

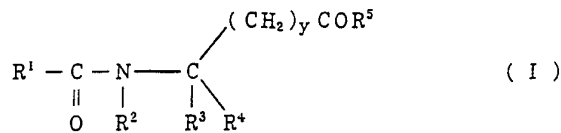


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>(51) 国際特許分類 5<br/>C07C 233/47, C07D 209/14, 209/18<br/>C07D 211/60, 233/88<br/>A61K 31/16, 31/185, 31/195<br/>A61K 31/215, 31/255, 31/40<br/>A61K 31/415, 31/445</p>   | <p>A1</p>   | <p>(11) 国際公開番号<br/>WO 94/08947</p> <p>(43) 国際公開日<br/>1994年4月28日 (28.04.1994)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01482<br/>(22) 国際出願日 1993年10月15日 (15. 10. 93)</p> <p>(30) 優先権データ<br/>特願平4/301559 1992年10月15日 (15. 10. 92) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>財団法人 微生物化学研究会<br/>(ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU KAI)<br/>[JP/JP]<br/>〒141 東京都品川区上大崎3丁目14番23号 Tokyo, (JP)<br/>鐘淵化学工業株式会社<br/>(KANEGAFUCHI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA)<br/>[JP/JP]<br/>〒530 大阪府大阪市北区中之島三丁目2番4号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および<br/>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)<br/>石塚雅章 (ISHIZUKA, Masaaki) [JP/JP]<br/>〒411 静岡県三島市西若町6番5号 バストラルハイム老番館411<br/>Shizuoka, (JP)<br/>河津昌司 (KAWAZU, Masaji) [JP/JP]<br/>〒410-03 静岡県沼津市原1175-1 丸恵マンション201号<br/>Shizuoka, (JP)<br/>勝見俊昭 (KATSUMI, Toshiaki) [JP/JP]<br/>〒671-02 兵庫県姫路市花田町勅旨96番16号 Hyogo, (JP)</p> | <p>布施佳秀 (FUSE, Yoshihide) [JP/JP]<br/>〒670 兵庫県姫路市城見台3丁目7-11 Hyogo, (JP)<br/>前田謙二 (MAEDA, Kenji) [JP/JP]<br/>〒153 東京都目黒区五本木2丁目46番11号 Tokyo, (JP)<br/>竹内富雄 (TAKEUCHI, Tomio) [JP/JP]<br/>〒141 東京都品川区東五反田5丁目1番11号<br/>ニューフジマンション701 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人<br/>弁理士 八木田茂, 外 (YAGITA, Shigeru et al.)<br/>〒105 東京都港区西新橋1丁目1番15号 物産ビル別館<br/>Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国<br/>CA, JP, US, 欧州特許 (BE, CH, DE, FR, GB, IT, NL, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> |  |

(54) Title : NOVEL AMINO ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称 新規アミノ酸誘導体

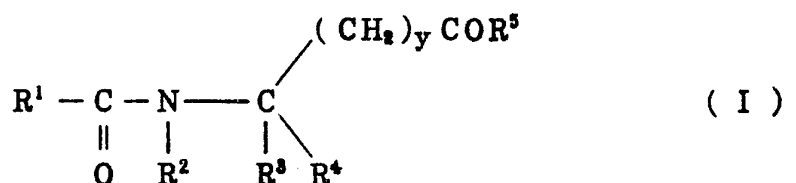


(57) Abstract

A novel amino acid derivative represented by general formula (I) and a salt thereof have been synthesized and it has been found that they promote the growth and physiological action of the T cells of mammals and have an immunomodulator effect and either an antitumor or a carcinostatic effect, and that they also have the effect of promoting the growth of hematopoietic stem cells wherein Y represents 0 or 1; R<sup>1</sup> represents unsubstituted C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, etc.; R<sup>2</sup> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl, etc.; R<sup>3</sup> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, etc.; R<sup>4</sup> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl, etc.; and R<sup>5</sup> represents -OR<sup>42</sup>, -NR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, etc.

(57) 要約

下記の一般式 ( I ) で表される新規アミノ酸誘導体またはその塩が合成により得られ、これら新規化合物が哺乳動物の T 細胞の増殖と生理活性を促進して免疫調節作用を有し且つ抗腫瘍作用または制癌作用を有することを見いだした。また、造血幹細胞の増殖を促進する作用を有することも認められた。



(式中、y は 0 または 1 であり、R<sup>1</sup> は無置換の C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキル基等を表し；

R<sup>2</sup> 水素原子、C<sub>1</sub> ~ C<sub>5</sub> のアルキル基等を表し；

R<sup>3</sup> 水素原子、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキル基等を表し；

R<sup>4</sup> は水素原子、C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> のアルキル基等を表し；

R<sup>5</sup> は -OR<sup>4a</sup> の基、または  $\begin{array}{c} \text{R}^{4a} \\ | \\ -\text{N} \\ | \\ \text{R}^{4a} \end{array}$  の基等を示す)

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

|    |           |    |             |    |           |    |            |
|----|-----------|----|-------------|----|-----------|----|------------|
| AT | オーストリア    | CS | チェッコスロヴァキア  | KR | 大韓民国      | PL | ポーランド      |
| AU | オーストラリア   | CZ | チェッコ共和国     | KZ | カザフスタン    | PT | ポルトガル      |
| BB | バルバドス     | DE | ドイツ         | LI | リヒテンシュタイン | RO | ルーマニア      |
| BE | ベルギー      | DK | デンマーク       | LK | スリランカ     | RU | ロシア連邦      |
| BF | ブルキナファソ   | ES | スペイン        | LU | ルクセンブルグ   | SD | スーダン       |
| BG | ブルガリア     | FI | フィンランド      | LV | ラトヴィア     | SE | スウェーデン     |
| BJ | ベナン       | FR | フランス        | MC | モナコ       | SI | スロヴェニア     |
| BR | ブラジル      | GA | ガボン         | MG | マダガスカル    | SK | スロヴァキア共和国  |
| BY | ベラルーシ     | GB | イギリス        | ML | マリ        | SN | セネガル       |
| CA | カナダ       | GN | ギニア         | MN | モンゴル      | TD | チャード       |
| CF | 中央アフリカ共和国 | GR | ギリシャ        | MR | モーリタニア    | TG | トゴ         |
| CG | コンゴ       | HU | ハンガリー       | MW | マラウイ      | UA | ウクライナ      |
| CH | スイス       | IE | アイルランド      | NE | ニジェール     | US | 米国         |
| CI | コートジボアール  | IT | イタリア        | NL | オランダ      | UZ | ウズベキスタン共和国 |
| CM | カメルーン     | JP | 日本          | NO | ノルウェー     | VN | ヴェトナム      |
| CN | 中国        | KP | 朝鮮民主主義人民共和国 | NZ | ニュージーランド  |    |            |

## 明 細 書

## 新規アミノ酸誘導体

技術分野

本発明は免疫調節作用、抗腫瘍作用及び/または造血幹細胞増幅作用を有して且つ後記の一般式(I)で表わされる新規アミノ酸誘導体およびその塩に関する。更に本発明は一般式(I)で示される新規アミノ酸誘導体またはそれらの塩を有効成分とする免疫調節剤、並びに一般式(I)で表わされるアミノ酸誘導体またはその塩を有効成分とする制癌剤、さらには一般式(I)で表わされるアミノ酸誘導体またはその塩を有効成分とする造血幹細胞増幅剤に関するものである。

背景技術

従来臨床に用いられている制癌剤の多くは本質的に細胞毒性物質であるため、一般に毒性が強く、癌細胞の増殖を抑制するが正常細胞にも障害を与えるため、副作用が強いという欠点を有している。このため、従来とは異なる作用機序を有し、毒性が低くかつ副作用が少ないヒト癌治療に有効である制癌活性の新規物質が望まれている。


発明の開示

本発明者らは、鋭意検討を重ねた結果、後記の一般式(I)で表わし得る新規アミノ酸誘導体を合成することに成功し、これらアミノ酸誘導体が哺乳動物のT細胞の活性化を促進し、ひいては免疫調節作用を有すること、また各種の腫瘍および/または癌に対する抗腫瘍活性および/または制癌作用を




される基を表わす)で表わされる基、あるいは(v)フェニル  
 基で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>のアルキル基を表すか、あるいはR<sup>1</sup>  
 は水酸基とアミノ基で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>のアルキル基を表  
 5 し;

R<sup>2</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>のアルキル基、または


$-(\text{CH}_2)_b$   (bは0~3の整数を示す)で表される基を  
 表し;

R<sup>3</sup>は(i)水素原子、(ii)C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>のアルキル基、

10 (iii)C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>のアルケニル基、(iv)式 $-(\text{CH}_2)_c - \text{R}^{14}$  [R<sup>14</sup>  
 は $-\text{OR}^{15}$  (R<sup>15</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル基、

$-(\text{CH}_2)_d$   (dは0~3の整数を示す)で示される基ま  
 たは $-\text{COR}^{16}$  (R<sup>16</sup>は水素原子、メチル基もしくはエチル基

を示す)で示される基を表す)で表される基を表すか、また  
 15 はR<sup>14</sup>は $-\text{SR}^{17}$  (R<sup>17</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル基、

もしくは $-(\text{CH}_2)_e$   (eは0~2の整数を示す)で示  
 される基を示す)で表される基を表すか、またはR<sup>14</sup>は $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$  (R<sup>18</sup>は $-\text{OR}^{19}$  (R<sup>19</sup>は水素原子もしくは

C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル基を示す)で示される基、または  
 20

$-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^{20} \\ \text{R}^{21} \end{matrix}$  (R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>は各々独立して水素原子もしくはC<sub>1</sub>~  
 C<sub>3</sub>のアルキル基を示す)で示される基を示す)で表される基

を表すか、またはR<sup>14</sup>は $-\text{COR}^{22}$  (R<sup>22</sup>は $-\text{OR}^{23}$  (R<sup>23</sup>は

25 水素原子もしくはC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル基を示す)で示される

基、または  $-N \begin{matrix} R^{24} \\ / \\ R^{25} \end{matrix}$  ( $R^{24}$ 、 $R^{25}$ は各々独立して水素原子も

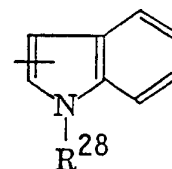
5

しくは $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を示す)で示される基を示す)  
 で表される基を表すか、または $R^{14}$ は  $-N \begin{matrix} R^{26} \\ / \\ R^{27} \end{matrix}$  ( $R^{26}$ 、 $R^{27}$

は各々独立して水素原子もしくは $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を示

10

す)で表される基を表すか、または $R^{14}$ は



( $R^{28}$ は水素原子もしくは $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を示す)で

15

表される基を表すか、または $R^{14}$ は  $\begin{matrix} \text{N} \\ | \\ R^{29} \end{matrix}$  ( $R^{29}$ は水素原

子もしくは $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を示す)で表される基を表す  
 か、または $R^{14}$ はチアゾリル基を表し、 $c$ は $1 \sim 3$ の整数を

表す)で表される基、(v)式  $-(CH_2)_f - \begin{matrix} R^{30} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ R^{31} \end{matrix}$  ( $R^{30}$ 、

20

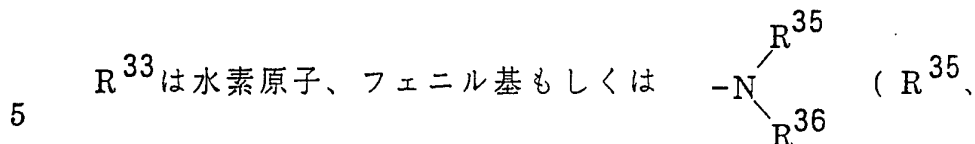
$R^{31}$ は水素原子、水酸基、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基、または  
 ハロゲン原子を示し、 $f$ は $0 \sim 3$ の整数を表わす)で表される

基、(vi)式  $-(CH_2)_g - \begin{matrix} OR^{32} \\ | \\ C \end{matrix} - (CH_2)_h - R^{33}$  ( $R^{32}$ は水素原子、 $C_1$

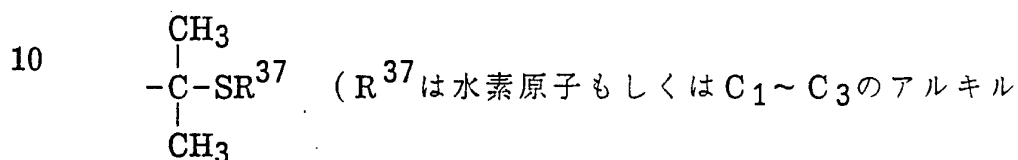
25

$\sim C_3$ のアルキル基、 $-(CH_2)_i - \text{C}_6\text{H}_4$  ( $i$ は $0 \sim 3$ の整数を

示す)で示される基、または $-COR^{34}$  ( $R^{34}$ は水素原子、メチル基もしくはエチル基を示す)で示される基を示し、

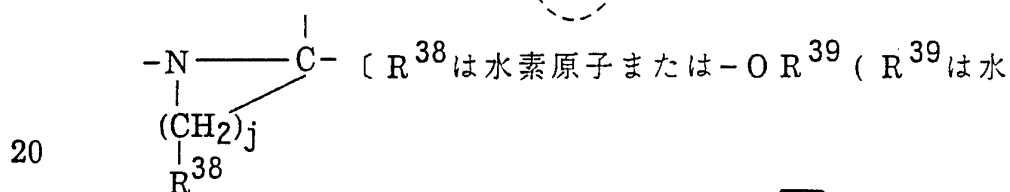



$R^{36}$ は各々独立して水素原子もしくは $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を示す)で示される基を示し、 $g$ は $0 \sim 3$ の整数を示し、 $h$ は $0 \sim 2$ の整数を示す)で表される基、または(vii)式

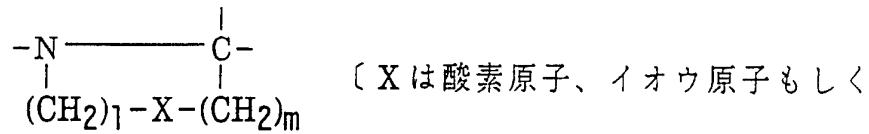


基を示す)で表される基を表し;あるいは $R^3$ は(viii)アルキル基鎖中の中間の炭素原子上に水酸基 $1 \sim 3$ 個を置換基として有する $C_1 \sim C_8$ のアルキル基を表わし;

15 あるいは $R^2$ と $R^3$ は相互に連結して、 $R^2$ が結合する窒素原子と $R^3$ が結合する炭素原子と共に1個の環  $-N \text{---} C-$  を形成してもよく、該  $-N \text{---} C-$  は、環式基

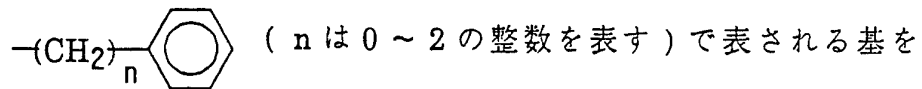


素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、 $-(CH_2)_k$   ( $k$ は $0 \sim 3$ の整数を示す)で示される基、または $-COR^{40}$  ( $R^{40}$ は水素原子、メチル基もしくはエチル基を示す)で示される基を示し、 $j$ は $2 \sim 4$ の整数を示す)および環式基



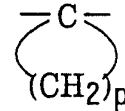
5 は  $-\text{NR}^{41}$  (  $\text{R}^{41}$  は水素原子もしくは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルキル基を示す ) を示し、  $l$  は  $1 \sim 3$  の整数を、  $m$  は  $0 \sim 2$  の整数を示す ) からなる群から選択され ;

$\text{R}^4$  は水素原子、  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルキル基または



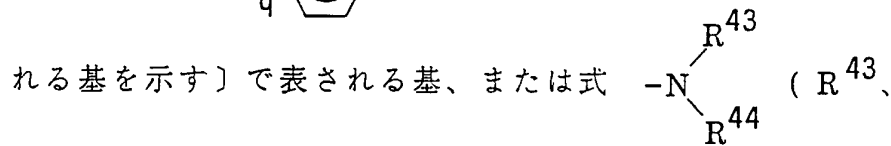
10 表し ;

また  $\text{R}^3$  と  $\text{R}^4$  はメチレン鎖を形成するように互いに連結して、  $\text{R}^3$  と  $\text{R}^4$  が結合する炭素原子と共に環式基



(  $p$  は  $2 \sim 5$  の整数を示す ) を形成してもよく ;

15  $\text{R}^5$  は式  $-\text{OR}^{42}$  (  $\text{R}^{42}$  は水素原子、  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルキル基もしくは  $-(\text{CH}_2)_q - \text{C}_6\text{H}_5$  (  $q$  は  $0 \sim 2$  の整数を示す ) で示される基を示す ) で表される基、 または式



20  $\text{R}^{44}$  は水素原子もしくは  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルキル基を示す ) で表される基を示すが、

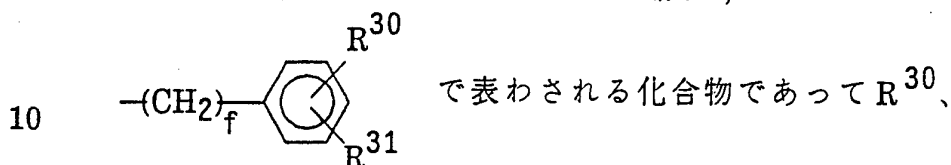
但し、  $y$  がゼロである時で且つ  $\text{R}^3$  が  $-(\text{CH}_2)_c - \text{R}^{14}$  で表されて  $\text{R}^{14}$  が  $-\text{OR}^{15}$ 、  $c$  が  $1$  であり、 しかも  $\text{R}^4$  がメチル基である時、  $\text{R}^1$  は、  $-\text{OR}^6$  で表される基  $2$  個で置換された炭素数  $5$  のアルキル基ではない } で表される新規アミノ酸誘導体、 または

25

その塩。

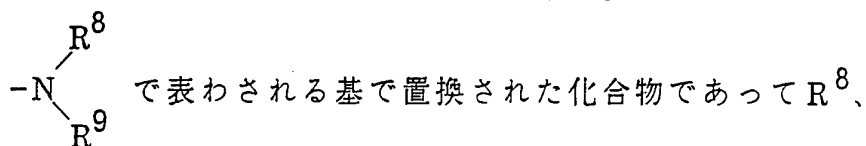


一般式(I)の新規アミノ酸誘導体は、次のような化合物である場合には、塩基と塩を形成し得る。つまりR<sup>1</sup>が-COR<sup>12</sup>で置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>のアルキル基であってR<sup>12</sup>がOH基の場合；R<sup>3</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-R<sup>14</sup>で表わされる化合物であってR<sup>14</sup>が-SO<sub>2</sub>R<sup>18</sup>で表わされR<sup>18</sup>がOH基の場合；同じくR<sup>3</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-R<sup>14</sup>で表わされる化合物であってR<sup>14</sup>が-COR<sup>22</sup>で表わされR<sup>22</sup>がOH基の場合；R<sup>3</sup>が

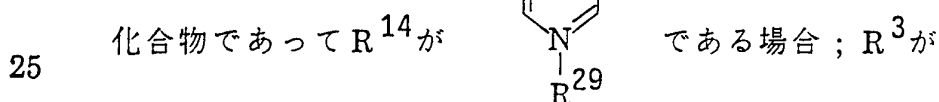
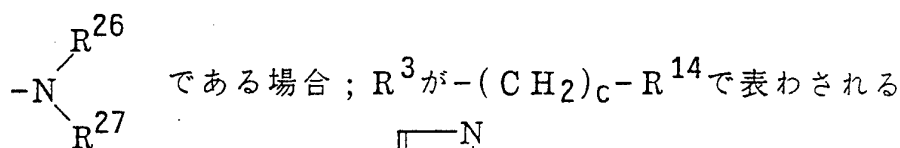


R<sup>42</sup>で表わされる化合物であってR<sup>42</sup>が水素原子の場合には本発明の一般式(I)の新規アミノ酸誘導体は塩基と塩を形成しうる。

15 また、一般式(I)の新規アミノ酸誘導体は次のような化合物である場合には酸と塩を形成しうる。つまりR<sup>1</sup>が



20 R<sup>9</sup>が水素原子またはアルキル基である場合；R<sup>3</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>-R<sup>14</sup>で表わされる化合物であってR<sup>14</sup>が



$-(\text{CH}_2)_c-\text{R}^{14}$ で表わされる化合物であって  $\text{R}^{14}$ がチアゾリ

ル基である場合 ;  $\text{R}^3$ が  $-(\text{CH}_2)_g-\overset{\text{OR}^{32}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{(CH}_2)_h-\text{R}^{33}$  で表わ

5 される化合物であって  $\text{R}^{33}$ が  $-\overset{\text{R}^{35}}{\underset{\text{R}^{36}}{\text{N}}}-$  である場合 ;  $\text{R}^2$

と  $\text{R}^3$ が結合して  $-\overset{\text{R}^{35}}{\underset{\text{R}^{36}}{\text{N}}}-\text{C}(\text{OR}^{32})-\text{(CH}_2)_1-\text{X}-(\text{CH}_2)_m-$  で表わされる化合

10 物であって  $\text{X}$ が  $-\text{NR}^{41}$ の場合には、本発明の一般式(I)の新規アミノ酸誘導体は酸と塩を形成しうる。

本発明の新規アミノ酸誘導体の塩としては例えば次のような塩がある。(1)アルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウムなどの金属との塩 ; (2)アンモニウム塩 ; (3)メチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ヘキサメチレンイミン、アニリン、ピリジンなどの有機塩基との塩 ; (4)ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、マレイン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸などの有機酸との塩 ; (5)塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩 ; (6)アルギニン、グルタミン酸、オルニチンなどのアミノ酸との塩。これらの塩を免疫調節剤、制癌剤あるいは造血幹細胞増幅剤として使用する場合には、一般式(I)のアミノ酸誘導体の薬理的に許容される塩が選択され得る。

25 本発明による一般式(I)の新規アミノ酸誘導体の代表例としての化合物を次の表1a~表1bにあげる。また、表1a~

表 1 b に示した各化合物の元素分析値を後記の表 2 a ~ 表 2 b に、さらに各化合物のプロトン核磁気共鳴吸収スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$ ) を後記の表 3 a ~ 表 3 b にあげる。なお、表 1 a ~ 表 1 b にあげた化合物番号は後記の試験例及び実験例でも参照される。












10

15

20

25

表 1 a

| 化合物<br>番 号 | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>   | y | 分子式<br>(融点)  |
|------------|---|----------------|--|----------------|--|---|--|
| 1          | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$                              | H              | $\text{HOCH}_2-$   | $\text{CH}_3-$ | $\text{HO}-$   | 0 | $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$               |
| 2          | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$                              | H              | $\text{HOCH}_2-$   | $\text{CH}_3-$ |  - $\text{CH}_2\text{O}-$   | 0 | $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$               |
| 3          | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2-$                                | H              | $\text{HOCH}_2-$   | $\text{CH}_3-$ | $\text{HO}-$   | 0 | $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$                  |
| 4          | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2-$                                | H              | $\text{HOCH}_2-$   | $\text{CH}_3-$ | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}-$  | 0 | $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$               |
| 5          | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$   | H              | $\text{HOCH}_2-$   | $\text{CH}_3-$ | $\text{HO}-$   | 0 | $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_5\text{N}$                  |
| 6          | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$   | H              |  - $\text{CH}_2\text{OCH}_2-$   | $\text{CH}_3-$ |  - $\text{CH}_2\text{O}-$   | 0 | $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$               |
| 7          | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$                                | H              | $\text{HOCH}_2-$   | $\text{CH}_3-$ | $\text{HO}-$   | 0 | $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$                  |
| 8          | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$                                | H              | $\text{HOCH}_2-$   | $\text{CH}_3-$ |  - $\text{CH}_2\text{O}-$   | 0 | $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$               |
| 9          | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$            | H              | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  | H              | $\text{HO}-$   | 0 | $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$               |
| 10         | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$            | H              | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$  | H              |  - $\text{CH}_2\text{O}-$ | 0 | $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$<br>(98~99°C)  |
| 11         | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$            | H              | $\text{HOCH}_2-$   | H              | $\text{HO}-$   | 0 | $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_6\text{N}$                  |
| 12         | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$            | H              | $\text{HOCH}_2-$   | H              |  - $\text{CH}_2\text{O}-$ | 0 | $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$<br>(86~89°C)  |
| 13         | $\text{HOCH}_2-\text{C}(\text{H}_3)(\text{OH})-\text{CH}-$                              | H              | $\text{HOCH}_2-$   | $\text{CH}_3-$ | $\text{HO}-$   | 0 | $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$               |
| 14         | $\text{HOCH}_2-\text{C}(\text{H}_3)(\text{OH})-\text{CH}-$                              | H              | $\text{HOCH}_2-$   | $\text{CH}_3-$ | $\text{CH}_3\text{O}-$   | 0 | $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}$               |
| 15         | $\text{HOCH}_2-\text{C}(\text{H}_3)(\text{OH})-\text{CH}-$                              | H              | $\text{HOCH}_2-$   | $\text{CH}_3-$ |  - $\text{CH}_2\text{O}-$ | 0 | $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}$               |
| 16         | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{H}_3\text{C})(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$ | H              | $\text{HOCH}_2-$   | $\text{CH}_3-$ | $\text{HO}-$   | 0 | $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}$               |
| 17         | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{H}_3\text{C})(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{OH})-$ | H              | $\text{HOCH}_2-$   | $\text{CH}_3-$ |  - $\text{CH}_2\text{O}-$ | 0 | $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{N}$               |
| 18         | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{HO})(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$                     | H              | $\text{CH}_3\text{SCH}_2-$   | H              | $\text{CH}_3\text{O}-$   | 0 | $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{SN}$              |
| 19         | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{HO})(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$                     | H              | $\text{CH}_3\text{SCH}_2-$   | H              |  - $\text{CH}_2\text{O}-$ | 0 | $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{SN}$<br>(78~81°C) |
| 20         | $\text{CH}_3\text{CH}(\text{HO})(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})-$                     | H              |  - $\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ | H              |  - $\text{CH}_2\text{O}-$ | 0 | $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{SN}$<br>(78~79°C) |

5





10

15

20

25

表 1 b

| 化合物<br>番 号 | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>    | R <sup>5</sup>  | y | 分子式<br>(熔点)  |
|------------|--|----------------|--|-------------------|---|---|--|
| 21         | $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}-\text{CH}- \\   \quad   \quad   \\ \text{HO} \text{CH}_3 \text{OH} \end{array}$               | H              | $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}- \\   \\ \text{OH} \end{array}$ | H                 |  -CH <sub>2</sub> O- | 0 | C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>6</sub><br>(油状)              |
| 22         | $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}-\text{CH}- \\   \quad   \quad   \\ \text{HO} \text{CH}_3 \text{OH} \end{array}$               | H              | CH <sub>3</sub> -  | H                 |  -CH <sub>2</sub> O- | 0 | C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub><br>(油状)              |
| 23         | $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}-\text{CH}- \\   \quad   \quad   \\ \text{HO} \text{CH}_3 \text{OH} \end{array}$               | H              | $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}- \\   \\ \text{OH} \end{array}$ | H                 | HO-   | 0 | C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>6</sub><br>(159-160℃分解)      |
| 24         | $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}-\text{CH}- \\   \quad   \quad   \\ \text{HO} \text{CH}_3 \text{OH} \end{array}$               | H              | CH <sub>3</sub> -  | H                 | HO-   | 0 | C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub><br>(281-282℃分解)       |
| 25         | $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}-\text{CH}- \\   \quad   \quad   \\ \text{HO} \text{CH}_3 \text{OH} \end{array}$               | H              | CH <sub>3</sub> -  | CH <sub>3</sub> - |  -CH <sub>2</sub> O- | 0 | C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub><br>(油状)              |
| 26         | $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}-\text{CH}- \\   \quad   \quad   \\ \text{HO} \text{CH}_3 \text{OH} \end{array}$               | H              | CH <sub>3</sub> -  | CH <sub>3</sub> - | HO-   | 0 | C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub><br>(油状)              |
| 27         | $\begin{array}{c} \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}- \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$  | H              | HOCH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub> - | HO-   | 0 | C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub><br>(油状) |
| 28         | $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CHCH}-\text{CH}- \\   \quad   \quad   \\ \text{HO} \text{CH}_3 \text{OH} \end{array}$               | H              | CH <sub>3</sub> -  | H                 |  -CH <sub>2</sub> O- | 1 | C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub><br>(油状)              |
| 29         | $\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}- \\   \quad   \quad   \\ \text{HO} \quad \text{CH}_3 \text{OH} \end{array}$ | H              | CH <sub>3</sub> -  | H                 | HO-   | 1 | C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>5</sub><br>(167-168℃分解)      |

5

10

15

20

25

表 2 a

| 化合物<br>番 号 | 元 素 分 析 |       |      |      |      |      |
|------------|---------|-------|------|------|------|------|
|            | C       |       | H    |      | N    |      |
|            | 実験値     | 理論値   | 実験値  | 理論値  | 実験値  | 理論値  |
| 1          | 55.61   | 55.28 | 9.08 | 8.82 | 6.10 | 6.45 |
| 2          | 66.17   | 66.42 | 8.32 | 8.20 | 4.25 | 4.56 |
| 3          | 49.64   | 49.30 | 8.14 | 7.82 | 6.70 | 6.39 |
| 4          | 56.41   | 56.70 | 9.37 | 9.15 | 4.73 | 5.09 |
| 5          | 46.57   | 46.82 | 7.14 | 7.37 | 7.16 | 6.83 |
| 6          | 68.21   | 68.55 | 7.27 | 7.06 | 3.25 | 3.63 |
| 7          | 48.98   | 49.30 | 7.63 | 7.82 | 6.02 | 6.39 |
| 8          | 62.43   | 62.12 | 7.35 | 7.49 | 4.88 | 4.53 |
| 9          | 54.81   | 55.15 | 9.04 | 8.87 | 5.63 | 5.36 |
| 10         | 64.59   | 64.93 | 8.67 | 8.32 | 4.30 | 3.99 |
| 11         | 46.28   | 45.95 | 7.44 | 7.28 | 5.61 | 5.96 |
| 12         | 58.72   | 59.06 | 6.97 | 7.13 | 4.00 | 4.31 |
| 13         | 48.41   | 48.18 | 7.83 | 7.68 | 5.39 | 5.62 |
| 14         | 50.39   | 50.18 | 7.85 | 8.04 | 5.06 | 5.32 |
| 15         | 60.48   | 60.16 | 7.24 | 7.43 | 4.48 | 4.13 |
| 16         | 52.29   | 51.97 | 8.66 | 8.36 | 4.79 | 5.05 |
| 17         | 62.44   | 62.10 | 8.04 | 7.96 | 3.52 | 3.81 |
| 18         | 47.01   | 47.30 | 7.36 | 7.58 | 5.23 | 5.01 |
| 19         | 57.27   | 57.45 | 7.18 | 7.09 | 4.26 | 3.94 |
| 20         | 63.63   | 64.02 | 6.91 | 6.77 | 2.90 | 3.25 |

表 2 b

| 化合物<br>番 号 | 元 素 分 析 |       |      |      |       |       |
|------------|---------|-------|------|------|-------|-------|
|            | C       |       | H    |      | N     |       |
|            | 実験値     | 理論値   | 実験値  | 理論値  | 実験値   | 理論値   |
| 21         | 60.54   | 60.16 | 7.57 | 7.43 | 4.44  | 4.13  |
| 22         | 62.46   | 62.12 | 7.74 | 7.49 | 4.29  | 4.53  |
| 23         | 48.29   | 48.18 | 7.72 | 7.68 | 5.65  | 5.62  |
| 24         | 49.18   | 49.30 | 7.65 | 7.82 | 6.28  | 6.39  |
| 25         | 63.45   | 63.14 | 7.97 | 7.79 | 4.41  | 4.33  |
| 26         | 51.77   | 51.49 | 8.50 | 8.21 | 6.00  | 6.01  |
| 27         | 43.88   | 43.63 | 7.59 | 7.32 | 12.77 | 12.72 |
| 28         | 63.48   | 63.14 | 7.90 | 7.79 | 4.51  | 4.33  |
| 29         | 51.16   | 51.49 | 8.27 | 8.21 | 6.03  | 6.01  |

15

20

25

表 3 a

| 化合物<br>番 号 | $^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$ ) (ppm)  |
|------------|--|
| 1          | (CDCl <sub>3</sub> ); 0.87 (t, J=7Hz, 3H), 0.90 (d, J=7Hz, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.80 - 2.30 (m, 3H), 3.70 - 4.10 (brd, 2H)   |
| 2          | (CDCl <sub>3</sub> ); 0.87 (t, J=7Hz, 3H), 0.92 (d, J=7Hz, 3H), 1.10 - 1.45 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.60 - 2.33 (m, 3H), 3.80, 4.07 (AB system, J=12Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.33 (s, 5H)   |
| 3          | (CDCl <sub>3</sub> ); 1.18 (d, J=6Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.75 (td, J=6Hz, 2H), 2.37 (t, J=7Hz, 2H), 3.82 (qt, J=6.6Hz, 1H), 3.87 (br s, 2H)  |
| 4          | (CDCl <sub>3</sub> ); 0.98 (t, J=7Hz, 3H), 1.23 (d, J=6Hz, 3H), 1.25 - 2.06 (m, 6H), 1.53 (s, 3H), 2.41 (t, J=6Hz, 2H), 3.70 - 4.02 (m, 1H), 3.90 (br s, 2H), 4.22 (t, J=6Hz, 2H)  |
| 5          | (CD <sub>3</sub> OD); 1.24 (d, J=6Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.36 (d, J=6Hz, 2H), 3.66 - 4.32 (m, 3H)  |
| 6          | (CDCl <sub>3</sub> ); 1.16 (d, J=6Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.30 (d, J=5Hz, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.24 (s, 5H), 7.30 (s, 5H)   |
| 7          | (CD <sub>3</sub> OD); 0.92 (d, J=7Hz, 3H), 1.05 (d, J=7Hz, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.84 - 2.36 (m, 1H), 3.85, 4.08 (AB system, J=12Hz, 2H), 3.90 (d, J=4Hz, 1H)   |
| 8          | (CDCl <sub>3</sub> ); 0.82 (d, J=7Hz, 3H), 0.97 (d, J=7Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.70 - 2.21 (m, 1H), 3.97 (d, J=4Hz, 1H), 4.53, 4.92 (AB system, J=12Hz, 2H), 5.20 (d, J=2Hz, 2H), 7.37 (s, 5H)                                      |
| 9          | (CD <sub>3</sub> OD); 0.93 (d, J=6Hz, 3H), 0.97 (d, J=4Hz, 6H), 1.23 (d, J=6Hz, 3H), 1.43 - 2.06 (m, 4H), 3.91 (qd, J=6.6Hz, 1H), 4.24 (d, J=3Hz, 1H), 4.47 (m, 1H)  |
| 10         | (CDCl <sub>3</sub> ); 0.84 (d, J=6Hz, 3H), 0.93 (d, J=5Hz, 6H), 1.18 (d, J=6Hz, 3H), 1.40 - 1.52 (m, 3H), 1.85 - 2.15 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.32 (d, J=2Hz, 1H), 4.47 - 4.80 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.33 (s, 5H)                  |
| 11         | (CD <sub>3</sub> OD); 0.93 (d, J=6Hz, 3H), 1.23 (d, J=6Hz, 3H), 1.67 - 2.12 (m, 1H), 3.84 - 4.10 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 4.23 - 4.50 (m, 1H), 4.26 (m, 1H)  |
| 12         | (CDCl <sub>3</sub> ); 0.87 (d, J=6Hz, 3H), 1.17 (d, J=6Hz, 3H), 1.80 - 2.20 (m, 1H), 3.80 - 4.26 (m, 1H), 3.96 (m, 2H), 4.36 (d, J=2Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.36 (s, 5H)  |
| 13         | (CD <sub>3</sub> OD); 0.96 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.91 (m, 3H)   |
| 14         | (CDCl <sub>3</sub> ); 0.94 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.70 - 3.95 (m, 3H), 3.78 (s, 3H)  |
| 15         | (CDCl <sub>3</sub> ); 0.92 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.36 (s, 5H)   |
| 16         | (CD <sub>3</sub> OD); 0.84 (d, J=6Hz, 3H), 0.97 (d, J=6Hz, 3H), 1.03 (d, J=6Hz, 3H), 1.33 - 1.90 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.96 - 2.40 (m, 1H), 2.33 - 3.56 (m, 1H), 3.91 (br s, 2H), 4.02 (d, J=4Hz, 1H)                             |
| 17         | (CD <sub>3</sub> OD); 0.81 (d, J=7Hz, 3H), 0.94 (d, J=7Hz, 3H), 0.97 (d, J=7Hz, 3H), 1.32 - 1.90 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.96 - 2.34 (m, 1H), 3.30 - 3.73 (m, 1H), 3.86 (br s, 2H), 3.99 (d, J=4Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.36 (s, 5H) |
| 18         | (CD <sub>3</sub> OD); 0.89 (d, J=6Hz, 3H), 1.21 (d, J=6Hz, 3H), 1.80 - 2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.99 (d, J=5Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.38 (d, J=2Hz, 1H), 4.87 (m, 1H)  |
| 19         | (CDCl <sub>3</sub> ); 0.91 (d, J=6Hz, 3H), 1.28 (d, J=6Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.01 (d, J=5Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.41 (d, J=2Hz, 1H), 4.76 - 5.06 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 7.40 (s, 5H)  |
| 20         | (CDCl <sub>3</sub> ); 0.86 (d, J=6Hz, 3H), 1.19 (d, J=6Hz, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.85 (d, J=6Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.34 (d, J=2Hz, 1H), 4.66 - 4.96 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.24 (s, 5H), 7.32 (s, 5H)                  |



表 3 b

| 化合物<br>番号 | $^1\text{H-NMR}$ ( $\delta$ ) (ppm)  |
|-----------|--|
| 21        | ( $\text{CDCl}_3$ ); 0.86 (d, $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.21 (d, $J=6\text{Hz}$ , 6H), 2.01-2.09 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 4.43(d, $J=2\text{Hz}$ , 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 5.20 (dd, $J=12, 12\text{Hz}$ , 2H), 7.35 (s, 5H) |
| 22        | ( $\text{CDCl}_3$ ); 0.88 (d, $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.22 (d, $J=6\text{Hz}$ , 3H), 1.45 (d, $J=7\text{Hz}$ , 3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 1H), 4.36(s, 1H), 4.50-4.80 (m, 1H), 5.18 (dd, $J=14, 12\text{Hz}$ , 2H), 7.35 (s, 5H)      |
| 23        | ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 0.98 (d, $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.23 (d, $J=6\text{Hz}$ , 3H), 1.25 (d, $J=6\text{Hz}$ , 3H), 1.78-2.12(m, 1H), 3.83-4.24 (m, 2H), 4.33 (d, $J=2\text{Hz}$ , 1H), 4.42(s, 1H)                                       |
| 24        | ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 0.98 (d, $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.23 (d, $J=6\text{Hz}$ , 3H), 1.25 (d, $J=6\text{Hz}$ , 3H), 1.78-2.12(m, 1H), 3.83-4.24 (m, 2H), 4.33 (d, $J=2\text{Hz}$ , 1H), 4.42(s, 1H)                                       |
| 25        | ( $\text{CDCl}_3$ ); 0.83 (d, $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.21 (d, $J=6\text{Hz}$ , 3H), 1.57 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 4.19(m, 1H), 4.27(d, $J=2\text{Hz}$ , 1H), 5.17(s, 2H), 7.34(s, 5H)   |
| 26        | ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 0.91 (d, $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.22 (d, $J=6\text{Hz}$ , 3H), 1.55 (s, 3H), 1.56(s, 3H), 1.90 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.14(d, $J=2\text{Hz}$ , 1H)  |
| 27        | ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 1.45(s, 3H), 2.06(m, 2H), 3.34, 3.81(AB system, $J=12\text{Hz}$ , 2H), 3.81(t, $J=6\text{Hz}$ , 2H), 4.09(m, 1H)   |
| 28        | ( $\text{CDCl}_3$ ); 0.85 (d, $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.22 (d, $J=6\text{Hz}$ , 3H), 1.24 (d, 7Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 4.19(m, 1H), 4.27 (d, $J=2\text{Hz}$ , 1H), 4.40 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 7.36(s, 5H)                          |
| 29        | ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ); 0.88 (d, $J=7\text{Hz}$ , 3H), 1.22 (d, $J=6\text{Hz}$ , 3H), 1.26 (d, $J=6\text{Hz}$ , 3H), 1.92 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.19 (d, $J=1.5\text{Hz}$ , 1H), 4.32(m, 1H)                                |

5

10

15

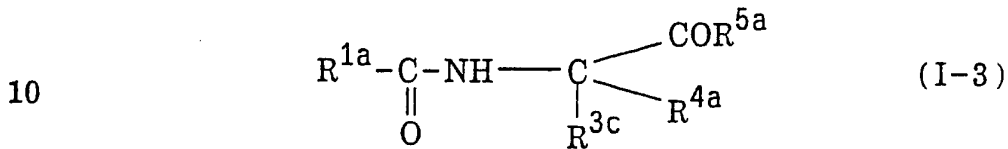
20

25



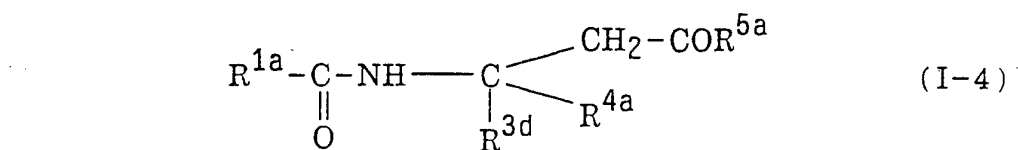
〔式中、 $R^{1a}$ は $C_1 \sim C_8$ のアルキル基であるか又は1～2個の水酸基を置換基として有する $C_1 \sim C_8$ のアルキル基であり、 $R^{3b}$ は $C_1 \sim C_8$ のアルキル基であり、 $R^{4a}$ は水素原子または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基であり、 $R^{5a}$ は水酸基、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基またはアラルキルオキシ基、例えばベンジルオキシ基あるいはフェネチルオキシ基、もしくはフェノキシ基である〕で表されるアミノ酸誘導体。

(C) 一般式



〔式中、 $R^{1a}$ は $C_1 \sim C_8$ のアルキル基であるか又は1～2個の水酸基を置換基として有する $C_1 \sim C_8$ のアルキル基であり、 $R^{3c}$ は式 $-(CH_2)_c-R^{14b}$  (但し $R^{14b}$ はチオール基( $-SH$ )、 $C_1 \sim C_3$ のアルキルチオ基またはアラルキルチオ基、例えばベンジルチオ基あるいはフェネチルチオ基であり、 $c$ は1、2または3の整数である)の基であり、 $R^{4a}$ は水素原子または $C_1 \sim C_3$ のアルキル基であり、 $R^{5a}$ は水酸基、 $C_1 \sim C_3$ のアルコキシ基またはアラルキルオキシ基、例えばベンジルオキシ基あるいはフェネチルオキシ基、もしくはフェノキシ基である〕で表されるアミノ酸誘導体。

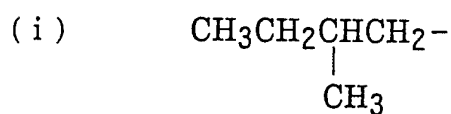
(D) 一般式



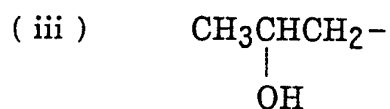
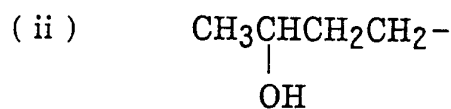


一般式(I)のアミノ酸誘導体における基 $R^1$ 、あるいは一般式(I-1)、乃至一般式(I-4)のアミノ酸誘導体における基 $R^{1a}$ は下記の式に示す直鎖状または分岐状のアルキル基、あるいはモノ-またジ-ヒドロキシ置換された直鎖状または分岐状のアルキル基であるのが好ましい。

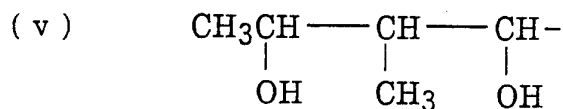
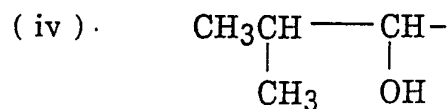
5



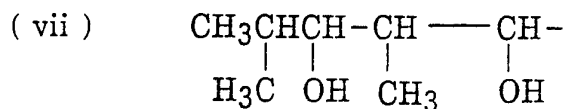
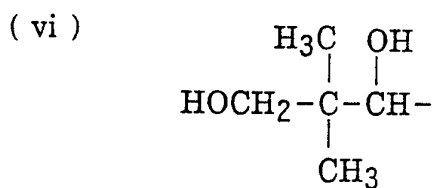
10



15

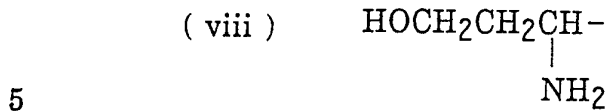


20



25

一般式(I-5)のアミノ酸誘導体における $R^{1b}$ は下記の式に示すヒドロキシ置換およびアミノ置換アルキル基であるのが好ましい。



10 なお、本発明の一般式(I)のアミノ酸誘導体は、一般式(I)で定義されたように $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $y$ の意味について但し書きで制約してあるから、コナゲニン(米国特許第5,098,935号参照)の名で知られる(2S)N-[(2R, 3S, 4R)-2,4-ジヒドロキシ-3-メチルペンタノイル]-2-メチルセリンであることはない。

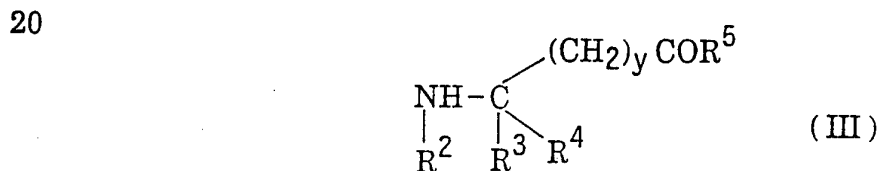
#### 発明を実施するための最良の形態

本発明の式(I)で示される新規アミノ酸誘導体は下記の如きいくつかの方法で合成され得る。

15 その合成方法の一つによると、一般式(I)のアミノ酸誘導体は、次の一般式(II)



[ $R^1$ は一般式(I)について示された前記に同じ意味をもつ]で表わされる化合物と次式(III)



25 [ $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ および $y$ は一般式(I)について示された前記に同じ意味をもつ]で表わされるアミン化合物とをカル

5           ボン酸化合物の通常のアミド化の反応法により合成でき、例えば、このアミド化反応は無触媒下で、脱水縮合剤の存在下で、あるいは塩基の存在下で行なわれ得る。上記脱水縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-

5           3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどの通常の脱水縮合剤が用いられ得る。塩基としては、例えばナトリウムメトキシドなどの金属アルコラート、ブチリルリチウムなどのアルキル金属、またはナトリウムヒドライドなどの金属水素化物がある。

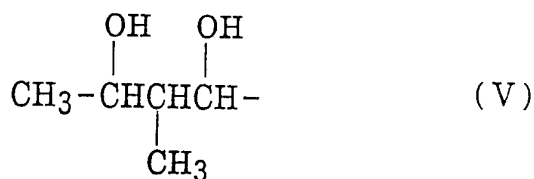
10           この他に、上記(II)式で示されるカルボン酸化合物を、五塩化リン、塩化チオニルなどのハロゲン化試薬により酸ハロゲン化物に変換し、これに(III)式で示されるアミン化合物を反応させる方法も採用され得る。さらにこの反応において、場合によっては1-ヒドロキシベンズトリアゾール、N-ヒドロキシスクシイミド等を加えることにより、合成反応を促進することもある。また式(III)のアミン化合物に反応させるのに、(II)式のカルボン酸化合物の代わりに次式(IV)

15

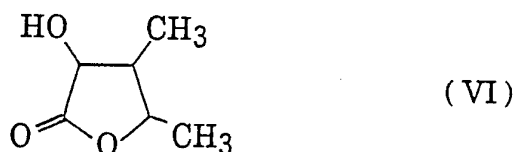


20           ( $\text{R}^{45}$ はアルキル基、フェニル基または置換フェニル基を示し、 $\text{R}^1$ は前記に同じ意味をもつ)で示されるエステルを使用することができる。もしくは、(II)式で表わされるカルボン酸化合物のうち  $\text{R}^1$ が水酸基で置換されたアルキル基であり、しかも水酸基とカルボキシル基との間でラクトン環を形成可能なものについてはそのカルボン酸誘導体のラクトン体も使用

25           することができる。、例えば  $\text{R}^1$ として式(V)



5 で示される基を有する一般式(II)のカルボン酸化合物を使用する場合、次式(VI)

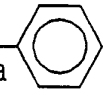
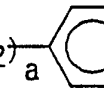


10 で示されるラクトンすなわち 2-ヒドロキシ-3, 4-ジメチル-γ-ブチロラクトン(後記の実施例 5 参照)と式(III)で示されるアミン化合物との反応を無機触媒の存在下または塩基の存在下で行なわれ得る。この反応で塩基としては、例えば  
15 ナトリウムメトキシドなどの金属アルコラート、ブチルリチウムなどのアルキル金属、またはナトリウムヒドライドなどの金属水素化物がある。

この他に(II)式のカルボン酸化合物を使用する場合と同様、  
式(IV)で表わされるエステル化合物もしくは式(VI)のような  
ラクトン化合物を五塩化リン、塩化チオニルなどのハロゲン化  
試薬により酸ハロゲン化物に変換し、これに(III)式で示され  
20 るアミン化合物を反応させる方法も採用され得る。これらの  
反応を行なうにあたっては、必要に応じ通常一般に使用され  
ている保護基を反応に用いられる化合物に予じめ導入し、反  
応後に反応生成物から保護基を離脱することもある。例え  
ば、式(II)のカルボン酸化合物または式(III)のアミン化合物に  
25



存在する水酸基はテトラヒドロピラニル基、トリメチルシリル基等で、アミノ基はアセチル基、カルボキシベンジル基、*t*-ブトキシカルボニル基等で、メルカプト基はアセチル基、*t*-ブトキシカルボニル基等で、カルボキシル基はベンジル基、メチル基等で保護する。

次に(I)式で表わされる化合物のうち $R^1$ として $OR^6$ で置換されたアルキル基を有して、しかも $R^6$ が $C_1 \sim C_3$ のアルキル基である又は基  $-(CH_2)_a$   (aは前記に同じ)である場合の(I)式のアミノ酸誘導体の合成には、 $R^6$ が水素原子である(I)式の化合物すなわち水酸基で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル基を $R^1$ として有する(I)式のアミノ酸誘導体を $R^{46}X^1$  ( $R^{46}$ は $C_1 \sim C_3$ のアルキル基もしくは  $-(CH_2)_a$   を示し $X^1$ はハロゲン原子を示す)で表わされるハライド化合物と塩基の存在下反応させる方法等、一般的なエーテル化反応による方法を利用できる。

また式(I)について $R^1$ が $-OR^6$ で置換された $C_1 \sim C_8$ のアルキル基であって、 $R^6$ が $-COR^7$  ( $R^7$ は前記と同じ)で表わされるアシル基の場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成には、 $R^6$ が水素原子である(I)式の対応のアミノ酸誘導体を、式  $(R^7CO)_2O$  ( $R^7$ は前記に同じ)で表わされる有機酸無水物と硫酸、*p*-トルエンスルホン酸等の酸、またはピリジン、ルチジン等の塩基の存在下、あるいは $R^6$ が水素原子である(I)式の該アミノ酸誘導体を式 $R^7COX^2$  ( $R^7$ は前記に同じであり、 $X^2$ はハロゲン原子を示す)で表わされる酸ハライドと水酸化

ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物等の無機塩基、またはピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基の存在下反応させる方法等、一般的なエステル化反応による方法を利用できる。

- 5 (I)式で表わされる化合物のうち、 $R^1$ が  $\begin{array}{c} R^8 \\ | \\ -N \\ | \\ R^9 \end{array}$  で置換されたアルキル基で、 $R^8$ 、 $R^9$ が $C_1 \sim C_3$ のアルキル基の場合の(I)式のアミノ酸誘導体の合成には、(I)式で示されて $R^1$ が  $-NR^8R^9$ でしかも $R^8$ 、 $R^9$ が水素である化合物と、式  $R^{47}X^3$  ( $R^{47}$ は $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を示し、 $X^3$ はハロゲン原子を示す)で表わされるアルキルハライドとを反応させる方法等、一般的なアミンのアルキル化反応による方法を利用できる。
- 10

- また、上記の場合で $R^8$ が $-COR^{10}$  ( $R^{10}$ は前記に同じ)で表わされるアシル基の場合の(I)式のアミノ酸誘導体の合成には、 $R^8$ が水素原子である対応の(I)式の化合物と ( $R^{10}CO$ )<sub>2</sub>O ( $R^{10}$ は前記に同じ)で表わされる有機酸無水物を酸または塩基存在下にアシル化反応させることによって、あるいは $R^8$ が水素原子である該化合物と式 $R^{10}COX^4$  ( $R^{10}$ は前記に同じであり、 $X^4$ はハロゲン原子を示す)で表わされる酸ハライドとを塩基の存在下反応させることにより、あるいは  $R^8$ が水素原子である該化合物と式 $R^{10}CO_2R^{48}$  ( $R^{10}$ は水素、メチル基もしくはエチル基を示し $R^{48}$ は $C_1 \sim C_4$ のアルキル基を示す)で表わされるエステル化合物とを塩基の存在下反応させる方法等、一般的なアミノ基のアシル化反応に
- 15
- 20

よる方法を利用できる。

また  $R^1$  が  $-SR^{11}$  で置換されたアルキル基であって  $R^{11}$  が  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基の場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成には、 $R^{11}$  が水素である式(I)の対応の化合物を式

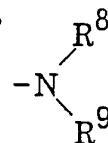
5  $R^{49}X^5$  ( $R^{49}$  は  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基を示し  $X^5$  はハロゲン原子を示す) で表わされるアルキルハライドと反応させる方法等、一般的なチオールアルキル化反応による方法を利用できる。

また  $R^1$  が  $-COR^{12}$  で置換されたアルキル基であって  $R^{12}$  が

10  $OR^{13}$  ( $R^{13}$  は前記に同じ) 場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成には、 $R^{12}$  が OH 基である式(I)の対応のカルボン酸化合物を式  $R^{13}OH$  ( $R^{13}$  は前記に同じ) で表わされるアルコールと酸、または塩基存在下に反応させる方法により、あるいは、 $R^{12}$  が OH 基である該カルボン酸化合物を塩化チオニル、五塩

15 化リン等、通常ハロゲン化試剤で酸ハロゲン化物とした後、式  $R^{13}OH$  で表わされるアルコールと反応させる方法等、一般的なエステル化反応による方法を利用できる。

次に(I)式で表わされる化合物のうち  $R^1$  が

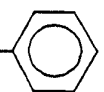
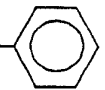


( $R^8$ 、 $R^9$  は前記に同じ) または  $-SR^{11}$  ( $R^{11}$  は前記に同じ) で置換されたアルキル基である場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成には、 $R^6$  が水素原子である式(I)の対応の化合物をトシルクロライド、メチルクロライド等スルホニル化剤でスルホニル化するかあるいはチオニルクロライド、五塩化リン、

20

三臭化リン等のハロゲン化試剤でハロゲン化した後に、式  
 $\text{HOR}^{46}$  ( $\text{R}^{46}$  は前記に同じ) のアルコール、式  $\text{H}-\text{N} \begin{matrix} \text{R}^8 \\ \text{R}^9 \end{matrix}$   
 (  $\text{R}^8$ 、  $\text{R}^9$  は前記に同じ ) のアミン、式  $\text{HSR}^{11}$  ( $\text{R}^{11}$  は前記に同  
 5 じ) のチオールと塩基の存在下反応させる方法等を利用する  
 ことができる。

また  $\text{R}^1$  が  $\text{COR}^{12}$  ( $\text{R}^{12}$  は前記に同じ) で置換されたアルキル  
 基である場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成には、同様に、  
 $\text{R}^6$  が水素原子である式(I)の対応の化合物をトシルクロライ  
 10 ド、メシルクロライド等スルホニル化剤でスルホニル化する  
 かハロゲン化試剤でハロゲン化した後、式  $\text{X}^6\text{CN}$  ( $\text{X}^6$  はナトリ  
 ウム、カリウムを示す) のシアノ化合物によりシアノ化した  
 後、加水分解もしくはアルコリシスする等、一般的なカルボ  
 キシル化反応による方法を利用できる。

15  $\text{R}^3$  が  $-(\text{CH}_2)_c-\text{R}^{14}$  で表わされ、  $\text{R}^{14}$  が  $-\text{OR}^{15}$  であり  $\text{R}^{15}$  が  
 $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルキル基または  $-(\text{CH}_2)_d$   (  $d$  は前記  
 に同じ) で示される基の場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成  
 には、  $\text{R}^{15}$  が水素原子である式(I)の対応の化合物を式  
 $\text{R}^{50}\text{X}^7$  ( $\text{R}^{50}$  は  $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$  のアルキル基もしくは  $-(\text{CH}_2)_d$    
 20 を示し  $\text{X}^7$  はハロゲン原子を示す) で表わされるハライド化合  
 物と塩基の存在下反応させる方法等、一般的なエーテル化反  
 応による方法を利用できる。また  $\text{R}^{15}$  が  $-\text{COR}^{16}$  ( $\text{R}^{16}$  は前記に  
 同じ) で表わされるアシル基の場合の式(I)のアミノ酸誘導体  
 の合成には、  $\text{R}^{15}$  が水素原子である式(I)の対応の化合物と式

- ( $R^{16}CO)_2O(R^{16}$ は前記に同じ)で表わされる有機酸無水物を酸または塩基の存在下、あるいは、 $R^{15}$ が水素原子である式(I)の対応の化合物と式 $R^{16}COX^8$ ( $R^{16}$ は前記に同じであり $X^8$ はハロゲン原子を示す)で表わされる酸ハライドとを塩基の存在下反応させる方法等、一般的なエステル化反応による方法を利用できる。

- 5 また、 $R^3$ が $-(CH_2)_c-R^{14}$ で表わされ $R^{14}$ が $-SR^{17}$ ( $R^{17}$ は前記に同じ)、または
- $$-N \begin{array}{l} R^{26} \\ R^{27} \end{array} \quad (R^{26}, R^{27} \text{は前記に同じ})$$
- 10 表わされる場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成には、 $R^{14}$ が水酸基である式(I)の対応の化合物をトシルクロライド、メシルクロライド等スルホニル化剤でスルホニル化するか、或はチオニルクロライド、五塩化リン、三臭化リン等ハロゲン化試剤でハロゲン化した後、式 $HSR^{17}$ ( $R^{17}$ は前記に同じ)のチ
- 15 オールまたは式
- $$H-N \begin{array}{l} R^{26} \\ R^{27} \end{array} \quad (R^{26}, R^{27} \text{は前記に同じ})$$
- の أمينと塩基の存在下反応させる方法等を利用できる。

- また、 $R^3$ が $-(CH_2)_c-R^{14}$ で表わされ $R^{14}$ が $COR^{22}$ で $R^{22}$ が $OR^{23}$ ( $R^{23}$ は前記に同じ)で表わされる場合の式(I)のア
- 20 ミノ酸誘導体の合成には、同様に、 $R^{14}$ が水酸基である式(I)の対応の化合物をトシルクロライド、メシルクロライド等スルホニル化剤でスルホニル化するか、或はチオニルクロライド、五塩化リン、三臭化リン等ハロゲン化試剤でハロゲン化した後、式 $X^9CN$ ( $X^9$ はナトリウム、カリウムを示す)のシア

ノ化合物によりシアノ化した後、加水分解もしくはアルコリス等、一般的なカルボキシル化反応による方法を利用できる。

5 また  $R^{22}$  が  $-N \begin{matrix} R^{24} \\ R^{25} \end{matrix}$  ( $R^{24}$ 、 $R^{25}$  は前記に同じ) で表わ

される場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成には、 $R^{22}$  が  $OR^{23}$  ( $R^{23}$  は前記に同じ) で表わされる式(I)の対応の化合物を直接、或は五塩化リン、塩化チオニル等ハロゲン化剤で  $R^{14}$  が  $COX^{10}$  ( $X^{10}$  はハロゲン化原子を示す) で表わされる酸ハラ

10 イドに変換した後、 $H-N \begin{matrix} R^{24} \\ R^{25} \end{matrix}$  ( $R^{24}$ 、 $R^{25}$  は前記に同じ)

で表されるアミンと反応させる方法等、一般的なアミド化反

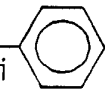
15 応による方法を利用できる。 $R^{14}$  が  $-N \begin{matrix} R^{26} \\ R^{27} \end{matrix}$  で表わされ、

$R^{26}$ 、 $R^{27}$  が  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基である時、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$  が水素原子である式(I)の対応の化合物と式  $R^{51}X^{11}$  ( $R^{51}$  は  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基を示し、 $X^{11}$  はハロゲン原子を示す) で表わされるアルキルハライドを反応させる方法等、一般的なアミンのアルキル化反応による方法を利用出来る。

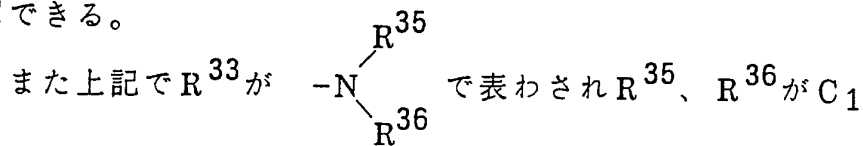
20  $R^2$  が  $-(CH_2)_g - \overset{OR^{32}}{\underset{|}{C}} - (CH_2)_h - R^{33}$  で表わされ  $R^{32}$  が  $C_1 \sim$

$C_3$  のアルキル基または  $-(CH_2)_i - \text{C}_6\text{H}_4$  ( $i$  は前記に同じ)

25 で表わされる場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成には、 $R^{32}$  が水素原子である式(I)の対応の化合物を式  $R^{52}X^{12}$

(R<sup>52</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル基または  $-(CH_2)_j$ -を示し、X<sup>12</sup>はハロゲン原子を表わす)で表わされるハライド化合物とを塩基の存在下反応させる方法等、一般的なエーテル化反応による方法を利用できる。またR<sup>32</sup>がCOR<sup>34</sup>で表わされる場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成には、R<sup>32</sup>が水素原子である式(I)の対応の化合物と式(R<sup>34</sup>CO)<sub>2</sub>O (R<sup>34</sup>は前記に同じ)で表わされる有機酸無水物を酸または塩基の存在下、アシル化反応させるか、あるいはR<sup>32</sup>が水素原子である該化合物とR<sup>34</sup>COX<sup>13</sup> (R<sup>34</sup>は前記に同じであり、X<sup>13</sup>はハロゲン原子を示す)で表わされる酸ハライドとを塩基の存在下反応させる方法等、一般的な水酸基のアシル化反応による方法を利用できる。

5  
10

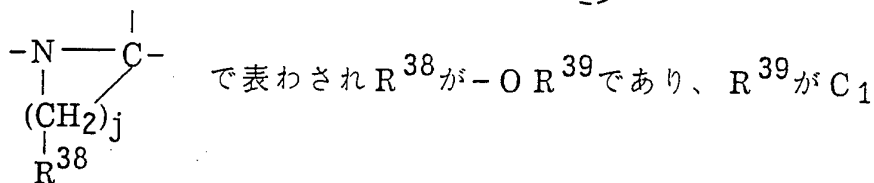


15



~C<sub>3</sub>のアルキル基である場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成には、R<sup>35</sup>、R<sup>36</sup>が水素原子である式(I)の対応の化合物を式R<sup>53</sup>X<sup>14</sup> (R<sup>53</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル基を示し、X<sup>14</sup>はハロゲン原子を示す)で表わされるアルキルハライドと反応させる等、一般的なアミンのアルキル化反応による方法を利用出来る。



20

更に、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>が結合して環  $-N \text{---} C-$ を形成し



25

$\sim C_3$ のアルキル基または  $-(CH_2)_k$ - (k は前記に同じ) で表わされる基の場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成には、 $R^{39}$  が水素原子である式(I)の対応の化合物と式  $R^{54}X^{15}$  ( $R^{54}$  は  $C_1 \sim C_3$ のアルキル基または  $-(CH_2)_k$ - を示し  $X^{15}$  はハロゲン原子を示す) で表わされるハライド化合物とを塩基の存在下反応させる等、一般的なエーテル化反応による方法を利用できる。ここで、 $R^{39}$  が  $COR^{43}$  ( $R^{43}$  は前記に同じ) で表わされる場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成には、 $R^{39}$  が水素原子である式(I)の対応の化合物と式  $(R^{40}CO)_2O$  で表わされる有機酸無水物を、酸または塩基の存在下アシル化反応させるか、 $R^{39}$  が水素原子である該化合物と式  $R^{40}COX^{16}$  ( $R^{40}$  は前記に同じであり、 $X^{16}$  はハロゲン原子を示す) で表わされる酸ハライドとを塩基の存在下反応させる等、一般的な水酸基のアシル基反応による方法を利用できる。

次に  $R^5$  が  $OR^{42}$  で表わされる式(I)の化合物であって、 $R^{42}$  が  $C_1 \sim C_3$ のアルキル基、もしくは  $-(CH_2)_q$ - (q は前記に同じ) で表わされる場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成には、 $R^{42}$  が水素原子である式(I)の対応の化合物と式  $HOR^{55}$  ( $R^{55}$  は  $C_1 \sim C_3$ のアルキル基または  $-(CH_2)_q$ - を示す) で表わされるアルコール化合物とを塩もしくは塩基の存在下、またはエステル化縮合剤の存在下反応させるか、あるいは  $R^{42}$  が水素原子である該化合物を塩化チオニル、五塩化リン等のハロゲン化試剤で酸ハロゲン化物とした後、式  $HOR^{55}$



(R<sup>55</sup>は前記に同じ)のアルコールと反応させる等、一般的なエステル化反応による方法を利用できる。

また R<sup>5</sup>が  $\begin{array}{c} \text{R}^{43} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}^{44} \end{array}$  の場合の式(I)のアミノ酸誘導体の合成

5 には、R<sup>5</sup>がOR<sup>42</sup> (R<sup>42</sup>は前記に同じ)で表わされる式(I)の対

応の化合物を式  $\begin{array}{c} \text{R}^{43} \\ \diagup \\ \text{N-H} \\ \diagdown \\ \text{R}^{44} \end{array}$  (R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup>は前記に同じ)

10 で表わされるアミンと反応させるか、あるいはR<sup>5</sup>がOR<sup>42</sup>で表わされる式(I)の対応の化合物をチオニルクロライド、五塩化リン等ハロゲン化試剤で酸ハロゲン化物とした後に式

$\begin{array}{c} \text{R}^{43} \\ \diagup \\ \text{N-H} \\ \diagdown \\ \text{R}^{44} \end{array}$  のアミンと反応させる等、一般的なアミド化反応

15 による方法を利用できる。

また、第2の本発明によると、一般式(I)で表される新規アミノ酸誘導体またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする免疫調節剤が提供される。

20 前記一般式(I)の新規アミノ酸誘導体は、その作用の特徴としてマウス脾細胞から得たT細胞の増殖を特異的に促進するが、休止期のT細胞には作用しない。例えば、コンカナバリンAで処理したT細胞あるいはマクロファージと共存しているT細胞に作用する。このことから、一般式(I)のアミノ酸誘導体はヘルパーT細胞あるいはエフェクターT細胞のクローン

25 を増やして活性化することにより、生体の免疫能を調節す

る作用を発揮することが期待され、癌、自己免疫病及び造血障害等の治療・予防剤としての可能性がある。

一般式(I)で表される新規アミノ酸誘導体のT細胞増殖促進作用は以下の試験例によって例証する。

#### 5 試験例 1

一般式(I)の新規アミノ酸誘導体のT細胞増殖に対する効果は、次のように調べた。

10 雌性フィッシャー344ラット(12~16週齢、日本チャールス・リバー社より購入)から無菌的に摘出した脾臓をホモジナイズした後、ナイロン・ウール・ファイバー・カラムを通過させ、T細胞の豊富な細胞懸濁液を得た。この細胞懸濁液を、牛胎児血清10%を添加したRPMI 1640培地[日水製薬(株)製]中に $1 \times 10^6$ 個/mlになるように懸濁し、次いで、細胞を含む培地に $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ のコンカナバリンA(ファルマシア社製)を添加し、 $37^\circ\text{C}$ で4時間静置した。4時間後、  
15  $\alpha$ -メチルマンノシドを $20\text{mg}/\text{ml}$ になるように添加、攪拌後、遠心により細胞を回収した。細胞を前記と同じ組成の培地中に $3 \times 10^6$ 個/mlになるように懸濁し、96穴マイクロ・プレートに $100 \mu\text{l}$ ずつ分注した。

20 プレート内の細胞液には後記の表4に示した各濃度の新規アミノ酸誘導体を供試化合物として加え( $100 \mu\text{l}$ )、炭酸ガスふ卵器( $\text{CO}_2$ 濃度5%)中で $37^\circ\text{C}$ 、3日間培養した。培養終了18時間前に、 $10 \mu\text{Ci}/\text{ml}$ の放射能ラベルしたチミジン液(Thymidine, [ $6-^3\text{H}$ ], NEN社製)を $10 \mu\text{l}$ 添加した。培  
25 養細胞をセルハーベスターによって濾紙上に固定し、液体シ

ンチレーション・カウンターで放射能値を測定し、検体無添加群の測定値を100と設定した時の評価値を、ラットT細胞増殖を新規アミノ酸誘導体が増強した値すなわちT細胞増殖促進率(%)として示した。その結果を後記の表4に示す。

- 5 表4に示された結果から、本発明による一般式(I)の化合物は優れたT細胞増殖促進活性ひいては免疫調節作用を有することが明らかである。

10

15

20

25

表 4

## 新規アミノ酸誘導体のT細胞増殖促進作用

| 化合物<br>No. | 化合物濃度<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | T細胞増殖促進率<br>(%) | 化合物<br>No. | 化合物濃度<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | T細胞増殖促進率<br>(%) |
|------------|-------------------------------|-----------------|------------|-------------------------------|-----------------|
| 1          | 10                            | 332             | 11         | 10                            | 100             |
|            | 1                             | 297             |            | 1                             | 392             |
|            | 0.1                           | 292             |            | 0.1                           | 394             |
| 2          | 10                            | 275             | 12         | 10                            | 242             |
|            | 1                             | 190             |            | 1                             | 185             |
|            | 0.1                           | 208             |            | 0.1                           | 265             |
| 3          | 10                            | 101             | 13         | 10                            | 465             |
|            | 1                             | 100             |            | 1                             | 352             |
|            | 0.1                           | 123             |            | 0.1                           | 405             |
| 4          | 10                            | 100             | 14         | 10                            | 443             |
|            | 1                             | 135             |            | 1                             | 335             |
|            | 0.1                           | 133             |            | 0.1                           | 356             |
| 5          | 10                            | 439             | 15         | 10                            | 442             |
|            | 1                             | 370             |            | 1                             | 349             |
|            | 0.1                           | 313             |            | 0.1                           | 350             |
| 6          | 10                            | 169             | 16         | 10                            | 201             |
|            | 1                             | 171             |            | 1                             | 239             |
|            | 0.1                           | 142             |            | 0.1                           | 200             |
| 7          | 10                            | 323             | 17         | 10                            | 245             |
|            | 1                             | 222             |            | 1                             | 273             |
|            | 0.1                           | 240             |            | 0.1                           | 201             |
| 8          | 10                            | 372             | 18         | 10                            | 427             |
|            | 1                             | 226             |            | 1                             | 355             |
|            | 0.1                           | 251             |            | 0.1                           | 268             |
| 9          | 10                            | 196             | 19         | 10                            | 251             |
|            | 1                             | 157             |            | 1                             | 310             |
|            | 0.1                           | 175             |            | 0.1                           | 289             |
| 10         | 10                            | 251             | 20         | 10                            | 261             |
|            | 1                             | 201             |            | 1                             | 227             |
|            | 0.1                           | 231             |            | 0.1                           | 153             |

更に、第3の本発明によると、一般式(I)で表される新規アミノ酸誘導体又はその塩の少なくとも一つを有効成分とする制癌剤が提供される。

一般式(I)の新規アミノ酸誘導体の抗腫瘍活性は以下の試験例により例証する。

5

#### 試験例 2

本発明による一般式(I)のアミノ酸誘導体の抗腫瘍作用は、以下のように試験した。すなわち、ICRマウスにエールリツヒ腹水癌細胞の懸濁液を細胞数  $4 \times 10^6$  個 / マウスになるように鼠蹊部皮下に移植し、移植後7日目より供試化合物を、

50、5、0.5mg / kgの投与量で腹腔内に7回注射した(一処理群4匹、無処理対照群8匹)。移植後15日目に固型癌を取り出し、固型癌の重量を測定し、対照群に比較しての処理群のマウスの固型癌の重量の減少を抑制率として後記の表5に示した。表5に示すように、本発明の各化合物は、マウスエールリツヒ固型癌に対して、顕著な腫瘍増殖抑制活性を示した。

10

15

表 5

| 本発明化合物No. | 投与量(mg/kg) | 腫瘍増殖抑制率(%) |
|-----------|------------|------------|
| 10        | 5          | 31         |
| 10        | 50         | 58         |
| 12        | 0.5        | 37         |
| 19        | 5          | 12         |

20

25

更に、第4の本発明によると、一般式(I)で表される新規アミノ酸誘導体又はその塩の少なくとも一つを有効成分とする造血幹細胞増幅剤が提供される。

5 前記新規アミノ酸誘導体は、その作用の特徴としてT細胞の増殖及びT細胞の生理活性を促進する特性を有し、またT細胞からのインターロイキン3(IL-3)、インターロイキン6(IL-6)の産生を促進する活性を示す{「造血因子(研究の潮流)」三浦恭定編著(中外医学社)1991年版}。これらのインターロイキンであるサイトカイン類は造血幹細胞の増殖と分化を促進する活性を示すことが知られ、  
10 また、本発明による一般式(I)のアミノ酸誘導体は造血幹細胞の増殖を促進する作用を示すことから白血球、血小板等の減少症治療剤として期待される。

一般式(I)で表される新規アミノ酸誘導体の造血幹細胞増殖  
15 作用は以下の試験例によって例証する。

### 試験例3

本発明による一般式(I)のアミノ酸誘導体の造血幹細胞増殖作用は、以下のように試験した。すなわち、雄性BALB/cマウス(6~7週令)の大腿骨より骨髓細胞を調製後、細胞懸濁液をリンフォライトM(Lympholite M)(Cefalane社製)上に重層し、1500g、20分間遠心し、リンパ球画分を分取し、次いでアルファMEM培地(Gibco社製)にて3回洗浄後、同培地にてリンパ球が $7 \times 10^6$ /mlとなるように希釈懸濁した。  
20

- この細胞浮遊液 50  $\mu$ l、生理食塩水に溶解した供試化合物 50  $\mu$ l、WEHI-3 培養上清液 50  $\mu$ l、燐酸緩衝生理食塩水 100  $\mu$ l、予め脱イオン処理した 10% 牛血清アルブミン液 50  $\mu$ l、L-アスパラギン溶液(200  $\mu$ g/ml) 50  $\mu$ l、塩化カルシウム溶液 (260  $\mu$ g/ml) 50  $\mu$ l、及びクエン酸ナトリウム添加牛血漿 50  $\mu$ l を混合した後、得られた混合液をスライドガラス (Flaw Lab. 製 Glass Ware) 上に 50  $\mu$ l / ウェル毎に分注し、この混合物が凝固後、凝固物を 10% 牛胎児血清添加アルファー MEM 培地に浸し 37°C、5% CO<sub>2</sub> 下 7 日間培養した。
- 10 培養終了後、スライドガラスを 25% グルタルアルデヒド溶液で固定し、長沢らの方法 {「造血幹細胞」高久史磨磨編 (西村書店) ページ 128} を参考に、マウス巨核球に特異的なアセチルコリンエステラーゼ染色、及び核のマイヤーヘマトキシリン染色を行った。染色された培養物を乾燥後、封入剤
- 15 を用いて封入し、100 倍の倍率で顕微鏡を用い、各ウェル当たりの巨核球コロニー数 (オレンジ色に染色されている細胞の数) を計数し、結果を表 6 に示した。表 6 に示すように、本発明の各化合物は、巨核球のコロニー数を有意に増大させ、すなわち巨核球コロニー形成を有意に促進し、顕著な造血幹
- 20 細胞増殖作用を示すことが明らかである。

表 6

新規アミノ酸誘導体の巨核球コロニー形成促進活性

|    | 本発明化合物No. | 供試化合物濃度<br>(ng/ml) | 巨核球コロニー数<br>(%) |
|----|-----------|--------------------|-----------------|
| 5  | 無添加       | 0                  | 100             |
|    | 1         | 5                  | 147             |
|    | 2         | 5                  | 122             |
|    | 5         | 50                 | 178             |
|    | 6         | 5                  | 126             |
|    | 7         | 50                 | 166             |
| 10 | 8         | 5                  | 111             |
|    | 9         | 50                 | 145             |
|    | 10        | 5                  | 138             |
|    | 11        | 5                  | 150             |
|    | 12        | 5                  | 105             |
|    | 13        | 5                  | 177             |
|    | 14        | 5                  | 167             |
| 15 | 15        | 50                 | 135             |
|    | 16        | 50                 | 143             |
|    | 17        | 5                  | 107             |
|    | 18        | 5                  | 146             |
|    | 19        | 50                 | 156             |
|    | 20        | 5                  | 129             |
|    | 22        | 5                  | 108             |
| 20 | 23        | 5                  | 144             |
|    | 24        | 5                  | 136             |
|    | 25        | 50                 | 156             |
|    | 26        | 5                  | 136             |
|    | 27        | 50                 | 143             |
|    | 28        | 5                  | 121             |
|    | 29        | 50                 | 121             |



更に、本発明による一般式(I)のアミノ酸誘導体が哺乳動物  
に対して示す毒性を評価するために、本発明により表 1 a ~  
表 1 b に示された代表例のアミノ酸誘導体を 500mg / kg の投  
与量でマウスに経口投与したが、何らの毒性を示さず、本発  
5 明による新規アミノ酸誘導体(I)は低い急性毒性であることが  
分かった。

本発明による一般式(I)の新規アミノ酸誘導体は、これを有  
効成分として含有し且つ製薬学的に許容できる固体または液  
体の担体を含有する制癌剤あるいは免疫調節剤あるいは造血  
10 幹細胞増幅剤の組成物の形で投与できる。これら薬剤の製剤  
としては、経口、経腸または非経口的に投与する製剤のいず  
れをも選ぶことが出来る。具体的には、本発明化合物は注射  
剤、錠剤、カプセル剤、細粒剤、シロップ剤、坐薬、軟膏剤  
などに製剤できる。本発明による制癌剤あるいは免疫調節剤  
15 あるいは造血幹細胞増幅剤の組成物に配合できる担体として  
は、経口、経腸、その他非経口的に投与するために適した有  
機または無機の固体または液体の、通常は不活性な製薬学的  
に許容できる担体材料が用いられる。具体的には、担体には  
例えば結晶性セルロース、ゼラチン、乳糖、澱粉、ステアリ  
20 ン酸マグネシウム、タルク、植物性および動物性脂肪および  
油、ガム、ポリアルキレングリコールがある。

本発明の制癌剤、免疫調節剤あるいは造血幹細胞増幅剤の  
組成物で配合された担体に対する本発明の化合物(I)の重量割  
合は 0.2 ~ 100% の間で変化させることが出来る。また、本発  
25 明による制癌剤、免疫調節剤あるいは造血幹細胞増幅剤の組

成物は、本発明化合物と両立性の他の制癌剤あるいは免疫調節剤あるいは造血幹細胞増幅剤又はその他の医薬を含むことができる。この場合、本発明による新規アミノ酸誘導体(I)が、その製剤組成物中の主成分でなくても良いことはいうまでもない。

5

本発明による一般式(I)のアミノ酸化合物は、一般に所望の作用が副作用を伴うことなく達成される投与量で投与される。その具体的な値は医師の判断で決定されるべきであるが、制癌、免疫調節あるいは造血幹細胞増幅の目的には一般に成人1人当たり1mg~10g、好ましくは2mg~5g程度で投与されるのが普通であろう。なお、本発明の制癌剤、免疫調節剤あるいは造血幹細胞増幅剤の組成物は有効成分としての一般式(I)のアミノ酸化合物の1mg~5g、好ましくは3mg~1gを含有する単位の製薬学的製剤として投与できる。

10

15

本発明は、一般式(I)ので表される新規アミノ酸誘導体またはその塩を免疫調節剤、制癌剤または造血幹細胞増幅剤の製造または製剤化に使用することをその要旨中に包含する。

次に本発明の化合物の製造例をあげて本発明を具体的に説明するが、これら実施例は本発明を制限するものではない。

20

#### 実施例 1 化合物No. 1 の合成

3-メチル吉草酸0.35gと $\alpha$ -メチルセリン ベンジルエステル0.63gをジメチルホルムアミド(DMF)10mlに溶解し、この溶液に1-ヒドロキシベンズトリアゾール0.40gとジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)0.60gを加え、室

25

5 温で4時間攪拌した。反応混合物を濾過し不溶物を除去後、  
得られた溶液を減圧濃縮した。残渣にクロロホルム100 mlを  
加え、1 Nの塩酸で洗浄後、クロロホルムを減圧下に留去し  
て濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを担体とするカラム  
クロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出を行ない、  
目的物を含む画分を集めて溶媒を留去して、目的とする化合  
物No. 1のベンジルエステル体(化合物No. 2)を80 mg(収  
率8.7%)得た。

10 得られた化合物No. 2の80 mgをメタノール5 mlに溶解  
し、10%パラジウム炭素の10 mgの存在下、水素雰囲気  
中、室温で4時間還元した。反応混合物を濾過し、溶媒を減  
圧留去して目的とする化合物No. 1は50 mg(収率88.5%)得  
た。

### 実施例 2 化合物No. 3の合成

15  $\alpha$ -メチルセリン0.6 gを28%ナトリウムメトキシドのメタ  
ノール溶液1 mlに溶解し、 $\gamma$ -バレロラクトン0.47 mlを加  
え、油浴上で加熱して、攪拌しながら4時間還流した。反応  
終了後、反応混合物から溶媒を減圧留去し、残渣に飽和食塩  
水を加え、希塩酸で酸性にし、n-ブタノール30 mlで4回抽  
20 出を行った。抽出液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルを担体  
とするカラムクロマトグラフィーに付し、10%のメタノール  
を含む酢酸エチルで溶出を行い、目的とする画分を集めた。  
これら画分から溶媒を除去すると、目的とする化合物  
No. 3を80 mg(収率5.8%)得た。また副生成物として目

的化合物No.3のn-ブチルエステル体(化合物No.4)を  
21mg(収率2.0%)得た。

### 実施例3 化合物No.5の合成

5 3-ヒドロキシ酪酸0.33gとo-ベンジル- $\alpha$ -メチルセリ  
ンベンジルエステル1.25gをDMF10mlに溶解し、この  
溶液に1-ヒドロキシベンズトリアゾール0.56gとジシクロヘ  
キシルカルボジイミド(DCC)0.83gを加え、室温で5時  
間攪拌した。反応混合物を濾過し、不溶物を除去後、得られ  
た濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルを担体とするカラ  
ムクロマトグラフィーに付し、50%酢酸エチルを含むn-  
10 ヘキサンで溶出を行い、目的化合物No.5のベンジルエステル  
誘導体(化合物No.6)を120mg(収率12.8%)得た。

得られた化合物No.6の100mgをメタノール15mlに溶解  
し、10%パラジウム炭素の存在下、水素雰囲気中(2.5atm)で  
15 室温で16時間攪拌して還元した。反応混合物を濾過し、濾  
液から溶媒を減圧留去すると、目的とする化合物No.5を  
50mg(収率91.1%)得た。

### 実施例4 化合物No.7の合成

20 実施例1で用いた3-メチル吉草酸に代えて、2-ヒドロキ  
シ-3-メチル酪酸0.35gを用いて実施例1と同様の反応と処  
理を行うことにより、目的化合物No.7のベンジルエステル体  
(化合物No.8)を0.28g(収率30.1%)得た。得られた化合  
物No.8の80mgを実施例1と同様に接触還元すると、目的  
化合物No.7を40mg(収率70.6%)得た。

### 25 実施例5 化合物No.9の合成

ロイシン0.91 gを1 Mナトリウムエトキシドのエタノール溶液7 mlに溶解し、この溶液に2-ヒドロキシ-3, 4-ジメチル- $\gamma$ -ブチロラクトン0.40 gを加え、油浴上で加熱して、攪拌しながら2時間還流後、反応混合物から溶媒を蒸留で除去した。残渣を油浴上120°Cで2時間加熱後、冷却し、これに DMF 15 mlとベンジルブロミド1.2mlとを加え、室温で16時間攪拌を行った。反応終了後、反応混合物から溶媒を減圧除去した。残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルとn-ヘキサンの1:1の混合液で溶出を行い、目的とする化合物No.9のベンジルエステル体(化合物No.10)を0.46 g(収率37.7%)得た。

得られた化合物No.10の0.16 gをメタノール30 mlに溶解し、10%パラジウム炭素10 mgの存在下、水素雰囲気中、室温で3時間還元した。反応混合物を濾過し、濾液から溶媒を減圧留去して、目的とする化合物No.9を0.11 g(収率92.2%)得た。

#### 実施例 6 化合物No.11の合成

実施例5で用いたロイシンに代えてセリン0.74 gを用いて実施例5と同様の反応と処理を行うと、目的化合物No.11のベンジルエステル体(化合物No.12)を0.35 g(収率31.0%)得た。得られた化合物No.12の150mgを実施例5と同様に接触還元すると、目的とする化合物No.11を104mg(収率98.1%)得た。

#### 実施例 7 化合物No.13の合成

実施例 5 で用いたロイシンに代えて  $\alpha$ -メチルセリン 0.84 g を用い且つ 2-ヒドロキシ-3, 4-ジメチル- $\gamma$ -ブチロラクトンに代えてパントラクトン 0.46 g を用い、実施例 5 と同様に反応と処理を行うと、目的化合物 No.13 のベンジルエステル体 (化合物 No.15) を 0.19 g (収率 15.6%) 得た。得られた化合物 No.15 の 150 mg を実施例 5 と同様に接触還元すると、目的とする化合物 No.13 を 105 mg (収率 92.3%) 得た。

#### 実施例 8 化合物 No.14 の合成

実施例 5 で用いたロイシンに代えて  $\alpha$ -メチルセリン 0.84 g を用い且つ 2-ヒドロキシ-3, 4-ジメチル- $\gamma$ -ブチロラクトンに代えてパントラクトン 0.46 g を用い、また、ベンジルブロミドに代えてヨウ化メチル 0.5 g を用い実施例 5 と同様の反応と処理を行うと、目的化合物 No.14 を 0.13 g (収率 14.3%) 得た。

#### 実施例 9 化合物 No.16 の合成

実施例 5 で用いたロイシンに代えて  $\alpha$ -メチルセリン 0.84 g を用い且つ 2-ヒドロキシ-3, 4-ジメチル- $\gamma$ -ブチロラクトンに代えて 2-ヒドロキシ-3-メチル-4-イソプロピル- $\gamma$ -ブチロラクトン 0.55 g を用い、実施例 5 と同様に反応と処理を行う事により、目的とする化合物 No.16 のベンジルエステル体 (化合物 No.17) を 290 mg (収率 11.4%) 得た。得られた化合物 No.17 の 170 mg を実施例 5 と同様に接触還元すると、目的とする化合物 No.16 を 100 mg (収率 81.0%) 得た。

#### 実施例 10 化合物 No.18 の合成

実施例 5 で用いたロイシンに代えて s - メチルシステイン 0.94 g を用い、またベンジルブロミドに代えてヨウ化メチル 1.0 g を用いて実施例 5 と同様の反応と処理を行うと、目的とする化合物 No. 18 を 30 mg ( 収率 3.2% ) 得た。

5 実施例 1 1 化合物 No. 19 の合成

実施例 5 で用いたロイシンに代えて s - メチルシステイン 0.94 g を用い、以下実施例 5 と同様の反応と処理を行うと、目的とする化合物 No. 19 を 0.54 g ( 収率 43.8% ) 得た。

実施例 1 2 化合物 No. 20 の合成

10 実施例 5 で用いたロイシンに代えて s - ベンジルシステイン 1.0 g を用い、以下実施例 5 と同様の反応と処理を行うと、目的とする化合物 No. 20 を 0.78 g ( 収率 52.1% ) 得た。

実施例 1 3 化合物 No. 23 の合成

15 実施例 5 で用いたロイシンに代えてスレオニン 0.75 g を用いて実施例 5 と同様の反応と処理を行う事により、目的化合物 No. 23 のベンジルエステル体 ( 化合物 No. 21 ) を 0.35 g ( 収率 33.8% ) 得た。得られた化合物 No. 23 の 0.2 g を実施例 5 と同様に還元することにより、目的とする化合物 No. 23 を 55 mg ( 収率 37.9% ) 得た。

20 実施例 1 4 化合物 No. 24 の合成

実施例 5 で用いたロイシンに代えてアラニン 0.55 g を用いて実施例 5 と同様の反応と処理を行うと、目的化合物 No. 24 のベンジルエステル体 ( 化合物 No. 22 ) を 0.28 g ( 収率 29.5% ) 得た。得られた化合物 No. 22 の 0.2 g を実施例 5

と同様に還元すると、目的とする化合物No. 24を45mg(収率32.1%)得た。

#### 実施例 15 化合物No. 25の合成

5 実施例5で用いたロイシンに代えてアミノイソ酪酸0.65gを用いて実施例5と同様の反応と処理を行うと、目的化合物No. 26のベンジルエステル体(化合物No. 25)を0.3g(収率30.5%)得た。得られた化合物No. 25の0.2gを実施例5と同様に還元すると、目的とする化合物No. 26を100mg(収率69.4%)得た。

#### 10 実施例 16 化合物No. 27の合成

$\alpha$ -メチルセリン0.3gを0.17gのナトリウムエトキシドの50mlエタノール溶液に溶解し、 $\alpha$ -(N-カルボベンゾキシアミノ)- $\gamma$ -ブチロラクトン0.58gを加え、油浴上で加熱して、攪拌しながら4時間還流した。反応終了後、反応液から溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えエーテルで洗浄後、  
15 2N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液から溶媒を減圧留去し、残渣に水酸化テトラメチルアンモニウム五水和物0.28gを30mlのDMF30mlに溶解したものを加え、続いて臭化ベンジル0.24mlを加えて室温で18時間反応させ  
20 た。

反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出を行い溶媒を留去し、残渣をシリカゲルを担体とするカラムクロマトグラフィに付し、クロロホルムで溶出を行い、目的とする画分を集め溶媒を除去すると、目的とする化合物No. 27のベンジ



ルエステルのN-カルボベンゾキシ化体を640mg(収率57.7%)得た。

この化合物400mgをメタノール100mlに溶解し、10%パラジウム炭素0.1gの存在下、 $4\text{kg}/\text{cm}^2$ の水素中室温で2日間反応した。その後、反応混合物を濾過し、その濾液から溶媒を減圧留去すると、目的とする化合物No.27を123mg(収率62.1%)得た。

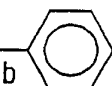
#### 実施例17 化合物No.29の合成

実施例5で用いたロイシンに代えて3-アミノ酪酸0.63gを用いて実施例5と同様の反応と処理を行うと、目的化合物No.29のベンジルエステル体(化合物No.28)を0.41g(収率41.6%)得た。得られた化合物No.28の0.33gを実施例5と同様に還元すると、目的とする化合物No.29を200mg(収率85.7%)得た。

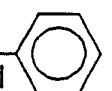
#### 15 産業上の利用可能性


本発明により得られた前記一般式(I)の新規アミノ酸誘導体は、T細胞増殖の促進活性を示して生体の免疫能を調節する作用を有し、また各種の腫瘍および/または癌に対する抗腫瘍活性および/または制癌活性を有し、さらにT細胞の増殖と生理活性との両方を促進する活性を示すことを介して造血幹細胞の増殖を促進する作用を有する。従って、本発明の新規アミノ酸誘導体は免疫調節剤、抗腫瘍剤、制癌剤または造血幹細胞増幅剤として有用である。

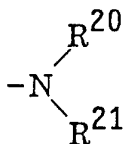


$-(CH_2)_b$   ( b は 0 ~ 3 の整数を示す ) で表される基を表し ;

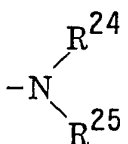
5  $R^3$  は (i) 水素原子、(ii)  $C_1 \sim C_8$  のアルキル基、(iii)  $C_1 \sim C_4$  のアルケニル基、(iv) 式  $-(CH_2)_c - R^{14}$  [  $R^{14}$  は  $-OR^{15}$  (  $R^{15}$  は水素原子、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、

10  $-(CH_2)_d$   ( d は 0 ~ 3 の整数を示す ) で示される基または  $-COR^{16}$  (  $R^{16}$  は水素原子、メチル基もしくはエチル基を示す ) で示される基を表す ) で表される基を表すか、または  $R^{14}$  は  $-SR^{17}$  (  $R^{17}$  は水素原子、 $C_1 \sim C_3$  のアルキル基、

15 もしくは  $-(CH_2)_e$   ( e は 0 ~ 2 の整数を示す ) で示される基を示す ) で表される基を表すか、または  $R^{14}$  は  $-SO_2R^{18}$  (  $R^{18}$  は  $-OR^{19}$  (  $R^{19}$  は水素原子もしくは  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基を示す ) で示される基、または

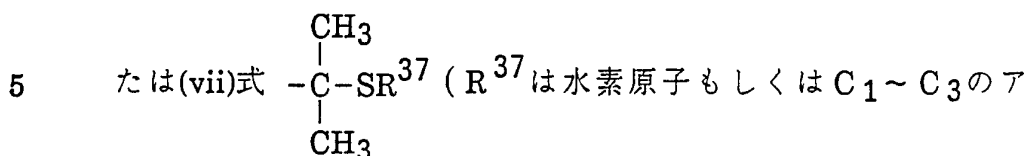
15  $-N$   (  $R^{20}$ 、 $R^{21}$  は各々独立して水素原子もしくは

20  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基を示す ) で示される基を示す ) で表される基を表すか、または  $R^{14}$  は  $-COR^{22}$  (  $R^{22}$  は  $-OR^{23}$  (  $R^{23}$  は水素原子もしくは  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基を示

す ) で示される基、または  $-N$   (  $R^{24}$ 、 $R^{25}$  は各々独立して水素原子もしくは  $C_1 \sim C_3$  のアルキル基を示す ) で示される基を示す ) で表される基を表すか、または  $R^{14}$  は

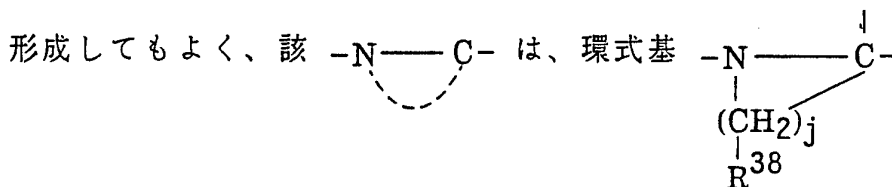
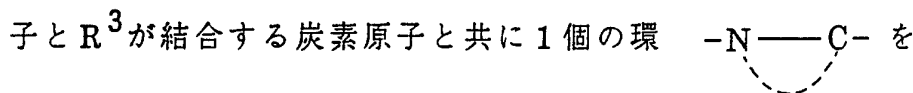


~ C<sub>3</sub>のアルキル基を示す)で示される基を示し、gは0~3の整数を示し、hは0~2の整数を示す)で表される基、ま



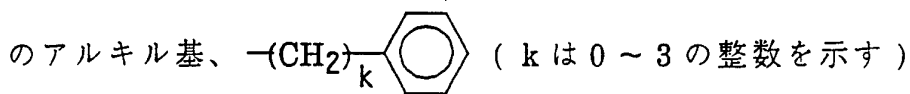
あるいはR<sup>3</sup>は(viii)アルキル基鎖中の中間の炭素原子上に水酸基1~3個を置換基として有するC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>のアルキル基を表わし;

10 あるいはR<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>は相互に連結して、R<sup>2</sup>が結合する窒素原子とR<sup>3</sup>が結合する炭素原子と共に1個の環



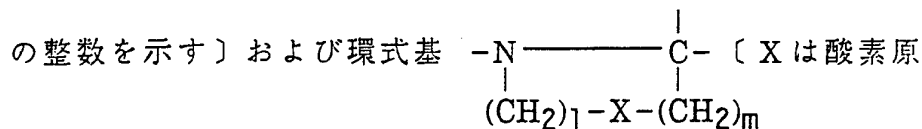
15

[R<sup>38</sup>は水素原子または-OR<sup>39</sup> (R<sup>39</sup>は水素原子、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル基、



20

もしくはエチル基を示す)で示される基を示し、jは2~4の整数を示す] および環式基

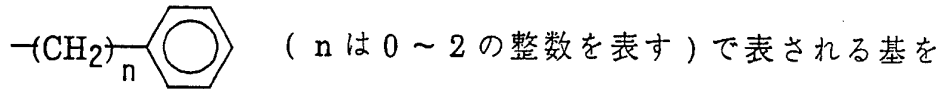


25

C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>のアルキル基を示す)を示し、lは1~3の整数

を、 $m$ は0～2の整数を示す)からなる群から選択され;

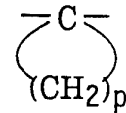
$R^4$ は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基または



5

表し;

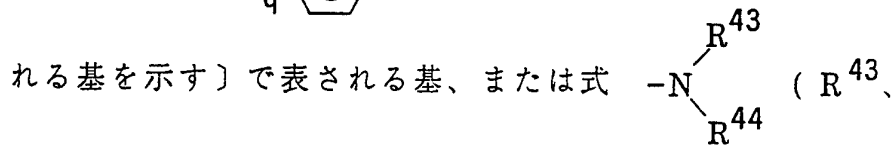
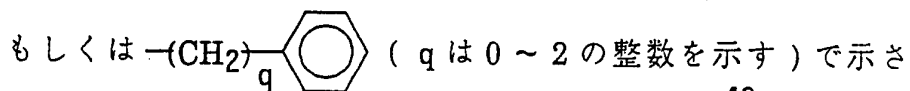
また $R^3$ と $R^4$ はメチレン鎖を形成するように互いに連結して、 $R^3$ と $R^4$ が結合する炭素原子と共に、環式基



(  $p$ は2～5の整数を示す)を形成してもよく;

10

$R^5$ は式 $-OR^{42}$  [ $R^{42}$ は水素原子、 $C_1 \sim C_3$ のアルキル基



15

$R^{44}$ は水素原子もしくは $C_1 \sim C_3$ のアルキル基を示す)で表される基を示すが、

但し、 $y$ がゼロである時で且つ $R^3$ が $-(CH_2)_c-R^{14}$ で表されて $R^{14}$ が $-OR^{15}$ 、 $c$ が1であり、しかも $R^4$ がメチル基である時、 $R^1$ は、 $-OR^6$ で表される基2個で置換された炭素数5のアルキル基ではない}で表される新規アミノ酸誘導体、またはその塩。

20

2. 請求の範囲1に記載の一般式(I)で表される新規アミノ酸誘導体またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする免疫調節剤。

25

3 . 請求の範囲 1 に記載の一般式 ( I ) で表される新規アミノ酸誘導体またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする制癌剤。

5 4 . 請求の範囲 1 に記載の一般式 ( I ) で表される新規アミノ酸誘導体またはその塩の少なくとも一つを有効成分として含有することを特徴とする造血幹細胞増幅剤。

5 . 請求の範囲 1 に記載の一般式 ( I ) で表される新規アミノ酸誘導体またはその塩を免疫調節剤、制癌剤または造血幹細胞増幅剤の製造に使用すること。

10

15

20

25

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP93/01482

| <p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br/>                 Int. Cl<sup>5</sup> C07C233/47, C07D209/14, 209/18, 211/60, 233/88,<br/>                 A61K31/16, 31/185, 31/195, 31/215, 31/255, 31/40,<br/>                 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC 31/415, 31/445</p>  |  |   |           |  |                       |   |  |                  |   |  |   |
|--|--|---|-----------|--|-----------------------|---|--|------------------|---|--|---|
| <p><b>B. FIELDS SEARCHED</b></p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br/>                 Int. Cl<sup>5</sup> C07C233/47, C07D209/14, 209/18, 211/60, 233/88,<br/>                 A61K31/16, 31/185, 31/195, 31/215, 31/255, 31/40,<br/>                 31/415, 31/445</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p> <p>CAS ONLINE</p>   |  |   |           |  |                       |   |  |                  |   |  |   |
| <p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>JP, A, 60-224699 (Pfizer Inc.),<br/>November 9, 1985 (09. 11. 85)<br/>&amp; EP, A, 157572 &amp; US, A, 4565653</td> <td>1, 2, 3,<br/>4, 5</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP, A, 62-56457 (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)<br/>March 12, 1987 (12. 03. 87)<br/>(Family: none)</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>  |  |   | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X | JP, A, 60-224699 (Pfizer Inc.),<br>November 9, 1985 (09. 11. 85)<br>& EP, A, 157572 & US, A, 4565653 | 1, 2, 3,<br>4, 5 | X | JP, A, 62-56457 (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)<br>March 12, 1987 (12. 03. 87)<br>(Family: none) | 1 |
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                   | Relevant to claim No.   |           |  |                       |   |  |                  |   |  |   |
| X  | JP, A, 60-224699 (Pfizer Inc.),<br>November 9, 1985 (09. 11. 85)<br>& EP, A, 157572 & US, A, 4565653 | 1, 2, 3,<br>4, 5  |           |  |                       |   |  |                  |   |  |   |
| X  | JP, A, 62-56457 (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)<br>March 12, 1987 (12. 03. 87)<br>(Family: none)     | 1   |           |  |                       |   |  |                  |   |  |   |
| <p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.      <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>  |  |   |           |  |                       |   |  |                  |   |  |   |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> |  |   |           |  |                       |   |  |                  |   |  |   |
| <p>Date of the actual completion of the international search<br/>January 10, 1994 (10. 01. 94)</p>   |  | <p>Date of mailing of the international search report<br/>February 8, 1994 (08. 02. 94)</p> |           |  |                       |   |  |                  |   |  |   |
| <p>Name and mailing address of the ISA/<br/>Japanese Patent Office<br/>Facsimile No.</p>   |  | <p>Authorized officer<br/><br/>Telephone No.</p>  |           |  |                       |   |  |                  |   |  |   |



|  |   |  |
|--|---|--|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))<br><b>Int. Cl<sup>5</sup> C07C233/47, C07D209/14, 209/18, 211/60, 233/88, A61K31/16, 31/185, 31/195, 31/215, 31/255, 31/40, 31/415, 31/445</b>   |   |  |
| B. 調査を行った分野<br>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))<br><b>Int. Cl<sup>5</sup> C07C233/47, C07D209/14, 209/18, 211/60, 233/88, A61K31/16, 31/185, 31/195, 31/215, 31/255, 31/40, 31/415, 31/445</b>   |   |  |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの   |   |  |
| 国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)<br><p style="text-align: center;"><b>CAS ONLINE</b></p>   |   |  |
| C. 関連すると認められる文献  |   |  |
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号   |
| X  | <b>JP, A, 60-224699 (ファイザー・インコーポレーテッド),<br/>                 9. 11月, 1985 (09. 11. 85)<br/>                 &amp;EP, A, 157572&amp;US, A, 4565653</b> | 1, 2, 3,<br>4, 5   |
| X  | <b>JP, A, 62-56457 (三井東圧化学株式会社),<br/>                 12. 3月, 1987 (12. 03. 87) (ファミリーなし)</b>   | 1  |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。   |   |  |
| * 引用文献のカテゴリー<br>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの<br>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの<br>「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)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「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<br>「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<br>「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<br>「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<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |   |  |
| 国際調査を完了した日<br><p style="text-align: center;"><b>10. 01. 94</b></p>   |   | 国際調査報告の発送日<br><p style="text-align: center;"><b>08. 02. 94</b></p>   |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/JP)<br>郵便番号100<br>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)<br><p style="text-align: center;"><b>佐藤 修</b> 印</p> 4 H 7 1 0 6<br>電話番号 03-3581-1101 内線 <b>3445</b> |