

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2007年9月20日 (20.09.2007)

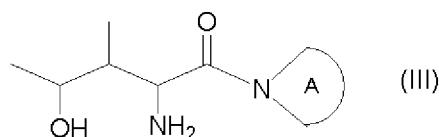
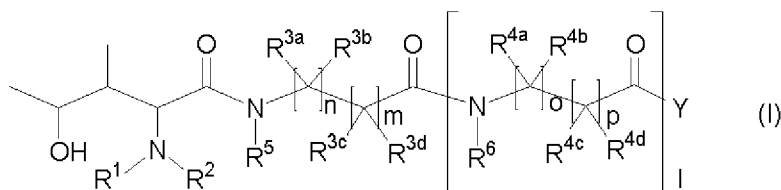
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2007/105650 A1

- (51) 国際特許分類:  
*C07D 265/06* (2006.01)    *C07D 295/18* (2006.01)  
*C07C 231/14* (2006.01)    *C07D 413/12* (2006.01)  
*C07C 237/12* (2006.01)    *C07K 5/062* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/054716
- (22) 国際出願日: 2007年3月9日 (09.03.2007)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
 特願2006-066525    2006年3月10日 (10.03.2006)    JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 片山 智 (KATAYAMA, Satoshi) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 徳増 宗孝 (TOKUMASU, Munetaka) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 小西 敦 (KONISHI, Atsushi) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 野口 美里 (NOGUCHI, Misato) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP). 川崎 則子 (KAWASAKI, Noriko)
- [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
 — 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 4-HYDROXYISOLEUCINE DERIVATIVE AND PROCESS FOR PRODUCING THE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 4-ヒドロキシイソロイシン誘導体および同誘導体の製造方法



(57) Abstract: Stable 4-hydroxyisoleucine derivatives; and a process for producing the derivatives. The compounds of the formula (I) and compounds of the formula (III) are obtained by first protecting 4-hydroxyisoleucine with amination and an amino protective group; reacting the same with any of various amino acid derivatives or amine compounds; and thereafter removing the protection. (In the formulae, the characters are as defined in the description.)

(57) 要約: 安定な4-ヒドロキシイソロイシン誘導体および同誘導体の製法を提供する。4-ヒドロキシイソロイシンをアミノールおよびアミノ基保護基で保護した後、各種アミノ酸誘導体またはアミン化合物を反応せしめ、ついで、脱保護し、下記式(I)で表される化合物または下記式(III)で表される化合物を得る。(式中、各記号の定義は明細書記載のとおりである。)

WO 2007/105650 A1

## 明 細 書

### 4-ヒドロキシイソロイシン誘導体および同誘導体の製造方法

#### 技術分野

[0001] 本発明は4-ヒドロキシイソロイシン誘導体および同誘導体の製造方法に関する。

#### 背景技術

[0002] 4-ヒドロキシイソロイシン(以下「HIL」と省略することがある)は非タンパク性アミノ酸のひとつであり、コロハ(*Trigonella foenum-graecum* L.)種子などから抽出されることが知られている(非特許文献1)。

この4-ヒドロキシイソロイシンについては、血糖値依存的なインスリン分泌促進活性(非特許文献2、特許文献1)、インスリン感受性の増強作用(非特許文献3、特許文献2)、筋中でのグリコーゲン生成促進活性(非特許文献4、特許文献3)、肌や頭皮の保護作用(特許文献4)などが報告されており、これらの作用を応用した医薬品や健康食品素材、化粧品素材として有用である。

特許文献1:EP587476

特許文献2:WO2001/015689

特許文献3:WO2005/039626

特許文献4:WO2004/087091、US2005/019357

特許文献5:WO2005/012334、WO2005/012542

非特許文献1:Phytochemistry, vol.12, 1707, 1973

非特許文献2:Diabetes, Vol. 47, Issue 2 206-210, 1988

非特許文献3:American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism, Vol.287, E463-E471, 2004

非特許文献4:Amino Acids, vol.28, 71, 2005

非特許文献5:European Journal of Pharmacology, vol.390, 339, 2000

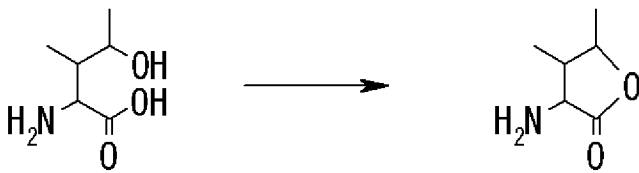
非特許文献6:Liebigs Annalen der Chemie, vol.9, 803, 1987

#### 発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] 4-ヒドロキシイソロイシンの構造的特徴は、側鎖にメチル基と水酸基を独特の立体配置で有することであり、この点が他のアミノ酸と大きく異なる。そしてこの特徴的な側鎖の構造が独特の生理活性発現に寄与していると考えられる。しかし、この特徴的な構造は、下記スキームに示すように、分子内の水酸基とカルボン酸とが容易にラク톤を形成し、生理活性を失ってしまうという欠点を持っている。そのラクトン化は、酸性条件下で起こりやすく、特に胃などで顕著である(非特許文献5)。また、酸性物質と混合するような化粧品、食品などにおいても同様の構造変化が予想される。

[0004] [化1]



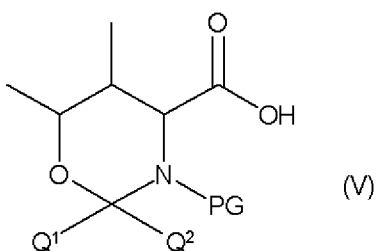
[0005] したがって、本発明は、4-ヒドロキシイソロイシンの安定な誘導体を提供することを目的とし、さらにはかかる誘導体の製造方法を提供することをも目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記問題点に鑑み、側鎖の水酸基を維持したまま、ラクトン化を防ぐ方法として、カルボン酸のアミド化に着眼し、各種アミド誘導体の合成を検討した。しかしながら、4-ヒドロキシイソロイシンのC末端カルボン酸をアミド化しようとした場合、N末端のアミノ基を通常のプロテクト基で保護した後に、アミン化合物と縮合しようとしても分子内でのラクトン化が速やかに進行してしまい、目的とするアミド誘導体が得られないことが判明した。

[0007] そこで、本発明者らは、4-ヒドロキシイソロイシンの水酸基とアミノ基をアミナールで保護した後、N末端を一般的な保護基で保護した後に縮合反応に供する方法に着眼した。2-アミノ-4-ヒドロキシ-(4-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-L-ブタン酸などの特殊な $\gamma$ 位に水酸基を有する $\alpha$ 位アミノ酸における水酸基およびアミノ基をアミナールで保護する方法は既知であったが(非特許文献6)、かかる方法を4-ヒドロキシイソロイシンに適用できるかについての知見はなかった。本発明者らは、4-ヒドロキシイソロイシンをホルムアルデヒドまたはp-ニトロベンズアルデヒド等と反応させることで水酸基とアミノ基とのアミナール体とし、次いで、必要に応じてアミノ基保護基





[0014] (式中、 $Q^1$ および $Q^2$ は前記と同義を示し、PGは水素原子またはアミノ基保護基を示す。)で表される化合物(以下、化合物(V)ともいう。)またはその塩の製造方法。

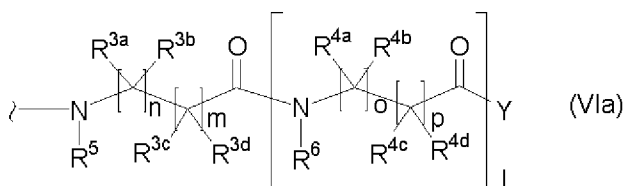
[2]化合物(V)またはその塩と一般式(VI)

[0015] [化5]



[0016] [式中、Xは、一般式(VIa)

[0017] [化6]



[0018] (式中、 $n$ 、 $m$ 、 $o$ 、 $p$ および $l$ は、それぞれ独立して0または1を示し(ただし、 $n+m$ および $o+p$ が0になることはない。);

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ および $R^{4d}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアラールキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいスルホニル基、置換基を有してもよいスルフィニル基、置換基を有してもよいカルボニル基、置換基を有してもよいカルボキシル基、置換基を有してもよいカルバモイル基または置換基を有してもよいスルファモイル基を示し;

$R^5$ は、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよい

シクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ および $R^{3d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有していてもよいヘテロ環を形成しても良く;

$R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ および $R^{4d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有していてもよいヘテロ環を形成しても良く;

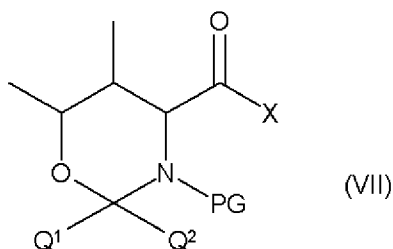
Yは保護基を有していてもよい水酸基または保護基を有していてもよいアミノ基を示す。)で表される基(以下、基(VIa)ともいう。)、または一般式(VIb)

[0019] [化7]



[0020] (式中、環Aは置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。)で表される基(以下、基(VIb)ともいう。)を示す。)で表される化合物(以下、化合物(VI)ともいう。)またはその塩を反応させることを特徴とする、一般式(VII)

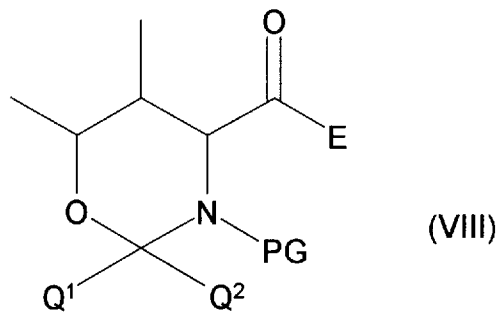
[0021] [化8]



[0022] (式中、各記号は前記と同義を示す。)で表される化合物(以下、化合物(VII)ともいう。)またはその塩の製造方法。

[3]化合物(V)またはその塩を活性エステル化して、一般式(VIII)

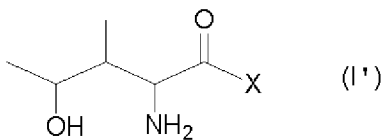
[0023] [化9]



[0024] (式中、Eは活性エステル残基を示し、他の記号は前記と同義を示す。)で表される活性エステル化合物(以下、活性エステル化合物(VIII)ともいう。)を得、これを化合物(VI)またはその塩と反応させることを特徴とする、上記[2]記載の製造方法。

[4]化合物(VII)またはその塩のPGがアミノ基保護基の場合はPGを脱保護し、およびアミナル基を脱保護することを特徴とする、一般式(I')

[0025] [化10]



[0026] (式中、記号は前記と同義を示す。)で表される化合物(以下、化合物(I')ともいう。)またはその塩の製造方法。

[5]上記[1]、[2]および[4]記載の方法を含むことを特徴とする、化合物(I')またはその塩の製造方法。

[6]上記[1]、[3]および[4]記載の方法を含むことを特徴とする、化合物(I')またはその塩の製造方法。

[7]Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>がそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロ環基を示す、上記[1]～[6]のいずれかに記載の製造方法。

[8]Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>が水素原子であり、PGがtert-ブトキシカルボニル基またはベンジロキシカルボニル基である、上記[1]～[6]のいずれかに記載の製造方法。

[9]Q<sup>1</sup>が水素原子であり、Q<sup>2</sup>がp-ニトロフェニル基、シクロヘキシル基、フェニル基、4-ピリジル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-シアノフェニル基

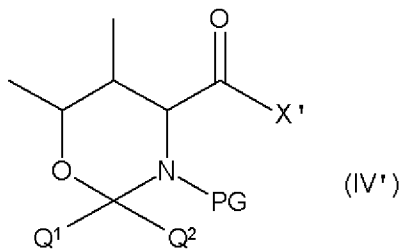
、2-クロロフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、2-チエニル基または2-フリル基であり、PGが水素原子である、上記[1]～[6]のいずれかに記載の製造方法。

[10]化合物(VI)が、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Asp、Glu、Asn、Gln、CysおよびProから選ばれるアミノ酸およびそのカルボン酸保護体から選ばれる、上記[2]、[3]、[5]および[6]のいずれかに記載の製造方法。

[11]Eが-Osu(Suは、スクシンイミド基を示す。)である、上記[3]または[6]記載の製造方法。

[12]一般式(IV')

[0027] [化11]



[0028] [式中、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいシクロアルキル基を示し、PGは水素原子またはアミノ基保護基を示し；

X'は水酸基、活性エステル残基、基(VIa)または基(VIb)を示す。]で表される化合物(以下、化合物(IV')ともいう。)またはその塩。

[13]Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>がそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロ環基を示す、上記[12]記載の化合物またはその塩。

[14]Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>が水素原子であり、PGが水素原子、t-ブトキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基であり、X'が水酸基、活性エステル残基または、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Asp、Glu、Asn、Gln、CysおよびProから選ばれるアミノ酸残基(カルボン酸は保護されてい

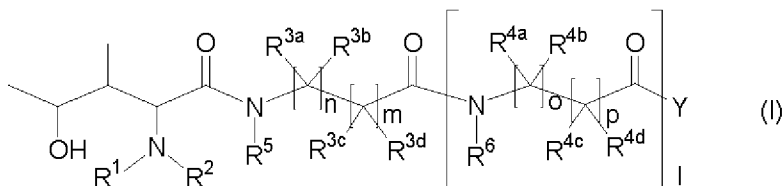
てもよい。)である、上記[12]記載の化合物またはその塩。

[15]Q<sup>1</sup>が水素原子であり、Q<sup>2</sup>がp-ニトロフェニル基、シクロヘキシル基、フェニル基、4-ピリジル基、4-クロロフェニル基、4-メキシフェニル基、4-メチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-シアノフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、2-チエニル基または2-フリル基であり、PGが水素原子であり、X'が水酸基または、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Asp、Glu、Asn、Gln、CysおよびProから選ばれるアミノ酸残基(カルボン酸は保護されていてもよい。)である、上記[12]記載の化合物またはその塩。

[0029] また、本発明は以下の[1']~[9']も提供する。

[1']一般式(I)

[0030] [化12]



[0031] (式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアール基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいスルホニル基、置換基を有してもよいスルフィニル基、置換基を有してもよいカルボニル基、置換基を有してもよいカルゴキシル基、置換基を有してもよいカルバモイル基または置換基を有してもよいスルファモイル基を示し；

n、m、o、pおよびlは、それぞれ独立して0または1を示し(ただし、n+mおよびo+pが0になることはない。);

R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>、R<sup>3d</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>4c</sup>およびR<sup>4d</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換

基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有していてもよいスルホニル基、置換基を有していてもよいスルフィニル基、置換基を有していてもよいカルボニル基、置換基を有していてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいスルファモイル基を示し；

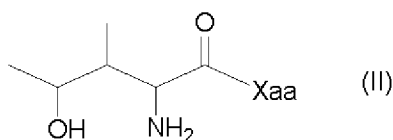
$R^5$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ および $R^{3d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有していてもよいヘテロ環を形成しても良く；

$R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ および $R^{4d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有していてもよいヘテロ環を形成しても良く；

Yは保護基を有していてもよい水酸基または保護基を有していてもよいアミノ基を示す。)で示される化合物(以下、化合物(I)ともいう。)またはその塩。

[2']一般式(II)

[0032] [化13]



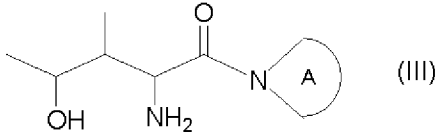
[0033] (式中、Xaaは、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Asp、Glu、Asn、Gln、CysおよびProから選ばれるアミノ酸残基(カルボン酸は保護されていてもよい。)を示し、アミノ基は保護されていてもよい。)で表される上記[1']記載の化合物(以下、化合物(II)ともいう。)およびその塩。

[3'] アミノ基が保護されていない、上記[2']記載の化合物または塩。

[4'] Xaaが、Proである、上記[2']または[3']記載の化合物およびその塩。

[5'] 下記一般式(III)

[0034] [化14]



[0035] (式中、アミノ基は保護されていてもよく、環Aは置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。)で表される化合物(以下、化合物(III)ともいう。)およびその塩。

[6'] 上記[1']～[5']のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有する、医薬組成物。

[7'] 糖尿病治療または予防剤である、上記[6']記載の医薬組成物。

[8'] 上記[1']～[5']のいずれかに記載の化合物またはその塩を含有する、食品組成物。

[9'] 糖尿病治療または予防用食品である、上記[8']記載の食品組成物。

### 発明の効果

[0036] 本発明により、4-ヒドロキシイソロイシンのC末端カルボン酸をアミド化した誘導体に導く新規合成法が確立された。

[0037] 本発明の4-ヒドロキシイソロイシン誘導体は、4-ヒドロキシイソロイシンの持つ特徴的な側鎖構造を有しており、その独特の生理活性や物性を維持または新規な効果を発現すると考えられ、さらにはC末端カルボン酸をアミド化して安定化されたことにより、その作用および持続性が向上するものと考えられる。

[0038] アミノ酸とのペプチドは一般に、プロリンなどは加水分解されにくい一方、グリシンなどは加水分解されやすいことが知られている(特許文献5)。本発明の4-ヒドロキシイソロイシン誘導体がグリシンなどとのペプチドである場合に、仮にアミド結合が生体内や生体表面で加水分解されたとしても、生成するHILによる作用が期待でき、また、もう一方の分解物であるグリシン等が安全性の高いアミノ酸であることが利点として挙げられる。

[0039] このように本発明の4-ヒドロキシイソロイシン誘導体は、C末端カルボン酸を修飾することによりラクトン化を防止することができるので安定化され、医薬品、食品など種々の用途への利用が期待できる。

#### 発明を実施するための最良の形態

[0040] 以下、本発明について詳細に説明する。

本明細書中において「アルキル基」とは、炭素数1~10、好ましくは炭素数1~6の直鎖または分枝のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられ、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチルまたはt-ブチルである。

[0041] 本明細書中において「アルケニル基」とは、炭素数2~10、好ましくは炭素数2~6の直鎖または分枝のアルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、アリル、1-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、1-オクテニル、2-オクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、1-デセニル、2-デセニル等が挙げられ、好ましくはエテニル、アリル、1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルまたは3-ブテニルである。

[0042] 本明細書中において「アルキニル基」とは、炭素数2~10、好ましくは炭素数2~6の直鎖または分枝のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、1-ヘプチニル、2-ヘプチニル、1-オクチニル、2-オクチニル、1-ノニニル、2-ノニニル、1-デシニル、2-デシニル等が挙げられ、好ましくはエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルまたは3-ブチニルである。

[0043] 本明細書中において「シクロアルキル基」とは、炭素数3~10、好ましくは炭素数3~6のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シク

ロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられ、好ましくはシクロヘキシル、シクロペンチルである。

- [0044] 本明細書中において「アリアル基」とは、炭素数6~14、好ましくは炭素数6~10のアリアル基、例えばフェニル、1-、または2-ナフチル、ビフェニル等が挙げられ、好ましくはフェニルである。
- [0045] 本明細書中において「アラルキル基」とは、上記で定義された「アルキル基」の任意の位置に上記で定義された「アリアル基」が置換して形成されるアラルキル基、例えばベンジル、1-または2-フェニルエチル、1-、2-または3-フェニルプロピル、1-または2-ナフチルメチル、1-または2-(1-ナフチル)エチル、1-または2-(2-ナフチル)エチル、2-エチル-1-フェニルブチル、ベンズヒドリル、トリチル等が挙げられ、好ましくはベンジルである。
- [0046] 本明細書中において「ヘテロ環基」とは、例えば炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個含む5~10員の芳香族複素環基または非芳香族複素環、及びその縮合環基が挙げられる。
- [0047] 芳香族の複素環基またはその縮合環基としては、2-、又は3-チエニル、2-、又は3-フリル、1-、2-、又は3-ピロリル、1-、2-、4-、又は5-イミダゾリル、2-、4-、又は5-オキサゾリル、2-、4-、又は5-チアゾリル、1-、3-、4-、又は5-ピラゾリル、3-、4-、又は5-イソオキサゾリル、3-、4-、又は5-イソチアゾリル、1, 2, 4-トリアゾール-1-、3-、4-、又は5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1-、2-、又は4-イル、1H-テトラゾール-1-、又は5-イル、2H-テトラゾール-2-、又は5-イル、2-、3-、又は4-ピリジル、2-、4-、又は5-ピリミジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-、又は7-インドリル、2-、3-、4-、5-、6-、又は7-ベンゾフリル、2-、3-、4-、5-、6-、又は7-ベンゾチエニル、1-、2-、4-、5-、6-、又は7-ベンズイミダゾリル、2-、3-、4-、5-、6-、7-、又は8-キノリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-、又は8-イソキノリル等が挙げられる。
- [0048] 非芳香族の複素環基またはその縮合環基としては、2-、又は3-ジヒドロチエニル、2-、又は3-ジヒドロフリル、1-、2-、又は3-ピロリニル、1-、2-、4-、又は

5-イミダゾリニル、2-, 4-, 又は5-オキサゾリニル、2-, 4-, 又は5-チアゾリニル、1-, 3-, 4-, 又は5-ピラゾリニル、3-, 4-, 又は5-イソオキサゾリニル、3-, 4-, 又は5-イソチアゾリニル、1, 2, 4-トリアゾリン-1-, 3-, 4-, 又は5-イル、1, 2, 3-トリアゾリン-1-, 2-, 又は4-イル、1H-テトラゾリン-1-, 又は5-イル、2H-テトラゾリン-2-, 又は5-イル、2-, 3-, 又は4-ジヒドロピリジル、2-, 4-, 又は5-ジヒドロピリミジニル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 又は7-ジヒドロインドリル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 又は7-ジヒドロベンゾフリル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 又は7-ジヒドロベンゾチエニル、1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 又は7-ジヒドロベンズイミダゾリル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 又は8-ジヒドロキノリル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 又は8-ジヒドロイソキノリル、2-, 又は3-テトラヒドロチエニル、2-, 又は3-テトラヒドロフリル、1-, 2-, 又は3-テトラヒドロピラニル、1-, 2-, 又は3-ピロリジニル、1-, 2-, 4-, 又は5-イミダゾリジニル、2-, 4-, 又は5-オキサゾリジニル、2-, 4-, 又は5-チアゾリジニル、1-, 3-, 4-, 又は5-ピラゾリジニル、3-, 4-, 又は5-イソオキサゾリジニル、3-, 4-, 又は5-イソチアゾリジニル、1, 2, 4-トリアゾリジン-1-, 3-, 4-, 又は5-イル、1, 2, 3-トリアゾリジン-1-, 2-, 又は4-イル、1H-テトラゾリジン-1-, 又は5-イル、2H-テトラゾリジン-2-, 又は5-イル、2-, 3-, 又は4-ペペリジニル、1-, 又は2-ペペラジニル、1, 2, 又は3-モルホリニル、1, 2, 又は3-チオモルホリニル、2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 又は8-テトラヒドロキノリル、1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 又は8-テトラヒドロイソキノリル等が挙げられる。

[0049] 「ヘテロ環基」としては、ピリジル、チエニル、フリル、4-イミダゾリルまたは3-インドリル等が好ましい。

[0050] 本明細書中において「ヘテロ環アルキル基」とは、上記で定義された「アルキル基」の任意の位置に上記で定義された「ヘテロ環基」が置換して形成されるヘテロ環アルキル基が挙げられ、好ましくは4-イミダゾリルメチルまたは3-インドリルメチル等が好ましい。

[0051]  $R^5$ が $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ および $R^{3d}$ から選ばれる一つと結合して形成する「ヘテロ環」、 $R^6$

が $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ および $R^{4d}$ から選ばれる一つと結合して形成する「ヘテロ環」、ならびに環Aにおける「ヘテロ環」とは、窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1~4個のヘテロ原子を含んでいてもよい5~10員の脂肪族複素環、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ホモピペリジン、ホモピペラジン、オキサジン等が挙げられ、好ましくはピロリジンである。

[0052] 本明細書において、「置換基を有していてもよい」とは、「無置換または置換可能な位置に置換基を有すること」を意味する。「アルキル基」、「アルケニル基」、「アルキニル基」、「シクロアルキル基」、「アリール基」、「アラルキル基」、「ヘテロ環基」、「ヘテロ環アルキル基」、「カルバモイル基」および「スルファモイル基」の場合、特に断りのない限り置換基の位置および数は任意であって、特に限定されるものではなく、2個以上の置換基で置換されている場合、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。

[0053] かかる置換基としては、以下のもの(以下、置換基群Aという。)が例示される。

- (1)アルキル基(上記と同義。例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル等。但し、アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基の置換基とはならない。)、
- (2)アルケニル基(上記と同義。例、エテニル、1-プロペニル、アリル等。但し、アルキル基、アルケニル基の置換基とはならない。)、
- (3)アルキニル基(上記と同義。例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル等。但し、アルキル基、アルキニル基の置換基とはならない。)、
- (4)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)、
- (5)シクロアルキル基(上記と同義。例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)、
- (6)アリール基、(上記と同義。例、フェニル等。但し、アルキル基の置換基とはならない)
- (7)ヘテロ環基(上記と同義。例、ピリジル等。但し、アルキル基の置換基とはならない。)、
- (8)ハロアルキル基(好ましい炭素数1~10。例、トリフルオロメチル等)、
- (9)アルコキシ基(好ましい炭素数1~10。例、メキシ、エトキシ等)、

- (10) ハロアルコキシ基(好ましい炭素数1~10。例、トリフルオロメキシ等)、
- [0054] (11) アリールオキシ基(アリール環部分は上記と同義。例、フェノキシ等)、
- (12) ヘテロ環オキシ基(ヘテロ環部分は上記と同義。例、ピリジルオキシ等)、
- (13) アラルキルオキシ基(アラルキル部分は上記と同義。例、ベンジルオキシ等)、
- (14) シクロアルキルアルキル基(シクロアルキル部分は上記と同義。例、シクロプロピルメチル等)、
- (15) シクロアルキルアルコキシ基(シクロアルキル部分は上記と同義。例、シクロプロピルメキシ等)、
- (16) ヘテロ環アルコキシ基(ヘテロ環部分は上記と同義。例、ピリジルメキシ等)、
- (17) アルキルチオ基(好ましい炭素数1~10。例、メチルチオ等)、
- (18) アリールチオ基(アリール部分は上記と同義。例、フェニルチオ等)、
- (19) ヘテロ環チオ基(ヘテロ環部分は上記と同義。例、ピリジルチオ等)、
- (20) ニトロ基、
- [0055] (21) シアノ基、
- (22) メルカプト基、
- (23) 水酸基、
- (24) オキシ基、
- (25) カルボキシル基、
- (26) アミノ基、
- (27) アシル基(好ましい炭素数1~7。例、ホルミル、アセチル、ベンゾイル等)、
- (28) モノアルキルアミノ基(好ましい炭素数1~10。例、メチルアミノ、エチルアミノ等)、
- (29) ジアルキルアミノ基(好ましい炭素数2~20。例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ等)、
- (30) アルキルスルホニル基(好ましい炭素数1~10。例、メタンスルホニル等)、
- [0056] (31) カルバモイル基、
- (32) モノアルキルカルバモイル基(好ましい炭素数2~10。例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等)、

- (33)ジアルキルカルバモイル基(好ましい炭素数3~20。例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-メチル-N-エチルカルバモイル等)、
- (34)スルファモイル基、
- (35)モノアルキルスルファモイル基(好ましい炭素数1~10。例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル等)、
- (36)ジアルキルスルファモイル基(好ましい炭素数2~20。例、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N-メチル-N-エチルスルファモイル等)、
- (37)アルコキシカルボニル基(好ましい炭素数2~10。例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、
- (38)アシルオキシ基(好ましい炭素数1~10。例、ホルミルオキシ、アセチルオキシ等)、
- (39)アルキルスルホニルアミノ基(好ましい炭素数1~10。例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ等)、
- (40)アリールスルホニルアミノ基(アリール部分は上記と同義。例、フェニルスルホニルアミノ等)、
- (41)グアニジノ基、および
- (42)アルキル基で置換されたグアニジノ基(好ましい炭素数2~10。例、3-メチルグアニジノ等)。

[0057] Y等における「保護基を有していてもよい水酸基」およびXaa等における「カルボン酸は保護されていてもよい」の「保護基」は、自体公知のカルボキシル基の保護基を特に制限なく用いることができる。

[0058] かかるカルボキシル基の保護基としては、例えば、

- (1)アルキルエステル(好ましい炭素数1~10。例、メチルエステル、エチルエステル、t-ブチルエステル等)、
- (2)アリールエステル(好ましい炭素数6~10。例、フェニルエステル等)、
- (3)アラルキルエステル(例、好ましい炭素数7~14。ベンジルエステル等)、
- (4)アルキルアミド(好ましい炭素数1~10。例、メチルアミド、エチルアミド、ジメチルアミド等)、

(5) アリールアミド(好ましい炭素数6~10。例、フェニルアミド等)、

(6) アラルキルアミド(好ましい炭素数7~14。例、ベンジルアミド等)

などが挙げられる。また、Protective Groups in Organic Synthesis 3rd edition, Wiley, John & Sons, Incorporated (1999)に記載のカルボキシル基の保護基も使用することができる。

[0059] Y等における「保護基を有していてもよいアミノ基」、化合物(II)、化合物(III)等における「アミノ基は保護されていてもよい」、およびPGにおける「アミノ基保護基」の「保護基」としては、自体公知のアミノ基の保護基を特に制限なく用いることができる。

[0060] かかるアミノ基の保護基としては、例えば、

(1) アルキル(好ましい炭素数1~10。例、メチル、エチル等)、

(2) アシル(好ましい炭素数1~10。例、アセチル(Ac)、ベンゾイル(Bz)等)、

(3) アルコキシカルボニル(好ましい炭素数1~10。例、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル(Boc)等)、

(4) アリールオキシカルボニル(例、フェノキシカルボニル等)、

(5) アラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル(Z)、9-フルオレンメトキシカルボニル(Fmoc)等)、

(6) アラルキル(好ましい炭素数7~20。例、ベンジル(Bn)、トリフェニルメチル等)

などが挙げられる。また、Protective Groups in Organic Synthesis 3rd edition, Wiley, John & Sons, Incorporated (1999)に記載のアミノ基の保護基も使用することができる。

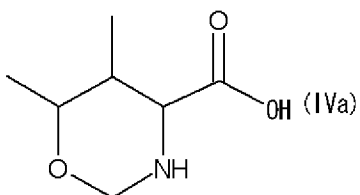
[0061] Eにおける「活性エステル残基」とは、求核試薬による求核攻撃を受けて、自らは容易に脱離しうる基を意味し、例えば、スクシンイミドオキシ(OSu)、1-ベンゾトリアゾリルオキシ、4-ニトロフェノキシ、ペンタフルオロフェノキシ、*N*-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミドオキシなどが挙げられ、好ましくはスクシンイミドオキシである。

[0062] 本明細書において、Xaaなどにおけるアミノ基残基の略号は以下のアミノ酸を意味する。

(1) HIL:4-ヒドロキシイソロイシン

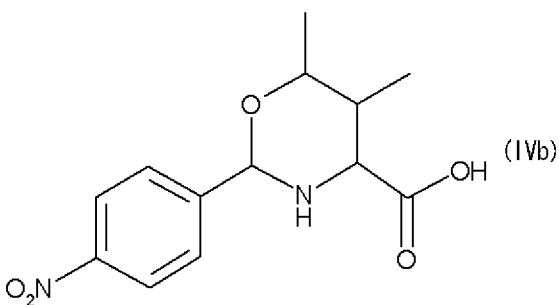
(2) cHIL:一般式(IVa)で表される化合物

[0063] [化15]



[0064] (3) cHIL (pNBA):一般式(IVb)で表される化合物

[0065] [化16]



[0066] (4) Gly:グリシン

(5) Ala:アラニン

(6) Val:バリン

(7) Leu:ロイシン

(8) Ile:イソロイシン

(9) Met:メチオニン

(10) Phe:フェニルアラニン

(11) Tyr:チロシン

(12) Trp:トリプトファン

(13) His:ヒスチジン

(14) Lys:リジン

(15) Arg:アルギニン

(16) Arg(NO<sub>2</sub>):N-γ-ニトロアルギニン

(17) Ser:セリン

(18) Thr:トレオニン

(19) Asp:アスパラギン酸

(20) Glu: グルタミン酸

(21) Asn: アスパラギン

(22) Gln: グルタミン

(23) Cys: システイン

(24) Pro: プロリン

(25) Orn: オルニチン

(26) Sar: サルコシン

[0067] 本発明の4-ヒドロキシイソロイシン誘導体を、例えば、 $H-HIL-Xaa-OH$ と表示した場合は、左側がN末端、右側がC末端であり、N末端およびC末端がそれぞれ保護されていないことを意味する。

この場合において、例えば、N末端がt-ブトキシカルボニル、C末端がt-ブチルで保護されている場合は、 $Boc-HIL-Xaa-OtBu$ と表示し、またN末端がt-ブトキシカルボニルで保護され、C末端がスクシンイミドオキシで活性化されている場合は、 $Boc-HIL-Xaa-OSu$ と表示するものとする。

[0068] 本発明の化合物は塩の形態であってもよい。本発明の化合物が塩の形態を成し得る場合、医薬的に許容し得る塩が好ましい。

[0069] このような医薬的に許容し得る塩としては、例えば、カルボキシル基等の酸性基を有する化合物に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩を挙げることができる。

[0070] 塩基性基を有する化合物に対しては、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、臭化水素酸等の無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、タンニン酸、酪酸、ヒベンズ酸、パモ酸、エナント酸、デカン酸、テオクル酸、サリチル酸、乳酸、シュウ酸、マンデル酸、リンゴ酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩を挙げることができる。

[0071] 塩を形成する方法としては、本発明の化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の状態より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによっても得られる。

また、本発明の化合物には、その溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含まれる。

[0072] 本発明の化合物には、存在する場合には、その光学異性体、立体異性体、位置異性体、互変異性体、回転異性体、あるいは、それらの任意比率による混合物も包含される。これらは自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、光学異性体は、光学活性な合成中間体を用いる、または、合成中間体もしくは最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより得ることができる。

[0073] 本発明の化合物は、プロドラッグ化することもできる。本発明におけるプロドラッグとは、体内で変換されて本発明の化合物を生成する化合物を表す。例えば、活性本体がカルボキシル基を含む場合はそれらのエステル、アミド等が挙げられ、または、酸化代謝によりカルボキシル基に変換されるような基、例えばヒドロキシメチル基等が挙げられる。また、活性本体がアミノ基を含む場合にはそのアミド、カーバメート等が挙げられる。活性本体が水酸基を含む場合にはそのエステル、カーボネート、カーバメート等が挙げられる。本発明の化合物をプロドラッグ化するには本発明の化合物はアミノ酸、糖類と結合していてもよい。

[0074] 一般式(I)および(VIa)中、

$R^1$ および $R^2$ としては、水素原子または炭素数1~6の低級アルキル基が好ましい。

$n$ 、 $m$ 、 $o$ 、 $p$ 、 $l$ としては、 $l$ が0であり、 $n$ が0、かつ $m$ が1である態様が好ましい。

$R^{3a}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{4a}$ および $R^{4c}$ としては、水素原子が好ましい。

$R^{3b}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{4b}$ および $R^{4d}$ としては、水素原子、メチル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、2-メチルチオエチル基、フェニルメチル基、4-ヒドロキシフェニルメチル基、3-インドリルメチル基、4-イミダゾリルメチル基、4-アミノブチル基、3-グアニジノプロピル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル

基、メルカプトメチル基等から選択される各種アミノ酸側鎖が好ましい。R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>としては、水素原子が好ましい。

Yとしては、水酸基が好ましい。

あるいは、R<sup>5</sup>がR<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>およびR<sup>3d</sup>から選ばれる一つと結合してヘテロ環を形成する態様、もしくはR<sup>6</sup>がR<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>4c</sup>およびR<sup>4d</sup>から選ばれる一つと結合してヘテロ環を形成する態様も好ましく、該ヘテロ環としてはピロリジン環が好ましい。

[0075] 一般式(I)で表される4-ヒドロキシイソロイシン誘導体は、ペプチド誘導体である一般式(II)により示される化合物が好ましい。

一般式(II)式中、

Xaaとしては、血糖降下活性の観点から、Gly、Ile、Met、Phe、Trp、Thr、LysまたはProが好ましい。また、安定性の観点からは、特にProが好ましい。

N末端およびC末端は保護されていない態様が好ましい。

[0076] また、本発明の化合物は、一般式(III)により表される化合物をも含有する。

一般式(III)中、

環Aは、ピロリジンが好ましい。

環Aが有していてもよい置換基としては、炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数2~6のアルキニル基、水酸基、カルボキシ基、置換基群Aを有していてもよいアミノ基が好ましく、中でも、カルボキシ基が好ましい。

[0077] 一般式(IV)、(V)、(VII)および(VIII)中、

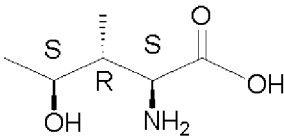
Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>が水素原子であり、PGがtert-ブトキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基である態様、あるいは

Q<sup>1</sup>が水素原子であり、Q<sup>2</sup>がフェニル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-シアノフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、2-ニトロフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-ピリジル基、2-チエニル基、2-フリル基またはシクロアルキル基(好ましくはシクロヘキシル基)(より好ましくは、フェニル基またはp-ニトロフェニル基)であり、PGが水素原子である態様が好ましい。

[0078] 本発明において、特に断りがなければ4-ヒドロキシイソロイシン(HIL)は、(2S, 3

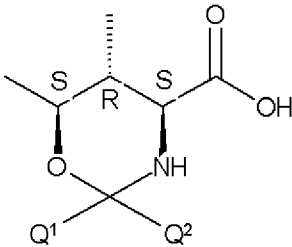
R, 4S) - 4-ヒドロキシイソロイシン、(2R, 3R, 4S) - 4-ヒドロキシイソロイシン、(2S, 3S, 4R) - 4-ヒドロキシイソロイシン、(2R, 3S, 4R) - 4-ヒドロキシイソロイシン等全ての立体異性体を含むが、4-ヒドロキシイソロイシン(HIL)や、一般式(I)、(I')、(II)および(III)中、HIL対応部分の立体構造は、下記式に示される、2S、3R、4S体であることが好ましい。

[0079] [化17]



[0080] 一般式(IV)、(V)、(VII)および(VIII)の立体構造は、下記式に示される立体配置であることが好ましい。

[0081] [化18]



[0082] 本発明の一般式(I)乃至(III)で表される化合物またはその医薬的に許容し得る塩(以下、単に本発明の化合物と称する)は、ヒトをはじめウシ、ウマ、イヌ、マウス、ラット等の哺乳動物に対し優れた血糖上昇抑制作用を有するため、糖尿病予防・治療剤として使用することができ、そのままあるいは自体公知の方法に従って、医薬的に許容し得る担体とともに混合した医薬組成物として、経口もしくは非経口(例えば、静脈内、皮下、筋肉内、坐薬、注腸、軟膏、貼布、舌下、点眼、吸入等のルート)により投与することができる。上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重等により決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で $1\mu\text{g}\sim 10\text{g}$ 、非経口投与の場合で $0.01\mu\text{g}\sim 1\text{g}$ を用い、1日1回～数回投与する。また、上記医薬組成物中の本発明の化合物の含有量は、組成物全体の約0.01重量%～100重量%である。

[0083] 本発明の医薬組成物における医薬的に許容し得る担体としては、製剤素材として

慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩基性無機塩；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等があげられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料等の添加物を用いることもできる。

[0084] このような医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、液剤、糖衣剤、デボー剤、シロップ剤、懸濁剤、乳剤、トローチ剤、舌下剤、貼付剤、口腔内崩壊剤(錠)、吸入剤、注腸剤、軟膏剤、貼り布剤、テープ剤、点眼剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

[0085] 本発明の医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

例えば、本発明の化合物を経口用製剤として調製する場合には賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等を加えた後、常法により例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デボー剤、またはシロップ剤等とする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース等が、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドン等が、崩壊剤としては例えばデンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストラン、ペクチン等が、滑沢剤としては例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤または顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差しつかえない。

[0086] 注射剤を調製する場合には必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。

- [0087] また、本発明の化合物は前述のとおり、糖尿病の予防・治療剤として用いることが出来るが、通常用いられる他の糖尿病治療剤、糖尿病合併症の予防・治療剤と併用して用いることも出来る。通常用いられる糖尿病治療剤、糖尿病合併症の予防・治療剤とは、例えば、インスリン製剤、インスリン誘導体、インスリン様作用剤、インスリン分泌促進剤、インスリン抵抗性改善剤、ビッグアナイド剤、糖新生阻害剤、糖吸収阻害剤、腎糖再吸収阻害剤、 $\beta$ 3アドレナリン受容体アゴニスト、グルカゴン様ペプチド-1(7-37)、グルカゴン様ペプチド-1(7-37)類縁体、グルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、終末糖化産物生成阻害剤、グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬、抗高脂血症薬、食欲抑制剤、リパーゼ阻害薬、血圧降下剤、末梢循環改善薬、抗酸化剤、糖尿病性神経障害治療薬などの1種又は2種以上の組み合わせや混合物が挙げられる。
- [0088] 本発明の化合物と組み合わせて使用される薬剤は、混合して一剤とするか、それぞれを別途製剤化するか、またはそれぞれを別途製剤化したものを一つの容器に梱包した組み合わせ製剤(セット、キット、パック)としてもよい。
- [0089] 併用する場合の投与形態は特に限定されず、例えば、(1)単一の製剤としての投与、(2)別製剤の同一投与経路での同時投与、(3)別製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)別製剤の異なる投与経路での同時投与、(5)別製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与等が挙げられる。
- [0090] 組み合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及び／又はその他の薬理学的に許容される塩を含む。
- [0091] インスリン製剤としては、NPH、レンテ、ウルトラレンテ、経肺吸収可能なインスリンなどが挙げられる。

インスリン誘導体とは、インスリンから誘導されるタンパク質又はペプチドでインスリン作用を保持しているものをいい、例えばリスプロ、B10Asp、glargineなどが挙げられる。

インスリン様作用剤とは、細胞への糖取り込み促進作用などのインスリンの生理作用を、ある程度インスリンに依存せずに発揮することによって、血糖降下作用を発揮する、インスリン誘導体以外のものをいい、例えばインスリン受容体キナーゼ刺激薬(例えばL-783281、TER-17411、CLX-0901、KRX-613など)、バナジウムなどが挙げられる。

[0092] インスリン分泌促進剤とは、膵臓 $\beta$ 細胞に作用し、血液中へのインスリン分泌を増加させることによって、血糖降下作用を発揮するものをいい、例えばスルホニルウレア剤(例えば、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクラジド、グリメピリド、グリピジド、グリベンクラミド(グリブリド)など)、メグリチニド類(例えば、ナテグリニド、レパグリニド、ミチグリニドなど)、スルホニルウレア剤・メグリチニド類以外のATP感受性カリウムチャンネル阻害剤(例えばBTS-67-582など)などが挙げられる。

[0093] インスリン抵抗性改善剤とは、インスリンの標的組織におけるインスリンの作用を増強することによって、血糖降下作用を発揮するものをいい、例えば、ペルオキシソーム増殖薬活性化受容体(PPAR) $\gamma$ アゴニスト(例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、トログリタゾン、シグリタゾンなどのチアゾリジンジオン系化合物、あるいはGI-262570、GW-1929、JTT-501、YM-440などの非チアゾリジンジオン系化合物など)、PPAR $\gamma$ アンタゴニスト(例えばbisphenol A diglycidyl ether、LG-100641など)、PPAR $\alpha$ アゴニスト(クロフィブラート、ベザフィブラート、クリノフィブラートなどのフィブラート系化合物、あるいは非フィブラート系化合物など)、PPAR $\alpha$ / $\gamma$ アゴニスト(例えばKRP-297など)、レチノイドX受容体アゴニスト(例えばLG-100268など)、レチノイドX受容体アンタゴニスト(例えばHX531など)、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害剤(例えばPTP-112など)などが挙げられる。

[0094] ビグアナイド剤とは、肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは末梢におけるインスリン抵抗性改善作用などによって、血糖降下作用を発揮するものをいい、例えば、メトホルミン、フェンホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

糖新生阻害剤とは、主に糖新生を阻害することによって、血糖降下作用を発揮するものをいい、例えば、グルカゴン分泌抑制剤(例えばM&B 39890Aなど)、グルカゴ

ン受容体アンタゴニスト(例えばCP-99711、NNC-92-1687、L-168049、BAY27-9955など)、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤などが挙げられる。

[0095] 糖吸収阻害剤とは、食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内への糖の吸収を阻害又は遅延することによって、血糖降下作用を発揮するものをいい、例えば、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤(例えばアカルボース、ボグリボース、ミグリトールなど)、 $\alpha$ -アミラーゼ阻害剤(例えばAZM-127など)などが挙げられる。

腎糖再吸収阻害剤とは、腎尿細管中の糖の再吸収を阻害することによって、血糖降下作用を発揮するものをいい、例えば、ナトリウム依存性グルコース輸送体阻害剤(例えばT-1095、フロリジンなど)などが挙げられる。

[0096]  $\beta$ 3アドレナリン受容体アゴニストとは、脂肪細胞における $\beta$ 3アドレナリン受容体を刺激し、脂肪酸酸化を亢進させてエネルギーを消費させることによって、肥満症、高インスリン血症の改善作用を発揮するものをいい、例えば、CL-316243、TAK-677などが挙げられる。

グルカゴン様ペプチド-1(7-37)類縁体としては、例えば、エキセンジン-4、NN-2211などが挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニストとしては、例えば、AZM-134などが挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤としては、例えば、NVP-DPP-728などが挙げられる。グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニスト、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤及びグルカゴン様ペプチド-1は、細胞におけるグルカゴン様ペプチド-1の作用を模倣又は増強することによって、糖尿病改善作用を発揮するものをいう。

アルドース還元酵素阻害剤とは、糖尿病性合併症の処置に好ましいもののうち、糖尿病性合併症を発症する組織において認められる、高血糖状態の持続に起因するポリオール代謝経路の亢進によって過剰に蓄積される細胞内ソルビトールを、アルドース還元酵素を阻害することによって低下させるものをいい、例えば、エパルレスタット、トルレスタット、フィダレスタット、ゼネレスタットなどが挙げられる。

[0097] 終末糖化産物生成阻害剤とは、糖尿病性合併症の処置に好ましいもののうち、糖尿病状態における高血糖状態の持続によって亢進する終末糖化産物の生成を阻害

することによって細胞障害を軽減させるものをいい、本発明の糖尿病合併症予防・治療剤もこのカテゴリーに含まれるが、本発明の糖尿病合併症予防・治療剤と併用する場合は、本発明の糖尿病合併症予防・治療剤以外であって、例えば、NNC-39-0028、OPB-9195などが挙げられる。

グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬としては、例えば、SB-216763、CHIR-98014などが挙げられ、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、例えばCP-91149などが挙げられる。

[0098] 抗高脂血症薬としては、例えば、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害剤(例えばプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチンなど)、フィブラート系薬剤(例えばクロフィブラート、ベザフィブラート、シンフィブラートなど)、胆汁酸排泄促進薬などが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えば、シブトラミン、マジンドールなどが挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、例えば、オルリスタットなどが挙げられる。

血圧降下剤としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(例えばカプトプリル、アラセプリルなど)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(例えばカンデサルタンシレキセチル、バルサルタンなど)、カルシウム拮抗薬(例えばシルニジピン、アムロジピン、ニカルジピンなど)、利尿薬(例えばトリクロルメチアジド、スピロラクトンなど)、交感神経遮断薬(例えばクロニジン、レセルピンなど)などが挙げられる。

末梢循環改善薬としては、例えば、イコサペント酸エチルなどが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、リポ酸、プロブコールなどが挙げられる。

糖尿病性神経障害治療薬としては、例えば、メコバラミン、塩酸メキシレチンなどが挙げられる。

[0099] また、本発明の化合物は食品添加物としても有用である。

本発明の化合物を含有する食品組成物は、糖尿病の予防・治療用食品として有用である。

[0100] 本発明の「食品」は、食品全般を意味するが、いわゆる健康食品を含む一般食品の他、厚生労働省の保健機能食品制度に規定される特定保健用食品や栄養機能食品をも含むものであり、さらにダイエタリーサプリメントも包含される。

[0101] 本発明の食品組成物の形態は特に限定はなく、経口摂取できる形態であればいずれの形態であってもよい。

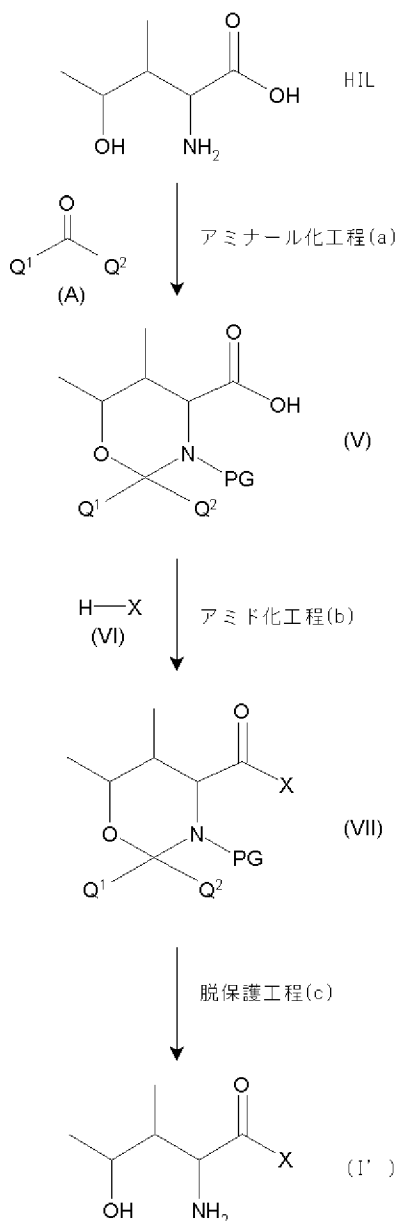
例えば、粉末、顆粒、タブレット、ハードカプセル、ソフトカプセル、液体(飲料、ゼリー飲料など)、キャンディ、チョコレート等を挙げることができ、いずれも、当該技術分野で自体公知の方法により製造することができる。

食品組成物における本発明の化合物の含量は、指示された範囲の適当な用量が得られるように適宜決められる。

[0102] 本発明の食品組成物は、必要に応じて、他の食品添加剤を使用することができる。このような食品添加剤としては、味を調整改良する果汁、デキストリン、環状オリゴ糖、糖類(果糖、ブドウ糖等の単糖類及び多糖類)、酸味料、香料、抹茶粉末など、またテクスチャーを改善する乳化剤、コラーゲン、全粉乳、増粘多糖類や寒天など、更にはビタミン類、卵殻カルシウム、パントテン酸カルシウム、その他ミネラル類、ローヤルゼリー、プロポリス、蜂蜜、食物繊維、アガリクス、キチン、キトサン、フラボノイド類、カロテノイド類、ルテイン、漢方生薬、コンドロイチン、各種アミノ酸等の通常健康食品等の成分として使用されているものを挙げることができる。

[0103] 次に、本発明の化合物の製造方法を説明する。本発明化合物の製造方法を下記スキームに示す。

[0104] [化19]



[0105] (式中、各記号は前記と同義を示す。)

本方法においては、アミナル化工程(a)でHILの水酸基とアミノ基をアミナルによって保護することにより、アミド化反応におけるラクトン化を防止することができるので、高収率でHILのアミド化体である化合物(I')に導くことができる。得られた化合物(I')は、そのN末端および/またはC末端をペプチド合成の分野で自体公知に方法によって、保護および/または修飾することによって、化合物(I)乃至(III)に導くことができる。

[0106] 以下、各工程について詳述する。なお、後述の反応を行う際に、反応に関与する部位以外の官能基については必要に応じてあらかじめ保護しておき、適当な段階にお

いてこれを脱保護してもよい。更に、各工程において、単離精製は結晶化、再結晶化、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、HPLC等の慣用される方法を適宜選択し、または組み合わせて行えばよい。また、各工程において特に単離精製することなく、次工程を行ってもよい。

[0107] 1. アミナール化工程(a)

工程(a)は、4-ヒドロキシイソロイシンと化合物(A)またはそのアセタール体とを反応させ化合物(IV)とする第一工程と、必要に応じNHに保護基を導入する第二工程からなる化合物(V)の製造方法である。

なお、NHに保護基を導入しない場合は、化合物(V)中のPGは水素原子を表し、化合物(IV)と等価である。

[0108]  $Q^1$ および $Q^2$ が水素原子または置換基を有していてもよいアルキル基である場合は、化合物(IV)のNHに保護基を導入する態様が好ましく、 $Q^1$ および $Q^2$ の少なくとも一方が置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロ環基もしくは置換基を有していてもよいシクロアルキル基である場合、化合物(IV)のNHに保護基を導入しない態様が好ましい。

[0109] 第一工程は、具体的には、例えば、溶媒中において、塩基性条件下、4-ヒドロキシイソロイシンと化合物(A)またはそのアセタール体とを混合することによって行われる。添加順序は特に限定はない。

[0110] 化合物(A)としては、例えば、ホルムアルデヒド(ホルマリン水溶液、パラホルムアルデヒド、メタホルムアルデヒドなどの関連化合物を包含する。)、アセトン、置換基を有していてもよいベンズアルデヒド(例、ベンズアルデヒド、p-メチルベンズアルデヒド、p-クロロベンズアルデヒド、o-クロロベンズアルデヒド、p-フルオロベンズアルデヒド、p-メトキシベンズアルデヒド、p-シアノベンズアルデヒド、p-ニトロベンズアルデヒド、m-ニトロベンズアルデヒド、o-ニトロベンズアルデヒド、p-トリフルオロメチルベンズアルデヒド等)、シクロアルキルアルデヒド(例、シクロヘキシルアルデヒド、シクロペンチルアルデヒド等)、置換基を有していてもよいヘテロ環アルデヒド(例、4-ピリジンカルボアルデヒド、2-チオフェンカルボアルデヒド、フルフラール等)等が挙げられ、ホルムアルデヒドまたはp-ニトロベンズアルデヒドが好ましい。

化合物(A)のアセタール体としては、メチラール、アセトンジメチルアセタール、ベンズアルデヒドジメチルアセタール、トリフルオロアセトアルデヒドエチルヘミアセタール、p-ニトロベンズアルデヒドジメチルアセタール等が挙げられる。

化合物(A)またはそのアセタール体の使用量は、4-ヒドロキシイソロイシンに対して通常1~3当量、好ましく1~1.5当量である。

[0111] 塩基性条件にするために使用される塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどが挙げられ、水酸化ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウムが好ましく、炭酸水素ナトリウムが特に好ましい。塩基の使用量は、4-ヒドロキシイソロイシンに対して、通常1~5当量、好ましく1~3当量である。

[0112] 溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒であればいずれでもよく、例えば、水、アセトニトリル、アセトン、ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサンなどまたはこれらの2種以上の混合溶媒が挙げられ、水、アセトン、アセトニトリルなど、またはこれらの2種以上の混合溶媒が好ましい。溶媒の使用量は、4-ヒドロキシイソロイシンに対して、通常1~100倍重量であり、好ましくは1~50倍重量である。

[0113] 反応温度は、通常-10℃~50℃、好ましくは0℃~30℃の範囲内である。反応時間は、上記温度範囲内で、通常0.5時間~24時間である。

[0114] 第二工程は、採用するPGで表されるアミノ基保護基の自体公知の導入法を制限なく用いることができる。

以下に、アミノ基保護基の好ましい態様であるBoc基またはZ基である場合を説明するが第二工程はこれに限定されない。

[0115] 具体的には、溶媒中において、塩基性条件下、化合物(IV)と保護試薬を混合することにより行われる。添加順序は特に限定はない。

[0116] 保護試薬としては、ジ-tert-ブチルジカーボネート、ベンジルオキシカルボニルクロリド等が挙げられる。

保護試薬の使用量は、化合物(IV)に対して通常1~10当量、好ましく1~3当量である。

[0117] 塩基性条件にするために使用される塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウ

ム、トリエチルアミンなどが挙げられる。塩基の使用量は、化合物(IV)に対して、通常1~4当量、好ましく1~2当量である。

また、反応を促進するために触媒量のヒドロキシルアミンあるいはその塩を加えても良い。触媒の使用量は、化合物(IV)に対して通常0.05~0.5当量、好ましく0.05~0.2当量である。

[0118] 溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒であればいずれでもよく、例えば、水、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサンなど、またはこれらの2種以上の混合溶媒が挙げられ、水、アセトン、アセトニトリルまたはこれらの2種以上の混合溶媒が好ましい。溶媒の使用量は、化合物(IV)に対して、通常1~100倍重量であり、好ましくは1~50倍重量である。

[0119] 反応温度は、通常-10°C~50°C、好ましくは0°C~30°Cの範囲内である。反応時間は、上記温度範囲内で、通常0.5時間~24時間である。

[0120] 2. アミド化工程(b)

アミド化工程(b)は、化合物(V)と化合物(VI)を反応させる化合物(VII)の製造方法である。

アミド化工程(b)は、アミド化反応に一般に用いられる、Peptides: Chemistry and Biology Wiley-VCH (2002)に記載の方法で実施することができる。具体的には、例えば、溶媒中において、化合物(V)、化合物(VI)および縮合剤を混合することによって行われる。添加順序は特に限定はない。

[0121] 化合物(VI)の使用量は、化合物(V)に対して、通常1~2当量、好ましく1~1.2当量である。

[0122] 縮合剤としては、例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)等のカルボジイミド系縮合剤、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(BOP)、(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、プロモトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(PyBroP)等のホスホニウム塩系縮合剤、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)

-N, N, N', N' -テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート (HBTU)、  
O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N' -テトラメチルウロニウム テトラ  
フルオロボレート (TBTU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N  
' , N' -テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェイト (HATU) 等のウロニウム  
塩系縮合剤、あるいはカルボニルジイミダゾール (CDI)、N-エトキシカルボニル-  
2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキシキノリン (EEDQ)、ジフェニルホスホリルアジド (DP  
PA) 等が挙げられ、EDC、DCCが好ましい。縮合剤の使用量は、化合物 (V) に対し  
て通常1~2当量、好ましく1~1.5当量である。

[0123] 化合物 (V) または化合物 (VI) を酸付加塩として使用した場合には中和するため、  
または反応を促進するために、好ましくは塩基が添加される。該塩基としては、トリエ  
チルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどが挙げら  
れる。該塩基の使用量は、化合物 (V) および/または化合物 (VI) に対して、通常1  
~3当量、好ましく1~2当量である。

[0124] または反応を促進するために、好ましくはエステル活性化剤が添加される。該エス  
テル活性化剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベ  
ンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 2, 3-ベンゾトリ  
アジン、ペンタフルオロフェノール、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2, 3-ジカル  
ボキシミド、N-ヒドロキシスクシンイミドなどが挙げられる。該エステル活性化剤の使  
用量は、化合物 (V) に対して、通常0.1~2当量、好ましく1~1.5当量である。

[0125] 溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒であればいずれでもよく、例えば、塩化メチ  
レン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルなどまたはそのこれらの2種以  
上の混合溶媒が挙げられ、塩化メチレンが好ましい。溶媒の使用量は、化合物 (V)  
に対して、通常1.0~100倍重量であり、好ましくは10~80倍重量である。

[0126] 反応温度は、通常0°C~50°C、好ましくは10°C~30°Cの範囲内である。反応時間  
は、上記温度範囲内で、通常1時間~24時間である。

[0127] アミド化工程 (b) は、化合物 (V) を一旦対応する活性化体、即ち活性エステル、酸  
ハライド、酸無水物、アシルアジド等に変換した後に、溶媒中、化合物 (VI) と混合す  
る方法によっても実施することができる。そのうち、活性エステル化合物 (VIII)



げられる。該塩基の使用量は、化合物(VIII)および/または化合物(VI)に対して、通常1~5当量、好ましく1~2当量である。

[0134] 溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒であればいずれでもよく、例えば、塩化メチレン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルなどまたはそれらの混合溶媒が挙げられ、塩化メチレンが好ましい。溶媒の使用量は、化合物(VIII)に対して、通常1~100倍重量であり、好ましくは2~20倍重量である。

[0135] 反応温度は、通常0°C~50°C、好ましくは10°C~30°Cの範囲内である。反応時間は、上記温度範囲内で、通常1時間~24時間である。

### [0136] 3. 脱保護工程(c)

脱保護工程(c)は、化合物(VII)のPGがアミノ基保護基の場合はPGを脱保護し、およびアミナール基を脱保護する化合物(I')の製造方法である。

PGおよびアミナール基の脱保護の順番は、PGを脱保護した後、アミナール基を脱保護する順番が好ましく、可能であれば同時に行ってもよい。

また、化合物(VII)のC末端やその他の官能基が保護されている場合は、当該脱保護反応において同時に脱保護されてもよい。

[0137] PGの脱保護は、採用されるアミノ基保護基に適した自体公知の脱保護法を特に制限なく採用することができる。例えば、Boc基の場合は、トリフルオロ酢酸、塩酸、蟻酸、臭化水素酸、液体フッ化水素などの酸と、室温中、0.5時間~24時間反応させることにより脱保護することができる。また、Z基の場合は、パラジウム炭素などの触媒を用いた水素化反応、あるいは臭化水素-酢酸溶液、液体フッ化水素により脱保護することができる。

[0138] アミナール基の脱保護は、例えば、溶媒中、化合物(VII)またはそのPG脱保護体を、アミン化合物と混合することにより行なうことができる。添加順序は特に限定はない。

[0139] アミン化合物としては、ヒドロキシルアミンなどまたはその酸付加塩が挙げられる。アミン化合物の使用量は、化合物(VII)またはそのPG脱保護体に対して通常1~10当量、好ましく1~5当量である。

[0140] 溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒であればいずれでもよく、例えば、メタノー

ル、エタノール、水、アセトニトリルなどまたはこれらの混合溶媒が挙げられ、メタノールまたは水が好ましい。溶媒の使用量は、化合物(VII)またはそのPG脱保護体に対して、通常1~200倍重量であり、好ましくは50~100倍重量である。

[0141] 反応温度は、通常0°C~100°C、好ましくは10°C~80°Cの範囲内である。反応時間は、上記温度範囲内で、通常0.1時間~24時間である。

[0142] また、アミナル基の脱保護は、例えば、溶媒中、水素雰囲気下、接触還元によっても行なうことができる。

[0143] 接触還元を使用される金属触媒としては、パラジウム、ロジウム、プラチナなどが挙げられる。

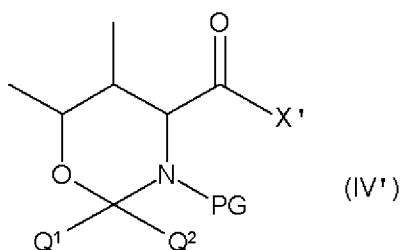
金属触媒の使用量は、化合物(VII)またはそのPG脱保護体に対して通常0.01~1当量、好ましくは0.05~0.5当量である。

[0144] 溶媒としては、本反応を阻害しない溶媒であればいずれでもよく、例えば、メタノール、エタノール、酢酸エチル、塩化水素含有エタノールなど又はこれらの2種以上の混合溶媒が挙げられ、メタノールまたはエタノールが好ましい。溶媒の使用量は、化合物(VII)またはそのPG脱保護体に対して、通常5~200倍重量であり、好ましくは30~100倍重量である。

[0145] 反応温度は、通常0°C~50°C、好ましくは10°C~30°Cの範囲内である。反応時間は、上記温度範囲内で、通常0.5時間~24時間である。

[0146] 工程(a)~(c)で製造される、一般式(IV')

[0147] [化21]



[0148] (式中、各記号は前記と同義を示す。)で表される化合物は新規化合物であり、一般式(I)乃至(III)で表される本発明の4-ヒドロキシイソロイシン誘導体を合成するための中間体として有用である。

[0149] 一般式(IV')において、

Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>が水素原子であり、PGが水素原子、*t*-ブトキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基であり、X'が水酸基、活性エステル残基、または、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Asp、Glu、Asn、Gln、CysおよびProから選ばれるアミノ酸残基(カルボン酸は保護されていてもよい。)である態様が好ましく、あるいは

Q<sup>1</sup>が水素原子であり、Q<sup>2</sup>が

-ニトロフェニル基、シクロヘキシル基、フェニル基、4-ピリジル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-シアノフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、2-チエニル基または2-フリル基であり、PGが水素原子であり、X'が水酸基または、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Asp、Glu、Asn、Gln、CysおよびProから選ばれるアミノ酸残基(カルボン酸は保護されていてもよい。)である態様が好ましい。

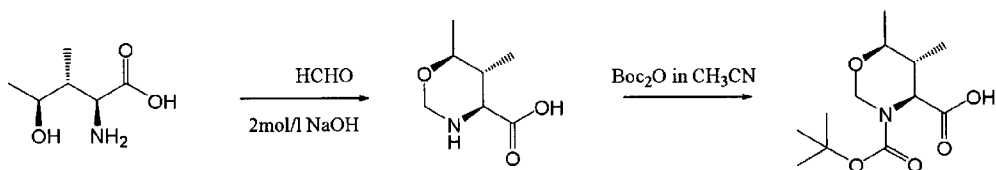
[0150] 以下に、本発明を、実施例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、以下の実施例において、合成された化合物の構造は核磁気共鳴スペクトル(Bruker AVANCE400 (400MHz)、Varian Mercury300VX (300MHz))によって同定した。

なお、実施例において、反応式中に明示されている化合物立体配置は、その実施例中の対応する化合物の立体配置を示す。

### 実施例 1

[0151] (1) 3-(*t*-ブトキシカルボニル)-テトラヒドロ-5,6-ジメチル-2H-1,3-オキサジン-4-カルボン酸(Boc-cHIL-OH)の合成

[0152] [化22]



[0153] 2mol/l水酸化ナトリウム水溶液(1.0ml)に36%ホルムアルデヒド水溶液(0.21ml)を加えた溶液を3°Cに冷却した後、4-ヒドロキシ-L-イソロイシン(294mg, 2.

0mmol)を加え、更に2mol/l水酸化ナトリウム水溶液(0.5ml)で洗いこんだ。この混合物を3°Cに保ったまま終夜攪拌し、cHIL-OHを含む反応液を得た。この反応液にジ-t-ブチルジカーボネート(480mg, 2.2mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(14mg, 0.2mmol)を加え、アセトン(2ml)で希釈した。この混合液を3°Cのまま更に終夜攪拌した後、水(3.0ml)およびt-ブチルメチルエーテル(4ml)を加えて分層した。得られた水層を6mol/l塩酸でpH3の酸性とし、クロロホルムで抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ過で除去した後に溶媒を留去し、表題化合物を364mg(1.4mmol、収率70%)得た。

[0154]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.09 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.26 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.47 (9H, s), 2.20-2.32 (1H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 4.11 (1H, bs), 4.85 (1H, bd, J = 8.5 Hz), 5.02 (1H, d, J = 8.5 Hz)

MS(ESI) m/z 258.3 [M-H]<sup>-</sup>

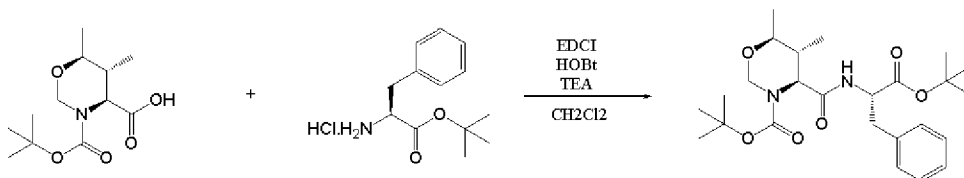
[0155] 得られたBoc-cHIL-OHの一部を4M塩酸ジオキサン溶液で処理し、溶媒を留去した後、分取HPLCで精製した。さらにイオン交換樹脂(Dowex50W-X8 50-100mesh)で精製してcHIL-OHを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  = 0.93(3H, d, J=6.6Hz), 1.20(3H, d, J=6.0 Hz), 1.40-1.50(1H, m), 3.04(1H, d, J=10.2Hz), 3.28-3.38(2H, m), 4.28(1H, d, J=10.2Hz), 4.59 (1H, d, J=10.2Hz)

MS(ESI) m/z 160 [M+H]<sup>+</sup>

[0156] (2) Boc-cHIL-Phe-OtBuの合成

[0157] [化23]



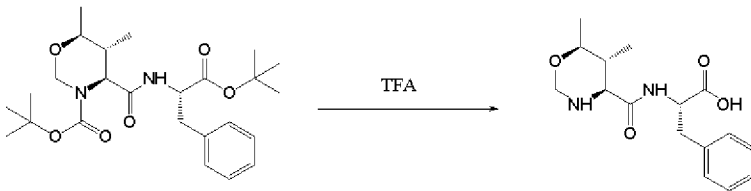
[0158] Boc-cHIL-OH(160mg, 0.62mmol)を塩化メチレン(6ml)に溶解し、フェニルアラニン-t-ブチルエステル塩酸塩(167mg, 0.65mmol)を加えて0°Cに冷却した。その溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(88mg, 0.65mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(124mg, 0.65mmol)お

よびトリエチルアミン(0.09ml, 0.65mmol)を順次加え、室温にて終夜反応させた。反応液を濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈した後、10%クエン酸水溶液、水、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、酢酸エチルを留去して、表題化合物の粗生成物を262mg(収率92%)得た。

[0159]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =1.00 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 1.18 (3H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 1.40 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.26 (1H, m), 3.05 (1H, dd,  $J$  = 13.9, 6.3 Hz), 3.13 (1H, dd,  $J$  = 13.9, 6.1 Hz), 3.33–3.42 (1H, m), 3.99 (1H, d,  $J$  = 6.9 Hz), 4.69 (1H, d,  $J$  = 9.4 Hz), 4.71–4.78 (1H, m), 4.90 (1H, d,  $J$  = 9.4 Hz), 6.63 (1H, bs), 7.12–7.32 (5H, m)  
MS(ESI)  $m/z$  463.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0160] (3)H-cHIL-Phe-OHの合成

[0161] [化24]

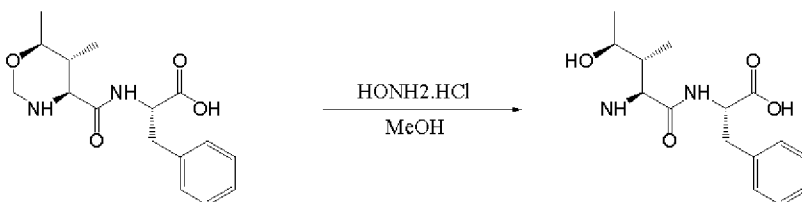


[0162] Boc-cHIL-Phe-OtBu(262mg, 0.57mmol)をトリフルオロ酢酸(2.0ml)で室温にて5時間処理した。トリフルオロ酢酸を留去し、更にトルエンで3回共沸して、表題化合物の白色固体を206mg(収率86%)得た。

[0163]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  =0.93 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 1.19 (3H, d,  $J$  = 6.1 Hz), 1.54–1.63 (1H, m), 2.98 (1H, dd,  $J$  = 14.1, 8.8 Hz), 3.10 (1H, dd,  $J$  = 14.1, 5.2 Hz), 3.47–3.56 (1H, m), 3.70 (1H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 4.49–4.57 (1H, m), 4.56 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 4.80 (1H, d,  $J$  = 9.0 Hz), 7.10–7.36 (6H, m), 9.01 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz)  
MS(ESI)  $m/z$  307.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0164] (4)H-HIL-Phe-OHの合成

[0165] [化25]



[0166] H-cHIL-Phe-OHの粗生成物(120mg, 0.29mmol)をメチルアルコール(12ml)に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(100mg)を加えて、1時間70°Cに加熱、攪拌した。室温に冷却し、溶媒を留去して得た粗生成物を分取HPLCで精製し、表題化合物をトリフルオロ酢酸塩として46.8mg(収率40%)得た。

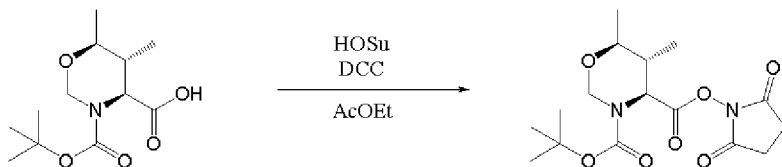
[0167]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  =0.81 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz), 1.12 (3H, d,  $J$  = 6.1 Hz), 1.69–1.82 (1H, m), 2.96 (1H, dd,  $J$  = 13.9, 8.1 Hz), 3.09 (1H, dd,  $J$  = 13.9, 5.4 Hz), 3.63 (1H, m), 3.92 (1H, bs), 4.52 (1H, m), 5.48 (1H, bs), 7.20–7.34 (5H, m), 8.09 (2H, bs), 8.36 (1H, d,  $J$  = 7.3 Hz)

MS(ESI)  $m/z$  295.3 [M+H] $^+$

## 実施例 2

[0168] (1) Boc-cHIL-OSuの合成

[0169] [化26]

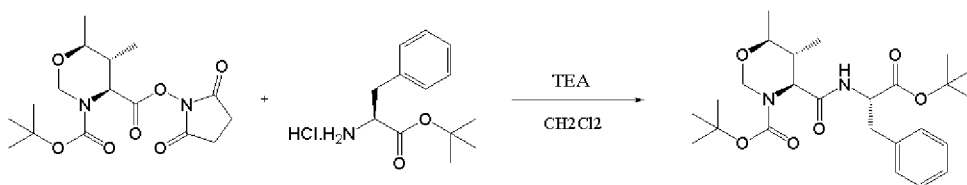


[0170] Boc-cHIL-OH(309mg, 1.2mmol)をアセトニトリル(1.2ml)に溶解し、0°Cに冷却した後、N-ヒドロキシスクシンイミド(138mg, 1.2mmol)およびジシクロヘキシルカルボジイミド(248mg, 1.2mmol)を加えて室温に昇温しながら3時間攪拌した。不溶物をろ過で除去して得られた溶液を濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈した。不溶物が析出したので、これをろ別し、溶媒を留去して、更に酢酸エチルで希釈した。この操作を2回繰り返した後、酢酸エチル-ノルマルヘキサンから表題化合物の結晶を228mg(収率53%)得た。

[0171]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =1.16 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 1.31 (3H, d,  $J$  = 6.4 Hz), 1.49 (9H, s), 2.25–2.70 (1H, m), 2.80 (4H, bs), 3.31–3.47 (1H, m), 4.37 (1H, d,  $J$  = 6.4 Hz), 4.80–5.12 (2H, m)

[0172] (2) Boc-cHIL-Phe-OtBuの合成(活性エステル法)

[0173] [化27]



[0174] Boc-cHIL-OSu(225mg, 0.63mmol)を塩化メチレン(2.0ml)に溶解し、0℃に冷却した後、フェニルアラニン-t-ブチルエステル塩酸塩(162mg, 0.63mmol)およびトリエチルアミン(0.09ml, 0.63mmol)を加えた。室温に戻し、終夜攪拌した。反応液を濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈した後、10%クエン酸水溶液、水、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、酢酸エチルを留去して、表題化合物の粗生成物を282mg得た。これをシリカゲルカラムにより精製し、純粋な目的物を222mg(収率76%)得た。

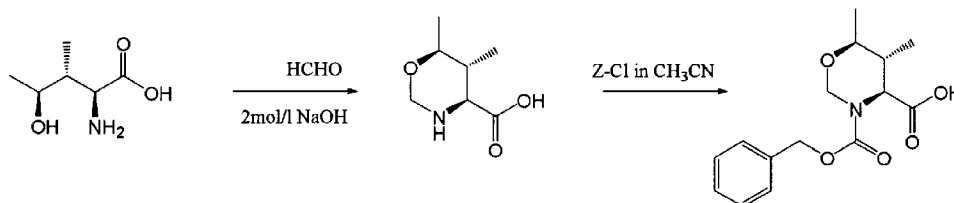
[0175]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.00 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 1.18 (3H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 1.40 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.26 (1H, m), 3.05 (1H, dd,  $J$  = 13.9, 6.3 Hz), 3.13 (1H, dd,  $J$  = 13.9, 6.1 Hz), 3.33-3.42 (1H, m), 3.99 (1H, d,  $J$  = 6.9 Hz), 4.69 (1H, d,  $J$  = 9.4 Hz), 4.71-4.78 (1H, m), 4.90 (1H, d,  $J$  = 9.4 Hz), 6.63 (1H, bs), 7.12-7.32 (5H, m)  
MS(ESI)  $m/z$  463.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0176] 以下、実施例1(3)、(4)記載の方法と同様にして、H-HIL-Phe-OHを得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 0.81 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz), 1.12 (3H, d,  $J$  = 6.1 Hz), 1.69-1.82 (1H, m), 2.96 (1H, dd,  $J$  = 13.9, 8.1 Hz), 3.09 (1H, dd,  $J$  = 13.9, 5.4 Hz), 3.63 (1H, m), 3.92 (1H, bs), 4.52 (1H, m), 5.48 (1H, bs), 7.20-7.34 (5H, m), 8.09 (2H, bs), 8.36 (1H, d,  $J$  = 7.3 Hz)  
MS(ESI)  $m/z$  295.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例 3

[0177] (1)Z-cHIL-OHの合成

[0178] [化28]



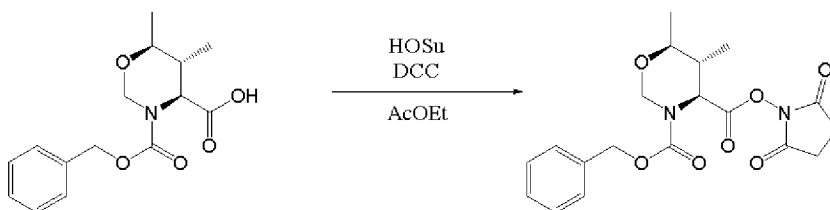
[0179] 2mol/l水酸化ナトリウム水溶液(2.5ml)に36%ホルムアルデヒド水溶液(0.57ml)を加えた溶液を3°Cに冷却した後、4-ヒドロキシ-L-イソロイシン(736mg, 5.0mmol)を加えた。この混合物を3°Cに保ったまま終夜攪拌した。この反応液に2mol/l水酸化ナトリウム水溶液(2.75ml, 5.5mmol)およびベンジルオキシカルボニルクロリド(0.62ml, 5.5mmol)を加え、終夜攪拌した。この反応液にt-ブチルメチルエーテルおよび水を加えて分層した。得られた水層を6mol/l塩酸でpH3の酸性とし、酢酸エチルで抽出した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ過で除去した後に溶媒を留去し、表題化合物を615mg(2.1mmol、収率42%)得た。

[0180]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.10 (3H, d,  $J$  = 6.9 Hz), 1.27 (3H, d,  $J$  = 6.2 Hz), 2.28–2.39 (1H, m), 3.24–3.35 (1H, m), 4.27 (1H, d,  $J$  = 4.7 Hz), 4.86–4.96 (1H, m), 5.05–5.12 (1H, m), 5.18 (2H, s), 7.27–7.39 (5H, m)

MS(ESI)  $m/z$  292.3 [M-H]<sup>-</sup>

[0181] (2)Z-cHIL-OSuの合成

[0182] [化29]

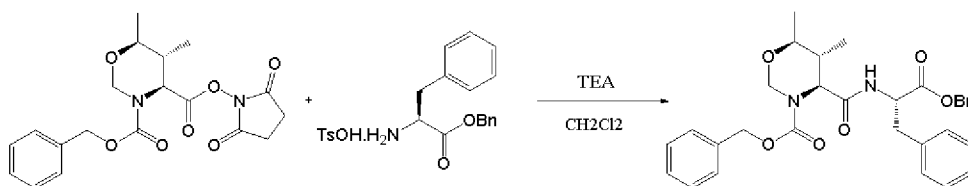


[0183] Z-cHIL-OH(261mg, 0.89mmol)を酢酸エチル(1.5ml)に溶解し、0°Cに冷却した後、N-ヒドロキシスクシンイミド(108mg, 0.94mmol)およびジシクロヘキシルカルボジイミド(193mg, 0.94mmol)を加えて室温に昇温しながら終夜攪拌した。不溶物をろ過で除去して得られた溶液を濃縮し、表題化合物の粗生成物を353mg得た。

[0184]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.16 (3H, d,  $J$  = 6.8 Hz), 1.30 (3H, d,  $J$  = 6.3 Hz), 2.28–2.39 (1H, m), 2.82 (4H, bs), 3.32–3.41 (1H, m), 4.48 (1H, d,  $J$  = 5.8 Hz), 4.86–5.00 (1H, m), 5.08–5.29 (3H, m), 7.25–7.42 (5H, m)

[0185] (3)Z-cHIL-Phe-OBnの合成(活性エステル法)

[0186] [化30]



[0187] Z-cHIL-OSu(353mg)を塩化メチレン(5.0ml)に溶解し、0°Cに冷却した後、フェニルアラニンベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩(400mg, 0.94mmol)およびトリエチルアミン(0.13ml, 0.94mmol)を加えた。室温に戻し、終夜攪拌した。反応液を濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈した後、10%クエン酸水溶液、水および飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、酢酸エチルを留去して、表題化合物の粗生成物を484mg得た。これをシリカゲルカラムにより精製し、純粋な目的物を347mg(収率70%, 2段階)得た。

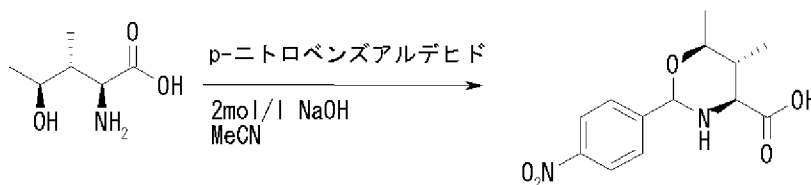
[0188]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =0.95 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.17 (3H, d, J = 6.0 Hz), 2.28-2.42 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J = 13.9, 6.5 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 13.8, 5.6 Hz), 3.32-3.41 (1H, m), 4.05 (1H, d, J = 6.8 Hz), 4.70 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.86-4.94 (1H, m), 4.96 (1H, d, J = 9.4 Hz), 5.05-5.19 (4H, m), 6.58 (1H, bs), 6.97-7.03 (2H, m), 7.16-7.20 (3H, m), 7.27-7.39 (10H, m)

MS (ESI) m/z 531.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 4

[0189] (1) (2R, 4S, 5R, 6S) - 5, 6 - ジメチル - 2 - (4 - ニトロフェニル) - テトラヒドロ - 2H - 1, 3 - オキサジン - 4 - カルボン酸 (H-cHIL(pNBA) - OH) の合成

[0190] [化31]



[0191] 2mol/l水酸化ナトリウム水溶液(0.68ml)に4-ヒドロキシ-L-イソロイシン(100mg, 0.68mmol)を溶解し、p-ニトロベンズアルデヒド(204mg, 1.34mmol)のアセトニトリル溶液(1.5ml)を加えて室温で終夜攪拌した。4mol/l塩酸でpH3の

酸性とし、酢酸エチルで抽出した。この有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤をろ過で除去した後に溶媒を留去し、H-cHIL (pNBA) -OHの粗生成物を183mg得た。

[0192]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =0.99(3H, d, J=6.6 Hz), 1.37(3H, d, J=6.0 Hz), 1.48-1.60(1H, m), 3.53(1H, d, J=10.8Hz), 3.60(1H, m), 3.32-3.41(1H, m), 5.29(1H, s), 4.70(1H, d, J=9.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.7Hz), 8.20(2H, d, J=8.7Hz),  
MS (ESI) m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>

[0193] (2)H-cHIL (pNBA) -Gln-OtBuの合成

H-cHIL (pNBA) -OHの粗生成物(100mg)を塩化メチレン(6ml)に溶解し、グルタミンt-ブチルエステル塩酸塩(80mg, 0.34mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(55mg, 0.40mmol)、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(70mg, 0.37mmol)およびトリエチルアミン(0.05ml, 0.36mmol)を順次加え、室温にて終夜反応させた。反応液を濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈した後、飽和重曹水、1M塩酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、酢酸エチルを留去して、H-cHIL (pNBA) -Gln-OtBuの粗生成物を158mg得た。

[0194]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =0.97(3H, d, J=6.6Hz), 1.35(3H, d, J=6.0Hz), 1.48(9H, s), 1.58-1.65(1H, m), 2.20-2.50(4H, m), 3.34(1H, d, J=10.2Hz), 3.54-3.60(1H, m), 4.40-4.48(1H, m), 4.52-4.60(1H, m), 5.29(1H, s), 7.72(2H, d, J=8.7Hz), 8.10(2H, d, J=8.7Hz),  
MS (ESI) m/z 465 [M+H]<sup>+</sup>

[0195] (3)H-HIL-Gln-OHトリフルオロ酢酸塩の合成

H-cHIL (pNBA) -Gln-OtBuの粗生成物(158mg)をメタノール(6ml)に溶解し、触媒量の10%パラジウム/炭素を加え、系中を水素で置換して終夜攪拌した。パラジウム/炭素を濾別した後、溶媒を留去した。残渣をトリフルオロ酢酸5mlに溶解し、3時間攪拌してH-HIL-Gln-OHの粗生成物を得た。トリフルオロ酢酸を留去し、分取HPLCで精製してH-HIL-Gln-OHトリフルオロ酢酸塩を77mg(0.18mmol)得た。

[0196]  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =0.97(3H, d,  $J$ =7.2Hz), 1.27(3H, d,  $J$ =6.0Hz), 1.79–1.90(1H, m), 1.95–2.06(1H, m), 2.15–2.28(1H, m), 2.34(2H, t,  $J$ =8.1Hz), 3.75–3.82(1H, m), 4.05(1H, d,  $J$ =6.3Hz), 4.48(1H, t,  $J$ =5.1Hz),

MS (ESI)  $m/z$  276 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 5

[0197] (1) Boc-cHIL-Arg(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OMeの合成

実施例1工程(1)と同様にして得たBoc-cHIL-OH(0.8g, 3.08mmol)を塩化メチレン(20ml)に溶解し、N-γ-ニトロアルギニンメチルエステル塩酸塩(0.83g, 3.08mmol)を加えて0°Cに冷却した。その溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.77g, 5.69mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(1.15g, 6.00mmol)およびトリエチルアミン(0.85ml, 6.14mmol)を順次加え、室温にて終夜反応させた。反応液を濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈した後、1M塩酸水溶液、水および飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、酢酸エチルを留去して、表題化合物の粗生成物を1.24g(収率85%)得た。

MS(ESI)  $m/z$  475 [M+H]<sup>+</sup>

[0198] (2) Boc-cHIL-Arg(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OHの合成

Boc-cHIL-Arg(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OMe(1.24g, 2.60mmol)をTHF(6ml)に溶解し、1M水酸化リチウム水溶液(3ml)で室温にて6時間処理した。反応液を0°Cに冷却した後、1M塩酸水溶液で中和して酢酸エチルで分配した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、酢酸エチルを留去して表題化合物の粗生成物を得た。

MS(ESI)  $m/z$  461 [M+H]<sup>+</sup>

[0199] (3) Boc-cHIL-Arg-OHの合成

Boc-cHIL-Arg(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH(1.23g)を酢酸(10ml)とメタノール(10ml)に溶解し、触媒量の10%パラジウム/炭素を加え、系中を水素で置換して終夜攪拌した。パラジウム/炭素を濾別した後、溶媒を留去して表題化合物の粗生成物を1.03g(収率95%、2段階)得た。

MS(ESI) m/z 416 [M+H]<sup>+</sup>

[0200] (4)H-HIL-Arg-OHの合成

Boc-cHIL-Arg-OH(1.03g, 2.48mmol)を4M塩酸ジオキサン溶液(10ml)で室温にて2時間処理した。4M塩酸ジオキサン溶液を留去し、水(10ml)と50%ヒドロキシルアミン水溶液(0.33ml)を加えて30分間攪拌した。反応液を分取HPLCで精製し、H-HIL-Arg-OHトリフルオロ酢酸塩を得た。さらに陽イオン交換樹脂(Dowex50W-X8 50-100mesh)で精製して表題化合物を0.51g(収率68%、2steps)得た。

[0201] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 0.85(3H, d, J=7.2Hz), 1.17(3H, d, J=6.3Hz), 1.60-1.78(4H, m), 1.80-1.90(1H, m), 3.18(2H, dt, J=6.6, 2.7Hz), 3.52(1H, d, J=5.7Hz), 3.69(1H, m), 4.27(1H, t, J=6.9Hz),

MS(ESI) m/z 304(M+H)<sup>+</sup>

実施例 6

[0202] (1)Z-cHIL-D-Ala-OBnの合成

実施例3工程(1)と同様にして得たZ-cHIL-OH(0.9g, 3.07mmol)を塩化メチレン(20ml)に溶解し、D-アラニンベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩(1.07g, 3.04mmol)を加えて0°Cに冷却した。その溶液に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.47g, 3.48mmol)および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(0.71g, 3.68mmol)を順次加え、室温にて終夜反応させた。反応液を濃縮した残渣を酢酸エチルで希釈した後、1M塩酸水溶液、水、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、酢酸エチルを留去してシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を0.9g(収率65%)得た。

[0203] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.03(3H, d, J=6.9Hz), 1.22(3H, d, J=6.3Hz), 1.35(3H, d, J=7.5Hz), 2.36-2.42(1H, m), 3.42(1H, m), 4.12(1H, d, J=6.6Hz), 4.56-4.62(1H, m), 4.93(1H, d, J=9.6Hz), 5.04(1H, d, J=9.6Hz), 5.15(2H, d, J=13.5Hz), 5.20(2H, d, J=13.5Hz), 6.70-6.80(1H, brs), 7.30-7.40(10H, m),

MS(ESI) m/z 455(M+H)<sup>+</sup>

[0204] (2)H-cHIL-D-Ala-OHの合成

Z-cHIL-D-Ala-OBn (0.9g)を酢酸(10ml)とメタノール(10ml)に溶解し、触媒量の10%パラジウム/炭素を加え、系中を水素で置換して終夜攪拌した。パラジウム/炭素を濾別した後、溶媒を留去して表題化合物の粗生成物を得た。

MS(ESI) m/z 231(M+H)<sup>+</sup>

[0205] (3)H-HIL-D-Ala-OHの合成

H-cHIL-D-Ala-OHの粗生成物を水(10ml)とヒドロキシルアミン塩酸塩(0.16g)を加えて30分間攪拌した。反応液を分取HPLCで精製し、H-HIL-D-Ala-OHトリフルオロ酢酸塩を得た。さらに陽イオン交換樹脂(Dowex50W-X8 50-100mesh)で精製して表題化合物を0.17g(収率39%、2steps)得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 0.86(3H, d, J=6.9Hz), 1.21(3H, d, J=6.3Hz), 1.36(3H, d, J=7.2Hz), 1.68-1.80(1H, m), 3.64-3.70(2H, m), 4.23(1H, q, J=7.2Hz),

MS(ESI) m/z 219(M+H)<sup>+</sup>

実施例 7

[0206] 実施例1~6に記載と同様の方法で以下の化合物を得た。

[0207] H-HIL-Gly-OH

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 0.97(3H, d, J=6.9Hz), 1.28(3H, d, J=6.0Hz), 1.80-1.90(1H, m), 3.70-3.80(1H, m), 3.95(1H, d, J=17.7Hz), 3.92-4.00(2H, m),

MS(ESI) m/z 205(M+H)<sup>+</sup>

[0208] H-HIL-Ala-OH

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 0.89(3H, d, J=7.2Hz), 1.21(3H, d, J=6.0Hz), 1.36(3H, d, J=6.9Hz), 1.72-1.82(1H, m), 3.70(1H, m), 3.77(1H, d, J=6.0Hz), 4.21(1H, m),

MS(ESI) m/z 219(M+H)<sup>+</sup>

[0209] H-HIL-Val-OH

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 0.89(3H, d, J=6.9Hz), 0.93(3H, d, J=6.9Hz), 0.96(3H, d, J=6.9Hz), 1.22(3H, d, J=6.3Hz), 1.75-1.82(1H, m), 2.14-2.22(1H, m), 3.72-3.80(1H, m), 3.90(1H, d, J=5.7Hz), 4.22(1H, d, J=4.8),

MS(ESI) m/z 247(M+H)<sup>+</sup>

[0210] H-HIL-Leu-OH

$^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta = 0.85(3\text{H}, \text{d}, J=7.2\text{Hz}), 0.98(6\text{H}, \text{m}), 1.23(3\text{H}, \text{d}, J=6.3\text{Hz}), 1.50-1.78(4\text{H}, \text{m}), 3.70-3.80(1\text{H}, \text{m}), 3.63(1\text{H}, \text{d}, J=5.1\text{Hz}), 4.37(1\text{H}, \text{m}),$   
MS(ESI)  $m/z$  261(M+H)+

[0211] H-HIL-Ile-OH

$^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta = 0.95-1.00(9\text{H}, \text{m}), 1.08-1.19(1\text{H}, \text{m}), 1.19(3\text{H}, \text{d}, J=6.3\text{Hz}), 1.50-1.60(1\text{H}, \text{m}), 1.62-1.76(1\text{H}, \text{m}), 1.82-1.95(1\text{H}, \text{m}), 3.74(1\text{H}, \text{d}, J=6.0\text{Hz}), 3.75-3.78(1\text{H}, \text{m}), 4.25(1\text{H}, \text{d}, J=5.4\text{Hz}),$   
MS(ESI)  $m/z$  261(M+H)+

[0212] H-HIL-Met-OH

$^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta = 0.92(3\text{H}, \text{d}, J=7.2\text{Hz}), 1.24(3\text{H}, \text{d}, J=6.0\text{Hz}), 1.75-1.85(1\text{H}, \text{m}), 1.92-2.02(1\text{H}, \text{m}), 2.07(3\text{H}, \text{s}), 2.07-2.20(1\text{H}, \text{m}), 2.52(2\text{H}, \text{t}, J=7.5\text{Hz}), 3.73(1\text{H}, \text{m}), 4.00(1\text{H}, \text{d}, J=5.7\text{Hz}), 4.33(1\text{H}, \text{m}),$   
MS(ESI)  $m/z$  279(M+H)+

[0213] H-HIL-Tyr-OH

$^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta = 0.83(3\text{H}, \text{d}, J=6.9\text{Hz}), 1.19(3\text{H}, \text{d}, J=6.0\text{Hz}), 1.70-1.80(1\text{H}, \text{m}), 2.93(1\text{H}, \text{dd}, J=13.5, 6.9\text{Hz}), 3.08(1\text{H}, \text{dd}, J=13.5, 4.2\text{Hz}), 3.70(1\text{H}, \text{m}), 3.84(1\text{H}, \text{d}, J=5.7\text{Hz}), 4.46(1\text{H}, \text{m}), 6.66(2\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}), 7.06(2\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}),$   
MS(ESI)  $m/z$  311(M+H)+

[0214] H-HIL-Trp-OH

$^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta = 0.76(3\text{H}, \text{d}, J=6.9\text{Hz}), 1.13(3\text{H}, \text{d}, J=6.0\text{Hz}), 1.60-1.70(1\text{H}, \text{m}), 3.18(1\text{H}, \text{dd}, J=14.7, 6.9\text{Hz}), 3.37(1\text{H}, \text{dd}, J=14.7, 5.7\text{Hz}), 3.65(1\text{H}, \text{d}, J=5.7\text{Hz}), 3.67(1\text{H}, \text{m}), 4.61(1\text{H}, \text{m}), 6.96-7.08(2\text{H}, \text{m}), 7.12(1\text{H}, \text{s}), 7.28(1\text{H}, \text{d}, J=6.6\text{Hz}), 7.63(1\text{H}, \text{d}, J=7.2\text{Hz}),$   
MS(ESI)  $m/z$  334(M+H)+

[0215] H-HIL-His-OH

$^1\text{H-NMR}(300\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD}) \delta = 0.87(3\text{H}, \text{d}, J=6.9\text{Hz}), 1.21(3\text{H}, \text{d}, J=6.3\text{Hz}), 1.72-1.82(1\text{H}, \text{m}), 3.12(2\text{H}, \text{m}), 3.68(1\text{H}, \text{m}), 3.89(1\text{H}, \text{d}, J=6.0\text{Hz}), 4.46(1\text{H}, \text{t}, J=6.0\text{Hz}), 6$

.87(1H, s), 7.59(1H, s),

MS(ESI) m/z 285(M+H)+

[0216] H-HIL-Lys-OH

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ =0.87(3H, d, J=7.2Hz), 1.18(3H, d, J=6.3Hz), 1.35-1.50(2H, m), 1.60-1.90(5H, m), 2.90(2H, t, J=7.5Hz), 3.60(1H, d, J=5.7Hz), 3.65-3.80(1H, m), 4.21(1H, t, J=6.3Hz),

MS(ESI) m/z 276(M+H)+

[0217] H-HIL-Arg-OH

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ =0.85(3H, d, J=7.2Hz), 1.17(3H, d, J=6.3Hz), 1.60-1.78(4H, m), 1.80-1.90(1H, m), 3.18(2H, dt, J=6.6, 2.7Hz), 3.52(1H, d, J=5.7Hz), 3.69(1H, m), 4.27(1H, t, J=6.9Hz),

MS(ESI) m/z 304(M+H)+

[0218] H-HIL-Thr-OH·TFA

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ =0.97(3H, d, J=6.9Hz), 1.21(3H, d, J=6.3Hz), 1.28(3H, d, J=6.0Hz), 1.80-1.90(1H, m), 3.88(1H, m), 4.28(1H, d, J=5.4Hz), 4.38(1H, m), 4.43(1H, d, J=2.7Hz),

MS(ESI) m/z 249(M+H)+

[0219] H-HIL-Asp-OH

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ =0.93(3H, d, J=6.9Hz), 1.22(3H, d, J=6.3Hz), 1.78-1.88(1H, m), 2.59-2.70(2H, m), 3.79(1H, m), 3.85(1H, d, J=6.0Hz), 4.49(1H, m),

MS(ESI) m/z 263(M+H)+

[0220] H-HIL-Glu-OH

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ =0.91(3H, d, J=6.9Hz), 1.22(3H, d, J=6.3Hz), 1.78-2.04(2H, m), 2.15-2.30(3H, m), 3.74(1H, m), 3.88(1H, d, J=6.0Hz), 4.24(1H, m),

MS(ESI) m/z 277(M+H)+

[0221] H-HIL-Pro-OH

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ =0.84(3H, d, J=6.9Hz), 1.18(3H, d, J=6.0Hz), 1.72-1.90(3H, m), 2.23(2H, m), 3.46(1H, m), 3.60-3.70(3H, m), 4.44(1H, m),

MS(ESI) m/z 245(M+H)<sup>+</sup>

[0222] H-HIL-Orn-OH

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ =0.86(3H, d, J=7.2Hz), 1.18(3H, d, J=6.0Hz), 1.62-1.95(5H, m), 2.91(2H, t, J=7.2Hz), 3.53(1H, d, J=6.0Hz), 3.68-3.74(1H, m), 4.25(1H, t, J=6.6Hz),

MS(ESI) m/z 262(M+H)<sup>+</sup>

[0223] H-HIL-β-Ala-OH

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ =0.87(3H, d, J=6.9Hz), 1.21(3H, d, J=6.0Hz), 1.70-1.80(1H, m), 2.37(2H, t, J=6.9Hz), 3.40-3.48(2H, m), 3.60-3.70(1H, m), 3.73(1H, d, J=6.9Hz),

MS(ESI) m/z 219(M+H)<sup>+</sup>

[0224] H-HIL-Ile-Pro-OH·TFA

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ =0.86(3H, d, J=6.9Hz), 0.93(3H, t, J=7.5Hz), 1.05(3H, d, J=6.9Hz), 1.10-2.30(1H, m), 1.25(3H, d, J=6.0Hz), 1.62-1.74(1H, m), 1.78-2.15(5H, m), 2.20-2.30(1H, m), 3.66-3.78(2H, m), 3.90-4.00(1H, m), 4.08(1H, d, J=6.0Hz), 4.38-4.42(1H, m), 4.54(1H, d, J=8.1Hz),

MS(ESI) m/z 358(M+H)<sup>+</sup>

[0225] H-HIL-D-Pro-OH

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ =0.86(3H, d, J=6.9Hz), 1.21(3H, d, J=6.3Hz), 1.72-2.40(5H, m), 3.55-3.65(1H, m), 3.70-3.82(2H, m), 3.95(1H, d, J=9.0Hz), 4.36(1H, m),

MS(ESI) m/z 245(M+H)<sup>+</sup>

[0226] H-HIL-D-Ala-OH

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ =0.86(3H, d, J=6.9Hz), 1.21(3H, d, J=6.3Hz), 1.37(3H, d, J=7.2Hz), 1.65-1.80(1H, m), 3.55-3.65(2H, m), 4.24(1H, q, J=7.2Hz)

MS(ESI) m/z 219(M+H)<sup>+</sup>

[0227] H-HIL-Sar-OH·TFA

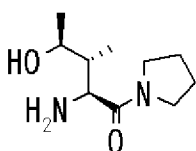
<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ =0.99(3H, d, J=7.2Hz), 1.25(3H, d, J=6.0Hz), 1.78-1.

88(1H, m), 3.22(3H, s), 3.74–3.79(1H, m), 4.05(1H, d, J=17.1Hz), 4.30(1H, d, J=17.1Hz), 4.57(1H, d, J=7.5Hz)

MS(ESI) m/z 219(M+H)<sup>+</sup>

[0228] (2S, 3R, 4S)–2–アミノ–4–ヒドロキシ–3–メチル–1–(ピロリジン–1–イル)–ペンタン–1–オン

[0229] [化32]



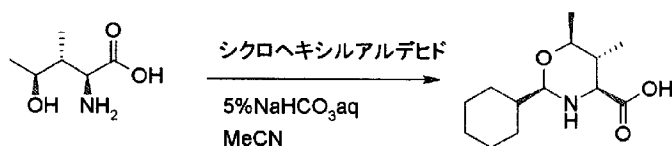
[0230] <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ =0.83(3H, d, J=6.9Hz), 1.17(3H, d, J=6.6Hz), 1.64–1.78(1H, m), 1.88–2.02(4H, m), 3.38–3.50(2H, m), 3.52–3.65(2H, m), 3.72(1H, d, J=8.7Hz), 3.78–3.82(1H, m)

MS(ESI) m/z 201(M+H)<sup>+</sup>

### 実施例 8

[0231] (2R, 4S, 5R, 6S)–2–シクロヘキシル–5, 6–ジメチル–テトラヒドロ–2H–1, 3–オキサジン–4–カルボン酸の合成

[0232] [化33]



[0233] (2S, 3R, 4S)–HIL(0.01g, 0.07mmol)を5%炭酸水素ナトリウム水溶液(0.5ml)に溶解し、シクロヘキシルアルデヒド(0.008g, 0.07mmol)のアセトニトリル(0.5ml)溶液を加えて一晩攪拌した。アセトニトリルを減圧留去した後、酢酸エチルで過剰なアルデヒドを洗浄した。得られた水層を2Mくえん酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別した後、手早く溶媒を減圧留去し、2–シクロヘキシル–5, 6–ジメチル–テトラヒドロ–2H–1, 3–オキサジン–4–カルボン酸0.007gを得

た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  =1.06(3H, d, J=6.6 Hz), 1.07–1.40(6H, m), 1.60–2.00(9H, m), 3.34(1H, d, J=11.4Hz), 3.42–3.50(1H, m), 4.24(1H, d, J=6.6Hz),

MS (ESI) m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 9

[0234] 実施例8に記載と同様の方法で以下の化合物を得た。

(2R, 4S, 5R, 6S)–5, 6–ジメチル–2–フェニル–テトラヒドロ–2H–1, 3–オキサジン–4–カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  =1.09(3H, d, J=6.6 Hz), 1.35(3H, d, J=6.3 Hz), 1.63–1.78(1H, m), 3.53(1H, d, J=10.8Hz), 3.68–3.74(1H, m), 5.47(1H, s), 7.40–7.44(3H, m), 7.54–7.60(2H, m),

MS (ESI) m/z 236 [M+H]<sup>+</sup>

[0235] (2R, 4S, 5R, 6S)–5, 6–ジメチル–2–(4–ピリジル)–テトラヒドロ–2H–1, 3–オキサジン–4–カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  =0.98(3H, d, J=6.6 Hz), 1.34(3H, d, J=6.3Hz), 1.42–1.58(1H, m), 3.45(1H, d, J=10.8Hz), 3.60–3.68(1H, m), 5.31(1H, s), 7.59(2H, d, J=4.8Hz), 8.54(2H, d, J=4.8Hz),

MS (ESI) m/z 237 [M+H]<sup>+</sup>

[0236] (2R, 4S, 5R, 6S)–2–(4–クロロフェニル)–5, 6–ジメチル–テトラヒドロ–2H–1, 3–オキサジン–4–カルボン酸

MS (ESI) m/z 270 [M+H]<sup>+</sup>

[0237] (2R, 4S, 5R, 6S)–5, 6–ジメチル–2–(4–メトキシフェニル)–テトラヒドロ–2H–1, 3–オキサジン–4–カルボン酸

MS (ESI) m/z 266 [M+H]<sup>+</sup>

[0238] (2R, 4S, 5R, 6S)–5, 6–ジメチル–2–(4–メチルフェニル)–テトラヒドロ–2H–1, 3–オキサジン–4–カルボン酸

MS (ESI) m/z 250 [M+H]<sup>+</sup>

[0239] (2R, 4S, 5R, 6S)–5, 6–ジメチル–2–(4–トリフルオロメチルフェニル)–テト

ラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-4-カルボン酸

MS (ESI) m/z 304 [M+H]<sup>+</sup>

[0240] (2R, 4S, 5R, 6S)-5, 6-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-4-カルボン酸

MS (ESI) m/z 254 [M+H]<sup>+</sup>

[0241] (2R, 4S, 5R, 6S)-2-(4-シアノフェニル)-5, 6-ジメチル-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-4-カルボン酸

MS (ESI) m/z 261 [M+H]<sup>+</sup>

[0242] (2R, 4S, 5R, 6S)-2-(2-クロロフェニル)-5, 6-ジメチル-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-4-カルボン酸

MS (ESI) m/z 270 [M+H]<sup>+</sup>

[0243] (2R, 4S, 5R, 6S)-5, 6-ジメチル-2-(2-ニトロフェニル)-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-4-カルボン酸

MS (ESI) m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>

[0244] (2R, 4S, 5R, 6S)-5, 6-ジメチル-2-(3-ニトロフェニル)-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-4-カルボン酸

MS (ESI) m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>

[0245] (2R, 4S, 5R, 6S)-5, 6-ジメチル-2-(2-チエニル)-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-4-カルボン酸

MS (ESI) m/z 242 [M+H]<sup>+</sup>

[0246] (2R, 4S, 5R, 6S)-5, 6-ジメチル-2-(2-フリル)-テトラヒドロ-2H-1, 3-オキサジン-4-カルボン酸

MS (ESI) m/z 226 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 10

[0247] 酸性水溶液中に於ける化学的安定性

上記記載の方法にしたがって合成した、各種H-HIL-Xaa-OH及びHIL(本実施例においては(2S, 3R, 4S)-4-ヒドロキシイソロイシン)を、25mMとなる様に蒸留水に溶解して試験原液を調製した。

予め37°Cに加熱したJP1液(日本薬局方崩壊試験第1液;蒸留水1L中にNaClを2g可溶化した後、濃塩酸を7mL添加して調製した液)中に、試験原液を2%(v/v)の量比で混合し直ちに攪拌均質化後、37°Cに加熱した。攪拌直後、30分及び60分後に経時的にサンプルを採取後、サンプル中残存濃度をLC/MSにて定量した。攪拌直後の濃度に対する30分及び60分後の残存濃度比を算出して、安定性評価結果とした。

HILは、30分後に89%、60分後に70%の残存率を示したが、各種H-HIL-Xaa-OHは、いずれも評価時間中安定であった。60分後の各種H-HIL-Xaa-OHの残存率を表1に示す。

[0248] [表1]

化合物名	残存率	化合物名	残存率	化合物名	残存率
HIL-Gly	97%	HIL-Phe	>99%	HIL-Thr	>99%
HIL-Ala	96%	HIL-Tyr	>99%	HIL-Asp	>99%
HIL-Val	>99%	HIL-Trp	>99%	HIL-Glu	96%
HIL-Leu	>99%	HIL-His	>99%	HIL-Pro	>99%
HIL-Ile	>99%	HIL-Lys	96%		
HIL-Met	>99%	HIL-Arg	98%		

産業上の利用可能性

[0249] 本発明は、医薬品、健康食品およびこれらの製造に関する分野において有効に利用可能である。

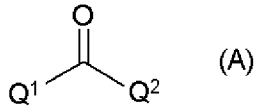
本出願は、日本で出願された特願2006-066525を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

本発明がその好ましい態様を参照して提示又は記載される一方、本明細書中において、添付の請求の範囲で包含される発明の範囲を逸脱することなく、形態や詳細の様々な変更をなし得ることは当業者に理解されるであろう。本明細書中に示され又は参照されたすべての特許、特許公報及びその他の刊行物は、参照によりその全体が取り込まれる。

## 請求の範囲

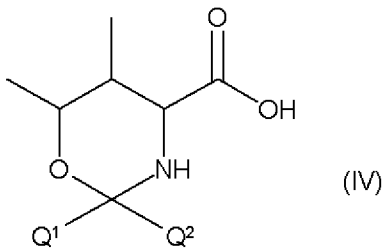
[1] 4-ヒドロキシイソロイシンまたはその塩と式(A)

[化1]



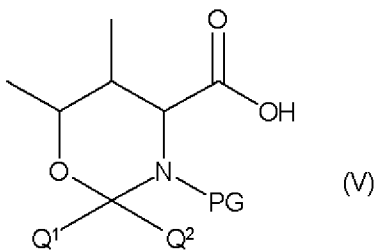
(式中、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいシクロアルキル基を示す。)で表される化合物またはそのアセタール体を反応させ、一般式(IV)

[化2]



(式中、 $Q^1$ および $Q^2$ は前記と同義を示す。)で表される化合物またはその塩を得、更に必要に応じて一般式(IV)で表される化合物またはその塩のNHに保護基を導入することを特徴とする、一般式(V)

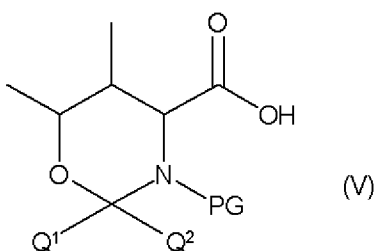
[化3]



(式中、 $Q^1$ および $Q^2$ は前記と同義を示し、PGは水素原子またはアミノ基保護基を示す。)で表される化合物またはその塩の製造方法。

[2] 一般式(V)

[化4]



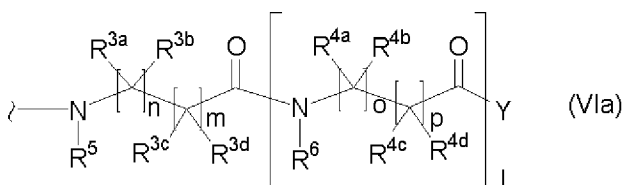
(式中、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいシクロアルキル基を示し、PGは水素原子またはアミノ基保護基を示す。)で表される化合物またはその塩と一般式(VI)

[化5]



[式中、Xは、一般式(VIa)

[化6]



(式中、 $n$ 、 $m$ 、 $o$ 、 $p$ および $l$ は、それぞれ独立して0または1を示し(ただし、 $n+m$ および $o+p$ が0になることはない。);

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ および $R^{4d}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラールキル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有していてもよいスルホニル基、置換基を有していてもよいスルフィニル基、置換基を有していてもよいカルボニル基、置換基を有していてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいスルファモイル基を示し;

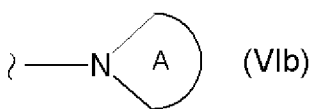
$R^5$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい

アルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ および $R^{3d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有していてもよいヘテロ環を形成しても良く;

$R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ および $R^{4d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有していてもよいヘテロ環を形成しても良く;

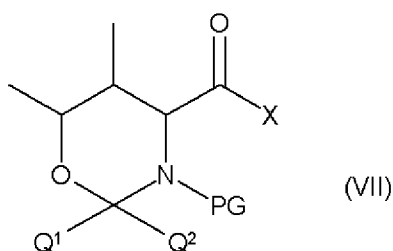
Yは保護基を有していてもよい水酸基または保護基を有していてもよいアミノ基を示す。)で表される基、または一般式(VIb)

[化7]



(式中、環Aは置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。)で表される基を示す。]で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする、一般式(VII)

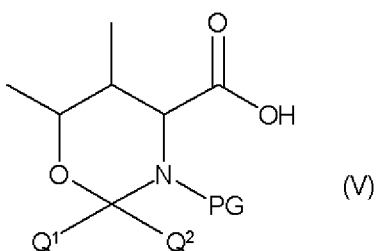
[化8]



(式中、各記号は前記と同義を示す。)で表される化合物またはその塩の製造方法。

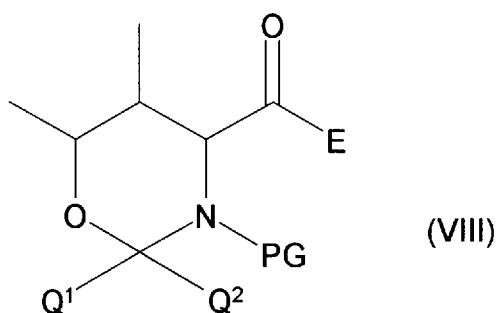
[3] 一般式(V)

[化9]



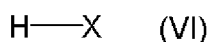
(式中、各記号は請求項2と同義を示す。)で表される化合物またはその塩を活性エステル化して、一般式(VIII)

[化10]



(式中、Eは活性エステル残基を示し、他の記号は請求項2と同義を示す。)で表される活性エステル化合物を得、これを一般式(VI)

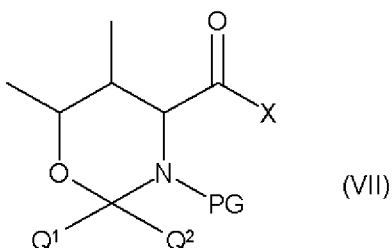
[化11]



(式中、Xは請求項2と同義を示す。)で表される化合物またはその塩と反応させることを特徴とする、請求項2記載の製造方法。

[4] 一般式(VII)

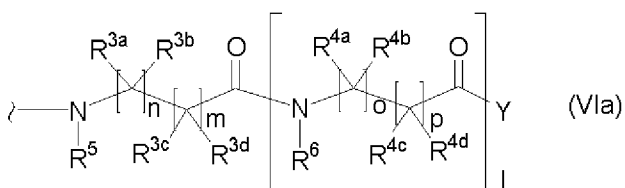
[化12]



[式中、Q<sup>1</sup>およびQ<sup>2</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいシクロアルキル基を示し、PGは水素原子または

アミノ基保護基を示し、Xは、一般式(VIa)

[化13]



(式中、n、m、o、pおよびlは、それぞれ独立して0または1を示し(ただし、n+mおよびo+pが0になることはない。);

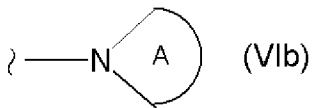
$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ および $R^{4d}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアラールキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有してもよいスルホニル基、置換基を有してもよいスルフィニル基、置換基を有してもよいカルボニル基、置換基を有してもよいカルボキシル基、置換基を有してもよいカルバモイル基または置換基を有してもよいスルファモイル基を示し;

$R^5$ は、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアラールキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基または置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ および $R^{3d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有してもよいヘテロ環を形成しても良く;

$R^6$ は、水素原子、置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいアルケニル基、置換基を有してもよいアルキニル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいアリール基、置換基を有してもよいアラールキル基、置換基を有してもよいヘテロ環基または置換基を有してもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ および $R^{4d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有してもよいヘテロ環を形成しても良く;

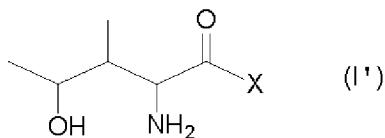
Yは保護基を有していてもよい水酸基または保護基を有していてもよいアミノ基を示す。)で表される基、または一般式(VIb)

[化14]



(式中、環Aは置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。)で表される基を示す。]で表される化合物またはその塩のPGがアミノ基保護基の場合はPGを脱保護し、およびアミナル基を脱保護することを特徴とする、一般式(I')

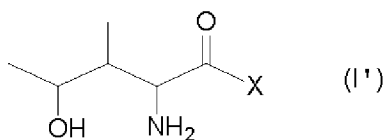
[化15]



(式中、記号は前記と同義を示す。)で表される化合物またはその塩の製造方法。

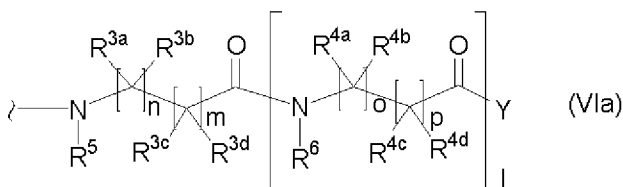
[5] 請求項1、2および4記載の方法を含むことを特徴とする、一般式(I')

[化16]



[式中、Xは、一般式(VIa)

[化17]



(式中、n、m、o、pおよびlは、それぞれ独立して0または1を示し(ただし、n+mおよびo+pが0になることはない。);

R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>、R<sup>3d</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>4c</sup>およびR<sup>4d</sup>はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアララルキル基、置換基を

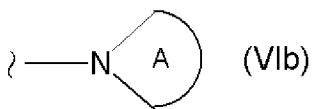
有していてもよいヘテロ環基、置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有していてもよいスルホニル基、置換基を有していてもよいスルフィニル基、置換基を有していてもよいカルボニル基、置換基を有していてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいスルファモイル基を示し；

$R^5$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ および $R^{3d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有していてもよいヘテロ環を形成しても良く；

$R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ および $R^{4d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有していてもよいヘテロ環を形成しても良く；

Yは保護基を有していてもよい水酸基または保護基を有していてもよいアミノ基を示す。)で表される基、または一般式(VIb)

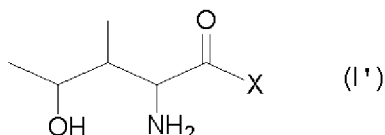
[化18]



(式中、環Aは置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。)で表される基を示す。]で表される化合物またはその塩の製造方法。

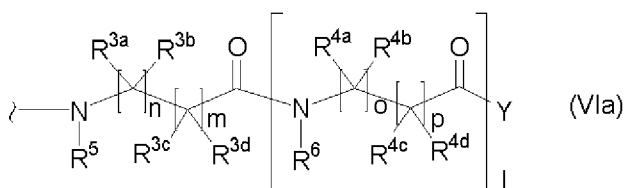
[6] 請求項1、3および4記載の方法を含むことを特徴とする、一般式(I')

[化19]



[式中、Xは、一般式(VIa)]

[化20]



(式中、n、m、o、pおよびlは、それぞれ独立して0または1を示し(ただし、n+mおよびo+pが0になることはない。);

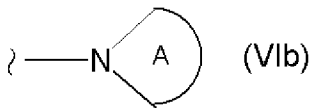
$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ および $R^{4d}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有しているもよいアルキル基、置換基を有しているもよいアルケニル基、置換基を有しているもよいアルキニル基、置換基を有しているもよいシクロアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基、置換基を有しているもよいアラルキル基、置換基を有しているもよいヘテロ環基、置換基を有しているもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有しているもよいスルホニル基、置換基を有しているもよいスルフィニル基、置換基を有しているもよいカルボニル基、置換基を有しているもよいカルボキシル基、置換基を有しているもよいカルバモイル基または置換基を有しているもよいスルファモイル基を示し;

$R^5$ は、水素原子、置換基を有しているもよいアルキル基、置換基を有しているもよいアルケニル基、置換基を有しているもよいアルキニル基、置換基を有しているもよいシクロアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基、置換基を有しているもよいアラルキル基、置換基を有しているもよいヘテロ環基または置換基を有しているもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ および $R^{3d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有しているもよいヘテロ環を形成しても良く;

$R^6$ は、水素原子、置換基を有しているもよいアルキル基、置換基を有しているもよいアルケニル基、置換基を有しているもよいアルキニル基、置換基を有しているもよいシクロアルキル基、置換基を有しているもよいアリール基、置換基を有しているもよいアラルキル基、置換基を有しているもよいヘテロ環基または置換基を有しているもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ および $R^{4d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有しているもよいヘテロ環を形成しても良く;

Yは保護基を有していてもよい水酸基または保護基を有していてもよいアミノ基を示す。)で表される基、または一般式(VIb)

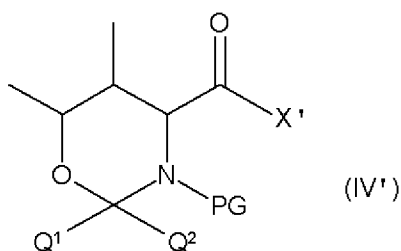
[化21]



(式中、環Aは置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。)で表される基を示す。]で表される化合物またはその塩の製造方法。

- [7]  $Q^1$ および $Q^2$ がそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロ環基を示す、請求項1~6のいずれかに記載の製造方法。
- [8]  $Q^1$ および $Q^2$ が水素原子であり、PGがtert-ブトキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基である、請求項1~6のいずれかに記載の製造方法。
- [9]  $Q^1$ が水素原子であり、 $Q^2$ がp-ニトロフェニル基、シクロヘキシル基、フェニル基、4-ピリジル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-シアノフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、2-チエニル基または2-フリル基であり、PGが水素原子である、請求項1~6のいずれかに記載の製造方法。
- [10] 一般式(VI)で示される化合物が、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Asp、Glu、Asn、Gln、CysおよびProから選ばれるアミノ酸およびそのカルボン酸保護体から選ばれる、請求項2、3、5および6のいずれかに記載の製造方法。
- [11] Eが-Osu(Suは、スクシンイミド基を示す。)である、請求項3または6に記載の製造方法。
- [12] 一般式(IV')

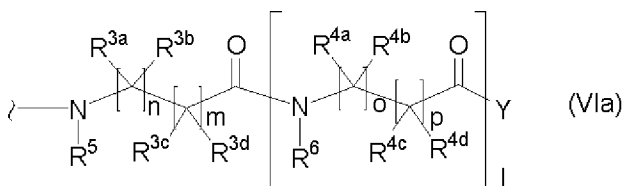
[化22]



[式中、 $Q^1$ および $Q^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいシクロアルキル基を示し、PGは水素原子またはアミノ基保護基を示し；

$X'$ は水酸基、活性エステル残基、一般式(VIa)

[化23]



(式中、 $n$ 、 $m$ 、 $o$ 、 $p$ および $l$ は、それぞれ独立して0または1を示し(ただし、 $n+m$ および $o+p$ が0になることはない。);

$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ および $R^{4d}$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラールキル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基、置換基を有していてもよいスルホニル基、置換基を有していてもよいスルフィニル基、置換基を有していてもよいカルボニル基、置換基を有していてもよいカルボキシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基または置換基を有していてもよいスルファモイル基を示し；

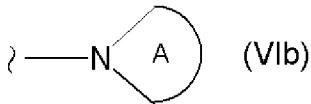
$R^5$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい

アラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{3c}$ および $R^{3d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有していてもよいヘテロ環を形成しても良く;

$R^6$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいヘテロ環基または置換基を有していてもよいヘテロ環アルキル基を示すか、あるいは $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $R^{4c}$ および $R^{4d}$ から選ばれる一つと結合して置換基を有していてもよいヘテロ環を形成しても良く;

Yは保護基を有していてもよい水酸基または保護基を有していてもよいアミノ基を示す。)で表される基、または一般式(VIb)

[化24]



(式中、環Aは置換基を有していてもよいヘテロ環を示す。)で表される基を示す。]で表される化合物またはその塩。

- [13]  $Q^1$ および $Q^2$ がそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロ環基を示す、請求項12記載の化合物またはその塩。
- [14]  $Q^1$ および $Q^2$ が水素原子であり、PGが水素原子、*t*-ブトキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基であり、 $X'$ が水酸基、活性エステル残基または、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Asp、Glu、Asn、Gln、CysおよびProから選ばれるアミノ酸残基(カルボン酸は保護されていてもよい。)である、請求項12記載の化合物またはその塩。
- [15]  $Q^1$ が水素原子であり、 $Q^2$ が

-ニトロフェニル基、シクロヘキシル基、フェニル基、4-ピリジル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-メチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-シアノフェニル基、2-クロロフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、2-チエニル基また

は2-フリル基であり、PGが水素原子であり、X'が水酸基または、Gly、Ala、Val、Leu、Ile、Met、Phe、Tyr、Trp、His、Lys、Arg、Ser、Thr、Asp、Glu、Asn、Gln、CysおよびProから選ばれるアミノ酸残基(カルボン酸は保護されていてもよい。)である、請求項12記載の化合物またはその塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/054716

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D265/06(2006.01) i, C07C231/14(2006.01) i, C07C237/12(2006.01) i,  
C07D295/18(2006.01) i, C07D413/12(2006.01) i, C07K5/062(2006.01) i

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D265/06, C07C231/14, C07C237/12, C07D295/18, C07D413/12, C07K5/062

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

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

CAOLD (STN), CApplus (STN), CASREACT (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X P, A	US 2006/0199853 A1 (MIOSKOWSKI, Charles), 07 September, 2006 (07.09.06), Compounds 115 to 118, 253, 254 & WO 2006/120574 A1	12-14 1-11, 15
A	HAHN, Holger et al., Partialsynthese der nikkomycine Bx und Kx sowie unnatürlicher stereoisomerer und strukturanaloga, Liebigs Annalen der Chemie, 1987, No.9, p.803-807	1-15
A	JP 47-42774 A (Delalande S.A.), 16 December, 1972 (16.12.72), & NL 7206181 A & BE 782952 A & DE 2221408 A & BE 783223 A & FR 2137005 A & GB 1331407 A & CH 541571 A & US 3798218 A & CA 987321 A	1-15

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 April, 2007 (19.04.07)

Date of mailing of the international search report  
01 May, 2007 (01.05.07)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/054716

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 3-169871 A (Delalande S.A.), 23 July, 1991 (23.07.91), & US 5114935 A                      & EP 413302 A1 & DE 3926898 A                      & SU 1750427 A & NO 903585 A                      & NZ 234924 A & PT 95009 A                      & AU 6103790 A & FI 904033 A                      & HU 57746 A & IL 95384 A                      & CA 2023241 A & ZA 9006445 A	1-15
A	JP 2006-508168 A (Centre National de la Recherche Scientifique), 09 March, 2006 (09.03.06), & WO 2004/052836 A1              & US 2006/0205817 A1 & EP 1572623 A1                      & FR 2847897 A & CA 2507669 A	1-15
A	GHOSAL, Shibnath et al., Fenugreekine, a new steroidal sapogenin-peptide ester of Trigonella foenum-graecum, Phytochemistry, 1974, Vol.13, No.10, p.2247-2251	1-15

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D265/06(2006.01)i, C07C231/14(2006.01)i, C07C237/12(2006.01)i, C07D295/18(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07K5/062(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D265/06, C07C231/14, C07C237/12, C07D295/18, C07D413/12, C07K5/062

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2007年
日本国実用新案登録公報	1996-2007年
日本国登録実用新案公報	1994-2007年

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

CAOLD(STN), Caplus(STN), CASREACT(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX PA	US 2006/0199853 A1 (MIOSKOWSKI, Charles) 2006.09.07 化合物 115-118, 253, 254 を参照。 & WO 2006/120574 A1	12-14 1-11, 15
A	HAHN, Holger et al., Partialsynthese der nikkomycine Bx und Kx sowie unnaturlicher stereoisomerer und strukturanaloga, Liebigs Annalen der Chemie, 1987, No. 9, p. 803-807	1-15

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.04.2007

国際調査報告の発送日

01.05.2007

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 47-42774 A (ド`ラント`・ソシエ`・アノニム) 1972. 12. 16 & NL 7206181 A & BE 782952 A & DE 2221408 A & BE 783223 A & FR 2137005 A & GB 1331407 A & CH 541571 A & US 3798218 A & CA 987321 A	1-15
A	JP 3-169871 A (ド`クトル カルル トーマエ ゲ`ゼルシャフト ミット ベ`シユレンクテル ハフツング`) 1991. 07. 23 & US 5114935 A & EP 413302 A1 & DE 3926898 A & SU 1750427 A & NO 903585 A & NZ 234924 A & PT 95009 A & AU 6103790 A & FI 904033 A & HU 57746 A & IL 95384 A & CA 2023241 A & ZA 9006445 A	1-15
A	JP 2006-508168 A (サントル ナショナル ト`ウ ラルシエルシエ シヤンティフィク) 2006. 03. 09 & WO 2004/052836 A1 & US 2006/0205817 A1 & EP 1572623 A1 & FR 2847897 A & CA 2507669 A	1-15
A	GHOSAL, Shibnath et al., Fenugreekine, a new steroidal sapogenin-peptide ester of <i>Trigonella foenum-graecum</i> , Phytochemistry, 1974, Vol.13, No.10, p.2247-2251	1-15