0236】

MS (ESI + Q1MS) m/e 635 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.25 (s, 2H)、8.19~7.56 (m, 5H)、7.42~7.22 (m, 10H)、5.00 (s, 2H)、4.38 (m, 1H)、3.02~2.97 (q, 2H)、1.88 (s, 3H)、1.76~1.57 (br m, 4H)、1.49~1.26 (br m, 2H)。

【0237】

実施例 61

4 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - (((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) ヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 ' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸

実施例 43A の生成物と 4 - アミノ安息香酸エチルとを、実施例 1E および 1B に記載のように処理して表題化合物を得た。

【0238】

MS (ESI + Q1MS) m/e 635 (M+H)⁺ ;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.49 (d, 1H)、10.26 (s, 1H)、8.15~7.56 (m, 5H)、7.42~7.22 (m, 10H)、4.99 (s, 2H)、4.38 (br m, 1H)、3.02~2.97 (q, 2H)、1.88 (s, 3H)、1.76~1.56 (br m, 4H)、1.49~1.26 (br m, 2H)。

【0239】

10

20

30

40

50

実施例 6 2

2 - ((5 - (((2 S) 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1 - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸

実施例 5 9 の生成物を実施例 4 D に従って処理すると表題化合物が得られ、これを酢酸塩として単離した。

【 0 2 4 0 】

MS (ESI + Q1MS) m / e 503 (M + H) ⁺、525 (M + Na) ⁺、1005 (2 M + H) ⁺ ;

¹H NMR (300 MHz , DMSO - d6) 10.55 (br , 1 H)、8.44 ~ 8.35 (br , 2 H)、7.95 (br 1 H)、7.76 ~ 7.52 (m , 3 H)、7.40 ~ 7.18 (m , 6 H)、4.40 (br m , 1 H)、2.77 (br m , 2 H)、1.90 (br s , 3 H)、1.81 ~ 1.48 (br , 4 H)、1.47 ~ 1.36 (br , 2 H)。

10

【 0 2 4 1 】

実施例 6 3

3 - ((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸

実施例 6 0 の生成物を実施例 4 D に従って処理すると表題化合物が得られ、これを酢酸塩として単離した。

【 0 2 4 2 】

MS (ESI + Q1MS) m / e 503 (M + H) ⁺、1005 (2 M + H) ⁺ ;

¹H NMR (300 MHz , DMSO - d6) 10.63 (d , 1 H)、10.07 (s , 1 H)、8.53 (d , 1 H)、8.04 (s , 1 H)、7.78 ~ 7.73 (m , 2 H)、7.62 ~ 7.52 (m , 3 H)、7.43 ~ 7.18 (m , 6 H)、4.38 (br m , 1 H)、2.77 (br m , 2 H)、1.88 (s , 3 H)、1.82 ~ 1.54 (br in , 4 H)、1.51 ~ 1.31 (br m , 2 H)。

20

【 0 2 4 3 】

実施例 6 4

4 - (((5 - (((2 S) - 2 - (アセチルアミノ) - 6 - アミノヘキサノイル) アミノ) (1 , 1' - ビフェニル) - 2 - イル) カルボニル) アミノ) 安息香酸

実施例 6 1 の生成物を実施例 4 D に従って処理すると表題化合物が得られ、これを酢酸塩として単離した。

【 0 2 4 4 】

MS (ESI + Q1MS) m / e 503 (M + H) ⁺、1005 (2 M + H) ⁺ ;

¹H NMR (300 MHz , DMSO - d6) 610.70 (d , 1 H)、10.22 (s , 1 H)、8.52 (d , 1 H)、7.82 ~ 7.74 (m , 4 H)、7.56 ~ 7.49 (m , 3 H)、7.41 ~ 7.27 (m , 5 H)、4.40 (br m , 1 H)、2.85 ~ 2.71 (br m , 2 H)、1.88 (s , 3 H)、1.81 ~ 1.55 (br m , 4 H)、1.49 ~ 1.27 (br m , 2 H)。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)		A 6 1 K 31/4406
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 29/02 (2006.01)		A 6 1 P 29/02
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00
C 0 7 C 237/42 (2006.01)		C 0 7 C 237/42
C 0 7 C 311/45 (2006.01)		C 0 7 C 311/45
C 0 7 D 213/82 (2006.01)		C 0 7 D 213/82

- (72)発明者 カワイ, メグミ
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 4 8、リバティビル、ケンウッド・アベニュー・7 4 6
- (72)発明者 ヘンキン, ジヤツク
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 3 5、ハイランド・パーク、リンカーン・アベニュー・サウス
・1 3 7 0
- (72)発明者 シエパード, ジョージ・エス
アメリカ合衆国、イリノイ・6 0 0 9 1、ウイルメツト、ローレル・アベニュー・3 1 5
- (72)発明者 クレイグ, リチャード・エイ
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・5 3 4 0 2、ラシーン、ウエスト・ポイント・レイン・5 2 0

審査官 近藤 政克

- (56)参考文献 特開昭52-071485(JP, A)
英国特許第01498996(GB, B)
国際公開第91/019980(WO, A1)
欧州特許出願公開第00183271(EP, A1)
米国特許第04147802(US, A)
特表平07-506339(JP, A)
米国特許第01922205(US, A)
NAOKI TENO, CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, 日本, 1991年11月1日, V39N11
, P2930-2936
GOKER H, EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. CHIMICA THERAPEUTICA, フランス, EDIT
IONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, 1995年7月1日, V30N7, P561-567
European Journal of Biochemistry, 1975年, 51(1), 25-32
KWON B -M, BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 英国, 1997年12月31日, V
7N19 1997年発行, P2473-2476
Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 1998年, 41(2), 117-124

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 237/22
A61K 31/196
A61K 31/198
A61K 31/223
A61K 31/245
A61K 31/4406
A61P 27/02
A61P 29/02
A61P 35/00
C07C 237/42

C07C 311/45
C07D 213/82
CA/REGISTRY(STN)