



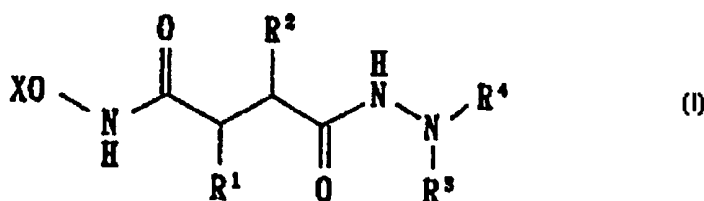
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07C 259/06, 323/60, 311/49, C07D 295/04, 233/72, A61K 31/165, 31/23, 31/495, 31/535, 31/415</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/40063</p> <p>(43) 国際公開日 1999年8月12日(12.08.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00439</p> <p>(22) 国際出願日 1999年2月3日(03.02.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/25664 1998年2月6日(06.02.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 杉山直樹(SUGIYAMA, Naoki)[JP/JP] 吉田知弘(YOSHIDA, Tomohiro)[JP/JP] 武田晋二(TAKEDA, Shinji)[JP/JP] 前田和宏(MAEDA, Kazuhiro)[JP/JP] 後藤智一(GOTOU, Tomokazu)[JP/JP] 竹本忠弘(TAKEMOTO, Tadahiro)[JP/JP] 〒573-1153 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 吉富製薬株式会社 大阪研究所内 Osaka, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: NOVEL AZAPEPTIDE TYPE HYDROXAMIC ACID DERIVATIVES

(54)発明の名称 新規なアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体

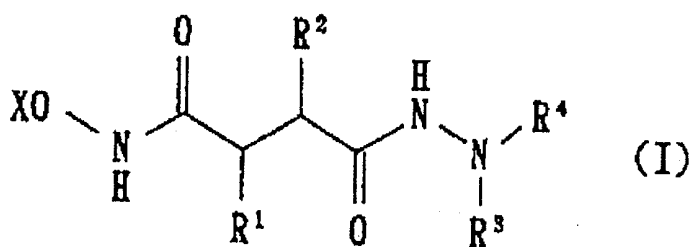


(57) Abstract

Azapeptide type hydroxamic acid derivatives represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof and medicinal compositions containing the same. In formula (I) wherein X represents hydrogen or a hydroxyl-protective group; R<sup>1</sup> represents hydrogen, hydroxy, amino, mercapto, alkoxy, alkyl, alkenyl, aryl or -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-A; R<sup>2</sup> represents hydrogen, alkyl or aryl; R<sup>3</sup> represents hydrogen, alkyl, aryl, heteroaryl or -(CONH)<sub>m</sub>-(CHR<sup>11</sup>)<sub>n</sub>-Y; and R<sup>4</sup> represents alkyl, aryl, heteroaryl, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>12R12'</sup>, -CONH-Z-R<sup>13</sup> or -(CONH)<sub>m</sub>-(CHR<sup>11</sup>)<sub>n</sub>-Y, or R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> may together form a nitrogen-containing heterocycle. Because of having a TNFα production inhibitory effect, these compounds are useful in preventing and treating autoimmune diseases, inflammatory diseases, etc., for example, sepsis, MOF, chronic rheumatoid arthritis, Crohn's disease, cachexia, severe adynamia, systemic lupus erythematosus, asthma, type I diabetes and psoriasis.

(57)要約

本発明は、式 (I)



[式中、Xは水素または水酸基の保護基、R<sup>1</sup>は水素、水酸基、アミノ、メルカプト、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アリールまたは-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-A、R<sup>2</sup>は水素、アルキルまたはアリール、R<sup>3</sup>は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリールまたは-(CONH)<sub>m</sub>-(CHR<sup>11</sup>)<sub>n</sub>-Y、R<sup>4</sup>はアルキル、アリール、ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>12</sup>R<sup>12'</sup>、-CONH-Z-R<sup>13</sup>または-(CONH)<sub>m</sub>-(CHR<sup>11</sup>)<sub>n</sub>-Y、またはR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が窒素含有ヘテロサイクルを形成してもよい]で表されるアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩、それを含有する医薬組成物に関する。本発明の化合物は、TNF $\alpha$ 産生阻害作用を有し、例えば、敗血症、MOF、慢性関節リウマチ、クローン病、悪液質、重傷筋無力症、全身性エリテマトーデス、喘息、I型糖尿病、乾癬、その他の自己免疫疾患、炎症性疾患等の疾患の予防・治療に有用である。

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

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

## 明細書

## 新規なアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体

## 技術分野

本発明は、新規なアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩に関する。更に詳細には、腫瘍細胞壊死因子（TNF $\alpha$  : tumor necrosis factor  $\alpha$ ）の産生阻害剤として有用なアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩に関する。また、本発明は上記アザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体の合成に有用な新規な中間体化合物に関する。

## 背景技術

TNF $\alpha$ とは、炎症時における生体防御や免疫機構の賦活化に広く関わるサイトカインとして知られている一方、その持続的かつ過剰な産生は、多臓器不全（MOF : multiple organ failure）に代表される臓器障害を伴う様々な疾患を引き起こし憎悪させる要因になっていることも知られている。

MOFは、大きな侵襲（大手術後、重度外傷後、熱傷、急性膵炎、重傷感染症等）の経過中に、肺、心臓、腎臓、肝臓、中枢神経系、血液凝固系等の複数の重要臓器に同時に、あるいは連続的に出現する機能不全として理解されている。MOFは、機能不全臓器の数に比例して予後が不良で、死亡率が極めて高い疾患であるにもかかわらず、その治療法は未だ確立していない難治性疾患の代表例である。

近年、膜結合型TNF $\alpha$ から遊離型TNF $\alpha$ へのプロセッシングを担う酵素であるマトリックス金属タンパク分解酵素（MMP : matrix metalloproteinase）の阻害剤が、エンドトキシン（LPS）刺激による遊離型TNF $\alpha$ の分泌を特異的に抑制し、救命効果を示すことが報告されている（例えば、McGeehan, G. M. et al. Nature 370: p.558-561 (1994)）。

かかる知見に鑑みて、これまでMMP阻害剤として研究が進められてきたヒドロキサム酸の誘導体を用いて、TNF $\alpha$ の産生を阻害することにより遊離型TNF $\alpha$ の増加を伴うMOFをはじめとする各種難治性疾患の予防・治療薬の研究が

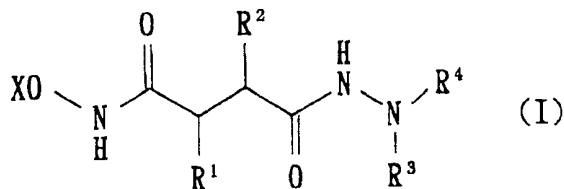
種々行われている（例えば、WO 94/10990等）が、未だ満足すべき予防・治療薬の出現には到っていない。

#### 発明の開示

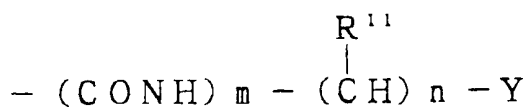
本発明は、以上のような背景技術のもとになされたものであり、その目的はTNF $\alpha$ 産生阻害剤として有用な新規なアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩を提供することにある。

また、本発明の他の目的は、当該化合物合成のために有用な新規な中間体化合物を提供することにある。

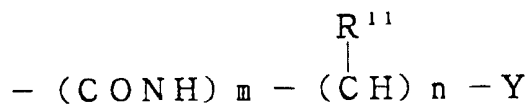
即ち、本発明は、式（I）：



[式中、Xは水素または水酸基の保護基を示し、R<sup>1</sup>は水素、水酸基、アミノ、メルカプト、アルコキシ、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリール、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-A [kは1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a) N原子によって結合し、(b) 該結合N原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、N、OおよびSから選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、(c) 該結合N原子に隣接する一方または両方のC原子に関し、オキソによって置換され、および(d) ベンゾ縮合するか、または1以上の他のC原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、および/または別のN原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい5または6員N-ヘテロ環を表す]を示し、R<sup>2</sup>は水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリールを示し、R<sup>3</sup>は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは

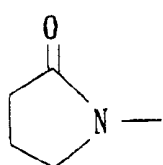


(式中、 $\text{R}^{11}$ は水素または置換されていてもよいアルキルを示し、 $\text{Y}$ は $-\text{CO}_2$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{12'}$  または $-\text{COR}^{12}$  ( $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$ は同一または異なってもよく、それぞれ水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリアルを示し、 $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$ は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロサイクルを形成してもよい)を示し、 $m$ は0または1を、 $n$ は0~4のいずれかの整数を示す)で表される基を示し、 $\text{R}^4$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロアリアル、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$  ( $q$ は1または2を示し、 $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$ は前記と同義)、 $-\text{CONH}-\text{Z}-\text{R}^{13}$  ( $\text{Z}$ は炭素数2~4のアルキレンを示し、 $\text{R}^{13}$ は水酸基、アミノまたは $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$  ( $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$ は前記と同義)を示す)または

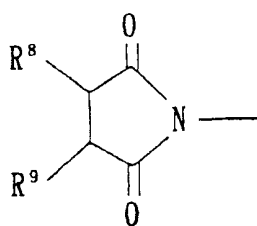


(式中、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{Y}$ 、 $m$ および $n$ は前記と同義)で表される基を示し、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロサイクルを形成してもよい]で表されるアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩に関する。

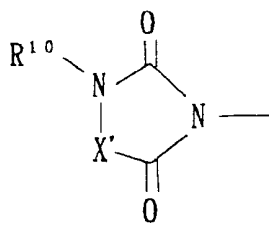
また、本発明は、式(I)において、 $\text{R}^1$ は水素、水酸基、アミノ、メルカプト、アルコキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリアルアルキル、置換されていてもよいヘテロアリアルチオアルキル、置換されていてもよいアリアルチオアルキル、置換されていてもよいフタルイミドアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリアル、または $-(\text{CH}_2)_k-\text{A}$  ( $k$ は1~4のいずれかの整数であり、 $\text{A}$ は、



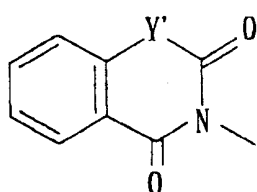
(i)



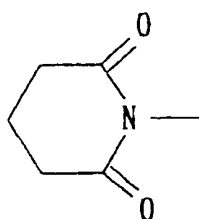
(ii)



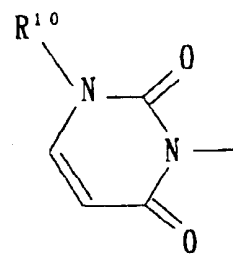
(iii)



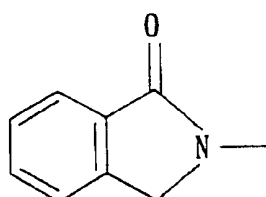
(iv)



(v)

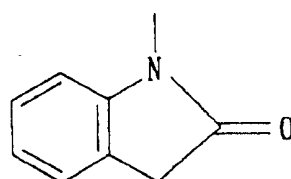


(vi)



(vii)

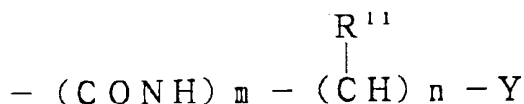
および



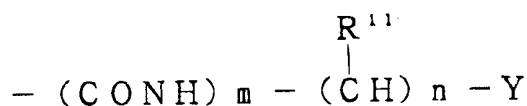
(viii)

(式中、 $R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ水素または一体となって別の結合を表し二重結合を形成し、 $R^{10}$  は水素、低級アルキルまたはフェニルを表し、 $X'$  は  $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(R^{19})-$ 、 $-C(R^{19})_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^{19})-$  または  $-O-$  を表し、 $Y'$  は  $-O-$ 、 $-NH-$  または  $-N(R^{19})-$  を表し、 $R^{19}$  は低級アルキルを表す) からなる群より選ばれる基を表す) を示し、  
 $R^2$  は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリーラルキル、置換されていてもよいヘテロアリーラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキルまたは置換されていてもよいアリールを示し、  
 $R^3$  は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリーラルキル、置換されていてもよいヘテロアリーラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロア

ルキルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは



(式中、 $\text{R}^{11}$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいアルキルチオアルキルを示し、 $\text{Y}$ は $-\text{CO}_2$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{12'}$  または $-\text{COR}^{12}$  ( $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$  は同一または異なってもよく、それぞれ水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールを示し、 $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$  は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロサイクルを形成してもよい) を示し、 $m$ は0または1を、 $n$ は0~4のいずれかの整数を示す) で表される基を示し、 $\text{R}^4$  は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、 $-\text{SO}_2$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CO}-\text{(CH}_2\text{)}_q-\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$  ( $q$ は1または2を示し、 $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$  は前記と同義)、 $-\text{CONH}-\text{Z}-\text{R}^{13}$  ( $\text{Z}$ は炭素数2~4のアルキレンを示し、 $\text{R}^{13}$ は水酸基、アミノまたは $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$  ( $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$  は前記と同義)を示す) または

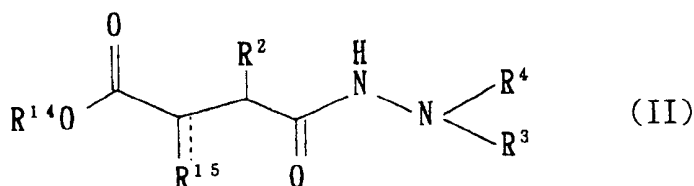


(式中、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{Y}$ 、 $m$ および $n$ は前記と同義) で表される基を示し、 $\text{R}^3$  および $\text{R}^4$  は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロサイクルを形成してもよい上記アザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩に関する。

さらに、本発明は、式(I)において、 $\text{R}^1$  が水素原子または置換されてい

もよいアルキルである上記アザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩、式 (I) において、 $R^2$  が置換されていてもよいアルキルである上記アザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩、式 (I) において、 $R^2$  がイソブチルである上記アザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩、式 (I) において、 $R^3$  および  $R^4$  が隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロサイクルを形成する上記アザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩、式 (I) において、 $R^3$  および  $R^4$  が隣接する窒素原子と一緒に置換されて2-オキソキナゾリニルまたはモルホリノを形成する上記アザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩に関する。

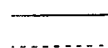
さらに、本発明は、式 (II)



[式中、 $R^{14}$ は水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリールを示し、



は単結合または二重結合を示し、 $R^{15}$ は

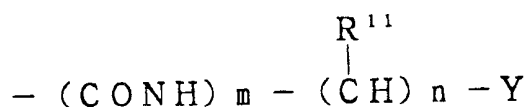


が単結合の場合、水素、水酸基、アミノ、メルカプト、アルコキシ、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリール、 $-(\text{CH}_2)_k-A$  [ $k$ は1~4のいずれかの整数であり、 $A$ は、(a) N原子によって結合し、(b) 該結合N原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、N、OおよびSから選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、(c) 該

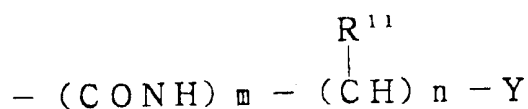


結合N原子に隣接する一方または両方のC原子に関し、オキソによって置換され、および(d)ベンゾ縮合するか、または1以上の他のC原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、および/または別のN原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい5または6員N-ヘテロ環を表す) または  $-COOR^{16}$  ( $R^{16}$ は水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリアルを表す) を示すか、または

が二重結合である場合、 $CH_2$  を示し、 $R^2$  は水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリアルを示し、 $R^3$  は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロアリアルまたは



(式中、 $R^{11}$ は水素または置換されていてもよいアルキルを示し、 $Y$ は $-CO_2$ 、 $R^{12}$ 、 $-CONR^{12}R^{12'}$  または $-COR^{12}$  ( $R^{12}$ および $R^{12'}$  は同一または異なってもよく、それぞれ水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリアルを示し、 $R^{12}$ および $R^{12'}$  は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロサイクルを形成してもよい) を示し、 $m$ は0または1を、 $n$ は0~4のいずれかの整数を示す) で表される基を示し、 $R^4$  は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロアリアル、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-CO-(CH_2)_q-NR^{12}R^{12'}$  ( $q$ は1または2を示し、 $R^{12}$ および $R^{12'}$  は前記と同義)、 $-CONH-Z-R^{13}$  ( $Z$ は炭素数2~4のアルキレンを示し、 $R^{13}$ は水酸基、アミノまたは $-NR^{12}R^{12'}$  ( $R^{12}$ および $R^{12'}$  は前記と同義) を示す) または



(式中、 $R^{11}$ 、 $Y$ 、 $m$ および $n$ は前記と同義)で表される基を示し、 $R^3$  および  $R^4$  は隣接する窒素原子と一緒にあって置換されていてもよいヘテロサイクルを形成してもよい]で表される化合物(以下、中間体化合物(II)という)に関する。

また、本発明は、式(I)で表されるアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩および薬理学上許容されうる担体を含有する医薬組成物、およびその医薬用途、特にTNF $\alpha$ 産生阻害剤に関する。

#### 発明の詳細な説明

本明細書中で使用されている記号について以下に説明する。

$R^1$  および  $R^{15}$ におけるアルコキシとは、好ましくは炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等が挙げられる。

$R^1$  および  $R^{15}$ における置換されていてもよいアルキルとは、アルキル、アリーールアルキル、ヘテロアリーールチオアルキル、アリーールチオアルキル、フタルイミドアルキルであり、それぞれ1個以上、好ましくは1~3個の置換基によって置換されていてもよい。

アルキルとしては、好ましくは炭素数1~10で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-オクチル、*n*-デシル等が挙げられる。

アリーールアルキルとは、そのアルキル部は、好ましくは炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、そのアリーール部は、好ましくはフェニル、ナフチル、またはオルト融合した二環式の基で8~10個の環原子を有し少なくとも一つの環が芳香環であるもの(例えばインデニル等)等が挙げられる。具体的には、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチル、3-(1-ナフチル)プロピル、3-(2-ナフチル)プロピル等が挙げられる。

ヘテロアリアルチオアルキルとは、そのアルキル部は、好ましくは炭素数1～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、そのヘテロアリアル部は、好ましくは炭素原子および1～4個のヘテロ原子（酸素、硫黄または窒素）を有する5～6員環基、またはそれから誘導される8～10個の環原子を有するオルト融合した二環式ヘテロアリアル、特にベンズ誘導体、もしくはプロペニレン、トリメチレンもしくはテトラメチレン基をそれに融合して導かれるもの、ならびにその安定なN-オキシド等が挙げられる。ヘテロアリアル部としては、例えば、ピロリル、ピロリニル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、ピリジル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-トリアジニル、1, 2, 3-トリアジニル、1, 3, 5-トリアジニル、1, 2, 5-オキサチアジニル、1, 2, 6-オキサチアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアナフテニル、イソチアナフテニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾオキサジニル等が挙げられる。好ましくはピリジル、チエニル、イミダゾリルであり、特に好ましくはチエニルである。

ヘテロアリアルチオアルキルとしては、具体的には、2-ピロリルチオメチル、2-ピリジルチオメチル、3-ピリジルチオメチル、4-ピリジルチオメチル、2-チエニルチオメチル、2-(2-ピリジル)チオエチル、2-(3-ピリジル)チオエチル、2-(4-ピリジル)チオエチル、3-(2-ピロリル)チオプロピル等が挙げられる。

アリアルチオアルキルとは、そのアルキル部は、好ましくは炭素数1～6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、そのアリアル部は上記と同様である。具体的には、フェニルチオメチル、3-フェニルチオプロピル、1-ナフチルチオメチル、2

1-ナフチルチオメチル、2-(1-ナフチル)チオエチル、2-(2-ナフチル)チオエチル、3-(1-ナフチル)チオプロピル、3-(2-ナフチル)チオプロピル等が挙げられる。

フタルイミドアルキルのアルキル部は、好ましくは炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよい。具体的には、フタルイミドメチル、2-フタルイミドエチル等が挙げられる。

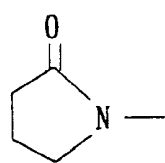
R<sup>1</sup> およびR<sup>16</sup>における置換されていてもよいアルキルは、例えば、アミノ、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル(但し、アルキル、またはアリールアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、アリールチオアルキル、フタルイミドアルキルのアルキル部に置換することはない)、アルコキシ、アルキルチオ、ホルミル、アシルオキシ、オキソ、フェニル、アリールアルキル、カルボキシル、ヒドロキシル、スルホニル、アミノスルホニル、ヒドロキシル、スルホニルオキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アリールアルキルオキシ、アルキルアミノアルコキシ等から選ばれる1個以上、好ましくは1~3個の置換基により置換されていてもよい。

ここで、アルコキシ、アリールアルキルは上記と同様である。低級アルキルとは、炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル等が挙げられる。アルキルチオとは、そのアルキル部が好ましくは炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ等が挙げられる。アシルオキシとは、好ましくは炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ等のアルカノイルオキシが挙げられる。アルコキシカルボニルとは、-COORaで表され、Raは低級アルキル(上記と同様)またはアリールアルキル(上記と同様)を示す。アリールアルキルオキシにおけるアリールアルキル部は上記のアリ

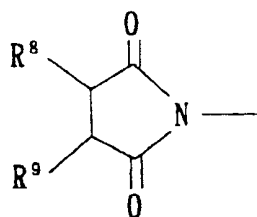
ールアルキルと同様であり、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等が挙げられる。アルキルアミノアルコキシはN-アルキルアミノアルコキシおよびN,N-ジアルキルアミノアルコキシを含み、そのアルキル部は好ましくは炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、そのアルコキシ部は好ましくは炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよい。例えば、メチルアミノメトキシ、ジメチルアミノメトキシ、エチルメチルアミノメトキシ、2-メチルアミノエトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、2-エチルメチルアミノエトキシ、3-メチルアミノプロポキシ、3-ジメチルアミノプロポキシ等が挙げられる。

R<sup>1</sup> およびR<sup>15</sup>におけるアルケニルとは、好ましくは炭素数2~6で、例えば、ビニル、アリル、3-ブテニル、5-ヘキセニル等が挙げられる。

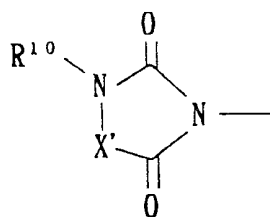
R<sup>1</sup> およびR<sup>15</sup>における-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-AのAとしては、N原子で結合しているN-ヘテロ環であり、例えば、次のような基が挙げられる。



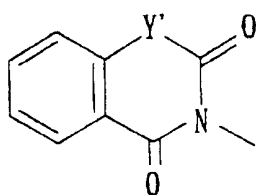
(i)



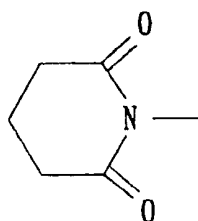
(ii)



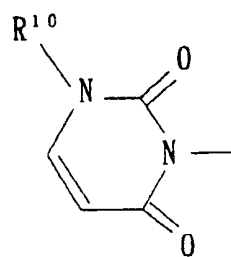
(iii)



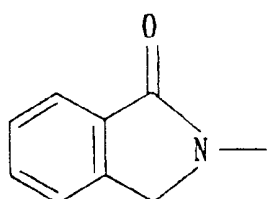
(iv)



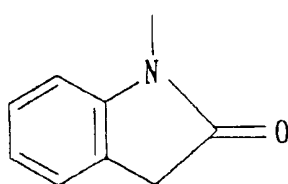
(v)



(vi)



(vii)



(viii)

[式中、 $R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ水素または一体となって別の結合を表し二重結合を形成し、 $R^{10}$  は水素、低級アルキルまたはフェニルを表し、 $X'$  は  $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(R^{19})-$ 、 $-C(R^{19})_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^{19})-$  または  $-O-$  を表し、 $Y'$  は  $-O-$ 、 $-NH-$  または  $-N(R^{19})-$  を表し、 $R^{19}$  は低級アルキルを表す] ここで、低級アルキルは上記と同様である。

当該N-ヘテロ環としては具体的には、例えば、2-オキソ-1-ピロリジニル、1-オキソイソインドリン-2-イル、2-オキソインドリン-1-イル、2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル、1,2-ジメチル-3,5-ジオキソ-1,2,4-トリアゾリジン-4-イル、3-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル、3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル、2-メチル-3,5-ジオキソ-1,2,4-オキサジアゾール-4-イル、3-メチル-2,4,5-トリオキソ-1-イミダゾリジニル、2,5-ジオキソ-3-フェニル-1-イミダゾリジニルおよび2,6-ジオキソピペリジノ等が挙げられる。式(ii)、(iii)、(vii) および(viii)の環、特に1-オキソイソインドリン-2-イル、2-オキソインドリン-1-イル、1,2-ジメチル-3,5-ジオキソ-1,2,4-トリアゾリジン-4-イル、3-メチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニルまたは3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニルが好ましい。

$R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  における置換されていてもよいアルキルとは、アルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルである。アルキル、アリールアルキルは各々、 $R^1$  および  $R^{15}$  におけるアルキル、アリールアルキルと同様である。

ヘテロアリールアルキルとは、そのアルキル部は好ましくは炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、そのヘテロアリール部は  $R^1$  および  $R^{15}$  におけるヘテロアリールチオアルキルのヘテロアリール部と同様である。例えば、2-ピロリルメチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-チエニルメチル、2-(2-ピリジル)エチル、2-(3-ピリジル)エチ

ル、2-(4-ピリジル)エチル、3-(2-ピロリル)プロピル等が挙げられる。

シクロアルキルとは、好ましくは炭素数3~7で、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る。

シクロアルキルアルキルとは、そのアルキル部は、好ましくは炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよく、そのシクロアルキル部は、上記と同様である。具体的には、シクロプロピルメチル、2-シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、3-シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル等が挙げられる。

$R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  における置換されていてもよいアルキルは、 $R^1$  および  $R^{15}$  における置換されていてもよいアルキルと同様の1個以上、好ましくは1~3個の置換基により置換されていてもよい。

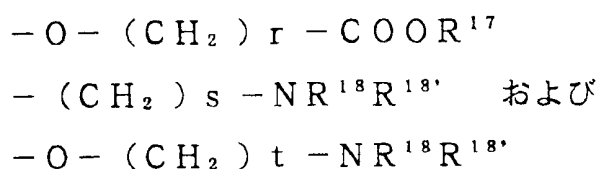
$R^{11}$  における置換されていてもよいアルキルとは、アルキル、アリアルアルキル、アルキルチオアルキルである。アルキル、アリアルアルキルは各々、 $R^1$  および  $R^{15}$  におけるアルキル、アリアルアルキルと同様である。アルキルチオアルキルとは、そのアルキル部は、好ましくは炭素数1~6で直鎖状でも分枝鎖状でもよい。具体的にはメチルチオメチル、エチルチオエチル、 $n$ -プロピルチオメチル、2-メチルチオエチル、3-メチルチオプロピル等が挙げられる。 $R^{11}$  における置換されていてもよいアルキルは、 $R^1$  および  $R^{15}$  における置換されていてもよいアルキルと同様の1個以上、好ましくは1~3個の置換基により置換されていてもよい。

$R^{12}$ 、 $R^{12'}$ 、 $R^{14}$  および  $R^{16}$  における置換されていてもよいアルキルとは、アルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、シクロアルキルである。これらは各々、 $R^1$  および  $R^{15}$  におけるアルキル、アリアルアルキル、 $R^2$  および  $R^3$  におけるヘテロアリアルアルキル、シクロアルキルと同様である。またこれらは、 $R^1$  および  $R^{15}$  における置換されていてもよいアルキルと同様の1個以上、好ましくは1~3個の置換基により置換されていてもよい。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ における置換されていてもよいアリールとは、 $R^1$  および $R^{16}$ におけるアリールアルキルのアリール部と同様である。

当該アリールは、例えば、アミノ、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル（上記と同様）、アルコキシ（上記と同様）、アルキルチオ（上記と同様）、ホルミル、アシルオキシ（上記と同様）、オキソ、フェニル、アリールアルキル（上記と同様）、カルボキシル、ヒドロキシスルホニル、アミノスルホニル、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシカルボニル（上記と同様）、カルバモイル、アリールアルキルオキシ（上記と同様）、アルキルアミノアルコキシ（上記と同様）等から選ばれる1個以上、好ましくは1～3個の置換基により置換されていてもよい。

$R^{12}$ 、 $R^{12'}$  における置換されていてもよいアリールとは、 $R^1$  および $R^{16}$  におけるアリールアルキルのアリール部と同様であり、好ましくはフェニル、ナフチルであり、より好ましくはフェニルである。当該アリールは、例えば、アミノ、ハロゲン（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、低級アルキル（上記と同様）、アルコキシ（上記と同様）、アルキルチオ（上記と同様）、ホルミル、アシルオキシ（上記と同様）、オキソ、フェニル、アリールアルキル（上記と同様）、カルボキシル、ヒドロキシスルホニル、アミノスルホニル、ヒドロキシスルホニルオキシ、アルコキシカルボニル（上記と同様）、カルバモイル、アリールアルキルオキシ（上記と同様）、アルキルアミノアルコキシ（上記と同様）等から選ばれる1個以上、好ましくは1～3個の置換基により置換されていてもよい。また $R^{12}$ 、 $R^{12'}$  におけるアリールは、



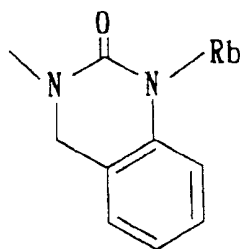
〔式中、 $R^{17}$ は水素、低級アルキル（上記と同様）またはアリールアルキル（上記と同様）を示し、 $R^{18}$ および $R^{18'}$  は同一または異なってもよく、それぞ



れ水素または低級アルキル（上記と同様）を示すか、または $R^{18}$ および $R^{18'}$ は隣接する窒素原子と一緒にあって置換されていてもよいヘテロサイクロを形成してもよく、 $r$ は1～6の整数を示し、 $s$ は0～6の整数を示し、 $t$ は1～6の整数を示す] かなる群より選ばれる置換基により置換されていてもよい。

$R^3$  および $R^4$  における置換されていてもよいヘテロアリアルとは、 $R^1$  および $R^{15}$ におけるヘテロアリアルチオアルキルのヘテロアリアル部と同様である。当該ヘテロアリアルは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{18}$ における置換されていてもよいアリアルと同様の1個以上、好ましくは1～3個の置換基により置換されていてもよい。

$R^3$  および $R^4$  が隣接する窒素原子と一緒にあって形成する置換されていてもよいヘテロサイクル、ならびに $R^{12}$ および $R^{12'}$  が隣接する窒素原子と一緒にあって形成する置換されていてもよいヘテロサイクルとは、炭素および少なくとも1個の窒素を有し、環上にさらなるヘテロ原子として、窒素、酸素および硫黄から選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、環を構成する炭素原子に関し、オキソによって置換されていてもよい4～7員環基であり、さらにはこれらヘテロサイクルを構成する隣接する2つの炭素原子を利用してベンゼン環等の芳香環が縮環してもよい。例えばアゼチジノ（1-アゼチジニル）、ピロリジノ（1-ピロリジニル）、ピペリジノ、ピペラジノ（1-ピペラジニル）、モルホリノ、チオモルホリノ、オキソチオモルホリノ、ジオキソチオモルホリノ、2-オキソキナゾリニル等が挙げられる。好ましくは、モルホリノ、ピペラジノ、2-オキソキナゾリニルである。2-オキソキナゾリニルは下記式で表される基である。

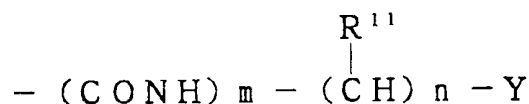


[式中、 $Rb$ は水素または低級アルキル（上記と同様）を示す]

当該ヘテロサイクルは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ における置換されていてもよいアリアルと同様の1個以上、好ましくは1～3個の置換基により置換されていてもよい。

$R^{18}$ および $R^{18'}$ が隣接する窒素原子と一緒に形成する置換されていてもよいヘテロサイクルとは、前記 $R^3$ および $R^4$ におけるヘテロサイクルと同様であり、例えば、アゼチジノ（1-アゼチジニル）、ピロリジノ（1-ピロリジニル）、ピペリジノ、ピペラジノ（1-ピペラジニル）、モルホリノ、チオモルホリノ、オキソチオモルホリノ、ジオキソチオモルホリノ、2-オキソキナゾリニル等が挙げられる。好ましくは、モルホリノ、ピペラジノである。当該ヘテロサイクルは、低級アルキル（上記と同様）、アリアルアルキル（上記と同様）等から選ばれる1個以上、好ましくは1～3個の置換基により置換されていてもよい。

$R^3$  および  $R^4$  が



で表される基である場合、それらは同一の基であっても異なる基であってもよい。また $R^3$ における $R^{12}$ と $R^4$ における $R^{12}$ は、同一であっても異なってもよく、 $R^3$ における $R^{12'}$ と $R^4$ における $R^{12'}$ は同一であっても異なってもよい。

Zにおける炭素数2～4のアルキレンは、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、例えば、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、プロピレン、1, 1-ジメチルエチレン等が挙げられる。

Xにおける水酸基の保護基とは、例えば、置換されていてもよいアリアルアルキル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいヘテロアリアル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。置換されていてもよいアリアルアルキルは、 $R^1$  および  $R^{15}$ におけるアリアルアルキルと同様であり、有していてもよい1個以上の置換基も同様である。置換されていてもよいアリアルは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ および $R^{16}$ における置換されていてもよいアリールと同様であり、有していてもよい1個以上の置換基も同様である。置換されていてもよいヘテロアリールは、 $R^3$  および $R^4$  における置換されていてもよいヘテロアリールと同様であり、有していてもよい1個以上の置換基も同様である。

水酸基の保護基としては、テトラヒドロピラニル、ベンジル等が好ましい。

式(I)で表されるアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩は、不斉炭素を有する場合があるので、光学活性体およびラセミ体として存在することができ、当該ラセミ体は自体公知の手法により各光学活性体に分離することができる。また、アザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩がさらに付加的な不斉炭素を有している場合には、その化合物はジアステレオマー混合物として、もしくは単一のジアステレオマーとして存在することができ、これらもまた自体公知の手法により各々分離することができる。

また、アザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩は、多形(polymorphism)を示すことができ、また、一より多くの互変異性体として存在することができ、さらに、溶媒和物(例えば、ケトン溶媒和物、水和物等)として存在することができる。

従って、本発明は、上記のようないかなる立体異性体、光学異性体、多形体、互変異性体、溶媒和物、およびそれらの任意の混合物等を包含するものである。活性体、ラセミ体およびジアステレオマーも本発明の範囲に包含される。

アザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体の薬理学上許容されうる塩としては、例えば、アルキル金属塩(例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム等との塩)、アルミニウム塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩(例えば、トリエチルアミン、モルホリン、ピペリジン、トリエタノールアミン等との塩)等が挙げられる。

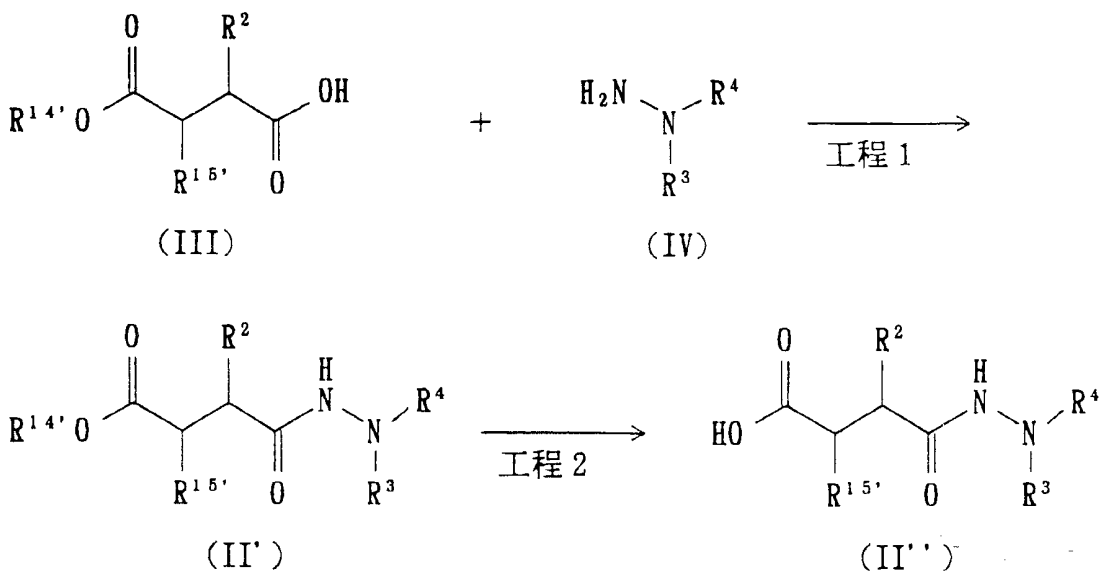
また、その他の薬理学上許容されうる塩としては、例えば、無機酸付加塩(例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等との塩)、有機酸付加

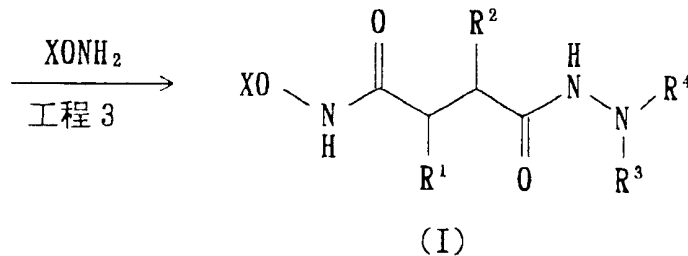
塩（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、クエン酸、マロン酸、フマル酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、酒石酸、コハク酸、マンデル酸、リンゴ酸等との塩）、アミノ酸との塩（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等との塩）等が挙げられる。

式（I）で表されるアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩の好ましい態様としては、式（I）においてR<sup>1</sup>が水素または置換されていてもよいアルキルであるアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩、式（I）においてR<sup>2</sup>がイソブチルであるアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩、式（I）においてR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が隣接する窒素原子と一緒にあって2-オキソキナゾリルまたはモルホリノを形成するアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩等が挙げられる。

本発明のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩の製造方法を以下に示す。

Scheme I





[式中、 $R^{14}$  は $R^{14}$ と同義（但し、水素は除く）であり、 $R^{15}$  は $R^1$ と同義であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および $X$ は前記と同義である]

上記スキーム I に示すように、本発明のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理上許容される塩は、基本的にはカルボン酸 (III) を原料としてヒドラジン (IV) を用いて、ペプチド合成における C 末活性化法 [例えば、ペプチド合成の基礎と実験 (丸善書店、泉谷ら、p 91) 参照] により中間体化合物 (II') を調製し、コハク酸誘導体 (II'') への変換を経て、ヒドロキシルアミン:  $\text{XONH}_2$  ( $X$ は前記と同義) と反応させることにより調製することができる。尚、原料となるカルボン酸 (III) は文献 (特表平 6-506445 号公報、特開平 4-352757 号公報、特開平 7-157470 号公報、特表平 4-502008 号公報、特開平 6-65196 号公報、WO 96/33968、WO 94/21625 等) 記載の化合物であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製されるものである。

また、ヒドラジン (IV) も文献 (Tetrahedron, 44, 5525 (1988), J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1975, 1712 等) 記載の化合物であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製されるものである。

以下、各工程ごとにその詳細を説明する。

#### 工程 1

工程 1 はカルボン酸 (III) とヒドラジン (IV) を反応させることにより、中間体化合物 (II') を調製する工程である。その代表的な方法を以下に示す。

工程 1-1) 混合酸無水物を用いた方法

中間体化合物 (I I') は、トリエチルアミン或いはN-メチルモルホリン等のアミン塩基存在下、カルボン酸 (I I I) にクロロ炭酸イソブチルを反応させた後、ヒドラジン (I V) を反応させることにより得ることができる。溶媒はテトラヒドロフラン (THF)、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等の非水系溶媒が用いられ、-15~-5℃の低温で行うことができる。

#### 工程1-2) 酸塩化物を用いた方法

カルボン酸 (I I I) を塩化オキサリル或いは塩化チオニルと反応させることにより、一旦酸クロリドを調製する。溶媒は塩化メチレン、またはベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒が用いられ、-15~-5℃の低温或いは加熱下にて行われる。中間体化合物 (I I') は、得られた酸クロリドをトリエチルアミン或いはピリジン等のアミン塩基存在下でヒドラジン (I V) と反応させることにより得ることができる。溶媒はTHF、酢酸エチル、DMF等の非水系溶媒、塩化メチレン、或いはベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒が用いられ、低温或いは加熱下で行うことができる。

#### 工程1-3) DCC-HOBt法(カップリング法)を用いた方法

トリエチルアミン或いはN-メチルモルホリン等のアミン塩基存在下、カルボン酸 (I I I)、ヒドラジン (I V) および1-ヒドロキシベンズトリアゾール (HOBt·H<sub>2</sub>O) にジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) もしくはベンズトリアゾール-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試薬) 等の縮合剤を室温以下の温度で反応させることにより得ることができる。溶媒はTHF、酢酸エチル、DMF、ピリジン等の非水系溶媒が用いられる。

#### 工程1-4) 活性エステル法を用いた方法

カルボン酸 (I I I) とペンタフルオロフェノール等のフェノール誘導体或いはN-ヒドロキシコハク酸イミドをDCC等の縮合剤を反応させることにより、一旦活性エステルを調製する。溶媒はTHF、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン等の有機溶媒が用いられ、室温以下の温度で行われる。続いて、得られた活性

エステルをトリエチルアミン或いはN-メチルモルホリン等のアミン塩基存在下で、ヒドラジン (I V) と反応させることにより得ることができる。溶媒はTHF、DMF等の非水系溶媒、塩化メチレン、或いはベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒が用いられ、室温以下の温度で行うことができる。

### 工程 2

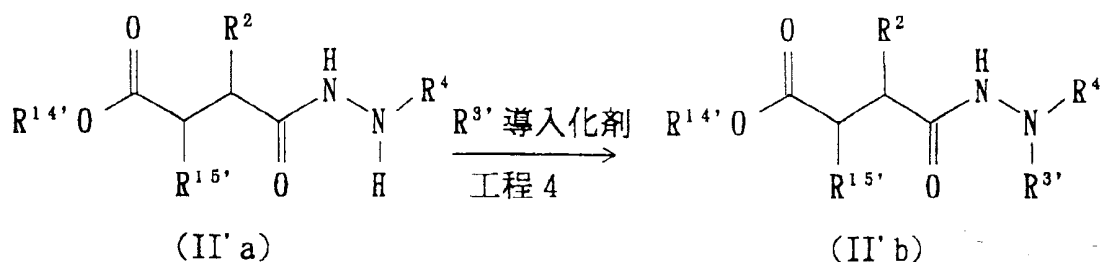
工程 2 は中間体化合物 (I I') からコハク酸誘導体 (I I'') に変換する工程である。中間体化合物 (I I') を塩化水素溶液、或いはトリフルオロ酢酸と反応させることにより、コハク酸誘導体 (I I'') が得られる。溶媒は1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、塩化メチレン、或いはベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒が用いられ、室温以下の温度で行うことができる。

### 工程 3

工程 3 はコハク酸誘導体 (I I'') にtert-ブチル、ベンジル、テトラヒドロピラニル (Chem. Pharm. Bull. Jpn. 23, 167, 1975) 基等で保護された、或いは無保護のヒドロキシルアミン:  $XONH_2$  (Xは前記と同義) とを反応させる工程である。反応条件は、工程 1 における条件を適用できる。保護されたヒドロキシルアミンを用いる場合は、反応後に通常の水酸基の脱保護条件により当該保護基を除去することができる。

所望する置換基  $R^3$  および  $R^4$  の導入は、当該置換基を有するヒドラジン (I V) を用いれば、上記のスキーム I に示した方法にて、特段の工程を経ることなしに行うことができるが、その他にも例えば、以下のスキーム II に示す方法で行うこともできる。

Scheme II



[式中、 $R^{3'}$  は  $R^3$  と同義（但し、水素は除く）、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^{14'}$  および  $R^{15'}$  は前記と同義]

#### 工程 4

工程 4 は中間体化合物 (I I' a) [中間体化合物 (I I') において  $R^3$  が水素である化合物] を原料に置換基  $R^{3'}$  を導入する工程である。即ち、中間体化合物 (I I' a) を塩基存在下で置換基  $R^{3'}$  の導入化剤となる親電子剤或いは保護試薬と反応させ、中間体化合物 (I I' b) を得る工程である。

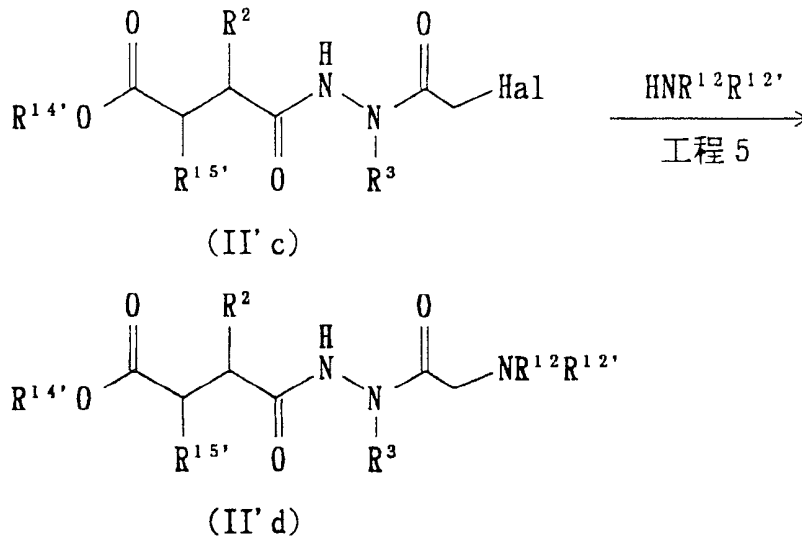
親電子剤としては、通常用いられるアルキル化剤、酸クロリド、塩化カルバモイル、(チオ)イソシアナート、塩化スルホニル類、保護試薬としては塩化ベンジルオキシカルボニルや炭酸ジ-*t*-ブチル等の親電子試剤が利用できる。塩基としてはアミン類が用いられる。溶媒は THF、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、或いはベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒が用いられ、 $-15^{\circ}\text{C}$  から室温で行うことができる。

尚、上記のスキーム I I と同様の方法にて置換基  $R^4$  の導入も行うことができる。

中間体化合物 (I I') において  $R^4$  が  $-\text{COCH}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$  ( $R^{12}$  および  $R^{12'}$  は前記と同義) である化合物は、以下のスキーム I I I に示す方法により調製することもできる。



Scheme III



[式中、Hal はハロゲン、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{12'}$ 、 $\text{R}^{14'}$  および  $\text{R}^{15'}$  は前記と同義]

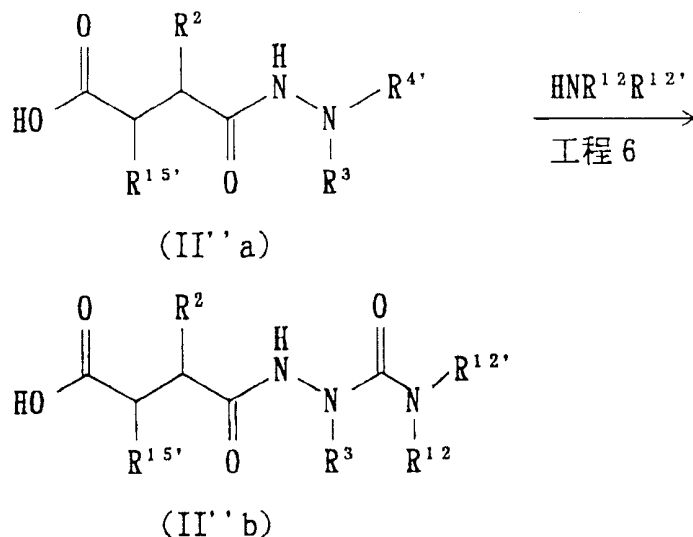
#### 工程 5

工程 5 は、例えば工程 4 の方法によって調製された中間体化合物 (II' c) を原料として、アミン： $\text{HNR}^{12}\text{R}^{12'}$  ( $\text{R}^{12}$  および  $\text{R}^{12'}$  は前記と同義) を求核剤として作用させることにより、置換基  $\text{R}^4$  として  $-\text{COCH}_2\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$  ( $\text{R}^{12}$  および  $\text{R}^{12'}$  は前記と同義) を導入する工程である。

この反応は、無溶媒または塩化メチレン、或いはベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒中で、室温から加熱下で行うことができる。

コハク酸誘導体 (II' ) において、置換基  $\text{R}^3$  および/または  $\text{R}^4$  が  $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{12'}$  ( $\text{R}^{12}$  および  $\text{R}^{12'}$  は前記と同義) である化合物は、前述の工程 4 において (チオ) イソシアナートを親電子剤として用いた反応に続いて、必要であれば脱保護により調製できるが、以下のスキーム IV に示す方法で調製することもできる。

Scheme IV



[式中、 $R^{4'}$  は  $-CO_2$ 、 $R^{12}$  ( $R^{12}$  は前記と同義であるが、但し、水素は除く)、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{12'}$  および  $R^{15'}$  は前記と同義]

#### 工程 6

工程 6 はコハク酸誘導体 (II' a) [コハク酸誘導体 (II')] において  $R^{4'}$  が  $-CO_2$ 、 $R^{12}$  ( $R^{12}$  は前記と同義であるが、但し、水素は除く) である化合物) とアミン:  $HNR^{12}R^{12'}$  ( $R^{12}$  および  $R^{12'}$  は前記と同義) とを反応させることにより、コハク酸誘導体 (II' b) [コハク酸誘導体 (II')] において  $R^{4'}$  が  $-CONR^{12}R^{12'}$  ( $R^{12}$  および  $R^{12'}$  は前記と同義) である化合物) を調製する工程である。

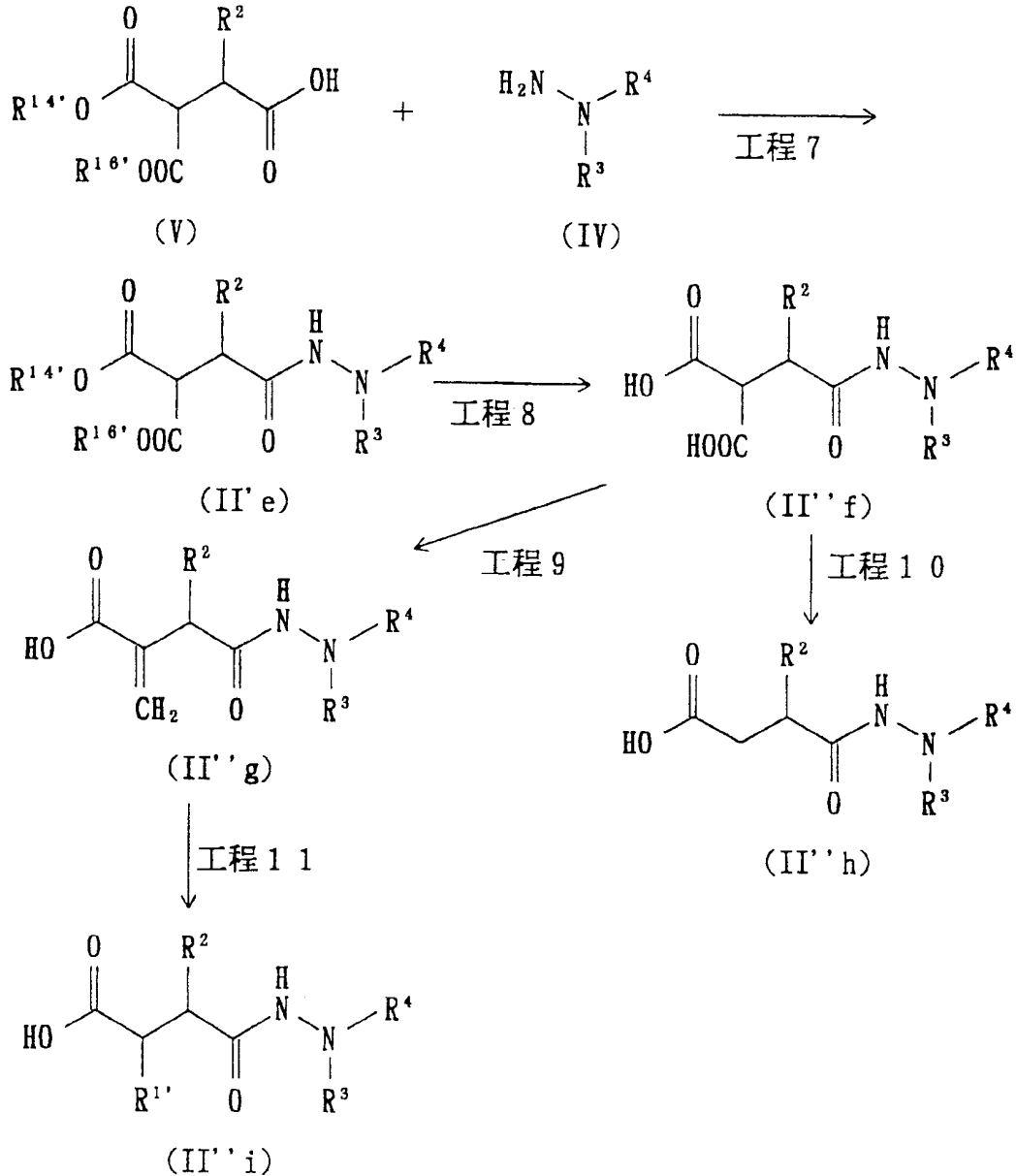
溶媒は THF、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、塩化メチレン、或いはベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、アルコール類などのプロトン性溶媒が用いられ、室温或いは加熱下で行うことができる。

尚、上記のスキーム IV と同様の方法にて置換基  $R^3$  が  $-CONR^{12}R^{12'}$  ( $R^{12}$  および  $R^{12'}$  は前記と同義) であるコハク酸誘導体 (II') を調製することもできる。

所望する置換基  $R^1$  の導入は、当該置換基を有するカルボン酸 (III) を用

いれば、上記スキーム I に示した方法にて、特段の工程を経ることなしに行うことができるが、その他にも例えば、以下のスキーム V に示す方法で行うこともできる。

Scheme V



[式中、R<sup>1'</sup> はアリールチオアルキル、R<sup>16'</sup> はR<sup>16</sup>と同義（但し、水素は除く）、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> およびR<sup>14'</sup> は前記と同義]

## 工程 7

工程 7 は、原料としてカルボン酸 (V) を用いて、上記スキーム I の工程 1 と同様の方法にて中間体化合物 (I I' e) を得る工程である。尚、原料となるカルボン酸 (V) は、文献 (特表平 4 - 5 0 2 0 0 8 号公報等) 記載の化合物であるか、またはこれらの文献に基づいて慣用の手法により調製されるものである。

## 工程 8

工程 8 は、中間体化合物 (I I' e) における置換基  $R^{14'}$  および  $R^{16'}$  を除去し、コハク酸誘導体 (I I' ' f) を得る工程である。例えば、 $R^{14'}$  および  $R^{16'}$  がベンジル基である場合、金属触媒存在下で通常の接触水素添加反応により常圧もしくは加圧下で行うことができる。金属触媒としては、パラジウム、白金などが使用でき、溶媒は 1, 4 - ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒或いはアルコール類などのプロトン性溶媒が用いられ、室温から加熱下にて行うことができる。

## 工程 9

工程 9 は、工程 8 で得られたコハク酸誘導体 (I I' ' f) を塩基存在下にてホルムアルデヒドと反応させ、 $\alpha$  - エキソメチレンカルボン酸であるコハク酸誘導体 (I I' ' g) に変換する工程である。塩基としてはピペリジン等のアミン類が用いられ、アルコール系溶媒、塩化メチレン、或いはベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒中で室温から加熱下で行うことができる。

## 工程 10

工程 10 は工程 8 で得られたコハク酸誘導体 (I I' ' f) を脱炭酸させることによりモノカルボン酸であるコハク酸誘導体 (I I' ' h) を得る工程である。溶媒は塩化メチレン、或いはベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒が用いられ、室温或いは加熱下で行うことができる。

## 工程 11

工程 11 は工程 9 で得られたコハク酸誘導体 (I I' ' g) に、求核剤としてアリアルチオールを反応させることにより、置換基  $R^1$  がアリアルチオアルキル

であるコハク酸誘導体 (I I' ' i) を得る工程である。この反応は無溶媒もしくは塩化メチレン、或いはベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒中で室温から加熱下で行うことができる。

尚、各種置換基間の変換等は特定の工程においてのみ可能というわけではなく、化学構造式中に存在する他の官能基に影響を与えない条件下にある限り、その工程は制限されるものではない。

このようにして合成される本発明のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶等の手段を適宜施すことによって、任意の純度のものとして採取できる。

また、当該アザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体の薬理的に許容されうる塩も、公知の方法により製造できる。さらに、当該ヒドロキサム酸誘導体の各種異性体等も、公知の方法により製造できる。

本発明のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体およびその薬理学上許容されうる塩は、哺乳動物（例えば、ヒト、イヌ、ネコ等）に対して、優れたTNF $\alpha$ 産生の阻害作用を有する。

したがって、本発明のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体およびその薬理学上許容されうる塩は、TNF $\alpha$ 産生阻害剤として有用であり、例えば、敗血症、MOF、慢性関節リウマチ、クローン病、悪液質、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、喘息、I型糖尿病、乾癬、その他の自己免疫疾患、炎症性疾患等の疾患の予防・治療に有用である。

本発明のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体およびその薬理学上許容されうる塩を医薬品として用いる場合、薬理学上許容されうる担体等を用い、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤、軟膏、クリーム、エアロゾル等の態様で医薬組成物とし、経口的または非経口的に投与することができる。上記製剤中には当該ヒドロキサム酸誘導体およびその薬理学上許容されうる塩を有効量配合する。

当該アザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体およびその薬理学上許容されうる塩の投与量は、投与ルート、患者の症状、体重あるいは年齢等によっても異なり、

投与目的に応じて適宜設定することができる。通常、成人に経口投与する場合、 $0.01 \sim 1,000 \text{ mg/kg}$  体重/日、好ましくは  $0.05 \sim 250 \text{ mg/kg}$  体重/日を、一日1～数回に分けて投与するのが好ましい。

#### 実施例

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、 $^1\text{H-NMR}$ は300または500 MHzで、 $^{13}\text{C-NMR}$ は75または125 MHzで測定した。 $^1\text{H-NMR}$ のケミカルシフトは内部標準としてテトラメチルシランを用い、相対的なデルタ ( $\delta$ ) 値をパーツパーミリオン (ppm) で表した。カップリング定数は自明な多重度をヘルツ (Hz) で示し、s (シングレット)、d (ダブルット)、t (トリプレット)、q (カルテット)、quint (クインテット)、m (マルチプレット)、dd (ダブルット オブ ダブルツ)、br s (ブロードシングレット)、br d (ブロードダブルット) 等と表した。

#### 参考例 1

4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルコハク酸

WO 95/06031, 特表平6-506445号公報記載の方法に準じて表題化合物を製造した。

$[\alpha]_D^{25} = +10.9^\circ$  ( $c = 1.25$ , MeOH) ; 文献値:  $[\alpha]_D^{25} = +10.4^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH)

#### 参考例 2

4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルコハク酸 N-ヒドロキシスクシンイミドエステル

参考例1で得られた4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルコハク酸 (1.98 g, 8.59 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (13 ml) に、N-ヒドロキシコハク酸イミド (0.10 g, 8.67 mmol) を加え、氷冷下ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.78 g, 8.20 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (7 ml) を滴下した。反応混合

物を氷冷下で1.5時間攪拌後、冷蔵庫に移し18時間静置した。得られた混合物を室温に戻し、析出したウレアを濾去後、濾液を濃縮した。ヘキサンを加え再度ウレアを除去することにより、淡黄色液体として表題化合物(2.33 g, 収率 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 3.25-3.10 (m, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.73 (dd,  $J = 16.7, 8.0$  Hz, 1H), 2.49 (dd,  $J = 16.7, 6.4$  Hz, 1H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.31-1.20 (m, 1H), 1.00-0.90 (m, 6H).

#### 参考例 3

4-ベンジルオキシ-3-ベンジルオキシカルボニル-2R-イソブチルコハク酸

特表平4-502008号公報記載の方法に準じて表題化合物を製造した。

#### 参考例 4

4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3-フタルイミドメチルコハク酸

特開平6-65196号公報および特開平7-157470号公報記載の方法に準じて表題化合物を製造した。

#### 参考例 5

4-tert-ブトキシ-3-メチル-2R-イソブチルコハク酸

特開平4-352757号公報および特開平7-157470号公報記載の方法に準じて表題化合物を製造した。

#### 参考例 6

2S-ヒドラジノ-N-メチル-3-フェニルプロピオンアミド 塩酸塩

表題化合物は公知の方法(Tetrahedron, 1988, 44, 5525)により得られる2S-[N, N'-ビス-(tert-ブチロキシカルボニル)ヒドラジノ]-3-フェニルプロピオン酸 ベンジルエステルを用いて以下のように合成した。

(1) 2S-[N, N'-ビス-(tert-ブチロキシカルボニル)ヒドラジノ]-3-フェニルプロピオン酸

2 S - [N, N' -ビス- (tert-ブチロキシカルボニル) ヒドラジノ] - 3 - フェニルプロピオン酸 ベンジルエステル (14.1 g, 30.0 mmol) の酢酸エチル溶液 (440 ml) に 5%パラジウム炭素触媒 (2.06 g) を加えて、水素雰囲気下室温にて 2 時間攪拌した。触媒を濾去後、減圧下濃縮することにより、白色泡状物質として目的化合物 (11.2 g, 収率 98 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 14.02-9.20 (br s, 1H),  
7.41-7.09 (m, 5H), 6.21 and 6.11 (br s, 1H total),  
4.72-4.18 and 4.18-3.97 (m, 1H total),  
3.41 (dd,  $J = 14.4, 4.1$  Hz, 1H), 3.15 (apparent t,  $J = 12.3$  Hz, 1H),  
1.50, 1.47 and 1.41 (s, 18H total). [Rotamer の peak が観測された]

(2) 2 S - [N, N' -ビス- (tert-ブチロキシカルボニル) ヒドラジノ] - N - メチル - 3 - フェニルプロピオンアミド

参考例 6 の (1) で得られた 2 S - [N, N' -ビス- (tert-ブチロキシカルボニル) ヒドラジノ] - 3 - フェニルプロピオン酸 (10.8 g, 28.4 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (11 ml, 63.1 mmol) のテトラヒドロフラン (200 ml) 溶液に氷冷下、塩化ピバロイル (4.4 ml, 35.7 mmol) を加え、30 分間攪拌した。この反応混合物に 40%メチルアミン水溶液 (54 ml) を加え、室温に上げ 5 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、1 N 硫酸水素カリウム水溶液、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製することにより、油状物として目的化合物 (9.89 g, 収率 89 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 8.53 and 8.33 (br s, 1H total),  
7.37-7.10 (m, 5H), 5.87 and 5.78 (br s, 1H total),  
5.40-5.08 and 4.93-4.23 (m, 1H total), 3.82-3.54 (m, 1H),  
3.14-2.91 (m, 1H), 2.82 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H),  
1.47, 1.39 and 1.30 (br s, 18H total). [Rotamer の peak が観測された]



(3) 2 S-ヒドラジノ-N-メチル-3-フェニルプロピオンアミド 塩酸塩  
酢酸エチル (600 ml) に氷冷下、塩化水素を 20 分間吹きこんだ。これに参考例 6 の (2) で得られた 2 S-[N, N'-ビス-(tert-ブチロキシカルボニル)ヒドラジノ]-N-メチル-3-フェニルプロピオンアミド(9.57 g, 24.3 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、得られた結晶を酢酸エチルで洗浄することにより、白色結晶として表題化合物 (5.03 g, 収率 90 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 9.76-8.73 (m, 2H),  
8.45 (q,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.36-7.12 (m, 5H), 6.52-4.54 (m, 1H),  
3.81 (apparent t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.96 (dd,  $J = 13.6, 5.8$  Hz, 1H),  
2.91-2.73 (m, 1H), 2.60 (d,  $J = 4.3$  Hz, 3H).

#### 参考例 7

##### 2-ナフチルメチルヒドラジン 塩酸塩

(1) 2-ナフトアルデヒド (tert-ブチロキシカルボニル)ヒドラゾン  
2-ナフトアルデヒドおよびカルバジン酸 tert-ブチルを用い、公知の方法(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1975, 1712) により合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.99 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H),  
8.00-7.80 (m, 5H), 7.60-7.40 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

##### (2) N-(tert-ブチロキシカルボニル)-N'-(2-ナフチルメチル)ヒドラジン

参考例 7 の (1) で得られた 2-ナフトアルデヒド (tert-ブチロキシカルボニル)ヒドラゾンを用い、公知の方法(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1975, 1712) により合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 8.25 (br s, 1H), 7.90-7.75 (m, 4H),  
7.52-7.38 (m, 3H), 4.91-4.78 (m, 1H), 4.03 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H),  
1.38 (s, 9H).

##### (3) 2-ナフチルメチルヒドラジン 塩酸塩

参考例 7 の (2) で得られた N-(tert-ブチロキシカルボニル)-N'-  
-(2-ナフチルメチル)ヒドラジン (2.00 g, 7.40 mmol) のクロロホルム溶液  
(25 ml) に、4 N 塩酸 ジオキサン (18 ml) をゆっくり滴下し、室温で 19 時間  
攪拌した。反応混合物中にエーテルを加え析出した固体を濾取することにより淡  
黄色固体として表題化合物 (1.44 g, 収率 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 9.21 (br s, 1H), 8.00-7.00 (m, 4H),  
7.65-7.40 (m, 3H), 4.20 (m, 2H).

#### 参考例 8

イソブチルヒドラジン 塩酸塩

参考例 7 と同様にして合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.30 (br s, 1H),  
2.72 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.00-1.81 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

#### 参考例 9

N-ベンジル-N-メチルアミノカルボニルメチルヒドラジン 塩酸塩

(1) N-(tert-ブチロキシカルボニル)-N'-ベンジル-N'-(メ  
トキシカルボニルメチル)ヒドラジン

N-(tert-ブチロキシカルボニル)-N'-ベンジルヒドラジン (3.46  
g, 15.6 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (150 ml) に、炭酸カリウ  
ム (3.23 g, 23.4 mmol) とプロモ酢酸メチル (1.77 ml, 18.7 mmol) を加え室温  
にて 2 日間攪拌した。反応混合物に水を加えエーテル抽出を行い、飽和食塩水に  
て洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮を行い、残渣をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1) で精製すること  
によりオイル状の目的化合物 (3.01 g, 収率 66 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.40-7.28 (m, 5H), 6.66 (br s, 1H),  
4.11 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.40 (s, 9H).

(2) N-(tert-ブチロキシカルボニル)-N'-ベンジル-N'-(メ  
チルアミノカルボニルメチル)ヒドラジン

参考例 9 の (1) で得られた N-(tert-ブチロキシカルボニル)-N'-ベンジル-N'-メトキシカルボニルメチルヒドラジン (2.90 g, 9.85 mmol) に 40%メチルアミンメタノール溶液 (100 ml) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮することにより白色固体として目的化合物 (収率 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 8.01-7.95 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 5H), 5.66 (br s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.80 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H).

(3) N-ベンジル-N'-メチルアミノカルボニルメチルヒドラジン 塩酸塩

参考例 9 の (2) で得られた N-(tert-ブチロキシカルボニル)-N'-ベンジル-N'-メチルアミノカルボニルメチルヒドラジンに 4 N 塩酸ジオキサン (100 ml) を加え、室温にて 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にエーテル (200 ml) を加え、析出物を濾取することにより白色固体として表題化合物 (2.06 g, 収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 9.71 (br s, 3H), 8.17-8.11 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 4.09 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.60 (d, J = 4.5 Hz, 3H).

#### 参考例 10

アザフェニルアラニン フェニルエステル

(1) N-(tert-ブチロキシカルボニル)アザフェニルアラニン フェニルエステル

N-(tert-ブチロキシカルボニル)-N'-ベンジルヒドラジン (10.0 g, 45.0 mmol)、ピリジン (4.00 ml, 49.5 mmol) のテトラヒドロフラン (150 ml) の溶液に氷冷下、クロロ炭酸フェニル (5.93 ml, 47.2 mmol) をゆっくりと滴下し、同温でさらに 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた固体をヘキサンで洗浄することにより、白色固

体として目的化合物 (14.0 g, 収率 96 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.40-7.05 (m, 10H), 6.44 (br s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.77 (br s, 1H), 1.46 (s, 9H).

(2) アザフェニルアラニン フェニルエステル

参考例 10 の (1) で得られた  $N$ -(*tert*-ブチロキシカルボニル)アザフェニルアラニン フェニルエステル (13.8 g, 42.5 mmol) に 4 N 塩酸 ジオキサン (100 ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物にエーテルを加え析出物を濾取した。さらにそれをクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、白色固体として表題化合物 (9.47 g, 収率 92 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.40-7.05 (m, 10H), 4.75 (br s, 2H), 4.19 (br s, 2H).

参考例 11

アザフェニルアラニン  $N$ -メチルアミド

(1)  $N$ -(*tert*-ブチロキシカルボニル)アザフェニルアラニン  $N'$ -メチルアミド

$N$ -(*tert*-ブチロキシカルボニル)- $N'$ -ベンジルヒドラジンをを用い、公知の方法 (特開平 8-3189 号公報記載の方法) により合成した。

(2) アザフェニルアラニン  $N$ -メチルアミド

参考例 11 の (1) で得られた  $N$ -(*tert*-ブチロキシカルボニル)アザフェニルアラニン  $N'$ -メチルアミドを用い、参考例 10 の (2) と同様の方法により合成した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.40-7.25 (m, 5H), 6.38 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.85 (d,  $J = 4.9$  Hz, 3H).

実施例 1

$N$ -(*4-tert*-ブトキシ-2*R*-イソブチルスクシニル)アザフェニル

## アラニン フェニルエステル

参考例1で得られた4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルコハク酸(500 mg, 2.17 mmol)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に-30~-20℃で4-メチルモルホリン(0.24 ml, 2.17 mmol)を加えそのまま5分間攪拌した後、クロロ炭酸イソブチル(297 mg, 2.17 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液を加え30分間攪拌した。この反応混合物に-30~-20℃で参考例10で得られたアザフェニルアラニン フェニルエステル(526 mg, 2.17 mmol)のテトラヒドロフラン(5 ml)溶液を加えた後、室温に上げ65時間攪拌した。生成した不溶物を濾過により除去し、濾液を減圧濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1, 5/1)で精製することにより、アモルファス状の表題化合物(514 mg, 収率 52%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300MHz : 7.80-7.55 (m, 1H), 7.50-7.00 (m, 10H), 4.76 (br s, 2H), 2.75-2.50 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.70-1.20 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 1H), 1.00-0.75 (m, 6H).

## 実施例2

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチルスクシニル)アザフェニルアラニンフェニルエステル

氷冷下、実施例1で得られたN-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)アザフェニルアラニン フェニルエステル(514 mg, 1.13 mmol)にトリフルオロ酢酸(10 ml)を加えそのまま1.5時間攪拌した。反応混合物にクロロホルムを加えた後、減圧濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1)で精製することにより、アモルファス状の表題化合物(402 mg, 収率 89%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300MHz : 12.30 (br s, 1H), 10.50 (br s, 1H), 10.65 (br s, 1H), 7.50-6.95 (m, 10H), 4.83 (br s, 2H), 4.54 (br s, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 16.6, 7.9 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 16.6, 7.9 Hz, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.12 (m, 1H).

0.78 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.72 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H).

### 実施例 3

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチルスクシニル)アザフェニルアラニン  
N'-メチルアミド

氷冷下、実施例 2 で得られた N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチルスクシニル)アザフェニルアラニン フェニルエステル (200 mg, 0.50 mmol) に 40%メチルアミンメタノール溶液 (5 ml) を加え、そのまま 30 分間、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に塩化メチレン (5 ml) およびトリフルオロ酢酸 (86.0 mg, 0.75 mmol) の塩化メチレン溶液 (2 ml) を加え、30 分間攪拌した。析出物を濾取し、塩化メチレン、1 N 塩酸およびジエチルエーテルで順次洗浄後、減圧乾燥することにより、白色固体として表題化合物 (120 mg, 収率 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 9.96 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 5H),  
4.90 (br s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 2.59 (d,  $J = 4.3$  Hz, 3H),  
2.50-2.05 (m, 3H), 1.23 (m, 2H), 0.98 (m, 1H),  
0.72 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.70 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

### 実施例 4

N-[N'-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)アミノ]モルホリン

参考例 1 で得られた 4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルコハク酸 (585 mg, 2.54 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) に、室温下 1-ヒドロキシベンズトリアゾール (HOBt · H<sub>2</sub>O, 470 mg, 3.07 mmol)、BOP 試薬 (1.35 g, 3.05 mmol) および N-メチルモルホリン (0.33 ml, 3.05 mmol) を順次加え、20 分間攪拌した。この混合物に室温にて、N-アミノモルホリン (0.50 g, 4.90 mmol) を加え、4 時間攪拌した。反応混合物に水 (100 ml) を加えた後、エーテル抽出を行ない、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、オイル状の表題化合物 (720 mg, 収

率 90 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 80°C : 8.68 (br s, 1H),  
3.62-3.58 (m, 4H), 2.80-2.70 (m, 4H), 2.49-2.47 (m, 1H),  
2.40-2.31 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.60-1.39 (m, 2H), 1.39 (s, 9H),  
1.18-1.06 (m, 1H), 0.89-0.84 (m, 6H).

#### 実施例 5

N - (4 - t e r t - ブトキシ - 2 R - イソブチルスクシニル) - N' , N' - ジフェニルヒドラジン

参考例 1 で得られた 4 - t e r t - ブトキシ - 2 R - イソブチルコハク酸および塩酸 N, N - ジフェニルヒドラジンを、実施例 4 と同様の方法により合成し、茶色固体として表題化合物 (収率 21 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 8.01 (br s, 1H), 7.33-6.92 (m, 5H),  
2.81-2.61 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 16.7, 2.5 Hz, 1H), 1.75-1.58 (m, 2H),  
1.27-1.12 (m, 1H), 1.00-0.83 (m, 6H).

#### 実施例 6

N - [N' - (4 - ヒドロキシ - 2 R - イソブチルスクシニル) アミノ] モルホリン

実施例 4 で得られた N - [N' - (4 - t e r t - ブトキシ - 2 R - イソブチルスクシニル) アミノ] モルホリン (693 mg, 2.20 mmol) の塩化メチレン溶液 (50 ml) に、氷冷下にて塩化水素ガスを 10 分間吹き込み、1 時間攪拌した。窒素気流下にて、反応混合物の溶媒を留去し、減圧乾燥することにより表題化合物を得、粗製のまま次の反応に供した (実施例 112)。

#### 実施例 7

N - (4 - ヒドロキシ - 2 R - イソブチルスクシニル) - N' , N' - ジフェニルヒドラジン

実施例 5 で得られた N - (4 - t e r t - ブトキシ - 2 R - イソブチルスクシニル) - N' , N' - ジフェニルヒドラジン (48 mg, 0.12mmol) の塩化メチレン

溶液 (0.15 ml) に、氷冷下にてトリフルオロ酢酸 (0.60 ml) を滴下し、30 分間攪拌した。反応混合物を窒素気流下で減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/1, 50/1) で精製を行い、濃褐色固体として表題化合物 (38mg、収率 93 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 12.25 (br s, 1H), 10.66 (s, 1H), 7.37-6.80 (m, 10H), 2.85-2.68 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 1.55-1.03 (m, 2H), 1.30-1.10 (m, 1H), 1.00-0.80 (m, 6H).

#### 実施例 8

N - (4 - ベンジルオキシ - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 R - イソブチルスクシニル) - N' - ベンジル - N' - メチルアミノカルボニルメチルヒドラジン

参考例 1 で得られた 4 - tert - ブトキシ - 2 R - イソブチルコハク酸および参考例 9 で得られた N - ベンジル - N - メチルアミノカルボニルメチルヒドラジン 塩酸塩を用い、実施例 4 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 56 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 7.95-7.94 (m, 1H), 7.35-7.22 (m, 15H), 6.83 (s, 1H), 5.15 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.81 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 10 Hz, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.73 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.72-2.68 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.03-0.96 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 1H), 0.68 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.62 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

#### 実施例 9

N - ベンジル - N' - (4 - ヒドロキシ - 2 R - イソブチルスクシニル) - N - メチルアミノカルボニルメチルヒドラジン

実施例 8 で得られた N - (4 - ベンジルオキシ - 3 - ベンジルオキシカルボニル - 2 R - イソブチルスクシニル) - N' - ベンジル - N' - メチルアミノカル



ポニルメチルヒドラジン (577 mg, 1.01 mmol)のエタノール溶液 (60 ml)に、10%パラジウム炭素触媒 (60 mg)を加え、水素雰囲気下室温にて1時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮することにより得られた残渣にトルエン (10 ml)を加え、20分間加熱還流した。反応混合物をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=9/1, 1/1)で精製することにより、白色固体として表題化合物 (152 mg, 収率 43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 9.42 (s, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 5H), 3.94 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 3.88 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 2.57 (d,  $J = 4.7$  Hz, 3H), 2.41-2.36 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 1H), 1.01-0.98 (m, 2H), 0.68 (d,  $J = 5.3$  Hz, 3H), 0.66 (d,  $J = 5.3$  Hz, 3H).

#### 実施例 10

N-(4-ベンジルオキシ-3-ベンジルオキシカルボニル-2R-イソブチルスクシニル)アザフェニルアラニン N'-メチルアミド

参考例3で得られた4-ベンジルオキシ-3-ベンジルオキシカルボニル-2R-イソブチルコハク酸 (1.56 g, 3.91 mmol)をベンゼン (20 ml)に溶解し塩化オキサリル (1.02 ml, 11.7 mmol)を加え、60℃にて2時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、溶媒を留去することにより酸クロリドを調製した。

参考例11で得られたアザフェニルアラニン N'-メチルアミド (0.70 g, 3.91 mmol)およびN'-メチルモルホリン (0.86 ml, 7.81 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml)に、先に調製した酸クロリドのテトラヒドロフラン溶液 (10 ml)を冷時滴下し、その後室温で15時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1, 2/1)で精製し、ガラス状オイルとして表題化合物 (1.46 g, 収率 67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.40-7.15 (m, 15H),

6.09 (br d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 5.37 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H),  
5.17 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H),  
5.06 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H),  
4.19 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H),  
2.76 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 1H),  
1.20-1.05 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.70 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H),  
0.45 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

#### 実施例 1 1

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3-カルボキシスクシニル)アザフェニルアラニン N'-メチルアミド

実施例 1 0 で得られた N-(4-ベンジルオキシ-3-ベンジルオキシカルボニル-2R-イソブチルスクシニル)アザフェニルアラニン N'-メチルアミド (1.35 g, 2.41 mmol) のエタノール溶液 (30 ml) に 10%パラジウム炭素触媒 (100 mg) を加え、水素雰囲気下で室温 1.5 時間攪拌した。触媒を濾去することにより、エタノール溶液として表題化合物を得、実施例 1 2 の反応に供した。

#### 実施例 1 2

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3-メチレンスクシニル)アザフェニルアラニン N'-メチルアミド

実施例 1 1 で得られた N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3-カルボキシスクシニル)アザフェニルアラニン N'-メチルアミドのエタノール溶液にピペリジン (0.26 ml, 26.5 mmol) を加え室温で 15 分間攪拌し、次いで 37%ホルマリン水溶液 (1.0 ml) を加え、室温で 14 時間攪拌後、1 時間還流させた。反応液を酢酸エチルで希釈し、0.5 N 塩酸および水で洗浄し、有機層を飽和炭酸カリウム水溶液で逆抽出を行なった。水層を濃塩酸で酸性にし、再び酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去することにより、アモルファスとして表題化合物 (0.53 g, 収率 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.98 (br s, 1H), 7.30-7.15 (m, 5H),  
 6.44 (s, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.83 (s, 1H),  
 5.00 (br d,  $J = 13.9$  Hz, 2H), 4.41 (br d,  $J = 13.9$  Hz, 2H),  
 3.25-3.15 (m, 1H), 2.67 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H), 1.80-1.65 (m, 1H),  
 1.30-1.45 (m, 2H), 0.83 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H), 0.75 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H).

### 実施例 1 3

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フェニルチオ  
 メチルスクシニル)アザフェニルアラニン N'-メチルアミド

実施例 1 2 で得られた N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3-メチレ  
 ンスクシニル)アザフェニルアラニン N'-メチルアミド (0.87 g, 2.51 mmol)  
 1) にチオフェノール (10 ml) を混合し、密閉下 60 °C で 2 日間加熱攪拌した。反  
 応液をジエチルエーテル (200 ml) に注ぎ、析出物を濾取することにより、白色  
 固体として表題化合物 (0.42 g, 収率 37 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.40-6.90 (m, 10H), 6.59 (br s, 1H),  
 4.84 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.21 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H),  
 2.95-2.75 (m, 1H), 2.64 (br s, 2H), 2.33 (br s, 3H),  
 2.00-1.80 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 2H),  
 0.84 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.66 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

### 実施例 1 4

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)-N'-(2-  
 ナフチルメチル)ヒドラジン

参考例 7 で得られた 2-ナフチルメチルヒドラジン (930 mg, 5.40 mmol) およ  
 びジイソプロピルエチルアミン (0.94 ml, 0.54 mmol) をテトラヒドロフラン (26 ml) に混合し、氷冷下にて、参考例 2 で得られた 4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルコハク酸 N-ヒドロキシスクシンイミド (1.20 g, 3.67 mmol) のテトラヒドロフラン (8 ml) 溶液をゆっくり滴下後、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え、クロロホルム抽出を行ない、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1，5／1）により精製することにより、無色透明液体として表題化合物（848 mg、収率 60 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 9.42 (br s, 1H), 7.90-7.70 (m, 4H), 7.55-7.40 (m, 3H), 5.31 (br s, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 15, 6.5 Hz, 1H), 1.40-1.10 (m, 11H), 1.04-0.90 (m, 1H), 0.75-0.60 (m, 6H).

#### 実施例 15

N - [N' - (4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル) アミノ] -L-フェニルアラニン N'' -メチルアミド

参考例 2 で得られた 4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルコハク酸 N-ヒドロキシスクシンイミドおよび参考例 6 で得られた 2S-ヒドラジノ-N-メチル-3-フェニルプロピオンアミド 塩酸塩およびジイソプロピルエチルアミンを用い、実施例 14 と同様の方法により、白色固体として表題化合物（収率 76 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 9.38 (s, 1H), 7.71 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.32-7.13 (m, 5H), 4.89 (br s, 1H), 3.54 (apparent t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 13.7, 5.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.52 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.35 (dd, J = 15.8, 8.2 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 1.51-1.30 (m, 2H), 1.12-0.97 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.83 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

#### 実施例 16

N - [N' - (4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) アミノ] -L-フェニルアラニン N'' -メチルアミド

参考例 4 で得られた 4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3-フタル

イミドメチルコハク酸および参考例 6 で得られた 2 S-ヒドラジノ-N-メチル-3-フェニルプロピオンアミド 塩酸塩を用い、実施例 4 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 93 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 7.97 (br s, 1H), 7.83-7.82 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.52 (br s, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 4.26 (br s, 1H), 3.89-3.85 (m, 1H), 3.75-3.74 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.96-2.77 (m, 5H), 2.56-2.51 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.11-1.06 (m, 1H), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

#### 実施例 17

N-ベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)ヒドラジン

参考例 2 で得られた 4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルコハク酸 N-ヒドロキシスクシンイミドおよびベンジルヒドラジンを、実施例 14 と同様の方法により、薄黄色オイルとして表題化合物 (2.92 g, 収率 67 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 9.42 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 5H), 5.16 (br s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.55-2.40 (m, 1H), 2.35 (dd,  $J = 15.5, 7.9$  Hz, 1H), 2.16 (dd,  $J = 15.5, 6.5$  Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.10-0.95 (m, 1H), 0.81 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H), 0.77 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H).

#### 実施例 18

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)-N'-イソブチルヒドラジン

参考例 8 で得られたイソブチルヒドラジン 塩酸塩 (359 mg)、テトラヒドロフラン (9 ml)、水 (4.5 ml) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.50 ml, 4.50 mmol) の混合溶液に、氷冷下にて、参考例 2 で得られた 4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルコハク酸 N-ヒドロキシスクシンイミド (739 mg, 2.

23 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (4 ml) をゆっくり滴下した後、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物に希塩酸を加え、クロロホルム抽出を行ない、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 20/1, 10/1, 5/1) により精製することにより、無色透明液体として表題化合物 (490 mg, 収率 73 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 9.44-9.30 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 2.61-2.10 (m, 5H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 1H), 0.91-0.70 (m, 12H).

#### 実施例 19

N-ベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (R または S)-フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン 塩酸塩

参考例 4 で得られた 4-tert-ブトキシ-3-フタルイミドメチル-2R-イソブチルコハク酸 (6.62 g, 17.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、氷冷下、HOBt · H<sub>2</sub>O (2.60 g, 17.0 mmol)、BOP 試薬 (9.00 g, 20.4 mmol) および N-メチルモルホリン (6.00 ml, 54.3 mmol) を加え、20分間攪拌した。反応混合物にベンジルヒドラジン (4.15 g, 34.0 mmol) を加えた後、12時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎクロロホルム抽出を行ない、飽和重曹水、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) により精製を行い、オイル状の N-ベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (R または S)-フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン (7.0 g, 収率 83 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.83 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 6H), 4.05 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 14.2, 5.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 14.2, 5.2 Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.53 (m, 1H),

1.87 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.10 (m, 1H),  
0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

得られたヒドラジン (7.00 g, 14.2 mmol) をジエチルエーテル (100 ml) に溶解し、氷冷下にて 4 N 塩酸 ジオキサン (3.6 ml) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物にヘキサン (100 ml) を加え、生じた沈殿を濾取し、ヘキサンで洗浄後、乾燥させることにより表題化合物 (7.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 11.67 (br s, 1H), 7.70 (m, 6H),  
7.33 (m, 3H), 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H),  
3.93 (dd, J = 13.8 Hz, 8.6 Hz, 1H),  
3.45 (dd, J = 13.8 Hz, 3.9 Hz, 1H), 2.96 (m, 2H),  
1.66 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.81 (d, J = 5.8 Hz, 3H),  
0.74 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

#### 実施例 20

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-フェニルヒドラジン

参考例 4 で得られた 4-tert-ブトキシ-3-フタルイミドメチル-2R-イソブチルコハク酸を参考例 2 と同様の条件下にて、N-ヒドロキシコハク酸イミドに代えてペンタフルオロフェノールを作用させ、ペンタフルオロフェニルエステルを調製し、当該活性エステルおよびフェニルヒドラジンをを用い、実施例 14 と同様の方法により、白色アモルファスとして表題化合物 (収率 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 8.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H),  
7.95-7.80 (m, 2H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.30-7.10 (m, 2H),  
6.95-6.80 (m, 3H), 6.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.00-3.80 (m, 2H),  
3.10-3.00 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H),  
1.70-1.50 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.30-1.10 (m, 1H),  
0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

以下に示す実施例 2 1 ~ 3 1 の化合物は、N-メチルモルホリンもしくはN、N-ジイソプロピルエチルアミン共存下にて実施例 2 0 と同様の条件下で、相当するヒドラジン塩酸塩と反応させることにより合成した。

#### 実施例 2 1

N-p-ベンジルオキシベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)ヒドラジン  
p-ベンジルオキシベンジルヒドラジン塩酸塩を用い、アモルファスとして表題化合物(収率 61%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300MHz : 7.84-7.79 (m, 3H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 7H), 6.94-6.91 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.96 (apparent t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.80 (dd, J = 14.2, 5.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 14.2, 5.4 Hz, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.57-2.49 (m, 1H), 1.78 (ddd, J = 12.0, 11.1, 4.0 Hz, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.05 (ddd, J = 10.0, 6.6, 3.5 Hz, 1H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

#### 実施例 2 2

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-(2-ピリジルメチル)ヒドラジン  
2-ピリジルメチルヒドラジン塩酸塩を用い、アモルファスとして表題化合物(収率 56%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300MHz : 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.80 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

#### 実施例 2 3



N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタ  
ルイミドメチルスクシニル)-N'-(2-ニトロベンジル)ヒドラジン

2-ニトロベンジルヒドラジン塩酸塩を用い、アモルファスとして表題化合物  
(収率 88 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300MHz : 8.01-7.98 (m, 2H), 7.85-7.82 (m, 2H),  
7.73-7.70 (m, 3H), 7.57 (dd, J = 6.6, 1.4 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H),  
5.30 (br s, 1H), 4.37-4.33 (m, 2H), 3.79 (dd, J = 14.3, 5.1 Hz, 1H),  
3.70 (dd, J = 14.3, 6.7 Hz, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.52 (br s, 1H),  
1.72-1.68 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.05 (m, 1H),  
0.80 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 5.8 Hz, 3H).

#### 実施例 2 4

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタ  
ルイミドメチルスクシニル)-N'-(1-ナフチルメチル)ヒドラジン

1-ナフチルメチルヒドラジン塩酸塩を用い、白色アモルファスとして表題化  
合物 (収率 58 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300MHz : 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H),  
7.90-7.75 (m, 5H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.60-7.35 (m, 4H),  
5.10 (br s, 1H), 4.52 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H),  
3.87 (dd, J = 14.2, 5.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 14.2, 6.9 Hz, 1H),  
3.10-3.00 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H),  
1.60-1.45 (m, 1H), 1.28 (s, 9H), 1.20-1.05 (m, 1H),  
0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

#### 実施例 2 5

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタ  
ルイミドメチルスクシニル)-N'-(2-ナフチルメチル)ヒドラジン

2-ナフチルメチルヒドラジン塩酸塩を用い、白色アモルファスとして表題化  
合物 (収率 79 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.90-7.65 (m, 8H),  
 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 5.21 (br s, 1H),  
 4.20 (apparent d,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 3.80-3.60 (m, 2H),  
 3.05-2.90 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 1H),  
 1.50-1.30 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.50-1.00 (m, 1H),  
 0.81 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.76 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

#### 実施例 26

$\text{N}'$  - (4-ピフェニルメチル) -  $\text{N}$  - (4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン

p-フェニルベンジルヒドラジン塩酸塩を用い、白色アモルファスとして表題化合物 (収率 62 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.85-7.75 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H),  
 7.60-7.50 (m, 4H), 7.50-7.25 (m, 5H), 5.11 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H),  
 4.15-4.00 (m, 2H), 3.80 (dd,  $J = 13.9, 4.6$  Hz, 1H),  
 3.74 (dd,  $J = 13.9, 6.4$  Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H),  
 1.85-1.70 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.20-1.05 (m, 1H),  
 0.86 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

#### 実施例 27

$\text{N}$  - (4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) -  $\text{N}'$  - フェネチルヒドラジン

フェネチルヒドラジン塩酸塩を用い、白色アモルファスとして表題化合物 (収率 77 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.98 (br s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H),  
 7.80-7.65 (m, 2H), 7.35-7.10 (m, 5H), 3.91 (dd,  $J = 14.2, 5.1$  Hz, 1H),  
 3.80 (dd,  $J = 14.2, 6.6$  Hz, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 1H),  
 2.83 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.65-2.50 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H),  
 1.65-1.50 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.20-1.05 (m, 1H).

0.88 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).

#### 実施例 28

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-(3-フェニルプロピル)ヒドラジン

3-フェニルプロピルヒドラジン塩酸塩を用い、白色アモルファスとして表題化合物(収率 57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 8.02 (br s, 1H), 7.90-7.75 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.30-7.10 (m, 5H), 3.89 (dd,  $J = 14.2, 5.3$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 14.2, 6.6$  Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.91 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.70 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.65-2.50 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.15-1.05 (m, 1H), 0.88 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).

#### 実施例 29

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-(シクロヘキシルメチル)ヒドラジン

シクロヘキシルメチルヒドラジン塩酸塩を用い、アモルファスとして表題化合物(収率 67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.88-7.82 (m, 3H), 7.75-7.69 (m, 2H), 4.75 (br s, 1H), 3.91 (dd,  $J = 14.2, 6.6$  Hz, 1H), 3.81 (dd,  $J = 14.2, 6.6$  Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.59 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.81-1.63 (m, 9H), 1.35-1.12 (m, 3H), 1.30 (s, 9H), 0.88 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H).

#### 実施例 30

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-ネオペンチルヒドラジン

ネオペンチルヒドラジン塩酸塩を用い、白色アモルファスとして表題化合物(収率 75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.96 (br s, 1H), 7.90-7.75 (m, 2H),  
 7.75-7.65 (m, 2H), 3.92 (dd,  $J = 14.2, 5.3$  Hz, 1H),  
 3.82 (dd,  $J = 14.2, 6.6$  Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H),  
 2.68 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 2.62 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H),  
 2.65-2.55 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 1H), 1.30 (s, 9H),  
 1.20-1.05 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H).

### 実施例 3 1

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタ  
 ルイミドメチルスクシニル)-N'-tert-ブチルヒドラジン

tert-ブチルヒドラジン塩酸塩を用い、白色固体として表題化合物 (収率  
 83 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 8.05 (br s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H),  
 7.80-7.65 (m, 2H), 3.96 (dd,  $J = 14.3, 5.0$  Hz, 1H),  
 3.78 (dd,  $J = 14.3, 6.1$  Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H),  
 1.90-1.75 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.20-1.05 (m, 1H),  
 1.15 (s, 9H), 0.90 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

### 実施例 3 2

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)アザ- (2-  
 ナフチル)アラニル-L-アラニン ベンジルエステル

トリホスゲン (228 mg, 0.77 mmol)の塩化メチレン溶液 (15 ml)に、L-アラ  
 ニン ベンジルエステル塩酸塩 (448 mg, 2.08 mmol)およびジイソプロピルエチ  
 ルアミン (0.73 ml, 4.20 mmol)の塩化メチレン溶液 (20 ml)を、室温にて滴下  
 し10分間攪拌した。反応混合物に実施例14で得られたN-(4-tert-  
 ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)-N'-(2-ナフチルメチル)ヒド  
 ラジン (741 mg, 1.93 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン (0.36 ml, 2.1  
 0 mmol)の塩化メチレン溶液 (20 ml)を滴下し、室温にて10分間攪拌した。反  
 応混合物に水を加え、酢酸エチル抽出を行ない、水洗後、無水硫酸マグネシウム

にて乾燥させ、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝20／1，10／1，5／1）により精製を行い、淡黄色アメ状固体として表題化合物（545 mg，収率 48 %）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.24 (br s, 1H), 7.90-7.60 (m, 4H), 7.50-7.22 (m, 8H), 6.70 (br s, 1H), 5.25-5.00 (m, 3H), 4.48-4.25 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 1H), 1.41-0.88 (m, 15H), 0.65-0.55 (m, 6H).

### 実施例 3 3

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)アザ- (2-ナフチル)アラニル-L-アラニン

実施例 3 2 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)アザ- (2-ナフチル)アラニル-L-アラニン ベンジルエステル (323 mg, 0.55 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) およびメタノール (10 ml) の混合溶液に、10%パラジウム炭素触媒 (100 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて 6 時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮することにより表題化合物を得た。生成物は粗製のまま実施例 3 4 の反応に供した。

### 実施例 3 4

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)アザ- (2-ナフチル)アラニル-L-アラニン N'-ベンジルアミド

実施例 3 3 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)アザ- (2-ナフチル)アラニル-L-アラニンを塩化メチレンに溶かし (10 ml)、ベンジルアミン (0.14 ml, 1.32 mmol)、BOP 試薬 (290 mg, 0.656 mmol)、HOBt・H<sub>2</sub>O (100 mg, 0.65 mmol) を加え、室温にて 14 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸 (100 ml) を加え、クロロホルム抽出を行ない、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮を行なった。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10／0，95／5）で精製することにより、白色固体として表題化合物 (217 mg, 収率 6

7 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 7.93 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H),  
7.61 (s, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.34-7.20 (m, 7H), 6.75-6.66 (m, 1H),  
5.37-5.20 (m, 1H), 4.44-4.30 (m, 4H), 2.70-2.63 (m, 1H),  
2.29-2.23 (m, 2H), 1.41 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.36 (s, 9H),  
1.28-1.23 (m, 1H), 1.19-1.12 (m, 1H), 0.98-0.93 (m, 1H),  
0.60 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.49-0.42 (m, 3H).

### 実施例 3 5

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)アザフェニル  
アラニル-L-アラニン ベンジルエステル

実施例 1 7 で得られた N-ベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2R-  
イソブチルスクシニル)ヒドラジンをを用いて、実施例 3 2 と同様の方法により、  
白色固体として表題化合物 (収率 76 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.40-7.20 (m, 10H), 7.14 (s, 1H),  
6.70 (br d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.37 (br d,  $J = 14.8$  Hz, 1H),  
5.24 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H),  
4.60 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.21 (br d,  $J = 14.8$  Hz, 1H),  
2.77 (dd,  $J = 17.8, 12.0$  Hz, 1H), 2.30-2.15 (m, 2H),  
1.43 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.37 (s, 9H),  
1.30-1.20 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.78 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H),  
0.63 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

### 実施例 3 6

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)アザロイシル  
-L-アラニン ベンジルエステル

実施例 1 8 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスク  
シニル)-N'-イソブチルヒドラジンをを用いて、実施例 3 2 と同様の方法によ  
り、淡黄色固体として表題化合物 (収率 50 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.30 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H),  
 6.63-6.40 (m, 1H), 5.20-5.02 (m, 2H), 4.31-4.15 (m, 1H),  
 3.60-3.38 (m, 1H), 2.92-2.68 (m, 1H), 2.60-2.20 (m, 3H),  
 1.80-1.67 (m, 1H), 1.51-1.30 (m, 11H), 1.28 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H),  
 1.19-1.00 (m, 1H), 0.94-0.72 (m, 12H).

### 実施例 37

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニン N'-メチルアミド

実施例 19 で得られた N-ベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)ヒドラジン塩酸塩を用いて、実施例 32 と同様の方法により、白色粉末として表題化合物(収率 62%)を得た。但し、L-アラニン ベンジルエステル・塩酸塩のかわりにメチルアミン・塩酸塩を使用した

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.83 (m, 2H), 7.74 (m, 2H),  
 7.41 (br s, 1H), 7.28 (m, 5H), 6.30 (br s, 1H),  
 5.23 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.96 (m, 2H),  
 2.93 (m, 1H), 2.86 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 2.47 (m, 1H), 1.71 (m, 1H),  
 1.30 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.81 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H),  
 0.72 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

以下の実施例 38~40 の化合物は、実施例 19 で得られた N-ベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)ヒドラジン塩酸塩を原料に用いて実施例 32 の方法に従って合成を行なった。

### 実施例 38

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニル-L-アラニン ベンジルエステル

白色粉末として表題化合物（収率 80 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 7.83-7.81 (m, 2H), 7.73-7.72 (m, 2H),  
7.51 (br s, 1H), 7.35-7.26 (m, 10H), 6.84-6.79 (m, 1H),  
5.26-5.24 (m, 1H), 5.22-5.11 (m, 2H), 4.64-4.62 (m, 1H),  
4.41-4.32 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H),  
2.45-2.42 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.46 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H),  
1.39-1.23 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), 0.81 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H),  
0.69 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

#### 実施例 39

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタ  
ルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニル-L-アラニン メチルエ  
ステル

L-アラニン ベンジルエステル・塩酸塩のかわりにL-アラニン メチルエ  
ステル・塩酸塩を使用した。白色粉末として表題化合物（収率 定量的）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 7.84-7.83 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H),  
7.54 (br s, 1H), 7.33-7.24 (m, 5H), 6.80-6.75 (m, 1H),  
5.35-5.22 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H),  
4.03-3.99 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 1H),  
1.75-1.69 (m, 1H), 1.45 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.40-1.34 (m, 1H),  
1.28-1.23 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.82 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H),  
0.70 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H).

#### 実施例 40

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタ  
ルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニル-グリシン ベンジルエス  
テル

L-アラニン ベンジルエステル・塩酸塩のかわりにグリシン ベンジルエス  
テル p-トルエンスルホン酸塩を使用した。白色固体として表題化合物（収率



54 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.80 (m, 2H), 7.72 (m, 2H),  
7.66 (br s, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.78 (br s, 1H),  
5.16 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.55 (br s, 1H),  
4.22 (dd,  $J = 18.0, 5.7$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 18.0, 5.7$  Hz, 1H),  
3.92 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.22 (s, 9H),  
0.80 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.70 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

#### 実施例 4 1

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニン N'-フェニルアミド

実施例 19 で得られた N-ベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)ヒドラジン塩酸塩 (190 mg, 0.36 mmol) の塩化メチレン溶液 (10 ml) に、ジイソプロピルエチルアミン (0.07 ml, 0.39 mmol)、次いでイソシアン酸フェニル (0.04 ml, 0.39 mmol) を加え室温にて 2.5 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸 (50 ml) を加え、クロロホルム抽出を行ない、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮することにより白色固体として表題化合物 (190 mg, 収率 87 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 8.46 (br s, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H),  
7.75-7.74 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.50 (br s, 1H),  
7.34-7.26 (m, 8H), 7.04-7.01 (m, 1H), 5.49-5.35 (m, 1H),  
4.50-4.36 (m, 1H), 4.03-4.02 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H),  
2.51-2.50 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.45-1.31 (m, 1H),  
1.34-1.31 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.85 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H),  
0.75 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

#### 実施例 4 2

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタ

ルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン ベンジルエステル

実施例 19 で得られた N-ベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2 R-イソブチル-3 (R または S)-フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン塩酸塩 (623 mg, 1.26 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) に、ピリジン (0.50 ml, 6.30 mmol)、次いで塩化ベンジルオキシカルボニル (0.20 ml, 1.40 mmol) を加え氷冷下にて 3 時間、次いで室温に上げ 5 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸 (50 ml) を加え、酢酸エチル抽出を行ない、1 N 塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮を行なった。得られた固体をヘキサンで洗浄後、乾燥させることにより白色固体として表題化合物 (750 mg, 収率 95 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 8.58 (br s, 1H), 7.77-7.70 (m, 4H), 7.33 (m, 10H), 5.11 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.74 and 2.55 (m, 1H total), 1.26 and 1.21 (s, 9H total), 0.76 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.63 (d, J = 5.6 Hz, 3H). [Rotamer の peak が観測された]

#### 実施例 43

N-ベンジルオキシカルボニル-N-[N'-(4-tert-ブトキシ-2 R-イソブチルスクシニル) アミノ]-L-フェニルアラニン N'-'-メチルアミド

実施例 15 で得られた N-[N'-(4-tert-ブトキシ-2 R-イソブチルスクシニル) アミノ]-L-フェニルアラニン N'-'-メチルアミドを用いて実施例 42 と同様の方法により、淡黄色オイル状の表題化合物 (収率 31 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.23 (s, 1H), 8.43-8.25 and 8.25-8.00 (m, 1H total), 7.44-7.12 (m, 10H), 5.02 (s, 2H), 4.65-4.35 (m, 1H), 3.26-3.09 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 14.0, 6.7 Hz, 1H), 2.81-2.66 (m, 1H), 2.60-2.46 (m, 4H),

2.33-2.10 (m, 1H), 1.72-1.26 (m, 2H), 1.21-0.96 (m, 1H),  
0.96-0.80 (m, 2H), 0.80-0.48 (m, 4H). [Rotamer のpeakが観測された]

#### 実施例 4 4

N-ベンジルオキシカルボニル-N-[N'-(4-tert-ブトキシ-2 R-イソブチル-3 (RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アミノ]-L-フェニルアラニン N''-メチルアミド

実施例 1 6 で得られたN-[N'-(4-tert-ブトキシ-2 R-イソブチル-3 (RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アミノ]-L-フェニルアラニン N''-メチルアミドを用いて、実施例 4 2 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 95 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 500MHz : 8.93 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H),  
8.36 (br s, 1H), 7.85-7.73 (m, 4H), 7.40-7.20 (m, 8H),  
6.96-6.92 (m, 2H), 5.46-5.38 (m, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H),  
4.95-4.86 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H),  
3.90-3.69 (m, 1H), 3.37-3.16 (m, 1H), 2.97-2.68 (m, 5H),  
1.81-1.76 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 10H),  
1.13-1.09 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 6H). [Rotamer のpeak  
が観測された]

#### 実施例 4 5

N-ベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2 R-イソブチル-3 (RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N-(p-メトキシベンゼンスルホニル)ヒドラジン

実施例 1 9 で得られたN-ベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2 R-イソブチル-3 (RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)ヒドラジン塩酸塩 (514 mg, 0.97 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml)に、氷冷下ピリジン (0.40 ml, 4.95 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (120 mg, 0.98 mmol)および塩化p-メトキシベンゼンスルホニル (600 mg, 2.90 mmol)を加え1

時間攪拌した。そして室温に上げ22時間攪拌後、反応混合物に希塩酸(100 ml)を加え、酢酸エチル抽出を行ない、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1, 1/1)で精製することにより、白色固体として表題化合物(485 mg, 収率 75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 8.23 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.40-7.21 (m, 5H), 7.01 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.82 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.44-3.41 (m, 1H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.68 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.64-0.62 (m, 3H).

以下に示す実施例46~59の化合物は実施例41と同様の方法により合成した。

#### 実施例46

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニン N'-(p-フルオロフェニル)アミド

実施例19で得られたN-ベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)ヒドラジン塩酸塩にイソシアン酸 p-フルオロフェニルを反応させることにより白色固体として表題化合物(収率 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 8.46 (br s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 6.98 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.42 (br d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 4.37 (br s,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.55-2.30 (m, 1H),

1.85-1.70 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 2H), 1.24 (s, 9H),  
0.85 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

#### 実施例 47

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルグリシン N'-メチルアミド

実施例 20 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-フェニルヒドラジンにイソシアン酸メチルを反応させることにより白色アモルファスとして表題化合物(収率 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300MHz : 9.19 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H),  
7.80-7.70 (m, 2H), 7.40-7.15 (m, 5H), 5.65 (d, J = 4.7 Hz, 1H),  
4.28 (dd, J = 14.7, 6.7 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 14.7, 4.4 Hz, 1H),  
3.05-2.95 (m, 1H), 2.84 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H),  
1.85-1.70 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 1H), 1.30-1.10 (m, 1H), 1.28 (s, 9H),  
0.87 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

#### 実施例 48

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(O-ベンジル)チロシン N'-メチルアミド

実施例 21 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-(p-ベンジルオキシ)ベンジルヒドラジンにイソシアン酸メチルを反応させることにより白色固体として表題化合物(収率 54%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300MHz : 7.84-7.80 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H),  
7.45 (br s, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H),  
6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H),  
4.43 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.03-3.91 (m, 2H).

2.94 (dd,  $J = 11.5, 6.3$  Hz, 1H), 2.84 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3H),  
 2.52-2.45 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 0.83 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H),  
 0.75 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

#### 実施例 49

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(2-ピリジル)アラニン N'-メチルアミド

実施例 22 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-(2-ピリジルメチル)ヒドラジンにイソシアン酸メチルを反応させることにより白色固体として表題化合物 (収率 54 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 8.64 (s, 1H), 8.49 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H),  
 7.86-7.82 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.65 (td,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.  
 29 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 7.3, 5.1$  Hz, 1H),  
 6.49 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 5.10 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H),  
 4.72 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 14.5, 8.5$  Hz, 1H),  
 3.91 (dd,  $J = 14.4, 3.9$  Hz, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H),  
 2.85 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 1.30 (s, 9H),  
 0.76 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.74 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

#### 実施例 50

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(2-ニトロフェニル)アラニン N'-メチルアミド

実施例 23 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-(2-ニトロベンジル)ヒドラジンにイソシアン酸メチルを反応させることにより淡黄色固体として表題化合物 (収率 61 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.98 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H),  
 7.90-7.83 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.61 (dd,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 1H),  
 7.42 (dd,  $J = 8.4, 1.1$  Hz, 1H), 6.39 (br s, 1H),  
 5.23 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H),  
 4.04 (dd,  $J = 14.6, 8.5$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 14.6, 4.2$  Hz, 1H),  
 2.97 (quint,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 2.83 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H),  
 2.53 (quint,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.42-1.29 (m, 2H),  
 1.25 (s, 9H), 0.82 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H).

#### 実施例 5 1

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(1-ナフチル)アラニン N'-メチルアミド

実施例 2 4 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-(1-ナフチルメチル)ヒドラジンにイソシアン酸メチルを反応させることにより白色固体として表題化合物 (収率 74 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 8.25 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H),  
 7.90-7.75 (m, 6H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H),  
 7.20 (br s, 1H), 6.38 (br s, 1H), 5.90-5.70 (m, 1H),  
 4.90-4.70 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 2H), 2.90 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H),  
 2.95-2.85 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H),  
 1.40-1.20 (m, 2H), 1.20 (s, 9H), 0.75 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H),  
 0.66 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H).

#### 実施例 5 2

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(2-ナフチル)アラニン N'-メチルアミド

実施例 25 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(R または S)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-(2-ナフチルメチル)ヒドラジンにイソシアン酸メチルを反応させることにより白色固体として表題化合物 (収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.85-7.65 (m, 8H), 7.55-7.30 (m, 4H), 6.27 (br s, 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.89 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.50-2.35 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.35-1.10 (m, 3H), 1.21 (s, 9H), 0.71 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.59 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

#### 実施例 53

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(R または S)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(4-ビフェニル)アラニン N'-メチルアミド

実施例 26 で得られた N'-(4-ビフェニルメチル)-N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(R または S)-フタルイミドメチルスクシニル)ヒドラジンにイソシアン酸メチルを反応させることにより白色固体として表題化合物 (収率 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.85-7.75 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.60-7.45 (m, 5H), 7.45-7.25 (m, 5H), 6.31 (br s, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 4.65-4.45 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.88 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.55-2.45 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.35-1.20 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

#### 実施例 54

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(R または S)-フタルイミドメチルスクシニル)アザホモフェニルアラニン N'-メチルアミド

実施例 27 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3



(RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) -N' -フェネチルヒドラジンにイソシアン酸メチルを反応させることにより白色固体として表題化合物 (収率 80 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300MHz : 7.90-7.80 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.35-7.15 (m, 5H), 6.08 (br s, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 14.6, 8.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 14.6, 4.1 Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.82 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

#### 実施例 5 5

N - (4 - t e r t -ブトキシ - 2 R -イソブチル - 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザホモフェニルアラニン N' -フェニルアミド  
 実施例 2 7 で得られた N - (4 - t e r t -ブトキシ - 2 R -イソブチル - 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) -N' -フェネチルヒドラジンにイソシアン酸フェニルを反応させることにより白色アモルファスとして表題化合物 (収率 99 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 500MHz : 8.18 (br s, 1H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.75-7.74 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.33-7.21 (m, 7H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 15, 7.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 15, 4.0 Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.47-2.45 (m, 1H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

#### 実施例 5 6

N - (4 - t e r t -ブトキシ - 2 R -イソブチル - 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザー (3 -フェニルプロピル) グリシン N' -メチルアミド

実施例 28 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(R または S)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-(3-フェニルプロピル)ヒドラジンにイソシアン酸メチルを反応させることにより白色半固体として表題化合物 (収率 96 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.90-7.80 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.30-7.10 (m, 5H), 5.99 (br s, 1H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.81 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.40-1.25 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

#### 実施例 57

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(R または S)-フタルイミドメチルスクシニル)アザシクロヘキシルアラニン N'-メチルアミド

実施例 29 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(R または S)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-(シクロヘキシルメチル)ヒドラジンにイソシアン酸メチルを反応させることにより白色固体として表題化合物 (収率 48 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.87-7.83 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 2H), 6.07 (br s, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.80 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.63 (m, 1H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 9H), 1.40-1.16 (m, 3H), 1.26 (s, 9H), 0.97 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 4.8 Hz, 3H).

#### 実施例 58

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(R または S)-フタルイミドメチルスクシニル)アザネオペンチルグリシン N'-メチルアミド

実施例 30 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(R または S)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-ネオペンチルヒドラ

ジンにイソシアン酸メチルを反応させることにより白色半固体として表題化合物 (収率 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 7.90-7.80 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 6.20 (br s, 1H), 4.10 (dd,  $J = 14.6, 8.5$  Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J = 14.6, 4.1$  Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.81 (d,  $J = 4.6$  Hz, 3H), 2.65-2.50 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.00-0.85 (m, 15H).

#### 実施例 5 9

N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(tert-ブチル)グリシン N'-フェニルアミド

実施例 3 1 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-tert-ブチルヒドラジンにイソシアン酸フェニルを反応させることにより白色固体として表題化合物 (収率 93 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 8.33 (br s, 1H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.61 (br s, 1H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 2H), 6.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 1H), 1.90-1.60 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.30-1.10 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.00 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

#### 実施例 6 0

N'-ベンジル-N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-ピバロイルヒドラジン

実施例 1 9 で得られた N-ベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)ヒドラジン

塩酸塩および塩化ピバロイルを用いて、実施例 4 2 と同様の方法により、白色アモルファスとして表題化合物 (収率 85 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 8.89 (br s, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 4H), 7.17-7.14 (m, 1H), 5.41-5.03 (m, 1H), 4.85-4.47 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 2H), 2.93-2.90 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.85 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

#### 実施例 6 1

N' - ベンゾイル - N' - ベンジル - N - (4 - tert - ブトキシ - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン

実施例 1 9 で得られた N - ベンジル - N' - (4 - tert - ブトキシ - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン

塩酸塩および塩化ベンゾイルを用いて、実施例 4 2 と同様の方法により、白色アモルファスとして表題化合物 (収率 95 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 8.83 (br s, 1H), 7.72 (dd,  $J = 5.5, 3.1$  Hz, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.39-7.21 (m, 8H), 5.72-4.63 (m, 2H), 3.45-2.50 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.89-0.80 (m, 1H), 0.70-0.49 (m, 6H). [Rotamer の peak が観測された]

#### 実施例 6 2

N - (4 - tert - ブトキシ - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン N' - [4 - (4 - メチルピペラジノ) フェニル] アミド

4 - (N - メチルピペラジノ) アニリン (205 mg, 1.07 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に、0 °C にてカルボニルジイミダゾール (183 mg, 1.13 mmol) を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。この溶液に実施例 1 9 で得られた N -

ベンジル-N' - (4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン 塩酸塩 (265 mg, 0.500 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.10 ml, 0.57 mmol) のテトラヒドロフラン混合溶液 (5 ml) を加え、室温にて16時間攪拌した。反応混合物に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル抽出を行ない、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=80/5) で精製することにより、白色固体として表題化合物 (294 mg, 収率 83 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 500MHz : 8.24 (br s, 1H), 7.85-7.84 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35-7.25 (m, 5H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.43-5.36 (m, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.16-3.14 (m, 4H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 4H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.41-1.37 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

### 実施例 6 3

N - (4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン N' - (3-ピリジルメチル) アミド

実施例 1 9 で得られた N-ベンジル-N' - (4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン 塩酸塩および 3-ピリジルメチルアミンを用いて、実施例 6 2 と同様の方法により、白色アモルファスとして表題化合物 (収率 49 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 500MHz : 8.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.32-7.05 (m, 7H), 7.04-6.96 (m, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 15, 6.0 Hz, 1H),

4.46 (dd,  $J = 15, 5.6$  Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H),  
 2.93-2.89 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H),  
 1.32-1.19 (m, 2H), 1.15 (s, 9H), 0.78 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H),  
 0.67 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

#### 実施例 6 4

N' -ベンジル-N' -プロモアセチル-N- (4-tert-ブトキシ-2 R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン

実施例 1 9 で得られた N-ベンジル-N' - (4-tert-ブトキシ-2 R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン塩酸塩および臭化アセチルプロミドを用いて、実施例 4 2 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 89 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 8.79 (br s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H),  
 7.76-7.73 (m, 2H), 7.38-7.05 (m, 5H), 5.61-5.32 (m, 1H),  
 4.01-3.95 (m, 2H), 3.82 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.79 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H),  
 3.60-3.32 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H),  
 1.82-1.77 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 1H), 1.24 (s, 9H),  
 0.89-0.79 (m, 6H). [Rotamer の peak が観測された]

#### 実施例 6 5

N' -ベンジル-N- (4-tert-ブトキシ-2 R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) -N' -モルホリノアセチルヒドラジン

実施例 6 4 で得られた N' -ベンジル-N' -プロモアセチル-N- (4-tert-ブトキシ-2 R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン (218 mg, 0.355 mmol) の塩化メチレン溶液 (10 ml) に、モルホリン (0.078 ml, 0.894 mmol) を加え、室温にて 1 3 時間攪拌した。反応混合物に希塩酸 (50 ml) を加え、クロロホルム抽出を行ない、飽和重曹水および

飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、白色固体として表題化合物 (185 mg, 収率 84 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 8.94 (br s, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.38-7.17 (m, 5H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 5H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 5H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.22-1.16 (m, 1H), 0.88 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

#### 実施例 6 6

$\text{N}'$  -ベンジル- $\text{N}'$  - (4-ベンジルピペラジノ) アセチル- $\text{N}$  - (4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン

実施例 6 4 で得られた  $\text{N}'$  -ベンジル- $\text{N}'$  -プロモアセチル- $\text{N}$  - (4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジンおよび 4-ベンジルピペラジンをを用いて、実施例 6 5 と同様の方法により、白色アモルファスとして表題化合物 (収率 97 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 9.13 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.74-7.73 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 9H), 7.19-7.16 (m, 1H), 5.02 (d,  $J = 15$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 15$  Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J = 14, 4.8$  Hz, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 9H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.22-1.15 (m, 1H), 0.85 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

#### 実施例 6 7

$\text{N}$  - (4-ヒドロキシ-2R-イソブチルスクシニル) アザ- (2-ナフチル) アラニル-L-アラニン ベンジルエステル

実施例 3 2 で得られた  $\text{N}$  - (4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスク

シニル) アザ- (2-ナフチル) アラニル-L-アラニン ベンジルエステル (210 mg, 0.36 mmol) の塩化メチレン (0.15 ml) 溶液に、氷冷下にてトリフルオロ酢酸 (0.6 ml) を加えた後、室温に上げ 1.5 時間攪拌した。反応混合物は窒素気流下で濃縮、乾燥後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 1/0, 100/1) により精製を行い、白色固体として表題化合物 (165 mg, 収率 94 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 12.35 (br s, 1H), 10.31 (br s, 1H), 7.92-7.65 (m, 4H), 7.50-7.25 (m, 8H), 6.60 (br s, 1H), 5.25-4.94 (m, 3H), 4.50-4.18 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 1H), 1.40-0.85 (m, 6H), 0.61-0.40 (m, 6H). [Rotamer の peak が観測された]

以下に示す実施例 68 ~ 79 の化合物は、上記実施例 67 の方法に従い合成を行った。

#### 実施例 68

N- (4-ヒドロキシ-2R-イソブチルスクシニル) アザ- (2-ナフチル) アラニル-L-アラニン N'-ベンジルアミド

実施例 34 で得られた N- (4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル) アザ- (2-ナフチル) アラニル-L-アラニン N'-ベンジルアミドから合成し、粗製のまま実施例 103 の反応に供した。

#### 実施例 69

N- (4-ヒドロキシ-2R-イソブチルスクシニル) アザフェニルアラニル-L-アラニン ベンジルエステル

実施例 35 で得られた N- (4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル) アザフェニルアラニル-L-アラニン ベンジルエステルから合成し、粗製のまま実施例 108 の反応に供した。

#### 実施例 70

N- (4-ヒドロキシ-2R-イソブチルスクシニル) アザロイシル-L-アラニン ベンジルエステル



実施例 36 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル) アザロイシル-L-アラニン ベンジルエステルから合成し、白色固体として表題化合物 (収率 94 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 12.35 (br s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 7.46-7.20 (m, 5H), 6.50-6.30 (m, 1H), 5.20-5.01 (m, 1H), 4.27-4.05 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 1H), 2.89-2.70 (m, 1H), 2.70-2.25 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.51-1.30 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.20-1.05 (m, 1H), 0.91-0.70 (m, 12H).

#### 実施例 71

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン N'-メチルアミド

実施例 37 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン N'-メチルアミドから合成し、白色固体として表題化合物 (収率 62 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm, 300MHz : 7.88-7.80 (m, 4H), 7.31 (m, 5H), 5.01 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 1.71 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.27 (m, 1H), 0.84 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

#### 実施例 72

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン ベンジルエステル

実施例 42 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン ベンジルエステルから合成し、白色固体として表題化合物 (収率 95 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm, 300MHz : 7.69 (s, 4H), 7.20-7.15 (m, 7H), 6.93-6.46 (m, 3H), 5.02 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.49 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 0.64 (br s, 3H), 0.55 (br s, 3H). [Rotamer の

peakが観測された]

#### 実施例 7 3

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニン N'-フェニルアミド

実施例 4 1 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニン N'-フェニルアミドから合成し、粗製のまま実施例 1 4 0 の反応に供した。

#### 実施例 7 4

N-ベンジル-N'-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N-(p-メトキシベンゼンスルホニル)ヒドラジン

実施例 4 5 で得られた N-ベンジル-N'-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N-(p-メトキシベンゼンスルホニル)ヒドラジンから合成し、粗製のまま実施例 1 3 9 の反応に供した。

#### 実施例 7 5

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニル-L-アラニン ベンジルエステル

実施例 3 8 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニル-L-アラニン ベンジルエステルから合成し、粗製のまま実施例 1 3 5 の反応に供した。

#### 実施例 7 6

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニル-L-アラニン メチルエステル

実施例 3 9 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニル-L-

アラニン メチルエステルから合成し、粗製のまま実施例 1 3 3 の反応に供した。  
実施例 7 7

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミド  
メチルスクシニル)アザフェニルアラニル-グリシン ベンジルエステル

実施例 4 0 で得られたN-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3  
(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニル-グリ  
シン ベンジルエステルから合成し、白色固体として表題化合物(収率 54%)を  
得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.31 (s, 1H), 7.85 (m, 4H),  
7.36-7.24 (m, 10H), 6.80 (br s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.80 (br s, 1H),  
4.40 (br s, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.59 (m, 1H),  
1.57 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 0.76 (d, J = 6.0 Hz, 3H),  
0.72 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

実施例 7 8

N-ベンジルオキシカルボニル-N-[N'-(4-ヒドロキシ-2R-イソ  
ブチルスクシニル)アミノ]-L-フェニルアラニン N''-メチルアミド

実施例 4 3 で得られたN-ベンジルオキシカルボニル-N-[N'-(4-tert-  
ブトキシ-2R-イソブチルスクシニル)アミノ]-L-フェニルアラ  
ニン N''-メチルアミドから合成し、黄色オイルとして表題化合物(収率  
定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 11.14-9.76 (m, 1H),  
8.60-8.34 and 8.34-7.98 (m, 1H total), 7.40-7.13 (m, 10H),  
5.02 (s, 2H), 4.74-4.36 (m, 1H), 3.28-3.03 (m, 1H),  
2.87 (dd, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.82-2.63 (m, 1H), 2.63-2.46 (m, 3H),  
2.46-2.30 (m, 1H), 2.30-2.08 (m, 1H), 1.70-1.32 (m, 2H),  
1.26-1.00 (m, 1H), 0.96-0.82 (m, 3H), 0.82-0.39 (m, 3H). [Rotamer のpeak  
が観測された]

## 実施例 7 9

N-ベンジルオキシカルボニル-N-[N'-(4-ヒドロキシ-2R-イソ  
 プチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アミノ]-L-フェ  
 ニルアラニン N''-メチルアミド

実施例 4 4 で得られたN-ベンジルオキシカルボニル-N-[N'-(4-*t*  
*e r t*-ブトキシ-2R-イソプチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチル  
 スクシニル)アミノ]-L-フェニルアラニン N''-メチルアミドから合成  
 し、粗製のまま実施例 1 0 4 の反応に供した。

## 実施例 8 0

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソプチル-3(RまたはS)-フタルイミド  
 メチルスクシニル)アザフェニルアラニン N'-(4-フルオロフェニル)ア  
 ミド

実施例 4 6 で得られたN-(4-*t e r t*-ブトキシ-2R-イソプチル-3  
 (RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルアラニン N'  
 -(4-フルオロフェニル)アミドから合成し、粗製のまま実施例 1 4 1 の反応  
 に供した。

## 実施例 8 1

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソプチル-3(RまたはS)-フタルイミド  
 メチルスクシニル)アザフェニルグリシン N'-メチルアミド

実施例 4 7 で得られたN-(4-*t e r t*-ブトキシ-2R-イソプチル-3  
 (RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルグリシン N'  
 -メチルアミドから合成し、粗製のまま実施例 1 1 6 の反応に供した。

## 実施例 8 2

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソプチル-3(RまたはS)-フタルイミド  
 メチルスクシニル)アザ-(O-ベンジル)チロシン N'-メチルアミド

実施例 4 8 で得られたN-(4-*t e r t*-ブトキシ-2R-イソプチル-3  
 (RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(O-ベンジル)チロ

シン N'-メチルアミドから合成し、粗製のまま実施例 117 の反応に供した。  
実施例 83

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(2-ピリジル)アラニン N'-メチルアミド

実施例 49 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(2-ピリジル)アラニン N'-メチルアミドから合成し、粗製のまま実施例 118 の反応に供した。  
実施例 84

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(2-ニトロフェニル)アラニン N'-メチルアミド

実施例 50 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(2-ニトロフェニル)アラニン N'-メチルアミドから合成し、粗製のまま実施例 119 の反応に供した。

実施例 85

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(1-ナフチル)アラニン N'-メチルアミド

実施例 51 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(1-ナフチル)アラニン N'-メチルアミドから合成し、粗製のまま実施例 121 の反応に供した。

実施例 86

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(2-ナフチル)アラニン N'-メチルアミド

実施例 52 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(2-ナフチル)アラニン N'-メチルアミドから合成し、粗製のまま実施例 122 の反応に供した。

## 実施例 87

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(4-ビフェニル)アラニン N'-メチルアミド

実施例 53 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(4-ビフェニル)アラニン N'-メチルアミドから合成し、粗製のまま実施例 123 の反応に供した。

## 実施例 88

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザホモフェニルアラニン N'-メチルアミド

実施例 54 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザホモフェニルアラニン N'-メチルアミドから合成し、粗製のまま実施例 124 の反応に供した。

## 実施例 89

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザホモフェニルアラニン N'-フェニルアミド

実施例 55 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザホモフェニルアラニン N'-フェニルアミドから合成し、粗製のまま実施例 125 の反応に供した。

## 実施例 90

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(3-フェニルプロピル)グリシン N'-メチルアミド

実施例 56 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(3-フェニルプロピル)グリシン N'-メチルアミドから合成し、粗製のまま実施例 126 の反応に供した。

## 実施例 9 1

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザシクロヘキシルアラニン N'-メチルアミド

実施例 5 7 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザシクロヘキシルアラニン N'-メチルアミドから合成し、粗製のまま実施例 1 2 7 の反応に供した。

## 実施例 9 2

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザネオペンチルグリシン N'-メチルアミド

実施例 5 8 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザネオペンチルグリシン N'-メチルアミドから合成し、粗製のまま実施例 1 2 8 の反応に供した。

## 実施例 9 3

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザグリシン N'-フェニルアミド

実施例 5 9 で得られた N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-tert-ブチルグリシン N'-フェニルアミドから合成し、粗製のまま実施例 1 2 9 の反応に供した。

## 実施例 9 4

N'-ベンジル-N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-ピバロイルヒドラジン

実施例 6 0 で得られた N'-ベンジル-N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)-N'-ピバロイルヒドラジンから合成し、粗製のまま実施例 1 4 2 の反応に供した。

## 実施例 9 5

N'-ベンゾイル-N'-ベンジル-N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチ

ル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン

実施例61で得られたN' -ベンゾイル-N' -ベンジル-N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジンから合成し、粗製のまま実施例143の反応に供した。

#### 実施例96

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン N' - [4-(4-メチルピペラジノ) フェニル] アミド

実施例62で得られたN-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン N' - [4-(4-メチルピペラジノ) フェニル] アミドから合成し、粗製のまま実施例144の反応に供した。

#### 実施例97

N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン N' - (3-ピリジルメチル) アミド

実施例63で得られたN-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン N' - (3-ピリジルメチル) アミドから合成し、粗製のまま実施例145の反応に供した。

#### 実施例98

N' -ベンジル-N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) -N' -モルホリノアセチルヒドラジン

実施例65で得られたN' -ベンジル-N-(4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) -N' -モルホリノアセチルヒドラジンから合成し、粗製のまま実施例146の反応に供した。



## 実施例 99

N' -ベンジル-N' - (4-ベンジルピペラジノ) アセチル-N- (4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジン

実施例 66 で得られた N' -ベンジル-N' - (4-ベンジルピペラジノ) アセチル-N- (4-tert-ブトキシ-2R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジンから合成し、粗製のまま実施例 147 の反応に供した。

## 実施例 100

N- [4- (N' -ヒドロキシアミノ) -2R-イソブチルスクシニル] アザ- (2-ナフチル) アラニル-L-アラニン ベンジルエステル

実施例 67 で得られた N- (4-ヒドロキシ-2R-イソブチルスクシニル) アザ- (2-ナフチル) アラニル-L-アラニン ベンジルエステル (145 mg, 0.27 mmol) のピリジン溶液 (2 ml) に、BOP 試薬 (157 mg, 0.35 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン (76 mg, 1.1 mmol) および 4-メチルモルホリン (0.18 ml, 1.60 mmol) を順次加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を塩化メチレンで希釈し、希塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100/1, 50/1, 20/1) で精製することにより、白色固体として表題化合物 (86 mg, 収率 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.50 (br s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.95-7.63 (m, 4H), 7.52-7.21 (m, 8H), 5.11-4.96 (m, 3H), 4.42-4.10 (m, 2H), 2.31-2.11 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.42-0.80 (m, 6H), 0.60-0.45 (m, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 75 MHz : 173.3, 167.9, 157.2, 136.1, 135.0, 132.7, 132.2, 128.3, 127.8, 127.5, 127.4, 126.7, 126.4, 125.8, 125.5, 65.5, 50.8, 49.2, 41.3, 36.3, 35.0, 24.7, 23.2, 21.2, 16.7;

MS [SIMS (+)] m/z 549 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 101

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチルスクシニル]アザ  
-(2-ナフチル)アラニル-L-アラニン N'-メチルアミド

実施例 100 で得られた N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソ  
ブチルスクシニル]アザ-(2-ナフチル)アラニル-L-アラニン ベンジル  
エステル (41.0 mg, 0.08 mmol) のメタノール溶液 (0.15 ml) に、氷冷下で 40  
%メチルアミンメタノール溶液 (0.20 ml) を滴下し、室温で 30 分攪拌した。反  
応混合物を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水洗し、無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ク  
クロホルム/メタノール=100/1, 50/1, 20/1) で精製すること  
により、白色固体として表題化合物 (13 mg, 収率 33%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.59 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H),  
8.82 (br s, 1H), 7.91-7.31 (m, 8H), 7.20-6.84 (m, 1H), 4.35 (m, 1H),  
5.08 (m, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 2.61 (d, J = 4.4 Hz, 3H),  
2.31-2.16 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.35-0.80 (m, 6H),  
0.69-0.45 (m, 6H).

#### 実施例 102

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチルスクシニル]アザ  
-(2-ナフチル)アラニル-L-アラニン

実施例 100 で得られた N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソ  
ブチルスクシニル]アザ-(2-ナフチル)アラニル-L-アラニン ベンジル  
エステル (110 mg, 0.20 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) に、10%パ  
ラジウム炭素触媒 (12 mg) を加え、水素雰囲気下、室温にて 2 時間攪拌した。さ  
らに触媒 (24 mg) を追加し、43 時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮  
することにより、白色固体として表題化合物 (27 mg, 収率 31%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 12.34 (br s, 1H), 10.47 (s, 1H),

10.20 (s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 7.90-7.81 (m, 3H), 7.70 (s, 1H),  
 7.52-7.41 (m, 3H), 6.14-5.95 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H),  
 4.40-4.28 (m, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H),  
 2.24 (dd, J = 15, 11 Hz, 1H), 2.01 (dd, J = 15, 4.5 Hz, 1H),  
 1.33 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.30-1.24 (m, 1H), 1.10-1.06 (m, 1H),  
 0.94-0.85 (m, 1H), 0.59-0.54 (m, 6H);  
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75 MHz : 174.85, 173.44, 167.89, 157.13, 135.13,  
 132.70, 132.22, 127.54, 127.43, 127.37, 126.66, 126.45, 125.85,  
 125.50, 50.96, 49.08, 41.44, 37.54, 35.05, 24.77, 23.18, 21.26, 17.11;  
 MS [SIMS (+)] m/z 459 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 103

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチルスクシニル]アザ  
 - (2-ナフチル)アラニル-L-アラニン N'-ベンジルアミド

実施例 68 で得られた N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチルスクシニル)  
 アザ-(2-ナフチル)アラニル-L-アラニン N'-ベンジルアミドを用い、  
 実施例 100 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 70 %) を得  
 た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.54 (br s, 1H), 10.10 (s, 1H),  
 8.79 (br s, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 7.89-7.78 (m, 3H), 7.69 (s, 1H),  
 7.50-7.40 (m, 3H), 7.34-7.09 (m, 5H), 7.13-7.00 (m, 1H),  
 5.15-5.03 (m, 1H), 4.38-4.27 (m, 3H), 4.26-4.16 (m, 1H),  
 2.50-2.42 (m, 1H), 2.26 (dd, J = 15, 10 Hz, 1H),  
 2.04 (dd, J = 15, 4.1 Hz, 1H), 1.26-1.24 (m, 1H), 1.13-1.05 (m, 1H),  
 0.94-0.89 (m, 1H), 0.60-0.52 (m, 6H);  
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 125 MHz : 173.54, 173.10, 168.00, 157.05, 139.45,  
 135.11, 132.77, 132.32, 128.23, 127.65, 127.50, 127.44, 126.86,  
 126.63, 125.95, 125.64, 50.94, 50.23, 41.88, 41.28, 37.94, 35.10,

24.86, 23.21, 21.31, 18.20;

MS [SIMS (+)] m/z 548 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 104

N-ベンジルオキシカルボニル-N-[N'-[4-(N''-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル]アミノ]-L-フェニルアラニン N'''-メチルアミド

実施例 79 で得られた N-ベンジルオキシカルボニル-N-[N'-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アミノ]-L-フェニルアラニン N'''-メチルアミドを用い、実施例 100 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 59 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz, 80°C : 7.79 (s, 4H),

7.30-7.14 (m, 10H), 5.06 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 13 Hz, 1H),

4.70-4.65 (m, 1H), 3.89-3.81 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 1H),

3.33 (dd, J = 14, 6.3 Hz, 1H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 2H),

2.58-2.56 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 1H),

0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

MS [SIMS (+)] m/z 658 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 105

N-[N'-[4-(N''-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル]アミノ]-L-フェニルアラニン N'''-メチルアミド

実施例 104 で得られた N-ベンジルオキシカルボニル-N-[N'-(4-(N''-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル]アミノ]-L-フェニルアラニン N'''-メチルアミド (310 mg, 0.47 mmol) のメタノール溶液 (30 ml) に、10%パラジウム炭素触媒 (120 mg) 加え、水素雰囲気下、室温にて 18 時間攪拌した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮することにより、白色固体として表題化合物 (242 mg, 収率

98 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 10.45 (s, 1H), 9.63 (s, 1H),  
8.67 (br s, 1H), 7.84-7.81 (m, 4H), 7.76-7.74 (m, 1H),  
7.27-7.18 (m, 5H), 5.10-5.08 (m, 1H), 3.83 (dd,  $J = 13, 11$  Hz, 1H),  
3.58-3.56 (m, 1H), 3.20 (dd,  $J = 13, 10$  Hz, 1H),  
2.86 (dd,  $J = 15, 6.8$  Hz, 1H), 2.78 (dd,  $J = 15, 6.9$  Hz, 1H),  
2.72-2.68 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.47-2.43 (m, 1H), 1.50-1.46 (m, 1H),  
1.36-1.31 (m, 1H), 0.91-0.87 (m, 1H), 0.79-0.78 (m, 6H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), 75 MHz : 171.43, 171.29, 167.17, 167.01, 137.55,  
134.20, 131.38, 129.04, 127.95, 126.12, 122.87, 64.63, 43.91, 42.54,  
39.67, 37.87, 36.82, 25.16, 24.94, 23.97, 20.91;  
MS [SIMS (+)]  $m/z$  524 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 106

N-[2R-イソブチル-4-(N'-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ  
アミノ)スクシニル]アザロイシル-L-アラニン ベンジルエステル

実施例 70 で得られた N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチルスクシニル)  
アザロイシル-L-アラニン ベンジルエステル (142 mg, 0.32 mmol) を N, N-  
ジメチルホルムアミド (5 ml) および塩化メチレン (2 ml) の混合溶媒に溶解  
し、これに O-テトラヒドロピラン-2-イルヒドロキシルアミン (75.0 mg, 0  
.64 mmol)、BOP 試薬 (170 mg, 0.38 mmol) および 4-メチルモルホリン (0.08  
ml, 0.72 mmol) を順次加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物にジエチ  
ルエーテルを加え、希塩酸および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、  
減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタ  
ノール = 50/1, 20/1) で精製することにより、白色固体として表題化合  
物 (143 mg, 収率 81 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 11.20 (br s, 1H), 10.29 (br s, 1H),  
7.48-7.20 (m, 5H), 7.18-6.90 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 2H),

4.85-4.70 (m, 1H), 4.21-4.02 (m, 1H), 4.00-3.75 (m, 1H),  
 3.60-3.40 (m, 2H), 2.85-2.64 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 1H),  
 2.40-2.07 (m, 2H), 1.80-1.33 (m, 9H), 1.33-1.21 (m, 3H),  
 1.18-1.00 (m, 1H), 0.90-0.70 (m, 12H).

#### 実施例 107

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチルスクシニル]アザロイシル-L-アラニン ベンジルエステル

実施例 106 で得られた N-[2R-イソブチル-4-(N'-テトラヒドロピラン-2-イルオキシアミノ)スクシニル]アザロイシル-L-アラニン ベンジルエステル (67 mg, 0.12 mmol) の塩化メチレン溶液 (0.3 ml) に、氷冷下にてトリフルオロ酢酸 (0.8 ml) を滴下し、室温に上げ 1.5 時間攪拌した。反応混合物は窒素気流下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/1, 50/1) で精製することにより、白色固体として表題化合物 (13 mg, 収率 23%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.51 (br s, 1H), 10.29 (br s, 1H),  
 8.72 (s, 1H), 7.40-7.25 (m, 5H), 7.12-7.00 (m, 1H), 5.17-5.00 (m, 2H),  
 4.18-4.05 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 1H),  
 2.63-2.50 (m, 1H), 2.34-2.03 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 1H),  
 1.50-1.34 (m, 2H), 1.33 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.16-1.00 (m, 1H),  
 0.95-0.76 (m, 12H);

MS [SIMS(+)] m/z 465 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 108

N-[2R-イソブチル-4-(N'-テトラヒドロピラン-2-イルオキシアミノ)スクシニル]アザフェニルアラニル-L-アラニン ベンジルエステル

実施例 69 で得られた N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチルスクシニル)アザフェニルアラニル-L-アラニン ベンジルエステルを用い、実施例 106 と同様の方法により、アモルファスとして表題化合物 (収率 64%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 300MHz : 7.40-7.20 (m, 10H),  
 5.30 (br d, J = 14.7 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 12.4 Hz, 1H),  
 5.13 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H),  
 4.23 (br d, J = 14.7 Hz 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H),  
 2.80-2.10 (m, 3H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.85-1.20 (m, 8H),  
 1.15-0.95 (m, 1H), 0.78 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.63 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

#### 実施例 1 0 9

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2R-イソブチルスクシニル] アザフェニルアラニル-L-アラニン ベンジルエステル

実施例 1 0 8 で得られた N- [2R-イソブチル-4- (N'-テトラヒドロピラン-2-イルオキシアミノ) スクシニル] アザフェニルアラニル-L-アラニン ベンジルエステルを用い、実施例 1 0 7 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 50 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.50 (s, 1H), 10.23 (s, 1H),  
 8.72 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 10H), 5.17 (d, J = 12.7 Hz, 1H),  
 5.09 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.05-4.80 (m, 1H), 4.25-4.00 (m, 2H),  
 2.60-2.40 (m, 1H), 2.27 (dd, J = 15.0, 10.8 Hz, 1H),  
 2.04 (dd, J = 15.0, 3.6 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 7.3 Hz, 3H),  
 1.40-1.10 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 1H), 0.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H),  
 0.69 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75 MHz : 173.41, 173.25, 167.95, 157.16, 137.63,  
 136.09, 128.28, 127.94, 127.88, 127.76, 127.48, 126.81, 65.43, 50.89,  
 49.40, 41.47, 37.49, 34.98, 24.83, 23.25, 21.41, 16.73;

MS [SIMS (+)] m/z 499 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 1 1 0

N- [4- (N' -ベンジルオキシアミノ) - 2R-イソブチルスクシニル] -N', N' -ジフェニルヒドラジン

実施例7で得られたN-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチルスクシニル)-N', N'-ジフェニルヒドラジン(32.0 mg, 0.01 mmol)のピリジン溶液(0.5 ml)に、BOP試薬(54.0 mg, 0.12 mmol)、塩酸O-ベンジルヒドロキシルアミン(45.0 mg, 0.28 mmol)および4-メチルモルホリン(0.03 ml, 0.28 mmol)を順次加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、希塩酸および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/クロロホルム=2/1, 1/1, 1/0)で精製することにより、白色固体として表題化合物(21mg, 収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 11.10 (br s, 1H), 10.70 (br s, 1H), 7.50-7.30 (m, 5H), 7.30-6.86 (m, 10H), 4.87-4.70 (m, 2H), 2.92-2.75 (m, 1H), 2.32-2.00 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 1H), 1.00-0.75 (m, 6H).

#### 実施例111

N-[4-(N', N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチルスクシニル]-N', N'-ジフェニルヒドラジン

実施例110で得られたN-[4-(N', N'-ベンジルオキシアミノ)-2R-イソブチルスクシニル]-N', N'-ジフェニルヒドラジン(18.0 mg, 0.04 mmol)のメタノール溶液(2 ml)に、10%パラジウム炭素触媒(7 mg)を加え、水素雰囲気下室温で3.5時間攪拌した。反応混合物中の触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1, 20/1)で精製することにより、淡赤色固体として表題化合物(10 mg, 収率70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.67 (br s, 1H), 10.47 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.34-6.82 (m, 10H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.20-1.00 (m, 1H), 0.95-0.72 (m, 6H);



$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75 MHz : 173.6, 167.1, 145.7, 128.9, 41.0, 37.9,  
35.4, 25.3, 23.3, 21.7;

MS [SIMS (+)] m/z 356 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 1 1 2

N - [N' - [4 - (N' ' - ベンジルオキシアミノ) - 2 R - イソブチルス  
クシニル] アミノ] モルホリン

実施例 6 で得られた N - [N' - (4 - ヒドロキシ - 2 R - イソブチルスクシ  
ニル) アミノ] モルホリンを用い、実施例 1 1 0 と同様の方法により、白色固体  
として表題化合物 (収率 52 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 11.01 and 10.96 (s, 1H total),  
9.05 and 8.43 (s, 1H total), 7.37-7.33 (m, 5H), 4.76-4.73 (s, 2H total),  
3.59-3.56 (m, 4H), 2.72-2.69 (m, 4H), 2.56-2.50 (m, 1H),  
2.29-2.08 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 2H),  
1.14-0.97 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 6H). [Rotamer の peak が観測された]

#### 実施例 1 1 3

N - [N' - [4 - (N' ' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチルスクシ  
ニル] アミノ] モルホリン

実施例 1 1 2 で得られた N - [N' - [4 - (N' ' - ベンジルオキシアミノ)  
- 2 R - イソブチルスクシニル] アミノ] モルホリンを用い、実施例 1 1 1 と同  
様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 61 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.39 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H),  
8.69 (br s, 1H), 3.60-3.57 (m, 4H), 2.72-2.69 (m, 4H),  
2.55-2.50 (m, 1H), 2.26-1.92 (m, 2H), 1.49-1.31 (m, 2H),  
1.13-0.98 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 6H); [Rotamer の peak が観測された]

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75 MHz : 176.72, 171.28, 167.13, 65.77, 54.46,  
40.68, 38.35, 35.71, 33.84, 25.32, 23.27, 21.74;

MS [SIMS (+)] m/z 274 ( $\text{MH}^+$ ).

## 実施例 1 1 4

N - [N' - [4 - (N'' - ベンジルオキシアミノ) - 2 R - イソブチルスクシニル] アミノ] - N - ベンジルオキシカルボニル - L - フェニルアラニン  
N'' - メチルアミド

実施例 7 8 で得られた N - ベンジルオキシカルボニル - N - [N' - (4 - ヒドロキシ - 2 R - イソブチルスクシニル) アミノ] - L - フェニルアラニン N'' - メチルアミドを用い、実施例 1 1 0 と同様の方法により、白色泡状物質として表題化合物 (収率 46 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 11.06 (s, 1H), 10.25 (br s, 1H),  
8.45-8.27 and 8.27-7.98 (m, 1H total), 7.48-7.01 (m, 15H),  
5.02 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.64-4.30 (m, 1H), 3.27-3.07 (m, 1H),  
2.99-2.70 (m, 2H), 2.57-2.43 (m, 3H),  
2.32-2.12 and 2.12-1.88 (m, 2H total), 1.68-1.27 (m, 2H),  
1.12-0.93 (m, 1H), 0.93-0.78 and 0.78-0.46 (m, 6H total). [Rotamer の peak が観測された]

## 実施例 1 1 5

N - [N' - [4 - (N'' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチルスクシニル] アミノ] - L - フェニルアラニン N'' - メチルアミド

実施例 1 1 4 で得られた N - [N' - [4 - (N'' - ベンジルオキシアミノ) - 2 R - イソブチルスクシニル] アミノ] - N - ベンジルオキシカルボニル - L - フェニルアラニン N'' - メチルアミドを用い、実施例 1 1 1 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 68 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.36 (d, J = 1.4 Hz, 1H),  
9.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H),  
7.63 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.34-7.12 (m, 5H), 4.90 (t, J = 4.4 Hz, 1H),  
3.58-3.48 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 13.8, 5.9 Hz, 1H),  
2.76 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.55-2.44 (m, 3H).

2.07 (dd,  $J = 14.4, 6.6$  Hz, 1H), 1.95 (dd,  $J = 14.4, 7.7$  Hz, 1H),  
 1.48-1.32 (m, 2H), 1.08-0.93 (m, 1H),  
 0.80 (apparent t,  $J = 6.0$  Hz, 6H).

#### 実施例 116

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
 -フタルイミドメチルスクシニル]アザフェニルグリシン N''-メチルアミ  
 ド

実施例 81 で得られた N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(Rまた  
 はS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザフェニルグリシン N'-メチル  
 アミドを用い、実施例 100 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.79 (s, 1H), 10.23 (s, 1H),  
 8.94 (br s, 1H), 7.86 (s, 4H), 7.55 (br s, 1H), 7.40-7.20 (m, 4H),  
 7.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.02 (dd,  $J = 13.7, 11.0$  Hz, 1H),  
 3.80-3.60 (m, 1H), 2.74 (d,  $J = 4.2$  Hz, 3H), 2.80-2.55 (m, 2H),  
 1.80-1.65 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H),  
 0.90 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75 MHz : 171.64, 168.79, 167.49, 155.99, 142.66,  
 134.42, 131.69, 128.14, 124.17, 123.08, 122.60, 44.24, 41.77, 40.03,  
 36.21, 26.99, 25.06, 23.32, 21.58;  
 MS [SIMS (+)]  $m/z$  496 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 117

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
 -フタルイミドメチルスクシニル]アザ-(O-ベンジル)チロシン N''-  
 メチルアミド

実施例 82 で得られた N-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(Rまた  
 はS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(O-ベンジル)チロシン N'

−メチルアミドを用い、実施例100と同様の方法により、白色固体として表題化合物（収率23%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.59 (br s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.84 (s, 4H), 7.40-7.29 (m, 5H), 7.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 5.04-5.02 (m, 2H), 4.90 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.69 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 1H), 0.79 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.73 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75 MHz : 169.06, 159.84, 159.15, 138.81, 136.01, 133.29, 131.14, 130.09, 129.45, 129.23, 128.30, 124.68, 116.04, 70.79, 52.00, 46.02, 28.66, 26.75, 25.20, 23.07;

MS [SIMS (+)]  $m/z$  616 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例118

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル]アザ-(2-ピリジル)アラニン N'-メチルアミド

実施例83で得られたN-(4-ヒドロキシ-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル)アザ-(2-ピリジル)アラニン N'-メチルアミドを用い、実施例100と同様の方法により、淡かっ色固体として表題化合物（収率32%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.79 and 10.62 (s, 1H total, 17:83), 10.13 and 10.12 (br s, 1H total), 8.85 (br s, 1H), 8.45 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.90-7.71 (m, 5H), 7.37 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 7.1, 5.3$  Hz, 1H), 5.98 (br s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.98 (t,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 2.71 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H), 2.64-2.58 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.23-1.10 (m, 2H),

0.74 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 6.4 Hz, 3H). [Rotamer のpeakが観測された]

#### 実施例 119

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル] アザ- (2-ニトロフェニル) アラニン N'-メチルアミド

実施例 84 で得られた N- (4-ヒドロキシ- 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザ- (2-ニトロフェニル) アラニン N'-メチルアミドを用い、実施例 100 と同様の方法により、淡黄色固体として表題化合物 (収率 52 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.62 (br s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.84 (s, 4H), 7.76 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.96 (apparent t, J = 13.3 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H), 1.64 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 1.23-1.13 (m, 2H), 0.72 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.63 (d, J = 5.9 Hz, 3H);

MS [SIMS (+)] m/z 555 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 120

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル] アザ- (2-アミノフェニル) アラニン N'-メチルアミド

実施例 119 で得られた N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル] アザ- (2-ニトロフェニル) アラニン N'-メチルアミドを用い、実施例 111 と同様の方

法により、淡かっ色固体として表題化合物（収率 10 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 60°C : 10.50 (br s, 1H), 9.91 (s, 1H),  
8.60 (s, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.07 (br s, 1H),  
6.96 (apparent t,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H),  
6.59 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.43 (apparent t,  $J = 7.5$  Hz, 1H),  
5.12 (br s, 1H), 4.78 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 4.09 (br s, 1H),  
4.01 (dd,  $J = 13.7, 11$  Hz, 1H), 3.66 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H),  
2.71 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.49 (m, 1H),  
1.27-1.23 (m, 1H), 0.86 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H),  
0.84 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 125 MHz : 168.11, 147.81, 135.01, 132.36, 131.45,  
129.15, 123.68, 120.71, 115.87, 115.03, 49.23, 45.05, 41.97, 36.67,  
27.67, 25.86, 24.30, 22.27;

MS [SIMS (+)]  $m/z$  525 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 1 2 1

N- [4- (N' -ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS)  
-フタルイミドメチルスクシニル] アザ- (1-ナフチル) アラニン N' -  
メチルアミド

実施例 8 5 で得られた N- (4-ヒドロキシ- 2 R-イソブチル- 3 (Rまたは  
は S) -フタルイミドメチルスクシニル) アザ- (1-ナフチル) アラニン N'  
-メチルアミドを用い、実施例 1 0 0 と同様の方法により、白色固体として表題  
化合物（収率 44 %）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.95 (s, 1H), 9.92 (s, 1H),  
8.80 (s, 1H), 8.22 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.95-7.80 (m, 2H),  
7.84 (s, 4H), 7.60-7.25 (m, 4H), 5.70-5.45 (m, 1H), 4.65-4.40 (m, 1H),  
4.05-3.90 (m, 1H), 3.75-3.55 (m, 1H), 2.77 (d,  $J = 4.3$  Hz, 3H),  
2.65-2.55 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H).

1.50-1.30 (m, 1H), 1.20-1.05 (m, 1H), 0.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H),  
 0.72 (d, J = 6.4 Hz, 3H);  
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75 MHz : 171.25, 168.52, 167.26, 158.02, 134.20,  
 133.32, 132.98, 131.52, 131.49, 128.27, 127.92, 127.56, 125.97,  
 125.53, 125.00, 123.93, 122.86, 48.34, 44.12, 41.25, 39.83, 35.94,  
 26.92, 24.95, 23.36, 21.37.

#### 実施例 1 2 2

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS)  
 -フタルイミドメチルスクシニル] アザ- (2-ナフチル) アラニン N' -  
 メチルアミド

実施例 8 6 で得られた N- (4-ヒドロキシ- 2 R-イソブチル- 3 (Rまた  
 はS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザ- (2-ナフチル) アラニン N'  
 -メチルアミドを用い、実施例 1 0 0 と同様の方法により、白色固体として表題  
 化合物 (収率 42 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.58 (br s, 1H), 10.07 (br s, 1H),  
 8.82 (br s, 1H), 7.95-7.70 (m, 7H), 7.69 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H),  
 7.32 (br s, 1H), 5.20-4.90 (m, 1H), 4.55-4.20 (m, 1H),  
 4.10-3.80 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 1H), 2.74 (d, J = 4.3 Hz, 3H),  
 2.65-2.50 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 1H),  
 1.30-1.00 (m, 2H), 0.66 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 0.57 (br s, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75 MHz : 171.40, 168.54, 167.34, 158.28, 135.35,  
 134.33, 132.77, 132.33, 131.63, 127.72, 127.46, 126.84, 126.57,  
 125.94, 125.61, 122.99, 51.09, 44.35, 41.56, 39.82, 36.26, 27.05,  
 25.01, 23.48, 21.15;

MS [SIMS (+)] m/z 560 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 1 2 3

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS)

ーフタルイミドメチルスクシニル] アザー (4-ビフェニル) アラニン N' 'ーメチルアミド

実施例 87 で得られた N- (4-ヒドロキシ-2 R-イソブチル-3 (R または S) -フタルイミドメチルスクシニル) アザー (4-ビフェニル) アラニン N' -メチルアミドを用い、実施例 100 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 25 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.60 (br s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 7.83 (s, 4H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.50-7.20 (m, 5H), 5.10-4.85 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 1H), 2.72 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 1H), 1.20-1.05 (m, 1H), 0.78 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.3 Hz, 3H);  
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75 MHz : 171.34, 168.45, 167.26, 158.11, 139.84, 138.77, 137.09, 134.21, 131.52, 128.79, 128.64, 127.17, 126.39, 126.26, 122.88, 50.72, 44.25, 41.48, 39.75, 36.22, 26.91, 25.00, 23.43, 21.29.

#### 実施例 124

N- [4- (N' -ヒドロキシアミノ) -2 R-イソブチル-3 (R または S) -フタルイミドメチルスクシニル] アザホモフェニルアラニン N' 'ーメチルアミド

実施例 88 で得られた N- (4-ヒドロキシ-2 R-イソブチル-3 (R または S) -フタルイミドメチルスクシニル) アザホモフェニルアラニン N' -メチルアミドを用い、実施例 100 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 30 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.67 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.85 (s, 4H), 7.30-7.10 (m, 5H), 7.09 (br s, 1H), 4.03 (dd, J = 13.6, 10.6 Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 1H).



3.66 (apparent d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 3.35-3.20 (m, 1H),  
 2.80-2.55 (m, 4H), 2.66 (d,  $J = 3.9$  Hz, 3H), 1.90-1.70 (m, 1H),  
 1.65-1.45 (m, 1H), 1.30-1.15 (m, 1H), 0.97 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H),  
 0.92 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75 MHz : 171.64, 168.59, 167.45, 157.91, 139.20,  
 134.39, 131.67, 128.50, 128.43, 126.13, 123.05, 48.66, 44.51, 41.83,  
 40.00, 36.38, 33.65, 26.92, 25.55, 23.54, 21.54;  
 MS [SIMS (+)]  $m/z$  524 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 1 2 5

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) -  
 -フタルイミドメチルスクシニル] アザホモフェニルアラニン N' -フェニ  
 ルアミド

実施例 8 9 で得られた N- (4-ヒドロキシ- 2 R-イソブチル- 3 (Rまた  
 は S) -フタルイミドメチルスクシニル) アザホモフェニルアラニン N' -フ  
 エニルアミドを用い、実施例 1 0 0 と同様の方法により、白色固体として表題化  
 合物 (収率 35 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 10.79 (br s, 1H), 10.51 (s, 1H),  
 9.28 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.89-7.80 (m, 6H),  
 7.31-7.20 (m, 7H), 6.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H),  
 4.09 (dd,  $J = 14.11$  Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H),  
 3.28-3.22 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 2H),  
 1.93-1.89 (m, 1H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H),  
 1.02 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 125 MHz : 171.73, 168.93, 167.38, 154.71, 139.94,  
 138.88, 134.25, 131.59, 128.37, 128.34, 128.21, 126.09, 122.94,  
 121.85, 119.39, 48.49, 44.57, 41.63, 39.74, 35.75, 33.30, 25.50,  
 23.27, 21.55;

MS [SIMS (+)] m/z 586 (MH<sup>+</sup>).

実施例 1 2 6

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル] アザ- (3-フェニルプロピル) グリシン N' -メチルアミド

実施例 9 0 で得られた N- (4-ヒドロキシ- 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザ- (3-フェニルプロピル) グリシン N' -メチルアミドを用い、実施例 1 0 0 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 38 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.65 (br s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 7.85 (s, 4H), 7.30-7.00 (m, 5H), 4.00 (dd, J = 13.7, 11.2 Hz, 1H), 3.80-3.45 (m, 2H), 3.30-3.05 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.67 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.60-2.50 (m, 3H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75 MHz : 171.36, 168.48, 167.38, 157.98, 141.83, 134.22, 131.53, 128.11, 128.07, 125.49, 122.88, 46.52, 44.33, 41.64, 39.88, 36.16, 32.31, 29.19, 26.78, 25.19, 23.38, 21.27.

実施例 1 2 7

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル] アザシクロヘキシルアラニン N' -メチルアミド

実施例 9 1 で得られた N- (4-ヒドロキシ- 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザシクロヘキシルアラニン N' -メチルアミドを用い、実施例 1 0 0 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 60°C : 10.50 (br s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 4H), 6.75 (br s, 1H), 4.01 (dd,  $J = 14.0, 10.6$  Hz, 1H), 3.65 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 3.49-3.38 (m, 1H), 2.97 -2.93 (m, 1H), 2.65 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H), 2.61-2.51 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 7H), 1.27-1.09 (m, 4H), 0.91 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  
MS [SIMS (+)]  $m/z$  516 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 1 2 8

N - [4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル] アザネオペンチルグリシン N' - メチルアミド

実施例 9 2 で得られた N - (4 - ヒドロキシ - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル) アザネオペンチルグリシン N' - メチルアミドを用い、実施例 1 0 0 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 44 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.66 (br s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 7.85 (s, 4H), 7.33 (br s, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 2H), 2.67 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H), 2.65-2.50 (m, 3H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.30-1.15 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 15H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75 MHz : 170.51, 168.81, 167.30, 158.86, 134.21, 131.57, 122.89, 59.07, 44.29, 41.11, 40.31, 35.99, 32.35, 27.64, 26.89, 25.04, 23.40, 21.45.

#### 実施例 1 2 9

N - [4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル] アザグリシン N' - フェニルアミド

実施例 9 3 で得られた N - (4 - ヒドロキシ - 2 R - イソブチル - 3 (R また

はS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザグリシン N' -フェニルアミド  
を用い、実施例100と同様の方法により、白色固体として表題化合物(収率2  
1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.54 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H),  
8.88 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (s, 4H),  
7.60-7.45 (m, 2H), 7.30-7.15 (m, 2H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H),  
4.02 (dd, J = 13.5, 11.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 13.5, 3.3 Hz, 1H),  
2.80-2.70 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H),  
1.20-1.00 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75 MHz : 172.50, 167.76, 167.21, 155.34, 139.55,  
134.22, 131.47, 128.48, 122.91, 121.73, 118.41, 44.22, 42.09, 39.38,  
37.31, 24.89, 23.66, 21.42;  
MS [SIMS (+)] m/z 482 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例130

N - [4 - (N' -ヒドロキシアミノ) - 2 R -イソブチルスクシニル] アザ  
フェニルアラニン N' -メチルアミド

実施例3で得られたN - (4 -ヒドロキシ - 2 R -イソブチルスクシニル) ア  
ザフェニルアラニン N' -メチルアミドを用い、実施例100と同様の方法に  
より、白色固体として表題化合物(収率19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.57 (s, 1H), 10.15 (s, 1H),  
10.01 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.40-7.15 (m, 5H),  
6.94 (br s, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.14 (br s, 1H),  
2.61 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.50-2.35 (m, 1H),  
2.29 (dd, J = 14.5, 10.7 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 14.5, 3.6 Hz, 1H),  
1.32 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 0.72 (d, J = 6.4 Hz, 3H),  
0.68 (d, J = 6.4 Hz, 3H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75 MHz : 173.26, 168.03, 158.14, 138.02, 127.94.

126.77, 50.90, 41.46, 37.88, 35.12, 26.84, 24.83, 23.23, 21.44;

MS [SIMS (+)] m/z 351 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 1 3 1

N-ベンジル-N' - [4 - (N' ' -ヒドロキシアミノ) - 2 R -イソブチルスクシニル] - N-メチルアミノカルボニルメチルヒドラジン

実施例 9 で得られた N-ベンジル-N' - (4 -ヒドロキシ- 2 R -イソブチルスクシニル) - N-メチルアミノカルボニルメチルヒドラジンを、実施例 1 0 0 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 22 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.37 (s, 1H), 9.33 (s, 1H),

8.69 (s, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 5H),

3.94 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H),

2.58 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 2H),

1.28-1.15 (m, 1H), 1.00-0.80 (m, 2H), 0.66 (d, J = 6.6 Hz, 6H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 125 MHz : 173.46, 169.25, 166.95, 136.83, 129.02,

127.93, 127.22, 61.33, 59.90, 40.99, 38.30, 35.65, 25.15, 24.99,

23.46, 21.45;

MS [SIMS (+)] m/z 365 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 1 3 2

N - [4 - (N' -ヒドロキシアミノ) - 2 R -イソブチル- 3 (R または S) -フェニルチオメチルスクシニル] アザフェニルアラニン N' ' -メチルアミド

実施例 1 3 で得られた N - (4 -ヒドロキシ- 2 R -イソブチル- 3 (R または S) -フェニルチオメチルスクシニル) アザフェニルアラニン N' -メチルアミドを用い、実施例 1 0 0 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 44 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.75 (s, 1H), 10.06 (s, 1H),

9.02 (s, 1H), 7.35-7.10 (m, 10H), 5.00-4.70 (m, 1H), 4.40-4.10 (m, 1H),

3.25-3.10 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 2H),  
 1.70-1.50 (m, 1H), 1.30-1.05 (m, 1H), 1.00-0.85 (m, 1H),  
 0.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.64 (d, J = 6.5 Hz, 3H);  
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75 MHz : 171.50, 168.52, 157.89, 137.68, 136.15,  
 128.91, 127.99, 127.80, 127.73, 126.86, 125.54, 50.90, 45.61, 43.04,  
 39.75, 31.36, 26.89, 24.99, 23.59, 21.08;  
 MS [SIMS (+)] m/z 473 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 1 3 3

N - [ 4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル ] アザフェニルアラニル - L - アラニン メチルエステル

実施例 7 6 で得られた N - ( 4 - ヒドロキシ - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル ) アザフェニルアラニル - L - アラニン メチルエステルを用い、実施例 1 0 0 と同様の方法により、白色固体として表題化合物 (収率 61 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz : 10.55 (br s, 1H), 10.30 (s, 1H),  
 8.72 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 4H), 7.68-7.55 (m, 1H), 7.32-7.23 (m, 5H),  
 5.02-4.94 (m, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H),  
 4.01-3.95 (m, 1H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 2H),  
 1.72-1.69 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H),  
 1.13-1.10 (m, 1H), 0.79 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.72-0.71 (m, 3H);  
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75 MHz : 173.86, 171.24, 171.18, 167.25, 157.01,  
 137.57, 134.23, 131.53, 128.00, 127.92, 126.89, 122.91, 51.55, 50.92,  
 49.24, 44.42, 41.25, 39.69, 36.28, 25.00, 23.46, 21.22, 16.91;  
 MS [SIMS (+)] m/z 582 (MH<sup>+</sup>).

### 実施例 1 3 4

N - [ 4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S)

ーフタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニル-L-アラニン

実施例 1 3 3 で得られた N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソ  
ブチル- 3 (R または S) -フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラ  
ニル-L-アラニン メチルエステル (39.0 mg, 0.07 mmol) を水 (3 ml) に懸  
濁させ、濃塩酸 (3 ml) を加え、室温にて 1 4 時間攪拌した。反応混合物に水 (50 ml) を加え、酢酸エチル抽出を行ない、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮することにより、白色固体として表題化合物 (35 mg, 収率 94 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm, 300MHz : 7.76-7.67 (m, 4H), 7.23-7.13 (m, 5H),  
4.98-4.90 (m, 1H), 4.25 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H),  
3.96-3.88 (m, 1H), 3.68-3.56 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H),  
2.48-2.44 (m, 1H), 1.43 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.18-1.05 (m, 2H),  
0.72 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.63 (d, J = 4.9 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75 MHz : 174.86, 171.54, 170.33, 167.27, 156.98,  
137.74, 134.33, 131.60, 128.08, 127.98, 126.96, 123.01, 50.88, 49.17,  
44.52, 41.51, 39.73, 36.57, 25.09, 23.65, 21.21, 17.35;

MS [SIMS (+)] m/z 568 (MH<sup>+</sup>).

以下に示す実施例 1 3 5 ~ 1 4 7 の化合物は、実施例 1 0 0 の方法に従い合成を行った。

#### 実施例 1 3 5

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (R または S) -  
フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニル-L-アラニン ベン  
ジルエステル

実施例 7 5 で得られた N- (4-ヒドロキシ- 2 R-イソブチル- 3 (R または S) -  
フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニル-L-アラニン  
ベンジルエステルを用い、白色固体として表題化合物 (収率 22 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm, 300MHz : 7.86-7.79 (m, 4H), 7.39-7.30 (m, 10H),  
5.24-5.11 (m, 2H), 5.20-5.07 (m, 1H), 4.47 (q, J = 7.3 Hz, 1H),

4.46-4.37 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H),  
 2.69-2.63 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H),  
 1.57 (d, J = 7.3Hz, 3H), 1.37-1.18 (m, 2H), 0.84 (d, J = 6.1 Hz, 3H),  
 0.75 (d, J = 6.1 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 125 MHz : 173.41, 171.40, 168.44, 167.33, 157.23,  
 137.69, 136.18, 134.32, 131.62, 128.40, 128.08, 128.00, 127.89,  
 127.60, 126.97, 122.99, 65.59, 50.98, 49.59, 44.53, 41.28, 39.83,  
 36.25, 25.10, 23.53, 21.30, 16.92;

MS [SIMS (+)] m/z 658 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 1 3 6

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) -  
 -フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニル-グリシン ベンジル  
 エステル

実施例 7 7 で得られた N- (4-ヒドロキシ- 2 R-イソブチル- 3 (Rまた  
 は S) -フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニル-グリシン ベ  
 ンジルエステルを用い、白色固体として表題化合物 (収率 20 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz, 60°C : 10.30 (br s, 1H),  
 9.95 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.33-7.18 (m, 11H),  
 5.11 (s, 2H), 4.84 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 15.2 Hz, 1H),  
 3.98-3.90 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.36-1.18 (m, 2H),  
 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H);

MS [SIMS (+)] m/z 644 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 1 3 7

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) -  
 -フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニン N' '-メチルアミ  
 ド

実施例 7 1 で得られた N- [4-ヒドロキシ- 2 R-イソブチル- 3 (Rまた



はS) -フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニン N' -メチルアミドを用い、白色固体として表題化合物 (収率 17 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 60°C : 10.47 (br s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.30-7.18 (m, 5H), 4.87 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 13.9, 10.6 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.71 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.20 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 0.78 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.4 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 125 MHz : 171.38, 168.53, 167.35, 158.16, 138.00, 134.31, 131.62, 128.05, 128.00, 126.88, 122.97, 50.99, 44.34, 41.45, 36.44, 36.42, 26.96, 25.07, 23.47, 21.34;

MS [SIMS (+)] m/z 510 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 1 3 8

N - [4 - (N' -ヒドロキシアミノ) - 2 R -イソブチル - 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニン ベンジルエステル  
 実施例 7 2 で得られた N - (4 -ヒドロキシ - 2 R -イソブチル - 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン ベンジルエステルを用い、白色固体として表題化合物 (収率 60 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 60°C : 10.21 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.79 (s, 4H), 7.28-7.07 (m, 10H), 5.07 (q, J = 12.4 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.33 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 0.70 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.68 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

MS [SIMS (+)] m/z 587 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 1 3 9

N-ベンジル-N' - [4 - (N' ' -ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル] -N- (p-メトキシベンゼンスルホニル) ヒドラジン

実施例 7 4 で得られたN-ベンジル-N' - (4-ヒドロキシ-2 R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) -N- (p-メトキシベンゼンスルホニル) ヒドラジンを、白色固体として表題化合物 (収率 7 4 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz, 60°C : 10.14 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (s, 4H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.20-7.08 (m, 3H), 4.54 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.67-3.58 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 1.38-1.34 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 1H), 0.86-0.82 (m, 1H), 0.68-0.66 (m, 6H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 125 MHz, 60°C : 172.01, 167.16, 163.46, 135.57, 134.42, 131.89, 130.81, 128.81, 128.16, 127.51, 123.10, 114.56, 55.97, 53.92, 44.47, 42.72, 39.98, 37.91, 24.82, 24.05, 21.36;

MS [SIMS (+)] m/z 623 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 1 4 0

N - [4 - (N' -ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニン N' ' -フェニルアミド

実施例 7 3 で得られたN - (4-ヒドロキシ-2 R-イソブチル-3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン N' -フェニルアミドを用い、白色固体として表題化合物 (収率65 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz : 10.70 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 6H), 7.34-7.26 (m, 7H),

7.01-6.80 (m, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.20-4.03 (m, 2H),  
3.79-3.73 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.56-2.54 (m, 1H),  
1.80-1.75 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H), 1.24-1.20 (m, 1H),  
0.82 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 5.1 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 125 MHz : 171.60, 167.47, 155.15, 140.02, 137.51,  
134.35, 131.68, 128.34, 128.17, 127.11, 123.03, 122.05, 119.55, 51.08,  
44.51, 41.38, 39.83, 35.80, 25.13, 23.36, 21.53;

MS [SIMS (+)] m/z 572 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 1 4 1

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS)  
-フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニン N' - (p-フル  
オロフェニル) アミド

実施例 8 0 で得られた N- (p-ヒドロキシ- 2 R-イソブチル- 3 (Rまた  
は S) -フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン N' - (p-  
フルオロフェニル) アミドを用い、白色固体として表題化合物 (収率 65 %) を得  
た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.74 (br s, 1H), 10.39 (s, 1H),  
9.43 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.95-7.75 (m, 6H), 7.40-7.20 (m, 5H),  
7.10 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.10 (br d, J = 14.2 Hz, 1H),  
4.25-4.00 (m, 2H), 3.76 (br d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.70-2.50 (m, 2H),  
1.90-1.70 (m, 1H), 1.45-1.15 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H),  
0.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75 MHz : 171.46, 169.03, 167.38,  
157.43 (d, J = 238.3 Hz), 155.14, 137.35, 136.32, 134.25, 131.57,  
128.08, 127.03, 122.94, 121.06 (d, J = 6.9 Hz),  
114.67 (d, J = 21.7 Hz), 51.02, 44.38, 41.24, 39.73, 35.69, 25.05,  
23.25, 21.44;

MS [SIMS (+)] m/z 590 (MH<sup>+</sup>).

実施例 1 4 2

N' -ベンジル-N- [4 - (N' ' -ヒドロキシアミノ) - 2 R -イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル] -N' -ピバロイルヒドラジン

実施例 9 4 で得られたN' -ベンジル-N- (4 -ヒドロキシ- 2 R -イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) -N' -ピバロイルヒドラジンを、白色固体として表題化合物 (収率46 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz, 80°C : 10.29 (br s, 2H),  
8.36 (br s, 1H), 7.82 (br s, 4H), 7.23-7.15 (m, 5H),  
4.96 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15 Hz, 1H),  
3.83 (dd, J = 13, 10 Hz, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.85-2.65 (m, 2H),  
1.59-1.48 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 1H), 1.21 (s, 9H);  
<sup>13</sup>C-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>), 125 MHz : 180.71, 174.99, 170.26, 169.05, 137.77,  
135.45, 133.22, 129.63, 128.67, 128.52, 124.26, 53.67, 46.64, 43.86,  
41.10, 40.19, 39.09, 28.39, 26.75, 24.05, 21.68;

MS [SIMS (+)] m/z 537 (MH<sup>+</sup>).

実施例 1 4 3

N' -ベンゾイル-N' -ベンジル-N- [4 - (N' ' -ヒドロキシアミノ) - 2 R -イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル] ヒドラジン

実施例 9 5 で得られたN' -ベンゾイル-N' -ベンジル-N- (4 -ヒドロキシ- 2 R -イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジンを、白色固体として表題化合物 (収率51 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz : 10.88 and 10.81 (s, 1H total),  
10.37 and 10.30 (s, 1H total), 8.63 and 8.59 (s, 1H total),  
7.84 (br s, 4H), 7.52-6.95 (m, 10H),

5.48 and 5.42 (d, J = 15 Hz, 1H total),  
 4.19 and 4.10 (d, J = 15 Hz, 1H total),  
 3.79-3.72 and 3.67-3.60 (m, 1H total), 3.07-3.00 (m, 1H),  
 2.45-2.27 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 1H), 1.18-1.10 (m, 1H),  
 0.80-0.60 (m, 1H), 0.72 and 0.54 (d, J = 5.5 Hz, 3H total),  
 0.38 (d, J = 6.0 Hz, 3H). [Rotamerのpeakが観測された]  
 MS [SIMS (+)] m/z 557 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 1 4 4

N - [4 - (N' ' ' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニン N' - [4 - (4 - メチルピペラジノ) フェニル] アミド 2 塩酸塩

実施例 9 6 で得られた N - (4 - ヒドロキシ - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン N' - [4 - (4 - メチルピペラジノ) フェニル] アミドを用い、黄色固体 (収率 61 %) を得た後、更に 4 N 塩酸 ジオキサソで処理することにより淡紫色固体として表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz : 10.70 (s, 1H), 10.34 (s, 1H),  
 10.17 (s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 7.88-7.84 (m, 4H), 7.72-7.70 (m, 2H),  
 7.34-7.26 (m, 5H), 6.93 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.10-5.06 (m, 1H),  
 4.18-4.05 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.75-3.73 (m, 2H),  
 3.51-3.48 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 3H),  
 2.63-2.52 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H),  
 1.22-1.16 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 5.6 Hz, 3H);  
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 125 MHz : 167.45, 144.78, 137.61, 134.35, 131.67,  
 128.14, 127.07, 123.02, 120.75, 116.47, 52.33, 46.46, 46.31, 44.50,  
 42.02, 41.38, 39.84, 36.43, 25.12, 23.34, 21.54;  
 MS [SIMS (+)] m/z 670 (MH<sup>+</sup>).

## 実施例 1 4 5

N - [4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニン N' - (3 - ピリジルメチル) アミド 塩酸塩

実施例 9 7 で得られた N - (4 - ヒドロキシ - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニン N' - (3 - ピリジルメチル) アミドを用い、白色固体 (収率 46 %) を得た後、更に 4 N 塩酸ジオキサンで処理することにより白色固体として表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz : 10.77 (br s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.82 (dd, J = 17, 5.4 Hz, 1H), 8.65-8.61 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.83 (br s, 4H), 7.33-7.24 (m, 5H), 5.04-4.96 (m, 1H), 4.67 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 1H), 2.65-2.62 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 1H), 1.31-1.29 (m, 1H), 1.20-1.16 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.4 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 125 MHz : 170.76, 168.73, 167.39, 157.79, 144.01, 140.84, 140.67, 140.27, 137.55, 134.39, 131.54, 128.15, 128.05, 127.07, 126.56, 123.03, 51.31, 44.39, 41.40, 40.62, 39.84, 35.89, 25.11, 23.35, 21.46;

MS [SIMS (+)] m/z 587 (MH<sup>+</sup>).

## 実施例 1 4 6

N' - ベンジル - N - [4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル] - N' - モルホリノアセチルヒドラジン 塩酸塩

実施例 9 8 で得られた N' - ベンジル - N - (4 - ヒドロキシ - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル) - N' - モルホリノ

アセチルヒドラジンをうい、白色固体 (収率 55 %) を得た後、更に 4 N 塩酸 ジオキサンで処理することにより白色固体として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz, 87°C : 10.63 (s, 1H),  
7.85-7.76 (m, 4H), 7.31-7.13 (m, 5H), 4.87-4.80 (m, 1H),  
4.65-4.57 (m, 1H), 4.23-4.00 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 4H),  
3.54-3.51 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 4H), 2.83-2.75 (m, 1H),  
2.63-2.59 (m, 1H), 1.59-1.54 (m, 1H), 1.39-1.35 (m, 1H),  
1.28-1.23 (m, 1H), 0.84-0.79 (m, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 125 MHz : 172.73, 172.28, 167.44, 167.17, 135.17,  
134.44, 131.58, 128.36, 128.30, 127.69, 123.06, 62.94, 55.61, 52.11,  
51.14, 44.13, 41.97, 39.84, 37.17, 24.91, 23.60, 21.23;

MS [SIMS (+)] m/z 547 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 1 4 7

N' -ベンジル-N' - (4 -ベンジルピペラジノ) アセチル-N - [4 - (N' ' -ヒドロキシアミノ) - 2 R -イソブチル- 3 (R または S) -フタルイミドメチルスクシニル] ヒドラジン 2 塩酸塩

実施例 9 9 で得られた N' -ベンジル-N' - (4 -ベンジルピペラジノ) アセチル-N - (4 -ヒドロキシ- 2 R -イソブチル- 3 (R または S) -フタルイミドメチルスクシニル) ヒドラジンをうい、白色固体 (収率 40 %) を得た後、更に 4 N 塩酸 ジオキサンで処理することにより白色固体として表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 80°C : 7.89-7.78 (m, 4H),  
7.55-7.53 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 5H),  
4.78-4.60 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.94-3.20 (m, 12H),  
2.75-2.69 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H),  
1.36-1.30 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 1H), 0.81-0.77 (m, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (MeOH- $d_4$ ), 125 MHz : 174.90, 171.27, 169.48, 168.11, 135.51;

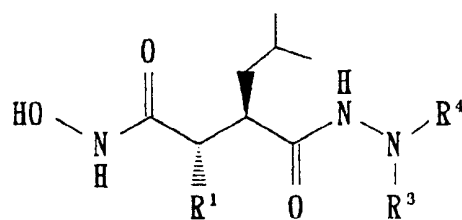
133.24, 132.67, 131.43, 130.42, 129.94, 129.82, 129.30, 124.22, 61.74,  
54.25, 52.12, 50.11, 46.85, 45.87, 43.62, 41.34, 37.11, 26.46, 23.32,  
22.17;

MS [SIMS (+)]  $m/z$  669 ( $MH^+$ ).

実施例 1 ~ 1 4 7 と同様にして、以下の表に示す実施例 1 4 8 ~ 2 0 1 の化合物を合成した。



表 1


 $R^1 = -CH_2NPh$ 

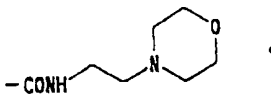
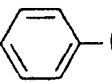
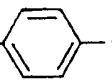
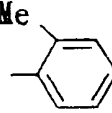
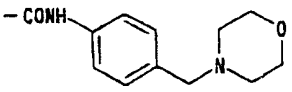
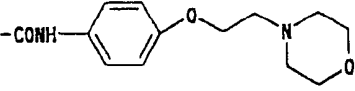
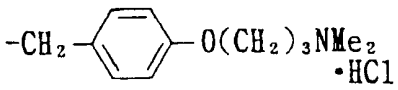
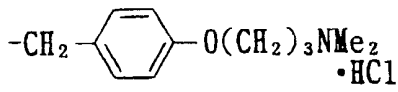
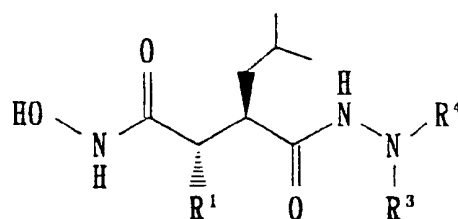
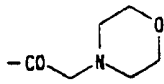

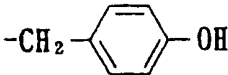
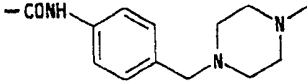
実施例 No.	$R^3$	$R^4$
148	$-CH_2Ph$	 $\cdot HCl$
149	$-CH_2Ph$	$-COCH_2N(cyclo-Hex)_2 \cdot HCl$
150	$-CH_2Ph$	$-CONH$  $OCH_2CO_2Et$
151	$-CH_2Ph$	$-CONH$  $OCH_2CO_2H$
152	$-CH_2Ph$	$-CO$ 
153	$-CH_2Ph$	$-CONH$  $\cdot HCl$
154	$-CH_2Ph$	$-CONH$  $\cdot HCl$
155	$-CH_2$  $\cdot HCl$	$-CONHPh$
156	$-CH_2$  $\cdot HCl$	$-COBu^t$
157	$-CH_2CH_2Ph$	$-COMe$

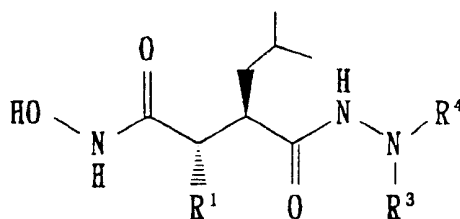
表 2

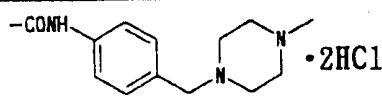
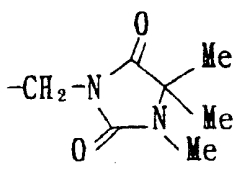

 $R^1 = -CH_2NPh$ 

実施例 No.	$R^3$	$R^4$
158	$-CH_2CH_2Ph$	 $\cdot HCl$
159	$-CH_2CH_2Ph$	$-CONHBu^t$
160	$-CH_2CH_2Ph$	$-CONHCH_2Ph$
161	$-CH_2CH_2Ph$	$-CONH$ 
162	$-CH_2CH_2Ph$	$-CONH_2$
163 <sup>1)</sup>	$-CH_2Ph$	$-CONHMe$
164	$-CH_2$ 	$-CONHMe$
165	$-CH_2Ph$	 $\cdot 2HCl$
166	$-CH_2Ph$	$-CONH(CH_2)_2NMe_2 \cdot HCl$

<sup>1)</sup> 実施例137 の2,3-ジアステレオマー

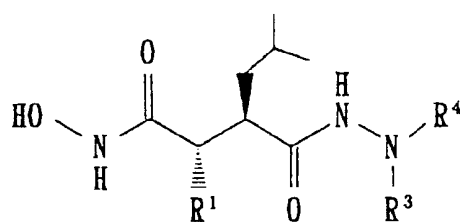
表 3



実施例 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
167	OH	-CH <sub>2</sub> Ph	-CONHMe
168	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	-CONHMe
169	Me	-CH <sub>2</sub> Ph	-CONHPh
170	Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-CONHMe
171 <sup>1)</sup>	Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-CONHMe
172	Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-CONHPh
173	Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	 · 2HCl
174	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CONHMe
175	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-CONHMe
176		-CH <sub>2</sub> Ph	-CONHMe

<sup>1)</sup> 実施例170 の2,3-ジアステレオマー

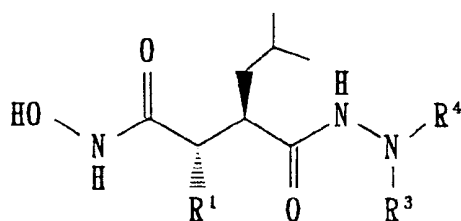
表 4



実施例 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
177 <sup>1)</sup>		-CH <sub>2</sub> Ph	-CONHMe
178		-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-CONHMe
179		-CH <sub>2</sub> Ph	-CONHPh
180		-CH <sub>2</sub> Ph	-COBu <sup>t</sup>
181		-CH <sub>2</sub> Ph	-COCH <sub>2</sub> Ph
182		-CH <sub>2</sub> Ph	-CONHPr <sup>i</sup>
183		-CH <sub>2</sub> Ph	

<sup>1)</sup> 実施例176 の2,3-ジアステレオマー

表 5



実施例 No.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
184		-CH <sub>2</sub> Ph	
185		-CH <sub>2</sub> Ph	-CONHC(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
186		-CH <sub>2</sub> Ph(4-OH)	-COBu <sup>t</sup>
187	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-CONHMe
188	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-CONHMe
189	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-COBu <sup>t</sup>
190	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-CONHPh
191	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	
192	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-CONHCH <sub>2</sub> (3-PyT)•HCl



表中の各記号の意味は次の通りである。

CH<sub>2</sub>NPh<sub>t</sub> : フタルイミドメチル, Ph : フェニル, cyclo-Hex : シクロヘキシル,  
Et : エチル, Me : メチル, Bu<sup>t</sup> : tert-ブチル, Pr<sup>i</sup> : イソプロピル, CH<sub>2</sub>Ph(4-  
OH) : 4-ヒドロキシベンジル, 3-Pyr : 3-ピリジル

#### 実施例 148

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)  
フタルイミドメチルスクシニル]アザフェニルアラニン N''-2-モルホリノ  
エチルアミド 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz : 10.90 (brs, 1H), 10.25 (s, 1H),  
9.95 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 7.87-7.83 (m, 4H), 7.64-7.60 (m, 1H),  
7.33-7.24 (m, 5H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H),  
4.07-3.97 (m, 3H), 3.76-3.65 (m, 5H), 3.55-3.47 (m, 4H),  
3.24-3.18 (m, 2H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H),  
1.72-1.68 (m, 1H), 1.29-1.25 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 1H),  
0.80 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 125MHz : 172.10, 169.50, 168.24, 158.29, 138.19,  
135.14, 132.26, 128.81, 127.76, 123.76, 63.98, 56.32, 52.13, 51.91,  
44.99, 42.17, 40.52, 36.53, 35.47, 25.77, 24.01, 22.20;

MS [ESI (+)] m/z 609 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 149

N'-ベンジル-N'-ジシクロヘキシルアミノアセチル-N-[4-(N''  
-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)フタルイミドメチ  
ルスクシニル]ヒドラジン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm, 500MHz : 7.90-7.84 (m, 4H), 7.40-7.32 (m, 5H),  
5.16 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.49 (d, J = 14.0 Hz, 1H),  
4.31-4.25 (m, 2H), 3.88 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.67-3.60 (m, 2H),  
2.76-2.74 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.15-1.96 (m, 8H),

1.76-1.45 (m, 15H), 0.94-0.87 (m, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (MeOH- $d_4$ ), 125MHz : 174.68, 171.24, 170.05, 169.28, 136.11, 135.48, 133.31, 129.87, 129.82, 129.32, 124.21, 64.44, 53.11, 51.96, 46.07, 43.76, 41.54, 37.45, 29.24, 26.50, 26.10, 23.53, 22.09.

MS [ESI (+)] m/z 674 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 150

エチル 4-N' - [N - (4 - (N'' - ヒドロキシアミノ) - 2R - イソブチル - 3 (R または S) フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニル] アミノフェノキシアセテート

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 10.69 (br s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 4H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 5H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.13-5.09 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

#### 実施例 151

4-N' - [N - (4 - (N'' - ヒドロキシアミノ) - 2R - イソブチル - 3 (R または S) フタルイミドメチルスクシニル) アザフェニルアラニル] アミノフェノキシ酢酸

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 12.90 (br s, 1H), 10.70 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 4H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 5H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.16-4.10 (m, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.55-2.53 (m, 1H), 1.80-1.77 (m, 1H), 1.35-1.32 (m, 1H), 1.25-1.23 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H).



0.76 (d,  $J = 5.9$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 125MHz : 171.45, 170.31, 169.01, 167.37, 155.19, 152.91, 137.51, 134.24, 133.51, 131.58, 128.06, 128.05, 126.97, 122.94, 121.00, 114.10, 64.68, 50.94, 44.40, 41.26, 39.74, 35.74, 25.04, 23.27, 21.42;

MS [ESI (+)]  $m/z$  646 (MH+).

### 実施例 1 5 2

N' -ベンジル-N- [4 - (N'' -ヒドロキシアミノ) - 2 R -イソブチル - 3 (RまたはS) フタルイミドメチルスクシニル] -N' - (2 -メチルベンゾイル) ヒドラジン

$^1\text{H-NMR}$  (MeOH- $d_4$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 7.93-7.81 (m, 4H), 7.50-6.84 (m, 9H), 5.69-5.59 (m, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.28 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 3.87-3.70 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 3H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.60-2.54, 2.48-2.42 (m, each 1H), 1.33-1.25 (m, 1H), 0.99-0.82 (m, 1H), 0.87-0.72, 0.54-0.40 (m, each 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (MeOH- $d_4$ ), 125MHz : 175.54, 174.24, 169.98, 168.81, 137.25, 136.40, 135.51, 133.09, 131.79, 130.57, 129.89, 129.78, 129.09, 128.05, 127.63, 126.56, 124.24, 52.18, 46.56, 45.80, 43.66, 41.24, 40.80, 37.76, 26.74, 25.45, 24.42, 21.39, 19.31;

MS [ESI (+)]  $m/z$  571 (MH+).

### 実施例 1 5 3

N - [4 - (N' -ヒドロキシアミノ) - 2 R -イソブチル - 3 (RまたはS) フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニン N'' - 4 - (モルホリノメチル) フェニルアミド 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 10.76 (s, 1H), 10.69 (br s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.93 (br s, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.87-7.84 (m, 4H), 7.49 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.34-7.25 (m, 5H).

5.08 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 3.8 Hz, 2H),  
4.18 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 2H),  
3.88-3.71 (m, 3H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 2H),  
2.63-2.60 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 1H),  
1.37-1.33 (m, 1H), 1.27-1.23 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H),  
0.78 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 125MHz : 171.59, 169.14, 167.47, 155.10, 141.33,  
137.34, 134.38, 131.67, 128.17, 127.15, 123.00, 122.29, 119.48, 63.11,  
58.90, 51.23, 50.49, 44.53, 41.39, 39.83, 35.69, 25.13, 23.28, 21.59;  
**MS** [SIMS (+)] m/z 671 (MH+).

#### 実施例 1 5 4

N - [ 4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S)  
フタルイミドメチルスクシニル ] アザフェニルアラニン N' - 4 - (2 - モル  
ホリノエトキシ) フェニルアミド 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz : 10.72 (br s, 1H), 10.37 (br s, 2H),  
9.27 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 4H), 7.79-7.77 (m, 2H),  
7.34-7.26 (m, 5H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.10-5.07 (m, 1H),  
4.38-4.36 (m, 2H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H),  
3.79-3.74 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 4H), 3.07-3.03 (m, 2H),  
2.63-2.61 (m, 1H), 2.56-2.54 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 5H),  
1.42-1.31 (m, 1H), 1.25-1.21 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H),  
0.76 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 125MHz : 171.54, 169.06, 167.42, 155.25, 152.74,  
137.57, 134.32, 133.97, 131.65, 128.10, 127.03, 122.98, 121.09, 114.55,  
62.52, 54.82, 52.64, 51.05, 44.48, 41.38, 39.84, 35.77, 25.10, 23.31,  
22.35, 21.52;

**MS** [ESI (-)] m/z 699 (MH-).

## 実施例 1 5 5

N - [ 4 - ( N' - ヒドロキシアミノ ) - 2 R - イソブチル - 3 ( R または S )  
 フタルイミドメチルスクシニル ] - アザ [ 4 - ( 3 - ジメチルアミノプロポキシ ) ]  
 フェニルアラニン N'' - フェニルアミド 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz, 87°C: 10.46 (br s, 2H), 10.02 (s, 1H),  
 8.91 (br s, 1H), 7.82-7.80 (m, 4H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 2H),  
 7.25-7.21 (m, 4H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.87 (d, J = 7.9 Hz, 2H),  
 4.85 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 3H),  
 3.74-3.72 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.72-2.70 (m, 1H),  
 2.60-2.59 (m, 1H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 1H),  
 1.45-1.40 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 1H), 0.84 (d, J = 3.2 Hz, 3H),  
 0.83 (d, J = 3.2 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 125MHz : 171.50, 169.06, 167.38, 157.43, 155.03,  
 140.01, 134.29, 131.60, 129.53, 128.25, 122.95, 121.93, 119.46, 114.08,  
 64.78, 54.00, 50.47, 44.44, 42.03, 41.36, 39.83, 35.68, 25.04, 23.83,  
 23.31, 21.57;

MS [ESI (+)] m/z 673 (MH<sup>+</sup>).

## 実施例 1 5 6

N' - [ 4 - ( 3 - ジメチルアミノプロポキシ ) ベンジル ] - N - [ 4 - ( N'' - ヒドロキシアミノ ) - 2 R - イソブチル - 3 ( R または S ) フタルイミドメチルスクシニル ] - N' - ピバロイルヒドラジン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz, 87°C: 10.19 (br s, 1H), 10.14 (s, 1H),  
 8.30 (br s, 1H), 7.82-7.81 (m, 4H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H),  
 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 15.0 Hz, 1H),  
 4.44 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 1H),  
 3.39-3.33 (m, 1H), 3.13 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.76-2.74 (m, 1H),  
 2.74 (s, 6H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H).

1.27-1.22 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 0.82 (d, J = 6.4 Hz, 6H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 125MHz, 87°C: 172.20, 166.60, 156.90, 153.84, 133.63, 131.26, 128.42, 122.33, 114.02, 64.48, 53.98, 51.59, 41.92, 39.83, 37.24, 34.90, 27.27, 24.61, 23.49, 22.72, 21.12;

MS [ESI (+)] m/z 638 (MH+).

#### 実施例 157

N' - アセチル - N - [4 - (N'' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) フタルイミドメチルスクシニル] - N' - フェネチルヒドラジン

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz, 87°C: 7.81 (m, 4H), 7.23-7.13 (m, 5H), 4.03 (dd, J = 13.0, 10.0 Hz, 1H), 3.69-3.64 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 3H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 125MHz, 87°C: 171.60, 166.64, 138.52, 133.62, 131.31, 127.89, 127.67, 125.47, 47.96, 44.16, 42.11, 39.83, 37.37, 32.62, 24.92, 23.04, 20.79, 19.87;

MS [ESI (+)] m/z 509 (MH+).

#### 実施例 158

N - [4 - (N'' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) フタルイミドメチルスクシニル] - N' - モルホリノアセチル - N' - フェネチルヒドラジン 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz, 87°C: 10.83 (br s, 1H), 7.81 (m, 4H), 7.27-7.16 (m, 5H), 4.15-3.96 (m, 3H), 3.85-3.74 (m, 5H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 5H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H), 1.38-1.33 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

MS [ESI (+)] m/z 594 (MH+).

実施例 159

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル]アザホモフェニルアラニン N''-tert-ブチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.53 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.9-7.8 (m, 4H), 7.3-7.1 (m, 5H), 4.01 (dd, J = 13.4, 10.3 Hz, 1H), 4.0-3.65 (m, 1H), 3.65-3.45 (m, 1H), 3.4-3.2 (m, 1H), 2.85-2.55 (m, 4H), 1.85-1.65 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.25-1.1 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 125 MHz : 171.61, 167.85, 167.24, 156.11, 139.22, 134.33, 131.56, 128.42, 128.29, 125.99, 123.00, 49.92, 48.01, 44.60, 41.89, 39.99, 36.81, 33.64, 28.98, 25.48, 23.68, 21.28;

MS [ESI (+)] m/z 566 (MH+).

実施例 160

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-フタルイミドメチルスクシニル]アザホモフェニルアラニン N''-ベンジルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.63 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.84 (s, 4H), 7.35-7.1 (m, 10H), 4.4-4.2 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 13.7, 10.3 Hz, 1H), 4.0-3.75 (m, 1H), 3.7-3.5 (m, 1H), 3.5-3.25 (m, 1H), 2.8-2.6 (m, 4H), 1.9-1.7 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 1H), 1.35-1.15 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75MHz : 171.79, 168.42, 167.34, 157.21, 140.40, 139.12, 134.34, 131.62, 128.47, 128.36, 127.99, 127.14, 126.33, 126.09, 123.00, 48.48, 44.62, 43.34, 39.97, 36.44, 33.61, 25.49, 23.56, 21.44;

MS [ESI (+)] m/z 600 (MH+).

実施例 1 6 1

N - [ 4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル ] アザホモフェニルアラニン N' - シクロヘキシルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.57 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.9-7.8 (m, 4H), 7.3-7.1 (m, 5H), 4.03 (dd, J = 13.6, 10.4 Hz, 1H), 4.0-3.75 (m, 1H), 3.7-3.55 (m, 1H), 3.4-3.1 (m, 2H), 2.8-2.55 (m, 4H), 1.9-1.6 (m, 5H), 1.6-1.45 (m, 2H), 1.45-1.1 (m, 6H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75MHz : 171.46, 168.46, 167.35, 156.49, 139.23, 134.35, 131.63, 128.46, 128.36, 126.06, 123.02, 49.10, 48.35, 44.75, 41.80, 40.15, 36.54, 33.66, 32.77, 32.66, 25.52, 25.19, 24.98, 23.63, 21.41;

MS [ESI (+)] m/z 592 (MH+).

実施例 1 6 2

N - [ 4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - フタルイミドメチルスクシニル ] アザホモフェニルアラニンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.60 (br s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.9-7.8 (m, 4H), 7.3-7.1 (m, 5H), 6.33 (br s, 2H), 4.02 (dd, J = 13.7, 10.1 Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 1H), 3.75-3.6 (m, 1H), 3.4-3.15 (m, 1H), 2.8-2.55 (m, 4H), 1.85-1.7 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 1H), 1.3-1.15 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 125MHz : 171.76, 168.14, 167.37, 158.25, 139.15, 134.32, 131.65, 128.45, 128.35, 126.06, 122.99, 48.28, 44.60, 41.74, 39.84, 36.59, 33.60, 25.41, 23.57, 21.48;

MS [ESI (+)] m/z 510 (MH+).

## 実施例 1 6 3

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニン N''-メチルアミド (実施例 1 3 7 の 2, 3-ジアステレオマー)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.68 (br s, 1H), 10.13 (br s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 7.91-7.81 (m, 4H), 7.30-7.21 (m, 5H), 6.44 (apparent d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.93 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.11 (br d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.41 (m, 2H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.14-1.11 (m, 1H), 0.75 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.67 (d, J = 6.3 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75MHz : 172.90, 169.21, 168.13, 158.82, 138.82, 135.12, 132.51, 128.78, 128.66, 127.59, 123.85, 51.57, 45.95, 42.26, 38.81, 37.22, 27.60, 26.03, 24.82, 21.72;

MS [SIMS (+)] m/z 510 (MH<sup>+</sup>).

## 実施例 1 6 4

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) -フタルイミドメチルスクシニル] アザチロシン N''-メチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.57 (br s, 1H), 9.96 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 7.86-7.82 (m, 4H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.83 (br s, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.68 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.61-2.58 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.81 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75MHz : 171.34, 168.55, 167.32, 156.39, 134.25, 131.61, 129.40, 127.96, 122.93, 114.76, 50.31, 44.31, 41.43, 39.79, 36.21, 26.90, 25.05, 23.48, 21.39.

## 実施例 1 6 5

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニン N''- 4- (4-メチルピペラジン- 1-イルメチル) フェニルアミド 2 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz : 11.94 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 7.95 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.88-7.83 (m, 4H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 5.09 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.43 (m, 8H), 2.79 (s, 3H), 2.64-2.55 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 2H), 0.82 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.76 (d, J = 6.1 Hz, 3H);  
MS [ESI (+)] m/z 684 (MH<sup>+</sup>).

## 実施例 1 6 6

N- [4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチル- 3 (RまたはS) フタルイミドメチルスクシニル] アザフェニルアラニン N''- (2-ジメチルアミノ) エチルアミド 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz, 87°C: 7.81 (s, 4H), 7.32-7.20 (m, 5H), 4.88 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 15.0, 11.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 15.0, 3.1 Hz, 1H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.71-1.66 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 2H), 0.80 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.5 Hz, 3H);  
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75MHz : 171.35, 168.98, 167.49, 157.57, 137.49, 134.38, 131.56, 128.06, 128.03, 127.00, 123.01, 56.29, 51.13, 44.25, 42.70, 42.51, 41.40, 40.00, 35.77, 35.43, 25.03, 23.23, 21.47;  
MS [ESI (+)] m/z 567 (MH<sup>+</sup>).

## 実施例 1 6 7

N- [3 S-ヒドロキシ- 4- (N'-ヒドロキシアミノ) - 2 R-イソブチ



ルスクシニル] アザフェニルアラニン N''-メチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm, 300MHz : 7.4-4.2 (m, 5H), 5.1-4.9 (m, 1H),  
4.45-4.25 (m, 1H), 3.91 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H),  
2.65-2.55 (m, 1H), 1.65-1.5 (m, 1H), 1.3-1.1 (m, 1H), 1.05-0.9 (m, 1H),  
0.82 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.5 Hz, 3H);  
<sup>13</sup>C-NMR (MeOH-d<sub>4</sub>), 75MHz : 175.17, 170.88, 160.39, 138.16, 129.85,  
129.49, 128.63, 73.65, 52.36, 47.57, 37.35, 27.31, 26.95, 24.02, 21.67;  
MS [SIMS (+)] m/z 367 (MH+).

実施例 168

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
-メチルスクシニル] アザフェニルアラニン N''-メチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.61 (s, 1H), 9.99 (s, 1H),  
8.85 (s, 1H), 7.35-7.15 (m, 5H), 6.47 (br s, 1H), 5.0-4.5 (m, 1H),  
4.5-4.0 (m, 1H), 2.64 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.45-2.25 (m, 1H),  
2.25-2.1 (m, 1H), 1.6-2.45 (m, 1H), 1.3-1.05 (m, 1H), 1.05-0.8 (m, 1H),  
0.95 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.5 Hz, 3H),  
0.67 (d, J = 6.5 Hz, 3H);  
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75MHz : 172.24, 171.43, 158.08, 137.98, 128.15,  
127.89, 126.97, 50.85, 43.03, 40.16, 40.05, 27.03, 25.26, 23.86, 21.21,  
14.73;  
MS [SIMS (+)] m/z 365 (MH+).

実施例 169

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
-メチルスクシニル] アザフェニルアラニン N''-フェニルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.75 (s, 1H), 10.20 (s, 1H),  
9.12 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.8-7.65 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 7H),  
6.97 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.25-4.9 (m, 1H), 4.3-3.95 (m, 1H).

2.55-2.4 (m, 1H), 2.35-2.2 (m, 1H), 1.7-1.55 (m, 1H), 1.35-1.15 (m, 1H),  
1.03 (br d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.0-0.85 (m, 1H), 0.78 (d, J = 6.5 Hz, 3H),  
0.73 (br d, J = 6.5 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75MHz : 171.90, 155.15, 139.90, 137.54, 128.55,  
128.25, 128.12, 127.18, 122.15, 118.97, 51.00, 42.31, 40.13, 39.91,  
25.34, 23.74, 21.38, 13.42;

MS [SIMS (+)] m/z 427 (MH+).

#### 実施例 170

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
-メチルスクシニル]アザホモフェニルアラニン N''-メチルアミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.65 (s, 1H), 10.10 (s, 1H),  
8.90 (s, 1H), 7.35-7.05 (m, 5H), 6.42 (br s, 1H), 3.85-3.6 (m, 1H),  
3.4-3.2 (m, 1H), 2.8-2.6 (m, 2H), 2.6-2.45 (m, 1H),  
2.59 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.3-2.2 (m, 1H), 2.3-2.15 (m, 1H),  
1.7-1.5 (m, 1H), 1.5-1.35 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H),  
1.05-0.95 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75MHz : 172.40, 171.41, 157.68, 139.09, 128.43,  
128.39, 126.10, 48.63, 43.25, 40.20, 40.12, 33.55, 26.89, 25.56, 23.82,  
21.38, 14.76;

MS [ESI (-)] m/z 377 (M-H-).

#### 実施例 171

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
-メチルスクシニル]アザホモフェニルアラニン N''-メチルアミド (実施例  
170の2, 3-ジアステレオマー)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.72 (s, 1H), 10.23 (s, 1H),  
8.86 (s, 1H), 7.35-7.05 (m, 5H), 6.24 (br d, J = 4.4 Hz, 1H),  
3.95-3.7 (m, 1H), 3.25-3.0 (m, 1H), 2.75-2.6 (m, 2H),

2.58 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H), 2.5-2.35 (m, 1H), 2.3-2.15 (m, 1H),  
 1.6-1.4 (m, 2H), 1.35-1.2 (m, 1H), 1.11 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H),  
 0.99 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75MHz : 173.24, 172.23, 157.63, 139.19, 128.42,  
 128.40, 126.07, 48.50, 44.55, 40.09, 39.26, 33.60, 26.74, 25.77, 24.05,  
 21.23, 17.00;

MS [ESI (-)]  $m/z$  377 (M-H-).

#### 実施例 172

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
 -メチルスクシニル]アザホモフェニルアラニン N''-フェニルアミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.81 (br s, 1H), 10.32 (s, 1H),  
 9.00 (s, 1H), 7.75-7.5 (m, 2H), 7.35-7.1 (m, 7H),  
 6.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.1-3.8 (m, 1H), 3.4-3.15 (m, 1H),  
 2.9-2.65 (m, 2H), 2.65-2.5 (m, 1H), 2.35-2.2 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 1H),  
 1.6-1.4 (m, 1H), 1.1-0.95 (m, 1H), 1.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H),  
 0.97 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75MHz : 172.18, 171.88, 154.79, 139.95, 138.99,  
 128.47, 126.20, 121.96, 118.87, 48.51, 42.60, 40.33, 40.00, 33.36,  
 25.68, 23.69, 21.48, 13.51;

MS [ESI (-)]  $m/z$  439 (M-H-).

#### 実施例 173

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
 メチルスクシニル]アザホモフェニルアラニン N''-4-(4-メチルピペラ  
 ジン-1-イルメチル)フェニルアミド 2塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz, 87°C: 10.65 (br s, 1H), 10.19 (s, 1H),  
 8.97 (br s, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H),  
 7.30-7.15 (m, 5H), 4.11 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.27 (m, 8H),

2.75 (s, 3H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H),  
 1.09 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (m, 3H);  
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 125MHz : 155.41, 139.60, 132.00, 129.10, 126.84,  
 126.08, 119.30, 66.99, 40.41, 40.13, 33.94, 26.33, 24.28, 22.16;  
 MS [ESI (+)] m/z 553 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 174

N-[3(RまたはS)-アリル-4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-  
 イソブチルスクシニル]アザフェニルアラニン N''-メチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.61 (s, 1H), 10.00 (s, 1H),  
 8.87 (br s, 1H), 7.35-7.15 (m, 5H), 6.55 (br s, 1H), 5.65-5.45 (m, 1H),  
 5.0-4.8 (m, 2H), 4.9-4.6 (m, 1H), 4.4-4.1 (m, 1H),  
 2.64 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.45-2.3 (m, 1H), 2.25-1.95 (m, 3H),  
 1.6-1.45 (m, 1H), 1.3-1.1 (m, 1H), 1.0-0.85 (m, 1H),  
 0.76 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.67 (d, J = 6.5 Hz, 3H);  
<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75MHz : 171.98, 169.59, 158.01, 137.91, 135.98,  
 128.11, 127.87, 126.95, 116.34, 50.81, 45.79, 42.76, 39.97, 32.75,  
 26.99, 25.23, 23.83, 21.16;  
 MS [ESI (-)] m/z 389 (M-H<sup>-</sup>).

#### 実施例 175

N-[3(RまたはS)-アリル-4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-  
 イソブチルスクシニル]アザホモフェニルアラニン N''-メチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.67 (s, 1H), 10.12 (s, 1H),  
 8.94 (s, 1H), 7.3-7.1 (m, 5H), 6.50 (br s, 1H), 5.7-5.5 (m, 1H),  
 5.0-4.85 (m, 2H), 3.85-3.6 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 1H), 2.8-2.65 (m, 2H),  
 2.60 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.6-2.45 (m, 1H), 2.4-2.1 (m, 3H),  
 1.7-1.55 (m, 1H), 1.55-1.4 (m, 1H), 1.1-1.0 (m, 1H),  
 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), 75MHz : 172.19, 169.60, 157.66, 139.07, 135.99, 128.44, 128.41, 126.13, 116.40, 48.68, 45.90, 43.04, 40.10, 33.56, 32.81, 26.89, 25.56, 23.83, 21.35;

MS [ESI (-)] m/z 403 (M-H<sup>-</sup>).

#### 実施例 176

N - [4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - (3, 4, 4 - トリメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル) メチルスクシニル] アザフェニルアラニン N'' - メチルアミド

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz : 10.62 (br s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 5H), 7.23-7.05 (m, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.66 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.27-1.24 (m, 1H), 1.25 (s, 6H), 1.06-1.00 (m, 1H), 0.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.68 (d, J = 6.6 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), 75MHz : 175.94, 171.38, 168.37, 158.15, 154.14, 137.97, 128.02, 127.96, 126.86, 60.41, 50.97, 43.75, 41.41, 39.75, 36.81, 26.94, 25.01, 24.16, 23.47, 21.44, 21.40, 21.32;

MS [ESI (-)] m/z 503 (MH<sup>-</sup>).

#### 実施例 177

N - [4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - (3, 4, 4 - トリメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル) メチルスクシニル] アザフェニルアラニン N'' - メチルアミド (実施例 176 の 2, 3 - ジアステレオマー)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 80°C : 10.49 (br s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.3-7.1 (m, 5H), 6.29 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 13.7, 8.8 Hz, 1H), 3.5-3.35 (m, 1H), 2.77 (s, 3H).

2.64 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.6-2.5 (m, 1H), 2.45-2.3 (m, 1H),

1.65-1.4 (m, 1H), 1.45-1.1 (m, 2H), 1.27 (s, 6H),

0.74 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.4 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75MHz : 175.85, 171.97, 168.32, 158.01, 154.10,

138.01, 128.00, 127.90, 126.81, 60.62, 50.74, 44.61, 41.70, 39.41,

38.73, 26.84, 25.24, 24.21, 23.94, 21.45, 21.42, 20.91;

MS [ESI (+)] m/z 505 (MH+).

#### 実施例 178

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチ  
ルスクシニル]アザホモフェニルアラニン N''-メチルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.69 (s, 1H), 10.17 (s, 1H),

8.95 (br s, 1H), 7.3-7.05 (m, 5H), 7.00 (br s, 1H), 3.85-3.7 (m, 1H),

3.83 (dd, J = 13.5, 10.8 Hz, 1H), 3.5-3.15 (m, 2H), 2.8-2.55 (m, 4H),

2.77 (s, 3H), 2.62 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.8-1.65 (m, 1H),

1.6-1.4 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.3-1.1 (m, 1H),

0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75MHz : 176.00, 171.58, 168.31, 157.81, 154.17,

139.15, 128.44, 128.38, 126.09, 60.46, 48.65, 43.85, 41.70, 39.86,

36.88, 33.59, 26.86, 25.45, 24.20, 23.52, 21.48;

MS [ESI (-)] m/z 517 (M-H-).

#### 実施例 179

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチ  
ルスクシニル]アザフェニルアラニン N''-フェニルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.72 (s, 1H), 10.32 (s, 1H),

9.23 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.9-7.7 (m, 2H), 7.35-7.15 (m, 7H),

6.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H),  
 4.14 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 4.0-3.8 (m, 1H), 3.6-3.4 (m, 1H),  
 2.78 (s, 3H), 2.65-2.45 (m, 2H), 1.75-1.6 (m, 1H), 1.4-1.05 (m, 2H),  
 1.28 (s, 6H), 0.79 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.73 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75MHz : 176.07, 171.57, 169.00, 155.11, 154.19,  
 139.93, 137.48, 128.32, 128.14, 127.09, 122.04, 119.58, 60.48, 51.01,  
 43.95, 41.36, 39.82, 36.32, 25.08, 24.21, 23.38, 21.52, 21.46;  
 MS [ESI (-)]  $m/z$  565 (M-H-).

#### 実施例 180

N'-ベンジル-N-[4-(N''-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル  
 -3(RまたはS)-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミ  
 ダゾリジニル)メチルスクシニル]-N'-ピバロイルヒドラジン

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 60°C: 10.37 (s, 1H), 10.31 (s, 1H),  
 8.51 (br s, 1H), 7.3-7.1 (m, 5H), 5.15-4.9 (m, 1H), 4.5-4.25 (m, 1H),  
 3.59 (dd,  $J = 13.0, 10.2$  Hz, 1H), 3.2-3.0 (m, 1H), 2.76 (s, 3H),  
 2.7-2.55 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.20 (s, 9H),  
 1.15-1.0 (m, 1H), 0.79 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.76 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 125MHz : 177.74, 175.65, 172.54, 166.88, 153.88,  
 137.14, 128.13, 127.11, 126.85, 60.38, 51.33, 44.26, 41.62, 39.27,  
 38.34, 38.02, 27.60, 25.02, 24.18, 23.72, 21.43, 21.39, 21.16;  
 MS [ESI (-)]  $m/z$  530 (M-H-).

#### 実施例 181

N-ベンジル-N'-[4-(N''-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル  
 -3(RまたはS)-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミ  
 ダゾリジニル)メチルスクシニル]-N-フェニルアセチルヒドラジン

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 80°C: 10.51 (br s, 1H),  
 10.28 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 7.3-7.15 (m, 10H), 4.9-4.5 (m, 2H),

3.76 (s, 1H), 3.75-3.55 (m, 1H), 3.15-3.0 (m, 1H), 2.75 (s, 3H),  
 2.75-2.6 (m, 1H), 2.6-2.5 (m, 1H), 1.6-1.45 (m, 1H), 1.45-1.3 (m, 1H),  
 1.25 (s, 6H), 1.15-1.0 (m, 1H), 0.77 (d, J = 6.4 Hz, 3H),  
 0.75 (d, J = 6.4 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75MHz : 176.59, 172.96, 167.76, 154.81, 137.57,  
 136.21, 130.46, 129.22, 129.06, 128.84, 128.19, 127.39, 61.34, 50.94,  
 44.91, 42.87, 40.26, 38.93, 38.46, 26.41, 25.16, 24.94, 22.38, 21.73;

MS [ESI (+)] m/z 566 (MH+).

#### 実施例 1 8 2

N - [ 4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S)  
 - (3, 4, 4 - トリメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル) メチ  
 ルスクシニル ] アザフェニルアラニン N'' - イソプロピルアミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 80°C: 10.35 (br s, 1H), 9.77 (s, 1H),  
 8.39 (br s, 1H), 7.3-7.1 (m, 5H), 6.30 (br s, 1H),  
 4.79 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H),  
 3.4-3.25 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.65-2.5 (m, 1H), 2.5-2.35 (m, 1H),  
 1.65-1.5 (m, 1H), 1.4-1.25 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.15-1.0 (m, 1H),  
 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H),  
 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75MHz : 175.90, 171.32, 167.99, 156.82, 154.10,  
 138.06, 128.07, 127.93, 126.87, 60.41, 50.69, 44.01, 41.86, 41.41,  
 39.92, 36.96, 25.08, 24.19, 23.63, 22.70, 21.46, 21.43, 21.21;

MS [ESI (+)] m/z 533 (MH+).

#### 実施例 1 8 3

N - [ 4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S)  
 - (3, 4, 4 - トリメチル - 2, 5 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジニル) メチ  
 ルスクシニル ] アザフェニルアラニン N'' - 2, 6 - ジメチルフェニルアミド



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 80°C: 10.39 (br s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.3-7.15 (m, 5H), 7.00 (s, 3H), 4.98 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J = 13.6, 9.9$  Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.65-2.45 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.75-1.6 (m, 1H), 1.5-1.3 (m, 1H), 1.3-1.1 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.78 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.75 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), 75MHz : 175.85, 171.77, 168.73, 155.90, 154.18, 138.01, 136.52, 136.14, 128.15, 127.82, 127.39, 126.96, 125.89, 60.43, 51.17, 44.07, 41.07, 39.92, 36.51, 25.08, 24.15, 23.42, 21.52, 21.36, 18.14;

MS [ESI (+)]  $m/z$  595 ( $\text{MH}^+$ ).

#### 実施例 184

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチルスクシニル]アザフェニルアラニン N''-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)フェニルアミド 2塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz, 87°C: 10.63 (br s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 5H), 4.98 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.85 (dd,  $J = 13.8, 3.5$  Hz, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 8H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.28 (s, 6H), 0.78 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.76 (m, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), 125MHz : 175.48, 170.90, 157.17, 154.45, 153.58, 136.72, 127.54, 126.53, 124.83, 118.91, 59.89, 50.00, 43.36, 40.13, 24.47, 22.74, 20.96, 20.88;

MS [ESI (+)]  $m/z$  679 ( $\text{MH}^+$ ).

## 実施例 185

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチルスクシニル]アザフェニルアラニン N''-1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチルアミド

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz, 87°C: 7.26-7.16 (m, 5H), 5.96 (s, 1H), 4.69 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 14.0, 10.0 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 1.26 (s, 6H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.13-1.08 (m, 1H), 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 125MHz : 175.78, 171.62, 156.74, 154.02, 137.99, 127.95, 127.83, 126.82, 68.58, 60.35, 53.88, 50.08, 43.88, 41.67, 40.00, 37.41, 27.05, 25.06, 24.16, 23.65, 21.40, 21.09;

MS [ESI (+)] m/z 563 (MH+).

## 実施例 186

N-[4-(N''-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-(3,4,4-トリメチル-2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチルスクシニル]-N'-(4-ヒドロキシベンジル)-N'-ピバロイルヒドラジン

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 70°C: 10.32 (br s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.05-4.75 (m, 1H), 4.35-4.15 (m, 1H), 3.8-3.55 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.7-2.55 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 2H), 1.26 (s, 6H), 1.19 (s, 9H), 1.15-1.0 (m, 1H), 0.79 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.0 Hz, 3H);

MS [ESI (+)] m/z 548 (MH+).

実施例 187

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
-(3-フェニルプロピル)スクシニル]アザホモフェニルアラニン N''-メ  
チルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.67 (s, 1H), 10.08 (s, 1H),  
8.92 (s, 1H), 7.30-7.13 (m, 10H), 6.40-6.30 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H),  
3.28-3.23 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 2H), 2.58 (d, J = 4.5 Hz, 3H),  
2.58-2.56 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H),  
2.17-2.13 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 4H),  
1.03-0.96 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75MHz : 172.40, 170.12, 157.63, 141.96, 139.09,  
128.41, 128.35, 128.18, 128.16, 126.08, 125.62, 48.52, 46.04, 43.23,  
40.20, 35.02, 33.48, 29.27, 28.18, 26.84, 25.51, 23.81, 21.31;

MS [ESI (-)] m/z 481 (MH-).

実施例 188

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
-(3-フェニルプロピル)スクシニル]アザフェニルアラニン N''-メチル  
アミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz, 60°C: 10.48 (s, 1H), 9.82 (s, 1H),  
8.65 (s, 1H), 7.35-7.1 (m, 10H), 6.17 (br s, 1H),  
4.70 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 15.0 Hz, 1H),  
2.64 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 2.6-2.3 (m, 3H), 2.2-2.05 (m, 1H),  
1.6-1.2 (m, 6H), 1.0-0.85 (m, 1H), 0.76 (d, J = 6.5 Hz, 3H),  
0.70 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 75MHz : 172.22, 170.04, 157.93, 142.02, 137.95,  
128.21, 128.12, 127.77, 126.92, 125.64, 50.66, 45.94, 42.96, 40.10,

34.94, 29.28, 28.06, 26.98, 25.23, 23.87, 21.11;

MS [ESI (-)] m/z 467 (M-H<sup>-</sup>).

#### 実施例 189

N' - ベンジル - N - [ 4 - (N'' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - (3 - フェニルプロピル) スクシニル ] - N' - ピパロイルヒドラジン

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz, 87°C: 10.25 (br s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.29-7.07 (m, 10H), 4.79 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 5H), 1.34-1.29 (m, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.11-1.05 (m, 1H), 0.78 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.5 Hz, 3H);  
MS [ESI (+)] m/z 496 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 190

N - [ 4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - (3 - フェニルプロピル) スクシニル ] アザフェニルアラニン N'' - フェニルアミド

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz : 10.73 (br s, 1H), 10.18 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.66 (br s, 2H), 7.34-6.96 (m, 13H), 5.15-5.06 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.64-1.21 (m, 6H), 0.95-0.90 (m, 1H), 0.78-0.71 (m, 6H);  
MS [ESI (+)] m/z 531 (MH<sup>+</sup>).

#### 実施例 191

N - [ 4 - (N'' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - (3 - フェニルプロピル) スクシニル ] - N' - モルホリノアセチル - N' - フェネチルヒドラジン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz, 87°C: 10.69 (s, 1H), 10.38 (br s, 1H),

7.29-7.10 (m, 10H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 4H),  
 3.69-3.64 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 4H), 2.84 (t, J = 9.0 Hz, 2H),  
 2.65-2.50 (m, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.72-1.40 (m, 6H),  
 1.18-1.13 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 3H);  
 MS [ESI (+)] m/z 553 (MH+).

#### 実施例 192

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
 -(3-フェニルプロピル)スクシニル]アザフェニルアラニン N''-(3-  
 ピリジルメチル)アミド 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz, 70°C: 10.59 (br s, 1H), 10.06 (s, 1H),  
 8.75 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.9 Hz, 1H),  
 7.85 (dd, J = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.35-7.15 (m, 7H),  
 7.15-7.0 (m, 3H), 4.77 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.55-4.35 (m, 2H),  
 4.37 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.55-2.3 (m, 3H), 2.25-2.1 (m, 1H),  
 1.6-1.1 (m, 6H), 1.0-0.9 (m, 1H), 0.73 (d, J = 6.5 Hz, 3H),  
 0.70 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), 125 MHz: 172.19, 170.40, 157.70, 143.30, 141.95,  
 140.86, 140.65, 140.16, 137.55, 128.11, 127.82, 126.97, 126.35, 125.56,  
 51.14, 45.93, 42.75, 40.58, 39.90, 34.81, 29.24, 27.00, 25.18, 23.65,  
 21.26;

MS [ESI (+)] m/z 546 (MH+).

#### 実施例 193

N-[4-(N'-ヒドロキシアミノ)-2R-イソブチル-3(RまたはS)-  
 -(3-フェニルプロピル)スクシニル]アザフェニルアラニン N''-2-モ  
 ルホリノエチルアミド 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 300MHz, 70°C: 10.72 (br s, 2H), 9.90 (s, 1H),  
 7.3-7.15 (m, 7H), 7.15-7.05 (m, 3H), 7.02 (br s, 1H),

4.75 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.0-3.75 (m, 4H),  
 3.6-3.0 (m, 8H), 2.6-2.35 (m, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.7-1.1 (m, 6H),  
 1.05-0.9 (m, 1H), 0.75 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.70 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75MHz : 171.81, 170.55, 157.43, 142.09, 137.52,  
 128.22, 128.09, 127.85, 126.98, 125.65, 63.16, 55.55, 51.30, 51.14,  
 50.98, 45.82, 42.84, 39.92, 34.88, 34.72, 29.47, 25.16, 23.70, 21.35;  
 MS [ESI (+)]  $m/z$  568 (MH $^+$ ).

#### 実施例 194

N - [4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S)  
 - (3 - フェニルプロピル) スクシニル] アザフェニルアラニン N'' - 4 - (  
 4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) フェニルアミド 2 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 87°C: 10.60 (br s, 1H), 10.08 (s, 1H),  
 9.04 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H),  
 7.29-7.08 (m, 10H), 4.88 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H),  
 4.30 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.56-3.36 (m, 8H),  
 2.75 (s, 3H), 2.41 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.64-1.36 (m, 5H),  
 1.27-1.24 (m, 1H), 1.04-0.95 (m, 1H), 0.77 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H),  
 0.74 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ), 75MHz : 171.68, 170.80, 155.04, 141.96, 137.35,  
 131.64, 128.19, 128.13, 127.99, 127.05, 125.60, 118.75, 66.31, 50.94,  
 45.88, 39.95, 34.89, 29.49, 25.27, 23.57, 21.33;  
 MS [ESI (+)]  $m/z$  643 (MH $^+$ ).

#### 実施例 195

N' - ベンジル - N - [4 - (N'' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル  
 - 3 (R または S) - (3 - フェニルプロピル) スクシニル] - N' - モルホリ  
 ノアセチルヒドラジン 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz, 87°C: 7.32-7.11 (m, 10H),

4.70-4.59 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.86-3.85 (m, 4H),  
 3.20-3.19 (m, 4H), 2.55-2.43 (m, 3H), 2.29-2.23 (m, 1H),  
 1.53-1.39 (m, 4H), 1.32-1.29 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 1H),  
 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H);

MS [ESI (+)] m/z 539 (MH+).

#### 実施例 196

N' -ベンジル-N - [4 - (N'' -ヒドロキシアミノ) - 2 R -イソブチル  
 - 3 (RまたはS) - (3 -フェニルプロピル) スクシニル] - N' - (4 -メ  
 チルピペラジン-1 -イル) アセチルヒドラジン 2 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz, 87°C: 7.31-7.11 (m, 10H),  
 4.67-4.56 (m, 2H), 3.61 (br s, 2H), 3.29-3.25 (m, 4H),  
 3.11-3.08 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.56-2.38 (m, 3H), 2.29-2.23 (m, 1H),  
 1.52-1.25 (m, 6H), 1.07-1.02 (m, 1H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H),  
 0.76 (d, J = 6.6 Hz, 3H);

MS [ESI (+)] m/z 552 (MH+).

#### 実施例 197

N' -ベンジル-N' - (ジメチルアミノアセチル) - N - [4 - (N'' -ヒ  
 ドロキシアミノ) - 2 R -イソブチル- 3 (RまたはS) - (3 -フェニルプロ  
 ピル) スクシニル] ヒドラジン 塩酸塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 500MHz, 87°C: 7.33-7.11 (m, 10H),  
 4.66 (br s, 2H), 4.10 (br s, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.55-2.40 (m, 3H),  
 2.29-2.23 (m, 1H), 1.54-1.25 (m, 6H), 1.09-1.04 (m, 1H),  
 0.79 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

MS [ESI (+)] m/z 497 (MH+).

#### 実施例 198

N' - (3 -アミノプロピオニル) - N' -ベンジル-N - [4 - (N'' -ヒ  
 ドロキシアミノ) - 2 R -イソブチル- 3 (RまたはS) - (3 -フェニルプロ

ピル) スクシニル] ヒドラジン 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 70°C: 10.60 (br s, 1H),  
8.01 (br s, 3H), 7.35-7.1 (m, 10H), 3.05-2.9 (m, 2H), 2.85-2.6 (m, 2H),  
2.6-2.3 (m, 3H), 2.25-2.1 (m, 1H), 1.6-1.1 (m, 6H), 1.05-0.9 (m, 1H),  
0.78 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H);  
MS [ESI (+)]  $m/z$  483 (MH+).

実施例 199

N' - アミノアセチル - N' - ベンジル - N - [4 - (N'' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - (3 - フェニルプロピル) スクシニル] ヒドラジン 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 70°C: 10.79 (s, 1H), 10.45 (br s, 1H),  
8.29 (br s, 3H), 7.35-7.0 (m, 10H), 3.8-3.55 (m, 2H), 2.6-2.3 (m, 3H),  
2.25-2.1 (m, 1H), 1.55-1.1 (m, 6H), 1.1-0.95 (m, 1H),  
0.79 (d,  $J = 5.4$  Hz, 6H);  
MS [ESI (+)]  $m/z$  469 (MH+).

実施例 200

N' - ベンジル - N' - (3 - ジメチルアミノプロピオニル) - N - [4 - (N'' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - (3 - フェニルプロピル) スクシニル] ヒドラジン 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 300MHz, 70°C: 10.43 (br s, 1H),  
7.35-7.05 (m, 10H), 2.69 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.6-2.3 (m, 5H),  
2.3-1.2 (m, 1H), 2.25 (s, 6H), 1.55-1.1 (m, 6H), 1.05-0.9 (m, 1H),  
0.78 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H);  
MS [ESI (+)]  $m/z$  511 (MH+).

実施例 201

N - [4 - (N' - ヒドロキシアミノ) - 2 R - イソブチル - 3 (R または S) - (3 - フェニルプロピル) スクシニル] アザフェニルアラニン N'' - 2 - ジ



## メチルアミノエチルアミド 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm, 500MHz, 87°C: 7.28-6.97 (m, 10H),  
4.77 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 3.56-3.40 (m, 2H),  
3.23-3.19 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 2H),  
2.28-2.21 (m, 1H), 1.65-1.38 (m, 5H), 1.27-1.22 (m, 1H),  
1.05-1.00 (m, 1H), 0.76 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.72 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  
 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ), 125MHz : 171.65, 170.67, 157.46, 142.01, 137.46,  
128.23, 128.16, 128.03, 127.83, 126.93, 125.59, 56.30, 50.90, 45.80,  
42.72, 42.43, 39.83, 35.35, 34.84, 30.88, 29.34, 25.11, 23.58, 21.31;  
MS [ESI (+)]  $m/z$  526 (MH+).

実験例 1 (*in vitro* TNF  $\alpha$  阻害活性)

Monocyte系培養細胞であるTHP-1細胞からのTNF  $\alpha$ 遊離に対する本発明の実施例化合物の阻害効果を検討した [参考 : Nature 370, 218-220 (1994)]。

まず、THP-1細胞を10% FCS (Fetal Cow Serum) を含むRPMI 1640培地で $1 \times 10^6$  cells/mlに懸濁し、100  $\mu$ lずつ分注した。続いて2  $\mu$ g/ml LPSを10% FCSを含むRPMI 1640培地で調製し、これで各化合物 (DMSOで溶解) を500倍に希釈した。

これらの化合物の希釈液を先に分注した細胞懸濁液に、100  $\mu$ lずつ加え、37°C、5% CO<sub>2</sub> の条件下で3時間反応させた。反応終了後、遠心分離して培養上清を採取し、ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)により培養上清中のTNF  $\alpha$ 量を定量した。各化合物のTNF  $\alpha$ 遊離阻害効果は、化合物未添加群での遊離TNF  $\alpha$ 量に対する各濃度の化合物添加群での遊離TNF  $\alpha$ 量の割合から阻害率を算出した。結果を表7に示す。

表7：実施例化合物の*in vitro* TNF $\alpha$ 阻害活性

実施例No.	<i>in vitro</i> TNF $\alpha$ 阻害活性 IC <sub>50</sub> , $\mu$ M
144	1.90
145	1.89
146	3.21
147	6.80
148	6.41
155	4.03
156	4.20
158	1.84
173	4.59
184	5.35
191	1.05
193	1.37
194	1.29
195	0.93
196	0.53
197	0.85

上記実験結果から、本発明のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体は、TNF $\alpha$ 産生を阻害することがわかる。

#### 実験例2（溶解度）

本発明の実施例化合物の25℃における生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム水溶液）に対する溶解度を測定した。結果を表8に示す。

表 8 : 実施例化合物の溶解度

実施例No.	溶解度 生理食塩水, mg/mL
145	10
146	> 20
147	10
148	> 20
156	> 20
158	> 20
166	10
173	> 30
184	> 20
185	> 40
191	5-10
194	> 30
196	> 40
197	> 40
198	> 20
199	> 20
201	10

**製剤例 1**

以下の成分を含有する錠剤を常法により製造した。

成分	錠剤あたり
本発明化合物 (I)	1 0 m g
ラクトース	1 2 5 m g
コーンスターチ	7 5 m g
タルク	4 m g
ステアリン酸マグネシウム	1 m g
全重量	2 1 5 m g

**製剤例 2**

以下の成分を含有するカプセルを常法により製造した。

成分	カプセルあたり
本発明化合物 (I)	1 0 m g
ラクトース	1 6 5 m g
コーンスターチ	2 0 m g
タルク	5 m g
カプセル 1 個分重量	2 0 0 m g

**製剤例 3**

以下の成分を含有する軟膏剤を常法により製造した。

成分	用量
本発明化合物 (I)	0. 2 g
白色ワセリン	9 7. 8 g
流動パラフィン	2 g
全重量	1 0 0 g

**製剤例 4**

以下の成分を含有する注射剤を常法により製造した。

成分	用量
----	----

本発明化合物 (I)	0. 2 g
塩化ナトリウム	0. 9 g
注射用蒸留水	適量
全重量	1 0 0 g

**製剤例 5**

以下の成分を含有する点眼剤を常法により製造した。

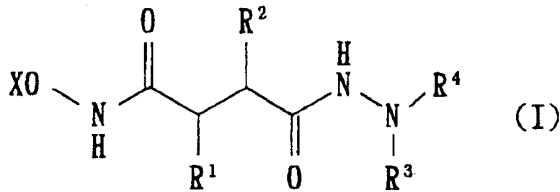
成分	用量
本発明化合物 (I)	0. 1 g
塩化ナトリウム	0. 3 g
滅菌精製水	適量
全重量	1 0 0 g

本発明のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体およびその薬理学的に許容される塩は、TNF $\alpha$ 産生阻害作用を有し、例えば、敗血症、MOF、慢性関節リウマチ、クローン病、悪液質、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、喘息、I型糖尿病、乾癬、その他の自己免疫疾患、炎症性疾患等の疾患の予防・治療に有用である。

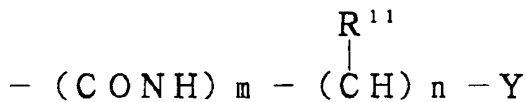
本出願は日本で出願された平成10年特許願第25664号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

1. 式 (I) :

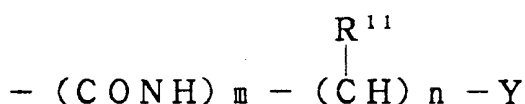


[式中、Xは水素または水酸基の保護基を示し、R<sup>1</sup>は水素、水酸基、アミノ、メルカプト、アルコキシ、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリール、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-A [kは1~4のいずれかの整数であり、Aは、(a) N原子によって結合し、(b) 該結合N原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、N、OおよびSから選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、(c) 該結合N原子に隣接する一方または両方のC原子に関し、オキソによって置換され、および(d) ベンゾ縮合するか、または1以上の他のC原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、および/または別のN原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい5または6員N-ヘテロ環を表す]を示し、R<sup>2</sup>は水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリールを示し、R<sup>3</sup>は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは



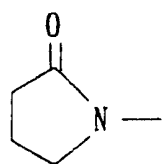
(式中、R<sup>11</sup>は水素または置換されていてもよいアルキルを示し、Yは-CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、-CONR<sup>12</sup>R<sup>12'</sup> または-COR<sup>12</sup> (R<sup>12</sup>およびR<sup>12'</sup>は同一または異なってもよく、それぞれ水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリールを示し、R<sup>12</sup>およびR<sup>12'</sup>は隣接する窒素原子と一緒になって置換されていてもよいヘテロサイクルを形成してもよい)を示し、mは0または1を、nは0~4のいずれかの整数を示す)で表される基を示し、R<sup>4</sup>は

置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$  { $q$ は1または2を示し、 $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$ は前記と同義}、 $-\text{CONH}-\text{Z}-\text{R}^{13}$  { $Z$ は炭素数2~4のアルキレンを示し、 $\text{R}^{13}$ は水酸基、アミノまたは $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$  [ $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$ は前記と同義]を示す} または

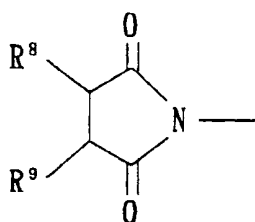


(式中、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{Y}$ 、 $m$ および $n$ は前記と同義)で表される基を示し、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロサイクルを形成してもよい]で表されるアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

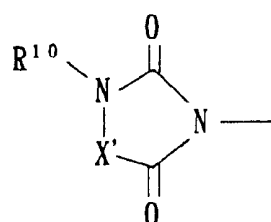
2.  $\text{R}^1$  は水素、水酸基、アミノ、メルカプト、アルコキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいフタルイミドアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリール、または $-(\text{CH}_2)_k-\text{A}$  [ $k$ は1~4のいずれかの整数であり、 $\text{A}$ は、



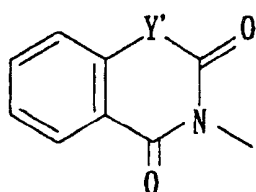
(i)



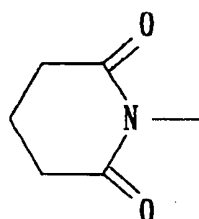
(ii)



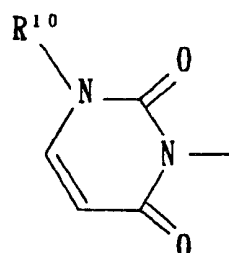
(iii)



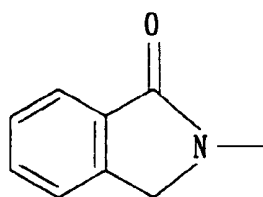
(iv)



(v)

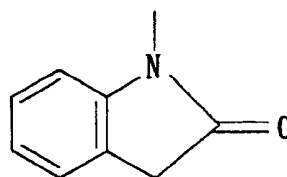


(vi)



(vii)

および

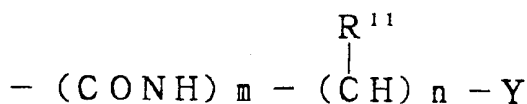


(viii)

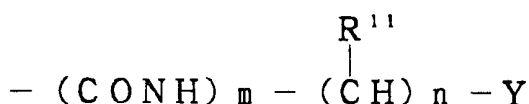
(式中、 $R^8$  および  $R^9$  は、それぞれ水素または一体となって別の結合を表し二重結合を形成し、 $R^{10}$  は水素、低級アルキルまたはフェニルを表し、 $X'$  は  $-CO-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(R^{19})-$ 、 $-C(R^{19})_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(R^{19})-$  または  $-O-$  を表し、 $Y'$  は  $-O-$ 、 $-NH-$  または  $-N(R^{19})-$  を表し、 $R^{19}$  は低級アルキルを表す) からなる群より選ばれる基を表す) を示し、 $R^2$  は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリアルキル、置換されていてもよいヘテロアリアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキルまたは置換されていてもよいアリアルを示し、 $R^3$  は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリアルアルキル、置換されていてもよいヘテロアリアルアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロア



ルキルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは



(式中、 $\text{R}^{11}$ は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいアルキルチオアルキルを示し、 $\text{Y}$ は $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{12'}$  または $-\text{COR}^{12}$  ( $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$ は同一または異なってもよく、それぞれ水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよいアリールを示し、 $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$ は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロサイクルを形成してもよい)を示し、 $m$ は0または1を、 $n$ は0~4のいずれかの整数を示す)で表される基を示し、 $\text{R}^4$ は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$  ( $q$ は1または2を示し、 $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$ は前記と同義)、 $-\text{CONH}-\text{Z}-\text{R}^{13}$  ( $\text{Z}$ は炭素数2~4のアルキレンを示し、 $\text{R}^{13}$ は水酸基、アミノまたは $-\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$  ( $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{12'}$ は前記と同義)を示す)または



(式中、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{Y}$ 、 $m$ および $n$ は前記と同義)で表される基を示し、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロサイクルを形成してもよい請求項1記載のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

3.  $\text{R}^1$ が水素または置換されていてもよいアルキルである請求項1記載のア

ザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

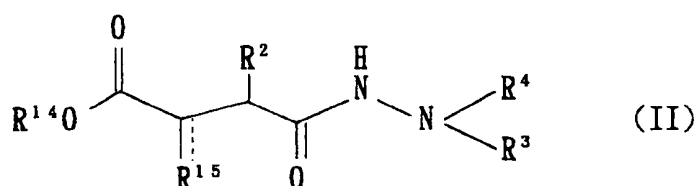
4.  $R^2$  が置換されていてもよいアルキルである請求項1記載のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

5.  $R^2$  がイソブチルである請求項4記載のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

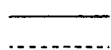
6.  $R^3$  および  $R^4$  が隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロサイクルを形成する請求項1記載のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

7. 置換されていてもよいヘテロサイクルが2-オキソキナゾリニルまたはモルホリノである請求項6記載のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

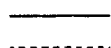
8. 式 (II) :



[式中、 $R^{14}$ は水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリールを示し、



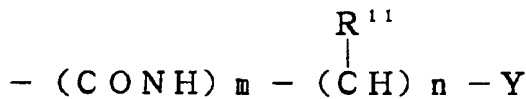
は単結合または二重結合を示し、 $R^{15}$ は



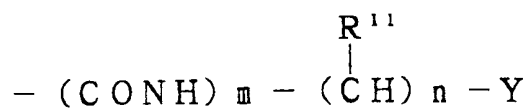
が単結合の場合、水素、水酸基、アミノ、メルカプト、アルコキシ、置換されていてもよいアルキル、アルケニル、置換されていてもよいアリール、 $-(CH_2)_k-A$  ( $k$ は1~4のいずれかの整数であり、 $A$ は、(a) N原子によって結合し、(b) 該結合N原子に隣接しない位置にさらなるヘテロ原子として、N、

OおよびSから選ばれる少なくとも1種の原子を含有していてもよく、(c) 該結合N原子に隣接する一方または両方のC原子に関し、オキソによって置換され、および(d) ベンゾ縮合するか、または1以上の他のC原子に関し、低級アルキルもしくはオキソによって置換されているか、および/または別のN原子に関し、低級アルキルもしくはフェニルによって置換されていてもよい5または6員N-ヘテロ環を表す) または $-COOR^{16}$  ( $R^{16}$ は水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリールを表す) を示すか、または

が二重結合である場合、 $CH_2$  を示し、 $R^2$  は水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリールを示し、 $R^3$  は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリールまたは



(式中、 $R^{11}$ は水素または置換されていてもよいアルキルを示し、 $Y$ は $-CO_2$ 、 $R^{12}$ 、 $-CONR^{12}R^{12'}$  または $-COR^{12}$  ( $R^{12}$ および $R^{12'}$  は同一または異なってもよく、それぞれ水素、置換されていてもよいアルキルまたは置換されていてもよいアリールを示し、 $R^{12}$ および $R^{12'}$  は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロサイクルを形成してもよい) を示し、 $m$ は0または1を、 $n$ は0~4のいずれかの整数を示す) で表される基を示し、 $R^4$  は置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-CO-(CH_2)_q-NR^{12}R^{12'}$  ( $q$ は1または2を示し、 $R^{12}$ および $R^{12'}$  は前記と同義)、 $-CONH-Z-R^{13}$  ( $Z$ は炭素数2~4のアルキレンを示し、 $R^{13}$ は水酸基、アミノまたは $-NR^{12}R^{12'}$  ( $R^{12}$ および $R^{12'}$  は前記と同義) を示す) または



(式中、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{Y}$ 、 $m$ および $n$ は前記と同義)で表される基を示し、 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  は隣接する窒素原子と一緒に置換されていてもよいヘテロサイクルを形成してもよい]で表される化合物。

9. 請求項1記載のアザペプチド型ヒドロキサム酸誘導体またはその薬理学上許容されうる塩、および薬理学上許容されうる担体を含有する医薬組成物。

10.  $\text{TNF } \alpha$  産生阻害剤である請求項9記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP99/00439

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>6</sup> C07C259/06, C07C323/60, C07C311/49, C07D295/04, C07D233/72,  
A61K31/165, A61K31/23, A61K31/495, A61K31/535, A61K31/415  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>6</sup> C07C259/06, C07C323/60, C07C311/49, C07D295/04, C07D233/72,  
A61K31/165, A61K31/23, A61K31/495, A61K31/535, A61K31/415  
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 8-194279, A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 30 July, 1996 (30. 07. 96) & EP, 713131, A2 & US, 5688630, A	1-7 9-10
X A	MAKURINA, V. I.; CHERNYKH, V. P.; GRITSENKO, I. S., "Acid-base properties of the substituted amides and hydrazides of succinic acid arenesulfohydrazides", Org. React. (Tartu), 1983, Vol. 20 No. 1, p.96-102	1-7 9-10
X	AMINE, F.; EL-ZANFALLY, S <sup>l</sup> ; KHALIFA, M., "Synthesis of certain new 4-acylamino-s-triazoles for pharmacological study", Pharmazie, 1977, Vol. 32 No. 8-9, p.538-540	8
X	JP, 9-40548, A (L'Oreal), 10 February, 1997 (10. 02. 97) & EP, 755675, A1	8
X	JP, 9-512269, A (Syntex (U.S.A.) Inc.), 9 December, 1997 (09. 12. 97) & WO, 95/29165, A2 & EP, 757677, A1	8

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

* Special categories of cited documents:	"I" 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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 28 April, 1999 (28. 04. 99)	Date of mailing of the international search report 18 May, 1999 (18. 05. 99)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00439

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 8-507536, A (Novo Nordisk A/S), 13 August, 1996 (13. 08. 96) & WO, 94/21639, A1 & EP, 691969, A1	8
X	JP, 5-194788, A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 3 August, 1993 (03. 08. 93) (Family: none)	8
X	JP, 6-25291, A (Behringwerke AG.), 1 February, 1994 (01. 02. 94) & EP, 558961, A2 & US, 5556941, A	8
X	JP, 4-344641, A (Konica Corp.), 1 December, 1992 (01. 12. 92) (Family: none)	8
PX	WO, 99/01428, A1 (F. Hoffmann-La Roche A.-G.), 14 January, 1999 (14. 01. 99) & DE, 19829229, A1 & GB, 2326881, A1	1-10

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))	
Int. Cl. <sup>6</sup> C07C259/06, C07C323/60, C07C311/49, C07D295/04, C07D233/72, A61K31/165, A61K31/23, A61K31/495, A61K31/535, A61K31/415	
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. <sup>6</sup> C07C259/06, C07C323/60, C07C311/49, C07D295/04, C07D233/72, A61K31/165, A61K31/23, A61K31/495, A61K31/535, A61K31/415	
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの	
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)	
CAPLUS (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
X A	JP, 8-194279, A (富士写真フィルム株式会社) 30.7月. 1996(30.07.96) &EP, 713131, A2 &US, 5688630, A
X A	MAKURINA, V. I.; CHERNYKH, V. P.; GRITSENKO, I. S., "Acid-base properties of the substituted amides and hydrazides of succinic acid arenesulfohydrazides", Org. React. (Tartu), 1983, Vol.20 No.1, p.96-102
X	AMINE, F.; EL-ZANFALLY, S.; KHALIFA, M., "Synthesis of certain new 4-acylamino-s-triazoles for pharmacological study", Pharmazie, 1977, Vol.32 No.8-9, p.538-540
	関連する 請求の範囲の番号
	1~7 9~10
	1~7 9~10
	8
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
国際調査を完了した日 28.04.99	国際調査報告の発送日 18.05.99
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) 本堂 裕司 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

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
X	JP, 9-40548, A (ロレアル) 10. 2月. 1997 (10. 02. 97) &EP, 755675, A1	8
X	JP, 9-512269, A (シテックス(ユー・エス・エイ) インコーポレテッド) 9. 12月. 1997 (09. 12. 97) &WO, 95/29165, A2 &EP, 757677, A1	8
X	JP, 8-507536, A (ノボ ノルディスク アクティヴェルスカブ) 13. 8月. 1996 (13. 08. 96) &WO, 94/21639, A1 &EP, 691969, A1	8
X	JP, 5-194788, A (富士写真フイルム株式会社) 3. 8月. 1993 (03. 08. 93) (ファミリーなし)	8
X	JP, 6-25291, A (ヘーリング ウェルケ・アクチエンゲゼルシャフト) 1. 2月. 1994 (01. 02. 94) &EP, 558961, A2 &US, 5556941, A	8
X	JP, 4-344641, A (コニカ株式会社) 1. 12月. 1992 (01. 12. 92) (ファミリーなし)	8
P X	WO, 99/01428, A1 (F. Hoffmann-La Roche A. -G.) 14. 1月. 1999 (14. 01. 99) &DE, 19829229, A1 &GB, 2326881, A1	1 ~ 10