

暈 暈 暈

發明の名称：アミノ酸誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、アミノ酸誘導体及びその薬学的に許容される塩及び水和物、並びに該化合物を有効成分として含有する医薬に関する。

鼎景技術

[0002] 「痛み」は、病因によって分類した場合、体の組織に害を及ぼすような強い刺激（侵害刺激）によって引き起こされる侵害受容性疼痛（いわゆる、一般的に「痛み」と、中枢神経や末梢神経の損傷や機能異常に起因する病的な痛みである神経因性疼痛（神経障害性疼痛）に大別される。この神経因性疼痛は自発痛の他、侵害性刺激に対する疼痛閾値が低下する痛覚過敏反応や通常痛みを引き起こさない触覚刺激で惹起される激痛（プロテインア）といった症状を生じ、一度病態が完成すると慢性に経過する非常に難治性の疼痛で

「0003」現在、一般的な「痛み」に対しては、非ステロイド性鎮痛薬（NSAIDs）、非麻薬性鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬等が使用され、その治療法は確立しつつある。しかし、神経因性疼痛については満足できる鎮痛薬はほとんど無いのが現状である。

[0004] 本発明者らは、各種の痛みに対して効果を示す化合物について鋭意研究を行った結果、本発明アミノ酸誘導体が、侵害受容性疼痛だけでなく、神経因性疼痛モデル動物においても優れた鎮痛作用を有することを見出した。アミノ酸誘導体として、抗アレルギー作用を有する化合物の中間体としてN-シシナモイル-トリプトファン（非特許文献1）、アフリカマユマユの巨大神経細胞の興奮性を抑制するN-シシナモイル-トリプトファン、N-シシナモイル-D-トリプトファン、N-3-クロロシシナモイル-トリプトファン（非特許文献2）と、コーヒー豆からの単離物質であるp-クロイル-トリプトファン、カフェオイル-トリプトファン（非特許文献3）、共重合体のモノマーであるN-アク

リリル-L-トリプトファン、N-アクリリル-L-ロイシン（非特許文献4）が開示されているが、いずれの文献においてもこれらの化合物が、医薬として有用であること、特に鎮痛薬として有用であることは全く記載されていない。また、特許文献1には、植物から抽出されたp-クマロイル-L-トリプトファン、N-カフェオイル-L-トリプトファン、p-クマロイル-L-チロシン等が記載されているが、これらが鎮痛作用を有する等の記載はない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開WO 2008/009655号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：「Biomedical Problems」、第58巻、9-38頁（1999年）

非特許文献2：「Comparative Biochemistry and Physiology」、第75巻、329-335頁（1983年）

非特許文献3：「Bioscience, Biotechnology and Biochemistry」、第59巻、第10号、1887-1890頁（1995年）

非特許文献4：「Journal of Polymer Science：Polymer Chemistry Edition」、第10巻、3569-3576頁（1972年）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、鎮痛薬等の医薬として有用なアミノ酸誘導体を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、各種の痛みに対して効果を示す化合物について鋭意研究を行った結果、下記構造式(I')で表されるアミノ酸誘導体が、侵害受容性疼痛モデル動物や神経因性疼痛の病態モデル動物において優れた鎮痛作用を有し、鎮痛薬等の医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

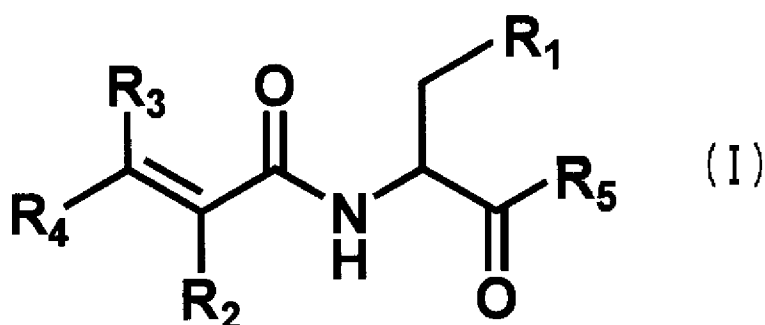
発明の効果

[0009] 本発明アミノ酸誘導体は侵害受容性疼痛モデル動物だけでなく、神経因性疼痛モデル動物に対しても優れた鎮痛作用を示す新規化合物であり、種々の疼痛性疾患等を治療するための薬剤として非常に有用である。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明は下記一般式（I）で表される新規アミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物に関する。

[化1]

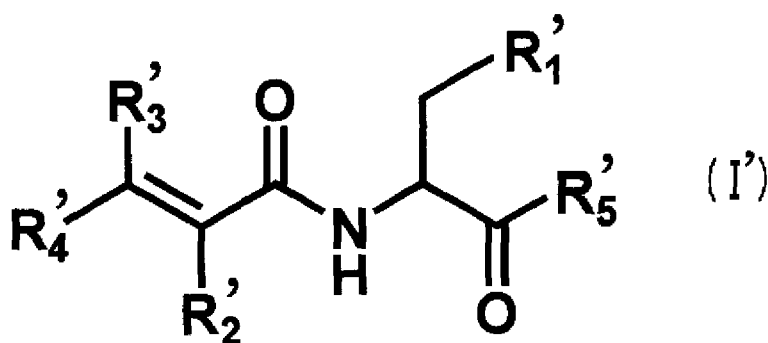


〔式中、 R_1 はN位がホルミル、ベンジル又は炭素数1乃至6のアルキルで置換されていてもよいインドール、ヒドロキシ又は炭素数1乃至4のアルコキシで置換されているフェニル、カルボキシ、アミノ、グアニジノ、カルバモイル又は炭素数1乃至4のアルキルスルファニルで置換されていてもよい炭素数1乃至6のアルキル、或いはヒドロキシを表し、 R_2 は水素、炭素数1乃至4のアルキル又はシアノを表し、 R_3 は水素又は炭素数1乃至4のアルキルを表し、 R_4 は水素、炭素数1乃至4のアルキル、或いはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、フェノキシ、炭素数1乃至6のアルキル及び炭素数1乃至4のアルコキシから選択される1又は2の置換基で置換されていてもよいフェニルを表し、 R_5 はヒドロキシ又はアミノを表し、又、 R_2 及び R_4 は結合してベンゾフラン環又はクマリン環を形成してもよい。但し、 R_2 が水素で、 R_4 がヒドロキシ若しくは塩素で置換されているフェニル、ヒドロキシ及びメトキシで置換さ

れているフェニル、又は無置換のフェニルである場合、 R_1 は無置換のインドール及びヒドロキシフェニル以外の置換基を表し、又、 R_2 が水素で、 R_4 がメチルで置換されているフェニルである場合、 R_1 はヒドロキシ又は炭素数1乃至4のアルコキシで置換されているフェニル以外の置換基を表し、又、 R_2 が水素で、 R_4 がヒドロキシで置換されているフェニルである場合、 R_1 はカルボキシメチル以外の置換基を表し、又、 R_2 及び R_4 が水素である場合、 R_1 は無置換のアルキル及び無置換のインドール以外の置換基を表す。]

[0011] また、本発明は下記一般式 (I') で表されるアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物の少なくとも一種を有効成分として含有する鎮痛薬等の医薬に関する。

[化2]



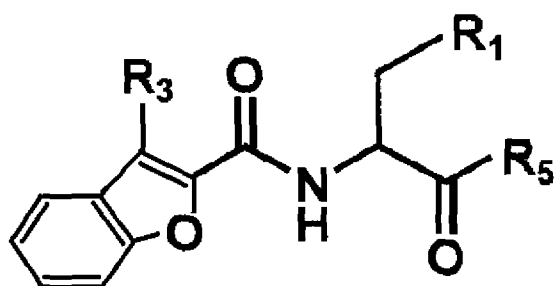
[式中、 R_1' はN位がホルミル、ベンジル又は炭素数1乃至6のアルキルで置換されていてもよいインドール、ヒドロキシ又は炭素数1乃至4のアルコキシで置換されているフェニル、カルボキシ、アミノ、グアニジノ、カルバモイル又は炭素数1乃至4のアルキルスルファニルで置換されていてもよい炭素数1乃至6のアルキル、或いはヒドロキシを表し、 R_2' は水素、炭素数1乃至4のアルキル又はシアノを表し、 R_3' は水素又は炭素数1乃至4のアルキルを表し、 R_4' は水素、炭素数1乃至4のアルキル、或いはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、フェノキシ、炭素数1乃至6のアルキル及び炭素数1乃至4のアルコキシから選択される1又は2の置換基で置換されていてもよいフェ

ニルを表し、 R_5' はヒドロキシ又はアミノを表し、又、 R_2' 及び R_4' は結合してベンゾフラン環又はクマリン環を形成してもよい。]

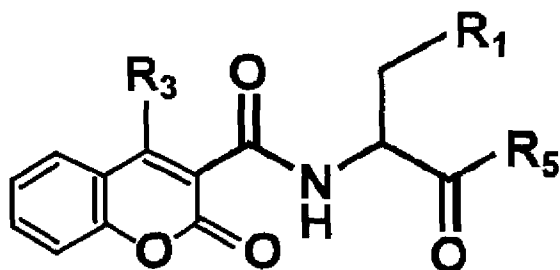
[0012] 前記一般式 (I) 及び (I') の置換基において、炭素数1乃至4のアルキルとは、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル等の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。炭素数1乃至6のアルキルとは、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル等の直鎖状又は分岐状のアルキル基を表す。炭素数1乃至4のアルコキシとは好ましくはメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ等の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を表す。ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等を表す。

[0013] 尚、 R_2 及び R_4 が結合してベンゾフラン環又はクマリン環を形成する場合の一般式は、各々〔化3〕又は〔化4〕で示される (R_2' 及び R_4' の場合も同様である)。

〔化3〕



〔化4〕



[0014] 本発明化合物中、好ましい化合物は以下の通りである。

N^{α} -アクリロイル-L-トリプトファン [化合物 1]

N^{α} -[3-(2-ヒドロキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 2]

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 3]

N^{α} -[3-(3-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 4]

N^{α} -[3-(4-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 5]

N^{α} -[3-(3-ヒドロキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 6]

N^{α} -[3-(4-ヒドロキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 7]

N^{α} -(3-フェニルアクリロイル)-L-トリプトファン [化合物 8]

N^{α} -[3-(2-シアノフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 9]

N^{α} -[3-(2-トリフルオロメチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 10]

N^{α} -[3-(2-メトキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 11]

N^{α} -[3-(2-クロロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 12]

N^{α} -[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 13]

N^{α} -[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 14]

N^{α} -[3-(2, 5-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 15]

N^{α} -[3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 16]

N^{α} -[3-(3-シアノフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 17]

N^{α} -[3-(4-フェノキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 18]

8]

N^{α} -[3-(4-シアノフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 19]

N^{α} -(ベンゾフラン-2-カルボニル)-L-トリプトファン [化合物 20]

[0015] N^{α} -(クマリン-3-カルボニル)-L-トリプトファン [化合物 21]

N^{α} -[2-シアノ-3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 22]

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンアミド [化合物 23]

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-D-トリプトファン [化合物 24]

N^{α} -(2-シアノ-3-フェニルアクリロイル)-L-トリプトファン [化合物 25]

N^{α} -[3-(2-ヒドロキシフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 26]

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 27]

N^{α} -[3-(4-フルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 28]

1-メチル- N^{α} -(3-フェニルアクリロイル)-L-トリプトファン [化合物 29]

N^{α} -[3-(2-シアノフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 30]

N^{α} -[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 31]

N^{α} -[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 32]

N^{α} -[3-(2, 5-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 33]

N^{α} -[3-(3-シアノフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 34]

- 1-メチル-N^α-[3-(4-フェノキシフェニル)ブチル]-L-トリプトファン [化合物 35]
- N^α-[3-(4-シアノフェニル)ブチル]-L-メチル-L-トリプトファン [化合物 36]
- N^α-[2-シアノ-3-(2-フェノキシフェニル)ブチル]-L-メチル-L-トリプトファン [化合物 37]
- N-ブチル-L-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 38]
- N-[3-(2-ヒドロキシフェニル)ブチル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 39]
- N-[3-(2-フェノキシフェニル)ブチル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 40]
- [0016] N-[3-(3-フェノキシフェニル)ブチル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 41]
- 1 [化合物 42]
- N-[3-(4-フェノキシフェニル)ブチル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 43]
- N-[3-(3-ヒドロキシフェニル)ブチル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 44]
- 44 [化合物 45]
- 0⁴-メチル-N-(3-フェニル)ブチル-L-チロシン [化合物 46]
- [化合物 47]
- N-[3-(2-ヒドロキシフェニル)ブチル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 48]
- 8 [化合物 49]
- N-[3-(2-フェノキシフェニル)ブチル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 50]

N-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル) アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 5 0]

N-[3-(2, 4-ジフルオロフェニル) アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 5 1]

N-[3-(2, 5-ジフルオロフェニル) アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 5 2]

N-{3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]アクリロイル}-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 5 3]

N-[3-(3-シアノフェニル) アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 5 4]

O⁴-メチル-N-[3-(4-フェノキシフェニルアクリロイル)]-L-チロシン [化合物 5 5]

N-[3-(4-シアノフェニル) アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 5 6]

N-(ベンゾフラン-2-カルボニル)-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 5 7]

N-(クマリン-3-カルボニル)-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 5 8]

N-[3-(2-フルオロフェニル) アクリロイル]-L-ロイシン [化合物 5 9]

N-[3-(2-フルオロフェニル) アクリロイル]-L-グルタミン酸 [化合物 6 0]

[0017] N^α-[3-(2-フルオロフェニル) アクリロイル]-L-リジン塩酸塩 [化合物 6 1]

N-[3-(2-フルオロフェニル) アクリロイル]-L-チロシン [化合物 6 2]

N^α-[3-(2-フルオロフェニル) アクリロイル]-L-オルニチン塩酸塩 [化合物 6 3]

N^α-[3-(2-フルオロフェニル) アクリロイル]-L-アルギニン [化合物 6 4]

N^α-[3-(2-フルオロフェニル) アクリロイル]-L-グルタミン [化合物 6 5]

N-[3-(2-フルオロフェニル) アクリロイル]-L-セリン [化合物 6 6]

N-[3-(2-フルオロフェニル) アクリロイル]-L-メチオニン [化合物 6 7]

N^α-[3-(2-フルオロフェニル) アクリロイル]-1-ホルミル-L-トリプトファン [化合物 6 8]

1-エチル-N α -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 69]

N α -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-1-i-プロピル-L-トリプトファン
[化合物 70]

1-n-ブチル- N α -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン
[化合物 71]

1-ベンジル- N α -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン
[化合物 72]

N α -[3-(2-メチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 73]

N α -[3-(3-メチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 74]

N α -[3-(4-メチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 75]

N α -[3-(4-n-ブチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 76]
]

N α -[3-(4-i-プロピルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 77]

N α -クロトノイル-L-トリプトファン [化合物 78]

N α -3-メチルクロトノイル-L-トリプトファン [化合物 79]

N α -チグロイル-L-トリプトファン [化合物 80]

N α -トランス-2-ヘキセノイル-L-トリプトファン [化合物 81]

N α -(2-メチル-3-フェニルアクリロイル)-L-トリプトファン [化合物 82]

尚、上記化合物 1～82の内、化合物 1、2、4～11、13、14、38、はナトリウム塩として、また化合物 60は二ナトリウム塩として、それぞれ下記実施例において合成した。

[0018] 以下に本発明化合物の一般製法を示す。上記一般式 (I) で表される本発明化合物は、以下に記載した (1) 又は (2) の方法によって製造することができる (一般式 (I') で表される本発明化合物も同様である)。尚、下記には本発明化合物アミノ酸誘導体のL-体についての製法の例を示すが、立体異性体であるD-体についても同様の経路で合成できる。

[0019] (1) R_1 がN位がホルミル、アルキル又はベンジルで置換されていてもよい

ンドール、アルコキシフェニル、ヒドロキシ、或いはカルボキシ、アミノ、

グアニジノ又はアルキルスルホニルで置換されていてもよいアルキル、 R_2 が

水素又はアルキル、 R_3 が水素又はアルキル、 R_4 が水素、アルキル、或いはヒド

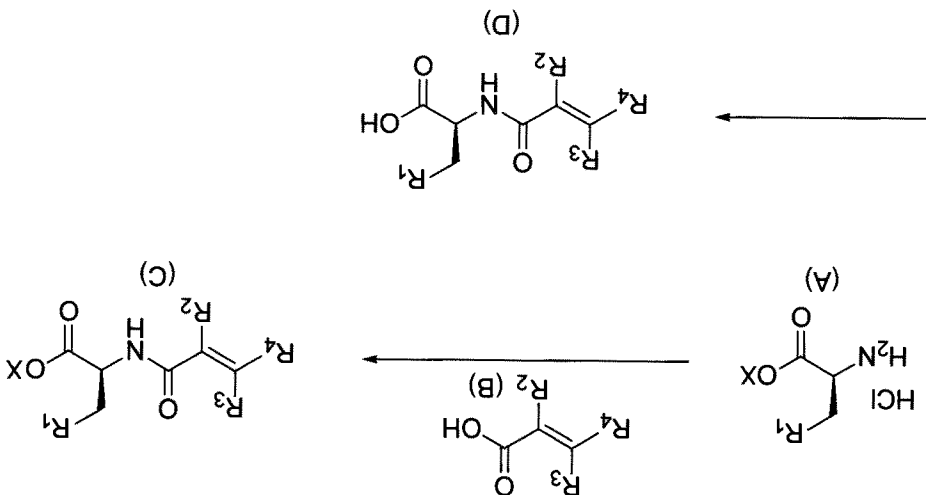
ロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、フェノキシ、アルキル及

びアルコキシから選択される1又は2の置換基で置換されていてもよいフェニ

ル、 R_5 がヒドロキシ、又、 R_2 及び R_4 は結合してベンゾフラン環又はクマリン環

を形成する場合、下記の [化5] に示す経路で合成を行った。

[化5]



一般式 (A) の化合物と一般式 (B) の化合物を反応に不活性な溶媒中で、ト

リエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、モルホリン等の有機塩

基の存在下、適当な縮合剤を用いて、室温下、通常1時間乃至24時間反応させ

ることによって一般式 (C) の化合物を得ることができる。尚、不活性な溶媒

としては、例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等

のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサソ

ン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン

、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒等が挙げられ、又、ジメチ

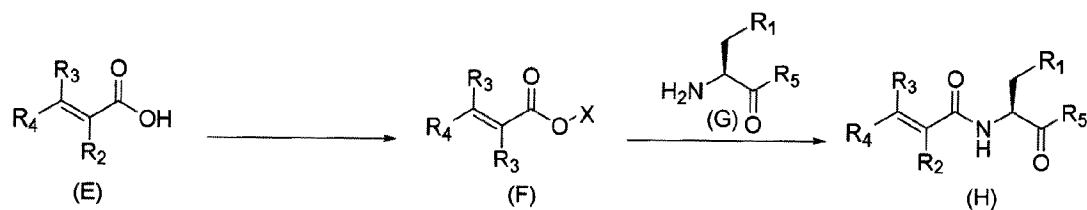
ルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) を用いてもよい。縮

合剤としては、水溶性カルボジイミド塩酸塩（WSC・HCl）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、DCC-HOBt、カルボニルジイミダゾール（CDI）等が挙げられる。

[0020] 一般式（C）の化合物を、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の無機塩基の水溶液を用いたアルカリ加水分解反応を行い、一般式（D）の化合物を得ることができる。又、 R_1 に保護基がある場合、適切な条件で脱保護を行い、一般式（D）の化合物を得ることができる。例えば、保護基が t -ブトキシカルボニルの場合、無機酸による処理で、又、2,2,4,6,7-ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルホニル基の場合、有機酸で脱保護することができる。尚、無機酸としては塩化水素-ジオキサン、塩化水素-酢酸エチル等が、有機酸としてはトリフルオロ酢酸等が挙げられる。

[0021] （2） R_1 がホルミル、アルキル又はベンジルで置換されていてもよいインドール、ヒドロキシ又はアルコキシで置換されているフェニル、或いはカルバモイルアルキル、 R_2 が水素、 R_3 が水素又はシアノ、 R_4 はハロゲン及びシアノから選択される1又は2の置換基で置換されていてもよいフェニル、 R_5 がヒドロキシ又はアミノである場合、下記の〔化6〕に示す経路で合成を行った。

〔化6〕



[0022] 一般式（E）の化合物を、反応に不活性な溶媒中で適当な縮合剤存在下、適当な活性化試薬を用いて、室温下、通常1時間乃至24時間反応させることによって活性エステル体である一般式（F）の化合物を得ることができる。一般式（F）の化合物と一般式（G）の化合物を、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基存在下、反応に不活性な

溶媒中で、室温下、通常1時間乃至30時間反応させることによって反応させて一般式 (H) の化合物を得ることができる。尚、不活性な溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、THF、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒等が挙げられ、1,4-ジオキサン-水、THF-DMFの混合溶媒を用いてもよい。又、縮合剤としては、WSC・HCl、DCC、DCC-HOBt、CDI等が、活性化試薬としては、N-ヒドロキシコハク酸イミド、フェノール、p-ニトロフェノール等が挙げられる。

[0023] 前記一般式 (I) 及び (I') で表される化合物は、その薬学的に許容しうる塩が存在する場合はそれら各種の塩を包含し、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸、過塩素酸、チオシアン酸、ホウ酸、ギ酸、酢酸、ハロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸、グルコン酸、乳酸、マロン酸、フマル酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、スルファニル酸等との酸との付加塩、又はナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属若しくはアルミニウム等の金属との塩、或いはアンモニア、有機アミン等の塩基類との塩を挙げることができる。これらの塩は公知の方法により、遊離の各化合物より製造でき、あるいは相互に変換できる。またシーストランス異性体、光学異性体、配座異性体等の立体異性体あるいは水和物等の溶媒和物又は金属錯化合物の状態が存在する場合においても、そのいずれの立体異性体、溶媒和物及び錯化合物をも本発明は包含する。

[0024] 本発明化合物は、適当な医薬用の担体若しくは希釈剤と組み合わせて医薬とすることができ、通常の如何なる方法によっても製剤化可能であり、錠剤、カプセル剤、粉末剤、液剤等の経口剤として、又は皮下、筋肉内、直腸内、鼻腔内投与用の非経口剤として製剤化できる。処方にあたっては、本発明化合物をその薬学的に許容しうる塩の形で用いてもよく、単独若しくは適宜

組み合わせで用いることができ、又、他の医薬活性成分との配合剤としてもよい。

- [0025] 本発明化合物の望ましい投与量は、投与対象、剤形、投与方法、投与期間等によって変わるが、所望の効果をを得るには、一般に成人に対して、本発明化合物0.5乃至1000 mgを一日1乃至数回に分けて経口投与することができる。非経口投与（例えば注射剤）の場合、一日投与量は、前記各々の投与量の3乃至10分の1の用量レベルが好ましい。

実施例

- [0026] 融点はヤマトMP-21型融点測定器で測定し、温度計の補正はしていない。核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$) はBruker ARX-500型核磁気共鳴装置で測定し、TMS ($\delta = 0$) を内部標準物質に用いた。シリカゲルカラムクロマトグラフィーには順相クロマトグラフィー用シリカゲルとしてBW-127ZHを、又は塩基性シリカゲルとしてアミノプロピル基結合型クロマトグラフィー用シリカゲルDM1020（いずれも富士シリシア化学）を用いた。薄層クロマトグラフィーにはSilica gel F254 (Merck, No. 5715) を使用し、UVランプ及び5%リンモリブデン酸－エタノール発色試薬を用いて検出した。試薬、溶媒類は市販品をそのまま用いた。

- [0027] 実施例 1.

N^α -アクリロイル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (5.0 g) のクロロホルム (120 mL) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン (14 mL) を加え、更にアクリル酸 (1.6 mL) を加えた。次いで、DCC (4.9 g) の塩化メチレン (30 mL) 溶液を滴下した。室温で24時間かき混ぜた後、溶媒を半分減圧下で留去し、アセトンを加え一晩冷凍庫に静置した。トリエチルアミン塩酸塩とDCウレアをろ去し、ろ液の溶媒を減圧下で留去して得られた残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-127ZH, クロロホルム：メタノール=19：1) で精製して表題化合物 (1.5 g, 28%) を油状物として得た。

- [0028] 実施例 2.

N^{α} -[3-(2-アセトキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (7.3 g) の塩化メチレン (180 mL) 懸濁液に、0°Cでトリエチルアミン (4.8 mL)、2-アセトキシケイ皮酸 (7.1 g) 及びWSC・HCl (6.6 g) を加え、室温で20時間かき混ぜた。反応混合物を水洗した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-127ZH, クロロホルム：メタノール=100：1) で精製して、表題化合物 (8.9 g, 76%) を結晶として得た。

[0029] 実施例 3.

N^{α} -[3-(3-アセトキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、3-アセトキシケイ皮酸 (2.9 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (4.7 g, 98%) を非晶質固体として得た。

[0030] 実施例 4.

N^{α} -[3-(4-アセトキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、4-アセトキシケイ皮酸 (2.9 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (4.5 g, 93%) を油状物として得た。

[0031] 実施例 5.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (5.0 g)、トリエチルアミン (2.9 mL)、2-フルオロケイ皮酸 (3.4 g)、WSC・HCl (3.9 g) 及び塩化メチレン

(130 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (7.1 g, 99%) を油状物として得た。

[0032] 実施例 6.

N^{α} -[3-(3-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (4.0 g)、トリエチルアミン (2.3 mL)、3-フルオロケイ皮酸 (2.7 g)、WSC・HCl (3.2 g) 及び塩化メチレン (100 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (4.2 g, 74%) を油状物として得た。

[0033] 実施例 7.

N^{α} -[3-(4-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (4.0 g)、トリエチルアミン (4.8 mL)、4-フルオロケイ皮酸 (2.9 g)、WSC・HCl (3.3 g) 及び塩化メチレン (150 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (4.3 g, 74%) を油状物として得た。

[0034] 実施例 8.

N^{α} -(3-フェニルアクリロイル)-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (4.0 g)、トリエチルアミン (4.8 mL)、ケイ皮酸 (2.6 g)、WSC・HCl (3.3 g) 及び塩化メチレン (150 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (3.7 g, 67%) を油状物として得た。

[0035] 実施例 9.

N^{α} -[3-(2-シアノフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (4.0 g)、トリエチルアミン (2.6 mL)、2-シアノケイ皮酸 (3.3 g)、WSC・HCl (3.6 g) 及び塩化メチレン (100 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (5.8 g, 99%) を油状物とし

て得た。

[0036] 実施例 10.

N^{α} -[3-(2-トリフルオロメチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、2-トリフルオロメチルケイ皮酸 (3.1 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (3.4 g, 70%) を油状物として得た。

[0037] 実施例 11.

N^{α} -[3-(2-メトキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (4.0 g)、トリエチルアミン (4.8 mL)、2-メトキシケイ皮酸 (3.1 g)、WSC・HCl (3.3 g) 及び塩化メチレン (150 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (5.2 g, 88%) を油状物として得た。

[0038] 実施例 12.

N^{α} -[3-(2-クロロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、2-クロロケイ皮酸 (2.6 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (4.5 g, 99%) を油状物として得た。

[0039] 実施例 13.

N^{α} -[3-(2,6-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、2,6-ジフルオロケイ皮酸 (2.6 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (3.9 g, 85%) を油状

物として得た。

[0040] 実施例 1 4.

N^{α} -[3-(2, 4-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、2, 4-ジフルオロケイ皮酸 (2.6 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (4.5 g, 99%) を油状物として得た。

[0041] 実施例 1 5.

N^{α} -[3-(2, 5-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、2, 5-ジフルオロケイ皮酸 (2.6 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (4.1 g, 90%) を油状物として得た。

[0042] 実施例 1 6.

N^{α} -{3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アクリロイル}-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ケイ皮酸 (4.0 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (2.6 g, 64%) を結晶として得た。

[0043] 実施例 1 7.

N^{α} -[3-(4-フェノキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、4-フェノキシケイ皮酸 (3.4 g)、WSC・HCl (2.7 g, 14.1 mmol) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (4.9 g, 94%)

）を油状物として得た。

[0044] 実施例 18.

N^{α} -(ベンゾフラン-2-カルボニル)-L-トリプトファンメチルエステルの製造。
L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (4.0 g)、トリエチルアミン (2.2 mL)、ベンゾフラン-2-カルボン酸 (3.1 g)、WSC・HCl (3.6 g) 及び塩化メチレン (100 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (5.6 g, 98%) を油状物として得た。

[0045] 実施例 19.

N^{α} -(クマリン-3-カルボニル)-L-トリプトファンメチルエステルの製造。
L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、クマリン-3-カルボン酸 (2.7 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (2.0 g, 43%) を油状物として得た。

[0046] 実施例 20.

1-メチル-L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩の製造。
メタノール (150 mL) に塩化チオニル (16.7 mL) を 0 °C で滴下した後、1-メチル-L-トリプトファン (10.0 g) を室温で加えた。そのまま 20 時間かき混ぜた後、6 時間加熱還流した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶をろ取して表題化合物 (10.7 g, 87%) を得た。

[0047] 実施例 21.

N^{α} -[3-(2-アセトキシフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。
実施例 20 で得られた化合物 (3.0 g)、トリエチルアミン (1.7 mL)、2-アセトキシケイ皮酸 (2.5 g)、WSC・HCl (2.4 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (3.9 g, 83%) を油状物として得た。

[0048] 実施例 22.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

実施例 20 で得られた化合物 (4.0 g)、トリエチルアミン (2.3 mL)、2-フルオロケイ皮酸 (2.7 g)、WSC・HCl (3.1 g) 及び塩化メチレン (100 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (3.1 g, 54%) を油状物として得た。

[0049] 実施例 23.

N^{α} -[3-(4-フルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

実施例 20 で得られた化合物 (2.0 g)、トリエチルアミン (1.1 mL)、4-フルオロケイ皮酸 (1.4 g)、WSC・HCl (1.6 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (2.7 g, 94%) を油状物として得た。

[0050] 実施例 24.

N^{α} -[3-(2,6-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

実施例 20 で得られた化合物 (1.4 g)、トリエチルアミン (0.72 mL)、2,6-ジフルオロケイ皮酸 (1.0 g)、WSC・HCl (1.0 g) 及び塩化メチレン (50 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (1.1 g, 51%) を油状物として得た。

[0051] 実施例 25.

N^{α} -[3-(2,4-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

実施例 20 で得られた化合物 (1.0 g)、トリエチルアミン (0.54 mL)、2,4-ジフルオロケイ皮酸 (0.72 g)、WSC・HCl (0.75 g) 及び塩化メチレン (40 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (0.73 g, 49%) を油状物として得た。

[0052] 実施例 26.

N^{α} -[3-(2,5-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン

メチルエステルの製造。

実施例 20 で得られた化合物 (2.0 g)、トリエチルアミン (1.1 mL)、2,5-ジフルオロケイ皮酸 (1.5 g)、WSC・HCl (1.6 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (2.9 g, 98%) を油状物として得た。

[0053] 実施例 27.

1-メチル-N α -[3-(4-フェノキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

実施例 20 で得られた化合物 (1.0 g)、トリエチルアミン (0.54 mL)、4-フェノキシケイ皮酸 (0.94 g)、WSC・HCl (0.75 g) 及び塩化メチレン (40 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (0.93 g, 55%) を油状物として得た。

[0054] 実施例 28.

N α -tert-ブトキシカルボニル-1-ホルミル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

炭酸カリウム (6.2 g) の DMF (50 mL) 懸濁液に、N α -tert-ブトキシカルボニル-1-ホルミル-L-トリプトファン (10.0 g) の DMF (70 mL) 溶液を 0 °C で滴下し、室温で 1 時間かき混ぜた。次いで、ヨードメタン (2.8 mL) の DMF (25 mL) 溶液を 0 °C で滴下し、室温で 20 時間かき混ぜた。反応混合物を氷水中に注ぎ込み、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した後、溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-127ZH, n-ヘキサン：酢酸エチル=7：3) で精製して表題化合物 (9.0 g, 86%) を結晶として得た。

[0055] 実施例 29.

1-ホルミル-L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩の製造。

実施例 28 で得られた化合物 (8.9 g, 25.7 mmol) の塩化メチレン (200 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン (19 mL) を室温で滴下して、そのまま 15 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄し

て表題化合物 (7.2 g, 99%) を得た。

[0056] 実施例 30.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-1-ホルミル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

実施例 29 で得られた化合物 (4.0 g)、トリエチルアミン (2.2 mL)、2-フルオロケイ皮酸 (2.6 g)、WSC・HCl (3.0 g) 及び塩化メチレン (100 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (4.8 g, 86%) を油状物として得た。

[0057] 実施例 31.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-D-トリプトファンメチルエステルの製造。

D-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (2.5 g)、トリエチルアミン (1.6 mL)、2-フルオロケイ皮酸 (2.0 g)、WSC・HCl (2.3 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (3.1 g, 86%) を油状物として得た。

[0058] 実施例 32.

N-tert-ブトキシカルボニル-0⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

N-tert-ブトキシカルボニル-L-チロシン (50.0 g)、ヨードメタン (28 mL)、炭酸カリウム (62.0 g) 及びDMF (500 mL) から、実施例 28 と同様にして表題化合物 (50.7 g, 92%) を油状物として得た。

[0059] 実施例 33.

0⁴-メチル-L-チロシンメチルエステル塩酸塩の製造。

実施例 32 で得られた化合物 (50.6 g)、4 mol/L塩化水素-ジオキサン (123 mL) 及び塩化メチレン (400 mL) から、実施例 29 と同様にして表題化合物 (33.7 g, 84%) を結晶として得た。

[0060] 実施例 34.

N-アクリロイル-0⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 33 で得られた化合物 (3.3 g)、アクリル酸 (1.1 mL)、DCC (3.4 g

）、トリエチルアミン（9.5 mL, 68.2 mmol）及びクロロホルム（140 mL）から、実施例 1 と同様にして表題化合物（2.1 g, 58%）を結晶として得た。

[0061] 実施例 3 5.

N-[3-(2-アセトキシフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 3 3 で得られた化合物（8.0 g）、トリエチルアミン（5.4 mL）、2-アセトキシケイ皮酸（8.1 g）、WSC・HCl（7.5 g）及び塩化メチレン（200 mL）から、実施例 2 と同様にして表題化合物（8.8 g, 68%）を結晶として得た。

[0062] 実施例 3 6.

N-[3-(3-アセトキシフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 3 3 で得られた化合物（2.0 g）、トリエチルアミン（1.4 mL）、3-アセトキシケイ皮酸（2.0 g）、WSC・HCl（1.9 g）及び塩化メチレン（60 mL）から、実施例 2 と同様にして表題化合物（3.1 g, 96%）を油状物として得た。

[0063] 実施例 3 7.

N-[3-(4-アセトキシフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 3 3 で得られた化合物（2.0 g）、トリエチルアミン（1.4 mL）、4-アセトキシケイ皮酸（2.0 g）、WSC・HCl（1.9 g）及び塩化メチレン（60 mL）から、実施例 2 と同様にして表題化合物（2.6 g, 79%）を結晶として得た。

[0064] 実施例 3 8.

N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 3 3 で得られた化合物（4.8 g）、トリエチルアミン（3.3 mL）、2-フルオロケイ皮酸（3.9 g）、WSC・HCl（4.5 g）及び塩化メチレン（150 mL）から、実施例 2 と同様にして表題化合物（6.0 g, 86%）を結晶として得た。

[0065] 実施例 39.

N-[3-(3-フルオロフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 33 で得られた化合物 (2.0 g)、トリエチルアミン (1.4 mL)、3-フルオロケイ皮酸 (1.6 g)、WSC・HCl (1.9 g) 及び塩化メチレン (60 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (2.9 g, 99%) を油状物として得た。

[0066] 実施例 40.

N-[3-(4-フルオロフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 33 で得られた化合物 (2.5 g)、トリエチルアミン (3.1 mL)、4-フルオロケイ皮酸 (1.9 g)、WSC・HCl (2.1 g) 及び塩化メチレン (100 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (2.5 g, 69%) を非晶質固体として得た。

[0067] 実施例 41.

O⁴-メチル-N-(3-フェニルアクリロイル)-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 33 で得られた化合物 (2.5 g)、トリエチルアミン (3.1 mL)、ケイ皮酸 (1.7 g)、WSC・HCl (2.1 g) 及び塩化メチレン (100 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (1.0 g, 29%) を油状物として得た。

[0068] 実施例 42.

N-[3-(2-シアノフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 33 で得られた化合物 (2.5 g)、トリエチルアミン (1.7 mL)、2-シアノケイ皮酸 (2.1 g)、WSC・HCl (2.3 g) 及び塩化メチレン (70 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (3.2 g, 86%) を結晶として得た。

[0069] 実施例 43.

O⁴-メチル-N-[3-(2-トリフルオロメチルフェニル)アクリロイル]-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 33 で得られた化合物 (2.5 g)、トリエチルアミン (1.7 mL)、2-トリ

リフルオロメチルケイ皮酸 (2.6 g)、WSC・HCl (2.3 g) 及び塩化メチレン (70 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (4.1 g, 99%) を非晶質固体として得た。

[0070] 実施例 4 4.

N-[3-(2-メトキシフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 3 3 で得られた化合物 (2.5 g)、トリエチルアミン (3.1 mL)、2-メトキシケイ皮酸 (2.0 g)、WSC・HCl (2.1 g) 及び塩化メチレン (100 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (2.8 g, 76%) を非晶質固体として得た。

[0071] 実施例 4 5.

N-[3-(2-クロロフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 3 3 で得られた化合物 (2.5 g)、トリエチルアミン (1.7 mL)、2-クロロケイ皮酸 (2.2 g)、WSC・HCl (2.3 g) 及び塩化メチレン (70 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (2.9 g, 76%) を結晶として得た。

[0072] 実施例 4 6.

N-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 3 3 で得られた化合物 (2.5 g)、トリエチルアミン (1.7 mL)、2,6-ジフルオロケイ皮酸 (2.2 g)、WSC・HCl (2.3 g) 及び塩化メチレン (70 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (3.1 g, 82%) を結晶として得た。

[0073] 実施例 4 7.

N-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 3 3 で得られた化合物 (2.5 g)、トリエチルアミン (1.7 mL)、2,4-ジフルオロケイ皮酸 (2.2 g)、WSC・HCl (2.3 g) 及び塩化メチレン (70 mL)

）から、実施例 2 と同様にして表題化合物（3.0 g, 80%）を結晶として得た。

[0074] 実施例 48.

N-[3-(2,5-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステル¹の製造。

実施例 33 で得られた化合物（2.5 g）、トリエチルアミン（1.7 mL）、2,5-ジフルオロケイ皮酸（2.2 g）、WSC・HCl（2.3 g）及び塩化メチレン（70 mL）から、実施例 2 と同様にして表題化合物（2.8 g, 74%）を結晶として得た。

[0075] 実施例 49.

N-[3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステル¹の製造。

実施例 33 で得られた化合物（2.5 g）、トリエチルアミン（1.7 mL）、3,5-ビス(トリフルオロメチル)ケイ皮酸（3.5 g）、WSC・HCl（2.3 g）及び塩化メチレン（70 mL）から、実施例 2 と同様にして表題化合物（3.4 g, 70%）を油状物として得た。

[0076] 実施例 50.

O⁴-メチル-N-[3-(4-フェノキシフェニル)アクリロイル]-L-チロシンメチルエステル¹の製造。

実施例 33 で得られた化合物（2.5 g）、トリエチルアミン（1.7 mL）、4-フェノキシケイ皮酸（2.9 g）、WSC・HCl（2.3 g）及び塩化メチレン（70 mL）から、実施例 2 と同様にして表題化合物（3.3 g, 74%）を結晶として得た。

[0077] 実施例 51.

N-(ベンゾフラン-2-カルボニル)-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステル¹の製造。

実施例 33 で得られた化合物（2.5 g）、トリエチルアミン（1.7 mL）、ベンゾフラン-2-カルボン酸（2.0 g）、WSC・HCl（2.3 g）及び塩化メチレン（70 mL）から、実施例 2 と同様にして表題化合物（3.4 g, 96%）を油状物として

得た。

[0078] 実施例 5 2.

N-(クマリン-3-カルボニル)-O⁴-メチル-L-チロシンメチルエステルの製造。

実施例 3 3 で得られた化合物 (2.5 g)、トリエチルアミン (1.7 mL)、クマリン-3-カルボン酸 (2.3 g)、WSC・HCl (2.3 g) 及び塩化メチレン (70 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (2.8 g, 71%) を結晶として得た。

[0079] 実施例 5 3.

N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-ロイシンメチルエステルの製造。

L-ロイシンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.5 mL)、2-フルオロケイ皮酸 (3.0 g)、WSC・HCl (3.5 g) 及び塩化メチレン (100 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (4.3 g, 88%) を結晶として得た。

[0080] 実施例 5 4.

N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-セリンメチルエステルの製造。

L-セリンメチルエステル塩酸塩 (2.5 g)、トリエチルアミン (2.4 mL)、2-フルオロケイ皮酸 (2.8 g)、WSC・HCl (3.2 g) 及び塩化メチレン (100 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (4.2 g, 98%) を油状物として得た。

[0081] 実施例 5 5.

N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-メチオニンメチルエステルの製造。

L-メチオニンメチルエステル塩酸塩 (2.5 g)、トリエチルアミン (2.1 mL)、2-フルオロケイ皮酸 (2.5 g)、WSC・HCl (2.9 g, 15.0 mmol) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (3.7 g, 95%) を油状物として得た。

[0082] 実施例 5 6.

N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル-L-グルタミン酸ジエチルエステル]
の製造。

L-グルタミン酸ジエチルエステル (4.0 g)、トリエチルアミン (5.2 mL)、
2-フルオロケイ皮酸 (3.1 g)、WSC・HCl (3.5 g) 及び塩化メチレン (150 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (4.0 g, 68%) を非晶質固体として得た。

[0083] 実施例 57.

N^α-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-N^δ-tert-ブトキシカルボニル-L-
オルニチンメチルエステルの製造。

N^α-tert-ブトキシカルボニル-L-オルニチンメチルエステル塩酸塩 (5.0 g)、
トリエチルアミン (3.0 mL)、2-フルオロケイ皮酸 (3.1 g)、WSC・HCl (4.1 g) 及び塩化メチレン (100 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (6.9 g, 99%) を油状物として得た。

[0084] 実施例 58.

N^α-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-N^ε-tert-ブトキシカルボニル-L-
リジンメチルエステルの製造。

N^ω-tert-ブトキシカルボニル-L-リジンメチルエステル塩酸塩 (10.0 g)、ト
リエチルアミン (5.6 mL)、2-フルオロケイ皮酸 (6.7 g)、WSC・HCl (7.7 g) 及び塩化メチレン (200 mL) から、実施例 2 と同様にして表題化合物 (10.2 g, 74%) を結晶として得た。

[0085] 実施例 59.

N^α-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-N^ω-(2,2,4,6,7-ペンタメチルジ
ヒドロベンゾフラン-5-スルホニル)-L-アルギニンメチルエステルの製造。

N^ω-(2,2,4,6,7-ペンタメチルジヒドロベンゾフラン-5-スルホニル)-L-アルギ
ニンメチルエステル塩酸塩 (5.0 g)、トリエチルアミン (1.8 mL)、2-フル
オロケイ皮酸 (2.1 g)、WSC・HCl (2.4 g) 及び塩化メチレン (150 mL) か
ら、実施例 2 と同様にして表題化合物 (6.1 g, 99%) を非晶質固体として得
た。

[0086] 実施例 6 0.

N^{α} -アクリロイル-L-トリプトファンナトリウム塩 [化合物 1] の製造。

実施例 1 で得られた化合物 (1.0 g, 3.7 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液に、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (5.6 mL) を室温で加えた。そのまま 2 時間かき混ぜた後、溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に水を加え、ポリスチレン結合型p-トルエンスルホン酸ビーズ (2.8 mmol/g) (2.0 g) で pH を約 7 に調整した。ビーズをミリポアフィルターでろ去した後、ろ液を減圧下で留去して析出した結晶をジエチルエーテルでろ取して表題化合物 (0.9 g, 87 %) を得た。

[0087] 実施例 6 1.

N^{α} -[3-(2-ヒドロキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンナトリウム塩 [化合物 2] の製造。

実施例 2 で得られた化合物 (5.0 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (37 mL) 及びメタノール (300 mL) から、実施例 6 0 と同様にして表題化合物 (4.3 g, 94%) を結晶として得た。

[0088] 実施例 6 2.

N^{α} -[3-(3-ヒドロキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンナトリウム塩 [化合物 6] の製造。

実施例 3 で得られた化合物 (4.7 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (35 mL) 及びメタノール (300 mL) から、実施例 6 0 と同様にして表題化合物 (2.8 g, 65%) を結晶として得た。

[0089] 実施例 6 3.

N^{α} -[3-(4-ヒドロキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンナトリウム塩 [化合物 7] の製造。

実施例 4 で得られた化合物 (4.5 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (33 mL) 及びメタノール (300 mL) から、実施例 6 0 と同様にして表題化合物 (3.7 g, 90%) を結晶として得た。

[0090] 実施例 6 4.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 3] の製造。

実施例 5 で得られた化合物 (7.1 g) のメタノール (290 mL) 溶液に、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (29 mL) を室温で滴下した。そのまま 29 時間かき混ぜた後、溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に水を加えた。希塩酸で酸性にして析出した結晶をろ取して、表題化合物 (5.4 g, 79%) を得た。

[0091] 実施例 6 5.

N^{α} -[3-(3-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンナトリウム塩 [化合物 4] の製造。

実施例 6 で得られた化合物 (4.2 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (17 mL) 及びメタノール (170 mL) から、実施例 6 0 と同様にして表題化合物 (3.7 g, 86%) を非晶質固体として得た。

[0092] 実施例 6 6.

N^{α} -[3-(4-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンナトリウム塩 [化合物 5] の製造。

実施例 7 で得られた化合物 (3.0 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (35 mL) 及びメタノール (150 mL) から、実施例 6 0 と同様にして表題化合物 (3.0 g, 98%) を結晶として得た。

[0093] 実施例 6 7.

N^{α} -(3-フェニルアクリロイル)-L-トリプトファンナトリウム塩 [化合物 8] の製造。

実施例 8 で得られた化合物 (3.7 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (32 mL) 及びメタノール (150 mL) から、実施例 6 0 と同様にして表題化合物 (3.7 g, 98%) を結晶として得た。

[0094] 実施例 6 8.

N^{α} -[3-(2-シアノフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンナトリウム塩 [化合物 9] の製造。

実施例 9 で得られた化合物 (5.8 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (23

mL) 及びメタノール (200 mL) から、実施例 60 と同様にして表題化合物 (4.3 g, 73%) を結晶として得た。

[0095] 実施例 69.

N^{α} -[3-(2-トリフルオロメチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンナトリウム塩 [化合物 10] の製造。

実施例 10 で得られた化合物 (3.4 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (12 mL) 及びメタノール (120 mL) から、実施例 60 と同様にして表題化合物 (1.6 g, 46%) を結晶として得た。

[0096] 実施例 70.

N^{α} -[3-(2-メトキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンナトリウム塩 [化合物 11] の製造。

実施例 11 で得られた化合物 (5.2 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (42 mL) 及びメタノール (150 mL) から、実施例 60 と同様にして表題化合物 (2.9 g, 55%) を結晶として得た。

[0097] 実施例 71.

N^{α} -[3-(2-クロロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 12] の製造。

実施例 12 で得られた化合物 (4.5 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (18 mL) 及びメタノール (180 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (3.7 g, 85%) を結晶として得た。

[0098] 実施例 72.

N^{α} -[3-(2,6-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンナトリウム塩 [化合物 13] の製造。

実施例 13 で得られた化合物 (3.9 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) 及びメタノール (150 mL) から、実施例 60 と同様にして表題化合物 (2.7 g, 68%) を非晶質固体として得た。

[0099] 実施例 73.

N^{α} -[3-(2,4-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンナトリウ

ム塩〔化合物 14〕の製造。

実施例 14 で得られた化合物 (4.5 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (18 mL) 及びメタノール (180 mL) から、実施例 60 と同様にして表題化合物 (4.1 g, 89%) を非晶質固体として得た。

[0100] 実施例 74.

N^{α} -[3-(2,5-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン〔化合物 15〕の製造。

実施例 15 で得られた化合物 (4.1 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (16 mL) 及びメタノール (160 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (3.9 g, 99%) を結晶として得た。

[0101] 実施例 75.

N^{α} -[3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アクリロイル]-L-トリプトファン〔化合物 16〕の製造。

実施例 16 で得られた化合物 (2.6 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (8.0 mL) 及びメタノール (80 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (2.1 g, 83%) を結晶として得た。

[0102] 実施例 76.

N^{α} -[3-(4-フェノキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン〔化合物 18〕の製造。

実施例 17 で得られた化合物 (4.9 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (17 mL) 及びメタノール (170 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (4.2 g, 89%) を結晶として得た。

[0103] 実施例 77.

N^{α} -(ベンゾフラン-2-カルボニル)-L-トリプトファン〔化合物 20〕の製造。

実施例 18 で得られた化合物 (5.6 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (23 mL) 及びメタノール (230 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (3.7 g, 69%) を結晶として得た。

[0104] 実施例 78.

N^{α} -(クマリン-3-カルボニル)-L-トリプトファン [化合物 2 1] の製造。

実施例 1 9 で得られた化合物 (2.0 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (7.7 mL) 及びメタノール (80 mL) から、実施例 6 4 と同様にして表題化合物 (1.9 g, 99%) を結晶として得た。

[0105] 実施例 7 9.

N^{α} -[3-(2-ヒドロキシフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 2 6] の製造。

実施例 2 1 で得られた化合物 (3.9 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (28 mL) 及びメタノール (140 mL) から、実施例 6 4 と同様にして表題化合物 (2.1 g, 62%) を結晶として得た。

[0106] 実施例 8 0.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 2 7] の製造。

実施例 2 2 で得られた化合物 (3.1 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (12 mL) 及びメタノール (120 mL) から、実施例 6 4 と同様にして表題化合物 (2.5 g, 85%) を結晶として得た。

[0107] 実施例 8 1.

N^{α} -[3-(4-フルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 2 8] の製造。

実施例 2 3 で得られた化合物 (2.7 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (10.5 mL) 及びメタノール (110 mL) から、実施例 6 4 と同様にして表題化合物 (2.1 g, 80%) を結晶として得た。

[0108] 実施例 8 2.

N^{α} -[3-(2,6-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 3 1] の製造。

実施例 2 4 で得られた化合物 (1.1 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL) 及びメタノール (40 mL) から、実施例 6 4 と同様にして表題化合物 (0.76 g, 74%) を結晶として得た。

[0109] 実施例 8 3.

N^{α} -[3-(2,4-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン
[化合物 3 2] の製造。

実施例 2 5 で得られた化合物 (0.73 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.7 mL) 及びメタノール (27 mL) から、実施例 6 4 と同様にして表題化合物 (0.54 g, 77%) を結晶として得た。

[0110] 実施例 8 4.

N^{α} -[3-(2,5-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン
[化合物 3 3] の製造。

実施例 2 6 で得られた化合物 (2.9 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (15.0 mL) 及びメタノール (150 mL) から、実施例 6 4 と同様にして表題化合物 (2.1 g, 74%) を結晶として得た。

[0111] 実施例 8 5.

1-メチル- N^{α} -[3-(4-フェノキシフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 3 5] の製造。

実施例 2 7 で得られた化合物 (0.93 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (3.1 mL) 及びメタノール (30 mL) から、実施例 6 4 と同様にして表題化合物 (0.81 g, 90%) を結晶として得た。

[0112] 実施例 8 6.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-1-ホルミル-L-トリプトファン [化合物 6 8] の製造

実施例 3 0 で得られた化合物 (4.8 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (16 mL) 及びメタノール (160 mL) から、実施例 6 4 と同様にして表題化合物 (3.5 g, 75%) を結晶として得た。

[0113] 実施例 8 7.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-D-トリプトファン [化合物 2 4] の製造。

実施例 3 1 で得られた化合物 (3.1 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1

3 mL) 及びメタノール (130 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (2.8 g, 95%) を結晶として得た。

[0114] 実施例 88.

N-アクリロイル-0⁴-メチル-L-チロシンナトリウム塩 [化合物 38] の製造。
実施例 34 で得られた化合物 (1.9 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (11 mL) 及びメタノール (70 mL) から、実施例 60 と同様にして表題化合物 (1.9 g, 97%) を結晶として得た。

[0115] 実施例 89.

N-[3-(2-ヒドロキシフェニル)アクリロイル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 39] の製造。
実施例 35 で得られた化合物 (6.0 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (38 mL) 及びメタノール (300 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (4.4 g, 85%) を非晶質固体として得た。

[0116] 実施例 90.

N-[3-(3-ヒドロキシフェニル)アクリロイル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 43] の製造。
実施例 36 で得られた化合物 (3.1 g) のメタノール (240 mL) 溶液に、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (24 mL) を室温で滴下して、そのまま17時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に水を加え、希塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して表題化合物 (1.4 g, 51%) を非晶質固体として得た。

[0117] 実施例 91.

N-[3-(4-ヒドロキシフェニル)アクリロイル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 44] の製造。
実施例 37 で得られた化合物 (2.5 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (19 mL) 及びメタノール (190 mL) から、実施例 90 と同様にして表題化合物 (1.2 g, 57%) を非晶質固体として得た。

[0118] 実施例 9 2.

N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 4 0] の製造。

実施例 3 8 で得られた化合物 (5.8 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2 4 mL) 及びメタノール (200 mL) から、実施例 9 0 と同様にして表題化合物 (4.2 g, 76%) を結晶として得た。

[0119] 実施例 9 3.

N-[3-(3-フルオロフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 4 1] の製造。

実施例 3 9 で得られた化合物 (2.9 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1 2 mL) 及びメタノール (120 mL) から、実施例 9 0 と同様にして表題化合物 (1.7 g, 61%) を結晶として得た。

[0120] 実施例 9 4.

N-[3-(4-フルオロフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 4 2] の製造。

実施例 4 0 で得られた化合物 (2.5 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2 1 mL) 及びメタノール (150 mL) から、実施例 9 0 と同様にして表題化合物 (2.2 g, 90%) を結晶として得た。

[0121] 実施例 9 5.

O⁴-メチル-N-(3-フェニルアクリロイル)-L-チロシン [化合物 4 5] の製造。

実施例 4 1 で得られた化合物 (3.4 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1 9 mL) 及びメタノール (150 mL) から、実施例 9 0 と同様にして表題化合物 (2.0 g, 62%) を結晶として得た。

[0122] 実施例 9 6.

N-[3-(2-シアノフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 4 6] の製造。

実施例 4 2 で得られた化合物 (3.1 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1 3 mL) 及びメタノール (130 mL) から、実施例 6 4 と同様にして表題化合物

(2.7 g, 89%) を結晶として得た。

[0123] 実施例 97.

0⁴-メチル-N-[3-(2-トリフルオロメチルフェニル)アクリロイル]-L-チロシン
[化合物 47] の製造。

実施例 43 で得られた化合物 (4.1 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) 及びメタノール (150 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (3.3 g, 83%) を結晶として得た。

[0124] 実施例 98.

N-[3-(2-メトキシフェニル)アクリロイル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 48] の製造。

実施例 44 で得られた化合物 (1.6 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (13 mL) 及びメタノール (150 mL) から、実施例 90 と同様にして表題化合物 (1.2 g, 75%) を結晶として得た。

[0125] 実施例 99.

N-[3-(2-クロロフェニル)アクリロイル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 49] の製造。

実施例 45 で得られた化合物 (2.9 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (12 mL) 及びメタノール (120 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (2.4 g, 79%) を結晶として得た。

[0126] 実施例 100.

N-[3-(2,6-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 50] の製造。

実施例 46 で得られた化合物 (3.0 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (12 mL) 及びメタノール (120 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (2.8 g, 95%) を結晶として得た。

[0127] 実施例 101.

N-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-0⁴-メチル-L-チロシン [化合物 51] の製造。

実施例 47 で得られた化合物 (2.9 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (12 mL) 及びメタノール (120 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (2.7 g, 96%) を結晶として得た。

[0128] 実施例 102.

N-[3-(2,5-ジフルオロフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 52] の製造。

実施例 48 で得られた化合物 (2.8 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) 及びメタノール (110 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (2.4 g, 89%) を結晶として得た。

[0129] 実施例 103

N-{3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]アクリロイル}-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 53] の製造。

実施例 49 で得られた化合物 (3.4 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) 及びメタノール (110 mL) から、実施例 90 と同様にして表題化合物 (2.3 g, 71%) を結晶として得た。

[0130] 実施例 104.

O⁴-メチル-N-[3-(4-フェノキシフェニルアクリロイル)]-L-チロシン [化合物 55] の製造。

実施例 50 で得られた化合物 (3.2 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) 及びメタノール (110 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (3.1 g, 99%) を結晶として得た。

[0131] 実施例 105.

N-(ベンゾフラン-2-カルボニル)-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 57] の製造。

実施例 51 で得られた化合物 (3.4 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) 及びメタノール (150 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (2.6 g, 78%) を結晶として得た。

[0132] 実施例 106.

N-(クマリン-3-カルボニル)-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 58] の製造。

実施例 52 で得られた化合物 (2.7 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) 及びメタノール (110 mL) から、実施例 90 と同様にして表題化合物 (2.1 g, 80%) を結晶として得た。

[0133] 実施例 107.

N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-ロイシン [化合物 59] の製造。

実施例 53 で得られた化合物 (4.0 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) 及びメタノール (200 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (3.6 g, 93%) を非晶質固体として得た。

[0134] 実施例 108.

N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-セリン [化合物 66] の製造。

実施例 54 で得られた化合物 (4.2 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (39 mL) 及びメタノール (390 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (2.9 g, 73%) を結晶として得た。

[0135] 実施例 109.

N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-メチオニン [化合物 67] の製造。

実施例 55 で得られた化合物 (3.7 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (18 mL) 及びメタノール (180 mL) から、実施例 64 と同様にして表題化合物 (3.0 g, 85%) を結晶として得た。

[0136] 実施例 110.

N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-グルタミン酸ナトリウム塩 [化合物 60] の製造。

実施例 56 で得られた化合物 (4.0 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (34 mL) 及びメタノール (150 mL) から、実施例 60 と同様にして表題化合物 (2.4 g, 62%) を結晶として得た。

[0137] 実施例 111.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]- N^{δ} -tert-ブトキシカルボニル-L-オルニチンの製造。

実施例 57 で得られた化合物 (6.9 g) のメタノール (260 mL) に、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (26 mL) を室温で滴下し、そのまま 21 時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に水を加え、10%クエン酸で酸性にした。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して表題化合物 (5.4 g, 81%) を油状物として得た。

[0138] 実施例 112.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-オルニチン塩酸塩 [化合物 63] の製造。

実施例 111 で得られた化合物 (5.4 g)、4 mol/L塩化水素—ジオキサン (11 mL) 及び塩化メチレン (200 mL) から、実施例 29 と同様にして表題化合物 (4.1 g, 90%) を結晶として得た。

[0139] 実施例 113.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]- N^{ε} -tert-ブトキシカルボニル-L-リジンの製造。

実施例 58 で得られた化合物 (4.0 g)、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (16 mL) 及びメタノール (160 mL) から、実施例 111 と同様にして表題化合物 (3.8 g, 98%) を油状物として得た。

[0140] 実施例 114.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-リジン塩酸塩 [化合物 61] の製造。

実施例 113 で得られた化合物 (3.8 g)、4 mol/L塩化水素—ジオキサン (70 mL) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 29 と同様にして表題化合物 (3.0 g, 92%) を結晶として得た。

[0141] 実施例 115.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]- N^{ω} -(2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチルジ

ヒドロベンゾフラン-5-スルホニル)-L-アルギニンの製造。

実施例 59 で得られた化合物 (3.2 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (80 mL) 及びメタノール (80 mL) から、実施例 111 と同様にして表題化合物 (2.8 g, 91%) を油状物として得た。

[0142] 実施例 116.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-アルギニン [化合物 64] の製造。

実施例 115 で得られた化合物 (2.8 g) の塩化メチレン溶液に、トリフルオロ酢酸 (50 mL) を室温で滴下して、そのまま 24 時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加え、室温で 24 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取して表題化合物 (1.4 g, 68%) を得た。

[0143] 実施例 117.

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 3-(3-シアノフェニル)アクリル酸エステルの製造。

3-シアノケイ皮酸 (9.0 g) 及び N-ヒドロキシコハク酸イミド (9.0 g) の塩化メチレン (300 mL) 懸濁液に、WSC・HCl (15.0 g) を 0 °C で加え、室温で 6 時間かき混ぜた。反応混合物を水洗し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた結晶を、ジエチルエーテルを用いてろ取して表題化合物 (13.0 g, 93%) を得た。

[0144] 実施例 118.

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 3-(4-シアノフェニル)アクリル酸エステルの製造。

4-シアノケイ皮酸 (5.0 g)、N-ヒドロキシコハク酸イミド (5.0 g)、WSC・HCl (8.3 g) 及び塩化メチレン (150 mL) より、実施例 117 と同様にして表題化合物 (6.2 g, 79%) を結晶として得た。

[0145] 実施例 119.

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 2-シアノ-3-フェニルアクリル酸エステルの製造。

α -シアノケイ皮酸 (10.0 g) 及びN-ヒドロキシコハク酸イミド (10.0 g) の塩化メチレン (300 mL) 懸濁液に、WSC・HCl (16.6 g) を0°Cで加え、室温で22時間かき混ぜた。反応混合物を水洗し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製して、表題化合物 (6.9 g, 44%) を結晶として得た。

[0146] 実施例 1 2 0.

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル2-シアノ-3-(2-フルオロフェニル)アクリル酸エステルの製造。

α -シアノ-2-フルオロケイ皮酸 (12.0 g)、N-ヒドロキシコハク酸イミド (10.8 g)、WSC・HCl (18.1 g) 及び塩化メチレン (300 mL) から、実施例 1 1 9 と同様にして表題化合物 (8.0 g, 44%) を結晶として得た。

[0147] 実施例 1 2 1.

N^{α} -[3-(3-シアノフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 1 7] の製造。

L-トリプトファン (3.0 g) の水 (80 mL) -ジオキサン (80 mL) 溶液に、炭酸水素ナトリウム (1.3 g) を0 °Cで加え、室温で30分かき混ぜた。次いで、実施例 1 1 7 で得られた化合物 (4.2 g) のジオキサン (80 mL) 溶液を0 °Cで加え、室温で17時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下で1/3容に濃縮した後、10%クエン酸水溶液で酸性にして析出した結晶をろ取した。結晶を水洗して表題化合物 (4.6 g, 87%) を得た。

[0148] 実施例 1 2 2.

N^{α} -[3-(4-シアノフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 1 9] の製造。

L-トリプトファン (2.0 g)、炭酸水素ナトリウム (0.9 g)、実施例 1 1 8 で得られた化合物 (2.6 g)、水 (80 mL) 及びジオキサン (160 mL) から、実施例 1 2 1 と同様にして表題化合物 (1.9 g, 53%) を結晶として得た。

[0149] 実施例 1 2 3.

N^{α} -(2-シアノ-3-フェニルアクリロイル)-L-トリプトファン [化合物 2 5] の製造。

L-トリプトファン (2.5 g)、炭酸水素ナトリウム (1.1 g)、実施例 1 1 9 で得られた化合物 (3.3 g)、水 (70 mL) 及びジオキサン (150 mL) から、実施例 1 2 1 と同様にして表題化合物 (1.3 g, 29%) を結晶として得た。

[0150] 実施例 1 2 4.

N^{α} -[2-シアノ-3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 2 2] の製造。

L-トリプトファン (3.0 g)、炭酸水素ナトリウム (1.3 g)、実施例 1 2 0 で得られた化合物 (4.2 g)、水 (80 mL) 及びジオキサン (160 mL) から、実施例 1 2 1 と同様にして表題化合物 (2.5 g, 45%) を結晶として得た。

[0151] 実施例 1 2 5.

N^{α} -ベンジルオキシカルボニル-L-トリプトファンアミドの製造。

N^{α} -ベンジルオキシカルボニル-L-トリプトファン-2,5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル (5.0 g) の THF (150 mL) 溶液に、30%アンモニア水 (3.3 mL) を 0 °C で滴下した後、室温で 2 時間かき混ぜた。結晶をろ去した後、ろ液の溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に、石油エーテル及び少量のジエチルエーテルを加え析出した結晶をろ取して表題化合物 (3.6 g, 91%) を得た。

[0152] 実施例 1 2 6.

L-トリプトファンアミドの製造。

実施例 1 2 5 で得られた化合物 (3.6 g) のメタノール (300 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下で 5%パラジウム/炭素 (0.36 g) を加え、水素雰囲気、室温で 16 時間かき混ぜた。触媒をろ去し、溶媒を減圧下で留去して表題化合物 (2.1 g, 95%) を油状物として得た。

[0153] 実施例 1 2 7.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンアミド [化合物 2 3] の製造。

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 3-(2-フルオロフェニル)アクリル酸エステ

ル (2.7 g) のTHF (80 mL) 溶液に、化合物128 (2.1 g) のTHF (80 mL) 懸濁液を0°Cで滴下した後、室温で2時間かき混ぜた。DMF (10 mL) を加えた後、室温で更に19時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に酢酸エチルを加え、水洗した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (BW-127ZH, クロロホルム：メタノール=40：1) で精製して表題化合物 (1.6 g, 43%) を結晶として得た。

[0154] 実施例 1 2 8.

1-メチル-N α -(3-フェニルアクリロイル)-L-トリプトファン [化合物 2 9] の製造。

1-メチル-L-トリプトファン (2.0 g)、炭酸水素ナトリウム (0.8 g)、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 3-フェニルアクリル酸エステル (2.3 g)、水 (60 mL) 及びジオキサン (140 mL) から、実施例 1 2 1 と同様にして表題化合物 (1.1 g, 33%) を結晶として得た。

[0155] 実施例 1 2 9.

N α -[3-(2-シアノフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 3 0] の製造。

1-メチル-L-トリプトファン (2.1 g) の水 (60 mL) -ジオキサン (60 mL) 懸濁液に、炭酸水素ナトリウム (0.8 g) を0 °Cで加え、室温で30分かき混ぜた。2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 3-(2-シアノフェニル)アクリル酸エステル (2.5 g, 9.2 mmol) のジオキサン (80 mL) 溶液を0 °Cで滴下し、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を1/3容に減圧下で濃縮し水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を10%クエン酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して表題化合物 (0.96 g, 27%) を非晶質固体として得た。

[0156] 実施例 1 3 0.

N α -[3-(3-シアノフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合

物 3 4] の製造。

1-メチル-L-トリプトファン (2.0 g)、炭酸水素ナトリウム (0.8 g)、実施例 1 1 7 で得られた化合物 (2.5 g)、水 (60 mL) 及びジオキサン (140 mL) から、実施例 1 2 1 と同様にして表題化合物 (3.1 g, 90%) を結晶として得た。

[0157] 実施例 1 3 1.

N^{α} -[3-(4-シアノフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 3 6] の製造。

1-メチル-L-トリプトファン (2.1 g)、炭酸水素ナトリウム (0.8 g)、実施例 1 1 8 で得られた化合物 (2.5 g)、水 (60 mL) 及びジオキサン (140 mL) から、実施例 1 2 9 と同様にして表題化合物 (1.8 g, 53%) を非晶質固体として得た。

[0158] 実施例 1 3 2.

N^{α} -[2-シアノ-3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-1-メチル-L-トリプトファン [化合物 3 7] の製造。

1-メチル-L-トリプトファン (2.1 g) の水 (60 mL) - ジオキサン (60 mL) 懸濁液に、炭酸水素ナトリウム (0.8 g) を 0 °C で加え、室温で 30 分かき混ぜた。実施例 1 2 0 で得られた化合物 (2.6 g, 9.2 mmol) のジオキサン (80 mL) 溶液を 0 °C で滴下し、室温で 21 時間かき混ぜた。反応混合物を 1/3 容に減圧下で濃縮し水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 10% クエン酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (BW-127ZH, クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製して、表題化合物 (0.6 g, 17%) を非晶質固体として得た。

[0159] 実施例 1 3 3.

N -[3-(3-シアノフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 5 4] の製造。

O⁴-メチル-L-チロシン (2.0 g)、炭酸水素ナトリウム (0.9 g)、実施例 1 1

7で得られた化合物 (2.8 g)、水 (60 mL) 及びジオキサン (160 mL) から、実施例 129と同様にして表題化合物 (1.8 g, 50%) を非晶質固体として得た。

[0160] 実施例 134.

N-[3-(4-シアノフェニル)アクリロイル]-O⁴-メチル-L-チロシン [化合物 56] の製造。

O⁴-メチル-L-チロシン (2.0 g)、炭酸水素ナトリウム (0.9 g)、実施例 118で得られた化合物 (2.8 g)、水 (60 mL) 及びジオキサン (160 mL) から、実施例 121と同様にして表題化合物 (1.6 g, 43%) を結晶として得た。

[0161] 実施例 135.

N^α-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-グルタミン [化合物 65] の製造。

L-グルタミン (2.0 g)、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル 3-(2-フルオロフェニル)アクリル酸エステル (3.6 g)、炭酸水素ナトリウム (1.2 g)、水 (60 mL) 及びジオキサン (160 mL) から、実施例 129と同様にして表題化合物 (2.3 g, 58%) を結晶として得た。

[0162] 実施例 136.

N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-チロシン [化合物 62] の製造。

L-チロシン (3.0 g)、ピロリジン-1-イル 3-(2-フルオロフェニル)アクリル酸エステル (4.6 g)、炭酸水素ナトリウム (1.5 g)、水 (80 mL) 及びジオキサン (80 mL) から、実施例 132と同様にして表題化合物 (2.2 g, 41%) を結晶として得た。

[0163] 実施例 137.

N-tert-ブトキシカルボニル-1-エチル-L-トリプトファンの製造。

水酸化ナトリウム (4.6 g) をアルゴン雰囲気下で微粉末化した後、塩化メチレン (160 mL)、N-tert-ブトキシカルボニル-L-トリプトファン (10.0 g)、ヨードエタン (13.2 mL) 及びテトラ-n-ブチルアンモニウム硫酸水素 (1.1

g)を加え、室温で64時間かき混ぜた。反応混合物を10%クエン酸水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=200：1）で精製して、表題化合物（5.7 g, 52%）を油状物として得た。

[0164] 実施例 138.

N-tert-ブトキシカルボニル-1-*i*-プロピル-*L*-トリプトファンの製造。

水酸化ナトリウム（2.8 g）、塩化メチレン（100 mL）、N-tert-ブトキシカルボニル-*L*-トリプトファン（6.0 g）、2-ヨードプロパン（9.8 mL）及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウム硫酸水素（0.7 g）から、実施例 137と同様にして表題化合物（1.6 g, 23%）を油状物として得た。

[0165] 実施例 139.

N-tert-ブトキシカルボニル-1-*n*-ブチル-*L*-トリプトファンの製造。

水酸化ナトリウム（4.6 g）、塩化メチレン（160 mL）、N-tert-ブトキシカルボニル-*L*-トリプトファン（10.0 g）、1-ヨードブタン（19 mL）及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウム硫酸水素（1.1 g）から、実施例 137と同様にして表題化合物（6.2 g, 52%）を油状物として得た。

[0166] 実施例 140.

N-tert-ブトキシカルボニル-1-エチル-*L*-トリプトファンメチルエステルの製造。

実施例 137で得られた化合物（5.7 g）のDMF（80 mL）溶液に、炭酸カリウム（3.6 g）及びヨードメタン（1.6 mL）を0 °Cで加え、室温で17時間かき混ぜた。反応混合物を氷水中に注ぎ込み、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した後、溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル=5：1）で精製して、表題化合物（4.8 g, 81%）を油状物として得た。

[0167] 実施例 141.

N-tert-ブトキシカルボニル-1-*i*-プロピル-*L*-トリプトファンメチルエステ

ルの製造。

実施例 1 3 8 で得られた化合物 (1.6 g)、炭酸カリウム (0.94 g)、ヨードメタン (0.42 mL) 及び DMF (40 mL) から、実施例 1 4 0 と同様にして表題化合物 (1.4 g, 86%) を油状物として得た。

[0168] 実施例 1 4 2.

N-tert-ブトキシカルボニル-1-n-ブチル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

実施例 1 3 9 で得られた化合物 (6.2 g)、炭酸カリウム (3.6 g)、ヨードメタン (1.6 mL) 及び DMF (100 mL) から、実施例 1 4 0 と同様にして表題化合物 (4.2 g, 65%) を油状物として得た。

[0169] 実施例 1 4 3.

1-エチル-L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩の製造。

実施例 1 4 0 で得られた化合物 (4.8 g) の塩化メチレン (175 mL) 溶液に、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (17.5 mL) を室温で滴下し、そのまま 17 時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (2.9 g, 74%) を得た。

[0170] 実施例 1 4 4.

1-i-プロピル-L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩の製造。

実施例 1 4 1 で得られた化合物 (1.4 g)、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (4.8 mL) 及び塩化メチレン (50 mL) から、実施例 1 4 3 と同様にして表題化合物 (0.75 g, 66%) を結晶として得た。

[0171] 実施例 1 4 5.

1-n-ブチル-L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩の製造。

実施例 1 4 2 で得られた化合物 (4.2 g)、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶液 (14.0 mL) 及び塩化メチレン (140 mL) から、実施例 1 4 3 と同様にして表題化合物 (2.2 g, 63%) を結晶として得た。

[0172] 実施例 1 4 6.

1-エチル- N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチ

ルエステルの製造。

実施例 1 4 3 で得られた化合物 (2.8 g) の塩化メチレン (70 mL) 懸濁液に、0 °C でトリエチルアミン (1.5 mL)、2-フルオロケイ皮酸 (1.8 g) 及び WSC・HCl (2.1 g) を加え、室温で 4 時間かき混ぜた。反応混合物を水洗した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製して、表題化合物 (2.7 g, 70%) を結晶として得た。

[0173] 実施例 1 4 7.

N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-1-*i*-プロピル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

実施例 1 4 4 で得られた化合物 (0.7 g)、トリエチルアミン (0.4 mL)、2-フルオロケイ皮酸 (0.44 g)、WSC・HCl (0.50 g) 及び塩化メチレン (20 mL) から、実施例 1 4 6 と同様にして表題化合物 (0.9 g, 98%) を油状物として得た。

[0174] 実施例 1 4 8.

1-*n*-ブチル-N-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

実施例 1 4 5 で得られた化合物 (2.0 g)、トリエチルアミン (1.0 mL)、2-フルオロケイ皮酸 (1.2 g)、WSC・HCl (1.4 g) 及び塩化メチレン (60 mL) から、実施例 1 4 6 と同様にして表題化合物 (2.1 g, 77%) を油状物として得た。

[0175] 実施例 1 4 9.

1-エチル-N^α-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 6 9] の製造。

実施例 1 4 6 で得られた化合物 (2.6 g) のメタノール (100 mL) 溶液に、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (9.9 mL) を室温で滴下して、そのまま 23 時間かき混ぜた。反応混合物を 1/5 容に濃縮し、水を加え希塩酸で酸性にした。析出した結晶をろ取り、水洗して表題化合物 (2.3 g, 93%) を得た。

[0176] 実施例 1 5 0.

N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-1-*i*-プロピル-L-トリプトファン
[化合物 7 0] の製造。

実施例 1 4 7 で得られた化合物 (0.98 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液
(3.6 mL) 及びメタノール (40 mL) から、実施例 1 4 9 と同様にして表題化
合物 (0.67 g, 71%) を結晶として得た。

[0177] 実施例 1 5 1.

1-*n*-ブチル- N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン
[化合物 7 1] の製造。

実施例 1 4 8 で得られた化合物 (2.1 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液
(7.5 mL) 及びメタノール (75 mL) から、実施例 1 4 9 と同様にして表題化
合物 (1.8 g, 87%) を結晶として得た。

[0178] 実施例 1 5 2.

1-ベンジル- *N*-tert-ブトキシカルボニル-L-トリプトファンベンジルエステ
ルの製造。

水酸化ナトリウム (4.6 g)、塩化メチレン (160 mL)、*N*-tert-ブトキシカ
ルボニル-L-トリプトファン (10.0 g)、臭化ベンジル (20 mL) 及びテトラ-
n-ブチルアンモニウム硫酸水素 (1.1 g) から、実施例 1 3 7 と同様にして表
題化合物 (12.2 g, 77%) を油状物として得た。

[0179] 実施例 1 5 3.

1-ベンジル-L-トリプトファンベンジルエステル塩酸塩の製造。

実施例 1 5 2 で得られた化合物 (12.2 g)、4 mol/L 塩化水素-ジオキサン溶
液 (31 mL) 及び塩化メチレン (300 mL) から、実施例 1 4 3 と同様にして表
題化合物 (8.6 g, 81%) を結晶として得た。

[0180] 実施例 1 5 4.

1-ベンジル- *N*-[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンベ
ンジルエステルの製造。

実施例 1 5 3 で得られた化合物 (1.0 g)、トリエチルアミン (0.4 mL)、2-

フルオロケイ皮酸 (0.43 g)、WSC・HCl (0.50 g) 及び塩化メチレン (50 mL) から、実施例 146 と同様にして表題化合物 (0.97 g, 77%) を油状物として得た。

[0181] 実施例 155.

1-ベンジル- N^{α} -[3-(2-フルオロフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 72] の製造。

実施例 154 で得られた化合物 (0.97 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.7 mL) 及びメタノール (27 mL) から、実施例 149 と同様にして表題化合物 (0.57 g, 71%) を結晶として得た。

[0182] 実施例 156.

N-[3-(2-メチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、2-メチルケイ皮酸 (2.3 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 146 と同様にして表題化合物 (4.2 g, 98%) を油状物として得た。

[0183] 実施例 157.

N-[3-(3-メチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、3-メチルケイ皮酸 (2.3 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 146 と同様にして表題化合物 (4.2 g, 98%) を油状物として得た。

[0184] 実施例 158.

N-[3-(4-メチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、4-メチルケイ皮酸 (2.3 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 146 と同様にして表題化合物 (4.2 g, 98%) を油状物として得た。

0 mL) から、実施例 1 4 6 と同様にして表題化合物 (4.3 g, 99%) を油状物として得た。

[0185] 実施例 1 5 9.

N-[3-(4-n-ブチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、4-n-ブチルケイ皮酸 (2.9 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 1 4 6 と同様にして表題化合物 (4.8 g, 99%) を油状物として得た。

[0186] 実施例 1 6 0.

N-[3-(4-i-プロピルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、4-i-プロピルケイ皮酸 (2.7 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 1 4 6 と同様にして表題化合物 (4.5 g, 98%) を油状物として得た。

[0187] 実施例 1 6 1.

N-クロトノイル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (4.0 g)、トリエチルアミン (2.6 mL)、クロトン酸 (1.6 g)、WSC・HCl (3.6 g) 及び塩化メチレン (110 mL) から、実施例 1 4 6 と同様にして表題化合物 (4.4 g, 98%) を油状物として得た。

[0188] 実施例 1 6 2.

N-3-メチルクロトノイル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、3-メチルクロトン酸 (1.4 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 1 4 6 と同様にして表題化合物 (2.7 g, 77%) を結晶として得た。

[0189] 実施例 1 6 3.

N-チグロイル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、チグリン酸 (1.4 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 1 4 6 と同様にして表題化合物 (3.5 g, 99%) を油状物として得た。

[0190] 実施例 1 6 4.

N-トランス-2-ヘキセノイル-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、トランス-2-ヘキセン酸 (1.6 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 1 4 6 と同様にして表題化合物 (3.7 g, 99%) を油状物として得た。

[0191] 実施例 1 6 5.

N-(2-メチル-3-フェニルアクリロイル)-L-トリプトファンメチルエステルの製造。

L-トリプトファンメチルエステル塩酸塩 (3.0 g)、トリエチルアミン (2.0 mL)、 α -メチルケイ皮酸 (2.3 g)、WSC・HCl (2.7 g) 及び塩化メチレン (80 mL) から、実施例 1 4 6 と同様にして表題化合物 (4.0 g, 94%) を油状物として得た。

[0192] 実施例 1 6 6.

N-[3-(2-メチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 7 3] の製造。

実施例 1 5 6 で得られた化合物 (4.2 g)、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (17 mL) 及びメタノール (170 mL) から、実施例 1 4 9 と同様にして表題化合物 (3.6 g, 88%) を結晶として得た。

[0193] 実施例 1 6 7.

N-[3-(3-メチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 7 4] の製造。

実施例 1 5 7 で得られた化合物 (4.2 g)、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (17 mL) 及びメタノール (170 mL) から、実施例 1 4 9 と同様にして表題化合物 (3.7 g, 92%) を結晶として得た。

[0194] 実施例 1 6 8.

N-[3-(4-メチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 7 5] の製造。

実施例 1 5 8 で得られた化合物 (4.3 g)、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (18 mL) 及びメタノール (180 mL) から、実施例 1 4 9 と同様にして表題化合物 (3.7 g, 89%) を結晶として得た。

[0195] 実施例 1 6 9.

N-[3-(4-n-ブチルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 7 6] の製造。

実施例 1 5 9 で得られた化合物 (4.8 g)、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (18 mL) 及びメタノール (180 mL) から、実施例 1 4 9 と同様にして表題化合物 (4.0 g, 87%) を結晶として得た。

[0196] 実施例 1 7 0.

N-[3-(4-i-プロピルフェニル)アクリロイル]-L-トリプトファン [化合物 7 7] の製造。

実施例 1 6 0 で得られた化合物 (4.5 g)、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (17 mL) 及びメタノール (170 mL) から、実施例 1 4 9 と同様にして表題化合物 (3.8 g, 87%) を結晶として得た。

[0197] 実施例 1 7 1.

N-クロトノイル-L-トリプトファン [化合物 7 8] の製造。

実施例 1 6 1 で得られた化合物 (4.4 g) のメタノール (230 mL) 溶液に、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (23 mL) を加え、そのまま20時間かき混ぜた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣に水を加え、10%クエン酸水溶液で酸性にした。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、表題化合物

(3.0 g, 71%) を非晶質固体として得た。

[0198] 実施例 172.

N-3-メチルクロトノイル-L-トリプトファン [化合物 79] の製造。

実施例 162 で得られた化合物 (2.5 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (13 mL) 及びメタノール (130 mL) から、実施例 171 と同様にして表題化合物 (1.9 g, 78%) を非晶質固体として得た。

[0199] 実施例 173.

N-チグロイル-L-トリプトファン [化合物 80] の製造。

実施例 163 で得られた化合物 (3.5 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (18 mL) 及びメタノール (180 mL) から、実施例 171 と同様にして表題化合物 (2.3 g, 70%) を非晶質固体として得た。

[0200] 実施例 174.

N-トランス-2-ヘキセノイル-L-トリプトファン [化合物 81] の製造。

実施例 164 で得られた化合物 (3.7 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (18 mL) 及びメタノール (180 mL) から、実施例 171 と同様にして表題化合物 (2.1 g, 58%) を非晶質固体として得た。

[0201] 実施例 175.

N-(2-メチル-3-フェニルアクリロイル)-L-トリプトファン [化合物 82] の製造。

実施例 165 で得られた化合物 (4.0 g)、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (17 mL) 及びメタノール (170 mL) から、実施例 149 と同様にして表題化合物 (3.4 g, 89%) を結晶として得た。

[0202] 上記で製造して得られた本発明化合物の物性データを表 1 乃至表 10 に示す。

[0203]

[表1]

化合物番号	物 性	
	融点 (°C)	¹ H-NMR スペクトル (δ, DMSO-d ₆)
化合物 1	150-151	3.04 (dd, J=8.6, 14.7 Hz, 1H), 3.21 (dd, J=5.0, 14.7 Hz, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 5.56 (dd, J=2.0, 10.2 Hz, 1H), 6.05 (dd, J=2.0, 17.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, J=10.2, 17.0 Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.9 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H)
化合物 2	172-173	3.05 (dd, J=6.9, 14.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, J=4.5, 14.5 Hz, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 6.71-6.74 (m, 2H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 2H), 7.09-7.10 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 10.77 (s, 1H)
化合物 3	104-105	3.08 (dd, J=8.9, 14.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=5.0, 14.7 Hz, 1H), 4.61-4.65 (m, 1H), 6.84 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.16 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 8.52 (d, J=7.9 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.80-13.30 (br, 1H)
化合物 4	—	3.07 (dd, J=6.7, 14.5 Hz, 1H), 3.31 (dd, J=4.2, 14.5 Hz, 1H), 4.36-4.37 (m, 1H), 6.87-6.90 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H), 7.52 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=7.0 Hz, 1H), 10.80 (s, 1H)
化合物 5	140-141	3.06 (dd, J=6.5, 14.6 Hz, 1H), 3.30 (dd, J=4.7, 14.6 Hz, 1H), 4.31-4.34 (m, 1H), 6.78 (d, J=15.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=7.3, 7.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.6, 7.5 Hz, 1H), 7.08-7.09 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J=15.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.71 (d, J=7.5 Hz, 1H), 10.77 (s, 1H)
化合物 6	163-164	3.04 (dd, J=7.0, 14.6 Hz, 1H), 3.30 (dd, J=4.6, 14.6 Hz, 1H), 4.36-4.38 (m, 1H), 6.72 (d, J=15.7 Hz, 1H), 6.77-6.78 (m, 1H), 6.78-6.92 (m, 2H), 6.98-7.00 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 10.77 (s, 1H)
化合物 7	158-159	3.05 (dd, J=6.7, 14.5 Hz, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 4.36-4.38 (m, 1H), 6.54 (d, J=15.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.88-6.90 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J=6.0 Hz, 1H), 10.78 (s, 1H)
化合物 8	165-166	3.05 (dd, J=6.3, 14.5 Hz, 1H), 3.29 (dd, J=4.7, 14.5 Hz, 1H), 4.27-4.30 (m, 1H), 6.82 (d, J=15.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=7.3, 7.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.5, 7.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.67 (d, J=7.5 Hz, 1H), 10.73 (s, 1H)

[0204]

[表2]

化合物番号	物 性	
	融点 (°C)	¹ H-NMR スペクトル (δ, DMSO-d ₆)
化合物 9	124-125	3.09 (dd, J=7.1, 14.5 Hz, 1H), 3.32 (dd, J=4.6, 14.5 Hz, 1H), 4.41-4.45 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 3H), 7.71-7.72 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 8.15 (d, J=7.4 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H)
化合物 10	114-115	3.09 (dd, J=8.1, 14.6 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=5.0, 14.6 Hz, 1H), 4.55-4.59 (m, 1H), 6.86 (d, J=15.5 Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.03-7.04 (m, 1H), 7.14 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.66-7.82 (m, 4H), 8.42 (d, J=7.5 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H)
化合物 11	145-146	3.04 (dd, J=6.6, 14.6 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=4.7, 14.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.28-4.29 (m, 1H), 6.76 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.06-7.07 (m, 1H), 7.27 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.60 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.4 Hz, 1H), 10.71 (s, 1H)
化合物 12	109-110	3.09 (dd, J=8.7, 14.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J=5.0, 14.7 Hz, 1H), 4.61-4.66 (m, 1H), 6.81 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.98-6.99 (m, 1H), 7.05-7.06 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40-7.41 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.68-7.71 (m, 2H), 8.52 (d, J=7.9 Hz, 1H), 10.87 (s, 1H), 12.80-13.30 (br, 1H)
化合物 13	—	3.02 (dd, J=7.9, 14.6 Hz, 1H), 3.29 (dd, J=4.1, 14.6 Hz, 1H), 4.43-4.44 (m, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=16.1 Hz, 1H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.54 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.8 Hz, 1H), 10.78 (s, 1H)
化合物 14	—	3.05 (dd, J=6.8, 14.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, J=4.5, 14.5 Hz, 1H), 4.34-4.35 (m, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.88-6.89 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.38 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.70-7.71 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 10.79 (s, 1H)
化合物 15	106-107	3.09 (dd, J=8.9, 14.7 Hz, 1H), 3.25 (dd, J=4.9, 14.7 Hz, 1H), 4.61-4.66 (m, 1H), 6.87 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.97-7.06 (m, 1H), 7.05-7.06 (m, 1H), 7.16 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.41 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.49-7.50 (m, 1H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J=7.8 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 12.80-13.30 (br, 1H)
化合物 16	119-120	3.11 (dd, J=8.1, 14.8 Hz, 1H), 3.28 (dd, J=4.9, 14.8 Hz, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.27-8.30 (m, 3H), 10.86 (s, 1H)

[0205]

[表3]

化合物番号	物 性	
	融点 (°C)	¹ H-NMR スペクトル (δ, DMSO-d ₆)
化合物 17	109-110	3.10 (dd, J=8.5, 14.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, J=4.8, 14.7 Hz, 1H), 4.62-4.63 (m, 1H), 6.87 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.82 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.38 (d, J=7.8 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H).
化合物 18	105-106	3.07 (dd, J=8.7, 14.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=5.2, 14.6 Hz, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 6.65 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 6H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 4H), 7.55-7.57 (m, 3H), 8.35 (d, J=8.0 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.71 (s, 1H)
化合物 19	110-111	3.10 (dd, J=8.4, 14.6 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=4.6, 14.6 Hz, 1H), 4.61-4.65 (m, 1H), 6.89-6.98 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J=7.7 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H).
化合物 20	224-225	3.25-3.33 (m, 2H), 4.69-4.73 (m, 1H), 6.97-6.98 (m, 1H), 7.04-7.05 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J=7.9 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 12.87 (s, 1H)
化合物 21	130-131	3.29-3.25 (m, 2H), 4.77-4.80 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.17 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 1H), 8.01 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.10 (d, J=7.3 Hz, 1H), 10.93 (s, 1H), 12.80-13.30 (br, 1H)
化合物 22	124-125	3.21-3.33 (m, 2H), 4.57-4.61 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.58 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.74 (d, J=7.6 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H), 12.80-13.33 (br, 1H)
化合物 23	200-201	2.99 (dd, J=9.1, 14.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=4.7, 14.6 Hz, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 6.84 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.15 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 3H), 4.28-4.60 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 3H), 8.38 (d, J=8.2 Hz, 1H), 10.79 (s, 1H)
化合物 24	104-105	3.08 (dd, J=8.8, 14.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=4.9, 14.7 Hz, 1H), 4.61-4.64 (m, 1H), 6.84 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.05-7.06 (m, 1H), 7.16 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 8.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.74 (s, 1H)

[0206]

[表4]

化合物番号	物 性	
	融点 (°C)	¹ H-NMR スペクトル (δ, DMSO-d ₆)
化合物 25	124-125	3.23 (dd, J=9.1, 14.7 Hz, 1H), 3.32 (dd, J=4.7, 14.7 Hz, 1H), 4.58-4.62 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.20 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.56-7.60 (m, 4H), 7.90-7.91 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.59 (d, J=7.7 Hz, 1H), 10.89 (s, 1H), 12.93 (s, 1H)
化合物 26	95-96	3.07 (dd, J=8.7, 14.7 Hz, 1H), 3.21 (dd, J=5.1, 14.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.59-4.61 (m, 1H), 6.74 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.81-6.82 (m, 1H), 6.87-6.89 (m, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 8.34 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.80-13.00 (br, 1H)
化合物 27	100-101	3.09 (dd, J=8.5, 14.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=5.0, 14.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.60-4.63 (m, 1H), 6.84 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.02-7.13 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.36-7.37 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.57 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 8.51 (d, J=7.7 Hz, 1H), 12.71 (s, 1H)
化合物 28	86-87	3.09 (dd, J=8.4, 14.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, J=5.2, 14.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.60-4.64 (m, 1H), 6.69 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.02-7.03 (m, 1H), 7.13-7.14 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 3H), 8.37 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.60-12.80 (br, 1H)
化合物 29	100-101	3.08 (dd, J=7.7, 14.5 Hz, 1H), 3.25 (dd, J=5.2, 14.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.53-4.56 (m, 1H), 6.77 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 5H), 7.54-7.58 (m, 3H), 8.20 (d, J=7.6 Hz, 1H)
化合物 30	—	3.11 (dd, J=8.3, 14.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=5.3, 14.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.63-4.65 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 7.13-7.14 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.76-7.77 (m, 1H), 7.83-7.84 (m, 1H), 7.90 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.61 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.80 (s, 1H)
化合物 31	99-100	3.07 (dd, J=8.8, 14.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=4.8, 14.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.60-4.64 (m, 1H), 6.96 (d, J=16.1 Hz, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 4H), 7.36-7.47 (m, 3H), 7.57 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J=7.7 Hz, 1H), 12.73 (s, 1H)
化合物 32	99-100	3.08 (dd, J=8.5, 14.4 Hz, 1H), 3.22 (dd, J=4.7, 14.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.61-4.62 (m, 1H), 6.80 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 3H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.57 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J=7.4 Hz, 1H), 12.74 (s, 1H)
化合物 33	75-76	3.09 (dd, J=8.5, 14.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=5.1, 14.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.60-4.64 (m, 1H), 6.87 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 4H), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.57 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.60-12.80 (br, 1H)

[表5]

化合物番号	物 性	
	融点 (°C)	¹ H-NMR スペクトル (δ, DMSO-d ₆)
化合物 34	104-105	3.11 (dd, J=8.2, 14.6 Hz, 1H), 3.25 (dd, J=5.3, 14.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.60-4.64 (m, 1H), 6.87 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 2H), 7.36 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.38 (d, J=7.4 Hz, 1H)
化合物 35	98-99	3.08 (dd, J=8.5, 14.6 Hz, 1H), 3.22 (dd, J=5.2, 14.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.59-4.63 (m, 1H), 6.65 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.00-7.19 (m, 8H), 7.36-7.44 (m, 4H), 7.56-7.58 (m, 3H), 8.35 (s, J=4.7 Hz, 1H), 12.72 (s, 1H)
化合物 36	—	3.10 (dd, J=8.3, 14.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=5.2, 14.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.61-4.66 (m, 1H), 6.89 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.37 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.49 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.60-12.80 (br, 1H)
化合物 37	—	3.22 (dd, J=9.1, 14.7 Hz, 1H), 3.30 (dd, J=4.8, 14.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.55-4.59 (m, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.60 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.66-7.67 (m, 1H), 8.06-8.08 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.77 (d, J=7.7 Hz, 1H), 12.94 (s, 1H)
化合物 38	90-91	2.83 (dd, J=8.5, 13.7 Hz, 1H), 3.03 (dd, J=4.8, 13.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.31-4.35 (m, 1H), 5.53 (dd, J=2.0, 10.3 Hz, 1H), 6.02 (dd, J=2.0, 17.0 Hz, 1H), 6.29 (dd, J=10.3, 17.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.07 (d, J=7.6 Hz, 1H)
化合物 39	—	2.86 (dd, J=9.7, 13.8 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=4.8, 13.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 6.72 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 3H), 6.90 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.17-7.19 (m, 3H), 7.41 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J=15.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 10.05 (s, 1H), 12.60-12.80 (br, 1H)
化合物 40	191-192	2.87 (dd, J=9.5, 13.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=4.8, 13.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 4.52-4.54 (m, 1H), 6.80-6.84 (m, 3H), 7.17 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 1H), 8.52 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.77 (s, 1H)
化合物 41	189-190	2.88 (dd, J=9.4, 13.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=4.5, 13.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.51-4.55 (m, 1H), 6.76 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.38-7.47 (m, 4H), 8.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.80 (s, 1H)
化合物 42	203-204	2.87 (dd, J=9.3, 13.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=4.6, 13.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.50-4.55 (m, 1H), 6.67 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.40 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 2H), 8.37 (d, J=8.1 Hz, 1H)

[0208]

[表6]

化合物番号	物 性	
	融点 (°C)	¹ H-NMR スペクトル (δ, DMSO-d ₆)
化合物 43	—	2.85 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 3.05 (dd, J=4.8, 13.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.48-4.53 (m, 1H), 6.62 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.96 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.28 (d, J=15.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.1 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 12.70-12.90 (br, 1H)
化合物 44	—	2.86 (dd, J=9.5, 13.8 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=4.7, 13.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.48-4.52 (m, 1H), 6.49 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.25 (d, J=8.1 Hz, 1H), 9.86 (s, 1H), 12.60-12.80 (br, 1H)
化合物 45	170-171	2.89 (dd, J=8.7, 13.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=4.5, 13.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.45-4.49 (m, 1H), 6.76-6.82 (m, 3H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 4H), 7.55-7.56 (m, 2H), 8.23 (d, J=8.0 Hz, 1H)
化合物 46	229-230	2.89 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=4.7, 13.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.53-4.57 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.76-7.79 (m, 1H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 12.80-13.00 (br, 1H)
化合物 47	79-80	2.89 (dd, J=9.3, 13.9 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=4.9, 13.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.51-4.56 (m, 1H), 6.80-6.86 (m, 3H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.67 (d, J=15.4 Hz, 1H), 7.73-7.84 (m, 3H), 8.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.70-12.90 (br, 1H)
化合物 48	145-146	2.86 (dd, J=9.7, 13.9 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=4.7, 13.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.48-4.52 (m, 1H), 6.72 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.06-7.07 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.49-7.50 (m, 1H), 7.61 (d, J=15.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J=7.8 Hz, 1H)
化合物 49	189-190	2.88 (dd, J=9.5, 13.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=4.7, 13.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.51-4.55 (m, 1H), 6.78 (d, J=15.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.68-7.71 (m, 2H), 8.52 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.80 (s, 1H)
化合物 50	84-85	2.86 (dd, J=9.7, 13.9 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=4.7, 13.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.51-4.55 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J=16.1 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 4H), 7.41 (d, J=16.1 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 8.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.79 (s, 1H)
化合物 51	197-198	2.87 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, J=4.6, 13.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.50-4.55 (m, 1H), 6.78 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.16-7.18 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.41 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 8.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.60-12.80 (br, 1H)

[表7]

化合物番号	物 性	
	融点 (°C)	¹ H-NMR スペクトル (δ, DMSO-d ₆)
化合物 52	154-155	2.88 (dd, J=9.7, 13.6 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=4.3, 13.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.51-4.55 (m, 1H), 6.84-6.86 (m, 3H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.29-7.42 (m, 3H), 7.51-7.52 (m, 1H), 8.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.60-12.80 (br, 1H)
化合物 53	91-92	2.89 (dd, J=9.2, 13.9 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=4.8, 13.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.54-4.58 (m, 1H), 6.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J=15.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.85 (s, 1H)
化合物 54	—	2.91 (dd, J=9.5, 14.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, J=4.9, 14.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.57-4.62 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 3H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.47 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.83 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.03-8.04 (m, 1H), 8.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.70-12.90 (br, 1H)
化合物 55	205-206	2.86 (dd, J=9.5, 13.8 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=4.8, 13.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.49-4.53 (m, 1H), 6.62 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.01 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.15-7.19 (m, 3H), 7.37 (d, J=15.8 Hz, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.75 (s, 1H)
化合物 56	212-213	2.88 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=4.8, 13.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.51-4.56 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 3H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.48 (d, J=8.0 Hz, 1H)
化合物 57	125-126	3.08 (dd, J=10.4, 13.7 Hz, 1H), 3.17 (dd, J=3.9, 13.7 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.61-4.66 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.88 (d, J=8.2 Hz, 1H), 12.60-13.0 (br, 1H)
化合物 58	177-178	3.05 (dd, J=6.7, 13.9 Hz, 1H), 3.13 (dd, J=5.2, 13.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H), 8.01 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.02 (d, J=7.4 Hz, 1H), 13.00-13.30 (br, 1H)
化合物 59	—	0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.56-1.67 (m, 3H), 4.36-4.38 (m, 1H), 6.84 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.44-7.45 (m, 1H), 7.51 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.50 (d, J=7.9 Hz, 1H), 12.50-12.70 (br, 1H)
化合物 60	110-111	1.85-1.94 (m, 2H), 2.23-2.51 (m, 2H), 4.28-4.32 (m, 1H), 6.93 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.50 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 8.27 (d, J=7.7 Hz, 1H)
化合物 61	116-119	1.41-1.43 (m, 2H), 1.56-1.78 (m, 4H), 2.75-2.78 (m, 2H), 4.29-4.33 (m, 1H), 6.91 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.51 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.03 (s, 3H), 8.61 (d, J=7.7 Hz, 1H)

[0210] [表8]

化合物番号	物 性	
	融点 (°C)	¹ H-NMR スペクトル (δ, DMSO-d ₆)
化合物 62	124-125	2.81 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 3.00 (d, J=4.7, 13.8 Hz, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 6.66 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.81 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 1H), 8.50 (d, J=7.9 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 12.75 (s, 1H)
化合物 63	189-190	1.64-1.71 (m, 3H), 1.85-1.86 (m, 1H), 7.79-2.80 (m, 2H), 4.35-4.37 (m, 1H), 6.91 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.52 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.05 (s, 3H), 8.68 (d, J=7.9 Hz, 1H)
化合物 64	124-125	1.39-1.55 (m, 2H), 1.64-1.68 (m, 1H), 1.79-1.82 (m, 1H), 3.12-3.13 (m, 2H), 4.33-4.38 (m, 1H), 6.87 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.67-7.69 (m, 1H), 8.54 (d, J=7.8, 1H)
化合物 65	169-170	1.80-1.83 (m, 1H), 2.02-2.04 (m, 1H), 2.15-2.19 (m, 2H), 4.29-4.33 (m, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.51 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.52 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.66 (s, 1H)
化合物 66	177-178	3.68-3.71 (m, 1H), 3.76-3.79 (m, 1H), 4.42-4.46 (m, 1H), 5.00-5.10 (br, 1H), 6.97 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.52 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 8.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.65-12.75 (br, 1H)
化合物 67	138-139	1.91-1.94 (m, 1H), 2.01-2.06 (m, 4H), 2.51-2.52 (m, 2H), 4.43-4.47 (m, 1H), 6.83 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.51 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.66-7.67 (m, 1H), 8.54 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.60-12.80 (br, 1H)
化合物 68	109-110	3.08 (dd, J=8.9, 14.5 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=4.8, 14.5 Hz, 1H), 4.61-4.65 (m, 1H), 6.84 (dd, J=16.0 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.25-7.33 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.63-7.64 (m, 1H), 8.51 (d, J=7.8 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.56-12.66 (br, 1H)

[0211]

[表9]

化合物番号	物 性	
	融点 (°C)	¹ H-NMR スペクトル (δ, DMSO-d ₆)
化合物 69	92-93	1.30 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.08 (dd, J=8.6, 14.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=5.1, 14.6 Hz, 1H), 4.13 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.61-4.65 (m, 1H), 6.84 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.01-7.02 (m, 1H), 7.10-7.11 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 1H), 8.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 12.74 (s, 1H)
化合物 70	85-86	1.38-1.41 (m, 6H), 3.08 (dd, J=8.8, 14.6 Hz, 1H), 3.25 (dd, J=5.1, 14.6 Hz, 1H), 4.61-4.69 (m, 2H), 6.83 (d, J=16.1 Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.63-7.64 (m, 1H), 8.52 (d, J=7.9 Hz, 1H), 12.75 (s, 1H)
化合物 71	71-72	0.79 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.14-1.19 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 3.05-3.08 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 1H), 4.07-4.11 (m, 2H), 4.62-4.63 (m, 1H), 6.82 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 8.52 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.76 (s, 1H)
化合物 72	83-84	3.08 (dd, J=9.1, 14.6 Hz, 1H), 3.27 (dd, J=5.0, 14.6 Hz, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.82 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.01-7.19 (m, 7H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.57-7.63 (m, 2H), 8.55 (d, J=7.9 Hz, 1H), 12.77 (s, 1H)
化合物 73	236-237	2.35 (s, 3H), 3.08 (dd, J=8.7, 14.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=5.1, 14.7 Hz, 1H), 4.62-4.66 (m, 1H), 6.64 (d, J=15.7 Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.16 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J=15.7 Hz, 1H), 8.42 (d, J=7.9 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.50-12.85 (br, 1H)
化合物 74	237-238	2.32 (s, 3H), 3.08 (dd, J=8.8, 14.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=5.0 Hz, 14.7 Hz, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 6.73 (d, J=15.9 Hz, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.05-7.06 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 5H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.50-12.90 (br, 1H)
化合物 75	255-256	2.32 (s, 3H), 3.08 (dd, J=8.9, 14.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=4.6, 14.7 Hz, 1H), 4.61-4.65 (m, 1H), 6.68 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.43-7.44 (m, 2H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J=7.8 Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.71 (s, 1H)
化合物 76	214-215	0.89 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.27-1.32 (m, 2H), 1.52-1.56 (m, 2H), 2.58 (t, J=7.6 Hz, 2H), 3.09 (dd, J=8.8, 14.7 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=4.9, 14.7 Hz, 1H), 4.61-4.64 (m, 1H), 6.70 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J=7.8 Hz, 1H), 10.87 (s, 1H), 12.25-12.95 (br, 1H)

[0212] [表10]

化合物番号	物 性	
	融点 (°C)	¹ H-NMR スペクトル (δ, DMSO-d ₆)
化合物 77	209-210	1.20 (d, J=7.0 Hz, 6H), 2.89 (dd, J=6.8, 13.7 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=8.7, 13.7 Hz, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 6.69 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.46 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.34 (d, J=7.9 Hz, 1H), 10.84 (s, 1H), 12.69 (s, 1H)
化合物 78	—	1.76-1.77 (m, 3H), 3.02 (dd, J=9.1, 14.6 Hz, 1H), 3.19 (dd, J=4.8, 14.6 Hz, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 5.98 (dd, J=1.3, 15.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=7.1, 15.2 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.12 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 12.61 (s, 1H)
化合物 79	—	1.76 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.99 (dd, J=9.1, 14.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, J=4.9, 14.6 Hz, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 5.71 (d, J=0.9 Hz, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.13 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J=7.9 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 12.54 (s, 1H)
化合物 80	—	1.66-1.68 (m, 6H), 3.12 (dd, J=9.4, 14.5 Hz, 1H), 3.22 (dd, J=4.6, 14.5 Hz, 1H), 4.47-4.51 (m, 1H), 6.28-6.30 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=7.8 Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 12.58 (s, 1H)
化合物 81	—	0.87 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.38-1.42 (m, 2H), 2.08-2.09 (m, 2H), 3.02 (dd, J=9.3, 14.4 Hz, 1H), 3.18-3.21 (m, 1H), 4.53-4.55 (m, 1H), 5.97 (d, J=15.5 Hz, 1H), 6.55-6.61 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.7 Hz, 1H), 10.82 (s, 1H), 12.62 (s, 1H)
化合物 82	95-96	1.95 (s, 3H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 6H), 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.7 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H), 12.69 (s, 1H)

[0213] 実施例 176. 鎮痛効力試験 (1)

本発明化合物をマウスに経口投与して、酢酸ライジング法により鎮痛効力試験（侵害受容性疼痛モデル動物）を行った。実験動物として4週齢の雄性ddY系マウスを予備飼育した後、実験には1群8匹を用いた。本発明化合物を0.5% (w/v) CMC-Na水溶液に溶解又は懸濁させたものを被験物質として単回経口投与し、また、対照群には0.5% (w/v) CMC-Na水溶液を同様に投与した。投与25分後に0.7% (v/v) 酢酸／生理食塩液を10mL/kgで腹腔内投与し、その5分後から10分間のライジング回数を計測し、各個体毎の抑制率（平均値±標準誤差）を

次式により算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = (\text{対照群の平均ライジング回数} - \text{各個体のライジング回数}) \\ \div \text{対照群の平均ライジング回数} \times 100$$

尚、有意差の検定は、対照群と被験物質投与群との多群間比較にはBaltlettの検定を行い、等分散の場合はパラメトリックのDunnettの多重検定比較、不等分散の場合はノンパラメトリックのDunnettの多重検定比較を用いた。また、用量依存性の検定にはJockheere-Terpstra検定を用いた。いずれの場合も $P < 0.05$ で有意差有りとした。

上記試験結果の一例を表 1 1 及び 1 2 に示す。酢酸ライジング法による鎮痛効力試験を行った結果、本発明化合物は優れた鎮痛効果を示した。

[0214]

[表11]

被験物質	被験物質投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
化合物 1	10	25.7±6.3*
化合物 2	10	41.8±4.1*
化合物 3	3	36.9±10.6*
化合物 4	100	42.4±8.3
化合物 5	10	51.3±10.9*
化合物 6	100	39.2±15.4
化合物 7	100	37.3±11.8
化合物 8	10	67.7±10.3*
化合物 9	10	41.0±12.9*
化合物 10	10	41.6±9.6*
化合物 11	100	60.9±5.9*
化合物 12	100	34.9±11.5
化合物 13	10	52.9±7.7*
化合物 14	10	43.2±10.9*
化合物 15	100	61.3±9.9*
化合物 16	100	69.0±4.9*
化合物 17	10	54.7±6.8*
化合物 18	10	56.5±4.2*
化合物 19	100	52.2±6.1*
化合物 20	100	41.6±6.0*
化合物 21	10	38.3±6.5*
化合物 22	10	39.9±8.6*
化合物 23	100	48.2±11.5*
化合物 24	10	35.8±9.3*
化合物 25	10	41.2±11.1*
化合物 26	10	30.5±9.2*
化合物 27	3	45.0±10.0*
化合物 28	10	56.5±5.3*
化合物 29	10	56.8±6.8*

* : P<0.05 (Dunnett 多重比較検定)

[表12]

被験物質	被験物質投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
化合物 3 0	10	35.8±9.9*
化合物 3 1	100	31.5±9.7
化合物 3 4	10	45.2±6.3*
化合物 3 5	100	55.2±7.4*
化合物 3 6	10	49.7±11.3*
化合物 3 7	10	37.9±7.5*
化合物 3 8	100	52.0±8.2*
化合物 4 0	10	42.3±7.0*
化合物 4 1	100	47.3±15.7
化合物 4 2	100	52.7±8.3*
化合物 4 3	10	45.3±10.8*
化合物 4 4	10	48.0±10.3*
化合物 4 6	100	38.7±11.3
化合物 4 7	100	36.2±11.2*
化合物 4 8	10	43.2±7.3*
化合物 4 9	100	31.8±7.0
化合物 5 0	100	35.1±15.4
化合物 5 1	10	42.2±9.1*
化合物 5 2	3	50.9±7.4*
化合物 5 3	100	32.0±14.6
化合物 5 4	100	33.3±10.0
化合物 5 6	100	48.7±10.1*
化合物 6 1	100	40.5±7.8*
化合物 6 2	10	39.2±13.5*
化合物 6 3	10	41.1±7.8*
化合物 6 4	10	50.6±7.5*
化合物 6 5	100	31.6±13.1
化合物 6 6	100	56.0±6.9*
化合物 6 7	10	43.5±6.9*
化合物 6 8	100	55.4±9.9*

* : P<0.05 (Dunnett 多重比較検定)

[0216] 実施例 177. 鎮痛効力試験 (2)

- 神経因性疼痛モデルであるChungモデルラットを用いて、鎮痛効力試験を行った。実験動物として9週齢を経過したWistar系雄性ラットを用い、KimとChungの方法 (Pain, 50巻、355-363頁、1992年) に準じてモデルラットを作製した。すなわち、ペントバルビタール (35 mg/kg, 腹腔内投与) 麻酔下に、ラット左L5脊髄神経を露出してL5後根神経節末梢側を5-0絹糸で強く結紮した。底が金網になっている透明アクリルケージに動物を入れ、von Freyファイメント (North Coast Medical Inc. 製) を用い、Chaplan等 (J. Neurosci. Met hod, 53巻、55-63頁、1994年) およびLee等 (J. Neurophysiol., 81巻、2226-2233頁、1999年) の方法に従い、up-down法により50%反応閾値を算出し、アロゲイニアの測定を実施した。50%反応閾値は脊髄神経損傷前に2回測定し、閾値が基準外の動物は脊髄神経損傷手術から除外した。脊髄神経損傷14日後以降に50%反応閾値を測定し、1g以上4g未満の閾値を示すものを実験用動物として、各群の50%反応閾値の平均値がほぼ均一になるように1群7匹で群構成した。
- [0217] 本発明化合物を0.5% (w/v) CMC-Na水溶液に溶解又は懸濁させたものを被験物質として単回経口投与し、又、神経損傷対照群には0.5% (w/v) CMC-Na水溶液を同様に投与して、投与30分後にアロゲイニアの測定を行い、50%反応閾値 (平均値±標準誤差) を算出した。尚、有意差の検定は、神経損傷対照群と被験物質投与群との多群間比較にはBaltietの検定を行い、等分散の場合はパラメトリックのDunnettの多重検定比較、不等分散の場合はノンパラメトリックのDunnettの多重検定比較を用い、いずれの場合も $P < 0.05$ で有意差有りとした。
- [0218] 試験結果の一例を表13及び14に示す。神経因性疼痛モデルであるChungモデルラットを用いた鎮痛効力試験を行った結果、本発明化合物は有意な優れた鎮痛効果を示した。
- [0219]

[表13]

被験物質	被験物質 投与量 (mg/kg)	50%反応閾値 (g)			
		神経損傷対照群		被験物質投与群	
		投与前	投与 30 分後	投与前	投与 30 分後
化合物 1	10	2.74±0.06	2.80±0.16	2.74±0.23	11.18±1.74*
化合物 3 8	1			2.69±0.24	5.44±0.75*
化合物 2	10	2.42±0.19	3.10±0.42	2.45±0.18	11.64±1.81*
化合物 3 9	10			2.45±0.23	11.44±1.70*
化合物 4	10	2.69±0.12	3.83±0.16	2.71±0.22	10.73±1.59*
化合物 5	10			2.73±0.20	6.87±1.28*
化合物 8	10			2.66±0.25	8.39±1.30*
化合物 9	1	2.70±0.20	3.54±0.35	2.69±0.24	6.28±0.42*
化合物 1 0	10			2.73±0.21	6.73±1.26
化合物 1 1	10			2.75±0.23	10.55±1.50*
化合物 1 3	10	2.72±0.09	3.04±0.44	2.74±0.06	9.94±1.56*
化合物 1 4	10			2.74±0.06	9.38±1.68*
化合物 1 5	10			2.74±0.17	9.12±1.55*
化合物 1 6	10	2.69±0.12	2.49±0.42	2.74±0.06	8.38±1.07*
化合物 1 7	10			2.74±0.06	12.99±1.53*
化合物 1 8	10			2.81±0.00	11.73±1.60*
化合物 1 9	1	2.69±0.12	2.85±0.17	2.67±0.14	5.16±0.41*
化合物 2 0	1			2.69±0.12	6.13±0.75*
化合物 2 1	1			2.72±0.09	3.93±0.16*
化合物 2 2	10	2.67±0.14	3.02±0.23	2.63±0.18	11.34±1.52*
化合物 6 4	1			2.71±0.22	6.21±1.04*
化合物 2 3	10	2.62±0.23	2.81±0.25	2.61±0.24	9.37±1.56*
化合物 2 9	10			2.54±0.19	6.45±1.39*
化合物 6 7	1			2.52±0.15	4.94±0.61*

* : P<0.05 (Dunnett 多重比較検定)

[0220]

[表14]

被験物質	被験物質 投与量 (mg/kg)	50%反応閾値 (g)			
		神経損傷対照群		被験物質投与群	
		投与前	投与 30 分後	投与前	投与 30 分後
化合物 2 6	1	2.69±0.12	2.39±0.36	2.69±0.12	7.71±1.08*
化合物 2 7	1			2.66±0.10	7.40±1.17*
化合物 4 2	10			2.69±0.24	7.70±1.35*
化合物 2 8	10	2.72±0.15	2.81±0.30	2.69±0.24	5.90±1.16*
化合物 3 6	10			2.67±0.25	9.01±1.55*
化合物 3 7	1			2.67±0.25	8.70±1.26*
化合物 3	1	2.66±0.10	2.52±0.25	2.63±0.18	6.11±1.54*
化合物 3 0	10			2.63±0.18	10.21±1.44*
化合物 3 5	1			2.67±0.14	6.30±0.19*
化合物 6 6	1			2.63±0.18	6.51±1.40*
化合物 3 4	10	2.93±0.12	2.97±0.21	2.93±0.12	6.40±0.15*
化合物 4 3	1			2.93±0.12	6.68±1.18*
化合物 4 4	1			2.93±0.12	5.35±0.53*
化合物 4 0	1	2.61±0.14	3.29±0.41	2.58±0.15	10.28±1.33*
化合物 6 2	1			2.59±0.20	9.09±1.63*
化合物 4 7	10	2.75±0.23	2.72±0.37	2.69±0.12	5.48±0.80*
化合物 4 8	10			2.72±0.09	3.02±0.34
化合物 5 1	10			2.81±0.00	7.95±1.08*
化合物 5 2	10	2.84±0.16	2.87±0.28	2.79±0.20	8.70±1.68*
化合物 5 6	10			2.88±0.07	9.32±1.45*
化合物 6 3	1			2.87±0.15	6.53±0.72*
化合物 5 9	10	2.63±0.12	3.73±0.51	2.65±0.16	5.78±1.06
化合物 6 0	10			2.66±0.18	5.43±0.51*
化合物 6 1	10			2.64±0.26	9.81±1.60*

* : P<0.05 (Dunnett 多重比較検定)

[0221] 実施例 1 7 8. ラット血中動態試験

本発明化合物10mgを、必要な場合は等量の水酸化ナトリウムで適宜ナトリウム塩にして、各々水5mLに溶解した。これらの本発明化合物水溶液を5化合

物ずつ混合して、各化合物を0.4mg/mLずつ含む混合溶液を調製し、絶食した6週齢Wistar系SPF雄性ラットにゾンデを用いて単回経口投与（各化合物2mg/5mL/kg、n=5）した。投与後0.25、0.5、1、2、4、8時間の時点で尾静脈からヘパリン添加毛細管を用いて約150 μ Lを採血した後、該毛細管を遠心分離して血漿を採取した。血漿試料は、除蛋白後、上清を希釈して各測定試料液を調製した。LC-MSを用いて各測定試料液における本発明化合物の濃度を定量し、本発明化合物のC_{max}（最高血漿中濃度）及びAUC（血中濃度曲線下面積、0— ∞ 時間）を算出した。

上記試験結果の一例を表15に示す。本発明化合物は、C_{max}及びAUC共に高い値を示し、経口投与時のラット血中への移行性が優れていることが確認された。

[0222]

[表15]

被験物質	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
化合物 1	7.1	24.2
化合物 3	5.8	26.2
化合物 4	4.3	28.7
化合物 5	2.3	14.6
化合物 8	5.0	21.9
化合物 1 1	1.7	10.6
化合物 1 3	7.4	46.3
化合物 1 4	4.8	33.9
化合物 1 5	2.8	19.4
化合物 2 0	3.0	10.2
化合物 2 2	4.0	11.4
化合物 2 4	15.0	148.0
化合物 2 5	1.5	6.8
化合物 2 7	53.3	403.9
化合物 2 8	37.7	182.8
化合物 2 9	50.6	237.9
化合物 3 0	3.6	13.4
化合物 3 4	3.2	16.5
化合物 3 6	2.3	11.4
化合物 3 7	1.5	6.8
化合物 3 8	2.8	8.5
化合物 4 0	48.7	61.7
化合物 4 2	18.8	57.7
化合物 5 1	33.0	115.7
化合物 5 2	18.0	38.2
化合物 5 6	3.5	7.0

産業上の利用可能性

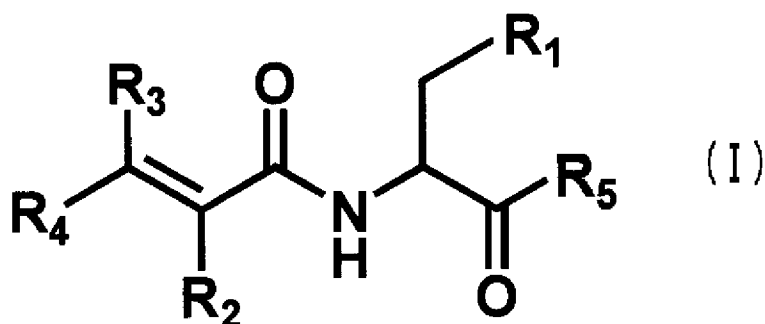
[0223] 上記の各種鎮痛効果試験に示されるように、本発明アミノ酸誘導体は侵害受容性疼痛モデル動物だけでなく、神経因性疼痛モデル動物に対しても優れた鎮痛作用を示し、且つ経口投与時に優れた血中移行性を有する化合物である。従って、本発明化合物は、種々の急性又は慢性疼痛疾患や、非ステロイ

ド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）等の鎮痛薬が効き難い反射性交感神経性ジストロフィー、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー等の神経因性疼痛疾患等を治療するための薬剤として非常に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（I）で表されるアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。

[化7]



〔式中、 R_1 はN位がホルミル、ベンジル又は炭素数1乃至6のアルキルで置換されていてもよいインドール、ヒドロキシ又は炭素数1乃至4のアルコキシで置換されているフェニル、カルボキシ、アミノ、グアニジノ、カルバモイル又は炭素数1乃至4のアルキルスルファニルで置換されていてもよい炭素数1乃至6のアルキル、或いはヒドロキシを表し、 R_2 は水素、炭素数1乃至4のアルキル又はシアノを表し、 R_3 は水素又は炭素数1乃至4のアルキルを表し、 R_4 は水素、炭素数1乃至4のアルキル、或いはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、フェノキシ、炭素数1乃至6のアルキル及び炭素数1乃至4のアルコキシから選択される1又は2の置換基で置換されていてもよいフェニルを表し、 R_5 はヒドロキシ又はアミノを表し、又、 R_2 及び R_4 は結合してベンゾフラン環又はクマリン環を形成してもよい。但し、 R_2 が水素で、 R_4 がヒドロキシ若しくは塩素で置換されているフェニル、ヒドロキシ及びメトキシで置換されているフェニル又は無置換のフェニルである場合、 R_1 は無置換のインドール及びヒドロキシフェニル以外の置換

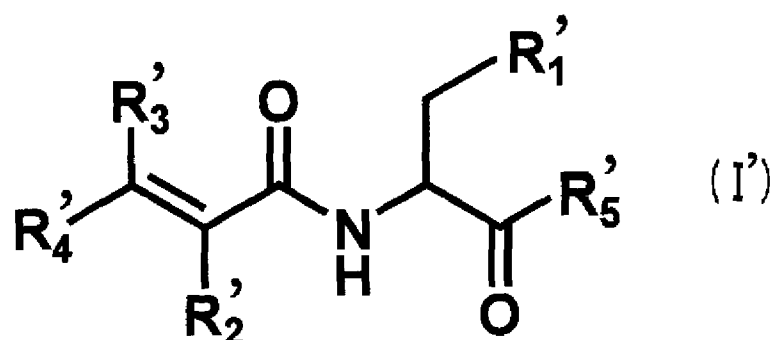
基を表し、又、 R_2 が水素で、 R_4 がメチルで置換されているフェニルである場合、 R_1 はヒドロキシ又は炭素数1乃至4のアルコキシで置換されているフェニル以外の置換基を表し、又、 R_2 が水素で、 R_4 がヒドロキシで置換されているフェニルである場合、 R_1 はカルボキシメチル以外の置換基を表し、又、 R_2 及び R_4 が水素である場合、 R_1 は無置換のアルキル及び無置換のインドール以外の置換基を表す。]

- [請求項2] R_3 が水素である請求項1記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項3] R_5 がヒドロキシである請求項2記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項4] R_2 が水素である請求項3記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項5] R_1 がインドールである請求項4記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項6] R_4 がシアノで置換されているフェニルである請求項5記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項7] R_4 がフッ素で置換されているフェニルである請求項5記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項8] R_4 がヒドロキシで置換されているフェニルである請求項5記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項9] R_4 がフェノキシで置換されているフェニルである請求項5記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項10] R_4 が炭素数1乃至4のアルコキシで置換されているフェニルである請求項5記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項11] R_1 が炭素数1乃至6のアルキルでN位が置換されているインドールである請求項4記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。

- [請求項12] R_4 がシアノで置換されているフェニルである請求項1記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項13] R_4 がフッ素で置換されているフェニルである請求項1記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項14] R_4 がヒドロキシで置換されているフェニルである請求項1記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項15] R_4 がフェノキシで置換されているフェニルである請求項1記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項16] R_1 が炭素数1乃至4のアルコキシで置換されているフェニルである請求項4記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項17] R_4 がシアノで置換されているフェニルである請求項16記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項18] R_4 がフッ素で置換されているフェニルである請求項16記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項19] R_4 がヒドロキシで置換されているフェニルである請求項16記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項20] R_1 がアミノ又はグアニジノで置換されている炭素数1乃至6のアルキルである請求項4記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項21] R_1 がヒドロキシである請求項4記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項22] R_2 がシアノである請求項3記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項23] R_2 及び R_4 が結合してベンゾフラン環を形成する請求項3記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。
- [請求項24] R_5 がアミノ、 R_2 が水素である請求項2記載のアミノ酸誘導体並びにその薬学的に許容される塩及び水和物。

[請求項25] 下記一般式（I'）で表されるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物を有効成分として含有する医薬。

[化8]



〔式中、 R_1' はN位がホルミル、ベンジル又は炭素数1乃至6のアルキルで置換されていてもよいインドール、ヒドロキシ又は炭素数1乃至4のアルコキシで置換されているフェニル、カルボキシ、アミノ、グアニジノ、カルバモイル又は炭素数1乃至4のアルキルスルファニルで置換されていてもよい炭素数1乃至6のアルキル、或いはヒドロキシを表し、 R_2' は水素、炭素数1乃至4のアルキル又はシアノを表し、 R_3' は水素又は炭素数1乃至4のアルキルを表し、 R_4' は水素、炭素数1乃至4のアルキル、或いはヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、フェノキシ、炭素数1乃至6のアルキル及び炭素数1乃至4のアルコキシから選択される1又は2の置換基で置換されていてもよいフェニルを表し、 R_5' はヒドロキシ又はアミノを表し、又、 R_2' 及び R_4' は結合してベンゾフラン環又はクマリン環を形成してもよい。〕

[請求項26] R_1' がインドールであるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物を有効成分として含有する請求項25記載の医薬。

[請求項27] R_4' がシアノ又はフッ素で置換されているフェニルであるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物を有効成分として含有する請求項26記載の医薬。

- [請求項28] R_1' が炭素数1乃至6のアルキルでN位が置換されているインドールであるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物を有効成分として含有する請求項25記載の医薬。
- [請求項29] R_4' がシアノ又はフッ素で置換されているフェニルであるアミノ酸誘導体又はその薬学的に許容される塩若しくは水和物を有効成分として含有する請求項28記載の医薬。
- [請求項30] 鎮痛薬である請求項25乃至29のいずれか一項記載の医薬。