

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4431282号
(P4431282)

(45) 発行日 平成22年3月10日(2010.3.10)

(24) 登録日 平成21年12月25日(2009.12.25)

(51) Int. Cl.		F I
C07K 5/06	(2006.01)	C07K 5/06
A61K 38/00	(2006.01)	A61K 37/02
A61P 11/06	(2006.01)	A61P 11/06
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 29/00

請求項の数 21 (全 66 頁)

(21) 出願番号	特願2000-589516 (P2000-589516)
(86) (22) 出願日	平成11年12月16日 (1999.12.16)
(65) 公表番号	特表2002-533326 (P2002-533326A)
(43) 公表日	平成14年10月8日 (2002.10.8)
(86) 国際出願番号	PCT/EP1999/010000
(87) 国際公開番号	W02000/037444
(87) 国際公開日	平成12年6月29日 (2000.6.29)
審査請求日	平成18年9月4日 (2006.9.4)
(31) 優先権主張番号	9828074.6
(32) 優先日	平成10年12月18日 (1998.12.18)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者	397009934
	グラクソ グループ リミテッド
	GLAXO GROUP LIMITED
	イギリス ミドルセックス ユービー6
	〇エヌエヌ グリーンフォード パークレ
	ー アベニュー グラクソ ウェルカム
	ハウス (番地なし)
	Glaxo Wellcome Hous
	e, Berkeley Avenue G
	reenford, Middlesex
	UB6 ONN, Great Brita
	in
(74) 代理人	100075812
	弁理士 吉武 賢次

最終頁に続く

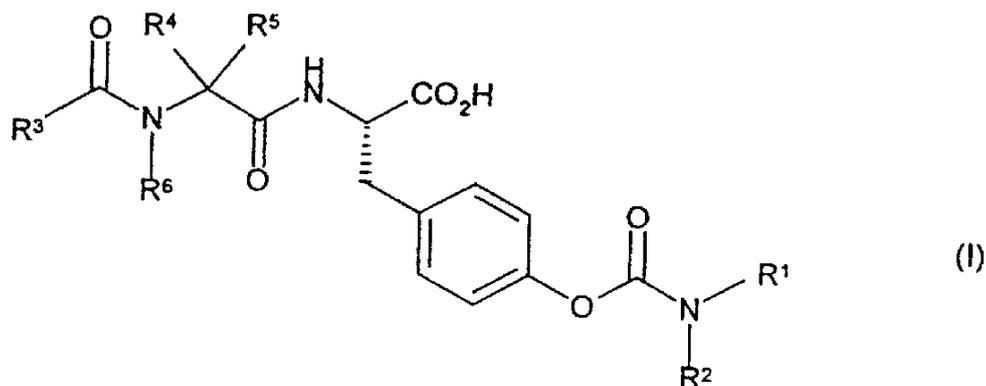
(54) 【発明の名称】 炎症性疾患の治療に有用な化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 I の化合物、または、その塩もしくは溶媒和物：

【化1】



10

〔式中、

R¹ および R² は独立して、(i) C₁₋₆ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル、または C₁₋₃ アルキル C₃₋₈ 20

8 シクロアルキル、あるいは、これらの基のアルキルまたはシクロアルキルが1以上のハロゲン、CN、ニトロ、ヒドロキシまたはOC₁₋₆アルキル基で置換された基；

(ii) (CH₂)_eAr¹、または(CH₂)_eOAr¹を表わすか；

あるいは、NR¹R²は一緒になって、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、モルホリニルまたはアゼピニル、あるいは、ベンゼン環と縮合したこれら

のいずれかの基を表わし、これらの基は、1以上の(CO)_n(CH₂)_tAr¹、

(CO)_nC₁₋₆アルキルAr¹Ar²、(CO)_nC₁₋₆アルキル、(CH

2)_rOH、(CH₂)_rO(CH₂)_pOH、(CH₂)_rOC₁₋₆アルキル、

O(CH₂)_tAr¹、(CH₂)_rSO₂Ar¹、ピペリジン1イル、(C

H₂)_tCONR⁸R⁹、NR¹⁰(CO)_n(CH₂)_tAr¹、NR¹⁰(CO

)_nC₁₋₃アルキルC₃₋₆シクロアルキル、NR¹⁰(CO)_nC₁₋₆アルキル

ジC₃₋₆シクロアルキル、CONR¹⁰(CH₂)_tAr¹、ハロゲン、NH₂SO

2C₁₋₆アルキル、SO₂NR¹⁰R¹¹、SO₂C₁₋₆アルキルまたはSO

2Ar²基で必要により置換されており；

R³は、C₁₋₆アルキルNHC(=NH)NH₂、C₂₋₆アルケニルNHC(

=NH)NH₂、C₂₋₆アルキニルNHC(=NH)NH₂、C₁₋₆アルキルN

R¹⁴R¹⁸、(CH₂)_hCONR¹⁴R¹⁸、(CH₂)_hCOCC₁₋₆アルキ

ル、(CH₂)_dCHNR¹⁸CONR²⁰R²¹、(CH₂)_mNR¹⁸CONR

¹⁴R¹⁸、(CH₂)_dNR¹⁸Ar³、(CH₂)_dCONR¹⁸Ar³、(

CH₂)_hCOOR¹⁸、(CH₂)_cAr³、O(CH₂)_cAr³、(CH₂

)_dCO(CH₂)_sAr³または(CH₂)_dOAr³を表わすか、

あるいはR³は、(CO)_fC₁₋₆アルキル、(CO)_f(CH₂)_cAr²ま

たはC(=NH)NH₂により窒素上で必要により置換された(CH₂)_c2,4

イミダゾリジンジオン、(CH₂)_c(ピペリジン4イル)、(CH₂)_c(

ピペリジン3イル)、(CH₂)_c(ピペリジン2イル)、(CH₂)_c(

モルホリン3イル)または(CH₂)_c(モルホリン2イル)を表わすか、

あるいはR³は、C₁₋₆アルキルまたはハロゲンで必要により置換された(CH₂

)₂ジベンゾフランを表わすか、

あるいはR³は(CH₂)_cチオキサンテン9オンを表わし；

R⁴は、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₃アルキルC₃₋₆シクロアルキル、

(CH₂)_qAr²、C₁₋₄アルキルXR⁷、C₁₋₄アルキルSO₂C₁

4アルキル、C₁₋₆アルキルNR¹²R¹³またはC₁₋₆アルキルNR¹²CO

C₁₋₆アルキルを表わし；

R⁵は、水素を表わすか、あるいはR⁴R⁵はそれらが結合している炭素と一緒になっ

てC₅₋₇シクロアルキル環を形成し；

R⁶は、水素またはC₁₋₆アルキルを表わすか、あるいはR⁶およびR⁴はそれら

が各々結合しているNおよびC原子と一緒になってピロリジン環を形成し；

R⁷は、水素、(CH₂)_wNR¹²R¹³、(CH₂)_uAr²または(CH

2)_wNR¹²COCC₁₋₆アルキルを表わし；

R⁸、R⁹、R¹⁶およびR¹⁷は独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆

シクロアルキル、C₁₋₃アルキルC₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆アルケニルを

表わすか、あるいはNR⁸R⁹またはNR¹⁶R¹⁷は一緒になって、C₁₋₆アルキ

ル、COフェニルまたはSO₂メチルでN置換されたモルホリニル、ピロリジニル、

ピペリジニル、ピペラジニルまたはピペラジニルを表わし；

R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁵、R¹⁸、R²⁰およびR²¹は独立して、

水素またはC₁₋₆アルキルを表わし；

R¹⁴、R¹⁹およびR²²は独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シク

ロアルキルまたは(CH₂)_xAr⁴を表わすか、あるいはNR¹⁴R¹⁸またはNR

¹⁵R²²は一緒になってモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルま

たはNC₁₋₆アルキルピペラジニルを表わし；

10

20

30

40

50

Ar^1 は、1以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、ニトロ、 Ar^2 または OAr^2 基で必要により置換された、フェニル、またはO、NおよびSから選択される1~3のヘテロ原子を含む5もしくは6員ヘテロ環式芳香環を表わし；

Ar^2 は、1以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 またはニトロ基で必要により置換されたフェニルを表わし；

Ar^3 は、フェニル、O、NまたはSから選択される1~3のヘテロ原子を含む5もしくは6員ヘテロ環式芳香環、あるいはベンゼン環と縮合したこれらのいずれかの基を表わし、これらの基は、1以上の $CO(CH_2)_g Ar^4$ 、 $(CH_2)_y Ar^4$ 、 $(CH_2)_y COAr^4$ 、 $(CO)_a C_{1-6}$ アルキル、 $(CO)_a C_{2-6}$ アルケニル、 $(CO)_a C_{2-6}$ アルキニル、 $(CO)_a C_{3-8}$ シクロアルキル、 $(CO)_a C_{1-6}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $COCH_2CN$ 、 $(CH_2)_b NR^{1-6} R^{1-7}$ 、 $(CH_2)_b NHC(=NH)NH_2$ 、 $CYNR^{1-6} (CO)_a R^{1-7}$ 、 $(CH_2)_b NR^{1-5} COR^{1-9}$ 、 $(CH_2)_b CONR^{1-5} R^{2-2}$ 、 $(CH_2)_b NR^{1-5} CONR^{1-5} R^{2-2}$ 、 $(CH_2)_b CONR^{1-5} (CH_2)_j NR^{1-5} R^{2-2}$ 、 $(CH_2)_b SO_2 NR^{1-5} R^{2-2}$ 、 $(CH_2)_b SO_2 NR^{1-5} COAr^2$ 、 $(CH_2)_b NR^{1-5} SO_2 R^{1-9}$ 、 $SO_2 R^{1-9}$ 、 SOR^{1-9} 、 $(CH_2)_z OH$ 、 $COOR^{1-5}$ 、 CHO 、 OC_{1-10} アルキル、 $O(CH_2)_j NR^{1-5} R^{2-2}$ 、 $O(CH_2)_j NHC(=NH)NH_2$ 、 $O(CH_2)_b CONR^{1-6} R^{1-7}$ 、 $O(CH_2)_k COOR^{1-5}$ 、 $O(CH_2)_j OAr^2$ 、 $O(CH_2)_b Ar^2$ 、3フェニル、2ピラゾリン、5オンまたは4,5ジヒドロ-3(2H)ピリダジノン基で必要により置換されており；

Ar^4 は、1以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、ニトロまたは $CONH_2$ 基で必要により置換された、フェニル、またはO、NおよびSから選択される1~3のヘテロ原子を含む5もしくは6員ヘテロ環式芳香環を表わし；

XおよびYは独立して、OまたはSを表わし；

a、f、k、sおよびnは独立して、0または1を表わし；

b、c、r、x、yおよびzは独立して、0~2の整数を表わし；

d、gおよびuは独立して、1または2を表わし；

e、h、qおよびwは独立して、1~3の整数を表わし；

jおよびpは独立して、2~4の整数を表わし；

mは独立して、0~4の整数を表わし；

tは独立して、0~3の整数を表わす}。

【請求項2】

R^4 が C_{1-6} アルキルを表わし、 R^5 が水素を表わすか、または $R^4 R^5$ がそれらが結合する炭素と一緒になってシクロヘキシル環を形成し、かつ、 R^6 が水素もしくはメチルを表わす、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^4 が C_{1-6} アルキルを表わし、 R^5 および R^6 が水素を表わす、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^4 が CH_2CHMe_2 を表わし、 R^5 および R^6 が水素を表わす、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

$NR^1 R^2$ が一緒になって、 $(CO)_n (CH_2)_r Ar^1$ 、 $(CO)_n C_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_t CONR^8 R^9$ 、 $NR^{1-0} (CO)_n (CH_2)_r Ar^1$ 、 $NR^{1-0} (CO)_n C_{1-3}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $NR^{1-0} (CO)_n C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $(CH_2)_r OC_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_r O(CH_2)_p OH$ 、ピペリジン-1-イル、 $(CH_2)_r OH$ またはC

10

20

30

40

50

ONR¹⁰(CH₂)_rAr¹基で必要により置換された、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、モルホリニルまたは1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを表わす、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

NR¹R²と一緒に、(CO)_nC₁₋₆アルキルで必要によりN置換されたモルホリニルもしくはピペラジニル、(CO)_n(CH₂)_rAr¹でN置換されたピペラジニル、NR¹⁰(CO)_n(CH₂)_rAr¹で置換されたピペリジニル、または、(CH₂)_tCONR⁸R⁹で置換されたピペリジニルを表わす、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R³が、(CH₂)_c2,4-イミダゾリジンジオン3-イル、(CH₂)_cチオキサンテン9-オン3-イル、(CH₂)_cAr³、O(CH₂)_cAr³、(CH₂)_dOAr³、または(CH₂)_zジベンゾフランを表わす、請求項1~6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

R³が、OCH₂Ar³、CH₂OAr³、またはジベンゾフランを表わす、請求項7に記載の化合物。

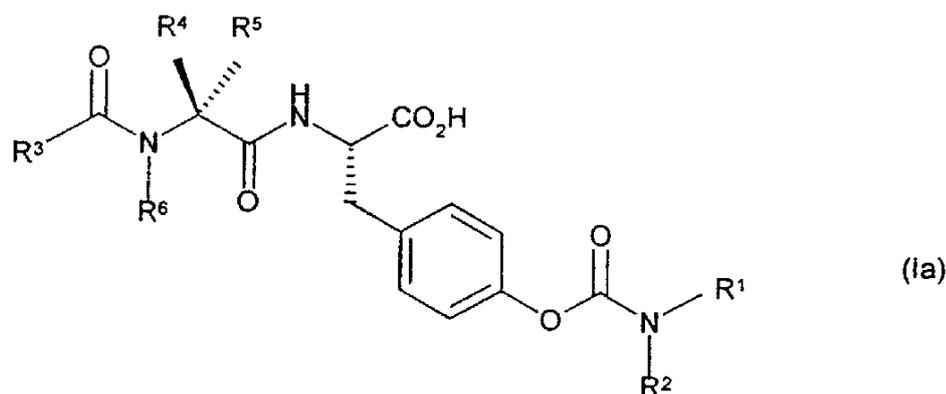
【請求項9】

R³がCH₂OAr³を表わす、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

R⁴およびR⁵が、下記式(Ia)で示される立体化学配向を有する、請求項1~9のいずれか一項に記載の化合物。

【化2】



【請求項11】

(2S)-2-(((2S)-2-({(2S)-2-ベンゾイルフェノキシ)アセチル}アミノ)-4-メチルペンタノイル)アミノ)-3-({4-({(2S)-2-フェニルアセチル}アミノ)-1-ピペリジニル}カルボニル)オキシ}フェニル}プロパン酸；

(2S)-2-({(2S)-4-メチル-2-({(2S)-3-(1-ピペリジニルカルボニル)-2-ナフチル}オキシ}アセチル)アミノ)ペンタノイル}アミノ)-3-({4-({(2S)-2-フェニルアセチル}アミノ)-1-ピペリジニル}カルボニル)オキシ}フェニル}プロパン酸；

(2S)-3-({4-({(2S)-2-ジシクロヘキシルアセチル}アミノ)-1-ピペリジニル}カルボニル)オキシ}フェニル}-2-({(2S)-4-メチル-2-({(2S)-2-({(2S)-4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェノキシ}アセチル}アミノ)ペンタノイル}アミノ}プロパン酸；

(2S)-2-({(2S)-4-メチル-2-({(2S)-4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェノキシ}アセチル}アミノ)ペンタノイル}アミノ)-3-({4-({(2S)-2-モルホリニルカルボニル)オキシ}フェニル}プロパン酸；

(2S) 3 {4 {4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル}カルボニル}オキシ)フェニル} 2 {[(2S) 4 メチル 2 ({2 [4 (1 ピペリジニルカルボニル)フェノキシ]アセチル}アミノ)ペンタノイル}アミノ}プロパン酸;

(2S) 3 {4 [(4 [(2 シクロヘキシルアセチル)アミノ] 1 ピペリジニル}カルボニル)オキシ]フェニル} 2 [(2S) 2 {[(2 (2 ヨードフェノキシ)アセチル}アミノ} 4 メチルペンタノイル)アミノ}プロパン酸;

(2S) 3 {4 [(4 [(2, 2 ジシクロヘキシルアセチル)アミノ] 1 ピペリジニル}カルボニル)オキシ]フェニル} 2 [(2S) 2 {[(2 (2 ヨードフェノキシ)アセチル}アミノ} 4 メチルペンタノイル)アミノ}プロパン酸;

10

(2S) 2 ({(2S) 2 [(ジベンゾ[b, d]フラン 4 イルカルボニル)アミノ] 4 メチルペンタノイル}アミノ) 3 {4 [(4 モルホリニルカルボニル)オキシ]フェニル}プロパン酸;

(2S) 2 ({(2S) 2 [(ジベンゾ[b, d]フラン 4 イルカルボニル)アミノ] 4 メチルペンタノイル}アミノ) 3 {4 [(4 [(2 フェニルアセチル)アミノ] 1 ピペリジニル}カルボニル)オキシ]フェニル}プロパン酸;

(2S) 2 [(2S) 2 {[(2 (2 ヨードフェノキシ)アセチル}アミノ} 4 メチルペンタノイル)アミノ} 3 {4 [(4 [(2 フェニルアセチル)アミノ] 1 ピペリジニル}カルボニル)オキシ]フェニル}プロパン酸;

20

(2S) 3 (4 {[(4 アセチル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ}フェニル) 2 [(2S) 2 {[(2 (2 ヨードフェノキシ)アセチル}アミノ} 4 メチルペンタノイル)アミノ}プロパン酸;

(2S) 3 (4 {[(4 ベンゾイル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ}フェニル) 2 [(2S) 2 {[(2 (2 ヨードフェノキシ)アセチル}アミノ} 4 メチルペンタノイル)アミノ}プロパン酸;

(2S) 3 (4 {[(4 ベンゾイル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ}フェニル) 2 [(2S) 2 {[(2 (2, 4 ジクロロフェノキシ)アセチル}アミノ} 4 メチルペンタノイル)アミノ}プロパン酸;

30

(2S) 3 {4 {4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル}カルボニル}オキシ)フェニル} 2 [(2S) 2 {[(2 (2 ヨードフェノキシ)アセチル}アミノ} 4 メチルペンタノイル)アミノ}プロパン酸;

(2S) 2 {[(2S) 2 ({2 [2 (tert ブチル)フェノキシ]アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル}アミノ} 3 {4 {4 (1 ピペリジニルカルボニル) 1 ピペリジニル}カルボニル}オキシ)フェニル}プロパン酸;

(2S) 2 [(2S) 4 メチル 2 {[(2 (2 メチルフェノキシ)アセチル}アミノ}ペンタノイル)アミノ} 3 {4 [(4 (1 ピペリジニルカルボニル) 1 ピペリジニル}カルボニル}オキシ)フェニル}プロパン酸;

40

(2S) 2 ({(2S) 2 [(ジベンゾ[b, d]フラン 4 イルカルボニル)アミノ] 4 メチルペンタノイル}アミノ) 3 {4 {4 (1 ピペリジニルカルボニル) 1 ピペリジニル}カルボニル}オキシ)フェニル}プロパン酸;

(2S) 2 {[(2S) 2 ({2 [(1 ブロモ 2 ナフチル)オキシ]アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル}アミノ} 3 {4 {4 (1 ピペリジニルカルボニル) 1 ピペリジニル}カルボニル}オキシ)フェニル}プロパン酸;

(2S) 2 {[(2S) 2 ({2 [2 (tert ブチル)フェノキシ]アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル}アミノ} 3 (4 {[(4 {[(4

50

フルオロベンジル) アミノ) カルボニル} 1 ピペリジニル) カルボニル) オキシ} フェニル) プロパン酸;

(2S) 2 [((2S) 2 { [2 (2, 4 ジクロロフェノキシ) アセチル] アミノ} 4 メチルペンタノイル) アミノ} 3 { 4 [((4 モルホリニルカルボニル) オキシ) フェニル] プロパン酸;

(2S) 2 [((2S) 2 { [2 (2 ベンゾイルフェノキシ) アセチル] アミノ} 4 メチルペンタノイル) アミノ} 3 { 4 [((4 モルホリニルカルボニル) オキシ) フェニル] プロパン酸;

(2S) 2 [((2S) 4 メチル 2 { [2 (2 プロピルフェノキシ) アセチル] アミノ} ペンタノイル) アミノ} 3 { 4 [((4 モルホリニルカルボニル) オキシ) フェニル] プロパン酸;

(2S) 2 { [((2S) 2 ({ 2 [((1 ブロモ 2 ナフチル) オキシ] アセチル} アミノ) 4 メチルペンタノイル) アミノ} 3 { 4 [((4 モルホリニルカルボニル) オキシ) フェニル] プロパン酸;

(2S) 2 [((2S) 2 { [((ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} 4 メチルペンタノイル) アミノ} 3 { 4 [((4 モルホリニルカルボニル) オキシ) フェニル] プロパン酸;

(2S) 3 [4 [({ 4 (2 フロイル) 1 ピペラジニル) カルボニル} オキシ) フェニル] 2 [((2S) 2 { [2 (2 ヨードフェノキシ) アセチル] アミノ} 4 メチルペンタノイル) アミノ] プロパン酸;

(2S) 2 [((2S) 2 { [2 (2 シクロヘキシルフェノキシ) アセチル] アミノ} 4 メチルペンタノイル) アミノ} 3 [4 ({ [4 (2 フロイル) 1 ピペラジニル) カルボニル} オキシ) フェニル] プロパン酸;

(2S) 2 { [((2S) 2 ({ [2 [((1 ブロモ 2 ナフチル) オキシ] アセチル} アミノ) 4 メチルペンタノイル) アミノ} 3 [4 ({ [4 (2 フロイル) 1 ピペラジニル) カルボニル} オキシ) フェニル] プロパン酸;

(2S) 3 (4 { [((4 { [2 (4 クロロフェニル) アセチル] アミノ} 1 ピペリジニル) カルボニル] オキシ} フェニル) 2 [((2S) 2 { [2 (2 シクロヘキシルフェノキシ) アセチル] アミノ} 4 メチルペンタノイル) アミノ] プロパン酸;

(2S) 2 [((2S) 2 { [2 (2 ベンゾイルフェノキシ) アセチル] アミノ} 4 メチルペンタノイル) アミノ} 3 (4 { [((4 { [2 (4 クロロフェニル) アセチル] アミノ} 1 ピペリジニル) カルボニル] オキシ} フェニル) プロパン酸;

(2S) 3 (4 { [((4 { [2 (4 クロロフェニル) アセチル] アミノ} 1 ピペリジニル) カルボニル] オキシ} フェニル) 2 [((2S) 2 { [2 (2 ヨードフェノキシ) アセチル] アミノ} 4 メチルペンタノイル) アミノ] プロパン酸;

(2S) 2 { [((2S) 2 ({ 2 [2 (tert ブチル) フェノキシ] アセチル} アミノ) 4 メチルペンタノイル) アミノ} 3 (4 { [((4 { [2 (4 クロロフェニル) アセチル] アミノ} 1 ピペリジニル) カルボニル] オキシ} フェニル) プロパン酸;

(2S) 3 (4 { [((4 { [2 (4 クロロフェニル) アセチル] アミノ} 1 ピペリジニル) カルボニル] オキシ} フェニル) 2 ({ (2S) 2 [((ジベンゾ [b, d] フラン 4 イルカルボニル) アミノ} 4 メチルペンタノイル) アミノ] プロパン酸;

(2S) 3 (4 { [((4 { [2 (4 クロロフェニル) アセチル] アミノ} 1 ピペリジニル) カルボニル] オキシ} フェニル) 2 ({ (2S) 4 メチル 2 [((2 { [3 (1 ピペリジニルカルボニル) 2 ナフチル] オキシ} アセチル) アミノ] ペンタノイル) アミノ] プロパン酸;

10

20

30

40

50

(2S) 2 { [(2S) 2 ({ 2 { 2 (tert ブチル)フェノキシ)アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル}アミノ} 3 { 4 [({ 4 [(2 シクロヘキシルアセチル)アミノ) 1 ピペリジニル}カルボニル)オキシ]フェニル}プロパン酸;

(2S) 2 { [(2S) 2 ({ 2 { 2 (tert ブチル)フェノキシ)アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル}アミノ} 3 { 4 ({ [4 [(2, 2 ジシクロヘキシルアセチル)アミノ) 1 ピペリジニル}カルボニル)オキシ]フェニル}プロパン酸;

(2S) 2 [((2S) 4 メチル 2 { [2 (2 メチルフェノキシ)アセチル}アミノ}ペンタノイル)アミノ) 3 { 4 [({ 4 [(2 フェニルアセチル)アミノ) 1 ピペリジニル}カルボニル)オキシ]フェニル}プロパン酸;

10

(2S) 2 [((2S) 2 [({ 2 (2 シクロヘキシルフェノキシ)アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル)アミノ) 3 { 4 [({ 4 [(2 フェニルアセチル)アミノ) 1 ピペリジニル}カルボニル)オキシ]フェニル}プロパン酸;

(2S) 3 { 4 [({ 4 [(2 シクロヘキシルアセチル)アミノ) 1 ピペリジニル}カルボニル)オキシ]フェニル} 2 [((2S) 2 { [2 (2 シクロヘキシルフェノキシ)アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル)アミノ}プロパン酸;

または、それらの塩もしくは溶媒和物である、式(I)の化合物。

20

【請求項12】

(2S) 2 [((2S) 2 { [2 (2 ヨードフェノキシ)アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル)アミノ) 3 { 4 [((4 モルホリニルカルボニル)オキシ]フェニル}プロパン酸;

(2S) 2 { [((2S) 2 ({ 2 { 2 (tert ブチル)フェノキシ)アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル}アミノ} 3 { 4 [((4 モルホリニルカルボニル)オキシ]フェニル}プロパン酸;

(2S) 3 (4 { [(4 アセチル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ}フェニル) 2 { [((2S) 2 ({ 2 { 2 (tert ブチル)フェノキシ)アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル}アミノ}プロパン酸;

30

(2S) 2 [((2S) 2 { [2 (2 シクロヘキシルフェノキシ)アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル)アミノ) 3 { 4 [((4 モルホリニルカルボニル)オキシ]フェニル}プロパン酸;

(2S) 2 { [((2S) 2 ({ 2 { 2 (tert ブチル)フェノキシ)アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル}アミノ} 3 { 4 [({ 4 [(2 フェニルアセチル)アミノ) 1 ピペリジニル}カルボニル)オキシ]フェニル}プロパン酸;

(2S) 3 (4 { [(4 ベンゾイル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ}フェニル) 2 { [((2S) 2 ({ 2 { 2 (tert ブチル)フェノキシ)アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル}アミノ}プロパン酸;

40

(2S) 3 (4 { [(4 アセチル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ}フェニル) 2 ({ (2S) 2 [(ジベンゾ [b , d]フラン 4 イルカルボニル)アミノ) 4 メチルペンタノイル}アミノ)プロパン酸;

(2S) 2 { [((2S) 2 { (2 { 2 (tert ブチル)フェノキシ)アセチル}アミノ) 4 メチルペンタノイル}アミノ} 3 { 4 ({ [4 (2 フロイル) 1 ピペラジニル}カルボニル]オキシ)フェニル}プロパン酸;

(2S) 2 ({ (2S) 2 [(ジベンゾ [b , d]フラン 4 イルカルボニル)アミノ) 4 メチルペンタノイル}アミノ) 3 { 4 ({ [4 (2 フロイル) 1 ピペラジニル}カルボニル]オキシ)フェニル}プロパン酸;

(2S) 3 (4 { [(4 ベンゾイル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ

50

}フェニル) 2 [((2S) 4 メチル 2 { [2 (2 メチルフェノキシ) アセチル] アミノ } ペンタノイル) アミノ] プロパン酸;

(2S) 3 (4 { [((4 ベンゾイル 1 ピペラジニル) カルボニル] オキシ } フェニル) 2 ({ (2S) 2 [((ジベンゾ [b , d] フラン 4 イルカルボニル) アミノ] 4 メチルペンタノイル } アミノ) プロパン酸;

または、それらの塩もしくは溶媒和物である、式 (I) の化合物。

【請求項 1 3】

(2S) 3 (4 { [((4 アセチル 1 ピペラジニル) カルボニル] オキシ } フェニル) 2 [((2S) 4 メチル 2 { [2 (2 メチルフェノキシ) アセチル] アミノ } ペンタノイル) アミノ] プロパン酸;

(2S) 3 [4 ({ [4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル } オキシ) フェニル] 2 ({ (2S) 2 [((ジベンゾ [b , d] フラン 4 イルカルボニル) アミノ] 4 メチルペンタノイル } アミノ) プロパン酸;

(2S) 3 [4 ({ [4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル } オキシ) フェニル] 2 { [((2S) 2 ({ 2 [2 (tert ブチル) フェノキシ] アセチル } アミノ) 4 メチルペンタノイル) アミノ } プロパン酸;

(2S) 2 [((2S) 4 メチル 2 { [2 (2 メチルフェノキシ) アセチル] アミノ } ペンタノイル) アミノ] 3 { 4 [((4 モルホリニルカルボニル) オキシ) フェニル } プロパン酸;

(2S) 3 [4 ({ [4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル } オキシ) フェニル] 2 [((2S) 2 { [2 (2 ベンゾイルフェノキシ) アセチル] アミノ } 4 メチルペンタノイル) アミノ] プロパン酸;

(2S) 2 { [((2S) 2 ({ 2 [4 (アミノカルボニル) フェノキシ] アセチル } アミノ) 4 メチルペンタノイル) アミノ } 3 [4 ({ [4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル } オキシ) フェニル] プロパン酸;

または、それらの塩もしくは溶媒和物である、式 (I) の化合物。

【請求項 1 4】

(2S) 3 [4 ({ [4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル } オキシ) フェニル] 2 [((2S) 4 メチル 2 { [2 (2 メチルフェノキシ) アセチル] アミノ } ペンタノイル) アミノ] プロパン酸、またはその塩もしくは溶媒和物である、式 (I) の化合物。

【請求項 1 5】

(2S) 3 [4 ({ [4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル } オキシ) フェニル] 2 [((2S) 4 メチル 2 { [2 (2 メチルフェノキシ) アセチル] アミノ } ペンタノイル) アミノ] プロパン酸カリウム塩、またはその溶媒和物である、請求項 1 4 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 1 6】

1 種以上の薬学上許容される希釈物またはキャリアと、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載された式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 1 7】

長時間作用性 ₂ アドレナリンレセプターアゴニストと、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載された式 (I) の化合物またはその生理学上許容される塩もしくは溶媒和物とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 1 8】

炎症性疾患の治療用薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載された式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 1 9】

下記式 (XIII) の化合物:

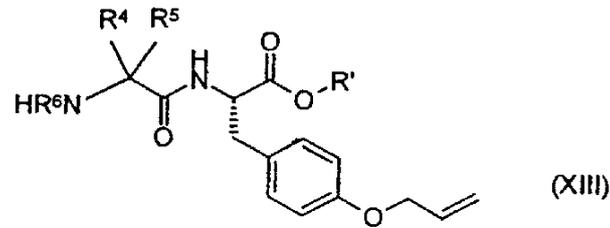
10

20

30

40

【化3】

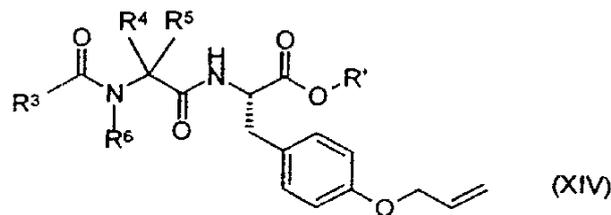


(上記式中 R^4 、 R^5 および R^6 は請求項 1 ~ 4 および 10 のいずれか一項に記載された通りであり、 R はヒドロキシ官能化ポリスチレン樹脂を表わす)。

【請求項 20】

下記式(XIV)の化合物：

【化4】

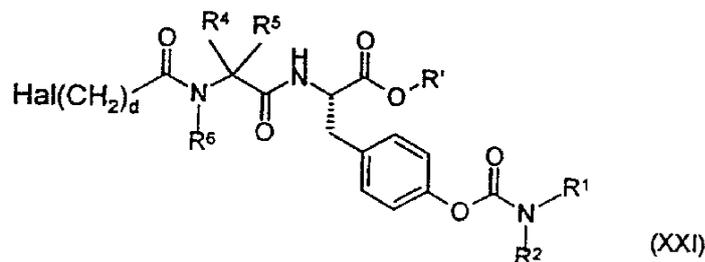


(上記式中 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は請求項 1 ~ 4 および 7 ~ 10 のいずれか一項に記載された通りであり、 R はヒドロキシ官能化ポリスチレン樹脂を表わす)。

【請求項 21】

下記式(XXI)の化合物：

【化5】



(上記式中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および d は請求項 1 ~ 6 および 10 のいずれか一項に記載された通りであり、 R はヒドロキシ官能化ポリスチレン樹脂を表わし、 Hal はハロゲンを表わす)。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】

発明の分野

本発明は新規な化合物、それらの製造方法、それらを含む医薬処方物、および治療におけるそれらの使用に関する。

【0002】

背景技術

炎症は組織損傷または微生物侵襲に対する一次応答であって、内皮への白血球接着、漏出性出血および組織内活性化で特徴づけられる。白血球活性化は、毒性酸素種（例えば、スーパーオキシドアニオン）の発生、および顆粒産物（例えば、ペルオキシダーゼおよびプロテアーゼ）の放出をもたらす。循環白血球には好中球、好酸球、好塩基球、単球および

10

20

30

40

50

リンパ球がある。異なる形の炎症には異なるタイプの浸潤白血球を伴い、具体的なプロファイルは組織内における接着分子、サイトカインおよび化学走性因子発現のプロファイルにより調節される。

【0003】

白血球の一次機能は、細菌および寄生虫のような侵襲生物から宿主を守ることである。組織が損傷または感染すると、循環から罹患組織への白血球の局所供給を行う一連の現象が生じる。白血球供給は、外来または死んだ細胞の整然とした破壊および食作用、その後で組織修復および炎症性浸潤物の分解を行えるようにコントロールされる。しかしながら、慢性的な炎症状態のとき、供給は不適当なことが多く、分解が十分にコントロールされず、炎症反応が組織破壊を起こしてしまう。

10

【0004】

インテグリンは、炎症プロセスに関与する、および鎖からなる細胞表面ヘテロ二量体タンパク質である。α4β1（超遅抗原α4β1（VLA-4）またはCD49d/CD29としても知られる）およびα4β7を含めたα4βインテグリンは、好中球以外の白血球（例えば、好酸球、T細胞およびB細胞、白血球、好塩基球およびマスト細胞）で主に発現される。α4βインテグリンの接着分子リガンドには（i）脈管細胞接着分子（VCAM-1；CD106）、（ii）フィブロネクチンで別にスプライスされる連結セグメント1内の配列（細胞外マトリックスタンパク質）および（iii）粘膜アドレシン細胞接着分子（MAdCAM）上の部位がある。正常な状態下のときVCAM-1は脈管構造で最少でしか発現されないが、しかしながら内皮細胞でのVCAM-1の正方向調節（upregulation）は炎症部位近くで生じる。VCAM-1は樹状細胞、骨髄間質細胞、滑膜細胞、星状膠細胞および一部の皮質ニューロンを含めたある範囲の非脈管細胞でもみられた。MAdCAM発現は、腸組織が腸管付随リンパ組織、末梢リンパ節およびパイエル板の高内皮性血管で発現されることと主に関連している。

20

【0005】

α4β1（VLA-4）およびα4β7は双方ともVCAM-1、フィブロネクチンのCS-1およびMAdCAMと相互作用しうる。α4βインテグリン/VCAM-1相互作用は、接着してから、後毛細血管小静脈の壁を通して、組織炎症の部位へと、白血球を遊出させる。このような相互作用はT細胞活性化の共刺激シグナルを同様にもたらしうるが、α4βインテグリン/フィブロネクチン相互作用はマスト細胞、好塩基球および好酸球の脱顆粒で刺激役割を有すると考えられている。そのため、α4βインテグリン拮抗剤は、多くの慢性疾患の病態生理上必須である炎症プロセスの減弱を行わせる上で、2レベルで介入することができる。これらには（i）組織炎症の部位への白血球の供給の阻害および（ii）白血球の活性化および炎症メディエーターの放出の阻害がある。

30

【0006】

α4βインテグリンで媒介される細胞接着およびシグナリングは、多くの生理学的および病態生理学的プロセスに必須である。α4βインテグリン遮断剤の治療可能性は、疾患の実験インビトロおよびインビボモデルで特異的α4βインテグリン遮断モノクローナル抗体（抗α4βmAb）を試験することにより、既に研究されていた（Lobb and Hemler, 1994）。抗α4βmAbは、モルモット、ラット、ウサギおよびヒツジモデルを含めた、喘息に関連したアレルギー性肺炎の動物モデルで有益な効果を示した。加えて、抗α4βmAbは（i）実験アレルギー性脳脊髄炎のラットおよびマウスモデル（T細胞依存性自己免疫疾患、多発性硬化症のモデルとみられている）、（ii）接触過敏症のマウスモデル、（iii）炎症性腸疾患に関連したCotton-top tamarinにおける大腸炎（Podolsky et al., 1993）および（iv）非肥満糖尿病マウスにおけるインシュリン依存性糖尿病（Baron et al., 1994）に有効であることも示された。α4βインテグリン機能を遮断すると思われるフィブロネクチン誘導性ペプチドは、マウス接触過敏症（Ferguson et al., 1991）およびラットアジュバント関節炎（Wahl et al., 1994）で効力を示した。

40

【0007】

国際特許出願WO 98 / 53814、WO 98 / 53817およびWO 98 / 53818

50

(Merck) は、VLA 4 および / または 4 / 7 拮抗剤として、各々ヘテロ環式アミド化合物、ビアリアルカン酸およびスルホンアミド化合物の使用について記載している。WO 98 / 54207 (Celltech) は、免疫または抗炎症障害の治療および予防向けに、リガンドへの 4 インテグリンの結合を阻害する上で、チロシン誘導体の使用について記載している。WO 97 / 03094 (Biogen) は、VLA 4 レセプターへのリガンドの結合を阻害する半ペプチド化合物の選択について記載している。

【0008】

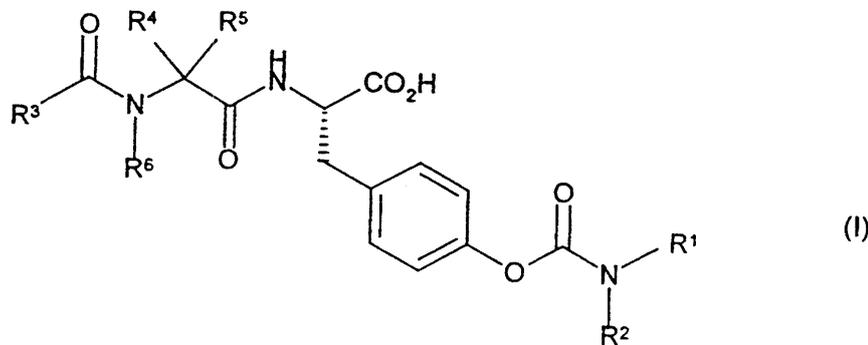
【発明の概要】

本発明者らは、今般、4 1 および 4 7 双方のインテグリンと拮抗し、その可能性として、白血球接着および活性化を遮断し、結果的に抗炎症性を発揮する、4 インテグリン拮抗化合物の新規グループを見出した。これらの化合物は、特に白血球が炎症部位にかかわる疾患で白血球誘導性組織ダメージから防御する際に、可能性として治療上有益である。4 1 および 4 7 インテグリン双方の拮抗剤は 4 1 または 4 7 の選択的拮抗剤よりも利点を有しており、その理由は双方のインテグリンが炎症で役割を有していると考えられるからである。

【0009】

このように、本発明の一つの態様によると、下記式 I の化合物並びにその塩および溶媒和物が提供される。

【化 1】



〔上記式中

R¹ および R² は独立して

(i) C₁₋₆ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキルまたは C₁₋₃ アルキル C₃₋₈ シクロアルキル、あるいはアルキルまたはシクロアルキルが 1 以上のハロゲン、CN、ニトロ、ヒドロキシまたは OC₁₋₆ アルキル基で置換されたこのような基；

(ii) (CH₂)_e Ar¹ または (CH₂)_e O Ar¹ を表わすか；

あるいは NR¹ R² は一緒になって、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、モルホリニルまたはアゼピニル、あるいは 1 以上の (CO)_n (CH₂)_t Ar¹、(CO)_n C₁₋₆ アルキル Ar¹ Ar²、(CO)_n C₁₋₆ アルキル、(CH₂)_r OH、(CH₂)_r O (CH₂)_p OH、(CH₂)_r OC₁₋₆ アルキル、O (CH₂)_t Ar¹、(CH₂)_r SO₂ Ar¹、ピペリジン 1 イル、(CH₂)_t CONR⁸ R⁹、NR¹⁰ (CO)_n (CH₂)_t Ar¹、NR¹⁰ (CO)_n C₁₋₃ アルキル C₃₋₆ シクロアルキル、NR¹⁰ (CO)_n C₁₋₆ アルキル C₃₋₆ シクロアルキル、CONR¹⁰ (CH₂)_t Ar¹、ハロゲン、NH SO₂ C₁₋₆ アルキル、SO₂ NR¹⁰ R¹¹、SO₂ C₁₋₆ アルキルまたは SO₂ Ar² 基が必要により置換された、ベンゼン環と縮合されたこのような基を表わす；

R³ は C₁₋₆ アルキル NHC(=NH)NH₂、C₂₋₆ アルケニル NHC(=NH)NH₂、C₂₋₆ アルキニル NHC(=NH)NH₂、C₁₋₆ アルキル NR¹⁴ R¹⁸、(CH₂)_h CONR¹⁴ R¹⁸、(CH₂)_h CO C₁₋₆ アルキル、

10

20

30

40

50

$(CH_2)_d CHNR^{18} CONR^{20} R^{21}$ 、 $(CH_2)_m NR^{18} CONR^{14} R^{18}$ 、 $(CH_2)_d NR^{18} Ar^3$ 、 $(CH_2)_d CONR^{18} Ar^3$ 、 $(CH_2)_h COOR^{18}$ 、 $(CH_2)_c Ar^3$ 、 $O(CH_2)_c Ar^3$ 、 $(CH_2)_d CO(CH_2)_s Ar^3$ または $(CH_2)_d OAr^3$ を表わすか、
 あるいは R^3 は、 $(CO)_f C_{1-6}$ アルキル、 $(CO)_f (CH_2)_c Ar^2$ または $C(=NH)NH_2$ により窒素上で必要により置換された $(CH_2)_c$ 2, 4 イミダゾリジンジオン、 $(CH_2)_c$ (ピペリジン 4 イル)、 $(CH_2)_c$ (ピペリジン 3 イル)、 $(CH_2)_c$ (ピペリジン 2 イル)、 $(CH_2)_c$ (モルホリン 3 イル) または $(CH_2)_c$ (モルホリン 2 イル) を表わすか、
 あるいは R^3 は、 C_{1-6} アルキル または ハロゲンで必要により置換された $(CH_2)_z$ ジベンゾフランを表わすか、
 あるいは R^3 は $(CH_2)_c$ チオキサンテン 9 オンを表わす；
 R^4 は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 $(CH_2)_q Ar^2$ 、 C_{1-4} アルキル $X R^7$ 、 C_{1-4} アルキル $SO_2 C_{1-4}$ アルキル、 C_{1-6} アルキル $NR^{12} R^{13}$ または C_{1-6} アルキル $NR^{12} CO C_{1-6}$ アルキルを表わす；
 R^5 は水素を表わすか、あるいは $R^4 R^5$ はそれらが結合している炭素と一緒に C_{5-7} シクロアルキル環を形成している；
 R^6 は水素または C_{1-6} アルキルを表わすか、あるいは R^6 および R^4 はそれらが各々結合している N および C 原子と一緒に C_{5-7} ピロリジン環を形成している；
 R^7 は水素、 $(CH_2)_w NR^{12} R^{13}$ 、 $(CH_2)_u Ar^2$ または $(CH_2)_w NR^{12} CO C_{1-6}$ アルキルを表わす；
 R^8 、 R^9 、 R^{16} および R^{17} は独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-3} アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} アルケニルを表わすか、あるいは $NR^8 R^9$ または $NR^{16} R^{17}$ は一緒になって、 C_{1-6} アルキル、 CO フェニルまたは SO_2 メチルで N 置換されたモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはピペラジニルを表わす；
 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{18} 、 R^{20} および R^{21} は独立して水素または C_{1-6} アルキルを表わす；
 R^{14} 、 R^{19} および R^{22} は独立して水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキルまたは $(CH_2)_x Ar^4$ を表わすか、あるいは $NR^{14} R^{18}$ または $NR^{15} R^{22}$ は一緒になってモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたは $N C_{1-6}$ アルキルピペラジニルを表わす；
 Ar^1 は、1 以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、ニトロ、 Ar^2 または OAr^2 基で必要により置換された、フェニル、または O、N および S から選択される 1 ~ 3 のヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員ヘテロ環式芳香環を表わす；
 Ar^2 は、1 以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 またはニトロ基で必要により置換されたフェニルを表わす；
 Ar^3 はフェニル、O、N または S から選択される 1 ~ 3 のヘテロ原子を含む 5 もしくは 6 員ヘテロ環式芳香環、あるいは 1 以上の $CO(CH_2)_g Ar^4$ 、 $(CH_2)_y Ar^4$ 、 $(CH_2)_y COAr^4$ 、 $(CO)_a C_{1-6}$ アルキル、 $(CO)_a C_{2-6}$ アルケニル、 $(CO)_a C_{2-6}$ アルキニル、 $(CO)_a C_{3-8}$ シクロアルキル、 $(CO)_a C_{1-6}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $COCH_2CN$ 、 $(CH_2)_b NR^{16} R^{17}$ 、 $(CH_2)_b NHC(=NH)NH_2$ 、 $CYNR^{16} (CO)_a R^{17}$ 、 $(CH_2)_b NR^{15} COR^{19}$ 、 $(CH_2)_b CONR^{15} R^{22}$ 、 $(CH_2)_b NR^{15} CONR^{15} R^{22}$ 、 $(CH_2)_b CONR^{15} (CH_2)_j NR^{15} R^{22}$ 、 $(CH_2)_b SO_2 NR^{15} R^{22}$ 、 $(CH_2)_b SO_2 NR^{15} COAr^2$ 、 $(CH_2)_b NR^{15} SO_2 R^{19}$ 、 $SO_2 R^{19}$ 、 SOR^{19} 、 $(CH_2)_z OH$ 、 $COOR^{15}$ 、 CHO 、 OC_{1-10} アルキル、 $O(CH_2)_j NR$

$R^{15}R^{22}$ 、 $O(CH_2)_jNHC(=NH)NH_2$ 、 $O(CH_2)_bCONR^{16}$
 R^{17} 、 $O(CH_2)_kCOOR^{15}$ 、 $O(CH_2)_jOAr^2$ 、 $O(CH_2)_b$
 Ar^2 、3 フェニル 2 ピラゾリン 5 オンまたは4, 5 ジヒドロ 3(2H)
 ピリダジノン基で必要により置換された、ベンゼン環と縮合されたこのような基を表わす；

Ar^4 は、1以上のハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 OC_{1-6} アルキル、 CF_3 、ニトロまたは $CONH_2$ 基で必要により置換された、フェニル、またはO、NおよびSから選択される1~3のヘテロ原子を含む5もしくは6員ヘテロ環式芳香環を表わす；

XおよびYは独立してOまたはSを表わす；

a、f、k、sおよびnは独立して0または1を表わす；

b、c、r、x、yおよびzは独立して0~2の整数を表わす；

d、gおよびuは独立して1または2を表わす；

e、h、qおよびwは独立して1~3の整数を表わす；

jおよびpは独立して2~4の整数を表わす；

mは独立して0~4の整数を表わす；

tは独立して0~3の整数を表わす}。

【0010】

【発明の具体的説明】

Ar^1 、 Ar^3 および Ar^4 が表わす5または6員ヘテロ環式芳香環の例には、ピリミジン、ピリジン、フラン、イミダゾール、チオフェン、ピロール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、1, 3, 4 チアジアゾール、1, 2, 3 チアジアゾール、1, 2, 4 チアジアゾール、1, 2, 4 オキサジアゾールおよびピラゾールがある。

Ar^1 が表わす5または6員ヘテロ環式芳香環の具体例には、ピリミジン、ピリジン、フラン、1, 2, 4 チアジアゾールおよびピロールがある。 Ar^3 が表わす5または6員ヘテロ環式芳香環の具体例には、チアゾールおよびピリジンがある。ベンゼン環と縮合されたフェニルはナフチルを表わす。

Ar^3 が表わす、ベンゼン環と縮合された5または6員ヘテロ環式芳香環の例には、ベンゾフランがある。

Ar^4 が表わす5または6員ヘテロ環式芳香環の具体例には、1, 3, 4 チアジアゾール、1, 2, 3 チアジアゾール、1, 2, 4 オキサジアゾールおよびピラゾールがある。

【0011】

NR^1R^2 が一緒になって、 $(CO)_n(CH_2)_rAr^1$ 、 $(CO)_nC_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_tCONR^8R^9$ 、 $NR^{10}(CO)_n(CH_2)_rAr^1$ 、 $NR^{10}(CO)_nC_{1-3}$ アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 $NR^{10}(CO)_nC_{1-6}$ アルキル C_{3-6} シクロアルキル、 $(CH_2)_rOC_{1-6}$ アルキル、 $(CH_2)_rO(CH_2)_pOH$ 、ピペリジン 1 イル、 $(CH_2)_rOH$ または $CONR^{10}(CH_2)_rAr^1$ 基で必要により置換されたピペリジニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、モルホリニルまたは1, 2, 3, 4 テトラヒドロイソキノリンを表わすように、 R^1 および R^2 が定義されることが好ましい。

NR^1R^2 が一緒になって、 $(CO)_nC_{1-6}$ アルキル(特に $COCH_3$)で必要によりN置換されたモルホリニルまたはピペラジニル、 $(CO)_n(CH_2)_rAr^1$ (特に CO フェニルおよび $(CO)_2$ フラニル)でN置換されたピペラジニル、 $NR^{10}(CO)_n(CH_2)_rAr^1$ (特に $NHCOCH_2$ フェニル)で置換されたピペリジニルまたは $(CH_2)_tCONR^8R^9$ (特に $CONH_2$)で置換されたピペリジニルを表わすように、 R^1 および R^2 が定義されることが特に好ましい。

【0012】

R^3 は、 $(CH_2)_c$ 2, 4 イミダゾリジンジオン 3 イル、 $(CH_2)_c$ チオキサンテン 9 オン 3 イル、 $(CH_2)_cAr^3$ 、 $O(CH_2)_cAr^3$

10

20

30

40

50

、 $(\text{CH}_2)_d \text{OAr}^3$ または $(\text{CH}_2)_z$ ジベンゾフラン、特に $\text{OCH}_2 \text{Ar}^3$ 、
 $\text{CH}_2 \text{OAr}^3$ またはジベンゾフラン、特に $\text{CH}_2 \text{OAr}^3$ またはジベンゾフラン
 を表わすことが好ましい。

R^3 が $(\text{CH}_2)_z$ ジベンゾフラン (特にジベンゾフラン) を表わすとき、それは、
 $(\text{CH}_2)_z$ 2 ジベンゾフラン (特に2 ジベンゾフラン) を表わすことが好ましい
 。

R^3 が $(\text{CH}_2)_c$ 2, 4 イミダゾリジンジオンを表わすとき、それは (CH_2)
 $)_c$ (2, 4 イミダゾリジンジオン 3 イル) (特に CH_2 2, 4 イミダゾ
 リジンジオン 3 イル) を表わすことが好ましい。

R^3 が $(\text{CH}_2)_c$ チオキサンテン 9 オンを表わすとき、それは $(\text{CH}_2)_c$
 (チオキサンテン 9 オン 3 イル) (特に CH_2 チオキサンテン 9 オン
 3 イル) を表わすことが好ましい。

特に R^3 は $\text{CH}_2 \text{OAr}^3$ を表わすことが最も好ましい。

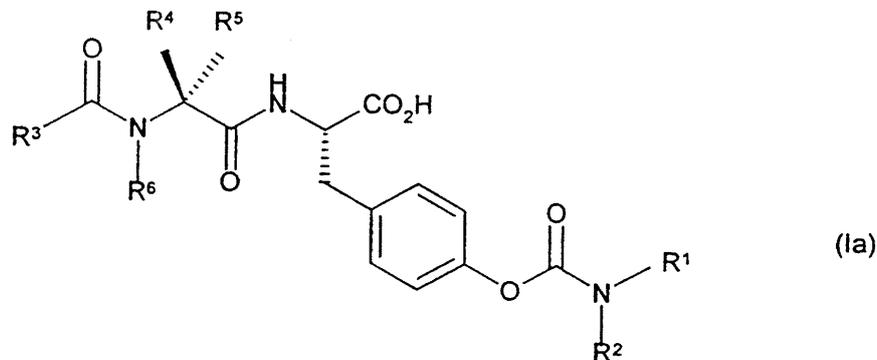
R^4 は C_{1-6} アルキルを表わし、 R^5 は水素を表わすか、または $\text{R}^4 \text{R}^5$ がそれらが
 結合する炭素と一緒になってシクロヘキシル環を形成して、 R^6 は水素もしくはメチル (特
 に水素) を表わすことが好ましい。

特に R^4 が C_{1-6} アルキルを表わし、 R^5 および R^6 が水素を表わすことが好ましい
 。

特に R^4 が $\text{CH}_2 \text{CHMe}_2$ を表わし、 R^5 および R^6 が水素を表わすことが好ましい
 。

特に R^4 および R^5 は下記式 (I a) で示される立体化学配向を有することが好ましい。

【化 2】



R^7 は $(\text{CH}_2)_u \text{Ar}^2$ または $(\text{CH}_2)_w \text{NR}^{1,2} \text{COC}_{1-6}$ アルキルを表わ
 すことが好ましい。

特に、 R^8 および R^9 が各々水素を表わすか、あるいは $\text{NR}^8 \text{R}^9$ が一緒になってピペリ
 ジニルまたはピロリジニル、特にピペリジニルを表わすことが好ましい。

R^{10} は水素またはメチル、特に水素を表わすことが好ましい。

R^{11} は水素またはメチル、特に水素を表わすことが好ましい。

R^{12} は水素またはメチル、特に水素を表わすことが好ましい。

R^{13} は水素またはメチル、特に水素を表わすことが好ましい。

R^{14} は水素またはメチル、特に水素を表わすことが好ましい。

R^{15} は水素または C_{1-6} アルキル、特に水素を表わすことが好ましい。

R^{16} は水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{2-4} アルケニル、特に水素またはプロペ
 ニルを表わすことが好ましい。

R^{17} は水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{2-4} アルケニル、特に水素、メチルまた
 はプロペニルを表わすことが好ましい。

R^{18} は水素またはメチル、特に水素を表わすことが好ましい。

R^{19} は水素または C_{1-6} アルキル、特に C_{1-6} アルキル、特にメチルを表わす
 ことが好ましい。

R^{20} は水素またはメチル、特に水素を表わすことが好ましい。

R^{21} は水素またはメチル、特に水素を表わすことが好ましい。

R^{22} は水素、 C_{1-4} アルキルまたは $(CH_2)_x Ar^4$ を表わすか、あるいは $NR^{15} R^{22}$ が一緒になってピペリジニル、ピロリジニルまたはモルホリニルを表わすことが好ましい。

$NR^{15} R^{22}$ は一緒になってピペリジニルを表わすように、 R^{15} および R^{22} が定義されることが特に好ましい。

Ar^1 は、ハロゲン（例えば塩素またはフッ素）または OC_{1-6} アルキルで必要により置換されたフラン、ピリミジンまたはフェニルを表わすことが好ましい。

Ar^2 は非置換フェニルを表わすことが好ましい。

Ar^3 は、1以上の $(CH_2)_y COAr^4$ 、 $COOR^{15}$ 、 $(CH_2)_b SO_2 NR^{15} R^{22}$ 、 $(CH_2)_b NR^{15} SO_2 R^{19}$ 、 $SO_2 R^{19}$ 、 $(CO)_a C_{2-6}$ アルケニル、 $(CO)_a C_{1-6}$ アルキル、 $(CO)_a C_{3-8}$ シクロアルキル、ハロゲン、 $(CH_2)_b CONR^{15} R^{22}$ 、3 フェニル 2 ピラゾリン 5 オン 2 イルまたは4, 5 ジヒドロ 3 (2H) ピリダジノン 6 イル基で必要により置換されたフェニル、ナフチルまたはベンゾフランを表わすことが好ましい。

Ar^3 が、 $(CO)_a C_{1-6}$ アルキル、 $(CO)_a C_{3-8}$ シクロアルキル、ハロゲン、 $(CH_2)_y COAr^4$ または $(CH_2)_b CONR^{15} R^{22}$ で必要により置換されたフェニルまたはナフチルを表わすことが特に好ましい。

特に、 Ar^3 が、 n プロピル、三級ブチル、シクロヘキシル、ヨウ素、 CO フェニルまたは CO ピペリジン 1 イルで置換されたフェニル、あるいは CO ピペリジン 1 イルで置換されたナフチルを表わすことが最も好ましい。

Ar^4 は、ハロゲンで必要により置換されたフェニルまたはフラン、特に非置換フェニルまたはフランを表わすことが好ましい。

e は1または2を表わすことが好ましい。

n は0または1を表わすことが好ましい。

r は0または1、特に1を表わすことが好ましい。

p は2を表わすことが好ましい。

t は0、1または3、特に0または1、とりわけ0を表わすことが好ましい。

h は1または2、特に2を表わすことが好ましい。

d は1を表わすことが好ましい。

m は0または1、特に1を表わすことが好ましい。

c は0または1、特に1を表わすことが好ましい。

f は1を表わすことが好ましい。

q は1または2、特に1を表わすことが好ましい。

u は1を表わすことが好ましい。

w は1または2、特に1を表わすことが好ましい。

x は0または1、特に1を表わすことが好ましい。

a は0を表わすことが好ましい。

y は0または1、特に0を表わすことが好ましい。

b は0または1、特に0を表わすことが好ましい。

j は2または3、特に2を表わすことが好ましい。

z は0または1、特に0を表わすことが好ましい。

k は1を表わすことが好ましい。

s は0を表わすことが好ましい。

g は1を表わすことが好ましい。

X は酸素を表わすことが好ましい。

Y は酸素を表わすことが好ましい。

【0013】

式(I)の最も好ましい化合物は：

10

20

30

40

50

(2S) 2 [[(2S) 2 [[2 (2 ヨードフェノキシ)アセチル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル)オキシ]フェニル]プロパン酸;

(2S) 2 [[(2S) 2 [[2 [2 (tert ブチル)フェノキシ]アセチル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル)オキシ]フェニル]プロパン酸;

(2S) 3 [4 [[(4 アセチル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [[(2S) 2 [[2 [2 (tert ブチル)フェノキシ]アセチル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ]プロパン酸;

(2S) 2 [[(2S) 2 [[2 (2 シクロヘキシルフェノキシ)アセチル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル)オキシ]フェニル]プロパン酸;

(2S) 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 (2 メチルフェノキシ)アセチル]アミノ]ペンタノイル]アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル)オキシ]フェニル]プロパン酸;

(2S) 2 [[(2S) 2 [[2 [2 (tert ブチル)フェノキシ]アセチル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 [4 [[[4 [(2 フェニルアセチル)アミノ] 1 ピペリジニル]カルボニル]オキシ]フェニル]プロパン酸;

(2S) 3 [4 [[(4 アセチル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 (2 メチルフェノキシ)アセチル]アミノ]ペンタノイル]アミノ]プロパン酸;

(2S) 3 [4 [[(4 ベンゾイル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [[(2S) 2 [[2 [2 (tert ブチル)フェノキシ]アセチル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ]プロパン酸;

(2S) 3 [4 [[(4 アセチル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [[(2S) 2 [(ジベンゾ [b, d] フラン 4 イルカルボニル)アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ]プロパン酸;

(2S) 2 [[(2S) 2 [[2 [2 (tert ブチル)フェノキシ]アセチル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 [4 [[[4 (2 フロイル) 1 ピペラジニル]カルボニル]オキシ]フェニル]プロパン酸;

(2S) 2 [[(2S) 2 [(ジベンゾ [b, d] フラン 4 イルカルボニル)アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 [4 [[[4 (2 フロイル) 1 ピペラジニル]カルボニル]オキシ]フェニル]プロパン酸;

(2S) 3 [4 [[(4 ベンゾイル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 (2 メチルフェノキシ)アセチル]アミノ]ペンタノイル]アミノ]プロパン酸;

(2S) 3 [4 [[[4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル]カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 (2 メチルフェノキシ)アセチル]アミノ]ペンタノイル]アミノ]プロパン酸;

(2S) 3 [4 [[(4 ベンゾイル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [[(2S) 2 [(ジベンゾ [b, d] フラン 4 イルカルボニル)アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ]プロパン酸;

(2S) 3 [4 [[[4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル]カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [[(2S) 2 [(ジベンゾ [b, d] フラン 4 イルカルボニル)アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ]プロパン酸;

並びにその塩および溶媒和物である。

【0014】

下記の化合物:

(2S) 3 [4 [[[4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル]カルボニル

10

20

30

40

50

〕オキシ〕フェニル〕 2 〔〔(2S) 2 〔〔2 (2 ベンゾイルフェノキシ) アセチル〕アミノ〕 4 メチルペンタノイル〕アミノ〕プロパン酸；
 (2S) 2 〔〔(2S) 2 〔〔2 〔4 (アミノカルボニル)フェノキシ〕アセチル〕アミノ〕 4 メチルペンタノイル〕アミノ〕 3 〔4 〔〔〔4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル〕カルボニル〕オキシ〕フェニル〕プロパン酸；
 (2S) 3 〔4 〔〔〔4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル〕カルボニル〕オキシ〕フェニル〕 2 〔〔(2S) 2 〔〔2 〔2 (tert ブチル)フェノキシ〕アセチル〕アミノ〕 4 メチルペンタノイル〕アミノ〕プロパン酸；
 並びにその塩および溶媒和物も特に好ましい。

【0015】

上記の好ましい化合物は、生じうる副作用を最少に抑えるために、吸入薬向けとしてまさに有利な、低い経口バイオアベイラビリティで特徴づけられる。

【0016】

式(I)の化合物の適切な塩には、アルカリ金属塩、例えばカルシウム、ナトリウムおよびカリウム塩、および(トリスヒドロキシメチル)アミノメタンとの塩のような、生理学上許容される塩がある。式(I)の化合物の他の塩には、生理学上許容されないが、式(I)の化合物およびその生理学上許容される塩の製造には有用な塩を含む。適切であれば、酸付加塩も無機または有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、コハク酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、1-ヒドロキシナフトエ酸、メタンスルホン酸から誘導してよい。溶媒和物の例には水和物がある。

【0017】

式(I)の化合物の側鎖がキラル中心を有しているとき、本発明はエナンチオマー(ラセミ混合物を含む)およびジアステレオマーの混合物並びに個別のエナンチオマーにも拡張される。通常、精製された単一エナンチオマーの形で式(I)の化合物を用いることが好ましい。

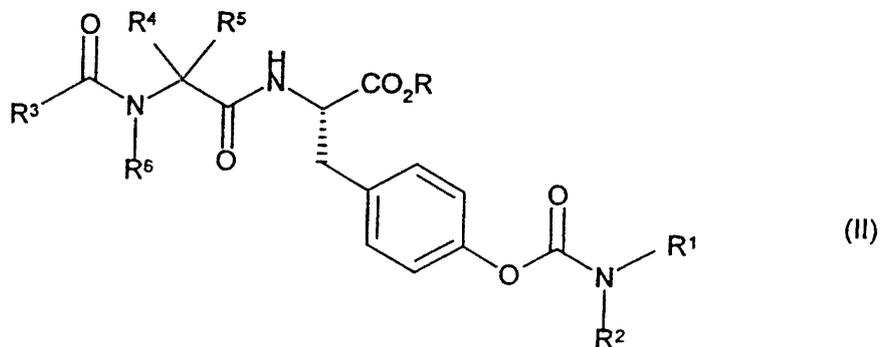
【0018】

式(I)の化合物並びにその塩および溶媒和物は、本発明の別な面を構成している、下記の方法により製造してよい。

式(I)の化合物を製造する上で本発明によるプロセスは、

(a) 下記式(II)のカルボン酸エステルを加水分解し

【化3】



(上記式中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵ および R⁶ は前記の通りであり、R はカルボン酸エステルを形成しうる基である)；

または

(b) 保護されている式(I)の化合物を脱保護することを含んでなる。

【0019】

プロセス(a)において、適切なR基の例はメチルまたはtert-ブチルのようなC₁₋₆アルキル基である。加水分解は、例えばトリフルオロ酢酸および水を用いる酸性プロセス、

10

20

30

40

50

または例えば水酸化ナトリウムおよびメタノールを用いるアルカリ経路により行える。別の固相反応では、Rは利用しうるヒドロキシ基で官能化された固形担体を表わすことがある。固形担体の例にはポリスチレン樹脂のような樹脂があり、そこではフェニル環はリンカーを介してヒドロキシ基が形成されている。ヒドロキシ官能化リンカーの例は、 $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$ (4-ヒドロキシメチルフェニル) (Wang Resin) または 3-メトキシ-4-オキシメチル-フェノキシメチル化1%ジビニルベンゼン架橋ポリスチレンのN-Fmocアミノ酸アシルエステル (Sasrin樹脂) である。

【0020】

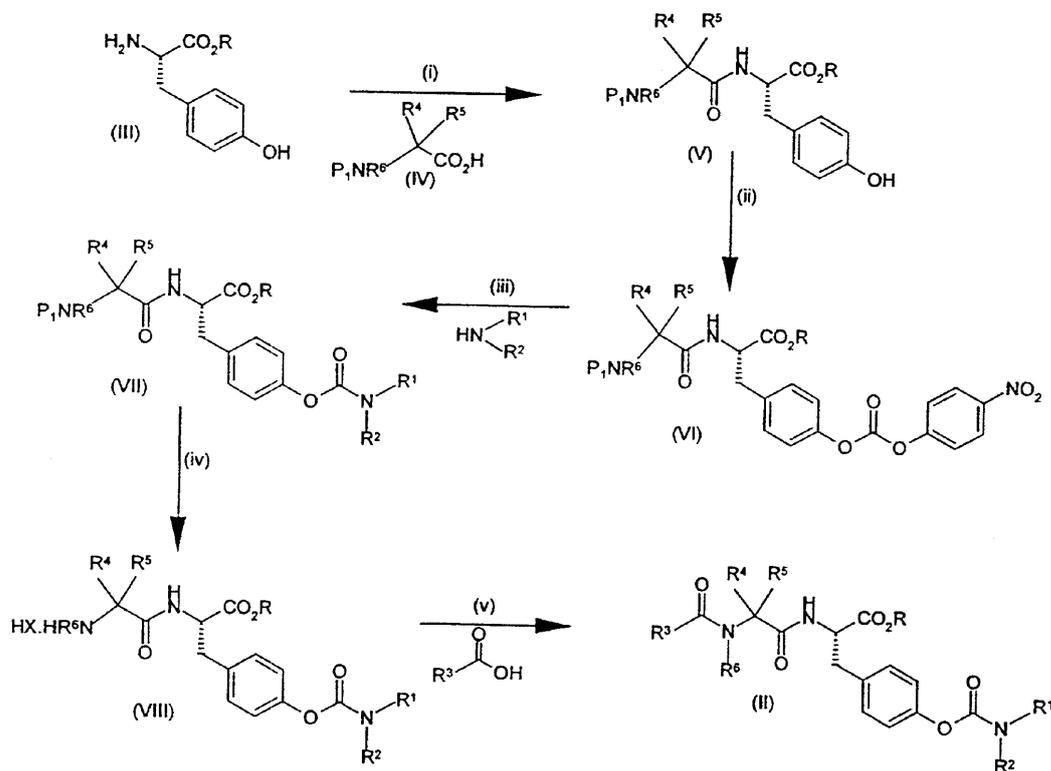
プロセス (b) において、保護基の例およびそれらの除去手段は T.W. Greene, 'Protective Groups Inorganic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991) でみられる。適切なアミン保護基にはスルホニル (例えば、トシル)、アシル (例えば、ベンゾイルオキシカルボニルまたは t-ブトキシカルボニル) およびアリールアルキル (例えば、ベンジル) があり、加水分解または水素化分解で適宜に除去される。

【0021】

式 (II) の化合物は下記スキーム 1 に従い製造される：

スキーム 1

【化 1 1】



ステップ (i) このスキームでは、Rはメチルを表わすことが好ましい。式 (III) および (IV) の化合物はアミドの製造向けに慣用的な条件下で反応させてよい。望ましくは、MeCN または DMF のような不活性溶媒中で、カップリング剤、例えばWSCDIが、HOBt と共にまたはそれなしで用いられる。P₁ はプロセス (b) で既に記載されたようなアミン保護基である。このスキームにおいて、P₁ は Boc を表わすことが好ましい。ステップ (ii) 式 (V) から (VI) への変換は、慣用的な条件下で、例えば、ピリジンのような有機塩基および DCM のような不活性有機溶媒の存在下で、p-ニトロフェニルクロロホルメートで適切に行われる。

ステップ (iii) この反応は、DIPEA のような有機塩基の存在下、DCM のような適切な溶媒中で、試薬の組合せにより行える。

ステップ (iv) この脱保護ステップは慣用的な条件下で行える。P₁ が Boc を表わすとき、それは酸、例えば HCl のようなハロゲン化水素酸 (HX) との処理により除去さ

10

20

30

40

50

れる。

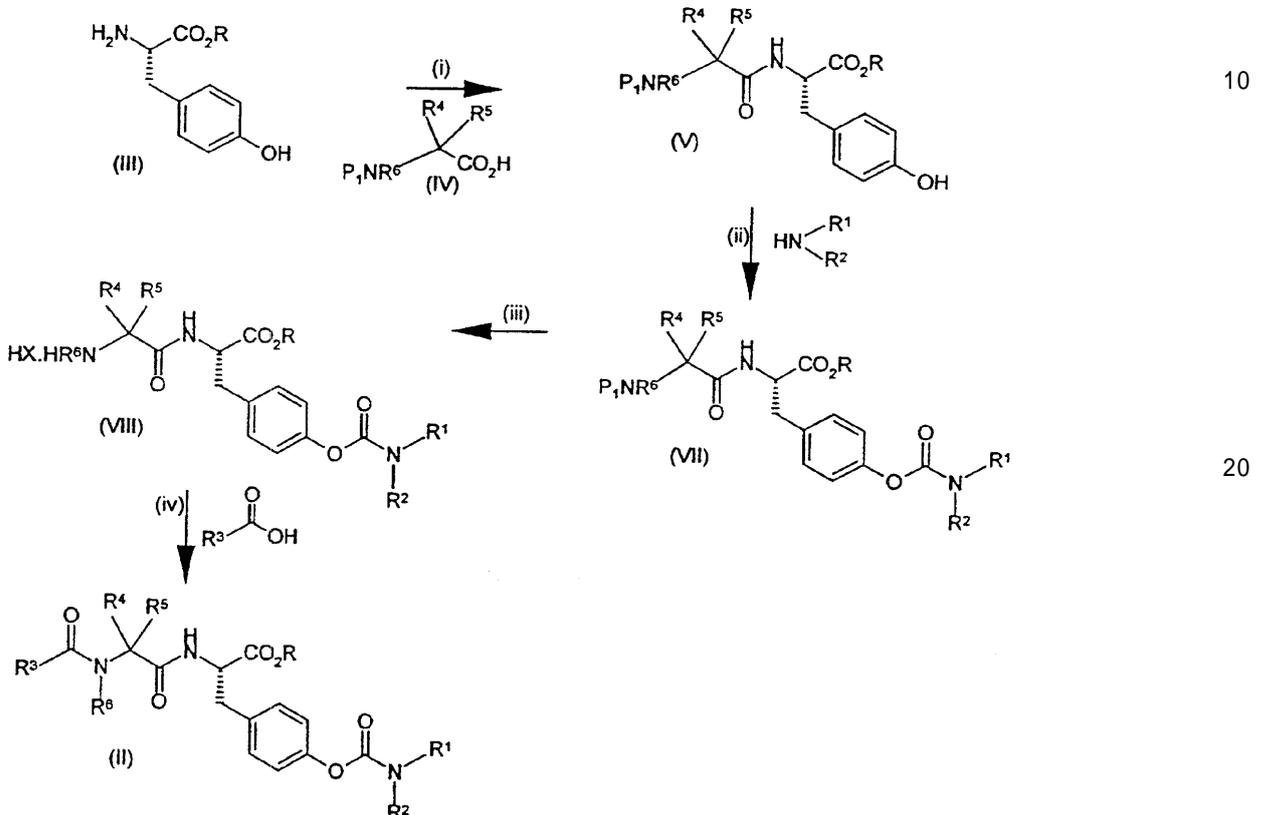
ステップ (v) 式(VIII)と式 R^3CO_2H の化合物との縮合反応は、上記ステップ (i) の場合に類似した条件下で行える。

【0022】

下記式(II)の化合物の製造に関する別なプロセスは下記スキーム2で示されている：

スキーム2

【化12】



ステップ (i) このスキームでは、Rはt Buを表わすことが好ましい。このステップの反応条件はスキーム1のステップ (i) の場合と類似している。このスキームにおける式(IV)の化合物において、P₁はCbzを表わすことが好ましい。

ステップ (ii) このプロセスは2段階反応であり、(a)典型的にはDIPEAのような有機塩基およびTHFまたはDCMのような適切な溶媒の存在下で(Cl₃CO)₂COのようなカルボキシルドナーによる処理、その後(b)スキーム1のステップ(iii)で前記された場合と類似したプロセスでR¹R²NHとの処理によるカルバメートへの変換からなる。

ステップ (iii) この脱保護反応は慣用的な条件下で行える。P₁がCbzを表わすとき、脱保護は、水素化分解により、例えばエタノールのような溶媒中Pd/Cの存在下でギ酸アンモニウムとの処理により行える。その反応はハロゲン化水素酸のような酸で後処理されて、ハロゲン化水素酸塩(例えば、HCl塩)として生成物を生じる。

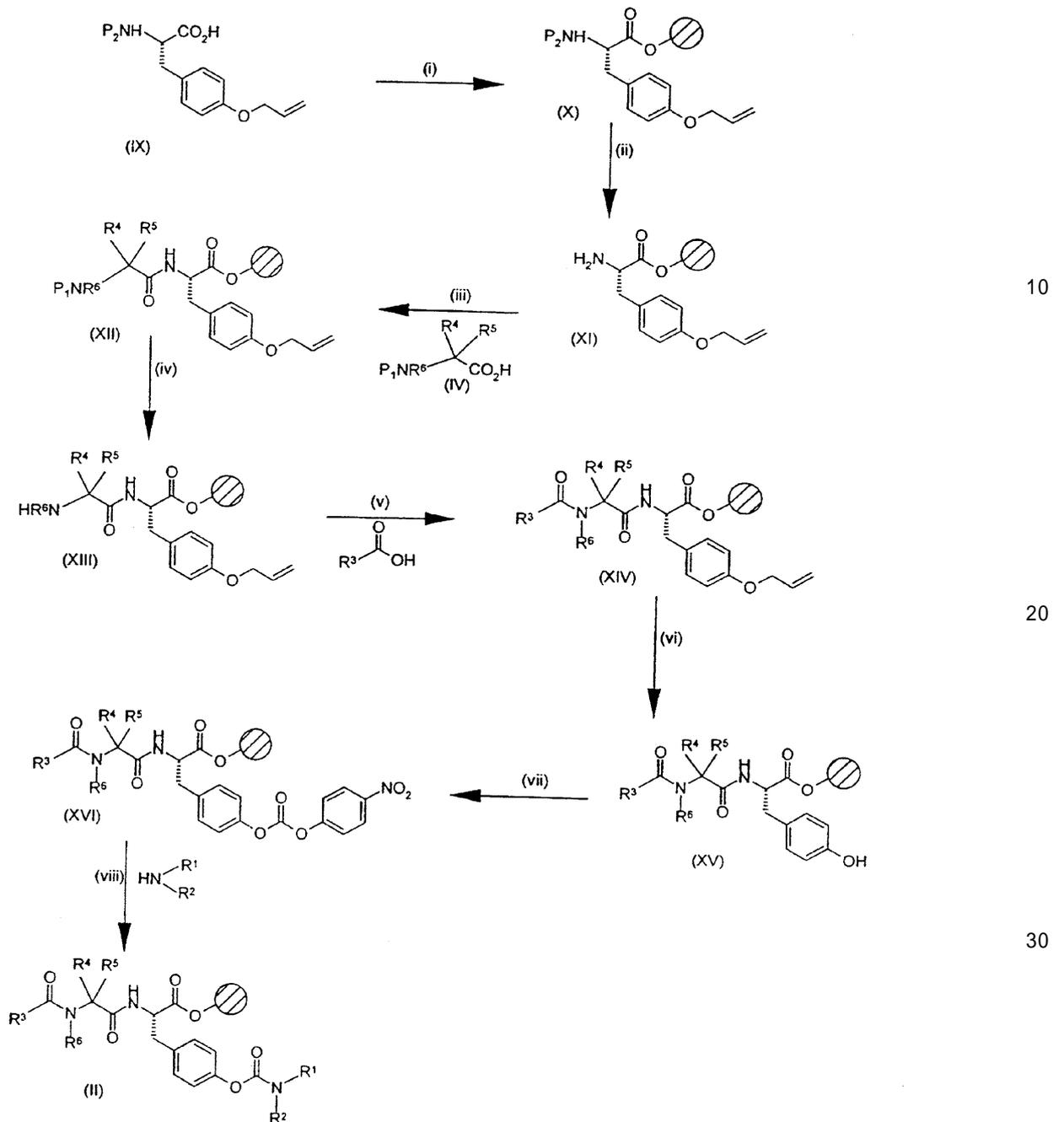
ステップ (iv) このプロセスはスキーム1のステップ (v) と類似している。

【0023】

下記式(II)の化合物の製造に関する別なプロセスは下記スキーム3で示されている：

スキーム3

【化13】



ステップ (i) P_2 は前記のようなアミン保護基であり、このスキームにおいて P_2 は Fmoc を表わすことが好ましい。更に好ましくは、 P_2 は Boc である。式 (IX) の化合物は、2, 6 ジクロロベンゾイルクロリド、ピリジンおよび適切な溶媒、例えば DMF の存在下で、ヒドロキシ官能化ポリスチレン樹脂（例えば Wang または Sasrin 樹脂）のような適切な固相上で反応させてもよい。

ステップ (ii) N 保護基 P_2 の除去は、慣用的条件下で、例えば P_2 が Fmoc を表わすときには、DMF のような適切な溶媒中でピペリジンのような有機塩基での処理により、または例えば P_2 が Boc を表わすときには、DCM のような適切な溶媒中でクロロトリメチルシランおよびフェノールでの処理により行える。

ステップ (iii) このスキームにおいて、 P_1 は適切には Fmoc を表わす。一方、それは適切には Boc を表わしてもよい。式 (XI) の化合物と式 (IV) の化合物からアミドを生成させる反応は、PyBop のようなカップリング剤、DIPEA のような有機塩基および DMF のような適切な溶媒の存在下で行える。

ステップ (iv) この脱保護反応は、慣用的条件下で、例えば P_1 が Fmoc または Boc

40

30

50

を表わすときには、前記ステップ(ii)の場合と類似した条件下で行える。

【0024】

ステップ(v) 式(XIII)と式 R^3CO_2H の化合物との縮合反応は、PyBopのような適切なカップリング剤、DIPEAのような有機塩基およびDMFのような適切な溶媒の存在下で行える。

ステップ(vi) このステップは、例えば、DCMのような適切な溶媒の存在下で $Pd(PH_3)_4$ および $PhSiH_3$ (またはモルホリン)との処理による、式(XIV)の化合物でのアルケニル鎖開裂反応からなり、式(XV)の化合物を生じる。

ステップ(vii) 式(XV)の化合物から式(XVI)の化合物への変換は、DIPEAのような有機塩基およびTHFおよび/またはDCMのような不活性有機溶媒の存在下、慣用的な条件下で、p-ニトロフェニルクロロホルメートとの処理により適切に行われる。

10

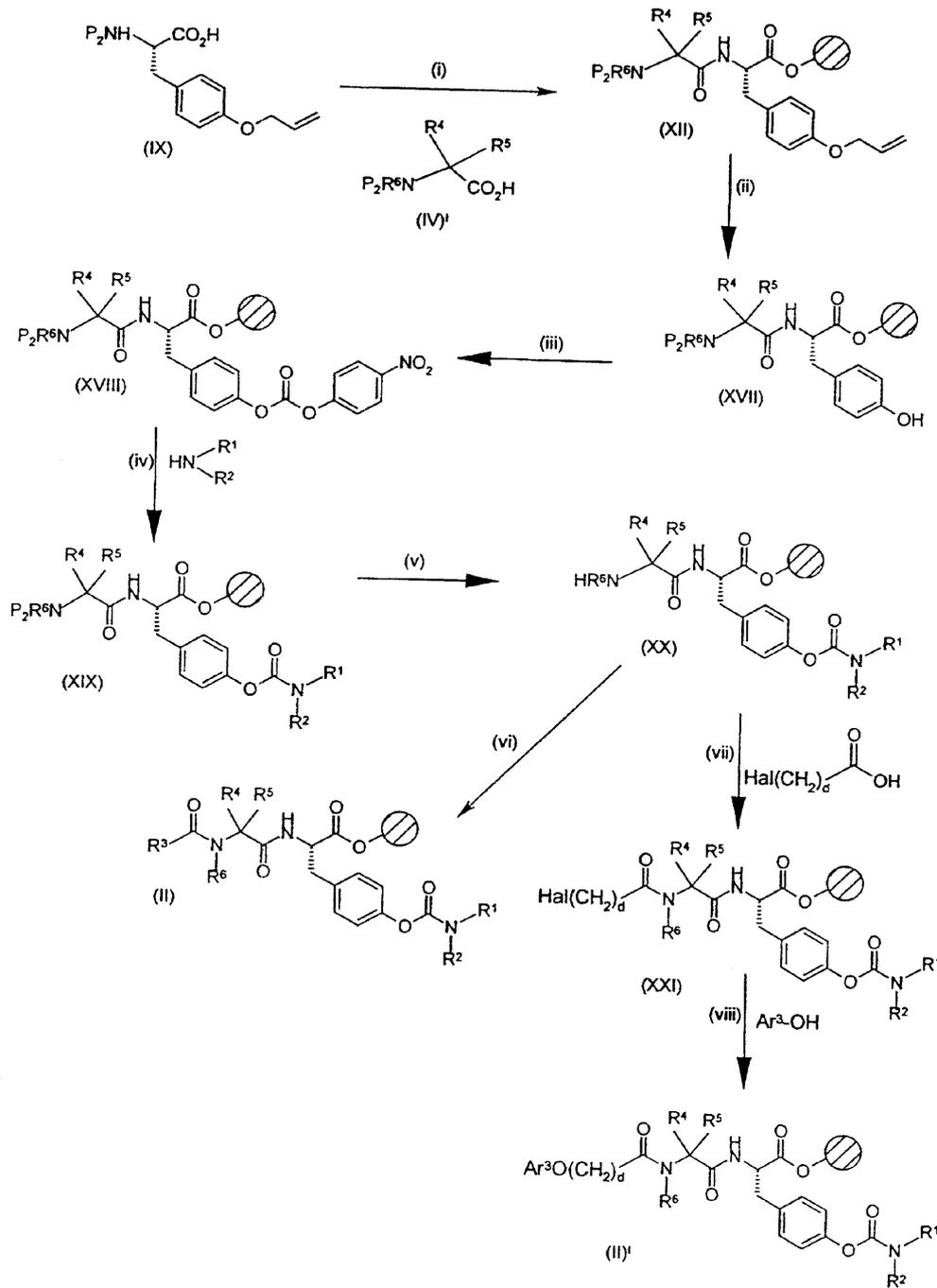
ステップ(viii) この反応は、DIPEAのような有機塩基およびDCMおよび/またはTHFのような適切な溶媒の存在下で、試薬の組合せにより行える。

【0025】

式(II)のある化合物の製造に関する別なプロセスは下記スキーム4で示されている：

スキーム4

【化14】



10

20

30

ステップ (i) このスキームにおいて、 P_2 は Fmoc を表わすことが好ましい。この変換はスキーム 3 のステップ (i) ~ (iii) の場合と類似したプロセスに従い行える。

ステップ (ii) アルケニル鎖開裂反応は、スキーム 3 のステップ (vi) の場合と類似したプロセスにより行える。

40

ステップ (iii) p-ニトロフェニルカーボネート形成反応は、スキーム 3 のステップ (vii) の場合と類似した反応条件で行える。

ステップ (iv) 式 (XVIII) から (XIX) への変換は、スキーム 3 のステップ (viii) の場合と類似した反応により行える。

ステップ (v) この脱保護反応は、スキーム 3 のステップ (ii) の場合と類似したプロセスを用いて行える。

【 0 0 2 6 】

ステップ (vi) 式 (XX) から (II) への変換は、適切な酸の存在下で、PyBop のような適切なカップリング剤、DIPEA のような有機塩基および DMF のような溶媒を用いて、縮合反応により行える。一方、 R^3 が $(\text{CH}_2)_d\text{OAr}^3$ を表わす式 (II) の化合物は

50

、ステップ(vii)および(viii)に従い式(XX)の化合物から製造してよい。

ステップ(vii) 式(XX)から(XXI)への変換は、ハロアルカン酸(例えばプロモ誘導体、即ちHalは臭素を表わす)の存在下で、DICのような適切なカップリング剤およびDMFのような溶媒を用いて、縮合反応により行える。

ステップ(viii) このステップにおいて、式(XXI)の化合物と式Ar³OHの化合物との反応は、炭酸カリウム、ヨウ化ナトリウムおよびDMFのような適切な溶媒の存在下で行える。

【0027】

式III、IV、IV¹、HN R¹ R²、R³COOH、IX、Hal(CH₂)_dCOOHおよびAr³OHの化合物は公知であるか、または公知方法により製造してもよい。

本発明の化合物は、下記アッセイに従いインビトロおよびインビボ生物活性について試験されることができる。

【0028】

(1) Jurkat J6 / VCAM 1 接着アッセイ

このアッセイは、Jurkat J6 (ヒトリンパ芽球細胞系)細胞膜上で発現されるインテグリンVLA 4とVCAM 1との相互作用を調べるために用いた。ポリスチレン96ウェルマイクロタイタープレートを、37で2時間かけて重炭酸緩衝液(pH 9.8のダルベッコリン酸緩衝液(PBS)で調製された36mM NaHCO₃および22mM Na₂CO₃; Sigma Chemicals, UK, Product No.14190-094)中0.05mg/mlの濃度でヒト免疫グロブリンG(IgG; Sigma Chemicals, UK, Product No.14506)によりコートした。次いでこの溶液を吸引して、プレートをPBSで2回洗浄した。

【0029】

VCAM 1を、zz (Protein A) 標識と共にDrosophila発現系中へその構成7ドメインをクローニングすることにより作製した。次いでこのzzVCAM 1を銅で誘導されたDrosophila melanogaster S2細胞培養物から発現させた。プロテアーゼインヒビターを加え、培養上澄を0.2μmフィルターでの濾過または遠心により清澄化させた。次いでzzVCAM 1を、pH 7.2の20mMリン酸ナトリウム単独または0.5M塩化ナトリウムの存在下で平衡化されたIgGアガロースカラムを用いて、この清澄化培地から精製した。カラムからのzzVCAM 1の溶出を3Mアンモニウムチオシアネートを用いて媒介させ、その後これをpH 7.2の20mMリン酸ナトリウムで平衡化されたG25脱塩カラムを用いて除去した。次いで精製されたzzVCAM 1を62.5ng/mlの濃度が得られるまで少量に濃縮し(Amicon攪拌細胞濃縮器)、吸光係数値を用いて計算した。

【0030】

次いでzzVCAM 1のこの溶液をPBS中3%牛血清アルブミン(BSA)と共にIgGコートマイクロタイタープレートにて4で一夜インキュベートし、その後吸引して、PBSで更に2回洗浄した。10%熱不活化牛胎児血清(FCS; Gibco BRL, Product No.10099-075)および2mM L グルタミンで補充された細胞培地RPMI 1640 (HyClone Ltd, Product No.B-9106-L)中で増殖させた濃度(6×10⁶細胞/ml)のJurkat J6細胞を、37で10分間かけて蛍光色素2,7ビス(2カルボキシエチル)5(e6)カルボキシフルオレセインアセトキシメチルエステル(BCECF-AM; Molecular Probes Inc. Product No.B-1150)10μMでラベルした。次いで過剰の色素を500×gで5分間の遠心により除去し、細胞をハクス平衡塩類溶液(HBSS; Gibco BRL, Product No.14190-094)中1.2×10⁷細胞/mlの濃度で再懸濁した。

【0031】

(適切な溶媒に溶解して、1mM MnCl₂を含有したHBSSで希釈した)等容量の化合物、およびラベルされたJurkat J6細胞を、VCAM 1コートプレートに加え、接着を37で30分間行った。非または弱い接着細胞をプレートの反転により除去して、ティッシュペーパーで吸い取った。PBSで2回洗浄し、その後更に吸い取りを行って

10

20

30

40

50

から、2%洗剤 (Triton-X^R; Sigma Chemicals, UK, Product No. X100) を加えた。計数を Wallac ViktorTM Fluorimeter で行ったが、低蛍光値は接着を阻害した化合物を示している。すべてのサンプルを1回だけアッセイして、式 (I) で示される下記4パラメーター適用曲線を用いた:

式 (I)

【数1】

$$y = \frac{a - d}{1 + (\frac{x}{c})^b} + d$$

10

上記において a は最低、b は Hill 勾配、c は IC₅₀ および d は最大である (最大および最低値は、化合物の不在下および 2 mM EDTA の二カリウム塩 (Sigma Chemicals, UK, Product No. ED2P) の存在下における接着と比較したものである)。データは n 回実験の平均で標準誤差の平均 p IC₅₀ として示されている。

【0032】

(2) Tリンパ球増殖の CD3 / VCAM 1 共刺激
CD4⁺ T細胞を、抗 CD14、CD19、CD16 および HLA-DR 抗体および Dynalビーズでのネガティブ選択により、末梢血液単核細胞から精製した。平底 96 ウェル組織培養プレートを 1 μg/ml 抗 CD3 抗体 (OKT3) でコートし、洗浄し、ヒト IgG および z z VCAM 1 融合タンパク質と共にインキュベートした。(10% FCS、ペニシリンまたはストレプトマイシンおよび L グルタミンで補充された RPMI 1640 培地で調製された) CD4⁺ T細胞 (1 × 10⁵ 細胞/ウェル) をコートされたプレートに加え、様々な用量の化合物または阻止抗体の存在下または不在下で4日間にわたりインキュベートした。放射線標識チミジン [³H] をインキュベートの最終6時間に加えて、細胞を Skatron プレートハーベスターを用いて収集した。 [³H] ラベルの取込みは、プレートカウンターを用いて、T細胞増殖の指標として測定した。化合物を3回アッセイして、データをアッセイ (1) で記載された場合と類似した操作で集めた。

20

【0033】

(3) モルモットにおける好酸球浸潤および高反応性の阻害
Danahay et al., 1997 で記載されたものに基づいた方法で、オボアルブミン感作モルモットにメピラミン (30 mg/kg i.p.) を投与して、アナフィラキシー気管支痙攣を防止した。0.9%塩水に溶解された試験化合物を、吸入経路 (化合物のエロゾルを30分間吸い込む)、またはオボアルブミン投与の30分前および6時間後に気管内経路 (オボアルブミンの0.5%溶液から発生するエロゾルを10分間吸い込む) で与えた。擬トロンボキサン U46619 に対する気道の高反応性を、全身プレチスモグラフ (Buxco Ltd., USA) を用いて、未拘束動物でオボアルブミン投与から24時間後に測定した。次いでモルモットを殺し、肺を洗浄した。次いで全体および種別白血球の計数を気管支肺胞洗浄液で行い、好酸球蓄積の減少率を調べた (Sanjar et al., 1992)。デキサメタゾン (200 μg/kg i.t.) を陽性コントロールとして用いた。データは、ビヒクルコントロール応答に対するパーセンテージとして表示された、特定用量の阻害効果として示した。

30

40

【0034】

(4) RPMI 8866 / MA d CAM 1 接着アッセイ
このアッセイを用いて、RPMI 8866 (ヒトBリンパ様細胞系) 細胞膜上で発現されるインテグリン $\alpha_4 \beta_7$ と MA d CAM 1 との相互作用を調べた。ポリスチレン 96 ウェルマイクロタイタープレートを、37 °C で2時間かけて重炭酸緩衝液 (pH 9.8 のダルベッコリン酸緩衝液 (PBS) で調製された 36 mM NaHCO₃ および 22 mM Na₂CO₃; Sigma Chemicals, UK, Product No. 14190-094) 中 0.05 mg/ml の濃度でヒト免疫グロブリン G (IgG; Sigma Chemicals, UK, Product No. 14506) によりコートした。次いでこの溶液を吸引して、プレートを PBS で2回洗浄した。

50

【 0 0 3 5 】

M A d C A M 1 を、z z (Protein A) 標識と共にバキュロウイルス発現系中へ、ポリヘドリンプロモーターのコントロール下で、その構成ドメインをクローニングすることにより作製した。z z M A d C A M 1 を含有した増幅バキュロウイルスを用いて、5 % 牛胎児血清で補充された S F 9 0 0 II 培地に懸濁して増殖させた *Spodoptera frugiperda* 細胞に感染させた。その細胞を 1 の感染多重度で感染させ、4 8 時間後に遠心で集めた。プロテアーゼインヒビターを加え、培養上澄を 0 . 2 μ m フィルターでの濾過または遠心により清澄化させた。次いで z z M A d C A M 1 を、p H 7 . 2 の 2 0 m M リン酸ナトリウム単独または 0 . 5 M 塩化ナトリウムの存在下で平衡化された I g G アガロースカラムを用いて、この清澄化培地から精製した。カラムからの z z M A d C A M 1 の溶出を 3 M アンモニウムチオシアネートを用いて媒介させた。次いで p H 7 . 2 の 2 0 m M リン酸ナトリウムを用いてサンプルをよく透析し、アンモニウムチオシアネートを除去した。次いで精製された z z M A d C A M 1 を 0 . 5 mg/ml の濃度が得られるまで少量に濃縮し (Amicon 攪拌細胞濃縮器)、吸光係数値を用いて計算した。

10

【 0 0 3 6 】

z z M A d C A M 1 のこの溶液を 1 : 2 5 0 0 希釈し、その後 P B S 中 3 % 牛血清アルブミン (B S A) と共に I g G コートマイクロタイタープレートにて 4 で一夜インキュベートし、その後吸引して、P B S で更に 2 回洗浄した。1 0 % 熱不活化牛胎児血清 (F C S ; Gibco BRL, Product No. 10099-075) および 2 m M L グルタミンで補充された細胞培地 R P M I 1 6 4 0 (HyClone Ltd, Product No. B-9106-L) 中で増殖させた濃度 (3 × 1 0 ⁶ 細胞 / m l) の R P M I 8 8 6 6 細胞を、3 7 で 1 0 分間かけて蛍光色素 2 , 7 ビス (2 カルボキシエチル) 5 (e 6) カルボキシフルオレセインアセトキシメチルエステル (B C E C F A M ; Molecular Probes Inc. Product No. B-1150) 1 0 μ M でラベルした。次いで過剰の色素を 5 0 0 × g で 5 分間の遠心により除去し、細胞をハンス平衡塩類溶液 (H B S S ; Gibco BRL, Product No. 14190-094) 中 6 × 1 0 ⁶ 細胞 / m l の濃度で再懸濁した。

20

【 0 0 3 7 】

(適切な溶媒に溶解して、1 m M M n C l ₂ を含有した H B S S で希釈した) 等容量の化合物、およびラベルされた R P M I 8 8 6 6 細胞を、M A d C A M 1 コートプレートに加え、接着を 3 7 で 3 0 分間行った。非または弱い接着細胞をプレートの反転により除去して、ティッシュペーパーで吸い取った。P B S で 2 回洗浄し、その後更に吸い取りを行ってから、2 % 洗剤 (Triton-X^R ; Sigma Chemicals, UK, Product No. X100) を加えた。計数を Wallac ViktorTM Fluorimeter で行ったが、低蛍光値は接着を阻害した化合物を示している。すべてのサンプルを 1 回だけアッセイして、式 (I) で示される 4 パラメーター適用曲線 (前記) を用いた。最大および最低値は、化合物の不在下および 2 m M E D T A の二カリウム塩 (Sigma Chemicals, UK, Product No. ED2P) の存在下における接着と比較したものである。データは n 回実験の平均で標準誤差の平均 p I C _{5 0} として示されている。

30

【 0 0 3 8 】

本発明の化合物が可能性として有益な抗炎症効果を有する病状の例には、気管支炎 (慢性気管支炎を含む)、喘息 (アレルゲン誘導性喘息反応を含む)、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D) および鼻炎のような気道の疾患がある。他の関連病状には、炎症性腸疾患 (例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎) を含めた腸炎症疾患および放射線被爆またはアレルゲン接触から派生する腸炎症疾患のような胃腸管の疾患がある。更に、本発明の化合物は腎炎、皮膚病、例えば乾癬、アレルギー性皮膚炎および過敏症反応、並びに炎症成分を有する中枢神経系の疾患、例えばアルツハイマー症、髄膜炎、多発性硬化症およびエイズ性痴呆を治療するために用いてもよい。

40

【 0 0 3 9 】

本発明の化合物が可能性として有益な効果を有する病状の別な例には、心血管系症状、例えばアテローム性硬化症、末梢脈管症および特発性好酸球増加症候群がある。本発明の化

50

合物は免疫抑制剤として有用であり、そのため移植後の同種移植組織拒絶、リウマチ様関節炎および糖尿病のような自己免疫疾患の治療に有用性を有している。本発明の化合物は転移を阻止する上でも有用である。主に関心のもたれる疾患には、喘息、COPD並びに季節性および通年性鼻炎を含めた上部気管の炎症性疾患がある。

【0040】

ここでの治療への言及には既定症状の軽減のみならず予防にもおよぶことは、当業者に明らかであろう。前記のように、式(I)の化合物は医薬品、特に抗炎症剤として有用である。

こうして、本発明の別な態様として、特に炎症状態の患者の治療で、医薬品として使用向けの式(I)の化合物またはその生理学上許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

10

【0041】

本発明のもう1つの態様によると、炎症状態の患者の治療向け薬剤の製造に関する式(I)の化合物またはその生理学上許容される塩もしくは溶媒和物の使用が提供される。

別のまたは代替りの態様では、炎症状態のヒトまたは動物被治療体の治療方法が提供され、その方法では有効量の式(I)の化合物またはその生理学上許容される塩もしくは溶媒和物を上記のヒトまたは動物被治療体へ投与する。

【0042】

本発明による化合物はいかなる都合よい手法で投与向けに処方してもよく、そのため本発明には、その範囲内に、所望であれば1種以上の生理学上許容される希釈物またはキャリアと一緒に、式(I)の化合物またはその生理学上許容される塩もしくは溶媒和物を含有した、抗炎症療法向け医薬組成物も含んでいる。諸成分を混和するこのような医薬処方物の製造方法も提供される。本発明による化合物は、例えば、経口、経口腔、非経口、局所または直腸投与向け、好ましくは肺への局所投与向けに、例えばエーロゾルによりまたは乾燥粉末組成物として処方される。

20

【0043】

経口投与向け錠剤およびカプセルは、慣用的な賦形剤、例えば、結合剤、例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントゴム、デンプンの粘滑物、セルロースまたはポリビニルピロリドン；フィラー、例えばラクトース、微結晶セルロース、糖、メイズデンプン、リン酸カルシウムまたはソルビトール；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ；崩壊剤、例えばポテトデンプン、クロスカルメロースナトリウムまたはナトリウムスターチグリコレート；または湿潤剤、例えばナトリウムラウリルサルフェートを含んでもよい。錠剤は当業界で周知の方法に従いコートしてもよい。経口液体製剤は、例えば水性または油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップまたはエリキシルの形をとっても、あるいは使用前に水または他の適切なビヒクルで調製される乾燥製品として供してもよい。このような液体製剤は、慣用的な添加物、例えば懸濁剤、例えばソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アルミニウムステアレートゲルまたは水素添加食用脂肪；乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレエートまたはアラビアゴム；非水性ビヒクル（食用油を含有してもよい）、例えばアーモンド油、分別ココナツ油、油性エステル、プロピレングリコールまたはエチルアルコール；または保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピル、またはソルビン酸を含有してもよい。その製剤は適宜に緩衝塩、香味剤、着色剤および/または甘味剤（例えば、マンニトール）も含有してもよい。

30

40

【0044】

経口腔投与の場合、組成物は常法で処方された錠剤またはロゼンジの形をとってよい。化合物は、例えばカカオ脂または他のグリセリドのような慣用的坐薬基剤を含有した、坐薬として処方してもよい。

【0045】

本発明による化合物はボラス注射または連続注入による非経口投与用に処方して、例えばアンプル、バイアル、小容量注入またはプレ充填シリンジとして単位剤形で、あるいは

50

保存剤を加えて複数回用量分の容器で供してもよい。組成物は水性または非水性ビヒクル中の溶液、懸濁液またはエマルジョンのような形をとって、酸化防止剤、緩衝剤、抗菌剤および/または張度調整剤のような処方剤を含有してもよい。一方、活性成分は使用前に適切なビヒクル、例えば無菌無発熱物質水で調製される粉末形であってもよい。乾燥固形製剤は、個別の無菌容器中に無菌的に無菌粉末を充填するか、または各容器中に無菌的に無菌溶液を充填して凍結乾燥することにより製造される。

【0046】

ここで用いられる局所投与には、我々は吹入および吸入による投与を含める。局所投与用製剤の様々なタイプの例には、軟膏、クリーム、ローション、粉末、ペッサリー、スプレー、エアゾル、吸入器または吹入器で使用のカプセルまたはカートリッジ、噴霧用溶液または滴剤（例えば、眼または鼻滴剤）がある。

10

【0047】

軟膏およびクリームは、例えば、適切な増粘および/またはゲル化剤および/または溶媒を加えて、水性または油性基剤で処方される。このような基剤には、例えば、水および/または流動パラフィンのような油、または落花生油またはヒマシ油のような植物油、またはポリエチレングリコールのような溶媒がある。用いる増粘剤には、軟質パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、微結晶ロウおよび蜜ロウがある。ローションは水性または油性基剤で処方され、一般的に1種以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤または増粘剤も含有する。

20

【0048】

外用の粉末は、いずれか適切な粉末基剤、例えばタルク、ラクトースまたはデンプンの補助で形成される。滴剤は、1種以上の分散剤、溶解剤または懸濁剤も含有させて、水性または非水性基剤で処方される。吸入用の粉末組成物は、好ましくはラクトースを含有する。スプレー組成物は、適切な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適切なガスの使用で、例えば、水性溶液または懸濁液として、または加圧パックからデリバリーされるエアゾルとして処方される。

【0049】

鼻内スプレーは、増粘剤のような剤、pHを調整する緩衝塩または酸もしくはアルカリ、等張調整剤または酸化防止剤を加えて、水性または非水性ビヒクルで処方される。吸入器または吹入器向けの、例えばゼラチン製のカプセルおよびカートリッジ、または例えばラミネートされたアルミニウムホイル製のプリスターは、本発明の化合物とラクトースまたはデンプンのような適切な粉末基剤との粉末混合物を含有させて処方される。噴霧による吸入用の溶液は、酸もしくはアルカリ、緩衝塩、等張調整剤または抗菌剤のような剤を加えて、水性ビヒクルで処方される。それらは濾過またはオートクレーブでの加熱により滅菌しても、または非滅菌製品として供与してもよい。

30

【0050】

本発明による医薬組成物は、他の治療剤、例えば抗炎症剤（例えば、コルチコステロイド（例えば、プロピオン酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、フラン酸モメタゾン、トリアムシノロンアセトニドまたはブデソニド）またはNSAID（例えば、ナトリウムクロモグリケート、ネドクロミルナトリウム、PDE-4インヒビター、ロイコトリエン拮抗剤、iNOSインヒビター、トリプターゼおよびエラスターゼインヒビター、2インテグリン拮抗剤およびアデノシン2aアゴニスト））またはアドレナリン作働剤（例えば、サルメテロール、サルブタモール、ホルモテロール、フェノテロールまたはテルブタリンおよびそれらの塩）または抗感染剤（例えば、抗生物質、抗ウイルス剤）と併用してもよい。

40

【0051】

こうして、本発明は、別な面において、別の治療活性剤、例えばコルチコステロイド、NSAID、アドレナリン作働剤または抗感染剤のような抗炎症剤と一緒に、式(I)

50

の化合物またはその生理学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んだ組合せを提供する。長時間作用性₂ アドレナリンレセプターアゴニスト（例えば、サルメテロールまたはその塩もしくは溶媒和物、例えばサルメテロールキシナホエート）と一緒に式（I）の化合物またはその生理学上許容される塩もしくは溶媒和物を含有した医薬組成物が特に興味ぶかい。

【0052】

上記の組合せは便宜上医薬処方物の形で使用向けに提供され、そのため生理学上許容される希釈物またはキャリアと一緒に上記のような組合せを含有した医薬処方物は本発明の別な態様を表わす。

このような組合せの個別成分は、別々なまたは組合せの医薬処方物で逐次または同時に投与される。公知治療剤の適切な用量は当業者であれば容易にわかるであろう。

【0053】

本発明の化合物は、便宜上、例えば0.001～500 mg/kg体重、好ましくは0.01～500 mg/kg体重、更に好ましくは0.01～100 mg/kg体重の量で1日1～4回投与される。正確な用量は、もちろん、患者の年齢および状態、および選択される具体的な投与経路に依存する。

【0054】

本発明の化合物は、類似した公知の化合物よりも、有効で、（例えば、それらはLFA1またはVLA5（v1）のような2インテグリンよりも4インテグリンと選択的に拮抗するという点で）大きな選択性を有し、少ない副作用を有し、長い作用期間を有し、吸入で投与されたときに少ないバイオアベイラビリティであるかまたは少ない全身活性を示し、迅速で経済的な合成を有し、または他のより望ましい性質を有するという利点を有している。

【0055】

ある中間体は新規であり、本発明の別な態様を提供する。

本発明は下記例を参考にして例示される。

【実施例】

一般的な実験の詳細

化合物を「シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー」により精製した場合には、これはシリカゲル0.040～0.063 mmメッシュ（例えば、Merck Art 9385）の使用に関するもので、カラム溶出は5 psi以内で窒素の加圧により促進させる。薄層クロマトグラフィー（TLC）を用いた場合には、これは5×10 cmシリカゲルプレート（例えば、Polygram SIL G/UV₂₅₄）を用いたシリカゲルTLCに関する。

【0056】

質量スペクトル測定

質量スペクトル測定（MS）はフローインジェクトシステム（0.7 ml/minの流速で0.05 M水性酢酸アンモニウム/メタノール（35：65））へ接続されたHP5989A Engine Mass Spectrometerを用いて行った。

【0057】

NMR

NMRスペクトルはBruker DPX400 400 MHzスペクトロメーターで行った。

【0058】

LC/MSシステム

用いられた液体クロマトグラフィー質量スペクトル測定（LCMS）システムは次の通りであった：3 μm ABZ+PLUS, 3.3×4.6 mm内径カラムにより、溶媒：A 0.01 M水性酢酸アンモニウム+0.1% v/vギ酸およびB 95：5アセトニトリル/水+0.05% v/vギ酸で3 ml/minの流速で溶出させる。次の勾配プロトコールを用いた：100% Aで0.7分間；A+B混合液、勾配プロフィール0 100% Bで3.7分間；100% Bで0.9分間保持；0.2分間かけて0% Bへ戻す。

陽性および陰性電気スプレーイオン化を用いた。

10

20

30

40

50

【0059】

保護測定

Fmoc アミノ酸樹脂の置換度を測定する方法は次の通りであった：樹脂 10 mg に DMF (1 ml) 中 20% ピペリジンを加えた。20 で 30 分間振盪した後、樹脂を濾過した。濾液 50 μ L に DMF (0.95 ml) 中 20% ピペリジンを加え、溶液の吸光度を UV 分光光度計を用いて 302 nm で測定した。置換度は下記式を用いて計算した：
置換度 (mmol/g) = (吸光度 \times 2 \times 10⁴) / (吸光係数 \times mg 重量)

【0060】

中間体

中間体 1 : (2S) 2 [[(2S) 2 [(tert ブトキシカルボニル) アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 (4 ヒドロキシフェニル) プロパン酸メチル

10

ル
アセトニトリル (100 ml) 中 N [(tert ブトキシカルボニル) L ロイシン (7 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (5.9 g) および 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.2 g) を加えた。20 で 30 分間攪拌した後、L チロシンメチルエステル (5.5 g) を加え、攪拌を 18 時間続けた。混合液を真空下で約 10 ml に濃縮して、残渣を 1 M 塩酸 (200 ml) および酢酸エチル (100 ml) に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル (100 ml) で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム (100 ml)、水 (2 \times 100 ml) および塩水 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をクロロホルムで共蒸発させて、白色泡状物として標題化合物 (11.3 g、98%) を得た。LCMS : R_t 3.11 min ; m/z 409 (MH⁺)

20

【0061】

中間体 2 : (2S) 2 [[(2S) 2 アミノ 4 メチルペンタノイル) アミノ] 3 (4 ヒドロキシフェニル) プロパン酸メチル塩酸塩

1, 4 ジオキサン (10 ml) 中中間体 1 (3.1 g) の溶液に 1, 4 ジオキサン (20 ml) 中 4 M 塩化水素を加えた。溶液を 20 で 2 時間攪拌し、その後真空下で蒸発させた。残渣をトルエン (2 \times 20 ml) およびエーテル (2 \times 20 ml) で共蒸発させて、白色固体物として標題化合物 (2.6 g、98%) を得た。LCMS : R_t 1.98 min ; m/z 309 (MH⁺)

30

【0062】

中間体 3 : (2S) 3 (4 ヒドロキシフェニル) 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 [[3 (1 ピペリジニルカルボニル) 2 ナフチル] オキシ] アセチル] アミノ] ペンタノイル] アミノ] プロパン酸メチル

アセトニトリル (20 ml) 中中間体 4 4 (0.45 g) の懸濁液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.31 g) および 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.22 g) を加えた。20 で 30 分間攪拌した後、中間体 2 (0.5 g) に次いでジイソプロピルエチルアミン (0.28 ml) を加え、攪拌を 18 時間続けた。混合液を真空下で濃縮して、残渣を 2 M 塩酸 (50 ml) および酢酸エチル (30 ml) に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル (30 ml) で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム (30 ml)、水 (2 \times 30 ml) および塩水 (20 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/石油エーテル (2 : 1) で溶出させて精製し、白色泡状物として標題化合物 (0.6 g、69%) を得た。LCMS : R_t 3.42 min ; m/z 604 (MH⁺)

40

【0063】

中間体 4 : (2S) 3 (4 ヒドロキシフェニル) 2 [[(2S) 2 [[2 (2 ヨードフェノキシ) アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プ

50

ロパン酸メチル

これは中間体 43 (0.81 g) および中間体 2 (1.02 g) から同様に製造した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/シクロヘキサン (1:1) で溶出させて精製し、白色泡状物として標題化合物 (1.2 g、74%) を得た。LCMS: R_t 3.40 min; m/z 569 (MH^+)

【0064】

中間体 5: (2S) 2 [[(2S) 2 [(ジベンゾ [b, d] フラン 4 イルカルボニル) アミノ] 4 メチルペンタノイル) アミノ] 3 (4 ヒドロキシフェニル) プロパン酸メチル

これは中間体 45 (0.29 g) および中間体 2 (0.5 g) から同様に製造した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/シクロヘキサン (1:1) で溶出させて精製し、白色泡状物として標題化合物 (0.66 g、97%) を得た。LCMS: R_t 3.55 min; m/z 503 (MH^+)

【0065】

中間体 6: (2S) 2 [[(2S) 2 [(ジベンゾ [b, d] フラン 4 イルカルボニル) アミノ] 4 メチルペンタノイル) アミノ] 3 [4 [(4 ニトロフェノキシ) カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸メチル

ジクロロメタン (5 ml) 中中間体 5 (0.59 g) の溶液に窒素雰囲気下で 4 ジメチルアミノピリジン (0.18 g) を加えた。混合液を 0~5 に冷却し、4 ニトロフェニルクロロホルメート (0.3 g) を加えた。攪拌を 18 時間続けて、反応液を 20 に加温した。溶液をクロロホルム (60 ml) で希釈し、1 M 塩酸 (2 x 40 ml) および水 (40 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシクロヘキサン/酢酸エチル (3:2) で溶出させて精製し、白色泡状物として標題化合物 (0.36 g、46%) を得た。LCMS: R_t 3.98 min; m/z 668 (MH^+)

【0066】

中間体 7: 4 [(2S) 2 [[(2S) 2 [(tert ブトキシカルボニル) アミノ] 4 メチルペンタノイル) アミノ] 3 メトキシ 3 オキソプロピル] フェニル 4 [(2 フェニルアセチル) アミノ] 1 ピペリジンカルボキシレート

無水ジクロロメタン (40 ml) 中トリホスゲン (0.59 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、無水ジクロロメタン (10 ml) 中中間体 1 (1.87 g) の溶液、その後ジイソプロピルエチルアミン (1.2 ml) を加えた。20 で 3 時間攪拌した後、中間体 59 (1 g) に次いでジイソプロピルエチルアミン (0.8 ml) を加えた。攪拌を 18 時間続け、その後混合液を真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/シクロヘキサン (1:1 から 5:1 へ換える) で溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物 (1.76 g、59%) を得た。LCMS: R_t 3.42 min; m/z 651 [M^- H]

【0067】

中間体 8: 4 [(2S) 2 [[(2S) 2 アミノ 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 メトキシ 3 オキソプロピル] フェニル 4 [(2 フェニルアセチル) アミノ] 1 ピペリジンカルボキシレート塩酸塩

1, 4 ジオキサン (10 ml) 中中間体 7 (1.76 g) の溶液に 1, 4 ジオキサン (8 ml) 中 4 M 塩化水素を加えた。20 で 3 時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエーテルで摩砕して、クリーム色固体物として標題化合物 (1.59 g、100%) を得た。LCMS: R_t 2.50 min; m/z 553 (MH^+)

【0068】

中間体 9: (2S) 2 [[(2S) 2 [(tert ブトキシカルボニル) アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [(4 ニトロフェノキシ) カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸メチル

ジクロロメタン (3 ml) 中中間体 1 (0.41 g) の溶液に窒素雰囲気下でピリジン (

10

20

30

40

50

1 ml)を加えた。混合液を0~5 に冷却し、4 ニトロフェニルクロロホルメート(0.22 g)を加えた。攪拌を18時間続けて、反応液を20 に加温した。溶液をジクロロメタン(40 ml)で希釈し、1 M塩酸(50 ml)で洗浄した。水相をジクロロメタン(40 ml)で更に抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル/酢酸エチル(3:1から3:2へ換える)で溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物(0.29 g、50%)を得た。LCMS: R_t 3.39 min; m/z 574 (MH⁺)

【0069】

中間体10: 4 [(2S) 2 [(2S) 2 アミノ 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 メトキシ 3 オキソプロピル]フェニル 4 [(2,2 ジクロヘキシルアセチル)アミノ] 1 ピペリジンカルボキシレート塩酸塩

10

無水ジクロロメタン(4 ml)中中間体9(0.22 g)の溶液に、窒素雰囲気下で、中間体58(0.14 g)に次いでジイソプロピルエチルアミン(0.08 ml)を加えた。20 で4時間攪拌した後、混合液をジクロロメタン(50 ml)で希釈し、飽和水性炭酸カリウム(3x25 ml)および1 M塩酸(40 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、クリーム色固体物を得た。これに1,4 ジオキサン(3 ml)中4 M塩化水素を加えて、混合液を20 で3時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させて、残渣をエーテルで摩砕し、クリーム色固体物として標題化合物(0.24 g、95%)を得た。LCMS: R_t 3.05 min; m/z 641 (MH⁺)

20

【0070】

中間体11: (2S) 2 [(2S) 2 [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (4 ヒドロキシフェニル)プロパン酸tert ブチル

アセトニトリル(150 ml)中N カルボベンジルオキシ L ロイシン(8.6 g)の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩(6.83 g)および1 ヒドロキシベンゾトリアゾール(4.81 g)を加えた。20 で30分間攪拌した後、L チロシンtert ブチルエステル(7.7 g)を加え、攪拌を18時間続けた。混合液を真空下で約10 mlに濃縮して、残渣を1 M塩酸(300 ml)および酢酸エチル(150 ml)に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル(150 ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム(150 ml)、水(2x150 ml)および塩水(100 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をクロロホルムで共蒸発させて、白色泡状物として標題化合物(15 g、96%)を得た。LCMS: R_t 3.56 min; m/z 485 (MH⁺)

30

【0071】

中間体12: (2S) 2 [(2S) 2 [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 [4 [(4 ニトロフェノキシ)カルボニル]オキシ]フェニル]プロパン酸tert ブチル

ジクロロメタン(15 ml)中中間体11(1.36 g)の溶液に、窒素雰囲気下で、4 ニトロフェニルクロロホルメート(0.75 g)および4 ジメチルアミノピリジン(0.47 g)を加えた。混合液を20 で18時間攪拌し、その後クロロホルム(50 ml)で希釈し、1 M塩酸(2x30 ml)および水(30 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル/酢酸エチル(4:1から1:1へ換える)で溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物(1.34 g、74%)を得た。LCMS: R_t 3.89 min; m/z 650 (MH⁺)

40

【0072】

中間体13: 4 [(2S) 2 [(2S) 2 [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキ

50

ソプロピル}フェニル 4 ホルモリンカルボキシレート

ジクロロメタン (8 ml) 中中間体 12 (0.34 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、ホルモリン (0.06 ml) およびジイソプロピルエチルアミン (0.15 ml) を加えた。混合液を 20 で 18 時間攪拌し、その後クロロホルム (30 ml) で希釈し、飽和水性炭酸カリウム (3 × 40 ml)、2 M 塩酸 (40 ml) および水 (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/石油エーテル (3 : 2) で溶出させて精製し、無色ゴム状物として標題化合物 (0.31 g、99%) を得た。LCMS : R_t 3.60 min ; m/z 598 (MH⁺)

【0073】

中間体 13 (代替操作) : 4 [(2S) 2 [(2S) 2 [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキソプロピル}フェニル 4 ホルモリンカルボキシレート

無水ジクロロメタン (50 ml) 中トリホスゲン (2.24 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、無水 THF (50 ml) 中中間体 11 (10 g) の溶液、その後ジイソプロピルエチルアミン (3.94 ml) を加えた。20 で 4 時間攪拌した後、ホルモリン (2 ml) に次いでジイソプロピルエチルアミン (3.94 ml) を加えた。攪拌を 18 時間続け、その後混合液を 1 M 塩酸 (100 ml) および酢酸エチル (75 ml) に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル (75 ml) で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム (50 ml)、水 (50 ml) および塩水 (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシクロヘキサン/酢酸エチル (3 : 1 から 1 : 1 へ換える) で溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物 (6.8 g、58%) を得た。

【0074】

中間体 14 : 4 [(2S) 2 [(2S) 2 [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキソプロピル}フェニル 4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジンカルボキシレート

これは中間体 11 (9 g) およびイソニペコタミド (5.2 g) から同様に製造した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチルで溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物 (3.52 g、30%) を得た。

【0075】

中間体 14 (代替操作) : 4 [(2S) 2 [(2S) 2 [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキソプロピル}フェニル 4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジンカルボキシレート

ジクロロメタン (20 ml) 中中間体 12 (1 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、イソニペコタミド (0.23 g) およびジイソプロピルエチルアミン (0.43 ml) を加えた。混合液を 20 で 18 時間攪拌し、その後クロロホルム (80 ml) で希釈し、飽和水性炭酸カリウム (3 × 50 ml)、2 M 塩酸 (50 ml) および水 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル/酢酸エチル (3 : 2) から酢酸エチル/メタノール (4 : 1) へ変えて溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物 (0.46 g、47%) を得た。LCMS : R_t 3.47 min ; m/z 639 (MH⁺)

【0076】

中間体 15 : 4 [(2S) 2 [(2S) 2 アミノ 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキソプロピル}フェニル 4 モルホリンカルボキシレート

10% パラジウム担持炭素、Degussa タイプ E 101 (0.09 g) に、窒素雰囲気下で、エタノール (20 ml) 中中間体 13 (0.3 g) の溶液、その後ギ酸アンモニウム (

10

20

30

40

50

0.17 g)を加えた。20 で4時間攪拌した後、混合液をHarborlite J2 Filter Aidのパッドで濾過し、そのパッドをエタノール(10 ml)で洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空下で蒸発させ、残渣をジクロロメタン(50 ml)および1 M水酸化ナトリウム(15 ml)に分配した。各層を分離して、有機相を1 M水酸化ナトリウム(15 ml)および水(15 ml)で更に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、灰色ゴム状物として標題化合物(0.1 g、41%)を得た。LCMS: R_t 2.43 min; m/z 464 (MH^+)

【0077】

中間体16: 4 [(2S) 2 [(2S) 2 アミノ 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキソプロピル]フェニル 4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジンカルボキシレート

これは中間体14(0.46 g)から同様に製造した。標題化合物を淡黄色ゴム状物(0.36 g、99%)として得た。LCMS: R_t 2.33 min; m/z 505 (MH^+)

【0078】

中間体17: 4 [(2S) 2 [(2S) 2 [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキソプロピル]フェニル 4 アセチル 1 ピペラジンカルボキシレート

無水ジクロロメタン(5 ml)中トリホスゲン(0.24 g)の溶液に、窒素雰囲気下で、無水THF(10 ml)中中間体11(1 g)の溶液、その後ジイソプロピルエチルアミン(0.43 ml)を加えた。20 で4時間攪拌した後、1 アセチルピペラジン(0.32 g)に次いでジイソプロピルエチルアミン(0.43 ml)を加えた。攪拌を18時間続け、その後混合液を1 M塩酸(100 ml)および酢酸エチル(75 ml)に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル(75 ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム(50 ml)、水(50 ml)および塩水(30 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチルから酢酸エチル/エタノール(9:1)へ換えて溶出させて精製し、白色泡状物として標題化合物(1.3 g、99%)を得た。LCMS: R_t 3.44 min; m/z 639 (MH^+)

【0079】

中間体18: 4 [(2S) 2 [(2S) 2 [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキソプロピル]フェニル 4 ベンゾイル 1 ピペラジンカルボキシレート

無水ジクロロメタン(5 ml)中トリホスゲン(0.24 g)の溶液に、窒素雰囲気下で、無水THF(10 ml)中中間体11(1 g)の溶液、その後ジイソプロピルエチルアミン(0.43 ml)を加えた。20 で4時間攪拌した後、中間体56(0.78 g)に次いでジイソプロピルエチルアミン(1.15 ml)を加えた。攪拌を18時間続け、その後混合液を1 M塩酸(100 ml)および酢酸エチル(75 ml)に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル(75 ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム(50 ml)、水(50 ml)および塩水(30 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/石油エーテル(1:1から2:1へ換える)で溶出させて精製し、白色泡状物として標題化合物(1.02 g、71%)を得た。LCMS: R_t 3.71 min; m/z 701 (MH^+)

【0080】

中間体19: 4 [(2S) 2 [(2S) 2 [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキソプロピル]フェニル 4 (1 ピペリジニルカルボニル) 1 ピペリジンカルボキシレート

これは中間体11(1.81 g)および中間体55(0.91 g)から同様に製造した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン

10

20

30

40

50

/メタノール(20:1)で溶出させて精製し、白色泡状物として標題化合物(1.24 g、47%)を得た。LCMS: R_t 3.63 min; m/z 707 (MH^+)

【0081】

中間体20:4 [(2S) 2 [(2S) 2 アミノ 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキソプロピル]フェニル 4 (1 ピペリジニルカルボニル) 1 ピペリジンカルボキシレート

10%パラジウム担持炭素、DegussaタイプE101(0.27g)に、窒素雰囲気下で、エタノール(20ml)中中間体19(1.24g)の溶液、その後ギ酸アンモニウム(0.77g)を加えた。20で4時間攪拌した後、混合液をHarborlite J2 Filter Aidのパッドで濾過し、そのパッドをエタノール(20ml)で洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空下で蒸発させ、残渣をジクロロメタン(50ml)および1M水酸化ナトリウム(15ml)に分配した。各層を分離して、有機相を1M水酸化ナトリウム(15ml)および水(15ml)で更に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色泡状物として標題化合物(0.55g、54%)を得た。LCMS: R_t 2.63 min; m/z 573 (MH^+)

【0082】

中間体21:4 [(2S) 2 [(2S) 2 アミノ 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキソプロピル]フェニル 4 アセチル 1 ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

10%パラジウム担持炭素、DegussaタイプE101(0.4g)に、窒素雰囲気下で、エタノール(30ml)中中間体17(1.28g)の溶液、その後ギ酸アンモニウム(0.38g)を加えた。20で6時間攪拌した後、混合液をHarborlite J2 Filter Aidのパッドで濾過し、そのパッドをエタノール(20ml)で洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空下で蒸発させ、残渣をジクロロメタン(70ml)および1M水酸化ナトリウム(30ml)に分配した。各層を分離して、水相をジクロロメタン(2×50ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を1,4ジオキサン(0.55ml)中4M塩化水素で処理し、真空下で蒸発させて、白色固体物として標題化合物(1.02g、94%)を得た。LCMS: R_t 2.46 min; m/z 505 (MH^+)

【0083】

中間体22:4 [(2S) 2 [(2S) 2 アミノ 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキソプロピル]フェニル 4 ベンゾイル 1 ピペラジンカルボキシレート塩酸塩

10%パラジウム担持炭素、DegussaタイプE101(0.3g)に、窒素雰囲気下で、エタノール(30ml)中中間体18(1g)の溶液、その後ギ酸アンモニウム(0.27g)を加えた。20で6時間攪拌した後、混合液をHarborlite J2 Filter Aidのパッドで濾過し、そのパッドをエタノール(20ml)で洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空下で蒸発させ、残渣をジクロロメタン(70ml)および1M水酸化ナトリウム(30ml)に分配した。各層を分離して、水相をジクロロメタン(2×50ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を1,4ジオキサン(0.4ml)中4M塩化水素で処理し、真空下で蒸発させて、白色固体物として標題化合物(0.8g、100%)を得た。LCMS: R_t 2.72 min; m/z 567 (MH^+)

【0084】

中間体23:4 [(2S) 2 [(2S) 2 アミノ 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキソプロピル]フェニル 4 モルホリンカルボキシレート塩酸塩

10%パラジウム担持炭素、DegussaタイプE101(2.1g)に、窒素雰囲気下で、エタノール(500ml)中中間体13(6.8g)の溶液、その後ギ酸アンモニウム(4.1g)を加えた。20で17時間攪拌した後、混合液をHarborlite J2 Filter Aid

10

20

30

40

50

のパッドで濾過し、そのパッドをエタノール(50 ml)で洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空下で蒸発させ、残渣をジクロロメタン(150 ml)および1 M水酸化ナトリウム(75 ml)に分配した。各層を分離して、水相をジクロロメタン(2 × 100 ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液をエーテル(13 ml)中1 M塩化水素で処理し、真空下で蒸発させた。残渣をエーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物(4.8 g、87%)を得た。LCMS: R_t 2.50 min; m/z 464 (MH⁺)

【0085】

中間体 24: 4 [(2S) 2 [(2S) 2 アミノ 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキシプロピル] フェニル 4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジンカルボキシレート塩酸塩

10%パラジウム担持炭素、DegussaタイプE101(1.1 g)に、窒素雰囲気下で、エタノール(80 ml)中中間体14(3.41 g)の溶液、その後ギ酸アンモニウム(2.1 g)を加えた。20 で3時間攪拌した後、混合液をHarborlite J2 Filter Aidのパッドで濾過し、そのパッドをエタノール(40 ml)で洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空下で蒸発させ、残渣をクロロホルム(500 ml)および飽和水性炭酸水素ナトリウム(200 ml)に分配した。各層を分離して、水相をクロロホルム(2 × 100 ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム(3 × 100 ml)および水(2 × 100 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を1, 4 ジオキサン(1.5 ml)中4 M塩化水素で処理し、真空下で蒸発させた。残渣をトルエン(2 × 50 ml)と共沸して、白色固体物として標題化合物(2.88 g、100%)を得た。LCMS: R_t 2.36 min; m/z 505 (MH⁺)

【0086】

中間体 25: (2S) 2 [(2S) 2 [(2 (tert ブチル) フェノキシ] アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 (4 ヒドロキシフェニル) プロパン酸 tert ブチル

10%パラジウム担持炭素、DegussaタイプE101(0.63 g)に、窒素雰囲気下で、エタノール(20 ml)中中間体11(2 g)の溶液、その後ギ酸アンモニウム(1.8 g)を加えた。20 で2時間攪拌した後、混合液をHarborlite J2 Filter Aidのパッドで濾過し、そのパッドをエタノール(50 ml)で洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空下で蒸発させ、残渣をジクロロメタン(100 ml)および飽和水性炭酸水素ナトリウム(50 ml)に分配した。各層を分離して、有機相を飽和水性炭酸水素ナトリウム(50 ml)および水(50 ml)で更に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色固体物を得た。DMF(5 ml)中これの溶液を、窒素雰囲気下20 で30分間攪拌したアセトニトリル(10 ml)中中間体46(0.879 g)、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩(0.809 g)および1 ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.578 g)のプレミックス溶液に加えた。攪拌を18時間続けた。混合液を酢酸エチル(200 ml)で希釈し、1 M塩酸(3 × 50 ml)、飽和水性炭酸水素ナトリウム(3 × 50 ml)および塩水(50 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色泡状物として標題化合物(2.1 g、94%)を得た。LCMS: R_t 3.83 min; m/z 541 (MH⁺)

【0087】

中間体 26: (2S) 2 [(2S) 2 [(2 (tert ブチル) フェノキシ] アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [(4 ニトロフェノキシ) カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸 tert ブチル

ジクロロメタン(20 ml)中中間体25(2.1 g)の溶液に、窒素雰囲気下で、4 ニトロフェニルクロロホルメート(1.1 g)および4 ジメチルアミノピリジン(0.69 g)を加えた。混合液を20 で18時間攪拌し、その後クロロホルム(80 ml)で希釈し、1 M塩酸(2 × 50 ml)および水(50 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマ

10

20

30

40

50

トグラフィーによりシクロヘキサン/酢酸エチル(2:1)で溶出させて精製し、透明油状物として標題化合物(2.65g、97%)を得た。LCMS: R_t 4.17min; m/z 706 (MH^+)

【0088】

中間体27: 4 [(2S) 2 [(2S) 2 [(2 プロモアセチル)アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 (tert ブトキシ) 3 オキソプロピル]フェニル 4 ホルホリンカルボキシレート

ジクロロメタン(10ml)中中間体23(0.5g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.19ml)の溶液を0~5 に冷却した。これにプロモアセチルクロリド(0.09ml)に次いでジイソプロピルエチルアミン(0.19ml)を加え、攪拌を2時間続けた。混合液をジクロロメタン(50ml)で希釈し、2M塩酸(50ml)、飽和水性炭酸水素ナトリウム(50ml)および塩水(30ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色泡状物として標題化合物(0.52g、89%)を得た。LCMS: R_t 3.28min; m/z 584 (MH^+)

【0089】

中間体28: 4 [(2S) 2 [(2S) 2 [(2 プロモアセチル)アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 メトキシ 3 オキソプロピル]フェニル 4 [(2 フェニルアセチル)アミノ] 1 ピペリジンカルボキシレート

無水ジクロロメタン(4ml)中中間体8(0.48g)の溶液にジイソプロピルエチルアミン(0.142ml)を加えた。混合液を0~5 に冷却し、プロモアセチルクロリド(0.07ml)を加えた。攪拌を1時間続けて、反応液を20 に加温した。混合液をジクロロメタン(5ml)で希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウム(5ml)、水(10ml)および塩水(10ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色固体物として標題化合物(0.464g、85%)を得た。LCMS: R_t 3.20min; m/z 672 [MH^+]

【0090】

中間体29: 酸を介してWang樹脂へ結合された(2S) 3 [4 (アリルオキシ)フェニル] 2 [(9H フルオレン 9 イルメトキシ)カルボニル]アミノ]プロパン酸

Wang樹脂(100~200メッシュ、10g)にDMF(45ml)中(2S) 3 [4 (アリルオキシ)フェニル] 2 [(9H フルオレン 9 イルメトキシ)カルボニル]アミノ]プロパン酸(8.5g)の溶液を加えた。15分間後に、ピリジン(2.4ml)、その後2, 6 ジクロロベンゾイルクロリド(2.75ml)を加えた。混合液を20 で18時間振盪した。樹脂を濾過し、DMF(5x40ml)、ジクロロメタン(5x40ml)およびエーテル(5x40ml)で洗浄し、その後真空下で乾燥させた。その樹脂上で置換された(2S) 3 [4 (アリルオキシ)フェニル] 2 [(9H フルオレン 9 イルメトキシ)カルボニル]アミノ]プロパン酸の量を計算したところ、0.52mmol/gであった。

【0091】

中間体30: 酸を介してWang樹脂へ結合された(2S) 3 [4 (アリルオキシ)フェニル] 2 [(2S) 2 [(9H フルオレン 9 イルメトキシ)カルボニル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ]プロパン酸

中間体29(2.5mmol)をDMF(15ml)中20%ピペリジンで処理し、20 で1時間30分にわたり振盪した。樹脂を濾過し、DMF(5x20ml)で洗浄した。DMF(10ml)中Fmoc ロイシン(2.8g)の溶液に次いで、DMF(5ml)中ベンゾトリアゾール 1 イルオキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(4.1g)の溶液およびジイソプロピルエチルアミン(2.8ml)を加えた。混合液を20 で18時間振盪した。樹脂を濾過し、DMF(5x20ml)、ジクロロメタン(5x20ml)およびエーテル(5x20ml)で洗浄し、その後真空下で乾燥させた。サンプル5mgを20 で0.5時間にわたりトリフルオロ酢酸/ジクロロ

10

20

30

40

50

メタン(1:1)(1ml)で処理し、樹脂を濾過し、濾液をLCMSで分析した: LCMS: R_t 4.22min; m/z 557 (MH⁺)

【0092】

中間体31: 酸を介してWang樹脂へ結合された(2S)-3-[[4-(アリルオキシ)フェニル]-2-[[[(2S)-2-[[[2-[2-(tert-ブチル)フェノキシ]アセチル]アミノ]-4-メチルペンタノイル]アミノ]プロパン酸

中間体30(1mmol)をDMF(10ml)中20%ピペリジンで処理し、20℃で1時間振盪した。樹脂を濾過し、DMF(5×10ml)で洗浄した。DMF(10ml)中中間体46(0.314g)の溶液に次いで、DMF(5ml)中ベンゾトリアゾール1-イルオキシトリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(0.78g)の溶液およびジイソプロピルエチルアミン(0.68ml)を加えた。混合液を20℃で18時間振盪した。樹脂を濾過し、DMF(5×10ml)、ジクロロメタン(5×10ml)およびエーテル(5×10ml)で洗浄し、その後真空下で乾燥させた。サンプル5mgを20℃で0.5時間にわたりトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン(1:1)(1ml)で処理し、樹脂を濾過し、濾液をLCMSで分析した: LCMS: R_t 4.27min; m/z 525 (MH⁺)

【0093】

中間体32: 酸を介してWang樹脂へ結合された(2S)-3-[[4-(アリルオキシ)フェニル]-2-[[[(2S)-4-メチル-2-[[[2-(2-メチルフェノキシ)アセチル]アミノ]ペンタノイル]アミノ]プロパン酸

これは中間体30(0.97g)および(2-メチルフェノキシ)酢酸(0.48g)から同様に製造した。LCMS: R_t 3.89min; m/z 483 (MH⁺)

【0094】

中間体33: 酸を介してWang樹脂へ結合された(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[2-[2-(tert-ブチル)フェノキシ]アセチル]アミノ]-4-メチルペンタノイル]アミノ]-3-[[4-[[[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]オキシ]フェニル]プロパン酸

中間体31(1mmol)を、ジクロロメタン(9ml)中フェニルシラン(1ml)の溶液、その後テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.1g)で処理した。混合液を20℃で40分間振盪した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン(5×10ml)で洗浄し、その後ジクロロメタン(9ml)中フェニルシラン(1ml)の溶液、その後テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.1g)で再処理した。20℃で40分間振盪した後、樹脂を濾過し、ジクロロメタン(5×10ml)で洗浄し、その後1:1ジクロロメタン/THF(16ml)中ジイソプロピルエチルアミン(1.74ml)の溶液で処理した。4-ニトロフェニルクロロホルメート(2g)を少しずつ加え、混合液を20℃で18時間振盪した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン(5×10ml)およびエーテル(5×10ml)で洗浄し、その後真空下で乾燥させた。サンプル5mgを20℃で0.5時間にわたりトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン(1:1)(1ml)で処理し、樹脂を濾過し、濾液をLCMSで分析した: LCMS: R_t 4.33min; m/z 650 (MH⁺)

【0095】

中間体34: 酸を介してWang樹脂へ結合された(2S)-2-[[[(2S)-4-メチル-2-[[[2-(2-メチルフェノキシ)アセチル]アミノ]ペンタノイル]アミノ]-3-[[4-[[[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]オキシ]フェニル]プロパン酸

これは中間体32(0.97mmol)から同様に製造した。LCMS: R_t 3.31min; m/z 443 (MH⁺)

【0096】

中間体35: 酸を介してWang樹脂へ結合された(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ]-4-メチルペンタノイル]アミノ]-3-[[4-[[[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]オキシ]フェニル]

プロパン酸

これは中間体 3 0 (1 . 0 5 mmol) から同様に製造した。LCMS : R_t 4 . 3 2 min ;
m / z 6 8 2 (MH^+)

【 0 0 9 7 】

中間体 3 6 : 酸を介してWang樹脂へ結合された (2 S) 2 [[(2 S) 2 [[(9 H フルオレン 9 イルメトキシ) カルボニル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 (2 フロイル) 1 ピペラジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸

中間体 3 5 (1 . 0 5 mmol) を、1 : 1 ジクロロメタン / THF (9 ml) 中 1 (2 フロイル) ピペラジン (0 . 5 7 g) の溶液、その後ジイソプロピルエチルアミン (1 . 1 ml) で処理した。20 で4時間振盪した後、樹脂を濾過し、ジクロロメタン (5 × 1 0 ml) およびエーテル (5 × 1 0 ml) で洗浄し、その後真空下で乾燥させた。サンプル 5 mg を 20 で 0 . 5 時間にわたりトリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (1 : 1) (1 ml) で処理し、樹脂を濾過し、濾液を LCMS で分析した : LCMS : R_t 3 . 6 7 min ; m / z 7 2 3 (MH^+)

【 0 0 9 8 】

中間体 3 7 : 酸を介してWang樹脂へ結合された (2 S) 3 [4 [[[4 [[2 (4 クロロフェニル) アセチル] アミノ] 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [[(2 S) 2 [[(9 H フルオレン 9 イルメトキシ) カルボニル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プロパン酸

これは中間体 3 5 (1 . 7 mmol) および中間体 5 3 (1 . 0 2 g) から同様に製造した。LCMS : R_t 4 . 0 3 min ; m / z 7 9 5 (MH^+)

【 0 0 9 9 】

中間体 3 8 : 酸を介してWang樹脂へ結合された (2 S) 2 [[(2 S) 2 [(2 プロモアセチル) アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 (2 フロイル) 1 ピペラジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸

中間体 3 6 (1 . 0 5 mmol) を DMF (8 ml) 中 2 0 % ピペリジンで処理し、20 で1時間30分にわたり振盪した。樹脂を濾過し、DMF (5 × 1 0 ml) で洗浄した。DMF (8 ml) 中プロモ酢酸 (0 . 4 4 g) の溶液に次いで、1, 3 ジイソプロピルカルボジイミド (0 . 4 9 ml) を加えた。混合液を 20 で18時間振盪した。樹脂を濾過し、DMF (5 × 1 0 ml)、ジクロロメタン (5 × 1 0 ml) およびエーテル (5 × 1 0 ml) で洗浄し、その後真空下で乾燥させた。サンプル 5 mg を 20 で 0 . 5 時間にわたりトリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (1 : 1) (1 ml) で処理し、樹脂を濾過し、濾液を LCMS で分析した : LCMS : R_t 3 . 1 1 min ; m / z 6 2 1 (MH^+)

【 0 1 0 0 】

中間体 3 9 : 酸を介してWang樹脂へ結合された (2 S) 2 [[(2 S) 2 [(2 プロモアセチル) アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 [[2 (4 クロロフェニル) アセチル] アミノ] 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸

これは中間体 3 7 (0 . 7 3 mmol) から同様に製造した。LCMS : R_t 3 . 4 3 min ; m / z 6 9 5 (MH^+)

【 0 1 0 1 】

中間体 4 0 : 酸を介してWang樹脂へ結合された (2 S) 3 [4 (アリルオキシ) フェニル] 2 [[(2 S) 2 [(2 プロモアセチル) アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プロパン酸

中間体 3 0 (0 . 5 5 mmol) を DMF (6 ml) 中 2 0 % ピペリジンで処理し、20 で1時間振盪した。樹脂を濾過し、DMF (5 × 1 0 ml) で洗浄した。DMF (3 ml) 中プロモ酢酸 (0 . 2 3 g) の溶液に次いで、1, 3 ジイソプロピルカルボジイミド (0 . 2 6 ml) を加えた。混合液を 20 で18時間振盪した。樹脂を濾過し、DMF (5 × 1 0 ml)、ジクロロメタン (5 × 1 0 ml) およびエーテル (5 × 1 0 ml) で洗

10

20

30

40

50

浄し、その後真空下で乾燥させた。サンプル 5 mg を 20 で 0.5 時間にわたりトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン (1:1) (1 ml) で処理し、樹脂を濾過し、濾液を LCMS で分析した: LCMS: R_t 3.47 min; m/z 455 (MH^+)

【0102】

中間体 41: 酸を介して Wang 樹脂へ結合された (2S) 3 [(4 (アリルオキシ)フェニル) 2 [(2S) 2 [(2 (2 シクロヘキシルフェノキシ)アセチル)アミノ] 4 メチルペンタノイル)アミノ]プロパン酸

中間体 40 (0.55 mmol) を DMF (4 ml) で処理した。2 シクロヘキシルフェノール (0.97 g)、炭酸カリウム (0.76 g) およびヨウ化ナトリウム (0.82 g) を加え、混合液を 20 で 40 時間振盪した。樹脂を濾過し、水 (3 × 5 ml)、DMF (5 × 5 ml)、ジクロロメタン (5 × 5 ml) およびエーテル (5 × 5 ml) で洗浄し、その後真空下で乾燥させた。サンプル 5 mg を 20 で 0.5 時間にわたりトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン (1:1) (1 ml) で処理し、樹脂を濾過し、濾液を LCMS で分析した: LCMS: R_t 4.49 min; m/z 551 (MH^+)

【0103】

中間体 42: 酸を介して Wang 樹脂へ結合された (2S) 2 [(2S) 2 [(2 (2 シクロヘキシルフェノキシ)アセチル)アミノ] 4 メチルペンタノイル)アミノ] 3 [(4 (4 ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ]フェニル]プロパン酸

中間体 41 (0.55 mmol) を、ジクロロメタン (10 ml) 中フェニルシラン (1.35 ml) の溶液、その後テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.063 g) で処理した。混合液を 20 で 40 分間振盪した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン (5 × 10 ml) で洗浄し、その後ジクロロメタン (10 ml) 中フェニルシラン (1.35 ml) の溶液、その後テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.063 g) で再処理した。20 で 40 分間振盪した後、樹脂を濾過し、ジクロロメタン (5 × 10 ml) で洗浄し、その後 1:1 ジクロロメタン/THF (8 ml) 中ジイソプロピルエチルアミン (1.9 ml) の溶液で処理した。4 ニトロフェニルクロロホルメート (2.2 g) を少しずつ加え、混合液を 20 で 18 時間振盪した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン (5 × 10 ml) およびエーテル (5 × 10 ml) で洗浄し、その後真空下で乾燥させた。サンプル 5 mg を 20 で 0.5 時間にわたりトリフルオロ酢酸/ジクロロメタン (1:1) (1 ml) で処理し、樹脂を濾過し、濾液を LCMS で分析した: LCMS: R_t 4.54 min; m/z 676 (MH^+)

【0104】

中間体 43: (2 ヨードフェノキシ)酢酸

tert ブチルプロモアセテート (4.0 ml) を、DMF (40 ml) 中 2 ヨードフェノール (4.98 g) および炭酸カリウム (6.3 g) を含有した懸濁液に加えた。混合液を窒素雰囲気下 20 で 1 時間攪拌し、その後酢酸エチル (150 ml) および水 (100 ml) に分配した。水層を新鮮な酢酸エチル (2 × 80 ml) で抽出し、合わせた有機抽出液を塩水 (100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、透明液体 (7.56 g) を得た。これをジクロロメタン (20 ml) およびトリフルオロ酢酸 (8 ml) に溶解し、溶液を 20 で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をシクロヘキサン/酢酸エチル (5:1) の混合液で摩砕して、白色固体物として標題化合物 (5.19 g、82%) を得た。LCMS: R_t 3.02 min; m/z 277 (MH^+)

【0105】

中間体 44: [(3 (1 ピペリジニルカルボニル) 2 ナフチル)オキシ]酢酸

これは 3 (1 ピペリジニルカルボニル) 2 ナフトール (Griffiths and Hawkins, 1977) (4.98 g) から同様に製造した。中間体エステルをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/シクロヘキサン (1:1) で溶出させて精製し、標題化合物を白色固体物 (3.2 g、53%) として単離した。LCMS: R_t 3

10

20

30

40

50

. 74 min; m/z 314 (MH⁺)

【0106】

中間体45: ジベンゾ〔b, d〕フラン 4 カルボン酸

ヘキサン(18.5 ml)中1.6 M n-ブチルリチウムの溶液を窒素雰囲気下-78℃で無水THF(25 ml)中ジベンゾフラン(5.0 g)の攪拌溶液に滴下した。得られた懸濁液を20℃に加温して、それを3時間攪拌した。次いでそれを-78℃に冷却し、窒素雰囲気下ジエチルエーテル(250 ml)中過剰固体二酸化炭素の混合液に加えた。得られた白色懸濁液を20℃で1時間放置し、その後2 M水酸化ナトリウム(500 ml)で希釈した。水性抽出液をエーテル(3×200 ml)で洗浄し、6 M塩酸でpH1に酸性化し、酢酸エチル(3×200 ml)で抽出した。合わせた有機抽出液を塩水(50 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色固体物として標題化合物(3.64 g, 58%)を得た。LCMS: R_t 5.06 min; m/z 213 (MH⁺)

10

【0107】

中間体46: [2-(tert-ブチル)フェノキシ]酢酸

プロモ酢酸メチル(3.0 ml)を、DMF(250 ml)中2-tert-ブチルフェノール(5.0 ml)および炭酸カリウム(10.6 g)を含有した懸濁液に加えた。混合液を窒素雰囲気下20℃で20時間攪拌し、その後真空下でスラリーに蒸発させ、これをエーテル(200 ml)および1 M塩酸(100 ml)に分配した。水層を更にエーテル(100 ml)で抽出し、合わせた有機抽出液を塩水(100 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/シクロヘキサン(1:9)で溶出させて精製して、透明液体(6.64 g)を得た。これをメタノール(100 ml)および2 M水酸化ナトリウム(100 ml)に溶解し、溶液を20℃で0.5時間攪拌した。メタノールを真空下で蒸発させ、水性残渣をジエチルエーテル(50 ml)で洗浄し、6 M塩酸でpH1に酸性化して、酢酸エチル(2×200 ml)で抽出した。合わせた有機抽出液を塩水(50 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色結晶物として標題化合物(5.86 g, 95%)を得た。LCMS: R_t 3.78 min; m/z 207 [M-H]⁻

20

【0108】

中間体47: 4-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)安息香酸

プロモ酢酸メチル(1.6 ml)を、アセトニトリル(60 ml)中4-ヒドロキシ安息香酸tert-ブチル(Shah et al., 1992)(3.03 g)、ヨウ化ナトリウム(2.55 g)および炭酸カリウム(4.2 g)を含有した懸濁液に加えた。混合液を窒素雰囲気下90℃で17時間攪拌し、その後20℃まで冷却した。次いでそれを水(50 ml)および酢酸エチル(100 ml)に分配し、有機抽出液を水(2×80 ml)および塩水(60 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/石油エーテル(1:9)から酢酸エチル/石油エーテル(1:2)への勾配で溶出させて精製して、淡赤色ゴム状物(3.85 g)を得た。これをジクロロメタン(50 ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(15 ml)を加え、溶液を20℃で3時間攪拌した。溶媒を真空下で蒸発させて、白色固体物として標題化合物(2.97 g, 91%)を得た。LCMS: R_t 2.45 min; m/z 211 (MH⁺)

30

40

【0109】

中間体48: [4-(1-ピペリジニルカルボニル)フェノキシ]酢酸

アセトニトリル(55 ml)中中間体47(2.95 g)の懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(3.5 ml)、その後(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(4.5 g)を加えた。得られた溶液を窒素雰囲気下20℃で10分間攪拌し、その後ピペリジン(1.4 ml)を加え、混合液を窒素雰囲気下20℃で18時間攪拌し、その後真空下で蒸発させた。残渣を酢

50

酸エチル (100 ml) および 8% 水性炭酸水素ナトリウム (65 ml) に分配し、有機抽出液を 2 M 塩酸 (50 ml) および 塩水 (100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、橙色油状物 (4.05 g) を得た。これをメタノール (100 ml) に溶解し、1 M 水酸化ナトリウム (30 ml) を加え、混合液を 20 で 3 時間攪拌した。次いでそれを 1 M 塩酸で pH 1 に酸性化し、5 に冷却し、沈殿物を濾取し、真空下で乾燥させて、白色固体物として標題化合物 (3.03 g、80%) を得た。
LCMS: R_t 4.17 min; m/z 264 (MH^+)

【0110】

中間体 49: (2-ベンゾイルフェノキシ)酢酸

ブromo酢酸メチル (3.0 ml) を、アセトニトリル (35 ml) 中 2-ヒドロキシベンゾフェノン (2.3 g)、炭酸カリウム (3.2 g) およびヨウ化ナトリウム (2.33 g) を含有した懸濁液に加えた。混合液を窒素雰囲気下 90 で 18 時間攪拌し、その後 20 まで冷却した。次いでそれを酢酸エチル (80 ml) および水 (60 ml) に分配し、有機抽出液を水 (2 x 60 ml) および 塩水 (60 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶出させて精製して、淡黄色油状物 (3.05 g) を得た。これをメタノール (100 ml) および 1 M 水酸化ナトリウム (35 ml) に溶解し、溶液を 20 で 18 時間攪拌した。溶液を 2 M 塩酸で pH 1 に酸性化し、酢酸エチル (2 x 80 ml) で抽出した。合わせた有機抽出液を水 (2 x 70 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/石油エーテル (1:1) から酢酸エチル/メタノール (4:1) への勾配で溶出させて精製して、淡黄色ゴム状物として標題化合物 (1.62 g、57%) を得た。LCMS: R_t 3.41 min; m/z 257 (MH^+)

【0111】

中間体 50: [(1-ブromo-2-ナフチル)オキシ]酢酸

これは 1-ブromo-2-ナフトール (10.55 g) から同様に製造した。中間体エステルはシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/シクロヘキサン (1:3) で溶出させて精製して、標題化合物を淡褐色固体物 (11.36 g、89%) として単離した。LCMS: R_t 4.17 min; m/z 281 [MH^+]

【0112】

中間体 51: [4-(アミノカルボニル)フェノキシ]酢酸

98% ギ酸 (50 ml) 中 4-ホルミルフェノキシ酢酸 (1.86 g) および 塩酸ヒドロキシルアミン (1.07 g) の溶液を還流下で 2 時間攪拌し、その後氷浴で冷却した。沈殿物を濾取し、水洗し、真空下で乾燥させて、白色固体物 (1.1 g) を得た。tert-ブタノール (50 ml) 中これと水酸化カリウム末 (2.3 g) との混合液を窒素雰囲気下で 4 時間にわたり還流下で攪拌し、その後冷却した。混合液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml) で洗浄し、6 M 塩酸で pH 2 に酸性化した。沈殿物を濾取し、水洗し、真空下で乾燥させて、白色固体物として標題化合物 (1.06 g、53%) を得た。LCMS: R_t 1.90 min; m/z 196 (MH^+)

【0113】

中間体 52: 4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (30.2 g) をシクロロメタン (500 ml) 中 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (20.07 g)、ジベンジルアミン (19.7 g) および酢酸 (5 ml) の氷冷混合液に 10 分間かけて少しずつ加え、その後攪拌を 20 で 16 時間続けた。次いで溶液を 2 M 水酸化ナトリウム (400 ml) で慎重に処理し、分離した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をヘキサン/エーテル (2:1) (250 ml) で摩砕して、白色固体物 (18.75 g) を得た。これを THF (50 ml)、エタノール (50 ml) および 2 M 塩酸 (8 ml) の混合液に溶解し、溶液をエタノール (100 ml) 中 20% 水酸化パラジウム

10

20

30

40

50

担持炭素 (5 . 0 g) の懸濁液に加えた。混合液に 20 および 1 気圧で 17 時間にわたり水素添加し、その後 Harborlite J2 Filter Aid のパッドで濾過し、そのパッドをエタノール (100 ml) で洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空下で蒸発させ、残渣を水 (50 ml) に溶解し、2 M 水酸化ナトリウムで pH 9 に調整して、真空下で蒸発させた。残渣をエタノール (30 ml) およびクロロホルム (70 ml) の混合液中に浸出して、不溶性物質を濾去した。母液を真空下で蒸発させて、無色油状物として標題化合物 (10 . 04 g、49%) を得た。LCMS : R_t 1 . 81 min ; m/z 201 (MH^+)

【 0114 】

中間体 53 : 2 (4 クロロフェニル) N (4 ピペリジニル) アセトアミド塩酸塩

アセトニトリル (100 ml) 中 4 クロロフェニル酢酸 (2 . 55 g) の溶液に窒素雰囲気下で 1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (3 . 16 g) および 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (2 . 22 g) を加えた。20 で 10 分間攪拌した後、アセトニトリル (20 ml) 中 中間体 52 (3 g) の溶液を加え、攪拌を 18 時間続けた。混合液を真空下で蒸発させ、残渣を水 (100 ml) および酢酸エチル (100 ml) に分配した。有機相を飽和水性炭酸水素ナトリウム (2 × 80 ml) および水 (50 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、淡黄色固体物を得た。これをエーテルで摩砕して、白色固体物 (4 . 15 g) を得た。これの一部 (2 . 36 g) を 1 , 4 ジオキサン (100 ml) に溶解し、1 , 4 ジオキサン (12 ml) 中 4 M 塩化水素を加えた。溶液を 20 で 18 時間攪拌し、その後 1 , 4 ジオキサン (8 ml) 中 4 M 塩化水素を追加した。攪拌を 20 で更に 18 時間続け、溶液を真空下で蒸発させて、白色固体物を得た。これをエーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物 (1 . 9 g、77%) を得た。LCMS : R_t 1 . 89 min ; m/z 253 (MH^+)

【 0115 】

中間体 54 : N (4 フルオロベンジル) 4 ピペリジンカルボキサミド塩酸塩

アセトニトリル (25 ml) 中 1 tert ブトキシカルボニルピペリジン 4 カルボン酸 (3 . 61 g) の溶液に窒素雰囲気下で 1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (3 . 21 g) および 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (2 . 29 g) を加えた。20 で 20 分間攪拌した後、4 フルオロベンジルアミン (2 . 0 ml) を加え、攪拌を 3 時間続けた。混合液を真空下で濃縮し、残渣を 1 M 塩酸 (50 ml) および酢酸エチル (200 ml) に分配した。各層を分離し、有機相を 1 M 塩酸 (3 × 50 ml)、飽和水性炭酸水素ナトリウム (3 × 50 ml) および塩水 (50 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりシクロヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) からニート酢酸エチルへの勾配で溶出させて精製して、無色結晶 (5 . 02 g) を得た。これの一部 (4 . 96 g) を 1 , 4 ジオキサン (20 ml) に溶解し、1 , 4 ジオキサン (15 ml) 中 4 M 塩化水素を加えた。混合液を 20 で 2 時間攪拌し、沈殿物を濾取し、1 , 4 ジオキサンおよびジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、白色吸湿性固体物として標題化合物 (3 . 54 g、83%) を得た。LCMS : R_t 1 . 52 min ; m/z 237 (MH^+)

【 0116 】

中間体 55 : 1 (4 ピペリジニルカルボニル) ピペリジン塩酸塩

これは 1 tert ブトキシカルボニルピペリジン 4 カルボン酸 (3 . 68 g) およびピペリジン (1 . 6 ml) から同様に製造した。中間体アミドはシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン / メタノール (10 : 1) で溶出させて精製して、標題化合物を白色固体物 (3 . 26 g、93%) として単離した。MS : m/z 197 (MH^+) , TLC : R_f 0 . 1 [ジクロロメタン / エタノール / 880 アンモニア (50 : 8 : 1) ヨウ化白金酸で視覚化]

【 0117 】

10

20

30

40

50

中間体 56 : 1 ベンゾイルピペラジン

これは安息香酸 (5 . 0 2 g) および 1 (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン (7 . 6 6 g) から同様に製造し、標題化合物を白色固体物 (7 . 7 g 、 8 2 %) として単離した。LCMS : R_t 0 . 5 1 min ; m/z 1 9 1 (MH^+)

【 0 1 1 8 】

中間体 57 : 2 シクロヘキシル N (4 ピペリジニル) アセトアミド

アセトニトリル (6 0 m l) 中 4 - アミノ - 1 - ベンジルピペリジン (5 . 0 m l) 、 シクロヘキサン酢酸 (3 . 7 9 g) および (1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (8 . 3 5 g) の溶液を窒素雰囲気下 2 0 ° で 1 8 時間攪拌し、その後真空下でシロップになるまで蒸発させた。これを酢酸エチル (2 0 0 m l) および飽和水性炭酸水素ナトリウム (2 0 0 m l) に分配した。有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム (2 × 1 0 0 m l) および塩水 (1 0 0 m l) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、オフホワイト色固体物を得た。これをシクロヘキサンから結晶化させて、クリーム色結晶 (6 . 2 4 g) を得た。これの一部 (3 . 8 g) をエタノール (1 0 0 m l) に溶解し、10%パラジウム担持炭素、DegussaタイプE 1 0 1 (1 . 2 g) およびギ酸アンモニウム (2 . 2 4 g) で処理した。混合液を窒素雰囲気下 2 0 ° で 2 . 5 時間攪拌し、その後Harborlite J2 Filter Aidのパッドで濾過し、そのパッドをエタノール (1 0 0 m l) で洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空下で蒸発させ、残渣をクロロホルム (1 0 0 m l) および 0 . 5 M水酸化カリウム (1 0 m l) に分配した。各層を分離し、水相を新鮮クロロホルム (2 × 1 0 0 m l) で抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色固体物を得た。これをエーテルで摩砕し、白色固体物として標題化合物 (2 . 0 1 g 、 6 0 %) を得た。LCMS : R_t 1 . 9 3 min ; m/z 2 2 5 (MH^+)

【 0 1 1 9 】

中間体 58 : 2 , 2 - ジシクロヘキシル N (4 ピペリジニル) アセトアミド

DMF (2 5 0 m l) 中ジシクロヘキシル酢酸 (4 . 7 5 g) 、 ジイソプロピルエチルアミン (7 . 5 m l) およびベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (1 1 g) を含有した溶液を 2 0 ° で 1 0 分間攪拌し、その後 4 - アミノ - 1 - ベンジルピペリジン (4 . 3 m l) を 1 0 分間かけて滴下した。混合液を 2 0 ° で 1 8 時間攪拌し、その後酢酸エチル (2 0 0 m l) で希釈し、沈殿物を濾取し、酢酸エチル (6 0 m l) および水 (5 0 m l) で洗浄し、真空下で乾燥させて、白色固体物 (5 . 9 1 g) を得た。これの一部 (3 g) をエタノール (3 0 0 m l) に懸濁し、10%パラジウム担持炭素、DegussaタイプE 1 0 1 (1 . 2 g) およびギ酸アンモニウム (2 . 6 8 g) で処理した。混合液を窒素雰囲気下 2 0 ° で 4 時間攪拌し、その後Harborlite J2 Filter Aidのパッドで濾過し、そのパッドをエタノール (5 0 m l) で洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空下で蒸発させ、残渣をクロロホルム (2 0 0 m l) および 0 . 5 M水酸化ナトリウム (1 5 0 m l) に分配した。各層を分離し、水相を新鮮クロロホルム (1 0 0 m l) で抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色固体物を得た。これを氷冷エーテルで摩砕し、白色固体物として標題化合物 (1 . 8 g 、 7 8 %) を得た。LCMS : R_t 2 . 6 9 min ; m/z 3 0 7 (MH^+)

【 0 1 2 0 】

中間体 59 : 2 - フェニル N (4 ピペリジニル) アセトアミド

アセトニトリル (1 0 0 m l) 中フェニル酢酸 (3 . 4 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (5 . 2 8 g) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3 . 7 2 g) を加えた。20 ° で 3 0 分間攪拌した後、4 - アミノ - 1 - ベンジルピペリジン (5 . 1 m l) を加え、攪拌を 1 8 時間続けた。混合液を真空下で濃縮し、残渣を 2 M塩酸 (1 0 0 m l) および酢酸エチル (7 5 m l) に分配した。各層を分離し、水相を更に酢酸エチル (7 5 m l) で洗浄し、固体炭酸カリウムで塩基性化して、ジクロロメタン (2 × 1 0 0 m l) で抽出した。合わせた

10

20

30

40

50

有機抽出液を水(2×100ml)および塩水(50ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色固体物(4.8g)を得た。これの一部(4.7g)をエタノール(150ml)に溶解し、10%パラジウム担持炭素、DegussaタイプE101(1.5g)およびギ酸アンモニウム(2.88g)で処理した。混合液を窒素雰囲気下20℃で4時間攪拌し、その後Harborlite J2 Filter Aidのパッドで濾過し、そのパッドをエタノール(150ml)で洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空下で蒸発させ、残渣をクロロホルム(100ml)および0.5M水酸化ナトリウム(50ml)に分配した。各層を分離し、水相を新鮮クロロホルム(2×100ml)で抽出し、合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色固体物として標題化合物(2.4g、45%)を得た。MS:m/z 219(MH⁺), TLC:R_f 0.16〔ジクロロメタン/エタノール/880アンモニア(40:10:1)ヨウ素で視覚化〕

10

【0121】

例

例1: (2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-(2-ベンゾイルフェノキシ)アセチル]アミノ]4-メチルペンタノイル]アミノ]3-[4-[[[4-[(2-フェニルアセチル)アミノ]1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]フェニル]プロパン酸

無水DMF(0.5ml)中2-ヒドロキシベンゾフェノン(0.134g)の溶液に、無水炭酸カリウム(0.093g)、その後中間体28(0.152g)およびヨウ化ナトリウム(0.1g)を加えた。20℃で18時間攪拌した後、混合液を飽和水性炭酸水素ナトリウム(10ml)および酢酸エチル(10ml)に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル(3×10ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を水(20ml)および塩水(20ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン/メタノール(10:1)で溶出させて精製して、淡黄色固体物を得た。メタノール(0.5ml)中これの溶液に1M水酸化ナトリウム(0.22ml)を加えた。20℃で1.5時間攪拌した後、混合液を2M塩酸(5ml)およびジクロロメタン(10ml)に分配した。各層を分離して、水相をジクロロメタン(2×10ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を水(20ml)および塩水(20ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、淡黄色泡状物として標題化合物(0.123g、73%)を得た。LCMS:R_t 3.84min; m/z 775[M-H]⁻

20

30

【0122】

例2: (2S)-2-[[[(2S)-4-メチル-2-[[2-[[3-(1-ピペリジニルカルボニル)-2-ナフチル]オキシ]アセチル]アミノ]ペンタノイル]アミノ]3-[4-[[[4-[(2-フェニルアセチル)アミノ]1-ピペリジニル]カルボニル]オキシ]フェニル]プロパン酸

無水ジクロロメタン(1ml)中トリホスゲン(0.04g)の溶液に、窒素雰囲気下で、無水THF(2ml)中中間体3(0.2g)の溶液、その後ジイソプロピルエチルアミン(0.07ml)を加えた。20℃で3時間攪拌した後、中間体59(0.09g)に次いでジイソプロピルエチルアミン(0.07ml)を加えた。攪拌を18時間続け、その後混合液を2M塩酸(30ml)および酢酸エチル(30ml)に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル(20ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム(20ml)、水(20ml)および塩水(20ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチルから酢酸エチル/エタノール(9:1)へ換えて溶出させて精製して、白色泡状物(0.19g)を得た。メタノール(2ml)中これ(0.15g)の溶液に2M水酸化ナトリウム(0.18ml)を加えた。20℃で1時間攪拌した後、混合液を2M塩酸(40ml)および酢酸エチル(30ml)に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル(30ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出

40

50

液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール/酢酸(95:5:1)で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物(0.12g、中間体3から54%)を得た。LCMS: R_t 3.73min; m/z 834 (MH^+)

【0123】

例3: (2S) 3 [4 [[4 (2,2 ジシクロヘキシルアセチル)アミノ] 1 ピペリジニル]カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 [4 (1 ピペリジニルカルボニル)フェノキシ]アセチル]アミノ]ペンタノイル]アミノ]プロパン酸

無水DMF(3ml)中中間体48(0.05g)の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩(0.04g)および1 ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.03g)を加えた。20 で30分間攪拌した後、中間体10(0.13g)に次いでジソプロピルエチルアミン(0.08ml)を加え、攪拌を18時間続けた。混合液を2M塩酸(40ml)および酢酸エチル(30ml)に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル(30ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム(30ml)、水(2×30ml)および塩水(20ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、クリーム色固体物(0.16g)を得た。メタノール(2ml)中これ(0.15g)の溶液に2M水酸化ナトリウム(0.18ml)を加えた。20 で1時間攪拌した後、混合液を2M塩酸(40ml)および酢酸エチル(30ml)に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル(30ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール/酢酸(95:5:1)で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物(0.12g、中間体10から62%)を得た。LCMS: R_t 4.26min; m/z 872 (MH^+)

【0124】

例4: (2S) 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 [4 (1 ピペリジニルカルボニル)フェノキシ]アセチル]アミノ]ペンタノイル]アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル)オキシ]フェニル]プロパン酸

アセトニトリル(5ml)中中間体48(0.06g)の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩(0.06g)および1 ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.04g)を加えた。20 で30分間攪拌した後、中間体15(0.1g)を加え、攪拌を18時間続けた。混合液を水(20ml)および酢酸エチル(25ml)に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル(20ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を水(20ml)および塩水(20ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン/エタノール/880アンモニア(250:8:1)で溶出させて精製して、白色粘稠固体物(0.1g)を得た。これにトリフルオロ酢酸(3ml)および水(3滴)を加えた。20 で4時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物(0.06g、50%)を得た。LCMS: R_t 3.21min; m/z 653 (MH^+)

【0125】

例5: (2S) 3 [4 [[4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル]カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 [4 (1 ピペリジニルカルボニル)フェノキシ]アセチル]アミノ]ペンタノイル]アミノ]プロパン酸

これは中間体48(0.06g)および中間体16(0.12g)から同様に製造した。粗製中間体エステルはシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン/エタノール/880アンモニア(500:8:1から250:8:1を経て100:8:1へと換える)で溶出させて精製した。標題化合物を白色固体物(0.09g

10

20

30

40

50

、59%)として得た。LCMS: R_t 2.84min; m/z 694 (MH⁺)

【0126】

例6: (2S) 3 [4 [[4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [[(2S) 2 [[2 (2 ベンゾイルフェノキシ) アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プロパン酸

これは中間体49(0.07g)および中間体16(0.11g)から同様に製造した。粗製中間体エステルはシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン/エタノール/880アンモニア(500:8:1から250:8:1を経て100:8:1へと換える)で溶出させて精製した。標題化合物を白色固体物(0.08g、42%)として得た。LCMS: R_t 3.16min; m/z 687 (MH⁺)

10

【0127】

例7: (2S) 2 [[(2S) 2 [[2 [4 (アミノカルボニル) フェノキシ] アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸

これは中間体51(0.06g)および中間体16(0.11g)から同様に製造した。粗製中間体エステルはシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン/エタノール/880アンモニア(500:8:1から250:8:1を経て100:8:1へと換える)で溶出させて精製した。標題化合物を白色固体物(0.07g、55%)として得た。LCMS: R_t 2.65min; m/z 626 (MH⁺)

20

【0128】

例8: (2S) 3 [4 [[[4 [(2 シクロヘキシルアセチル) アミノ] 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [[(2S) 2 [[2 (2 ヨードフェノキシ) アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プロパン酸

無水ジクロロメタン(2ml)中トリホスゲン(0.058g)の溶液に、窒素雰囲気下で、無水THF(2ml)中中間体4(0.246g)の溶液、その後ジイソプロピルエチルアミン(0.11ml)を加えた。20℃で4時間攪拌した後、中間体57(0.1g)に次いでジイソプロピルエチルアミン(0.07ml)を加えた。攪拌を18時間続け、その後混合液を2M塩酸(50ml)およびジクロロメタン(50ml)に分配した。各層を分離して、有機抽出液を水(20ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/シクロヘキサン(1:1)で溶出させて精製して、白色泡状物(0.13g)を得た。メタノール(3ml)中これ(0.12g)の溶液に2M水酸化ナトリウム(1ml)および水(2ml)を加えた。20℃で18時間攪拌した後、混合液を2M塩酸(30ml)およびクロロホルム(30ml)に分配した。各層を分離して、有機相を水(20ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール(4:1)で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物(0.064g、20%)を得た。LCMS: R_t 4.12min; m/z 805 (MH⁺)

30

【0129】

例9: (2S) 3 [4 [[[4 [(2, 2 ジシクロヘキシルアセチル) アミノ] 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [[(2S) 2 [[2 (2 ヨードフェノキシ) アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プロパン酸

これは中間体4(0.203g)および中間体58(0.14g)から同様に製造した。粗製生成物はシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール(9:1)で溶出させて精製し、白色泡状物として標題化合物(0.153g、52%)を得た。LCMS: R_t 4.45min; m/z 887 (MH⁺)

40

【0130】

例10: (2S) 2 [[(2S) 2 [(ジベンゾ[b, d]フラン 4 イルカ

50

ルボニル)アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 [4 [(4 モルホリ
ニルカルボニル)オキシ]フェニル]プロパン酸

ジクロロメタン(5 ml)中中間体6(0.165 g)の溶液に、窒素雰囲気下で、モルホリン(0.04 ml)およびジイソプロピルアミン(0.05 ml)を加えた。20で30分間攪拌した後、溶液をジクロロメタン(50 ml)で希釈し、飽和水性炭酸ナトリウム(3 x 30 ml)、1 M塩酸(2 x 40 ml)および水(30 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色泡状物(0.143 g)を得た。メタノール(2 ml)中これ(0.14 g)の溶液に1 M水酸化ナトリウム(2 ml)を加え、混合液を20で30分間攪拌し、その後1 M塩酸(40 ml)および酢酸エチル(50 ml)に分配した。有機抽出液を塩水(30 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール(4:1)で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物(0.1 g、69%)を得た。LCMS: R_t 3.85 min; m/z 602 (MH⁺)

10

【0131】

例11: (2S) 2 [(2S) 2 [(ジベンゾ[b, d]フラン 4 イルカルボニル)アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 [4 [(4 (2フロイル) 1 ピペラジニル)カルボニル)オキシ]フェニル]プロパン酸

ジクロロメタン(5 ml)中中間体6(0.13 g)の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (2フロイル) 1 ピペラジン(0.04 g)およびジイソプロピルアミン(0.04 ml)を加えた。20で3時間攪拌した後、溶液をジクロロメタン(20 ml)で希釈し、飽和水性炭酸カリウム(3 x 20 ml)、1 M塩酸(2 x 20 ml)および水(20 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色泡状物(0.153 g)を得た。メタノール(2 ml)中これ(0.15 g)の溶液に1 M水酸化ナトリウム(2 ml)を加え、混合液を20で30分間攪拌し、その後1 M塩酸(20 ml)および酢酸エチル(20 ml)に分配した。有機抽出液を塩水(20 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール(4:1)で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物(0.126 g、92%)を得た。LCMS: R_t 3.85 min; m/z 695 (MH⁺)

20

30

【0132】

例12: (2S) 3 [4 [(4 ベンゾイル 1 ピペラジニル)カルボニル)オキシ]フェニル] 2 [(2S) 2 [(ジベンゾ[b, d]フラン 4 イルカルボニル)アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ]プロパン酸

ジクロロメタン(4 ml)中中間体6(0.172 g)の溶液に、窒素雰囲気下で、中間体56(0.084 g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.2 ml)を加えた。20で3時間攪拌した後、溶液をジクロロメタン(50 ml)で希釈し、飽和水性炭酸カリウム(3 x 50 ml)、1 M塩酸(2 x 50 ml)および水(50 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/シクロヘキサン(4:1)で溶出させて精製して、白色泡状物を得た。メタノール(2 ml)中これの溶液に1 M水酸化ナトリウム(2 ml)を加え、混合液を20で1時間攪拌し、その後1 M塩酸(50 ml)および酢酸エチル(50 ml)に分配した。有機抽出液を塩水(50 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール(4:1)で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物(0.041 g、23%)を得た。LCMS: R_t 3.72 min; m/z 705 (MH⁺)

40

【0133】

例13: (2S) 2 [(2S) 2 [(ジベンゾ[b, d]フラン 4 イルカルボニル)アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 [4 [(4 [(2

50

フェニルアセチル)アミノ] 1 ピペリジニル)カルボニル)オキシ]フェニル]プロパン酸

アセトニトリル(2 ml)中中間体45(0.055 g)の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩(0.052 g) および1 ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.038 g)を加えた。20 で30分間攪拌した後、中間体8(0.15 g)に次いでジイソプロピルエチルアミン(0.047 ml)を加え、攪拌を18時間続けた。混合液をクロロホルム(100 ml)で希釈し、1 M塩酸(3 x 50 ml)、飽和水性炭酸水素ナトリウム(3 x 50 ml)および水(50 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色泡状物(0.189 g)を得た。メタノール(4 ml)中これ(0.176 g)の溶液に1 M水酸化ナトリウム(1 ml)を加え、混合液を20 で2時間攪拌し、その後1 M塩酸(50 ml)および酢酸エチル(200 ml)に分配した。有機抽出液を塩水(30 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール(9:1)からクロロホルム/メタノール(4:1)への勾配で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物(0.103 g、79%)を得た。LCMS: R_t 4.00 min; m/z 733 (MH^+)

10

【0134】

例14: (2S) 2 [(2S) 2 [(2 (2 ヨードフェノキシ)アセチル)アミノ] 4 メチルペンタノイル)アミノ] 3 [4 [(4 [(2 フェニルアセチル)アミノ] 1 ピペリジニル)カルボニル)オキシ]フェニル]プロパン酸

20

これは中間体43(0.073 g)および中間体8(0.15 g)から同様に製造した。粗製生成物はシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール(6:1)で溶出させて精製し、白色固体物として標題化合物(0.103 g、53%)を得た。LCMS: R_t 3.84 min; m/z 799 (MH^+)

【0135】

例15: (2S) 3 [4 [(4 アセチル 1 ピペラジニル)カルボニル)オキシ]フェニル] 2 [(2S) 2 [(2 (2 ヨードフェノキシ)アセチル)アミノ] 4 メチルペンタノイル)アミノ]プロパン酸

30

アセトニトリル(5 ml)中中間体43(0.07 g)の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩(0.05 g)および1 ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.04 g)を加えた。20 で30分間攪拌した後、中間体21(0.135 g)に次いでジイソプロピルエチルアミン(0.05 ml)を加え、攪拌を18時間続けた。混合液を1 M塩酸(50 ml)および酢酸エチル(30 ml)に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル(30 ml)で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム(40 ml)および水(2 x 50 ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をジクロロメタンと共蒸発させて、白色泡状物を得た。これにトリフルオロ酢酸(2 ml)および水(3滴)を加えた。20 で4時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物(0.143 g、83%)を得た。LCMS: R_t 3.12 min; m/z 709 (MH^+)

40

【0136】

例16: (2S) 3 [4 [(4 アセチル 1 ピペラジニル)カルボニル)オキシ]フェニル] 2 [(2S) 2 [(2 (2 (tert ブチル)フェノキシ)アセチル)アミノ] 4 メチルペンタノイル)アミノ]プロパン酸

アセトニトリル(5 ml)中中間体46(0.052 g)の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩(0.05 g)および1 ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.04 g)を加えた。20 で30分間攪拌した後、中間体21(0.135 g)に次いでジイソプロピルエチルアミン(0.05 ml)を加え、攪拌を18時間続けた。混合液を1 M塩酸(50 ml)および酢酸エチル(

50

30 ml) に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル (30 ml) で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム (40 ml) および水 (2 × 50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をジクロロメタンと共蒸発させて、白色泡状物を得た。これにトリフルオロ酢酸 (2 ml) および水 (3 滴) を加えた。20 で4時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物 (0.115 g、74%) を得た。LCMS: R_t 3.31 min; m/z 639 (MH⁺)

【0137】

例17: (2S) 3 [4 [(4 アセチル 1 ピペラジニル) カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [(2S) 4 メチル 2 [(2 (2 メチルフェノキシ) アセチル) アミノ] ペンタノイル] アミノ] プロパン酸

アセトニトリル (5 ml) 中 (2 メチルフェノキシ) 酢酸 (0.042 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.05 g) および1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.04 g) を加えた。20 で30分間攪拌した後、中間体21 (0.135 g) に次いでジイソプロピルエチルアミン (0.05 ml) を加え、攪拌を18時間続けた。混合液を1M塩酸 (50 ml) および酢酸エチル (30 ml) に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル (30 ml) で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム (40 ml) および水 (2 × 50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をジクロロメタンと共蒸発させて、白色泡状物を得た。これにトリフルオロ酢酸 (2 ml) および水 (3 滴) を加えた。20 で4時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物 (0.124 g、86%) を得た。LCMS: R_t 3.10 min; m/z 597 (MH⁺)

【0138】

例18: (2S) 3 [4 [(4 アセチル 1 ピペラジニル) カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [(2S) 2 [(ジベンゾ [b, d] フラン 4 イルカルボニル) アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プロパン酸

アセトニトリル (5 ml) 中中間体45 (0.053 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.05 g) および1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.04 g) を加えた。20 で30分間攪拌した後、中間体21 (0.135 g) に次いでジイソプロピルエチルアミン (0.05 ml) を加え、攪拌を18時間続けた。混合液を1M塩酸 (50 ml) および酢酸エチル (30 ml) に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル (30 ml) で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム (40 ml) および水 (2 × 50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をジクロロメタンと共蒸発させて、白色泡状物を得た。これにトリフルオロ酢酸 (2 ml) および水 (3 滴) を加えた。20 で4時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物 (0.127 g、83%) を得た。LCMS: R_t 3.33 min; m/z 643 (MH⁺)

【0139】

例19: (2S) 3 [4 [(4 ベンゾイル 1 ピペラジニル) カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [(2S) 2 [(2 (2 ヨードフェノキシ) アセチル) アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プロパン酸

これは中間体43 (0.07 g) および中間体22 (0.151 g) から同様に製造した。標題化合物を白色固体物 (0.152 g、81%) として得た。LCMS: R_t 3.58 min; m/z 771 (MH⁺)

【0140】

例20: (2S) 3 [4 [(4 ベンゾイル 1 ピペラジニル) カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [(2S) 2 [(2 (tert ブチル) フェノキシ) アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プロパン酸

10

20

30

40

50

アセトニトリル (5 ml) 中中間体 46 (0.052 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.05 g) および 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.04 g) を加えた。20 で 30 分間攪拌した後、中間体 22 (0.151 g) に次いでジイソプロピルエチルアミン (0.05 ml) を加え、攪拌を 18 時間続けた。混合液を 1 M 塩酸 (50 ml) および酢酸エチル (30 ml) に分配した。各層を分離して、水相を酢酸エチル (30 ml) で更に抽出した。合わせた有機抽出液を飽和水性炭酸水素ナトリウム (40 ml) および水 (2 × 50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。残渣をジクロロメタンと共蒸発させて、白色泡状物を得た。これにトリフルオロ酢酸 (2 ml) および水 (3 滴) を加えた。20 で 4 時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエーテルで摩

10

【0141】

例 21 : (2S) 3 [4 [(4 ベンゾイル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [(2S) 4 メチル 2 [(2 (2 メチルフェノキシ)アセチル)アミノ]ペンタノイル]アミノ]プロパン酸

アセトニトリル (30 ml) 中 (2 メチルフェノキシ)酢酸 (0.472 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.56 g) および 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.4 g) を加えた。20 で 30 分間攪拌した後、アセトニトリル (25 ml) 中中間体 22 (1.5 g) の溶液を加え、攪拌を 18 時間続けた。混合液を 1 M 塩酸 (50 ml) および酢酸エチル (75 ml) に分配した。各層を分離して、有機相を飽和水性炭酸水素ナトリウム (40 ml) および水 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色泡状物を得た。クロロホルム (12 ml) 中この溶液にトリフルオロ酢酸 (6 ml) を加えた。20 で 4 時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をクロロホルムおよびエーテルと共蒸発させて、白色泡状物として標題化合物 (0.17 g、90%) を得た。LCMS : R_t 3.44 min ; m/z 659 (MH⁺)

20

【0142】

例 22 : (2S) 3 [4 [(4 ベンゾイル 1 ピペラジニル)カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [(2S) 2 [(2 (2,4 ジクロロフェノキシ)アセチル)アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ]プロパン酸

これは 2,4 ジクロロフェノキシ酢酸 (0.055 g) および中間体 22 (0.151 g) から同様に製造した。標題化合物をエーテル摩砕により白色固体物 (0.129 g、75%) として得た。LCMS : R_t 3.52 min ; m/z 713 (MH⁺)

30

【0143】

例 23 : (2S) 2 [(2S) 2 [(2 (2 ヨードフェノキシ)アセチル)アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル)オキシ]フェニル]プロパン酸

アセトニトリル (40 ml) 中中間体 43 (0.556 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) および 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.27 g) を加えた。20 で 30 分間攪拌した後、中間体 23 (1 g) に次いでジイソプロピルエチルアミン (0.35 ml) を加え、攪拌を 18 時間続けた。混合液を 1 M 塩酸 (50 ml) および酢酸エチル (75 ml) に分配した。各層を分離して、有機相を飽和水性炭酸水素ナトリウム (40 ml) および水 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色泡状物を得た。ジクロロメタン (20 ml) 中この溶液にトリフルオロ酢酸 (20 ml) および水 (1 ml) を加えた。20 で 4 時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物 (1.15 g、92%) を得た。LCMS : R_t 3.68 min ; m/z 668 (MH⁺)

40

【0144】

50

例 2 4 : (2 S) 2 [[(2 S) 2 [[2 [2 (tert ブチル) フェノキシ] アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル) オキシ] フェニル] プロパン酸

アセトニトリル (4 0 m l) 中中間体 4 6 (0 . 4 1 6 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (0 . 3 8 3 g) および 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (0 . 2 7 g) を加えた。2 0 で 3 0 分間攪拌した後、中間体 2 3 (1 g) に次いでジソプロピルエチルアミン (0 . 3 5 m l) を加え、攪拌を 1 8 時間続けた。混合液を 1 M 塩酸 (5 0 m l) および酢酸エチル (7 5 m l) に分配した。各層を分離して、有機相を飽和水性炭酸水素ナトリウム (4 0 m l) および水 (5 0 m l) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色泡状物を得た。ジクロロメタン (2 0 m l) 中これらの溶液にトリフルオロ酢酸 (2 0 m l) および水 (1 m l) を加えた。2 0 で 4 時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物 (0 . 6 3 g 、 5 3 %) を得た。LCMS : R_t 3 . 9 0 min ; m / z 5 9 8 (M H ⁺)

NMR (DMSO - d₆) H 1 2 . 7 4 (b r s , 1 H) , 8 . 3 8 (d , 1 H) , 7 . 8 1 (d , 1 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 5 (m s , 3 H) , 7 . 1 4 (m , 1 H) , 6 . 9 9 (d , 2 H) , 6 . 9 0 (m , 1 H) , 6 . 8 5 (d , 1 H) , 4 . 5 7 (d , 1 H) , 4 . 5 0 (m s , 3 H) , 3 . 6 1 (m , 4 H) , 3 . 5 2 (b r m , 2 H) , 3 . 3 0 - 3 . 4 0 (過剰 2 H , 水で不明瞭) , 3 . 0 6 (d d , 1 H) , 2 . 9 0 (d d , 1 H) , 1 . 5 7 (m , 1 H) , 1 . 3 8 - 1 . 5 0 (m s , 2 H) , 1 . 3 5 (s , 9 H) , 0 . 8 7 (d , 3 H) , 0 . 8 5 (d , 3 H)

【 0 1 4 5 】

例 2 4 (代替操作) : (2 S) 2 [[(2 S) 2 [[2 [2 (tert ブチル) フェノキシ] アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル) オキシ] フェニル] プロパン酸

Sasrin樹脂 (1 2 5 g) に DMF (9 7 0 m l) 中 (2 S) 3 [4 (アリルオキシ) フェニル] 2 [[(9 H フルオレン 9 イルメトキシ) カルボニル] アミノ] プロパン酸 (3 0 0 g) の溶液を加えた。1 5 分間後に、ピリジン (6 0 m l) を加え、その後 2 , 6 ジクロロベンゾイルクロリド (1 0 6 . 5 m l) を滴下した。混合液を 2 0 で 1 8 時間攪拌した。樹脂を濾過し、DMF (3 × 8 0 0 m l) 、メタノール (3 × 8 0 0 m l) およびジクロロメタン (3 × 1 L) で洗浄した。樹脂を無水酢酸 (8 0 0 m l) およびピリジン (1 0 m l) で処理し、混合液を 4 5 で 3 . 5 時間攪拌した。2 0 に冷却した後、樹脂を濾過し、NMP (3 × 8 0 0 m l) 、メタノール (3 × 8 0 0 m l) およびジクロロメタン (3 × 8 0 0 m l) で洗浄し、その後真空下で乾燥させた。

樹脂 2 0 0 g を DMF (1 . 2 L) 中 2 0 % ピペリジンで処理し、2 0 で 3 時間攪拌した。樹脂を濾過し、DMF (3 × 1 L) 、メタノール (3 × 1 L) およびジクロロメタン (3 × 1 L) で洗浄した。これに NMP (1 . 2 L) 中 F m o c ロイシン (2 3 3 . 3 g) 、 1 , 3 ジソプロピルカルボジイミド (8 4 . 7 g) および 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (8 9 . 3 g) の溶液を加えた。混合液を 2 0 で 1 8 時間攪拌した。樹脂を濾過し、NMP (3 × 1 L) 、メタノール (3 × 1 L) およびジクロロメタン (3 × 1 L) で洗浄した。

樹脂を DMF (1 . 2 L) 中 2 0 % ピペリジンで処理し、2 0 で 3 時間攪拌した。樹脂を濾過し、DMF (3 × 1 L) 、メタノール (3 × 1 L) およびジクロロメタン (3 × 1 L) で洗浄した。これに NMP (1 . 2 L) 中中間体 4 6 (6 8 . 8 g) 、 1 , 3 ジソプロピルカルボジイミド (4 2 . 3 g) および 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (4 4 . 7 g) の溶液を加えた。混合液を 2 0 で 1 8 時間攪拌した。樹脂を濾過し、NMP (3 × 1 L) 、メタノール (3 × 1 L) およびジクロロメタン (3 × 1 L) で洗浄した。樹脂にジクロロメタン (5 0 0 m l) 、フェニルシラン (1 6 0 m l) 、およびジクロロメタン (5 0 0 m l) 中テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3 4 g) のスラリーを加えた。混合液を 2 0 で 2 時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジクロロメ

タン (3 × 1 L)、エーテル (3 × 1 L) およびジクロロメタン (6 × 1 L) で洗浄した。

ジクロロメタン (800 ml) 中樹脂のスラリーを、ジイソプロピルエチルアミン (120 ml)、その後 4 ニトロフェニルクロロホルメート (131 g) で3回に分け10分間隔で処理した。混合液を20 で2時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン (3 × 1 L)、エーテル (3 × 1 L) およびDMF (3 × 1 L) で洗浄した。DMF (800 ml) 中樹脂のスラリーをDMF (200 ml) 中モルホリン (56.5 ml) の溶液で処理した。混合液を20 で2時間攪拌した。樹脂を濾過し、DMF (3 × 1 L)、エーテル (3 × 1 L) およびジクロロメタン (3 × 1 L) で洗浄した。

ジクロロメタン (400 ml) 中樹脂のスラリーをジクロロメタン (800 ml) 中10% TFAで処理した。20 で30分間攪拌した後、樹脂を濾過し、ジクロロメタン (2 × 500 ml) で洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空下で蒸発させた。残渣をエーテル (750 ml) で摩砕し、得られた白色固体物を濾過した。これにアセトニトリル (500 ml) を加え、混合液を加熱還流した。熱溶液を濾過し、濾液を20 に冷却した。混合液を濾過して、白色固体物として標題化合物 (50.9 g) を得た。

【0146】

例25: (2S) 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 (2 メチルフェノキシ) アセチル] アミノ] ペンタノイル] アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル) オキシ] フェニル] プロパン酸

アセトニトリル (40 ml) 中 (2 メチルフェノキシ) 酢酸 (0.332 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.383 g) および1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.27 g) を加えた。20 で30分間攪拌した後、中間体23 (1 g) に次いでジイソプロピルエチルアミン (0.35 ml) を加え、攪拌を18時間続けた。混合液を1M塩酸 (50 ml) および酢酸エチル (75 ml) に分配した。各層を分離して、有機相を飽和水性炭酸水素ナトリウム (40 ml) および水 (50 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色泡状物を得た。ジクロロメタン (20 ml) 中これの溶液にトリフルオロ酢酸 (20 ml) および水 (1 ml) を加えた。20 で4時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物 (0.895 g, 80%) を得た。LCMS: R_t 3.31 min; m/z 556 (MH⁺)

【0147】

例26: (2S) 3 [4 [[[4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [[(2S) 2 [[2 (2 ヨードフェノキシ) アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プロパン酸

これは中間体43 (0.06 g) および中間体24 (0.1 g) から同様に製造した。標題化合物を白色固体物 (0.07 g, 56%) として得た。LCMS: R_t 3.33 min; m/z 709 (MH⁺)

【0148】

例27: (2S) 3 [4 [[[4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 (2 メチルフェノキシ) アセチル] アミノ] ペンタノイル] アミノ] プロパン酸

アセトニトリル (50 ml) 中 (2 メチルフェノキシ) 酢酸 (0.345 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.4 g) および1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.3 g) を加えた。20 で30分間攪拌した後、中間体24 (1 g) に次いでジイソプロピルエチルアミン (0.35 ml) を加え、攪拌を18時間続けた。混合液を真空下で濃縮して、残渣を1M塩酸 (100 ml) および酢酸エチル (300 ml) に分配した。各層を分離して、有機相を1M塩酸 (2 × 100 ml)、飽和水性炭酸水素ナトリウム (3 × 100 ml) および塩水 (100 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色固体物を得た。クロロホルム (5 ml) 中これの溶液にトリフルオロ酢酸 (5 ml) およ

10

20

30

40

50

び水 (1 m l) を加えた。2 0 で3時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をトルエン (2 x 2 0 m l) と共沸し、その後エーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物 (1 . 0 6 g 、 9 6 %) を得た。LCMS : R t 3 . 2 0 m i n ; m / z 5 9 7 (M H +) ; 水溶解度 : 0 . 0 1 m g / m l

NMR (D M S O - d 6) H 1 2 . 7 5 (b r s , 1 H) , 8 . 3 3 (d , 1 H) , 7 . 8 1 (d , 1 H) , 7 . 3 2 (b r s , 1 H) , 7 . 2 1 (d , 2 H) , 7 . 1 5 (d , 1 H) , 7 . 1 1 (t , 1 H) , 6 . 9 8 (d , 2 H) , 6 . 7 9 6 . 8 9 (m s , 3 H) , 4 . 4 6 4 . 5 6 (A B 系 , 2 H) , 4 . 3 9 4 . 4 6 (m s , 2 H) , 3 . 9 5 4 . 1 4 (m s , 2 H) , 2 . 8 0 3 . 1 0 (m s , 4 H) , 2 . 3 3 (m , 1 H) , 2 . 2 0 (s , 3 H) , 1 . 7 5 (m , 2 H) , 1 . 4 0 1 . 6 0 (m s , 5 H) , 0 . 8 2 0 . 8 7 (m s , 6 H)

10

【 0 1 4 9 】

例 2 7 (代替操作) : (2 S) 3 [4 [[[4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [[(2 S) 4 メチル 2 [[2 (2 メチルフェノキシ) アセチル] アミノ] ペンタノイル] アミノ] プロパン酸

Wang樹脂 (5 0 g) に D M F (4 7 5 m l) 中 (2 S) 3 [4 (アリルオキシ) フェニル] 2 [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] プロパン酸 (1 1 5 . 8 g) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (4 8 . 6 g) の溶液を加えた。15分間後に、1, 3 - ジイソプロピルカルボジイミド (5 6 . 5 m l) を加え、混合液を 4 5 で 2 4 時間攪拌した。樹脂を濾過し、D M F (3 x 3 6 0 m l) 、メタノール (3 x 3 6 0 m l) およびジクロロメタン (3 x 7 0 0 m l) で洗浄した。ジクロロメタン (6 4 4 m l) 中樹脂のスラリーにピリジン (1 4 . 7 m l) を加えた。無水酢酸 (2 6 . 9 m l) を加え、混合液を 2 0 で 1 2 時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン (3 x 5 5 0 m l) 、メタノール (3 x 3 7 0 m l) およびジクロロメタン (3 x 5 5 0 m l) で洗浄した。

20

ジクロロメタン (1 0 0 m l) 中樹脂 2 0 g のスラリーを 2 ~ 5 に冷却し、ジクロロメタン (8 0 m l) 中フェノール (2 0 g) の溶液で処理した。クロロトリメチルシラン (2 0 m l) を滴下し、混合物を 2 ~ 5 で 6 時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン (3 x 2 0 0 m l) 、メタノール (3 x 2 0 0 m l) 、D M F 中 1 0 % 水 (2 x 2 0 0 m l) 、D M F 中 1 0 % ジイソプロピルエチルアミン (3 x 2 0 0 m l) 、D M F (2 0 0 m l) 、メタノール (3 x 2 0 0 m l) およびジクロロメタン (3 x 2 0 0 m l) で洗浄した。

30

D M F (5 5 m l) 中樹脂のスラリーを D M F (8 5 m l) 中 F m o c - ロイシン (3 2 . 7 g) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1 2 . 5 g) の溶液で処理した。5分間後に、1, 3 - ジイソプロピルカルボジイミド (1 9 . 3 m l) を加え、混合液を 2 0 で 1 5 時間攪拌した。樹脂を濾過し、D M F (3 x 1 5 0 m l) 、メタノール (3 x 1 5 0 m l) およびジクロロメタン (3 x 1 5 0 m l) で洗浄した。

樹脂を D M F (1 8 0 m l) 中 2 0 % ピペリジンで処理し、2 0 で 1 時間攪拌した。樹脂を濾過し、D M F (3 x 1 5 0 m l) 、ジクロロメタン (3 x 1 5 0 m l) 、D M F (3 x 1 5 0 m l) およびジクロロメタン (3 x 1 5 0 m l) で洗浄した。D M F (5 0 m l) 中これのスラリーに D M F (1 0 0 m l) 中 (2 - メチルフェノキシ) 酢酸 (1 7 . 9 g) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1 4 . 6 g) の溶液を加えた。5分間後に、1, 3 - ジイソプロピルカルボジイミド (1 6 . 9 m l) を加え、混合液を 2 0 で 6 5 時間攪拌した。樹脂を濾過し、D M F (2 x 1 5 0 m l) 、メタノール (3 x 1 5 0 m l) およびジクロロメタン (3 x 1 5 0 m l) で洗浄した。

40

ジクロロメタン (6 0 m l) 中樹脂のスラリーを、ジクロロメタン (1 4 0 m l) 中テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (5 . 2 1 g) の溶液、その後モルホリン (1 3 m l) で処理した。混合液を 2 0 で 2 時間攪拌し、その後樹脂を濾過し、ジクロロメタン (7 x 2 0 0 m l) で洗浄した。

ジクロロメタン (1 6 0 m l) 中樹脂のスラリーを、ジイソプロピルエチルアミン (1 2

50

、4 ml)、その後4 ニトロフェニルクロロホルム(24.8 g)で3回に分け5分間隔で処理した。混合液を20 で1時間攪拌した。樹脂を濾過し、ジクロロメタン(3×200 ml)で洗浄した。樹脂をDMF(180 ml)中イソニペコタミド(15.8 g)の溶液で処理し、混合液を20 で1.5時間攪拌した。樹脂を濾過し、DMF(4×200 ml)およびジクロロメタン(3×200 ml)で洗浄した。

樹脂をジクロロメタン(200 ml)中50% TFAで処理した。20 で1時間攪拌した後、樹脂を濾過し、ジクロロメタン(5×200 ml)で洗浄した。合わせた濾液および洗液を真空下で蒸発させた。残渣をトルエン(2×100 ml)と共沸し、その後エーテル(50 ml)で摩砕し、得られた白色固体物を濾過した。これにアセトニトリル(150 ml)を加え、混合液を加熱還流した。得られた懸濁液を20 に冷却し、18時間攪拌した。混合液を濾過して、白色固体物として標題化合物(4.9 g)を得た。

【0150】

例27A: (2S) 3 [4 [[4 (アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 (2 メチルフェノキシ) アセチル] アミノ] ペンタノイル] アミノ] プロパン酸カリウム塩
メタノール(150 ml)中例27(10 g)の懸濁液を加温して還流させ、透明溶液を得た。これに水(7.5 ml)中炭酸カリウム(1.16 g)の溶液を加えた。2分間の加熱還流後、溶媒を真空下で蒸発させ、ぱりぱりした泡状物を得た。これにアセトニトリル(100 ml)を加え、混合液を加温して還流させていると、泡状物はずぶれて結晶化しはじめた。10分間後に混合液を20 まで冷却させ、その後減圧下で濾過し、アセトニトリル(25 ml)およびエーテル(50 ml)で洗浄して、白色固体物として標題化合物(10.65 g、100%)を得た。生成物はその一水和物の形で単離されたと考えられている。水溶解度: > 250 mg/ml

NMR(DMSO-d₆) H 8.27(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.04 7.16(ms, 4H), 6.78 6.88(ms, 5H), 4.44 4.59(AB系, 2H), 4.21(m, 1H), 3.95 4.12(brms, 2H), 3.87(m, 1H), 2.80 3.10(ms, 4H), 2.34(m, 1H), 2.20(s, 3H), 1.75(m, 2H), 1.41 1.60(ms, 5H), 0.86(d, 3H), 0.80(d, 3H)

【0151】

例28: (2S) 3 [4 [[(4 アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [[(2S) 2 [(ジベンゾ[b, d]フラン 4 イルカルボニル) アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プロパン酸
アセトニトリル(50 ml)中中間体45(0.438 g)の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩(0.4 g)および1 ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.29 g)を加えた。20 で30分間攪拌した後、中間体24(1 g)に次いでジソプロピルエチルアミン(0.35 ml)を加え、攪拌を18時間続けた。混合液を真空下で濃縮し、残渣を1M塩酸(100 ml)および酢酸エチル(300 ml)に分配した。各層を分離して、有機相を1M塩酸(2×100 ml)、飽和水性炭酸水素ナトリウム(3×100 ml)および塩水(100 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色固体物を得た。クロロホルム(5 ml)中これの溶液にトリフルオロ酢酸(5 ml)および水(1 ml)を加えた。20 で3時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をトルエン(2×20 ml)と共沸させ、その後エーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物(0.95 g、80%)を得た。LCMS: R_t 3.48 min; m/z 643 (MH⁺)

【0152】

例29: (2S) 2 [[(2S) 2 [[2 [2 (tert ブチル) フェノキシ] アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 (1 ピペリジニルカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸

10

20

30

40

50

アセトニトリル (5 ml) 中中間体 46 (0.1 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.09 g) および 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.063 g) を加えた。20 で30分間攪拌した後、中間体 20 (0.18 g) を加え、攪拌を18時間続けた。混合液を水 (20 ml) および酢酸エチル (20 ml) に分配した。各層を分離して、有機相を飽和水性炭酸水素ナトリウム (2 × 30 ml)、水 (30 ml) および塩水 (30 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン/メタノール (20 : 1) で溶出させて精製して、透明油状物を得た。ジクロロメタン (8 ml) 中これの溶液にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えた。20 で2時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン/メタノール/酢酸/水 (240 : 15 : 3 : 2) で溶出させて精製して、白色泡状物として標題化合物 (0.08 g、36%) を得た。LCMS : R_t 4.07 min ; m/z 707 (MH⁺)
【0153】

10

例 30 : (2S) 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 (2 メチルフェノキシ) アセチル] アミノ] ペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 (1 ピペリジニルカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸
これは (2 メチルフェノキシ) 酢酸 (0.09 g) および中間体 20 (0.3 g) から同様に製造した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン/メタノール/酢酸/水 (240 : 15 : 3 : 2) で溶出させて精製して、白色泡状物として標題化合物 (0.116 g、34%) を得た。LCMS : R_t 3.56 min ; m/z 665 (MH⁺)
【0154】

20

例 31 : (2S) 2 [[(2S) 2 [(ジベンゾ [b, d] フラン 4 イルカルボニル) アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 (1 ピペリジニルカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸
これは中間体 45 (0.1 g) および中間体 20 (0.176 g) から同様に製造した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン/メタノール/酢酸/水 (180 : 15 : 3 : 2) で溶出させて精製して、白色泡状物として標題化合物 (0.075 g、35%) を得た。LCMS : R_t 4.09 min ; m/z 711 (MH⁺)
【0155】

30

例 32 : (2S) 2 [[(2S) 2 [[2 [(1 ブロモ 2 ナフチル) オキシ] アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 (1 ピペリジニルカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸
これは中間体 50 (0.124 g) および中間体 20 (0.168 g) から同様に製造した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン/メタノール/酢酸/水 (200 : 15 : 3 : 2) で溶出させて精製して、白色泡状物として標題化合物 (0.055 g、24%) を得た。LCMS : R_t 4.19 min ; m/z 779 (MH⁺)
【0156】

40

例 33 : (2S) 3 [4 [[(4 アミノカルボニル) 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [[(2S) 2 [[2 [2 (tert ブチル) フェノキシ] アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プロパン酸
ジクロロメタン (8 ml) 中中間体 26 (0.47 g) の溶液に、窒素雰囲気下で、イソニペコタミド (0.106 g) およびジイソプロピルエチルアミン (0.2 ml) を加えた。混合液を20 で18時間攪拌し、その後クロロホルム (100 ml) で希釈し、飽和水性炭酸カリウム (3 × 50 ml)、1 M 塩酸 (3 × 50 ml) および水 (50 ml)

50

で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させて、白色泡状物を得た。クロロホルム (3 ml) 中これの溶液にトリフルオロ酢酸 (3 ml) を加えた。20 で4時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物 (0.223 g、52%) を得た。LCMS: R_t 3.35 min; m/z 639 (MH⁺)

【0157】

例34: (2S) 2 [[(2S) 2 [[2 (tert ブチル) フェノキシ] アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 [[(4 フルオロベンジル) アミノ] カルボニル] 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸

これは中間体26 (0.312 g) および中間体54 (0.181 g) から同様に製造した。標題化合物を白色固体物 (0.187 g、57%) として得た。LCMS: R_t 3.71 min; m/z 747 (MH⁺)

【0158】

例35: (2S) 2 [[(2S) 2 [[2 (2,4 ジクロロフェノキシ) アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル) オキシ] フェニル] プロパン酸

無水DMF (1 ml) 中無水炭酸カリウム (0.057 g) およびヨウ化ナトリウム (0.051 g) の懸濁液に、2,4 ジクロロフェノール (0.166 g)、その後中間体27 (0.2 g) を加えた。混合液を20 で18時間攪拌し、その後飽和水性炭酸水素ナトリウム (10 ml) および酢酸エチル (10 ml) に分配した。各層を分離して、有機相を飽和水性炭酸水素ナトリウム (10 ml) および塩水 (10 ml) で更に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/シクロヘキサン (1:1) で溶出させて精製して、白色泡状物を得た。ジクロロメタン (2 ml) 中これの溶液にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えた。20 で2時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物 (0.146 g、70%) を得た。LCMS: R_t 3.70 min; m/z 610 (MH⁺)

【0159】

例36: (2S) 2 [[(2S) 2 [[2 (2 ベンゾイルフェノキシ) アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル) オキシ] フェニル] プロパン酸

これは2 ヒドロキシベンゾフェノン (0.2 g) および中間体27 (0.2 g) から同様に製造した。標題化合物を淡黄色泡状物 (0.057 g、26%) として得た。LCMS: R_t 3.60 min; m/z 646 (MH⁺)

【0160】

例37: (2S) 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 (2 プロピルフェノキシ) アセチル] アミノ] ペンタノイル] アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル) オキシ] フェニル] プロパン酸

これは2 プロピルフェノール (0.14 ml) および中間体27 (0.2 g) から同様に製造した。標題化合物を白色固体物 (0.141 g、70%) として得た。LCMS: R_t 3.71 min; m/z 584 (MH⁺)

【0161】

例38: (2S) 2 [[(2S) 2 [[2 [(1 プロモ 2 ナフチル) オキシ] アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル) オキシ] フェニル] プロパン酸

これは1 プロモ 2 ナフトール (0.23 g) および中間体27 (0.2 g) から同様に製造した。標題化合物を白色固体物 (0.11 g、48%) として得た。LCMS: R_t 3.91 min; m/z 670 (MH⁺)

【0162】

10

20

30

40

50

例 39 : (2S) 2 [[(2S) 2 [[2 (2 シクロヘキシルフェノキシ) アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル) オキシ] フェニル] プロパン酸

無水DMF (1 ml) 中無水炭酸カリウム (0.1 g) およびヨウ化ナトリウム (0.06 g) の懸濁液に、2 シクロヘキシルフェノール (0.12 g)、その後中間体 27 (0.2 g) を加えた。混合液を 20 で 18 時間攪拌し、その後飽和水性炭酸水素ナトリウム (10 ml) および酢酸エチル (10 ml) に分配した。各層を分離して、有機相を飽和水性炭酸水素ナトリウム (10 ml) および塩水 (10 ml) で更に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で蒸発させた。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル/シクロヘキサン (1 : 1) で溶出させて精製して、白色泡状物を得た。ジクロロメタン (3 ml) 中これの溶液にトリフルオロ酢酸 (3 ml) を加えた。20 で 2 時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をトルエンと共沸し、その後エーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物 (0.118 g、55%) を得た。LCMS : R_t 4.16 min ; m/z 624 (MH⁺)

10

【0163】

例 40 : (2S) 2 [[(2S) 2 [[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [(4 モルホリニルカルボニル) オキシ] フェニル] プロパン酸

クロロホルム (2 ml) 中中間体 13 (0.19 g) の溶液にトリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えた。20 で 4 時間攪拌した後、溶媒を真空下で蒸発させ、残渣をエーテルで摩砕して、白色固体物として標題化合物 (0.165 g、90%) を得た。LCMS : R_t 3.22 min ; m/z 542 (MH⁺)

20

【0164】

例 41 : (2S) 3 [4 [[[4 (2 フロイル) 1 ピペラジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [[(2S) 2 [[2 (2 ヨードフェノキシ) アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プロパン酸

中間体 38 (0.26 mmol) を DMF (4 ml) で処理した。2 ヨードフェノール (0.57 g)、炭酸カリウム (0.36 g) およびヨウ化ナトリウム (0.39 g) を加え、混合液を 20 で 16 時間振盪した。樹脂を濾過し、水 (2 × 5 ml)、DMF (5 × 5 ml) およびジクロロメタン (5 × 5 ml) で洗浄し、その後 1 : 1 トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (4 ml) で処理した。30 分間後に樹脂を濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。残渣をトルエン (5 ml) と共沸し、その後エーテルで摩砕した。粗製生成物をアセトニトリルから結晶化させて、白色固体物として標題化合物 (0.043 g) を得た。LCMS : R_t 3.50 min ; m/z 761 (MH⁺)

30

【0165】

例 42 : (2S) 2 [[(2S) 2 [[2 [2 (tert ブチル) フェノキシ] アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 (2 フロイル) 1 ピペラジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸

中間体 38 (0.26 mmol) を DMF (4 ml) で処理した。2 tert ブチルフェノール (0.4 ml)、炭酸カリウム (0.36 g) およびヨウ化ナトリウム (0.39 g) を加え、混合液を 20 で 16 時間振盪した。樹脂を濾過し、水 (2 × 5 ml)、DMF (5 × 5 ml) およびジクロロメタン (5 × 5 ml) で洗浄し、その後 1 : 1 トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (4 ml) で処理した。30 分間後に樹脂を濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。残渣をトルエン (5 ml) と共沸し、その後エーテルで摩砕した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム / メタノール / 酢酸 (95 : 5 : 1) で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物 (0.04 g) を得た。LCMS : R_t 3.63 min ; m/z 691 (MH⁺)

40

【0166】

例 43 : (2S) 2 [[(2S) 2 [[2 (2 シクロヘキシルフェノキシ) アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 (2

50

フロイル) 1 ピペラジニル)カルボニル)オキシ)フェニル)プロパン酸

これは中間体 38 (0.26 mmol) および 2 シクロヘキシルフェノール (0.46 g) から同様に製造した。粗製生成物を、逆相シリカを含有した固相抽出カートリッジを用いて、クロロホルム/メタノール勾配 (98:2 から 80:20 へ増加させる) で溶出させて精製し、クリーム色固体物として標題化合物 (0.037 g) を得た。LCMS: R_t 3.83 min; m/z 717 (MH^+)

【0167】

例 44: (2S) 2 [(2S) 2 [(2 (1 ブロモ 2 ナフチル) オキシ)アセチル]アミノ] 4 メチルペンタノイル)アミノ] 3 [4 [[4 (2 フロイル) 1

これは中間体 38 (0.26 mmol) および 1 ブロモ 2 ナフトール (0.58 g) から同様に製造した。粗製生成物をアセトニトリルから結晶化させて、クリーム色固体物として標題化合物 (0.064 g) を得た。LCMS: R_t 3.69 min; m/z 763 (MH^+)

【0168】

例 45: (2S) 3 [4 [[4 [(2 (4 クロロフェニル)アセチル]アミノ] 1 ピペリジニル)カルボニル)オキシ)フェニル] 2 [(2S) 2 [(2 (2 シクロヘキシルフェノキシ)アセチル]アミノ] 4

これは中間体 39 (0.29 mmol) および 2 シクロヘキシルフェノール (0.48 g) から同様に製造した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール/酢酸 (95:5:0.5) で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物 (0.073 g) を得た。LCMS: R_t 4.13 min; m/z 789 (MH^+)

【0169】

例 46: (2S) 2 [(2S) 2 [(2 (2 ベンゾイルフェノキシ)アセチル]アミノ] 4

これは中間体 39 (0.29 mmol) および 2 ヒドロキシベンゾフェノン (0.55 g) から同様に製造した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール/酢酸 (95:5:0.5) で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物 (0.065 g) を得た。LCMS: R_t 3.75 min; m/z 811 (MH^+)

【0170】

例 47: (2S) 3 [4 [[4 [(2 (4 クロロフェニル)アセチル]アミノ] 1

中間体 37 (0.27 mmol) を DMF (5 ml) 中 20% ピペリジンで処理し、20 で 1 時間振盪した。樹脂を濾過し、DMF (5 x 5 ml) で洗浄した。DMF (3 ml) 中中間体 43 (0.154 g) の溶液に次いで、DMF (2 ml) 中ベンゾトリアゾール 1 イルオキシ トリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.285 g) の溶液およびジソプロピルエチルアミン (0.26 ml) を加えた。混合液を 20 で 18 時間振盪した。樹脂を濾過し、DMF (5 x 5 ml) およびジクロロメタン (5 x 5 ml) で洗浄し、その後 1:1 トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン (5 ml) で処理した。30 分間後に樹脂を濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール/酢酸 (95:5:0.5) で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物 (0.083 g) を得た。LCMS: R_t 3.76 min; m/z 833 (MH^+)

10

20

30

40

50

【0171】

例48：(2S) 2 [[(2S) 2 [[2 [2 (tert ブチル)フェノキシ]アセチル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 [4 [[[4 [[2 (4 クロロフェニル)アセチル]アミノ] 1 ピペリジニル]カルボニル]オキシ]フェニル]プロパン酸

これは中間体37(0.27mmol)および中間体46(0.115g)から同様に製造した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール/酢酸(95:5:0.5)で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物(0.107g)を得た。LCMS: R_t 3.93min; m/z 763 (MH⁺)

10

【0172】

例49：(2S) 3 [4 [[[4 [[2 (4 クロロフェニル)アセチル]アミノ] 1 ピペリジニル]カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [[(2S) 2 [(ジベンゾ [b, d] フラン 4 イルカルボニル)アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ]プロパン酸

これは中間体37(0.27mmol)および中間体45(0.117g)から同様に製造した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール/酢酸(95:5:0.5)で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物(0.056g)を得た。LCMS: R_t 3.80min; m/z 765 (MH⁺)

20

【0173】

例50：(2S) 3 [4 [[[4 [[2 (4 クロロフェニル)アセチル]アミノ] 1 ピペリジニル]カルボニル]オキシ]フェニル] 2 [[(2S) 4 メチル 2 [[2 [[3 (1 ピペリジニルカルボニル) 2 ナフチル]オキシ]アセチル]アミノ]ペンタノイル]アミノ]プロパン酸

これは中間体37(0.27mmol)および中間体44(0.173g)から同様に製造した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりクロロホルム/メタノール/酢酸(95:5:0.5)で溶出させて精製して、白色固体物として標題化合物(0.062g)を得た。LCMS: R_t 3.71min; m/z 868 (MH⁺)

30

【0174】

例51：(2S) 2 [[(2S) 2 [[2 [2 (tert ブチル)フェノキシ]アセチル]アミノ] 4 メチルペンタノイル]アミノ] 3 [4 [[[4 [(2 フェニルアセチル)アミノ] 1 ピペリジニル]カルボニル]オキシ]フェニル]プロパン酸

中間体33(0.23mmol)を1:1ジクロロメタン/THF(3ml)で処理した。中間体59(0.105mmol)に次いでジイソプロピルエチルアミン(0.16ml)を加えた。20℃で18時間振盪した後、樹脂を濾過し、ジクロロメタン(4×5ml)およびエーテル(3×5ml)で洗浄し、その後真空下で乾燥させた。LCMSでは、4-ニトロフェニルカーボネートの一部がフェノールへ加水分解されたことを示したため、樹脂を1:1ジクロロメタン/THF(3ml)、ジイソプロピルエチルアミン(0.2ml)および4-ニトロフェニルクロロホルメート(0.23g)で処理した。20℃で18時間振盪した後、樹脂を濾過し、ジクロロメタン(4×5ml)で洗浄し、その後1:1ジクロロメタン/THF(3ml)、中間体59(0.07g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.12ml)で処理した。20℃で18時間振盪した後、樹脂を濾過し、ジクロロメタン(4×5ml)で洗浄し、その後1:1トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン(3ml)で処理した。30分間後に樹脂を濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。残渣をジクロロメタンその後エーテルと共蒸発させて、オフホワイト色固体物として標題化合物(0.083g)を得た。LCMS: R_t 3.99min; m/z 729 (MH⁺)

40

【0175】

50

例 5 2 : (2 S) 2 [[(2 S) 2 [[2 [2 (tert ブチル) フェノキシ] アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 [(2 シクロヘキシルアセチル) アミノ] 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸

これは中間体 3 3 (0 . 2 3 mmol) および中間体 5 7 (0 . 1 0 6 g) から同様に製造した。標題化合物をオフホワイト色固体物 (0 . 0 7 3 g) として得た。LCMS : R_t 4 . 2 7 min ; m / z 7 3 5 (MH⁺)

【 0 1 7 6 】

例 5 3 : (2 S) 2 [[(2 S) 2 [[2 [2 (tert ブチル) フェノキシ] アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 [(2 , 2 ジシクロヘキシルアセチル) アミノ] 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸

これは中間体 3 3 (0 . 2 5 mmol) および中間体 5 8 (0 . 1 4 4 g) から同様に製造した。標題化合物をオフホワイト色固体物 (0 . 1 0 5 g) として得た。LCMS : R_t 4 . 6 3 min ; m / z 8 1 7 (MH⁺)

【 0 1 7 7 】

例 5 4 : (2 S) 2 [[(2 S) 4 メチル 2 [[2 (2 メチルフェノキシ) アセチル] アミノ] ペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 [(2 フェニルアセチル) アミノ] 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸

これは中間体 3 4 (0 . 3 mmol) および中間体 5 9 (0 . 1 9 6 g) から同様に製造した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによりジクロロメタン / メタノール / 酢酸 / 水 (2 4 0 : 1 5 : 3 : 2) で溶出させて精製して、淡黄色泡状物として標題化合物 (0 . 0 9 1 g) を得た。LCMS : R_t 3 . 4 9 min ; m / z 6 8 7 (MH⁺)

【 0 1 7 8 】

例 5 5 : (2 S) 2 [[(2 S) 2 [[2 (2 シクロヘキシルフェノキシ) アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] 3 [4 [[[4 [(2 フェニルアセチル) アミノ] 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] プロパン酸

中間体 4 2 (0 . 2 7 mmol) を、1 : 1 ジクロロメタン / THF (2 ml) 中中間体 5 9 (0 . 1 7 8 g) の溶液、その後ジイソプロピルエチルアミン (0 . 9 5 ml) で処理した。20 で 2 時間振盪した後、樹脂を濾過し、ジクロロメタン (5 x 5 ml) で洗浄し、その後 1 : 1 トリフルオロ酢酸 / ジクロロメタン (3 ml) で処理した。30 分間後に樹脂を濾過し、濾液を真空下で蒸発させた。残渣をエーテルで摩砕して、オフホワイト色固体物として標題化合物 (0 . 0 7 4 g) を得た。LCMS : R_t 4 . 0 4 min ; m / z 7 5 5 (MH⁺)

【 0 1 7 9 】

例 5 6 : (2 S) 3 [4 [[[4 [(2 シクロヘキシルアセチル) アミノ] 1 ピペリジニル] カルボニル] オキシ] フェニル] 2 [[(2 S) 2 [[2 (2 シクロヘキシルフェノキシ) アセチル] アミノ] 4 メチルペンタノイル] アミノ] プロパン酸

これは中間体 4 2 (0 . 2 7 mmol) および中間体 5 7 (0 . 1 8 g) から同様に製造した。標題化合物をオフホワイト色固体物 (0 . 1 0 2 g) として得た。LCMS : R_t 4 . 2 2 min ; m / z 7 6 1 (MH⁺)

【 0 1 8 0 】

生物学的データ

各例の化合物をアッセイ (1) Jurkat 接着アッセイで試験したところ、得られた結果は次の通りであった :

【 表 1 】

10

20

30

40

例	pIC ₅₀	SEM*	n*
1	7.88	0.18	6
2	8.03	0.24	4
3	7.38	0.12	4
4	7.78	0.08	4
5	8.11	0.03	4
6	8.25	0.06	4
7	8.58	0.03	4
8	7.37	0.15	4
9	7.58	0.10	5
10	8.08	0.05	9
11	8.08	0.12	10
12	7.96	0.06	8
13	7.59	0.11	4
14	7.78	0.07	4
15	8.57	0.04	8
16	8.49	0.10	8
17	8.59	0.09	8
18	8.43	0.38	5
19	8.12	0.06	5
20	7.83	0.03	6
21	8.41	0.07	9
22	7.65	0.17	4
23	8.35	0.02	10
24	8.22	0.08	10

10

20

30

例	pIC ₅₀	SEM*	n*
25	8.50	0.08	10
26	8.53	0.03	4
27	8.55	0.10	7
28	8.46	0.05	10
29	7.79	0.08	6
30	8.24	0.03	4
31	7.59	0.04	4
32	7.62	0.13	6
33	8.46	0.03	9
34	7.57	0.14	4
35	8.18	0.06	6
36	7.91	0.07	6
37	8.24	0.07	6
38	7.81	0.15	4
39	7.65	0.12	4
40	8.04	0.15	4
41	8.03	0.07	4
42	7.96	0.07	6
43	7.65	0.07	6
44	7.62	0.05	5
45	7.24	0.11	6
46	7.36	0.04	4
47	7.48	0.07	4
48	7.38	0.04	4
49	7.35	0.06	4
50	7.60	0.10	4
51	7.86	0.05	8
52	7.48	0.21	4
53	6.81	0.10	5
54	8.25	0.03	5
55	7.21	0.13	4
56	7.06	0.19	6

* S E M n回実験の平均の標準誤差

【 0 1 8 1 】

例 1 6、1 7、2 0、2 1、2 3、2 4、2 7および 2 8の化合物をアッセイ(2) T細胞増殖アッセイの CD 3 / V C A M 1 共刺激で試験したところ、結果は次のように得られた：

10

20

30

40

例	p I C ₅₀
16	7.4
17	7.5
20	6.9
21	6.9
23	6.9
24	7.1
27	7.5
28	6.8

【0182】

10

例16、17、20、21、23、24、27および28の化合物をアッセイ(3)モルモットにおける肺好酸球浸潤および高反応性の阻害(気管内投薬は抗原侵襲の0.5時間前および6時間後に行う)でも試験したところ、結果は次の通りであった:

【0183】

例	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重)	阻害%	
		好酸球蓄積	高反応性
16	0.2	62	80
	2	78	95
17	0.2	68	58
	2	61	88
20	0.2	67	85
	2	79	100
21	0.2	49	82
	2	79	85
23	2	51	79
24	0.2	26	44
	2	77	85
27	0.2	58	88
	2	90	87
28	0.2	3	70
	2	62	47
デキサメタゾン (陽性コントロール)	200	55	80

20

30

【0184】

例16、17、20、21、23、24、27および28の化合物をアッセイ(4)RPMI 8866 / MAdCAM 1接着アッセイでも試験したところ、結果は次の通りであった:

【0185】

例	p I C ₅₀	SEM*	n*
16	6.8	0.09	3
17	6.8	0.08	3
20	6.7	0.16	2
21	6.7	0.08	3
23	7.2	0.27	3
24	6.6	0.05	3
27	7.5	0.2	3
28	6.9	0.1	3

40

* SEM n回実験の平均の標準誤差

【0186】

略号

50

W S C D I : 1 (3 ジメチルアミノプロピル) 3 エチルカルボジイミド
塩酸塩

P y B o p : ベンゾトリアゾール 1 イルオキシ トリスピロリジノ

ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

D I C : 1 , 3 ジイソプロピルカルボジイミド

H O B T : 1 ヒドロキシベンゾトリアゾール

B o c : tert ブトキシカルボニル

F m o c : 9 フルオレニルメトキシカルボニル

C b z : カルボベンジルオキシ

D I P E A : ジイソプロピルエチルアミン

10

D C M : ジクロロメタン

D M F : ジメチルホルムアミド

T H F : テトラヒドロフラン

N M P : 1 メチル 2 ピロリジノン

【 0 1 8 7 】

参考文献：

Baron, J.L. et al., (1994). J. Clin. Invest. 93, 1700-1708

Danahay et al., (1997). Br. J. Pharmacol. 120(2), 289-297

Ferguson, T.A., (1991). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 8072-8076

Griffiths, J and Hawkins, C. (1977). J. Appl. Chem. Biotechnol. 27(10), 558-564

20

Lobb, R.R. and Hemler, M.E. (1994). J. Clin. Invest. 94, 1722-1728

Podolsky, D.K. et al., (1993). J. Clin. Invest. 92, 372-380

Sanjar, S., McCabe, P.J., Fattah, D., Humbles, A.A. and Pole, S.M. (1992). Am. Rev. Respir. Dis. 145, A40

Shah, S. et al., (1992). J. Med. Chem. 35(21), 3745-3754

Wahl, S.M. et al., (1994). J. Clin. Invest. 94, 655-662

【 0 1 8 8 】

明細書および特許請求の範囲の全体を通して、別記されないかぎり、「含む」という用語と「含んでなる」および「含有する」のようなバリエーションは、記載された完全体もしくはステップまたは完全体のグループを包含すると解されるが、他のいずれかの完全体もしくはステップまたは整数もしくはステップのグループを排除するものではないと理解されるであろう。

30

フロントページの続き

- (74)代理人 100091487
弁理士 中村 行孝
- (74)代理人 100094640
弁理士 紺野 昭男
- (74)代理人 100107342
弁理士 横田 修孝
- (74)代理人 100111730
弁理士 伊藤 武泰
- (72)発明者 ダンカン、ロバート、アーマー
イギリス国ケント、サンドウィッチ、ラムズゲイト、ロード、ファイザー、リミテッド、ディスカバリー、ケミストリー、アイピーシー、924
- (72)発明者 デイビッド、ブラウン
イギリス国ハートフォードシャー、ウェルウィン、ガーデン、シティー、ブロードウォーター、ロード、ロッシュ、プロダクツ、リミテッド内
- (72)発明者 マイルズ、スチュアート、コングリーブ
イギリス国ケンブリッジ、レンズフィールド、ロード、ユニバーシティ、ケミカル、ラボラトリー、グラクソ、ウェルカム、ケンブリッジ、ラボラトリー内
- (72)発明者 ポール、マーチン、ゴア
イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内
- (72)発明者 ダレン、ピクター、スティープン、グリーン
イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内
- (72)発明者 スチュアート、ホールマン
イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内
- (72)発明者 トルキール、イアイン、マックリーン、ジャック
イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内
- (72)発明者 スティープン、フィリップ、キーリング
イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内
- (72)発明者 アンドリュー、マックマートリー、メイスン
イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内
- (72)発明者 カレン、モリス
イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内
- (72)発明者 ナイジェル、グラハム、ラムズデン
イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内
- (72)発明者 ピーター、ワード
イギリス国ハートフォードシャー、スティブニッジ、ガネルズ、ウッド、ロード、グラクソ、ウェルカム、ピーエルシー内

審査官 高堀 栄二

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

CA/REGISTRY(STN)

BIOSIS/WPI(DIALOG)