

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2009年9月17日(17.09.2009)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2009/113320 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/165 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)	A61P 35/04 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)	C07C 259/06 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	C07C 323/60 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	C07D 209/20 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	C07D 239/34 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)	C07D 263/26 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)	C07D 333/60 (2006.01)

- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/001147
- (22) 国際出願日: 2009年3月13日(13.03.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2008-063990 2008年3月13日(13.03.2008) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 株式会社ヤクルト本社 (KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋1丁目1番19号 Tokyo (JP). 株式会社インシリコサイエンス(In-Silico Sciences, Inc.) [JP/JP]; 〒1450065 東京都大田区東雪谷2丁目15-9 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 西山 裕之 (NISHIYAMA, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP).

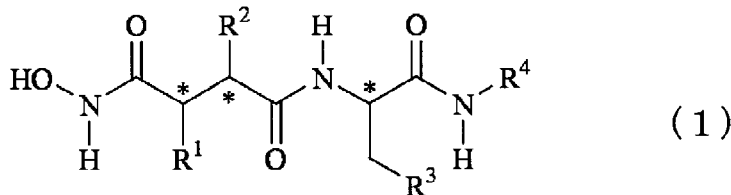
ト本社内 Tokyo (JP). 長岡 正人(NAGAOKA, Masato) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP). 高木 逸子(TAKAGI, Itsuko) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP). 清水 英明(SHIMIZU, Hideaki) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP). 八重樫 隆(YAEGASHI, Takashi) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP). 澤田 誠吾(SAWADA, Seigo) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP). 松崎 健(MATSUZAKI, Takeshi) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP). 小野 雅弘(ONO, Masahiro) [JP/JP]; 〒1058660 東京都港区東新橋1丁目1番19号 株式会社ヤクルト本社内 Tokyo (JP). 小松 克一郎(KOMATSU, Katsuichiro) [JP/JP]; 〒1450065 東京都大田区東雪谷2-15-9 Tokyo (JP). 淵上 欣司(FUCHIKAMI, Kinji) [JP/JP]; 〒1080072 東京都港区白金3-3-6-502 Tokyo (JP). 梅山 秀明(UMEYAMA, Hideaki) [JP/JP]; 〒2790011 千葉県浦安市美浜1-7-1002 Chiba (JP). 志鷹 真由子(SHITAKA, Mayuko) [JP/JP]; 〒1890001 東京都東村山市秋津町4-40-95 Tokyo (JP). 加納 和彦(KANO, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒1200003 東京都足立区東和2-11-16 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所(THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT

[続葉有]

(54) Title: MMP INHIBITOR

(54) 発明の名称: MMP 阻害剤



(57) Abstract: Provided is a new compound with excellent MMP inhibitory effect and reduced side-effects. The compound is a matrix metalloproteinase inhibitor with, as an active ingredient, the hydroxamic acid derivative represented by general formula (1), or a salt thereof. (1) (In the formula, R<sup>1</sup> represents an (E)-3-phenylallyl group or a 3-phenylpropyl group; R<sup>2</sup> represents a hydrogen atom, an isobutyl group, a 2-(4-methoxyphenyl) ethyl group, or the like; R<sup>3</sup> represents a 1H-indole-3-yl group, a 1-naphthyl group, or the like; and R<sup>4</sup> represents a methyl group, a benzyloxy group, a hydroxy group, a phenethyl group, or the like.)

(57) 要約: 優れたMMP阻害効果を有し、かつ、副作用が軽減された新規な化合物を提供する。一般式(1)(式中、R<sup>1</sup>は(E)-3-フェニルアリル基又は3-フェニルプロピル基を示し; R<sup>2</sup>は、水素原子、イソブチル基、2-(4-メトキシフェニル)エチル基等を示し; R<sup>3</sup>は1H-インドール-3-イル基、1-ナフチル基等を示し; R<sup>4</sup>は、メチル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシ基、フェネチル基等を示す。で表されるヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とするマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。



WO 2009/113320 A1



OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町  
1丁目3番6号共同ビル Tokyo (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

### MMP 阻害剤

#### 技術分野

[0001] 本発明は、細胞外マトリックスの分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼを阻害する化合物、その塩及びこれらを含む医薬に関する。

#### 背景技術

[0002] マトリックスメタロプロテアーゼ（以下、MMPという）は、ほとんどの哺乳類に見出される亜鉛含有プロテアーゼであり細胞外マトリックスの分解に関与する。このためMMPの過剰発現及び活性化、あるいはMMPとMMP阻害蛋白（TIMP）間の不均衡は、細胞外マトリックス又は結合組織の破壊に関連した疾患の病原因子として示唆されている。MMPは現在30種以上知られている。大別すると、コラゲナーゼタイプ（MMP-1、8、13、18）、ゼラチナーゼタイプ（MMP-2、9）、ストロームライシンタイプ（MMP-3、10、11）、膜結合タイプ（MMP-14、15、16、17）及びマトリライシンタイプ（MMP-7）などがある。これらの酵素は、結合組織の破壊に起因する多数の疾患、例えば慢性関節リウマチ、変形性関節炎若しくは歯肉炎等の炎症性疾患、骨粗鬆症、角膜上皮潰瘍、多発性硬化症、歯周病及び胃潰瘍、アテローム硬化症、再狭窄及び虚血性心不全を生じる新生内膜増殖、血管新生ならびに癌の転移、浸潤、増殖のような疾患に関連づけられてきた。またこうした疾患を予防もしくは治療するための方法は、マトリックスメタロプロテアーゼ酵素を抑制し、それにより疾患状態を生じる結合組織の破壊を縮小、もしくは阻害することにより可能と考えられ、様々なMMP阻害剤が開発されている（非特許文献1）。

[0003] 一般的に既知のMMP阻害剤の使用における主な制約は、任意の特定の酵素に対する特異性を欠くことである。特に癌関連分野で開発されてきた多くのMMP阻害剤は特異性が低いゆえに筋骨格系疼痛などの副作用を生じ、その開発が中断されてきた（非特許文献2、非特許文献3）。したがって阻害

効果及び選択性に優れ、且つ関連疾患状態の予防及び治療においてそれらを用い易くするための毒性／効能の許容可能な治療指数を有する新規化合物を見つけ出すことが必要である。

- [0004] またMMP阻害剤による副作用の主因である筋骨格系疼痛の原因はMMP-1を阻害することによることが報告されている（非特許文献4）。また癌の浸潤、転移、血管新生などに関わるMMPとしてMMP-2、3、7、9、13及び14の関与が示唆されている（非特許文献5）。MMP-2や9は初期の頃から癌関連のMMPとして注目され、その阻害剤が開発されてきたが現在までに上市された化合物はない。またMMP-14に関しては、従来はMMP-2の活性化に関与する酵素として知られていたが、近年、活性化のみならず、EMMPRI Nと呼ばれる蛋白の分泌に関与し、これにより間質細胞からのMMP-2の誘導にも関与していること、さらに誘導されたMMP-2が腫瘍の増殖そのものに必要であることが明らかになってきた。（非特許文献6、非特許文献7）。また癌細胞が転移する過程で、MMP-14を発現している癌細胞は通過する血管系に存在する補体による細胞障害から回避できることも明らかになっている（非特許文献8）。このことからMMP-14に対する阻害剤は癌細胞の浸潤、転移のみならず癌細胞の増殖抑制にも効果が期待できる。

- [0005] 現在知られているMMP阻害剤としては、ヒドロキサム酸誘導体であるBatimastat、Marimastat（非特許文献2、3）、Prinomastat、Tanomastat（非特許文献3）及びIlomastat（特許文献1）等が報告されているが、いずれも阻害剤としての十分な効果が得られておらず、さらには、筋骨格系疼痛などの重篤な副作用を誘導するという問題がある。

### 先行技術文献

- [0006] 特許文献1：特公平7-80825号公報  
非特許文献1：Current Medicinal Chemistry, 2004, Vol. 11 p2911-2977

非特許文献2：J Natl Cancer Inst, 2001, Vol. 93, p178-193

非特許文献3：Science, 2002, Vol. 295, p2387-2392

非特許文献4：Ann N Y Acad Sci, 1999, Vol. 878, p228-235

非特許文献5：Cancer and Metastasis Reviews, 2004, Vol. 23, p101-117

非特許文献6：J. Bio. Chem. 2006, Vol. 281, p32576-37585

非特許文献7：Cancer Res. 2007, Vol. 67, p4311-4319

非特許文献8：Cancer Res. 2006, Vol. 66, p6258-6263

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 従って、本発明の課題は、優れたMMP阻害効果を有し、かつ、副作用が軽減された新規な化合物を提供することである。

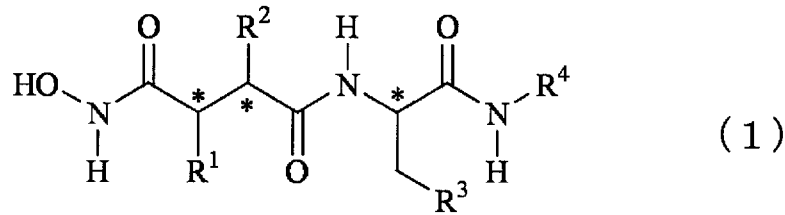
### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は、上記課題を解決すべく、MMP-14の3次元構造データを元にしたIn silicoスクリーニング（インシリコサイエンス社、特開2006-252485）に基いて様々な化合物を合成し、実際にMMP阻害作用を検討した結果、下記式（1）で表される新規なヒドロキサム酸誘導体に強力なMMP阻害作用があることを見出した。

[0009] すなわち、本発明は、一般式（1）

[0010]

[化1]



[0011] (式中、R<sup>1</sup>は水素原子、メチル基、(E)-3-フェニルアリル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基又は7-フェニルヘプチル基を示し；

R<sup>2</sup>は、水素原子、イソブチル基、3-フェニルプロピル基、2-(4-メトキシフェニル)エチル基、3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、4-(4-メトキシフェニル)ブチル基、5-(4-メトキシフェニル)ペンチル基、6-(4-メトキシフェニル)ヘキシル基、7-(4-メトキシフェニル)ヘプチル基、4-メトキシベンジルスルファニルメチル基、イソプロピルスルファニル基、3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル基、4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチル基、5-(4-ベンジルオキシフェニル)ペンチル基、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル基、4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル基、5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンチル基、3-(ビフェニル-3-イル)プロピル基、3-(ビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-プロピル-ビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-tert-ブチル-ビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-アセチル-ビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-ニトロ-ビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(ナフタレン-1-イル)プロピル基、3-(ナフタレン-2-イル)プロピル基又は3-(6-メトキシナフタレン-2-イル)プロピル基を示し；

R<sup>3</sup>は水素原子、フェニル基、1H-インドール-3-イル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル基、4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ基、2-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ基、4-(2-クロロピリミ

ジン-4-イルオキシ) フェニル基、2-グアニジノエチル基又は3-ベンゾチエニル基を示し；

R<sup>4</sup>は、メチル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシ基、フェネチル基、1-(メチルカルバモイル)エチル基、1-[1-(メチルカルバモイル)エチルカルバモイル]エチル基、4-グアニジノ-1-(メチルカルバモイル)ブチル基、1-[4-グアニジノ-1-(メチルカルバモイル)ブチルカルバモイル]エチル基、2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチル基、2-(3-ベンジルオキシフェニル)エチル基、2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル基、2-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)エチル基、2-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)エチル基、2-(2-ニトロフェニル)エチル基、2-(3-ニトロフェニル)エチル基、2-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]エチル基、2-[3,4-ジ(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]エチル基、2-[3-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチル基、2-[4-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチル基、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(3,5-ジヒドロキシフェニル)エチル基、2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル基、2-(2-アミノフェニル)エチル基、2-(3-アミノフェニル)エチル基、2-(4-アミノフェニル)エチル基、2-(3,4-ジアミノフェニル)エチル基、2-(3-カルボキシフェニル)エチル基又は2-(4-カルボキシフェニル)エチル基を示す。

ただし、(1) R<sup>1</sup>=H、R<sup>2</sup>=イソブチル基、R<sup>3</sup>=1H-インドール-3-イル基、R<sup>4</sup>=CH<sub>3</sub>；

(2) R<sup>1</sup>=H、R<sup>2</sup>=イソブチル基、R<sup>3</sup>=1-ナフチル基、R<sup>4</sup>=CH<sub>3</sub>；

(3) R<sup>1</sup>=H、R<sup>2</sup>=イソブチル基、R<sup>3</sup>=2-ナフチル基、R<sup>4</sup>=CH<sub>3</sub>；

(4) R<sup>1</sup>=CH<sub>3</sub>、R<sup>2</sup>=イソブチル基、R<sup>3</sup>=1-ナフチル基、R<sup>4</sup>=CH<sub>3</sub>；

基；

(5)  $R^1 = CH_3$ 、 $R^2 =$ イソブチル基、 $R^3 = 5, 6, 7, 8$ -テトラヒドロ-1-ナフチル基、 $R^4 = CH_3$ 基；である化合物を除く。)

で表されるヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とするマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤を提供するものである。

[0012] また、本発明は、上記式(1)のヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とするマトリックスメタロプロテアーゼ2、3、7、9、13、及び14から選ばれる1種以上の酵素に対する阻害剤を提供するものである。

[0013] また、本発明は、上記式(1)のヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とするマトリックスメタロプロテアーゼ2、3、7、9、13、及び14から選ばれる1種以上の酵素に対する阻害作用を有し且つマトリックスメタロプロテアーゼ1に対する阻害作用を有しない阻害剤を提供するものである。

[0014] また、本発明は、上記式(1)のヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とするマトリックスメタロプロテアーゼ亢進性疾患の予防・治療剤を提供するものである。

[0015] また、本発明は、上記式(1)のヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とするがん転移及び/又は浸潤抑制剤を提供するものである。

また、本発明は、上記式(1)のヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とする抗がん剤を提供するものである。

また、本発明は、上記式(1)のヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とする血管新生抑制剤を提供するものである。

[0016] また、本発明は、上記式(1)のヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とする抗炎症性疾患剤を提供するものである。

また、本発明は、上記式(1)のヒドロキサム酸誘導体又はその塩の、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ亢進性疾患の予防・治療剤、がん転移及び/又は浸潤抑制剤、抗がん剤、血管新生抑制剤、又は抗炎症性疾患剤製造のための使用を提供するものである。

また、本発明は、上記式(1)のヒドロキサム酸誘導体又はその塩の有効



量を投与することを特徴とするマトリックスメタロプロテアーゼ阻害方法、マトリックスメタロプロテアーゼ亢進性疾患の予防・治療方法、がん転移及び／又は浸潤抑制方法、がん治療法、血管新生抑制方法、又は炎症性疾患治療方法を提供するものである。

[0017] また、本発明は下記から選ばれるヒドロキサム酸誘導体又はその塩を提供するものである。

[4-(N-ヒドロキシアミノ)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)サクシニル]-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)サクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-ヒドロキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-ヒドロキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-ヒドロキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-メチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-メチルサクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[5-(4-メトキシフェニル)ペンチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(イソプロピルスルファニル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ]アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-[2-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ]アラ

ニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-  
-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]アラニ  
ン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-ベンジルオキシ  
フェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチル  
アミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-ベンジルオキシ  
フェニル)ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルア  
ミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[5-(4-ベンジルオキシ  
フェニル)ペンチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチル  
アミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-ヒドロキシフェ  
ニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミ  
ド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-ヒドロキシフェ  
ニル)ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド  
、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[5-(4-ヒドロキシフェ  
ニル)ペンチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミ  
ド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスル  
ファニルメチル)サクシニル]-L-アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスル  
ファニルメチル)サクシニル]-L-アラニン-L-アラニン-N-メチル  
アミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスル

ファンイルメチル) サクシニル] -L-トリプトファン-L-アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-メトキシベンジルスルファンイルメチル) サクシニル] -L-トリプトファン-L-アラニン-L-アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-アルギニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-アラニン-L-アルギニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-L-アルギニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-L-アラニン-L-アルギニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2-(2-ベンジルオキシフェニル) エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2-(3-ベンジルオキシフェニル) エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2-(4-ベンジルオキシフェニル) エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2-[3, 5-ビス(ベンジルオキシ) フェニル] エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-ニトロフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-ニトロフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,4-ビス(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[4-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-ヒドロキシフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミド、

ル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2- (4-ヒドロキシフェニル) エチルアミド、

[4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) - [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2- (3, 5-ジヒドロキシフェニル) エチルアミド、

[4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) - [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2- (3, 4-ジヒドロキシフェニル) エチルアミド、

[4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) - [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2- (2-アミノフェニル) エチルアミド、

[4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) - [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2- (3-アミノフェニル) エチルアミド、

[4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) - [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2- (4-アミノフェニル) エチルアミド、

[4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) - [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2- (3, 4-ジアミノフェニル) エチルアミド、

[4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) - [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2- [3-カルボキシフェニル] エチルアミド、

[4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) - [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2- [4-カルボキシフェニル] エチルアミド、

[4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) - [3- (4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-3- (3-ベンゾチエニル) アラニン-

N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、 [4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ヒドロキシアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-フェニルアラニン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(4-フェニルブチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(4-フェニルブチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、



ル) プロピル] -3 (S) - (5-フェニルペンチル) サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] -3 (S) - (6-フェニルヘキシル) サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] -3 (S) - (7-フェニルヘプチル) サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-1-イル) プロピル] サクシニル] -L-フェニルアラニン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-1-イル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-2-イル) プロピル] サクシニル] -L-フェニルアラニン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-2-イル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ビフェニル-3-イル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ビフェニル-4-イル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[2-(4-メトキシフェニル) エチル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[5-(4-メトキシフェニル)ペンチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド

、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[6-(4-メトキシフェニル)ヘキシル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド

、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[6-(4-メトキシフェニル)ヘプチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド

、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(6-メトキシナフタレン-2-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-プロピルビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-アセチルビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-ニトロビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド。

[0018] また、本発明は、上記から選ばれるヒドロキサム酸誘導体又はその塩を含有する医薬を提供するものである。

### 発明の効果

[0019] 本発明の化合物及びその塩は、慢性関節リウマチ、変形性関節炎若しくは歯肉炎等の炎症性疾患、骨粗鬆症、角膜上皮潰瘍、多発性硬化症、歯周病及び胃潰瘍、アテローム硬化症、再狭窄及び虚血性心不全を生じる新生内膜増殖、血管新生ならびに癌の転移、浸潤、増殖をはじめとする、マトリックスメタロプロテアーゼ亢進性疾患の予防・治療に用いることができる。

また本発明の化合物及びその塩は、副作用に関与すると思われるMMP-1の阻害作用が低く、且つがん関連のMMPであるMMP-2、3、7、9、13、14をより効率よく阻害する作用を有しており、上記疾患の予防・治療の目的により有効且つ安全に利用することができる。

### 図面の簡単な説明

[0020] [図1]本発明化合物およびイロマスタット投与によるマウスの体重変化を示す図である。

### 発明を実施するための形態

[0021] 一般式(1)中、R<sup>1</sup>としては、前記の基が挙げられるが、このうち水素原子、(E)-3-フェニルアリル基、3-フェニルプロピル基又は4-フェニルブチル基が特に好ましい。

[0022] R<sup>2</sup>としては、前記の基が挙げられるが、このうちイソブチル基、3-フェニルプロピル基、3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、4-(4-メトキシフェニル)ブチル基、5-(4-メトキシフェニル)ペンチル基、6-(4-メトキシフェニル)ヘキシル基、4-メトキシベンジルスルファニルメチル基、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル基、4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル基、5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンチル基、3-(ビフェニル-3-イル)プロピル基、3-(ビフェニル-4-イル)

プロピル基、3-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-アセチルビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-ニトロビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(ナフタレン-2-イル)プロピル基又は3-(6-メトキシナフタレン-2-イル)プロピル基が好ましく、3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、4-(4-メトキシフェニル)ブチル基、5-(4-メトキシフェニル)ペンチル基、4-メトキシベンジルスルファニルメチル基、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル基、4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル基、5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンチル基又は3-(ナフタレン-2-イル)プロピル基が特に好ましい。

[0023] R<sup>3</sup>としては、前記の基が挙げられるが、このうち、フェニル基、1H-インドール-3-イル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル基又は3-ベンゾチエニル基が好ましく、フェニル基、1H-インドール-3-イル基又は1-ナフチル基が特に好ましい。

[0024] R<sup>4</sup>としては、前記の基が挙げられるが、メチル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシ基、フェネチル基、1-(メチルカルバモイル)エチル基、1-[1-(メチルカルバモイル)エチルカルバモイル]エチル基、1-[4-グアニジノ-1-(メチルカルバモイル)ブチルカルバモイル]エチル基、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(3, 5-ジヒドロキシフェニル)エチル基、2-(3-アミノフェニル)エチル基、2-(4-アミノフェニル)エチル基又は2-(3, 4-ジアミノフェニル)エチル基が好ましく、ベンジルオキシ基又はフェネチル基が特に好ましい。

[0025] 一般式(1)中、R<sup>1</sup>が水素原子、(E)-3-フェニルアリル基、3-フェニルプロピル基又は4-フェニルブチル基であり；

R<sup>2</sup>がイソブチル基、3-フェニルプロピル基、3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、4-(4-メトキシフェニル)ブチル基、5-(4-メトキ

シフェニル)ペンチル基、6-(4-メトキシフェニル)ヘキシル基、4-メトキシベンジルスルファニルメチル基、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル基、4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル基、5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンチル基、3-(ビフェニル-3-イル)プロピル基、3-(ビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-アセチルビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-ニトロビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(ナフタレン-2-イル)プロピル基又は3-(6-メトキシナフタレン-2-イル)プロピル基であり；

R<sup>3</sup>がフェニル基、1H-インドール-3-イル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル基又は3-ベンゾチエニル基であり；

R<sup>4</sup>がメチル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシ基、フェネチル基、1-(メチルカルバモイル)エチル基、1-[1-(メチルカルバモイル)エチルカルバモイル]エチル基、1-[4-グアニジノ-1-(メチルカルバモイル)ブチルカルバモイル]エチル基、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(3, 5-ジヒドロキシフェニル)エチル基、2-(3-アミノフェニル)エチル基、2-(4-アミノフェニル)エチル基又は2-(3, 4-ジアミノフェニル)エチル基である化合物がより好ましい。

[0026] また、一般式(1)中、R<sup>1</sup>が水素原子、(E)-3-フェニルアリル基、3-フェニルプロピル基又は4-フェニルブチル基であり；

R<sup>2</sup>が3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、4-(4-メトキシフェニル)ブチル基、5-(4-メトキシフェニル)ペンチル基、4-メトキシベンジルスルファニルメチル基、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル基、4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル基、5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンチル基又は3-(ナフタレン-2-イル)プロピル基であり；

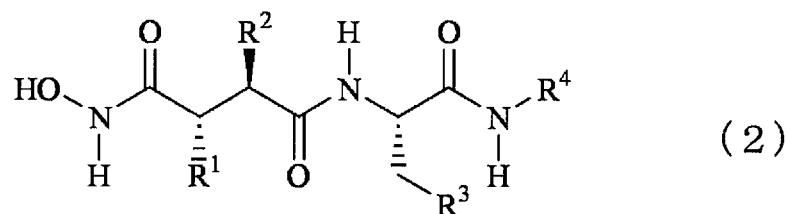
R<sup>3</sup>がフェニル基、1H-インドール-3-イル基又は1-ナフチル基であり

R<sup>4</sup>がベンジルオキシ基、又はフェネチル基である化合物が特に好ましい。

[0027] 本発明において、上記式(1)の化合物は少なくとも3個のキラル中心を含有し(式中、キラル中心を「\*」で示す)、これらのキラル中心はR型、S型のいずれの立体もとり得るため、種々なエナンチオマー形、ジアステレオマー形として存在し得るが、このような化合物のラセミ混合物と個々のエナンチオマー及びジアステレオマー並びにそれらの混合物の両方としての全ての光学異性体及び全ての立体異性体は本発明の範囲に包含される。異性体としては、例えば、(R<sup>1</sup>=S, R<sup>2</sup>=R, R<sup>3</sup>=S-体)、(R<sup>1</sup>=R, R<sup>2</sup>=S, R<sup>3</sup>=R-体)等が挙げられるが、がん関連のMMPを強く阻害し、副作用に關与するMMP-1を阻害しない点で、(R<sup>1</sup>=S, R<sup>2</sup>=R, R<sup>3</sup>=S-体)が特に好ましい。

[0028] 本発明において、がん関連のMMPを強く阻害し、副作用に關与するMMP-1を阻害しない点で、下記式(2)の化合物又はその塩がより好ましい。

[0029] [化2]



[0030] [式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は前記と同じ。]

[0031] 本発明において、下記の化合物又はその薬学的に許容し得る塩が、特に好ましい。

[4-(N-ヒドロキシアミノ)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)サクシニル]-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)サクシニル]-L-3-(2-ナフチル)

アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-ヒドロキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-ヒドロキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-ヒドロキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-メチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-メチルサクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

ド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[5-(4-メトキシフェニル)ペンチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(イソプロピルスルファニル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ]アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-[2-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ]アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[5-(4-ベンジルオキシ



フェニル) ペンチル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチル  
アミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-ヒドロキシフェ  
ニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミ  
ド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-ヒドロキシフェ  
ニル) ブチル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド  
、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[5-(4-ヒドロキシフェ  
ニル) ペンチル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミ  
ド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスル  
ファニルメチル) サクシニル] -L-アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスル  
ファニルメチル) サクシニル] -L-アラニン-L-アラニン-N-メチル  
アミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスル  
ファニルメチル) サクシニル] -L-トリプトファン-L-アラニン-N-  
メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスル  
ファニルメチル) サクシニル] -L-トリプトファン-L-アラニン-L-  
アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニ  
ル) プロピル] サクシニル] -L-アルギニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニ  
ル) プロピル] サクシニル] -L-アラニン-L-アルギニン-N-メチル  
アミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニ

ル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-L-アルギニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-L-アラニン-L-アルギニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,5-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-ニトロフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-ニトロフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[4-(ベン

ジルオキシカルボニルアミノ) フェニル] エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,4-ビス(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[4-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-ヒドロキシフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3,5-ジヒドロキシフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-アミノフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-アミノフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(4-アミノフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3,4-ジアミノフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3-カルボキシフェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[4-カルボキシフェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-3-(3-ベンゾチエニル)アラニン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ヒドロキシアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3

－（４－メトキシフェニル）プロピル] サクシニル] －Ｌ－トリプトファン  
－Ｎ－ベンジルオキシアミド、

[４－（Ｎ－ヒドロキシアミノ）－２（Ｒ）－[３－（４－メトキシフェニル）プロピル]－３（Ｓ）－（３－フェニルプロピル）サクシニル] －Ｌ－トリプトファン－Ｎ－ベンジルオキシアミド、

[３（Ｓ）－シンナミル－４－（Ｎ－ヒドロキシアミノ）－２（Ｒ）－（４－メトキシベンジルスルファニルメチル）サクシニル] －Ｌ－トリプトファン－Ｎ－メチルアミド、

[３（Ｓ）－シンナミル－４－（Ｎ－ヒドロキシアミノ）－２（Ｒ）－（４－メトキシベンジルスルファニルメチル）サクシニル] －Ｌ－トリプトファン－Ｎ－フェネチルアミド、

[４－（Ｎ－ヒドロキシアミノ）－２（Ｒ）－[３－（４－メトキシフェニル）プロピル] サクシニル] －Ｌ－フェニルアラニン－Ｎ－フェネチルアミド、

[４－（Ｎ－ヒドロキシアミノ）－２（Ｒ）－[３－（４－メトキシフェニル）プロピル]－３（Ｓ）－（４－フェニルブチル）サクシニル] －Ｌ－トリプトファン－Ｎ－フェネチルアミド、

[４－（Ｎ－ヒドロキシアミノ）－２（Ｒ）－[３－（４－メトキシフェニル）プロピル]－３（Ｓ）－（５－フェニルペンチル）サクシニル] －Ｌ－トリプトファン－Ｎ－フェネチルアミド、

[４－（Ｎ－ヒドロキシアミノ）－２（Ｒ）－[３－（４－メトキシフェニル）プロピル]－３（Ｓ）－（６－フェニルヘキシル）サクシニル] －Ｌ－トリプトファン－Ｎ－フェネチルアミド、

[４－（Ｎ－ヒドロキシアミノ）－２（Ｒ）－[３－（４－メトキシフェニル）プロピル]－３（Ｓ）－（７－フェニルヘプチル）サクシニル] －Ｌ－トリプトファン－Ｎ－フェネチルアミド、

[４－（Ｎ－ヒドロキシアミノ）－２（Ｒ）－[３－（ナフタレン－１－イル）プロピル] サクシニル] －Ｌ－フェニルアラニン－Ｎ－フェネチルアミド、

ド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-1-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド

、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-2-イル)プロピル]サクシニル]-L-フェニルアラニン-N-フェネチルアミド、

ド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-2-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド

、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ビフェニル-3-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド

、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド

、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[5-(4-メトキシフェニル)ペンチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド

、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[6-(4-メトキシフェニル)ヘキシル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド

、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[6-(4-メトキシフェニル)ヘプチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド

、  
[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(6-メトキシナフタレン-2-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-プロピルビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-アセチルビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-ニトロビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド。

[0032] 本発明において、一般式(1)で表される化合物の塩としては、薬学的に許容し得る塩であればよく、薬学的に許容し得る塩としては、塩酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、メタンサルホン酸塩、リン酸塩、シュウ酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、臭素酸塩、沃素酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、クエン酸塩、硝酸塩等の酸付加塩、及びリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩が挙げられる。

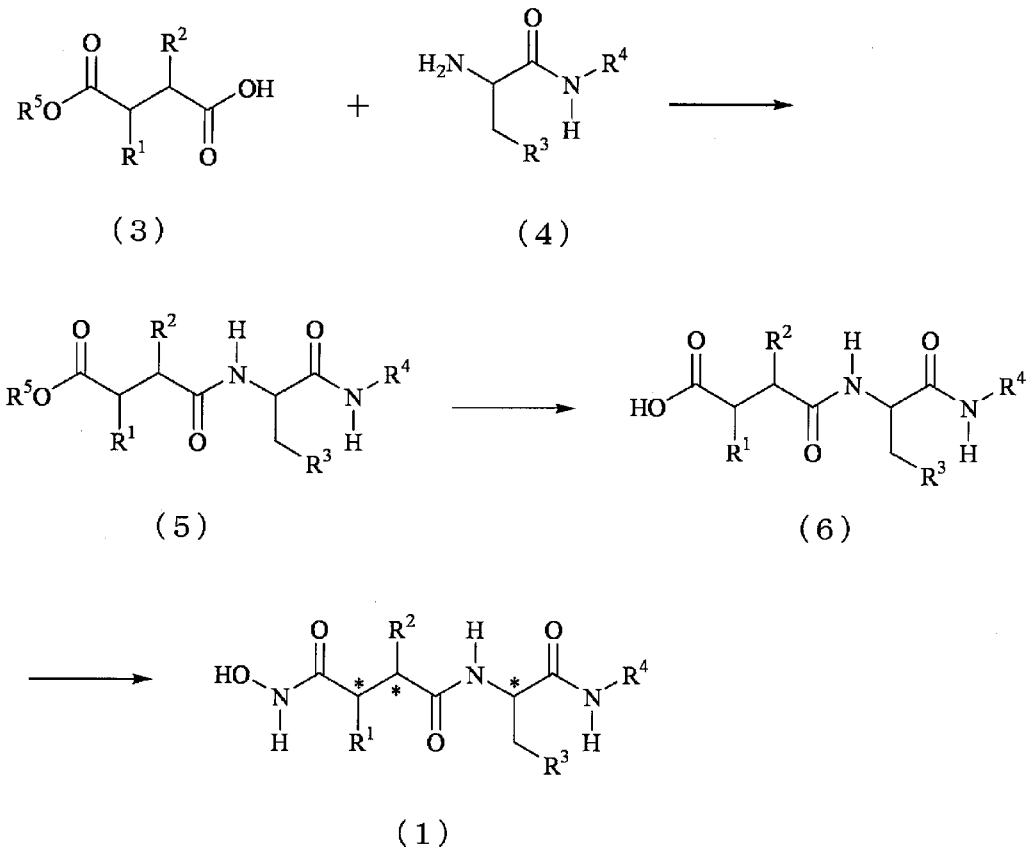
[0033] 本発明において、「マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤」とは、1種



以上のMMPに対する阻害作用を有するものであれば特に限定されるものではないが、がん関連のMMPであるMMP-2、3、7、9、13及び14から選ばれる1種以上の酵素に対する阻害作用を有するものが好ましく、さらには副作用に関与するMMP-1に対する阻害作用を有しないものが特に好ましい。より具体的には、後述の方法により求められる(i) MMP-2、3、7、9、13及び14から選ばれる1種以上の酵素に対する阻害率が50(%)以上及び/又は(ii) MMP-1に対する阻害率が10(%)以下であるものが好ましく、(i) / (ii) が5以上のものがさらに好ましく、10以上であるものが特に好ましい。

[0034] 本発明の化合物(1)は、例えば次の反応式に従って製造することができる。

[0035] [化3]



[0036] (式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ は前記と同じ基を示すか、反応に関与する官能基が存在する場合は適宜保護されていてもよい。 $\text{R}^5$ はアルキル基を示す。)

- [0037] すなわち、コハク酸モノエステル（3）とN-置換アミノ酸（4）とを反応させて化合物（5）を得、これを加水分解して化合物（6）とし、次いでこれにヒドロキシルアミノ化することにより化合物（1）が得られる。
- [0038] コハク酸モノエステル（3）とN-置換アミノ酸（4）との反応は、カルボジイミド類等の縮合剤の存在下に行うのが好ましい。ここで縮合剤の具体例としては、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物塩、ジフェニルホスホリルアジド等が挙げられる。これらを単独で、あるいはN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1, 2, 3-ベンゾトリアジン等と組み合わせて用いても良い。
- [0039] 化合物（5）の脱保護は、トリエチルアミン、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下、あるいはトリフルオロ酢酸、塩化水素-ジオキサン等の酸の存在下に行うのが好ましい。また、水素やギ酸等の水素源の存在下にパラジウム触媒等を用いても良い。
- [0040] 化合物（6）のヒドロキシルアミノ化反応は、化合物（6）に例えばO-(トリアルキシルシリル)ヒドロキシルアミン、ヒドロキシルアミン、O-ベンジルヒドロキシルアミン等を反応させることにより行うのが好ましい。
- [0041] 本発明の化合物は、MMPを阻害することから、MMP亢進性疾患の予防、治療、及び症状の改善のため用いられる。ここで、MMP亢進性疾患としては、慢性関節リウマチ、変形性関節炎若しくは歯肉炎等の炎症性疾患、骨粗鬆症、角膜上皮潰瘍、多発性硬化症、歯周病及び胃潰瘍、アテローム硬化症、再狭窄及び虚血性心不全を生じる新生内膜増殖、血管新生ならびに癌の転移、浸潤、増殖等が挙げられる。
- [0042] 本発明の化合物は、そのうち1種を単独で使用しても、あるいは複数を組み合わせて使用してもよい。さらには、治療上有利となる他の化合物と併用してもよく、当該他の化合物の作用機作は本発明の化合物と同一であっても

、また異なってもよい。本発明の化合物を含んでなる医薬品組成物の全身投与の好ましい形態は、注射もしくは経口である。皮下、筋肉内又は腹腔内のような他の注射経路を用いることもできる。全身投与のための別の手段は、胆汁酸塩又はフクジン酸又は他の界面活性剤のような浸透剤を用いる経粘膜又は経皮投与である。これらの医薬品組成物の投与は局所的なものであってもよく、膏薬、パスタ、ゲル等の形態であってもよい。

[0043] 本発明のMMP阻害剤の有効成分であるヒドロキサム酸誘導体又はその塩を使用する際の投与量に厳格な制限はない。対象者や適用疾患等の様々な使用態様によって得られる効果が異なるため、適宜投与量を設定することが望ましいが、その好適な投与量は1日当たり500mg～10g、より好ましくは1g～4gである。

[0044] 本発明の医薬としては、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の固体剤、溶液剤、懸濁剤、乳剤等の液剤、凍結乾燥剤等が挙げられる。これらの製剤は、薬学的に許容される担体を用いて製剤上の常套手段により調製することができる。上記の薬学的に許容される担体としては、例えば、澱粉、デキストリン、脂肪酸グリセリド、ポリエチレングリコール、ヒドロキシエチルデンプン、エチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、アミノ酸、ゼラチン、アルブミン、水、生理食塩水等が挙げられる。また、必要に応じて、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、結合剤、等張化剤、賦形剤等の慣用の添加剤を適宜添加することもできる。

[0045] また、本発明のMMP阻害剤は、上記のような医薬品として用いるだけでなく、飲食品等として用いることもできる。この場合には、本発明ヒドロキサム酸誘導体又はその塩をそのまま、又は種々の栄養成分を加えて、飲食品中に含有せしめればよい。この飲食品は、慢性関節リウマチ、変形性関節炎若しくは歯肉炎等の炎症性疾患、骨粗鬆症、角膜上皮潰瘍、多発性硬化症、歯周病及び胃潰瘍、アテローム硬化症、再狭窄及び虚血性心不全を生じる新生内膜増殖、血管新生ならびに癌の転移、浸潤、増殖等の改善、予防等に有用な保健用食品又は食品素材として利用でき、これらの飲食品又はその容器

には、前記の効果を有する旨の表示を付してもよい。具体的に本発明のMM P阻害剤を飲食品に配合する場合は、飲食品として使用可能な添加剤を適宜使用し、慣用の手段を用いて食用に適した形態、例えば、顆粒状、粒状、錠剤、カプセル、ペースト等に成形してもよく、また種々の食品、例えば、ハム、ソーセージ等の食肉加工品、かまぼこ、ちくわ等の水産加工品、パン、菓子、バター、粉乳、発酵飲食品に添加して使用したり、水、果汁、牛乳、清涼飲料、茶飲料等の飲料に添加して使用してもよい。なお、飲食品には動物の飼料も含まれる。

[0046] さらに飲食品としては、有効成分であるヒドロキサム酸誘導体又はその塩を含有する発酵乳、乳酸菌飲料、発酵豆乳、発酵果汁、発酵植物液等の発酵乳製品が好適に用いられる。これら発酵乳飲食品の製造は定法に従って製造することができる。例えば発酵乳は、殺菌した乳培地に乳酸菌やビフィズス菌を接種培養し、これを均質化処理して発酵乳ベースを得る。次いで別途調製したシロップ溶液及びヒドロキサム酸誘導体又はその塩を添加混合し、ホモゲナイザー等で均質化し、さらにフレーバーを添加して最終製品とすることができる。このようにして得られる発酵乳は、プレーンタイプ、ソフトタイプ、フルーツフレーバータイプ、固形状、液状等のいずれの形態の製品とすることもできる。

[0047] また、本発明のMM P阻害剤は、ヒトを含むあらゆる哺乳動物に適用できる。

## 実施例

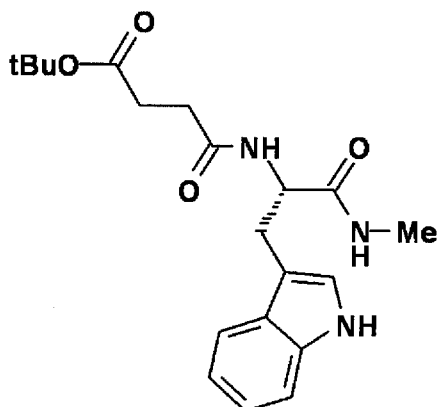
[0048] 以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら制約されるものではない。

[0049] 実施例 1

(4-tert-ブチルサクシニル)-L-トリプトファン-N-メチルアミド(1)の合成

[0050]

[化4]



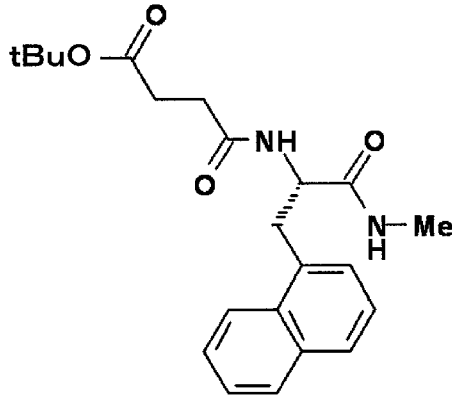
[0051] コハク酸モノ-tert-ブチル (1.14 g) の乾燥DMF (13 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.21 g) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.51 g) を加え、30分間攪拌した。次いでL-トリプトファン-N-メチルアミド塩酸塩 (2.00 g、J. Med. Chem. 1999, 41, 199-223を参考に合成)、トリエチルアミン (1.10 mL) を添加した後、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液を冷水に注ぎ、エーテル (100 mL × 2) で抽出した。有機層は合わせて、飽和重曹水、及びブラインによる洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム (酢酸エチル : n-ヘキサン = 9 : 1) にて精製し、微褐色固体として目的物 (1) (2.01 g, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (9H, s), 2.23-2.31 (1H, m), 2.33-2.40 (1H, m), 2.43-2.51 (1H, m), 2.67 (3H, d,  $J=4.9$  Hz), 2.69-2.76 (1H, m), 4.69-4.79 (1H, m), 6.21 (1H, br-d,  $J=7.1$  Hz), 6.38 (1H, br-s), 7.08 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.14 (1H, dt,  $J=1.0, 8.1$  Hz), 7.21 (1H, dt,  $J=1.0, 8.1$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J=1.0, 8.1$  Hz), 7.67 (1H, dd,  $J=1.0, 8.1$  Hz), 8.21 (1H, br-s).

[0052] 実施例 2

(4-tert-ブチルサクシニル)-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド (2) の合成

[0053] [化5]



[0054] 実施例 1 と同様の方法にて、L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド塩酸塩 (1. 80 g、J. Med. Chem. 1999, 41, 199-223 を参考に合成) から、白色固体として目的物 (2) (2. 07 g, 95%) を得た。

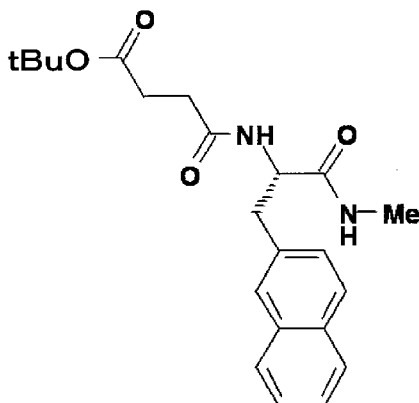
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43 (9H, s), 2.29-2.42 (2H, m), 2.51 (1H, dt,  $J=6.1, 17.3\text{ Hz}$ ), 2.59 (3H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 2.59-2.68 (1H, m), 3.48 (1H, d,  $J=8.2, 14.0\text{ Hz}$ ), 3.61 (1H, dd,  $J=6.3, 14.0\text{ Hz}$ ), 4.72-4.77 (1H, m), 5.70 (1H, br-s), 6.33 (1H, br-d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, dd,  $J=1.1, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, dt,  $J=1.1, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, dt,  $J=1.1, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.57 (1H, dt,  $J=1.1, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=1.1, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=1.1, 7.6\text{ Hz}$ ), 8.26 (1H, dd,  $J=1.1, 7.6\text{ Hz}$ ).

[0055] 実施例 3

(4-tert-ブチルサクシニル)-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド (3) の合成

[0056]

[化6]



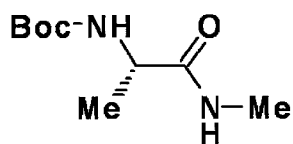
[0057] 実施例 1 と同様の方法にて、L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド塩酸塩 (2.00 g、J. Med. Chem. 1999, 41, 199-223 を参考に合成) から、白色固体として目的物 (3) (2.01 g, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (9H, s), 2.23-2.36 (2H, m), 2.41-2.48 (1H, m), 2.63-2.67 (1H, m), 2.69 (3H, d,  $J=4.9$  Hz), 3.22 (1H, dd,  $J=7.1, 13.9$  Hz), 3.33 (1H, dd,  $J=6.3, 13.9$  Hz), 4.71-4.77 (1H, m), 6.11 (1H, br-d,  $J=8.1$  Hz), 6.34 (1H, s), 7.33 (1H, dd,  $J=1.8, 8.4$  Hz), 7.41-7.47 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.75-7.80 (3H, m).

[0058] 実施例 4

tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニン-N-メチルアミド(4)の合成

[0059] [化7]



[0060] N-Boc-L-アラニン (10.0 g) を乾燥 THF (90 mL) に溶解し、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (8.57 g) を添加した。本溶液を室温で 2 時間攪拌した後、メチルアミン塩酸塩 (3.57 g) を氷冷下添加し、さらに室温で一晩攪拌

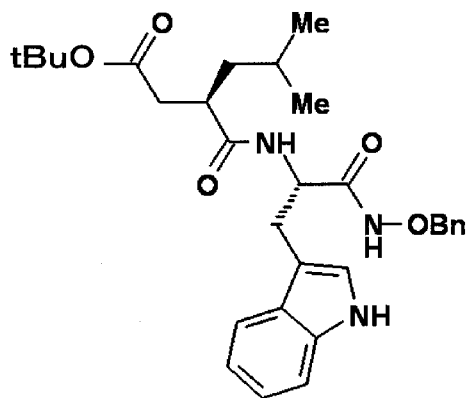
した。本溶液を減圧下濃縮乾固して得た残留物を酢酸エチルに溶解し、水、0.1 mol/L塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いでブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、酢酸エチルにて洗いこんだ後、ろ液と洗浄液は合わせて減圧下濃縮乾固し、白色固体である目的物(4) (5.47 g, 51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.68 (1H, quar,  $J=4.4$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 3.92–3.85 (1H, m), 2.55 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 1.36 (9H, s), 1.13 (3H, d,  $J=7.3$  Hz).

[0061] 実施例 5

[4-tert-ブチル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド(5)の合成

[0062] [化8]



[0063] 実施例 1 と同様の方法にて、2(R)-イソブチルコハク酸 4-tert-ブチル (1.00 g, Synlett 1993, 137–138. を参考にして合成) 及び化合物 (100) (1.61 g) から、淡黄色固体として目的物 (5) (2.09 g, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.81 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.83 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.12–1.18 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.42–1.48 (2H, m), 2.32 (1H, dd,  $J=4.6, 16.3$  Hz), 2.47 (1H, dd,  $J=8.9, 16.3$  Hz), 2.56–2.62 (1H, m), 3.18 (1H, dd,  $J=8.5, 14.4$  Hz), 3.29 (1H, dd,  $J=5.4, 14.4$  Hz), 4.60–4.65 (1H, m), 4.61, 4.72 (total 2H, each d,  $J=11.2$  Hz), 6.38 (1H, d,  $J=7.8$  Hz).

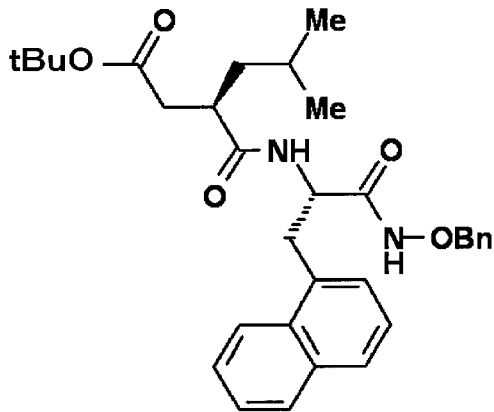


z), 7.02 (1H, s), 7.12–7.29 (7H, m), 7.36 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.15 (1H, s), 8.69 (1H, br-s).

[0064] 実施例 6

[4-tert-ブチル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド(6)の合成

[0065] [化9]



[0066] 実施例 1 と同様の方法にて、2 (R) -イソブチルコハク酸 4-tert-ブチル (1.00 g) 及び化合物 (101) (1.67 g) から、淡黄色固体として目的物 (6) (2.22 g, 96%) を得た。

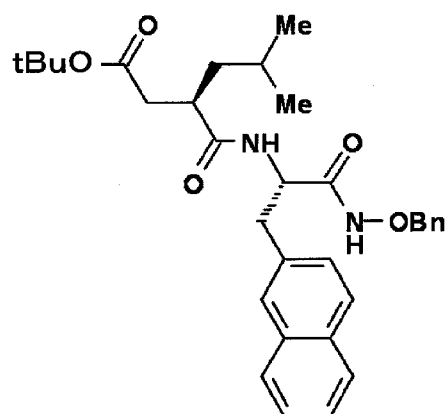
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.78 (3H, d, J=6.3 Hz), 0.85 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.04–1.11 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.37–1.44 (2H, m), 2.11 (1H, dd, J=6.7, 15.7 Hz), 2.28 (1H, dd, J=7.8, 15.7 Hz), 2.69–2.76 (1H, m), 3.33 (2H, d, J=7.3 Hz), 4.46–4.50 (1H, m), 4.50, 4.63 (total 2H, each d, J=11.2 Hz), 7.20–7.40 (7H, m), 7.48–7.56 (2H, m), 7.48–7.56 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.1 Hz), 11.08 (1H, s).

[0067] 実施例 7

[4-tert-ブチル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド(7)の合成

[0068]

[化10]



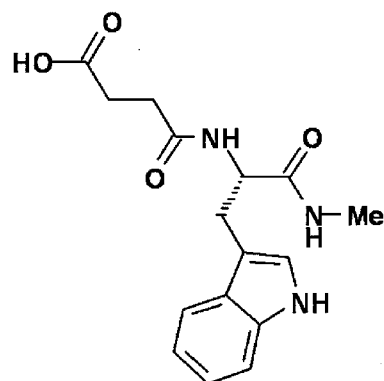
[0069] 実施例 1 と同様の方法にて、2 (R) -イソブチルコハク酸 4-tert-ブチル (1.00 g) 及び化合物 (102) (1.67 g) から、微黄色固体として目的物 (7) (2.10 g, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.73 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.82 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.01–1.08 (1H, m), 1.32 (9H, s), 1.32–1.39 (2H, m), 2.06 (1H, dd,  $J=7.1, 15.6$  Hz), 2.23 (1H, dd,  $J=7.3, 15.6$  Hz), 2.64–2.71 (1H, m), 3.00 (1H, dd,  $J=7.9, 13.5$  Hz), 3.08 (1H, dd,  $J=6.8, 13.5$  Hz), 4.43–4.49 (1H, m), 4.56, 4.66 (total 2H, each d,  $J=11.2$  Hz), 7.23–7.30 (5H, m), 7.37 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.41–7.48 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.79–7.85 (3H, m), 8.23 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 11.12 (1H, s).

[0070] 実施例 8

サクシニル-L-トリプトファン-N-メチルアミド (8) の合成

[0071] [化11]



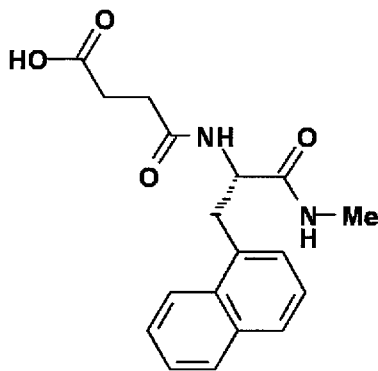
[0072] 化合物 (1) (1.90 g) を乾燥ジクロロメタン (19 mL) に溶解した後、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、トリフルオロ酢酸 (7.6 mL) を添加した。本溶液を氷冷下5分間、次いで室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固した後、残留物にエーテル及びn-ヘキサンを加えて超音波処理した。析出物をろ取、n-ヘキサンで洗浄、減圧乾燥し、乳白色固体として目的物 (8) (1.62 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.26–2.41 (4H, m), 2.55 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.89 (1H, dd,  $J=8.3, 14.9$  Hz), 3.10 (1H, dd,  $J=5.1, 14.9$  Hz), 4.40–4.46 (1H, m), 6.93–6.97 (1H, m), 7.02–7.06 (1H, m), 7.08 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.29–7.32 (1H, m), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.70 (1H, q,  $J=4.6$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.71 (1H, s).

[0073] 実施例 9

サクシニル-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド (9) の合成

[0074] [化12]



[0075] 実施例 8 と同様にして、化合物 (2) (1.99 g) から、白色固体として目的物 (9) (1.64 g, 96%) を得た。

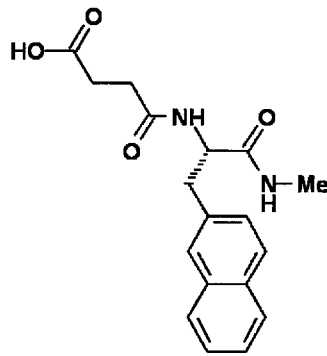
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.21–2.39 (4H, m), 2.55 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 3.16 (1H, dd,  $J=8.8, 14.1$  Hz), 3.53 (1H, dd,  $J=5.4, 14.1$  Hz), 4.50–4.56 (1H, m), 7.34 (1H, dd,  $J=1.0, 7.1$  Hz), 7.39 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.50 (1H, dt,  $J=1.0, 7.1$  Hz), 7.55 (1H, dt,  $J=1.0, 7.1$  Hz), 7.72 (1H, quar,  $J=4.6$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.89 (1H, dd,  $J=1.0, 7.1$  Hz), 8.15

(1H, d, J=8.3 Hz), 8.19 (1H, d, J=7.8 Hz).

[0076] 実施例 10

サクシニル-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド (10) の合成

[0077] [化13]



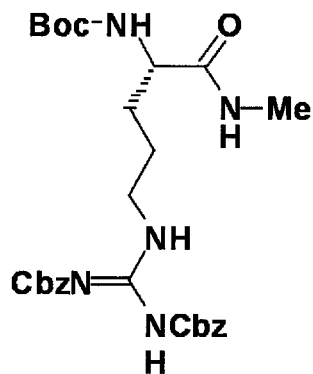
[0078] 実施例 8 と同様にして、化合物 (3) (1.98 g) から、微黄色固体として目的物 (10) (1.69 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.22–2.39 (4H, m), 2.56 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.92 (1H, dd, J=9.3, 13.7 Hz), 3.16 (1H, dd, J=5.4, 13.7 Hz), 4.51 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J=1.7, 8.5 Hz), 7.41–7.48 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.75–7.85 (4H, m), 8.10 (1H, d, J=8.5 Hz).

[0079] 実施例 11

$N_{\alpha}$ -tert-ブチルオキシカルボニル- $N_{\omega}$ , $N_{\omega}$ -ビス(ベンジルオキシカルボニル)-L-アルギニン-N-メチルアミド (11) の合成

[0080] [化14]



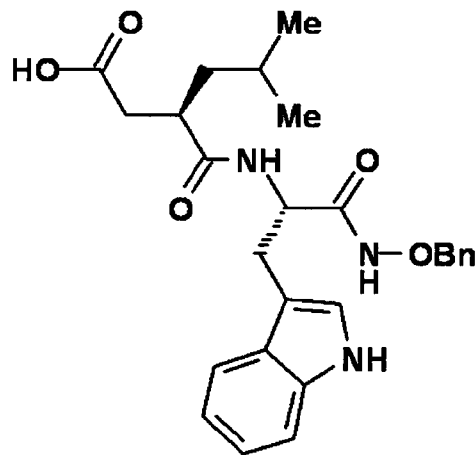
[0081] 実施例 4 と同様の方法にて、 $N_{\alpha}$ -Boc- $N_{\sigma}$ ,  $N_{\omega}$ -di-Cbz-L-アルギニン (9.15 g) から白色固体として目的物 (11) (6.43 g, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.13 (2H, br-s), 7.69 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.41-7.28 (10H, m), 6.78 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 5.22 (2H, s), 5.04 (2H, s), 3.85-3.78 (3H, m), 2.52 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 1.57-1.40 (4H, m), 1.34 (9H, s).

[0082] 実施例 12

[2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (12) の合成

[0083] [化15]



[0084] 実施例 8 と同様にして、化合物 (5) (2.01 g) から、淡褐色固体として目的物 (12) (1.74 g, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.78 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.85 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.07-1.14 (1H, m), 1.37-1.47 (2H, m), 2.16 (1H, dd,  $J=6.8, 16.1$  Hz), 2.33 (1H, dd,  $J=7.6, 16.1$  Hz), 2.69-2.76 (1H, m), 2.93 (1H, dd,  $J=7.4, 14.8$  Hz), 3.05 (1H, dd,  $J=7.4, 14.8$  Hz), 4.39 (1H, quar.,  $J=7.4$  Hz), 4.55, 4.62 (total 2H, each d,  $J=11.2$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.02-7.06 (1H, m), 7.09 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.23-7.33 (6H, m), 7.56 (

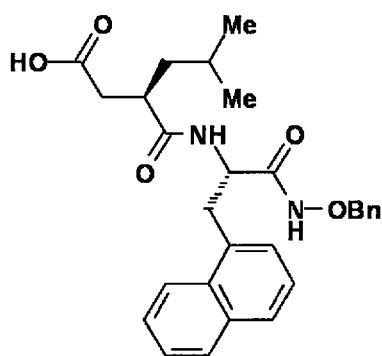
1H, d, J=7.8 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.1 Hz), 10.73 (1H, s), 11.05 (1H, s).

FAB-MS (m/z): 466 [M+H]<sup>+</sup>.

[0085] 実施例 1 3

[2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド (13) の合成

[0086] [化16]



[0087] 実施例 8 と同様にして、化合物 (6) (2.15 g) から、淡黄色固体として目的物 (13) (1.86 g, 97%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.78 (3H, d, J=6.3 Hz), 0.84 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.07-1.14 (1H, m), 1.35-1.48 (2H, m), 2.15 (1H, dd, J=6.6, 16.1 Hz), 2.32 (1H, dd, J=7.8, 16.1 Hz), 2.70-2.77 (1H, m), 3.31 (1H, dd, J=7.0, 14.1 Hz), 3.35 (1H, dd, J=7.6, 14.1 Hz), 4.46-4.49 (1H, m), 4.50, 4.62 (total 2H, each d, J=11.0 Hz), 7.21-7.40 (7H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 7.78 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.1 Hz), 11.06 (1H, s).

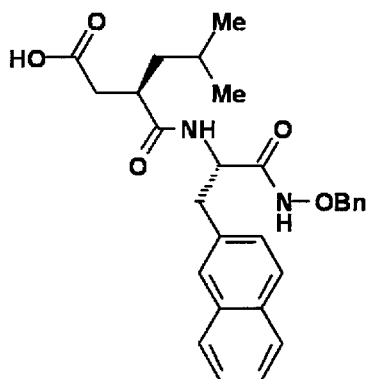
FAB-MS (m/z): 477 [M+H]<sup>+</sup>.

[0088] 実施例 1 4

[2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド (14) の合成

[0089]

[化17]



[0090] 実施例 8 と同様にして、化合物 (7) (2.01 g) から、白色固体として目的物 (14) (1.69 g, 92%) を得た。

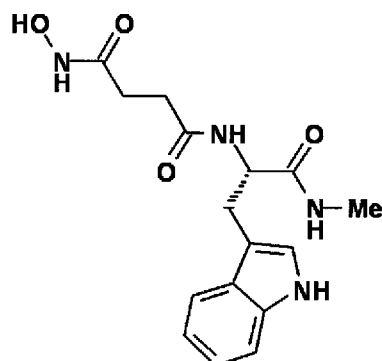
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.74 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.82 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.05–1.12 (1H, m), 1.32–1.11 (2H, m), 2.13 (1H, dd,  $J=6.7, 16.1$  Hz), 2.30 (1H, dd,  $J=7.6, 16.1$  Hz), 2.67–2.74 (1H, m), 3.01 (1H, dd,  $J=7.7, 13.5$  Hz), 3.08 (1H, dd,  $J=7.1, 13.5$  Hz), 4.42–4.48 (1H, m), 4.55, 4.65 (total 2H, each d,  $J=11.0$  Hz), 7.22–7.30 (5H, m), 7.37 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.42–7.48 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.79–7.86 (3H, m), 8.21 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 11.09 (1H, s).

[0091] 実施例 15

[4-(N-ヒドロキシアミノ)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (15) の合成

[0092]

[化18]



[0093] 化合物(8) (1.65g)を乾燥THF(26mL)に溶解し、アルゴンガス雰囲気下、 $-10^{\circ}\text{C}$ でN-メチルモルホリン(657 $\mu\text{L}$ )及びクロロギ酸イソブチル(775 $\mu\text{L}$ )を添加した。同温度で30分間攪拌した後、O-(トリメチルシリル)ヒドロキシルアミン(731 $\mu\text{L}$ )を添加した。この混合物を徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した後、減圧下濃縮乾固した。残留物にジクロロメタンを加え、超音波処理により粉末化した後、ろ取、ジクロロメタンにて洗浄した。ろ取物を $\text{C}_{18}$ シリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=85:15)にて精製し、目的物(15) (0.248g, 14%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.11–2.39 (4H, m), 2.55 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.88 (1H, dd,  $J=8.4, 14.8$  Hz), 3.12 (1H, dd,  $J=5.0, 14.8$  Hz), 4.41 (1H, m), 6.95 (1H, dt,  $J=1.0, 7.6$  Hz), 7.04 (1H, dt,  $J=1.0, 7.6$  Hz), 7.08 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J=1.0, 7.6$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J=1.0, 7.6$  Hz), 7.76 (1H, quar,  $J=4.6$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.60 (1H, br-s), 10.31 (1H, s), 10.71 (1H, s).

FAB-MS ( $m/z$ ): 333  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

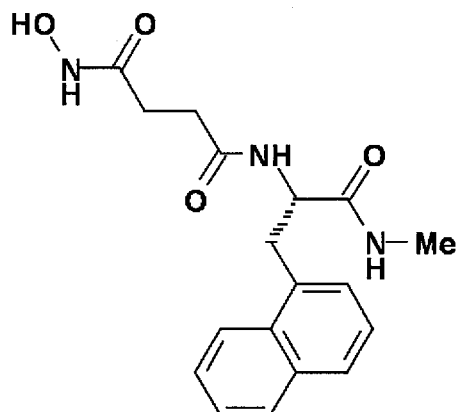
[0094] 実施例16

[4-(N-ヒドロキシアミノ)サクシニル]-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド(16)の合成

[0095]



[化19]



[0096] 実施例 15 と同様の方法にて、化合物 (9) (1.50 g) から、微黄色固体として目的物 (16) (0.493 g, 31%) を得た。

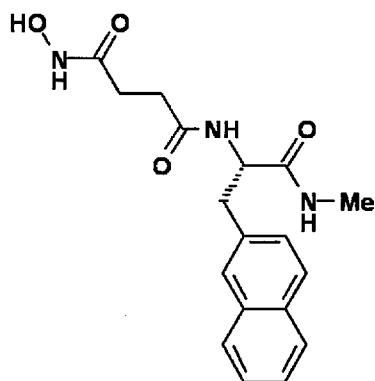
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.06–2.37 (4H, m), 2.56 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 3.13 (1H, dd,  $J=8.9, 14.1$  Hz), 3.57 (1H, dd,  $J=5.1, 14.1$  Hz), 4.48–4.54 (1H, m), 7.34–7.42 (2H, m), 7.48–7.57 (2H, m), 7.76–7.91 (3H, m), 8.17–8.21 (2H, m), 8.60 (1H, s), 10.32 (1H, s).

FAB-MS ( $m/z$ ): 344  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0097] 実施例 17

[4-(N-ヒドロキシアミノ)サクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド (17) の合成

[0098] [化20]



[0099] 実施例 15 と同様の方法にて、化合物 (10) (1.65 g) から、微黄

色固体として目的物 (17) (0.045 g, 3%) を得た。

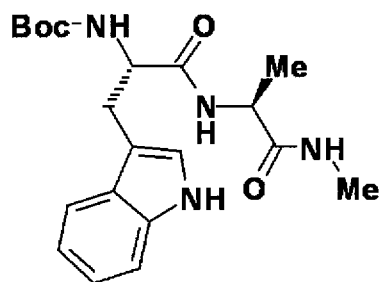
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.07–2.37 (4H, m), 2.57 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=9.6, 13.8$  Hz), 3.18 (1H, dd,  $J=5.2, 13.8$  Hz), 4.46–4.52 (1H, m), 7.38 (1H, dd,  $J=1.7, 8.3$  Hz), 7.42–7.48 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.78–7.85 (4H, m), 8.13 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.59 (1H, s), 10.30 (1H, s).

FAB-MS ( $m/z$ ): 344  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0100] 実施例 18

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-L-アラニン-N-メチルアミド(18)の合成

[0101] [化21]



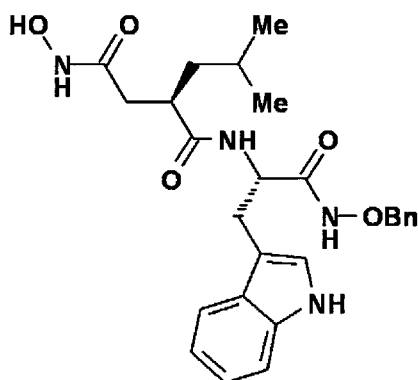
[0102] N-Boc-L-トリプトファン (2.50 g) の乾燥 DMF (25 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.51 g) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (1.89 g) を加え、30 分間攪拌した。次いで化合物 (142) (1.37 g)、トリエチルアミン (1.37 mL) を添加した後、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、ブラインによる洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、酢酸エチルで洗いこんだ。ろ液は洗浄液と合わせて濃縮乾固した。残留物に酢酸エチル-n-ヘキサン (7:3) を加え、超音波処理して粉末化した。析出物をろ取、酢酸エチル-n-ヘキサン (7:3) で洗浄後、減圧乾燥し、白色固体として目的物 (18) (2.51 g, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.80 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.63 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.06–6.94 (2H, m), 6.81 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 4.25–4.14 (2H, m), 3.08 (1H, dd,  $J=14.7, 4.4$  Hz), 2.88 (1H, dd,  $J=14.7, 9.0$  Hz), 2.54 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 1.30 (8H, s), 1.16 (3H, d,  $J=7.1$  Hz).

[0103] 実施例 19

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (19) の合成

[0104] [化22]



[0105] 実施例 15 と同様の方法にて、化合物 (12) (1.50 g) から、淡黄色固体として目的物 (19) (1.13 g, 73%) を得た。

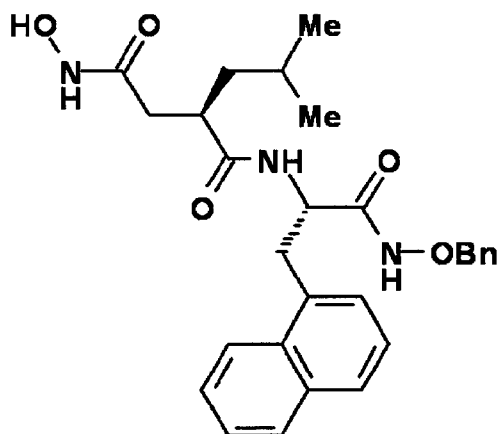
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.76 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.81 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.00–1.06 (1H, m), 1.35–1.42 (2H, m), 1.94 (1H, dd,  $J=7.8, 14.1$  Hz), 2.06 (1H, dd,  $J=6.3, 14.1$  Hz), 2.66–2.74 (1H, m), 2.94 (1H, dd,  $J=7.3, 14.6$  Hz), 3.06 (1H, dd,  $J=6.7, 14.6$  Hz), 4.34–4.39 (1H, m), 4.58, 4.63 (total 2H, each d,  $J=11.0$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.02–7.06 (1H, m), 7.10 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.26–7.34 (6H, m), 7.56 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.65 (1H, s), 10.31 (1H, s), 10.73 (1H, s), 11.10 (1H, s).

FAB-MS ( $m/z$ ): 481  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0106] 実施例 20

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド (20) の合成

[0107] [化23]



[0108] 実施例 15 と同様の方法にて、化合物 (13) (1.70 g) から、淡褐色固体として目的物 (20) (1.29 g, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.75 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.80 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.98–1.04 (1H, m), 1.32–1.40 (2H, m), 1.92 (1H, dd,  $J=7.7, 14.3$  Hz), 2.06 (1H, dd,  $J=6.6, 14.3$  Hz), 2.66–2.73 (1H, m), 3.31 (1H, dd,  $J=7.7, 13.8$  Hz), 3.41 (1H, dd,  $J=6.8, 13.8$  Hz), 4.45–4.50 (1H, m), 4.55, 4.65 (total 2H, each d,  $J=11.0$  Hz), 7.24–7.40 (7H, m), 7.48–7.57 (2H, m), 7.77 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.68 (1H, s), 10.34 (1H, s), 11.14 (1H, s).

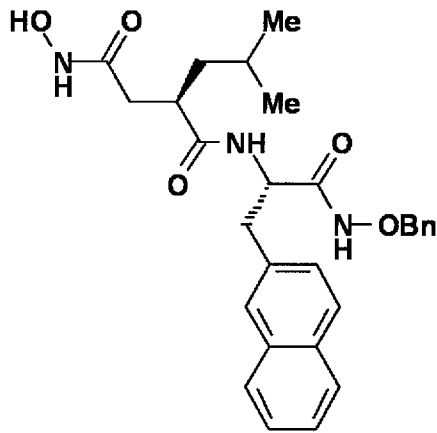
FAB-MS ( $m/z$ ): 492  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0109] 実施例 21

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド (21) の合成

[0110]

[化24]



[0111] 実施例15と同様の方法にて、化合物(14) (1.50g) から、淡褐色固体として目的物(21) (1.34g, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.68 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.76 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.95–1.01 (1H, m), 1.27–1.36 (2H, m), 1.90 (1H, dd,  $J=7.8, 14.3$  Hz), 2.03 (1H, dd,  $J=6.7, 14.3$  Hz), 2.63–2.70 (1H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=8.5, 13.6$  Hz), 3.12 (1H, dd,  $J=6.3, 13.6$  Hz), 4.42–4.47 (1H, m), 4.59, 4.68 (total 2H, each d,  $J=11.0$  Hz), 7.25–7.31 (5H, m), 7.38 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.41–7.48 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.79–7.85 (3H, m), 8.20 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.67 (1H, s), 10.31 (1H, s), 11.17 (1H, s).

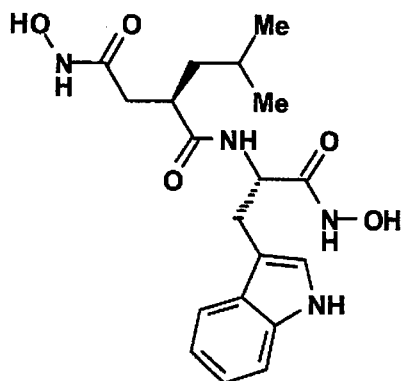
FAB-MS ( $m/z$ ): 492  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0112] 実施例22

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-ヒドロキシアミド (22) の合成

[0113]

[化25]



[0114] 化合物(19)(0.200g)のメタノール(9mL)溶液に、10%パラジウム炭素(20mg)を添加した。反応液を水素ガス雰囲気下、室温で7時間激しく攪拌した。不溶物をろ去、メタノールで洗いこみ、ろ液と洗浄液は合わせて減圧下、濃縮乾固した。残留物を少量のメタノールに溶かした後、クロロホルムを加えて再結晶した。得られた析出物をろ取、クロロホルムで洗浄、減圧下乾燥して、乳白色固体である目的物(22)(0.134g, 83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.75 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.80 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.99–1.01 (1H, m), 1.33–1.40 (2H, m), 1.92 (1H, dd,  $J=7.8, 14.4$  Hz), 2.04 (1H, dd,  $J=6.5, 14.4$  Hz), 2.64–2.71 (1H, m), 2.94 (1H, dd,  $J=8.1, 14.6$  Hz), 3.07 (1H, dd,  $J=6.2, 14.5$  Hz), 4.40–4.43 (1H, m), 6.95 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.03 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.09 (1H, s), 7.30 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.70 (br-s), 10.40 (br-s), 10.71 (1H, s).

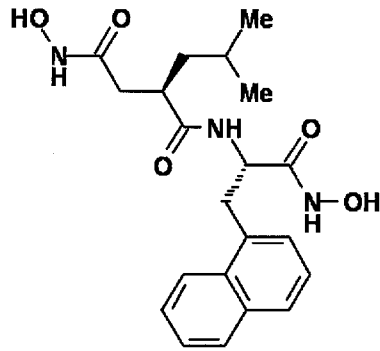
FAB-MS (m/z): 391 [M+H] $^+$ .

[0115] 実施例23

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-ヒドロキシアミド(23)の合成

[0116]

[化26]



[0117] 実施例 22 と同様の方法にて、化合物 (20) (0.200 g) から、乳白色固体として目的物 (23) (0.072 g, 44%) を得た。

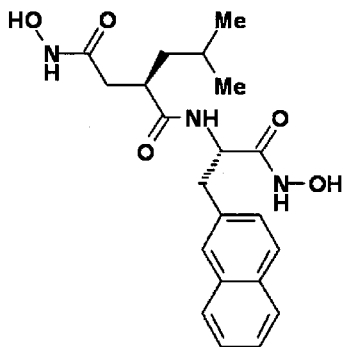
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.73 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.78 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.94–1.01 (1H, m), 1.27–1.37 (2H, m), 1.88 (1H, dd,  $J=7.6, 14.4$  Hz), 2.02 (1H, dd,  $J=6.6, 14.4$  Hz), 2.60–2.68 (1H, m), 3.27 (1H, dd,  $J=8.9, 14.2$  Hz), 3.46 (1H, dd,  $J=6.0, 14.2$  Hz), 4.49–4.56 (1H, m), 7.36–7.57 (4H, m), 7.76 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.73 (br-s), 10.43 (br-s).

FAB-MS ( $m/z$ ): 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0118] 実施例 24

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-ヒドロキシアミド (24) の合成

[0119] [化27]



[0120] 実施例 22 と同様の方法にて、化合物 (21) (0.200 g) から、乳

白色固体として目的物 (24) (0.068 g, 収率42%) を得た。

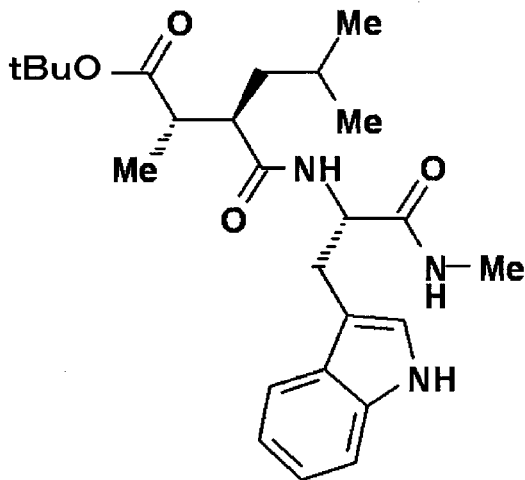
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.65 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.74 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.93–0.98 (1H, m), 1.22–1.33 (2H, m), 1.87 (1H, dd,  $J=7.7, 14.0$  Hz), 2.00 (1H, dd,  $J=6.6, 14.0$  Hz), 2.59–2.66 (1H, m), 3.01 (1H, dd,  $J=9.0, 13.7$  Hz), 3.13 (1H, dd,  $J=5.7, 13.7$  Hz), 4.46–4.52 (1H, m), 7.37–7.48 (3H, m), 7.69 (1H, s), 7.78–7.85 (3H, m), 8.08 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.73 (br-s), 10.43 (br-s).

FAB-MS ( $m/z$ ): 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0121] 実施例 25

[4-tert-ブチル-2(R)-イソブチル-3(S)-メチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (25) の合成

[0122] [化28]



[0123] 2(R)-イソブチル-3(S)-メチルコハク酸4-tert-ブチル (0.385 g、特開2003-137837を参考にして合成) の乾燥DMF (10 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (0.290 g) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.363 g) を加え、30分間攪拌した。次いでL-トリプトファン-N-メチルアミド塩酸塩 (0.480 g)、トリエチルアミン (264  $\mu\text{L}$ ) 及び4-ジメチルアミノピ



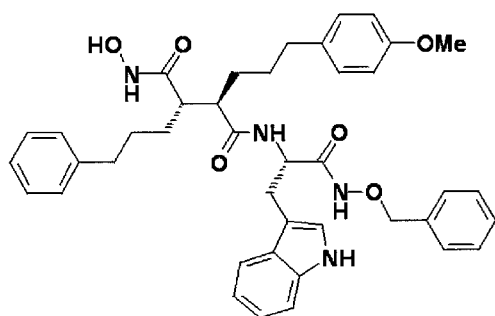
リジン（19 mg）を添加した後、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、ブラインによる洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、酢酸エチルで洗いこんだ。ろ液は洗浄液と合わせて濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、白色固体として目的物（25）（0.548 g, 78%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.82 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.85 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.05–1.12 (1H, m), 1.38–1.45 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.63–1.70 (1H, m), 2.39–2.52 (2H, m), 2.64 (3H, d, J=4.9 Hz), 3.12 (1H, dd, J=14.4, 8.5 Hz), 3.33 (1H, dd, J=14.4, 5.7 Hz), 4.69–4.74 (1H, m), 5.79 (1H, br-s), 6.58 (1H, br-s), 7.09 (1H, s), 7.14 (2H, td, J=7.8, 1.0, Hz), 7.20 (1H, td, J=7.8, 1.0 Hz), 7.34–7.37 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.10 (1H, s).

[0124] 実施例 26

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (26) の合成

[0125] [化29]



[0126] 実施例 306 と同様の方法にて、化合物（310）（0.140 g）から、淡紫色固体として目的物（26）（0.092 g, 66%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.30 (1H, s), 10.83 (1H, s), 10.44 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.33–6.9

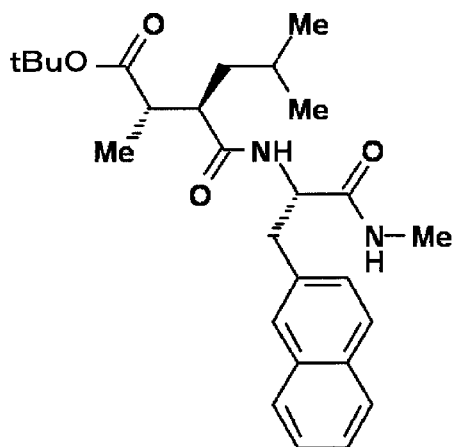
6 (16H, m), 6.70 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.60 (2H, s), 4.50–4.44 (1H, m), 3.61 (3H, s), 2.99 (1H, dd,  $J=14.4, 6.0$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=14.4, 9.0$  Hz), 2.44–2.27 (3H, m), 2.21–1.94 (3H, m), 1.43–1.09 (7H, m), 0.70–0.63 (1H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 691  $[M+H]^+$ .

[0127] 実施例 27

[4-tert-ブチル-2(R)-イソブチル-3(S)-メチルサクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド (27) の合成

[0128] [化30]



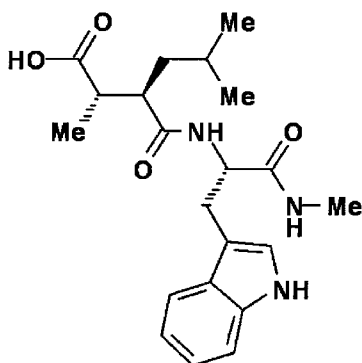
[0129] 実施例 25 と同様の方法にて、2 (R) -イソブチル-3 (S) -メチルコハク酸 4-tert-ブチル (0.350 g) と L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド塩酸塩 (0.455 g) から白色固体として目的物 (27) (0.534 g, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.79 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.83 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.87 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.03–1.09 (1H, m), 1.34–1.44 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.60–1.68 (1H, m), 2.35–2.49 (2H, m), 2.69 (3H, d,  $J=4.9$  Hz), 3.18 (1H, dd,  $J=13.7, 7.8$  Hz), 3.28 (1H, dd,  $J=13.7, 7.1$  Hz), 4.68–4.74 (1H, m), 5.75 (1H, s), 6.42 (1H, s), 7.36 (1H, dd,  $J=8.4, 1.6$  Hz), 7.43–7.49 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.76–7.81 (3H, m).

[0130] 実施例 28

[2(R)-イソブチル-3(S)-メチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (28) の合成

[0131] [化31]



[0132] 化合物 (25) (0.538 g) の乾燥ジクロロメタン (4.8 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、トリフルオロ酢酸 (1.9 mL) を添加した。本溶液を氷冷下で5分間、次いで室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固した後、残留物にエーテルとn-ヘキサンを加え、超音波処理した。析出物をろ取、n-ヘキサンで洗浄、減圧乾燥し、白色固体として目的物 (28) (0.465 g, 99%) を得た。

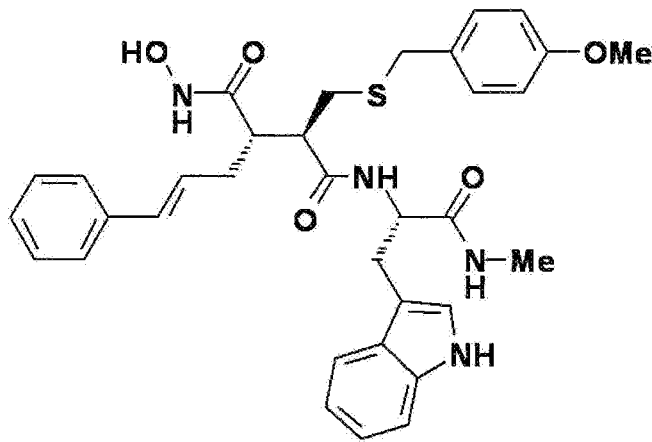
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.65 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.73 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.81 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.88–0.97 (1H, m), 1.29–1.48 (2H, m), 2.15–2.23 (1H, m), 2.40 (1H, td,  $J=10.6, 3.1$  Hz), 2.55 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=14.5, 9.1$  Hz), 3.04 (1H, dd,  $J=14.5, 5.6$  Hz), 4.52–4.57 (1H, m), 6.93–7.05 (2H, m), 7.11 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.66 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 10.69 (1H, s).

[0133] 実施例 29

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (29) の合成

[0134]

[化32]



[0135] 実施例 303 と同様の方法にて、化合物 (297) (0.191 g) から、白色固体として目的物 (29) (0.111 g, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.82 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 10.48 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.78 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.56 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.61–7.57 (2H, m), 7.31–7.17 (9H, m), 7.05–6.97 (2H, m), 6.84 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.80 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.72 (1H, dt,  $J=15.9, 6.3$  Hz), 4.67–4.61 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.71 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 3.60 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 3.28 (1H, dd,  $J=14.5, 4.4$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=14.5, 10.6$  Hz), 2.74 (1H, td,  $J=10.6, 4.4$  Hz), 2.53 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.41–2.31 (2H, m), 2.02–1.87 (2H, m), 1.23–1.16 (1H, m).

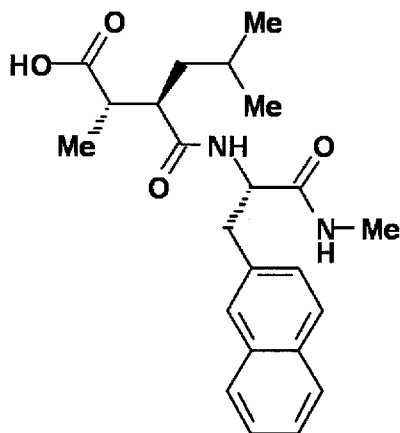
FAB-MS ( $m/z$ ): 615  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0136] 実施例 30

[2(R)-イソブチル-3(S)-メチルサクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド (30) の合成

[0137]

[化33]



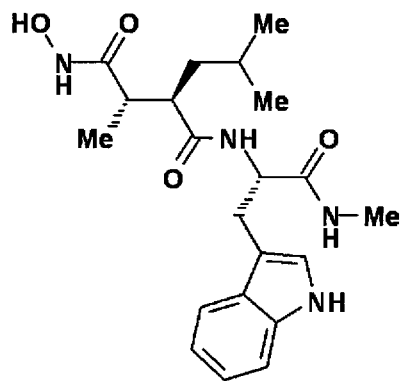
[0138] 実施例 28 と同様の方法にて、化合物 (27) (0.524 g) から白色固体として目的物 (30) (0.438 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.46 (3H, d,  $J=7.1$  Hz), 0.67 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.78 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.86–0.92 (1H, m), 1.23–1.30 (1H, m), 1.37–1.44 (1H, m), 2.08–2.16 (1H, m), 2.35 (1H, td,  $J=10.8, 3.1$  Hz), 2.58 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.96 (1H, dd,  $J=13.7, 10.1$  Hz), 3.11 (1H, dd,  $J=13.7, 5.1$  Hz), 4.60–4.66 (1H, m), 7.40–7.47 (3H, m), 7.72–7.83 (5H, m), 8.18 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

[0139] 実施例 31

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-メチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (31) の合成

[0140] [化34]



[0141] 化合物(28)(0.400g)の乾燥THF(10mL)溶液にアルゴンガス雰囲気下、 $-10^{\circ}\text{C}$ 付近でN-メチルモルホリン(159 $\mu\text{L}$ )及びクロロギ酸イソブチル(160 $\mu\text{L}$ )を添加した。同温度で30分間攪拌した後、O-(トリメチルシリル)ヒドロキシルアミン(172 $\mu\text{L}$ )を添加した。本混合物を徐々に室温に戻しながら、一晩攪拌した後、減圧下濃縮乾燥した。残留物にクロロホルムを加えて、超音波処理により粉末化した後、ろ取、クロロホルムにて洗浄した。ろ取物を $\text{C}_{18}$ シリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=97:3)にて精製し、淡褐色固体として目的物(31)(0.212g, 51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.53 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.73 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.80 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.84–0.89 (1H, m), 1.29–1.35 (2H, m), 1.94–2.02 (1H, m), 2.39 (1H, td,  $J=10.7, 3.2$  Hz), 2.55 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=14.4, 9.1$  Hz), 3.05 (1H, dd,  $J=14.4, 5.6$  Hz), 4.51–4.57 (1H, m), 6.93–6.97 (1H, m), 7.00–7.04 (1H, m), 7.12 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.61 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.61 (1H, s), 10.31 (1H, s), 10.69 (1H, s).

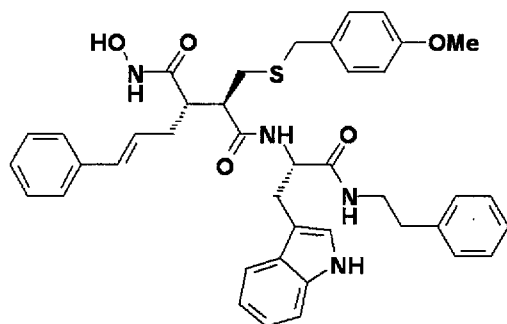
FAB-MS( $m/z$ ): 403  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0142] 実施例32

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (32)  
の合成

[0143]

[化35]



[0144] 実施例 303 と同様の方法にて、化合物 (298) (0.287 g) から、白色固体として目的物 (32) (0.187 g, 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.82 (1H, s), 10.49 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.56 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.75 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.31–7.15 (12H, m), 7.09–6.97 (4H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 5.80 (1H, d,  $J=16.1$  Hz), 5.72 (1H, dt,  $J=16.1, 6.2$  Hz), 4.68–4.62 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.66 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 3.59 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 3.27–3.20 (3H, m), 2.91 (1H, dd,  $J=14.6, 10.8$  Hz), 2.76 (1H, td,  $J=10.8, 3.4$  Hz), 2.58–2.54 (2H, m), 2.44–2.31 (2H, m), 2.03–1.88 (2H, m), 1.23–1.17 (1H, m).

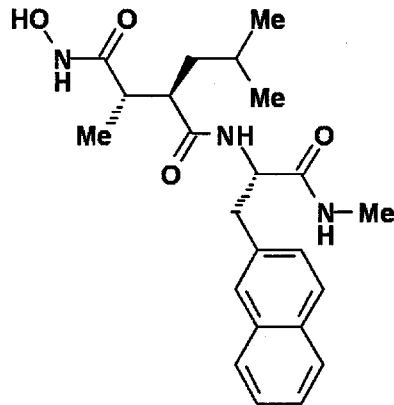
FAB-MS ( $m/z$ ): 705  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0145] 実施例 33

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-メチルサクシニル]-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド (33) の合成

[0146]

[化36]



[0147] 実施例 3 1 と同様の方法にて、化合物 (30) (0.410 g) から白色固体として目的物 (33) (0.291 g, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.28 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.70 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.79 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.82–0.86 (1H, m), 1.26–1.35 (2H, m), 1.85–1.93 (1H, m), 2.35 (1H, td,  $J=10.9, 3.3$  Hz), 2.58 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.96 (1H, dd,  $J=13.9, 10.2$  Hz), 3.11 (1H, dd,  $J=13.9, 4.6$  Hz), 4.59–4.65 (1H, m), 7.39–7.47 (3H, m), 7.67 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.74–7.83 (4H, m), 8.17 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 10.24 (1H, d,  $J=1.7$  Hz).

FAB-MS ( $m/z$ ): 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

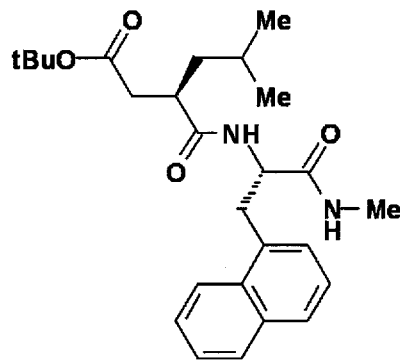
[0148] 実施例 3 4

[4-tert-ブチル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド(34)の合成

[0149]



[化37]



[0150] 実施例 1 と同様の方法にて、2 (R) -イソブチルコハク酸 4-tert-ブチル (1.43 g、) 及び L-3-(1-ナフチル) アラニン-N-メチルアミド塩酸塩 (1.97 g) から、白色針状結晶として目的物 (34) (2.04 g, 75%) を得た。

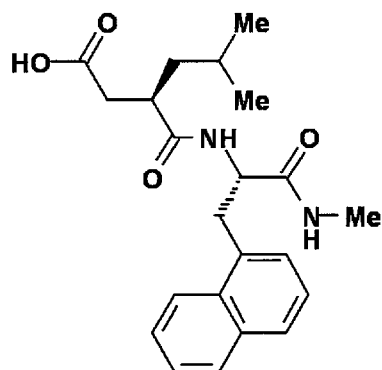
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.83 (3H, d,  $J=6.2$  Hz), 0.87 (3H, d,  $J=6.2$  Hz), 1.17-1.25 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.46-1.52 (2H, m), 2.38 (1H, dd,  $J=4.1, 16.1$  Hz), 2.53-2.67 (2H, m), 2.54 (3H, d,  $J=4.9$  Hz), 3.36 (1H, dd,  $J=9.3, 13.7$  Hz), 3.70 (1H, dd,  $J=5.9, 13.7$  Hz), 4.62-4.67 (1H, m), 5.28 (1H, br-s), 6.52 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.31-7.40 (2H, m), 7.48-7.62 (2H, m), 7.76 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J=8.5$  Hz).

[0151] 実施例 35

[2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(1-ナフチル) アラニン-N-メチルアミド (35) の合成

[0152]

[化38]



[0153] 実施例 8 と同様にして、化合物 (34) (1.90 g) から、白色固体として目的物 (35) (1.58 g, 95%) を得た。

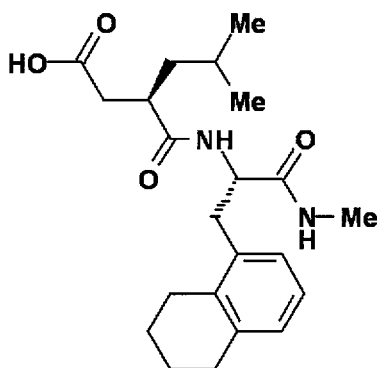
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.75 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 0.80 (3H, d,  $J=6.1$  Hz), 1.06–1.11 (1H, m), 1.31–1.38 (2H, m), 2.14 (1H, dd,  $J=6.6, 15.9$  Hz), 2.31 (1H, dd,  $J=7.8, 15.9$  Hz), 2.52 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.62–2.69 (1H, m), 3.28 (1H, dd,  $J=8.1, 14.1$  Hz), 3.46 (1H, dd,  $J=6.1, 14.1$  Hz), 4.50–4.57 (1H, m), 7.31–7.39 (2H, m), 7.47–7.60 (3H, m), 7.76 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J=8.0$  Hz).

FAB-MS ( $m/z$ ): 385  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0154] 実施例 36

[2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド (36) の合成

[0155] [化39]



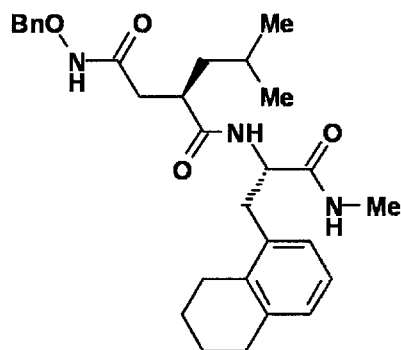
[0156] 化合物(35) (0.711 g) の酢酸(30 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、10%パラジウム炭素(0.278 g) を添加した。耐圧性の反応容器内を室温で減圧により脱気後、水素ガスを投入して圧力0.4 MPa に合わせた。本混合物を室温、同水素圧下にて40時間激しく攪拌した。不溶物をろ去、メタノールで洗いこんだ後、ろ液と洗浄液は合わせて濃縮乾固した。残留物にメタノールを加えて再度濃縮乾固した後、残留物にエーテルとn-ヘキサンを加えて超音波処理し、粉末化した。析出物をろ取、n-ヘキサンで洗浄、減圧乾燥により、白色固体として目的物(36) (0.581 g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.76 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.81 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.05–1.12 (1H, m), 1.32–1.39 (2H, m), 1.78–1.63 (4H, m), 2.13 (1H, dd,  $J=16.0, 6.7$  Hz), 2.30 (1H, dd,  $J=16.0, 7.6$  Hz), 2.52 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.56 (1H, dd,  $J=6.3, 4.6$  Hz), 2.60–2.73 (4H, m), 2.76 (1H, dd,  $J=14.4, 8.7$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=14.4, 6.0$  Hz), 4.35–4.40 (1H, m), 6.85–6.95 (3H, m), 7.61 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 8.00 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

[0157] 実施例37

[4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド (37) の合成

[0158] [化40]



[0159] 化合物(36) (0.539 g) の乾燥DMF(7 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(0.

255 g) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.319 g) を加え、30分間攪拌した。次いでオーベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.266 g)、トリエチルアミン (232  $\mu$ L) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (17 mg) を添加した後、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、ブラインによる洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、酢酸エチルで洗いこんだ。ろ液は洗浄液と合わせて濃縮乾固した。残留物を 中圧シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) にて精製、目的物分画を減圧下濃縮乾固した。残留物 (0.653 g) にエタノール (20 mL) を加えて再結晶した。析出物をろ取、冷エタノールにて洗浄、減圧乾燥し、白色固体として目的物 (37) (0.342 g, 50%) を得た。

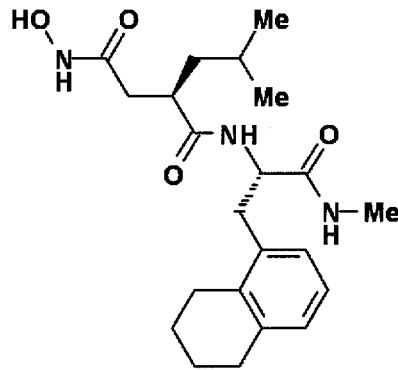
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.75 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.79 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.96–1.04 (1H, m), 1.30–1.37 (2H, m), 1.63–1.76 (4H, m), 1.93 (1H, dd,  $J=14.4, 7.1$  Hz), 2.07 (1H, dd,  $J=14.4, 7.1$  Hz), 2.54 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.56–2.72 (5H, m), 2.77 (1H, dd,  $J=14.4, 8.8$  Hz), 2.95 (1H, dd,  $J=14.4, 5.9$  Hz), 4.35–4.41 (1H, m), 4.73, 4.76 (each 1H, each d,  $J=1.2$  Hz), 6.84–6.94 (3H, m), 7.31–7.37 (5H, m), 7.68 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 10.92 (1H, s).

[0160] 実施例 38

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル)アラニン-N-メチルアミド (38) の合成

[0161]

[化41]



[0162] 化合物 (37) (0.326 g) のメタノール (80 mL) 溶液に氷冷、アルゴンガス雰囲気下、10%パラジウム炭素 (66 mg) を添加した。本混合液を水素ガス雰囲気下、室温で7時間攪拌した。不溶物をろ去、メタノールで洗い込んだ後、ろ液と洗浄液は合わせて減圧下濃縮、次いで乾燥した。淡褐色固体として目的物 (38) (0.266 g, 定量的) を得た。

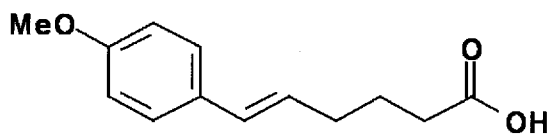
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.74 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.78 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.96–1.02 (1H, m), 1.24–1.37 (2H, m), 1.65–1.78 (4H, m), 1.93, 2.08 (each 1H, each dd,  $J=14.4, 7.3$  Hz), 2.54 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.55–2.60 (1H, m), 2.65–2.70 (4H, m), 2.77 (1H, dd,  $J=14.1, 9.3$  Hz), 2.99 (1H, dd,  $J=14.4, 5.4$  Hz), 4.33–4.39 (1H, m), 6.85–6.95 (3H, m), 7.83 (1H, quar.,  $J=4.4$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.62 (1H, br-s), 10.3 (1H, br-s).

FAB-MS ( $m/z$ ): 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0163] 実施例 39

(E)-6-(4-メトキシフェニル)-5-ヘキセン酸 (39) の合成

[0164] [化42]



[0165] (4-カルボキシブチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (20.0

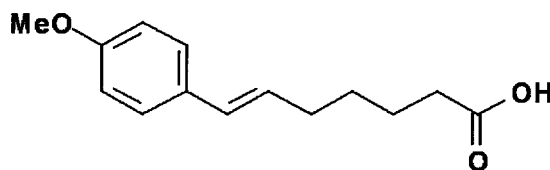
g) の乾燥 THF (90 mL) 懸濁液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 mol/L in THF, 90 mL) を滴下した後、室温で 30 分間攪拌した。再び氷冷とした後、p-アニスアルデヒド (4.72 g) の乾燥 THF (15 mL) 溶液を滴下し、次いで室温で 3 時間攪拌した。反応液に 2 mol/L 硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて pH を 2~3 付近に調整した後、クロロホルム (×2) により抽出した。有機層は合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、次いで減圧下濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1) にて精製、淡黄色固体として目的物 (39) (6.16 g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.78–1.85 (2H, m), 2.25 (2H, qd,  $J=7.2, 1.2$  Hz), 2.40 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.80 (3H, s), 6.03 (1H, dt,  $J=15.8, 7.2$  Hz), 6.35 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J=8.7$  Hz).

[0166] 実施例 40

(E)-7-(4-メトキシフェニル)-6-ヘプテン酸 (40) の合成

[0167] [化43]



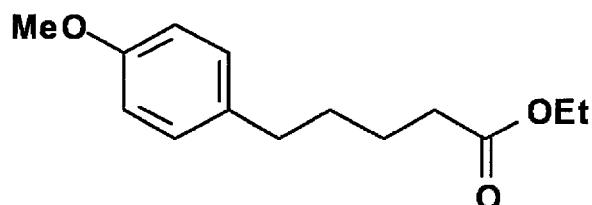
[0168] 実施例 39 と同様の方法で、(5-カルボキシペンチル)トリフェニルホスホニウムブロミド (22.9 g) から、目的物 (40) (7.40 g, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.49–1.56 (2H, m), 1.66–1.74 (2H, m), 2.19–2.24 (2H, m), 2.39 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.80 (3H, s), 6.05 (1H, dt,  $J=15.8, 7.0$  Hz), 6.33 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 6.83 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

[0169] 実施例 4 1

(Z)-5-(4-メトキシフェニル)-4-ペンテン酸エチル90 (41) の合成

[0170] [化44]



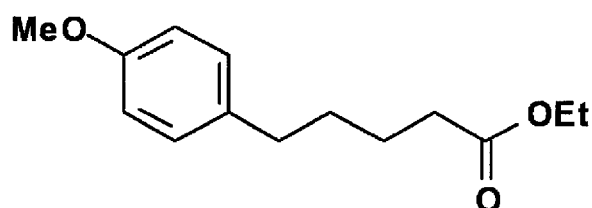
[0171] 3-(エトキシカルボニル)プロピルトリフェニルホスホニウムブロミド (25.0 g) の乾燥トルエン (250 mL) 懸濁液に、アルゴンガス雰囲気下、 $-23^{\circ}\text{C}$ 付近でカリウム *tert*-ブトキシド (6.13 g) を添加した後、同温度で2時間攪拌した。次いで *p*-アニスアルデヒド (5.73 g) の乾燥トルエン (10 mL) 溶液を添加して1時間攪拌した後、徐々に室温に戻しながら1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層はブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、次いで減圧下濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム (*n*-ヘキサン：酢酸エチル=98：2) にて精製、無色透明の液として目的物 (41) (7.72 g, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.24 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.43 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.65 (2H, qd,  $J=7.3, 1.8$ ), 3.81 (3H, s), 4.13 (2H, q,  $J=7.3$  Hz), 5.53 (1H, dt,  $J=11.5, 7.3$  Hz), 6.39 (1H, d,  $J=11.5$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

[0172] 実施例 4 2

5-(4-メトキシフェニル)吉草酸エチル (42) の合成

[0173] [化45]



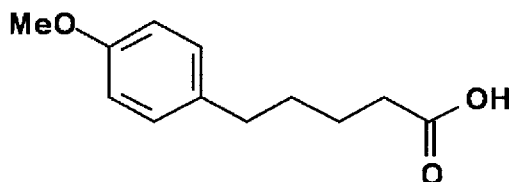
[0174] 実施例 4 4 と同様の方法にて、化合物 (4 1) (7. 6 1 g) から、無色澄明の液として目的物 (4 2) (7. 6 7 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 25 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1. 58–1. 70 (4H, m), 2. 31 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2. 57 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3. 78 (3H, s), 4. 12 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 6. 82 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7. 08 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

[0175] 実施例 4 3

5-(4-メトキシフェニル)吉草酸 (41) の合成

[0176] [化46]



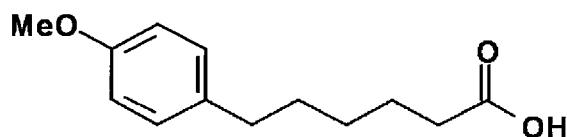
[0177] 化合物 (4 2) (7. 5 8 g) のエタノール (1 0 0 mL) 溶液に室温で 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1 9 mL) を添加した後、2 時間煮沸還流した。室温まで放冷した後、有機溶媒を減圧下除去した。残留液に 1 mol/L 塩酸を加え、pH を 2 ~ 3 に調整し、クロロホルム (× 2) にて抽出した。有機層は、無水硫酸ナトリウムによる乾燥、ろ過、減圧下濃縮乾固して、白色固体として目的物 (4 3) (6. 5 5 g, 9 8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1. 61–1. 71 (4H, m), 2. 37 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2. 58 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3. 79 (3H, s), 6. 82 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7. 09 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

[0178] 実施例 4 4

6-(4-メトキシフェニル)ヘキサン酸 (44) の合成

[0179] [化47]





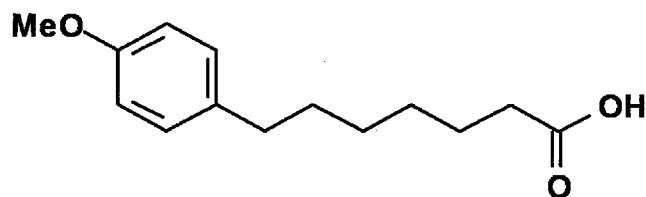
[0180] 化合物 (39) (6.06 g) の酢酸エチル (80 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、10%パラジウム炭素 (0.60 g) を添加した。反応混合物を室温、水素ガス雰囲気下で一晩攪拌した。不溶物をセライトパッドにより除去、酢酸エチルにて洗いこんだ後、ろ液と洗浄液は合わせて減圧下濃縮乾固した。白色固体として目的物 (44) (5.97 g, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34–1.41 (2H, m), 1.57–1.70 (4H, m), 2.35 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.55 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.79 (3H, s), 6.82 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

[0181] 実施例 45

7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸 (45) の合成

[0182] [化48]



[0183] 実施例 44 と同様の方法にて、化合物 (40) (7.29 g) から、乳白色固体として目的物 (45) (7.29 g, 99%) を得た。

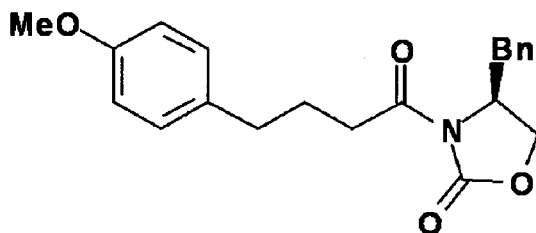
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.32–1.38 (4H, m), 1.55–1.67 (4H, m), 2.34 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.54 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.79 (3H, s), 6.82 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J=8.6$  Hz).

[0184] 実施例 46

(S)-4-ベンジル-3-[4-(4-メトキシフェニル)ブチリル]-2-オキサゾリジノン (46) の合成

[0185]

[化49]



[0186] 4-(4-メトキシフェニル)酪酸(5.46g)の乾燥ジクロロメタン(130mL)溶液に、室温、アルゴンガス雰囲気下、(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(4.74g)、トリエチルアミン(8.95mL)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.327g)を添加した。次いで氷冷し、2-クロロ-1-メチルメチルピリジニウムヨード(8.21g)を加えた後、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。不溶物をろ去、クロロホルムで洗いこんだ後、ろ液は洗浄液と合わせて、0.1mol/L塩酸、飽和重曹水、次いでブラインで洗浄した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、減圧下濃縮乾固した。残留物を $n$ -ヘキサン：酢酸エチル=1：1にて精製し、乳白色固体として目的物(46)(9.46g, 定量的)を得た。

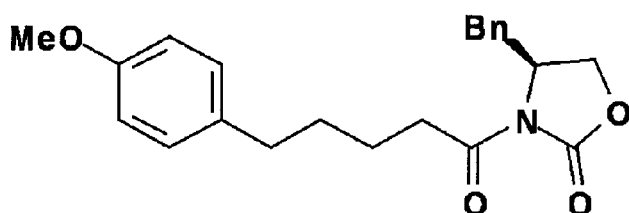
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.95-2.04 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.74 (1H, dd,  $J=13.4, 9.5$  Hz), 2.93, 2.99 (each 1H, each dt,  $J=17.5, 7.6$  Hz), 3.28 (1H, dd,  $J=13.4, 3.3$  Hz), 3.78 (3H, s), 4.13-4.20 (2H, m), 4.62-4.67 (1H, m), 6.84 (2H, d,  $J=6.7$  Hz), 7.13 (2H, d,  $J=6.7$  Hz), 7.19-7.35 (5H, m).

[0187] 実施例47

(S)-4-ベンジル-3-[5-(4-メトキシフェニル)ペンタノイル]-2-オキサゾリジノン(47)の合成

[0188]

[化50]



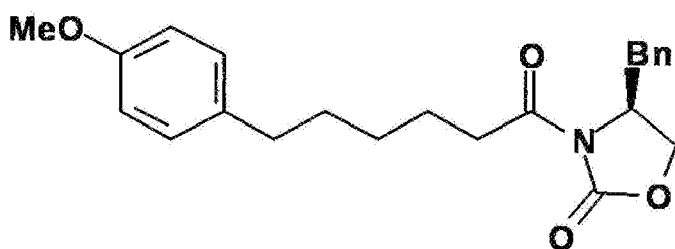
[0189] 実施例 46 と同様の方法にて、化合物 (43) (6.46 g) から、白色固体として目的物 (47) (10.7 g, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64–1.78 (4H, m), 2.61 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.75 (1H, dd,  $J=13.3, 9.6$  Hz), 2.88–3.03 (2H, m), 3.28 (1H, dd,  $J=13.3, 3.2$  Hz), 3.78 (3H, s), 4.14–4.21 (2H, m), 4.63–4.69 (1H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.18–7.21 (2H, m), 7.25–7.35 (3H, m).

[0190] 実施例 48

(S)-4-ベンジル-3-[6-(4-メトキシフェニル)ヘキサノイル]-2-オキサゾリジノン (48) の合成

[0191] [化51]



[0192] 実施例 46 と同様の方法にて、化合物 (44) (5.00 g) から、乳白色固体として目的物 (48) (8.17 g, 定量的) を得た。

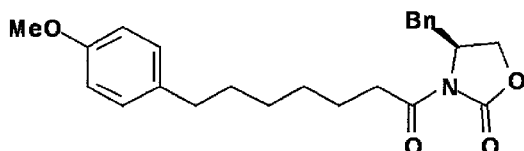
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28–1.36 (2H, m), 1.49–1.64 (4H, m), 2.51 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.70–2.88 (2H, m), 2.90 (1H, dd,  $J=13.5, 7.8$  Hz), 3.00 (1H, dd,  $J=13.5, 3.0$  Hz), 3.70 (3H, s), 4.16 (1H, dd,  $J=8.9, 3.0$  Hz), 4.28–4.32 (1H, m), 4.61–4.66 (1H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.09

(2H, d, J=8.6 Hz), 7.17-7.32 (5H, m).

[0193] 実施例 49

(S)-4-ベンジル-3-[7-(4-メトキシフェニル)ヘプタノイル]-2-オキサゾリジノン (49) の合成

[0194] [化52]



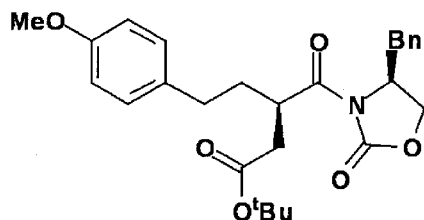
[0195] 実施例 46 と同様の方法にて、化合物 (45) (7.22 g) から、白色固体として目的物 (49) (11.0 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.35-1.45 (4H, m), 1.58-1.72 (4H, m), 2.55 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.76 (1H, dd, J=13.3, 9.6 Hz), 2.85-3.01 (2H, m), 3.29 (1H, dd, J=13.3, 3.3 Hz), 3.79 (3H, s), 4.14-4.22 (2H, m), 4.64-4.69 (1H, m), 6.82 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.19-7.35 (5H, m).

[0196] 実施例 50

(R)-3-[ (S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-カルボニル]-5-(4-メトキシフェニル) 吉草酸tert-ブチル (50) の合成

[0197] [化53]



[0198] 化合物 (46) (9.50 g) の乾燥 THF (90 mL) 溶液に、アルゴンガス雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  付近でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 mol/L in THF, 30 mL) を滴下した。同温度で 1 時間攪

拌した後、ブromo酢酸 *tert*-ブチル (13.1 g) を滴下して1時間、次いで徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加した後、有機溶媒を減圧下除去、残留液をクロロホルム (×2) で抽出した。有機層は合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、クロロホルムにて洗いこんだ後、ろ液と洗浄液は合わせて濃縮乾固した。残留物を 中圧シリカゲルカラム (n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1) にて精製、オレンジ澄明タールとして目的物 (50) (9.43 g, 収率75%, 純度94.8%, 目的物:最大不純物=97.9:2.1, 目的物の保持時間11.9分) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.43 (9H, s), 1.72-1.81 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 2.52 (1H, dd, J=16.7, 4.5 Hz), 2.58-2.67 (2H, m), 2.72 (1H, dd, J=13.5, 10.0 Hz), 2.86 (1H, dd, J=16.7, 10.0 Hz), 3.32 (1H, dd, J=13.5, 3.3 Hz), 3.76 (3H, s), 4.06-4.15 (2H, m), 4.21-4.28 (1H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 6.81 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.24-7.35 (5H, m).

純度測定条件 (HPLC)

カラム: Inertsil ODS-3 (5 μm, 4.6 × 250mm)

移動相: アセトニトリル/0.1vol%リン酸混液 (3/1)

流量: 約1mL/分

カラム温度: 40°C付近の一定温度

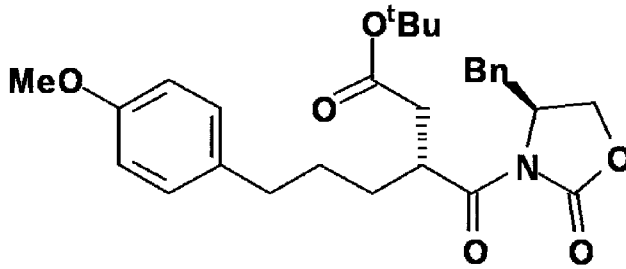
検出器: 紫外吸光光度計 (220nm)

[0199] 実施例 5 1

(R) -3-[ (S) -4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-カルボニル]-6- (4-メトキシフェニル) ヘキサン酸tert-ブチル (51) の合成

[0200]

[化54]



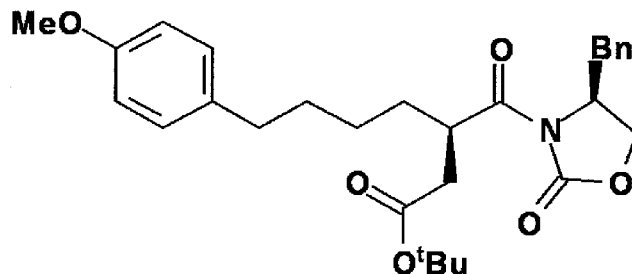
[0201] 実施例 50 と同様の方法にて、化合物 (47) (10.6 g) から淡黄色澄明のタール状液として目的物 (51) (12.5 g, 収率 90%, 純度 97.5%, 目的物 : 最大不純物 = 98.8 : 1.2, 目的物の保持時間 14.0 分) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (9H, s), 1.45–1.73 (6H, m), 1.41 (9H, s), 1.45–1.73 (6H, m), 2.46 (1H, dd,  $J=16.8, 4.4$  Hz), 2.50–2.62 (2H, m), 2.73 (1H, dd,  $J=13.4, 10.3$  Hz), 2.79 (1H, dd,  $J=16.8, 10.3$  Hz), 3.34 (1H, dd,  $J=13.4, 3.2$  Hz), 3.78 (3H, s), 4.11–4.23 (3H, m), 4.60–4.66 (1H, m), 6.81 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.07 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.25–7.36 (5H, m).

[0202] 実施例 52

(R) -3-[ (S) -4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-カルボニル]-7-(4-メトキシフェニル) ヘプタン酸tert-ブチル (52) の合成

[0203] [化55]



[0204] 実施例 50 と同様の方法にて、化合物 (48) (7.10 g) から白色固体として目的物 (52) (7.20 g, 収率 78%, 純度 99.6%, 目的

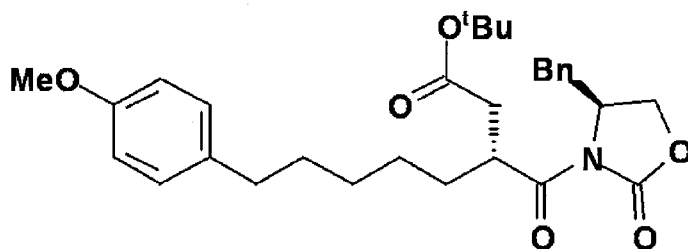
物：最大不純物＝99.9：0.1，目的物の保持時間17.5分）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.42 (9H, s), 1.34–1.73 (6H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=16.8, 4.3\text{Hz}$ ), 2.53 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.73 (2H, dd,  $J=13.5, 10.3\text{Hz}$ ), 2.79 (2H, dd,  $J=16.8\text{Hz}, 10.3\text{Hz}$ ), 3.34 (1H, dd,  $J=13.5, 3.2\text{Hz}$ ), 3.77 (3H, s), 4.11–4.20 (3H, m), 4.60–4.66 (1H, m), 6.81 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.07 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.25–7.36 (5H, m).

[0205] 実施例 53

(R)-3-[ (S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-カルボニル]-8-(4-メトキシフェニル) オクタン酸tert-ブチル (53) の合成

[0206] [化56]



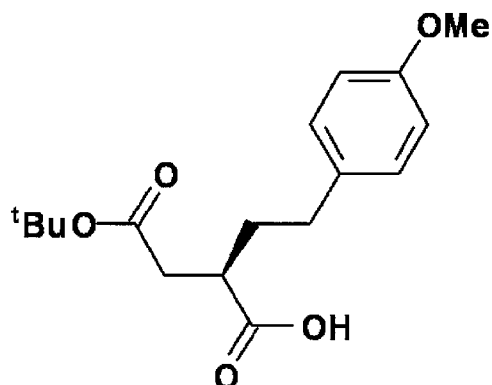
[0207] 実施例 50と同様の方法にて、化合物(49) (11.0g) から微黄色澄明のタール状液として目的物(53) (11.38g, 収率80%, 純度99.1%, 目的物：最大不純物＝99.7：0.3, 目的物の保持時間22.1分)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.24–1.68 (8H, m), 1.42 (9H, s), 2.46 (1H, dd,  $J=16.6, 4.3\text{Hz}$ ), 2.52 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.73 (1H, dd,  $J=13.3, 9.9\text{Hz}$ ), 2.80 (1H, dd,  $J=16.6, 10.5\text{Hz}$ ), 3.34 (1H, dd,  $J=13.3, 3.2\text{Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 4.11–4.19 (3H, m), 4.61–4.67 (1H, m), 6.81 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.07 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.26–7.36 (5H, m).

[0208] 実施例 54

2 (R)-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]コハク酸4-tert-ブチル (54) の合成

[0209] [化57]



[0210] 化合物(50) (9.36g)をTHF-水混液(4:1, 95mL)に溶かした後、氷冷下、30%過酸化水素水(12.4mL)と水酸化リチウム(LiOH·H<sub>2</sub>O, 1.13g)水溶液(20mL)を加えた。氷冷下、2時間攪拌した後、2mol/L亜硫酸ナトリウム水溶液(27mL)を滴下した。有機溶媒を減圧下除去した後、残留液に0.1mol/L水酸化ナトリウム(50mL)を添加した。本溶液をトルエン-酢酸エチル混液(3:1, 65mL×3)で洗浄した後、1mol/L塩酸でpHを2~3付近に調整した。次いでクロロホルム(×2)で抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、クロロホルムで洗いこんだ。ろ液と洗浄液は合わせて減圧下濃縮乾固した。無色透明の液として目的物(54) (6.17g, 定量的)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.43 (9H, s), 1.75-1.84 (1H, m), 1.94-2.05 (1H, m), 2.43 (1H, dd, J=16.5, 5.2 Hz), 2.56-2.69 (3H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.78 (3H, s), 6.83 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz).

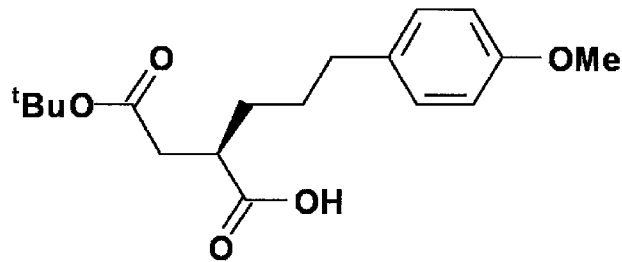
[0211] 実施例55

2-(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]コハク酸4-tert-ブチル(55)の合成

[0212]



[化58]



[0213] 化合物(51) (12.4 g) を THF-水混液 (4 : 1, 120 mL) に溶かした後、氷冷下、30%過酸化水素水 (16.0 mL) と水酸化リチウム (LiOH·H<sub>2</sub>O, 1.45 g) 水溶液 (30 mL) を加えた。反応液を氷冷下、2時間攪拌した後、2 mol/L 亜硫酸ナトリウム水溶液 (35 mL) を滴下した。有機溶媒を除去した後、残留液に 1 mol/L 塩酸を添加して pH を 2~3 に調整した。次いでクロロホルム (×2) で抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、減圧下濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、無色透明の液として目的物(55) (8.30 g, 定量的) を得た。

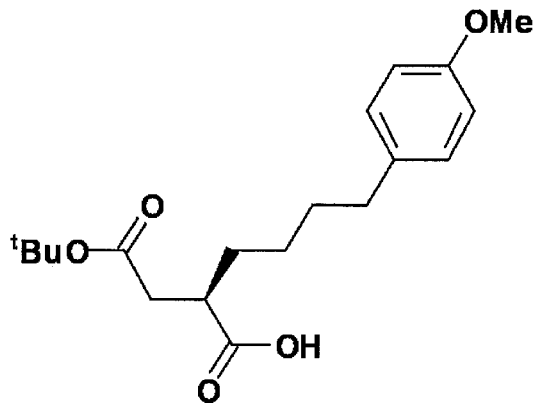
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.41 (9H, s), 1.52-1.72 (4H, m), 2.37 (1H, dd, J = 16.6, 5.1 Hz), 2.56 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.61 (1H, dd, J = 16.6, 9.1 Hz), 2.78-2.85 (1H, m), 3.78 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[0214] 実施例 56

2 (R) -[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]コハク酸4-tert-ブチル (56) の合成

[0215]

[化59]



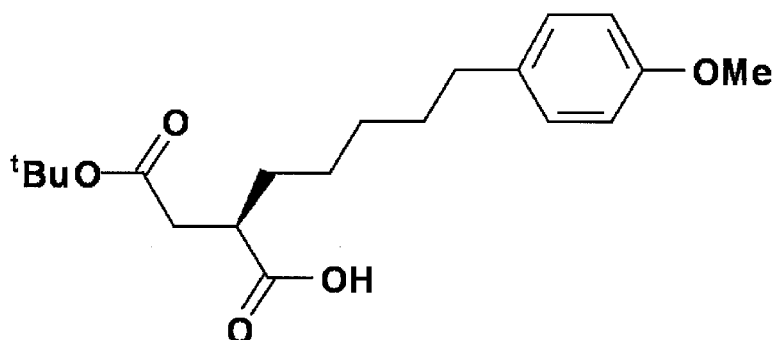
[0216] 実施例 55 と同様の方法にて、化合物 (52) (7.09 g) から無色透明の液として目的物 (56) (4.81 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.35–1.75 (6H, m), 1.43 (9H, s), 2.37 (1H, dd,  $J=16.6, 5.1$  Hz), 2.54 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.61 (1H, dd,  $J=16.6, 9.3$  Hz), 2.76–2.83 (1H, m), 3.78 (3H, s), 6.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.07 (2H, d,  $J=8.8$  Hz).

[0217] 実施例 57

2 (R) -[5- (4-メトキシフェニル) ペンチル]コハク酸4-tert-ブチル (57)  
の合成

[0218] [化60]



[0219] 実施例 55 と同様の方法にて、化合物 (53) (11.3 g) から無色透明の液として目的物 (57) (7.30 g, 94%) を得た。

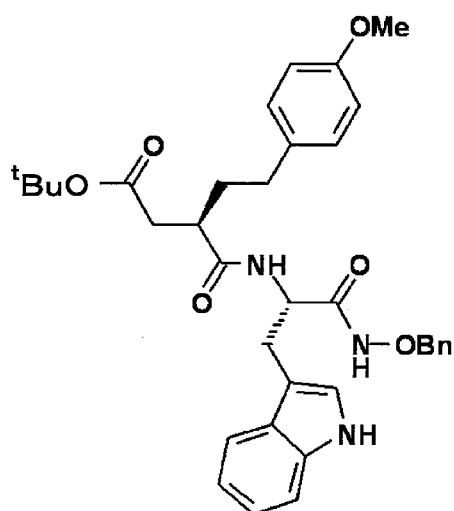
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.26–1.69 (8H, m), 1.43 (9H, s), 2.37 (1H, dd,  $J$

=16.6, 5.1 Hz), 2.53 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.61 (1H, dd, J=16.6, 9.3 Hz), 2.76–2.83 (1H, m), 3.78 (3H, s), 6.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.8 Hz).

[0220] 実施例 58

[4-tert-ブチル-2 (R) -[2- (4-メトキシフェニル) エチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (58) の合成

[0221] [化61]



[0222] 実施例 25 と同様の方法にて、化合物 (54) (0.540 g) と化合物 (100) (0.650 g) から白色固体として目的物 (58) (0.874 g, 83%) を得た。

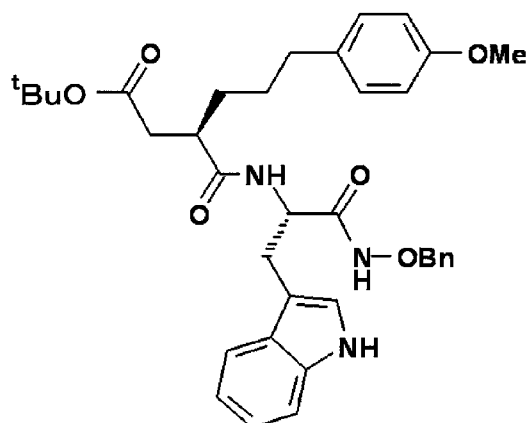
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.32 (9H, s), 1.53–1.72 (2H, m), 2.22 (1H, dd, J=15.6, 6.3 Hz), 2.36–2.44 (3H, m), 2.66–2.73 (1H, m), 2.95, 3.07 (each 1H, each dd, J=14.4, 7.3 Hz), 3.69 (3H, s), 4.38–4.44 (1H, m), 4.57, 4.64 (each 1H, each d, J=11.0 Hz), 6.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.96 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.02–7.06 (3H, m), 7.12 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.23–7.32 (6H, m), 7.57 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.13 (1H, d, J=7.8 Hz), 10.75 (1H, s), 11.14 (1H, s).

[0223] 実施例 59

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-

トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (59) の合成

[0224] [化62]



[0225] 実施例 25 と同様の方法にて、化合物 (55) (0.564 g) と化合物 (100) (0.650 g) から白色固体として目的物 (59) (0.849 g, 79%) を得た。

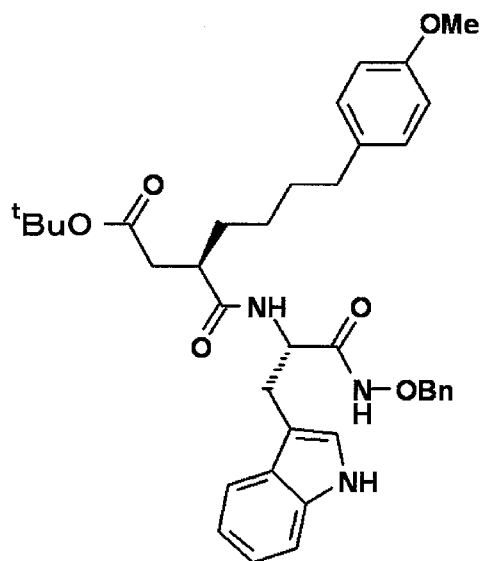
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.32 (9H, s), 1.34–1.50 (4H, m), 2.14 (1H, dd,  $J=15.7, 6.5$  Hz), 2.31 (1H, dd,  $J=15.7, 8.0$  Hz), 2.38–2.46 (2H, m), 2.64–2.71 (1H, m), 2.92, 3.06 (each 1H, each dd,  $J=14.4, 7.1$  Hz), 3.65 (3H, s), 4.36–4.42 (1H, m), 4.54, 4.59 (each 1H, each d,  $J=11.0$  Hz), 6.75 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.02–7.06 (3H, m), 7.10 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.23–7.32 (6H, m), 7.56 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 10.74 (1H, s), 11.11 (1H, s).

[0226] 実施例 60

[4-tert-ブチル-2(R)-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (60) の合成

[0227]

[化63]



[0228] 実施例 25 と同様の方法にて、化合物 (56) (0.550 g) と化合物 (100) (0.603 g) から黄色固体として目的物 (60) (0.879 g, 86%) を得た。

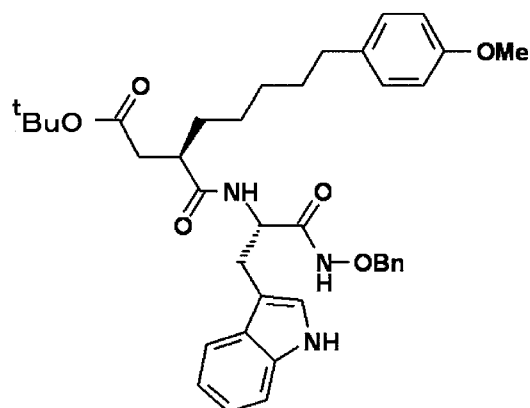
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.17–1.52 (6H, m), 1.33 (9H, s), 2.14 (1H, dd,  $J=15.6, 6.3$  Hz), 2.32 (1H, dd,  $J=15.6, 8.1$  Hz), 2.43 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.60–2.67 (1H, m), 2.92 (1H, dd,  $J=14.4, 7.1$  Hz), 3.05 (1H, dd,  $J=14.4, 7.1$  Hz), 3.68 (3H, s), 4.36–4.41 (1H, m), 4.56, 4.63 (each 1H, each d,  $J=10.8$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.02–7.06 (3H, m), 7.10 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.24–7.32 (6H, m), 7.56 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 10.74 (1H, s), 11.09 (1H, s)

[0229] 実施例 61

[4-tert-ブチル-2 (R) -[5-(4-メトキシフェニル)ペンチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (61) の合成

[0230]

[化64]



[0231] 実施例 25 と同様の方法にて、化合物 (57) (0.613 g) と化合物 (100) (0.650 g) から乳白色固体として目的物 (61) (1.03 g, 91%) を得た。

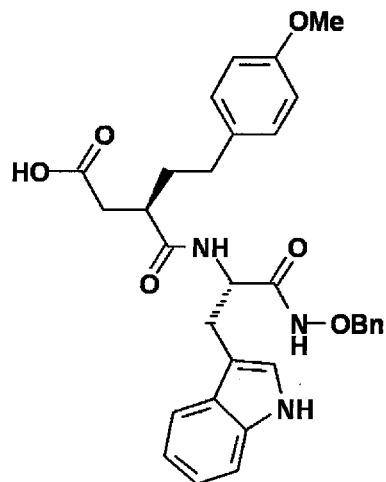
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18–1.48 (8H, m), 1.33 (9H, s), 2.15 (1H, dd,  $J=15.7, 6.5$  Hz), 2.32 (1H, dd,  $J=15.7, 8.6$  Hz), 2.45 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.60–2.67 (1H, m), 2.92, 3.05 (each 1H, each dd,  $J=14.4, 7.3$  Hz), 3.69 (3H, s), 4.36–4.41 (1H, m), 4.56, 4.62 (each 1H, each d,  $J=10.8$  Hz), 6.77 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.02–7.06 (3H, m), 7.10 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.22–7.32 (6H, m), 7.56 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.10 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 10.74 (1H, s), 11.09 (1H, s).

[0232] 実施例 62

[2 (R) -[2- (4-メトキシフェニル) エチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (62) の合成

[0233]

[化65]



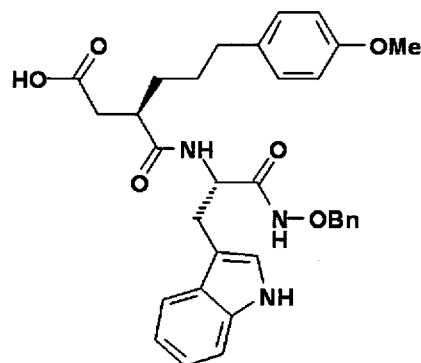
[0234] 実施例 28 と同様の方法にて、化合物 (58) (0.832 g) から淡褐色固体として目的物 (62) (0.718 g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.56–1.72 (2H, m), 2.25 (1H, dd,  $J=16.2, 6.2$  Hz), 2.41–2.47 (3H, m), 2.69–2.76 (1H, m), 2.95, 3.07 (each 1H, each dd,  $J=14.4, 7.3$  Hz), 3.69 (3H, s), 4.39–4.44 (1H, m), 4.56, 4.63 (each 1H, each d,  $J=11.1$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.97 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.02–7.06 (3H, m), 7.12 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.22–7.33 (6H, m), 7.57 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 10.74 (1H, s), 11.11 (1H, s).

[0235] 実施例 63

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (63) の合成

[0236] [化66]



[0237] 実施例 28 と同様の方法にて、化合物 (59) (0.785 g) から淡褐色固体として目的物 (63) (0.638 g, 89%) を得た。

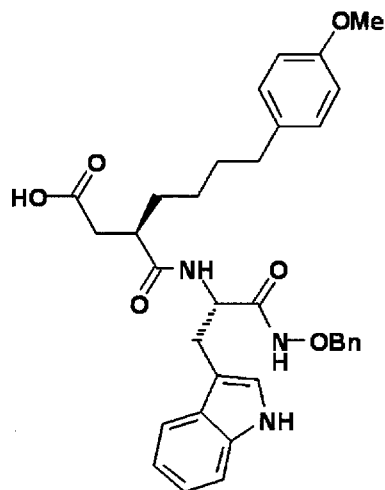
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.34–1.49 (4H, m), 2.17 (1H, dd,  $J=16.1, 6.6$  Hz), 2.37 (1H, dd,  $J=16.1, 7.8$  Hz), 2.41–2.46 (2H, m), 2.67–2.74 (1H, m), 2.92, 3.06 (each 1H, each dd,  $J=14.6, 7.1$  Hz), 3.65 (3H, s), 4.36–4.42 (1H, m), 4.53, 4.58 (each 1H, each d,  $J=10.7$  Hz), 6.75 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.02–7.06 (3H, m), 7.10 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.22–7.32 (6H, m), 7.56 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 10.73 (1H, s), 11.08 (1H, s).

FAB-MS ( $m/z$ ): 558  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0238] 実施例 64

[2 (R) -[4- (4-メトキシフェニル) ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (64) の合成

[0239] [化67]



[0240] 実施例 28 と同様の方法にて、化合物 (60) (0.835 g) から淡褐色固体として目的物 (64) (0.732 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.19–1.52 (6H, m), 2.17 (1H, dd,  $J=16.1, 6.6$  Hz), 2.37 (1H, dd,  $J=16.1, 7.8$  Hz), 2.43 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.62–2.69 (1H, m), 2.92, 3.05 (each 1H, each dd,  $J=14.4, 7.1$  Hz), 3.68 (3H, s),



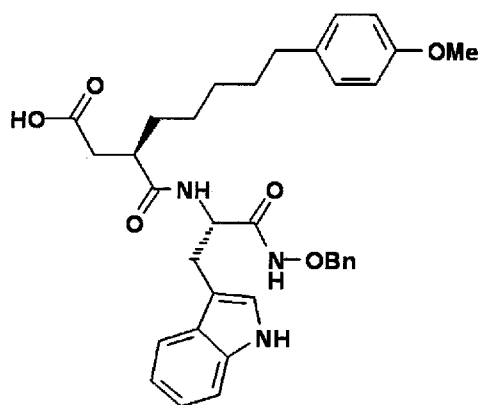
4.36–4.41 (1H, m), 4.55, 4.62 (each 1H, each d,  $J=11.1$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.02–7.06 (3H, m), 7.10 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.24–7.32 (6H, m), 8.10 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 10.73 (1H, s), 11.07 (1H, s).

FAB-MS ( $m/z$ ): 572  $[M+H]^+$ .

[0241] 実施例 6 5

[2 (R) -[5- (4-メトキシフェニル) ペンチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (65) の合成

[0242] [化68]



[0243] 実施例 2 8 と同様の方法にて、化合物 (6 1) (0.982 g) から淡褐色固体として目的物 (6 5) (0.885 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.20–1.48 (8H, m), 2.18 (1H, dd,  $J=16.1, 6.3$  Hz), 2.37 (1H, dd,  $J=16.1, 7.8$  Hz), 2.45 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.61–2.68 (1H, m), 2.92, 3.05 (each 1H, each dd,  $J=14.1, 7.6$  Hz), 3.68 (3H, s), 4.36–4.41 (1H, m), 4.55, 4.61 (each 1H, each d,  $J=10.7$  Hz), 6.77 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.02–7.06 (3H, m), 7.10 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.22–7.32 (6H, m), 7.56 (1H, dd,  $J=8.1$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 10.73 (1H, s), 11.07 (1H, s).

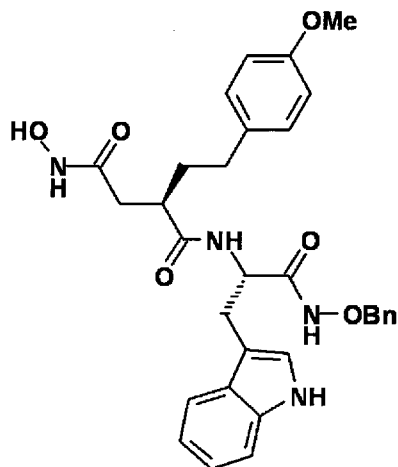
FAB-MS ( $m/z$ ): 586  $[M+H]^+$ .

[0244] 実施例 6 6

[4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) -[2- (4-メトキシフェニル) エチル]サク

シニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (66) の合成

[0245] [化69]



[0246] 化合物 (62) (0.650 g) の乾燥 THF (12 mL) 溶液にアルゴンガス雰囲気下、 $-10^{\circ}\text{C}$  付近で N-メチルモルホリン (185  $\mu\text{L}$ ) 及びクロロギ酸イソブチル (187  $\mu\text{L}$ ) を添加した。同温度で 30 分間攪拌した後、O-(トリメチルシリル) ヒドロキシルアミン (200  $\mu\text{L}$ ) を添加した。本混合物を徐々に室温に戻しながら、一晩攪拌した後、減圧下濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 97 : 3) にて精製、目的物分画を合わせて濃縮乾固した。残留物にメタノール (5 mL) を加えて再結晶した。析出物をろ取、冷メタノールで洗浄後、減圧乾燥し、白色固体として目的物 (66) (0.416 g, 62%) を得た。

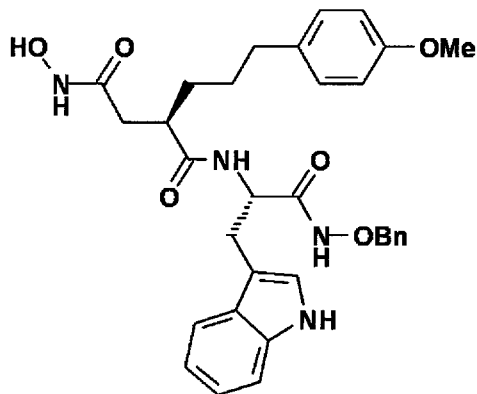
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.52–1.68 (2H, m), 2.02 (1H, dd,  $J=14.1, 7.8$  Hz), 2.14 (1H, dd,  $J=14.1, 6.8$  Hz), 2.32–2.42 (2H, m), 2.67–2.73 (1H, m), 2.96 (1H, dd,  $J=14.4, 7.6$  Hz), 3.08 (1H, dd,  $J=14.4, 6.8$  Hz), 3.69 (3H, s), 4.37–4.43 (1H, m), 4.59 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 4.65 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.95–7.06 (4H, m), 7.13 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.25–7.32 (6H, m), 7.58 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 8.64 (1H, s), 10.33 (1H, s), 10.74 (1H, s), 11.16 (1H, s).

FAB-MS( $m/z$ ) : 559  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0247] 実施例 6 7

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (67) の合成

[0248] [化70]



[0249] 実施例 6 6 と同様の方法にて、化合物 (6 3) (0. 6 0 0 g) から白色固体として目的物 (6 7) (0. 3 9 9 g, 6 5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.30–1.45 (4H, m), 1.96 (1H, dd,  $J=14.2, 7.8$  Hz), 2.10 (1H, dd,  $J=14.2, 6.6$  Hz), 2.35–2.46 (2H, m), 2.65–2.71 (1H, m), 2.94, 3.06 (each 1H, each dd,  $J=14.4, 7.3$  Hz), 3.65 (3H, s), 4.34–4.40 (1H, m), 4.56, 4.60 (each 1H, each d,  $J=10.7$  Hz), 6.74 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.02–7.06 (3H, m), 7.11 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.24–7.32 (6H, m), 7.56 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.63 (1H, s), 10.31 (1H, s), 10.74 (1H, s), 11.12 (1H, s).

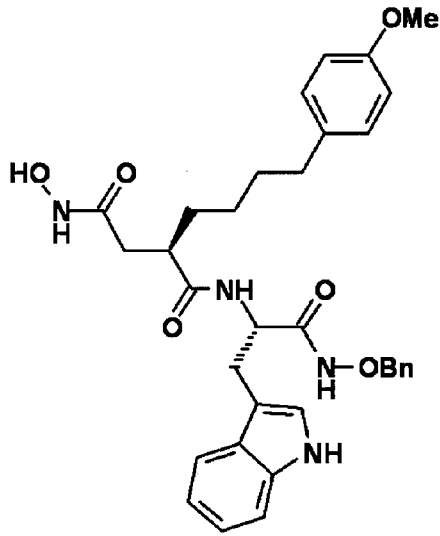
FAB-MS( $m/z$ ): 573  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0250] 実施例 6 8

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (68) の合成

[0251]

[化71]



[0252] 実施例66と同様の方法にて、化合物(64)(0.700g)から白色固体として化合物(68)(0.428g, 60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.13–1.20 (2H, m), 1.26–1.50 (4H, m), 1.96 (1H, dd,  $J=14.4, 7.6$  Hz), 2.10 (1H, dd,  $J=14.4, 6.8$  Hz), 2.41 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.60–2.67 (1H, m), 2.94 (1H, dd,  $J=14.4, 7.6$  Hz), 3.06 (1H, dd,  $J=14.4, 6.8$  Hz), 3.68 (3H, s), 4.34–4.40 (1H, m), 4.58, 4.64 (each 1H, each d,  $J=10.7$  Hz), 6.78 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.02–7.06 (3H, m), 7.11 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.26–7.32 (6H, m), 7.56 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.63 (1H, s), 10.30 (1H, s), 10.74 (1H, s), 11.12 (1H, s).

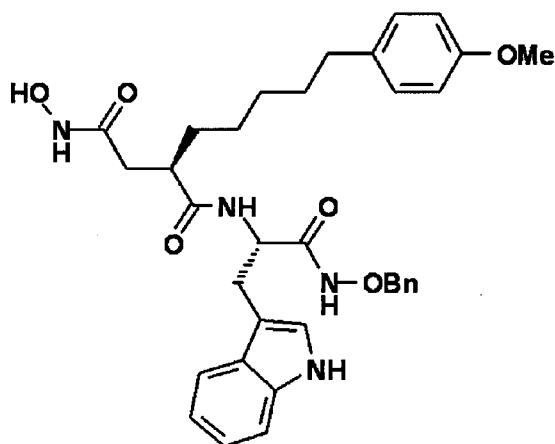
FAB-MS( $m/z$ ): 587  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0253] 実施例69

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[5-(4-メトキシフェニル)ペンチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド(69)の合成

[0254]

[化72]



[0255] 実施例66と同様の方法にて、化合物(65)(0.800g)から白色固体として目的物(69)(0.517g, 59%)を得た。

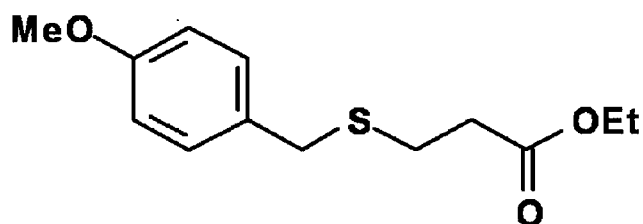
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.15–1.46 (8H, m), 1.96 (1H, dd,  $J=14.3, 7.9$  Hz), 2.09 (1H, dd,  $J=14.3, 6.6$  Hz), 2.44 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.60–2.66 (1H, m), 2.94, 3.06 (each 1H, each dd,  $J=14.3, 7.3$  Hz), 3.69 (3H, s), 4.34–4.40 (1H, m), 4.58, 4.63 (each 1H, each d,  $J=10.7$  Hz), 6.77 (2H, d,  $J=8.2$  Hz), 6.96 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.02–7.05 (3H, m), 7.11 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.24–7.31 (6H, m), 7.56 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.62 (1H, s), 10.30 (1H, s), 10.73 (1H, s), 11.12 (1H, s)

FAB-MS( $m/z$ ): 601  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0256] 実施例70

3-(4-メトキシベンジルスルファニル)プロピオン酸エチル(70)の合成

[0257] [化73]

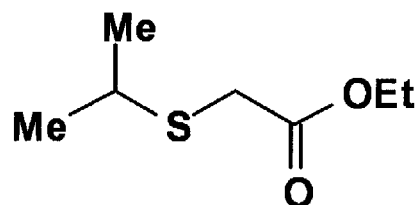


[0258] 4-メトキシ- $\alpha$ -トルエンチオール (10.0 g) の乾燥DMF (130 mL) 溶液にアルゴンガス雰囲気下、室温にて炭酸セシウム (21.1 g) 及びヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (15.8 g) を添加して、1時間攪拌した。次いで、氷冷下、3-ブロモプロピオン酸エチル (12.9 g) を加え、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層は水次いでブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過後、濃縮乾固した。残留物を中間シリカゲルカラム (*n*-ヘキサン:酢酸エチル=95:5) にて精製し、無色透明の液として目的物 (70) (11.8 g, 71%) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.23 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.14 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.80 (3H, s), 3.69 (2H, s), 2.70–2.66 (2H, m), 2.56–2.52 (2H, m), 1.26 (3H, t,  $J=7.2$  Hz).

[0259] 実施例 7 1

イソプロピルスルファニル酢酸エチル(71)の合成

[0260] [化74]



[0261] 実施例 7 0 と同様の方法にて、2-プロパンチオール (10.0 g) とブ  
ロモ酢酸エチル (24.1 g) から淡黄色澄明の液として目的物 (71) (  
17.3 g, 81%) を得た。

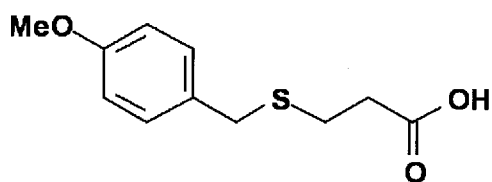
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.19 (2H, quar.,  $J=7.2$  Hz), 3.25 (2H, s), 3.08 (  
1H, sept.,  $J=6.6$  Hz), 1.29 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.29 (3H, t,  $J=7.2$  Hz).

[0262] 実施例 7 2

3-(4-メトキシベンジルスルファニル)プロピオン酸(72)の合成

[0263]

[化75]



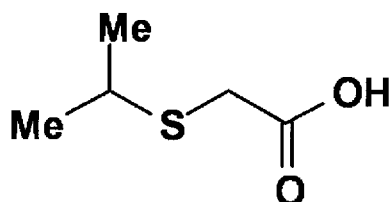
[0264] 化合物(70) (11.7 g)のエタノール(140 mL)溶液に室温で5 mol/L水酸化ナトリウム(28 mL)を加えた後、一晩煮沸還流した。室温まで放冷し、減圧下濃縮乾固した後、残留物を1 mol/L塩酸で酸性にし、クロロホルム(×2)で抽出した。有機層は合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、濃縮乾固し、褐色固体として目的物(72) (10.4 g, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.23 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 3.80 (3H, s), 3.70 (2H, s), 2.69–2.65 (2H, m), 2.61–2.57 (2H, m).

[0265] 実施例73

イソプロピルスルファニル酢酸(73)の合成

[0266] [化76]



[0267] 実施例72と同様の方法にて、化合物(71) (17.2 g)から赤褐色澄明の液として目的物(73) (12.5 g, 88%)を得た。

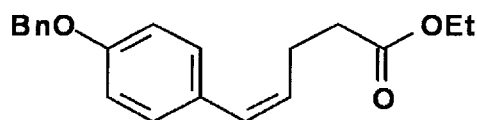
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.30 (2H, s), 3.11 (1H, sept.,  $J=6.8$  Hz), 1.30 (6H, d,  $J=6.8$  Hz).

[0268] 実施例74

(Z)-5-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-ペンテン酸エチル(74)の合成

[0269]

[化77]

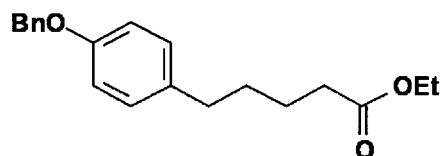


- [0270] 3-(エトキシカルボニル)プロピルトリフェニルホスホニウムブロミド (25.2 g) の乾燥トルエン (250 mL) 懸濁液に、アルゴンガス雰囲気下、 $-23^{\circ}\text{C}$ 付近でカリウム *tert*-ブトキシド (6.19 g) を添加した後、同温度で2時間攪拌した。次いで4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (9.00 g) の乾燥トルエン (40 mL) 溶液を添加して1時間攪拌した後、徐々に室温に戻しながらさらに1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層はブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、減圧下濃縮乾固した。残留物を 中圧シリカゲルカラム (*n*-ヘキサン：酢酸エチル=9：1) にて精製、無色透明の液として目的物 (74) (8.46 g, 64%) を得た。
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.45–7.30 (5H, m), 7.22 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.39 (1H, d,  $J=11.7$  Hz), 5.53 (1H, dt,  $J=11.7, 7.1$  Hz), 5.07 (2H, s), 4.13 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 2.65 (2H, qd,  $J=7.1, 1.7$  Hz), 2.43 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.24 (3H, t,  $J=7.1$  Hz).

[0271] 実施例 7 5

5-(4-ベンジルオキシフェニル) 吉草酸エチル(75)の合成

[0272] [化78]



- [0273] 実施例 7 8 の接触還元工程と同様の方法にて、化合物 (74) (8.43 g) から、無色透明の液として目的物 (75) (8.34 g, 98%) を得た。

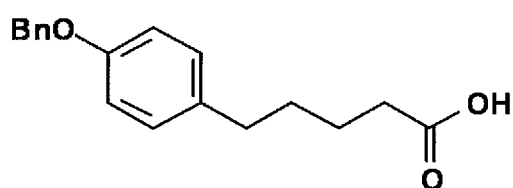


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44–7.30 (5H, m), 7.08 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.04 (2H, s), 4.12 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 2.57 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.31 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.68–1.59 (4H, m), 1.25 (3H, t,  $J=7.2$  Hz).

[0274] 実施例 7 6

5-(4-ベンジルオキシフェニル) 吉草酸(76)の合成

[0275] [化79]



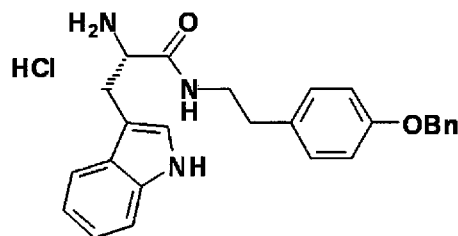
[0276] 実施例 7 2と同様にして、化合物(75) (8.28 g) から、淡黄色の固体として目的物(76) (7.47 g, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44–7.29 (5H, m), 7.09 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 5.04 (2H, s), 2.58 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.37 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.71–1.61 (4H, m).

[0277] 実施例 7 7

L-トリプトファン-N-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド塩酸塩(77)の合成

[0278] [化80]



[0279] 化合物(202) (4.78 g) を乾燥ジクロロメタン(37 mL)に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸(15 mL)を添加した。本溶液を氷冷下で5分間攪拌、次いで室温で1時間攪拌した後、有機溶媒を減圧下除去した

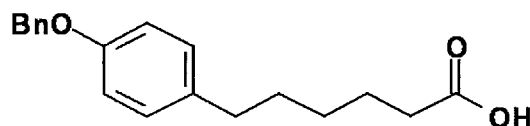
。残留物をクロロホルムに溶解して、飽和重曹水、次いでブラインで洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、及び濃縮乾固した。得られた残留物を少量のテトラヒドロフランに溶解し、4 mol/L塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(9.31×1.2 mmol)を添加して、再び濃縮乾固した。本乾固物をエーテルとn-ヘキサンで粉末化、ろ取、n-ヘキサンで洗浄、減圧乾燥して、乳白色固体として目的物(77)(4.09 g, 98%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 11.04 (1H, s), 8.59 (1H, t, J=5.5 Hz), 8.18 (3H, br-s), 7.63 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.42-7.28 (6H, m), 7.19 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.10-6.98 (4H, m), 6.88 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.04 (2H, s), 3.92-3.87 (1H, m), 3.36-3.28 (1H, m), 3.19-3.13 (2H, m), 3.07 (1H, dd, J=14.6, 7.6 Hz), 2.53 (2H, t, J=7.3 Hz).

[0280] 実施例 78

6-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘキサン酸(78)の合成

[0281] [化81]



[0282] (4-カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(22.2 g)の乾燥THF(115 mL)懸濁液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0 mol/L in THF, 100 mL)を滴下した後、室温で30分間攪拌した。本懸濁液を再び氷冷とした後、4-ベンジルオキシベンズアルデヒド(8.16 g)の乾燥THF(20 mL)溶液を滴下して、室温で一晩攪拌した。反応液に2 mol/L硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルム(×2)で抽出した。有機層は合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧下濃縮乾固した。残留物を中間シリカゲルカラム(クロロホルム:酢酸エチル=9:1)で精製、乳白色固体として(E)-6-(4-ベンジルオキシフェニル)-5-

ーヘキセン酸（13.9 g, トリフェニルホスフィン由来の不純物を含有）を得た。

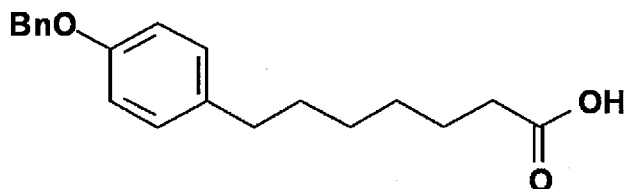
(E) - 6 - (4 - ベンジルオキシフェニル) - 5 - ヘキセン酸 (13.3 g) の乾燥 THF (130 mL) に氷冷、アルゴンガス雰囲気下、パラジウム - 活性炭素エチレンジアミン複合体 (和光純薬工業製, 1.3 g) を添加した。反応混合物を水素ガス雰囲気下、室温で 17 時間激しく攪拌した。不溶物をセライトパッドにより除去、THF で洗いこんだ後、ろ液と洗浄液は合わせて濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラムで精製、白色固体として目的物 (78) (6.62 g, 2 工程で 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44-7.31 (5H, m), 7.08 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.04 (2H, s), 2.55 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.35 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.70-1.57 (4H, m), 1.43-1.34 (2H, m).

[0283] 実施例 79

7 - (4 - ベンジルオキシフェニル) ヘプタン酸 (79) の合成

[0284] [化82]



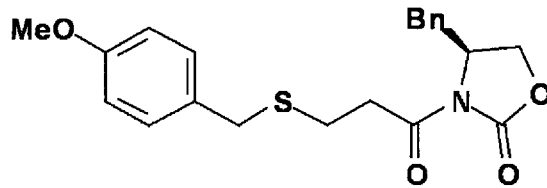
[0285] 実施例 78 と同様の方法にて、(5 - カルボキシペンチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (22.9 g) から 2 工程で、乳白色固体として目的物 (79) (8.50 g, 2 工程で 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44-7.31 (5H, m), 7.08 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.04 (2H, s), 2.54 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.34 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.67-1.55 (4H, m), 1.37-1.33 (4H, m).

[0286] 実施例 80

(S) - 4 - ベンジル - 3 - [3 - (4 - メトキシベンジルスルファニル) プロピオニル] - 2 - オキサゾリジノン (80) の合成

[0287] [化83]



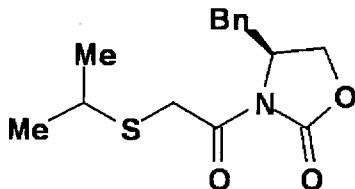
[0288] 化合物(72) (10.3 g)、(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン(7.71 g)、トリエチルアミン(14.6 mL)、4-ジメチルアミノピリジン(0.532 g)の乾燥ジクロロメタン(220 mL)溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード(13.3 g)を加え、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液を0.1 mol/L塩酸、飽和重曹水、次いでブラインで洗浄した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、減圧下濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム(n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1→7：3)にて精製、橙色固体として目的物(80) (14.5 g, 87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.35–7.20 (7H, m), 6.85 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.70–4.65 (1H, m), 4.23–4.16 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.31–3.15 (3H, m), 2.80–2.75 (3H, m).

[0289] 実施例 8 1

(S)-4-ベンジル-3-イソプロピルスルファニルアセチル-2-オキサゾリジノン(81)の合成

[0290] [化84]



[0291] 実施例 80と同様の方法にて、化合物(73) (12.4 g)から赤褐色澄明の液として目的物(81) (12.3 g, 48%)を得た。

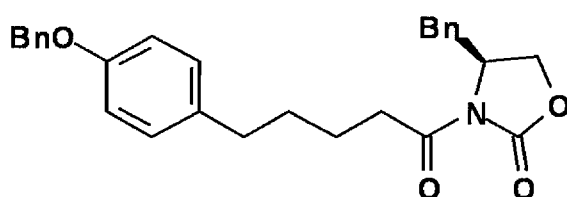
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.36–7.23 (5H, m), 4.72–4.66 (1H, m), 4.26–4.17

(2H, m), 3.95, 3.88 (total 2H, each d, each  $J=14.5$  Hz), 3.32 (1H, dd,  $J=13.4, 3.4$  Hz), 3.09 (1H, sept,  $J=6.7$  Hz), 2.79 (1H, dd,  $J=13.4, 9.5$  Hz), 1.32 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.31 (3H, d,  $J=6.8$  Hz).

[0292] 実施例 8 2

(S)-4-ベンジル-3-[5-(4-ベンジルオキシフェニル)ペンタノイル]-2-オキサゾリジノン (82) の合成

[0293] [化85]



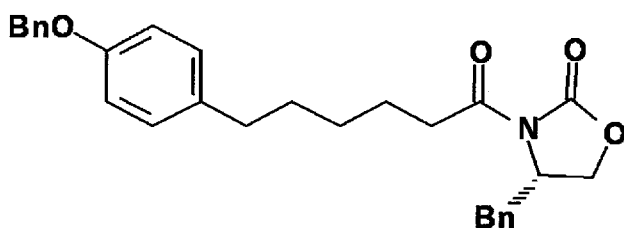
[0294] 実施例 8 0 と同様の方法にて、化合物 (7 6) (6.40 g) から白色固体として目的物 (8 2) (9.90 g, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44–7.27 (8H, m), 7.21–7.19 (2H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 5.04 (2H, s), 4.69–4.63 (1H, m), 4.21–4.14 (2H, m), 3.29 (1H, dd,  $J=13.3, 3.3$  Hz), 3.04–2.88 (2H, m), 2.75 (1H, dd,  $J=13.3, 9.8$  Hz), 2.61 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.77–1.64 (4 H, m).

[0295] 実施例 8 3

(S)-4-ベンジル-3-[6-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘキサノイル]-2-オキサゾリジノン (83) の合成

[0296] [化86]



[0297] 実施例 8 0 と同様の方法にて、化合物 (7 8) (6.07 g) から微黄色

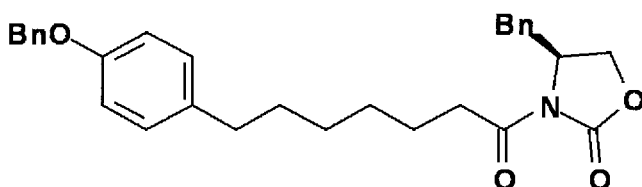
澄明の液として目的物 (83) (8.54 g, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44–7.20 (11H, m), 7.10 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.03 (2H, s), 4.69–4.63 (1H, m), 4.21–4.14 (2H, m), 3.29 (1H, dd,  $J=13.4, 3.2$  Hz), 3.02–2.85 (2H, m), 2.75 (1H, dd,  $J=13.4, 9.5$  Hz), 2.57 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 1.76–1.60 (4H, m), 1.45–1.38 (2H, m).

[0298] 実施例 84

(S) -4-ベンジル-3-[7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタノイル]-2-オキサゾリジノン (84) の合成

[0299] [化87]



[0300] 実施例 80 と同様の方法にて、化合物 (79) (8.11 g) から白色固体として目的物 (84) (10.34 g, 84%) を得た。

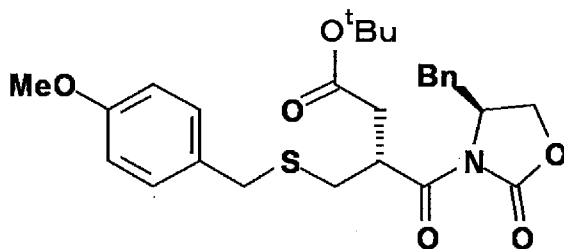
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.45–7.20 (10H, m), 7.09 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 5.04 (2H, s), 4.69–4.64 (1H, m), 4.21–4.14 (2H, m), 3.29 (1H, dd,  $J=13.3, 3.3$  Hz), 3.01–2.85 (2H, m), 2.76 (1H, dd,  $J=13.3, 9.6$  Hz), 2.55 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 1.72–1.57 (4H, m), 1.42–1.36 (4H, m).

[0301] 実施例 85

(R) -3-[ (S) -4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-カルボニル]-4-(4-メトキシベンジルスルファニル) 酪酸tert-ブチル (85) の合成

[0302]

[化88]



[0303] 化合物(80) (14.4 g) の乾燥THF (130 mL) 溶液に、アルゴンガス雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ 付近でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1.0 mol/L in THF, 41 mL) を滴下した。同温度で1時間攪拌した後、ブromo酢酸tert-ブチル (18.2 g) を滴下して1時間攪拌、次いで徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を添加した後、有機溶媒を減圧下除去し、クロロホルム ( $\times 2$ ) で抽出した。有機層は合わせて、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、クロロホルムで洗いこんだ後、ろ液と洗浄液は合わせて濃縮乾固した。残留物を 中圧シリカゲルカラム (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1) にて精製、褐色澄明タールとして目的物(85) (13.7 g, 収率73%, 純度86.9%, 目的物:最大不純物=93.0:7.0, 目的物の保持時間12.4分) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.36–7.22 (7H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 4.68–4.63 (1H, m), 4.51–4.44 (1H, m), 4.18–4.15 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.34 (1H, dd,  $J=13.7, 3.2$  Hz), 2.84–2.71 (3H, m), 2.63 (1H, dd,  $J=16.8, 4.6$  Hz), 2.49 (1H, dd,  $J=13.7, 7.1$  Hz), 1.43 (9H, s).

純度測定条件(HPLC)

カラム: Inertsil ODS-3 ( $5\mu\text{m}$ ,  $4.6 \times 250\text{mm}$ )

移動相: アセトニトリル-0.1vol%リン酸混液 (3:1)

流量: 約1mL/分

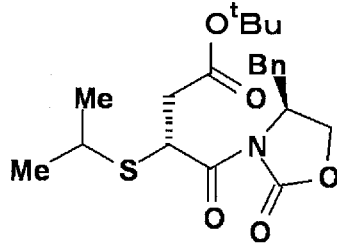
カラム温度:  $40^{\circ}\text{C}$ 付近の一定温度

検出器: 紫外吸光光度計 (220nm)

## [0304] 実施例 8 6

(R) -3-[ (S) -4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-カルボニル]-3- (イソプロピルスルファニル) プロピオン酸tert-ブチル (86) の合成

## [0305] [化89]



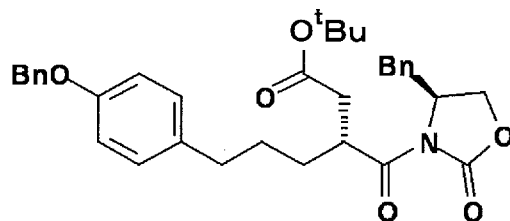
[0306] 実施例 8 5 と同様の方法にて、化合物 (8 1) (12.1 g) から淡黄色固体として目的物 (8 6) (2.90 g, 収率 17%, 純度 84.1%, 目的物: 最大不純物 = 93.0 : 7.0, 目的物の保持時間 10.9 分) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.36–7.27 (5H, m), 5.18 (1H, dd,  $J=11.6, 4.3$  Hz), 4.69–4.63 (1H, m), 4.24–4.16 (2H, m), 3.33 (1H, dd,  $J=13.4, 3.2$  Hz), 3.27–3.20 (2H, m), 2.80–2.72 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.29 (3H, d,  $J=6.8$  Hz), 1.26 (3H, d,  $J=6.8$  Hz).

## [0307] 実施例 8 7

(R) -3-[ (S) -4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-カルボニル]-6- (4-ベンジルオキシフェニル) ヘキサン酸tert-ブチル (87) の合成

## [0308] [化90]



[0309] 実施例 8 5 と同様の方法にて、化合物 (8 2) (9.84 g) から淡黄色澄明の液として目的物 (8 7) (9.59 g, 収率 77%, 純度 96.0%, 目的物: 最大不純物 = 98.9 : 1.1, 目的物の保持時間 16.4 分)



を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.43–7.25 (10H, m), 7.06 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 5.03 (2H, s), 4.66–4.60 (1H, m), 4.23–4.16 (1H, m), 4.13 (2H, d,  $J=5.1$  Hz), 3.33 (1H, dd,  $J=13.4, 3.2$  Hz), 2.79 (1H, dd,  $J=16.8, 10.6$  Hz), 2.73 (1H, dd,  $J=13.7, 10.2$  Hz), 2.62–2.50 (2H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=16.8, 4.3$  Hz), 1.73–1.60 (3H, m), 1.54–1.47 (1H, m), 1.41 (9H, s).

純度測定条件 (HPLC)

カラム: Inertsil ODS-3 ( $5\ \mu\text{m}$ ,  $4.6 \times 250\text{mm}$ )

移動相: アセトニトリル-0.1vol%混液 (4:1)

流量: 約1mL/分

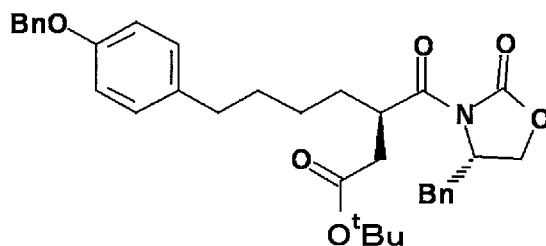
カラム温度:  $40^\circ\text{C}$ 付近の一定温度

検出器: 紫外吸光光度計 (220nm)

[0310] 実施例 8 8

(R)-3-[ (S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-カルボニル]-7-(4-ベンジルオキシフェニル)ヘプタン酸tert-ブチル (88) の合成

[0311] [化91]



[0312] 実施例 8 5 と同様の方法にて、化合物 (8 3) (8.46 g) から微黄色澄明の液として目的物 (8 8) (6.38 g, 収率 60%, 純度 92.7%, 目的物: 最大不純物 = 95.3 : 4.7, 目的物の保持時間 20.3 分) を得た。純度測定条件は実施例 8 7 に従った。

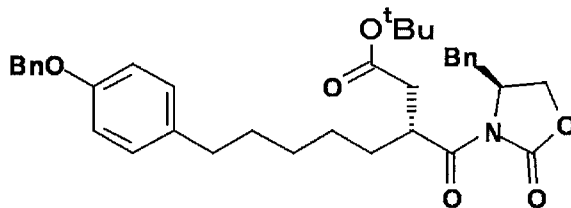
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.43–7.27 (10H, m), 7.06 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.88 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 5.03 (2H, s), 4.66–4.60 (1H, m), 4.20–4.11 (3H, m)

), 3.33 (1H, dd, J=13.4, 3.3 Hz), 2.79 (2H, dd, J=16.7, 10.6 Hz), 2.73 (2H, dd, J=13.4, 9.9 Hz), 2.53 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.45 (1H, dd, J=16.7, 4.3 Hz), 1.73-1.32 (6H, m), 1.42 (9H, s).

[0313] 実施例 89

(R) -3-[ (S) -4-ベンジル-2-オキサゾリジノン-3-カルボニル]-8-(4-ベンジルオキシフェニル) オクタン酸tert-ブチル (89) の合成

[0314] [化92]



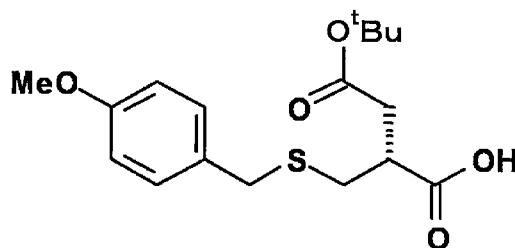
[0315] 実施例 85 と同様の方法にて、化合物 (84) (10.2 g) から微黄色澄明の液として目的物 (89) (9.25 g, 収率 73%, 純度 96.1%, 目的物 : 最大不純物 = 98.9 : 1.1, 目的物の保持時間 25.3 分) を得た。純度測定条件は実施例 87 に従った。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.44-7.26 (10H, m), 7.07 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.7 Hz), 5.03 (2H, s), 4.67-4.62 (1H, m), 4.19-4.12 (3H, m), 3.34 (1H, dd, J=13.4, 3.2 Hz), 2.80 (1H, dd, J=16.7, 10.5 Hz), 2.73 (1H, dd, J=13.4, 10.0 Hz), 2.52 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.46 (1H, dd, J=16.7, 4.4 Hz), 1.68-1.28 (8H, m), 1.42 (9H, s).

[0316] 実施例 90

2 (R) - (4-メトキシベンジルスルファニルメチル) コハク酸4-tert-ブチル (90) の合成

[0317] [化93]



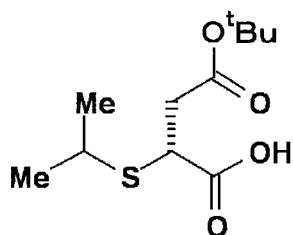
[0318] 化合物(85) (13.4 g) をTHF-水混液(3:1, 250 mL) に溶かした後、室温で水酸化リチウム-水和物(2.26 g) を加えた。反応混合液を1.5時間攪拌した後、1 mol/L塩酸(27 mL) を加えて、有機溶媒を減圧下除去した。残留水溶液に1 mol/L塩酸を添加してpHを2~3に調整した後、クロロホルム(×2) で抽出し、有機層は合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、減圧下濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1→7:3) にて精製し、褐色透明のタール状液として目的物(90) (5.23 g, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 3.79 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.02-2.95 (1H, m), 2.80 (1H, dd,  $J=13.7, 6.0$  Hz), 2.65 (1H, dd,  $J=16.8, 8.1$  Hz), 2.60 (1H, dd,  $J=16.8, 5.9$  Hz), 2.55 (1H, dd,  $J=13.7, 8.1$  Hz), 1.43 (pH, s).

[0319] 実施例91

2 (R) - (イソプロピルスルファニル) コハク酸4-tert-ブチル(91)の合成

[0320] [化94]



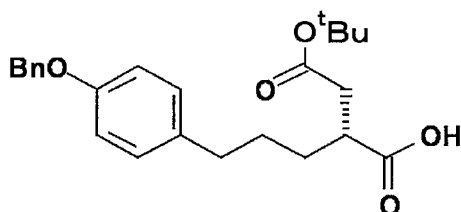
[0321] 化合物(86) (2.86 g) をTHF-水混液(3:1, 55 mL) に溶かした後、室温で水酸化リチウム-水和物(0.481 g) を加えて1時間攪拌した後、有機溶媒を減圧下除去した。残留水溶液を水(70 mL) で希釈した後、ジクロロメタン(×2) で洗浄、次いで1 mol/L塩酸で酸性にし、ジクロロメタン(×3) で抽出した。有機層は合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、減圧下濃縮乾固し、赤褐色澄明の液として目的物(91) (1.42 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.67 (1H, dd,  $J=9.9, 5.5$  Hz), 3.24–3.17 (1H, m), 2.88 (1H, dd,  $J=17.0, 9.9$  Hz), 2.61 (1H, dd,  $J=17.0, 5.5$  Hz), 1.45 (9H, s), 1.34 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.28 (3H, d,  $J=6.7$  Hz).

[0322] 実施例 9 2

2 (R) -[3- (4-ベンジルオキシフェニル) プロピル]コハク酸4-tert-ブチル(92)の合成

[0323] [化95]



[0324] 化合物 (87) (9.13 g) を THF-水混液 (4 : 1, 90 mL) に溶かして、氷冷下、30%過酸化水素水 (10.1 mL) 次いで水酸化リチウム ( $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 0.920 g) 水溶液 (30 mL) を加えた。反応液を同温度で2時間攪拌した後、2 mol/L 亜硫酸ナトリウム水溶液 (44 mL) を滴下した。有機溶媒を除去した後、残留液に 1 mol/L 塩酸を添加して pH を 2~3 に調整、クロロホルム ( $\times 2$ ) で抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、減圧下濃縮乾固した。残留物を 中圧シリカゲルカラム ( $n$ -ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1  $\rightarrow$  4 : 1) にて精製し、無色透明の液として目的物 (92) (6.52 g, 定量的) を得た。

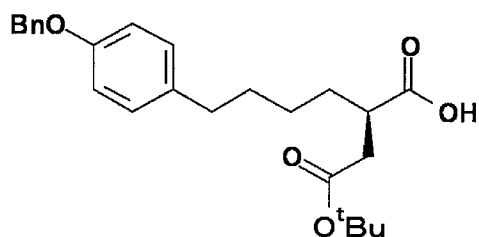
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44–7.30 (5H, m), 7.07 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.89 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.03 (2H, s), 2.85–2.78 (1H, m), 2.61 (1H, dd,  $J=16.6, 9.3$  Hz), 2.56 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.37 (1H, dd,  $J=16.6, 5.1$  Hz), 1.72–1.52 (4H, m), 1.41 (9H, s).

[0325] 実施例 9 3

2 (R) -[4- (4-ベンジルオキシフェニル) ブチル]コハク酸4-tert-ブチル(93)の合成

[0326]

[化96]



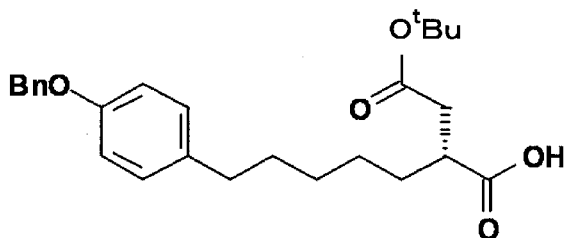
[0327] 実施例 9 2 と同様の方法にて、化合物 (88) (6.32 g) から淡黄色  
 澄明の液として目的物 (93) (3.62 g, 80%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44–7.30 (5H, m), 7.07 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.89  
 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 5.04 (2H, s), 2.83–2.76 (1H, m), 2.61 (1H, dd,  $J=1$   
 6.6, 9.3 Hz), 2.54 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.37 (1H, dd,  $J=16.6, 5.1$  Hz),  
 1.75–1.49 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.42–1.34 (2H, m).

[0328] 実施例 9 4

2 (R) -[5- (4-ベンジルオキシフェニル) ペンチル]コハク酸4-tert-ブチル  
94) の合成

[0329] [化97]



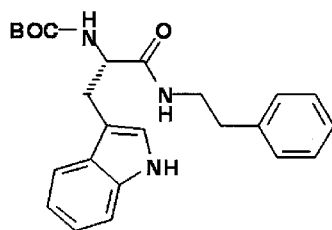
[0330] 実施例 9 2 と同様の方法にて、化合物 (89) (10.2 g) から微黄色  
 澄明の液として目的物 (94) (9.25 g, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44–7.26 (10H, m), 7.07 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.88  
 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 5.03 (2H, s), 4.67–4.62 (1H, m), 4.19–4.12 (3H, m  
 ), 3.34 (1H, dd,  $J=13.4, 3.2$  Hz), 2.80 (1H, dd,  $J=16.7, 10.5$  Hz), 2.7  
 3 (1H, dd,  $J=13.4, 10.0$  Hz), 2.52 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.46 (1H, dd,  $J=$   
 16.7, 4.4 Hz), 1.68–1.28 (8H, m), 1.42 (9H, s).

[0331] 実施例 9 5

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (95)  
 の合成

[0332] [化98]



[0333] N-Boc-L-トリプトファン (10.0 g) を乾燥 THF (70 mL) に溶解し、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、1, 1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (5.33 g) を添加した。室温で2時間攪拌した後、2-フェネチルアミン (3.98 g) を氷冷下添加し、さらに室温で24時間攪拌した。減圧下濃縮乾固して得た残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いでブラインで洗浄した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、減圧下濃縮乾固し、乳白色固体として目的物 (95) (13.4 g, 定量的) を得た。

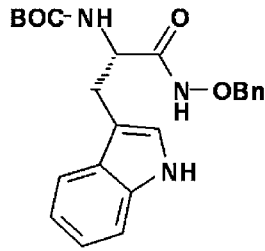
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.73 (1H, s), 7.83 (1H, t,  $J=4.5$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.32-7.16 (6H, m), 7.07-6.94 (3H, m), 6.59 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 4.17-4.12 (1H, m), 3.36-3.19 (2H, m), 3.01 (1H, dd,  $J=14.4, 5.0$  Hz), 2.86 (1H, dd,  $J=14.4, 8.9$  Hz), 2.65 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.31 (9H, s).

[0334] 実施例 96

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (96)  
 の合成

[0335]

[化99]



[0336] N-*Boc*-L-トリプトファン (5.00 g) の乾燥 DMF (50 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (3.02 g) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (3.78 g) を加えた後、30分間攪拌した。次いで *O*-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.15 g) 及びトリエチルアミン (2.75 mL) を添加して同温度で30分、さらに室温で6.5時間攪拌した。反応混合物を冷水に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和重曹水とブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、次いで減圧下濃縮乾固した。白色固体として目的物 (96) (6.41 g, 95%) を得た。

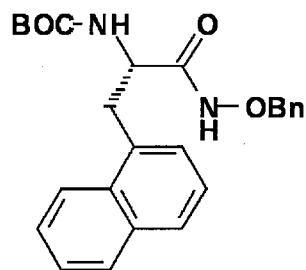
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40 (9H, s), 3.18 (1H, dd, J=8.6, 14.4 Hz), 3.24 (1H, dd, J=5.4, 14.4 Hz), 4.27-4.33 (1H, m), 4.61, 4.73 (total 2H, each d, J=11.2 Hz), 5.12 (1H, br-s), 7.01 (1H, s), 7.12-7.31 (7H, m), 7.37 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.65 (1H, d, 8.0 Hz), 8.13 (1H, s), 8.30 (1H, br-s).

[0337] 実施例 97

tert-ブチルオキシカルボニル-L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド (97) の合成

[0338]

[化100]



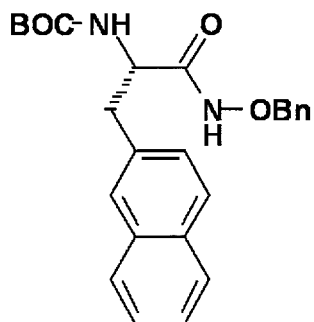
[0339] 実施例 96 と同様の方法にて、N-*Boc*-L-3-(1-ナフチル)アラニン (2.00 g) から、白色固体として目的物 (97) (2.67 g, 定量的) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.28 (9H, s), 3.22–3.42 (2H, m), 4.14–4.20 (1H, m), 4.59, 4.69 (total 2H, each d, J=10.3 Hz), 7.01 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.31–7.40 (7H, m), 7.50 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.55 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.78 (1H, t, J=4.8 Hz), 7.90 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.11 (1H, d, J=7.8 Hz), 11.18 (1H, s).

[0340] 実施例 98

tert-ブチルオキシカルボニル-L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド (98) の合成

[0341] [化101]



[0342] 実施例 96 と同様の方法にて、N-*Boc*-L-3-(2-ナフチル)アラニン (2.00 g) から、白色固体として目的物 (98) (2.67 g, 定量的) を得た。

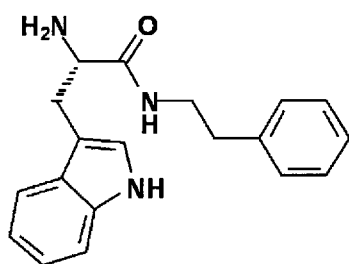


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (9H, s), 2.95 (1H, dd,  $J=9.4, 13.4$  Hz), 3.02 (1H, dd,  $J=5.9, 13.4$  Hz), 4.09–4.15 (1H, m), 4.61, 4.71 (total 2H, each d,  $J=10.7$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.29–7.49 (8H, m), 7.71 (1H, s), 7.78–7.86 (3H, m), 11.16 (1H, s).

[0343] 実施例 99

L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (99) の合成

[0344] [化102]



[0345] 化合物 (95) (13.3 g) の乾燥ジクロロメタン (130 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、トリフルオロ酢酸 (39 mL) を添加した。本溶液を氷冷下にて5分間攪拌、次いで室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固した後、残留物にクロロホルムを加えた。有機層は飽和重曹水とブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムによる乾燥後、減圧下濃縮乾固して、橙色澄明のタール状液として目的物 (99) (10.0 g, 定量的) を得た。

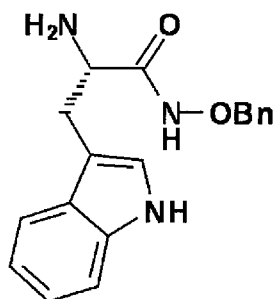
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (1H, s), 7.82 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.34–6.94 (9H, m), 3.42 (1H, dd,  $J=8.0, 4.9$  Hz), 3.30–3.25 (2H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=14.1, 4.9$  Hz), 2.74 (1H, dd,  $J=14.1, 8.0$  Hz), 2.63 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.91 (2H, br-s).

[0346] 実施例 100

L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (100) の合成

[0347]

[化103]



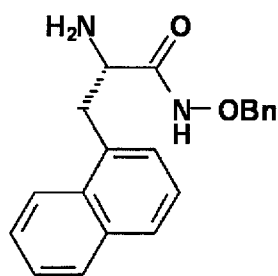
[0348] 実施例 99 と同様の方法にて、化合物 (96) (4.29 g) から、白色固体として目的物 (100) (3.24 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.02 (1H, dd,  $J=8.1, 14.4$  Hz), 3.30 (1H, dd,  $J=4.6, 14.4$  Hz), 3.74 (1H, m), 4.81 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.12 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.19 (1H, t,  $J=7.5$  Hz), 7.26–7.34 (6H, m), 7.64 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 8.23 (1H, s).

[0349] 実施例 101

L-3-(1-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド (101) の合成

[0350] [化104]



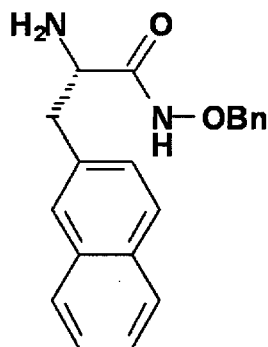
[0351] 実施例 99 と同様の方法にて、化合物 (97) (2.65 g) から、微褐色澄明の液として目的物 (101) (2.00 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.05–3.10 (1H, m), 3.33–3.41 (2H, m), 4.56, 4.67 (total 2H, each d,  $J=11.0$  Hz), 7.24–7.56 (9H, m), 7.78 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.91 (1H, t,  $J=4.3$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J=8.3$  Hz).

[0352] 実施例 102

L-3-(2-ナフチル)アラニン-N-ベンジルオキシアミド (102) の合成

[0353] [化105]



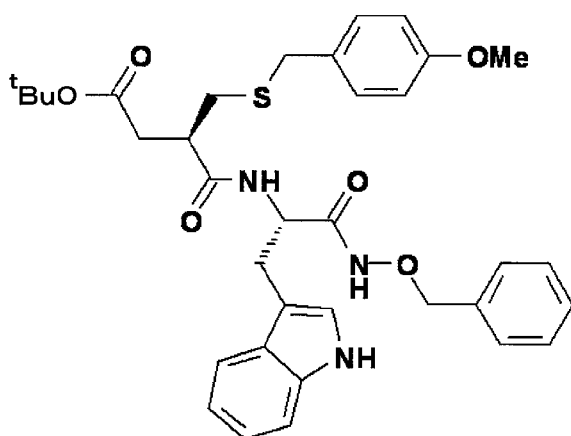
[0354] 実施例 99 と同様の方法にて、化合物 (98) (2.59 g) から、乳白色固体として目的物 (102) (1.97 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.92, 3.05 (total 2H, each dd,  $J=7.1, 13.2$  Hz), 3.49 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 4.57, 4.70 (total 2H, each d,  $J=11.2$  Hz), 7.19–7.30 (5H, m), 7.37 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.44–7.50 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.82–7.88 (3H, m).

[0355] 実施例 103

[4-tert-ブチル-2 (R) - (4-メトキシベンジルスルファニルメチル) サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (103) の合成

[0356] [化106]



[0357] 化合物 (90) (0.609 g) の乾燥 DMF (5.4 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (0.329 g) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カル

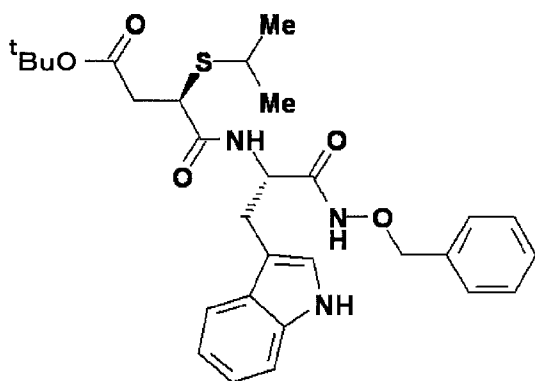
ボジイミド塩酸塩 (0.412 g) を加え、30分間攪拌した。次いで化合物 (100) (0.665 g)、及び4-ジメチルアミノピリジン (22 mg) を添加した後、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液を冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和重曹水とブラインによる洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、酢酸エチルで洗いこんだ。ろ液は洗浄液と合わせて濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 → 3 : 2) にて精製、褐色固体として目的物 (103) (1.13 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.09 (1H, s), 10.76 (1H, s), 8.30 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.32–7.21 (8H, m), 7.10 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.06–6.94 (2H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 4.61, 4.54 (total 2H, each d,  $J=11.0$  Hz), 4.44–4.38 (1H, m), 3.71–3.66 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.08 (1H, dd,  $J=14.5, 7.7$  Hz), 2.96–2.89 (2H, m), 2.60 (1H, dd,  $J=13.2, 6.8$  Hz), 2.39–2.32 (3H, m), 1.34 (9H, s).

[0358] 実施例 104

[4-tert-ブチル-2 (R) - (イソプロピルスルファニル) サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (104) の合成

[0359] [化107]



[0360] 実施例 103 と同様の方法にて、化合物 (91) (0.600 g) から淡黄色の固体として目的物 (104) (0.728 g, 56%) を得た。

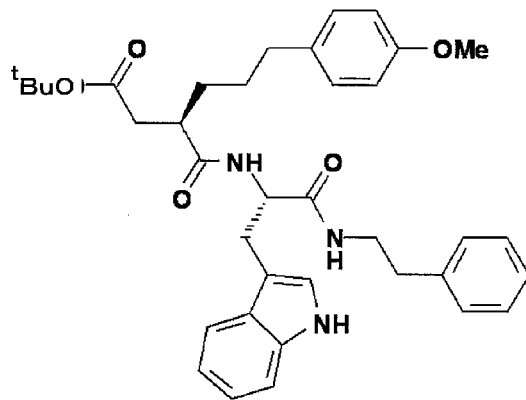
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.15 (1H, s), 10.76 (1H, s), 8.32 (1H, d,  $J=8$

. 1 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.32–7.23 (6H, m), 7.10 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.06–6.94 (2H, m), 4.63, 4.56 (total 2H, each d, each J=11.0 Hz), 4.43–4.37 (1H, m), 3.71 (1H, t, J=7.3 Hz), 3.08 (1H, q, J=7.3 Hz), 3.00–2.92 (2H, m), 2.64 (1H, dd, J=16.0, 8.0 Hz), 2.41 (1H, dd, J=16.0, 7.2 Hz), 1.36 (9H, s), 1.17 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.12 (3H, d, J=6.6 Hz).

[0361] 実施例 105

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (105) の合成

[0362] [化108]



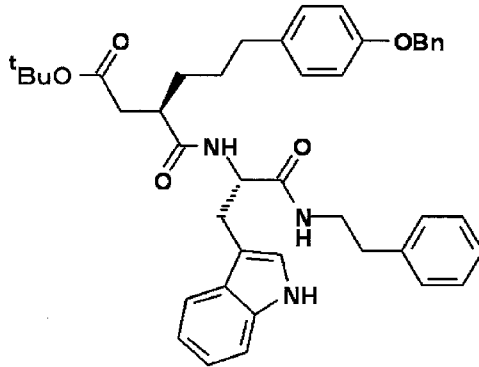
[0363] 実施例 103と同様の方法にて、化合物 (55) (0.600 g) と化合物 (99) (0.686 g) から白色の固体として目的物 (105) (0.656 g, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.72 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.78 (1H, t, J=5.5 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.32–6.93 (11H, m), 6.76 (2H, d, J=8.6 Hz), 4.51–4.45 (1H, m), 3.66 (3H, m), 3.27–3.12 (2H, m), 3.04 (1H, dd, J=14.6, 6.3 Hz), 2.91 (1H, dd, J=14.6, 7.6 Hz), 2.67–2.60 (1H, m), 2.56 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.47–2.37 (2H, m), 2.29 (1H, dd, J=15.6, 7.8 Hz), 2.13 (1H, dd, J=15.6, 6.8 Hz), 1.47–1.29 (4H, m), 1.32 (9H, s).

[0364] 実施例 106

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3- (4-ベンジルオキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (106) の合成

[0365] [化109]



[0366] 実施例 103 と同様の方法にて、化合物 (92) (1.57 g) と化合物 (99) (1.45 g) から淡黄色の固体として目的物 (106) (2.30 g, 85%) を得た。

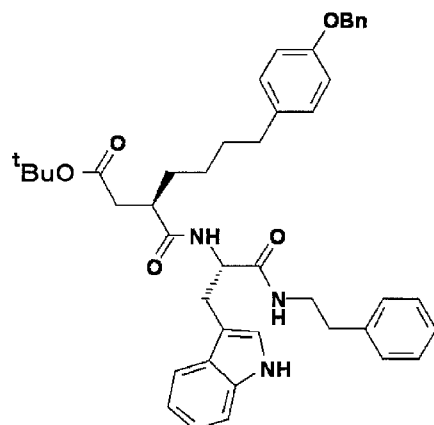
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.78 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.89 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.41–6.93 (16H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.99 (2H, s), 4.50–4.44 (1H, m), 3.26–3.10 (2H, m), 3.02 (1H, dd,  $J=14.5, 6.5$  Hz), 2.89 (1H, dd,  $J=14.6, 7.6$  Hz), 2.67–2.60 (1H, m), 2.54 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.46–2.36 (2H, m), 2.28 (1H, dd,  $J=15.6, 7.8$  Hz), 2.13 (1H, dd,  $J=15.6, 6.6$  Hz), 1.46–1.27 (4H, m), 1.30 (9H, s).

[0367] 実施例 107

[4-tert-ブチル-2 (R) -[4- (4-ベンジルオキシフェニル) ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (107) の合成

[0368]

[化110]



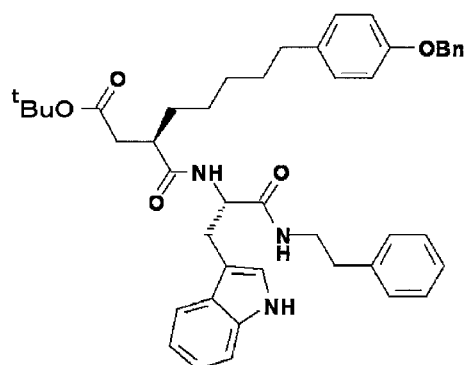
[0369] 実施例 103 と同様の方法にて、化合物 (93) (1.20 g) と化合物 (99) (1.07 g) から乳白色の固体として目的物 (107) (1.36 g, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.71 (1H, s), 7.92 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.76 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.42–6.86 (18H, m), 5.03 (2H, s), 4.50–4.44 (1H, m), 3.27–3.15 (2H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=14.5, 6.3$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=14.5, 7.3$  Hz), 2.60–2.56 (3H, m), 2.41 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.30 (1H, dd,  $J=16.0, 8.1$  Hz), 2.13 (1H, dd,  $J=16.0, 6.7$  Hz), 1.49–1.14 (6H, m), 1.33 (9H, s).

[0370] 実施例 108

[4-tert-ブチル-2(R)-[5-(4-ベンジルオキシフェニル)ペンチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (108) の合成

[0371] [化111]



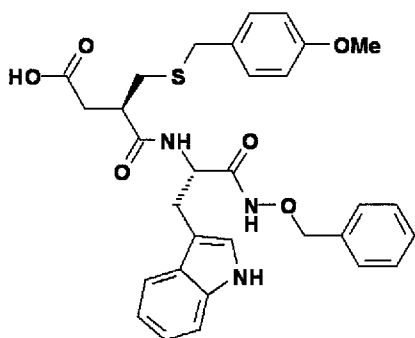
[0372] 実施例 103 と同様の方法にて、化合物 (94) (1.47 g) と化合物 (99) (1.27 g) から白色の固体として目的物 (108) (1.52 g, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.71 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.78 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.42–6.85 (18H, m), 5.03 (2H, s), 4.50–4.45 (1H, m), 3.27–3.13 (2H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=14.5, 6.3$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=14.5, 7.6$  Hz), 2.62–2.56 (3H, m), 2.44 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.30 (1H, dd,  $J=15.6, 8.1$  Hz), 2.14 (1H, dd,  $J=15.9, 6.6$  Hz), 1.49–1.14 (8H, m), 1.33 (9H, s).

[0373] 実施例 109

[2 (R) - (4-メトキシベンジルスルファニルメチル) サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (109) の合成

[0374] [化112]



[0375] 化合物 (103) (1.01 g) の乾燥ジクロロメタン (6.4 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、トリフルオロ酢酸 (2.6 mL) を添加した。本溶液を同温度で5分間、次いで室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固した後、残留物にエーテルと *n*-ヘキサンを加え、超音波処理した。析出物をろ取、*n*-ヘキサンで洗浄、次いで減圧乾燥し、乳白色固体として目的物 (109) (0.766 g, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.07 (1H, s), 10.75 (1H, s), 8.27 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.32–7.20 (8H, m), 7.11 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.06–6.94 (2H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.60, 4.54 (total 2H



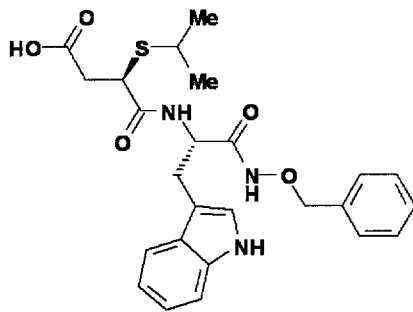
, each d, each J=11.0 Hz), 4.44–4.38 (1H, m), 3.71–3.66 (5H, m), 3.08 (1H, dd, J=14.4, 7.8 Hz), 2.99–2.91 (2H, m), 2.60 (1H, dd, J=13.4, 7.1 Hz), 2.44–2.31 (3H, m).

FAB-MS (m/z): 576 [M+H]<sup>+</sup>.

[0376] 実施例 110

[2 (R) - (イソプロピルスルファニル) サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (110) の合成

[0377] [化113]



[0378] 実施例 109と同様の方法にて、化合物 (104) (0.688 g) から淡黄色の固体として目的物 (110) (0.614 g, 定量的) を得た。

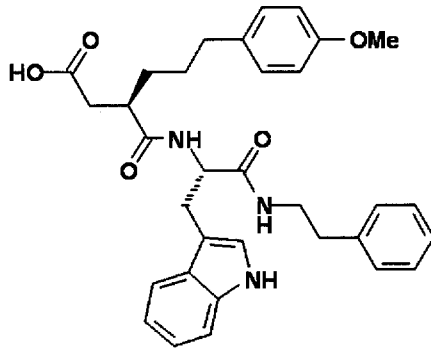
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.12 (1H, s), 10.75 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.56 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.32–7.23 (6H, m), 7.10 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.06–6.94 (2H, m), 4.62 (1H, d, J=11.0 Hz), 4.55 (1H, d, J=11.0 Hz), 4.43–4.37 (1H, m), 3.74 (1H, t, J=7.5 Hz), 3.08 (1H, dd, J=14.4, 7.5 Hz), 3.02–2.92 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J=16.4, 8.1 Hz), 2.46 (1H, dd, J=16.4, 7.0 Hz), 1.17 (3H, d, J=6.7 Hz), 1.12 (3H, d, J=6.7 Hz)

[0379] 実施例 111

[2 (R) - [3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (111) の合成

[0380]

[化114]



[0381] 実施例 109 と同様の方法にて、化合物 (105) (0.625 g, 1.02 mmol) から淡褐色の固体として目的物 (111) (0.563 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.70 (1H, s), 7.95 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.75 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.25–6.94 (10H, m), 6.75 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.50–4.45 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.26–3.12 (2H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=14.5, 6.2$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=14.5, 7.6$  Hz), 2.70–2.63 (1H, m), 2.55 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.47–2.40 (2H, m), 2.35 (1H, dd,  $J=16.1, 7.6$  Hz), 2.17 (1H, dd,  $J=16.1, 6.6$  Hz), 1.45–1.32 (4H, m).

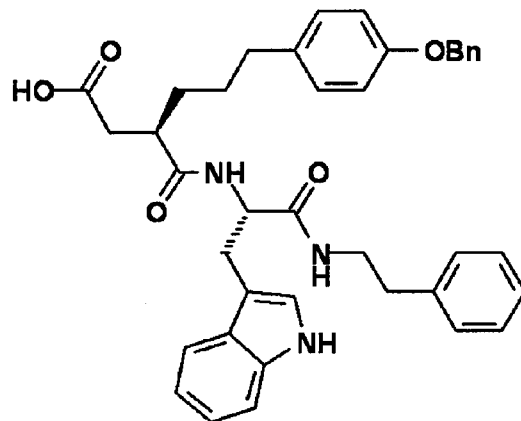
FAB-MS ( $m/z$ ): 556  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0382] 実施例 112

[2 (R) -[3- (4-ベンジルオキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (112) の合成

[0383]

[化115]



[0384] 実施例 109 と同様の方法にて、化合物 (106) (2.24 g) から微褐色の固体として目的物 (112) (2.03 g, 99%) を得た。

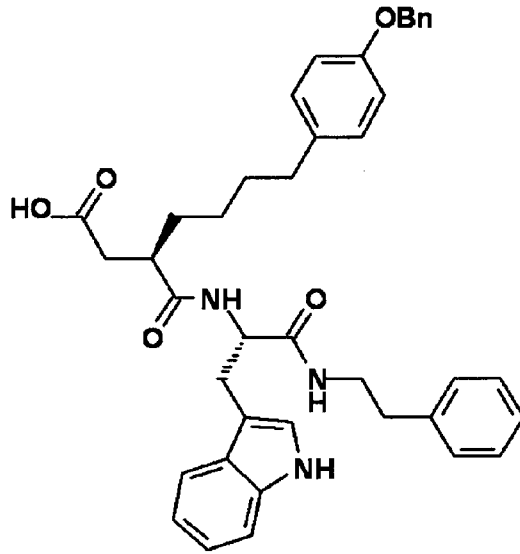
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 8.05 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.85 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.40–6.93 (16H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.98 (2H, s), 4.49–4.44 (1H, m), 3.24–3.10 (2H, m), 3.02 (1H, dd,  $J=14.4, 6.3$  Hz), 2.90 (1H, dd,  $J=14.1, 7.3$  Hz), 2.68–2.63 (1H, m), 2.53 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.45–2.39 (2H, m), 2.34 (1H, dd,  $J=16.1, 7.6$  Hz), 2.17 (1H, dd,  $J=16.1, 6.6$  Hz), 1.42–1.32 (4H, m).

[0385] 実施例 113

[2 (R) -[4- (4-ベンジルオキシフェニル) ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (113) の合成

[0386]

[化116]



[0387] 実施例 109 と同様の方法にて、化合物 (107) (1.35 g) から乳白色の固体として目的物 (113) (1.20 g, 97%) を得た。

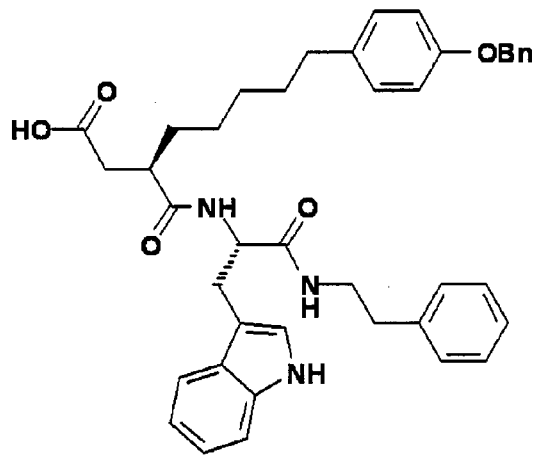
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.70 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.74 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.42–6.85 (18H, m), 5.03 (2H, s), 4.50–4.44 (1H, m), 3.25–3.15 (2H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=14.4, 6.2$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=14.4, 7.8$  Hz), 2.63–2.56 (3H, m), 2.41 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.35 (1H, dd,  $J=16.2, 7.6$  Hz), 2.17 (1H, dd,  $J=16.2, 6.6$  Hz), 1.46–1.30 (4H, m), 1.20–1.14 (2H, m).

[0388] 実施例 114

[2 (R) - [5- (4-ベンジルオキシフェニル) ペンチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (114) の合成

[0389]

[化117]



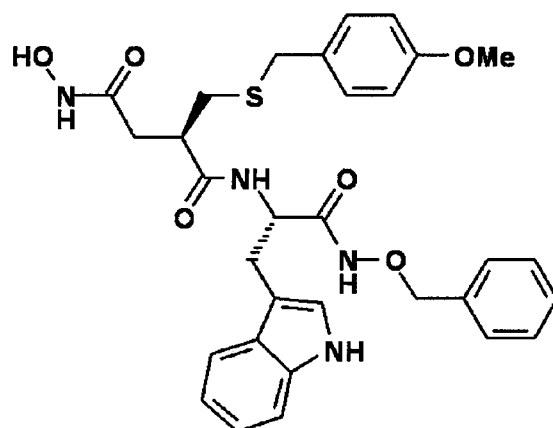
[0390] 実施例 109 と同様の方法にて、化合物 (108) (1.51 g) から白色固体として目的物 (114) (1.35 g, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.00 (1H, s), 10.70 (1H, s), 7.91 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.75 (1H, t,  $J=5.9$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.42–6.85 (18 h, m), 5.03 (2H, s), 4.50–4.44 (1H, m), 3.27–3.15 (2H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=14.4, 6.3$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=14.4, 7.3$  Hz), 2.62–2.55 (3H, m), 2.44 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.35 (1H, dd,  $J=16.2, 7.8$  Hz), 2.17 (1H, dd,  $J=16.2, 6.6$  Hz), 1.46–1.16 (8H, m).

[0391] 実施例 115

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (115) の合成

[0392] [化118]



[0393] 化合物(109) (0.650 g) の乾燥THF (11 mL) 溶液にアルゴンガス雰囲気下、 $-10^{\circ}\text{C}$ 付近でN-メチルモルホリン (174  $\mu\text{L}$ ) 及びクロロギ酸イソブチル (176  $\mu\text{L}$ ) を添加した。同温度で30分間攪拌した後、O-(トリメチルシリル) ヒドロキシルアミン (188  $\mu\text{L}$ ) を添加して、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した後、減圧下濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 97 : 3) にて精製、目的物分画を合わせて濃縮乾固した。残留物をメタノールから再結晶して、乳白色固体として目的物 (115) (0.306 g, 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 11.06 (1H, s), 10.74 (1H, s), 10.34 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.32-7.19 (8H, m), 7.13 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.06-6.94 (2H, m), 6.81 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 4.61, 4.56 (total 2H, each d, each  $J=10.7$  Hz), 4.42-4.37 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.66, 3.62 (total 2H, each d, each  $J=13.4$  Hz), 3.09 (1H, dd,  $J=14.4, 7.1$  Hz), 3.01-2.93 (2H, m), 2.56 (1H, dd,  $J=13.3, 7.9$  Hz), 2.39 (1H, dd,  $J=13.3, 6.0$  Hz), 2.20-2.08 (2H, m).

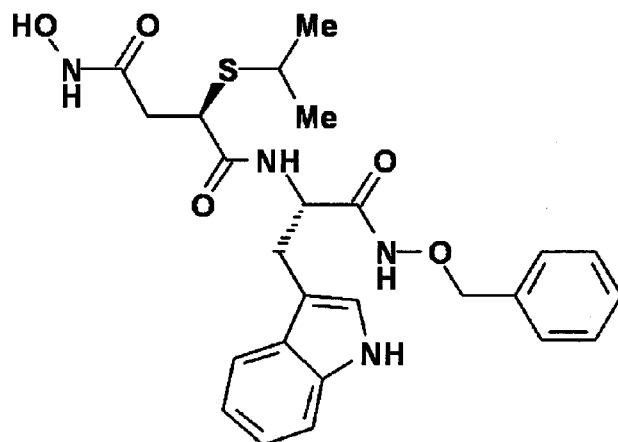
FAB-MS (m/z) : 591 [M+H] $^+$ .

[0394] 実施例 116

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(イソプロピルスルファニル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (116) の合成

[0395]

[化119]



[0396] 実施例 115 と同様の方法にて、化合物 (110) (0.550 g) から白色固体として目的物 (116) (0.190 g, 33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.34–7.26 (6H, m), 7.11 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.06–6.94 (2H, m), 4.64 (1H, d,  $J=10.9$  Hz), 4.58 (1H, d,  $J=10.9$  Hz), 4.41–4.35 (1H, m), 3.74 (1H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.10, 2.97 (total 2H, each dd, each  $J=14.2, 7.1$  Hz), 2.93–2.87 (1H, m), 2.43 (1H, dd,  $J=14.8, 6.7$  Hz), 2.24 (1H, dd,  $J=14.8, 7.9$  Hz), 1.14 (3H, d,  $J=6.7$  Hz), 1.09 (3H, d,  $J=6.7$  Hz).

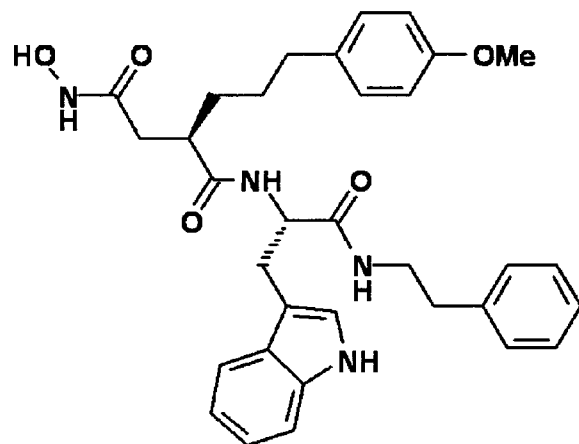
FAB-MS ( $m/z$ ): 499  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0397] 実施例 117

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (117) の合成

[0398]

[化120]



[0399] 実施例 115 と同様の方法にて、化合物 (111) (0.500 g) から白色固体として目的物 (117) (0.375 g, 73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.71 (1H, s), 10.31 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.81 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.25–6.93 (10H, m), 6.75 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.47–4.42 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.25–3.15 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.4, 5.9$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=14.4, 8.1$  Hz), 2.66–2.63 (1H, m), 2.57 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.45–2.35 (2H, m), 2.09 (1H, dd,  $J=14.6, 6.8$  Hz), 1.96 (1H, dd,  $J=14.6, 7.6$  Hz), 1.42–1.28 (4H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 571  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

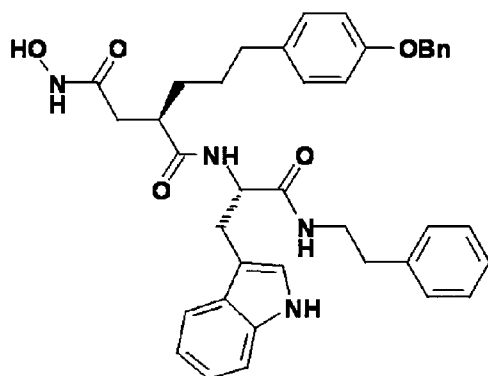
[0400] 実施例 118

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (118) の合成

[0401]



[化121]



[0402] 化合物 (112) (1.99 g) の乾燥 THF (31 mL) 溶液にアルゴンガス雰囲気下、 $-10^{\circ}\text{C}$  付近で N-メチルモルホリン (415  $\mu\text{L}$ ) 及びクロロギ酸イソブチル (490  $\mu\text{L}$ ) を添加した。本懸濁液を同温度で 30 分間攪拌した後、O-(トリメチルシリル) ヒドロキシルアミン (485  $\mu\text{L}$ ) を添加し、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した後、減圧下濃縮乾固した。残留物をメタノールから再結晶して、白色固体として目的物 (118) (1.36 g, 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (1H, s), 10.37 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.91 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.40–6.93 (16H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.98 (2H, s), 4.46–4.41 (1H, m), 3.23–3.14 (2H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=14.4, 5.7$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=14.4, 8.4$  Hz), 2.67–2.61 (1H, m), 2.56 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.45–2.32 (2H, m), 2.06 (1H, dd,  $J=14.5, 6.5$  Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.5, 7.8$  Hz), 1.41–1.26 (4H, m).

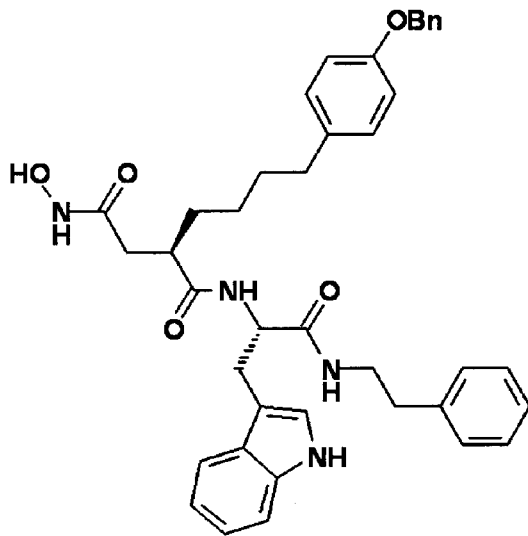
FAB-MS ( $m/z$ ): 647  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0403] 実施例 119

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (119) の合成

[0404]

[化122]



[0405] 実施例 1 1 5 と同様の方法にて、化合物 ( 1 1 3 ) ( 1 . 1 3 g ) から乳白色固体として目的物 ( 1 1 9 ) ( 0 . 8 1 5 g , 7 1 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.71 (1H, s), 10.31 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.81 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.42–6.85 (18H, m), 5.03 (2H, s), 4.47–4.42 (1H, m), 3.27–3.17 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.5, 5.7$  Hz), 2.94 (1H, dd,  $J=14.4, 8.1$  Hz), 2.62–2.56 (3H, m), 2.39 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.09 (1H, dd,  $J=14.5, 6.6$  Hz), 1.96 (1H, dd,  $J=14.5, 7.6$  Hz), 1.46–1.26 (4H, m), 1.17–1.09 (2H, m)

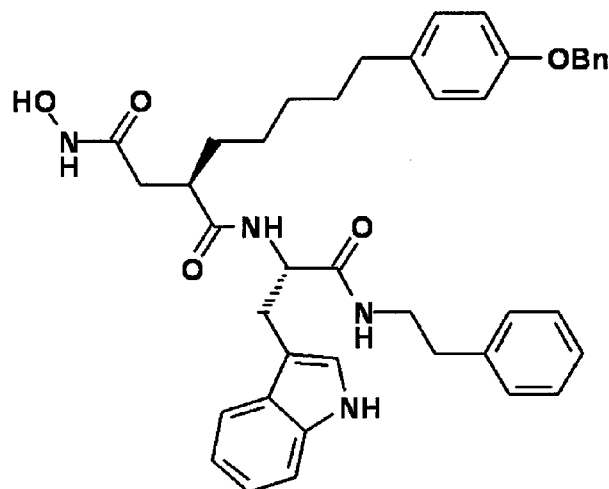
FAB-MS (m/z) : 661 [M+H] $^+$ .

[0406] 実施例 1 2 0

[4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) -[5- (4-ベンジルオキシフェニル) ペンチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (120) の合成

[0407]

[化123]



[0408] 実施例 1 1 5 と同様の方法にて、化合物 ( 1 1 4 ) ( 1 . 3 0 g ) から微褐色の固体として目的物 ( 1 2 0 ) ( 0 . 9 4 6 g , 7 1 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.70 (1H, s), 10.31 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.89 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.82 (1H, t,  $J=5.1$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.43–6.85 (18H, m), 5.03 (2H, s), 4.47–4.42 (1H, m), 3.26–3.16 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.4, 5.9$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=14.4, 8.3$  Hz), 2.63–2.58 (3H, m), 2.43 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.08 (1H, dd,  $J=14.4, 6.5$  Hz), 1.96 (1H, dd,  $J=14.4, 7.6$  Hz), 1.44–1.13 (8H, m).

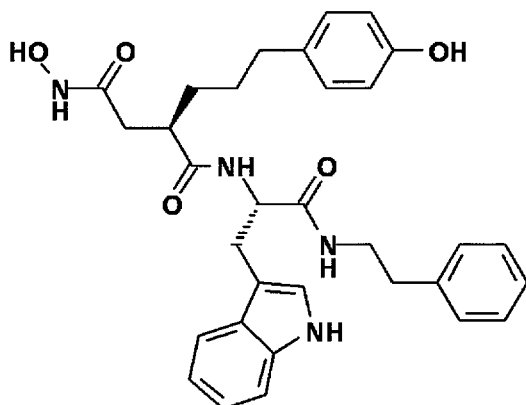
FAB-MS ( $m/z$ ) : 675  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0409] 実施例 1 2 1

[4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) -[3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル] サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (121) の合成

[0410]

[化124]



[0411] 化合物(118) (0.800g) のメタノール-THF (1:1, 130 mL) 混液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下で10%パラジウム炭素 (150 mg) を加えた。反応混合物を室温、水素ガス雰囲気下、7時間激しく攪拌した。不溶物をセライトパッドにより除去、メタノールにて洗浄した後、ろ液と洗浄液は合わせて、減圧下濃縮乾固した。残留物は中圧シリカゲルカラム (クロロホルム:メタノール=99:1→9:1) にて精製し、目的物分画を減圧下濃縮乾固した。残留物 (0.650g, 84%) をメタノール (2 mL) から再結晶して、淡褐色固体として目的物(121) (288 mg, 37%) を得た。

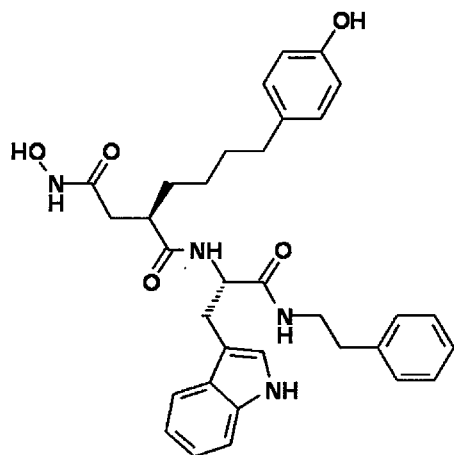
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.76 (1H, s), 10.36 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=1.0 Hz), 8.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.91 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.31-6.88 (11H, m), 6.60 (2H, d, J=8.3 Hz), 4.46-4.40 (1H, m), 3.26-3.12 (2H, m), 3.04 (1H, dd, J=14.5, 5.7 Hz), 2.91 (1H, dd, J=14.5, 8.2 Hz), 2.66-2.62 (1H, m), 2.57 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.42-2.27 (2H, m), 2.06 (1H, dd, J=14.5, 6.7 Hz), 1.94 (1H, dd, J=14.5, 7.8 Hz), 1.41-1.23 (4H, m).

FAB-MS (m/z): 557 [M+H]<sup>+</sup>.

[0412] 実施例122

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (122) の合成

[0413] [化125]



[0414] 化合物 (119) (0.500 g) のメタノール-酢酸エチル (1 : 1, 130 mL) 混液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下で 10%パラジウム炭素 (90 mg) を加えた。反応混合物を室温、水素ガス雰囲気下、7時間激しく攪拌した。不溶物をセライトパッドにより除去、メタノールで洗浄した後、ろ液と洗浄液は合わせて、減圧下濃縮乾固した。残留物は中圧シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 98 : 2 → 9 : 1) にて精製、目的物分画を減圧下濃縮乾固した。残留物 (0.247 g, 57%) をメタノール (2 mL) から再結晶して、淡褐色固体として目的物 (122) (42 mg, 10%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.70 (1H, s), 10.31 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.63 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.81 (1H, t,  $J=5.0$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.31–6.89 (11H, m), 6.62 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 4.47–4.41 (1H, m), 3.30–3.18 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.5, 5.6$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=14.5, 7.9$  Hz), 2.63–2.55 (3H, m), 2.34 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.08 (1H, dd,  $J=14.4, 7.1$  Hz), 1.95 (1H, dd,  $J=14.4, 7.1$  Hz), 1.45–1.23 (4H, m), 1.16–1.10 (2H, m).

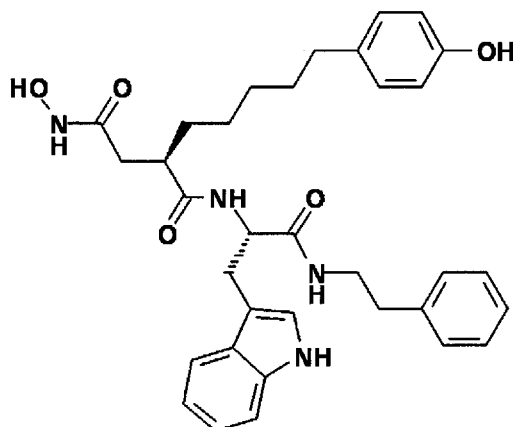
FAB-MS ( $m/z$ ) : 571  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0415] 実施例 123

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンチル]

サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (123) の合成

[0416] [化126]



[0417] 実施例 1 2 2 と同様の方法にて、化合物 ( 1 2 0 ) ( 0 . 6 5 0 g ) から、淡褐色の固体として目的物 ( 1 2 3 ) ( 3 2 m g , 6 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.70 (1H, s), 10.31 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.62 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.82 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.31–6.90 (11H, m), 6.62 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 4.47–4.42 (1H, m), 3.27–3.16 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.6, 5.7$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=14.6, 8.2$  Hz), 2.62–2.56 (3H, m), 2.38 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.07 (1H, dd,  $J=14.4, 6.7$  Hz), 1.96 (1H, dd,  $J=14.4, 7.6$  Hz), 1.44–1.11 (8 H, m).

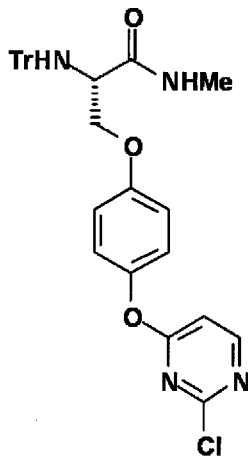
FAB-MS ( $m/z$ ): 585  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0418] 実施例 1 2 4

トリチル-L-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ]アラニン-N-メチルアミド(124)の合成

[0419]

[化127]



[0420] トリチル-L-セリン-N-メチルアミド (580 mg) のクロロホルム溶液 (91 mL) にトリフェニルホスフィン (0.4 g) 次いで4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノール (361 mg) を加え、室温で5分間攪拌した後、アゾジカルボン酸ジエチル 2.2 mol/Lトルエン溶液 (0.7 mL) を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (ヘキサン:酢酸エチル=3:2) で精製し、目的物 (124) (204 mg, 22%) を得た。

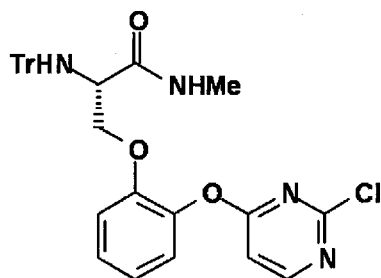
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.77 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.78-2.81 (1H, m), 3.14 (1H, br-s), 3.54 (1H, br-s), 4.09 (1H, dd,  $J=3\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 6.70 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.18-7.31 (10 H, m), 7.50-7.55 (6H, m), 8.41 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ).

[0421] 実施例 125

トリチル-L-3-[2-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ]アラニン-N-メチルアミド(125)の合成

[0422]

[化128]



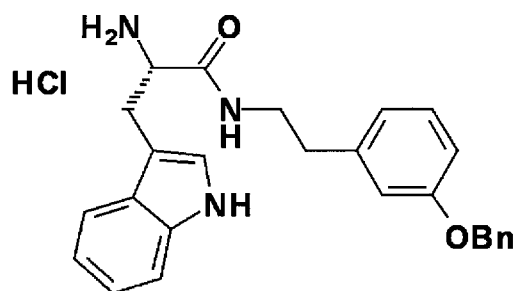
[0423] 実施例 1 2 4 と同様の方法により、2-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノール (1. 2 5 g) から目的物 (1 2 5) (5 9 7 mg, 2 0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.52-2.59 (1H, m), 2.64 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.79 (1H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 3.36 (1H, br-s), 4.09 (1H, dd,  $J=3\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 6.94-7.18 (4H, m), 7.21-7.36 (15 H, m), 8.27 (1 H, d,  $J=6\text{Hz}$ ).

[0424] 実施例 1 2 6

L-トリプトファン-N-2-(3-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド塩酸塩 (126) の合成

[0425] [化129]



[0426] 実施例 7 7 と同様の方法にて、化合物 (2 0 4) (1. 8 6 g) から、黄緑色固体として目的物 (1 2 6) (1. 5 3 g, 9 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.02 (1H, s), 8.63 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 8.15 (3 H, br-s), 7.64 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.40-7.30 (6H, m), 7.20-6.97 (4H, m), 6.85-6.72 (3H, m), 5.05 (2H, s), 3.92-3.87 (1H, m), 3.39-3.33 (1H,

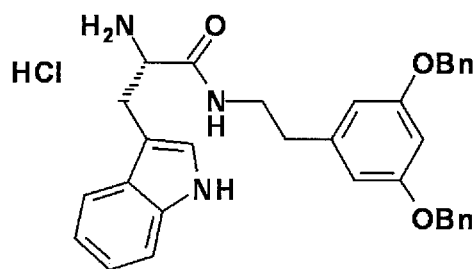


m), 3.25–3.14 (2H, m), 3.06 (1H, dd, J=14.5, 7.9 Hz), 2.59 (2H, t, J=7.3 Hz).

[0427] 実施例 1 2 7

L-トリプトファン-N-2-(3,5-ジベンジルオキシフェニル)エチルアミド塩酸塩 (127) の合成

[0428] [化130]



[0429] 実施例 77と同様の方法にて、化合物 (205) (2.96 g) から、乳白色固体として目的物 (127) (2.65 g, 定量的) を得た。

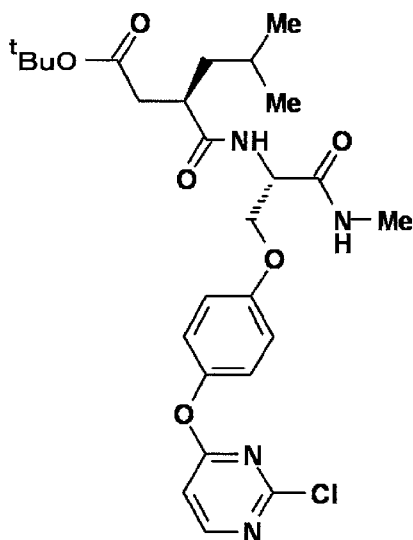
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.03 (1H, s), 8.66 (1H, t, J=5.4 Hz), 8.14 (3H, br-s), 7.65 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.39–7.29 (11H, m), 7.19 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.09–6.97 (2H, m), 6.51 (1H, s), 6.47 (2H, s), 5.03 (4H, s), 3.92–3.89 (1H, m), 3.39–3.32 (1H, m), 3.26–3.15 (2H, m), 3.07 (1H, d, J=14.5, 8.2 Hz), 2.56 (2H, t, J=7.6 Hz).

[0430] 実施例 1 2 8

[4-tert-ブチル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ]アラニン-N-メチルアミド(128)の合成

[0431]

[化131]



[0432] 化合物 (124) (660 mg) にトリフルオロ酢酸 (3 mL) を加え、氷冷下 1 時間攪拌した。反応混合物を氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、クロロホルムを加え抽出し、有機層を合し、減圧下留去した。残留物を酢酸エチルに溶かし 1 mol/L 塩酸を加え抽出し、水層に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、中和した後、クロロホルムを加え抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、クロロホルムを減圧下留去し、L-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ]アラニン-N-メチルアミド (305 mg, 81%) を得た。次いで、L-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ]アラニン-N-メチルアミド (305 mg) のクロロホルム溶液 (50 mL) に 2(R)-イソブチルコハク酸 4-tert-ブチル (257 mg, 1.1 mmol) 次いでトリエチルアミン (0.16 mL) を加え、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (215 mg) 及びジメチルアミノピリジン (12 mg) を加え、同温度で 30 分間攪拌、次いで室温で 4 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物に 0.5 mol/L 塩酸及び酢酸エチルを加え抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル

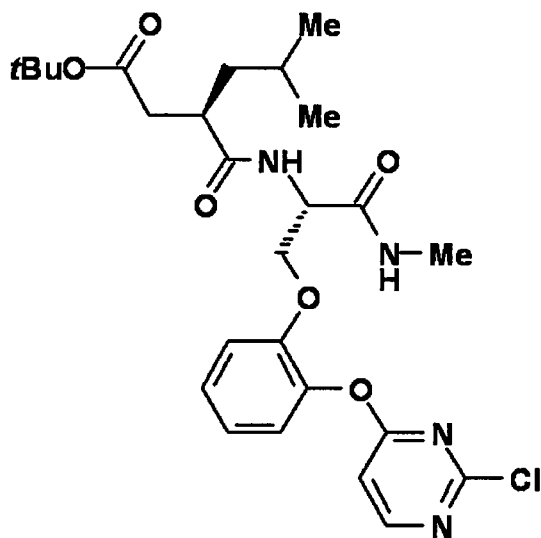
カラム（クロロホルム：メタノール＝９９：１）で精製し、目的物（１２８）（３９０ｍｇ，７７％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.90 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 0.95 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.25–1.33 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.57–1.62 (2H, m), 2.47 (1H, dd,  $J=5\text{Hz}$ ,  $17\text{Hz}$ ), 2.56–2.62 (1H, m), 2.67–2.75 (1H, m), 2.85 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$   $\text{NHCH}_3$ ), 4.10 (1H, dd,  $J=6\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 4.51 (1H, dd,  $J=4\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 4.71–4.75 (1H, m), 6.64 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.99–7.03 (2H, m), 7.05–7.09 (2H, m), 8.41 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ).

[0433] 実施例 129

[4-tert-ブチル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-[2-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ]アラニン-N-メチルアミド(129)の合成

[0434] [化132]



[0435] 実施例 128 と同様の方法により、化合物（１２５）（５６０ｍｇ）から 2 工程で、目的物（１２９）（３０２ｍｇ，２工程で 58%）を得た。

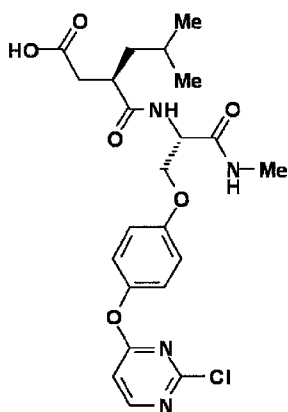
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.87 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 0.93 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.24–1.33 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.50–1.59 (2H, m), 2.43 (1H, dd,  $J=4\text{Hz}$ ,  $16\text{Hz}$ ), 2.52–2.59 (1H, m), 2.60–2.65 (1H, m), 2.66 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$   $\text{NHCH}_3$ ), 4.01 (1H, dd,  $J=7\text{Hz}$ ,  $9\text{Hz}$ ), 4.51–4.55 (2H, m), 6.34 (1H, br-s), 6.50 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ).

z), 6.71 (1H, d, J=6Hz), 7.02–7.06 (1H, m), 7.13–7.19 (2H, m), 7.26–7.31 (1H, m), 8.43 (1H, d, J=6Hz).

[0436] 実施例 130

[2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ]アラニン-N-メチルアミド(130)の合成

[0437] [化133]



[0438] 化合物(128)(200mg)のジクロロメタン溶液(3mL)にトリフルオロ酢酸(1mL)を加え、氷冷下1時間攪拌した後、さらに室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、残留物に水を加え、次いで、クロロホルムを加え抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを減圧下留去し、目的物(130)(64mg, 36%)を得た。

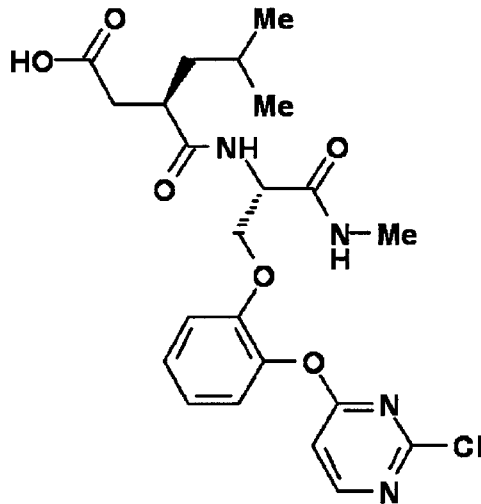
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.82 (3H, d, J=6Hz), 0.88 (3H, d, J=6Hz), 1.11–1.19 (1H, m), 1.42–1.54 (2H, m), 2.23 (1H, dd, J=6Hz, 16Hz), 2.42–2.48 (1H, m), 2.62 (3H, d, J=5Hz), 2.74–2.79 (1H, m), 4.11–4.91 (2H, m), 4.58 (1H, dd, J=6Hz, 14Hz), 6.99–7.02 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=6Hz), 7.16–7.19 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=5Hz), 8.20 (1H, d, J=8Hz), 8.58 (1H, d, J=6Hz), 12.02 (1H, br-s).

[0439] 実施例 131

[2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-[2-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)

フェノキシ]アラニン-N-メチルアミド (131) の合成

[0440] [化134]



[0441] 実施例 130 と同様の方法により、化合物 (129) (300 mg) から目的物 (131) (268 mg, 100%) を得た。

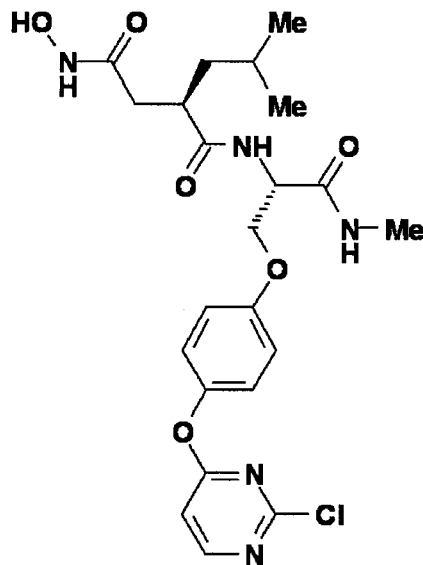
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.79 (3H, d, J=6Hz), 0.84 (3H, d, J=6Hz), 0.98–1.15 (1H, m), 1.36–1.50 (2H, m), 2.20 (1H, dd, J=6Hz, 16Hz), 2.35–2.41 (1H, m), 2.44 (3H, d, J=5Hz), 2.65–2.72 (1H, m), 4.00–4.09 (2H, m), 4.37–4.42 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=6Hz), 7.01–7.06 (1H, m), 7.19–7.24 (2H, m), 7.26–7.32 (1H, m), 7.70 (1H, br-s), 8.01 (1H, d, J=8Hz), 8.57 (1H, d, J=6Hz), 12.02 (1H, br-s).

[0442] 実施例 132

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ]アラニン-N-メチルアミド (132) の合成

[0443]

[化135]



[0444] クロロギ酸イソブチル (21 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (3 mL) を  $-10^{\circ}\text{C}$  で攪拌しながら、N-メチルモルホリン (18 mg) 及び化合物 (130) (60 mg) を加え、 $-10^{\circ}\text{C}$  で15分間攪拌した。次いで、O-(トリメチルシリル)ヒドロキシアミン (17 mg) を加え、 $-10^{\circ}\text{C}$  で20分間攪拌した後、室温で19時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 96 : 4) で精製し、目的物 (132) (32 mg, 54%) を得た。

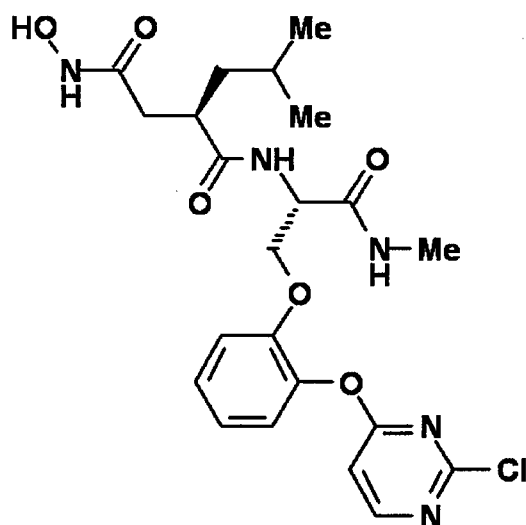
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.80 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 0.86 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.05–1.15 (1H, m), 1.42–1.54 (2H, m), 2.02–2.08 (1H, m), 2.20–2.27 (1H, m), 2.62 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.69–2.78 (1H, m), 4.16–4.25 (2H, m), 4.50–4.57 (1H, m), 7.01 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.17 (2H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.94–7.99 (1H, m), 8.20 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ) 8.69 (1H, s), 10.38 (1H, s).

Mass (FAB $^+$ ) : 494 [M+H].

[0445] 実施例 133

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-[2-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ]アラニン-N-メチルアミド(133)の合成

[0446] [化136]



[0447] 実施例 1 3 2 と同様の方法で、化合物 ( 1 3 1 ) ( 1 2 0 m g ) から目的物 ( 1 3 3 ) ( 9 8 m g , 8 0 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.77 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 0.82 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.02–1.09 (1H, m), 1.35–1.45 (2H, m), 1.99–2.06 (1H, m), 2.12–2.18 (1H, m), 2.46 (3H, d,  $J=5\text{Hz}$ ), 2.62–2.72 (1H, m), 4.09–4.16 (2H, m), 4.32–4.39 (1H, m), 6.99 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.02–7.06 (1H, m), 7.21–7.24 (1H, m), 7.27–7.32 (1H, m), 7.75–7.80 (1H, m), 7.99 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.57 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ) 8.69 (1H, s), 10.36 (1H, s).

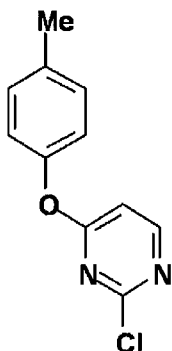
Mass (FAB $^+$ ): 494 [M+H].

[0448] 実施例 1 3 4

2-クロロ-4-(p-トリルオキシ)ピリミジン(134)の合成

[0449]

[化137]

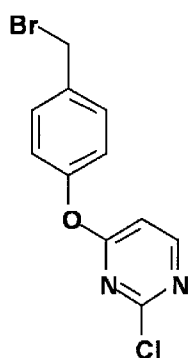


[0450] 2, 4-ジクロロピリミジン (5. 0 g) , p-クレゾール (3. 6 g) をTHF (50 mL) に溶かし、氷冷攪拌下水素化ナトリウム (60% in oil, 1. 3 g) を少量ずつ加えた。混合物を18時間煮沸還流した。放冷後混合物を減圧下濃縮乾固し、残留物にクロロホルムと水を加えて振り、有機層を取り、無水硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、ろ液を減圧下濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラム (ジクロロメタン : n-ヘキサン=5 : 3) により精製し、目的物 (134) を6. 20 g (84. 0%) 得た。

[0451] 実施例 135

4-(4-ブロモメチル)フェノキシ-2-クロロピリミジン(135)の合成

[0452] [化138]



[0453] 化合物 (134) (4. 00 g) , NBS (3. 22 g) 及びAIBN (0. 4 g) を四塩化炭素 (30 mL) に懸濁し、W-ランプ照射下煮沸還流した。放冷後混合物を減圧下濃縮乾固し、残留物にクロロホルムと7%炭酸水素ナトリウムを加えて振り、有機層を取り、飽和食塩水で洗い、無水硫酸



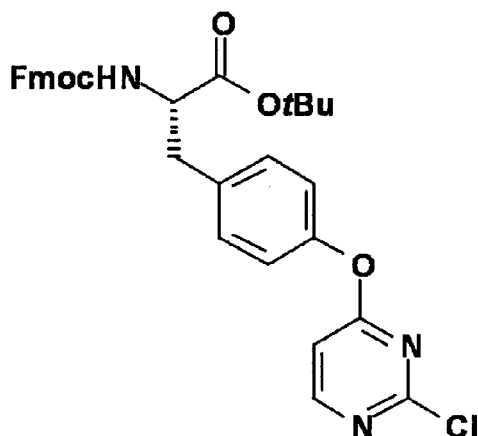
マグネシウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラム（クロロホルム：*n*-ヘキサン＝1：1）により精製し、目的物（135）を4.52 g（83.4%）得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.53 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=5.6 Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.6 Hz).

[0454] 実施例 136

(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]アラニン tert-ブチルエステル(136)の合成

[0455] [化139]



[0456] 化合物（135）（5.0 g）、グリシンベンゾフェノンイミン（4.5 g）及びO-アリル-N-(9-アンスラセニルメチル)シンコニジウムブロミド（920 mg）をトルエン（150 mL）に懸濁し、氷冷攪拌下50%水酸化カリウム（30 mL）を少量ずつ滴下した。アルカリ添加後混合物を室温で18時間攪拌した。混合物はセライトパッドを用いて吸引ろ過して不溶物を除去し、ろ液を減圧下濃縮乾固した。残留物をTHF（90 mL）に溶かし、15%クエン酸を加え（白濁したので10 mLのエタノールを添加し、澄明な液とした）、室温で18時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮して有機溶媒を留去し、残留物をエーテルで抽出した。水層は炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮乾固した（残留物4.35 g；81.8%、淡

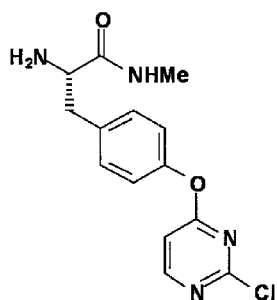
褐色オイル)。残留物を45 mLのジオキサンに溶かし、Fmoc-Cl (3.2 g), 炭酸水素ナトリウム (1.04 g) 及び水 (5 mL) を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮乾固し、残留物をクロロホルムに溶かし、水で洗浄した。有機層を取り、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、減圧下濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラム (クロロホルム : n-ヘキサン = 1 : 1) により精製し、目的物 (136) の5.2 g (73%) を微黄色の固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.78 (3H, s), 3.08 (2H, br m), 4.18 (1H, m, Fmoc CH), 4.43 (1H, m + 2H br m, Fmoc- $\text{CH}_2$ ), 5.47 (1H, br), 5.74 (1H, br), 6.76 (1H, d,  $J=5.6$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.26 (2H, m, Fmoc), 7.31 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.39 (2H, m, Fmoc), 7.54 (2H, m, Fmoc), 7.76 (2H, m, Fmoc), 8.40 (1H, d,  $J=5.6$  Hz).

[0457] 実施例 137

L-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]アラニン-N-メチルアミド(137)の合成

[0458] [化140]



[0459] 化合物 (136) (5.2 g) をジクロロメタン (100 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (12.4 g) を加え、室温で26時間攪拌した。次いで混合物を17時間煮沸還流した後、混合物を減圧下濃縮乾固し、カルボン酸を得た (淡緑色泡 4.4 g ; 94%)。

このカルボン酸 (4.4 g) を THF (100 mL) に溶かし、メチルアミン塩酸塩 (700 mg) 及びカルボニルジイミダゾール (1.65 g) を

加え、室温で48時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮乾固し、残留物にクロロホルムと水を加えて振り、有機層を取り、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラム（クロロホルム→クロロホルム：メタノール＝95：5）により精製し、1.4g（31.1%）のFmoc-メチルアミド体を淡黄色褐色の固体として得た。

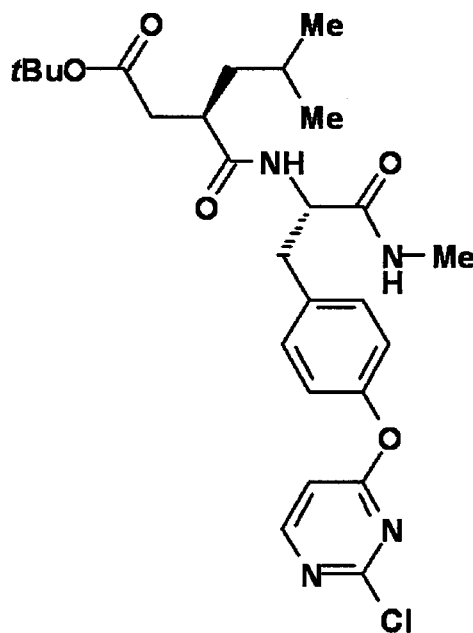
このFmoc-メチルアミド体（1.0g）を0.1Mテトラブチルアンモニウムフロリド-DMF溶液（20mL）に溶かし、メタノール（5mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮乾固し、残留物をシリカゲルカラムクロマト法により精製し、目的物（137）（507mg, 87.4%, 白色固体）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.65 (1.5H, 1.5H, s, s), 2.70 (1H, m), 2.94 (1H, m), 3.40 (1H, m), 7.08 (1H, d), 7.15 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.78 (1H, br), 8.59 (1H, d).

[0460] 実施例138

[4-tert-ブチル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]アラニン-N-メチルアミド (138) の合成

[0461] [化141]



[0462] 化合物 (137) (507 mg), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (380 mg), トリエチルアミン (200 mg; 1.983 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (20 mg) を THF-クロロホルム (10 mL-10 mL) に溶かし、2-(R)-イソブチルコハク酸 4-tert-ブチル (460 mg) を加え、混合物を室温で 24 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮乾固し、残留物に水とクロロホルムを加えて有機層を取り、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮乾固した。残留物をシリカゲルカラム (クロロホルム:メタノール=99:1) により精製した。目的物 (138) (763 mg, 88.9%) を得た。

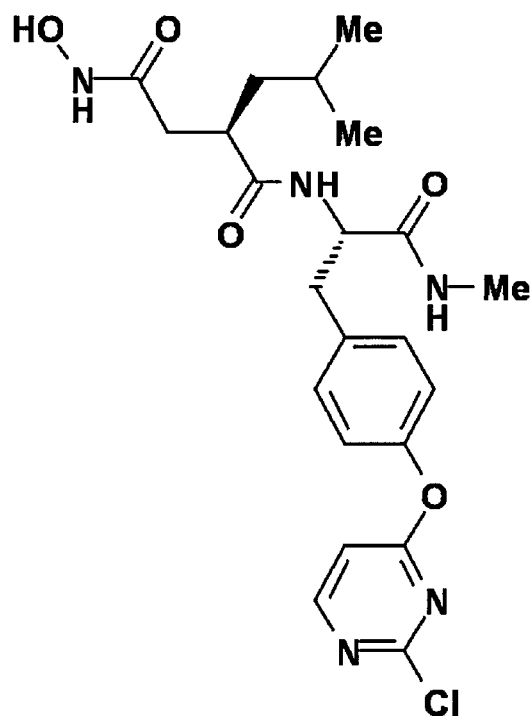
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.76 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.78 (3H, d,  $J=6.6$  Hz), 0.84-1.05 (1H, m), 1.14 (1H, m), 1.42 (9H, s), 2.24 (1H, d-like), 2.29 (1H, d-like), 2.38-2.41 (1H, m), 2.78 (1.5H, s), 2.80 (1.5H, s), 3.14, 3.18 (1H, dd,  $J=8.3, 14.4$  Hz), 3.31, 3.35 (1H, dd,  $J=8.3, 14.4$  Hz), 4.90 (1H, m), 6.79 (1H, d,  $J=5.8$  Hz), 7.10 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.43 (1H, d,  $J=5.8$  Hz).

[0463] 実施例 139

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-[4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]アラニン-N-メチルアミド (139) の合成

[0464]

[化142]



[0465] 化合物(138) (763 mg) をジクロロメタン (20 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (1.2 g) を加え、室温で18時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮乾固し、残留物を減圧下乾燥した。乾燥物 (803 mg) を THF (10 mL) に溶かし、氷冷攪拌下 N-メチルモルホリン (190 mg)、クロロギ酸イソブチル (255 mg) を加えて30分間攪拌した。混合物に O-(トリメチルシリル) ヒドロキシルアミン (195 mg) を滴下し、氷冷下約1時間攪拌を続け、次いで室温で15時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮乾固し、残留物をクロロホルム (20 mL) に懸濁し、シリカゲル (約10 g) を加えて振り混ぜ、減圧下濃縮乾固した。シリカゲル (30 g) カラムに乾固品を載せ、1% MeOH 添加 CHCl<sub>3</sub> → 2.5% MeOH 添加 CHCl<sub>3</sub> → 4% MeOH 添加 CHCl<sub>3</sub> で順次流下し、目的物を含む画分を合わせて減圧下濃縮乾固した。白色固体として目的物 (139) の 363 mg (43.5%) を得た。

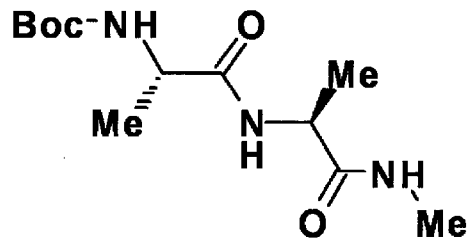
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.62 (3H, d, J=5.9 Hz), 0.70 (3H, d, J=5.9

H<sub>z</sub>), 0.85–0.87 (2H, m), 1.11 (1H, m), 2.11 (1H, dd, J=5.1, 14.1 Hz), 2.21 (1H, dd, J=5.1, 14.1 Hz), 2.64 (1H, m), 2.64 (1.5H, s), 2.65 (1.5H, s), 3.80 (2H, br), 4.43 (1H, m), 7.04 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.90 (1H, d-like), 8.33 (1H, d-like), 8.58 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.70 (1H, s), 10.47 (1H, s).

[0466] 実施例 140

tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニン-L-アラニン-N-メチルアミド (140)  
) の合成

[0467] [化143]



[0468] 実施例 18 と同様の方法にて、N-Boc-L-アラニン (2.83 g) と化合物 (142) (2.49 g) から白色の固体として目的物 (140) (2.80 g, 68%) を得た。

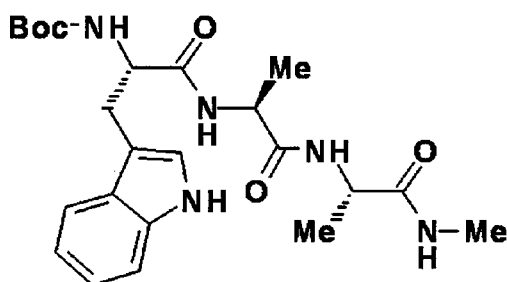
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 7.80–7.74 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=6.8 Hz), 4.22–4.15 (1H, m), 3.95–3.88 (1H, m), 2.56 (3H, d, J=4.4 Hz), 1.37 (9H, s), 1.17 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.14 (3H, d, J=7.3 Hz).

[0469] 実施例 141

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-L-アラニン-L-アラニン-N-メチルアミド (141) の合成

[0470]

[化144]



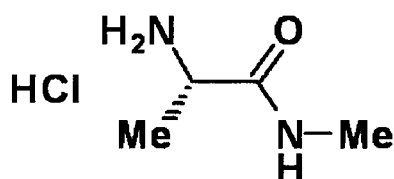
[0471] 実施例18と同様の方法にて、N-Boc-L-トリプトファン（1.45 g, 4.77 mmol）と化合物（144）（1.20 g）から淡黄色の固体として目的物（141）（1.44 g, 65%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.79 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.94 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.74 (1H, quar., J=4.4 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.13 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.06–6.94 (2H, m), 6.83 (1H, d, J=8.1 Hz), 4.31–4.24 (1H, m), 4.23–4.14 (2H, m), 3.08 (1H, dd, J=14.6, 4.1 Hz), 2.87 (1H, dd, J=14.6, 9.9 Hz), 2.57 (3H, d, J=4.4 Hz), 1.29 (9H, s), 1.19 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.17 (3H, d, J=6.8 Hz).

[0472] 実施例142

L-アラニン-N-メチルアミド塩酸塩(142)の合成

[0473] [化145]



[0474] 化合物（4）（5.42 g）を室温でメタノール（55 mL）に溶解、次いで氷冷した後、4 mol/L塩化水素-1,4-ジオキサン溶液（55 mL）を加えた。本溶液を徐々に室温に戻しながら、一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固した後、残留物にエーテルとn-ヘキサンを加え、超音波処理して粉末化した。析出物をろ取、n-ヘキサンで洗浄後、減圧乾燥し、微

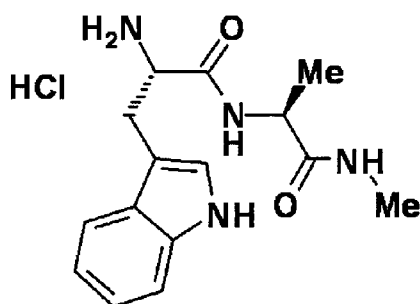
黄色針状物質として化合物 (142) (3.71 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.49 (1H, quar.,  $J=4.4$  Hz), 8.24 (3H, br-s), 3.80–3.74 (1H, m), 2.63 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 1.33 (3H, d,  $J=7.1$  Hz).

[0475] 実施例 143

L-トリプトファン-L-アラニン-N-メチルアミド (143) の合成

[0476] [化146]



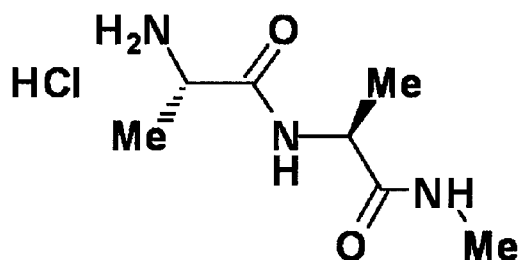
[0477] 実施例 142 と同様の方法にて、化合物 (18) (2.46 g) から微紫色の固体として目的物 (143) (1.95 g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.05 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.83 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.16 (3H, br-s), 7.79 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.98 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.08 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 4.31–4.24 (1H, m), 4.07–4.00 (1H, m), 3.24 (1H, dd,  $J=14.8, 6.0$  Hz), 3.09 (1H, dd,  $J=14.8, 7.8$  Hz), 2.56 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 1.22 (3H, d,  $J=7.1$  Hz).

[0478] 実施例 144

L-アラニン-L-アラニン-N-メチルアミド塩酸塩 (144) の合成

[0479] [化147]





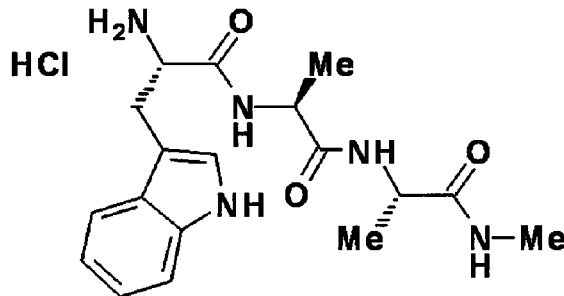
[0480] 実施例 1 4 2 と同様の方法にて、化合物 (1 4 0) (2. 7 5 g) から乳白色の固体として目的物 (1 4 4) (2. 0 5 g, 9 7 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8. 58–8. 53 (1H, m), 8. 12 (3H, s), 7. 97–7. 92 (1H, m), 4. 30–4. 23 (1H, m), 3. 86–3. 80 (1H, m), 2. 58 (3H, d,  $J=4. 6$  Hz), 1. 32 (3H, d,  $J=6. 8$  Hz), 1. 21 (3H, d,  $J=7. 1$  Hz).

[0481] 実施例 1 4 5

L-トリプトファン-L-アラニン-L-アラニン-N-メチルアミド (145) の合成

[0482] [化148]



[0483] 実施例 1 4 2 と同様の方法にて、化合物 (1 4 1) (1. 3 9 g, 3. 0 3 mmol) から淡桃色の固体として目的物 (1 4 5) (1. 1 9 g, 9 9 %) を得た。

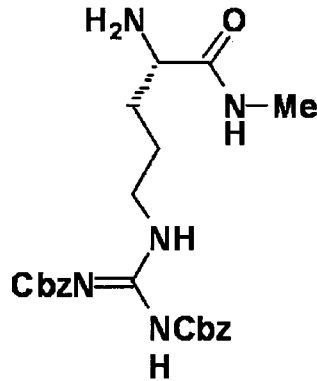
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11. 01 (1H, d,  $J=7. 3$  Hz), 8. 80 (1H, d,  $J=7. 3$  Hz), 8. 10 (1H, d,  $J=7. 3$  Hz), 8. 03 (3H, br-s), 7. 85 (1H, d,  $J=4. 6$  Hz), 7. 70 (1H, d,  $J=7. 8$  Hz), 7. 35 (1H, d,  $J=7. 8$  Hz), 7. 22 (1H, d,  $J=1. 7$  Hz), 7. 10–6. 97 (2H, m), 4. 42–4. 35 (1H, m), 4. 27–4. 20 (1H, m), 4. 05–4. 00 (1H, m), 3. 24 (1H, dd,  $J=14. 8, 5. 2$  Hz), 3. 03 (1H, dd,  $J=14. 6, 8. 3$  Hz), 2. 57 (3H, d,  $J=4. 4$  Hz), 1. 25 (3H, d,  $J=6. 8$  Hz), 1. 20 (3H, d,  $J=7. 1$  Hz).

[0484] 実施例 1 4 6

$N_\sigma, N_\omega$ -ビス (ベンジルオキシカルボニル) -L-アルギニン-N-メチルアミド (146) の合成

[0485]

[化149]



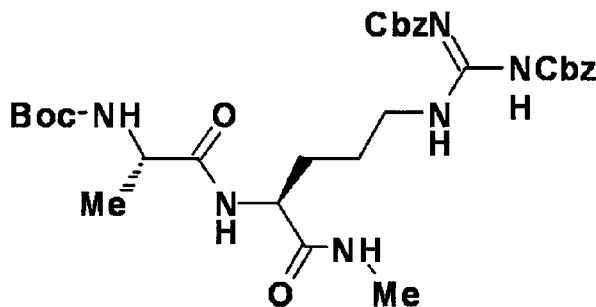
[0486] 化合物 (11) (1.73 g) を乾燥ジクロロメタン (12 mL) に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。本溶液を氷冷下にて5分間攪拌、次いで室温で1時間攪拌した後、有機溶媒を減圧下、除去した。残留物をクロロホルムに溶解して、飽和重曹水、次いでブラインで洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、及び濃縮乾固した。白色固体として目的物 (146) (1.42 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.17 (2H, s), 7.69 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.42–7.28 (10H, m), 5.23 (2H, s), 5.04 (2H, s), 3.82 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 3.03 (1H, dd,  $J=7.4, 5.0$  Hz), 2.54 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 1.62–1.25 (4H, m).

[0487] 実施例 147

tert-ブチルオキシカルボニル-L-アラニン-L-N $_{\sigma}$ ,N $_{\omega}$ -ビス(ベンジルオキシカルボニル)アルギニン-N-メチルアミド (147) の合成

[0488] [化150]



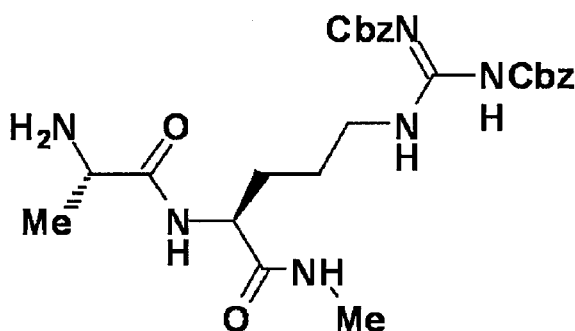
[0489] 実施例 18 と同様の方法にて、N-Boc-L-アラニン (0.793 g) と化合物 (146) ( $4.19 \times 1.1 \text{ mmol}$ ) から白色の固体として目的物 (147) (2.34 g, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.13 (2H, s), 7.77 (2H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.40–7.27 (10H, m), 6.97 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 5.22 (2H, s), 5.03 (2H, s), 4.18–4.13 (1H, m), 3.94–3.77 (3H, m), 2.52 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 1.59–1.43 (4H, m), 1.34 (9H, s), 1.11 (3H, d,  $J=7.1$  Hz).

[0490] 実施例 148

L-アラニン-L-N $_{\alpha}$ ,N $_{\omega}$ -ビス (ベンジルオキシカルボニル) アルギニン-N-メチルアミド (148) の合成

[0491] [化151]



[0492] 化合物 (147) (2.32 g) の乾燥ジクロロメタン (15 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、トリフルオロ酢酸 (6.0 mL) を添加した。本溶液を氷冷下、5分間、次いで室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固した後、残留物にクロロホルムを加え、飽和重曹水、次いでブラインで洗浄した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、次いで濃縮乾固した。白色固体として目的物 (148) (1.93 g, 99%) を得た。

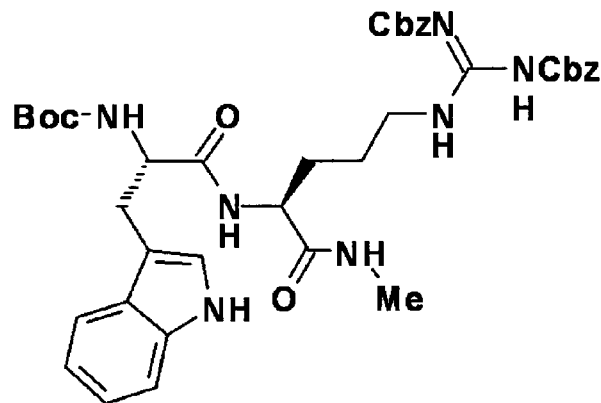
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.12 (2H, s), 7.92 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.85 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.40–7.28 (10H, m), 5.22 (2H, s), 5.03 (2H, s), 4.19–4.14 (1H, m), 3.85–3.77 (2H, m), 3.22 (1H, quar.,  $J=7.1$  Hz), 2.5

3 (3H, d, J=4.6 Hz), 1.87 (2H, s), 1.62-1.39 (4H, m), 1.05 (3H, d, J=7.1 Hz).

[0493] 実施例 149

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-L-N<sub>σ</sub>,N<sub>ω</sub>-ビス (ベンジルオキシカルボニル) アルギニン-N-メチルアミド (149) の合成

[0494] [化152]



[0495] 実施例 18 と同様の方法にて、N-Boc-L-トリプトファン (0.557 g) と化合物 (146) (1.00 g) から淡黄色の固体として目的物 (149) (1.21 g, 89%) を得た。

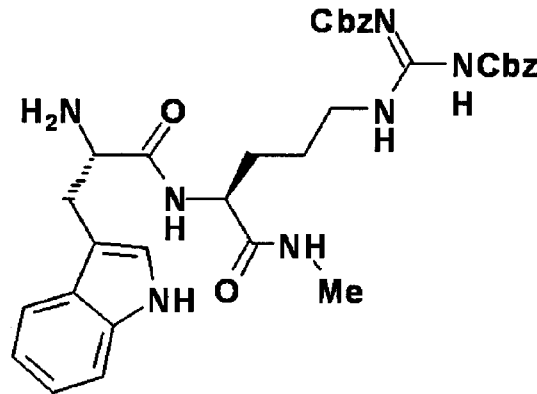
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.79 (1H, s), 9.14 (2H, s), 7.90 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.64 (1H, quar., J=4.6 Hz), 7.54 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.39-7.27 (11H, m), 7.10 (1H, s), 7.05-6.92 (2H, m), 6.80 (1H, d, J=8.1 Hz), 5.23 (2H, s), 5.02 (2H, s), 4.22-4.15 (2H, m), 3.88-3.78 (2H, m), 3.07 (1H, dd, J=14.5, 4.5 Hz), 2.88 (1H, dd, J=14.5, 9.4 Hz), 2.50 (3H, d, J=4.6 Hz), 1.61-1.42 (4H, m), 1.27 (9H, s).

[0496] 実施例 150

L-トリプトファン-L-N<sub>σ</sub>,N<sub>ω</sub>-ビス (ベンジルオキシカルボニル) アルギニン-N-メチルアミド (150) の合成

[0497]

[化153]



[0498] 実施例 148 と同様の方法にて、化合物 (149) (1.18 g) から乳白色の固体として目的物 (150) (1.02 g, 定量的) を得た。

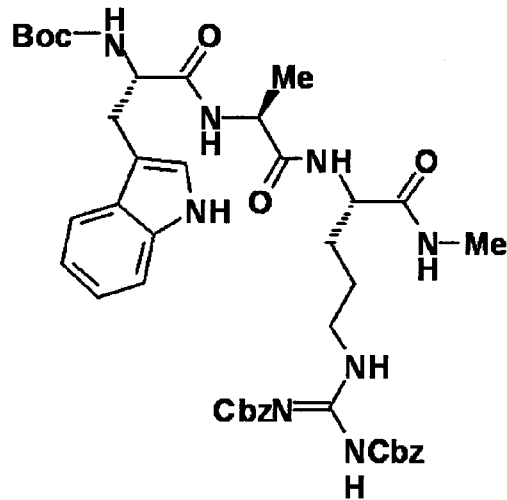
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.82 (1H, s), 9.14 (2H, s), 7.99 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.76 (1H, quar., J=4.6 Hz), 7.51 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.39–7.27 (11H, m), 7.13 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.04–6.90 (2H, m), 5.24, 5.20 (each 1H, each d, each J=12.4 Hz), 5.02 (2H, s), 4.21–4.16 (1H, m), 3.79–3.75 (2H, m), 3.46 (1H, dd, J=8.5, 4.4 Hz), 3.06 (1H, dd, J=14.3, 4.3 Hz), 2.70 (1H, dd, J=14.3, 8.4 Hz), 2.51 (3H, d, J=4.6 Hz), 1.73 (2H, s), 1.54–1.38 (4H, m).

[0499] 実施例 151

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-L-アラニン-L-N<sub>α</sub>,N<sub>ω</sub>-ビス(ベンジルオキシカルボニル)アルギニン-N-メチルアミド (151) の合成

[0500]

[化154]



[0501] 実施例 18 と同様の方法にて、N-Boc-L-トリプトファン (0.520 g) と化合物 (148) (0.900 g) から乳白色の固体として目的物 (151) (1.20 g, 87%) を得た。

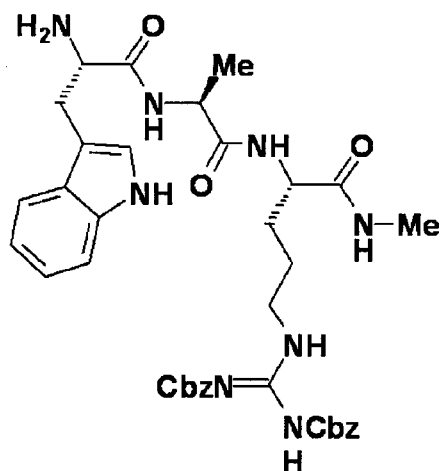
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.78 (1H, s), 9.13 (2H, s), 7.98 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J=9.5$  Hz), 7.77 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.38–7.26 (11H, m), 7.12 (1H, s), 7.05–6.93 (2H, m), 6.85 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.21 (2H, s), 5.03 (2H, s), 4.31–4.24 (1H, m), 4.19–4.13 (2H, m), 3.88–3.78 (2H, m), 3.08 (1H, dd,  $J=14.5, 3.7$  Hz), 2.85 (1H, dd,  $J=14.5, 10.1$  Hz), 2.53 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 1.60–1.42 (4H, m), 1.26 (9H, s), 1.17 (3H, d,  $J=6.8$  Hz).

[0502] 実施例 152

L-トリプトファン-L-アラニン-L-N $\alpha$ ,N $\omega$ -ビス (ベンジルオキシカルボニル) アルギニン-N-メチルアミド (152) の合成

[0503]

[化155]



[0504] 実施例 1 4 8 と同様の方法にて、化合物 ( 1 5 1 ) ( 1 . 1 7 g ) から白色固体として目的物 ( 1 5 2 ) ( 0 . 9 7 0 g , 9 5 % ) を得た。

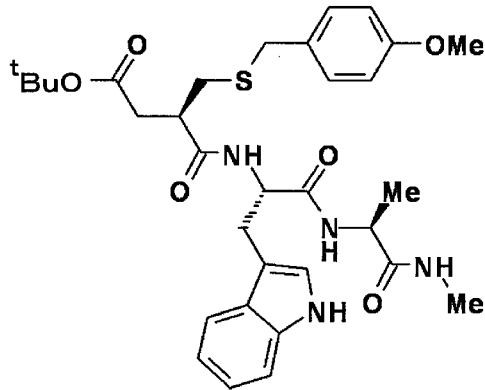
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.83 (1H, s), 9.12 (2H, s), 8.07 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.76 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.38–7.27 (12H, m), 7.16 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.06–6.92 (2H, m), 5.21 (2H, s), 5.02 (2H, s), 4.32–4.26 (1H, m), 4.17–4.12 (1H, m), 3.87–3.77 (2H, m), 3.43 (1H, dd,  $J=8.3, 4.1$  Hz), 3.07 (1H, dd,  $J=14.1, 4.1$  Hz), 2.72 (1H, dd,  $J=14.1, 8.3$  Hz), 2.52 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 1.58–1.45 (4H, m), 1.10 (3H, d,  $J=7.1$  Hz).

[0505] 実施例 1 5 3

[4-tert-ブチル-2 (R) - (4-メトキシベンジルスルファニルメチル) サクシニル]-L-トリプトファン-L-アラニン-N-メチルアミド (153) の合成

[0506]

[化156]



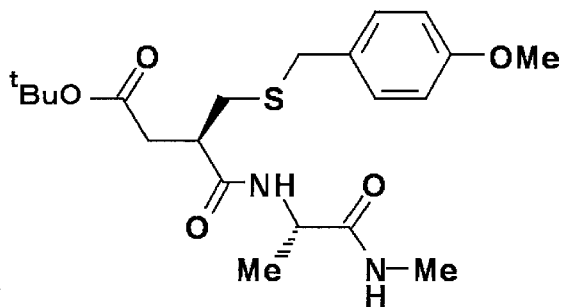
[0507] 実施例18と同様の方法にて、化合物(90)(0.650g)と化合物(143)(0.744g)から白色の固体として目的物(153)(0.817g, 70%)を得た。ただし、精製は中圧シリカゲルカラム(酢酸エチル:n-ヘキサン=4:1→9:1)にて行なった。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 10.83(1H, s), 8.30(1H, d, J=7.6 Hz), 7.83(1H, d, J=7.6 Hz), 7.55(1H, d, J=7.8 Hz), 7.34(1H, quar., J=4.6 Hz), 7.31(1H, d, J=8.1 Hz), 7.20-7.17(3H, m), 7.06-6.93(2H, m), 6.82(2H, d, J=8.3 Hz), 4.56-4.51(1H, m), 4.19-4.12(1H, m), 3.71(3H, s), 3.71-3.62(2H, m), 3.12(1H, dd, J=14.8, 5.9 Hz), 2.96(1H, dd, J=14.8, 7.9 Hz), 2.93-2.86(1H, m), 2.56(1H, dd, J=13.4, 7.3 Hz), 2.38-2.26(3H, m), 1.31(9H, s), 1.07(3H, d, J=7.1 Hz).

[0508] 実施例154

[4-tert-ブチル-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-アラニン-N-メチルアミド(154)の合成

[0509] [化157]





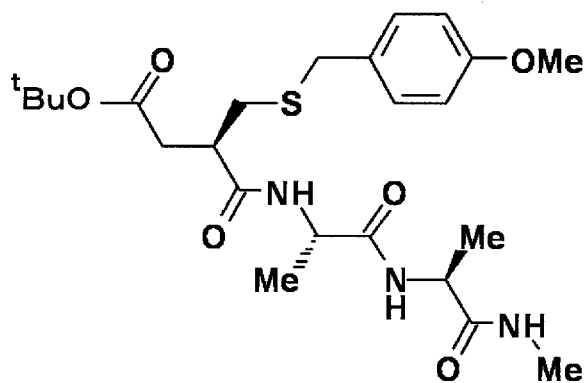
[0510] 実施例 18 と同様の方法にて、化合物 (90) (0.750 g) と化合物 (142) (0.366 g) から無色透明タール状の液体として目的物 (154) (0.855 g, 92%) を得た。ただし、精製は中圧シリカゲルカラム (酢酸エチル : n-ヘキサン = 3 : 2, 20 mL/min) にて行なった。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.22 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 4.24-4.17 (1H, m), 3.75-3.67 (2H, m), 3.72 (3H, s), 2.92-2.84 (1H, m), 2.60-2.55 (1H, m), 2.54 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.45-2.31 (3H, m), 1.36 (9H, s), 1.19 (3H, d,  $J=6.8$  Hz).

[0511] 実施例 155

[4-tert-ブチル-2 (R) - (4-メトキシベンジルスルファニルメチル) サクシニル]-L-アラニン-L-アラニン-N-メチルアミド (155) の合成

[0512] [化158]



[0513] 実施例 18 と同様の方法にて、化合物 (90) (0.750 g) と化合物 (144) (0.554 g) から乳白色の固体として目的物 (155) (0.855 g, 92%) を得た。

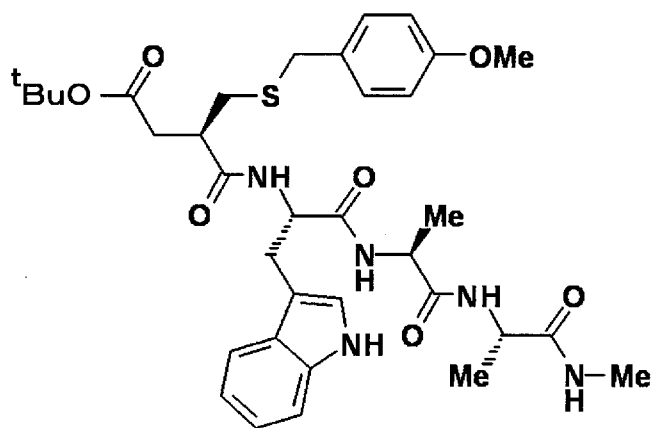
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.31 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=4.6$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.26-4.13 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.71, 3.67 (each 1H, each d, each  $J=13.2$  Hz), 2.92-2.85 (1H, m), 2.58 (1H, dd,  $J=12.0, 6.1$  Hz), 2.55

(3H, d, J=4.6 Hz), 2.46–2.32 (3H, m), 1.36 (9H, s), 1.20 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.13 (3H, d, J=7.1 Hz).

[0514] 実施例 156

[4-tert-ブチル-2 (R) - (4-メトキシベンジルスルファニルメチル) サクシニル]-L-トリプトファン-L-アラニン-L-アラニン-N-メチルアミド (156) の合成

[0515] [化159]



[0516] 実施例 18と同様の方法にて、化合物(90) (0.650 g)と化合物(145) (0.907 g)から微褐色の固体として目的物(156) (0.876 g, 1.29 mmol, 67%)を得た。ただし精製は、中圧シリカゲルカラムクロマトグラフ法にて行なった。

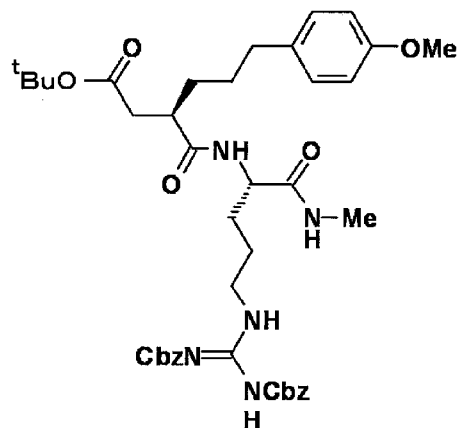
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.80 (1H, s), 8.31 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.89 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.78 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.67 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.57 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.20–7.17 (3H, m), 7.05–6.92 (2H, m), 6.83 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.54–4.49 (1H, m), 4.21–4.14 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.13 (1H, dd, J=14.8, 4.8 Hz), 2.99–2.85 (2H, m), 2.59–2.54 (5H, m), 2.37–2.24 (3H, m), 1.29 (9H, s), 1.16 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.10 (3H, d, J=7.1 Hz).

[0517] 実施例 157

[4-tert-ブチル-2 (R) - [3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L

-N<sub>σ</sub>,N<sub>ω</sub>-ビス (ベンジルオキシカルボニル) アルギニン-N-メチルアミド (157)  
) の合成

[0518] [化160]



[0519] 実施例 1 8 と同様の方法にて、化合物 (5 5) (0. 7 0 0 g) と化合物 (1 4 6) (1. 1 9 g) から白色固体として目的物 (1 5 7) (1. 6 5 g, 定量的) を得た。ただし、反応にトリエチルアミンは使用せず、精製は中圧シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 2 0 0 : 1) にて行なった。

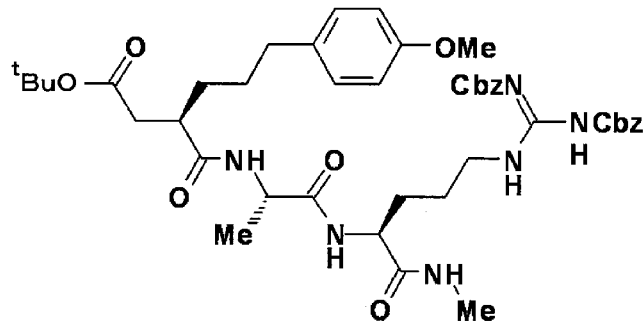
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9. 13 (2H, s), 7. 97 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 67 (1H, quar., J=4. 6 Hz), 7. 41-7. 27 (10H, m), 7. 05 (2H, d, J=8. 8 Hz), 6. 79 (2H, d, J=8. 8 Hz), 5. 24, 5. 21 (each 1H, each d, each J=12. 4 Hz), 5. 03 (2H, s), 4. 17-4. 12 (1H, m), 3. 88-3. 79 (2H, m), 3. 69 (3H, s), 2. 66-2. 60 (1H, m), 2. 50 (3H, d, J=4. 6 Hz), 2. 46-2. 32 (3H, m), 2. 17 (1H, dd, J=15. 9, 6. 1 Hz), 1. 61-1. 37 (8H, m), 1. 28 (9H, s).

[0520] 実施例 1 5 8

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L  
-N<sub>σ</sub>,N<sub>ω</sub>-ジ (ベンジルオキシカルボニル) アルギニン-N-メチルアミド (158)  
の合成

[0521]

[化161]



[0522] 実施例 18 と同様の方法にて、化合物 (55) (0.580 g) と化合物 (148) (0.950 g) から乳白色固体として目的物 (158) (1.40 g, 93%) を得た。ただし、反応にトリエチルアミンは使用せず、精製は中圧シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 200 : 1) にて行なった。

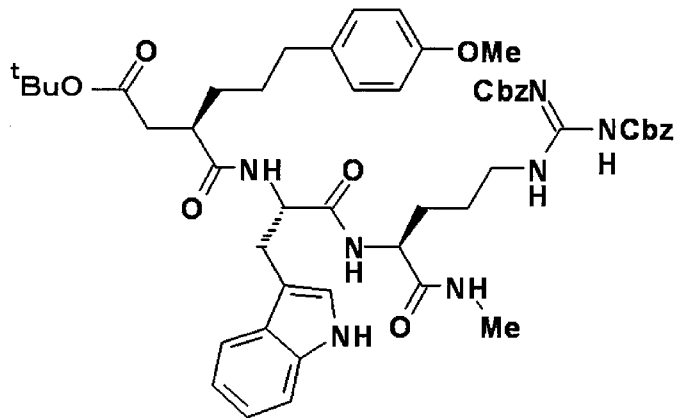
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 9.14 (2H, s), 8.04 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.77 (2H, d, J=4.6 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.40–7.27 (10H, m), 7.03 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.77 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.22 (2H, s), 5.03 (2H, s), 4.26–4.18 (1H, m), 4.16–4.10 (1H, m), 3.84–3.77 (2H, m), 3.67 (3H, s), 2.62–2.56 (1H, m), 2.51 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.42–2.33 (3H, m), 2.17 (1H, dd, J=15.6, 5.9 Hz), 1.57–1.22 (8H, m), 1.32 (9H, s), 1.15 (3H, d, J=7.3 Hz).

[0523] 実施例 159

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-L-N<sub>α</sub>-N<sub>ω</sub>-ビス (ベンジルオキシカルボニル) アルギニン-N-メチルアミド (159) の合成

[0524]

[化162]



[0525] 実施例 18 と同様の方法にて、化合物 (55) (0.490 g) と化合物 (150) (0.978 g) から乳白色固体として目的物 (159) (0.971 g, 68%) を得た。ただし、反応にトリエチルアミンは使用せず、精製は中圧シリカゲルカラム (FL60D, クロロホルム→クロロホルム:メタノール=200:1) にて行なった。

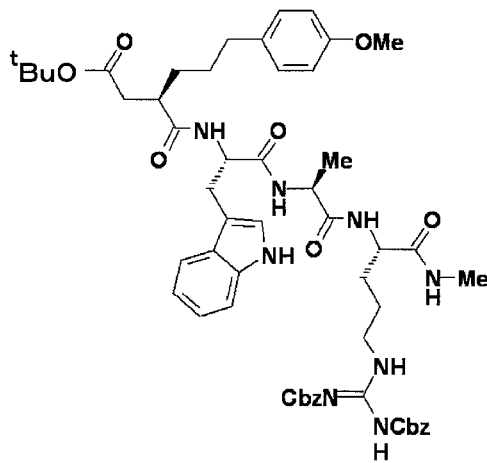
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.80 (1H, s), 9.14 (2H, s), 8.09 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.41–7.25 (12H, m), 7.12 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.05–6.91 (4H, m), 6.75 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.24, 5.20 (each 1H, each d, each  $J=12.4$  Hz), 5.01 (2H, s), 4.56–4.51 (1H, m), 4.16–4.11 (1H, m), 3.83–3.74 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.10 (1H, dd,  $J=14.7, 5.9$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=14.7, 8.2$  Hz), 2.61–2.55 (1H, m), 2.45 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.36 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.23 (1H, dd,  $J=15.6, 7.6$  Hz), 2.09 (1H, dd,  $J=15.6, 6.6$  Hz), 1.58–1.22 (8H, m), 1.26 (9H, s).

[0526] 実施例 160

[4-tert-ブチル-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-L-アラニン-L-N $\omega$ ,N $\omega$ -ビス(ベンジルオキシカルボニル)アルギニン-N-メチルアミド (160) の合成

[0527]

[化163]



[0528] 実施例 18 と同様の方法にて、化合物 (55) (0.432 g) と化合物 (152) (0.953 g) から乳白色固体として目的物 (160) (1.01 g, 74%) を得た。ただし、反応にトリエチルアミンは使用せず、精製は中圧シリカゲルカラム (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=200:1) にて行なった。

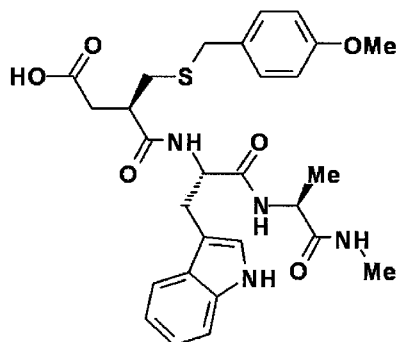
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.74 (1H, d, J=2.0 Hz), 9.12 (2H, s), 8.11 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.92 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.82 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.74 (1H, quar., J=4.6 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.38–7.25 (11H, m), 7.13 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.04–6.91 (4H, m), 6.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 5.20 (2H, s), 5.03 (2H, s), 4.56–4.50 (1H, m), 4.26–4.19 (1H, m), 4.17–4.12 (1H, m), 3.88–3.76 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.11 (1H, dd, J=14.9, 4.6 Hz), 2.91 (1H, dd, J=14.9, 9.0 Hz), 2.61–2.55 (1H, m), 2.52 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.40 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.20 (1H, dd, J=15.7, 7.6 Hz), 2.07 (1H, dd, J=15.7, 7.2 Hz), 1.62–1.36 (8H, m), 1.26 (9H, s), 1.12 (3H, d, J=7.1 Hz).

[0529] 実施例 161

[2 (R) - (4-メトキシベンジルスルファニルメチル) サクシニル]-L-トリプトファン-L-アラニン-N-メチルアミド (161) の合成

[0530]

[化164]



[0531] 化合物(153)(0.786g)の乾燥ジクロロメタン(10.4mL)溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、トリフルオロ酢酸(4.1mL)を添加した。本溶液を氷冷下5分間、次いで室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固した後、残留物にエーテルとn-ヘキサンを加え、超音波処理した。析出物をろ取、n-ヘキサンで洗浄、次いで減圧乾燥し、白色固体として目的物(161)(0.716g, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.82 (1H, s), 8.31 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.80 (1H,  $J=7.6$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.37 (1H, q, 1H, quar.,  $J=4.5$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.20–7.17 (3H, m), 7.06–6.93 (2H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.55–4.50 (1H, m), 4.18–4.11 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.12 (1H, dd,  $J=14.8, 6.0$  Hz), 3.00–2.91 (2H, m), 2.55 (1H, dd,  $J=13.7, 7.8$  Hz), 2.41–2.31 (3H, m), 1.05 (3H, d,  $J=7.1$  Hz).

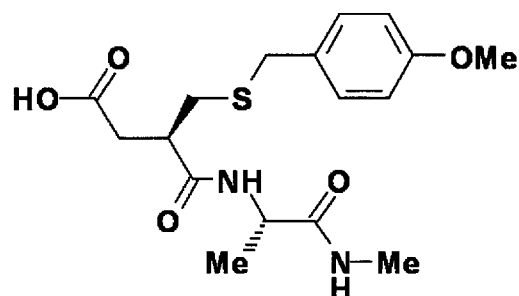
FAB-MS (m/z): 555 [M+H] $^+$ .

[0532] 実施例162

[2 (R) - (4-メトキシベンジルスルファニルメチル) サクシニル]-L-アラニン-N-メチルアミド (162) の合成

[0533]

[化165]



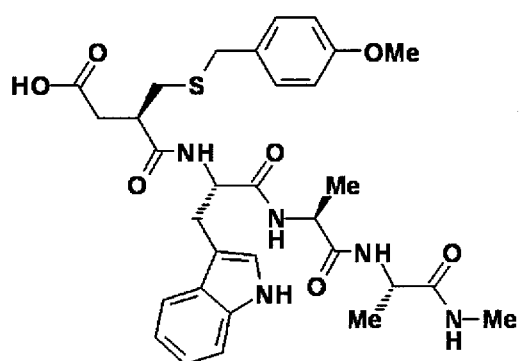
[0534] 実施例 161 と同様の方法にて、化合物 (154) (0.824 g) から白色固体として目的物 (162) (0.539 g, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.23 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.61 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 4.24–4.17 (1H, m), 3.75–3.68 (2H, m), 3.72 (3H, s), 2.95–2.88 (1H, m), 2.59 (1H, dd,  $J=12.7, 6.8$  Hz), 2.53 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.47–2.34 (3H, m), 1.19 (3H, d,  $J=7.3$  Hz).

[0535] 実施例 163

[2 (R) - (4-メトキシベンジルスルファニルメチル) サクシニル]-L-トリプトファン-L-アラニン-L-アラニン-N-メチルアミド (163) の合成

[0536] [化166]



[0537] 実施例 161 と同様の方法にて、化合物 (156) (0.805 g) から褐色固体として目的物 (163) (0.693 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.78 (1H, s), 8.33 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.66 (1H, quar.,  $J=4.5$  Hz),



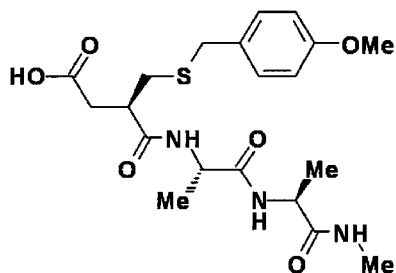
7.55 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.19–7.17 (3H, m), 7.06–6.93 (2H, m), 6.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.53–4.48 (1H, m), 4.22–4.13 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.14 (1H, dd, J=14.4, 4.9 Hz), 3.00–2.90 (2H, m), 2.58–2.55 (4H, m), 2.41–2.29 (3H, m), 1.16 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.09 (3H, d, J=6.8 Hz).

FAB-MS (m/z): 626 [M+H]<sup>+</sup>.

[0538] 実施例 164

[2 (R) - (4-メトキシベンジルスルファニルメチル) サクシニル]-L-アラニン-L-アラニン-N-メチルアミド (164) の合成

[0539] [化167]



[0540] 実施例 161 と同様の方法にて、化合物 (155) (0.631 g) から白色固体として目的物 (164) (0.558 g, 定量的) を得た。

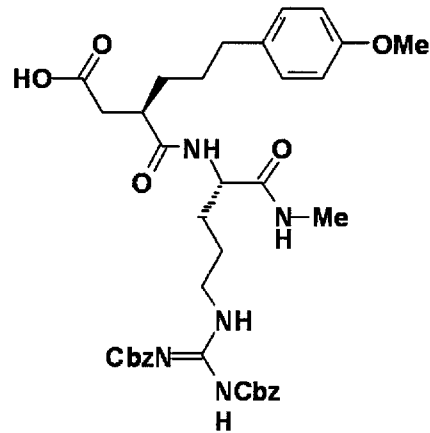
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.31 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.70 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.66 (1H, quar., J=4.4 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.84 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.25–4.13 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.70 (2H, s), 2.96–2.88 (1H, m), 2.59 (1H, dd, J=13.1, 7.2 Hz), 2.55 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.51–2.45 (1H, m), 2.42–2.35 (2H, m), 1.20 (3H, d, J=7.1 Hz), 1.12 (3H, d, J=7.1 Hz).

[0541] 実施例 165

[2 (R) - [3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-N<sub>σ</sub>, N<sub>ω</sub>-ビス (ベンジルオキシカルボニル) アルギニン-N-メチルアミド (165) の合成

[0542]

[化168]



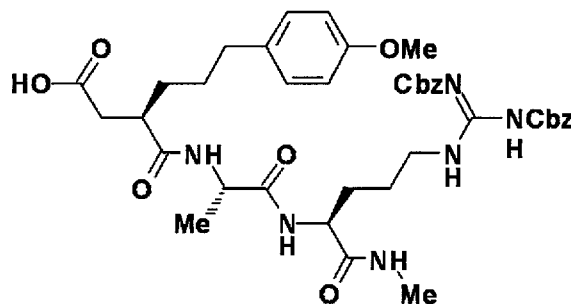
[0543] 実施例 161 と同様の方法にて、化合物 (157) (1.63 g) から白色固体として目的物 (165) (1.45 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.30 (2H, s), 7.96 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.65 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.40–7.29 (10H, m), 7.05 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.22 (2H, s), 5.06 (2H, s), 4.16–4.10 (1H, m), 3.87–3.77 (2H, m), 3.69 (3H, s), 2.68–2.61 (1H, m), 2.50 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.46–2.38 (3H, m), 2.20 (1H, dd,  $J=16.2, 6.2$  Hz), 1.58–1.28 (9H, m).

[0544] 実施例 166

[2 (R) -[3-(4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-アラニン-L-N $_{\omega}$ - $N_{\omega}$ -ビス (ベンジルオキシカルボニル) アルギニン-N-メチルアミド (166) の合成

[0545] [化169]



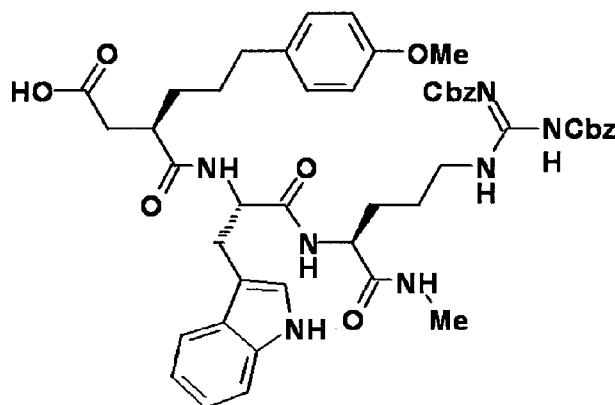
[0546] 実施例 161 と同様の方法にて、化合物 (158) (1.35 g) から白色固体として目的物 (166) (1.20 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9.21 (2H, s), 8.03 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.76 (1H, quar.,  $J=4.4$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.40–7.27 (10H, m), 7.03 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.77 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.22 (2H, s), 5.04 (2H, s), 4.24–4.17 (1H, m), 4.15–4.10 (1H, m), 3.83–3.76 (2H, m), 3.67 (3H, s), 2.65–2.59 (1H, m), 2.51 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.45–2.39 (3H, m), 2.20 (1H, dd,  $J=16.3, 5.9$  Hz), 1.57–1.26 (8H, m), 1.15 (3H, d,  $J=7.1$  Hz)

[0547] 実施例 167

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-L-N $_{\alpha}$ , N $_{\omega}$ -ビス (ベンジルオキシカルボニル) アルギニン-N-メチルアミド (167) の合成

[0548] [化170]



[0549] 実施例 161 と同様の方法にて、化合物 (159) (0.944 g) から淡褐色固体として目的物 (167) (0.888 g, 定量的) を得た。

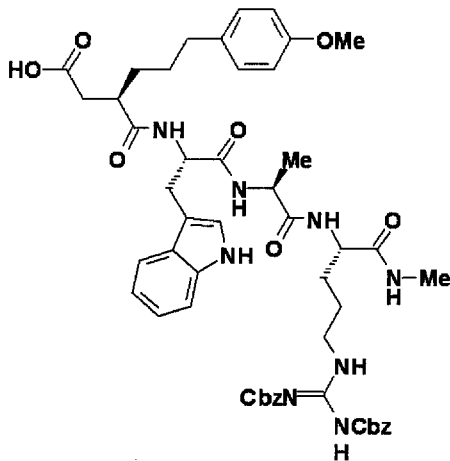
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.41–7.27 (12H, m), 7.12 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.05–6.91 (4H, m), 6.75 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.23, 5.19 (each 1H, each d, each  $J=12.6$  Hz), 5.03 (2H, s), 4.55–4.50 (1H, m), 4.16–4.10 (1H, m), 3.81–3.73 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.1

0 (1H, dd, J=14.8, 5.7 Hz), 2.93 (1H, dd, J=14.8, 8.1 Hz), 2.66–2.60 (1H, s), 2.45 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.37 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.30 (1H, dd, J=16.2, 7.4 Hz), 2.13 (1H, dd, J=16.2, 6.7 Hz), 1.58–1.25 (8H, m).

[0550] 実施例 168

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-L-アラニン-L-N<sub>α</sub>,N<sub>ω</sub>-ビス (ベンジルオキシカルボニル) アルギニン-N-メチルアミド (168) の合成

[0551] [化171]



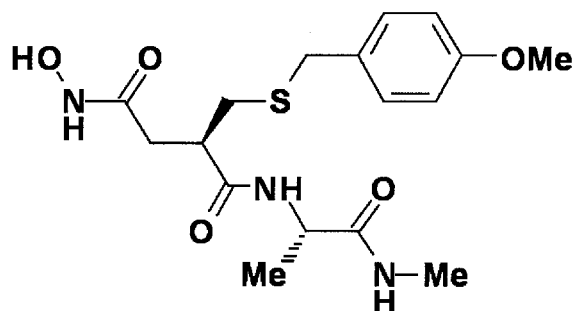
[0552] 実施例 161 と同様の方法にて、化合物 (160) (0.962 g) から乳白色固体として目的物 (168) (0.909 g, 定量的) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.73 (1H, s), 9.21 (2H, s), 8.14 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.89 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.75 (1H, quar., J=4.4 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.37–7.27 (11H, m), 7.13 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.04–6.91 (4H, m), 6.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.20 (2H, s), 5.03 (2H, s), 4.54–4.48 (1H, m), 4.25–4.12 (2H, m), 3.86–3.77 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J=14.6, 4.4 Hz), 2.92 (1H, dd, J=14.6, 9.3 Hz), 2.65–2.58 (1H, m), 2.52 (3H, d, J=4.4 Hz), 2.42–2.37 (2H, m), 2.26 (1H, dd, J=16.3, 7.3 Hz), 2.12 (1H, dd, J=16.3, 6.8 Hz), 1.61–1.28 (8H, m), 1.11 (3H, d, J=7.1 Hz).

[0553] 実施例 169

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-アラニン-N-メチルアミド (169) の合成

[0554] [化172]



[0555] 化合物 (162) (0.450 g) の乾燥 THF (12 mL) 溶液にアルゴンガス雰囲気下、 $-10^{\circ}\text{C}$  付近で N-メチルモルホリン (161  $\mu\text{L}$ ) 及びクロロギ酸イソブチル (190  $\mu\text{L}$ ) を添加した。同温度で 30 分間攪拌した後、O-(トリメチルシリル) ヒドロキシルアミン (188  $\mu\text{L}$ ) を添加した。本混合物を徐々に室温に戻しながら、一晩攪拌した後、減圧下濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 9 : 5) にて精製、白色固体として目的物 (169) (0.401 g, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.40 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.60 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.85 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.21-4.13 (1H, m), 3.74-3.66 (2H, m), 3.72 (3H, s), 2.99-2.91 (1H, m), 2.56 (1H, dd,  $J=13.2, 4.5$  Hz), 2.52 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.42 (1H, dd,  $J=13.2, 5.9$  Hz), 2.25 (1H, dd,  $J=14.8, 7.9$  Hz), 2.13 (1H, dd,  $J=14.8, 6.2$  Hz), 1.20 (3H, d,  $J=7.1$  Hz).

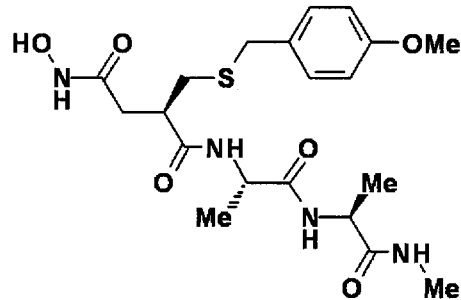
FAB-MS ( $m/z$ ) : 384  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0556] 実施例 170

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-アラニン-L-アラニン-N-メチルアミド (170) の合成

[0557]

[化173]



[0558] 実施例 169 と同様の方法にて、化合物 (164) (0.540 g) から乳白色固体として目的物 (170) (0.244 g, 44%) を得た。

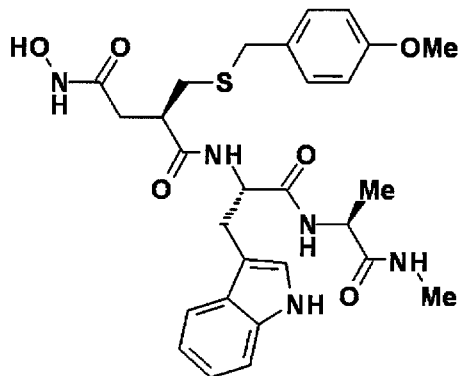
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.41 (1H, d,  $J=1.0$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.36 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.62 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.21 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.21–4.12 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.70 (2H, d,  $J=13.2$  Hz), 3.66 (2H, d,  $J=13.2$  Hz), 3.01–2.93 (1H, m), 2.57–2.52 (1H, m), 2.55 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.39 (1H, dd,  $J=13.4, 6.1$  Hz), 2.26 (1H, dd,  $J=14.8, 7.9$  Hz), 2.14 (1H, d,  $J=14.8, 6.3$  Hz), 1.21 (3H, d,  $J=7.1$  Hz), 1.12 (3H, d,  $J=7.1$  Hz).

FAB-MS( $m/z$ ): 455  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0559] 実施例 171

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-L-アラニン-N-メチルアミド (171) の合成

[0560] [化174]



[0561] 化合物(161) (0.710 g) の乾燥THF (13 mL) 溶液にアルゴンガス雰囲気下、 $-10^{\circ}\text{C}$ 付近でN-メチルモルホリン (169  $\mu\text{L}$ ) 及びクロロギ酸イソブチル (199  $\mu\text{L}$ ) を添加した。同温度で30分間攪拌した後、O-(トリメチルシリル) ヒドロキシルアミン (197  $\mu\text{L}$ ) を添加した。本混合物を徐々に室温に戻しながら、一晩攪拌した後、減圧下濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 9 : 8 : 2) にて精製、目的物分画を合わせて濃縮乾固した。残留物はメタノールを用いて再結晶を行い、黄色固体として目的物(171) (0.094 g, 13%) を得た。

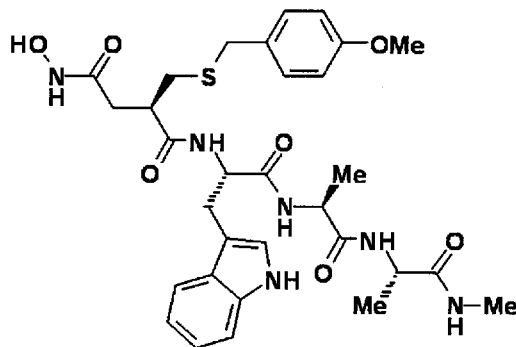
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.82 (1H, s), 10.40 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.34 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.38 (1H, quar.,  $J=4.4$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.19–7.16 (3H, m), 7.06–6.93 (2H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 4.51–4.46 (1H, m), 4.18–4.11 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.67–3.60 (2H, m), 3.14 (1H, dd,  $J=14.1, 5.1$  Hz), 3.02–2.96 (2H, m), 2.35 (1H, dd,  $J=13.8, 5.5$  Hz), 2.12–2.05 (2H, m), 1.04 (3H, d,  $J=6.8$  Hz).

FAB-MS( $m/z$ ) : 570  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0562] 実施例 172

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-L-アラニン-L-アラニン-N-メチルアミド(172)の合成

[0563] [化175]



[0564] 実施例 171 と同様の方法にて、化合物 (163) (0.600 g) から淡褐色固体として目的物 (172) (0.121 g, 20%) を得た。

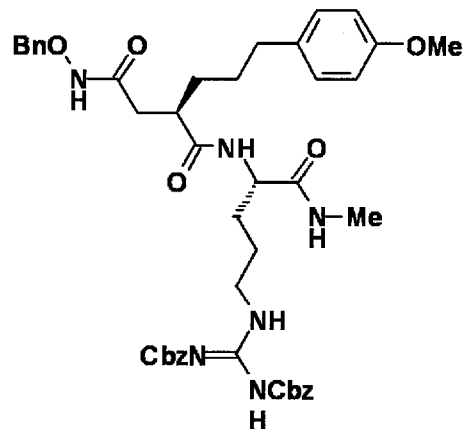
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.79 (1H, s), 10.40 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.38 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.63 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.06–6.93 (2H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.49–4.44 (1H, m), 4.20–4.12 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.15 (1H, dd,  $J=14.5, 5.2$  Hz), 3.02–2.96 (2H, m), 2.56 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.35 (1H, dd,  $J=13.4, 5.9$  Hz), 2.12–2.02 (2H, m), 1.16 (3H, d,  $J=7.1$  Hz), 1.07 (3H, d,  $J=7.1$  Hz).

FAB-MS ( $m/z$ ): 641  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0565] 実施例 173

[4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-N $_{\alpha}$ ,N $_{\omega}$ -ビス(ベンジルオキシカルボニル)アルギニン-N-メチルアミド (173) の合成

[0566] [化176]



[0567] 化合物 (165) (0.202 g) の乾燥 DMF (3 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (0.053 g) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.066 g) を加え、30 分間攪拌した。次いで、O-



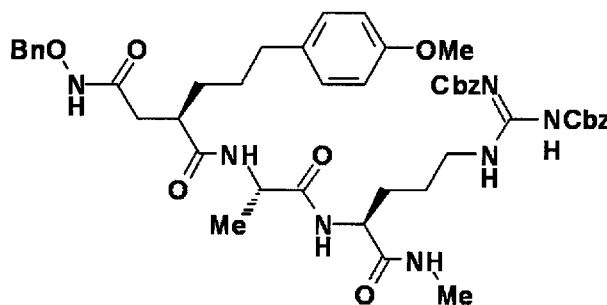
ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.055 g)、トリエチルアミン (48  $\mu$ L) を添加した後、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液を冷却したブラインに注ぎ、少量のメタノールを含んだクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水、ブラインによる洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、酢酸エチルで洗いこんだ。ろ液は洗浄液と合わせて濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 200 : 1) にて精製、白色固体として目的物 (173) (0.182 g, 78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.98 (1H, s), 9.12 (2H, s), 7.98 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.70 (1H, quar.,  $J=4.4$  Hz), 7.38–7.27 (15H, m), 7.04 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.78 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.21 (2H, s), 5.02 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.14–4.09 (1H, m), 3.87–3.78 (2H, m), 3.66 (3H, s), 2.70–2.63 (1H, m), 2.50 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.45–2.37 (2H, m), 2.15 (1H, dd,  $J=14.6, 6.8$  Hz), 1.98 (1H, dd,  $J=14.6, 7.1$  Hz), 1.58–1.25 (8H, m).

[0568] 実施例 174

[4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-アラニン-L-N $_{\alpha}$ ,N $_{\omega}$ -ビス(ベンジルオキシカルボニル)アルギニン-N-メチルアミド (174) の合成

[0569] [化177]



[0570] 実施例 173 と同様の方法にて、化合物 (166) (0.200 g) から白色固体として化合物 (174) (0.126 g, 56%) を得た。

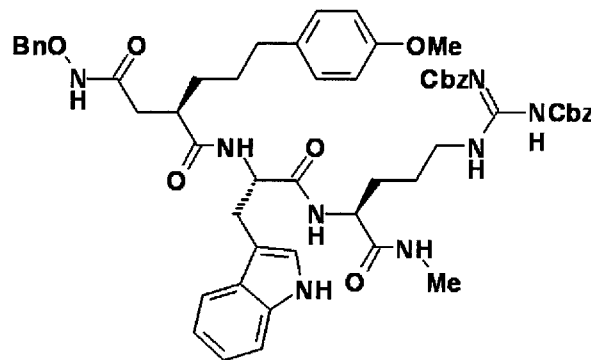
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.98 (1H, s), 9.13 (2H, s), 8.07 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.70 (1H, quar.,  $J=4.4$  Hz), 7.38–7.27 (15H, m), 7.04 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.78 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.21 (2H, s), 5.02 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.14–4.09 (1H, m), 3.87–3.78 (2H, m), 3.66 (3H, s), 2.70–2.63 (1H, m), 2.50 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.45–2.37 (2H, m), 2.15 (1H, dd,  $J=14.6, 6.8$  Hz), 1.98 (1H, dd,  $J=14.6, 7.1$  Hz), 1.58–1.25 (8H, m).

1 Hz), 7.76–7.72 (2H, m), 7.39–7.26 (15H, m), 7.02 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.76 (2H, d, J=8.3 Hz), 5.22 (2H, s), 5.03 (2H, s), 4.70 (2H, s), 4.23–4.10 (2H, m), 3.84–3.76 (2H, m), 3.64 (3H, s), 2.69–2.62 (1H, m), 2.51 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.41 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.16 (1H, dd, J=14.4, 7.6 Hz), 1.98 (1H, dd, J=14.4, 7.1 Hz), 1.60–1.23 (8H, m), 1.16 (3H, d, J=7.1 Hz).

[0571] 実施例 175

[4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-L-N<sub>α</sub>,N<sub>ω</sub>-ビス(ベンジルオキシカルボニル)アルギニン-N-メチルアミド (175) の合成

[0572] [化178]



[0573] 実施例 173 と同様の方法にて、化合物 (167) (0.250 g) から白色固体として化合物 (175) (0.139 g, 50%) を得た。

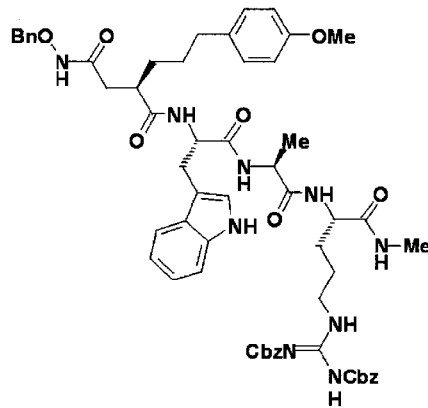
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.96 (1H, s), 10.79 (1H, s), 9.13 (2H, s), 8.12 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.87 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.52 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.46 (1H, quar., J=4.6 Hz), 7.38–7.25 (16H, m), 7.13 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.04–6.90 (4H, m), 6.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 5.23, 5.19 (each 1H, each d, each J=12.4 Hz), 5.01 (2H, s), 4.68 (2H, s), 4.54–4.48 (1H, m), 4.16–4.11 (1H, m), 3.82–3.74 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.11 (1H, dd, J=14.8, 5.5 Hz), 2.94 (1H, dd, J=14.8, 8.2 Hz), 2.67–2.61 (1H, m), 2.46 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.37–2.34 (2H, m), 2.00 (1H, dd, J=14.4, 6.7 Hz)

, 1.91 (1H, dd, J=14.4, 8.1 Hz), 1.58-1.18 (8H, m).

[0574] 実施例 176

[4-(N-ベンジルオキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-L-N<sub>α</sub>,N<sub>ω</sub>-ビス(ベンジルオキシカルボニル)アルギニン-N-メチルアミド (176) の合成

[0575] [化179]



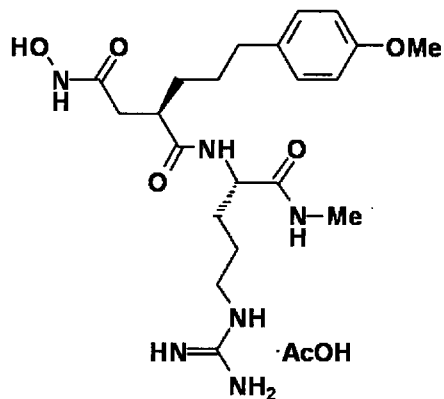
[0576] 実施例 173と同様の方法にて、化合物(168)(0.300g)から白色固体として化合物(176)(0.102g, 31%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.96 (1H, s), 10.75 (1H, s), 9.13 (2H, s), 8.17 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.95 (1H, d, J=6.6 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.74 (1H, quar., J=4.6 Hz), 7.56 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.37-7.27 (16H, m), 7.14 (1H, s), 7.04-6.90 (4H, m), 6.75 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.20 (2H, s), 5.02 (2H, s), 4.68 (2H, s), 4.54-4.48 (1H, m), 4.26-4.19 (1H, m), 4.17-4.12 (1H, m), 3.87-3.77 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.12 (1H, dd, J=14.9, 4.0 Hz), 2.93 (1H, dd, J=14.9, 9.8 Hz), 2.67-2.61 (1H, m), 2.52 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.42-2.34 (2H, m), 1.97 (1H, dd, J=14.3, 6.0 Hz), 1.89 (1H, dd, J=14.3, 8.7 Hz), 1.61-1.21 (8H, m), 1.12 (3H, d, J=7.1 Hz).

[0577] 実施例 177

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-アルギニン-N-メチルアミド酢酸塩 (177) の合成

[0578] [化180]



[0579] 化合物（173）（50mg）の酢酸（5mL）に懸濁し、アルゴンガス雰囲気下、氷冷下にて10%パラジウム炭素（20mg）を添加した。本懸濁液を水素ガス雰囲気下、室温で2時間激しく攪拌した。不溶物はセライトパッドによる吸引ろ過で除去、メタノールで洗いこんだ後、ろ液と洗浄液は合わせて、さらにマイクロフィルター（0.45 $\mu$ m）でろ過した。ろ液を減圧下、濃縮乾固した。残留物はエーテル/n-ヘキサン混液に懸濁して、超音波処理により粉末化した。固体をろ取、n-ヘキサンで洗浄した後、減圧乾燥し、乳白色固体として化合物（177）（30mg, 94%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.05–8.02 (2H, br-m), 7.06 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.80 (2H, d, J=8.3 Hz), 4.19–4.14 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.07–2.92 (2H, m), 2.70–2.63 (1H, m), 2.55 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.49–2.37 (2H, m), 2.19 (1H, dd, J=14.5, 7.8 Hz), 2.00 (1H, dd, J=14.5, 6.5 Hz), 1.69–1.28 (8H, m), 1.67 (3H, s).

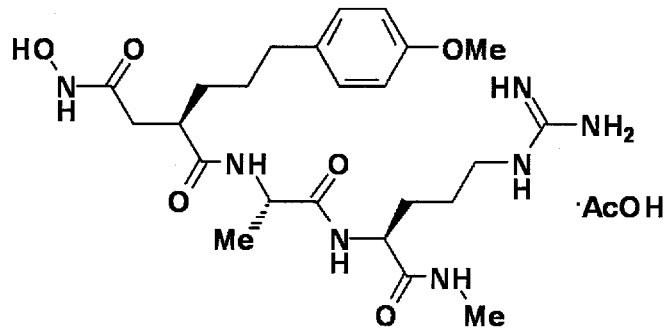
FAB-MS (m/z): 451 [M+H-AcOH] $^+$ .

[0580] 実施例 178

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-アラニン-L-アルギニン-N-メチルアミド酢酸塩 (178) の合成

[0581]

[化181]



[0582] 実施例 177 と同様の方法にて、化合物 (174) (0.122 g) から白色固体として化合物 (178) (0.077 g, 95%) を得た。

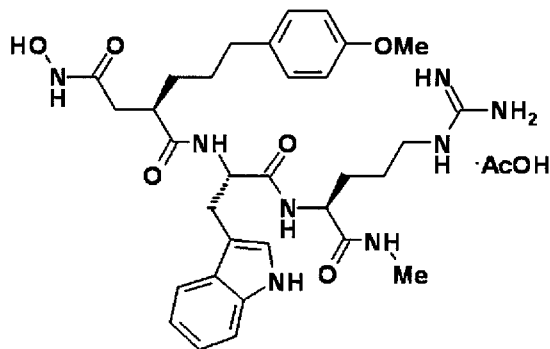
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.17 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 8.09 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.06 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.79 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.20–4.11 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.01–2.96 (2H, m), 2.68–2.62 (1H, m), 2.57 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.46–2.38 (2H, m), 2.18 (1H, dd,  $J=14.4, 7.6$  Hz), 1.98 (1H, dd,  $J=14.4, 7.1$  Hz), 1.70 (3H, s), 1.68–1.26 (8H, m), 1.19 (3H, d,  $J=7.3$  Hz).

FAB-MS( $m/z$ ): 522  $[\text{M}+\text{H}-\text{AcOH}]^+$ .

[0583] 実施例 179

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-L-アルギニン-N-メチルアミド酢酸塩 (179) の合成

[0584] [化182]



[0585] 実施例 177 と同様の方法にて、化合物 (175) (0.124 g) から肌色固体として化合物 (179) (0.070 g, 80%) を得た。

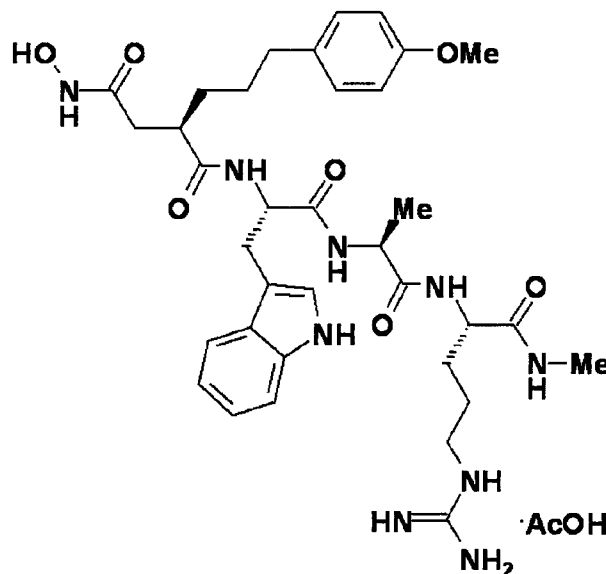
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.88 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.21 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J=4.4$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.16 (1H, s), 7.06–6.94 (4H, m), 6.77 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 4.48–4.43 (1H, m), 4.19–4.14 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.13 (1H, dd,  $J=14.8, 4.8$  Hz), 3.00–2.95 (3H, m), 2.68–2.60 (1H, m), 2.52 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.41–2.34 (2H, m), 2.06 (1H, dd,  $J=14.2, 6.8$  Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.2, 7.6$  Hz), 1.76 (3H, s), 1.68–1.25 (8H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 637  $[\text{M}+\text{H}-\text{AcOH}]^+$ .

[0586] 実施例 180

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-L-アラニン-L-アルギニン-N-メチルアミド酢酸塩 (180) の合成

[0587] [化183]



[0588] 実施例 177 と同様の方法にて、化合物 (176) (0.088 g) から微桃色固体として化合物 (180) (0.060 g, 95%) を得た。

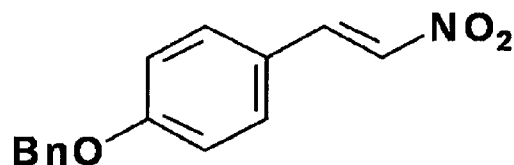
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.84 (1H, s), 8.19 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J=6.1$  Hz), 8.01 (1H, quar.,  $J=4.6$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.15 (1H, s), 7.05–6.93 (4H, m), 6.77 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.48–4.43 (1H, m), 4.26–4.14 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.14 (1H, dd,  $J=15.0, 4.5$  Hz), 3.06–2.91 (3H, m), 2.66–2.60 (1H, m), 2.57 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.42–2.35 (2H, m), 2.03 (1H, dd,  $J=14.4, 6.6$  Hz), 1.93 (1H, dd,  $J=14.4, 7.8$  Hz), 1.70 (3H, s), 1.66–1.23 (8H, m), 1.16 (3H, d,  $J=7.1$  Hz).

FAB-MS ( $m/z$ ): 708  $[\text{M}+\text{H}-\text{AcOH}]^+$ .

[0589] 実施例 181

1-ベンジルオキシ-4-[(E)-2-ニトロビニル]ベンゼン (181) の合成

[0590] [化184]



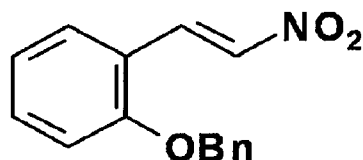
[0591] 4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (5.00 g) のニトロメタン (54 mL) 溶液に、室温で酢酸アンモニウム (1.82 g) を添加して、アルゴンガス雰囲気下、30分間攪拌しながら煮沸還流した。反応液を室温まで放冷した後、酢酸エチルとブラインを加えて、有機層を取った。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、次いで濃縮乾固した。残留物にエーテル (20 mL) を加えて、10分間攪拌しながら煮沸還流した後、室温まで放冷、次いで冷凍庫にて一晩静置した。析出物をろ取、冷エーテル及び  $n$ -ヘキサンで洗浄、次いで減圧乾燥を行い、黄色固体として目的物 (181) (5.16 g, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.97 (1H, d,  $J=13.7$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=13.7$  Hz), 7.50 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.44–7.34 (5H, m), 7.03 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.13 (2H, s).

[0592] 実施例 182

1-ベンジルオキシ-2-[(E)-2-ニトロビニル]ベンゼン (182) の合成

[0593] [化185]



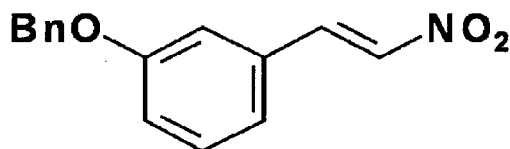
[0594] 実施例 181と同様の方法にて、2-ベンジルオキシベンズアルデヒド (5.00 g) から、目的物 (182) を黄色黄色澄明の液体 (3.74 g, 62%) として得た。ただし、精製は中圧シリカゲルカラム (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) にて行なった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.18 (1H, d,  $J=13.7$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J=13.7$  Hz), 7.49-7.36 (7H, m), 7.05-7.01 (2H, m), 5.22 (2H, s).

[0595] 実施例 183

1-ベンジルオキシ-3-[(E)-2-ニトロビニル]ベンゼン (183) の合成

[0596] [化186]



[0597] 実施例 181と同様の方法にて、3-ベンジルオキシベンズアルデヒド (5.00 g) から、目的物 (183) を黄色固体 (3.74 g, 62%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.96 (1H, d,  $J=13.7$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=13.7$  Hz), 7.45-7.33 (6H, m), 7.16-7.10 (3H, m), 5.11 (2H, s).

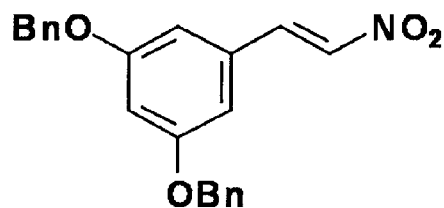
[0598] 実施例 184

1,3-ビス(ベンジルオキシ)-5-[(E)-2-ニトロビニル]ベンゼン (184) の合成

[0599]



[化187]



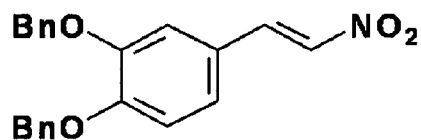
[0600] 実施例 181 と同様の方法にて、3, 5-ビス (ベンジルオキシ) ベンズアルデヒド (5.18 g) から、黄色固体として目的物 (184) (3.82 g, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.90 (1H, d,  $J=13.4$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J=13.4$  Hz), 7.43-7.33 (10H, m), 6.75 (3H, s), 5.07 (4H, s).

[0601] 実施例 185

1,2-ビス (ベンジルオキシ) -4-[(E)-2-ニトロビニル]ベンゼン (185) の合成

[0602] [化188]



[0603] 実施例 181 と同様の方法にて、3, 4-ビス (ベンジルオキシ) ベンズアルデヒド (5.00 g) から、黄色固体として目的物 (185) (4.84 g, 85%) を得た。

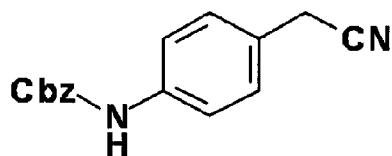
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.89 (1H, d,  $J=13.4$  Hz), 7.46-7.32 (11H, m), 7.12 (1H, dd,  $J=8.3, 2.0$  Hz), 7.07 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.23 (2H, s), 5.19 (2H, s).

[0604] 実施例 186

4-(シアノメチル) フェニルカルバミン酸ベンジル (186) の合成

[0605]

[化189]



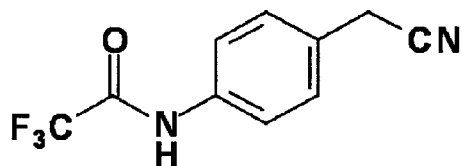
[0606] 4-アミノベンジルシアニド (3.00 g)、及びトリエチルアミン (3.16 mL) の乾燥ジクロロメタン (50 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、クロロギ酸ベンジル (3.87 g) の乾燥ジクロロメタン (20 mL) 溶液を滴下した。本溶液を徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した後、酢酸エチルとブラインを加えた。有機層を取り、ブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮乾固した。残留物は中圧シリカゲルカラム (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1→7：3) で精製し、淡褐色固体として目的物 (186) (1.36 g, 23%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.42-7.25 (9H, m), 6.70 (1H, s), 5.21 (2H, s), 3.71 (2H, s).

[0607] 実施例 187

N-(4-シアノメチル)フェニル-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (187) の合成

[0608] [化190]



[0609] 4-アミノベンジルシアニド (6.60 g) の乾燥ジクロロメタン (150 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、ピリジン (6.05 mL) と無水トリフルオロ酢酸 (7.63 mL) を添加した。次いで徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した後、不溶物をろ去し、クロロホルムで洗いこんだ。ろ液と洗浄液は合わせて、水、飽和重曹水、1 mol/L 塩酸、ブラインの順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、減圧下濃縮乾固した。淡

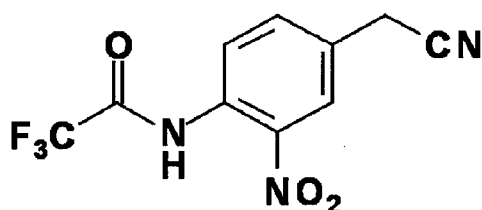
黄色固体として目的物 (187) (6.45 g, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.90 (1H, br-s), 7.61 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 3.77 (2H, s).

[0610] 実施例 188

N-(4-シアノメチル-2-ニトロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド  
(188) の合成

[0611] [化191]



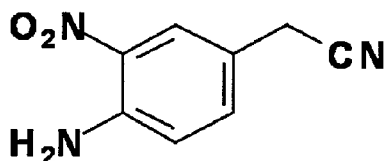
[0612] 化合物 (187) (6.40 g) の無水酢酸 (79.5 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、発煙硝酸 (11.5 mL) を滴下し、次いで室温で2時間攪拌した。本反応液を氷冷した炭酸ナトリウム水溶液 (119 g in 7 L) にゆっくりと注いだ後、酢酸エチルとブラインを加えて有機層を取った。有機層はブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、次いで減圧下乾燥し、黄褐色固体として目的物 (188) (7.43 g, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 11.36 (1H, br-s), 8.82 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.75 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0$  Hz), 3.87 (2H, s).

[0613] 実施例 189

(4-アミノ-3-ニトロフェニル)アセトニトリル (189) の合成

[0614] [化192]



[0615] 化合物 (188) (7.36 g) のメタノール-水 (5:2, 380 mL

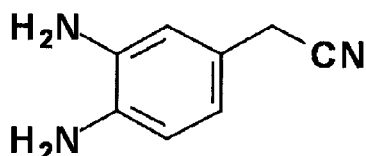
) 溶液に、氷冷下にて炭酸カリウム (9.31 g) を添加した後、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。有機溶媒を減圧下除去し、残留水溶液中の析出物をろ取した。ろ取物は、水及び n-ヘキサンで洗浄した後、減圧下乾燥した。黄褐色固体として目的物 (189) (3.58 g, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.09 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.35 (1H, dd,  $J=8.5, 2.0$  Hz), 6.86 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.12 (2H, s), 3.67 (2H, s).

[0616] 実施例 190

(3,4-ジアミノフェニル) アセトニトリル化合物 (190) の合成

[0617] [化193]



[0618] 化合物 (189) (2.99 g) のメタノール (150 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、10%パラジウム炭素 (0.844 g) を添加した。反応液は水素ガス雰囲気下、室温で2時間激しく攪拌した後、不溶物はセライドパッドにより除去し、メタノールで洗いこんだ。ろ液と洗浄液は合わせて、再度マイクロフィルター (0.45  $\mu\text{m}$ ) により、ろ過した。ろ液を濃縮乾固して、暗褐色液体として目的物 (190) (2.26 g, 91%) を得た。

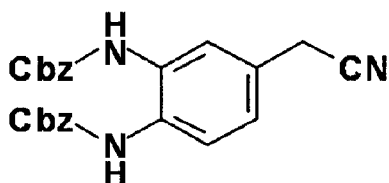
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.66 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.61 (1H, dd,  $J=7.8, 2.0$  Hz), 3.59 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.41 (2H, s)

[0619] 実施例 191

[2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-(シアノメチル)フェニル]カルバミン酸ベンジル (191) の合成

[0620]

[化194]



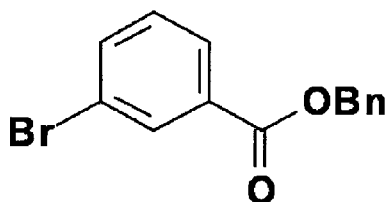
[0621] 化合物(190) (2.15 g) の酢酸エチルー水 (2 : 1, 220 mL) 溶液に、炭酸水素ナトリウム (3.07 g) を室温で添加して5分間攪拌した。次いで、クロロギ酸ベンジル (5.21 mL) を添加して、さらに室温で一晩攪拌した。有機層を取り、ブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、次いで濃縮乾固した。残留物をエーテル/n-ヘキサン混液に懸濁して超音波処理した。析出物をろ取し、n-ヘキサンで洗浄、減圧下乾燥して、淡褐色固体として目的物(191) (5.85 g, 96%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.57–7.51 (2H, m), 7.41–7.34 (10H, m), 7.14 (1H, dd, J=8.3, 1.7 Hz), 7.00 (1H, br-s), 6.86 (1H, s), 5.20 (4H, s), 3.72 (2H, s).

[0622] 実施例192

3-ブロモ安息香酸ベンジル (192) の合成

[0623] [化195]



[0624] 3-ブロモ安息香酸 (5.00 g) の乾燥DMF (50 mL) 溶液に、室温、アルゴンガス雰囲気下にて、ベンジルアルコール (3.09 mL)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (5.72 g)、及び4-ジメチルアミノピリジン (0.304 g) を添加した

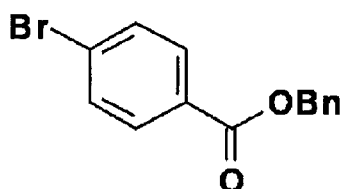
後、一晩攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層はブラインで洗浄、ろ過、次いで減圧下濃縮乾固した。残留物を巾着シリカゲルカラム（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝50：1）にて精製、無色透明の液体として目的物（192）（5.35 g, 74%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.09 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.46–7.33 (7H, m), 5.37 (2H, s), 3.81 (2H, s).

[0625] 実施例 193

4-ブロモ安息香酸ベンジル (193) の合成

[0626] [化196]



[0627] 4-ブロモ安息香酸（5.00 g）の乾燥DMF（75 mL）溶液に、室温、アルゴンガス雰囲気下にて、ベンジルアルコール（3.09 mL）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（5.72 g）、及び4-ジメチルアミノピリジン（0.304 g）を添加した後、1時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、析出物をろ取した。ろ取物は減圧下乾燥し、白色固体として目的物（193）（5.74 g, 79%）を得た。

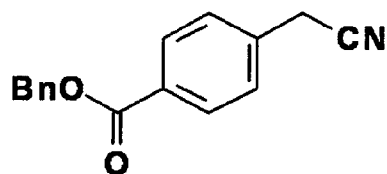
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.93 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.45–7.33 (5H, m), 5.36 (2H, s).

[0628] 実施例 194

4-シアノメチル安息香酸ベンジル (194) の合成

[0629]

[化197]



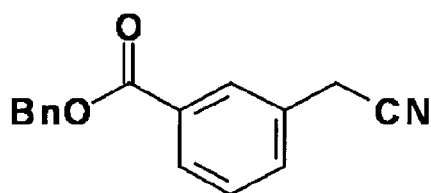
[0630] 化合物(193) (2.16 g) の乾燥DMF (7.4 mL) 溶液に、室温、アルゴンガス雰囲気下にて、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (136 mg)、Xantphos (171 mg)、(トリメチルシリル)アセトニトリル (1.22 mL)、フッ化亜鉛 (0.460 g) を加えた後、90°Cで一晩攪拌した。本混合液を室温まで冷却し、酢酸エチルとブラインを加えた。有機層を取り、ブラインにて洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、次いで減圧下濃縮乾固した。残留物は中圧シリカゲルカラム (n-ヘキサン:酢酸エチル=100:1→9:1) にて精製、淡黄色澄明の液として目的物(194) (1.38 g, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.09 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.46–7.34 (7H, m), 5.37 (2H, s), 3.81 (2H, s).

[0631] 実施例195

3-シアノメチル安息香酸ベンジル (195) の合成

[0632] [化198]



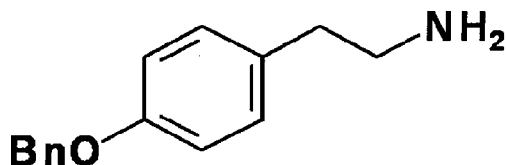
[0633] 実施例194と同様の方法にて、化合物(192) (5.20 g) から、淡黄色澄明の液体として目的物(195) (3.39 g, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.06–8.01 (2H, m), 7.58–7.34 (7H, m), 5.38 (2H, s), 3.80 (2H, s).

[0634] 実施例196

2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチルアミン (196) の合成

[0635] [化199]



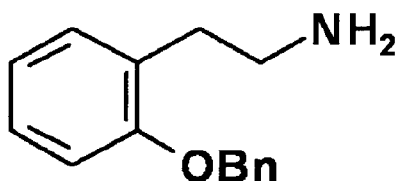
[0636] 水素化リチウムアルミニウム (4.55 g) の乾燥 THF (250 mL) 溶液に、アルゴンガス雰囲気下、煮沸還流下、攪拌しながら化合物 (181) (5.10 g) の乾燥 THF (50 mL) 溶液を滴下した。本懸濁液を 1 時間煮沸還流した後、室温まで放冷、次いで氷冷下、水 (20 mL) 次いで 5 mol/L 水酸化ナトリウム (20 mL) をゆっくりと滴下した。不溶物はセライトパッドを用いて除去し、クロロホルムにて洗いこんだ。ろ液と洗浄液は合わせてクロロホルムにて抽出した。得られた有機層はブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、次いで減圧下、濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 → 25 : 1) にて精製し、淡黄色固体として目的物 (196) (2.99 g, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.44–7.29 (5H, m), 7.11 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.92 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.04 (2H, s), 2.93 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.69 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.33 (2H, br-s).

[0637] 実施例 197

2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチルアミン (197) の合成

[0638] [化200]



[0639] 実施例 196 と同様の方法にて、化合物 (182) (5.69 g) から、



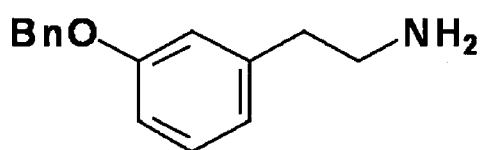
淡黄色澄明の液体として目的物（197）（3.72 g, 73%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44–7.30 (5H, m), 7.20–7.16 (2H, m), 6.93–6.89 (2H, m), 5.08 (2H, s), 2.96 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 2.82 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 1.24 (2H, s).

[0640] 実施例 198

2-(3-ベンジルオキシフェニル)エチルアミン (198) の合成

[0641] [化201]



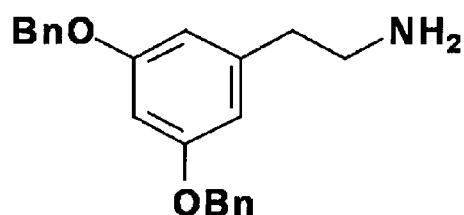
[0642] 実施例 196 と同様の方法にて、化合物（183）から、黄色固体として目的物（198）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44–7.20 (6H, m), 6.84–6.80 (3H, m), 5.06 (2H, s), 2.96 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.72 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.39 (2H, s).

[0643] 実施例 199

2-[3,5-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミン (199) の合成

[0644] [化202]



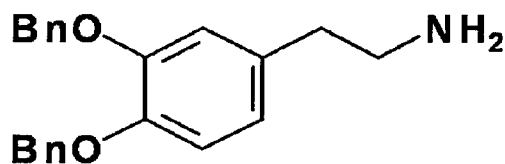
[0645] 実施例 196 と同様の方法にて、化合物（184）（3.70 g）から、淡黄色固体として目的物（199）（2.08 g, 61%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.43–7.30 (10H, m), 6.50–6.45 (3H, m), 5.01 (4H, s), 2.97 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.73 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.35 (2H, s).

[0646] 実施例 200

2-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミン (200) の合成

[0647] [化203]



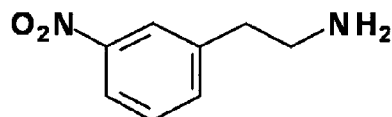
[0648] 実施例 196 と同様の方法にて、化合物 (185) (4.50 g) から、淡黄色液体として目的物 (200) (2.45 g, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.44–7.27 (10H, m), 6.86 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.79 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 6.70 (1H, dd,  $J=8.3, 1.7$  Hz), 5.14 (2H, s), 5.12 (2H, s), 2.91 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.68 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.33 (2H, br-s).

[0649] 実施例 201

2-(3-ニトロフェニル)エチルアミン (201) の合成

[0650] [化204]



[0651] 水素化ホウ素ナトリウム (5.83 g) の乾燥 THF (90 mL) 懸濁液に氷冷、アルゴンガス雰囲気下、攪拌しながらトリフルオロ酢酸 (17.6 g) の乾燥 THF (18 mL) 溶液を滴下、次いで 3-ニトロベンジルシアニド (5.00 g) の乾燥 THF (30 mL) 溶液を滴下した。本懸濁液を室温で 4 時間攪拌した後、氷冷下、水 (50 mL) を滴下した。クロロホルム及び水を加えて、有機層を取った。有機層はブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、次いで減圧下濃縮乾固した。残留物は中圧シリカゲルカラム ( $n$ -ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1  $\rightarrow$  クロロホルム : メタノール = 4 : 1) にて精製、赤褐色澄明の液体として目的物 (201) (2.31 g, 45%) を得た。

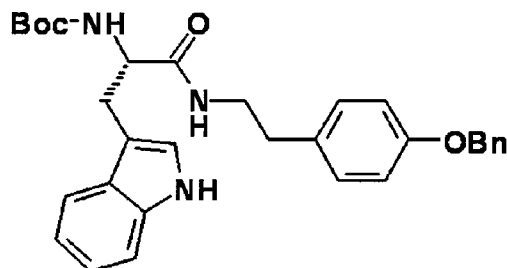
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.09–8.08 (2H, m), 7.56–7.46 (2H, m), 3.05 (2H,

t, J=6.8 Hz), 2.88 (2H, t, J=6.8 Hz), 1.60 (2H, br-s).

[0652] 実施例 202

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-N-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド (202) の合成

[0653] [化205]



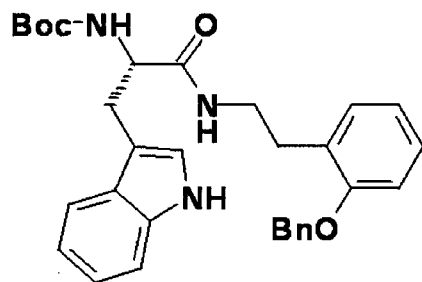
[0654] N-Boc-L-トリプトファン (3.04 g, 10.0 mmol) の乾燥DMF (40 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (1.84 g) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.30 g) を加え、30分間攪拌した。次いで化合物 (196) (2.50 g) を添加した後、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液を冷水に注ぎ、析出物をろ取した。ろ取物をエーテルで洗浄した後、中圧シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 500 : 1) にて精製し、白色固体として化合物 (202) (4.93 g, 96%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.79 (1H, s), 7.89 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.56 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.42-7.28 (6H, m), 7.09-6.94 (5H, m), 6.89 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.71 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.04 (2H, s), 4.16-4.10 (1H, m), 3.29-3.14 (2H, m), 2.98 (1H, dd, J=14.6 Hz, 4.9 Hz), 2.84 (1H, dd, J=14.6, 9.4 Hz), 2.57 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.30 (9H, s).

[0655] 実施例 203

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-N-2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド (203) の合成

[0656] [化206]



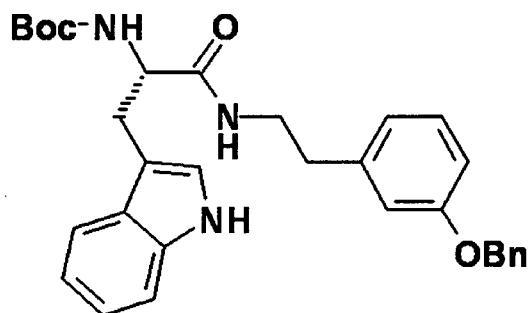
[0657] 実施例 202 と同様の方法にて、N-Boc-L-トリプトファン (4.30 g) と化合物 (197) (3.53 g) から、白色固体として目的物 (203) (7.25 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (1H, s), 7.92 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.57-7.29 (7H, m), 7.18-6.93 (6H, m), 6.84 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 6.68 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.13 (2H, s), 4.16-4.11 (1H, m), 3.36-3.21 (2H, m), 2.98 (1H, dd,  $J=14.6, 4.9$  Hz), 2.84 (1H, dd,  $J=14.6, 9.1$  Hz), 2.71 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.30 (9H, s).

[0658] 実施例 204

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-N-2-(3-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド (204) の合成

[0659] [化207]



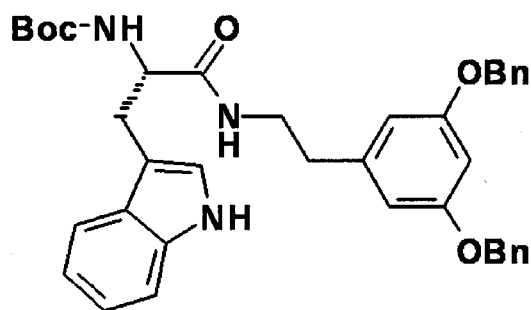
[0660] 実施例 202 と同様の方法にて、N-Boc-L-トリプトファン (1.56 g) と化合物 (198) (1.28 g) から、無色タール状液体として目的物 (204) (1.91 g, 72%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.78 (1H, s), 7.94 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.57 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.42–7.28 (6H, m), 7.19–6.70 (8H, m), 5.06 (2H, s), 4.16–4.11 (1H, m), 3.32–3.19 (2H, m), 2.99 (1H, dd,  $J=14.5, 4.8$  Hz), 2.85 (1H, dd,  $J=14.5, 9.3$  Hz), 2.62 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.29 (9H, s).

[0661] 実施例 205

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-N-2-[3,5-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド (205) の合成

[0662] [化208]



[0663] 実施例 202 と同様の方法にて、N-Boc-L-トリプトファン (1.67 g) と化合物 (199) (2.01 g) から、白色固体として目的物 (205) (3.00 g, 88%) を得た。

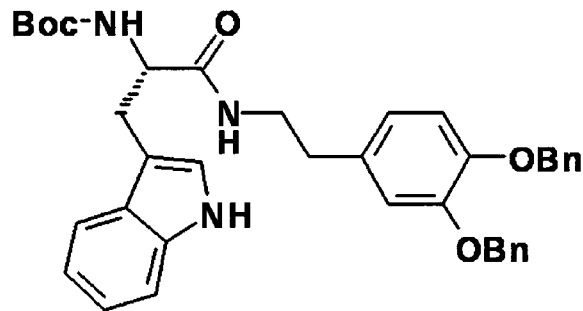
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.78 (1H, s), 7.96 (1H, t,  $J=5.1$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.40–7.29 (11H, m), 7.10–6.92 (1H, m), 6.73 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.48 (3H, s), 5.04 (4H, s), 4.17–4.11 (1H, m), 3.33–3.21 (2H, m), 3.00 (1H, dd,  $J=14.5, 4.5$  Hz), 2.86 (1H, dd,  $J=14.5, 9.5$  Hz), 2.59 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.28 (9H, s).

[0664] 実施例 206

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-N-2-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド (206) の合成

[0665]

[化209]



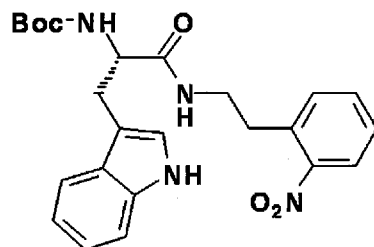
[0666] 実施例 202 と同様の方法にて、N-Boc-L-トリプトファン (1.97 g) と化合物 (200) (2.37 g) から、乳白色固体として目的物 (206) (3.78 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.78 (1H, s), 7.92 (1H, t,  $J=5.0$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.43–7.27 (11H, m), 7.10–6.92 (5H, m), 6.73–6.67 (2H, m), 5.09 (2H, s), 5.06 (2H, s), 4.16–4.11 (1H, m), 3.29–3.18 (2H, m), 2.99 (1H, dd,  $J=14.4, 4.9$  Hz), 2.85 (1H, dd,  $J=14.4, 9.1$  Hz), 2.55 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.29 (9H, s).

[0667] 実施例 207

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-N-2-(2-ニトロフェニル)エチルアミド (207) の合成

[0668] [化210]



[0669] 実施例 201 と同様の方法にて、2-ニトロベンジルシアニド (5.00 g) から、2-(2-ニトロフェニル)エチルアミン (6.51 g) を得た。次いで実施例 202 と同様の方法にて、N-Boc-L-トリプトファン

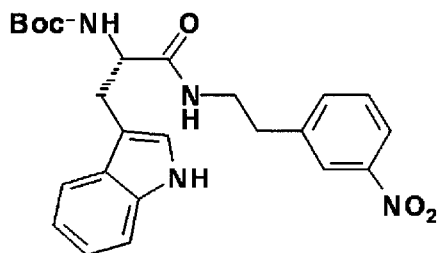
(5.63 g) と 2-(2-ニトロフェニル)エチルアミン (6.51 g) から、淡褐色固体として目的物 (207) (8.42 g, 2工程で60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 8.02 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 7.93 (1H, dd,  $J=8.1, 1.2$  Hz), 7.60–7.29 (5H, m), 7.08–6.94 (3H, m), 6.68 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 4.13–4.07 (1H, m), 3.42–3.27 (2H, m), 2.98–2.89 (3H, m), 2.81 (1H, dd,  $J=14.5, 8.9$  Hz), 1.30 (9H, s).

[0670] 実施例 208

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-N-2-(3-ニトロフェニル)エチルアミド (208) の合成

[0671] [化211]



[0672] 実施例 202 と同様の方法にて、N-Boc-L-トリプトファン (3.68 g) と化合物 (201) (2.22 g) から、黄色固体として目的物 (208) (4.41 g, 81%) を得た。

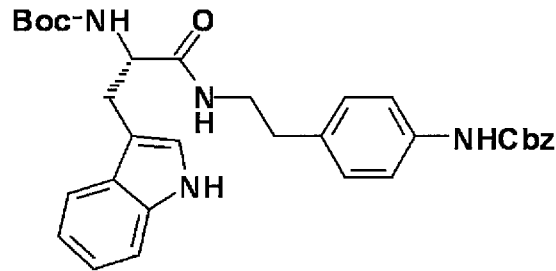
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 8.08–8.05 (2H, m), 7.95 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 7.64–7.52 (3H, m), 7.30 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.07–6.93 (3H, m), 6.70 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 4.11–4.06 (1H, m), 3.43–3.26 (2H, m), 2.91 (1H, dd,  $J=14.5, 4.8$  Hz), 2.83–2.76 (3H, m), 1.28 (9H, s).

[0673] 実施例 209

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-N-2-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]エチルアミド (209) の合成

[0674]

[化212]



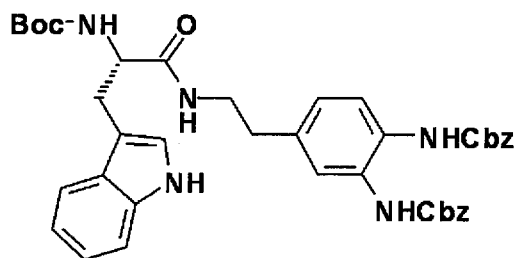
[0675] 実施例 201 と同様の方法にて、化合物 (186) (1.34 g) から、油状物質として 4-(2-アミノエチル)フェニルカルバミン酸ベンジル (0.787 g, 58%) を得た。次いで実施例 202 と同様の方法にて、N-Boc-L-トリプトファン (0.886 g) と 4-(2-アミノエチル)フェニルカルバミン酸ベンジル (0.787 g) から、乳白色固体として 目的物 (209) (1.05 g, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.78 (1H, s), 9.67 (1H, s), 7.89 (1H, t,  $J=5.1$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.42–7.29 (8H, m), 7.09–6.94 (5H, m), 6.72 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.12 (2H, s), 4.14–4.09 (1H, m), 3.32–3.13 (2H, m), 2.97 (1H, dd,  $J=14.5, 4.8$  Hz), 2.83 (1H, dd,  $J=14.5, 9.4$  Hz), 2.57 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.30 (9H, s).

[0676] 実施例 210

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-N-2-[3,4-ビス(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]エチルアミド (210) の合成

[0677] [化213]



[0678] 実施例 201 と同様の方法にて、化合物 (191) (5.50 g) から、



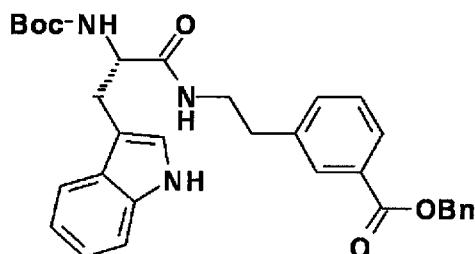
褐色固体として4-(2-アミノエチル)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニルカルバミン酸ベンジル(5.84 g)を得た。次いで実施例202と同様の方法にて、N-Boc-L-トリプトファン(2.40 g)と4-(2-アミノエチル)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニルカルバミン酸ベンジル(3.97 g)から、白色固体として目的物(210)(3.75 g, 2工程で67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 8.86 (1H, s), 8.84 (1H, s), 7.93 (1H, t,  $J=5.1$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.41-7.29 (13H, m), 7.08-6.91 (4H, m), 6.69 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.11 (2H, s), 5.10 (2H, s), 4.16-4.10 (1H, m), 3.30-3.16 (2H, m), 3.01 (1H, dd,  $J=14.5, 4.9$  Hz), 2.86 (1H, dd,  $J=14.5, 9.1$  Hz), 2.58 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.30 (9H, s).

[0679] 実施例211

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-N-2-[3-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチルアミド(211)の合成

[0680] [化214]



[0681] 実施例201と同様の方法にて、化合物(195)(3.25 g)から、淡黄色のタール状液として3-(2-アミノエチル)安息香酸ベンジル(3.87 g)を得た。次いで実施例202と同様の方法にて、N-Boc-L-トリプトファン(4.06 g)と3-(2-アミノエチル)安息香酸ベンジル(3.75 g)から、白色固体として目的物(211)(4.08 g, 2工程で56%)を得た。

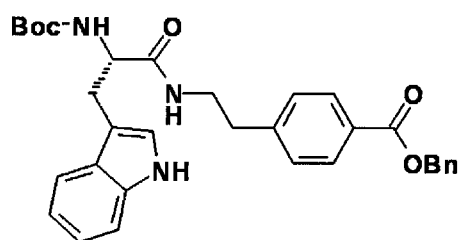
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.11 (1H, s), 7.89 (1H, dt,  $J=7.7, 1.4$  Hz), 7.65-7.63 (2H, m), 7.47-7.10 (10H, m), 6.96 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 5.54 (1H,

s), 5.37 (2H, s), 5.15 (1H, s), 4.34-4.29 (1H, m), 3.44-3.26 (3H, m), 3.09 (1H, dd, J=14.3, 8.2 Hz), 2.61-2.54 (1H, m), 2.44-2.36 (1H, m), 1.40 (9H, s).

[0682] 実施例 2 1 2

tert-ブチルオキシカルボニル-L-トリプトファン-N-2-[4-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチルアミド (212) の合成

[0683] [化215]



[0684] 実施例 2 0 1 と同様の方法にて、化合物 (1 9 4) (2. 9 2 g) から、黄色のタール状液として 4 - ( 2 - アミノエチル) 安息香酸ベンジル (3. 5 9 g) を得た。次いで実施例 2 0 2 と同様の方法にて、N - B o c - L - トリプトファン (3. 4 1 g) と 4 - ( 2 - アミノエチル) 安息香酸ベンジル (3. 4 3 g) から、淡黄色固体として目的物 (2 1 2) (3. 3 9 g, 2 工程で 5 6 %) を得た。

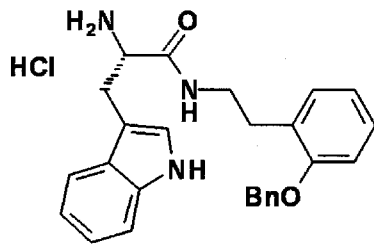
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.06 (1H, s), 7.87 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.46-7.32 (6H, m), 7.21-7.10 (2H, m), 6.96-6.94 (3H, m), 5.68 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.10 (1H, s), 4.38-4.32 (1H, m), 3.44-3.27 (3H, m), 3.11 (1H, dd, J=14.3, 7.7 Hz), 2.65-2.49 (2H, m), 1.39 (9H, s).

[0685] 実施例 2 1 3

L-トリプトファン-N-2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド塩酸塩 (213) の合成

[0686]

[化216]



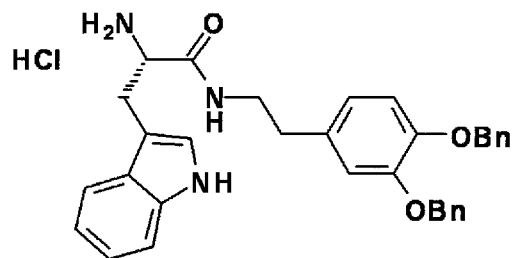
[0687] 実施例 77 と同様の方法にて、化合物 (203) (7.29 g) から、乳白色固体として目的物 (213) (6.10 g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.00 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.11 (3H, s), 7.63 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.48–7.30 (6H, m), 7.19–6.82 (7H, m), 5.12 (2H, s), 3.89–3.85 (1H, m), 3.41–3.22 (2H, m), 3.15 (1H, dd,  $J=14.6, 5.9$  Hz), 3.04 (1H, dd,  $J=14.6, 7.5$  Hz), 2.72–2.64 (2H, m).

[0688] 実施例 214

レトリプトファン-N-2-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド塩酸塩 (214) の合成

[0689] [化217]



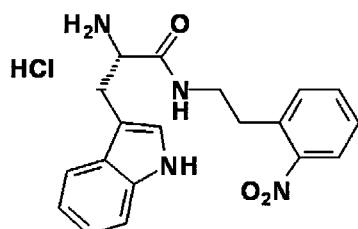
[0690] 実施例 77 と同様の方法にて、化合物 (206) (3.71 g) から、乳白色固体として目的物 (214) (3.11 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.03 (1H, s), 8.61 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 8.16 (3H, s), 7.64 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.42–6.91 (16H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=8.3, 1.7$  Hz), 5.08 (2H, s), 5.06 (2H, s), 3.93–3.87 (1H, m), 3.34–3.27 (1H, m), 3.22–3.14 (2H, m), 3.07 (1H, dd,  $J=14.5, 7.7$  Hz), 2.52 (2H, t,  $J=7.2$  Hz).

[0691] 実施例 2 1 5

L-トリプトファン-N-2-(2-ニトロフェニル)エチルアミド塩酸塩 (215) の合成

[0692] [化218]



[0693] 実施例 77と同様の方法にて、化合物 (207) (8.14 g) から、褐色固体として目的物 (215) (6.86 g, 98%) を得た。

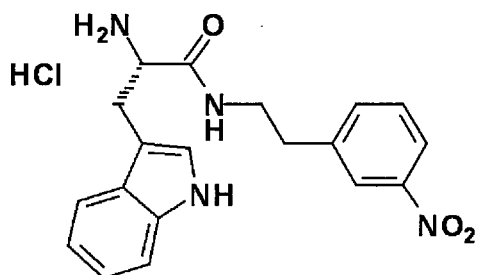
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.02 (1H, s), 8.74 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 8.18 (3H, s), 7.94 (1H, dd,  $J=8.2, 1.3$  Hz), 7.65–7.35 (5H, m), 7.18 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.10–6.98 (2H, m), 3.91–3.86 (1H, m), 3.49–3.40 (1H, m), 3.34–3.26 (1H, m), 3.16 (1H, dd,  $J=14.8, 6.2$  Hz), 3.04 (1H, dd,  $J=14.8, 7.8$  Hz), 2.95–2.82 (2H, m).

EI-MS( $m/z$ ): 352[M-HCl] $^+$ , 335, 186, 159, 130(100%).

[0694] 実施例 2 1 6

L-トリプトファン-N-2-(3-ニトロフェニル)エチルアミド塩酸塩 (216) の合成

[0695] [化219]



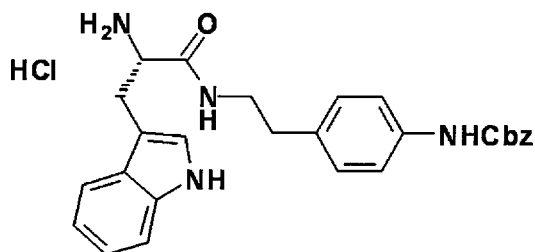
[0696] 実施例 77と同様の合成方法にて、化合物 (208) (4.33 g) から、黄色固体として目的物 (216) (3.72 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.01 (1H, s), 8.67 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 8.14 (3H, s), 8.08–8.05 (2H, m), 7.62–7.53 (3H, m), 7.35 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.10–6.97 (2H, m), 3.90–3.85 (1H, m), 3.50–3.41 (1H, m), 3.34–3.26 (1H, m), 3.13 (1H, dd,  $J=14.5, 6.0$  Hz), 3.01 (1H, dd,  $J=14.5, 7.9$  Hz), 2.79–2.75 (2H, m).

[0697] 実施例 217

L-トリプトファン-N-2-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]エチルアミド塩酸塩 (217) の合成

[0698] [化220]



[0699] 実施例 77 と同様の方法にて、化合物 (209) (1.05 g) から、淡褐色固体として目的物 (217) (0.798 g, 86%) を得た。

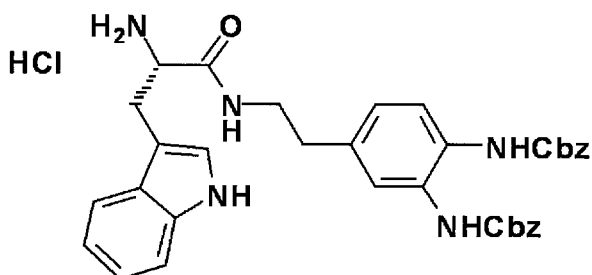
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.02 (1H, s), 9.68 (1H, s), 8.57 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 8.14 (3H, s), 7.62 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.41–7.33 (8H, m), 7.18 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.10–6.98 (4H, m), 5.12 (2H, s), 3.91–3.86 (1H, m), 3.38–3.28 (1H, m), 3.23–3.12 (2H, m), 3.05 (1H, dd,  $J=14.4, 7.8$  Hz), 2.54 (2H, t,  $J=7.2$  Hz).

[0700] 実施例 218

L-トリプトファン-N-2-[3,4-ビス(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]エチルアミド塩酸塩 (218) の合成

[0701]

[化221]



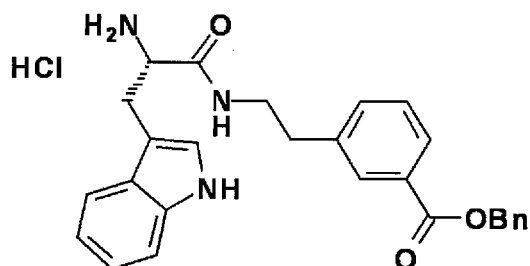
[0702] 実施例 77 と同様の方法にて、化合物 (210) (3.72 g) から、淡褐色固体として目的物 (218) (3.38 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.99 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.57 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 8.09 (3H, br-s), 7.64 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.40–7.31 (13H, m), 7.17 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.10–6.98 (2H, m), 6.90 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.11 (2H, s), 5.08 (2H, s), 3.91–3.86 (1H, m), 3.37–3.30 (1H, m), 3.25–3.16 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.8, 8.2$  Hz), 2.57 (2H, t,  $J=7.2$  Hz).

[0703] 実施例 219

L-トリプトファン-N-2-[3-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチルアミド塩酸塩 (219) の合成

[0704] [化222]



[0705] 実施例 77 と同様の方法にて、化合物 (211) (4.02 g) から、淡肌色固体として目的物 (219) (3.48 g, 98%) を得た。

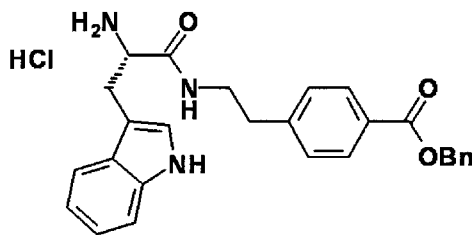
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.04 (1H, s), 8.69 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 8.18 (3H, s), 7.85–7.83 (2H, m), 7.63 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.45–7.32 (8H, m),

7.19 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.09–6.97 (2H, m), 5.31 (2H, s), 3.92–3.87 (1H, m), 3.46–3.36 (1H, m), 3.27–3.19 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J=14.6, 6.1 Hz), 3.05 (1H, dd, J=14.6, 7.7 Hz), 2.75–2.63 (2H, m).

[0706] 実施例 220

L-トリプトファン-N-2-[4-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチルアミド塩酸塩 (220) の合成

[0707] [化223]



[0708] 実施例 77 と同様の方法にて、化合物 (212) (3.34 g) から、淡褐色固体として目的物 (220) (2.70 g, 92%) を得た。

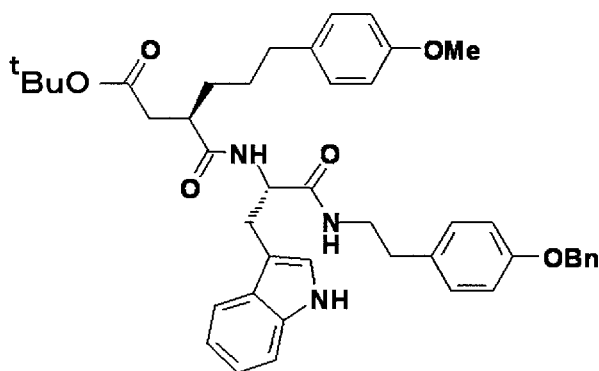
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.03 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.60 (1H, t, J=5.5 Hz), 8.18 (3H, s), 7.87 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.45–7.34 (6H, m), 7.26 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.09–6.96 (2H, m), 5.32 (2H, s), 3.91–3.86 (1H, m), 3.45–3.33 (1H, m), 3.27–3.19 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J=14.5, 6.5 Hz), 3.05 (1H, dd, J=14.5, 7.3 Hz), 2.68 (2H, t, J=7.0 Hz).

[0709] 実施例 221

[4-tert-ブチル-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド (221) の合成

[0710]

[化224]



[0711] 化合物(55)(0.800g)の乾燥DMF(10mL)溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.456g)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.571g)を加えて30分間攪拌した。次いで、化合物(77)(1.23g)、及びトリエチルアミン(415 $\mu$ L)を添加した後、徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液をブラインと酢酸エチルに注ぎ、有機層を取った。有機層は飽和重曹水( $\times 2$ )次いでブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、減圧下濃縮乾固した。残留物は中圧シリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=500:1)にて精製し、肌色固体として目的物(221)(1.62g, 91%)を得た。

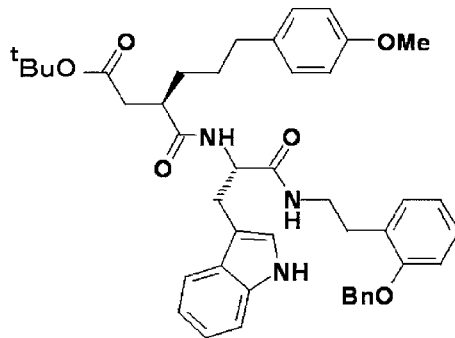
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 7.91 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.44-7.32 (6H, m), 7.23-7.12 (2H, m), 7.01 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.94 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.78-6.70 (6H, m), 6.38 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.59 (1H, t, J=5.4 Hz), 5.01 (2H, s), 4.63-4.58 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.36-3.20 (3H, m), 3.05 (1H, dd, J=14.3, 8.7 Hz), 2.59-2.32 (7H, m), 1.59-1.46 (4H, m), 1.41 (9H, s).

[0712] 実施例222

[4-tert-ブチル-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド(222)の合成



[0713] [化225]



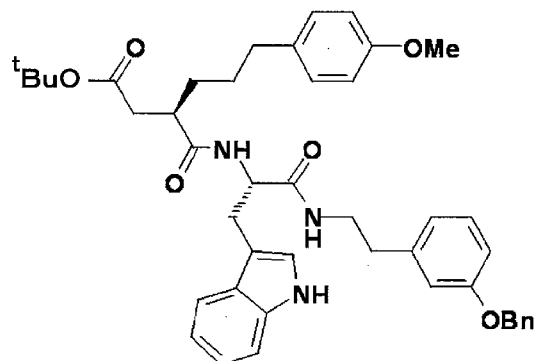
[0714] 実施例 2 2 1 と同様の方法にて、化合物 (55) (0.700 g) 及び化合物 (213) (1.07 g) から、淡黄色澄明の液体として目的物 (22) (1.53 g, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.76 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.73 (1H, s), 7.40–7.29 (6H, m), 7.21–7.11 (3H, m), 7.01 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.85–6.74 (6H, m), 6.43 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 5.58 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 4.91 (1H, d,  $J=11.7$  Hz), 4.86 (1H, d,  $J=11.7$  Hz), 4.57–4.51 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.38–3.25 (3H, m), 2.99 (1H, dd,  $J=14.4, 9.0$  Hz), 2.68–2.30 (7H, m), 1.60–1.37 (4H, m), 1.40 (9H, s).

[0715] 実施例 2 2 3

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3-(4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-ベンジルオキシフェニル) エチルアミド (223) の合成

[0716] [化226]



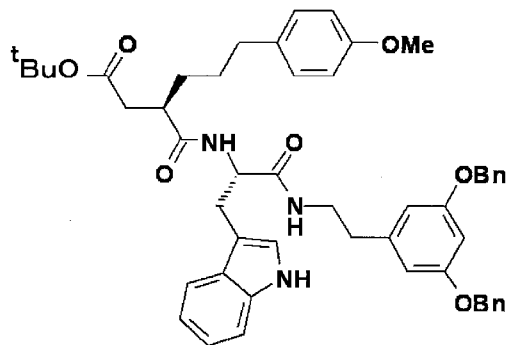
[0717] 実施例 2 2 1 と同様の方法にて、化合物 (5 5) (0. 8 0 0 g) 及び化合物 (1 2 6) (1. 2 3 g) から、淡黄褐色固体として目的物 (2 2 3) (1. 7 8 g, 定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.92 (1H, s), 7.75 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.45–7.29 (6H, m), 7.21–7.06 (3H, m), 7.00 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.81–6.76 (3H, m), 6.55 (1H, t,  $J=2.2$  Hz), 6.47 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.38 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 5.65 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 5.00 (2H, s), 4.63–4.58 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.37–3.25 (3H, m), 3.05 (1H, dd,  $J=14.4, 8.5$  Hz), 2.58–2.32 (7H, m), 1.60–1.46 (4H, m), 1.40 (9H, s).

[0718] 実施例 2 2 4

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,5-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド (2 24) の合成

[0719] [化227]



[0720] 実施例 2 2 1 と同様の方法にて、化合物 (5 5) (0. 8 0 0 g) 及び化合物 (1 2 7) (1. 5 2 g) から、淡褐色固体として目的物 (2 2 4) (1. 8 1 g, 8 9%) を得た。

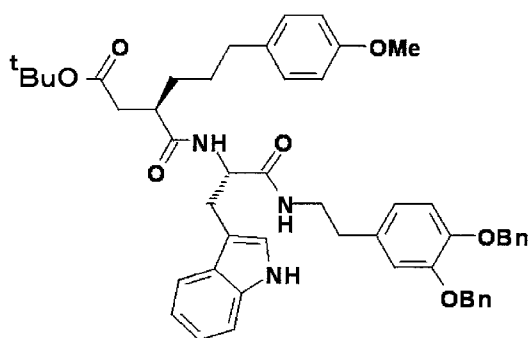
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.86 (1H, s), 7.74 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 7.43–7.31 (10H, m), 7.26–7.09 (3H, m), 7.00 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.77 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.47 (1H, t,  $J=2.2$  Hz), 6.41 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 6.19 (2H, d,  $J=2.2$  Hz), 5.64 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.96 (4H,

s), 4.62–4.56 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.36–3.25 (3H, m), 3.03 (1H, dd, J=14.4, 8.8 Hz), 2.59–2.32 (7H, m), 1.58–1.45 (4H, m), 1.40 (9H, m).

[0721] 実施例 225

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド (225) の合成

[0722] [化228]



[0723] 実施例 221 と同様の方法にて、化合物 (55) (0.800 g) 及び化合物 (214) (1.52 g) から、淡黄色固体として目的物 (225) (1.72 g, 84%) を得た。

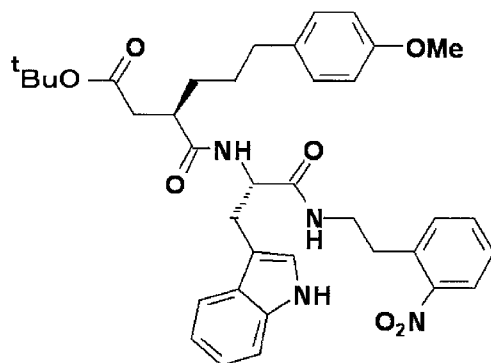
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.81 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.45–7.28 (10H, m), 7.19–7.09 (2H, m), 7.00 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.82 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.77 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.71 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.58 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.31 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 5.55 (1H, t, J=6.0 Hz), 5.11 (2H, s), 5.07 (2H, s), 4.61–4.55 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.33–3.20 (3H, m), 3.01 (1H, dd, J=14.4, 8.8 Hz), 2.59–2.31 (7H, m), 1.61–1.46 (4H, m), 1.40 (9H, s).

[0724] 実施例 226

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-ニトロフェニル)エチルアミド (226) の合成

[0725]

[化229]



[0726] 実施例 2 2 1 と同様の方法にて、化合物 (5 5) (0. 6 5 0 g) 及び化合物 (2 1 5) (0. 8 6 4 g) から、淡黄色固体として目的物 (2 2 6) (1. 1 3 g, 8 5 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.10 (1H, s), 7.86–7.84 (1H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.36–7.28 (3H, m), 7.22–7.11 (2H, m), 7.03–6.99 (4H, m), 6.77 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.33 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 5.99 (1H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.67–4.62 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.46–3.33 (3H, m), 3.11 (1H, dd,  $J=14.4, 8.1$  Hz), 2.85–2.71 (2H, m), 2.56–2.32 (5H, m), 1.59–1.38 (4H, m), 1.39 (9H, s).

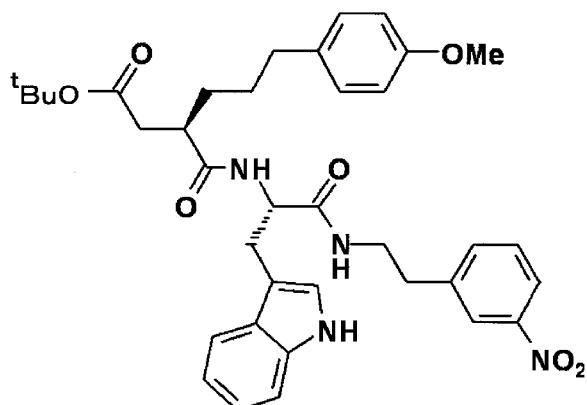
EI-MS( $m/z$ ): 656 [ $\text{M}$ ] $^+$ , 583, 391, 335(100%).

[0727] 実施例 2 2 7

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-ニトロフェニル)エチルアミド (227) の合成

[0728]

[化230]



[0729] 実施例 221 と同様の方法にて、化合物 (55) (0.649 g) 及び化合物 (216) (0.861 g) から、黄色固体として目的物 (227) (1.09 g, 79%) を得た。

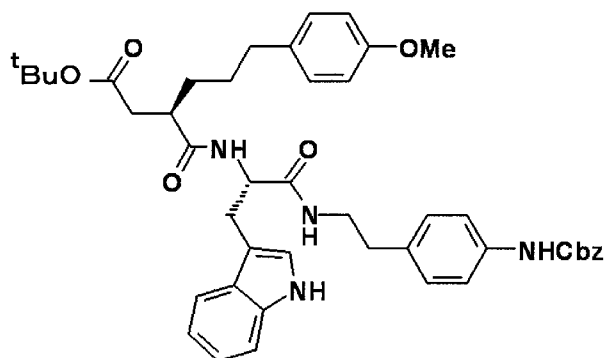
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.04 (1H, s), 8.01–7.99 (1H, m), 7.75 (1H, t,  $J=2.0$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.36–7.11 (3H, m), 7.03 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.78 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.28 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 5.97 (1H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.64–4.59 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.40–3.30 (3H, m), 3.12 (1H, dd,  $J=14.5, 7.9$  Hz), 2.64–2.36 (7H, m), 1.56–1.42 (4H, m), 1.39 (9H, s).

[0730] 実施例 228

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3-(4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニル]エチルアミド (228) の合成

[0731]

[化231]



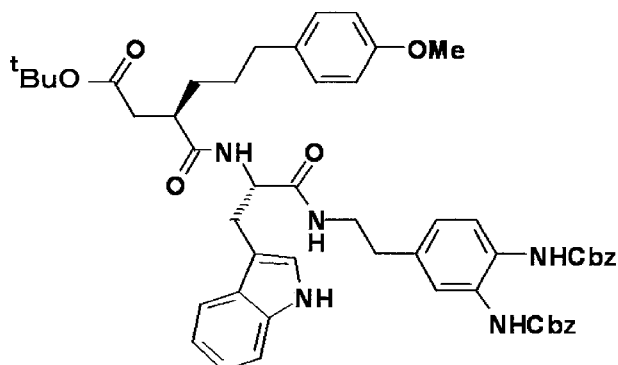
[0732] 実施例 2 2 1 と同様の方法にて、化合物 (5 5) (0. 4 4 5 g) 及び化合物 (2 1 7) (0. 7 5 0 g) から、白色固体として目的物 (2 2 8) (0. 8 3 9 g, 8 0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.47 (1H, s), 7.75 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.45–7.29 (6H, m), 7.20–7.10 (4H, m), 7.01 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.81–6.77 (4H, m), 6.70 (1H, d,  $J=1.5$ Hz), 6.62 (1H, s), 6.43 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 5.54 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 5.24 (2H, s), 4.62–4.57 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.39–3.23 (3H, m), 2.97 (1H, dd,  $J=14.1, 9.0$  Hz), 2.59–2.35 (7H, m), 1.61–1.49 (4H, m), 1.40 (9H, s).

[0733] 実施例 2 2 9

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3-(4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,4-ビス(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]エチルアミド (229) の合成

[0734] [化232]



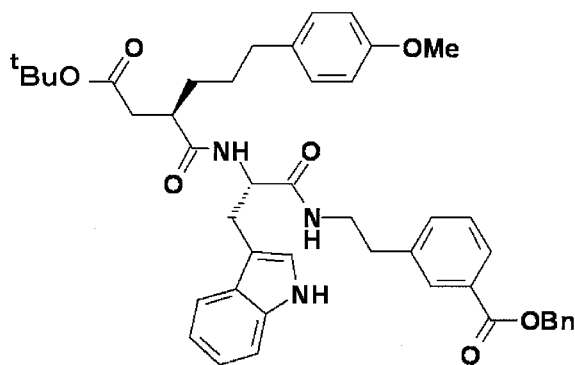
[0735] 実施例 221 と同様の方法にて、化合物 (55) (0.600 g) 及び化合物 (218) (1.31 g) から、白色固体として目的物 (229) (1.40 g, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.63 (1H, s), 7.73 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.43–7.28 (12H, m), 7.20–6.91 (6H, m), 6.77–6.59 (5H, m), 5.60 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 5.23 (2H, s), 5.16 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 5.11 (1H, d,  $J=12.4$  Hz), 4.66–4.61 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.47–3.41 (1H, m), 3.33 (1H, dd,  $J=14.1, 4.4$  Hz), 3.21–3.13 (1H, m), 2.94 (1H, dd,  $J=14.1, 9.0$  Hz), 2.55–2.25 (7H, m), 1.58–1.42 (4H, m), 1.39 (9H, s).

[0736] 実施例 230

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3- (ベンジルオキシカルボニル) フェニル]エチルアミド (230) の合成

[0737] [化233]



[0738] 実施例 221 と同様の方法にて、化合物 (55) (0.700 g) 及びトリプトファン誘導体 (219) (1.14 g) から、微黄色澄明のタール状液体として目的物 (230) (1.31 g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.10 (1H, s), 7.88 (1H, dt,  $J=8.0, 1.5$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.62 (1H, t,  $J=1.5$  Hz), 7.47–7.29 (6H, m), 7.25–7.06 (4H, m), 6.99 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.77 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.38 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 5.69 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 5.36

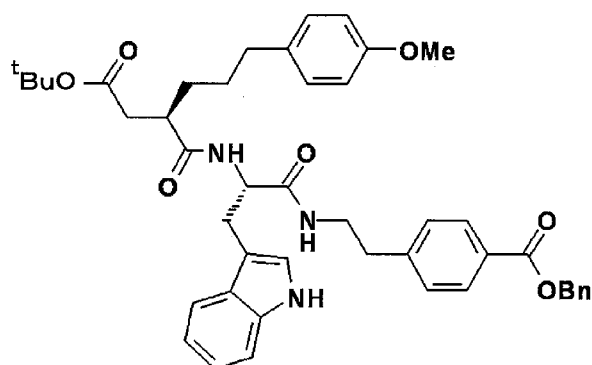
(2H, s), 4.60–4.55 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.39–3.22 (3H, m), 3.06 (1H, dd, J=14.4, 8.5 Hz), 2.57–2.33 (7H, m), 1.60–1.35 (4H, m), 1.39 (9H, s).

EI-MS(m/z): 745[M]<sup>+</sup>, 672, 480, 424, 130(100%).

[0739] 実施例 2 3 1

[4-tert-ブチル-2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[4- (ベンジルオキシカルボニル) フェニル]エチルアミド (231) の合成

[0740] [化234]



[0741] 実施例 2 2 1 と同様の方法にて、化合物 (55) (0.700 g) 及び化合物 (220) (1.14 g) から、微黄色澄明のタール状液体として目的物 (231) (1.42 g, 88%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.02 (1H, s), 7.85 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.72 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.46–7.31 (6H, m), 7.20–7.10 (2H, m), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.89 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.31 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.78 (1H, t, J=5.9 Hz), 5.35 (2H, s), 4.64–4.59 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.37–3.28 (3H, m), 3.07 (1H, dd, J=14.3, 8.4 Hz), 2.59–2.33 (7H, m), 1.57–1.26 (4H, m), 1.39 (9H, s).

EI-MS(m/z): 745[M]<sup>+</sup>, 672, 480, 424, 130(100%).

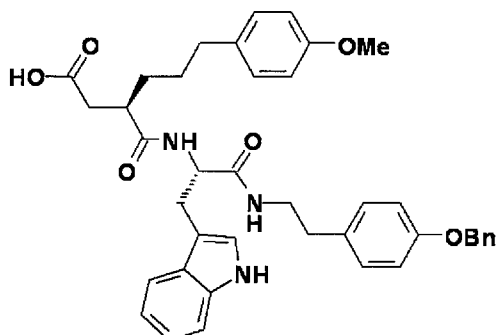
[0742] 実施例 2 3 2

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファ



ン-N-2- (4-ベンジルオキシフェニル) エチルアミド (232) の合成

[0743] [化235]



[0744] 化合物 (221) (1.57 g) の乾燥ジクロロメタン (8.8 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、トリフルオロ酢酸 (3.5 mL) を添加した。本溶液を氷冷下で5分間、次いで室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固した後、残留物にエーテルとn-ヘキサンを加え、超音波処理を行なった。析出物をろ取、n-ヘキサンで洗浄、減圧乾燥し、肌色固体として目的物 (232) (1.39 g, 96%) を得た。

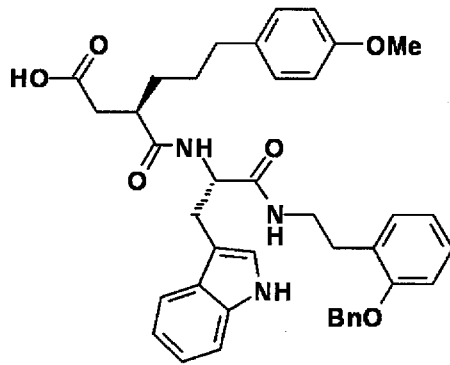
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.77 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.81 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.54 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.42–7.29 (6H, m), 7.10 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.05–6.93 (6H, m), 6.86 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.74 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.03 (2H, s), 4.49–4.44 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.18–3.07 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J=14.5, 6.5 Hz), 2.90 (1H, dd, J=14.5, 7.6 Hz), 2.69–2.62 (1H, m), 2.49–2.30 (5H, m), 2.16 (1H, dd, J=16.2, 6.5 Hz), 1.43–1.29 (4H, m).

[0745] 実施例 233

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2- (2-ベンジルオキシフェニル) エチルアミド (233) の合成

[0746]

[化236]



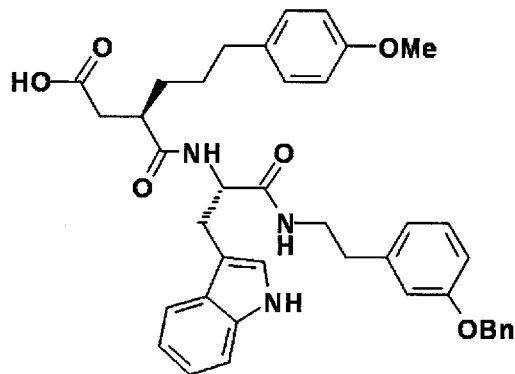
[0747] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (222) (1.48 g) から、白色固体として目的物 (233) (1.24 g, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.74 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.84 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.55–7.28 (7H, m), 7.16–6.92 (8H, m), 6.82–6.71 (3H, m), 5.11 (2H, s), 4.50–4.44 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.27–3.15 (2H, m), 3.02 (1H, dd,  $J=14.5, 6.2$  Hz), 2.90 (1H, dd,  $J=14.5, 7.2$  Hz), 2.67–2.60 (3H, m), 2.43–2.29 (3H, m), 2.15 (1H, dd,  $J=16.1, 6.6$  Hz), 1.43–1.30 (4H, m).

[0748] 実施例 234

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2- (3-ベンジルオキシフェニル) エチルアミド (234) の合成

[0749] [化237]



[0750] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (223) (1.74 g) から、

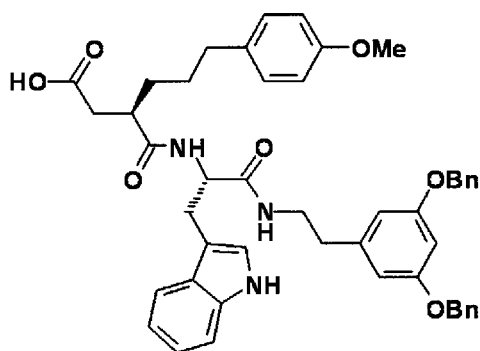
乳白色固体として目的物 (234) (1.52 g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.75 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.85 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.42–7.29 (6H, m), 7.17–6.92 (6H, m), 6.83–6.68 (5H, m), 5.04 (2H, s), 4.50–4.45 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.22–3.14 (2H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=14.5, 6.0$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=14.5, 7.7$  Hz), 2.69–2.63 (1H, m), 2.54–2.38 (4H, m), 2.33 (1H, dd,  $J=16.3, 7.8$  Hz), 2.16 (1H, dd,  $J=16.3, 6.8$  Hz), 1.44–1.29 (4H, m).

[0751] 実施例 235

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,5-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド (235) の合成

[0752] [化238]



[0753] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (224) (1.74 g) から、肌色固体として目的物 (235) (1.51 g, 93%) を得た。

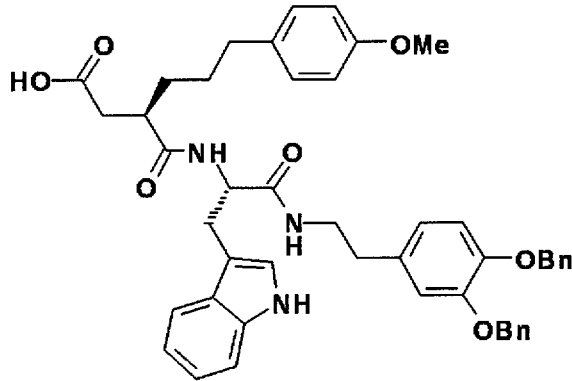
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.75 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.87 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.41–7.28 (11H, m), 7.11 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.04–6.91 (4H, m), 6.74 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.49 (1H, t,  $J=2.0$  Hz), 6.42 (2H, d,  $J=2.0$  Hz), 5.02 (4H, s), 4.51–4.45 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.21–3.16 (2H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=14.5, 5.7$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=14.5, 8.2$  Hz), 2.67–2.62 (1H, m), 2.49–2.29 (5H, m), 2.15 (1H, dd,  $J=16.2, 6.7$  Hz), 1.43–1.28 (4H, m).

[0754] 実施例 236

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン

ン-N-2-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド (236) の合成

[0755] [化239]



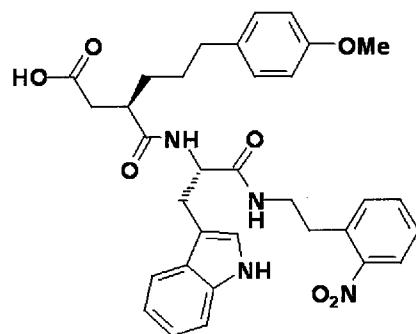
[0756] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (225) (1.45 g) から、乳白色固体として目的物 (236) (1.33 g, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.75 (1H, s), 8.04 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.82 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.43–7.29 (11H, m), 7.11 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.05–7.00 (3H, m), 6.96–6.87 (3H, m), 6.74 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.60 (1H, dd,  $J=8.3, 1.7$  Hz), 5.07 (2H, s), 5.05 (2H, s), 4.50–4.45 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.18–3.10 (2H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=14.6, 5.9$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=14.6, 7.8$  Hz), 2.67–2.64 (1H, m), 2.52–2.30 (5H, m), 2.16 (1H, dd,  $J=16.1, 6.6$  Hz), 1.43–1.31 (4H, m).

[0757] 実施例 237

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2- (2-ニトロフェニル) エチルアミド (237) の合成

[0758] [化240]



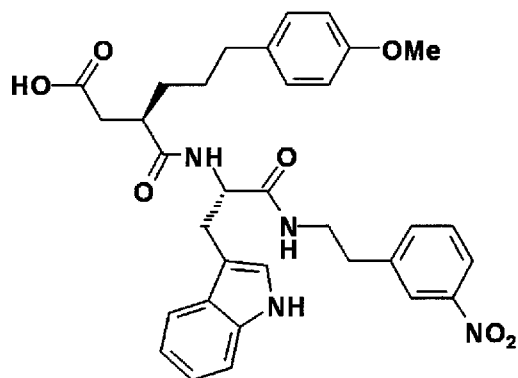
[0759] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (226) (1.09 g) から、乳白色固体として目的物 (237) (0.959 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.95 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J=8.0, 1.3$  Hz), 7.55–7.41 (3H, m), 7.30 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=8.0, 1.3$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.05–6.93 (4H, m), 6.74 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.47–4.41 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.35–3.18 (2H, m), 2.99 (1H, dd,  $J=14.6, 6.3$  Hz), 2.88 (1H, dd,  $J=14.6, 7.6$  Hz), 2.80 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.66–2.63 (1H, m), 2.46–2.36 (2H, m), 2.33 (1H, dd,  $J=16.1, 7.6$  Hz), 2.16 (1H, dd,  $J=16.1, 6.6$  Hz), 1.43–1.29 (4H, m).

[0760] 実施例 238

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2- (3-ニトロフェニル) エチルアミド (238) の合成

[0761] [化241]



[0762] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (227) (1.05 g) から、淡褐色固体として目的物 (238) (0.914 g, 95%) を得た。

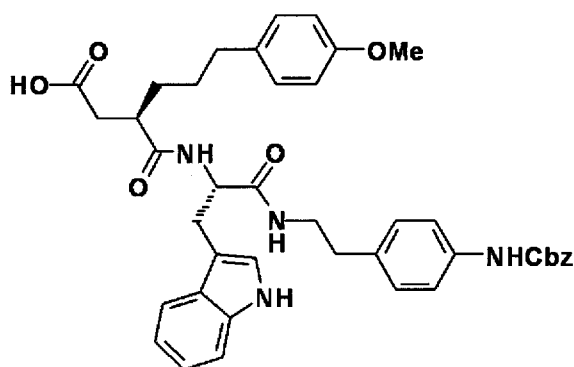
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.74 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.04–8.01 (3H, m), 7.88 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.52–7.46 (3H, m), 7.30 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.08–6.93 (5H, m), 6.75 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.46–4.40 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.31–3.18 (3H, m), 2.97 (1H, dd,  $J=14.5, 6.0$  Hz), 2.87 (1H, dd,  $J=14.5, 7.5$  Hz), 2.71–2.62 (3H, m), 2.45–2.36 (2H, m), 2.32 (1H, dd,  $J=$

16.2, 8.0 Hz), 2.15 (1H, dd, J=16.2, 6.7 Hz), 1.42-1.29 (4H, m).

[0763] 実施例 239

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[4- (ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニル]エチルアミド (239) の合成

[0764] [化242]



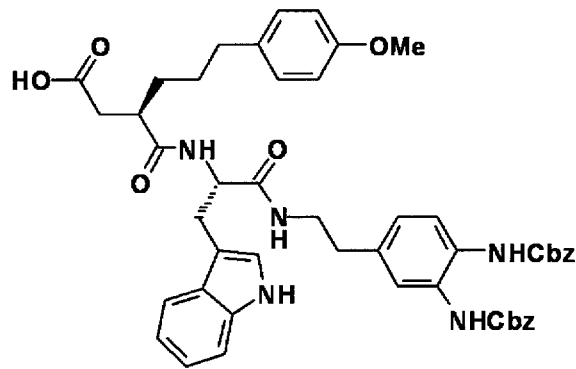
[0765] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (228) (0.803 g) から、乳白色固体として目的物 (239) (0.736 g, 99%) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.75 (1H, s), 9.66 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.82 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.53 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.42-7.29 (8H, m), 7.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.05-6.93 (6H, m), 6.74 (2H, d, J=8.5 Hz), 5.12 (2H, s), 4.49-4.43 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.18-3.09 (2H, m), 3.01 (1H, dd, J=14.6, 6.3 Hz), 2.90 (1H, dd, J=14.6, 7.7 Hz), 2.68-2.62 (1H, m), 2.50-2.38 (4H, m), 2.33 (1H, dd, J=16.2, 7.7 Hz), 2.16 (1H, dd, J=16.2, 6.7 Hz), 1.43-1.30 (4H, m).

[0766] 実施例 240

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,4-ビス (ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニル]エチルアミド (240) の合成

[0767]

[化243]



[0768] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (229) (1.35 g) から、乳白色固体として目的物 (240) (1.24 g, 98%) を得た。

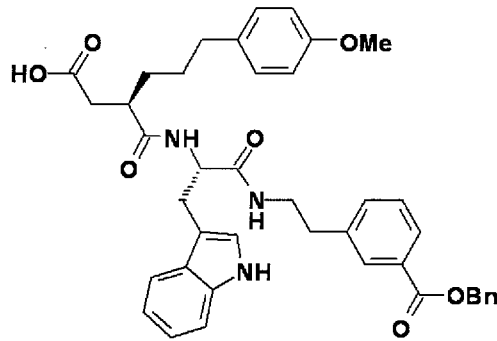
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.74 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.05 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.86 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.38–7.28 (13H, m), 7.09 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.04–6.93 (4H, m), 6.85 (1H, dd,  $J=8.0, 2.0$  Hz), 6.74 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.11 (2H, s), 5.11 (2H, s), 4.49–4.43 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.17–3.11 (2H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=14.5, 6.5$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=14.5, 7.5$  Hz), 2.67–2.64 (1H, m), 2.50–2.31 (4H, m), 2.16 (1H, dd,  $J=16.1, 6.6$  Hz), 1.43–1.29 (4H, m)

[0769] 実施例 241

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3- (ベンジルオキシカルボニル) フェニル]エチルアミド (241) の合成

[0770]

[化244]



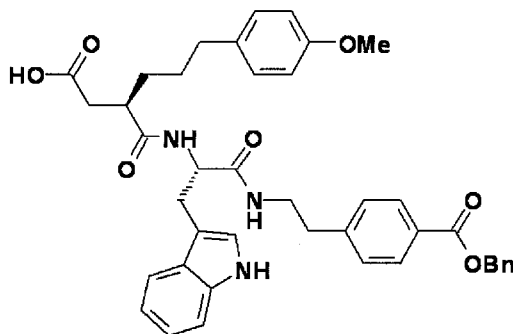
[0771] 実施例 232 と同様の合成方法にて、化合物 (230) (1.24 g) から、乳白色固体として目的物 (241) (1.05 g, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.88 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.82–7.78 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.45–7.28 (8H, m), 7.09 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.04–6.91 (4H, m), 6.73 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.31 (2H, s), 4.47–4.41 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.28–3.11 (2H, m), 2.98 (1H, dd,  $J=14.6, 6.1$  Hz), 2.88 (1H, dd,  $J=14.6, 7.8$  Hz), 2.66–2.58 (3H, m), 2.45–2.35 (2H, m), 2.32 (1H, dd,  $J=16.2, 7.6$  Hz), 2.15 (1H, dd,  $J=16.2, 6.7$  Hz), 1.42–1.28 (4H, m).

[0772] 実施例 242

[2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[4- (ベンジルオキシカルボニル) フェニル]エチルアミド (242) の合成

[0773] [化245]





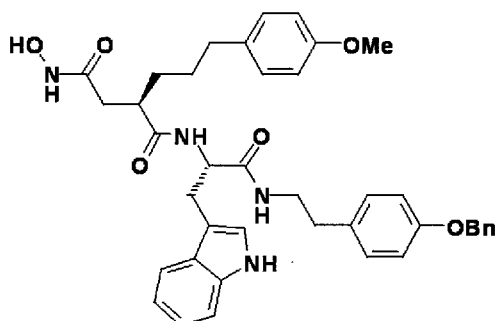
[0774] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (231) (1.38 g) から、微桃色固体として目的物 (242) (1.20 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.86–7.83 (3H, m), 7.53–7.28 (7H, m), 7.20 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.09 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.04–6.92 (4H, m), 6.74 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.32 (2H, s), 4.48–4.42 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.29–3.14 (2H, m), 3.00 (1H, dd,  $J=14.6, 6.3$  Hz), 2.88 (1H, dd,  $J=14.6, 7.5$  Hz), 2.66–2.59 (3H, m), 2.43–2.30 (3H, m), 2.16 (1H, dd,  $J=16.2, 6.7$  Hz), 1.42–1.29 (4H, m)

[0775] 実施例 243

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド (243) の合成

[0776] [化246]



[0777] 化合物 (232) (1.25 g) の乾燥 THF (34 mL) 溶液にアルゴンガス雰囲気下、 $-10^\circ\text{C}$  付近で N-メチルモルホリン (249  $\mu\text{L}$ ) 及びクロロギ酸イソブチル (294  $\mu\text{L}$ ) を添加した。同温度で 30 分間攪拌した後、O-(トリメチルシリル)ヒドロキシルアミン (291  $\mu\text{L}$ ) を添加した。本混合物を徐々に室温に戻しながら、一晩攪拌した後、減圧下濃縮乾燥した。残留物をメタノール (30 mL) から再結晶した。析出物をろ取、冷メタノールで洗浄、減圧下乾燥し、乳白色固体として目的物 (243) (0.782 g, 61%) を得た。

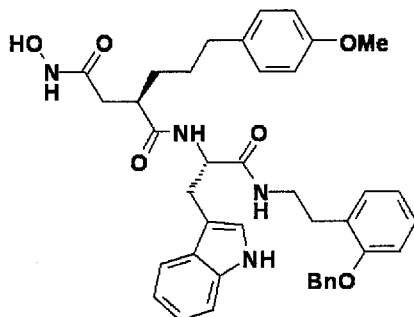
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (1H, s), 10.37 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.87 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.42–7.29 (6H, m), 7.11 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.05–6.93 (6H, m), 6.86 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.74 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 5.03 (2H, s), 4.46–4.41 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.19–3.09 (2H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=14.4, 5.9$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=14.4, 8.1$  Hz), 2.67–2.61 (1H, m), 2.49–2.32 (4H, m), 2.06 (1H, dd,  $J=14.5, 6.5$  Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.5, 7.8$  Hz), 1.40–1.27 (4H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 677 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

[0778] 実施例 2 4 4

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド (244) の合成

[0779] [化247]



[0780] 実施例 2 4 3 と同様の方法にて、化合物 (2 3 3) (1. 0 0 g) から、白色固体として目的物 (2 4 4) (0. 7 5 6 g, 7 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 10.36 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.90 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.56–7.28 (7H, m), 7.16–6.92 (8H, m), 6.82–6.71 (3H, m), 5.11 (2H, s), 4.47–4.42 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.28–3.16 (2H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=14.6, 5.7$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=14.6, 8.3$  Hz), 2.66–2.62 (3H, m), 2.43–2.32 (2H, m), 2.04 (1H, dd,  $J=14.4, 6.3$  Hz), 1.93 (1H, dd,  $J=14.4, 7.8$  Hz), 1.40–1.26 (4H, m).

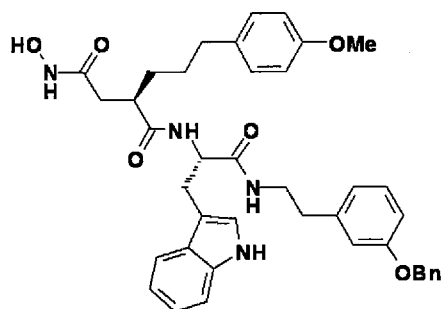
m).

FAB-MS (m/z) : 677 [M+H]<sup>+</sup>.

[0781] 実施例 2 4 5

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド (245) の合成

[0782] [化248]



[0783] 実施例 2 4 3 と同様の方法にて、化合物 (2 3 4) (1. 4 0 g) から、白色固体として目的物 (2 4 5) (0. 9 4 9 g, 6 7%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.75 (1H, s), 10.35 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.90 (1H, t, J=5.7 Hz), 7.54 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.42-7.29 (6H, m), 7.17-6.92 (6H, m), 6.82-6.69 (5H, m), 5.04 (2H, s), 4.47-4.41 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.23-3.15 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J=14.5, 5.7 Hz), 2.92 (1H, dd, J=14.5, 8.4 Hz), 2.67-2.61 (1H, m), 2.54 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.44-2.32 (2H, m), 2.05 (1H, dd, J=14.4, 6.6 Hz), 1.94 (1H, dd, J=14.4, 7.6 Hz), 1.41-1.27 (4H, m).

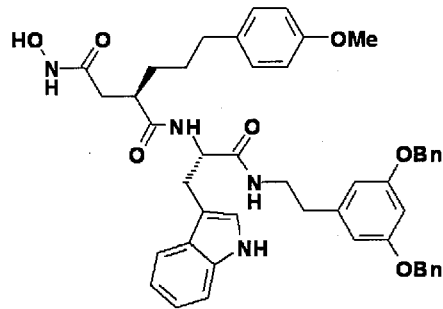
FAB-MS (m/z) : 677[M+H]<sup>+</sup>.

[0784] 実施例 2 4 6

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,5-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド (246) の合成

[0785]

[化249]



[0786] 実施例 243 と同様の方法にて、化合物 (235) (1.40 g) から、淡肌色固体として目的物 (246) (0.949 g, 67%) を得た。

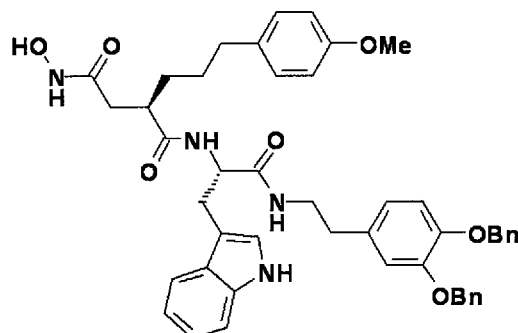
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 10.36 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.93 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.41–7.28 (11H, m), 7.12 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.04–6.91 (4H, m), 6.73 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.49 (1H, t,  $J=2.0$  Hz), 6.43 (2H, d,  $J=2.0$  Hz), 5.02 (4H, s), 4.48–4.42 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.23–3.17 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.7, 5.2$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=14.7, 8.7$  Hz), 2.67–2.61 (1H, m), 2.53–2.32 (4H, m), 2.04 (1H, dd,  $J=14.5, 7.0$  Hz), 1.93 (1H, dd,  $J=14.5, 8.2$  Hz), 1.40–1.25 (4H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 783 [M+H] $^+$ .

[0787] 実施例 247

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド (247) の合成

[0788] [化250]



[0789] 実施例 2 4 3 と同様の方法にて、化合物 (2 3 6) (1. 2 5 g) から、白色固体として目的物 (2 4 7) (0. 7 5 7 g, 5 9%) を得た。

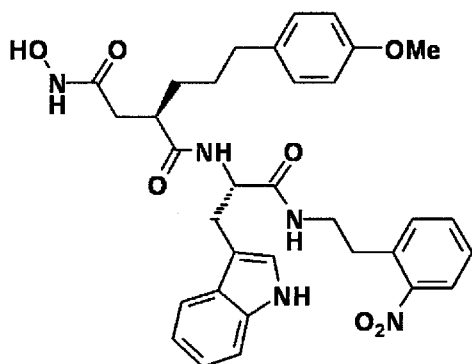
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 10.35 (1H, s), 8.70 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.88 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.43–7.28 (11H, m), 7.12 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.05–6.88 (6H, m), 6.73 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.61 (1H, dd,  $J=8.1, 2.0$  Hz), 5.07 (2H, s), 5.05 (2H, s), 4.47–4.42 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.19–3.13 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.7, 5.5$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=14.7, 8.4$  Hz), 2.66–2.62 (1H, m), 2.51–2.31 (4H, m), 2.06 (1H, dd,  $J=14.6, 6.8$  Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.6, 8.1$  Hz), 1.41–1.27 (4H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 783 [M+H] $^+$ .

[0790] 実施例 2 4 8

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-ニトロフェニル)エチルアミド (248) の合成

[0791] [化251]



[0792] 実施例 2 4 3 と同様の方法にて、化合物 (2 3 7) (0. 8 0 0 g) から、白色固体として目的物 (2 4 8) (0. 4 5 6 g, 5 6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 10.35 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.69 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.01–7.90 (3H, m), 7.55–7.41 (3H, m), 7.31–7.26 (2H, m), 7.10–6.93 (5H, m), 6.73 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.44–4.38 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.34–3.21 (2H, m), 3.01 (1H, dd,  $J=14.5, 6.0$  Hz).

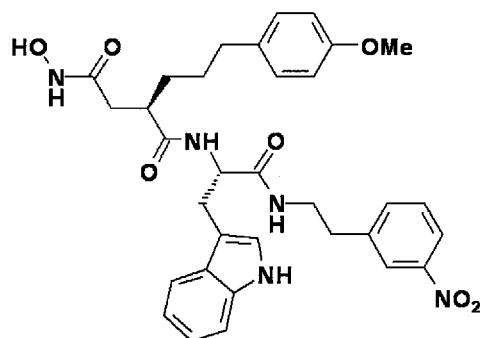
z), 2.89 (1H, dd, J=14.5, 8.5 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.66–2.61 (1H, m), 2.44–2.31 (2H, m), 2.05 (1H, dd, J=14.4, 6.6 Hz), 1.94 (1H, dd, J=14.4, 8.1 Hz), 1.39–1.26 (4H, m).

FAB-MS(m/z): 616 [m+H]<sup>+</sup>.

[0793] 実施例 249

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-ニトロフェニル)エチルアミド (249)  
)の合成

[0794] [化252]



[0795] 実施例 243 と同様の方法にて、化合物 (238) (0.800 g) から、白色固体として目的物 (249) (0.455 g, 56%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.75 (1H, s), 10.36 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.04–7.94 (4H, m), 7.55–7.47 (3H, m), 7.30 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.05–6.93 (4H, m), 6.74 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.43–4.37 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.32–3.20 (2H, m), 2.99 (1H, dd, J=14.8, 5.7 Hz), 2.88 (1H, dd, J=14.8, 8.4 Hz), 2.72 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.65–2.60 (1H, m), 2.43–2.35 (2H, m), 2.04 (1H, dd, J=14.5, 6.7 Hz), 1.93 (1H, d, J=14.5, 7.8 Hz), 1.39–1.25 (4H, m).

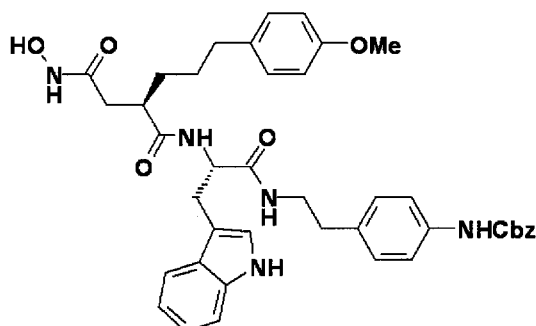
FAB-MS(m/z): 616 [M+H]<sup>+</sup>.

[0796] 実施例 250

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)]

フェニル]エチルアミド (250) の合成

[0797] [化253]



[0798] 実施例 2 4 3 と同様の方法にて、化合物 (2 3 9) (0. 7 0 0 g) から、白色固体として目的物 (2 5 0) (0. 5 3 5 g, 7 5 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.76 (1H, d, J=1.7 Hz), 10.36 (1H, d, J=1.7 Hz), 9.66 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.02 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.87 (1H, t, J=5.7 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.42–7.29 (8H, m), 7.11 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.05–6.93 (6H, m), 6.74 (2H, d, J=8.8 Hz), 5.12 (2H, s), 4.45–4.40 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.18–3.12 (2H, m), 3.04 (1H, dd, J=14.6, 5.6 Hz), 2.91 (1H, dd, J=14.6, 8.5 Hz), 2.66–2.62 (1H, m), 2.51–2.32 (4H, m), 2.05 (1H, dd, J=14.5, 6.7 Hz), 1.94 (1H, dd, J=14.5, 7.7 Hz), 1.40–1.26 (4H, m).

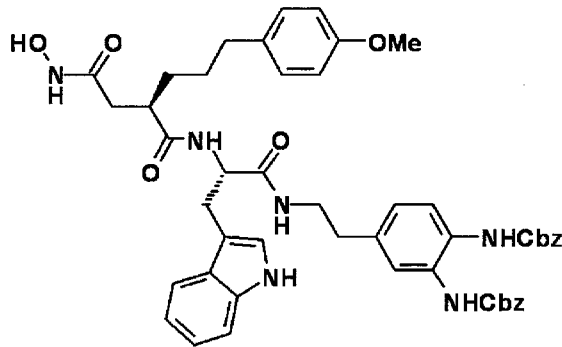
FAB-MS (m/z): 720 [M+H]<sup>+</sup>.

[0799] 実施例 2 5 1

4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,4-ビス (ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニル]エチルアミド (251) の合成

[0800]

[化254]



- [0801] 実施例 243 と同様の方法にて、化合物 (240) (1.10 g) から、乳白色固体として目的物 (251) (0.883 g, 79%) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.75 (1H, s), 10.36 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.92 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.41–7.29 (13H, m), 7.11 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.04–6.93 (4H, m), 6.86 (1H, dd,  $J=8.0, 2.0$  Hz), 6.74 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.11 (2H, s), 5.11 (2H, s), 4.47–4.41 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.18–3.13 (2H, m), 3.07 (1H, dd,  $J=14.6, 5.9$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=14.6, 8.5$  Hz), 2.66–2.62 (1H, m), 2.52–2.32 (4H, m), 2.07 (1H, dd,  $J=14.4, 7.0$  Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.4, 7.5$  Hz), 1.41–1.26 (4H, m).  
 FAB-MS( $m/z$ ): 869 [ $m+H$ ] $^+$ .

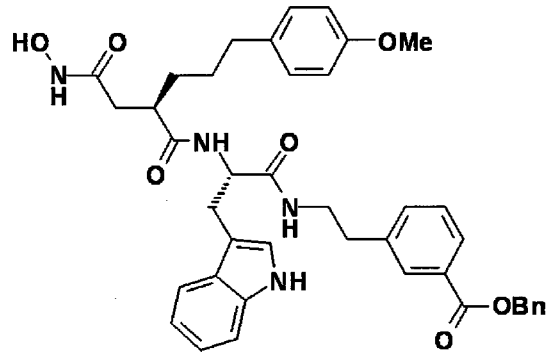
[0802] 実施例 252

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチルアミド (252) の合成

[0803]



[化255]



[0804] 実施例 2 4 3 と同様の方法にて、化合物 ( 2 4 1 ) ( 0 . 9 0 0 g ) から、白色固体として目的物 ( 2 5 2 ) ( 0 . 5 2 5 g , 5 7 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.76 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 10.36 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.93 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.82–7.79 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.45–7.28 (8H, m), 7.10 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.04–6.92 (4H, m), 6.73 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.32 (2H, s), 4.44–4.39 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.29–3.13 (2H, m), 3.01 (1H, dd,  $J=14.8, 5.5$  Hz), 2.89 (1H, dd,  $J=14.8, 8.4$  Hz), 2.66–2.61 (3H, m), 2.46–2.31 (2H, m), 2.05 (1H, dd,  $J=14.5, 6.7$  Hz), 1.93 (1H, dd,  $J=14.5, 7.9$  Hz), 1.39–1.25 (4H, m).

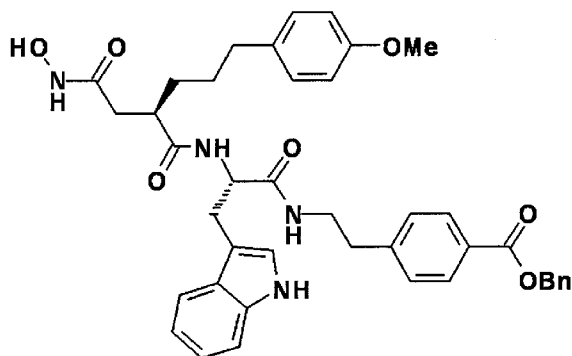
FAB-MS( $m/z$ ) : 705  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0805] 実施例 2 5 3

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[4-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチルアミド (253) の合成

[0806]

[化256]



[0807] 実施例 2 4 3 と同様の方法にて、化合物 ( 2 4 2 ) ( 1 . 0 0 g ) から、白色固体として目的物 ( 2 5 3 ) ( 0 . 6 8 6 g , 6 7 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.76 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 10.36 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.91 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 7.85 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.45–7.28 (6H, m), 7.22 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.04–6.91 (4H, m), 6.73 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.32 (2H, s), 4.44–4.39 (1H, m), 3.31–3.16 (2H, m), 3.02 (1H, dd,  $J=14.5, 6.0$  Hz), 2.89 (1H, dd,  $J=14.5, 8.4$  Hz), 2.66–2.62 (3H, m), 2.43–2.31 (2H, m), 2.06 (1H, dd,  $J=14.4, 7.0$  Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.4, 7.8$  Hz), 1.40–1.25 (4H, m).

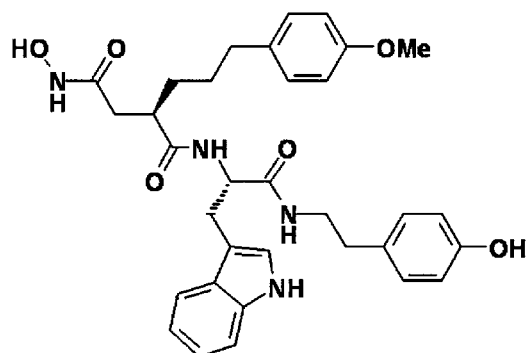
FAB-MS ( $m/z$ ) : 705  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0808] 実施例 2 5 4

[4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) -[3- (4-メトキシフェニル) プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2- (4-ヒドロキシフェニル) エチルアミド (254) の合成

[0809]

[化257]



[0810] 化合物 (243) (0.500 g) のメタノール-THF 混液 (1 : 1, 88 mL) に溶解し、アルゴンガス雰囲気下、氷冷下にて 10%パラジウム炭素 (150 mg) を添加した。本懸濁液を水素ガス雰囲気下、室温で 5 時間激しく攪拌した。不溶物はセライトパッドによる吸引ろ過にて除去、メタノールで洗いこんだ後、ろ液と洗浄液は合わせて、さらにマイクロフィルター (0.45 μm) にてろ過した。ろ液は減圧下、濃縮乾固した。残留物をメタノール (20 mL) から再結晶して、析出物をろ取した。ろ取物は冷メタノールにて洗浄、減圧下乾燥し、白色固体として目的物 (254) (0.249 g, 57%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.76 (1H, s), 10.36 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.86 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.54 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.30 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.05-6.93 (4H, m), 6.89 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.74 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.63 (2H, d, J=8.5 Hz), 4.46-4.40 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.15-3.08 (2H, m), 3.04 (1H, dd, J=14.6, 5.6 Hz), 2.91 (1H, dd, J=14.6, 8.1 Hz), 2.66-2.60 (1H, m), 2.51-2.32 (4H, m), 2.05 (1H, dd, J=14.4, 6.8 Hz), 1.93 (1H, dd, J=14.4, 7.8 Hz), 1.39-1.26 (4H, m).

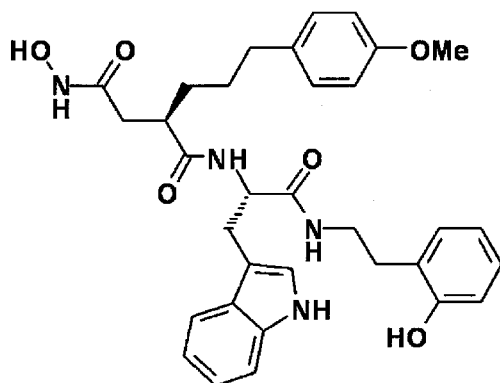
FAB-MS (m/z) : 587 [M+H]<sup>+</sup>.

[0811] 実施例 255

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-ヒドロキシフェニル)エチルアミド (

255) の合成

[0812] [化258]



[0813] 実施例 254 と同様の方法にて、化合物 (244) (0.500 g) から、淡褐色固体として目的物 (255) (0.230 g, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 10.35 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 9.30 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.88 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.05–6.92 (6H, m), 6.77–6.63 (4H, m), 4.48–4.42 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.22–3.12 (2H, m), 3.05 (1H, dd,  $J=14.6, 5.6$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=14.5, 8.4$  Hz), 2.67–2.62 (1H, m), 2.55 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.45–2.34 (2H, m), 2.04 (1H, dd,  $J=14.4, 6.6$  Hz), 1.93 (1H, dd,  $J=14.4, 8.1$  Hz), 1.41–1.27 (4H, m).

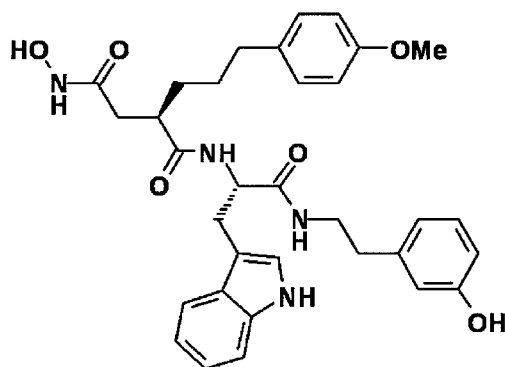
FAB-MS ( $m/z$ ): 587  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0814] 実施例 256

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-ヒドロキシフェニル)エチルアミド (256) の合成

[0815]

[化259]



[0816] 化合物(245)(0.500g)のメタノール-THF混液(1:1, 90mL)に溶解し、アルゴンガス雰囲気下、氷冷下にて10%パラジウム炭素(150mg)を添加した。本懸濁液を水素ガス雰囲気下、室温で5時間激しく攪拌した。不溶物はセライトパッドによる吸引ろ過にて除去、メタノールで洗いこんだ後、ろ液と洗浄液は合わせて、さらにマイクロフィルター(0.45 $\mu$ m)にてろ過した。ろ液を減圧下、濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラム(クロロホルム:メタノール=9:1)にて精製し、目的物分画を濃縮乾固した。乾固物をメタノール(3mL)から再結晶して、析出物をろ取した。ろ取物は冷エーテルにて洗浄、減圧下乾燥し、肌色固体として目的物(256)(0.113g, 26%)を得た。

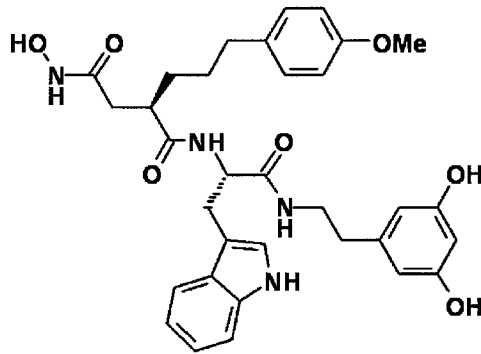
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 10.36 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.02 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.90 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.05–6.93 (5H, m), 6.74 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.58–6.52 (3H, m), 4.46–4.41 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.18–3.12 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.5, 5.5$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=14.5, 8.4$  Hz), 2.66–2.62 (1H, m), 2.52–2.32 (4H, m), 2.06 (1H, dd,  $J=14.3, 6.6$  Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.3, 6.6$  Hz), 1.40–1.27 (4H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 587 [ $M+H$ ] $^+$ .

[0817] 実施例257

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3,5-ジヒドロキシフェニル)エチルアミド (257) の合成

[0818] [化260]



[0819] 実施例 256 と同様の方法にて、化合物 (246) (0.750 g) から、肌色固体として目的物 (257) (0.548 g, 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 10.36 (1H, s), 9.06 (2H, s), 8.71 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.90 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.05–6.93 (4H, m), 6.74 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.04–6.01 (3H, m), 4.46–4.40 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.14–3.04 (3H, m), 2.93 (1H, dd,  $J=14.6$ , 8.3 Hz), 2.66–2.60 (1H, m), 2.46–2.33 (4H, m), 2.06 (1H, dd,  $J=14.5$ , 6.7 Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.5$ , 7.8 Hz), 1.40–1.24 (4H, m).

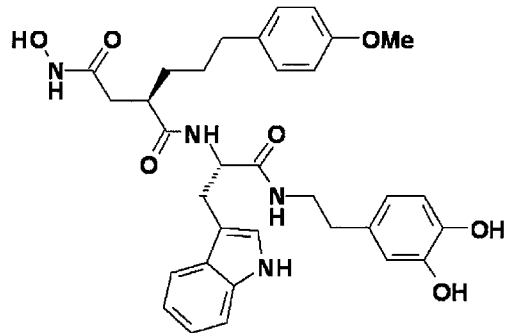
FAB-MS (m/z): 603 [M+H] $^+$ .

[0820] 実施例 258

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチルアミド (258) の合成

[0821]

[化261]



[0822] 実施例 256 と同様の方法にて、化合物 (247) (0.600 g) から、肌色固体として目的物 (258) (0.316 g, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (1H, s), 10.37 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.87 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.05–6.93 (4H, m), 6.74 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.59 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 6.54 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.35 (1H, dd,  $J=8.1, 2.0$  Hz), 4.45–4.40 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.12–3.03 (3H, m), 2.92 (1H, dd,  $J=14.5, 8.4$  Hz), 2.66–2.62 (1H, m), 2.42–2.32 (4H, m), 2.05 (1H, dd,  $J=14.6, 6.6$  Hz), 1.93 (1H, dd,  $J=14.6, 7.8$  Hz), 1.40–1.26 (4H, m).

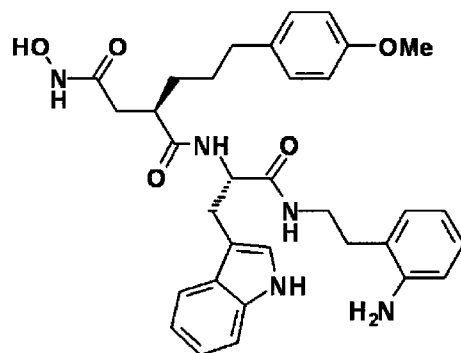
FAB-MS (m/z): 603 [M+H] $^+$ .

[0823] 実施例 259

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-アミノフェニル)エチルアミド (259) の合成

[0824]

[化262]



[0825] 実施例 254 と同様の方法にて、化合物 (248) (0.300 g) から、淡紫色固体として目的物 (259) (0.096 g, 34%) を得た。

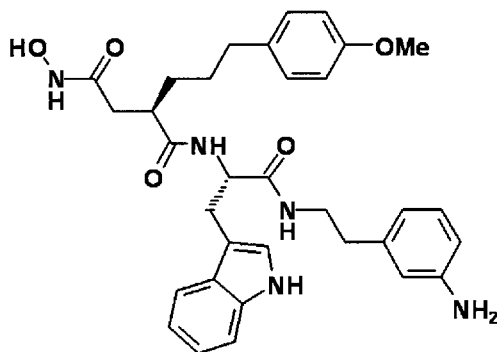
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.09 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.12 (1H, s), 7.05–6.72 (8H, m), 6.60–6.40 (2H, m), 5.01 (2H, s), 4.47–4.41 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.15–3.06 (3H, m), 2.95 (1H, dd,  $J=14.4, 8.3$  Hz), 2.62–2.58 (1H, m), 2.47–2.34 (4H, m), 2.09 (1H, dd,  $J=14.4, 7.4$  Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.4, 7.2$  Hz), 1.38–1.26 (4H, m).

FAB-MS( $m/z$ ): 586  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0826] 実施例 260

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-アミノフェニル)エチルアミド (260) の合成

[0827] [化263]





[0828] 実施例 254 と同様の方法にて、化合物 (249) (0.350 g) から、乳白色固体として目的物 (260) (0.232 g, 70%) を得た。

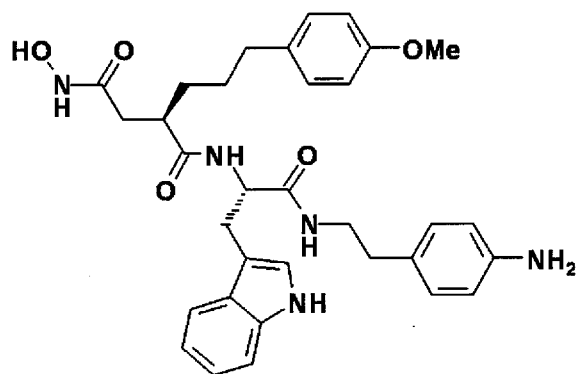
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 10.36 (1H, s), 8.71 (1H, d,  $J=1.2$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.89 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.05–6.86 (5H, m), 6.74 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 6.38–6.25 (3H, m), 4.92 (2H, m), 4.47–4.41 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.15–3.05 (3H, m), 2.93 (1H, dd,  $J=14.6$ , 8.3 Hz), 2.67–2.61 (1H, m), 2.45–2.32 (4H, m), 2.06 (1H, dd,  $J=14.5$ , 6.6 Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.5$ , 7.7 Hz), 1.41–1.26 (4H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 586  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0829] 実施例 261

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(4-アミノフェニル)エチルアミド (261) の合成

[0830] [化264]



[0831] 実施例 256 と同様の方法にて、化合物 (250) (0.400 g) から、淡肌色固体として目的物 (261) (0.249 g, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.75 (1H, s), 10.35 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.80 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.05–6.93 (4H, m), 6.78–6.73 (4H, m), 6.45 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 4.81 (2H, s), 4.46–4.41 (1H

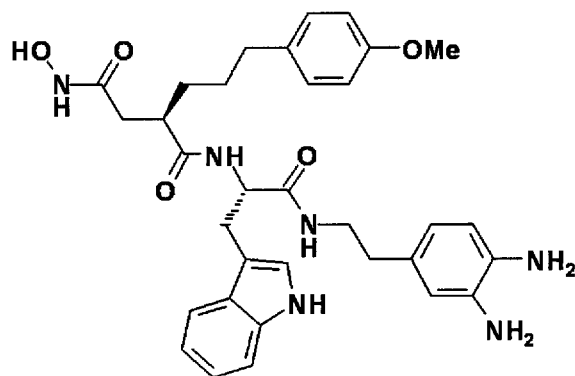
, m), 3.66 (3H, s), 3.12–3.03 (3H, s), 2.92 (1H, dd, J=14.5, 8.2 Hz), 2.66–2.62 (1H, m), 2.43–2.32 (4H, m), 2.05 (1H, dd, J=14.5, 6.7 Hz), 1.94 (1H, dd, J=14.5, 7.7 Hz), 1.41–1.27 (4H, m).

FAB-MS (m/z) : 586 [M+H]<sup>+</sup>.

[0832] 実施例 262

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3,4-ジアミノフェニル)エチルアミド (262) の合成

[0833] [化265]



[0834] 実施例 254 と同様の方法にて、化合物 (251) (0.400 g) から、暗赤褐色の固体として目的物 (262) (0.191 g, 69%) を得た。

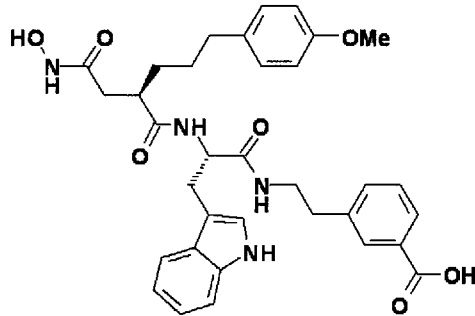
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.75 (1H, s), 10.36 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.81 (1H, t, J=5.5 Hz), 7.55 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.30 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.11 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.05–6.93 (4H, m), 6.74 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.39 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.15 (1H, dd, J=7.8, 2.0 Hz), 4.46–4.41 (1H, m), 4.31 (2H, br-s), 4.25 (2H, br-s), 3.65 (3H, s), 3.10–3.04 (3H, m), 2.93 (1H, dd, J=14.6, 8.1 Hz), 2.66–2.62 (1H, m), 2.44–2.29 (4H, m), 2.06 (1H, dd, J=14.4, 6.7 Hz), 1.94 (1H, dd, J=14.4, 7.8 Hz), 1.40–1.25 (4H, m).

FAB-MS (m/z) : 601 [M+H]<sup>+</sup>.

[0835] 実施例 263

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-カルボキシフェニル)エチルアミド (263) の合成

[0836] [化266]



[0837] 実施例 254 と同様の方法にて、化合物 (252) (0.400 g) から、褐色固体として目的物 (263) (0.124 g, 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.75 (1H, s), 10.36 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.93 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.77–7.75 (2H, m), 7.53 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.37–7.29 (3H, m), 7.10 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.05–6.93 (4H, m), 6.74 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.45–4.40 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.27–3.16 (2H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=14.4, 5.6$  Hz), 2.90 (1H, dd,  $J=14.4, 8.3$  Hz), 2.66–2.61 (3H, m), 2.44–2.34 (2H, m), 2.06 (1H, dd,  $J=14.5, 7.0$  Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.5, 7.9$  Hz), 1.41–1.26 (4H, m).

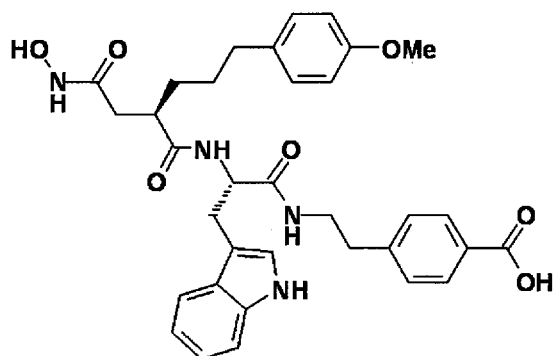
FAB-MS( $m/z$ ): 615 [ $m+H$ ] $^+$ .

[0838] 実施例 264

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(4-カルボキシフェニル)エチルアミド (264) の合成

[0839]

[化267]



[0840] 実施例 254 と同様の方法にて、化合物 (253) (0.500 g) から、淡桃色固体として目的物 (264) (0.289 g, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 10.37 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.92 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.05–6.93 (4H, m), 6.74 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.45–4.40 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.27–3.16 (2H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=14.8, 5.9$  Hz), 2.90 (1H, dd,  $J=14.8, 8.2$  Hz), 2.66–2.61 (3H, m), 2.44–2.33 (2H, m), 2.06 (1H, dd,  $J=14.4, 6.8$  Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.4, 7.8$  Hz), 1.40–1.27 (4H, m).

FAB-MS( $m/z$ ): 615  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0841] 実施例 265

3-(ブロモメチル)ベンゾチオフェン (265) の合成

[0842] [化268]



[0843] ベンゾチオフェン-3-カルバルデヒド (4.46 g) の乾燥 THF 溶液 (80 mL) に水 (10 mL) を加え、次いで水素化ホウ素ナトリウム (1

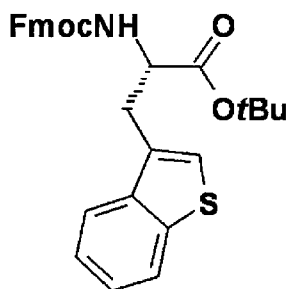
0.4 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮して、残留液（水層）をクロロホルムで抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧下濃縮した。残留物はシリカゲルカラム（クロロホルム：ヘキサン混液＝1：1）で精製し、単一成分のベンゾチオフェン-3-イル-メタノール（4.09 g, 90%）を得た。このベンゾチオフェン-3-イル-メタノール（4.09 g, 24.9 mmol）をクロロホルムに溶解し、トリエチルアミン（2.52 g, 24.9 mmol）及び三臭化りん（6.74 g, 24.9 mmol）を添加し、室温で17時間攪拌した。反応混合物を冷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラム（クロロホルム：ヘキサン混液＝1：1）で精製し、目的物（265）（3.24 g, 57%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.76 (2H, s), 7.38–7.51 (3H, m), 7.86–7.91 (2H, m).

[0844] 実施例 266

(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-3-(3-ベンゾチエニル)アラニン tert-ブチルエステル (266) の合成

[0845] [化269]



[0846] 化合物（265）（3.24 g）のトルエン（150 mL）溶液にグリシンベンゾフェノイミン（3.51 g）及びO-アリル-N-(9-アンストラセニルメチル)シンコニジウムブロミド（720 mg, 1.19 mmol）を加え、氷冷下50%水酸化カリウム（24 mL）を少量ずつ滴下した。次

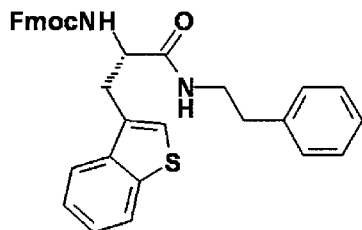
いで、氷冷下、17時間攪拌（約1000rpm）した。反応混合物をセライトパッドを用いた吸引ろ過で不溶物を除去し、ろ液は酢酸エチルで抽出した。有機層はブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、次いで減圧下濃縮乾固した。残留物をTHF（110mL）に溶かし、15%クエン酸を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をエーテルで抽出した。水層を炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層は合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮乾固した（残留物3.33g, 84%）。残留物をジオキサン（160mL）に溶解し、炭酸水素ナトリウム（1.21g, 14.43mmol）及び水（40mL）を加え、攪拌しながらFmoc-Cl（3.42g, 13.23mmol）を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、クロロホルムを減圧下留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ法（酢酸エチル：ヘキサン=2：7）で精製し、目的物（266）（5.06g, 84%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.34 (9H, s), 3.34 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 4.20 (1H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4.33–4.46 (2H, m), 4.65–4.70 (1H, m), 5.40 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.25–7.43 (7H, m), 7.53–7.58 (2H, m), 7.76 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.80–7.87 (2H, m).

[0847] 実施例267

(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-L-3-(3-ベンゾチエニル)アラニン-N-フェネチルアミド (267) の合成

[0848] [化270]



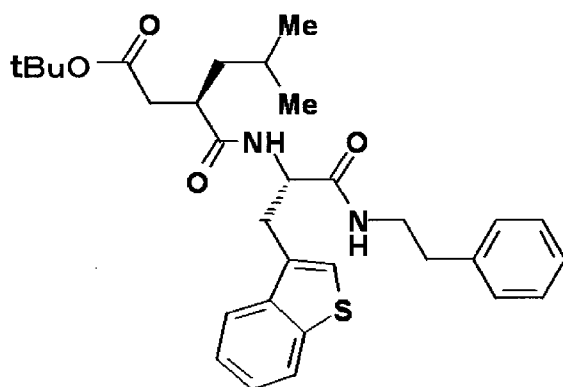
[0849] 化合物(266) (5.06g) のジクロロメタン(140mL) 溶液にトリフルオロ酢酸(10mL) を加え、室温で48時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮乾固した(残留物4.32g, 96%)。残留物(950mg, 2.142mmol) をジクロロメタン(100mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(290mg) 及びフェネチルアミン(260mg) を加え、次いで氷冷下、ジシクロヘキシルカルボジイミド(442mg) を加え、室温で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル:ヘキサン混液=1:1) で精製し、目的物(267) (997mg, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.40–2.60 (2H, m), 3.20–3.41 (4H, m), 4.18 (1H, s), 4.22–4.46 (3H, m), 5.40 (1H, br-s), 5.48 (1H, br-s), 6.90 (2H, d,  $J=6$  Hz), 7.11–7.20 (4H, m), 7.26–7.42 (6H, m), 7.54–7.56 (2H, m), 7.74–7.76 (2H, m), 7.87–7.89 (2H, m).

[0850] 実施例268

[4-tert-ブチル-2-(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(3-ベンゾチエニル)アラニン-N-フェネチルアミド (268) の合成

[0851] [化271]



[0852] 化合物(267) (740mg) のメタノール溶液(5.5mL) に0.1mol/Lテトラブチルアンモニウムフロリド・N,N-ジメチルホルムアミド溶液(29.6mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮乾固し、残留物に0.1mol/L塩酸及びクロロホルムを加え

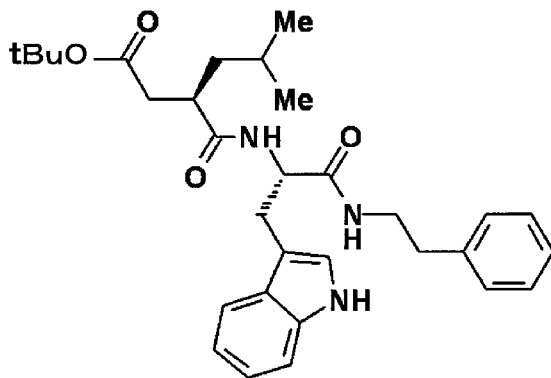
よく振り混ぜた。水層を分離し、炭酸水素ナトリウムで中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮乾固した（388 mg, 88%）。この乾固物をN,N-ジメチルホルムアミド（75 mL）に溶解し、2(R)-イソブチルコハク酸4-tert-ブチル（330 mg）を加え、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（275 mg）及びジメチルアミノピリジン（15 mg）を加え、氷冷下15分間攪拌した後、室温で17時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラム（酢酸エチル：ヘキサン混液=1：4）で精製し、目的物（268）（218 mg, 34%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0.83 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 0.86 (3H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 1.16–1.20 (1H, m), 1.39–1.51 (2H, m), 1.42 (9H, s), 2.35 (1H, dd,  $J=4\text{Hz}, 16\text{Hz}$ ), 2.41–2.47 (1H, m), 2.52–2.65 (3H, m), 3.18–3.29 (2H, m), 3.37–3.42 (2H, m), 4.40–4.65 (1H, m), 5.58 (1H, br-s), 6.47 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.87–6.90 (2H, m), 7.15–7.17 (4H, m), 7.36–7.45 (2H, m), 7.87 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=7\text{Hz}$ ).

[0853] 実施例 269

[4-tert-ブチル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-3-(3-ベンゾチエニル)アラニン-N-フェネチルアミド (269) の合成

[0854] [化272]



[0855] 実施例 103 と同様の方法にて、2(R)-イソブチルコハク酸4-tert-



tert-ブチル (0.500 g) 及び化合物 (99) (0.821 g) から、乳白色固体として目的物 (269) (0.980 g, 87%) を得た。

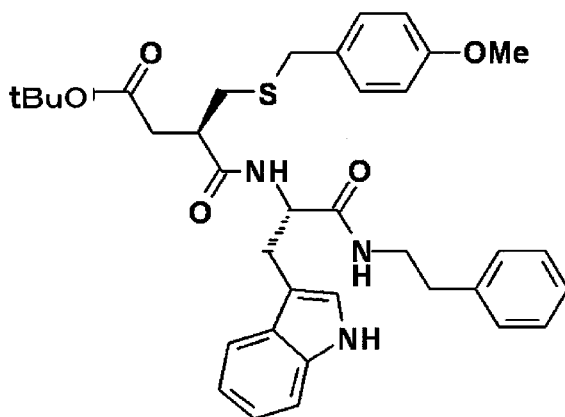
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.02 (1H, s), 7.76 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.24–7.13 (5H, m), 6.99 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.88–6.86 (2H, m), 6.41 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 5.68 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.66–4.61 (1H, m), 3.39–3.27 (3H, m), 3.07 (1H, dd,  $J=14.4, 8.5$  Hz), 2.62–2.42 (4H, m), 2.36 (1H, dd,  $J=16.2, 4.5$  Hz), 1.51–1.43 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.21–1.13 (1H, m), 0.84 (6H, d,  $J=5.9$  Hz), 0.82 (6H, d,  $J=5.9$  Hz).

EI-MS( $m/z$ ): 519  $[\text{M}]^+$ , 446, 334, 290(100%).

[0856] 実施例 270

[4-tert-ブチル-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (270) の合成

[0857] [化273]



[0858] 実施例 103 と同様の方法にて、化合物 (90) (0.600 g) 及び化合物 (99) (0.666 g) から、淡黄色固体として目的物 (270) (1.06 g, 95%) を得た。

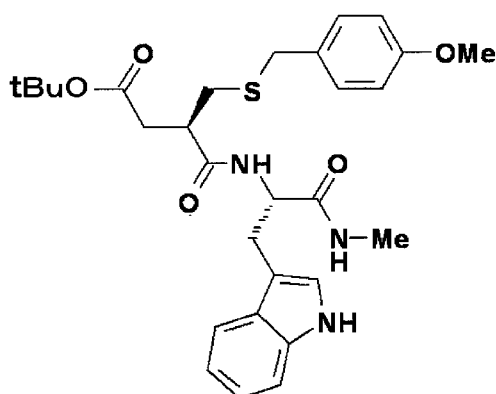
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.09 (1H, s), 7.80 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.25–7.12 (5H, m), 7.05 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.86–6.84 (2H, m), 6.73 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.26–6.21 (2H, m), 4.72–4.68 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.50–3.25 (5H, m), 3.09 (1H, dd

, J=14.6, 7.0 Hz), 2.61–2.46 (5H, m), 2.41–2.34 (2H, m), 1.42 (9H, s)

[0859] 実施例 271

[4-tert-ブチル-2 (R) - (4-メトキシベンジルスルファニルメチル) サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (271) の合成

[0860] [化274]



[0861] 実施例 103 と同様の方法にて、化合物 (90) (0.500 g) 及び L-トリプトファン-N-メチルアミド (0.373 g) から、白色固体として目的物 (271) (0.627 g, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.15 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.38 (1H, dt, J=8.0, 1.0 Hz), 7.23–7.14 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.26 (1H, q, J=4.6 Hz), 6.22 (1H, d, J=7.7 Hz), 4.73–4.69 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.57 (1H, d, J=13.2 Hz), 3.52 (1H, d, J=13.2 Hz), 3.47 (1H, dd, J=14.6, 5.2 Hz), 3.14 (1H, dd, J=14.7, 6.7 Hz), 2.65–2.56 (4H, m), 2.59 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.48–2.39 (2H, m), 1.42 (9H, s).

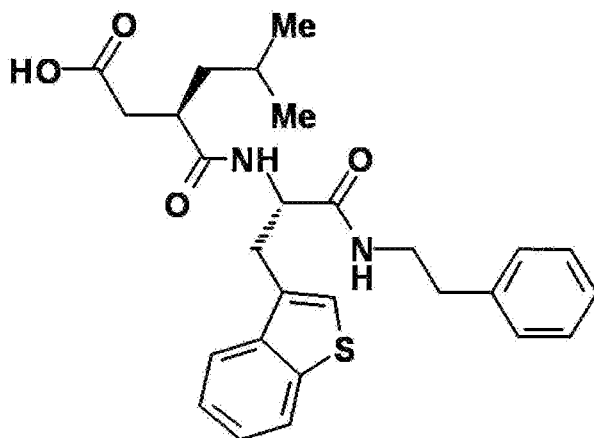
EI-MS (m/z): 539 [M]<sup>+</sup>, 200 (100%).

[0862] 実施例 272

[2 (R) -イソブチルサクシニル]-L-3- (3-ベンゾチエニル) アラニン-N-フェネチルアミド (272) の合成

[0863]

[化275]

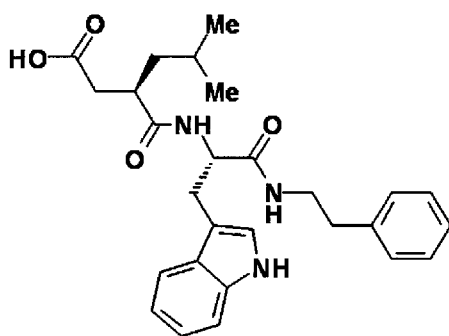


[0864] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (268) (0.264 g) から、乳白色固体として目的物 (272) (0.220 g, 93%) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.20 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.96–7.94 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.43–7.34 (3H, m), 7.27–7.14 (5H, m), 4.59–4.54 (1H, m), 3.31–3.16 (2H, m), 3.13 (1H, dd,  $J=14.9, 5.9$  Hz), 3.03 (1H, dd,  $J=14.9, 8.4$  Hz), 2.72–2.64 (1H, m), 2.61 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.31 (1H, dd,  $J=16.2, 7.7$  Hz), 2.15 (1H, dd,  $J=16.2, 6.5$  Hz), 1.43–1.32 (2H, m), 1.10–1.04 (1H, m), 0.82 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.76 (3H, d,  $J=6.3$  Hz).

[0865] 実施例 273

[2 (R) -イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (273) の合成

[0866] [化276]



[0867] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (269) (0.925 g) から、赤褐色固体として目的物 (273) (0.748 g, 91%) を得た。

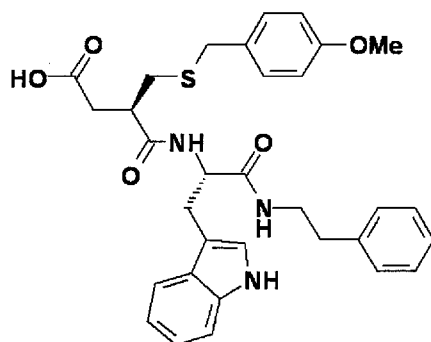
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 8.03 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.83 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.31–6.93 (9H, m), 4.48–4.43 (1H, m), 3.27–3.12 (2H, m), 3.02 (1H, dd,  $J=14.4, 6.3$  Hz), 2.90 (1H, dd,  $J=14.4, 7.8$  Hz), 2.72–2.65 (1H, m), 2.57 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.29 (1H, dd,  $J=16.1, 7.6$  Hz), 2.14 (1H, dd,  $J=16.1, 6.8$  Hz), 1.43–1.33 (2H, m), 1.10–1.03 (1H, m), 0.82 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.76 (3H, d,  $J=6.3$  Hz).

FAB-MS ( $m/z$ ): 464  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0868] 実施例 274

[2 (R) - (4-メトキシベンジルスルファニルメチル) サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (274) の合成

[0869] [化277]



[0870] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (270) (0.947 g) から、肌色固体として目的物 (274) (0.838 g, 97%) を得た。

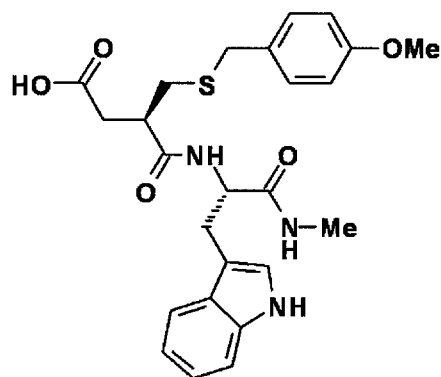
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.83 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.32–6.94 (11H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.50–4.44 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.66 (2H, s), 3.25–3.13 (2H, m), 3.07 (1H, dd,  $J=14.8, 6.0$  Hz), 2.99–2.88 (2H, m), 2.58–2.51 (3H, m), 2.42–2.28 (3H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 574  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0871] 実施例 275

[2 (R) - (4-メトキシベンジルスルファニルメチル) サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (275) の合成

[0872] [化278]



[0873] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (271) (0.581 g) から、微紫色固体として目的物 (275) (0.517 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 8.23 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.69 (1H, q,  $J=4.6$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.05–6.93 (2H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.48–4.43 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.69 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 3.65 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 2.56 (1H, dd,  $J=13.5, 7.7$  Hz), 2.43–2.28 (3H, m).

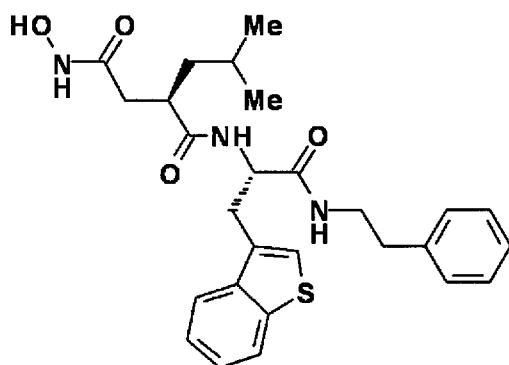
FAB-MS (m/z): 484 [M+H] $^+$ .

[0874] 実施例 276

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2 (R) -イソブチルサクシニル]-L-3-(3-ベンゾチエニル) アラニン-N-フェネチルアミド (276) の合成

[0875]

[化279]



[0876] 化合物(272) (0.190 g) の乾燥 THF (7.9 mL) 溶液にアルゴンガス雰囲気下、 $-10^{\circ}\text{C}$  付近で N-メチルモルホリン (52.1  $\mu\text{L}$ ) 及びクロロギ酸イソブチル (61.5  $\mu\text{L}$ ) を添加した。同温度で 30 分間攪拌した後、O-(トリメチルシリル) ヒドロキシルアミン (60.8  $\mu\text{L}$ ) を添加した。本混合物を徐々に室温に戻しながら、一晩攪拌した後、減圧下濃縮乾固した。残留物をクロロホルムに懸濁し、超音波処理を行なった後、不溶物をろ取した。析出物をシリカゲルカラム (クロロホルム: メタノール = 95 : 5) にて精製、淡褐色固体として目的物(276) (0.148 g, 76%) を得た。

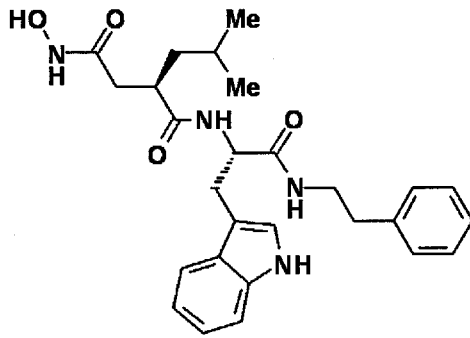
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.38 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.17 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.05 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.94 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.42–7.33 (3H, m), 7.27–7.15 (5H, m), 4.57–4.51 (1H, m), 3.31–3.15 (3H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.9, 9.0$  Hz), 2.67–2.62 (3H, m), 2.03 (1H, dd,  $J=14.4, 7.0$  Hz), 1.91 (1H, dd,  $J=14.4, 7.8$  Hz), 1.39–1.27 (2H, m), 1.01–0.94 (1H, m), 0.78 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.72 (3H, d,  $J=6.3$  Hz).

FAB-MS ( $m/z$ ): 496  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0877] 実施例 277

4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (277) の合成

[0878] [化280]



[0879] 実施例 276 と同様の方法にて、化合物 (273) (0.700 g) から、微肌色固体として目的物 (277) (0.426 g, 59%) を得た。

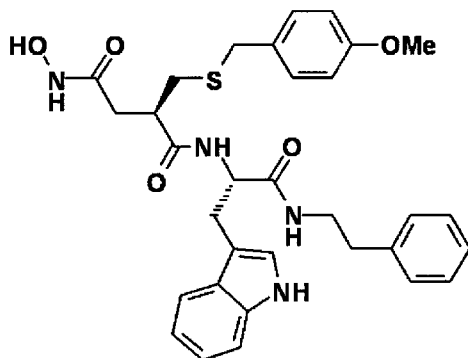
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 10.38 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.01 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.91 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.31–6.93 (9H, m), 4.46–4.40 (1H, m), 3.29–3.15 (2H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=14.6, 5.7$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=14.6, 8.3$  Hz), 2.69–2.65 (1H, m), 2.60 (2H, t,  $J=7.3$ ), 2.02 (1H, dd,  $J=14.4, 6.6$  Hz), 1.91 (1H, dd,  $J=14.4, 8.1$  Hz), 1.40–1.30 (2H, m), 1.00–0.94 (1H, m), 0.78 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.73 (3H, d,  $J=6.3$  Hz).

FAB-MS ( $m/z$ ): 479  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0880] 実施例 278

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (278) の合成

[0881] [化281]



[0882] 実施例 243 と同様の方法にて、化合物 (274) (0.786 g) から、淡黄色固体として目的物 (278) (0.332 g, 41%) を得た。

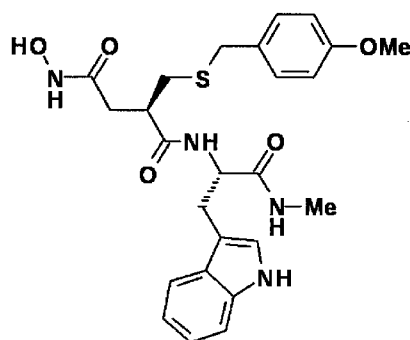
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.78 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 10.42 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.83 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.32–6.94 (11H, m), 6.81 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.47–4.41 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.66 (2H, d,  $J=12.9$  Hz), 3.62 (2H, d,  $J=12.9$  Hz), 3.23–3.08 (3H, m), 3.03–2.90 (2H, m), 2.55–2.48 (3H, m), 2.37 (1H, dd,  $J=13.2, 5.6$  Hz), 2.13–2.03 (2H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 589  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0883] 実施例 279

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (279) の合成

[0884] [化282]



[0885] 化合物 (275) (0.400 g) の乾燥 THF (17 mL) 溶液にアルゴンガス雰囲気下、 $-10^{\circ}\text{C}$  付近で N-メチルモルホリン ( $109\ \mu\text{L}$ ) 及びクロロギ酸イソブチル ( $129\ \mu\text{L}$ ) を添加した。同温度で 30 分間攪拌した後、O-(トリメチルシリル)ヒドロキシルアミン ( $127\ \mu\text{L}$ ) を添加した。本混合物を徐々に室温に戻しながら、一晩攪拌した後、減圧下濃縮乾固した。残留物をエーテルに懸濁し、超音波処理を行なった後、不溶物をろ取して、エーテルにて洗浄した。ろ取物は中圧シリカゲルカラム (クロロホルム:メタノール=50:1 $\rightarrow$ 25:1) にて精製、目的物分画を集めて濃縮乾固した。残留物をメタノール (3.5 mL) から再結晶し、析出物をろ



取、冷メタノールで洗浄、減圧乾燥を行い、白色固体として目的物（279）（0.125 g, 30%）を得た。

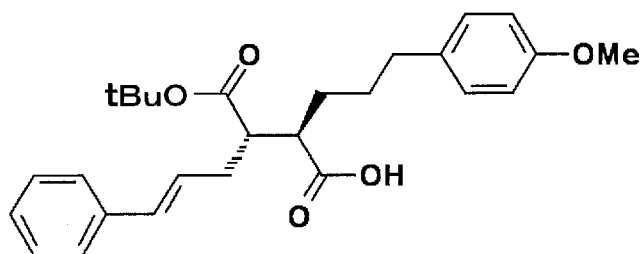
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, s), 10.41 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.74 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.70 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.19 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.05–6.93 (2H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.45–4.40 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.67 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 3.62 (1H, d,  $J=12.9$  Hz), 3.13 (1H, dd,  $J=14.8, 5.5$  Hz), 2.99–2.92 (2H, m), 2.37 (1H, dd,  $J=13.3, 5.7$  Hz), 2.12 (1H, dd,  $J=14.6, 7.1$  Hz), 2.07 (1H, dd,  $J=14.6, 7.6$  Hz).

FAB-MS ( $m/z$ ): 499  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0886] 実施例 280

3 (S)-シンナミル-2 (R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]コハク酸4-tert-ブチル (280) の合成

[0887] [化283]



[0888] Tetrahedron 2001, 57, 7675–7683. を参考にして、化合物 (55) (3.55 g) から、赤褐色の液体として目的物 (280) (anti:syn=96.9:3.1, 4.14 g) を得た。この物 (280) (anti:syn=96.9:3.1, 4.14 g) を酢酸エチル/n-ヘキサン混液 (3:2, 22 mL) に溶かした後、室温で tert-ブチルアミン (0.700 g) を加えた。本懸濁液を煮沸還流下で攪拌して不溶物を溶かした後、ゆっくりと室温まで冷却、次いで冷凍庫にて一晩静置した。析出物をろ取、冷酢酸エチル/n-ヘキサン混液 (3:2) で

数回、次いで *n*-ヘキサンで洗浄した後、減圧下乾燥して淡黄色固体として目的物 (280) の *tert*-ブチルアミン塩 (3.23 g) を得た。この化合物 (3.23 g) をクロロホルムに溶かし、0.1 mol/L 塩酸 (65 mL × 2) 次いでブラインで洗浄した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、減圧下濃縮乾固した。淡黄色固体として目的物 (280) (2.79 g, *anti*:*syn*=99.3:0.7, 57%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.32–7.18 (5H, m), 7.06 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.80 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.39 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.10 (1H, dt, J=15.6, 7.3 Hz), 3.76 (3H, s), 2.75–2.37 (6H, m), 1.72–1.51 (4H, m), 1.35 (9H, s).

EI-MS (m/z): 438 [M]<sup>+</sup>, 382, 121 (100%).

*anti*:*syn*比の測定条件 (HPLC)

カラム: Inertsil ODS-3 (4.6mm I.D. × 250mm)

移動相: アセトニトリル: 0.1vol%リン酸 (65:35)

流量: 約1mL/分

カラム温度: 40°C付近の一定温度

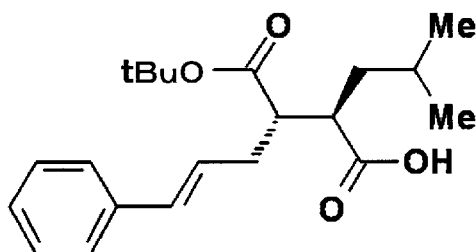
検出器: 紫外吸光光度計 (254nm)

保持時間: *anti*体 (約23.9分), *syn*体 (約24.7分)

[0889] 実施例 281

3 (S)-シンナミル-2 (R)-イソブチルコハク酸4-tert-ブチル (281) の合成

[0890] [化284]



[0891] 実施例 280 と同様の方法にて、2 (R)-イソブチルコハク酸4-tert-ブチル (5.00 g) から、白色固体として目的物 (281) (4.

0.7 g, anti:syn=99.8:0.2, 54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.32–7.18 (5H, m), 6.41 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 6.12 (1H, dt,  $J=15.7, 7.3$  Hz), 2.80–2.67 (2H, m), 2.59–2.38 (2H, m), 1.76–1.69 (1H, m), 1.66–1.57 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.24–1.18 (1H, m), 0.92 (6H, d,  $J=6.6$  Hz).

anti:syn比の測定条件 (HPLC)

カラム: Inertsil ODS-3 (4.6mm I.D.  $\times$  250mm)

移動相: アセトニトリル: 0.1vol%リン酸 (3:2)

流量: 約1mL/分

カラム温度: 40°C付近の一定温度

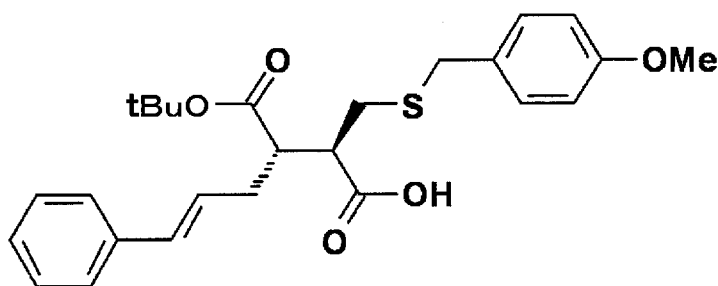
検出器: 紫外吸光光度計 (254nm)

保持時間: anti体 (約28.3分), syn体 (約29.4分)

[0892] 実施例 282

3-(S)-シンナミル-2-(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)コハク酸4-tert-ブチル (282) の合成

[0893] [化285]



[0894] 実施例 280と同様の方法にて、化合物 (90) (5.00 g) から、白色固体として目的物 (282) (1.21 g, anti:syn=98.1:1.9, 18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.33–7.18 (7H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.39 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.12–6.04 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.69 (2H, s), 2.

95 (1H, ddd, J=9.5, 7.8, 5.1 Hz), 2.80 (1H, ddd, J=9.5, 7.8, 5.1 Hz),  
2.74 (1H, dd, J=13.7, 9.8 Hz), 2.55–2.47 (1H, m), 2.55 (1H, dd, J=13  
.7, 4.9 Hz), 2.42–2.35 (1H, m), 1.36 (9H, s).

anti:syn比の測定条件(HPLC)

カラム : DAIGEL CHIRALCEL OD-RH(4.6mm I. D. × 150mm)

ガードカートリッジ : DAIGEL CHIRALCEL OD-RH(4.0mm I. D. × 10mm)

移動相 : アセトニトリル : 0.1vol%リン酸 (55 : 45)

流量 : 約1mL/分

カラム温度 : 室温付近の一定温度

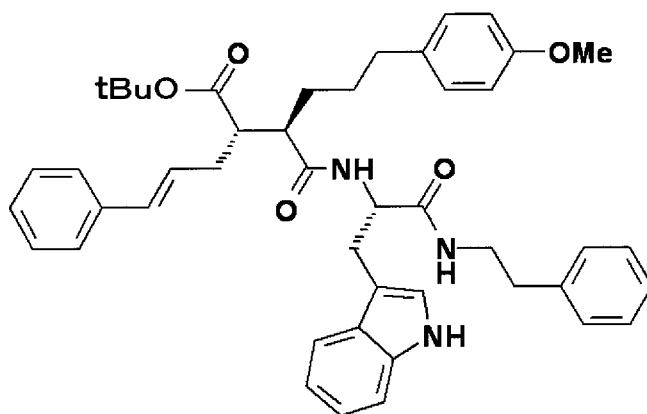
検出器 : 紫外吸光光度計 (254nm)

保持時間 : anti体 (約17.5分) , syn体 (約16.2分)

[0895] 実施例 283

[4-tert-ブチル-3(S)-シンナミル-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]  
サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (283) の合成

[0896] [化286]



[0897] 実施例 103と同様の方法にて、化合物(280)(0.700g)及び  
化合物(99)(0.550g)から、乳白色固体として目的物(283)  
(0.757g, 65%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.94 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.34–7.15  
(11H, m), 7.00 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.94 (1H, d, J=2.3 Hz), 6.90–6.89 (

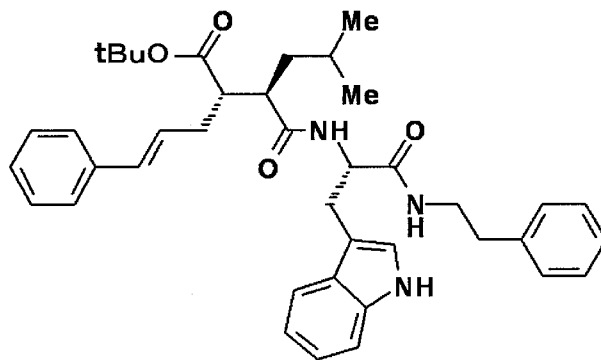
2H, m), 6.75 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.35 (1H, d, J=7.4 Hz), 6.23 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.00–5.94 (1H, m), 5.61 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.69–4.64 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.41–3.24 (3H, m), 3.08 (1H, dd, J=14.6, 8.3 Hz), 2.62–2.41 (5H, m), 2.27 (1H, td, J=10.3, 3.3 Hz), 2.14–2.05 (2H, m), 1.69–1.37 (4H, m), 1.32 (9H, s).

EI-MS(m/z): 727 [M]<sup>+</sup>, 654, 382, 290 (100%).

[0898] 実施例 284

[4-tert-ブチル-3(S)-シンナミル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (284) の合成

[0899] [化287]



[0900] 実施例 103 と同様の方法にて、化合物 (281) (0.700 g) 及び化合物 (99) (0.695 g) から、乳白色固体として目的物 (284) (0.849 g, 66%) を得た。

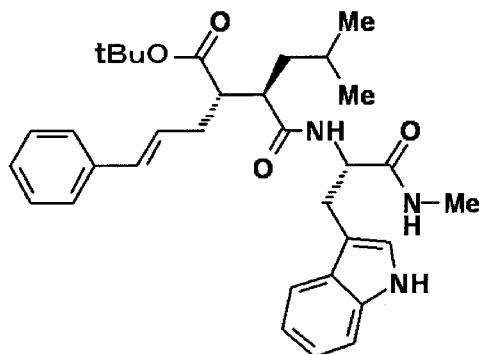
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.96 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.35–7.15 (9H, m), 6.95 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.93–6.91 (2H, m), 6.42 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.25 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.00 (1H, ddd, J=15.9, 7.6, 6.8 Hz), 5.59 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.70–4.64 (1H, m), 3.45–3.26 (3H, m), 3.08 (1H, dd, J=14.5, 8.7 Hz), 2.62–2.37 (4H, m), 2.16–2.11 (2H, m), 1.71 (1H, ddd, J=13.4, 11.0, 3.9 Hz), 1.43–1.36 (1H, m), 1.38 (9H, s), 1.08 (1H, ddd, J=13.4, 10.1, 3.1 Hz), 0.84 (3H, d, J=6.3 Hz), 0.83 (3H, d, J=6.3 Hz).

EI-MS(m/z): 635 [M]<sup>+</sup>, 562, 290 (100%).

[0901] 実施例 285

[4-tert-ブチル-3(S)-シンナミル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (285) の合成

[0902] [化288]



[0903] 実施例 221 と同様の方法にて、化合物 (281) (0.700 g) 及び L-トリプトファン-N-メチルアミド塩酸塩 (0.512 g) から、乳白色固体として目的物 (285) (0.680 g, 62%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8.09 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.34-7.14 (8H, m), 7.07 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.43 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.22 (1H, d, J=15.9 Hz), 5.97 (1H, ddd, J=15.7, 7.9, 6.5 Hz), 5.72 (1H, q, J=4.6 Hz), 4.76-4.70 (1H, m), 3.34 (1H, dd, J=14.6, 6.1 Hz), 3.14 (1H, dd, J=14.6, 8.1 Hz), 2.66 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.56 (1H, td, J=9.8, 5.1 Hz), 2.42-2.36 (1H, m), 2.14-2.03 (2H, m), 1.70 (1H, ddd, J=13.4, 11.0, 3.9 Hz), 1.43-1.35 (1H, m), 1.38 (9H, s), 1.09 (1H, ddd, J=13.4, 9.9, 3.3 Hz), 0.85 (3H, d, J=6.3 Hz), 0.84 (3H, d, J=6.3 Hz).

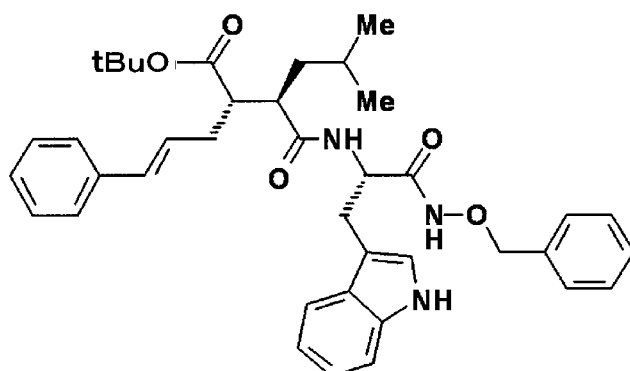
EI-MS(m/z): 545 [M]<sup>+</sup>, 315, 272, 200 (100%).

[0904] 実施例 286

[4-tert-ブチル-3(S)-シンナミル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (286) の合成

[0905]

[化289]



[0906] 実施例103と同様の方法にて、化合物(281) (0.700 g) 及び化合物(100) (0.699 g) から、淡黄色固体として目的物(286) (0.728 g, 57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.53 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.33–7.13 (13H, m), 7.00 (1H, s), 6.32 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 6.21 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.94 (1H, ddd,  $J=15.7, 8.0, 6.4$  Hz), 4.77 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 4.67 (1H, d,  $J=11.2$  Hz), 4.67–4.61 (1H, m), 3.30 (1H, dd,  $J=14.4, 6.6$  Hz), 3.18 (1H, dd,  $J=14.4, 8.3$  Hz), 2.52 (1H, td,  $J=9.8, 4.6$  Hz), 2.40–2.34 (1H, m), 2.10–1.98 (2H, m), 1.66 (1H, ddd,  $J=13.7, 11.2, 4.2$  Hz), 1.41–1.34 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.07 (1H, ddd,  $J=13.7, 10.0, 3.3$  Hz), 0.83 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.81 (3H, d,  $J=6.3$  Hz).

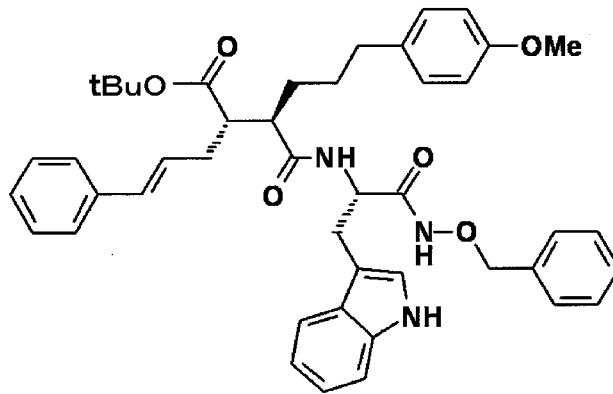
EI-MS( $m/z$ ): 637 [ $M$ ] $^+$ , 486, 158, 130 (100%).

[0907] 実施例287

[4-tert-ブチル-3(S)-シンナミル-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (287) の合成

[0908]

[化290]



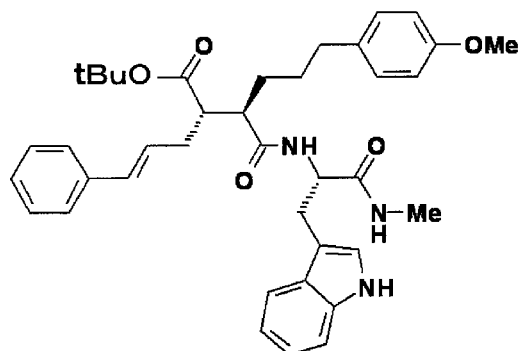
[0909] 実施例103と同様の方法にて、化合物(280)(0.700g)及び化合物(100)(0.609g)から、淡黄色固体として目的物(287)(0.656g, 56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.36 (1H, s), 10.80 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.49 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.34–7.15 (12H, m), 7.04–6.95 (4H, m), 6.73 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.07 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 5.91 (1H, dt,  $J=15.8, 7.0$  Hz), 4.65 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 4.62 (1H, d,  $J=11.0$  Hz), 4.55–4.49 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.02 (1H, dd,  $J=14.5, 6.0$  Hz), 2.95 (1H, dd,  $J=14.5, 9.0$  Hz), 2.45–2.40 (3H, m), 1.99–1.90 (1H, m), 1.66–1.60 (1H, m), 1.47–1.19 (4H, m), 1.24 (9H, s).

[0910] 実施例288

[4-tert-ブチル-3(S)-シンナミル-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (288) の合成

[0911] [化291]





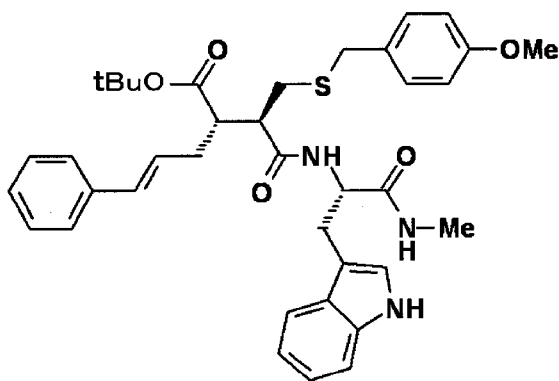
[0912] 実施例 221 と同様の方法にて、化合物 (280) (0.700 g) 及び L-トリプトファン-N-メチルアミド塩酸塩 (0.447 g) から、淡褐色固体として目的物 (288) (0.611 g, 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.78 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.85 (1H, q,  $J=4.6$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.30–7.15 (7H, m), 7.04–6.94 (4H, m), 6.78 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.03 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 5.86 (1H, dt,  $J=15.8, 7.0$  Hz), 4.63–4.57 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.06 (1H, dd,  $J=14.5, 5.2$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=14.5, 9.5$  Hz), 2.56 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.44–2.36 (3H, m), 2.23 (1H, td,  $J=10.7, 3.6$  Hz), 1.91–1.83 (1H, m), 1.57–1.51 (1H, m), 1.44–1.15 (4H, m), 1.23 (9H, s).

[0913] 実施例 289

[4-tert-ブチル-3(S)-シンナミル-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (289) の合成

[0914] [化292]



[0915] 実施例 221 と同様の方法にて、化合物 (282) (0.550 g) 及び L-トリプトファン-N-メチルアミド塩酸塩 (0.335 g) から、乳白色固体として目的物 (289) (0.539 g, 68%) を得た。

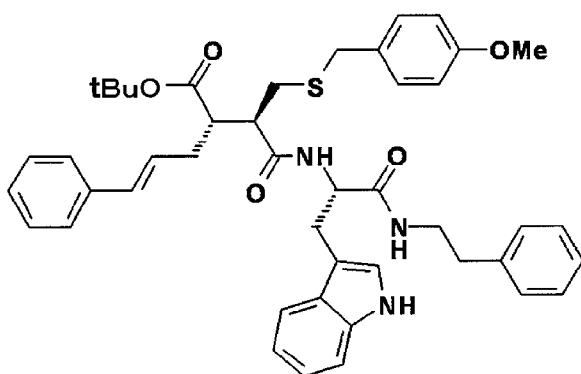
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.79 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.65 (1H, q,  $J=4.5$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.31–7.16 (9H, m), 7.04–6.95 (2H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.00 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.83 (1H, dt,  $J=15.9, 7.0$  Hz), 4.67–4.61 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.68

(2H, s), 3.23 (1H, dd, J=14.7, 4.6 Hz), 2.93 (1H, dd, J=14.7, 10.1 Hz), 2.75 (1H, td, J=10.9, 3.2 Hz), 2.56 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.48–2.42 (1H, m), 2.28–2.20 (2H, m), 1.89–1.81 (1H, m), 1.50–1.44 (1H, m), 1.23 (9H, s).

[0916] 実施例 290

[4-tert-ブチル-3(S)-シナミル-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (290) の合成

[0917] [化293]



[0918] 実施例 103 と同様の方法にて、化合物 (282) (0.550 g) 及び化合物 (99) (0.454 g) から、乳白色固体として目的物 (290) (0.630 g, 70%) を得た。

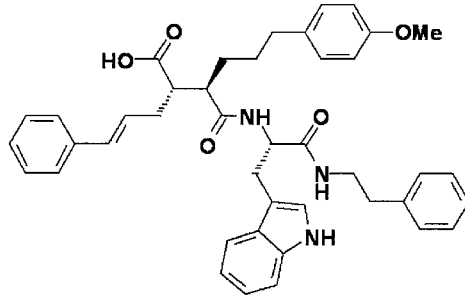
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.80 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.58 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.82 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.31–7.11 (14H, m), 7.04–6.96 (2H, m), 6.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.00 (1H, d, J=15.9 Hz), 5.83 (1H, dt, J=15.9, 7.0 Hz), 4.68–4.62 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.66 (1H, d, J=12.9 Hz), 3.62 (1H, d, J=12.9 Hz), 3.29–3.18 (3H, m), 2.91 (1H, dd, J=14.5, 10.4 Hz), 2.76 (1H, td, J=10.9, 3.3 Hz), 2.60 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.48–2.42 (1H, m), 2.27–2.19 (2H, m), 1.89–1.81 (1H, m), 1.48–1.43 (1H, m), 1.23 (9H, s).

[0919] 実施例 291

[3(S)-シナミル-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-

トリプトファン-N-フェネチルアミド (291) の合成

[0920] [化294]



[0921] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (283) (0.705 g) から、灰色固体として目的物 (291) (0.640 g, 98%) を得た。

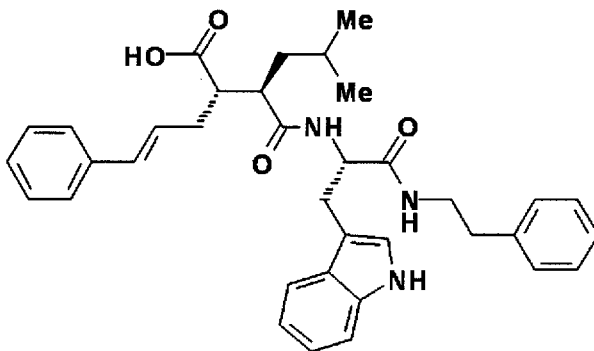
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.79 (1H, s), 8.33 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.01 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.30–7.12 (12H, m), 7.04–6.95 (4H, m), 6.73 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.00 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.89 (1H, dt,  $J=15.9, 6.8$  Hz), 4.66–4.60 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.26–3.21 (2H, m), 3.02 (1H, dd,  $J=14.4, 4.9$  Hz), 2.90 (1H, dd,  $J=14.4, 9.8$  Hz), 2.60 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.47–2.25 (4H, m), 1.94–1.86 (1H, m), 1.58–1.52 (1H, m), 1.44–1.26 (4H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 672  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0922] 実施例 292

[3(S)-シンナミル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (292) の合成

[0923] [化295]



[0924] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (284) (0.809 g) から、暗緑色固体として目的物 (292) (0.679 g, 92%) を得た。粗体は中圧シリカゲルカラム (クロロホルム : メタノール = 100 : 1) にて精製した。

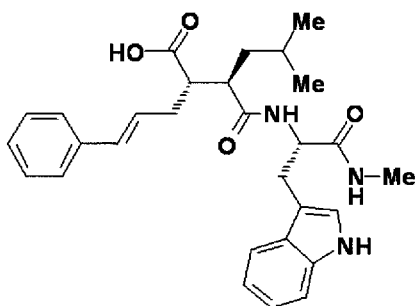
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.78 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.99 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.30–7.16 (12H, m), 7.03–6.95 (2H, m), 6.00 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.89 (1H, dt,  $J=15.9, 6.8$  Hz), 4.65–4.60 (1H, m), 3.32–3.22 (2H, m), 3.01 (1H, dd,  $J=14.5, 5.2$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=14.5, 9.8$  Hz), 2.67–2.61 (2H, m), 2.49–2.43 (1H, m), 2.24 (1H, td,  $J=10.7, 3.7$  Hz), 1.96–1.90 (1H, m), 1.60–1.54 (1H, m), 1.51–1.44 (1H, m), 1.38–1.31 (1H, m), 0.93–0.86 (1H, m), 0.82 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.74 (3H, d,  $J=6.3$  Hz).

FAB-MS ( $m/z$ ) : 580  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0925] 実施例 293

[3(S)-シンナミル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (293) の合成

[0926] [化296]



[0927] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (285) (0.613 g) から、淡紫色固体として目的物 (293) (0.476 g, 87%) を得た。粗体は中圧シリカゲルカラム (クロロホルム→クロロホルム : メタノール = 100 : 1 → 25 : 1) にて精製した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.78 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.85 (1

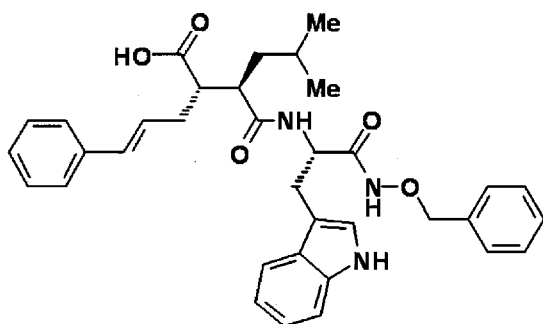
H, q, J=4.6 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.31–7.17 (7H, m), 7.03–6.94 (2H, m), 5.99 (1H, d, J=15.9 Hz), 5.88 (1H, dt, J=15.9, 6.8 Hz), 4.63–4.58 (1H, m), 3.05 (1H, dd, J=14.5, 5.2 Hz), 2.94 (1H, dd, J=14.5, 9.6 Hz), 2.57 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.49–2.42 (1H, m), 2.23 (1H, td, J=10.6, 3.6 Hz), 1.97–1.89 (1H, m), 1.57–1.29 (3H, m), 0.92–0.85 (1H, m), 0.82 (3H, d, J=6.3 Hz), 0.74 (3H, d, J=6.3 Hz).

FAB-MS (m/z): 490 [M+H]<sup>+</sup>.

[0928] 実施例 294

[3(S)-シンナミル-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキサミド (294) の合成

[0929] [化297]



[0930] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (286) (0.676 g) から、乳白色固体として目的物 (294) (0.533 g, 86%) を得た。粗体は中圧シリカゲルカラム (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=100:1→50:1) にて精製した。

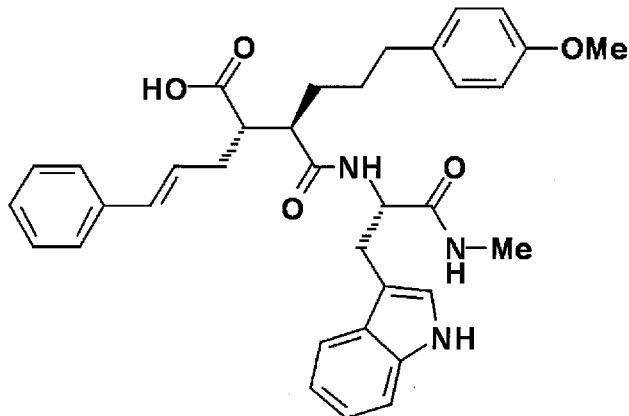
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.34 (1H, s), 10.80 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.62 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.35–7.15 (13H, m), 7.04–6.95 (2H, m), 6.05 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.94 (1H, dt, J=15.6, 7.0 Hz), 4.68 (1H, d, J=11.5 Hz), 4.64 (1H, d, J=11.5 Hz), 4.56–4.50 (1H, m), 3.04–2.92 (2H, m), 2.26 (1H, td, J=10.6, 3.7 Hz), 2.05–1.97 (1H, m), 1.68–1.62 (1H, m), 1.52–1.45 (1H, m), 1.40–1.31 (1H, m), 0.94–0.88 (1H, m), 0.83 (3H, d, J=6.3 Hz), 0.75 (3H, d, J=6.3 Hz).

FAB-MS (m/z): 582 [M+H]<sup>+</sup>.

[0931] 実施例 295

[3(S)-シンナミル-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (295) の合成

[0932] [化298]



[0933] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (288) (0.549 g) から、淡紫色固体として目的物 (295) (0.469 g, 94%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.84 (1H, q, J=4.6 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.30–7.15 (7H, m), 7.05–6.94 (4H, m), 6.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, d, J=16.1 Hz), 5.88 (1H, dt, J=16.1, 6.8 Hz), 4.64–4.58 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.06 (1H, dd, J=14.5, 5.2 Hz), 2.93 (1H, dd, J=14.5, 9.6 Hz), 2.54 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.47–2.32 (3H, m), 2.28 (1H, td, J=10.6, 3.7 Hz), 1.94–1.86 (1H, m), 1.59–1.53 (1H, m), 1.44–1.22 (4H, m).

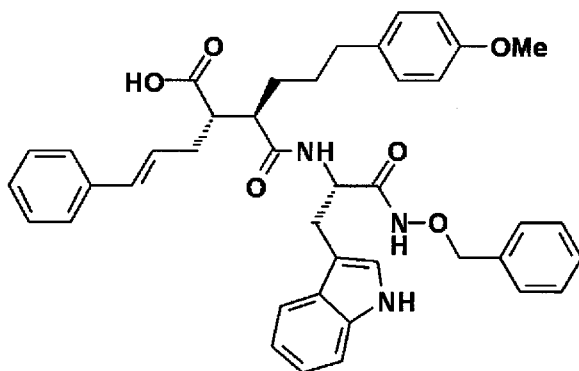
FAB-MS (m/z): 582 [M+H]<sup>+</sup>.

[0934] 実施例 296

[3(S)-シンナミル-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (296) の合成

[0935]

[化299]



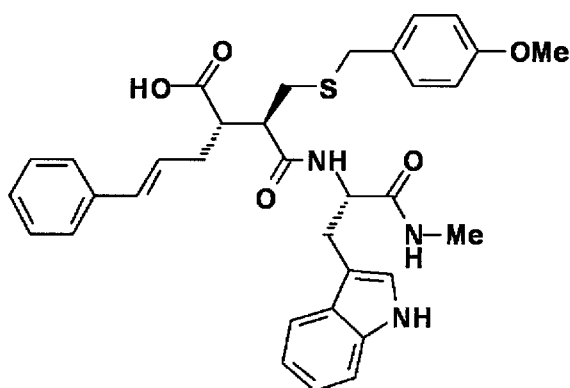
[0936] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (287) (0.604 g) から、淡褐色固体として目的物 (296) (0.534 g, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.37 (1H, s), 10.81 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.50 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.34–7.15 (12H, m), 7.05–6.95 (4H, m), 6.72 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.05 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.93 (1H, dt,  $J=15.9, 6.9$  Hz), 4.62 (2H, s), 4.57–4.51 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.03 (1H, dd,  $J=14.4, 6.1$  Hz), 2.96 (1H, dd,  $J=14.4, 9.0$  Hz), 2.40–2.28 (2H, m), 2.02–1.94 (1H, m), 1.67–1.61 (1H, m), 1.46–1.24 (4H, m).  
 FAB-MS ( $m/z$ ): 674  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0937] 実施例 297

[3(S)-シンナミル-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (297) の合成

[0938] [化300]



[0939] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (289) (0.481 g) から、淡紫色固体として目的物 (297) (0.201 g, 46%) を得た。粗体は中圧シリカゲルカラム (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=500:1→250:1→125:1) にて精製した。

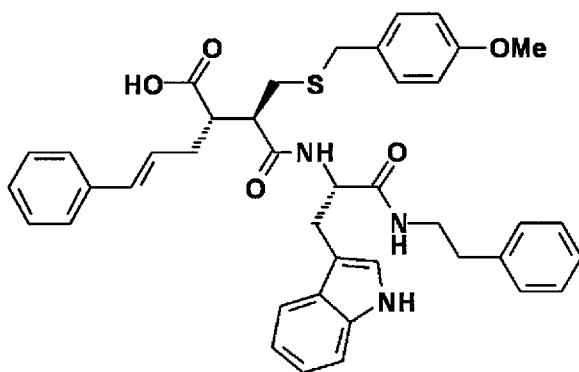
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.80 (1H, s), 8.58 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.67 (1H, q,  $J=4.6$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.30–7.17 (9H, m), 7.04–6.96 (2H, m), 6.84 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.85 (1H, dt,  $J=15.9, 6.8$  Hz), 4.68–4.62 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.70 (1H, d,  $J=12.7$  Hz), 3.65 (1H, d,  $J=12.7$  Hz), 3.24 (1H, dd,  $J=14.7, 4.4$  Hz), 2.93 (1H, dd,  $J=14.7, 10.1$  Hz), 2.78 (1H, td,  $J=10.7, 3.5$  Hz), 2.55 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.48–2.43 (1H, m), 2.34 (1H, dd,  $J=13.3, 3.5$  Hz), 2.26 (1H, td,  $J=10.7, 3.5$  Hz), 1.93–1.85 (1H, m), 1.51–1.45 (1H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 600  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0940] 実施例 298

[3(S)-シンナミル-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (298) の合成

[0941] [化301]



[0942] 実施例 232 と同様の方法にて、化合物 (290) (0.589 g) から、淡紫色固体として目的物 (298) (0.310 g, 57%) を得た。粗体は中圧シリカゲルカラム (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=500:1→250:1) にて精製した。



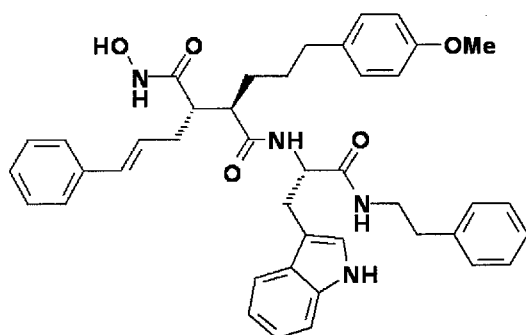
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.81 (1H, s), 8.58 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.82 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.31–7.15 (12H, m), 7.11 (2H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.04–6.96 (2H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.97 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.85 (1H, dt,  $J=15.9, 6.8$  Hz), 4.69–4.63 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.27–3.19 (3H, m), 2.92 (1H, dd,  $J=14.4, 10.2$  Hz), 2.79 (1H, td,  $J=10.4, 3.6$  Hz), 2.34 (1H, dd,  $J=13.2, 3.4$  Hz), 2.26 (1H, td,  $J=10.4, 3.6$  Hz), 1.93–1.85 (1H, m), 1.51–1.45 (1H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 690  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0943] 実施例 299

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド(299)の合成

[0944] [化302]



[0945] 実施例 279 と同様の方法にて、化合物 (283) (0.550 g) から、乳白色固体として目的物 (299) (81 mg, 14%) を得た。

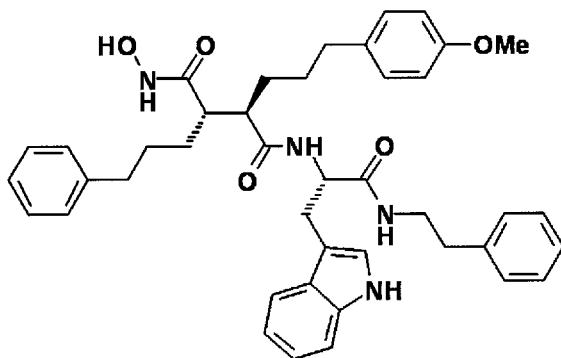
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.80 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 10.45 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.94 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.30–7.12 (12H, m), 7.05–6.96 (4H, m), 6.73 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.83 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.77 (1H, dt,  $J=15.9, 6.0$  Hz), 4.64–4.59 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.24–3.19 (2H, m), 3.02 (1H, dd,  $J=14.4, 4.6$  Hz), 2.89 (1H, dd,  $J=14.4, 10.0$  Hz), 2.59 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.43–2.27 (3H, m), 2.04–1.87 (2H, m), 1.42–1.18 (5H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 687  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0946] 実施例 300

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (300) の合成

[0947] [化303]



[0948] 実施例 254 と同様の方法にて、化合物 (299) (81 mg) から、乳白色固体として目的物 (300) (28 mg, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.81 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 10.43 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.87 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.30–6.96 (16H, m), 6.72 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.59–4.53 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.22–3.17 (2H, m), 2.99 (1H, d,  $J=14.4, 5.1$  Hz), 2.87 (1H, dd,  $J=14.4, 9.6$  Hz), 2.57 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.46–2.26 (3H, m), 2.18–1.92 (3H, m), 1.43–1.04 (7H, m), 0.64–0.56 (1H, m).

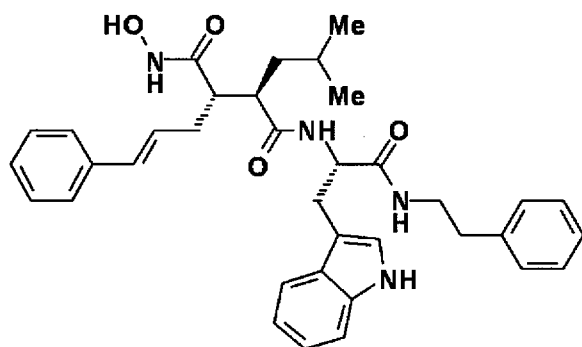
FAB-MS ( $m/z$ ): 689  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0949] 実施例 301

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (301) の合成

[0950]

[化304]



[0951] 化合物(292) (0.149 g) の乾燥THF (5 mL) 溶液に室温、アルゴンガス雰囲気下にて2-ヒドロキシピリジンN-オキシド (31 mg)、及びジクロヘキシルカルボジイミド (58 mg) を添加して一晩撹拌した。次いで、ヒドロキシルアミン (50% in H<sub>2</sub>O, 20 mg) を室温で加えて3時間撹拌した後、酢酸を加えてさらに90分間撹拌した。有機溶媒を減圧下除去して得た残留物にメタノール (3 mL) を加えて再結晶し、得られた析出物 (DCC由来物質) をろ去、冷メタノールで洗浄した。ろ液と洗浄液は合わせて減圧下濃縮乾固した後、残留物に酢酸エチルを加えて超音波処理を行い、得られた粉末をろ取、酢酸エチル、次いでn-ヘキサンで洗浄、減圧乾燥して、白色固体として目的物(301) (57%) を得た。

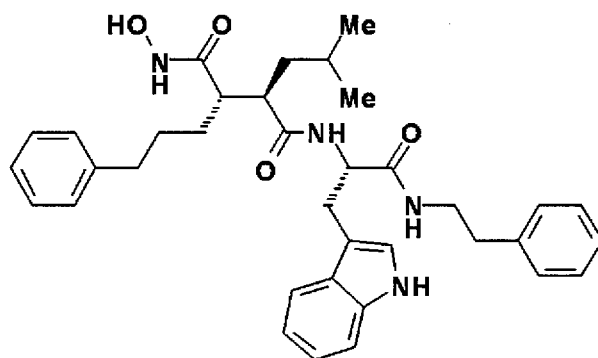
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.79 (1H, d, J=1.7 Hz), 10.40 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.73 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.93 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.30–7.16 (12H, m), 7.04–6.96 (2H, m), 5.82–5.73 (2H, m), 4.64–4.59 (1H, m), 3.32–3.24 (2H, m), 3.01 (1H, dd, J=14.5, 4.7 Hz), 2.90 (1H, dd, J=14.5, 10.2 Hz), 2.70–2.61 (2H, m), 2.45–2.40 (1H, m), 1.97–1.91 (2H, m), 1.39–1.28 (3H, m), 0.88–0.84 (1H, m), 0.82 (3H, d, J=6.3 Hz), 0.74 (3H, d, J=6.3 Hz).

FAB-MS (m/z): 595 [M+H]<sup>+</sup>.

[0952] 実施例302

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (302) の合成

[0953] [化305]



[0954] 実施例 254 と同様の方法にて、化合物 (301) (60 mg) から、淡紫色固体として目的物 (302) (30 mg, 50%) を得た。

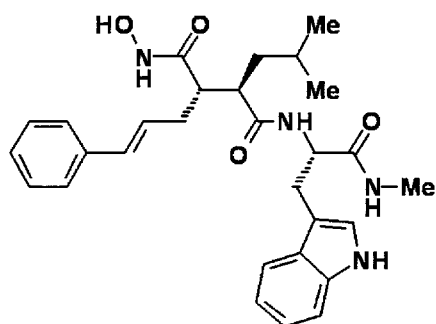
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.80 (1H, s), 10.42 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.22 (1H, q,  $J=6.8$  Hz), 7.90 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.30–6.95 (14H, m), 4.57–4.52 (1H, m), 3.30–3.20 (2H, m), 2.99 (1H, dd,  $J=14.5, 5.2$  Hz), 2.89 (1H, dd,  $J=14.5, 9.8$  Hz), 2.63 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.40–2.34 (1H, m), 2.19–2.00 (2H, m), 1.89 (1H, td,  $J=10.2, 3.2$  Hz), 1.40–1.02 (5H, m), 0.88–0.82 (1H, m), 0.79 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.72 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.67–0.61 (1H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 597  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0955] 実施例 303

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (303) の合成

[0956] [化306]



[0957] 化合物(293) (0.332 g) の乾燥DMF (7 mL) 溶液に室温、アルゴンガス雰囲気下にて2-ヒドロキシピリジンN-オキシド (90 mg)、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.156 g) を添加して一晩攪拌した。次いで、ヒドロキシルアミン (50% in H<sub>2</sub>O, 54 mg) を室温で加えて5時間攪拌した後、水 (100 mL) に注いだ。析出物をろ取し、水、エーテル、n-ヘキサンの順に洗浄後、減圧下乾燥した。残留物を酢酸エチルから再結晶して、析出物をろ取、冷酢酸エチル次いでn-ヘキサンの順に洗浄後、減圧下乾燥し、白色固体として目的物(303) (0.197 g, 57%) を得た。

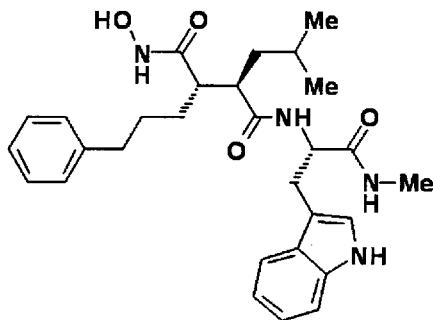
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.79 (1H, d, J=1.7 Hz), 10.40 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.73 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.79 (1H, q, J=4.6 Hz), 7.66 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.30-7.15 (7H, m), 7.04-6.95 (2H, m), 5.83-5.72 (2H, m), 4.63-4.57 (1H, m), 3.05 (1H, dd, J=14.4, 4.9 Hz), 2.94 (1H, dd, J=14.4, 10.1 Hz), 2.58 (3H, d, J=4.6 Hz), 2.45-2.39 (1H, m), 1.97-1.90 (2H, m), 1.39-1.28 (3H, m), 0.89-0.83 (1H, m), 0.82 (3H, d, J=6.3 Hz), 0.74 (3H, d, J=6.3 Hz).

FAB-MS (m/z): 505 [M+H]<sup>+</sup>.

[0958] 実施例304

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (304) の合成

[0959] [化307]



[0960] 実施例254と同様の方法にて、化合物(303) (0.120 g) から

、淡紫色固体として目的物 (304) (0.103 g, 85%) を得た。

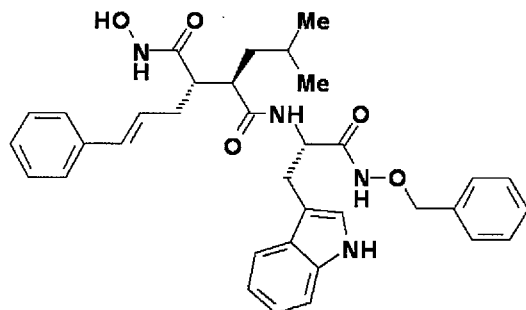
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.82 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 10.42 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.16 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.76 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.22–7.19 (3H, m), 7.12–6.96 (5H, m), 4.58–4.53 (1H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=14.5, 5.1$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=14.5, 9.6$  Hz), 2.57 (3H, d,  $J=4.4$  Hz), 2.39 (1H, td,  $J=10.8, 3.1$  Hz), 2.17–1.98 (2H, m), 1.90 (1H, td,  $J=10.8, 3.1$  Hz), 1.40–1.04 (5H, m), 0.88–0.82 (1H, m), 0.81 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.74 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.64–0.58 (1H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 507  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0961] 実施例 305

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (305) の合成

[0962] [化308]



[0963] 実施例 303 と同様の方法にて、化合物 (294) (0.465 g) から、白色固体として目的物 (305) (0.260 g, 55%) を得た。

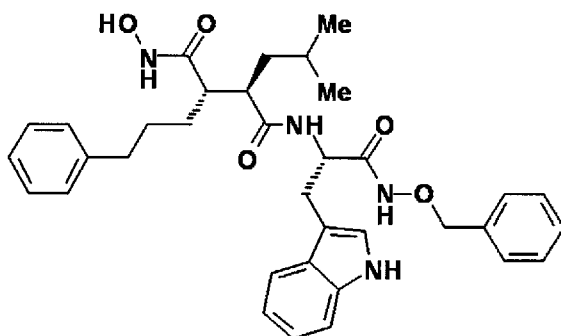
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.29 (1H, s), 10.80 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 10.40 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.38–7.15 (13H, m), 7.04–6.95 (2H, m), 5.90–5.77 (2H, m), 4.68 (2H, s), 4.56–4.50 (1H, m), 3.03–2.93 (2H, m), 2.06–1.95 (2H, m), 1.45–1.30 (3H, m), 0.91–0.85 (1H, m), 0.83 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.75 (3H, d,  $J=6.3$  Hz).

FAB-MS (m/z): 597 [M+H]<sup>+</sup>.

[0964] 実施例 306

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (306) の合成

[0965] [化309]



[0966] 化合物 (305) (0.120 g) を乾燥 THF (21 mL) に溶解し、アルゴンガス雰囲気下、氷冷下にてパラジウム炭素エチレンジアミン錯体 (和光純薬工業製, Pd: 3.9%, 60 mg) を添加した。本懸濁液を水素ガス雰囲気下、室温で2時間激しく攪拌した。不溶物はセライトパッドによる吸引ろ過にて除去、THFで洗いこんだ後、ろ液と洗浄液は合わせて、さらにマイクロフィルター (0.45 μm) にてろ過した。ろ液は減圧下濃縮乾固した。残留物に酢酸エチル (5 mL) を加えて再結晶して、析出物をろ取した。ろ取物は冷酢酸エチル次いで n-ヘキサンにて洗浄、減圧下乾燥し、微灰色固体として化合物 (306) (83 mg, 69%) を得た。

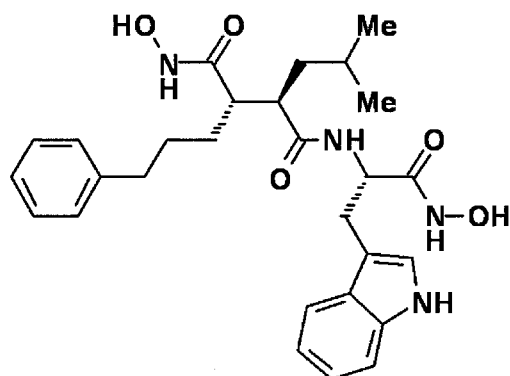
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 11.26 (1H, s), 10.83 (1H, s), 10.41 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.31 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.61 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.37-6.96 (14H, m), 4.65 (2H, s), 4.49-4.44 (1H, m), 3.01-2.88 (2H, m), 2.46-2.39 (1H, m), 2.21-2.03 (2H, m), 1.95-1.89 (1H, m), 1.39-1.05 (5H, m), 0.88-0.82 (1H, m), 0.81 (3H, d, J=6.3 Hz), 0.74 (3H, d, J=6.3 Hz), 0.73-0.65 (1H, m).

FAB-MS (m/z): 599 [M+H]<sup>+</sup>.

[0967] 実施例 307

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチル-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ヒドロキシアミド (307) の合成

[0968] [化310]



[0969] 実施例 254 と同様の方法にて、化合物 (305) (20 mg) から、白色固体として目的物 (307) (10 mg, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.81 (1H, s), 10.64 (1H, s), 10.39 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.21–7.17 (3H, m), 7.10–6.96 (5H, m), 4.53–4.48 (1H, m), 3.01–2.90 (2H, m), 2.42–2.36 (1H, m), 2.14–1.94 (2H, m), 1.92–1.86 (1H, m), 1.38–0.99 (5H, m), 0.85–0.80 (4H, m), 0.85–0.80 (4H, m), 0.74 (3H, d,  $J=6.3$  Hz), 0.59–0.52 (1H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 509  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

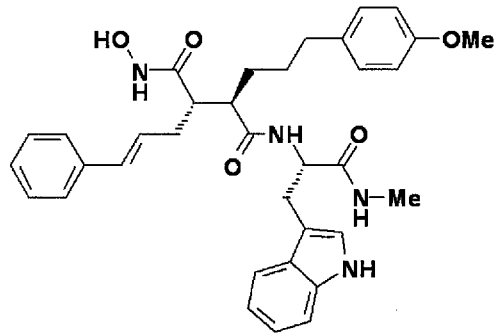
[0970] 実施例 308

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (308) の合成

[0971]



[化311]



[0972] 実施例 303 と同様の方法にて、化合物 (295) (0.429 g) から、微桃色固体として目的物 (308) (0.349 g, 79%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.80 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 10.44 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.78 (1H, q,  $J=4.6$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.30–7.16 (7H, m), 7.06–6.95 (4H, m), 6.79 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.84 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.77 (1H, dt,  $J=15.9, 6.1$  Hz), 4.63–4.57 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.06 (1H, dd,  $J=14.5, 5.0$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=14.5, 10.0$  Hz), 2.53 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.48–2.28 (4H, m), 2.01 (1H, td,  $J=10.7, 2.8$  Hz), 1.95–1.88 (1H, m), 1.42–1.18 (4H, m).

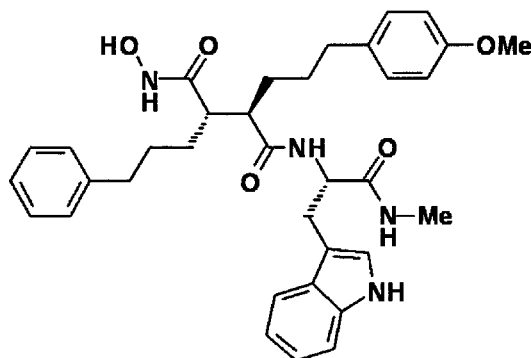
FAB-MS ( $m/z$ ): 597  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0973] 実施例 309

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド (309)

の合成

[0974] [化312]



[0975] 実施例 254 と同様の方法にて、化合物 (308) (0.200 g) から、灰白色固体として目的物 (309) (0.180 g, 90%) を得た。

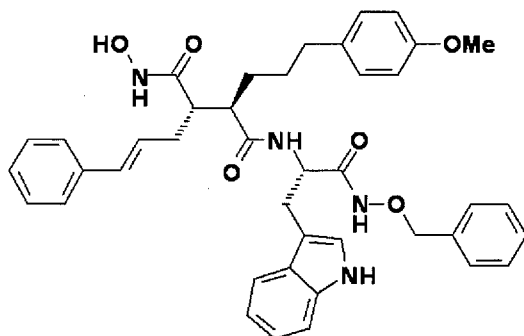
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.81 (1H, s), 10.43 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.19 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.73 (1H, q,  $J=4.6$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.21–6.95 (10H, m), 6.79 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.57–4.51 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.03 (1H, dd,  $J=14.5, 5.2$  Hz), 2.89 (1H, dd,  $J=14.5, 9.6$  Hz), 2.51 (3H, d,  $J=4.6$  Hz), 2.49–2.42 (1H, m), 2.36–2.27 (2H, m), 2.18–1.91 (3H, m), 1.41–1.03 (7H, m), 0.62–0.56 (1H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 599  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0976] 実施例 310

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド (310) の合成

[0977] [化313]



[0978] 実施例 303 と同様の方法にて、化合物 (296) (0.500 g) から、微褐色固体として目的物 (310) (0.243 g, 48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.35 (1H, s), 10.82 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 10.45 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.42 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.34–7.16 (12H, m), 7.06–6.96 (4H, m), 6.71 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 5.88 (1H, d,  $J=15.7$  Hz), 5.81 (1H, dt,  $J=15.7, 6.2$  Hz), 4.63 (2H, s), 4.56–4.50 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.04–2.92 (2H, m), 2.52–2.42 (3H, m), 2.

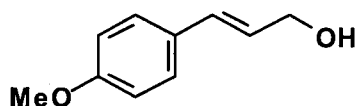
.35-2.28 (1H, m), 2.07-1.95 (2H, m), 1.44-1.20 (4H, m).

FAB-MS (m/z): 689 [M+H]<sup>+</sup>.

[0979] 実施例 3 1 1

4'-メトキシ桂皮アルコール (311) の合成

[0980] [化314]



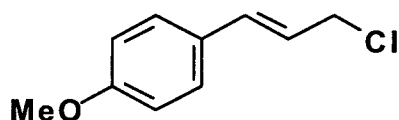
[0981] 4'-メトキシ桂皮酸エチル (16.50 g) の乾燥 THF (320 mL) 溶液に、アルゴンガス雰囲気下、-65°C以下で DIBAL-H (1.0 M in toluene, 240 mL, 80.0 × 3 mmol) を滴下した。反応液を -78°C 付近で 90 分間攪拌、次いで徐々に室温まで昇温させた後、飽和塩化アンモニウム水溶液を注意深く滴下した。混合物に酢酸エチルを加えて、不溶物をセライトパッドによりろ去、酢酸エチルにて洗いこんだ後、ろ液と洗浄液を合わせた。有機層を取り、ブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過し、減圧下濃縮乾固した。残留物をヘキサンに懸濁し超音波処理、次いで不溶物を濾取、ヘキサンで洗浄した後、減圧乾燥して目的物 (311) (白色固体, 12.72 g, 97%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.33 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.56 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.24 (1H, dt, J=15.9, 6.0 Hz), 4.30 (2H, td, J=6.0, 1.1 Hz), 3.81 (3H, s), 1.46 (1H, t, J=6.0 Hz).

[0982] 実施例 3 1 2

4'-メトキシ桂皮クロリド (312) の合成

[0983] [化315]



[0984] 化合物 (311) (15.76 g) の乾燥ジエチルエーテル (290 mL

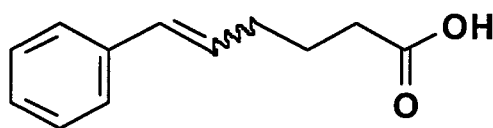
) 懸濁液に、アルゴンガス雰囲気下、氷冷にて塩化チオニル (11.42 g) の乾燥ジエチルエーテル (50 mL) 溶液を滴下した。本混合液を氷冷下、30分間攪拌した後、有機溶媒を室温、減圧下にて除去した。残留物をヘキサンに懸濁、超音波処理した後、不溶物を濾取した。濾取物をヘキサンで洗浄、次いで減圧乾燥して目的物 (312) (白色固体, 13.41 g, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.33 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.86 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 6.60 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 6.18 (1H, dt,  $J=15.6, 7.3$  Hz), 4.24 (2H, dd,  $J=7.3, 1.1$  Hz), 3.81 (4H, s).

[0985] 実施例 313

6-フェニルヘキサ-5-エン酸 (313) の合成

[0986] [化316]



[0987] (4-カルボキシブチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (22.19 g) の乾燥 THF (100 mL) 懸濁液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下にて LiHMDS (1.0 M in THF, 100 mL) を 90 分間かけて滴下した。混合液を氷冷下、50 分間攪拌した後、ベンズアルデヒド (4.09 g) の乾燥 THF (20 mL) 溶液を 30 分間かけて滴下した。本混合液を徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。1 N 塩酸を加えて  $\text{pH}=2\sim 3$  に調整した後、有機溶媒を減圧下除去した。残留水溶物をクロロホルム ( $\times 2$ ) で抽出し、有機層は合わせてブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、次いで減圧下濃縮乾固した。残留物は中圧シリカゲルカラム (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1  $\rightarrow$  85 : 15) で精製、目的物画分を濃縮乾燥し、目的物 (313) (無色透明の液, 6.57 g, 90%,  $\text{trans}:\text{cis}=9:1$ ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.35–7.18 (5H, m), 6.41 (1H, d,  $J=15.9$

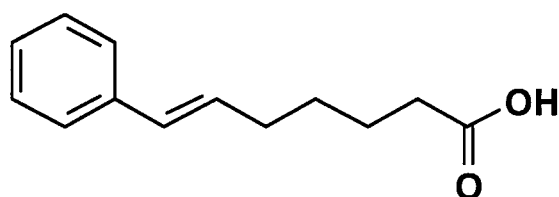
Hz), 6.18 (1H, dt, J=15.9, 7.2 Hz), 2.41 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.28 (2H, dq, J=1.1, 7.2 Hz), 1.87-1.79 (2H, m).

cis体のオレフィン (minor) の<sup>1</sup>H-NMRケミカルシフト: 6.47 (d, J=11.5 Hz), 5.63 (dt, J=11.5, 7.2 Hz)

[0988] 実施例 3 1 4

7-フェニルヘプタ-6-エン酸 (314) の合成

[0989] [化317]



[0990] 化合物 (3 1 3) の合成と同様に、ベンズアルデヒド (4. 0 9 g) 及び (5-カルボキシペンチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (2 2. 8 9 g) から、目的物 (3 1 4) (微黄色澄明の液, 7. 5 7 g, 9 6%, t r a n s : c i s = 7 : 3) を得た。カラム精製溶媒はヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1 → 4 : 1。

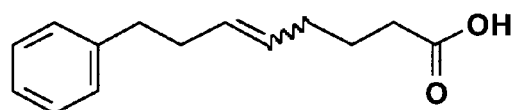
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.35-7.19 (5H, m), 6.39 (1H, d, J=15.9 Hz), 6.20 (1H, dt, J=15.9, 7.2 Hz), 2.39 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.24 (2H, qd, J=7.2, 1.1 Hz), 1.75-1.64 (2H, m), 1.58-1.49 (2H, m).

cis体オレフィン (minor成分) の<sup>1</sup>H-NMRケミカルシフト: 5.64 (dt, J=13.4, 5.9 Hz)

[0991] 実施例 3 1 5

8-フェニルオクタ-5-エン酸 (315) の合成

[0992] [化318]



[0993] 化合物 (3 1 3) の合成と同様に、3-フェニルプロピオンアルデヒド (

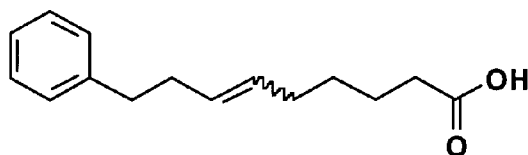
5. 17 g) 及び (4-カルボキシブチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (22.19 g) から、目的物 (315) (淡黄色澄明の液, 7.36 g, 88%) を得た。カラム精製溶媒はヘキサン:酢酸エチル=4:1→7:3。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.29–7.16 (5H, m), 5.50–5.31 (2H, m), 2.68–2.64 (2H, m), 2.37–2.27 (4H, m), 2.03 (2H, q,  $J=7.1$  Hz), 1.71–1.58 (2H, m).

[0994] 実施例 316

9-フェニルノナ-6-エン酸(316)の合成

[0995] [化319]



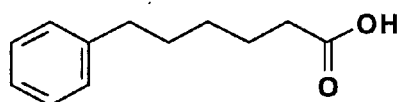
[0996] 化合物 (313) の合成と同様に、3-フェニルプロピオンアルデヒド (5.17 g) 及び (5-カルボキシペンチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (22.89 g) から、目的物 (316) (微黄色澄明の液, 6.58 g, 74%) を得た。カラム精製溶媒はヘキサン:酢酸エチル=9:1→4:1。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.29–7.25 (3H, m), 7.19–7.16 (3H, m), 5.48–5.32 (2H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.38–2.27 (4H, m), 1.99 (2H, quar.,  $J=7.2$  Hz), 1.64–1.55 (2H, m), 1.43–1.24 (2H, m).

[0997] 実施例 317

6-フェニルヘキサン酸(317)の合成

[0998] [化320]



[0999] 化合物 (313) (6.44 g) を酢酸エチル (100 mL) に溶かし、

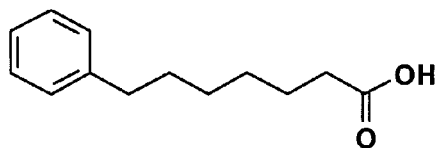
氷冷、アルゴンガス雰囲気下にて10%パラジウム炭素(680mg)を加えた。反応容器内を脱気、水素ガスで置換した。反応混合液を水素ガス雰囲気下、室温で一晩激しく攪拌した後、不溶物を濾去し、酢酸エチルで洗い込んだ。濾液と洗浄液は合わせて、減圧下濃縮乾固した。褐色澄明の液として目的物(317)(6.46g, 99%)を得た。この物は精製せずに次工程に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.29–7.26 (2H, m), 7.19–7.16 (3H, m), 2.61 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.35 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.71–1.61 (4H, m), 1.43–1.35 (2H, m).

[1000] 実施例 318

7-フェニルヘプタン酸(318)の合成

[1001] [化321]



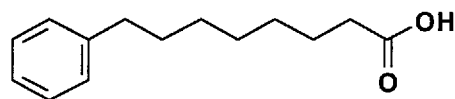
[1002] 化合物(317)の合成と同様に、化合物(314)(7.46g)から目的物(318)(無色透明の液, 7.49g, 99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.29–7.25 (2H, m), 7.19–7.16 (3H, m), 2.60 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.34 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.67–1.58 (4H, m), 1.39–1.34 (4H, m).

[1003] 実施例 319

8-フェニルオクタン酸(319)の合成

[1004] [化322]



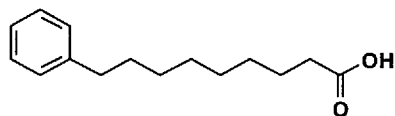
[1005] 化合物(317)の合成と同様に、化合物(315)(7.12g)から目的物(319)(微淡黄色澄明の液, 7.04g, 98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.30–7.15 (5H, m), 2.60 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.34 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.64–1.59 (4H, m), 1.35–1.32 (6H, m).

[1006] 実施例 320

9-フェニルノナン酸(320)の合成

[1007] [化323]



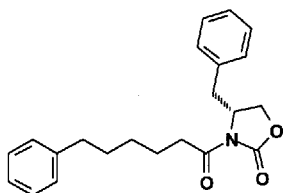
[1008] 化合物 (317) の合成と同様に、化合物 (316) (6.38 g) から目的物 (320) (白色固体, 6.32 g, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.29–7.25 (2H, m), 7.18–7.15 (3H, m), 2.59 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.34 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.66–1.57 (4H, m), 1.34–1.28 (8H, m).

[1009] 実施例 321

(R)-4-ベンジル-3-(6-フェニルヘキサノイル)オキサゾリジン-2-オン (321) の合成

[1010] [化324]



[1011] 化合物 (317) (6.35 g)、(R)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (5.85 g)、トリエチルアミン (11.0 mL) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (0.403 g) を乾燥ジクロロメタン (160 mL) に室温、アルゴンガス雰囲気下で溶かした後、氷冷して、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (10.1 g) を加えた。この混合液を徐々に室温に戻しながら、一晩攪拌した。反応液に 0.1 mol/L 塩酸を加えて有機層を取った。有機層は飽和重曹水、次いでブラインで洗浄、無水硫酸ナ



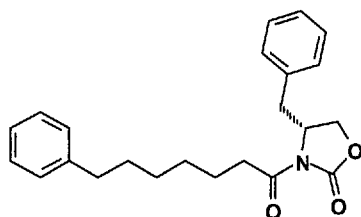
トリウムにて脱水した後、減圧下濃縮乾固した。残留物を中圧シリカゲルカラムにて精製（ヘキサン：酢酸エチル＝８５：１５）した。目的物画分を集めて濃縮乾燥し、目的物（３２１）（白色固体，１０．５ｇ，９０％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.36–7.16 (10H, m), 4.70–4.64 (1H, m), 4.22–4.15 (2H, m), 3.29 (1H, dd,  $J=13.4, 3.3$  Hz), 3.02–2.85 (2H, m), 2.75 (1H, dd,  $J=13.4, 9.5$  Hz), 2.63 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 1.77–1.64 (4H, m), 1.47–1.39 (2H, m).

[1012] 実施例 3 2 2

(R)-4-ベンジル-3-(7-フェニルヘプタノイル)オキサゾリジン-2-オン (322)  
の合成

[1013] [化325]



[1014] 化合物（３２１）の合成と同様に、化合物（３１８）（７．２７ｇ）から目的物（３２２）（無色澄明の液，１０．１５ｇ，７９％）を得た。カラム精製溶媒はヘキサン：酢酸エチル＝９：１。

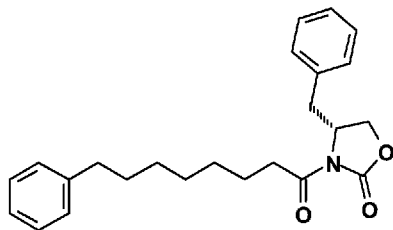
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.35–7.16 (10H, m), 4.70–4.64 (1H, m), 4.22–4.15 (2H, m), 3.30 (1H, dd,  $J=13.3, 3.0$  Hz), 3.01–2.85 (2H, m), 2.76 (1H, dd,  $J=13.3, 9.6$  Hz), 2.61 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 1.72–1.60 (4H, m), 1.44–1.38 (4H, m).

[1015] 実施例 3 2 3

(R)-4-ベンジル-3-(8-フェニルオクタノイル)オキサゾリジン-2-オン (323)  
の合成

[1016]

[化326]



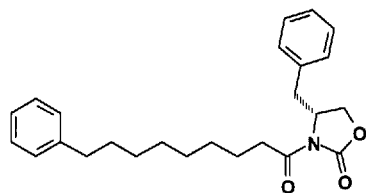
[1017] 化合物 (321) の合成と同様に、化合物 (319) (6.81 g) から目的物 (323) (無色澄明の液, 8.53 g, 73%) を得た。カラム精製溶媒はヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.36–7.15 (10H, m), 4.70–4.64 (1H, m), 4.22–4.14 (2H, m), 3.30 (1H, dd,  $J=13.3, 3.3$  Hz), 3.01–2.85 (2H, m), 2.76 (1H, dd,  $J=13.3, 9.5$  Hz), 2.60 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 1.70–1.59 (4H, m), 1.40–1.34 (6H, m).

[1018] 実施例 324

(R)-4-ベンジル-3-(9-フェニルノナノイル)オキサゾリジン-2-オン (324) の合成

[1019] [化327]



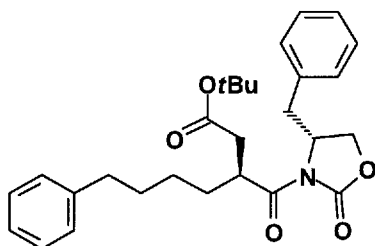
[1020] 化合物 (321) の合成と同様に、化合物 (320) (6.20 g) から目的物 (324) (微黄色澄明の液, 7.77 g, 75%) を得た。カラム精製溶媒はヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.36–7.15 (10H, m), 4.70–4.64 (1H, m), 4.22–4.15 (2H, m), 3.30 (1H, dd,  $J=13.3, 3.3$  Hz), 3.01–2.85 (2H, m), 2.76 (1H, dd,  $J=13.3, 9.6$  Hz), 2.60 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 1.72–1.58 (4H, m), 1.39–1.31 (8H, m).

## [1021] 実施例 3 2 5

(S)-3-((R)-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-カルボニル)-7-フェニルヘ  
プタン酸tert-ブチルエステル (325) の合成

## [1022] [化328]



[1023] 化合物 (321) (10.4 g) の乾燥 THF (100 mL) 溶液にアルゴンガス雰囲気下、 $-60^{\circ}\text{C}$ 以下でリチウムビス(トリメチルシリル)アミド (1 M in THF, 30 mL) を滴下した。反応液を $-78^{\circ}\text{C}$ 付近で90分間攪拌した後、ブromo酢酸 tert-ブチル (13.3 g) を $-65^{\circ}\text{C}$ 以下で滴下した。さらに反応液は徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、有機溶媒を減圧下除去し、クロロホルムを加えた。有機層を取り、水層はさらにクロロホルムにて抽出した。有機層は合わせて、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、減圧下濃縮乾固した。残留物を少量のクロロホルムに溶かし、中圧シリカゲルカラムで精製 (ヘキサン $\rightarrow$ ヘキサン:酢酸エチル=95:5 $\rightarrow$ 9:1) した。目的物 (325) (無色透明の粘性液, 11.7 g, 収率92%, 純度94.2%, 目的物:最大不純物=99.0:1.0) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.36–7.14 (10H, m), 4.66–4.60 (1H, m), 4.21–4.13 (3H, m), 3.34 (1H, dd,  $J=13.4, 3.3$  Hz), 2.79 (1H, dd,  $J=16.7, 10.2$  Hz), 2.73 (1H, dd,  $J=13.4, 9.9$  Hz), 2.59 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.45 (1H, dd,  $J=16.7, 4.4$  Hz), 1.74–1.38 (6H, m), 1.42 (9H, s).

## HPLCの操作条件

カラム: Inertsil ODS-3 (4.6mm I.D.  $\times$  250mm)

移動相: アセトニトリル/0.1vol%リン酸 (65/35)

流速：約1mL/分

カラム温度：40°C付近の一定温度

検出器：紫外吸光光度計（220nm）

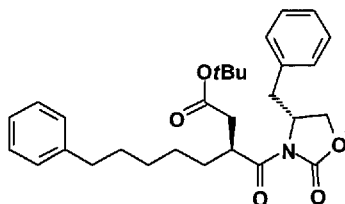
注入量：10  $\mu$ L（1mg/mL in MeCN）

保持時間：14.5分（目的物）

[1024] 実施例 3 2 6

(S)-3-((R)-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-カルボニル)-8-フェニルオクタン酸tert-ブチルエステル (326) の合成

[1025] [化329]



[1026] 化合物（325）の合成と同様に、化合物（322）（9.89g）から、目的物（326）（黄色澄明のタール状液，10.18g，収率78%，純度96.2%，目的物：最大不純物=99.4：0.6）を得た。カラム精製溶媒はヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル=95：5。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.36–7.15 (10H, m), 4.67–4.61 (1H, m), 4.20–4.13 (3H, m), 3.34 (1H, dd,  $J=13.5, 3.3$  Hz), 2.80 (1H, dd,  $J=16.8, 10.7$  Hz), 2.73 (1H, dd,  $J=13.5, 10.2$  Hz), 2.58 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.46 (1H, dd,  $J=16.8, 4.4$  Hz), 1.68–1.54 (4H, m), 1.44–1.32 (4H, m), 1.42 (9H, s).

HPLCの操作条件

カラム：Inertsil ODS-3（4.6mmI.D.  $\times$  250mm）

移動相：アセトニトリル/0.1vol%リン酸（4/1）

流速：約1mL/分

カラム温度：40°C付近の一定温度

検出器：紫外吸光光度計（220nm）

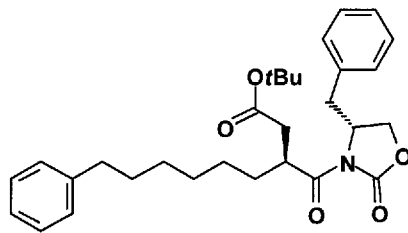
注入量：10  $\mu$ L (1mg/mL in MeCN)

保持時間：18.2分 (目的物)

[1027] 実施例 3 2 7

(S)-3-((R)-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-カルボニル)-9-フェニルノ  
ナン酸tert-ブチルエステル (327) の合成

[1028] [化330]



[1029] 化合物 (325) の合成と同様に、化合物 (323) (8.31 g) から、目的物 (327) (無色澄明のタール状液, 8.30 g, 収率 77%, 純度 97.5%, 目的物：最大不純物 = 99.6 : 0.4) を得た。カラム精製溶媒はヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル = 95 : 5。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.36–7.14 (10H, m), 4.68–4.62 (1H, m), 4.19–4.12 (3H, m), 3.34 (1H, dd,  $J=13.4, 3.2$  Hz), 2.83–2.70 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.46 (1H, dd,  $J=16.7, 4.3$  Hz), 1.66–1.44 (4H, m), 1.42 (9H, s), 1.36–1.26 (6H, m).

HPLCの操作条件

カラム：Inertsil ODS-3 (4.6mm I.D.  $\times$  250mm)

移動相：アセトニトリル/0.1vol%リン酸 (85/15)

流速：約1mL/分

カラム温度：40°C付近の一定温度

検出器：紫外吸光光度計 (220nm)

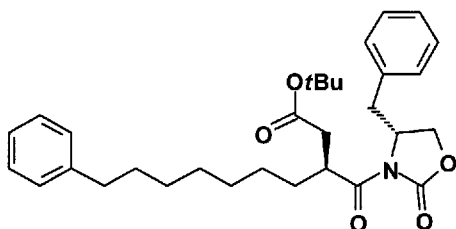
注入量：10  $\mu$ L (1mg/mL in MeCN)

保持時間：13.5分 (目的物)

[1030] 実施例 3 2 8

(S)-3-((R)-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-カルボニル)-10-フェニル  
デカン酸tert-ブチルエステル (328) の合成

[1031] [化331]



[1032] 化合物 (325) の合成と同様に、化合物 (324) (7.53 g) から、目的物 (328) (微黄色澄明のタール状液, 8.37 g, 収率94%, 純度96.5%, 目的物:最大不純物=99.7:0.3) を得た。カラム精製溶媒はヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=97:3→95:5。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.36–7.32 (2H, m), 7.29–7.25 (5H, m), 7.18–7.14 (3H, m), 4.68–4.62 (1H, m), 4.20–4.13 (3H, m), 3.34 (1H, dd, J=13.4, 3.2 Hz), 2.83–2.71 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.47 (1H, dd, J=16.7, 4.3 Hz), 1.67–1.45 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.34–1.26 (8H, m).

HPLCの操作条件

カラム: Inertsil ODS-3 (4.6mm I.D. × 250mm)

移動相: アセトニトリル/0.1vol%リン酸 (4/1)

流速: 約1mL/分

カラム温度: 40°C付近の一定温度

検出器: 紫外吸光光度計 (220nm)

注入量: 10 μL (1mg/mL in MeCN)

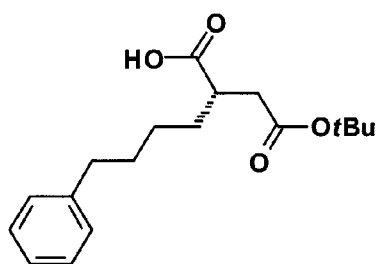
保持時間: 16.9分 (SM), 30.4分 (目的物)

[1033] 実施例 329

(S)-2-(4-フェニルブチル)コハク酸 4-tert-ブチルエステル (329) の合成

[1034]

[化332]



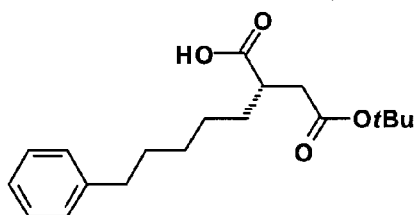
[1035] 化合物(325) (11.6 g) のTHF-水(4:1, 112 mL) 溶液に、氷冷下、30%過酸化水素水(15 mL) 及び水酸化リチウム水溶液(LiOH·H<sub>2</sub>O; 1.40 g, 水; 22 mL) を添加した。この混合液を氷冷下、2時間攪拌した後、10%亜硫酸ナトリウム水溶液(85 mL) を加えて、有機溶媒を減圧下除去した。残留液に1 mol/L塩酸を加えてpH=2~3に調整した後、クロロホルムを加えて有機層を取った。水層はさらにクロロホルムで抽出した。有機層は合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、減圧下濃縮乾固した。残留物を少量のクロロホルムに溶かし、中圧シリカゲルカラムにて精製(ヘキサン:酢酸エチル=9:1→85:15→4:1)、目的物画分を濃縮乾燥して目的物(329) (無色透明の粘性液, 7.53 g, 99%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.29-7.15 (5H, m), 2.84-2.77 (1H, m), 2.64-2.58 (3H, m), 2.37 (1H, dd, J=16.6, 5.1 Hz), 1.76-1.38 (6H, m), 1.43 (9H, s).

[1036] 実施例330

(S)-2-(5-フェニルペンチル)コハク酸 4-tert-ブチルエステル (330) の合成

[1037] [化333]



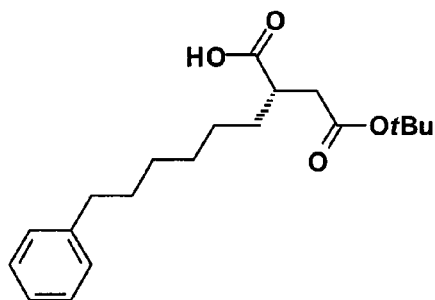
[1038] 化合物(329)の合成と同様に、化合物(326) (9.74 g)から目的物(330) (淡黄色澄明のタール状液, 6.36 g, 95%)を得た。カラム精製溶媒はヘキサン:酢酸エチル=9:1。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.29–7.25 (2H, m), 7.19–7.15 (3H, m), 2.83–2.76 (1H, m), 2.64–2.57 (3H, m), 2.37 (1H, dd,  $J=16.3, 5.1$  Hz), 1.69–1.33 (8H, m), 1.43 (9H, s)。

[1039] 実施例331

(S)-2-(6-フェニルヘキシル)コハク酸 4-tert-ブチルエステル (331) の合成

[1040] [化334]



[1041] 化合物(329)の合成と同様に、化合物(327) (8.03 g)から目的物(331) (無色澄明のタール状液, 5.18 g, 95%)を得た。カラム精製溶媒はヘキサン:酢酸エチル=9:1→85:15。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.29–7.15 (5H, m), 2.83–2.76 (1H, m), 2.64–2.57 (3H, m), 2.38 (1H, dd,  $J=16.5, 5.0$  Hz), 1.69–1.48 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.36–1.30 (6H, m)。

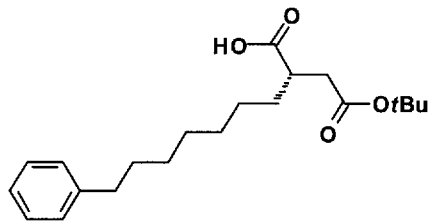
[1042] 実施例332

(S)-2-(7-フェニルヘプチル)コハク酸 4-tert-ブチルエステル (332) の合成

[1043]



[化335]



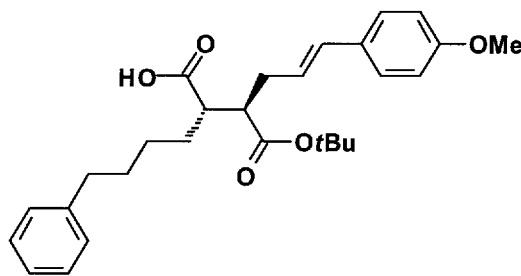
[1044] 化合物(329)の合成と同様に、化合物(328) (8.27g)から目的物(332) (無色澄明の液, 5.45g, 88%)を得た。カラム精製溶媒はヘキサン：酢酸エチル=95：5→9：1→85：15。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.29–7.25 (2H, m), 7.18–7.15 (3H, m), 2.83–2.76 (1H, m), 2.64–2.57 (3H, m), 2.38 (1H, dd,  $J=16.3, 5.1$  Hz), 1.68–1.46 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.35–1.27 (8H, m).

[1045] 実施例333

(2S, 3R) -2-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)アリル]-3-(4-フェニルブチル)コハク酸1-tert-ブチルエステル (333) の合成

[1046] [化336]



[1047] 化合物(329) (4.71g)の乾燥THF (30mL)溶液にアルゴンガス雰囲気下、 $-10^\circ\text{C}$ 以下でリチウムジイソプロピルアミド (2M in heptane/THF/PhEt, 16mL)を滴下し、次いで $-23^\circ\text{C}$ 付近で1時間攪拌した。この混合液を $-78^\circ\text{C}$ に冷却した後、ヘキサメチルリン酸トリアミド (6mL)を添加、次いで4-メトキシシナミルクロリド (2.95g)の乾燥THF (5mL)溶液を $-65^\circ\text{C}$ 以下で滴下した。この混合液を徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アン

モニウム水溶液とクロロホルムを加えて反応を停止させた後、1 mol/L塩酸を加えてpH=2~3に調整した。有機層を取り、水層はさらにクロロホルムで抽出した。有機層は合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、減圧下濃縮乾燥した。残留物を中圧シリカゲルカラム（ヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル=9：1）にて精製し、目的物画分を濃縮乾燥した。橙黄色澄明のタール状液（3.95 g, 57%, syn:anti=95.9：4.1）を得た。

このタール状液（3.95 g）の乾燥THF（30 mL）溶液に、アルゴンガス雰囲気下、-10°C以下でリチウムジイソプロピルアミド（2 M in heptane/THF/PhEt, 8.9 mL）を滴下し、次いで-23°C付近で1時間攪拌した。この混合液を-78°Cに冷却した後、トリフルオロアセトアミド（1.48 g）の乾燥THF（10 mL）溶液を-65°C以下で滴下した。この混合液を徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。先と同様に後処理と精製を行い、目的物（3.67 g, 93%, syn:anti=62.7：37.3）を得た。さらに本反転操作を数回繰り返して、目的物（333）（橙色澄明のタール状液, 2.81 g, syn:anti=9.5：90.5）を得た。

この物（333）（2.81 g）を中圧シリカゲルカラムにて精製（ヘキサン：酢酸エチル=98：2から4：1までグラディエント）、目的物画分を濃縮乾固、残留物（黄色澄明のタール状液, 1.96 g, syn:anti=3.0：97.0）を再度同様に中圧シリカゲルカラムで精製して、目的物（333）（黄色タール状液, 1.49 g, 21%, syn:anti=0.4：99.6）を得た。

#### HPLCの操作条件

カラム：CHIRALCEL OD-RH（4.6mm I.D. × 150mm）

ガードカートリッジ：CHIRALCEL OD-RH（4mm I.D. × 10mm）

移動相：アセトニトリル/0.1vol%リン酸（55/45）

流速：約1mL/分

カラム温度：室温付近の一定温度

検出器：紫外吸光光度計（254nm）

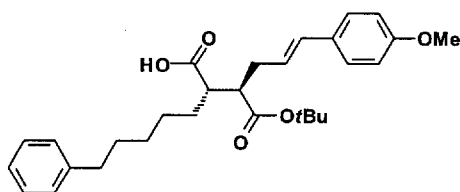
注入量：10  $\mu$ L（1mg/mL in MeCN）

保持時間：19.3分（anti体），22.9分（syn体）

[1048] 実施例 3 3 4

(2S, 3R) -2-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)アリル]-3-(5-フェニルペンチル)コハク酸1-tert-ブチルエステル (334) の合成

[1049] [化337]



[1050] 化合物（333）の合成と同様に、化合物（330）（6.04 g）から目的物（334）（3.91 g, syn : anti = 9.9 : 90.1）を得た。

この物（334）（3.91 g）をヘキサン-酢酸エチル混液（3 : 2, 20 mL）に溶かし、tert-ブチルアミン（962  $\mu$ L）を加えて80°C付近で加熱攪拌した。この懸濁液を室温まで放冷した後、さらに一晩静置した。析出物を濾取し、冷ヘキサン-酢酸エチル（3 : 2）次いでヘキサンで洗浄した後、減圧乾燥して目的物（334）のtert-ブチルアミン塩（淡黄色固体, 3.17 g, syn : anti = 5.7 : 94.3）を得た。この物を再度、ヘキサン-酢酸エチル（3 : 2, 20 mL）に懸濁して80°Cで加熱攪拌した。この懸濁液を同様に室温まで放冷、次いで一晩静置した。析出物を先と同様に処理して、目的物（334）のtert-ブチルアミン塩（白色固体, 2.15 g, syn : anti = 0.2 : 99.8）を得た。この物（2.15 g）をクロロホルムに溶かし、水と0.1 mol/L塩酸でpH = 3付近に調整した。有機層を取り、水次いでブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、減圧下濃縮乾固し、目的物（334）

) (白色固体, 1.90 g, 21%, syn:anti=0.2:99.8) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.28–7.14 (7H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.34 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 5.96 (1H, dt,  $J=15.6, 7.3$  Hz), 3.79 (3H, s), 2.74–2.64 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.51–2.34 (2H, m), 1.69–1.26 (8H, m), 1.39 (9H, s).

#### HPLCの操作条件

カラム: Inertsil ODS-3 (4.6mm I.D.  $\times$  250mm)

移動相: アセトニトリル/0.1vol%リン酸 (7/3)

流速: 約1mL/分

カラム温度: 40°C付近の一定温度

検出器: 紫外吸光光度計 (254nm)

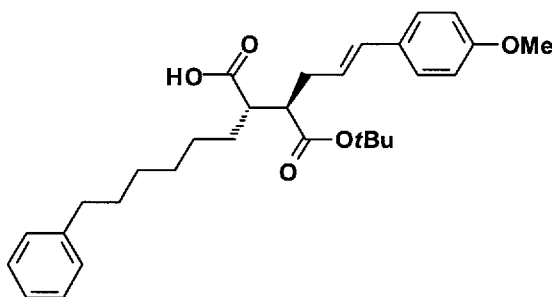
注入量: 10  $\mu\text{L}$  (1mg/mL in MeCN)

保持時間: 29.9分 (anti体), 30.9分 (syn体)

#### [1051] 実施例 335

(2S, 3R) -2-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)アリル]-3-(6-フェニルヘキシル)コハク酸1-tert-ブチルエステル (335) の合成

#### [1052] [化338]



[1053] 化合物 (333) の合成と同様に、化合物 (331) (3.00 g) から目的物 (335) (淡黄色固体, 1.93 g, syn:anti=6.8:93.2) を得た。

この物 (335) (1.93 g) をヘキサン-酢酸エチル (1:1, 10

mL) に溶かし、tert-ブチルアミン (4.01 × 1.1 mmol) を加えた。この懸濁液を 70°C 付近で攪拌して溶解させた後、室温まで放冷、次いで 5°C 付近で一晩静置した。析出物を濾取、冷ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 次いでヘキサンで洗浄、減圧乾燥して、目的物 (335) の tert-ブチルアミン塩 (白色固体, 1.49 g, syn:anti=0.3:99.7) を得た。この物 (1.49 g) をクロロホルムに溶かし、水と 0.1 mol/L 塩酸で pH=3 付近に調整して、有機層を取った。有機層はブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、減圧下濃縮乾燥して、目的物 (335) (無色透明の粘性液, 1.30 g, 30%, syn:anti=0.3:99.7) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.28–7.14 (7H, m), 6.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.34 (1H, d, J=15.8 Hz), 5.97 (1H, dt, J=15.8, 7.2 Hz), 3.79 (3H, s), 2.74–2.63 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.51–2.34 (2H, m), 1.68–1.28 (10H, m), 1.40 (9H, s).

#### HPLCの操作条件

カラム: Inertsil ODS-3 (4.6mm I.D. × 250mm)

移動相: アセトニトリル/0.1vol%リン酸 (7/3)

流速: 約1mL/分

カラム温度: 40°C付近の一定温度

検出器: 紫外吸光光度計 (254nm)

注入量: 10 μL (1mg/mL in MeCN)

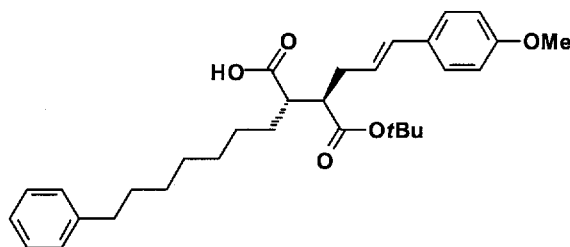
保持時間: 36.7分 (anti体), 38.1分 (syn体)

#### [1054] 実施例 336

(2S, 3R) -2-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)アリル]-3-(7-フェニルヘプチル)コハク酸1-tert-ブチルエステル (336) の合成

#### [1055]

[化339]



[1056] 化合物(333)の合成と同様に、化合物(332) (5.23g)から目的物(336) (橙色澄明の粘性液, 3.34g, *syn*:*anti*=5.6:94.4)を得た。

この物(336) (3.34g)をヘキサン-酢酸エチル(3:2, 10mL)に溶かし、*tert*-ブチルアミン(777 $\mu$ L)を加えた。この懸濁液を70 $^{\circ}$ C付近で数分間攪拌後、室温まで放冷、次いで一晩静置した。析出物を濾取、冷ヘキサン-酢酸エチル(3:2)次いでヘキサンで洗浄、減圧乾燥して、目的物(336)の*tert*-ブチルアミン塩(白色固体, 2.53g, *syn*:*anti*=0.7:99.3)を得た。この物(2.53g)をクロロホルムに溶かし、水と0.1mol/L塩酸でpH=3付近に調整して、有機層を取った。有機層はブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、減圧下濃縮乾燥して、目的物(336) (無色透明の粘性液, 2.15g, 29%, *syn*:*anti*=0.7:99.3)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.29–7.15 (7H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.34 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.97 (1H, dt,  $J=15.9, 7.3$  Hz), 3.79 (3H, s), 2.74–2.64 (2H, m), 2.58 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.51–2.35 (2H, m), 1.72–1.27 (12H, m), 1.40 (9H, s).

HPLCの操作条件

カラム: Inertsil ODS-3 (4.6mm I.D.  $\times$  250mm)

移動相: アセトニトリル/0.1vol%リン酸 (75/25)

流速: 約1mL/分

カラム温度：40°C付近の一定温度

検出器：紫外吸光光度計（254nm）

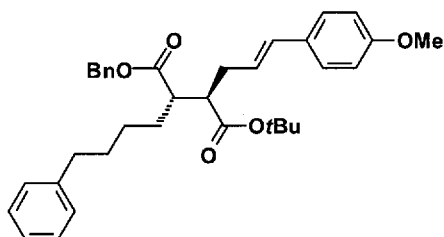
注入量：10  $\mu$ L（1mg/mL in MeCN）

保持時間：29.7分（anti体），31.0分（syn体）

[1057] 実施例 3 3 7

(2S, 3R) -2-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)アリル]-3-(4-フェニルブチル)コ  
ハク酸4-ベンジルエステル1-tert-ブチルエステル (337) の合成

[1058] [化340]



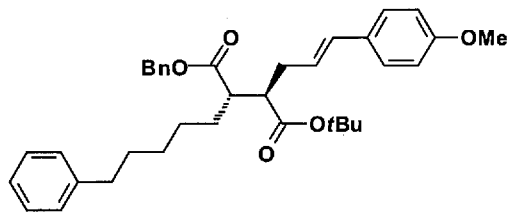
[1059] 化合物（333）（1.47 g）の乾燥DMF（16 mL）溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下にてベンジルアルコール（673  $\mu$ L）、4-ジメチルアミノピリジン（40 mg）、及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（0.934 g）を添加した。本混合液を徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液に水、ブライン及び酢酸エチルを加えて、有機層を取った。有機層はブライン（ $\times 2$ ）で洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、次いで減圧下濃縮乾固した。残留物はフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=95：5 $\rightarrow$ 3：2までグラディエント）にて精製、目的物画分を濃縮乾燥して、目的物（337）（0.922 g, 52%）を得た。

[1060] 実施例 3 3 8

(2S, 3R) -2-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)アリル]-3-(5-フェニルペンチル)  
コハク酸4-ベンジルエステル1-tert-ブチルエステル (338) の合成

[1061]

[化341]



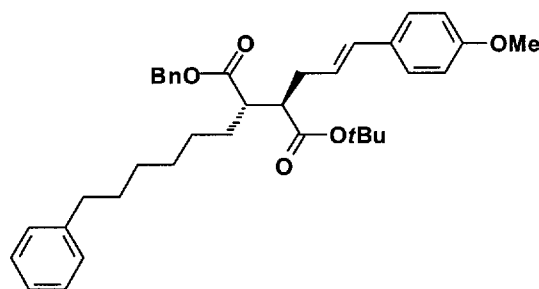
[1062] 化合物(337)の合成と同様に、化合物(334) (1.91 g)から目的物(338) (無色透明の粘性液, 1.43 g, 63%)を得た。カラム精製溶媒はヘキサン：酢酸エチル＝95：5から3：2までグラディエント。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.35–7.13 (12H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.26 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 5.92 (1H, dt,  $J=15.8, 7.3$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 3.80 (3H, s), 2.72–2.65 (2H, m), 2.54 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.44–2.36 (1H, m), 2.28–2.22 (1H, m), 1.67–1.22 (8H, m), 1.38 (9H, s).

[1063] 実施例339

(2S, 3R) -2-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)アリル]-3-(6-フェニルヘキシル)コハク酸4-ベンジルエステル1-tert-ブチルエステル (339) の合成

[1064] [化342]



[1065] 化合物(337)の合成と同様に、化合物(335) (1.33 g)から目的物(339) (無色透明の粘性液, 1.34 g, 84%)を得た。カラム精製溶媒はヘキサン：酢酸エチル＝93：7から73：27までグラディエント。

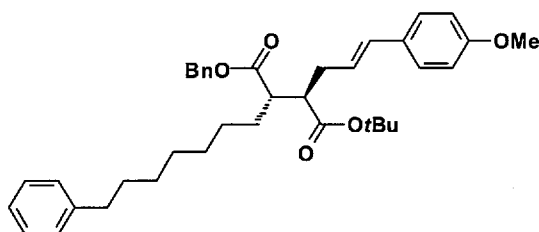


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.34–7.14 (12H, m), 6.81 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.26 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.92 (1H, dt,  $J=15.9, 7.3$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 3.79 (3H, s), 2.72–2.64 (2H, m), 2.56 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.44–2.36 (1H, m), 2.28–2.22 (1H, m), 1.67–1.22 (10H, m), 1.38 (9H, s).

[1066] 実施例 340

(2S, 3R) -2-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)アリル]-3-(7-フェニルヘプチル)コハク酸4-ベンジルエステル1-tert-ブチルエステル (340) の合成

[1067] [化343]



[1068] 化合物 (337) の合成と同様に、化合物 (336) (2.15 g) から目的物 (340) (無色透明の粘性液, 1.66 g, 65%) を得た。カラム精製溶媒はヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 から 3 : 2 までグラディエント。

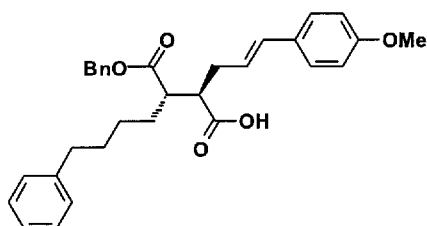
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.35–7.15 (12H, m), 6.81 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.26 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 5.92 (1H, dt,  $J=15.6, 7.4$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 3.79 (3H, s), 2.72–2.64 (2H, m), 2.57 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.44–2.36 (1H, m), 2.28–2.22 (1H, m), 1.66–1.19 (12H, m), 1.38 (9H, s).

[1069] 実施例 341

(2S, 3R) -2-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)アリル]-3-(4-フェニルブチル)コハク酸4-ベンジルエステル (341) の合成

[1070]

[化344]



[1071] 化合物(337)(0.922g)の乾燥1,4-ジオキサン(10mL)溶液に室温で、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(461 $\mu$ L)とトリエチルアミン(355 $\mu$ L)を添加した。この混合液をアルゴンガス雰囲気下、攪拌しながら90分間煮沸還流した。室温まで放冷した後、酢酸エチルとブラインを加え、さらに0.1mol/L塩酸でpH=3付近に調整した。有機層を取り、ブラインで洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、次いで減圧下濃縮乾固した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=97:3から3:2までグラディエント)にて精製、目的物画分を濃縮乾燥して目的物(341)(0.587g, 71%)を得た。

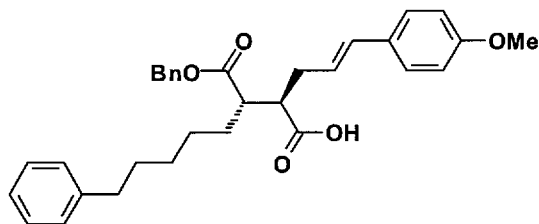
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.37–7.10 (12H, m), 6.80 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.27 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.92 (1H, dt,  $J=15.9, 7.4$  Hz), 5.12, 5.06 (each 1H, each d, each  $J=12.2$  Hz), 3.78 (3H, s), 2.87–2.71 (2H, m), 2.56–2.44 (3H, m), 2.36–2.29 (1H, m), 1.73–1.49 (4H, m), 1.33–1.23 (2H, m).

[1072] 実施例342

(2S,3R)-2-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)アリル]-3-(5-フェニルペンチル)コハク酸4-ベンジルエステル(342)の合成

[1073]

[化345]



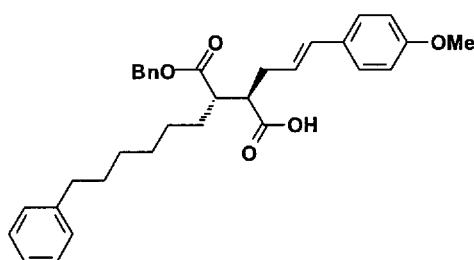
[1074] 化合物(341)の合成と同様に、化合物(338)(1.36g)から目的物(342)(白色固体, 1.16g, 95%)を得た。カラム精製溶媒はヘキサン:酢酸エチル=9:1→85:15。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.35–7.12 (12H, m), 6.81 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.28 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 5.92 (1H, dt,  $J=15.6, 7.3$  Hz), 5.15 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 3.78 (3H, s), 2.88–2.82 (1H, m), 2.76–2.71 (1H, m), 2.55–2.44 (3H, m), 2.36–2.29 (1H, m), 1.72–1.47 (4H, m), 1.32–1.22 (4H, m).

[1075] 実施例343

(2S, 3R)-2-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)アリル]-3-(6-フェニルヘキシル)コハク酸4-ベンジルエステル(343)の合成

[1076] [化346]



[1077] 化合物(341)の合成と同様に、化合物(339)(1.12g, 1.97mmol)から目的物(343)(白色固体, 0.946g, 93%)を得た。カラム精製溶媒はヘキサン:酢酸エチル=69:31から48:52までグラディエント。

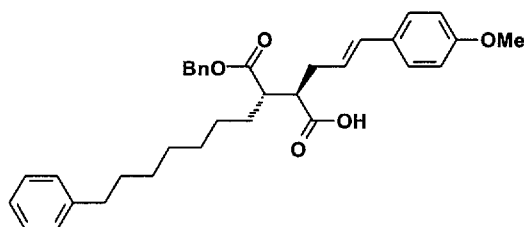
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.33–7.14 (12H, m), 6.80 (2H, d,  $J=8.8$

Hz), 6.27 (1H, d, J=15.7 Hz), 5.92 (1H, dt, J=15.7, 7.3 Hz), 5.14 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.07 (1H, d, J=12.2 Hz), 3.77 (3H, s), 2.87–2.81 (1H, m), 2.76–2.70 (1H, m), 2.55 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.51–2.44 (1H, m), 2.36–2.29 (1H, m), 1.71–1.46 (4H, m), 1.29–1.19 (6H, m).

[1078] 実施例 3 4 4

(2S, 3R) -2-[(E)-3-(4-メトキシフェニル)アリル]-3-(7-フェニルヘプチル)コハク酸4-ベンジルエステル (344) の合成

[1079] [化347]



[1080] 化合物 (341) の合成と同様に、化合物 (340) (1.61 g) から目的物 (344) (白色固体, 1.38 g, 95%) を得た。カラム精製溶媒はヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 85 : 15 → 87 : 17。

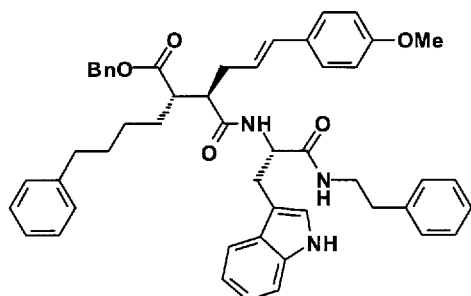
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.36–7.15 (12H, m), 6.80 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.27 (1H, d, J=15.7 Hz), 5.92 (1H, dt, J=15.7, 7.5 Hz), 5.14 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.07 (1H, d, J=12.2 Hz), 3.78 (3H, s), 2.86–2.81 (1H, m), 2.76–2.70 (1H, m), 2.57 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.51–2.43 (1H, m), 2.36–2.29 (1H, m), 1.71–1.45 (4H, m), 1.28–1.17 (8H, m).

[1081] 実施例 3 4 5

(E)-(2S, 3R)-3-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-6-(4-メトキシフェニル)-2-(4-フェニルブチル)ヘキサ-5-エン酸 ベンジルエステル (345) の合成

[1082]

[化348]



[1083] コハク酸誘導体 (341) (0.587 g) の乾燥 DMF (5 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下、ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 (0.198 g) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.248 g) を加えて同温度で 30 分間攪拌した。この混合液にトリプトファンアミド (99) (0.446 g) を加えて徐々に室温に戻しながら一晩攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加えて有機層を取った。有機層はブライン (×2) で洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、次いで減圧下濃縮乾固した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 から 95 : 5 までグラディエント) にて精製、目的物画分を濃縮乾燥して、目的物 (345) (乳白色固体, 0.557 g, 66%) を得た。

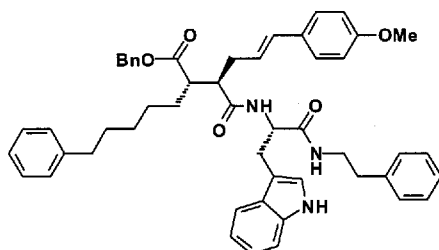
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.85 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.38-7.10 (18H, m), 6.90 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.85-6.83 (2H, m), 6.75 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.22 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.18 (1H, d, J=15.7 Hz), 5.78 (1H, dt, J=15.7, 7.1 Hz), 5.56 (1H, t, J=5.6 Hz), 5.12 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.03 (1H, d, J=12.2 Hz), 4.65-4.60 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.25 (1H, dd, J=14.6, 6.1 Hz), 3.16-2.96 (3H, m), 2.73-2.66 (1H, m), 2.48-2.29 (6H, m), 2.17-2.13 (1H, m), 1.51-1.12 (6H, m).

[1084] 実施例 346

(E)-2S,3R)-3-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-6-(4-メトキシフェニル)-2-(5-フェニルペンチル)へ

キサ-5-エン酸 ベンジルエステル (346) の合成

[1085] [化349]



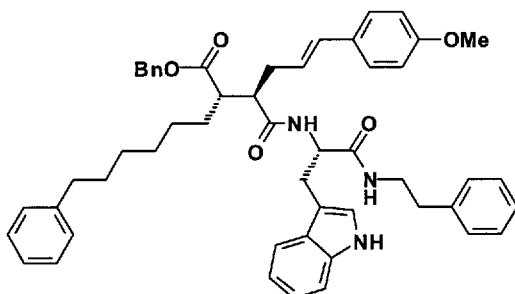
[1086] 化合物 (345) の合成と同様に、化合物 (342) (1.10 g) から目的物 (346) (乳白色固体, 1.38 g, 77%) を得た。カラム精製溶媒はクロロホルム : 酢酸エチル = 100 : 0 → 9 : 1。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.80 (1H, s), 7.66 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.35–7.10 (18H, m), 6.89 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.85–6.83 (2H, m), 6.75 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.22 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.18 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.78 (1H, dt,  $J=15.6, 7.1$  Hz), 5.57 (1H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.13 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.05 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.65–4.60 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.25 (1H, dd,  $J=14.5, 6.2$  Hz), 3.15–2.96 (3H, m), 2.72–2.66 (1H, m), 2.52 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.45–2.29 (4H, m), 2.17–2.13 (1H, m), 1.52–1.07 (8H, m).

[1087] 実施例 347

(E)-2-(2S,3R)-3-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-6-(4-メトキシフェニル)-2-(6-フェニルヘキシル)ヘキサ-5-エン酸 ベンジルエステル (347) の合成

[1088] [化350]



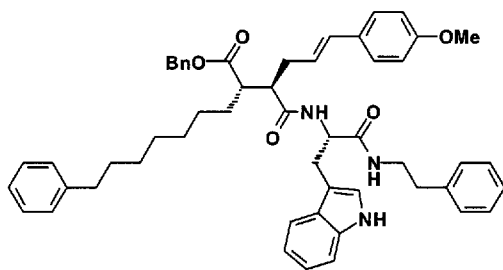
[1089] 化合物 (345) の合成と同様に、化合物 (343) (0.880 g) から目的物 (347) (乳白色固体, 1.14 g, 83%) を得た。カラム精製溶媒はクロロホルム。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.89 (1H, s), 7.68 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.33–7.11 (18H, m), 6.91 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.84–6.82 (2H, m), 6.74 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.24 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.18 (1H, d,  $J=15.9$  Hz), 5.79 (1H, dt,  $J=15.5, 7.0$  Hz), 5.54 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.05 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.66–4.61 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.28 (1H, dd,  $J=14.4, 5.9$  Hz), 3.15–2.97 (3H, m), 2.73–2.67 (1H, m), 2.55 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.45–2.28 (4H, m), 2.20–2.11 (1H, m), 1.56–1.06 (10H, m).

[1090] 実施例 348

(E)-(2S,3R)-3-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-6-(4-メトキシフェニル)-2-(7-フェニルヘプチル)ヘキサ-5-エン酸 ベンジルエステル (348) の合成

[1091] [化351]



[1092] 化合物 (345) の合成と同様に、化合物 (344) (1.16 g) から目的物 (348) (淡黄色固体, 1.38 g, 85%) を得た。

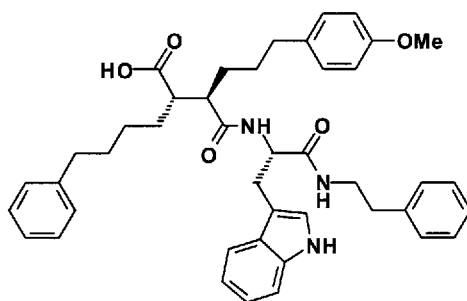
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.90 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.37–7.11 (18H, m), 6.91 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.84–6.82 (2H, m), 6.75 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.24 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 6.18 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 5.79 (1H, dt,  $J=15.6, 7.0$  Hz), 5.52 (1H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 5.05 (1H, d,  $J=12.2$  Hz), 4.66–4.61 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.2

9 (1H, dd, J=14.4, 5.9 Hz), 3.15–2.96 (3H, m), 2.74–2.68 (1H, m), 2.56 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.45–2.27 (4H, m), 2.20–2.11 (1H, m), 1.58–1.06 (12H, m),

[1093] 実施例 349

(E)-(2S,3R)-3-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-6-(4-メトキシフェニル)-2-(4-フェニルブチル)ヘキサン酸 (349) の合成

[1094] [化352]



[1095] 化合物 (345) (0.443 g) を乾燥 THF (29 mL) に溶かして、氷冷、アルゴンガス雰囲気下にて 10%パラジウム炭素 (114 mg) を添加した。反応容器内を減圧により脱気した後、水素ガスで置換した。本懸濁液を室温、水素ガス雰囲気下にて 5 時間激しく攪拌した。不溶物をセライトパッドにより除去した後、THF で洗い込んだ。濾液と洗浄液は合わせて、減圧下、濃縮乾燥した。目的物 (349) (白色固体, 0.385 g, 98%) を得た。この物は精製せずに次工程に使用した。

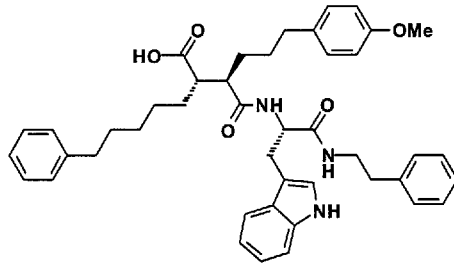
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.88 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.32–7.13 (11H, m), 7.00 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.90–6.88 (3H, m), 6.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.67 (1H, d, J=7.3 Hz), 5.44 (1H, t, J=5.6 Hz), 4.62–4.57 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.45–3.36 (1H, m), 3.32–3.24 (2H, m), 3.06 (1H, dd, J=14.5, 8.9 Hz), 2.59–2.41 (7H, m), 2.29–2.24 (1H, m), 1.73–1.21 (10H, m).

[1096] 実施例 350



(E)-(2S, 3R)-3-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-6-(4-メトキシフェニル)-2-(5-フェニルペンチル)ヘキサノ酸 (350) の合成

[1097] [化353]



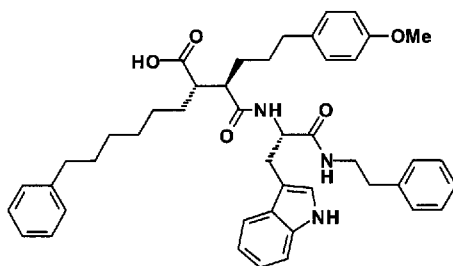
[1098] 化合物 (349) の合成と同様に、化合物 (346) (1.25 g) から目的物 (350) (白色固体, 1.09 g, 99%) を得た。この物は精製せずに次工程に使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.87 (1H, s), 7.69 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.27-7.13 (10H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.89-6.86 (3H, m), 6.79-6.74 (3H, m), 5.50 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 4.64-4.58 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.44-3.35 (1H, m), 3.30-3.22 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.4, 8.5$  Hz), 2.58-2.51 (4H, m), 2.47-2.39 (3H, m), 2.33-2.28 (1H, m), 1.69-1.20 (12H, m).

[1099] 実施例 351

(E)-(2S, 3R)-3-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-6-(4-メトキシフェニル)-2-(6-フェニルヘキシル)ヘキサノ酸 (351) の合成

[1100] [化354]



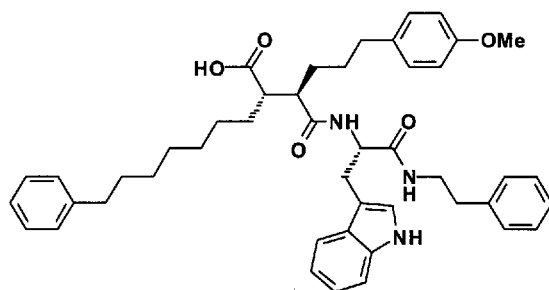
[1101] 化合物(349)の合成と同様に、化合物(347)(0.992g)から目的物(351)(白色固体, 0.869g, 99%)を得た。この物は精製せずに次工程に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.92 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.27–7.13 (10H, m), 6.99 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.88–6.85 (2H, m), 6.81 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 6.76 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.48 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.64–4.59 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.44–3.35 (1H, m), 3.31–3.21 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.3, 8.9$  Hz), 2.58–2.30 (8H, m), 1.70–1.19 (14H, m).

[1102] 実施例352

(E)-(2S,3R)-3-[(S)-2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-6-(4-メトキシフェニル)-2-(7-フェニルヘプチル)ヘキサノ酸(352)の合成

[1103] [化355]



[1104] 化合物(349)の合成と同様に、化合物(348)(1.33g)から目的物(352)(白色固体, 1.19g, 定量的)を得た。この物は精製せずに次工程に使用した。

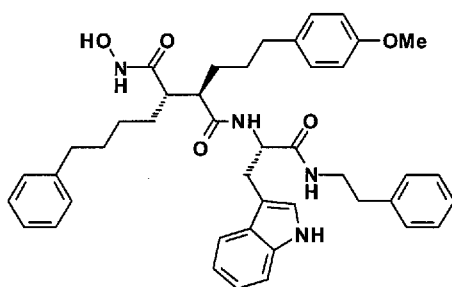
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.93 (1H, s), 7.70 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.27–7.13 (10H, m), 6.99 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.90 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.88–6.85 (2H, m), 6.81 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 6.75 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 5.47 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 4.64–4.59 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.43–3.35 (1H, m), 3.31–3.21 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.3, 8$

. 9 Hz), 2.58-2.31 (8H, m), 1.70-1.46 (6H, m), 1.30-1.20 (10H, m).

[1105] 実施例 3 5 3

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(4-フェニルブチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (353) の合成

[1106] [化356]



[1107] 化合物 (349) (338 mg) の乾燥 DMF (5 mL) 溶液に、室温、アルゴンガス雰囲気下にて 2-ヒドロキシピリジン N-オキシド (65 mg) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (113 mg) を添加して一晩攪拌した。この混合液にヒドロキシルアミン (50% in H<sub>2</sub>O, 39 mg) を添加して、さらに室温で 4 時間攪拌した。反応液を水に注いだ後、析出物を濾取した。濾取物は水、エーテル次いでヘキサンで洗浄した。この固体を酢酸エチル-メタノール (4 : 1, 10 mL) 混液に懸濁した後、攪拌しながら 10 分間煮沸還流した。室温まで放冷し、一晩静置した。析出物を濾取、冷酢酸エチル次いでヘキサンにて洗浄、減圧乾燥して目的物 (353) (白色固体, 227 mg, 66%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.76 (1H, d, J=1.7 Hz), 10.42 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.73 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.90 (1H, t, J=5.2 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.27-6.91 (16H, m), 6.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.57-4.51 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.23-3.18 (2H, m), 3.00 (1H, dd, J=14.5, 5.0 Hz), 2.88 (1H, dd, J=14.5, 9.4 Hz), 2.58 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.51-2.43 (DMSO と重なるため積分値不明, m), 2.35-2.23 (

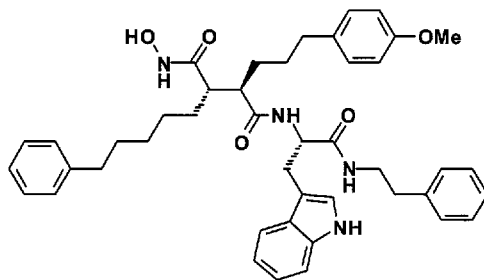
4H, m), 1.93–1.87 (1H, m), 1.43–0.79 (9H, m), 0.56–0.49 (1H, m).

FAB-MS(m/z): 703[M+H]<sup>+</sup>.

[1108] 実施例 354

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(5-フェニルペンチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (354) の合成

[1109] [化357]



[1110] 化合物 (353) の合成と同様に、化合物 (350) (0.542 g) から目的物 (354) (淡桃色固体, 0.411 g, 74%) を得た。再結晶溶媒は酢酸エチル-メタノール (4:1, 10 mL)。

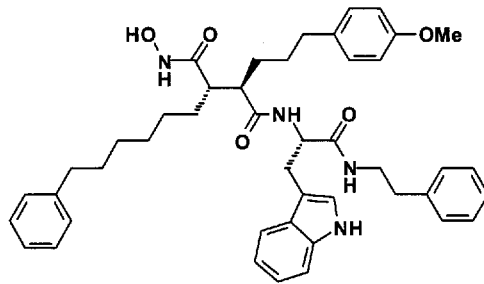
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.77 (1H, d, J=1.7 Hz), 10.42 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.73 (1H, d, J=1.7 Hz), 8.18 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.90 (1H, t, J=5.5 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.30–6.93 (16H, m), 6.73 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.59–4.53 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.22–3.17 (2H, m), 3.00 (1H, dd, J=14.4, 5.2 Hz), 2.88 (1H, dd, J=14.4, 9.4 Hz), 2.57 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.51–2.41 (DMSOと重なるため積分値不明, m), 2.37–2.27 (2H, m), 1.92 (1H, td, J=10.9, 3.1 Hz), 1.41–0.83 (11H, m), 0.61–0.54 (1H, m).

FAB-MS(m/z): 717[M+H]<sup>+</sup>.

[1111] 実施例 355

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(6-フェニルヘキシル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (355) の合成

[1112] [化358]



[1113] 化合物(353)の合成と同様に、化合物(351)(0.518g)から目的物(355)(淡褐色固体, 0.389g, 74%)を得た。再結晶溶媒は酢酸エチル-メタノール(4:1, 10mL)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 10.40 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.90 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.28–7.12 (12H, m), 7.05–6.93 (4H, m), 6.73 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 4.58–4.52 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.23–3.18 (2H, m), 3.00 (1H, dd,  $J=14.4, 4.9$  Hz), 2.88 (1H, dd,  $J=14.4, 9.5$  Hz), 2.58 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.51–2.43 (DMSOと重なるため積分値不明, m), 2.36–2.27 (2H, m), 1.90 (1H, td,  $J=10.7, 2.8$  Hz), 1.48–0.77 (13H, m), 0.57–0.50 (1H, m).

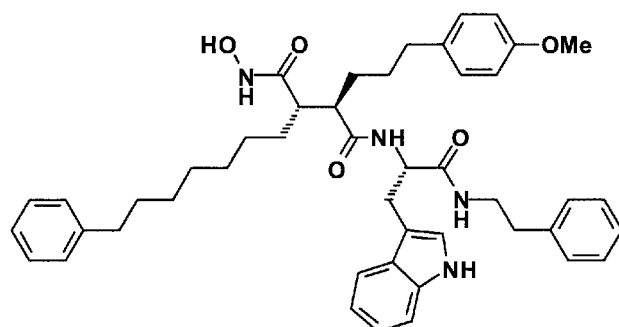
FAB-MS( $m/z$ ): 731  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1114] 実施例356

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(7-フェニルヘプチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド(356)の合成

[1115]

[化359]



[1116] 化合物(353)の合成と同様に、化合物(352) (0.500 g) から目的物(356) (乳白色固体, 0.398 g, 78%)を得た。再結晶溶媒は酢酸エチル(10 mL) - メタノール(2 mL)。

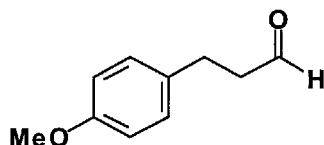
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 10.41 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.72 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.90 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.29–7.12 (12H, m), 7.04 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.00–6.91 (2H, m), 6.73 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.57–4.51 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.23–3.18 (2H, m), 3.00 (1H, dd,  $J=14.5, 5.1$  Hz), 2.88 (1H, dd,  $J=14.5, 9.4$  Hz), 2.60–2.43 (DMSOと重なるため積分値不明, m), 2.36–2.27 (2H, m), 1.90 (1H, td,  $J=10.7, 2.8$  Hz), 1.52–0.76 (15H, m), 0.56–0.49 (1H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 745  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1117] 実施例 357

3-(4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒド (357) の合成

[1118] [化360]



[1119] 塩化オキサリル (14.2 mL, 150 × 1.1 mmol) の乾燥ジクロロメタン (320 mL) 溶液にアルゴンガス雰囲気下、 $-65^\circ\text{C}$ 以下でジメ

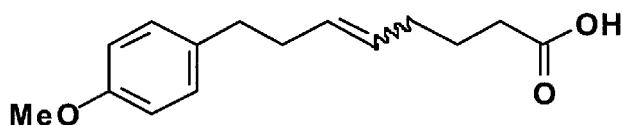
チルスルホキシド（16.0 mL）の乾燥ジクロロメタン（50 mL）溶液を滴下した。滴下後、混合液を $-78^{\circ}\text{C}$ 付近で5分間攪拌し、次いで3-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノール（25.0 g）の乾燥ジクロロメタン（50 mL）溶液を $-65^{\circ}\text{C}$ 以下で滴下した。この混合液を $-78^{\circ}\text{C}$ 付近で40分間攪拌した後、トリエチルアミン（68.6 mL）を10分以上掛けて滴下し、次いで $0^{\circ}\text{C}$ 付近まで上昇させて、さらに1時間攪拌した。反応液に水（150 mL）を加えた後、よく振り混ぜて有機層を取った。有機層はさらに水、次いでブライン（ $\times 2$ ）で洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濾過、減圧下濃縮乾固した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーにて精製（ヘキサン/酢酸エチル=93/7から72/28までグラディエント）、目的物画分を集めて濃縮乾燥し、目的物（357）（無色透明の液、22.11 g, 90%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 9.81 (1H, t,  $J=1.5$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.84 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 3.79 (3H, s), 2.91 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.77-2.73 (2H, m).

[1120] 実施例 358

8-(4-メトキシフェニル)オクタ-5-エン酸 (358) の合成

[1121] [化361]



[1122] 化合物（313）の合成と同様に、化合物（357）（6.32 g）及び（4-カルボキシブチル）トリフェニルホスホニウムブロミド（22.19 g）から、目的物（358）（微黄色澄明の液、8.27 g, 86%）を得た。カラム精製条件はヘキサン：酢酸エチル=86：14から65：35までグラディエント。

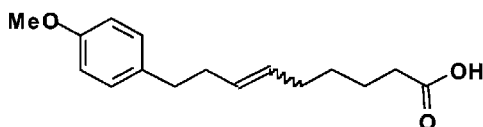
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.11-7.07 (2H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.50-5.31 (2H, m), 3.78 (3H, s), 2.62-2.58 (2H, m), 2.34-2.24 (4H

, m), 2.03 (2H, q, J=7.0 Hz), 1.71-1.59 (2H, m).

[1123] 実施例 359

9-(4-メトキシフェニル)ノナ-6-エン酸 (359) の合成

[1124] [化362]



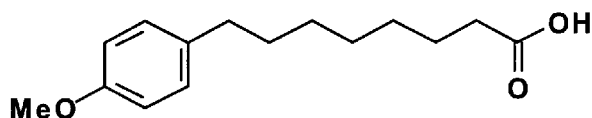
[1125] 5-カルボキシペンチルトリフェニルホスホニウムブロミド (22.59 g) を THF (230 mL) にけん濁させ、氷冷した。そこへ 1 mol/l リチウムヘキサメチルジシラジド (100 mL) を加えて室温で 2 時間攪拌した。再度、氷冷し、そこへ 3-(4-メトキシフェニル)プロピオンアルデヒド (357) (5.706 g) の THF 溶液 (12 mL) を滴下した。室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。1 mol/l 塩酸を加えて pH=3 にし、クロロホルム抽出した。飽和食塩水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記の化合物 (359) (8.811 g, 96.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.44-5.32 (2H, m), 3.78 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.37-2.25 (4H, m), 2.02-1.96 (2H, m), 1.63-1.55 (2H, m), 1.42-1.24 (2H, m)

[1126] 実施例 360

8-(4-メトキシフェニル)オクタン酸 (360) の合成

[1127] [化363]





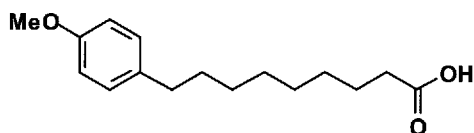
[1128] 化合物 (317) の合成と同様に、化合物 (358) (8.03 g) から目的物 (360) (白色固体, 7.93 g, 98%) を得た。この物は精製せずに次工程に使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.08 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 3.78 (3H, s), 2.54 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.34 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.66–1.54 (4H, m), 1.35–1.30 (6H, m).

[1129] 実施例 361

9-(4-メトキシフェニル)ノナン酸 (361) の合成

[1130] [化364]



[1131] 9-(4-メトキシフェニル)ノナン酸 (359) (8.81 g) を酢酸エチル (176 mL) に溶解した。そこへ10%パラジウム炭素 (0.9 g) を加えて、水素置換した。水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応後、セライトろ過し、溶媒を留去し、標記の化合物 (361) (7.566 g, 85.2%) を得た。

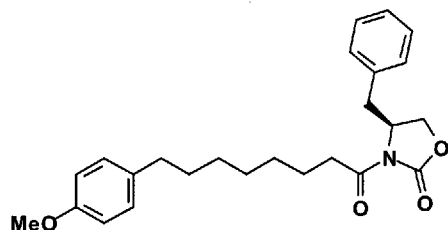
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm): 7.09 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.82 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 3.79 (3H, s), 2.53 (2H, t,  $J = 7.7$  Hz), 2.34 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.66–1.53 (4H, m), 1.37–1.27 (8H, m).

[1132] 実施例 362

(S)-4-ベンジル-3-[8-(4-メトキシフェニル)オクタノイル]オキサゾリジン-2-オン (362) の合成

[1133]

[化365]



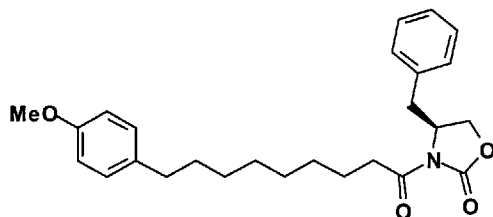
[1134] 化合物 (321) の合成と同様に、化合物 (360) (7.83 g) から目的物 (362) (白色固体, 9.77 g, 76%) を得た。カラム精製条件はヘキサン : 酢酸エチル = 86 : 14 から 65 : 35 までグラディエント

。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.36–7.20 (5H, m), 7.09 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.70–4.64 (1H, m), 4.22–4.14 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.30 (1H, dd, J=13.3, 3.3 Hz), 3.01–2.85 (2H, m), 2.76 (1H, dd, J=13.3, 9.6 Hz), 2.54 (2H, t, J=7.7 Hz), 1.72–1.54 (4H, m), 1.39–1.32 (6H, m).

[1135] 実施例 363

(S)-4-ベンジル-3-[9-(4-メトキシフェニル)ノナノイル]オキサゾリジン-2-オン (363) の合成

[1136] [化366]



[1137] 9-(4-メトキシフェニル)ノナン酸 (361) (7.566 g) をジクロロメタン (150 mL) に溶解した。(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (4.815 g)、トリエチルアミン (9.57 mL)、DMAP (349 mg) を加えて氷冷した。そこへ2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (8.037 g) を加えて室温で一晩攪拌した。反応

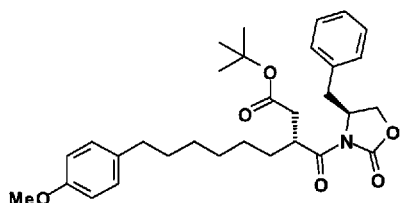
後、1mol/l塩酸、飽和重曹水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し、標記の化合物（363）（11.95g, 98.7%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.35–7.31(2H, m), 7.29–7.26(1H, m), 7.22–7.19(2H, m), 7.09(2H, d, J = 8.5 Hz), 6.82(2H, d, J = 8.5 Hz), 4.70–4.63(1H, m), 4.21–4.14(2H, m), 3.78(3H, s), 3.29(1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 3.00–2.84(2H, m), 2.76(1H, dd, J = 13.4, 9.5 Hz), 2.54(2H, t, J = 7.8 Hz), 1.72–1.65(2H, m), 1.60–1.54(2H, m), 1.39–1.30(8H, m).

[1138] 実施例 364

(R)-3-((S)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-カルボニル)-9-(4-メトキシフェニル)ノナン酸tert-ブチルエステル (364) の合成

[1139] [化367]



[1140] 化合物（325）の合成と同様の方法で、化合物（362）（9.64g）から目的物（364）（黄色澄明の粘性液, 12.4g, 定量的, 純度94.5%, 目的物：最大不純物＝99.2：0.8）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.36–7.26 (5H, m), 7.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 4.68–4.62 (1H, m), 4.19–4.12 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.34 (1H, dd, J=13.7, 3.2 Hz), 2.83–2.70 (2H, m), 2.52 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.46 (1H, dd, J=16.8, 4.4 Hz), 1.67–1.26 (10H, m), 1.42 (9H, s).

HPLCの操作条件

カラム：Inertsil ODS-3(4.6mmI.D. × 250mm)

移動相：アセトニトリル/0.1vol%リン酸 (4/1)

流速：約1mL/分

カラム温度：40°C付近の一定温度

検出器：紫外吸光光度計（220nm）

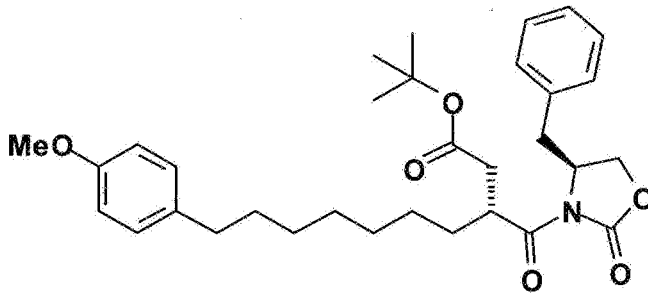
注入量：10  $\mu$ L（1mg/mL in MeCN）

保持時間：11.6分（SM），20.3分（目的物）

[1141] 実施例 365

(R)-3-((S)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-カルボニル)-10-(4-メトキシフェニル)デカン酸 tert-ブチルエステル (365) の合成

[1142] [化368]



[1143] 化合物（325）の合成と同様の方法で、化合物（363）（11.6 g）から目的物（365）（黄色澄明の粘性液，7.11 g，48%，純度98.2%，目的物：最大不純物=99.8：0.2）を得た。カラム精製条件はヘキサン：酢酸エチル=97：3→95：5→93：7→91：9→89：11。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.36–7.25 (5H, m), 7.08 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.81 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.68–4.62 (1H, m), 4.20–4.13 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.35 (1H, dd,  $J=13.4, 3.2$  Hz), 2.83–2.71 (2H, m), 2.52 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.47 (1H, dd,  $J=16.7, 4.3$  Hz), 1.67–1.28 (12H, m), 1.43 (9H, s).

HPLCの操作条件

カラム：Inertsil ODS-3(4.6mm I.D.  $\times$  250mm)

移動相：アセトニトリル/0.1vol%リン酸（4/1）

流速：約1mL/分

カラム温度：40°C付近の一定温度

検出器：紫外吸光光度計（220nm）

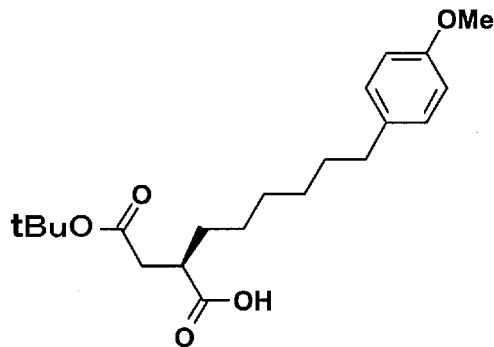
注入量：10  $\mu$ L（1mg/mL in MeCN）

保持時間：14.8分（SM），26.5分（目的物）

[1144] 実施例 3 6 6

(R)-2-[6-(4-メトキシフェニル)ヘキシル]コハク酸 4-tert-ブチルエステル  
(366) の合成

[1145] [化369]



[1146] 化合物（329）の合成と同様の方法にて、化合物（364）（12.5 g）から目的物（366）（無色澄明の粘性液，8.21 g，95%）を得た。カラム精製条件はヘキサン：酢酸エチル=95：5→91：9→87：13→83：17。

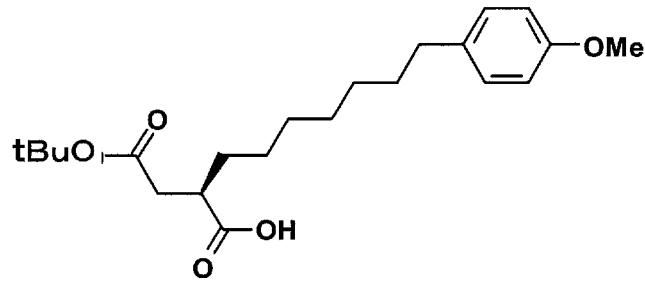
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.09 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.83 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 3.80 (3H, s), 2.84–2.77 (1H, m), 2.62 (1H, dd,  $J=16.6, 9.3$  Hz), 2.54 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.39 (1H, dd,  $J=16.6, 5.1$  Hz), 1.69–1.49 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.36–1.30 (6H, m).

[1147] 実施例 3 6 7

(R)-2-[7-(4-メトキシフェニル)ヘプチル]コハク酸 4-tert-ブチルエステル  
(367) の合成

[1148]

[化370]



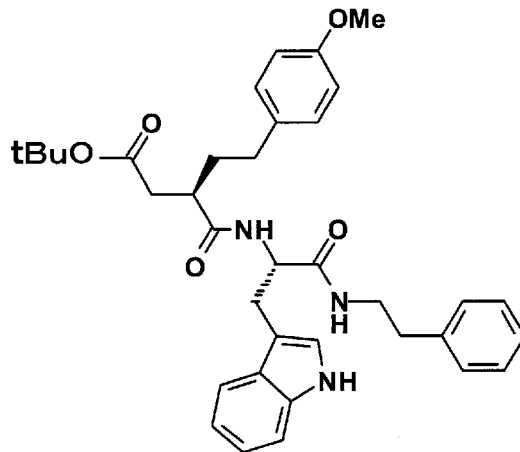
[1149] 化合物(329)の合成と同様の方法にて、化合物(365) (6.83 g) から目的物(367) (微黄色澄明の粘性液, 4.63 g, 96%) を得た。カラム精製条件はヘキサン：酢酸エチル=93：7→91：9→87：13→83：17。

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.08 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 3.79 (3H, s), 2.83–2.76 (1H, m), 2.61 (1H, dd, J=16.5, 9.4 Hz), 2.53 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.38 (1H, dd, J=16.5, 5.0 Hz), 1.68–1.49 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.34–1.26 (8H, m).

[1150] 実施例368

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 tert-ブチルエステル (368) の合成

[1151] [化371]

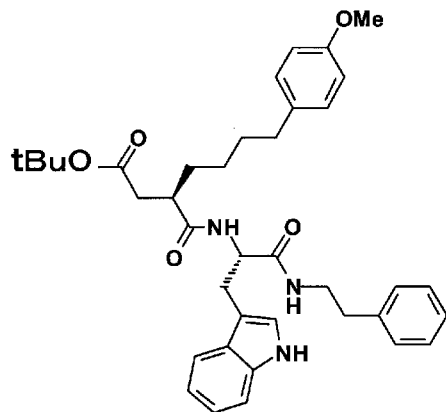


[1152] 化合物(345)の合成と同様にして、化合物(54)(0.500g)から、目的物(368)(淡黄色固体, 0.724g, 75%)を得た。カラム精製条件はクロロホルム：酢酸エチル=95：5→93：7→9：1。  
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 8.09 (1H, s), 7.75 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.23–7.12 (5H, m), 7.01–6.98 (3H, m), 6.87–6.85 (2H, m), 6.79 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 5.69 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.67–4.61 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.43–3.25 (3H, m), 3.09 (1H, dd,  $J=14.4, 8.8$  Hz), 2.63–2.35 (7H, m), 1.91–1.82 (1H, m), 1.67–1.57 (1H, m), 1.41 (9H, s).

[1153] 実施例369

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸 tert-ブチルエステル (369) の合成

[1154] [化372]



[1155] 2-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]コハク酸4-tert-ブチル(56)(585mg)をDMF(5.9mL)に溶解した。そこへEDCI(334mg)、HOBT(235mg)を加えて室温で1時間攪拌した。2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-N-フェネチルプロピオンアミド(99)(499mg)を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し、1mol/l塩酸、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った。硫酸マグネシウムで

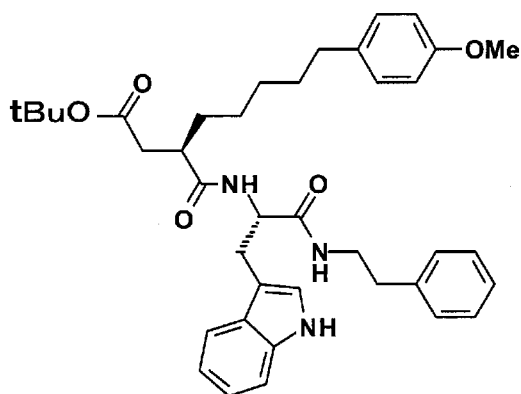
乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標記の化合物（369）（706mg, 77.8%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98 (1H, s), 7.77 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.22 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.17–7.14 (4H, m), 7.04 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.87 (2H, t,  $J = 3.8$  Hz), 6.80 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.39 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 5.64 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 4.65–4.60 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.41–3.24 (3H, m), 3.06 (1H, dd,  $J = 14.1, 8.8$  Hz), 2.58–2.33 (7H, m), 1.56–1.47 (3H, m), 1.41 (9H, s), 1.40–1.33 (1H, m), 1.28–1.18 (2H, m).

[1156] 実施例 370

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-8-(4-メトキシフェニル)オクタン酸 tert-ブチルエステル (370) の合成

[1157] [化373]



[1158] 2-[5-(4-メトキシフェニル)ペンチル]コハク酸4-tert-ブチル(57)(576mg)をDMF(5.8mL)に溶解した。そこへEDCI(314mg)、HOBT(222mg)を加えて室温で1時間攪拌した。2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-N-フェネチルプロピオンアミド(99)(470mg)を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去し、クロロホルムに溶解し、1mol/l塩酸、1m



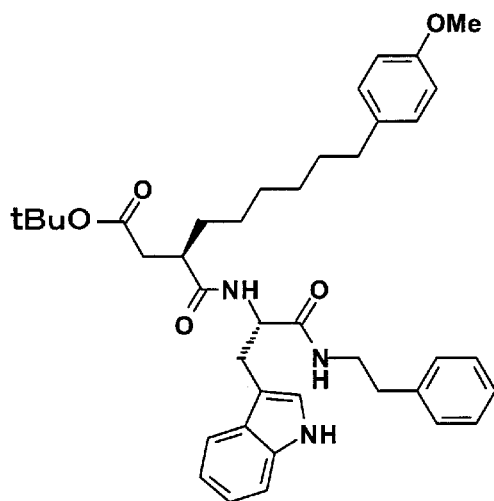
○ 1 / 1 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標記の化合物（370）（592 mg, 67.5%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.97 (1H, s), 7.76 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz), 7.21 (1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.16–7.14 (4H, m), 7.06 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 6.87–6.84 (2H, m), 6.81 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 6.38 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 5.69 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz), 4.65–4.60 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.40–3.25 (3H, m), 3.07 (1H, dd,  $J = 14.4, 8.5$  Hz), 2.58–2.41 (6H, m), 2.35 (1H, dd,  $J = 15.4, 3.4$  Hz), 1.54–1.47 (3H, m), 1.42 (9H, s), 1.39–1.22 (6H, m).

[1159] 実施例 371

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-9-(4-メトキシフェニル)ノナン酸 tert-ブチルエステル (371) の合成

[1160] [化374]



[1161] 化合物（345）の合成と同様にして、化合物（366）（0.500 g）から、目的物（371）（淡黄色固体, 0.574 g, 64%）を得た。カラム精製条件はクロロホルム→クロロホルム：酢酸エチル＝95：5。

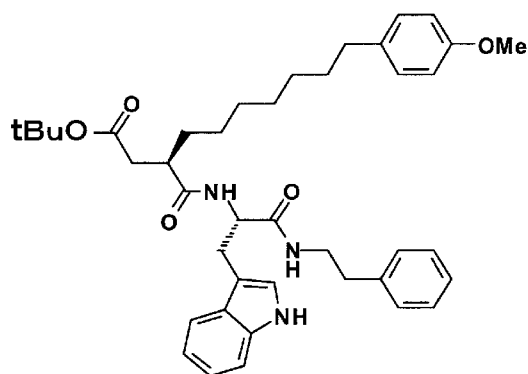
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.00 (1H, s), 7.76 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7

.35 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.23–7.13 (5H, m), 7.06 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.87–6.84 (2H, m), 6.80 (2H, d, J=8.3 Hz), 6.39 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.69 (1H, t, J=5.5 Hz), 4.66–4.60 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.40–3.23 (3H, m), 3.07 (1H, dd, J=14.1, 8.5 Hz), 2.58–2.41 (6H, m), 2.36 (1H, dd, J=15.4, 3.4 Hz), 1.57–1.47 (3H, m), 1.42 (9H, s), 1.35–1.16 (7H, m).

[1162] 実施例 372

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-10-(4-メトキシフェニル)デカン酸 tert-ブチルエステル (372) の合成

[1163] [化375]

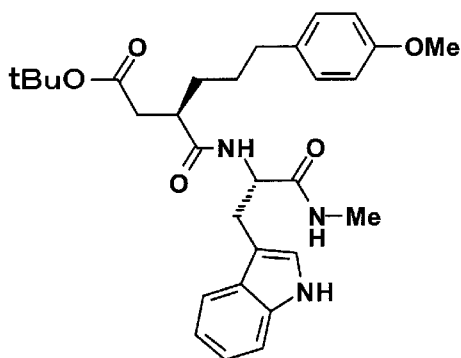


[1164] 化合物 (345) の合成と同様にして、化合物 (367) (0.500 g) から、目的物 (372) (淡黄色固体, 0.735 g, 83%) を得た。カラム精製条件はクロロホルム→クロロホルム : 酢酸エチル = 93 : 7。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.09 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.35 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.23–7.13 (5H, m), 7.07 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.87–6.85 (2H, m), 6.81 (2H, d, J=8.5 Hz), 6.41 (1H, d, J=7.6 Hz), 5.71 (1H, t, J=5.4 Hz), 4.66–4.61 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.40–3.24 (3H, m), 3.07 (1H, dd, J=14.3, 8.7 Hz), 2.59–2.41 (6H, m), 2.36 (1H, dd, J=15.1, 3.4 Hz), 1.57–1.49 (3H, m), 1.42 (9H, s), 1.37–1.17 (9H, s).

[1165] 実施例 373

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-(メチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-6-(4-メトキシフェニル)ヘキサン酸 tert-ブチルエステル (373) の合成

[1166] [化376]



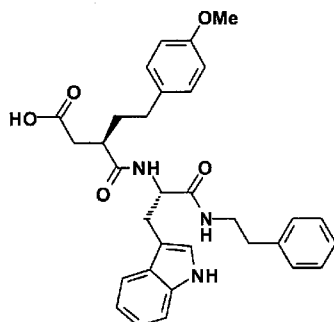
[1167] 化合物 (345) の合成と同様にして、化合物 (55) (1.00 g) と  
 L-トリプトファン-N-メチルアミド塩酸塩 (0.865 g) から、目的  
 物 (373) (乳白色固体, 1.34 g, 83%) を得た。カラム精製条件  
 はヘキサン : 酢酸エチル = 88 : 12 から 0 : 100 までグラディエント。  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 8.07 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.  
 35 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.22-7.11 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.0  
 1 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.79 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.36 (1H, d, J=7.6 Hz),  
 5.82 (1H, q, J=4.6 Hz), 4.66-4.61 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.36 (1H, dd  
 , J=14.6, 5.5 Hz), 3.13 (1H, dd, J=14.6, 8.1 Hz), 2.61 (3H, d, J=4.6  
 Hz), 2.57-2.33 (5H, m), 1.60-1.36 (4H, m), 1.40 (9H, s).

[1168] 実施例 374

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモ  
 イル]-5-(4-メトキシフェニル)ペンタン酸 (374) の合成

[1169]

[化377]



[1170] 化合物 (368) (0.634 g) の乾燥ジクロロメタン (8.5 mL) 溶液に、氷冷、アルゴンガス雰囲気下にてトリフルオロ酢酸 (3.4 mL) を添加した。反応液を氷冷にて5分間、次いで室温で1時間攪拌した後、減圧下濃縮乾固した。残留物にエーテルとヘキサンを加えて超音波処理により粉末化した。固体を濾取、ヘキサンで洗浄、減圧乾燥して目的物 (374) (微褐色固体, 0.544 g, 95%) を得た。この物は精製せずに次工程に使用した。

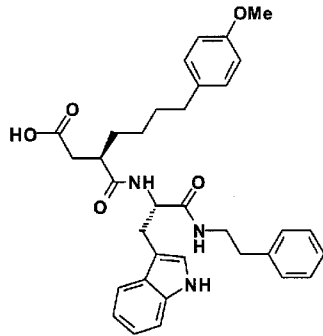
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.78 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.04 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.92 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.24–6.95 (10H, m), 6.80 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.54–4.48 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.30–3.14 (2H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=14.6, 6.3$  Hz), 2.94 (1H, dd,  $J=14.5, 7.7$  Hz), 2.72–2.65 (1H, m), 2.58 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.45–2.38 (3H, m), 2.25 (1H, dd,  $J=16.1, 6.3$  Hz), 1.71–1.54 (2H, m).

[1171] 実施例 375

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-7-(4-メトキシフェニル)ヘプタン酸 (375) の合成

[1172]

[化378]



[1173] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-7-(4-メトキシフェニル)-ヘプタン酸 tert-ブチルエステル (369) (706 mg) をジクロロメタン (7.1 mL) に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸 (2.8 mL) を加えて室温で1時間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、ヘキサン、エーテルを加えて超音波処理した。沈殿物をろ過してエーテルで洗った。減圧乾燥し、標記の化合物 (375) (594 mg, 92.3%) を得た。

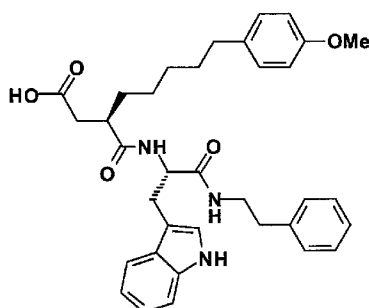
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 12.11 (1H, s), 10.77 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.86 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.24 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.19-7.10 (4H, m), 7.06-7.02 (3H, m), 6.96 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.50-4.44 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.28-3.13 (2H, m), 3.03 (1H, dd, J = 14.5, 5.9 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 14.5, 7.9 Hz), 2.64-2.56 (3H, m), 2.43-2.32 (3H, m), 2.17 (1H, dd, J = 16.6, 6.6 Hz), 1.48-1.12 (7H, m).

[1174] 実施例 376

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-8-(4-メトキシフェニル)オクタン酸 (376) の合成

[1175]

[化379]



[1176] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-8-(4-メトキシフェニル)-オクタン酸 tert-ブチルエステル (370) (592 mg) をジクロロメタン (6.1 mL) に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸 (2.4 mL) を加えて室温で1時間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、ヘキサン、エーテルを加えて超音波処理した。沈殿物をろ過してエーテルで洗った。減圧乾燥し、標記の化合物 (376) (509 mg, 93.8%) を得た。

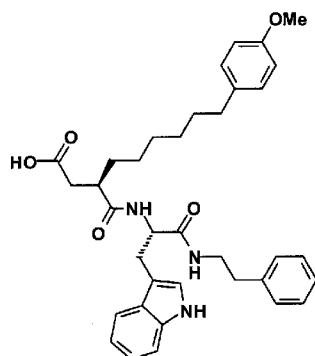
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 12.09 (1H, s), 10.77 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.87 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.25-7.21 (2H, m), 7.16 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.11-7.09 (3H, m), 7.06-7.02 (3H, m), 6.96 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.50-4.45 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.25-3.12 (2H, m), 3.03 (1H, dd, J = 14.6, 6.3 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 14.6, 7.8 Hz), 2.64-2.55 (3H, m), 2.44 (2H, t, J = 7.9 Hz), 2.35 (1H, dd, J = 16.2, 7.7 Hz), 2.18 (1H, dd, J = 16.2, 6.7 Hz), 1.46-1.17 (9H, m).

[1177] 実施例 377

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-9-(4-メトキシフェニル)ノナン酸 (377) の合成

[1178]

[化380]



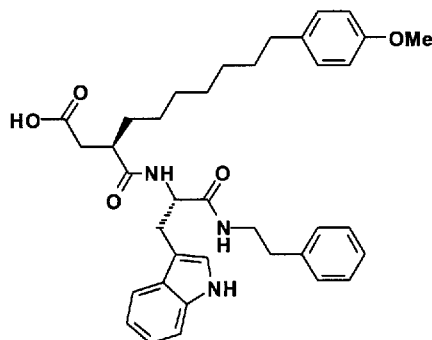
[1179] 化合物(374)の合成と同様にして、化合物(371)(0.535g)から目的物(377)(褐色固体, 0.493g, 定量的)を得た。この物は精製せずに次工程に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.86 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.32–6.94 (11H, m), 6.79 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.50–4.44 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.27–3.12 (2H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=14.5, 6.2$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=14.5, 7.7$  Hz), 2.65–2.55 (3H, m), 2.44 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.35 (1H, dd,  $J=16.2, 7.7$  Hz), 2.17 (1H, dd,  $J=16.2, 6.7$  Hz), 1.50–1.11 (10H, m).

[1180] 実施例378

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-(フェネチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-10-(4-メトキシフェニル)デカン酸(378)の合成

[1181] [化381]



[1182] 化合物(374)の合成と同様にして、化合物(372)(0.665g)

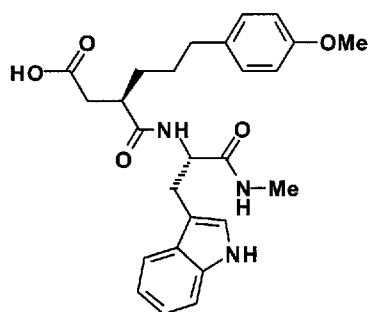
) から目的物 (378) (褐色固体, 0.553 g, 91%) を得た。この物は精製せずに次工程に使用した。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.86 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.32–6.94 (11H, m), 6.80 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.50–4.44 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.27–3.13 (2H, m), 3.03 (1H, dd,  $J=14.6, 6.3$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=14.6, 7.7$  Hz), 2.65–2.56 (3H, m), 2.45 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.35 (1H, dd,  $J=16.2, 7.7$  Hz), 2.17 (1H, dd,  $J=16.2, 6.5$  Hz), 1.50–1.11 (12H, m).

[1183] 実施例 379

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-(メチルカルバモイル)エチルカルバモイル]-6-(4-メトキシフェニル)ヘキサン酸 (379) の合成

[1184] [化382]



[1185] 化合物 (374) の合成と同様にして、化合物 (373) (1.24 g) から目的物 (379) (乳白色固体, 1.08 g, 97%) を得た。この物は精製せずに次工程に使用した。

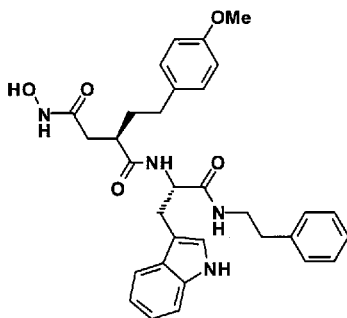
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.76 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 8.02 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.71 (1H, q,  $J=4.6$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.06–6.94 (4H, m), 6.80 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.48–4.43 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.06 (1H, dd,  $J=14.4, 6.3$  Hz), 2.94 (1H, dd,  $J=14.4, 7.6$  Hz), 2.69–2.62 (1H, m), 2.54–2.33 (3H, m), 2.18 (1H, dd,  $J=16.2, 6.5$  Hz), 1.42–1.31 (4H, m).

[1186] 実施例 380



[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]サクシニル  
]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (380) の合成

[1187] [化383]



[1188] 化合物 (353) の合成と同様に、化合物 (374) (0.440 g) から化合物 (380) (白色固体, 0.160 g, 35%) を得た。再結晶溶媒は酢酸エチル-メタノール (5 : 1, 12 mL) を用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.78 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 10.39 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 8.05–8.00 (2H, m), 7.58 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.25–6.95 (10H, m), 6.80 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.51–4.46 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.36–3.19 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=14.6, 5.6$  Hz), 2.94 (1H, dd,  $J=14.6, 8.5$  Hz), 2.70–2.63 (1H, m), 2.61 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.43–2.28 (2H, m), 2.11 (1H, dd,  $J=14.5, 6.7$  Hz), 2.00 (1H, dd,  $J=14.5, 7.9$  Hz), 1.66–1.47 (2H, m).

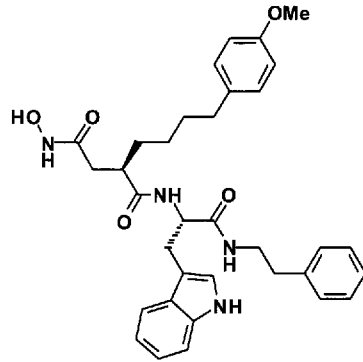
FAB-MS ( $m/z$ ): 557  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1189] 実施例 381

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-メトキシフェニル)ブチル]サクシニル  
]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (381) の合成

[1190]

[化384]



[1191] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-7-(4-メトキシフェニル)-ヘプタン酸 (375) (547 mg) をDMF (5.5 mL) に溶解した。そこへEDCI (220 mg)、2-ヒドロキシピリジン-N-オキシド (128 mg) を加えて、一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液 (0.07 mL) を加えて室温で4時間攪拌した。水 (80 mL) に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物 (381) (519 mg, 92.4%) を得た。これをエタノール (20 mL) で再結晶し、標記の化合物 (381) (369 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.77 (1H, s), 10.38 (1H, s), 8.71 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.92 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.19-7.11 (4H, m), 7.06-7.02 (3H, m), 6.96 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.79 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.47-4.42 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.27-3.17 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J = 14.4, 6.0 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 14.4, 8.1 Hz), 2.61 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.39 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.07 (1H, dd, J = 14.6, 6.8 Hz), 1.95 (1H, dd, J = 14.6, 7.8 Hz), 1.48-1.23 (4H, m), 1.16-1.08 (2H, m).

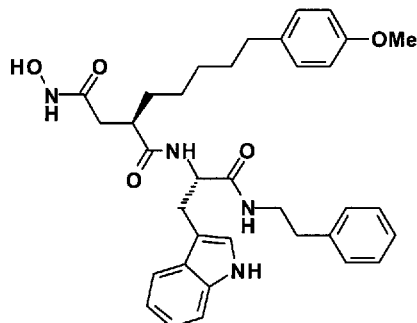
FAB-MS (m/z) : 585 [M+H]<sup>+</sup>.

[1192] 実施例 382

4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[5-(4-メトキシフェニル)ペンチル]サクシニ

ル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (382) の合成

[1193] [化385]



[1194] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-8-(4-メトキシフェニル)-オクタン酸 (376) (463 mg) をDMF (4.6 mL) に溶解した。そこへEDCI (182 mg)、2-ヒドロキシピリジン-N-オキシド (106 mg) を加えて、一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液 (0.058 mL) を加えて室温で4時間攪拌した。水 (80 mL) に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物 (382) (445 mg, 94.1%) を得た。これをエタノール (15 mL) で再結晶し、標記の化合物 (382) (348 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 10.77 (1H, s), 10.37 (1H, s), 8.71 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.19-7.11 (4H, m), 7.06-7.02 (3H, m), 6.96 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 4.48-4.42 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.26-3.16 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J = 14.6, 5.7 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 14.6, 8.3 Hz), 2.60 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.44 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.06 (1H, dd, J = 14.3, 6.5 Hz), 1.95 (1H, dd, J = 14.3, 8.2 Hz), 1.44-1.29 (4H, m), 1.26-1.09 (4H, m).

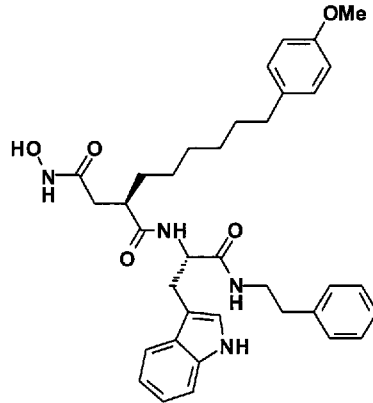
FAB-MS (m/z) : 599 [M+H]<sup>+</sup>.

[1195] 実施例 383

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[6-(4-メトキシフェニル)ヘキシル]サクシニ

ル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (383) の合成

[1196] [化386]



[1197] 化合物 (353) の合成と同様に、化合物 (377) (0.374 g) から目的物 (383) (白色固体, 0.244 g, 64%) を得た。再結晶溶媒には酢酸エチル-メタノール (5 : 1, 6 mL) を用いた。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.77 (1H, s), 10.38 (1H, s), 8.73 (1H, s), 7.99 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.93 (1H, t,  $J=5.7$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.31–6.94 (11H, m), 6.79 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 4.47–4.41 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.27–3.14 (2H, m), 3.05 (1H, dd,  $J=14.5, 5.9$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J=14.5, 8.4$  Hz), 2.61–2.58 (3H, m), 2.43 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.06 (1H, dd,  $J=14.5, 6.7$  Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.5, 8.1$  Hz), 1.47–1.08 (10H, m).

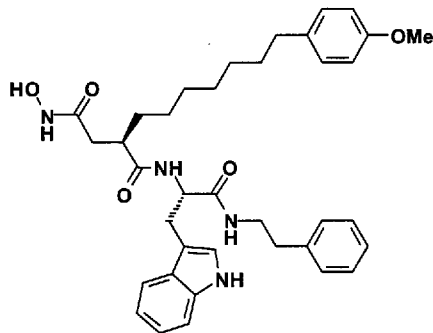
FAB-MS ( $m/z$ ): 613  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1198] 実施例 384

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[6-(4-メトキシフェニル)ヘプチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (384) の合成

[1199]

[化387]



[1200] 化合物(353)の合成と同様に、化合物(378)(0.439g)から化合物(384)(乳白色固体, 0.340g, 83%)を得た。再結晶溶媒には酢酸エチル-メタノール(5:1, 6mL)を用いた。

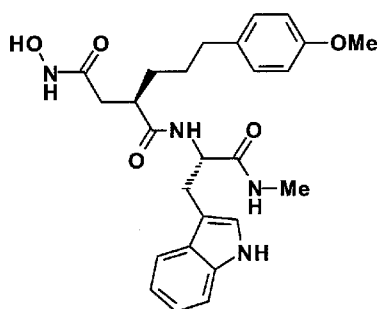
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.78 (1H, s), 10.38 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.93 (1H, t,  $J=5.4$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.31–6.94 (11H, m), 6.80 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 4.47–4.41 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.27–3.17 (2H, m), 3.05 (1H, dd,  $J=14.5, 5.9$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J=14.5, 8.4$  Hz), 2.62–2.58 (3H, m), 2.44 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 2.06 (1H, dd,  $J=14.5, 6.5$  Hz), 1.94 (1H, dd,  $J=14.5, 8.1$  Hz), 1.47–1.09 (12H, m).

FAB-MS( $m/z$ ): 627[M+H] $^+$ .

[1201] 実施例385

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド(385)の合成

[1202] [化388]



[1203] 化合物(353)の合成と同様に、化合物(379)(0.800g)から目的物(385)(乳白色固体, 0.383g, 47%)を得た。再結晶溶媒には酢酸エチル-メタノール(5:1, 12mL)を用いた。

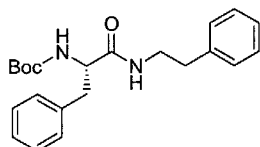
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.78 (1H, s), 10.39 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.82 (1H, q,  $J=4.4$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.12 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.06–6.94 (4H, m), 6.79 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 4.45–4.40 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.10 (1H, dd,  $J=14.6, 5.6$  Hz), 2.95 (1H, dd,  $J=14.6, 8.4$  Hz), 2.64–2.33 (DMSOと重なるため積分値は不明, m), 2.09 (1H, dd,  $J=14.3, 6.9$  Hz), 1.95 (1H, dd,  $J=14.3, 7.7$  Hz), 1.41–1.24 (4H, m).

FAB-MS( $m/z$ ): 481  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1204] 実施例386

(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(386)の合成

[1205] [化389]



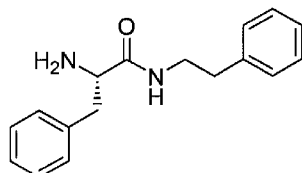
[1206] Boc-Phe-OH (1.002g, 3.78mmol)をTHF(10mL)に溶解し、氷冷した。1, 1'-カルボニルジイミダゾール(735mg, 3.78×1.2mmol)を加えて2時間攪拌した。再び氷冷し、フェネチルアミン(0.569mL, 3.78×1.2mmol)を加えて一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶解し、1mol/l塩酸、飽和重曹水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物(386)(1.479g, quant.)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.32–7.18(8H, m), 7.03(2H, d,  $J=7.3$  Hz), 5.73(1H, s), 5.04(1H, s), 4.24(1H, q,  $J=7.3$  Hz), 3.51–3.34(2H, m), 3.08–2.97(2H, m), 2.73–2.59(2H, m), 1.39(9H, s).

[1207] 実施例 387

2-アミノ-N-フェネチル-3-フェニルプロピオンアミド (387) の合成

[1208] [化390]



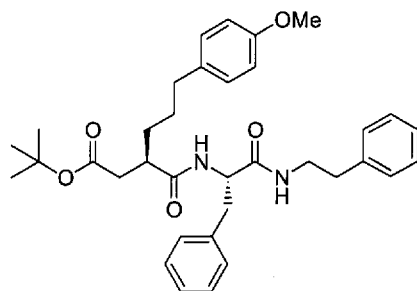
[1209] (1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (386) (1.479 g) をジクロロメタン (15 mL) に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸 (5.6 mL) を加え、2時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。氷冷した炭酸ナトリウム水溶液 (10 g, 150 mL) に反応液を注いだ。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記の化合物 (387) (1.148 g, quant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.33-7.14 (10H, m), 3.58-3.48 (3H, m), 3.24 (1H, dd,  $J=13.8, 4.0$  Hz), 2.79 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.66 (1H, dd,  $J=13.8, 9.5$  Hz).

[1210] 実施例 388

6-(4-メトキシフェニル)-3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサン酸tert-ブチルエステル (388) の合成

[1211] [化391]



[1212] 2-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-スクシン酸4-tert-ブチルエステル (55) (1.463 g) をDMF (15 mL) に

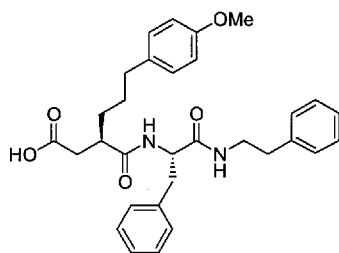
溶解した。そこへEDCI (870mg, 3.78×1.2mmol)、HOBt (613mg, 3.78×1.2mmol)を加えて室温で1時間攪拌した。そこへ2-アミノ-N-フェネチル-3-フェニルプロピオンアミド(387) (1.148g)を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。クロロホルムに溶かして1mol/l塩酸、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、標記の化合物(388) (1.798g, 83.1%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm): 7.30-7.19(8H, m), 7.00(4H, dd, J=18.4, 7.7 Hz), 6.79(2H, d, J=8.8 Hz), 6.27(1H, d, J=8.8 Hz), 5.73(1H, t, J=5.5 Hz), 4.50(1H, dd, J=14.1, 8.8 Hz), 3.75(3H, s), 3.44-3.29(2H, m), 3.12(1H, dd, J=13.3, 6.0 Hz), 2.97(1H, dd, J=13.3, 7.9 Hz), 2.68-2.45(6H, m), 2.33(1H, t, J=10.0 Hz), 1.52-1.44(4H, m), 1.41(9H, s).

[1213] 実施例389

6-(4-メトキシフェニル)-3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサン酸(389)の合成

[1214] [化392]



[1215] 6-(4-メトキシフェニル)-3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサン酸tert-ブチルエステル(388) (1.798g)をジクロロメタン(18mL)に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸(7mL)を加えて4時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。エーテル、ヘキサンを加えて超音波処理した。ろ過し



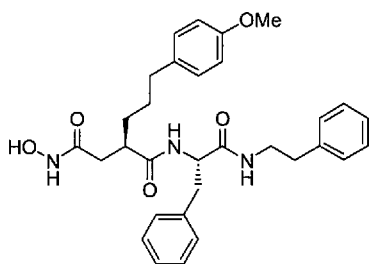
て、減圧乾燥し、標記の化合物 (389) (1.482 g, 91.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.09 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.91 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.28–7.14 (10H, m), 7.05 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.77 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.44 (1H, dd,  $J=14.1, 8.5$  Hz), 3.67 (3H, s), 3.29–3.15 (2H, m), 2.90 (1H, dd,  $J=13.7, 5.4$  Hz), 2.78 (1H, dd,  $J=13.7, 5.4$  Hz), 2.67–2.58 (3H, m), 2.46–2.38 (2H, m), 2.29 (1H, dd,  $J=15.7, 7.4$  Hz), 2.14 (1H, dd,  $J=15.7, 7.4$  Hz), 1.43–1.29 (4H, m).

[1216] 実施例 390

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-フェニルアラニン-N-フェネチルアミド (390) の合成

[1217] [化393]



[1218] 6-(4-メトキシフェニル)-3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサン酸 (389) (1.343 g) を DMF (13 mL) に溶解した。そこへ 2-ヒドロキシピリジン-N-オキド (347 mg)、EDCI (594 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。そこへ 50% ヒドロキシルアミン水溶液 (0.19 mL) を加えて室温で 4 時間攪拌した。反応後、水 (200 mL) に反応液を注いだ。沈殿物をろ過し、水、エーテル、ヘキサンで洗った。減圧乾燥し、標記の化合物 (390) (1.364 g, 97.4%) を得た。これをエタノール (80 mL) で再結晶し、標記の化合物 (1.147 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 10.38 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.00 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 7.28–7.15 (10H, m), 7.04 (2H, d,

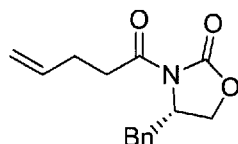
J = 9.0 Hz), 6.77(2H, d, J = 9.0 Hz), 4.44-4.38(1H, m), 3.67(3H, s), 3.26-3.19(2H, m), 2.95(1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 2.78(1H, dd, J = 14.0, 9.4 Hz), 2.64-2.59(3H, m), 2.45-2.34(2H, m), 2.02-1.88(2H, m), 1.40-1.25(4H, m).

FAB-MS(m/z): 532[M+H]<sup>+</sup>.

[1219] 実施例 391

4-ベンジル-3-ペンタ-4-エノイル-オキサゾリジン-2-オン (391) の合成

[1220] [化394]



[1221] 4-ペンタン酸 (8.68 mL) をジクロロメタン (174 mL) に溶解した。(S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノン (15.062 g)、トリエチルアミン (28.4 mL)、DMAP (10.38 g) を加えて氷冷した。そこへ2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨード (23.887 g) を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、1 mol/l 塩酸、飽和重曹水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、標記の化合物 (391) (22.826 g, quant.) を得た。

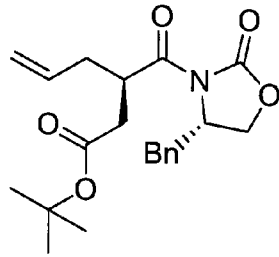
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.35-7.20(5H, m), 5.94-5.84(1H, m), 5.14-5.02(2H, m), 4.71-4.65(1H, m), 4.23-4.16(2H, m), 3.30(1H, dd, J = 13.2, 3.4 Hz), 3.14-2.98(2H, m), 2.76(1H, dd, J = 13.2, 9.9 Hz), 2.50-2.43(2H, m).

[1222] 実施例 392

3-(4-ベンジル-2-オキソ-オキサゾリジン-3-カルボニル)-ヘキサ-5-エン酸tert-ブチルエステル (392) の合成

[1223]

[化395]



[1224] 4-ベンジル-3-ペンタ-4-エノイル-オキサゾリジン-2-オン (391) (22.826 g) を THF (340 mL) に溶解した。-78°C にして 1 mol/l リチウムヘキサメチルジシラジド THF 溶液 (93.5 mL) を加え、1.5 時間攪拌した。ブromo酢酸 tert ブチルエステル (31.4 mL) の THF 溶液 (50 mL) を加えて 1 時間攪拌した。一晩かけて室温に戻した。反応後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、THF を除去した。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1) で精製し、標記の化合物 (392) (35.965 g, *quant.*, 目的物 : 最大不純物 = 93.6 : 6.4, 目的物の保持時間 9.1 分) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 7.35-7.20 (5H, m), 5.83-5.73 (1H, m), 5.14-5.02 (2H, m), 4.68-4.62 (1H, m), 4.30-4.23 (1H, m), 4.18-4.11 (3H, m), 3.75 (1H, s), 3.34 (1H, dd, J = 13.4, 3.2 Hz), 2.85-2.72 (2H, m), 2.50-2.38 (2H, m), 2.24-2.17 (1H, m), 1.42 (9H, s).

HPLC測定条件

カラム : Inertsil ODS-3 (5 μm, 4.6 × 250mm)

移動相 : アセトニトリル-0.1v/v%リン酸混液 (3:1)

流量 : 約1ml/分

カラム温度 : 40度付近の一定温度

検出器 : 紫外吸光光度計 (220nm)

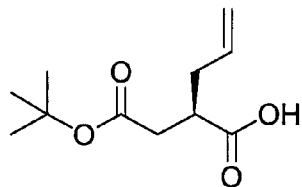
注入量 : 10 μg/10 μl (アセトニトリル溶液)

面積測定範囲：約60分

[1225] 実施例 393

2-アリールスクシン酸4-tert-ブチルエステル (393) の合成

[1226] [化396]



[1227] 3-(4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-カルボニル)-ヘキサ-5-エン酸 tert-ブチルエステル (392) (35.965 g) を THF/H<sub>2</sub>O=4/1 (360 mL) に溶解し、氷冷した。そこへ 30% 過酸化水素水 (52 mL)、水酸化リチウム 1 水和物 (4.636 g) 水溶液 (90 mL) を加えて室温で 6 時間攪拌した。そこへ 2 mol/l 亜硫酸ナトリウム水溶液 (115 mL) を加えた。THF を除去した。1 mol/l 塩酸を加えて pH=2 にした。クロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1) で精製し、標記の化合物 (393) (15.876 g, 87.2%) を得た。

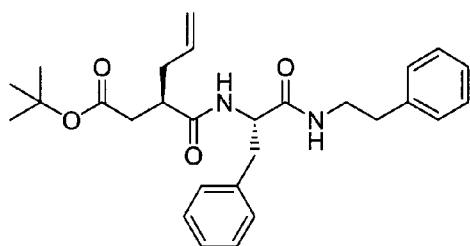
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10.65 (1H, s), 5.87-5.69 (1H, m), 5.13-5.04 (2H, m), 2.94-2.87 (1H, m), 2.61 (1H, dd, J=17.1, 9.0 Hz), 2.50-2.39 (2H, m), 2.34-2.27 (1H, m), 1.44 (9H, s).

[1228] 実施例 394

3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサ-5-エン酸 tert-ブチルエステル (394) の合成

[1229]

[化397]



[1230] 2-アリルースクシン酸4-tert-ブチルエステル(393)(1.008g)をDMF(10mL)に溶解した。そこへEDCI(901mg)、HOBt(635mg)を加えて室温で2時間攪拌した。そこへ2-アミノ-N-フェネチル-3-フェニル-プロピオンアミド(387)(1.515g)のDMF溶液(3mL)を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去して、1mol/l塩酸、1mol/l水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物(394)(1.026g, 56.6%)を得た。

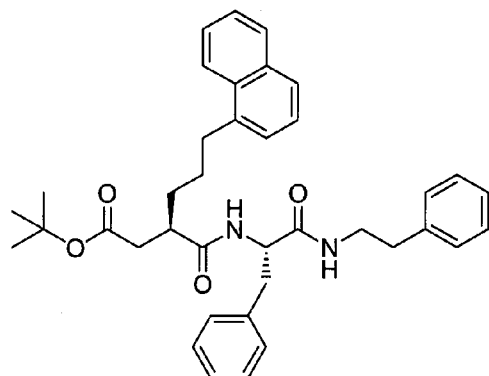
<sup>1</sup>H-NMR(500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7.31-7.18(10H, m), 7.00-6.98(2H, m), 6.26(1H, d, J = 8.0 Hz), 5.83(1H, t, J = 5.7 Hz), 5.63-5.55(1H, m), 5.00-4.94(2H, m), 4.56-4.52(1H, m), 3.41-3.37(2H, m), 3.16(1H, dd, J = 13.3, 5.7 Hz), 2.98(1H, dd, J = 13.3, 7.9 Hz), 2.70-2.50(4H, m), 2.37(1H, dd, J = 16.0, 3.7 Hz), 2.31-2.25(1H, m), 2.14-2.09(1H, m), 1.43(9H, s).

[1231] 実施例395

6-ナフタレン-1-イル-3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサン酸tert-ブチルエステル(395)の合成

[1232]

[化398]



[1233] 3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサ-5-エン酸 tert-ブチルエステル (394) (626 mg) を THF (12 mL) に溶解し、氷冷した。そこへ 0.5 mol/l 19-BBN (5.4 mL) を加えて室温で 2 時間攪拌した。3 mol/l リン酸カリウム水溶液 (0.9 mL)、1-ブロモナフタレン (0.209 mL)、DMF (12 mL)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (55 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記の化合物 (395) (530 mg, 66%) を得た。

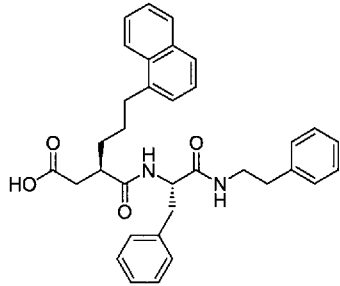
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84-7.81 (1H, m), 7.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50-7.42 (2H, m), 7.37-7.34 (1H, m), 7.28-7.16 (9H, m), 6.94-6.91 (2H, m), 6.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.72 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.52-4.46 (1H, m), 3.38-3.25 (2H, m), 3.13-2.93 (4H, m), 2.63-2.47 (4H, m), 2.36-2.29 (1H, m), 1.74-1.63 (4H, m), 1.39 (9H, s).

[1234] 実施例 396

6-ナフタレン-1-イル-3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサン酸 (396) の合成

[1235]

[化399]



[1236] 6-ナフタレン-1-イル-3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサン酸 *tert*-ブチルエステル (395) (405 mg) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸 (1.6 mL) を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。ヘキサン、エーテルを加えて超音波処理した。沈殿物をろ過し、ヘキサン、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより、標記の化合物 (396) (324 mg, 89.0%) を得た。

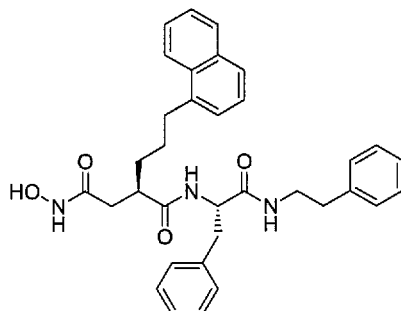
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.11 (1H, s), 8.12 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.91-7.87 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.54-7.45 (2H, m), 7.39-7.31 (2H, m), 7.26-7.10 (10H, m), 4.47-4.41 (1H, m), 3.25-3.10 (2H, m), 3.04-2.87 (3H, m), 2.77 (1H, dd,  $J = 13.9, 8.5$  Hz), 2.71-2.67 (1H, m), 2.56 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.32 (1H, dd,  $J = 16.3, 7.6$  Hz), 2.16 (1H, dd,  $J = 16.3, 6.8$  Hz), 1.56-1.44 (4H, m).

[1237] 実施例 397

[4-(*N*-ヒドロキシアミノ)-2(*R*)-[3-(ナフタレン-1-イル)プロピル]サクシニル]-*L*-フェニルアラニン-*N*-フェネチルアミド (397) の合成

[1238]

[化400]



[1239] 6-ナフタレン-1-イル-3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサン酸(396)(324mg)をDMF(3.2mL)に溶解した。そこへEDCI(138mg)、2-ヒドロキシーピリジン-N-オキシド(80mg)を加えて、一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液(0.044mL)を加えて室温で5時間攪拌した。水(60mL)に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物(397)(276mg, 83.3%)を得た。これをエタノール(15mL)で再結晶し、標記の化合物(397)(191mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.39(1H, s), 8.75(1H, s), 8.12(1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.00-7.96(2H, m), 7.88(1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.73(1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.53-7.46(2H, m), 7.37(1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.30(1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.26-7.10(10H, m), 4.44-4.38(1H, m), 3.23-3.12(2H, m), 3.00-2.87(3H, m), 2.80-2.73(1H, m), 2.69-2.63(1H, m), 2.57(2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.05-1.91(1H, m), 1.54-1.39(4H, m).

FAB-MS(m/z): 552[M+H] $^+$ .

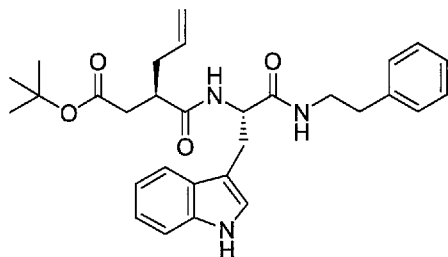
[1240] 実施例398

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサ-5-エン酸tert-ブチルエステル(398)の合成

[1241]



[化401]



[1242] 2-アリルスクシン酸4-tert-ブチルエステル (393) (1.008 g) をDMF (10 mL) に溶解した。そこへEDCI (901 mg)、HOBT (635 mg) を加えて室温で2時間攪拌した。そこへ2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)-N-フェネチルプロピオンアミド (99) (1.515 g) のDMF溶液 (3 mL) を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去して、1 mol/l 塩酸、1 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記の化合物 (1.026 g, 56.6%) を得た。

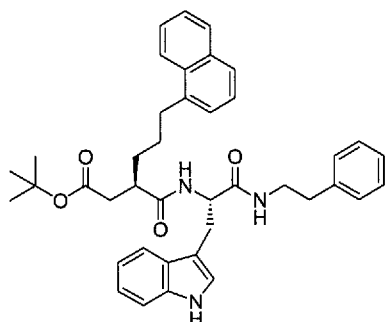
<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.80 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.87 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.27-7.23 (2H, m), 7.19-7.10 (5H, m), 7.05 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, t, J = 7.6 Hz), 5.72-5.62 (1H, m), 4.96 (2H, t, J = 13.9 Hz), 4.48-4.42 (1H, m), 3.28-3.14 (2H, m), 3.02 (1H, dd, J = 14.4, 5.9 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 14.4, 8.1 Hz), 2.73-2.67 (1H, m), 2.58 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.32 (1H, dd, J = 14.4, 8.3 Hz), 2.24-2.02 (3H, m), 1.31 (9H, s).

[1243] 実施例 399

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-ナフタレン-1-イル-ヘキサン酸 tert-ブチルエステル (399) の合成

[1244]

[化402]



[1245] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサ-5-エン酸 tert-ブチルエステル (398) (240 mg) を THF (4.8 mL) に溶解し、氷冷した。そこへ 0.5 mol / l 9-BBN (1.92 mL) を加えて室温で 2 時間攪拌した。3 mol / l リン酸カリウム水溶液 (0.32 mL)、1-ブロモナフタレン (0.074 mL)、DMF (4.8 mL)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記の化合物 (399) (167 mg, 55%) を得た。

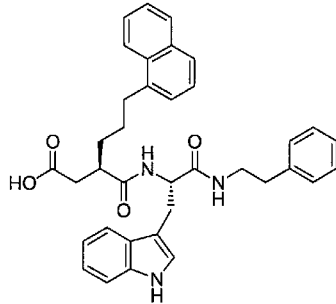
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.87-7.82 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.50-7.42 (2H, m), 7.37-7.31 (2H, m), 7.24-7.11 (6H, m), 6.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.81-6.78 (2H, m), 6.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.66 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.63-4.58 (1H, m), 3.37-3.22 (3H, m), 3.08-2.96 (3H, m), 2.58-2.34 (5H, m), 1.73-1.61 (4H, m), 1.39 (9H, s).

[1246] 実施例 400

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-ナフタレン-1-イル-ヘキサン酸 (400) の合成

[1247]

[化403]



[1248] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-ナフタレン-1-イル-ヘキサン酸(399)(299mg)をジクロロメタン(3mL)に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸(1.2mL)を加えて室温で1時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。ヘキサン、エーテルを加えて超音波処理した。沈殿物をろ過し、ヘキサン、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより、標記の化合物(400)(214mg, 79.1%)を得た。

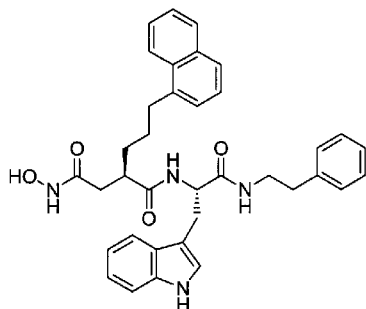
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 12.11(1H, s), 10.77(1H, s), 8.09(1H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 8.01(1H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.89-7.82(2H, m), 7.72(1H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.56-7.47(3H, m), 7.38-7.30(3H, m), 7.24-6.96(9H, m), 4.51-4.45(1H, m), 3.20-3.09(2H, m), 3.05-2.88(4H, m), 2.76-2.66(1H, m), 2.37(1H, dd,  $J$  = 16.1, 7.8 Hz), 2.20(1H, dd,  $J$  = 16.1, 6.5 Hz), 1.63-1.45(4H, m).

[1249] 実施例401

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-1-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド(401)の合成

[1250]

[化404]



[1251] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-ナフタレン-1-イル-ヘキサン酸(400)(214mg)をDMF(2mL)に溶解した。そこへEDCI(84mg)、2-ヒドロキシーピリジン-N-オキシド(49mg)を加えて、一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液(0.027mL)を加えて室温で5時間攪拌した。水(100mL)に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物(401)(169mg, 77.3%)を得た。これをエタノール(7mL)で再結晶し、標記の化合物(401)(25mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.78(1H, s), 10.39(1H, s), 8.73(1H, s), 8.07(1H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.99(1H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.90-7.86(2H, m), 7.72(1H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.56-7.46(3H, m), 7.38-7.29(3H, m), 7.24-7.20(3H, m), 7.17-7.02(6H, m), 6.98-6.94(1H, m), 4.47-4.42(1H, m), 3.19-3.11(2H, m), 3.08-3.00(2H, m), 2.96-2.89(3H, m), 2.73-2.67(2H, m), 2.09(1H, dd,  $J$  = 14.4, 6.6 Hz), 1.97(1H, dd,  $J$  = 14.4, 7.8 Hz), 1.61-1.40(4H, m).

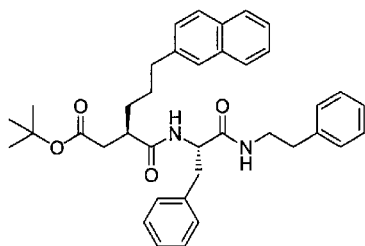
FAB-MS( $m/z$ ): 591  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1252] 実施例402

6-ナフタレン-2-イル-3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサン酸 tert-ブチルエステル(402)の合成

[1253]

[化405]



[1254] 3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサ-5-エン酸 tert-ブチルエステル (394) (532 mg) を THF (10 mL) に溶解し、氷冷した。そこへ 0.5 mol/l 19-BBN (4.6 mL) を加えて室温で2時間攪拌した。3 mol/l リン酸カリウム水溶液 (0.767 mL)、2-ブロモナフタレン (263 mg)、DMF (10 mL)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (47 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記の化合物 (402) (109 mg, 16.0%) を得た。

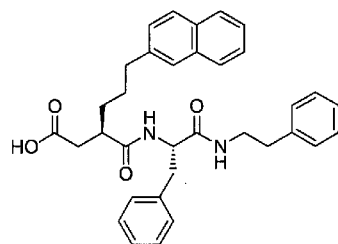
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.79-7.72 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.45-7.38 (2H, m), 7.28-7.17 (15H, m), 6.95-6.93 (2H, m), 6.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.73 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.52-4.47 (1H, m), 3.39-3.30 (3H, m), 3.11 (1H, dd, J = 13.4, 5.9 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 13.4, 8.3 Hz), 2.74-2.47 (8H, m), 2.36-2.29 (1H, m), 1.65-1.61 (3H, m), 1.44-1.41 (4H, m), 1.40 (9H, s).

[1255] 実施例 403

6-ナフタレン-2-イル-3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサン酸 (403) の合成

[1256]

[化406]



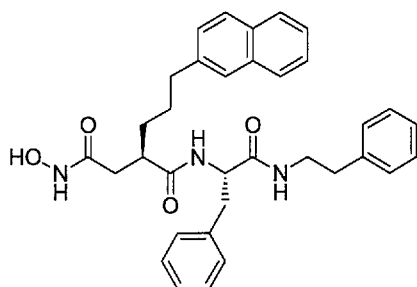
[1257] 6-ナフタレン-2-イル-3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサン酸 tert-ブチルエステル (402) (109 mg) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を加えた。室温で2時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。エーテル、ヘキサンを加えて超音波処理した。沈殿物をろ過してエーテル、ヘキサンで洗浄した。減圧乾燥し、標記の化合物 (403) (101 mg, quant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 12.10 (1H, s), 8.13 (1H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.93 (1H, t,  $J$  = 5.6 Hz), 7.84-7.77 (3H, m), 7.65 (1H, s), 7.46-7.40 (2H, m), 7.34 (1H, dd,  $J$  = 8.3, 1.7 Hz), 7.27-7.10 (13H, m), 4.48-4.42 (1H, m), 3.25-3.17 (3H, m), 2.91 (1H, dd,  $J$  = 13.8, 5.7 Hz), 2.81-2.74 (1H, m), 2.69-2.57 (6H, m), 2.31 (1H, dd,  $J$  = 16.3, 7.4 Hz), 2.16 (1H, dd,  $J$  = 16.3, 6.8 Hz), 1.57-1.40 (4H, m).

[1258] 実施例 404

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-2-イル)プロピル]サクシニル]-L-フェニルアラニン-N-フェネチルアミド (404) の合成

[1259] [化407]



[1260] 6-ナフタレン-2-イル-3-(1-フェネチルカルバモイル-2-フェニル-エチルカルバモイル)-ヘキサン酸(403)(101mg)をDMF(1.0mL)に溶解した。そこへEDCI(42mg)、2-ヒドロキシーピリジン-N-オキシド(24mg)を加えて、一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液(0.013mL)を加えて室温で5時間攪拌した。水(20mL)に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物(404)(68mg, 68.4%)を得た。

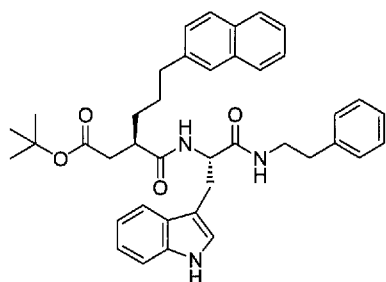
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 10.39(1H, s), 8.74(1H, s), 8.14(1H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 8.02(1H, t,  $J$  = 5.5 Hz), 7.84-7.77(3H, m), 7.64(1H, s), 7.45-7.40(2H, m), 7.32(1H, d,  $J$  = 8.3 Hz), 7.25-7.10(12H, m), 4.46-4.40(1H, m), 3.26-3.19(2H, m), 2.96(1H, dd,  $J$  = 13.8, 5.2 Hz), 2.79(1H, dd,  $J$  = 13.8, 9.5 Hz), 2.04-1.91(2H, m), 1.54-1.29(4H, m).

FAB-MS( $m/z$ ): 552[M+H] $^+$ .

[1261] 実施例405

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-ナフタレン-2-イル-ヘキサン酸tert-ブチルエステル(405)の合成

[1262] [化408]



[1263] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサ-5-エン酸tert-ブチルエステル(398)(1.209g)をTHF(24mL)に溶解し、氷冷した。そこへ0.5mol/l 19-BBN(9.6mL)を加えて室温で2時間攪拌した。3mol/l リン酸カリウム水溶液(1.6mL)、2-ブロモナフ

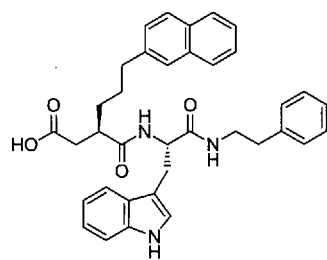
タレン (547 mg)、DMF (24 mL)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (98 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記の化合物 (405) (156 mg, 10.3%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.84 (1H, s), 7.79–7.72 (5H, m), 7.55 (1H, s), 7.45–7.39 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.24–7.19 (2H, m), 7.16–7.12 (5H, m), 6.93 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.82–6.80 (2H, m), 6.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.68 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.64–4.58 (1H, m), 3.37–3.22 (3H, m), 3.06 (1H, dd, J = 14.4, 8.5 Hz), 2.73–2.66 (2H, m), 2.57–2.34 (5H, m), 1.45–1.40 (2H, m), 1.39 (9H, s).

[1264] 実施例 406

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-ナフタレン-2-イル-ヘキサン酸 (406) の合成

[1265] [化409]



[1266] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-ナフタレン-2-イル-ヘキサン酸 tert-ブチルエステル (405) (109 mg, 0.18 mmol) をジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を加えた。室温で2時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。エーテル、ヘキサンを加えて超音波処理した。沈殿物をろ過してエーテル、ヘキサンで洗浄した。減圧乾燥し、標記の化合物 (406) (101 mg, q



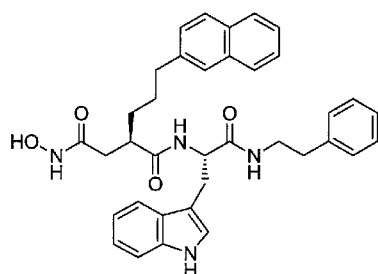
uant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 12.10$  (1H, s),  $10.77$  (1H, s),  $8.10$  (1H, d,  $J = 8.3$  Hz),  $7.87$  (1H, t,  $J = 5.9$  Hz),  $7.83$ – $7.76$  (3H, m),  $7.65$  (1H, s),  $7.56$  (1H, d,  $J = 8.0$  Hz),  $7.45$ – $7.40$  (2H, m),  $7.32$  (2H, t,  $J = 7.0$  Hz),  $7.22$ – $7.03$  (7H, m),  $6.97$  (1H, t,  $J = 7.3$  Hz),  $4.52$ – $4.47$  (1H, m),  $3.24$ – $3.11$  (2H, m),  $3.04$  (1H, dd,  $J = 14.6, 6.6$  Hz),  $2.93$  (1H, dd,  $J = 14.6, 7.9$  Hz),  $2.75$ – $2.61$  (3H, m),  $2.53$  (2H, t,  $J = 7.4$  Hz),  $2.37$  (1H, dd,  $J = 16.2, 7.9$  Hz),  $2.20$  (1H, dd,  $J = 16.2, 6.7$  Hz),  $1.62$ – $1.39$  (4H, m).

[1267] 実施例 407

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-2-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (407) の合成

[1268] [化410]



[1269] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-ナフタレン-2-イル-ヘキサ酸 (407) (101mg) を DMF (1.0mL) に溶解した。そこへ EDCI (42mg)、2-ヒドロキシ-ピリジン-N-オキシド (24mg) を加えて、一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液 (0.013mL) を加えて室温で5時間攪拌した。水 (20mL) に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物 (407) (68mg, 68.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 10.79$  (1H, s),  $10.38$  (1H, s),  $8.73$  (1H, s),  $8.09$  (1H, d,  $J = 8.1$  Hz),  $7.94$  (1H, t,  $J = 5.4$  Hz),  $7.83$ – $7.75$  (3H, m),  $7.64$  (1H, s),  $7.57$  (1H, d,  $J = 8.1$  Hz),  $7.45$ – $7.40$  (2H, m),  $7.31$  (2H, d,  $J =$

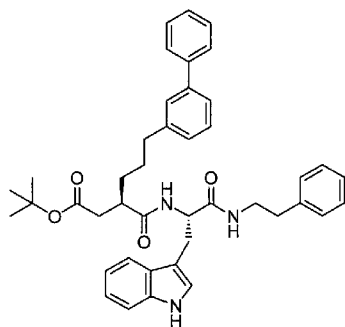
8.1 Hz), 7.23–6.95 (9H, m), 4.49–4.44 (1H, m), 3.24–3.15 (2H, m), 3.06 (1H, dd,  $J = 14.8, 6.0$  Hz), 2.96–2.89 (1H, m), 2.73–2.55 (5H, m), 2.08 (1H, dd,  $J = 14.5, 6.5$  Hz), 1.97 (1H, dd,  $J = 14.5, 7.9$  Hz), 1.57–1.33 (4H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 591 [M+H]<sup>+</sup>.

[1270] 実施例 408

6-ビフェニル-3-イル-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸tert-ブチルエステル (408) の合成

[1271] [化411]



[1272] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサ-5-エン酸tert-ブチルエステル (398) (656 mg) を THF (13 mL) に溶解し、氷冷した。そこへ 0.5 mol / l 9-BBN (5.2 mL) を加えて室温で 3.5 時間攪拌した。3 mol / l リン酸カリウム水溶液 (0.867 mL)、3-ブromo-ビフェニル (0.238 mL)、DMF (13 mL)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (53 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記の化合物 (408) (124 mg, 14.5%) を得た。

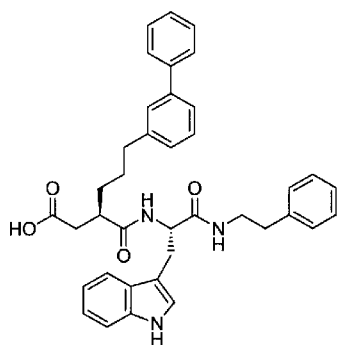
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10.79$  (1H, s), 8.11 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.91 (1H, t,  $J = 5.7$  Hz), 7.65–7.63 (1H, m), 7.56 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.46

(1H, s), 7.44–7.40(2H, m), 7.35–7.30(3H, m), 7.24–7.20(2H, m), 7.17–7.14(2H, m), 7.11(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.07–7.02(3H, m), 6.96(1H, t, J = 7.4 Hz), 4.51–4.45(1H, m), 3.23–3.09(2H, m), 3.02(1H, dd, J = 14.4, 6.3 Hz), 2.93–2.87(1H, m), 2.71–2.64(1H, m), 2.61–2.54(2H, m), 2.30(1H, dd, J = 15.5, 6.8 Hz), 2.16(1H, dd, J = 15.5, 7.0 Hz), 1.59–1.33(4H, m), 1.30(9H, s).

[1273] 実施例 409

6-ビフェニル-3-イル-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸 (409) の合成

[1274] [化412]



[1275] 6-ビフェニル-3-イル-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸 tert-ブチルエステル (408) (124 mg, 0.19 mmol) をジクロロメタン (1.2 mL) に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えた。室温で1時間攪拌した。反応後、溶媒を留去し、エーテル、ヘキサンを加えて超音波処理した。沈殿物をろ過してエーテルで洗った。減圧乾燥し、標記の化合物 (409) (64 mg, 55.9%) を得た。

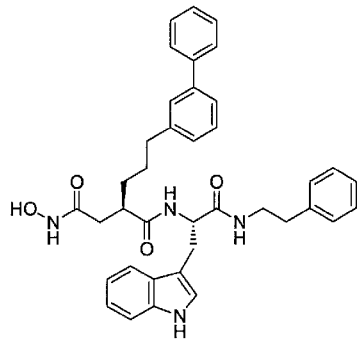
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12.10(1H, s), 10.77(1H, s), 8.09(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.87(1H, t, J = 5.4 Hz), 7.64(2H, d, J = 7.1 Hz), 7.55(1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46–7.40(4H, m), 7.34–7.30(3H, m), 7.23–7.02(9H, m), 6.96(1H, t, J = 7.4 Hz), 4.51–4.45(1H, m), 3.24–3.00(3H, m), 2.94–2

.88(1H, m), 2.74–2.67(1H, m), 2.63–2.55(2H, m), 2.36(1H, dd,  $J = 16.1$ , 7.4 Hz), 2.20(1H, dd,  $J = 16.1$ , 6.8 Hz), 1.59–1.36(4H, m).

[1276] 実施例 410

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ビフェニル-3-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (410) の合成

[1277] [化413]



[1278] 6-ビフェニル-3-イル-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸 (409) (63 mg) を DMF (0.6 mL) に溶解した。そこへ EDCI (23 mg)、2-ヒドロキシピリジン-N-オキシド (13 mg) を加えて、一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液 (0.007 mL) を加えて室温で4時間攪拌した。水 (30 mL) に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物 (410) (49 mg, 79.4%) を得た。

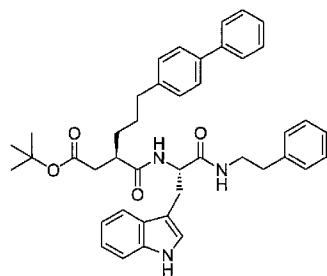
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 10.78$  (1H, s), 10.39 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.92 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz), 7.64 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.45–7.40 (4H, m), 7.34–7.29 (3H, m), 7.23–7.02 (9H, m), 6.96 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 4.48–4.42 (1H, m), 3.25–3.10 (2H, m), 3.05 (1H, dd,  $J = 14.5$ , 6.1 Hz), 2.92 (1H, dd,  $J = 14.5$ , 8.4 Hz), 2.73–2.66 (1H, m), 2.63–2.53 (4H, m), 2.07 (1H, dd,  $J = 14.0$ , 6.5 Hz), 1.97 (1H, dd,  $J = 14.0$ , 7.9 Hz), 1.52–1.31 (4H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 617 [M+H] $^+$ .

[1279] 実施例 4 1 1

6-ビフェニル-4-イル-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸tert-ブチルエステル (411) の合成

[1280] [化414]



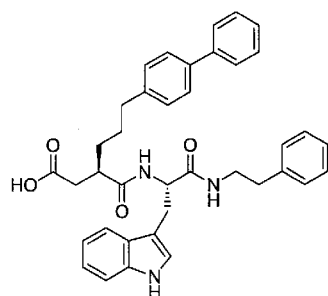
[1281] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサ-5-エン酸tert-ブチルエステル (398) (624 mg) を THF (12 mL) に溶解し、氷冷した。そこへ 0.5 mol / l 9-BBN (4.96 mL) を加えて室温で 3.5 時間攪拌した。3 mol / l リン酸カリウム水溶液 (0.826 mL)、4-ヨードビフェニル (382 mg)、DMF (12 mL)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (51 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記の化合物 (411) (307 mg, 37.6%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.80 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.93 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.58-7.56 (3H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.44-7.41 (2H, m), 7.35-7.30 (2H, m), 7.24-7.14 (5H, m), 7.12-7.09 (3H, m), 7.07-7.03 (1H, m), 6.99-6.95 (1H, m), 4.52-4.47 (1H, m), 3.25-3.16 (2H, m), 3.04 (1H, dd, J = 14.6, 6.7 Hz), 2.91 (1H, dd, J = 14.6, 7.6 Hz), 2.70-2.66 (1H, m), 2.58-2.53 (3H, m), 2.30 (1H, dd, J = 15.6, 8.3 Hz), 2.16 (1H, dd, J = 15.6, 6.6 Hz), 1.52-1.47 (2H, m), 1.37-1.33 (2H, m), 1.31 (9H, s).

[1282] 実施例 4 1 2

6-ビフェニル-4-イル-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸 (412) の合成

[1283] [化415]



[1284] 6-ビフェニル-4-イル-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸 *tert*-ブチルエステル (411) (307 mg) をジクロロメタン (3.0 mL) に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸 (1.2 mL) を加えて室温で1時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。エーテル、ヘキサンを加えて超音波処理した。沈殿物をろ過してエーテルで洗った。減圧乾燥し、標記の化合物 (412) (228 mg, 80.6%) を得た。

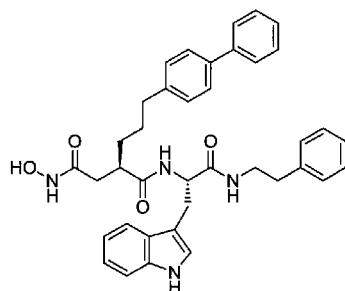
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 12.11 (1H, s), 10.78 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.58–7.55 (3H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.42 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.32 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.24–7.03 (10H, m), 6.99–6.95 (1H, m), 4.52–4.47 (1H, m), 3.22–3.15 (2H, m), 3.04 (1H, dd, J = 14.6, 6.3 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 14.6, 7.4 Hz), 2.74–2.67 (1H, m), 2.57–2.53 (4H, m), 2.37 (1H, dd, J = 16.1, 7.8 Hz), 2.20 (1H, dd, J = 16.1, 6.8 Hz), 1.55–1.38 (4H, m).

[1285] 実施例 4 1 3

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (413) の合成

[1286]

[化416]



[1287] 6-ビフェニル-4-イル-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸 (412) (208 mg) を DMF (2.0 mL) に溶解した。そこへ EDCI (81 mg)、2-ヒドロキシ-ピリジン-N-オキシド (47 mg) を加えて、一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液 (0.026 mL) を加えて室温で4時間攪拌した。水 (40 mL) に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物 (413) (183 mg, 84.8%) を得た。

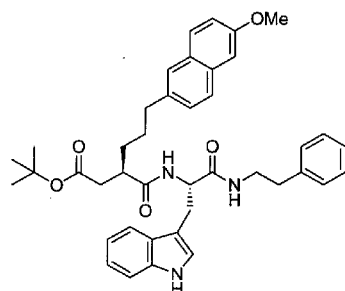
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.79 (1H, s), 10.40 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.58-7.55 (3H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.33 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.22-7.10 (8H, m), 7.05 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.97 (1H, t, J = 7.4 Hz), 4.49-4.44 (1H, m), 3.25-3.16 (2H, m), 3.06 (1H, dd, J = 14.5, 5.9 Hz), 2.93 (1H, dd, J = 14.5, 8.2 Hz), 2.73-2.67 (1H, m), 2.59-2.53 (3H, m), 2.08 (1H, dd, J = 14.4, 6.6 Hz), 1.97 (1H, dd, J = 14.4, 8.1 Hz), 1.45-1.31 (4H, m).

FAB-MS (m/z): 617 [M+H]<sup>+</sup>.

[1288] 実施例 414

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-(6-メトキシ-ナフタレン-2-イル)-ヘキサン酸tert-ブチルエステル (414) の合成

[1289] [化417]



[1290] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサ-5-エン酸 tert-ブチルエステル (398) (409 mg) を THF (8 mL) に溶解し、氷冷した。そこへ 0.5 mol / l 9-BBN (3.24 mL) を加えて室温で6時間攪拌した。3 mol / l リン酸カリウム水溶液 (0.54 mL)、2-ブロモ-6-メトキシナフタレン (211 mg)、DMF (8 mL)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記の化合物 (414) (354 mg, 66.0%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.02 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.68-7.61 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.38-7.30 (2H, m), 7.22-7.11 (5H, m), 7.10-7.08 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.93 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.81 (2H, dd, J = 6.3, 2.7 Hz), 4.64-4.58 (1H, m), 4.37-4.33 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.44-3.21 (5H, m), 3.06 (2H, dd, J = 14.3, 8.4 Hz), 2.69-2.64 (2H, m), 2.59-2.34 (7H, m), 1.44-1.41 (8H, m), 1.39 (9H, s).

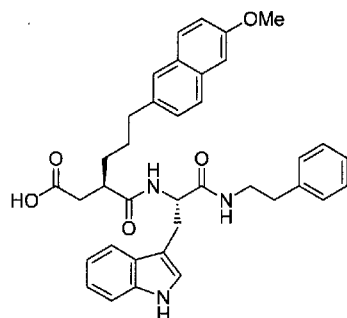
[1291] 実施例 415

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-ヘキサン酸 (415) の合成

[1292]



[化418]



[1293] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-ヘキサン酸 tert-ブチルエステル (414) (354 mg) をジクロロメタン (3.5 mL) に溶解し、氷冷した。トリフルオロ酢酸 (1.4 mL) を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。エーテル、ヘキサンを加えて超音波処理した。ろ過してエーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物 (415) (267 mg, 83.2%) を得た。

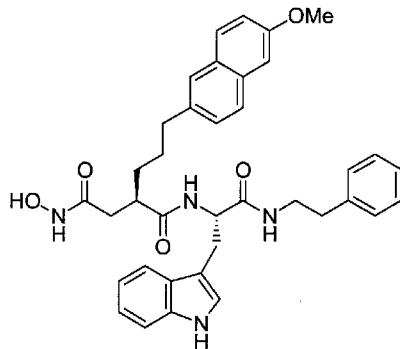
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.09 (1H, s), 10.77 (1H, s), 8.10-8.04 (1H, m), 7.69-7.55 (3H, m), 7.39-6.95 (14H, m), 4.52-4.46 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.25-3.12 (3H, m), 3.04 (1H, dd, J = 14.4, 6.3 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 14.4, 7.6 Hz), 2.73-2.58 (4H, m), 2.36 (1H, dd, J = 16.2, 7.7 Hz), 2.20 (1H, dd, J = 16.2, 6.7 Hz), 1.62-1.24 (4H, m).

[1294] 実施例 416

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(6-メトキシナフタレン-2-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (416) の合成

[1295]

[化419]



[1296] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-ヘキサン酸(415)(255mg)をDMF(2.5mL)に溶解した。そこへEDCI(97mg)、2-ヒドロキシーピリジン-N-オキシド(56mg)を加えて室温で一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液(0.031mL)を加えて室温で4時間攪拌した。水(40mL)に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物(416)(224mg, 85.9%)を得た。これをエタノール(10mL)で再結晶し、標記の化合物(416)(139mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.78(1H, s), 10.38(1H, s), 8.72(1H, s), 8.07(1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.92(1H, t,  $J = 5.5$  Hz), 7.67(2H, t,  $J = 8.1$  Hz), 7.55(2H, s), 7.31(1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.26-7.03(10H, m), 6.99-6.95(1H, m), 4.49-4.43(1H, m), 3.84(3H, s), 3.22-3.14(3H, m), 3.06(1H, dd,  $J = 14.6, 6.1$  Hz), 2.93(1H, dd,  $J = 14.6, 8.1$  Hz), 2.71-2.52(4H, m), 2.08(1H, dd,  $J = 14.5, 6.5$  Hz), 1.97(1H, dd,  $J = 14.5, 8.1$  Hz), 1.55-1.31(4H, m).

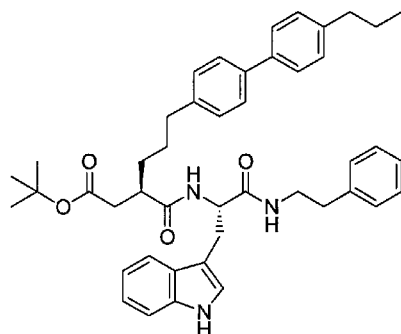
FAB-MS( $m/z$ ): 621 [ $M+H$ ] $^+$ .

[1297] 実施例 4 1 7

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイ

ル]-6-(4'-プロピル-ビフェニル-4-イル)-ヘキサン酸tert-ブチルエステル (417) の合成

[1298] [化420]



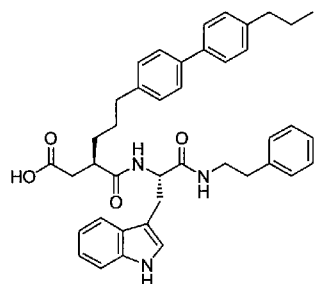
[1299] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサ-5-エン酸tert-ブチルエステル (398) (394 mg) を THF (8 mL) に溶解し、氷冷した。そこへ 0.5 mol / l 9-BBN (3.12 mL) を加えて室温で2時間攪拌した。3 mol / l リン酸カリウム水溶液 (0.52 mL)、4-ブロモ-4'-プロピル-ビフェニル (236 mg)、DMF (8 mL)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記の化合物 (417) (301 mg, 55.1%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.47-7.45 (4H, m), 7.38-7.33 (1H, m), 7.24-7.21 (3H, m), 7.16-7.13 (6H, m), 6.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.85-6.83 (2H, m), 6.38 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.67 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.65-4.59 (1H, m), 3.39-3.25 (4H, m), 3.07 (1H, dd, J = 14.4, 8.5 Hz), 2.64-2.35 (8H, m), 1.70-1.63 (3H, m), 1.56-1.52 (3H, m), 1.41 (9H, s), 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[1300] 実施例 418

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-(4'-プロピル-ビフェニル-4-イル)-ヘキサン酸 (418) の合成

[1301] [化421]



[1302] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-(4'-プロピル-ビフェニル-4-イル)-ヘキサン酸 *tert*-ブチルエステル (417) (301mg) をジクロロメタン (3mL) に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸 (1.2mL) を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。エーテル、ヘキサンを加えて超音波処理した。ろ過してエーテルで洗った。減圧乾燥し、標記の化合物 (418) (250mg, 90.3%) を得た。

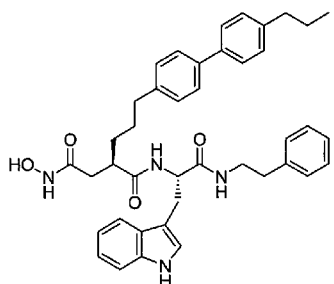
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.13 (1H, s), 10.78 (1H, s), 8.10 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.89 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.49-7.46 (4H, m), 7.32 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.28-7.14 (7H, m), 7.12-7.03 (4H, m), 6.99-6.95 (1H, m), 4.52-4.46 (1H, m), 3.22-3.15 (2H, m), 3.04 (1H, dd,  $J = 14.4, 6.3$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J = 14.4, 7.3$  Hz), 2.72-2.66 (1H, m), 2.59-2.53 (6H, m), 2.36 (1H, dd,  $J = 16.2, 7.9$  Hz), 2.20 (1H, dd,  $J = 16.2, 6.5$  Hz), 1.66-1.56 (2H, m), 1.50-1.37 (4H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[1303] 実施例 419

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-プロピルビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (419) の合成

[1304]

[化422]



[1305] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-(4'-プロピル-ビフェニル-4-イル)-ヘキサン酸(418)(233mg)をDMF(2.3mL)に溶解した。そこへEDCI(83mg)、2-ヒドロキシ-ピリジン-N-オキsid(48mg)を加えて室温で一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液(0.026mL)を加えて室温で5時間攪拌した。水(40mL)に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物(419)(189mg, 79.7%)を得た。これをエタノール(6mL)で再結晶し、標記の化合物(419)(148mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.78(1H, s), 10.39(1H, s), 8.73(1H, s), 8.07(1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.00-7.92(1H, m), 7.56(1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.49-7.46(3H, m), 7.32(1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.25-7.03(12H, m), 6.97(1H, t,  $J = 7.4$  Hz), 4.49-4.43(1H, m), 3.25-3.16(2H, m), 3.06(1H, dd,  $J = 14.5, 5.5$  Hz), 2.93(1H, dd,  $J = 14.5, 8.1$  Hz), 2.72-2.66(2H, m), 2.59-2.55(5H, m), 2.11-1.94(2H, m), 1.66-1.58(2H, m), 1.48-1.31(4H, m), 0.91(3H, t,  $J = 7.2$  Hz).

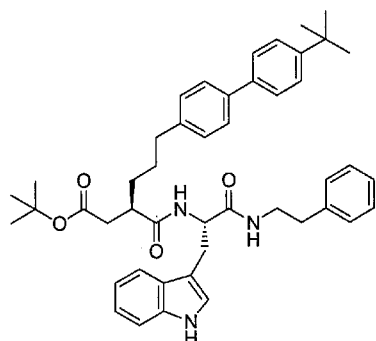
FAB-MS( $m/z$ ): 659[M+H] $^+$ .

[1306] 実施例420

6-(4'-tert-ブチル-ビフェニル-4-イル)-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸tert-ブチルエステ

ル (420) の合成

[1307] [化423]



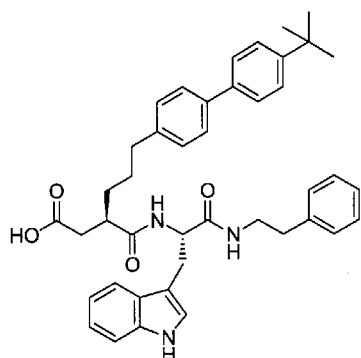
[1308] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサ-5-エン酸 tert-ブチルエステル (398) (413mg) を THF (8mL) に溶解し、氷冷した。そこに 0.5mol / 19-BBN (3.28mL) を加えて室温で2時間攪拌した。3mol / リン酸カリウム水溶液 (0.546mL)、4-ブロモ-4'-tert-ブチル-ビフェニル (261mg)、DMF (8mL)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記の化合物 (420) (187mg, 31.9%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.93 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50-7.43 (6H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.16-7.13 (7H, m), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.83 (2H, dd, J = 6.6, 2.4 Hz), 6.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.67 (1H, t, J = 6.2 Hz), 4.65-4.60 (1H, m), 3.38-3.23 (4H, m), 3.07 (1H, dd, J = 14.4, 8.5 Hz), 2.61-2.35 (6H, m), 1.60-1.54 (4H, m), 1.40 (9H, s), 1.36 (9H, s).

[1309] 実施例 421

6-(4'-tert-ブチル-ビフェニル-4-イル)-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸 (421) の合成

[1310] [化424]



[1311] 6-(4'-tert-ブチル-ビフェニル-4-イル)-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸tert-ブチルエステル(420)(187mg)をジクロロメタン(1.8mL)に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸(0.74mL)を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去した。エーテル、ヘキサンを加えて超音波処理した。ろ過してエーテルで洗った。減圧乾燥し、標記の化合物(421)(149mg, 87.1%)を得た。

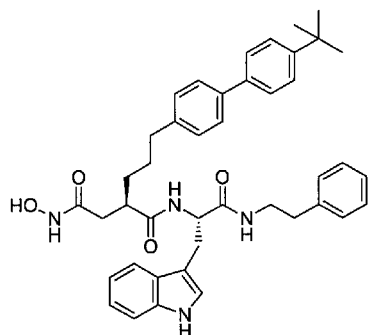
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 12.04(1H, s), 10.78(1H, s), 8.09(1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.88(1H, t,  $J$  = 5.5 Hz), 7.56(1H, d,  $J$  = 7.8 Hz), 7.51-7.42(5H, m), 7.31(1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.22-7.03(10H, m), 6.99-6.95(1H, m), 4.52-4.46(1H, m), 3.24-3.12(3H, m), 3.04(1H, dd,  $J$  = 14.6, 6.1 Hz), 2.92(1H, dd,  $J$  = 14.6, 7.4 Hz), 2.72-2.66(1H, m), 2.57-2.52(3H, m), 2.37(1H, dd,  $J$  = 16.5, 7.6 Hz), 2.20(1H, dd,  $J$  = 16.5, 6.5 Hz), 1.50-1.38(4H, m), 1.31(9H, s).

[1312] 実施例422

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド(422)の合成

[1313]

[化425]



[1314] 6-(4'-tert-ブチル-ビフェニル-4-イル)-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸(421) (145mg)をDMF(1.5mL)に溶解した。そこへEDCI(50mg)、2-ヒドロキシ-ピリジン-N-オキシド(29mg)を加えて室温で一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液(0.016mL)を加えて室温で4時間攪拌した。水(40mL)に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物(422)(124mg, 83.8%)を得た。これをエタノール(4mL)で再結晶し、標記の化合物(422)(72mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.78(1H, s), 10.40(1H, s), 8.73(1H, s), 8.07(1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94(1H, t, J = 6.0 Hz), 7.56(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.51-7.42(5H, m), 7.31(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.24-7.03(10H, m), 6.99-6.95(1H, m), 4.49-4.43(1H, m), 3.27-3.15(3H, m), 3.06(1H, dd, J = 14.3, 5.5 Hz), 2.93(1H, dd, J = 14.3, 8.3 Hz), 2.71-2.66(1H, m), 2.61-2.55(3H, m), 2.11-1.95(2H, m), 1.49-1.41(4H, m), 1.31(9H, s).

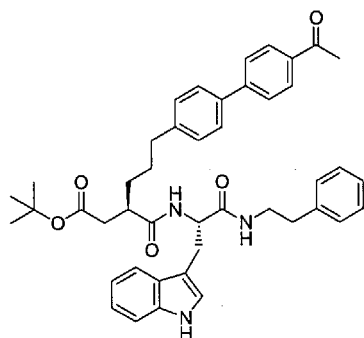
[1315] 実施例423

6-(4'-アセチル-ビフェニル-4-イル)-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸tert-ブチルエステル(423)の合成

[1316]



[化426]



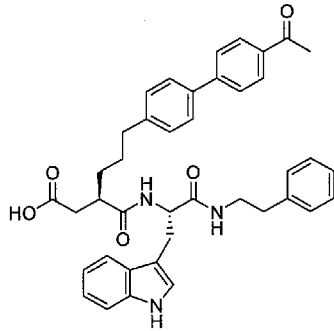
[1317] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサ-5-エン酸 tert-ブチルエステル (398) (411 mg) を THF (8 mL) に溶解し、氷冷した。そこへ 0.5 mol / l 9-BBN (3.28 mL) を加えて室温で2時間攪拌した。3 mol / l リン酸カリウム水溶液 (0.546 mL)、4-ブロモ-4'-アセチル-ビフェニル (248 mg)、DMF (8 mL)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記の化合物 (423) (165 mg, 28.8%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.41 (9H, s), 8.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.52-7.49 (2H, m), 7.37-7.34 (1H, m), 7.22-7.19 (4H, m), 7.16-7.13 (4H, m), 6.98 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.85-6.82 (2H, m), 6.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.59 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.65-4.60 (1H, m), 3.39-3.21 (3H, m), 3.06 (1H, dd, J = 14.3, 8.7 Hz), 2.63 (3H, s), 2.61-2.48 (5H, m), 2.44-2.35 (2H, m), 1.60-1.54 (4H, m), 1.41 (9H, s).

[1318] 実施例 424

6-(4'-アセチル-ビフェニル-4-イル)-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸 (424) の合成

[1319] [化427]



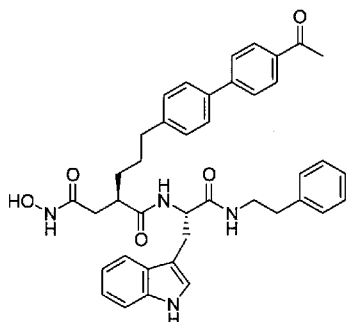
[1320] 6-(4'-アセチルビフェニル-4-イル)-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸tert-ブチルエステル(423)(165mg)をジクロロメタン(1.6mL)に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸(0.66mL)を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去しエーテル、ヘキサンを加えて超音波処理した。ろ過してエーテルで洗った。減圧乾燥し、標記の化合物(424)(125mg, 80.9%)を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.12 (1H, s), 10.78 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.02-7.99 (2H, m), 7.88 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.73 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.60-7.57 (2H, m), 7.33-7.03 (11H, m), 6.99-6.95 (1H, m), 4.52-4.46 (1H, m), 3.22-3.15 (2H, m), 3.04 (1H, dd, J = 14.8, 6.3 Hz), 2.92 (1H, dd, J = 14.8, 7.9 Hz), 2.74-2.67 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.57-2.52 (4H, m), 2.37 (1H, dd, J = 16.2, 7.6 Hz), 2.20 (1H, dd, J = 16.2, 6.7 Hz), 1.55-1.38 (4H, m).

[1321] 実施例425

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-アセチルビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド(425)の合成

[1322]

[化428]



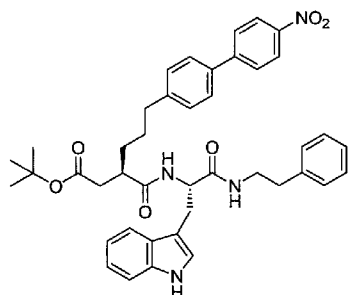
[1323] 6-(4'-アセチル-ビフェニル-4-イル)-3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサン酸(424)(120mg)をDMF(1.2mL)に溶解した。そこへEDCI(44mg)、2-ヒドロキシーピリジン-N-オキシド(26mg)を加えて室温で一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液(0.014mL)を加えて室温で4時間攪拌した。水(20mL)に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物(425)(106mg, 84.6%)を得た。これをエタノール(4mL)で再結晶し、標記の化合物(425)(25mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.79(1H, s), 10.39(1H, s), 8.73(1H, s), 8.08-7.92(3H, m), 7.75-7.69(2H, m), 7.61-7.52(4H, m), 7.32(1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.26-7.03(9H, m), 6.97(1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.49-4.44(1H, m), 3.24-3.17(2H, m), 3.06(1H, dd,  $J = 14.5, 6.1$  Hz), 2.93(1H, dd,  $J = 14.5, 8.7$  Hz), 2.72-2.66(1H, m), 2.61(3H, s), 2.58(3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.09(1H, dd,  $J = 14.4, 6.6$  Hz), 1.98(1H, dd,  $J = 14.4, 7.8$  Hz), 1.50-1.31(4H, m).

[1324] 実施例426

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-(4'-ニトロ-ビフェニル-4-イル)-ヘキサン酸tert-ブチルエステル(426)の合成

[1325] [化429]



[1326] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサ-5-エン酸 tert-ブチルエステル (398) (1.037 g) を THF (20 mL) に溶解し、氷冷した。そこへ 0.5 mol / l 9-BBN (8.24 mL) を加えて室温で 2 時間攪拌した。3 mol / l リン酸カリウム水溶液 (0.546 mL)、4-ブromo-4'-ニトロ-ビフェニル (737 mg)、DMF (20 mL)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (84 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記の化合物 (426) (779 mg, 53.8%) を得た。

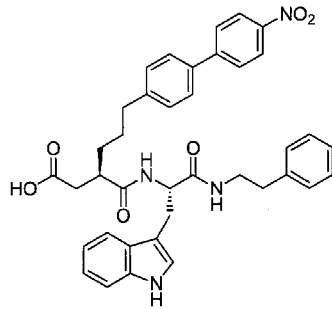
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.25-7.14 (7H, m), 7.00-6.98 (1H, m), 6.92-6.88 (1H, m), 6.85-6.82 (2H, m), 6.46 (1H, d, J = 8.1 Hz), 5.57-5.53 (1H, m), 4.65-4.60 (1H, m), 3.39-3.22 (4H, m), 3.06 (1H, dd, J = 13.9, 8.5 Hz), 2.64-2.34 (6H, m), 1.58-1.53 (4H, m), 1.41 (9H, s).

[1327] 実施例 427

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-(4'-ニトロ-ビフェニル-4-イル)-ヘキサン酸 (427) の合成

[1328]

[化430]

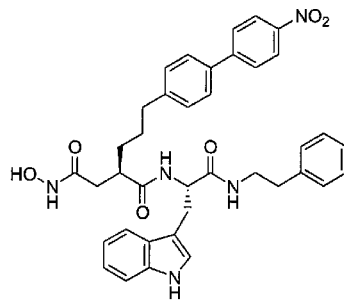


[1329] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-(4'-ニトロ-ビフェニル-4-イル)-ヘキサン酸 tert-ブチルエステル (426) (770mg) をジクロロメタン (7.7mL) に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸 (3.1mL) を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応後、溶媒を留去しエーテル、ヘキサンを加えて超音波処理した。ろ過してエーテルで洗った。減圧乾燥し、標記の化合物 (427) (578mg, 82.0%) を得た。

[1330] 実施例 428

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-ニトロビフェニル-4-イル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (428) の合成

[1331] [化431]



[1332] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-(4'-ニトロ-ビフェニル-4-イル)-ヘキサン酸 (427) (243mg) をDMF (2.5mL) に溶解した。そこへEDCI (88mg)、2-ヒドロキシーピリジン-N-オキシド

(51 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液 (0.028 mL) を加えて室温で4時間攪拌した。水 (20 mL) に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物 (428) (183 mg, 72.8%) を得た。これをエタノール (5 mL) で再結晶し、標記の化合物 (428) (135 mg) を得た。

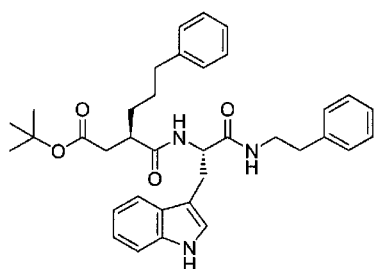
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.79 (1H, s), 10.40 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.27 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 8.03–7.93 (1H, m), 7.87 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.64–7.55 (3H, m), 7.32–7.03 (11H, m), 6.97 (1H, t,  $J = 8.2$  Hz), 4.49–4.43 (1H, m), 3.24–3.14 (2H, m), 3.08–3.01 (1H, m), 2.96–2.89 (1H, m), 2.71–2.66 (1H, m), 2.58–2.54 (3H, m), 2.23–2.16 (2H, m), 2.11–1.94 (1H, m), 1.51–1.29 (4H, m).

FAB-MS ( $m/z$ ): 662  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1333] 実施例 429

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-フェニル-ヘキサン酸tert-ブチルエステル (429) の合成

[1334] [化432]



[1335] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-ヘキサ-5-エン酸tert-ブチルエステル (398) (224 mg) を THF (2.3 mL) に溶解した。そこへ 9-BBN dimer (109 mg) を加えて室温で3時間攪拌した。3 mol/l 炭酸セシウム水溶液 (0.293 mL)、ヨードベンゼン (0.05

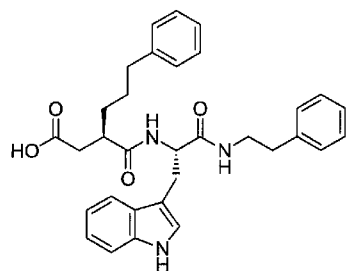
4 mL)、ジオキサン(4.6 mL)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(18 mg)を加えて室温で一晩攪拌した。反応後、溶媒を留去した。飽和重曹水を加えてクロロホルム抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記の化合物(429)(146 mg, 57.0%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.94(1H, s), 7.76(1H, d, J = 8.1 Hz), 7.37-7.34(1H, m), 7.25-7.22(3H, m), 7.17-7.09(7H, m), 6.97(1H, d, J = 2.4 Hz), 6.85-6.83(2H, m), 6.38(1H, d, J = 7.6 Hz), 5.66(1H, t, J = 5.6 Hz), 4.64-4.59(1H, m), 3.37-3.26(4H, m), 3.07(1H, dd, J = 14.6, 8.5 Hz), 2.58-2.33(6H, m), 1.55-1.49(4H, m), 1.41(9H, s).

[1336] 実施例 430

3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-フェニル-ヘキサン酸(430)の合成

[1337] [化433]



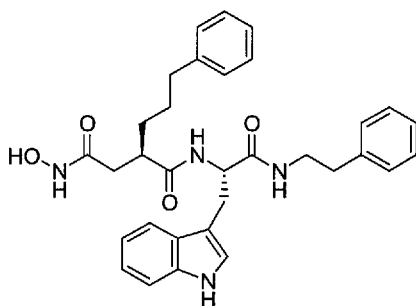
[1338] 3-[2-(1H-インドール-3-イル)-1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル]-6-フェニル-ヘキサン酸 tert-ブチルエステル(429)(130 mg)をジクロロメタン(1.3 mL)に溶解し、氷冷した。そこへトリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加えて室温で1時間攪拌した。反応後、溶媒を留去しエーテル、ヘキサンを加えて超音波処理した。ろ過してエーテルで洗った。減圧乾燥し、標記の化合物(430)(91 mg, 78.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12.10 (1H, s), 10.77 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.85 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.33–7.02 (15H, m), 6.98–6.94 (1H, m), 4.51–4.45 (1H, m), 3.24–3.13 (3H, m), 3.03 (1H, dd,  $J = 14.6, 6.5$  Hz), 2.91 (1H, dd,  $J = 14.6, 7.6$  Hz), 2.71–2.61 (2H, m), 2.55 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.35 (1H, dd,  $J = 15.9, 7.8$  Hz), 2.18 (1H, dd,  $J = 15.9, 6.8$  Hz), 1.49–1.31 (4H, m).

[1339] 実施例 4 3 1

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド (431) の合成

[1340] [化434]



[1341] 3- [2- (1H-インドール-3-イル) -1-フェネチルカルバモイル-エチルカルバモイル] -6-フェニル-ヘキサン酸 (430) (84 mg) をDMF (1 mL) に溶解した。そこへEDCI (37 mg)、2-ヒドロキシーピリジン-N-オキシド (21 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。50%ヒドロキシアミン水溶液 (0.012 mL) を加えて室温で4時間攪拌した。水 (20 mL) に反応液を注いだ。沈殿物をろ過して、水、エーテルで洗った。減圧乾燥することにより標記の化合物 (431) (66 mg) を得た。これをエタノール (3 mL) で再結晶し、標記の化合物 (431) (7 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.79 (1H, s), 10.39 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.07–7.93 (2H, m), 7.56 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.26–7.03 (12H, m), 6.98–6.94 (1H, m), 4.48–4.41 (1H, m), 3.25–3.13 (3H, m),



3.05 (1H, dd,  $J = 14.4, 5.6$  Hz), 2.92 (1H, dd,  $J = 14.4, 8.7$  Hz), 2.69–2.64 (1H, m), 2.57 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.45–2.37 (1H, m), 2.07 (1H, dd,  $J = 14.5, 6.6$  Hz), 1.96 (1H, dd,  $J = 14.5, 7.9$  Hz), 1.45–1.29 (4H, m).  
FAB-MS ( $m/z$ ): 541 [M+H]<sup>+</sup>.

[1342] 試験例 1 (MMP 阻害作用の検討)

(1) 試験方法

本試験において用いた各種MMP及び基質の入手方法を以下に示す。

MMP-1: カタリティックドメイン、ヒト、リコンビナントはバイオモル社 (SE-180) より、MMP-2: 活性型、ヒト、リコンビナントはカルビオケム社 (PF023) より、MMP-3: カタリティックドメイン、ヒト、リコンビナントはカルビオケム社 (444217) より、MMP-7: 活性型、ヒト、リコンビナントはカルビオケム社 (444270) より、MMP-9: ヒト、リコンビナント、活性型はカルビオケム社 (PF140) よりMMP-13: カタリティックドメイン、ヒト、リコンビナントはバイオモル社 (SE-246) よりMT1-MMP (MMP-14): カタリティックドメイン、ヒト、リコンビナントはカルビオケム社 (475935) よりそれぞれ購入して用いた。またMMPの基質としてはペプチド研究所製、3163-v: MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (DNP)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub>を用いた。

MMP阻害活性の評価方法及びMMP阻害活性の算出法を以下に示す。

96ウェルマイクロプレートに、超純水60 $\mu$ L、活性測定用緩衝液 (100mMトリス塩酸緩衝液pH=7.5、200mM NaCl、20mM CaCl<sub>2</sub>を含む) 70 $\mu$ L、DMSOに溶解した試料溶液又はDMSO 5 $\mu$ L、0.5mM基質溶液 (MMP: ペプチド研究所3163-v: MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A2pr (DNP)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub>) 5 $\mu$ L、20nM酵素溶液又は酵素希釈用バッファー (50mMトリス塩酸緩衝液pH=7.5、100mM NaCl、10mM CaCl<sub>2</sub>、0.5%BSAを含む) 20 $\mu$ Lを加えて攪拌後、遮光下37°C

にて60分間反応した。反応停止液（200mM EDTA）を添加することにより酵素反応を停止した後、酵素反応により生じた蛍光基質の蛍光強度を、吸光マイクロプレートリーダーシステム（モレキュラーデバイス社製）を用い、励起波長328nmにおいて、393nmの蛍光強度を測定した。阻害率は以下の式から求めた。

[1343] 阻害率（%）＝ { 1 - (酵素+阻害剤添加反応後の蛍光強度 - 未添加溶液の蛍光強度) / (酵素添加反応後の蛍光強度 - 未添加溶液の蛍光強度) } × 100

[1344] (2) 結果

合成化合物についてMMP阻害活性を測定した結果を表1～6に示した。表は各化合物4.7nM添加時の阻害活性を一覧で示した。

[1345] 表1～6に示したように、得られた化合物はイロマスタットに比べMMP1の阻害活性が低くかつMMP2～14における阻害活性が勝っていた。すなわち副作用に関与すると思われるMMP1阻害活性が軽減され、かつ癌関連のMMPをより阻害しうるからである。中でも化合物No. 19、20、26、29、32、67、115、117、121、122、123、261、278、279、305、308、309、310はより好適と考えられるMMP-14の阻害活性がイロマスタットよりはるかに強い。

さらに化合物No. 67、115、117、121、122、123、261、278、310などはMMP-1の阻害活性が20%以下とほとんど阻害作用を示さず且つ強力なMMP-14阻害作用を示すことからより好適な薬剤と考えられる。

[1346]

[表1]

阻害剤 4.7nM 添加時の  
阻害活性 (%)

化合物No.	MMP-1
19	60
20	81
21	54
22	69
23	64
24	41
25	85
26	21
29	73
32	37
33	81
38	79
66	16
67	17
68	16
69	18
115	3
116	22
117	6
118	11
119	12
120	14
121	12
122	7
123	9
169	0
170	6
171	14
172	12
177	0
178	9
179	11
180	6
243	25
244	29

[1347]

[表2]

阻害剤 4.7nM 添加時の  
阻害活性(%)

化合物No.	MMP-1
245	23
246	25
247	27
248	26
249	27
250	2
251	0
252	11
253	14
254	24
255	20
256	25
257	20
258	0
259	6
260	13
261	12
262	20
263	18
264	18
276	79
277	78
278	18
279	37
299	14
300	13
301	79
302	76
305	81
306	86
307	87
308	59
309	64
310	15

[1348]

[表3]

阻害剤 4.7nM 添加時の  
阻害活性(%)

化合物No.	MMP-1
353	0
354	0
355	0
356	0
380	3
381	0
382	0
383	0
384	0
390	0
397	2
401	2
404	1
407	0
410	1
413	2
416	0
419	0
422	0
425	18
428	26
431	21
イロマスタット	88

[1349]

[表4]

## 阻害剤 4. 7nM 添加時の阻害活性 (%)

化合物No.	MMP-2	MMP-3	MMP-7	MMP-9	MMP-13	MMP-14
19	64	18	67	72	86	74
20	65	17	69	76	87	74
21	51	5	46	64	80	40
23	57	4	31	57	77	34
25	59	ND	36	67	ND	11
26	91	44	6	91	81	82
29	99	78	18	98	97	97
32	91	60	5	91	86	90
33	79	ND	49	84	ND	17
38	83	17	31	83	91	45
67	94	56	0	94	96	82
68	78	37	0	87	89	40
69	80	47	1	83	92	62
115	98	58	7	96	99	95
117	97	26	0	96	98	79
121	98	18	1	97	98	83
122	95	10	0	94	97	61
123	95	36	3	95	98	74
171	99	62	5	99	99	58
172	99	57	13	99	99	45
177	95	1	3	93	86	15
179	86	26	1	81	73	18
180	99	37	7	99	99	45
243	67	23	10	88	87	7
244	58	25	4	86	81	6

ND: Not Done

[1350]

[表5]

## 阻害剤 4.7nM 添加時の阻害活性(%)

化合物No.	MMP-2	MMP-3	MMP-7	MMP-9	MMP-13	MMP-14
245	63	18	5	88	86	8
248	97	45	3	98	98	22
249	96	39	2	98	98	23
250	82	29	2	93	96	11
252	59	22	6	86	88	6
253	65	33	6	88	92	7
254	99	50	0	99	92	56
255	98	55	0	98	99	58
256	97	45	0	98	98	48
257	99	49	0	99	98	51
258	79	22	0	91	89	16
259	98	43	0	98	99	37
260	97	47	0	98	98	53
261	98	84	0	99	99	65
262	99	80	0	99	99	57
263	97	73	0	98	98	28
264	98	80	0	98	98	32
276	73	60	37	92	96	39
277	82	20	40	85	91	52
278	96	51	0	95	95	76
279	99	75	0	99	98	85
299	84	30	6	80	81	57
300	85	31	1	81	82	57
301	57	46	47	66	83	53
302	53	47	32	68	82	38
305	57	57	57	75	88	62
306	68	67	49	77	91	58
307	75	74	52	81	94	51
308	99	82	18	99	97	96
309	99	78	11	98	97	94
310	92	51	15	93	84	88

[1351]

[表6]

阻害剤 4.7nM 添加時の阻害活性(%)

化合物No.	MMP-2	MMP-3	MMP-7	MMP-9	MMP-13	MMP-14
353	9	41	0	82	78	41
380	86	6	0	81	89	12
381	94	20	0	94	93	23
382	93	37	0	90	93	40
390	99	33	0	99	99	31
404	89	18	7	88	94	27
407	77	18	5	75	87	30
416	96	58	0	96	84	12
419	95	17	0	89	48	0
422	100	77	0	97	97	22
428	100	26	0	98	53	4
431	99	42	0	96	100	37
イロマスタット	83	26	26	85	87	56

## [1352] 試験例 2

## (1) 試験方法

6週齢、雄性BALB/cヌードマウス（5匹/群）鼠径部皮下に、ヒト胃癌細胞株MKN-45（ $2 \times 10^6$  cells/マウス）を移植後、推定腫瘍体積が $100 \text{ mm}^3$ 前後に達した時点で各群が均等になるように群分けを行った（Day 0）。Day 1より本発明化合物およびイロマスタットを1日1回（ $100 \text{ mg/kg/day}$ ）計10日間（Day 1-5, 8-12）腹腔内に投与した。Day 22に腫瘍を摘出し、腫瘍重量より以下の式により腫瘍増殖抑制率（IR%）を算出した。

$$\text{IR}\% = (1 - \text{投与群の平均腫瘍重量} / \text{対照群の平均腫瘍重量}) \times 100$$

## [1353] (2) 結果

各化合物の腫瘍増殖抑制率を表7に示した。本発明化合物は検討されたいずれの化合物も対照群と比較して有意な腫瘍増殖の低値が認められた。特に、化合物262および化合物385はイロマスタット投与群と比較しても有意な（ $p < 0.05$ ）腫瘍重量の低値が認められた。

## [1354]



[表7]

本発明化合物およびイロマスタットの MKN-45 担癌マウスにおける腫瘍増殖抑制効果

	合計投与量 (mg/kg)	腫瘍重量 (g.mean±S.D.)			阻害率 (%)
コントロール	—	0.56	±	0.07	—
イロマスタット	1000	0.42	±	0.08	**
化合物 117	1000	0.40	±	0.04	**
化合物 121	1000	0.38	±	0.03	**
化合物 262	1000	0.31	±	0.05	*** #
化合物 277	1000	0.40	±	0.04	**
化合物 385	1000	0.28	±	0.05	*** #

\*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001 vs コントロール

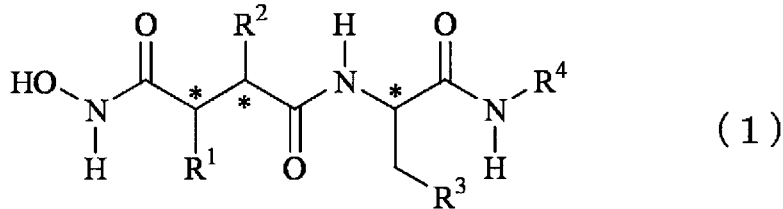
#p<0.05 vs イロマスタット

[1355] 本発明化合物投与による一般状態の変化は外見上みとめられなかった。また、体重の変化についても図 1 に示すようにほぼ同様の推移を示し、特に著しい増減はみとめられなかった。

## 請求の範囲

[1] 一般式 (1)

[化1]



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、メチル基、(E)-3-フェニルアリル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、6-フェニルヘキシル基又は7-フェニルヘプチル基を示し；

R<sup>2</sup>は、水素原子、イソブチル基、3-フェニルプロピル基、2-(4-メトキシフェニル)エチル基、3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、4-(4-メトキシフェニル)ブチル基、5-(4-メトキシフェニル)ペンチル基、6-(4-メトキシフェニル)ヘキシル基、7-(4-メトキシフェニル)ヘプチル基、4-メトキシベンジルスルファニルメチル基、イソプロピルスルファニル基、3-(4-ベンジルオキシフェニル)プロピル基、4-(4-ベンジルオキシフェニル)ブチル基、5-(4-ベンジルオキシフェニル)ペンチル基、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル基、4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル基、5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンチル基、3-(ビフェニル-3-イル)プロピル基、3-(ビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-プロピル-ビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-アセチルビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-ニトロビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(ナフタレン-1-イル)プロピル基、3-(ナフタレン-2-イル)プロピル基又は3-(6-メトキシナフタレン-2-イル)プロピル基を示し；

R<sup>3</sup>は水素原子、フェニル基、1H-インドール-3-イル基、1-ナフチル

基、2-ナフチル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル基、4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ基、2-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェノキシ基、4-(2-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル基、2-グアニジノエチル基又は3-ベンゾチエニル基を示し；

R<sup>4</sup>は、メチル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシ基、フェネチル基、1-(メチルカルバモイル)エチル基、1-[1-(メチルカルバモイル)エチルカルバモイル]エチル基、4-グアニジノ-1-(メチルカルバモイル)ブチル基、1-[4-グアニジノ-1-(メチルカルバモイル)ブチルカルバモイル]エチル基、2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチル基、2-(3-ベンジルオキシフェニル)エチル基、2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル基、2-(3, 5-ジベンジルオキシフェニル)エチル基、2-(3, 4-ジベンジルオキシフェニル)エチル基、2-(2-ニトロフェニル)エチル基、2-(3-ニトロフェニル)エチル基、2-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]エチル基、2-[3, 4-ジ(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]エチル基、2-[3-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチル基、2-[4-(ベンジルオキシカルボニル)フェニル]エチル基、2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル基、2-(3, 5-ジヒドロキシフェニル)エチル基、2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチル基、2-(2-アミノフェニル)エチル基、2-(3-アミノフェニル)エチル基、2-(4-アミノフェニル)エチル基、2-(3, 4-ジアミノフェニル)エチル基、2-(3-カルボキシフェニル)エチル基又は2-(4-カルボキシフェニル)エチル基を示す。

ただし、(1) R<sup>1</sup>=H、R<sup>2</sup>=イソブチル基、R<sup>3</sup>=1H-インドール-3-イル基、R<sup>4</sup>=CH<sub>3</sub>；

(2) R<sup>1</sup>=H、R<sup>2</sup>=イソブチル基、R<sup>3</sup>=1-ナフチル基、R<sup>4</sup>=CH<sub>3</sub>；

(3)  $R^1=H$ 、 $R^2=$ イソブチル基、 $R^3=2$ -ナフチル基、 $R^4=CH_3$ ；

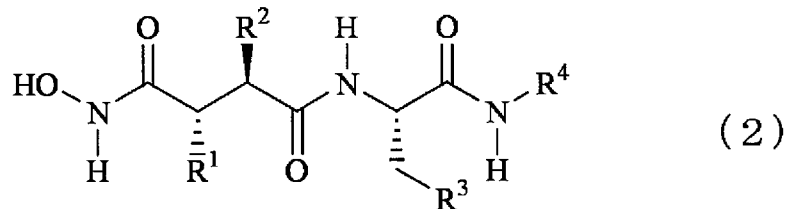
(4)  $R^1=CH_3$ 、 $R^2=$ イソブチル基、 $R^3=1$ -ナフチル基、 $R^4=CH_3$ 基；

(5)  $R^1=CH_3$ 、 $R^2=$ イソブチル基、 $R^3=5, 6, 7, 8$ -テトラヒドロ-1-ナフチル基、 $R^4=CH_3$ 基；である化合物を除く。）

で表されるヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とするマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

[2] 一般式 (2)

[化2]



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は前記と同じ。)

で表されるヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とするマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

[3] 式中、 $R^1$ が水素原子、(E)-3-フェニルアリル基、3-フェニルプロピル基又は4-フェニルブチル基であり；

$R^2$ がイソブチル基、3-フェニルプロピル基、3-(4-メトキシフェニル)プロピル基、4-(4-メトキシフェニル)ブチル基、5-(4-メトキシフェニル)ペンチル基、6-(4-メトキシフェニル)ヘキシル基、4-メトキシベンジルスルファニルメチル基、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル基、4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル基、5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンチル基、3-(ビフェニル-3-イル)プロピル基、3-(ビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-アセチルビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(4'-ニトロビフェニル-4-イル)プロピル基、3-(ナフタレン-2-イル)プロピル基又は3-(6-メトキシナフタ

レン-2-イル) プロピル基であり ;

R<sup>3</sup>がフェニル基、1H-インドール-3-イル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル基又は3-ベンゾチエニル基であり ;

R<sup>4</sup>がメチル基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシ基、フェネチル基、1-(メチルカルバモイル) エチル基、1-[1-(メチルカルバモイル) エチルカルバモイル] エチル基、1-[4-グアニジノ-1-(メチルカルバモイル) ブチルカルバモイル] エチル基、2-(2-ヒドロキシフェニル) エチル基、2-(3-ヒドロキシフェニル) エチル基、2-(4-ヒドロキシフェニル) エチル基、2-(3, 5-ジヒドロキシフェニル) エチル基、2-(3-アミノフェニル) エチル基、2-(4-アミノフェニル) エチル基又は2-(3, 4-ジアミノフェニル) エチル基である請求項1又は2記載の阻害剤。

[4] 式中、R<sup>1</sup>が水素原子、(E)-3-フェニルアリル基、3-フェニルプロピル基又は4-フェニルブチル基であり ;

R<sup>2</sup>が3-(4-メトキシフェニル) プロピル基、4-(4-メトキシフェニル) ブチル基、5-(4-メトキシフェニル) ペンチル基、4-メトキシベンジルスルファニルメチル基、3-(4-ヒドロキシフェニル) プロピル基、4-(4-ヒドロキシフェニル) ブチル基、5-(4-ヒドロキシフェニル) ペンチル基又は3-(ナフタレン-2-イル) プロピル基であり ;

R<sup>3</sup>がフェニル基、1H-インドール-3-イル基又は1-ナフチル基であり ;

R<sup>4</sup>がベンジルオキシ基又はフェネチル基である請求項1又は2記載の阻害剤。

[5] マトリックスメタロプロテアーゼが、マトリックスメタロプロテアーゼ2、3、7、9、13及び14から選ばれる1種以上の酵素である請求項1~4のいずれか1項記載の阻害剤。

[6] マトリックスメタロプロテアーゼ1に対する阻害作用を有しない請求項5

記載の阻害剤。

- [7] 請求項 1～4 のいずれか 1 項記載のヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とするマトリックスメタロプロテアーゼ亢進性疾患の予防、治療剤。
- [8] 請求項 1～4 のいずれか 1 項記載のヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とするがん転移及び／又は浸潤抑制剤。
- [9] 請求項 1～4 のいずれか 1 項記載のヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とする抗がん剤。
- [10] 請求項 1～4 のいずれか 1 項記載のヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とする血管新生抑制剤。
- [11] 請求項 1～4 のいずれか 1 項記載のヒドロキサム酸誘導体又はその塩を有効成分とする抗炎症性疾患剤。
- [12] 請求項 1～4 のいずれか 1 項記載のヒドロキサム酸誘導体又はその塩の、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ亢進性疾患の予防・治療剤、がん転移及び／又は浸潤抑制剤、抗がん剤、血管新生抑制剤、又は抗炎症性疾患剤製造のための使用。
- [13] 請求項 1～4 のいずれか 1 項記載のヒドロキサム酸誘導体又はその塩の有効量を投与することを特徴とするマトリックスメタロプロテアーゼ阻害方法、マトリックスメタロプロテアーゼ亢進性疾患の予防・治療方法、がん転移及び／又は浸潤抑制方法、がん治療法、血管新生抑制方法、又は炎症性疾患治療方法。
- [14] 下記から選ばれるヒドロキサム酸誘導体又はその塩。  
 [4- (N-ヒドロキシアミノ) サクシニル] -L-トリプトファン-N-メチルアミド、  
 [4- (N-ヒドロキシアミノ) サクシニル] -L-3- (1-ナフチル) アラニン-N-メチルアミド、  
 [4- (N-ヒドロキシアミノ) サクシニル] -L-3- (2-ナフチル) アラニン-N-メチルアミド、  
 [4- (N-ヒドロキシアミノ) -2 (R) -イソブチルサクシニル] -L

- ートリプトファンーNーベンジルオキシアミド、  
[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ーイソブチルサクシニル]ーL  
ー3ー(1ーナフチル)アラニンーNーベンジルオキシアミド、  
[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ーイソブチルサクシニル]ーL  
ー3ー(2ーナフチル)アラニンーNーベンジルオキシアミド、  
[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ーイソブチルサクシニル]ーL  
ートリプトファンーNーヒドロキシアミド、  
[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ーイソブチルサクシニル]ーL  
ー3ー(1ーナフチル)アラニンーNーヒドロキシアミド、  
[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ーイソブチルサクシニル]ーL  
ー3ー(2ーナフチル)アラニンーNーヒドロキシアミド、  
[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ーイソブチルー3(S)ーメチ  
ルサクシニル]ーLートリプトファンーNーメチルアミド、  
[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ーイソブチルー3(S)ーメチ  
ルサクシニル]ーLー3ー(2ーナフチル)アラニンーNーメチルアミド、  
[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ーイソブチルサクシニル]ーL  
ー3ー(5, 6, 7, 8ーテトラヒドロー1ーナフチル)アラニンーNーメ  
チルアミド、  
[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ー[2ー(4ーメトキシフェニ  
ル)エチル]サクシニル]ーLートリプトファンーNーベンジルオキシアミ  
ド、  
[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ー[3ー(4ーメトキシフェニ  
ル)プロピル]サクシニル]ーLートリプトファンーNーベンジルオキシア  
ミド、  
[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ー[4ー(4ーメトキシフェニ  
ル)ブチル]サクシニル]ーLートリプトファンーNーベンジルオキシアミ  
ド、  
[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ー[5ー(4ーメトキシフェニ

ル)ペンチル]サクシニル]ーLートリプトファンーNーベンジルオキシアミド、

[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ー(4ーメトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]ーLートリプトファンーNーベンジルオキシアミド、

[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ー(イソプロピルスルファニル)サクシニル]ーLートリプトファンーNーベンジルオキシアミド、

[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ー[3ー(4ーメトキシフェニル)プロピル]サクシニル]ーLートリプトファンーNーフェネチルアミド、

[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ーイソブチルサクシニル]ーLー3ー[4ー(2ークロロピリミジンー4ーイルオキシ)フェノキシ]アラニンーNーメチルアミド、

[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ーイソブチルサクシニル]ーLー3ー[2ー(2ークロロピリミジンー4ーイルオキシ)フェノキシ]アラニンーNーメチルアミド、

[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ーイソブチルサクシニル]ーLー3ー[4ー(2ークロロピリミジンー4ーイルオキシ)フェニル]アラニンーNーメチルアミド、

[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ー[3ー(4ーベンジルオキシフェニル)プロピル]サクシニル]ーLートリプトファンーNーフェネチルアミド、

[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ー[4ー(4ーベンジルオキシフェニル)ブチル]サクシニル]ーLートリプトファンーNーフェネチルアミド、

[4ー(Nーヒドロキシアミノ)ー2(R)ー[5ー(4ーベンジルオキシフェニル)ペンチル]サクシニル]ーLートリプトファンーNーフェネチルアミド、



[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-ヒドロキシフェニル)ブチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[5-(4-ヒドロキシフェニル)ペンチル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-アラニン-L-アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-L-アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-L-アラニン-L-アラニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-アルギニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-アラニン-L-アルギニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-L-アルギニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-L-アラニン-L-アルギニン-N-メチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,5-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-ニトロフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3-ニトロフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(2-ニトロフェニル)エチルアミド、

ル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2- [3, 4-ビス(ベンジルオキシカルボニルアミノ) フェニル] エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2-[3-(ベンジルオキシカルボニル) フェニル] エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2-[4-(ベンジルオキシカルボニル) フェニル] エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2-(2-ヒドロキシフェニル) エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2-(3-ヒドロキシフェニル) エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2-(4-ヒドロキシフェニル) エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2-(3, 5-ジヒドロキシフェニル) エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2-(2-アミノフェニル) エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-2-(3-アミノ

フェニル) エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(4-アミノフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-(3,4-ジアミノフェニル)エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[3-カルボキシフェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-2-[4-カルボキシフェニル]エチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-3-(3-ベンゾチエニル)アラニン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-イソブチルサクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-

トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[3 (S) - シンナミル-4 - (N-ヒドロキシアミノ) - 2 (R) - イソブチルサクシニル] - L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4 - (N-ヒドロキシアミノ) - 2 (R) - イソブチル-3 (S) - (3-フェニルプロピル) サクシニル] - L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[3 (S) - シンナミル-4 - (N-ヒドロキシアミノ) - 2 (R) - イソブチルサクシニル] - L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[4 - (N-ヒドロキシアミノ) - 2 (R) - イソブチル-3 (S) - (3-フェニルプロピル) サクシニル] - L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[3 (S) - シンナミル-4 - (N-ヒドロキシアミノ) - 2 (R) - イソブチルサクシニル] - L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4 - (N-ヒドロキシアミノ) - 2 (R) - イソブチル-3 (S) - (3-フェニルプロピル) サクシニル] - L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4 - (N-ヒドロキシアミノ) - 2 (R) - イソブチル-3 (S) - (3-フェニルプロピル) サクシニル] - L-トリプトファン-N-ヒドロキシアミド、

[3 (S) - シンナミル-4 - (N-ヒドロキシアミノ) - 2 (R) - [3 - (4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] - L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[4 - (N-ヒドロキシアミノ) - 2 (R) - [3 - (4-メトキシフェニル) プロピル] - 3 (S) - (3-フェニルプロピル) サクシニル] - L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[3 (S) - シンナミル-4 - (N-ヒドロキシアミノ) - 2 (R) - [3 - (4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] - L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(3-フェニルプロピル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-ベンジルオキシアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-メチルアミド、

[3(S)-シンナミル-4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(4-メトキシベンジルスルファニルメチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]サクシニル]-L-フェニルアラニン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(4-フェニルブチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(5-フェニルペンチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(6-フェニルヘキシル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-3(S)-(7-フェニルヘプチル)サクシニル]-L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-1-イル)プロピル]サクシニル]-L-フェニルアラニン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-1-イ

ル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-2-イル) プロピル] サクシニル] -L-フェニルアラニン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ナフタレン-2-イル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ビフェニル-3-イル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(ビフェニル-4-イル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[2-(4-メトキシフェニル) エチル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[4-(4-メトキシフェニル) ブチル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[5-(4-メトキシフェニル) ペンチル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[6-(4-メトキシフェニル) ヘキシル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[6-(4-メトキシフェニル) ヘプチル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(6-メトキシナフタ

レン-2-イル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-プロピルビフェニル-4-イル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-tert-ブチルビフェニル-4-イル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-アセチルビフェニル-4-イル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4'-ニトロビフェニル-4-イル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

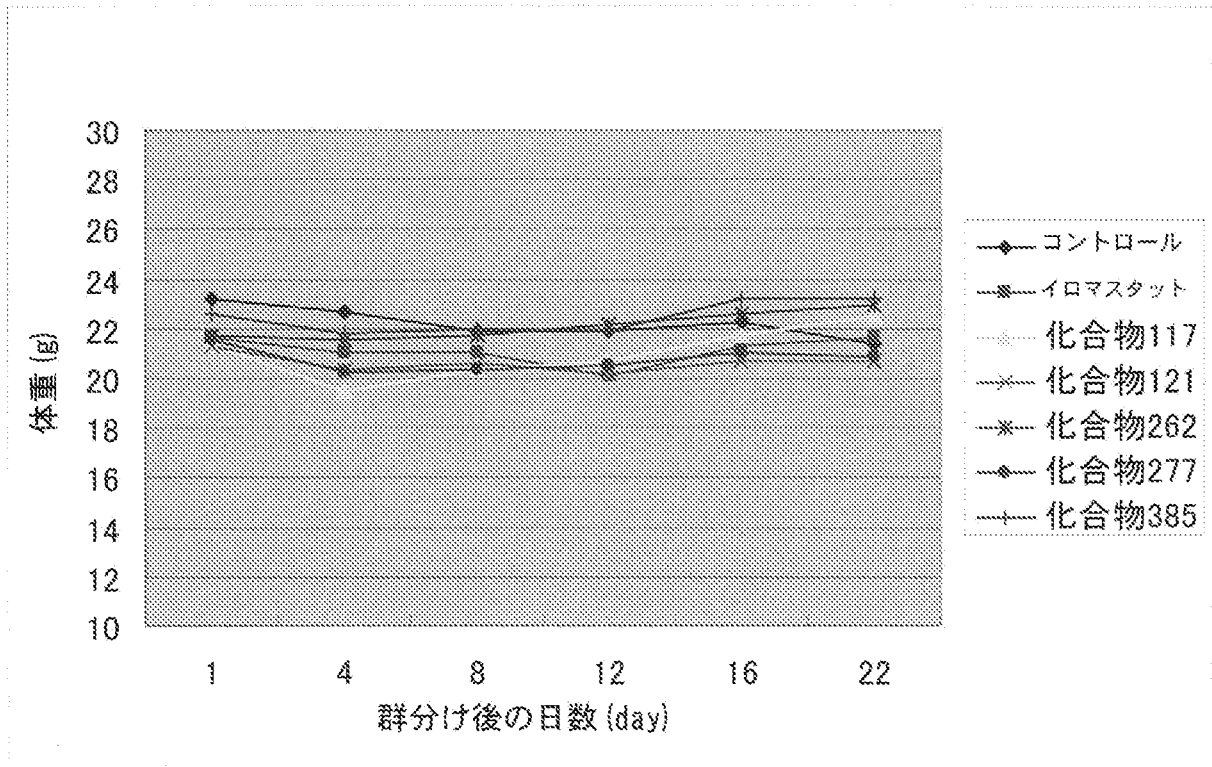
[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-(3-フェニルプロピル) サクシニル] -L-トリプトファン-N-フェネチルアミド、

[4-(N-ヒドロキシアミノ)-2(R)-[3-(4-メトキシフェニル) プロピル] サクシニル] -L-トリプトファン-N-メチルアミド。

[15] 請求項 14 記載のヒドロキサム酸誘導体又はその塩を含有する医薬。



[図1]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2009/001147

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
See extra sheet.

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K31/165, A61K31/381, A61K31/405, A61K31/421, A61K31/505, A61P1/02, A61P1/04, A61P9/00, A61P9/10, A61P19/02, A61P19/10, A61P25/00, A61P27/02, A61P29/00, A61P35/00, A61P35/04, C07C259/06, C07C323/60, C07D209/20,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009  
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

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

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-55327 A (Fuji Chemical Industries, Ltd.), 27 February, 2001 (27.02.01), Full text; Claims; page 30, Par. No. [0081]; test examples 1, 2 (Family: none)	1-12, 14, 15
X	JP 2000-86611 A (Fuji Chemical Industries, Ltd.), 28 March, 2000 (28.03.00), Full text; Claims; page 28, Par. No. [0086]; test examples 1, 2 & WO 99/31052 A1                      & EP 1038864 A1	1-12, 14, 15

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 08 June, 2009 (08.06.09)	Date of mailing of the international search report 16 June, 2009 (16.06.09)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/001147

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 9-501183 A (Glycomed Inc.), 04 February, 1997 (04.02.97), Full text; Claims; examples 1 to 52 & US 5892112 A & US 5114953 A & US 5183900 A & US 5189178 A & US 5239078 A & US 5268384 A & US 5270326 A & US 5696147 A & US 5773438 A & CA 2158760 A1 & WO 95/19965 A1 & EP 690841 A1 & AU 2005/202433 A1	1-12, 14, 15
X	JP 8-511509 A (Glycomed Inc.), 03 December, 1996 (03.12.96), Full text; Claims; examples 1 to 24 & WO 94/22309 A1 & CA 2160139 A1 & EP 692931 A1	1-12, 14, 15
X	JP 8-505605 A (British Biotech Pharmaceuticals Ltd.), 18 June, 1996 (18.06.96), Full text; Claims; page 33, lines 21 to 27; examples 1 to 3; REGISTRY NO.108383-58-0 & WO 94/10990 A1 & EP 667770 A1 & US 5691382 A	1-12, 14, 15
X	WO 07/87637 A2 (WASHINGTON STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION), 02 August, 2007 (02.08.07), Full text; Claims; pages 19 to 34 (particularly, page 34); examples; REGISTRY NO.108383-58-0 (Family: none)	1-12, 14, 15
X	YAMAMOTO, M. ET AL. 'STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF HYDROXAMATE-BASED INHIBITORS ON MEMBRANE-BOUND FAS LIGAND AND TNF-ALPHA PROCESSING.' DRUG DESIGN AND DISCOVERY, (1999) 16(2) P.119-130 full text; ABSTRACT, P.122 TABLE I, II (particularly, refer to compounds 17d, e) REGISTRY NO.188728-65-6, 190383-65-4	1-12, 14, 15
X	FUJISAWA, T. ET AL. 'HIGHLY WATER-SOLUBLE MATRIX METALLOPROTEINASES INHIBITORS AND THEIR EFFECTS IN A ADJUVANT-INDUCED ARTHRITIS MODEL.' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, (2002) 10(8) P.2569-2581 full text; ABSTRACT, P.2572, TABLE 1	1-12, 14, 15

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/001147

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

A61K31/165(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61K31/405(2006.01)i,  
A61K31/421(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i,  
A61P1/04(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,  
A61P19/02(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,  
A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,  
A61P35/04(2006.01)i, C07C259/06(2006.01)i, C07C323/60(2006.01)i,  
C07D209/20(2006.01)i, C07D239/34(2006.01)i, C07D263/26(2006.01)i,  
C07D333/60(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D239/34, C07D263/26, C07D333/60

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2009/001147

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.  Claims Nos.: 13  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 13 includes the methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and for diagnosis of the same and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not (continued to extra sheet)
- 2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
- 3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
- 4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/001147

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

<Subject of search>

The compounds that are specified in claims 1 to 12 involve a large number of compounds. However, only part of these compounds were produced in practice in the description and the MMP inhibitory activity and/or tumor growth inhibitory activity thereof were proved. Namely, these compounds are, among the compounds represented by the formula (1) as set forth in claim 1, those described in Examples as having combinations of specific  $R^1$  to  $R^4$ . Thus, these compounds are solely supported as being useful to a certain extent in the description in the meaning within PCT Article 6 and disclosed in the description to a certain extent in the meaning within PCT Article 5.

Accordingly, the search has been performed on, among the compounds involved in the formula (1) as set forth in claim 1, those which are described in Examples as having combinations of specific  $R^1$  to  $R^4$ , involving the compound as specified in claim 14, and have been clearly described or suggested as having the MMP inhibitory activity and/or tumor growth inhibitory activity.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/165, A61K31/381, A61K31/405, A61K31/421, A61K31/505, A61P1/02, A61P1/04, A61P9/00, A61P9/10, A61P19/02, A61P19/10, A61P25/00, A61P27/02, A61P29/00, A61P35/00, A61P35/04, C07C259/06, C07C323/60, C07D209/20, C07D239/34, C07D263/26, C07D333/60

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009年

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

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2001-55327 A (富士薬品工業株式会社) 2001.02.27 文献全体; 特許請求の範囲、P.30 【0081】、試験例 1,2 (ファミリーなし)	1-12, 14, 15
X	JP 2000-86611 A (富士薬品工業株式会社) 2000.03.28 文献全体; 特許請求の範囲、P.28 【0086】、試験例 1,2 & WO 99/31052 A1 & EP 1038864 A1	1-12, 14, 15

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

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

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

国際調査を完了した日

08.06.2009

国際調査報告の発送日

16.06.2009

国際調査機関の名称及びあて先

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

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保 元浩

4C

8828

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 9-501183 A (グリコメド・インコーポレイテッド) 1997.02.04 文献全体 ; 特許請求の範囲、実施例 1-52 & US 5892112 A & US 5114953 A & US 5183900 A & US 5189178 A & US 5239078 A & US 5268384 A & US 5270326 A & US 5696147 A & US 5773438 A & CA 2158760 A1 & WO 95/19965 A1 & EP 690841 A1 & AU 2005/202433 A1	1-12, 14, 15
X	JP 8-511509 A (グリコメド・インコーポレイテッド) 1996.12.03 文献全体 ; 特許請求の範囲、実施例 1-24 & WO 94/22309 A1 & CA 2160139 A1 & EP 692931 A1	1-12, 14, 15
X	JP 8-505605 A (ブリテッシュ バイオテック ファーマシューティカルズ リミテッド) 1996.06.18 文献全体 ; 特許請求の範囲、P.33 第 21-27 行、 実施例 1-3 REGISTRY NO.108383-58-0 & WO 94/10990 A1 & EP 667770 A1 & US 5691382 A	1-12, 14, 15
X	WO 07/87637 A2 (WASHINGTON STATE UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) 2007.08.02 文献全体 ; CLAIMS、P.19-34 (特に P.34) 、 EXAMPLES REGISTRY NO.108383-58-0 (ファミリーなし)	1-12, 14, 15
X	YAMAMOTO, M. ET AL. 'STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP OF HYDROXAMATE-BASED INHIBITORS ON MEMBRANE-BOUND FAS LIGAND AND TNF-ALPHA PROCESSING.' DRUG DESIGN AND DISCOVERY, (1999) 16(2) P.119-130 文献全体 ; ABSTRACT、P.122 TABLE I, II (特に化合物 17d,e 参照) REGISTRY NO.188728-65-6, 190383-65-4	1-12, 14, 15
X	FUJISAWA, T. ET AL. 'HIGHLY WATER-SOLUBLE MATRIX METALLOPROTEINASES INHIBITORS AND THEIR EFFECTS IN A ADJUVANT-INDUCED ARTHRITIS MODEL.' BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, (2002) 10(8) P.2569-2581 文献全体 ; ABSTRACT、P.2572 TABLE I	1-12, 14, 15



## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求項 1 3 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求項 1 3 は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法及び人体又は動物の体の診断方法」を包含するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2.  請求項 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求項 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

## 発明の属する分野の分類

A61K31/165(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i, A61K31/405(2006.01)i,  
A61K31/421(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i,  
A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i,  
A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,  
A61P35/04(2006.01)i, C07C259/06(2006.01)i, C07C323/60(2006.01)i,  
C07D209/20(2006.01)i, C07D239/34(2006.01)i, C07D263/26(2006.01)i,  
C07D333/60(2006.01)i

< 調査の対象について >

請求項1-12に規定される化合物としては非常に多数のものが含まれているが、明細書中で実際に製造されそのMMP阻害活性及び／又は腫瘍増殖抑制活性について確認されており、以てその有用性に関しPCT6条の意味において明細書中で一応裏付けられPCT5条の意味において明細書中で一応開示されている、と言えるのは、請求項1の式(1)で表される化合物群中の特定の $R^1 \sim R^4$ の組合せに係る、実施例の項に記載された一部のものについてのみである。

よって、調査は、請求項1の式(1)に包含される化合物のうち、請求項14に規定される化合物を含め実施例の項で具体的に記載されている特定の $R^1 \sim R^4$ の組合せに係るものであって、MMP阻害活性及び／又は腫瘍増殖抑制活性を有することに関し明確な記載乃至示唆があるものについてのみ行った。