

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-506726

(P2007-506726A)

(43) 公表日 平成19年3月22日(2007.3.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/197 (2006.01)	A 6 1 K 31/197	4 C 2 0 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/34 (2006.01)	A 6 1 P 25/34	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 71 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-527499 (P2006-527499)	(71) 出願人	503181266
(86) (22) 出願日	平成16年9月13日 (2004. 9. 13)		ワーナー・ランバート カンパニー リミ
(85) 翻訳文提出日	平成18年5月24日 (2006. 5. 24)		テッド ライアビリティー カンパニー
(86) 国際出願番号	PCT/IB2004/002978		アメリカ合衆国 1 0 0 1 7 ニューヨー
(87) 国際公開番号	W02005/030184		ク州 ニューヨーク市 イースト・フォー
(87) 国際公開日	平成17年4月7日 (2005. 4. 7)		ティーセカンド・ストリート 2 3 5
(31) 優先権主張番号	60/506, 003	(74) 代理人	100099759
(32) 優先日	平成15年9月25日 (2003. 9. 25)		弁理士 青木 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 $\alpha 2 \delta$ -タンパク質に対する親和性を有するアミノ酸の使用法

(57) 【要約】

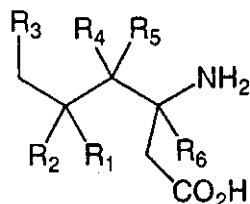
本発明は、カルシウムチャンネルのアルファ - 2 - デルタ (2) サブユニットと結合するある種の - アミノ酸に関する。これらの化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩は、種々の精神医学的、疼痛およびその他の障害の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癲癇、禁煙、中毒性物質および依存性からの離脱、痙縮、筋痙縮、麻痺を伴う緊張低下症、ヘルペス感染後神経痛、慢性頭痛、腰痛、外科的疼痛、軟骨損傷、変形性関節炎の疾患変性の治療方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に、治療的有效量の式 I

【化 1】



10

(式中、 R_1 は、水素、または1~5個のフッ素原子で任意に置換される($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；

R_2 は、水素、または1~5個のフッ素原子で任意に置換される($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；あるいは

20

R_1 および R_2 は、それらが結合される炭素と一緒に、3~6員シクロアルキル環を形成し；

R_3 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル-($C_1 \sim C_3$)アルキル、フェニル、フェニル-($C_1 \sim C_3$)アルキル、ピリジル、ピリジル-($C_1 \sim C_3$)アルキル、フェニル-N(H)-、またはピリジル-N(H)-であり(ここで、前記アルキル部分は各々、1~5個のフッ素原子で、好ましくは0~3個のフッ素原子で任意に置換され得るし、そして前記フェニルおよび前記ピリジル、ならびに前記フェニル-($C_1 \sim C_3$)アルキルおよび前記ピリジル-($C_1 \sim C_3$)アルキルのフェニルおよびピリジル部分は、それぞれ、クロロ、フルオロ、アミノ、ニトロ、シアノ、($C_1 \sim C_3$)アルキルアミノ、($C_1 \sim C_3$)アルキル(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)、および($C_1 \sim C_3$)アルコキシ(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)から独立して選択される1~3個の置換基で、好ましくは0~2個の置換基で任意に置換され得る)；

30

R_4 は、水素、または($C_1 \sim C_6$)アルキル(1~5個のフッ素原子で任意に置換される)であり；

R_5 は、水素、または($C_1 \sim C_6$)アルキル(1~5個のフッ素原子で任意に置換される)であり；そして

R_6 は、水素または($C_1 \sim C_6$)アルキルである)

の化合物、またはこのような化合物の製薬上許容可能な塩を投与することを包含する方法

40

【請求項 2】

哺乳類、例えばヒトにおける睡眠を増強することによる神経変性障害、例えばパーキンソン病(PD)、ハンチントン病(HD)、アルツハイマー病および繊維筋痛における認知の治療方法であって、このような障害または症状を治療するのに有効である量の請求項1記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩を前記哺乳類に投与することを包含する方法。

【請求項 3】

哺乳類、例えばヒトにおける睡眠障害、例えば非安静脚症候群、時差ぼけ、周期性体肢運動障害および睡眠構築変容からなる群から選択される障害または症状の治療方法であって

50

て、このような障害または症状を治療するのに有効である量の請求項 1 記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩を前記哺乳類に投与することを包含する方法。

【請求項 4】

哺乳類、例えばヒトにおける食欲不振、癌、高齢および / または意志薄弱から選択される障害または症状を有する哺乳類における体重増加の促進方法であって、このような障害または症状を治療するのに有効である量の請求項 1 記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩を前記哺乳類に投与することを包含する方法。

【請求項 5】

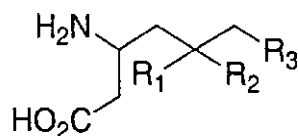
哺乳類、例えばヒトにおける社会的不安障害および飛ぶことに対する恐怖から選択される障害または症状の治療方法であって、このような障害または症状を治療するのに有効である量の請求項 1 記載の化合物またはその製薬上許容可能な塩を前記哺乳類に投与することを包含する方法。

10

【請求項 6】

化合物またはこのような化合物の製薬上許容可能な塩が、式 I A :

【化 2】



IA

20

(式中、 R_1 は、水素、または1~5個のフッ素原子で任意に置換される($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；

R_2 は、水素、または1~5個のフッ素原子で任意に置換される($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；そして

30

R_3 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、フェニル、フェニル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、ピリジル、ピリジル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、フェニル - N(H) - 、またはピリジル - N(H) - であり(ここで、前記アルキル部分は各々、1~5個のフッ素原子で、好ましくは0~3個のフッ素原子で任意に置換され得るし、そして前記フェニルおよび前記ピリジル、ならびに前記フェニル - ($C_1 \sim C_3$)アルキルおよび前記ピリジル - ($C_1 \sim C_3$)アルキルのフェニルおよびピリジル部分は、それぞれ、クロロ、フルオロ、アミノ、ニトロ、シアノ、($C_1 \sim C_3$)アルキルアミノ、($C_1 \sim C_3$)アルキル(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)、および($C_1 \sim C_3$)アルコキシ(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)から独立して選択される1~3個の置換基で、好ましくは0~2個の置換基で任意に置換され得る)；

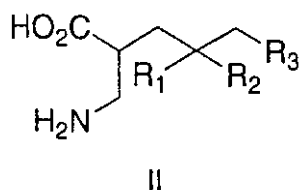
40

但し、 R_1 が水素である場合、 R_2 は水素ではない)を有する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

化合物またはこのような化合物の製薬上許容可能な塩が、式 I I :

【化 3】



10

(式中、 R_1 は、水素、または1～5個のフッ素原子で任意に置換される($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；

R_2 は、水素、または1～5個のフッ素原子で任意に置換される($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；そして

R_3 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、フェニル、フェニル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、ピリジル、ピリジル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、フェニル - N(H) -、またはピリジル - N(H) - であり(ここで、前記アルキル部分は各々、1～5個のフッ素原子で、好ましくは0～3個のフッ素原子で任意に置換され得るし、そして前記フェニルおよび前記ピリジル、ならびに前記フェニル - ($C_1 \sim C_3$)アルキルおよび前記ピリジル - ($C_1 \sim C_3$)アルキルのフェニルおよびピリジル部分は、それぞれ、クロロ、フルオロ、アミノ、ニトロ、シアノ、($C_1 \sim C_3$)アルキルアミノ、($C_1 \sim C_3$)アルキル(1～3個のフッ素原子で任意に置換される)、および($C_1 \sim C_3$)アルコキシ(1～3個のフッ素原子で任意に置換される)から独立して選択される1～3個の置換基で、好ましくは0～2個の置換基で任意に置換され得る)；

20

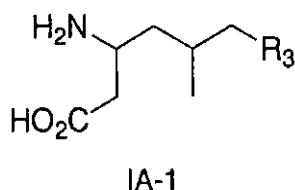
但し、 R_1 が水素である場合、 R_2 は水素ではない)を有する、請求項1記載の方法。

【請求項 8】

化合物またはこのような化合物の製薬上許容可能な塩が、式 I A - 1：

【化 4】

30



(式中、 R_3 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、フェニル、フェニル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、ピリジル、ピリジル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、フェニル - N(H) -、またはピリジル - N(H) - であり(ここで、前記アルキル部分は各々、1～5個のフッ素原子で、好ましくは0～3個のフッ素原子で任意に置換され得るし、そして前記フェニルおよび前記ピリジル、ならびに前記フェニル - ($C_1 \sim C_3$)アルキルおよび前記ピリジル - ($C_1 \sim C_3$)アルキルのフェニルおよびピリジル部分は、それぞれ、クロロ、フルオロ、アミノ、ニトロ、シアノ、($C_1 \sim C_3$)アルキルアミノ、($C_1 \sim C_3$)アルキル(1～3個のフッ素原子で任意に置換される)、および($C_1 \sim C_3$)アルコキシ(1～3個のフッ素原子で任意に置換される)から選択される1～3個の置換基で、好ましくは0～2個の置換基で任意に置換され得る))

40

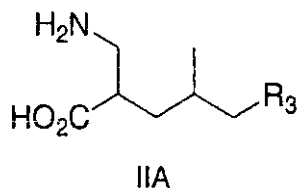
50

を有する、請求項 6 記載の方法。

【請求項 9】

化合物またはこのような化合物の製薬上許容可能な塩が、式 I I A :

【化 5】



10

(式中、 R_3 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、フェニル、フェニル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、ピリジル、ピリジル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、フェニル - N(H) -、またはピリジル - N(H) - であり(ここで、前記アルキル部分は各々、1~5個のフッ素原子で、好ましくは0~3個のフッ素原子で任意に置換され得るし、そして前記フェニルおよび前記ピリジル、ならびに前記フェニル - ($C_1 \sim C_3$)アルキルおよび前記ピリジル - ($C_1 \sim C_3$)アルキルのフェニルおよびピリジル部分は、それぞれ、クロロ、フルオロ、アミノ、ニトロ、シアノ、($C_1 \sim C_3$)アルキルアミノ、($C_1 \sim C_3$)アルキル(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)、および($C_1 \sim C_3$)アルコキシ(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)から選択される1~3個の置換基で、好ましくは0~2個の置換基で任意に置換され得る))

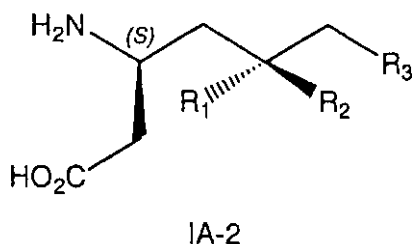
20

を有する、請求項 7 記載の方法。

【請求項 10】

化合物またはこのような化合物の製薬上許容可能な塩が、式 I A - 2 :

【化 6】



30

(式中、 R_1 は、水素、または1~5個のフッ素原子で任意に置換される($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；

R_2 は、水素、または1~5個のフッ素原子で任意に置換される($C_1 \sim C_6$)アルキルであり；そして

R_3 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル、($C_3 \sim C_6$)シクロアルキル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、フェニル、フェニル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、ピリジル、ピリジル - ($C_1 \sim C_3$)アルキル、フェニル - N(H) -、またはピリジル - N(H) - であり(ここで、前記アルキル部分は各々、1~5個のフッ素原子で、好ましくは0~3個のフッ素原子で任意に置換され得るし、そして前記フェニルおよび前記ピリジル、ならびに前記フェニル - ($C_1 \sim C_3$)アルキルおよび前記ピリジル - ($C_1 \sim C_3$)アルキルの

40

50

フェニルおよびピリジル部分は、それぞれ、クロロ、フルオロ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)、および $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)から独立して選択される1~3個の置換基で、好ましくは0~2個の置換基で任意に置換され得る)；

但し、 R_1 が水素である場合、 R_2 は水素ではない)

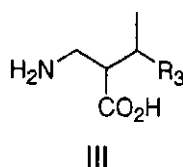
を有する、請求項6記載の方法。

【請求項11】

化合物またはその製薬上許容可能な塩が、式III：

【化7】

10



(式中、 R_3 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、フェニル、フェニル- $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、ピリジル、ピリジル- $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、フェニル-N(H)-、またはピリジル-N(H)-であり(ここで、前記アルキル部分は各々、1~5個のフッ素原子で、好ましくは0~3個のフッ素原子で任意に置換され得るし、そして前記フェニルおよび前記ピリジル、ならびに前記フェニル- $(C_1 \sim C_3)$ アルキルおよび前記ピリジル- $(C_1 \sim C_3)$ アルキルのフェニルおよびピリジル部分は、それぞれ、クロロ、フルオロ、アミノ、ニトロ、シアノ、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルアミノ、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)、および $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)から選択される1~3個の置換基で、好ましくは0~2個の置換基で任意に置換され得る))

20

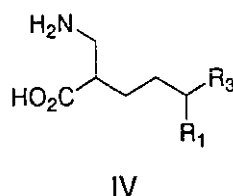
30

を有する、請求項1記載の方法。

【請求項12】

化合物またはこのような化合物の製薬上許容可能な塩が、式IV：

【化8】



40

(式中、 R_1 は、水素、または1~5個のフッ素原子で任意に置換される $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；そして

R_3 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル- $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、フェニル、フェニル- $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、ピリジル、ピリジル- $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、フェニル-N(H)-、またはピリジル-N(H)-であり(ここで、前記アルキル部分は各々、1~5個のフッ素原子で、好ましくは0~3

50

個のフッ素原子で任意に置換され得るし、そして前記フェニルおよび前記ピリジル、ならびに前記フェニル - (C₁ ~ C₃) アルキルおよび前記ピリジル - (C₁ ~ C₃) アルキルのフェニルおよびピリジル部分は、それぞれ、クロロ、フルオロ、アミノ、ニトロ、シアノ、(C₁ ~ C₃) アルキルアミノ、(C₁ ~ C₃) アルキル(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)、および(C₁ ~ C₃) アルコキシ(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)から選択される1~3個の置換基で、好ましくは0~2個の置換基で任意に置換され得る))を有する、請求項1記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

発明の背景

本発明は、カルシウムチャネルのアルファ - 2 - デルタ (2) サブユニットと結合するある種の - アミノ酸に関する。これらの化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩は、種々の精神医学的、疼痛およびその他の障害の治療に有用である。

【発明の開示】

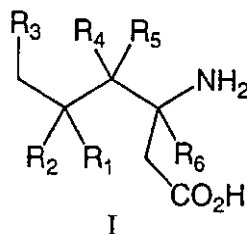
【0002】

発明の要約

本発明は、式 I :

【化1】

20



(式中、R₁は、水素、または1~5個のフッ素原子で任意に置換される(C₁ ~ C₆) アルキルであり；

30

R₂は、水素、または1~5個のフッ素原子で任意に置換される(C₁ ~ C₆) アルキルであり；あるいは

R₁およびR₂は、それらが結合される炭素と一緒に、3~6員シクロアルキル環を形成し；

R₃は、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル - (C₁ ~ C₃) アルキル、フェニル、フェニル - (C₁ ~ C₃) アルキル、ピリジル、ピリジル - (C₁ ~ C₃) アルキル、フェニル - N(H) - 、またはピリジル - N(H) - であり(ここで、前記アルキル部分は各々、1~5個のフッ素原子で、好ましくは0~3個のフッ素原子で任意に置換され得るし、そして前記フェニルおよび前記ピリジル、ならびに前記フェニル - (C₁ ~ C₃) アルキルおよび前記ピリジル - (C₁ ~ C₃) アルキルのフェニルおよびピリジル部分は、それぞれ、クロロ、フルオロ、アミノ、ニトロ、シアノ、(C₁ ~ C₃) アルキルアミノ、(C₁ ~ C₃) アルキル(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)、および(C₁ ~ C₃) アルコキシ(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)から独立して選択される1~3個の置換基で、好ましくは0~2個の置換基で任意に置換され得る)；

40

R₄は、水素、または(C₁ ~ C₆) アルキル(1~5個のフッ素原子で任意に置換される)であり；

R₅は、水素、または(C₁ ~ C₆) アルキル(1~5個のフッ素原子で任意に置換される)であり；そして

50

R₆は、水素または(C₁~C₆)アルキルである)
の化合物、またはこのような化合物の製薬上許容可能な塩に関する。

【0003】

本発明の特定の実施形態としては、以下の式Iの化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩が挙げられる：

3 - アミノ - 5 , 8 - ジメチル - ノナン 酸 ;
3 - アミノ - 5 , 5 , 7 - トリメチル - オクタン 酸 ;
3 - アミノ - 5 , 5 , 8 - トリメチル - ノナン 酸 ;
3 - アミノ - 5 , 5 , 6 - トリメチル - ヘプタン 酸 ;
(3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 5 , 8 - ジメチル - ノナン 酸 ;
(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 , 8 - ジメチル - ノナン 酸 ;
(3 S) - 3 - アミノ - 5 , 5 , 6 - トリメチル - ヘプタン 酸 ;
(3 S) - 3 - アミノ - 5 , 5 , 7 - トリメチル - オクタン 酸 ;
(3 S) - 3 - アミノ - 5 , 5 , 8 - トリメチル - ノナン 酸 ; および
(3 S) - 3 - アミノ - 5 , 5 , 9 - トリメチル - デカン 酸。

10

【0004】

本発明の特定の実施形態のその他の例は、以下の式Iの化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩である：

3 - アミノ - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサン 酸 ;
3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン 酸 ;
3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン 酸 ;
3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン 酸 ;
3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン 酸 ;
3 - アミノ - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン 酸 ;
3 - アミノ - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン 酸 ;
3 - アミノ - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン 酸 ;
3 - アミノ - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン 酸 ;
3 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 5 , 5 - ジメチル - ヘキサン 酸 ;
3 - アミノ - 6 - シクロブチル - 5 , 5 - ジメチル - ヘキサン 酸 ;
3 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 5 , 5 - ジメチル - ヘキサン 酸 ;
3 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 5 , 5 - ジメチル - ヘキサン 酸 ;
3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 5 , 5 - ジメチル - ヘプタン 酸 ;
3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 5 , 5 - ジメチル - ヘプタン 酸 ;
3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 , 5 - ジメチル - ヘプタン 酸 ;
3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 , 5 - ジメチル - ヘプタン 酸 ;

20

30

【0005】

(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサン 酸 ;
(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン 酸 ;
(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン 酸 ;
(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン 酸 ;
(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン 酸 ;
(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン 酸 ;
(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン 酸 ;
(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン 酸 ;
(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン 酸 ;
(3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサン 酸 ;
(3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン 酸 ;
(3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン 酸 ;
(3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン 酸 ;
(3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン 酸 ;

40

50

(3S, 5S) - 3 - アミノ - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S, 5S) - 3 - アミノ - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S, 5S) - 3 - アミノ - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S, 5S) - 3 - アミノ - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 5, 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - 5, 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 5, 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 5, 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 5, 5 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 5, 5 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5, 5 - ジメチル - ヘプタン酸 ; およ

10

び

(3S) - 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5, 5 - ジメチル - ヘプタン酸。

【0006】

本発明のその他の特定の実施形態としては、以下の式 I の化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩が挙げられる :

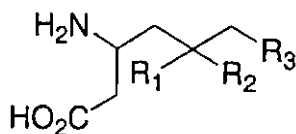
3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸 ;
 3 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - ノナン酸 ;
 3 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - デカン酸 ;
 (3S) - 3 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - ノナン酸 ; および
 (3S) - 3 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - デカン酸。

20

【0007】

本発明は、式 I A :

【化 2】



IA

30

(式中、R₁は、水素、または1~5個のフッ素原子で任意に置換される(C₁~C₆)アルキルであり ;

R₂は、水素、または1~5個のフッ素原子で任意に置換される(C₁~C₆)アルキルであり ; あるいは

40

R₁およびR₂は、それらが結合される炭素と一緒に、3~6員シクロアルキル環を形成し ;

R₃は、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₆)シクロアルキル、(C₃~C₆)シクロアルキル - (C₁~C₃)アルキル、フェニル、フェニル - (C₁~C₃)アルキル、ピリジル、ピリジル - (C₁~C₃)アルキル、フェニル - N(H) - 、またはピリジル - N(H) - であり (ここで、前記アルキル部分は各々、1~5個のフッ素原子で、好ましくは0~3個のフッ素原子で任意に置換され得るし、そして前記フェニルおよび前記ピリジル、ならびに前記フェニル - (C₁~C₃)アルキルおよび前記ピリジル - (C₁~C₃)アルキルのフェニルおよびピリジル部分は、それぞれ、クロロ、フルオロ、アミノ、ニトロ、シアノ、(C₁~C₃)アルキルアミノ、(C₁~C₃)アルキル(1~3個のフッ素原子で任意に置

50

換される)、および($C_1 \sim C_3$)アルコキシ(1~3個のフッ素原子で任意に置換される)から独立して選択される1~3個の置換基で、好ましくは0~2個の置換基で任意に置換され得る) ;

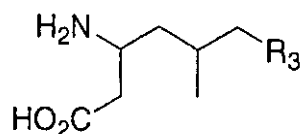
但し、 R_1 が水素である場合、 R_2 は水素ではない)

の化合物、およびこのような化合物の製薬上許容可能な塩にも関する。

【0008】

本発明は、式 I A - 1 :

【化3】



IA-1

10

(式中、Rは上記の式Iに関するのと同様に定義される)

の化合物、およびこのような化合物の製薬上許容可能な塩にも関する。

20

【0009】

本発明のその他の特定の実施形態としては、以下の式 I A の化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩が挙げられる :

- 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - フェニルアミノ - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 5 - メチル - 7 - フェニルアミノ - ヘプタン酸 ;
- 3 - アミノ - 5 - メチル - 6 - フェニルアミノ - ヘキサン酸 ;
- (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - フェニルアミノ - オクタン酸 ;
- (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 7 - フェニルアミノ - ヘプタン酸 ;
- (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 6 - フェニルアミノ - ヘキサン酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - フェニルアミノ - オクタン酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 7 - フェニルアミノ - ヘプタン酸 ;
- (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 6 - フェニルアミノ - ヘキサン酸 ;

30

【0010】

- 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - フェニル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 8 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 8 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 8 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 8 - (2 - トリフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 8 - (3 - トリフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 8 - (4 - トリフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - o - トリル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - m - トリル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - p - トリル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - p - トリル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 8 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 8 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 8 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸 ;
- 3 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オクタン酸 ;

40

【0011】

- (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - フェニル - オクタン酸 ;

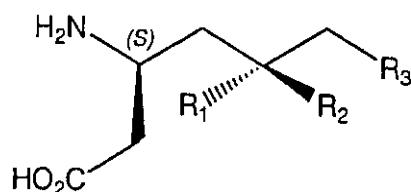
50

(3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - フェニル - オクタン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オク
 タン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - (2 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オク
 タン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オク
 タン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - (3 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オク
 タン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オク 10
 タン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メチル - オク
 タン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - (2 - トリフルオロ - フェニル) - 5 - メチル -
 オクタン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - (2 - トリフルオロ - フェニル) - 5 - メチル -
 オクタン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - (3 - トリフルオロ - フェニル) - 5 - メチル -
 オクタン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - (3 - トリフルオロ - フェニル) - 5 - メチル - 20
 オクタン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - (4 - トリフルオロ - フェニル) - 5 - メチル -
 オクタン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - (4 - トリフルオロ - フェニル) - 5 - メチル -
 オクタン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - o - トリル - オクタン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - o - トリル - オクタン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - m - トリル - オクタン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - m - トリル - オクタン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - p - トリル - オクタン酸 ; 30
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - 8 - p - トリル - オクタン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) 5 - メチル -
 オクタン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) 5 - メチル -
 オクタン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) 5 - メチル -
 オクタン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) 5 - メチル -
 オクタン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) 5 - メチル - 40
 オクタン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェニル) 5 - メチル -
 オクタン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) 5 - メチル -
 オクタン酸 ; および
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) 5 - メチル -
 オクタン酸。

【 0 0 1 2 】

本発明の好ましい化合物としては、式 I A - 2 :

【化 4】



IA-2

10

(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は上記の式 I に関するのと同様に定義される) のものが挙げられる。

【0013】

本発明のさらに好ましい化合物の例は、 R_1 が水素であり、 R_2 がメチルであり、そして R_3 が上記の式 I に関するのと同様に定義される式 I A - 2 の化合物である。

【0014】

本発明の特定の実施形態の例は、以下の式 I A - 2 の化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩である：

20

(3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸；

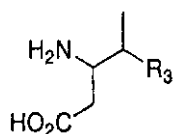
(3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸；および

(3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸。

【0015】

本発明は、式 I B：

【化 5】



IB

30

(式中、 R_3 は上記と同様である)

の化合物、およびそれらの製薬上許容可能な塩にも関し、そして上記の化合物は、以下の化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩から選択される：

3 - アミノ - 4, 5 - ジメチル - ヘキサン酸；

3 - アミノ - 4, 6 - ジメチル - ヘプタン酸；

40

3 - アミノ - 4, 7 - ジメチル - オクタン酸；

3 - アミノ - 4, 8 - ジメチル - ノナン酸；

3 - アミノ - 4, 9 - ジメチル - デカン酸；

3 - アミノ - 4 - シクロプロピル - ペンタン酸；

3 - アミノ - 4 - シクロブチル - ペンタン酸；

3 - アミノ - 4 - シクロペンチル - ペンタン酸；

3 - アミノ - 4 - シクロヘキシル - ペンタン酸；

3 - アミノ - 5 - シクロプロピル - 4 - メチル - ペンタン酸；

3 - アミノ - 5 - シクロブチル - 4 - メチル - ペンタン酸；

3 - アミノ - 5 - シクロペンチル - 4 - メチル - ペンタン酸；

50

3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;
 3 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;

【 0 0 1 6 】

10

3 - アミノ - 8 - シクロプロピル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 3 - アミノ - 8 - シクロブチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 3 - アミノ - 8 - シクロペンチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 3 - アミノ - 8 - シクロヘキシル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 3 - アミノ - 9 - シクロプロピル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 3 - アミノ - 9 - シクロブチル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 3 - アミノ - 9 - シクロペンチル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 3 - アミノ - 9 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 3 - アミノ - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 3 - アミノ - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 3 - アミノ - 4 - メチル - デカン酸 ;

20

【 0 0 1 7 】

(3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 , 6 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 , 7 - ジメチル - オクタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 , 8 - ジメチル - ノナン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 , 9 - ジメチル - デカン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - シクロプロピル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - シクロブチル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - シクロペンチル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - シクロヘキシル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 5 - シクロプロピル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 5 - シクロブチル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 5 - シクロペンチル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;

30

【 0 0 1 8 】

(3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロプロピル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロブチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロペンチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;

40

【 0 0 1 9 】

(3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロヘキシル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 9 - シクロプロピル - 4 - メチル - ノナン酸 ;

50

(3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 9 - シクロブチル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 9 - シクロペンチル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 9 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 R , 4 R) - 3 - アミノ - 4 - メチル - デカン酸 ;

【 0 0 2 0 】

(3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 4 , 6 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 4 , 7 - ジメチル - オクタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 4 , 8 - ジメチル - ノナン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 4 , 9 - ジメチル - デカン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - シクロプロピル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - シクロブチル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - シクロペンチル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - シクロヘキシル - ペンタン酸 ;

10

【 0 0 2 1 】

(3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 5 - シクロプロピル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 5 - シクロブチル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 5 - シクロペンチル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 5 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 8 - シクロプロピル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 8 - シクロブチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 8 - シクロペンチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 8 - シクロヘキシル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 9 - シクロプロピル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 9 - シクロブチル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 9 - シクロペンチル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 9 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - メチル - ノナン酸 ; および
 (3 R , 4 S) - 3 - アミノ - 4 - メチル - デカン酸。

20

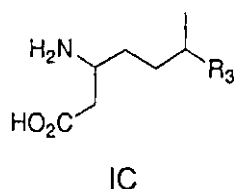
30

40

【 0 0 2 2 】

本発明は、式 I C :

【化 6】



10

(式中、 R_3 は上記と同様である)

の化合物、およびそれらの製薬上許容可能な塩にも関し、上記化合物は、以下の化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩から選択される：

- 3 - アミノ - 6 - メチル - デカン酸；
- 3 - アミノ - 6 - シクロプロピル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノ - 6 - シクロペンチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 6 - メチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 6 - メチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 6 - メチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 6 - メチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノ - 8 - シクロプロピル - 6 - メチル - オクタン酸；
- 3 - アミノ - 8 - シクロブチル - 6 - メチル - オクタン酸；
- 3 - アミノ - 8 - シクロペンチル - 6 - メチル - オクタン酸；
- 3 - アミノ - 8 - シクロヘキシル - 6 - メチル - オクタン酸；
- 3 - アミノ - 9 - シクロプロピル - 6 - メチル - ノナン酸；
- 3 - アミノ - 9 - シクロブチル - 6 - メチル - ノナン酸；
- 3 - アミノ - 9 - シクロペンチル - 6 - メチル - ノナン酸；
- 3 - アミノ - 9 - シクロヘキシル - 6 - メチル - ノナン酸；
- 3 - アミノ - 10 - シクロプロピル - 6 - メチル - デカン酸；
- 3 - アミノ - 10 - シクロブチル - 6 - メチル - デカン酸；
- 3 - アミノ - 10 - シクロペンチル - 6 - メチル - デカン酸；
- 3 - アミノ - 10 - シクロヘキシル - 6 - メチル - デカン酸；

20

30

【0023】

- 3 - アミノ - 6 - イソプロピル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノ - 6, 8 - ジメチル - ノナン酸；
- 3 - アミノ - 6, 9 - ジメチル - デカン酸；
- (3S, 6R) - 3 - アミノ - 6 - メチル - デカン酸；
- (3S, 6R) - 3 - アミノ - 6 - シクロプロピル - ヘプタン酸；
- (3S, 6R) - 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - ヘプタン酸；
- (3S, 6R) - 3 - アミノ - 6 - シクロペンチル - ヘプタン酸；
- (3S, 6R) - 3 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - ヘプタン酸；

40

【0024】

- (3S, 6R) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 6 - メチル - ヘプタン酸；
- (3S, 6R) - 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 6 - メチル - ヘプタン酸；
- (3S, 6R) - 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 6 - メチル - ヘプタン酸；
- (3S, 6R) - 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 6 - メチル - ヘプタン酸；
- (3S, 6R) - 3 - アミノ - 8 - シクロプロピル - 6 - メチル - オクタン酸；
- (3S, 6R) - 3 - アミノ - 8 - シクロブチル - 6 - メチル - オクタン酸；

50

(3 S , 6 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロペンチル - 6 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 6 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロヘキシル - 6 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 6 R) - 3 - アミノ - 9 - シクロプロピル - 6 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 S , 6 R) - 3 - アミノ - 9 - シクロブチル - 6 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 S , 6 R) - 3 - アミノ - 9 - シクロペンチル - 6 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 S , 6 R) - 3 - アミノ - 9 - シクロヘキシル - 6 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 S , 6 R) - 3 - アミノ - 10 - シクロプロピル - 6 - メチル - デカン酸 ;
 (3 S , 6 R) - 3 - アミノ - 10 - シクロブチル - 6 - メチル - デカン酸 ;
 (3 S , 6 R) - 3 - アミノ - 10 - シクロペンチル - 6 - メチル - デカン酸 ;
 (3 S , 6 R) - 3 - アミノ - 10 - シクロヘキシル - 6 - メチル - デカン酸 ;

10

【 0 0 2 5 】

(3 S , 6 R) - 3 - アミノ - 6 - イソプロピル - ヘプタン酸 ;
 (3 S , 6 R) - 3 - アミノ - 6 , 8 - ジメチル - ノナン酸 ;
 (3 S , 6 R) - 3 - アミノ - 6 , 9 - ジメチル - デカン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 6 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 6 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 6 - メチル - デカン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロプロピル - ヘプタン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - ヘプタン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロペンチル - ヘプタン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - ヘプタン酸 ;

20

【 0 0 2 6 】

(3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 6 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 6 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 6 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 6 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 8 - シクロプロピル - 6 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 8 - シクロブチル - 6 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 8 - シクロペンチル - 6 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 8 - シクロヘキシル - 6 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 9 - シクロプロピル - 6 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 9 - シクロブチル - 6 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 9 - シクロペンチル - 6 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 9 - シクロヘキシル - 6 - メチル - ノナン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 10 - シクロプロピル - 6 - メチル - デカン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 10 - シクロブチル - 6 - メチル - デカン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 10 - シクロペンチル - 6 - メチル - デカン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 10 - シクロヘキシル - 6 - メチル - デカン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 6 - イソプロピル - ヘプタン酸 ;
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 6 , 8 - ジメチル - ノナン酸 ; および
 (3 S , 6 S) - 3 - アミノ - 6 , 9 - ジメチル - デカン酸。

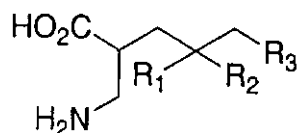
30

40

【 0 0 2 7 】

本発明は、式 I I :

【化 7】



II

10

(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は上記の式 I に関するものと同様である)
の化合物、およびこのような化合物の製薬上許容可能な塩にも関する。

【0028】

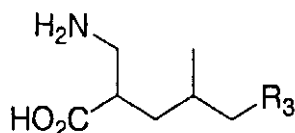
本発明の特定の実施形態の例は、以下の式 I の化合物およびその製薬上許容可能な塩：
2 - アミノメチル - 4 - プロピル - ヘプタン酸である。

【0029】

本発明は、式 I I A :

【化 8】

20



IIA

(式中、 R_3 は、上記の式 I に関するものと同様である)
の化合物、およびこのような化合物の製薬上許容可能な塩にも関する。

30

【0030】

本発明のその他の特定の実施形態としては、以下の式 I の化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩が挙げられる：

2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - フェニル - ヘプタン酸；

2 - アミノメチル - 4 - メチル - 6 - フェニル - ヘキサン酸；

2 - アミノメチル - 7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ヘプタン酸；

2 - アミノメチル - 7 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ヘプタン酸；

2 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ヘプタン酸；

2 - アミノメチル - 7 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ヘプタン酸； 40

2 - アミノメチル - 7 - (3, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 - メチル - ヘプタン酸；

2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - ヘプタン酸；

2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ヘプタン酸；

2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ヘプタン酸；

【0031】

50

- 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 6 - フェニルアミノ - ヘキサン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - フェニルアミノ - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 8 - フェニルアミノ - オクタン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - フェニル - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 6 - フェニル - ヘキサン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル
 - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 7 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル
 - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル 10
 - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 7 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 -
 メチル - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 7 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 -
 メチル - ヘプタン酸 ;
【 0 0 3 2 】
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - (2 - トリフルオロメチル -
 フェニル) - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル -
 フェニル) - ヘプタン酸 ; 20
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - (4 - トリフルオロメチル -
 フェニル) - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 6 - フェニルアミノ - ヘキサン酸
 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - フェニルアミノ - ヘプタン酸
 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 8 - フェニルアミノ - オクタン酸
 ;
【 0 0 3 3 】
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - フェニル - ヘプタン酸 ; 30
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 6 - フェニル - ヘキサン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 7 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル
 - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 7 - (3 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル
 - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 7 - (2 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル
 - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 7 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 -
 メチル - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 7 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 - 40
 メチル - ヘプタン酸 ;
【 0 0 3 4 】
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - (2 - トリフルオロメチル -
 フェニル) - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - (3 - トリフルオロメチル -
 フェニル) - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - (4 - トリフルオロメチル -
 フェニル) - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 6 - フェニルアミノ - ヘキサン酸
 ;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 7 - フェニルアミノ - ヘプタン酸 ;
 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - 8 - フェニルアミノ - オクタン酸 ;
 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシル - 4 - エチル - ヘキサン酸 ;
 ;

【 0 0 3 5 】

2 - アミノメチル - 3 - (1 - メチル - シクロプロピル) - プロピオン酸 ;
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - エチル - シクロプロピル) - プロピオン酸 ;
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - プロピル - シクロプロピル) - プロピオン酸 ; 10
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - イソプロピル - シクロプロピル) - プロピオン酸 ;
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - ブチル - シクロプロピル) - プロピオン酸 ;
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - イソブチル - シクロプロピル) - プロピオン酸 ;
 2 - アミノメチル - 3 - [1 - (4 - メチル - ベンチル) - シクロプロピル] - プロ
 ピオン酸 ;

【 0 0 3 6 】

2 - アミノメチル - 3 - (1 - メチル - シクロブチル) - プロピオン酸 ;
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - エチル - シクロブチル) - プロピオン酸 ;
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - プロピル - シクロブチル) - プロピオン酸 ;
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - メチル - シクロペンチル) - プロピオン酸 ; 20
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - エチル - シクロペンチル) - プロピオン酸 ;
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - プロピル - シクロペンチル) - プロピオン酸 ;
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - プロピオン酸 ;
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - エチル - シクロヘキシル) - プロピオン酸 ;
 2 - アミノメチル - 3 - (1 - プロピル - シクロヘキシル) - プロピオン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - エチル - ヘキサン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - エチル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - エチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - エチル - 6 - メチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - エチル - オクタン酸 ; 30
 2 - アミノメチル - 4 - エチル - 7 - メチル - オクタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - エチル - ノナン酸 ;

【 0 0 3 7 】

2 - アミノメチル - 4 - エチル - 8 - メチル - ノナン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 , 4 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 , 4 , 8 - トリメチル - ノナン酸 ;
 2 - アミノメチル - 5 - エチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 5 - エチル - 6 - メチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 7 - シクロプロピル - 5 - エチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 7 - シクロブチル - 5 - エチル - ヘプタン酸 ; 40
 2 - アミノメチル - 7 - シクロペンチル - 5 - エチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 7 - シクロヘキシル - 5 - エチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 5 - エチル - オクタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 5 - エチル - 7 - メチル - オクタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 5 - エチル - ノナン酸 ;

【 0 0 3 8 】

2 - アミノメチル - 5 - エチル - 8 - メチル - ノナン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - シクロプロピル - 酪酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - (1 - メチル - シクロプロピル) - 酪酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - (1 - エチル - シクロプロピル) - 酪酸 ; 50

2 - アミノメチル - 4 - シクロブチル - 酪酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - (1 - メチル - シクロブチル) - 酪酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - (1 - エチル - シクロブチル) - 酪酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - シクロペンチル - 酪酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - (1 - メチル - シクロペンチル) - 酪酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - (1 - エチル - シクロペンチル) - 酪酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - シクロヘキシル - 酪酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - (1 - メチル - シクロヘキシル) - 酪酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - (1 - エチル - シクロヘキシル) - 酪酸 ;

【 0 0 3 9 】

10

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロペンチル - 4 - エチル - ヘキサン酸 ;
 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロブチル - 4 - エチル - ヘキサン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロプロピル - 4 - エチル - ヘキサン酸

【 0 0 4 0 】

本発明のその他の特定の実施形態としては、以下の式 I I A の化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩が挙げられる :

2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 2 - アミノメチル - 4 - メチル - デカン酸 ;

20

【 0 0 4 1 】

(2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - デカン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ノナン酸 ;
 (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - デカン酸 ;

30

【 0 0 4 2 】

2 - アミノメチル - 5 - シクロプロピル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 5 - シクロブチル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 5 - シクロペンチル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 5 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 6 - シクロプロピル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 2 - アミノメチル - 6 - シクロブチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 2 - アミノメチル - 6 - シクロペンチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 2 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;
 2 - アミノメチル - 7 - シクロプロピル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 7 - シクロブチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 7 - シクロペンチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 7 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 8 - シクロプロピル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 8 - シクロブチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 8 - シクロペンチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;

40

50

2 - アミノメチル - 8 - シクロヘキシル - 4 - メチル - オクタン酸 ;

【 0 0 4 3 】

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 5 - シクロプロピル - 4 - メチル - ペンタン酸

;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 5 - シクロブチル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 5 - シクロペンチル - 4 - メチル - ペンタン酸

;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 5 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ペンタン酸

;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロプロピル - 4 - メチル - ヘキサン酸 10

;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロブチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロペンチル - 4 - メチル - ヘキサン酸

;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ヘキサン酸

;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロプロピル - 4 - メチル - ヘプタン酸

;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロブチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロペンチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 20

;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ヘプタン酸

;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロプロピル - 4 - メチル - オクタン酸

;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロブチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロペンチル - 4 - メチル - オクタン酸

;

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロヘキシル - 4 - メチル - オクタン酸

;

30

【 0 0 4 4 】

(2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 5 - シクロプロピル - 4 - メチル - ペンタン酸

;

(2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 5 - シクロブチル - 4 - メチル - ペンタン酸 ;

(2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 5 - シクロペンチル - 4 - メチル - ペンタン酸

;

(2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 5 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ペンタン酸

;

(2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロプロピル - 4 - メチル - ヘキサン酸

;

40

(2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロブチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ;

(2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロペンチル - 4 - メチル - ヘキサン酸

;

(2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ヘキサン酸

;

(2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロプロピル - 4 - メチル - ヘプタン酸

;

(2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロブチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;

(2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロペンチル - 4 - メチル - ヘプタン酸

;

50

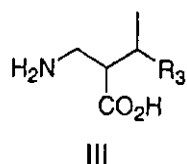
(2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ;
 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロプロピル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロブチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロペンチル - 4 - メチル - オクタン酸 ;
 ; および
 (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロヘキシル - 4 - メチル - オクタン酸
 。

【 0 0 4 5 】

10

本発明は、式 I I I :

【 化 9 】



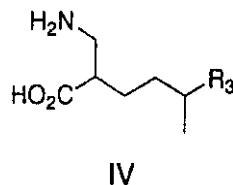
20

(式中、 R は上記の式 I に関するものと同様である)
 の化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩にも関する。

【 0 0 4 6 】

本発明は、式 I V :

【 化 1 0 】



30

(式中、 R₁ および R₃ は上記の式 I の化合物と同様に定義される)
 の化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩にも関する。

【 0 0 4 7 】

本発明のその他の特定の実施形態としては、以下の式 I V の化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩が挙げられる :

40

2 - アミノメチル - 6 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
 2 - アミノメチル - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
 2 - アミノメチル - 6 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
 2 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘキサ酸 ;
 2 - アミノメチル - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 2 - アミノメチル - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

50

2 - アミノメチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

2 - アミノメチル - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

【 0 0 4 8 】

2 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

2 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

2 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

2 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸 ;

【 0 0 4 9 】

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘキサン酸

;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘキサン酸

;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘキサン酸

;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン酸

;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸

;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸

;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン酸

;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン酸

;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン酸

;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(2 R , 6 S) - 2 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸 ;

【 0 0 5 0 】

(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘキサン酸

;

(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;

(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘキサン酸

;

(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘキサン酸

;

(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン酸

;

(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;

(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸

;

(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸

;

(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン酸

;

10

20

30

40

50

(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
;
(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
;
(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ;
(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸 ; および
(2 R , 6 R) - 2 - アミノメチル - 5 - メチル - ノナン酸。

【 0 0 5 1 】

10

本発明は、治療的有効量の式 I、I A、I A - 1、I A - 2、I B、I C、I I、I I A、I I I または I V の化合物、あるいはその製薬上許容可能な塩、および製薬上許容可能な担体を含む製剤組成物にも関する。

【 0 0 5 2 】

本発明は、哺乳類、例えばヒトにおける癲癇、失神発作、繊維筋痛、運動低下症、頭蓋性障害、のぼせ、本態性振顫、化学物質依存性および常用癮（例えばアルコール、アンフェタミン（またはアンフェタミン様物質）、カフェイン、大麻、コカイン、ヘロイン、幻覚剤、タバコ、吸入剤およびエーロゾル噴射剤、ニコチン、オピオイド、フェニルグリシン誘導体、鎮静剤、催眠剤、ベンゾジアゼピンおよびその他の抗不安剤に対する依存性または常用癮）、ならびにこのような依存性または常用癮、耽溺性行動、例えば賭博に関連した離脱症候群；偏頭痛、痙縮、例えば筋痙縮、ならびに麻痺を伴う緊張低下症、関節炎、過敏性大腸症候群（I B S）、慢性疼痛、急性疼痛、神経障害性疼痛、血管性頭痛、洞性頭痛、炎症性障害（例えば慢性関節リウマチ、変形性関節炎、変形性関節炎疾患の疾患変容、軟骨損傷、乾癬）、多尿、月経前症候群、月経前不快性障害、耳鳴および胃損傷から選択される障害または症状の治療方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に、治療的有効量の式 I、I A、I A - 1、I A - 2、I B、I C、I I、I I A、I I I または I V の化合物、あるいはその製薬上許容可能な塩を投与することを包含する方法にも関する。

20

【 0 0 5 3 】

本発明は、哺乳類、例えばヒトにおける禁煙、中毒性物質および依存性からの離脱、食欲不振、癌、高齢および / または意志薄弱を有する蚊または蒙っている哺乳類における体重増加の促進のための方法であって、このような治療を必要とする哺乳類に、治療的有効量の式 I、I A、I A - 1、I A - 2、I B、I C、I I、I I A、I I I または I V の化合物、あるいはその製薬上許容可能な塩を投与することを包含する方法にも関する。

30

本発明は、急性脳損傷と呼ばれる神経変性障害を治療することも網羅する。これらの例としては、卒中、頭部外傷および窒息が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 5 4 】

卒中は大脳血管性疾患を指し、そして大脳血管性偶発事象（C V A）とも呼ばれ得るし、例としては、急性血栓塞栓性卒中が挙げられる。卒中は、病巣性および全般性虚血の両方を含む。さらにまた、一過性大脳虚血発作および大脳虚血に随伴するその他の大脳血管性問題、例えば頸動脈血管内膜切除またはその他の脳血管的または血管外科手法、あるいは診断的血管腫法、例えば大脳血管造影等を受けている患者に起こるものも含まれる。

40

【 0 0 5 5 】

式 I、I A、I A - 1、I A - 2、I B、I C、I I、I I A、I I I または I V の化合物は、頭部外傷、脊髄外傷または全身性無酸素症、低酸素症、低血糖症、低血圧症による損傷、ならびに脱臼整復、過融合および低酸素症からの手法中に認められる同様の損傷の治療にも有用である。それらは、心臓バイパス手術中に、頭蓋内出血の偶発性事象中に、周産期窒息において、心停止および癲癇重積において起こるニューロン損傷を防止するのに有用である。

【 0 0 5 6 】

50

本発明は、哺乳類、例えばヒトにおける、譫妄、痴呆、ならびに健忘性およびその他の認知性または神経変性障害、例えばパーキンソン病（PD）、ハンチントン病（HD）、アルツハイマー病、老人性痴呆、アルツハイマー型の痴呆、記憶障害、血管性痴呆、ならびにHIV疾患、頭部外傷、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病、クロイツフェルト・ヤコブ病のための、あるいは多数の病因のためのその他の痴呆；運動障害、例えば運動不能症、運動異常症、痙縮、ツレット症候群、スコット症候群、PALSYSおよび無動性硬直症候群；錐体外路運動障害、例えば薬剤誘導性運動障害、例えば神経弛緩薬誘導性急性異緊張症、神経弛緩薬誘導性急性静座不能、神経弛緩薬誘導性遅発性ジスキネシアおよび薬剤誘導性体位性振顫；ダウン症候群；脱髄性疾患、例えば多発性硬化症（MS）および筋萎縮性側索硬化症（ALS）、末梢性神経障害、例えば糖尿病性および化学療法誘導性神経障害、ならびにヘルペス後神経痛、三叉神経痛、分節性または肋間神経痛およびその他の神経痛；ならびに急性または慢性脳血管性損傷のための大脳血管性障害、例えば脳梗塞、くも膜下出血または脳水腫からなる群から選択される障害または症状の治療方法であって、このような障害または症状を治療するのに有効な量の式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、IIIまたはIVの化合物、あるいはその製薬上許容可能な塩を、上記哺乳類に投与することを包含する方法にも関する。

10

【0057】

認知は、繊維筋痛、アルツハイマー病およびパーキンソン病を有する患者において、治療的有效量の式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、IIIまたはIVの化合物、あるいはその製薬上許容可能な塩を、このような治療を必要とする哺乳類に投与することにより、それに罹患している哺乳類、例えばヒトにおける睡眠を増強することによっても増強され得る。

20

【0058】

疼痛は、急性ならびに慢性疼痛を指す。急性疼痛は通常は持続時間が短く、そして交感神経系の活動型に関連する。例は、術後痛および異痛症である。慢性疼痛は通常は3~6ヶ月持続する疼痛と定義され、例としては、体細胞原性疼痛および心因性疼痛が挙げられる。その他の疼痛は、侵害受容性である。

【0059】

本発明の式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、IIIおよびIVの化合物ならびにその製薬上許容可能な塩で治療され得る疼痛の型の例としては、柔組織および末梢性尊称、例えば急性外傷に起因する疼痛、変形性関節炎および慢性関節リウマチに関連した疼痛、筋肉骨格性疼痛、例えば外傷後に経験される疼痛；脊椎痛、歯痛、筋肉筋膜疼痛症候群、会陰切開痛、および熱傷に起因する疼痛；深部および内臓性疼痛、例えば心臓痛、筋肉痛、眼痛、口腔顔面性疼痛、例えば歯痛、腹痛、婦人科的疼痛、例えば月経困難症、分娩痛、および子宮内膜症に関連した疼痛；神経および根損傷に関連した疼痛、例えば末梢神経障害、例えば神経エンタラップメントおよび上腕神経叢剥離、切断、末梢ニューロパシー、疼痛性チック、異型顔面神経痛、神経根損傷、三叉神経痛、神経障害性腰痛、HIV関連神経障害性疼痛、癌関連神経障害性疼痛、糖尿病性神経障害性疼痛およびクモ膜炎；しばしば癌疼痛と呼ばれる癌腫に関連した神経障害性および非神経障害性疼痛；中枢神経系疼痛、例えば脊髄または脳幹損傷のための疼痛；腰痛；座骨神経痛；幻肢痛、頭痛、例えば偏頭痛およびその他の血管性頭痛、急性または慢性緊張性頭痛、群発性頭痛、側頭下顎疼痛および上顎洞痛；強直性脊椎炎および通風に起因する疼痛；膀胱収縮増大により引き起こされる疼痛；術後痛；癰疽痛；ならびに慢性非神経障害性疼痛、例えば繊維筋痛、HIV、リウマチおよび変形性関節炎に関連した疼痛、関節痛および筋肉痛、捻挫、挫傷および外傷、例えば骨折；ならびに術後痛が挙げられる。

30

40

【0060】

さらに他の疼痛は、末梢感覚神経の損傷または感染により引き起こされる。その例としては、末梢神経外傷、ヘルペスウイルス感染、真性糖尿病、繊維筋痛、灼熱痛、叢剥離、神経腫、四肢切断および血管炎による疼痛が挙げられるが、これらに限定されない。神経障害性疼痛は、慢性アルコール中毒症、ヒト免疫不全ウイルス感染、甲状腺機能低下症、

50

尿毒症またはビタミン欠乏症からの神経損傷によっても引き起こされる。神経障害性疼痛としては、神経損傷により引き起こされる疼痛、例えば糖尿病患者が蒙る疼痛が挙げられるが、これらに限定されない。

【0061】

心因性疼痛は、腰痛、異型顔面痛および慢性頭痛のような器官起源を伴わずに起こるものである。

他の型の疼痛を以下に挙げる：炎症性疼痛、変形性関節炎疼痛、三叉神経痛、癌疼痛、糖尿病性神経障害、非安静脚症候群、急性ヘルペス性およびヘルペス後神経痛、灼熱痛、上腕神経叢剥離、後頭神経痛、通風、幻肢痛、熱傷およびその他の形態の神経痛、神経障害および特発性疼痛症候群。

10

【0062】

本発明の化合物は、うつ病の治療においても有用である。うつ病は、人格喪失に関連したストレスに派生する、または特発性起源の器官性疾患の結果であり得る。いくつかの形態のうつ病の家族性発生に対する強い傾向が認められるが、このことは、少なくともいくつかの形態のうつ病に関する機構的原因を示唆する。うつ病の診断は、主に、患者の気分の変化の定量によりなされる。これらの気分評価は一般に、医者により遂行されるか、あるいは確証評定尺度、例えばハミルトンうつ病評定尺度または簡易精神医学的評定尺度を用いて神経心理学者により定量される。うつ病を有する患者における気分変化の程度、例えば不眠症、集中困難、エネルギー欠如、無価値感および罪悪感を定量し、測定するために、多数のその他の尺度が開発されてきた。うつ病の診断ならびに全ての精神医学的診断のための基準は、アメリカ精神医学会により出版された(1994)DSM-IV-Rマニュアルと呼ばれるDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)に収集されている。

20

【0063】

本発明は、哺乳類、例えばヒトにおける、気分障害、例えばうつ病、あるいは特に抑うつ障害、例えば単一偶発性または再発性大うつ病性障害、胸腺機能不全障害、抑うつ神経症および神経症性うつ病、昏迷性うつ病、例えば食欲不振、体重損失、不眠症、早起きおよび精神運動遅滞、非定型うつ病(または反応性うつ病)、例えば食欲増大、過剰睡眠、精神運動性激越または過敏、季節性情動障害および小児期うつ病；あるいは双極性障害または躁うつ病、例えば双極I型障害、双極II型障害および循環気質性障害；行動障害および分裂行動障害；不安障害、例えばパニック障害(広場恐怖症を伴うかまたは伴わない)、広場恐怖症(パニック障害歴なし)、特定の恐怖症、例えば特定動物恐怖症、飛行恐怖、社会的不安障害、社会的恐怖症、強迫性障害、ストレス障害、例えば外傷後ストレス障害および急性ストレス障害、ならびに全身性不安障害；境界人格障害；精神分裂病およびその他の精神病性障害、例えば分裂病型障害、分裂情動性障害、妄想性障害、短期精神病性障害、共有精神病性障害、妄想または幻覚を伴う精神病性障害、不安の精神病性エピソード、精神病に関連した不安、精神病性気分障害、例えば重症大うつ病性障害；精神病性障害に関連した気分障害、例えば双極性障害に関連した急性躁うつ病、精神分裂病に関連した気分障害；精神遅滞に関連した行動妨害、自閉性障害、および行動障害からなる群から選択される障害または症状の治療方法であって、このような障害または症状を治療するのに有効である量の式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、IIIまたはIVの化合物あるいはその製薬上許容可能な塩を上記の哺乳類に投与することを包含する方法にも関する。

30

40

【0064】

本発明の化合物は、睡眠障害の治療にも有用である。睡眠障害は、眠りに就くおよび/または眠っている能力に影響を及ぼすか、過剰睡眠に関与するか、あるいは睡眠に関連した異常行動を生じる妨害である。当該障害としては、例えば不眠症、薬剤関連不眠、過剰睡眠、睡眠発作、睡眠時無呼吸症候群、および睡眠時異常行動が挙げられる。

【0065】

本発明は、哺乳類、例えばヒトにおける、睡眠障害(例えば不眠症、薬剤関連不眠、R

50

E M睡眠障害、過剰睡眠、睡眠発作、睡眠 - 覚醒周期障害、睡眠時無呼吸症候群、睡眠時異常行動、非安静脚症候群、時差ぼけ、周期性体肢運動障害および睡眠構築変容、ならびにシフト性仕事および不規則な仕事時間に関連した睡眠障害) からなる群から選択される障害または症状の治療方法であって、このような障害または症状を治療するのに有効である量の式 I、I A、I A - 1、I A - 2、I B、I C、I I、I I A、I I I または I V の化合物あるいはその製薬上許容可能な塩を上記の哺乳類に投与することを包含する方法にも関する。

【0066】

式 I、I A、I A - 1、I A - 2、I B、I C、I I、I I A、I I I および I V の化合物は少なくとも1つのキラル中心を含有し、したがって異なるエナンチオマーおよびジアステレオマー形態で存在し得る。本発明は、このような化合物のラセミ混合物としての、ならびに個々のエナンチオマーおよびジアステレオ異性体、およびその混合物としての両方の、式 I、I A、I A - 1、I A - 2、I B、I C、I I、I I A、I I I および I V の化合物の全ての光学異性体、ならびに全ての立体異性体に、そしてそれぞれそれらを含むかまたは用いる上記の全ての製剤組成物および治療方法に関する。個々の異性体は、既知の方法により、例えば最終生成物またはその中間体の調製における光学分割、光学的選択反応またはクロマトグラフィー的分離により生成され得る。本発明の化合物の個々のエナンチオマーは、種々の障害または症状の治療において、これらの化合物のラセミ混合物と比較して、利点を有し得る。

【0067】

本発明は、式 I、I A、I A - 1、I A - 2、I B、I C、I I、I I A、I I I および I V で列挙されたものと同一である同位体標識化合物も包含するが、しかし事実として、1つまたは複数の原子が、通常は現実に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられる。本発明の化合物に組入れられ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ²H、³H、¹³C、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F および ³⁶Cl が挙げられる。上記の同位体および/または他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物、そのプロドラッグ、ならびに上記化合物の、または上記プロドラッグの製薬上許容可能な塩は、本発明の範囲内である。本発明のある種の同位体標識化合物、例えば放射性同位体、例えば³H および ¹⁴C が組入れられるものは、薬剤および/または基質組織分布検定において有用である。トリチウム化、即ち³H、および炭素 - 14、即ち¹⁴C、同位体は、それらの調製の容易さおよび検出可能性のために特に好ましい。さらに、より重い同位体、例えばジユウテリウム、即ち²H による置換は、より大きな代謝安定性、例えば in vivo 半減期増大または投薬量要件低減に起因するある種の治療的利点をもたらす、それゆえ、いくつかの環境において選択され得る。本発明の式 I の同位体標識化合物およびそのプロドラッグは一般に、非同位体標識試薬の代わりに容易に利用可能な同位体標識試薬を置換することにより、スキームにおいて、および/または下記の実施例および調製物において開示された手法を実行することにより調製され得る。

【0068】

「アルキル」という用語は、本明細書中で用いる場合、別記しない限り、直鎖、分枝鎖または環状部分またはそれらの組合せを有する飽和一価炭化水素を含む。「アルキル」基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソ -、sec - および tert - ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、3 - エチルブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0069】

「アルコキシ」という用語は、本明細書中で用いる場合、別記しない限り、「アルキル - O - 」を意味し、この場合、「アルキル」は上記と同様である。「アルコキシ」基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびペントキシが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 0 】

「治療する (treating)」という用語は、本明細書中で用いる場合、このような用語が当てはまる障害または症状の進行を防御し、逆転し、軽減し、抑制すること、あるいは障害または症状を防止すること、あるいはこのような症状または障害の1つまたは複数の症候を防止することを指す。「治療」という用語は、本明細書中で用いる場合、「治療する」が直前で定義されたような、治療するという行為を指す。

【 0 0 7 1 】

アミノ酸は両性であるため、薬理学的に適合性の塩は、適切な無機または有機酸、例えば塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、シュウ酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、サリチル酸、マロン酸、マレイン酸、コハク酸およびアスコルビン酸の塩である。対応する水酸化物または炭酸塩から出発して、アルカリまたはアルカリ土類金属、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウムまたはカルシウムが生成される。第四級アンモニウムイオンを有する塩は、例えばテトラメチル・アンモニウムイオンを用いても調製され得る。

10

【 0 0 7 2 】

経口投与薬剤の有効性は、粘膜上皮を横断する薬剤の効率的運搬ならびに腸 - 肝臓循環中のその安定性によっている。非経口投与後に有効であるが、しかし経口的には低有効性である、あるいはその血漿半減期が短すぎると考えられる薬剤は、プロドラッグ形態に化学修飾され得る。

【 0 0 7 3 】

プロドラッグは、化学的に修飾された、そしてその作用部位で生物学的に不活性であり得るが、しかし1つまたは複数の酵素的またはその他の *in vivo* プロセスにより、親生物活性形態に分解されるかまたは修飾され得る薬剤である。

20

【 0 0 7 4 】

この化学修飾薬剤またはプロドラッグは、親薬剤と異なる薬物動態プロファイルを有して、粘膜上皮を横断する吸収をより容易にし、塩生成および/または溶解性をより良好にし、全身性安定性改善 (例えば血漿半減期増大のため) を可能にすべきである。これらの化学的修飾を以下に示す：

1) 例えばエステラーゼまたはリパーゼにより切断され得るエステルまたはアミド誘導体。エステル誘導体に関しては、エステルは、既知の手段により薬剤分子のカルボン酸部分から誘導される。アミド誘導体に関しては、アミドは、既知の手段により薬剤分子のカルボン酸部分またはアミン部分から誘導され得る。

30

2) 特異的または非特異的プロテイナーゼにより認識され得るペプチド。ペプチドは、既知の方法により、薬剤分子のアミンまたはカルボン酸部分とのアミド結合形成を介して薬剤分子に結合され得る。

3) プロドラッグ形態または修飾プロドラッグ形態の膜選択により作用部位で蓄積する誘導体。

4) 1 ~ 3 の任意の組合せ。

【 0 0 7 5 】

ある種の薬剤の経口吸収は「軟性」第四級塩の調製により増大され得る、ということを動物実験における最新の研究は示している。正規第四級塩、例えば $R - N^+(CH_3)_3$ と違って、加水分解時に活性薬剤を放出し得るため、第四級塩は、「軟性」第四級塩と呼ばれる。

40

【 0 0 7 6 】

「軟性」第四級塩は、基礎薬剤またはその塩と比較して、有用な物理的特性を有する。水溶性は、他の塩、例えば塩酸塩と比較して増大され得るが、しかしさらに重要なのは、小腸からの薬剤の吸収増大が認められ得ることである。吸収増大は、おそらくは、「軟性」第四級塩が界面活性剤特性を有し、そして胆汁酸等とミセルおよび非イオン化イオン対を形成し得る (これが小腸上皮をより効率的に透過し得る)、という事実のためである。プロドラッグは、吸収後、迅速に加水分解されて、活性親薬剤を放出する。

【 0 0 7 7 】

50

式 I、I A、I A - 1、I A - 2、I B、I C、I I、I I A、I I I および I V の化合物のプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。プロドラッグおよび軟性薬剤は、当該技術分野で既知である (Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990; 15(4): 361-368)。最後の2つの引例は、参照により本明細書中で援用される。

本発明の化合物の中には、非溶媒和形態で、ならびに溶媒和形態で、例えば水和形態で存在し得るものもある。概して、溶媒和形態、例えば水和形態は、非溶媒和形態と等価であり、本発明の範囲内に包含されるよう意図される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0078】

本発明の詳細な説明

本発明の化合物は、下記のように調製され得る。以下の反応スキームおよび考察において、構造式 I、I A、I A - 1、I A - 2、I B、I C、I I、I I A、I I I および I V、ならびにラジカル R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は、別記しない限り、上記と同様である。

【0079】

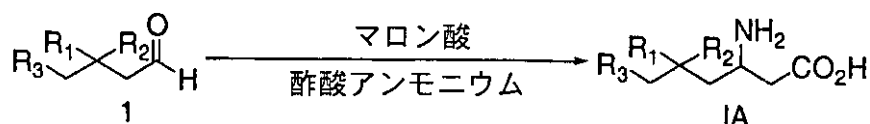
キラルおよびラセミ アミノ酸の調整に関しては、多様な方法が存在する。このような方法は、"Enantioselective Synthesis of α -Amino Acids", Juaristi, Eusebio; Editor. USA, 1997, Wiley-VCH, New York, N.Y.に見出され得る。

下記の方法は、このような化合物の調製のために利用され得る方法を例示するものであり、範囲を限定してはいない。

【0080】

方法 A

【化11】



Lazar, et al, *Synth. Commun.*, 1998, 28(2), 219-224の手法に従って、式 I A の化合物は、マロン酸および酢酸アンモニウムの存在下で、アルコール溶媒、例えばエタノール中の式 1 の化合物を加熱、還流することにより調製され得る。式 1 のアルデヒドは、当業者に周知の方法を用いて、市販物質から調製され得る。

【0081】

上記の方法により製造され得る化合物としては以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：

- 3 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- 3 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- 3 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸；
- 3 - アミノ - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン酸；
- 3 - アミノ - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン酸；
- 3 - アミノ - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン酸；
- 3 - アミノ - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン酸；

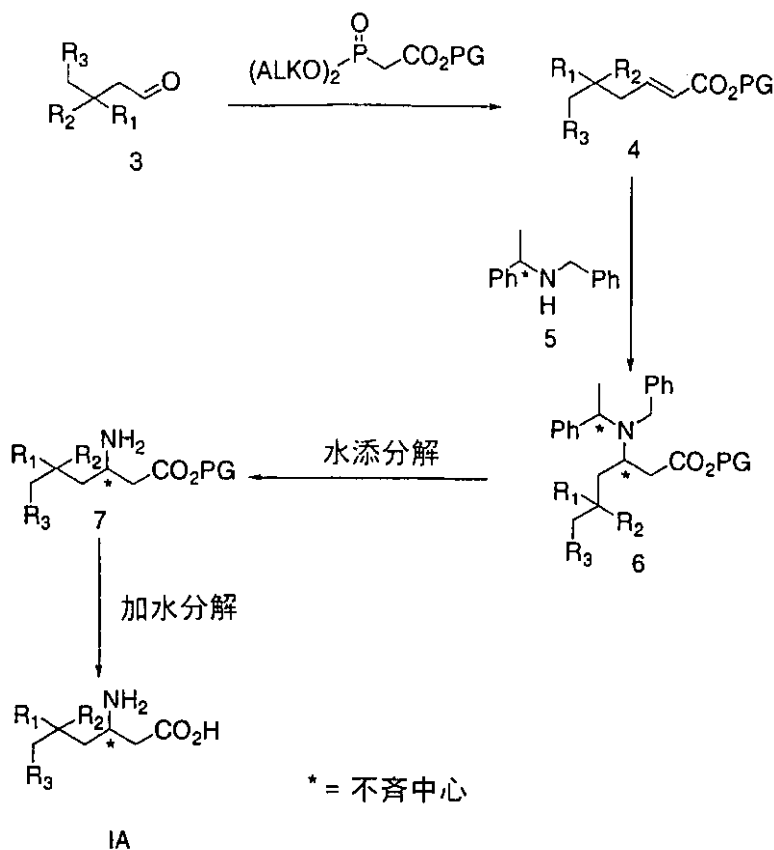
3 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 5 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - 5 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 5 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 5 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 5 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 5 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸。

【 0 0 8 2 】

【 化 1 2 】

10

方法 B



20

30

【 0 0 8 3 】

40

上記の方法 B に例示したように、アミノ酸への合成アプローチとしての、不飽和系へのキラルアミン付加の使用は、従来記載されている（例えば S.G. Davies et al, J. Chem. Soc. Chem. Commun, 1153, 1993; S.G. Davies, Synlett, 1994, 117; Ishikawa et al, Synlett, 1998, 1291; Hawkins, J. Org. Chem., 1985, 51, 2820 参照）。上記の方法 B を参照すると、式 I A の化合物は、当業者に周知の条件を用いて、式 7 の対応する化合物から調製され得る（式中、P G は加水分解または水添分解により除去され得る適切なエステル保護基を表す）（適切な保護基の生成および除去に関する詳細な説明に関しては、T.W. Greene and P.G.M. Wuts., "Protective groups in organic synthesis", Wiley, 1991 参照）。例えばこの反応は、ほぼ室温から反応混合物のほぼ還流温度までの温度で、好ましくは還流温度で、適切な酸、例えば塩酸または硫酸を用いた処理により、

50

あるいはほぼ室温からほぼ還流温度までの温度で、好ましくはほぼ室温で、適切な無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウム、好ましくは水酸化ナトリウムを用いた処理により、加水分解条件下で実行され得る。この反応は、好ましくは還流温度で塩酸を用いて実行される。しかしながら P G が t - ブチルである場合、反応は好ましくはトリフルオロ酢酸 (T F A) 中で実行される。P G が塩基性基である場合、加水分解は、当業者に周知の方法を用いて、例えば水酸化ナトリウムまたはカリウムを用いて、塩基性条件下で実行され得る。

【 0 0 8 4 】

式 7 の化合物は、当業者に周知の水添分解条件を用いて、式 6 の対応する化合物から調製され得る。例えばこの反応は、水素大気 (約 1 ~ 5 大気圧) 下で、例えばメタノール、エタノールまたはテトラヒドロフランのような溶媒中のパラジウム金属触媒、例えば炭素上水酸化パラジウム、または炭素上パラジウムを用いて、あるいはラネーニッケルを用いて式 6 の化合物を処理して、式 7 の所望の化合物を生成することにより実行され得る。好ましくは反応は、水素の約 1 大気圧下で、エタノール中の炭素上パラジウムを用いて実行される。

10

【 0 0 8 5 】

式 6 の化合物は、約 - 80 ~ 約 25 の温度で、エチルエーテル、または好ましくはテトラヒドロフラン (T H F) のような溶媒中の適切な塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミン、n - ブチルリチウム、あるいはリチウムまたはカリウムビス (トリメチルシリル) アミドでの処理後、適切なアミン、例えば (R) - (+) - N - ベンジル - - メチルベンジルアミン、(S) - (-) - N - ベンジル - - メチルベンジルアミンを用いて式 4 の対応する化合物を処理し、次に式 4 の適切な化合物を付加することにより、調製され得る。アミンの窒素についての立体化学は、最終生成物の窒素についての立体化学を確定する。好ましくはこの反応は、Bull, Steven D.; Davies, Stephen G.; および Smith, Andrew D., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 22, 2931-2938 により記載された方法に従って、約 - 78 の温度で、テトラヒドロフラン中の n - ブチル - リチウムでの脱プロトン化後、(R) - (+) - N - ベンジル - - メチルベンジルアミン、(S) - (-) - N - ベンジル - - メチルベンジルアミンを用いて実行される。好ましくはこの反応は、Bull, Steven D.; Davies, Stephen G.; および Smith, Andrew D., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 22, 2931-2938 により記載された方法に従って、約 - 78 の温度で、テトラヒドロフラン中の n - ブチル - リチウムでの脱プロトン化後、(R) - (+) - N - ベンジル - - メチルベンジルアミンまたは (S) - (-) - N - ベンジル - - メチルベンジルアミンを用いて実行される。

20

30

【 0 0 8 6 】

式 4 の化合物は、エーテルまたは T H F のような溶媒中で、適切な塩基、例えば水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミドまたはトリエチルアミンおよび塩化リチウムまたは臭化リチウムの存在下で、適切なリン酸エステルを用いてそれらを処理することにより、式 3 の対応する化合物から調製され得る。好ましくは式 3 の化合物は、ほぼ室温で、テトラヒドロフラン中の臭化リチウムおよびトリエチルアミンの存在下で、リン酸エステル (A L K = メチル、エチル、イソプロピル、ベンジル等) と反応させられる。式 3 の化合物は、当業者に周知の方法を用いて、市販の物質から調製され得る。式 3 の化合物は 1 つまたは複数の立体中心を保有し得る、と理解される。上記の方法を用いて、特異的立体化学配置を有する化合物が調製され得る。

40

【 0 0 8 7 】

この方法により製造され得る化合物としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：

- (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘキサン酸；
- (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘキサン酸；

50

(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘキサン酸 ;

【 0 0 8 8 】

(3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - シクロプロピル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - シクロブチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S , 5 S) - 3 - アミノ - 8 - シクロヘキシル - 5 - メチル - オクタン酸 ;
 (3 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロプロピル - 5 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 (3 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロブチル - 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 (3 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロペンチル - 5 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 (3 S) - 3 - アミノ - 6 - シクロヘキシル - 5 , 5 - ジメチル - ヘキサン酸 ;
 (3 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 5 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
 (3 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 5 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
 (3 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸 ;
 (3 S) - 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸。

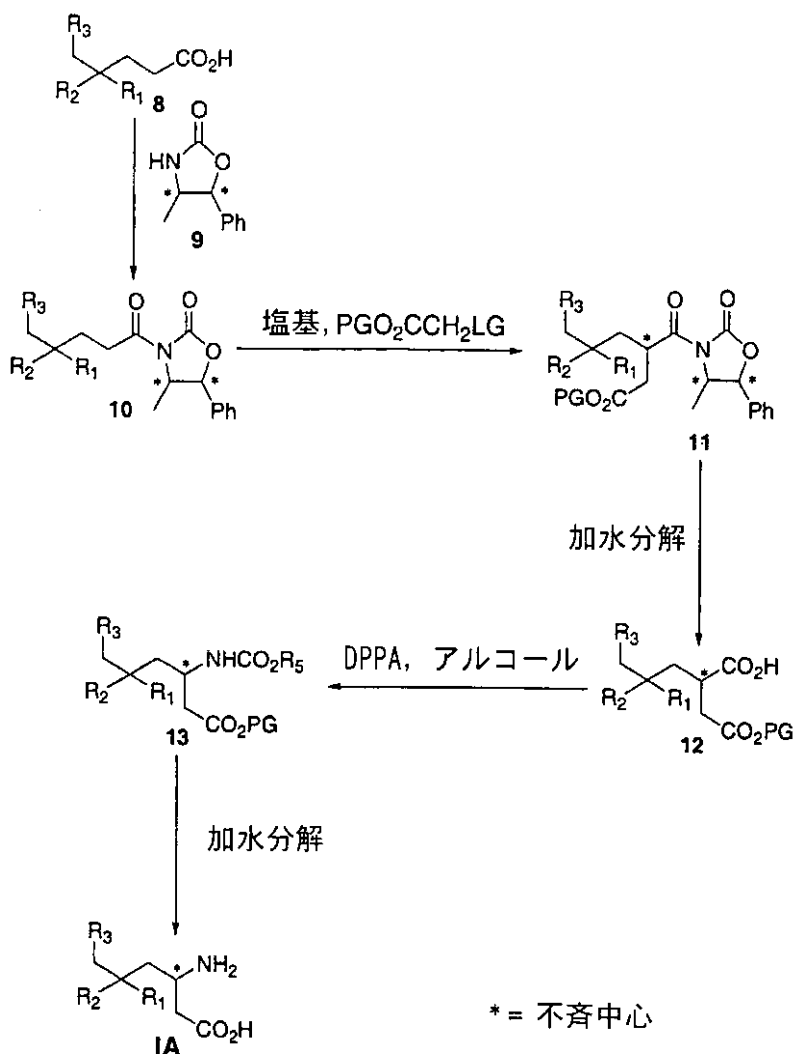
10

20

【 0 0 8 9 】

【化 1 3】

方法C



10

20

30

【0090】

キラルスクシネート類似体、例えば式 11 のものを得るための式 10 のもののようなイミドのジアステレオアルキル化は、 α -アミノ酸を調製するための一アプローチとして従来記載されてきた（例えば Evans et al, J. Org. Chem., 1999, 64, 6411; Sibi and Deshpande, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1., 2000, 1461; Arvanitis et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1., 1998, 521 参照）。

40

【0091】

構造式 11 の化合物は、例えばテトラヒドロフラン、エーテル等のような溶媒中の有機金属塩基、例えばリチウムジイソプロピルアミド、あるいはリチウムビス（トリメチルシリル）アミドまたはナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド等とともに、適切に誘導されたエステル（上記のような PG、LG = Br または I または Cl）、例えば *t*-ブチルプロモアセテートの存在下で、構造式 10 の化合物から調製され得る。反応は、マイナス 78 °C でのテトラヒドロフラン中のナトリウムビス（トリメチルシリル）アミドを用いて、そしてその結果生じた陰イオン中間体を -78 °C ~ -30 °C で、*t*-ブチルプロモアセレートで処理することにより、実行され得る。

50

【 0 0 9 2 】

式 1 2 の化合物は、約 0 ~ ほぼ室温の温度で、水または T H F のような溶媒中の水酸化リチウムおよび過酸化水素の存在下で、式 1 1 の対応する化合物を加水分解することにより調製され得る。好ましくはこの反応は、文献 (Yuen-P-W., Kanter G.D., Taylor C.P., and Vartanian M.G., Bioorganic and Medicinal Chem. Lett., 1994; 4 (6): 823-826 参照) に記載された方法に従って、約 0 で、水性テトラヒドロフラン中の過酸化水素および水酸化リチウムを用いて、実行され得る。

【 0 0 9 3 】

約 50 から反応コンゴ物のほぼ還流温度までの温度で、適切な溶媒、例えばトルエン、ベンゼンまたは T H F 中で、適切なアルコール、例えば t - ブタノール、ベンジルアルコールまたは p - メトキシベンジルアルコールの存在下での、ジフェニルホスホリルアジドによる式 1 2 の化合物の処理歯、式 1 3 (式中、R₅ はメチル、エチル、t - ブチル、ベンジルまたは p - メトキシベンジルである) の対応する化合物を生じる。R₅ は、用いられるアルコールの選択によっている。好ましくはこの反応は、還流条件下で、p - メトキシベンジルアルコールの存在下で、トルエン溶媒を用いて実行される。

10

【 0 0 9 4 】

式 1 3 の化合物は、当業者に周知の条件を用いて、加水分解または水添分解により、式 I A の所望の化合物に転化され得る (適切な保護基の生成および除去に関する詳細な説明に関しては、T.W. Greene and P.G.M. Wuts., "Protective groups in organic synthesis", Wiley, 1991 参照)。例えばこの反応は、ほぼ室温から反応混合物のほぼ還流温度までの温度で、好ましくは還流温度で、適切な酸、例えば塩酸または硫酸を用いた処理により、あるいはほぼ室温からほぼ還流温度までの温度で、好ましくはほぼ室温で、適切な無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたは水酸化リチウム、好ましくは水酸化ナトリウムを用いた処理により、加水分解条件下で実行され得る。この反応は、好ましくは還流温度で塩酸を用いて実行される。しかしながら P G が t - ブチルである場合、反応は好ましくはトリフルオロ酢酸 (T F A) 中で実行される。P G が塩基性基である場合、加水分解は、当業者に周知の方法を用いて、例えば水酸化ナトリウムまたはカリウムを用いて、塩基性条件下で実行され得る。

20

【 0 0 9 5 】

式 1 0 の化合物は、エーテル性溶媒、例えば T H F 中で、トリメチルアセチルクロリドの存在下で、アミン塩基、例えばトリエチルアミンで式 8 の対応する化合物を処理し、次にこの反応により生成された中間体を [in situ で] 式 9 のキラルオキサゾリジノンで処理することにより、調製され得る。この方法に用いられ得るその他のオキサゾリジノンの例を以下に挙げる: (4 S) - (-) - 4 - イソプロピル - 2 - オキサゾリジノン; (S) - (-) - 4 - ベンジル - 2 - オキサゾリジノン; (4 S, 5 R) - (-) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン; (R) - (+) - 4 - ベンジル - 2 - オキサゾリジノン;

30

(S) - (+) - 4 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン; (R) - (-) - 4 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン; (R) - 4 - イソプロピル - 2 - オキサゾリジノン; および (4 S, 5 R) - (+) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン; ならびに塩化リチウム。好ましくはこの反応は、文献手法 (Ho G-J. and Mathre D.J., J. Org. Chem., 1995; 60: 2271-2273 参照) に従って、約 - 20 で、テトラヒドロフラン中で、トリメチルアセチルクロリドおよびトリエチルアミンで式 8 の酸を処理し、その後、このような反応で生成された中間体を、ほぼ室温で式 9 のオキサゾリジノンおよび塩化リチウムを用いて処理することにより、実行される。

40

【 0 0 9 6 】

あるいは式 1 0 の化合物は、ジメチルホルムアミド (D M F) の存在下で、ジクロロメタンのような溶媒中で、オキサリルクロリドでの式 8 の対応する化合物の処理から得られる酸塩化物で式 9 の対応する化合物を処理することにより調製され得る。式 8 の酸は、当業者に周知の方法を用いて、市販物質から調製され得る。これらの酸は、1 つまたは複数

50

のキラル中心を保有し得る。このような酸の合成における臭化シトロレニルおよびシトロネロールの使用は、本出願の実施例 1、2 および 3 に記載されている。

【0097】

上記の方法 C により調製され得る化合物としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：

(3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸；
 (3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸；
 (3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸；
 (3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - デカン酸；
 (3S, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸；
 (3S, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸；
 (3S, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸；
 (3S, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メチル - デカン酸；
 (3S) - 3 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - ヘプタン酸；
 (3S) - 3 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - オクタン酸；
 (3S) - 3 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - ノナン酸；
 (3S) - 3 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - デカン酸；
 (3S, 5R) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン酸；
 (3S, 5R) - 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン酸；
 (3S, 5R) - 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸；
 (3S, 5R) - 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸；
 (3S, 5S) - 3 - アミノ - 7 - シクロプロピル - 5 - メチル - ヘプタン酸；
 (3S, 5S) - 3 - アミノ - 7 - シクロブチル - 5 - メチル - ヘプタン酸；
 (3S, 5S) - 3 - アミノ - 7 - シクロペンチル - 5 - メチル - ヘプタン酸；
 (3S, 5S) - 3 - アミノ - 7 - シクロヘキシル - 5 - メチル - ヘプタン酸。

10

20

【0098】

あるいは、以下の反応スキーム（方法 D）を参照すると、式 11 の化合物は、適切な酸（例えば t - ブチルエステルが用いられる場合は、トリフルオロ酢酸（TFA））で処理されて、式 14 の対応する化合物を生じ、これは次に、クルチウス転位（この場合、R₅ は上記と同様である）に付されて、式 15 の対応する化合物を生じる（このアプローチの説明に関しては、Arvanitis et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1., 1998, 521 参照）。イミド基（式 16 の対応する化合物を生成するため）およびカルバメート基のさらなる加水分解は、式 II の所望の アミノ酸を生じる。

30

【0099】

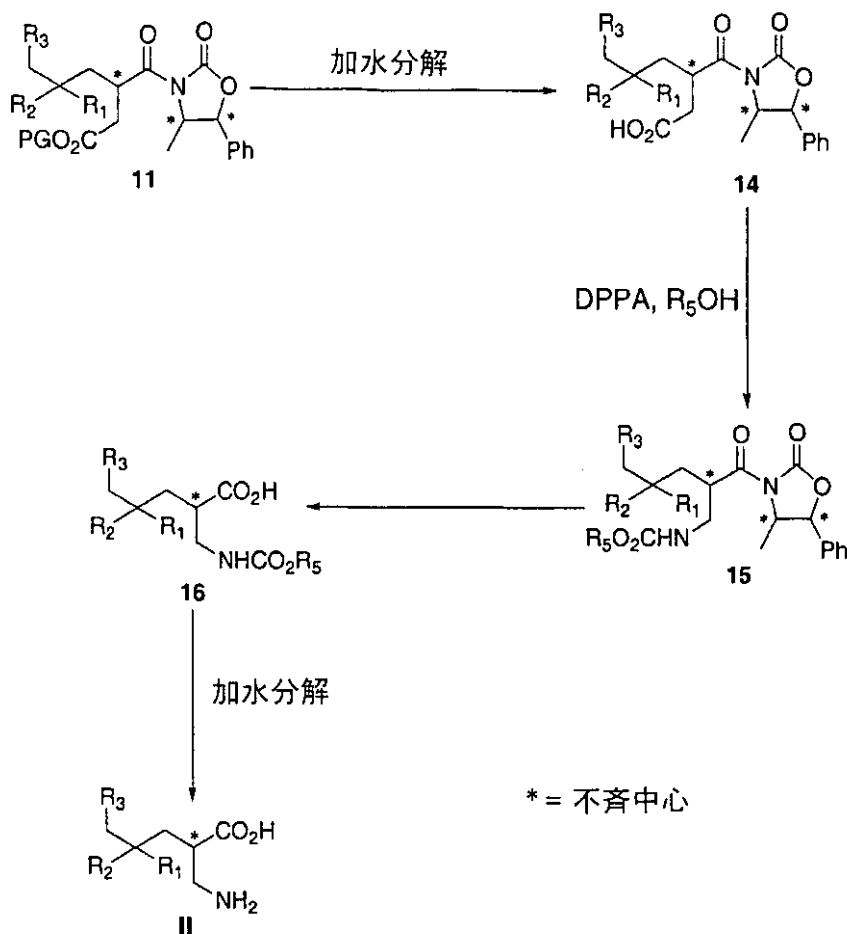
化合物 16 は、式 12 の化合物への式 11 の化合物の転化に関して上記されたのと同様に、化合物 15 から得られる。式 17 の化合物は、水素大気下で、エタノールまたは THF 中の炭素上パラジウムを用いて、強酸、例えば塩酸等、または強塩基、例えば水酸化ナトリウムまたはカリウムを用いた処理により、あるいは R₅ がベンジルまたは p - メトキシベンジルである場合には、水添分解条件により、式 16 の対応する化合物から調製され得る。式 II の生成物中にも存在する式 11 の化合物中のキラル中心についての立体化学を保存するこのアプローチは、本出願の実施例 4 に記載される。

40

【0100】

【化 1 4】

方法 D



【 0 1 0 1】

この方法により製造され得る化合物としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：

- (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ；
- (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ；
- (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - オクタン酸 ；
- (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ノナン酸 ；
- (2 R , 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - デカン酸 ；
- (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ；
- (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸 ；
- (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - オクタン酸 ；
- (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ノナン酸 ；
- (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - デカン酸 ；
- (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロプロピル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ；
- ；
- (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロブチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ；
- (2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロペンチル - 4 - メチル - ヘキサン酸 ；
- ；

(2 R , 4 S) - 2 - アミノメチル - 6 - シクロヘキシル - 4 - メチル - ヘキサン酸

。
【 0 1 0 2 】

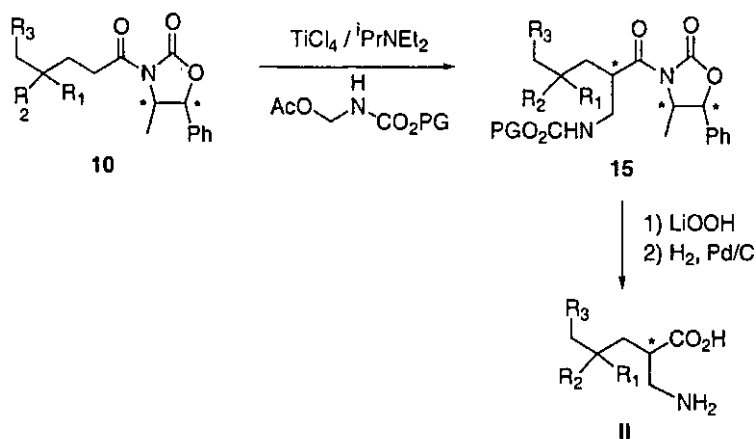
本発明の化合物を調製するために利用され得る - 置換 アミノ酸を合成するその他の代替的アプローチとしては、以下の方法 E に示されるような Juaristi et al Tetrahedron Asymm., 7, (8), 1996, 2233 および Seebach et al, Eur. J. Org. Chem., 1999, 335 により、あるいは Arvanitis et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1., 1998, 521 により記載されたものが挙げられる。

【 0 1 0 3 】

【 化 1 5 】

10

方法 E



20

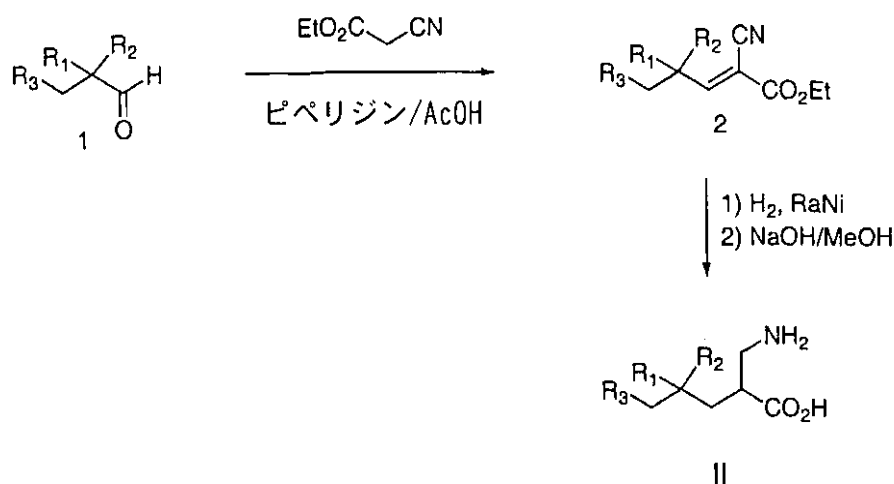
【 0 1 0 4 】

下記の方法 F は、式 I I の化合物を調製する代替的方法を例示する。

30

【化 1 6】

方法F



10

20

【0105】

ホフマン・ラ・ロッシュにより開示された方法 (FR 1377736 19641106) に従って、式 3 の化合物は、還元および加水分解により、式 2 の不飽和シアノエステルから調製され得る。次に、シアノエステル 2 は、アルデヒド 1 とシアノ酢酸エステルとの Knoevenagel 縮合により調製され得る (例えば Paine, J.B.; Woodward, R.B.; Dolphin, D., J. Org. Chem. 1976, 41, 2826)。式 1 のアルデヒドは、当業者に既知の方法により、市販物質から調製され得る。

【0106】

式 III および IV の化合物は、当業者には明らかである方法 F のものと類似の手法を用いて調製され得る。式 III の化合物を合成する場合、出発物質は方法 M における式 1 と類似の化合物であるべきであるが、しかしこの場合、式 1 中のカルボニル基に結合される水素はメチル基により置き換えられる。

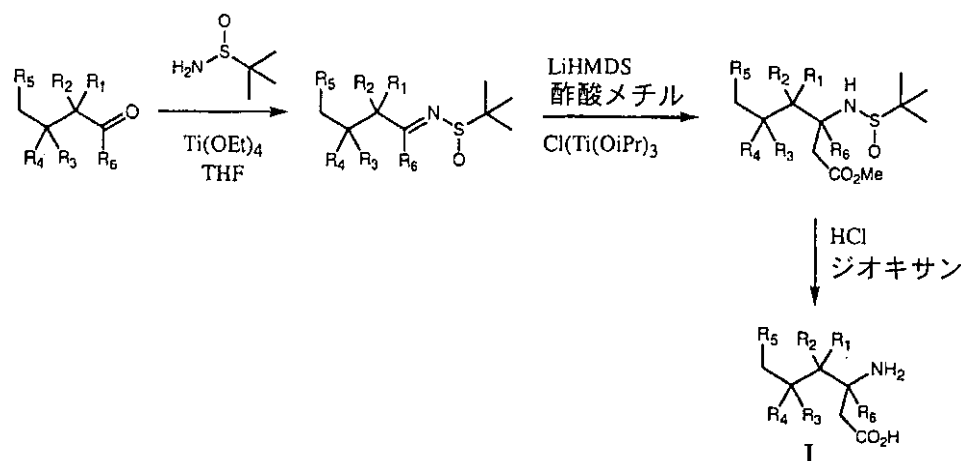
30

【0107】

下記の方法 G に例示されるような、アミノ酸を得るためのキラルイミンの使用は、以前に記載されている (例えば Tang, T.P.; Ellman, J.A. J. Org. Chem. 1999, 64, 12-13 参照)。

【化 17】

方法G



20

【0108】

上記のスキームの最終段階は、スルホンアミドおよびエステル基の両方の加水分解である。この反応は一般に、約20～約50の温度で、水またはジオキサン、あるいは水およびジオキサンの混合物のような溶媒中で、強酸、例えば塩酸、臭化水素酸または硫酸を用いて実行される。

【0109】

前述の実験の節で具体的に記載されていない本発明の化合物の調製は、当業者に明らかである上記の反応の組合せを用いて成し遂げられ得る。

上で考察されるかまたは例示された反応の各々において、圧力は、別記しない限り重要ではない。約0.5大気圧～約5大気圧の圧力が一般的に許容可能であり、そして周囲圧、即ち約1大気圧が、便宜上選択される。

30

【0110】

上記反応スキーム中に示された式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、IIIまたはIVの化合物、および中間体は、慣用的手法により、例えば再結晶化またはクロマトグラフィー的分離により、単離され、精製され得る。

カルシウムチャンネルの2-サブユニットと結合する本発明の化合物の能力は、以下の結合検定を用いて確定され得る。

【0111】

[³H]-ガバペンチンおよびブタ脳組織由来の2-サブユニットを用いる放射性リガンド結合検定が用いられた(Gee, Nicolas S et al. "The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the 2 subunit of a calcium channel". J. Biol. Chem. (1996), 271(10), 5768-76参照)。本発明の化合物は、2タンパク質に対するナノモル～マイクロモル親和性を有して、結合する。例えばR-3-アミノ-5,9-ジメチル-デカン酸は、527 nMの親和性で2タンパク質と結合し、(3S, 5S)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸は1 uMの親和性で結合し、(2R, 4R)-2-アミノメチル-4-メチルヘプタン酸は29 nMの親和性で結合し、2-アミノメチル-4,4-ジメチル-ヘプタン酸は83 nMの親和性で結合する。

40

【0112】

本発明の化合物のin vivo活性は、動物モデルにおいて確定され得る(例えばSluka, K.

50

, et al., "Unilateral Intramuscular Injections Of Acidic Saline Produce A Bilateral, Long-Lasting Hyperalgesia," Muscle Nerve 24: 37-46 (2001); Dixon, W., "Efficient analysis of experimental observations," Ann Rev Pharmacol Toxicol 20: 441-462, (1980); Randall L.O. and Selitto J.J., "A Method For Measurement Of Analgesic Activity On Inflamed Tissue," Arch. Int. Pharmacodyn.; 4: 409-419, (1957); Hargreaves K., Dubner R., Brown F., Flores C., and Joris J. "A New And Sensitive Method For Measuring Thermal Nociception In Cutaneous Hyperalgesia," Pain. 32: 77-88 (1988)(hyperalgesia)参照)。Vogel JR, Beer B, and Clody DE, "A Simple And Reliable Conflict Procedure For Testing Anti-Anxiety Agents," Psychopharmacologia 21: 1-7 (1971)(anxiety)も参照されたい。

10

【0113】

本発明の化合物およびそれらの製薬上許容可能な塩は、経口、非経口（例えば皮下、静脈内、筋肉内、胸腔内および注入技法）、直腸、頬または鼻内経路により、哺乳類に投与され得る。

【0114】

本発明の新規の化合物は、前に示した経路のいずれかにより、単独で、あるいは製薬上許容可能な担体または希釈剤と組合せて、投与され、そしてこのような投与は、1回または多数回投与で実行され得る。特に本発明の新規の治療薬は、広範な種々の異なる剤形で投与され、即ちそれらは、錠剤、カプセル、ロゼンジ、トローチ、硬質キャンディ、座薬、ゼリー、ゲル、ペースト、軟膏、水性懸濁液、注射溶液、エリキシル、シロップ等の形態で、種々の製薬上許容可能な不活性担体と組合せられ得る。このような担体としては、固体希釈剤または充填剤、滅菌水性媒質および種々の非毒性有機溶媒等が挙げられる。さらに、経口製剤組成物は、適切に甘味付けされおよび/または風味付けされ得る。概して、本発明の新規の化合物の重量比は、約1:6～約2:1、好ましくは約1:4～約1:1の範囲である。

20

【0115】

経口投与に関しては、種々の賦形剤、例えば微晶質セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウムおよびグリシンを含有する錠剤が、種々の崩壊剤、例えばデンプン（好ましくはコーンスターチ、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン）、アルギン酸およびある種の複合ケイ酸塩を伴って、粒状結合剤、例えばポリビニルピロリドン、スクロース、ゼラチンおよびアラビアゴムと一緒に用いられ得る。さらに滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクはしばしば、錠剤成形目的のために非常に有用である。同様の種類の固体組成物は、ゼラチンカプセル中の充填剤としても用いられ得る。この文脈での好ましい物質としては、ラクトース、乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールも挙げられる。水性懸濁液および/またはエリキシルが経口投与のために望ましい場合、活性成分は、種々の甘味剤または風味剤、着色物質または染料、およびそのように所望される場合、乳化剤および/または沈殿防止剤も同様に、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリンおよびその種々の同様の組合せといった希釈剤と一緒に組合せられ得る。

30

【0116】

非経口投与に関しては、ゴマ油または落花生油中の、あるいは水性プロピレングリコール中の本発明の化合物の溶液が用いられ得る。水性溶液は、必要な場合、適切に緩衝（好ましくはpH8より高く）され、そして液体希釈剤が先ず等張にされるべきである。これらの水性溶液は、静脈内注射目的に適している。油性溶液は、関節内、筋肉内および皮下注射目的に適している。滅菌条件下での全てのこれらの溶液の調製は、当業者に周知の標準製剤技法により容易に成し遂げられる。

40

【0117】

鼻内投与又は吸入による投与に関しては、本発明の新規の化合物は、患者により搾り出されるかまたはポンプで押出されるポンプ噴霧容器から溶液または懸濁液の形態で、あるいは適切な噴射剤、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジク

50

ロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素またはその他の適切なガスの使用を伴って加圧容器またはネブライザーからのエアロゾル噴霧体裁として送達されるのが便利である。加圧エアロゾルの場合、投薬量単位は、計測量を送達するための弁を提供することにより確定され得る。加圧容器またはネブライザーは、有効化合物の溶液または懸濁液を含入し得る。吸入器または散布器に用いるためのカプセルおよびカートリッジ（例えばゼラチン製）は、本発明の化合物および適切な粉末基剤、例えばラクトースまたはデンプンの粉末ミックスを含有して処方され得る。平均的成人における上記のような症状の治療のための本発明の有効化合物の処方物は、好ましくは各計測用量またはエアロゾルの「パフ」が20 μg ~ 1000 μg の有効化合物を含有するよう、整えられる。エアロゾルによる全体的1日用量は、100 μg ~ 10 mgの範囲内である。投与は、1日数回、例えば2、3、4または8回であり、例えば毎回1、2または3用量を投与する。 10

【0118】

本発明の化合物は、広範な種々の経口および非経口剤形で調製され、投与され得る。したがって本発明の化合物は、注射により、即ち静脈内に、筋肉内に、皮内に、皮下に、十二指腸内にまたは腹腔内に投与され得る。さらにまた本発明の化合物は、吸入により、例えば鼻内に投与され得る。さらに本発明の化合物は、経皮的に投与され得る。以下の剤形が有効構成成分として、式I、IA、IA-1、IA-2、IB、IC、II、IIA、IIIまたはIVの化合物、あるいはこのような化合物の対応する製薬上許容可能な塩を含み得る、ということは当業者に明らかである。

【0119】

本発明の化合物からの製剤組成物に関しては、製薬上許容可能な担体は、固体または液体であり得る。固体形態調製物としては、粉末、錠剤、ピル、カプセル、カシェー剤、座薬および分散顆粒が挙げられる。固体担体は、希釈剤、風味剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤または封入材料としても作用し得る1つまたは複数の物質であり得る。粉末では、担体は、微粉碎有効構成成分とともに混合物中に存在する微粉碎固体である。錠剤では、有効構成成分は、適切な割合で必要な結合特性を有する担体と混合され、所望の形状およびサイズに圧縮される。

【0120】

粉末および錠剤は、好ましくは5または10~約70%の有効化合物を含有する。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点蠟、ココアバター等である。「調製物」という用語は、他の担体を伴うまたは伴わない有効構成成分が、一担体に取り囲まれ、したがってそれと関連して存在するカプセルを提供する一担体としての封入材料を伴う有効化合物の処方物を含むよう意図される。同様に、カシェー剤およびロゼンジが包含される。錠剤、粉末、カプセル、ピル、カシェー剤およびロゼンジは、経口投与に適した固体剤形として用いられ得る。 30

【0121】

座薬の調製に関しては、低融点蠟、例えば脂肪酸グリセリドまたはココアバターの混合物が先ず融解され、そして攪拌されると、有効構成成分がその中で均質に分散される。溶融均質混合物は次に、便利なサイズの金型中に注入され、冷却されて、それにより固化される。 40

【0122】

液体形態調製物としては、溶液、懸濁液および乳濁液、例えば水、プロピレングリコール水溶液が挙げられる。非経口注射に関しては、液体調製物は、水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液で処方され得る。経口使用に適した水性溶液は、水中に有効構成成分を溶解し、そして所望により、適切な着色剤、風味剤、安定剤および増粘剤を付加することにより調製され得る。経口使用に適した水性懸濁液は、粘性物質、例えば天然または合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよびその他の周知の沈殿防止剤とともに、水中に微粉碎有効構成成分を分散することにより作製され得 50

る。

【0123】

経口投与のための液体調製物に、使用直前に、転化されるよう意図された固体形態調製物も含まれる。このような液体形態としては、溶液、懸濁液および乳濁液が挙げられる。これらの調製物は、有効構成成分のほかに、着色剤、風味剤、安定剤、緩衝剤、人工および合成甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤等を含むし得る。

【0124】

製剤調製物は、好ましくは単位剤形である。このような形態では、調製物は、適量の有効成分を含む単位用量に細分される。単位剤形は、包装調製物であり、包装は、離散量の調製物、例えばパック入り錠剤、カプセルおよびバイアルまたはアンプル中の粉末を含有する。さらにまた、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシェー剤またはロゼンジそれ自体であり得るし、あるいはそれは包装形態中の適正数のこれらのいずれかであり得る。

10

【0125】

単位用量調製物中の有効構成成分の量は、特定の用途および有効構成成分の効力によって、0.01 mgから1 gまで変更され、または調整され得る。医療用途では、薬剤は、例えば100または300 mgのカプセルとして、1日3回投与され得る。組成物は、所望により、他の相溶性治療薬も含むし得る。

【0126】

治療用途では、本発明の製薬方法に利用される化合物は、1日約0.1 gm～約1 gの初期投薬量で投与される。しかしながら投薬量は、患者の要件、治療されている症状の重症度、ならびに用いられている化合物によって変更され得る。特定の状況のための適正投薬量の確定は、当該技術分野の範囲内である。一般に、治療は、化合物の最適用量未満であるより少ない投薬量で開始される。その後、当該環境下での最適作用が達成されるまで、投薬量は小増分で増大される。便宜上、総1日投薬量は、所望により、1日の間で分割され、投与され得る。

20

【0127】

以下の実施例は、本発明の化合物の調製を例示する。それらは範囲の限定であることを意味しない。融点は補正されない。NMRデータは、百万分の一部で報告され、そして試料溶媒からの重水素ロック信号と参照される。

【実施例】

30

【0128】

実施例

実施例1. 塩酸(3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸

(R) - 2, 6 - ジメチル - ノン - 2 - エン. THF (800 mL) 中の臭化(S) - シトロネリル (50 g, 0.228 mol) に、0 で、LiCl (4.3 g) を、その後CuCl₂ (6.8 g) を付加した。30分後、塩化メチルマグネシウム (THF 中の3 M溶液 152 mL, Aldrich) を付加し、溶液を室温に温めた。10時間後、溶液を0 に冷却し、塩化アンモニウムの飽和水溶液を注意深く付加した。その結果生じた2つの層を分離し、水性相をエーテルで抽出した。併合有機相を乾燥 (MgSO₄) し、濃縮して、(R) - 2, 6 - ジメチル - ノン - 2 - エンを得た (32 g, 93%)。さらに精製せずに用いた。

40

【化 1 8】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 5.1 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.3 (m, 4H), 1.2 (m, 2H), 0.8 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) δ 131.13, 125.28, 39.50, 37.35, 32.35, 25.92, 25.77, 20.31, 19.74, 17.81, 14.60.

10

【0 1 2 9】

(R) - 4 - メチル - ヘプタン酸 . アセトン (433 mL) 中の (R) - 2 , 6 - ジメチル - ノン - 2 - エン (20 g, 0.13 mol) に、 H_2SO_4 (33 mL) / H_2O (146 mL) 中の CrO_3 (39 g, 0.39 mol) の溶液を50分に亘って付加した。6時間後、 H_2SO_4 (22 mL) / H_2O (100 mL) 中のさらなる量の CrO_3 (26 g, 0.26 mol) を付加した。12時間後、溶液をブラインで洗浄し、そして溶液をエーテルで抽出した。併合有機相を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (6:1~2:1ヘキサン / EtOAc の勾配) により、(R) - 4 - メチル - ヘプタン酸を油として得た (12.1 g, 65%)。MS、m/z (相対強度) : 143 [M - H、100%] ;

20

【化 1 9】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 2.35 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.3 (m, 4H), 1.1 (m, 1H), 0.85 (s, 6H).

【0 1 3 0】

(4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - ヘプタノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン . THF (500 mL) 中の (R) - 4 - メチル - ヘプタン酸 (19 g, 0.132 mol) およびトリエチルアミン (49.9 g, 0.494 mol) に、0 で、塩化トリメチルアセチル (20 g, 0.17 mol) を付加した。1時間後、LiCl (7.1 g, 0.17 mol) を、その後、(4R, 5S) - (+) - 4 - メチル - 5 - フェニル - 2 - オキサゾリジノン (30 g, 0.17 mol) を付加した。混合物を室温に温め、16時間後、濾液を濾過により除去し、溶液を減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (7:1ヘキサン / EtOAc) により、(4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - ヘプタノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オンを油として得た (31.5 g, 79%)。[α]_D = +5.5 (CHCl_3 中 c 1)。MS、m/z (相対強度) : 304 [M + H、100%] ;

30

40

【化 2 0】

 ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3)

δ 7.4-7.2 (m, 5H), 5.6 (d, $J = 7.32$ Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.96 (m, 1H),
 2.86 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.25 (m, 4H), 1.12 (m, 1H), 0.85
 (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) δ 173.70, 153.23, 133.81, 133.59,
 128.92, 128.88, 128.92, 128.88, 125.83, 79.12, 54.93, 39.24, 33.66,
 32.32, 31.47, 27.18, 26.52, 20.25, 19.57, 14.75, 14.52.

10

【0 1 3 1】

(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 -
 フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - オクタン酸 tert - ブチルエステル
 THF (200 mL) 中の (4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - ヘ
 プタノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン (12.1 g, 0.04 mol) に、 - 50
 で、ビス(トリメチルシリル)アミドナトリウム (THF 中の 1 M 溶液 48 mL) を付加し
 た。30分後、t - ブチルプロモアセテート (15.6 g, 0.08 mol) を付加した。溶液を - 50
 で4時間攪拌し、次に室温に温めた。16時間後、塩化アンモニウムの飽和水溶液を付加
 し、2つの相を分離させた。水性相をエーテルで抽出し、併合有機相を乾燥 (MgSO_4)
 し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (9:1ヘキサン / EtOAc) により、(3S, 5R) - 5 -
 メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェ
 ニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - オクタン酸 tert - ブチルエステルを白色
 固体として得た (12 g, 72%)。[α]_D = +30.2 (CHCl_3 中 c 1)。

20

【化 2 1】

 ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3)

δ 176.47, 171.24, 152.72, 133.63, 128.87, 125.86, 80.85, 78.88, 55.34,
 39.98, 38.77, 38.15, 37.58, 30.60, 28.23, 20.38, 20.13, 14.50, 14.28.

30

【0 1 3 2】

(S) - 2 - ((R) - 2 - メチル - フェニル) - コハク酸 4 - tert - ブチルエ
 ステル。 H_2O (73 mL) および THF (244 mL) 中の (3S, 5R) - 5 - メチル - 3
 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カ
 ルボニル) - オクタン酸 tert - ブチルエステル (10.8 g, 0.025 mol) に、0 で、L
 iOH (0.8 M 溶液 51.2 mL) および H_2O_2 (30% 溶液 14.6 mL) の予備混合溶液を付加し
 た。4時間後、さらなる 12.8 mL の LiOH (0.8 M 溶液) および 3.65 mL の H_2O_2 (30% 溶
 液) を付加した。30分後、亜硫酸水素ナトリウム (7 g)、亜硫酸ナトリウム (13 g) お
 よび水 (60 mL) を付加し、その後、ヘキサン (100 mL) およびエーテル (100 mL) を付
 加した。2つの層を分離させて、水性層をエーテルで抽出した。併合有機相を濃縮して油
 とし、これをヘプタン (300 mL) 中に溶解した。その結果生じた固体を濾し取り、濾液を
 乾燥 (MgSO_4) し、濃縮して、(S) - 2 - ((R) - 2 - メチル - フェニル) - コ
 ハク酸 4 - tert - ブチルエステル (6 g, 93%) を得て、これをさらに精製せずに直
 ちに用いた。MS、m/z (相対強度): 257 [M + H, 100%]。

40

【0 1 3 3】

50

(3 S , 5 R) - 3 - ベンジオキシカルボニルアミノ - 5 - メチル - オクタン酸 t e r t - ブチルエステル . トルエン (200 mL) 中の (S) - 2 - ((R) - 2 - メチル - フェニル) - コハク酸 4 - t e r t - ブチルエステル (6.0 g , 23.22 mmol) およびトリエチルアミン (3.64 mL , 26.19 mmol) の溶液を、アジ化ジフェニルホスホリル (5.0 mL , 23.22 mmol) で処理し、室温で0.5時間撹拌した。次に反応混合物を還流温度で3時間加熱し、短時間冷却後、ベンジルアルコールを付加し (7.2 mL , 69.7 mmol) 、溶液をさらに3時間加熱した。反応混合物を冷却させた後、それをエチルエーテル (200 mL) で希釈し、併合有機相を飽和 N a H C O ₃ およびブラインで引き続いて洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) した。濃縮有機構成成分をクロマトグラフィー (M P L C) により精製し、8:1ヘキサン:酢酸エチルで溶離して、(3 S , 5 R) - 3 - ベンジオキシカルボニルアミノ - 5 - メチル - オクタン酸 t e r t - ブチルエステルを得た (6.4 g , 75.8%) 。 M S : M + 1 : 364.2 , 308.2。

10

【化 2 2】

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (t, 3H, J = 6.59 Hz), 0.87 (d, 3H, J = 6.59 Hz), 1.08-1.34 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.41-1.52 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.09 (m, 1H), 及び7.24-7.32 (m, 5H) ppm.

20

【 0 1 3 4 】

(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸 t e r t - ブチルエステル . T H F (50 mL) 中の (3 S , 5 R) - 3 - ベンジオキシカルボニルアミノ - 5 - メチル - オクタン酸 t e r t - ブチルエステル (2.14 g , 5.88 mmol) の溶液を、P d / C (0.2 g) および50 psiのH₂で2時間処理した。次に反応混合物を濾過し、濃縮して真空中で油とし、(3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸 t e r t - ブチルエステルを定量的収率で得た。M S : M + 1 : 230.2 , 174.1。

30

【化 2 3】

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.86 (重複 t と d, 6H), 1.13-1.40 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 2.31 (dd, 1H, J = 7.81 及び15.86 Hz), 2.38(dd, 1H, J = 5.13 及び15.86 Hz), 3.31(m, 1H), 及び3.45(br s, 2H) ppm.

40

【 0 1 3 5 】

塩酸 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸 . 6 N H C l (100 mL) 中の (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸 t e r t - ブチルエステル (2.59 g , 11.3 mmol) のスラリーを、還流下で18時間加熱し、冷却して、セライト上で濾過した。濾液を真空濃縮して、25 mLとし、その結果生じた結晶を収集し、乾燥して、塩酸 (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、融点142.5 ~ 142.7 を得た (1.2 g , 50.56%) 。濾液から、二次収穫量 (0.91 g) を得た。C₉H₁₉NO₂ · HCl に関する分析計算値: C : 51.55, H : 9.61, N : 6.68, Cl : 16.91。実測値: C : 51.69, H : 9.72, N : 6.56, Cl : 16.63。M S : M + 1 : 174.1。

50

【化 2 4】

^1H NMR (CD_3OD) δ 0.89 (t, 3H, $J = 7.32$ Hz), 0.92 (d, 3H, $J = 6.35$ Hz), 1.12-1.18 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 2H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 2H), 2.50 (dd, 1H, $J = 7.81$ 及び 17.33 Hz), 2.65 (dd, 1H, $J = 4.64$ 及び 17.32 Hz), 及び 3.52 (m, 1H) ppm.

10

【0 1 3 6】

(3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸塩酸塩 . 30 mL のメチル tert - ブチルエーテル中に含入された 5.3 g の 2S - (2R - メチル - ペンチル) - コハク酸 - 4 - tert - ブチルエステルを、室温で 3.5 mL のトリエチルアミンと、その後 6.4 g のアジ化ジフェニルホスホリルと反応させる。反応させて、発熱させて、45 として、少なくとも 4 時間攪拌後、反応混合物を室温に冷却させて、放置すると、この間に相が分離した。下部層を廃棄し、上部層を水で、その後希塩酸溶液で洗浄する。次に上部層を 10 mL の 6 N HCl 水溶液と併合し、45 ~ 65 で攪拌する。反応混合物を真空蒸留により約 10 ~ 14 mL に濃縮し、そして約 5 に冷却しながら結晶化させる。濾過により生成物を収集後、生成物をトルエンで洗浄して、トルエン中で再スラリー化する。生成物を真空下での加熱により乾燥して、2.9 g (67%) の白色結晶生成物を得る。生成物を HCl 水溶液から再結晶化し得る。融点 137 。

20

【化 2 5】

^1H NMR (400 MHz, D6 DMSO) デルタ 0.84-0.88 (重複 d と t, 6H), 1.03-1.13 (m, 1H), 1.16 - 1.37 (m, 4H), 1.57 - 1.68 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H, $J = 7, 17$ Hz), 2.67 (dd, 1H, $J = 6, 17$ Hz), 3.40 (m, 1H), 8.1 (br s, 3H), 12.8 (br s, 1H).

30

【0 1 3 7】

実施例 2 . (3S, 5R) - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸メタンスルホン酸 (S) - 3, 7 - ジメチル - オクト - 6 - エニルエステル . CH_2Cl_2 (800 mL) 中の S - (-) - シトロネロール (42.8 g, 0.274 mol) およびトリエチルアミン (91 mL, 0.657 mol) に、0 で、 CH_2Cl_2 (200 mL) 中の塩化メタンスルホン酸 (26 mL, 0.329 mol) を付加した。0 で 2 時間後、溶液を 1 N HCl で、次にブラインで洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮して、表題化合物を油として得て (60.5 g, 94%)、これをさらに精製せずに用いた。MS、m/z (相対強度) : 139 [100%], 143 [100%]。

40

【化 2 6】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 5.05 (1H, m), 4.2 (2H, m), 2.95 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.6 (3H, s), 1.5 (4H, m), 1.35 (2H, m), 1.2 (1H, m), 0.91 (3H, d, $J = 6.5$ Hz).

50

【 0 1 3 8 】

(R) - 2 , 6 - ジメチル - オクト - 2 - エン . THF (1 L) 中のメタンスルホン酸 (S) - 3 , 7 - ジメチル - オクト - 6 - エニルエステル (60 g , 0.256 mol) に、水素化リチウムアルミニウム (3.8 g , 0.128 mol) を付加した。7時間後、さらに3.8 g の水素化リチウムアルミニウムを付加して、溶液を室温に温めた。18時間後、さらに3.8 g の水素化リチウムアルミニウムを付加した。さらに21時間後、1 Nクエン酸を用いて反応を注意深くクエンチし、溶液をさらにブラインで希釈した。その結果生じた2つの相を分離させて、有機相を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮して、表題化合物を油として得て、これをさらに精製せずに用いた。MS、 m/z (相対強度) : 139 [100%]。

【 0 1 3 9 】

(R) - 4 - メチル - ヘキサノ酸 . (R) - 4 - メチル - ヘプタン酸の合成と同様の手法を用いて、当該酸を油として得た (9.3 g , 56%) 。 IR (フィルム) 2963 , 2931 , 2877 , 2675 , 1107 , 1461 , 1414 cm^{-1} ; MS、 m/z (相対強度) : 129 [M - H 、 100%] ;

【 化 2 7 】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 2.35 (m , 2H),

1.66 (m , 1H), 1.37 (m , 4H), 1.29 (m , 1H), 0.86 (m , 6H); ^{13}C NMR (100

MHz; CDCl_3) δ 181.02 , 34.09 , 32.12 , 31.39 , 29.29 , 18.94 , 11.44 .

【 0 1 4 0 】

(4 R , 5 S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - ヘキサノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン . (4 R , 5 S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - ヘプタノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オンの合成と同様の手法を用いて、表題化合物を油として得た (35.7 g , 95%) 。 MS、 m/z (相対強度) : 290 [M + H 、 100%] ;

【 化 2 8 】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 7.4-7.25 (m , 5H), 5.6 (d , $J = 7.32$ Hz ,

1H), 4.75 (m , 1H), 2.97 (m , 1H), 2.85 (m , 1H), 1.68 (m , 1H), 1.43 (m , 2H),

1.12 (m , 2H), 0.87 (m , 9H); ^{13}C NMR (100 MHz; CDCl_3) δ 173.71 , 153.24 ,

133.56 , 128.94 , 128.90 , 125.83 , 79.14 , 54.95 , 34.22 , 33.72 , 31.07 , 29.45 ,

27.20 , 26.52 , 19.19 , 19.15 , 14.77 , 14.53 , 11.54 .

【 0 1 4 1 】

(3 S , 5 R) - 5 - メチル - 3 - [1 - ((4 R , 5 S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - イル) - メタノイル] - ヘプタン酸 *tert* - ブチルエステル . (3 S , 5 R) - 5 - メチル - 3 - ((4 R , 5 S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - オクタン酸 *tert* - ブチルエステルの調製と類似の手法に従って、表題化合物を油として得た (7.48 g ; 31%) 。 IR (フィルム) 2967 , 2934 , 1770 , 1716 , 1696 , 1344 , 1148 , 1121 , 1068 , 1037 , 947 cm^{-1} ; MS、 m/z (相対強度) : 178 [100%] , 169 [100%] ; [α]_D = + 21.6

(CHCl_3 中 c 1)。

【0142】

(S) - 2 - ((R) - 2 - メチル - ブチル) - コハク酸 4 - tert - ブチルエステル。 H_2O (53 mL) および THF (176 mL) 中の (3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - [1 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - イル) - メタノイル] - ヘプタン酸 tert - ブチルエステル (7.26 g, 0.018 mol) に、0 で、LiOH (0.8 M 溶液 37 mL) および H_2O_2 (30% 溶液 10.57 mL) の予備混合溶液を付加し、溶液を室温に温めた。2時間後、亜硫酸水素ナトリウム (7 g)、亜硫酸ナトリウム (13 g) および水 (60 mL) を付加し、2つの相を分離させて、水性層をエーテルで抽出した。併合有機相を濃縮して油とし、これをヘプタン (200 mL) 中に溶解した。その結果生じた固体を濾し取り、濾液を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮して、表題化合物を油として得て (4.4 g)、これをさらに精製せずに用いた。MS、 m/z (相対強度) : 243 [100%] ;

10

【化29】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 2.88 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (m, 4H), 0.84 (m, 6H)

20

【0143】

(3S, 5R) - 3 - ベンジオキシカルボニルアミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸 tert - ブチルエステル。 (S) - 2 - ((R) - 2 - メチル - ブチル) - コハク酸 4 - tert - ブチルエステルで出発して、上記と同様に本化合物を調製して、(3S, 5R) - 3 - ベンジオキシカルボニルアミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸 tert - ブチルエステルを油として得た (収率 73.3%)。

【化30】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 0.84(t, 3H, $J = 7.33$ Hz), 0.89(d, 3H, $J = 6.60$ Hz), 1.12-1.38 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.43-1.59 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 5.07 (t, 2H $J = 12.95$ Hz), and 7.28-7.34 (m, 5H).

30

【0144】

(3S, 5R) - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸 tert - ブチルエステル。 (3S, 5R) - 3 - ベンジオキシカルボニルアミノ - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチルエステルの代わりに (3S, 5R) - 3 - ベンジオキシカルボニルアミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸で出発して、上記と同様に本化合物を調製して、表題化合物を得た。

40

【化 3 1】

 ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 0.84

(重複 t と d, 6H), 1.08-1.16(m, 2H), 1.27-1.30(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.62 (br s, 2H), 2.15 (dd, 1H, $J = 8.54$ 及び 15.62 Hz), 2.29(dd, 1H, $J = 4.15$ 及び 15.37 Hz), 及び 3.20(br s, 2H).

10

【0 1 4 5】

塩酸 (3 S, 5 R) - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸 . 3 NHCl (100 mL) 中の (3 S, 5 R) - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸 tert - ブチルエステル (1.44 g, 6.69 mmol) のスラリーを、還流下で3時間加熱し、冷却して、セライト上で熱濾過し、濃縮、乾燥した。その結果生じた固体をエチルエーテル中で粉碎して、塩酸 (3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸 (0.95 g, 85%) を得た。融点 $126.3 \sim 128.3$ 。

【化 3 2】

 ^1H NMR (400 MHz; CD_3OD) δ 0.92 (t, 3H, $J =$

7.32 Hz), 0.92 (d, 3H, $J = 6.35$ Hz), 1.15-1.24 (m, 1H), 1.33-1.43 (m, 2H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 1H), 2.57 (ddd, 1H, $J = 7.32$ 17.67 及び 5.12 Hz), 2.69 (ddd, 1H, $J = 0.97$, 4.88 及び 17.32 Hz), 及び 3.28 (m, 1H).

20

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ に関する分析計算値 : C : 48.65、H : 9.29、N : 7.09、Cl : 17.95。実測値 : C : 48.61、H : 9.10、N : 7.27、Cl : 17.87。MS : $M + 1$: 160.2。

【0 1 4 6】

実施例 3 . (3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸

(R) - 4 - メチル - オクタン酸 . 塩化リチウム (0.39 g, 9.12 mmol) および塩化銅 (I) (0.61 g, 4.56 mmol) を、周囲温度で THF 45 mL 中に併合し、15分間攪拌後、0 に冷却し、この時点で、臭化エチルマグネシウム (THF 中 1 M 溶液、45 mL, 45 mmol) を付加した。臭化 (S) - シトロネリル (5.0 g, 22.8 mmol) を滴下し、溶液を一晩攪拌しながら徐々に室温に温めた。飽和 NH_4Cl 水溶液を注意深く付加することにより反応をクエンチし、 Et_2O および飽和 NH_4Cl 水溶液とともに30分間攪拌した。相を分離させて、有機相を乾燥し (MgSO_4)、濃縮した。さらに精製せずに粗製 (R) - 2, 6 - ジメチル - デク - 2 - エンを用いた。アセトン 50 mL 中の (R) - 2, 6 - ジメチル - デク - 2 - エン (3.8 g, 22.8 mmol) の溶液に、ジョーンズ試薬 (H_2SO_4 水溶液中 2.7 M、40 mL, 108 mmol) を付加し、一晩攪拌しながら溶液を徐々に室温に温めた。混合物を Et_2O および H_2O 間に分配し、相を分離させて、有機相をラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (8:1ヘキサン : EtOAc) により精製して、表題化合物 2.14 g (59%) を無色油として得た : LRMS : m/z 156.9 ($M +$) ;

30

40

【化 3 3】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 2.33 (m, 2H), 1.66 (m, 1H),
1.43 (m, 2H), 1.23 (m, 5H), 1.10 (m, 1H), 0.86 (m, 6H).

CrO_3 26.7 g、 H_2SO_4 23 mL を併合し、 H_2O で希釈して 100 mL とすることにより、ジョーンズ試薬を調製した。

10

【0 1 4 7】

(4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - オクタノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン. CH_2Cl_2 (25 mL) 中の (R) - 4 - メチル - オクタン酸 (2.14 g, 13.5 mmol) に、0 で、3 滴の DMF を付加し、その後、塩化オキサリル (1.42 mL, 16.2 mmol) を付加して、激しい気体発生を生じた。溶液を直ちに周囲温度に温めて、30 分間攪拌し、濃縮した。その間に、THF 40 mL 中のオキサゾリジノン (2.64 g, 14.9 mmol) の溶液に、-78 で、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M 溶液、9.3 mL, 14.9 mmol) を滴下した。混合物を 10 分間攪拌し、この時点で、THF 10 mL 中の当該酸を滴下した。反応物を -78 で 30 分間攪拌し、次に直ちに周囲温度に暖めて、飽和 NH_4Cl でクエンチした。混合物を Et_2O および飽和 NH_4Cl 水溶液間に分配し、相を分離させて、有機相を乾燥し (MgSO_4)、濃縮して、3.2 g の表題化合物を無色油として得た。LRMS : m/z 318.2 (M+) ;

20

【化 3 4】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ
7.34 (m, 5H), 5.64 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.73 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.96
(m, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.26 (m, 5H), 1.13 (m,
1H), 0.88 (m, 9H).

30

粗生成物をさらに精製せずに用いた。

【0 1 4 8】

(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - ノナン酸 tert - ブチルエステル.
THF 30 mL 中のジイソプロピルピルアミン (1.8 mL, 12.6 mmol) の溶液に、-78 で、n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M 溶液、7.6 mL, 12.1 mmol) を付加し、混合物を 10 分間攪拌し、この時点で、THF 10 mL 中の (4R, 5S) - 4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - オクタノイル) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン (3.2 g, 10.1 mmol) を滴下した。溶液を 30 分間攪拌し、t - ブチルプロモアセテート (1.8 mL, 12.1 mmol) を -50 で迅速に滴下し、混合物を 3 時間掛けて徐々に 10 に温めた。混合物を Et_2O および飽和 NH_4Cl 水溶液間に分配し、相を分離させ、有機相を乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (16:1 ~ 8:1 ヘキサン : EtOAc) により精製して、表題化合物 2.65 g (61%) を無色結晶固体として得た。融点 = 84 ~ 86 。 [α]_D²³ + 17.1 (CHCl_3 中 $c = 1.00$) ;

40

【化 3 5】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): δ 7.34 (m, 5H), 5.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.73 (quint, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 2.67 (dd, $J = 9.8, 16.4$ Hz, 1H), 2.40 (dd, $J = 5.1, 16.4$ Hz, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.28 (m, 7H), 1.08 (m, 1H), 0.88 (m, 9H); ^{13}C NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 176.45, 171.22, 152.71, 133.64, 128.86, 125.86, 80.83, 78.87, 55.33, 40.02, 38.21, 37.59, 36.31, 30.86, 29.29, 28.22, 23.14, 20.41, 14.36, 14.26.

10

$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ に関する分析計算値: C: 69.58、H: 8.64、N: 3.25。実測値: C: 69.37、H: 8.68、N: 3.05。

【0 1 4 9】

(S) - 2 - ((R) - 2 - メチル - ヘキシル) - コハク酸 4 - tert - ブチルエステル. THF 20 mL中の(3S, 5R) - 5 - メチル - 3 - ((4R, 5S) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - ノナン酸 tert - ブチルエステル (2.65 g, 6.14 mmol) の溶液に、0 で、 H_2O 10 mL中のLiOH 20 ー水和物 (1.0 g, 23.8 mmol) および過酸化水素 (30重量%水溶液 5.0 mL) の予備冷却 (0) 溶液を付加した。混合物を90分間激しく攪拌した後、周囲温度に暖めて、90分間攪拌した。10% NaHSO_3 (水溶液) の付加により反応をクエンチし、次に Et_2O で抽出した。相を分離させて、有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) して、濃縮した。表題化合物を精製せずに用いた。

【0 1 5 0】

(3S, 5R) - 3 - ベンジオキシカルボニルアミノ - 5 - メチル - ノナン酸 tert - ブチルエステル. (S) - 2 - ((R) - 2 - メチルフェニル) - コハク酸 4 - tert - ブチルエステルの代わりに(S) - 2 - ((R) - 2 - メチルヘキシル) - コハク酸 4 - tert - ブチルエステルで出発して、上記と同様に、本化合物を調製し 30 て、表題化合物を油として得た (収率71.6%)。

【化 3 6】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ

0.81(t, 3H, $J = 4.40$ Hz), 0.85(d, 3H, $J = 6.55$ Hz), 1.06-1.20(m, 7H), 1.36(s, 9H), 1.38-1.50(m, 2H), 2.36(m, 2H), 3.99(m, 1H), 5.02(m+s, 3H), 及び7.28-7.28(m, 5H).

40

【0 1 5 1】

(3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸 tert - ブチルエステル. (3S, 5R) - 3 - ベンジオキシカルボニルアミノ - 5 - メチル - オクタン酸 tert - ブチルエステルの代わりに(3S, 5R) - 3 - ベンジオキシカルボニルアミノ - 5 - メチル - ノナン酸 tert - ブチルエステルで出発して、上記のようにこの化合物を調製した。収率 = 97%。

【化 3 7】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 0.82 (重複 d と t, 6H),
1.02-1.08(m, 1H), 1.09-1.36(m, 6H), 1.39(s, 9H), 1.47(br s, 1H), 1.80(s,
2H), 2.13(dd, 1H, $J = 8.54$ 及び 15.61 Hz), 及び 2.27(dd, 1H, $J = 4.15$ 及び
15.38 Hz).

10

【0 1 5 2】

塩酸 (3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸 . 3 NHCl (100 mL)
中の (3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸 tert - ブチルエステル (1.50 g, 6.16 mmol) の混合物を、還流下で3時間加熱し、セライト上で熱濾過して、30 mLに真空濃縮した。その結果生じた結晶を収集し、さらなる3 NHClで洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た (融点 $142.5 \sim 143.3$)。濾液からさらなる収穫量 1.03 g (70.4%) を得た。

【化 3 8】

^1H NMR (400 MHz; CD_3OD) δ = 0.91(t, 3H, $J = 6.84$ Hz), 0.92(d, 3H, $J = 6.35$ Hz), 1.16-1.26(m, 1H), 1.27-1.35(m, 4H), 1.38-1.45(m, 1H), 1.61(br s, 1H), 1.63-1.68(m, 1H), 2.58 (dd, 1H, $J = 7.32$ 及び 17.34 Hz), 2.69(dd, 1H, $J = 5.13$ 及び 17.59 Hz), 及び 3.59(m, 1H).

20

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ に関する分析計算値 : C : 53.68、H : 9.91、N : 6.26、Cl : 15.85。実測値 : C : 53.89、H : 10.11、N : 6.13。MS : $M + 1$: 188.1。

30

【0 1 5 3】

実施例 4 . (2 R, 4 R) - 2 - アミノメチル - 4 - メチル - ヘプタン酸
5 R - メチル - 3 R - (4 S - メチル - 2 - オキソ - 5 R - フェニルオキサゾリジン - 3 - カルボニル) オクタン酸 . ジクロロメタン (150 mL) 中の (3 R, 5 R) - 5 - メチル - 3 - ((4 S, 5 R) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - オクタン酸 tert - ブチルエステル (3.9 g, 9.34 mmol) の溶液を、トリフルオロ酢酸 (7.21 mL, 93.4 mL) で処理し、周囲温度で18時間攪拌した。溶媒および試薬を真空除去後、その結果生じた残渣を100 mLのヘキサン中で粉砕して、表題化合物 3.38 gを得た (100%)。融点 $142 \sim 143$ 。MS $M + 1 = 362.1$ 。

【化 3 9】

 ^1H NMR (400

MHz; CDCl_3) δ 0.85(2t, 6H, $J=7.1\text{Hz}$), 0.93(d, 3H, $J=6.1\text{Hz}$), 1.14(m, 1H), 1.2-1.49(m, 6H), 2.56(dd, 1H, $J=4.15$ 及び 17.57 Hz), 2.81(dd, 1H, $J=17.33$ 及び 10.74 Hz), 4.28(m, 1H), 4.74(quint, 1H, $J=6.84\text{Hz}$), 5.64(d, 1H, $J=7.32\text{Hz}$), 7.29-7.43(m, 5H).

10

【0 1 5 4】

[4 R - メチル - 2 R - (4 S - メチル - 2 - オキソ - 5 R - フェニルオキサゾリジン - 3 - カルボニル) ヘプチル] カルバミン酸ベンジルエステル . 5 R - メチル - 3 R - (4 S - メチル - 2 - オキソ - 5 R - フェニルオキサゾリジン - 3 - カルボニル) オクタン酸 (1.98 g, 5.48 mmol) およびトリエチルアミン (0.92 mL, 6.57 mmol) の溶液を、ジフェニルホスホリルアジド (1.2 mL, 5.48 mmol) で処理し、周囲温度で30分間撹拌した後、3時間還流下で加熱した。短時間冷却後、反応混合物をベンジルアルコール (2.8 mL, 27.4 mmol) で処理し、還流下でさらに3時間加熱した。反応混合物を冷却し、エチルエーテル (150 mL) で希釈して、飽和 NaHCO_3 およびブラインで続けて洗浄し、乾燥 (MgSO_4) して、真空濃縮して、油とした。クロマトグラフィー (MPLC、4:1ヘキサン：酢酸エチルで溶離) により、表題化合物を油として得た (2.0 g, 78.3%) 。 $\text{MS} \quad \text{M} + 1 = 467.1$ 。

20

【化 4 0】

 ^1H NMR

(400 MHz; CDCl_3) δ 0.86(2t, 6H, $J=7.1\text{Hz}$), 0.93(d, 3H, $J=5.9\text{Hz}$), 1.14(m, 1H), 1.09-1.36(m, 6H), 1.50(d, 1H, $J=5.2\text{ Hz}$), 3.49(t, 1H, $J=6.1\text{ Hz}$), 4.10(m, 1H), 4.71(quint, 1H, $J=6.61\text{Hz}$), 5.06(d, 2H, $J=3.42\text{ Hz}$), 5.20(t, 1H, $J=5.61\text{ Hz}$), 5.64(d, 1H, $J=7.08\text{Hz}$), 7.29-7.43(m, 10H).

30

【0 1 5 5】

2 R - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) - 4 R - メチルヘプタン酸 . 3: 1 THF : 水 (100 mL) 中の [4 R - メチル - 2 R - (4 S - メチル - 2 - オキソ - 5 R - フェニルオキサゾリジン - 3 - カルボニル) ヘプチル] カルバミン酸ベンジルエステル (4.12 g, 8.83 mmol) の溶液を0 に冷却し、そして0.8 N LiOH (17.5 mL, 14 mmol) および30% H_2O_2 (4.94 mL, 44 mmol) の混合物で処理した。反応混合物を冷所で3時間撹拌した後、それを、水 (30 mL) 中の NaHSO_3 (2.37 g) および Na_2SO_3 (4.53 g) のスラリーでクエンチし、1時間撹拌した。反応混合物をエチルエーテル (200 mL) で希釈し、分配して、有機層をブラインで洗浄して、乾燥 (MgSO_4) した。濃縮有機抽出物をクロマトグラフィー処理 (MPLC) し、酢酸エチルで溶離して、1.25 gの 2 R - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) - 4 R - メチルヘプタン酸を得た (46%) 。 $\text{MS} \quad \text{M} + 1 = 308.1$ 。

40

【化 4 1】

¹H NMR (400 MHz;

CDCl₃) δ 0.83(t, 3H, *J* = 6.84 Hz), 0.87(t, 3H, *J* = 6.35 Hz), 1.14(m, 1H),
1.06-1.54(m, 7H), 2.7(br s, 1H), 3.30(m, 2H), 5.05(q, 2H, *J* = 12.2Hz),
5.14(t, 1H, *J* = 5.61 Hz), 7.30(br s, 5H).

10

【0 1 5 6】

塩酸 (2 R , 4 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ヘプタン酸 . メタノール (50 mL) 中の 2 R - (ベンジルオキシカルボニルアミノメチル) - 4 R - メチルヘプタン酸 (1.25 g, 4.07 mmol) および P d / C (20% , 0.11 g) の混合物を、50 psi で 18 時間水素添加した。触媒を濾過により除去した後、溶媒を真空除去し、その結果生じた固体をエーテル中で粉砕して、塩酸 (2 S , 4 R) - 2 - アミノ - 4 - メチル - ヘプタン酸 (0.28 g, 40%) を得た。融点 226.3 ~ 228.0 。 M S M + 1 = 174.0。

【化 4 2】

¹H

20

NMR (400 MHz; CD₃OD) δ 0.89(t+d, 6H, *J* = 6.35 Hz), 1.11(m, 1H), 1.25-
1.40(m, 4H), 1.47-1.62(m, 2H), 2.48(br s, 1H), 2.93(m, 2H).

C₉H₁₉N O₂ · 0.1 H₂O に関する分析計算値 : C : 61.75、H : 11.06、N : 8.00。実測値 : C : 61.85、H : 10.83、N : 8.01。

【0 1 5 7】

実施例 5 . 塩酸 2 - アミノメチル - 4 , 4 - ジメチル - ヘプタン酸

30

2 - シアノ 4 , 4 - ジメチル - ヘプタ - 2 , 6 - ジエノン酸エチルエステル . トルエン 170 mL 中の 2 , 2 - ジメチル - ペント - 4 - エナル (5.0 g, 44 mmol)、シアノ酢酸エチルエステル (5.12 mL, 48 mmol)、ピペリジン (1.3 mL, 14 mmol) および酢酸 (4.52 mL, 80 mmol) の溶液を、ディーン・スターク分離器を装備したフラスコ中で、還流下で 18 時間加熱した。数 mL の水をトラップに収集した。反応物を冷却し、1 N H C l、N a H C O₃ およびブラインで引き続いて洗浄した。有機層を N a₂S O₄ 上で乾燥して、濃縮し、油とした。この油をクロマトグラフィー処理し、ヘキサン中の 20% E t O A c で溶離して、総量 8.3 g (91%) の 2 つのものの組合せを得た。

【化 4 3】

40

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 1.28 (s, 6H), 1.32 (t, 3H, *J* = 7 Hz),
2.26 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.27 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 5.08 (d, 1H, *J* = 12 Hz),
5.10 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 5.72 (m, 1H).

【0 1 5 8】

塩酸 2 - アミノメチル - 4 , 4 - ジメチル - ヘプタン酸 . 2 - シアノ 4 , 4 - ジメチル - ヘプタ - 2 , 6 - ジエノン酸エチルエステル (5.88 g, 28 mmol) を、エタノール 9

50

1 mLおよびHCl 6 mLの混合物中に溶解し、0.4 gのPtO₂で処理した。反応を、室温で15時間、水素圧100 psi下で実行した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、3.8 gの所望の生成物 2 - アミノメチル - 4 , 4 - ジメチル - ヘプタン酸エチルエステルを油として得た。MS (APCI) : 216.2 (M + 1)⁺。この油を75 mLの6 NHCl中で18時間還流した。反応物を冷却する間に、沈殿が生じた。固体を濾過し、さらなるHCl溶液で洗浄し、エーテルで粉碎して、清浄表題化合物を得た。MS (APCI) : 188.1 (M + 1)⁺、186.1 (M - 1)⁺。

【化 4 4】

¹H NMR

10

(400 MHz; CD₃OD): 0.91 (9H, m), 1.30 (5H, m), 1.81 (dd, 1H, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz), 2.72 (1H, m), 3.04 (2H, m);

C₁₀H₂₁NO₂・HCl に関する分析計算値 : C : 53.68、H : 9.91、N : 6.26、Cl : 15.85。実測値 : C : 53.83、H : 10.15、N : 6.22、Cl : 15.40。MP : 229.5 ~ 231.0 。

【 0 1 5 9 】

実施例 6 . (S) - 3 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - オクタン酸

20

3 - (4 , 4 - ジメチル - ヘプタノイル) - (R) - 4 - メチル - (S) - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン . THF 50 mL中の 4 , 4 - ジメチル - ヘプタン酸 (1.58 g, 10 mmol) およびトリエチルアミン (4.6 mL) の溶液を 0 に冷却し、そして塩化 2 , 2 - ジメチル - プロピオニル (1.36 mL) で処理した。1時間後、4 R - メチル - 5 S - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン (1.95 g, 11 mmol) および塩化リチウム (0.47 g, 11 mmol) を付加し、混合物を18時間撹拌した。沈殿物を濾過し、さらなるTHFで十分に洗浄した。濾液を真空濃縮して、油状固体を得た。この固体を200 mLのEt₂O中に溶解し、飽和NaHCO₃、0.5 NHClおよび飽和NaClで引き続いて洗浄し、乾燥 (Mg SO₄) し、真空濃縮して、表題化合物を油として得た (3.0 g, 95%) 。

【化 4 5】

30

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): 0.73-0.84 (m, 12H), 1.10-1.22 (m, 4H), 1.46-1.54 (m, 2H), 2.75-2.87 (m, 2H), 4.70 (m, 1H, J = 7 Hz), 5.59 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.22-7.37 (m, 5H).

【 0 1 6 0 】

5 , 5 - ジメチル - (S) - 3 - ((R) - 4 - メチル - 2 - オキソ - 5 R - フェニルオキサゾリジン - 3 - カルボニル) - オクタン酸 tert - ブチルエステル . 実施例 1 に従って、5.07 g (16 mmol) の 3 - (4 , 4 - ジメチル - ヘプタノイル) - 4 - メチル - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン、18 mL (1 N, 18 mmol) の NaHMD S 溶液および 4.72 mL (32 mmol) のプロモ - 酢酸 tert - ブチルエステルから、3.40 g (49.3%) の表題化合物を結晶固体として得た。

40

【化 4 6】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): 0.85-0.89 (m, 12H), 1.18-1.32 (m, 6H), 1.41 (s, 9H), 1.88 (dd, 1H, $J = 6$ Hz, 8.4 Hz), 2.41 (dd, 1H, $J = 6$ Hz, 16 Hz), 2.62 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, 16 Hz), 4.30-4.40 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.62 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 7.30-7.40 (m, 5H). m.p.: 83-85°C.

10

【0 1 6 1】

(S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - ペンチル) - コハク酸 4 - tert - ブチルエステル . 実施例 1 に従って、3.4 g (7.9 mmol) の 5, 5 - ジメチル - 3 - (4 - メチル - 2 - オキソ - 5 - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - オクタン酸 tert - ブチルエステル、16 mL (12.8 mmol) の 0.8 N LiOH および 4.5 mL の 30% H_2O_2 から、2.42 g (> 100%) の表題化合物を油として得た。

【化 4 7】

20

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): 0.77-0.82 (m, 9H), 1.14-1.29 (m, 5H), 1.42 (s, 9H), 1.77 (dd, 1H, $J = 8$ Hz, 16 Hz), 2.36 (dd, 1H, $J = 6$ Hz, 16 Hz), 2.59 (dd, 1H, $J = 8$ Hz, 16 Hz), 2.75-2.85 (m, 1H).

【0 1 6 2】

(S) - 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5, 5 - ジメチル - オクタン酸 tert - ブチルエステル . 実施例 1 に従って、2.14 g (7.9 mmol) の 2 - (2, 2 - ジメチル - フェニル) - コハク酸 4 - tert - ブチルエステル、1.7 mL の DPPA、1.1 mL の Et_3N および 2.44 mL の BnOH から、1.63 g (2段階で 54.8%) の表題化合物を油として得た。

30

【化 4 8】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): 0.78-0.89 (m, 9H), 1.10-1.30 (m, 5H), 1.36 (s, 9H), 2.39 (t, 2H, $J = 5$ Hz), 4.95-4.05 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.09 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.22-7.30 (m, 5H).

40

【0 1 6 3】

(S) - 3 - アミノ - 5, 5 - ジメチル - オクタン酸 tert - ブチルエステル . 実施例 1 に従って、1.63 g の 3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 5, 5 - ジメチル - オクタン酸 tert - ブチルエステルおよび 0.2 g の 20% Pd/C から、表題化合物を得た。

【化 4 9】

^1H NMR (400 MHz; CDCl_3): 0.84-0.89 (m, 9H), 1.13-1.39 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.25 (dd, 1H, $J = 8.4$ Hz, 15.6 Hz), 2.35 (dd, 1H, $J = 4.4$ Hz, 15.6 Hz), 2.79 (s, br, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H). MS, m/z , 244.2 ($M+1$) $^+$.

【 0 1 6 4】

10

塩酸 (S) - 3 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - オクタン酸 . 実施例 1 に従って、 3 - アミノ - 5 , 5 - ジメチル - オクタン酸 *tert* - ブチルエステルを 3 N HCl で処理して、 286 mg の表題化合物を固体として得た。

【化 5 0】

 ^1H NMR

(400 MHz; CD_3OD): 0.87-0.93 (m, 9H), 1.18-1.31 (m, 4H), 1.51 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, 14.4 Hz), 1.62 (dd, 1H, $J = 6.8$ Hz, 14.4 Hz), 2.60 (dd, 1H, $J = 8$ Hz, 17.6 Hz), 2.73 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, 7.6 Hz), 3.55-3.60 (m, 1H). MS (APCI), m/z : 188.1 ($M+1$) $^+$. 186.1 ($M-1$) $^+$.

20

$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ に関する分析計算値: C : 53.17、H : 9.92、N : 6.20、Cl : 15.69。実測値: C : 53.19、H : 10.00、N : 6.08、Cl : 15.25。 = + 20° (MeOH)。MP : 194.2 ~ 195.2。

【 0 1 6 5】

実施例 7 . 2 - アミノメチル - 3 - (1 - メチル - シクロプロピル) - プロピオン酸 30
2 - シアノ - 3 - (1 - メチル - シクロプロピル) - アクリル酸エチルエステル .

50 mL の CH_2Cl_2 中の 1 - メチルシクロプロパン - メタノール (Aldrich, 1.13 mL, 11.6 mmol) に、天然アルミナ (2.5 g) を、次に PCC (2.5 g, 11.6 mmol) を付加し、コンゴ物を周囲温度で 3 時間攪拌した。混合物を真空下でシリカゲルの 1 cm プラグを通して濾過し、 Et_2O ですすいだ。濾液を約 5 mL の総容積に濃縮した。残渣に、THF (10 mL)、シアノ酢酸エチル (1.2 mL, 11.3 mmol)、ピペリジン (5 滴)、そして最後に酢酸 (5 滴) を付加した。全体を周囲温度で一晩攪拌し、次に Et_2O および飽和 NaHCO_3 水溶液間に分配した。相を分離させて、有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー処理 (10 ~ 15% EtOAc / ヘキサン) により、0.53 g (25%) のエステルを無色油として得たが、これは、放置すると結晶化した。融点 35 ~ 37。 40

【化 5 1】

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.99 (s, 1H), 4.27 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.14 (s, 2H), 1.07 (s, 2H). ^{13}C NMR δ . 170.44, 162.90, 115.17, 103.69, 62.52, 21.24, 21.07 (2C), 20.71, 14.35.

50

C₁₀H₁₃N O₂に関する分析計算値：C：67.02、H：7.31、N：7.82。実測値：C：66.86、H：7.47、N：7.70。

【0166】

2 - アミノメチル - 3 - (1 - メチル - シクロプロピル) - プロピオン酸エチルエステル . 16 mLのEtOH：THF (1:1) 中の2 - シアノ - 3 - (1 - メチル - シクロプロピル) - アクリル酸エチルエステル (0.45 g, 2.51 mmol) に、RaNi (0.4 g) を付加し、混合物をパー振盪器中で48 psiで15.5時間水素添加した。次にパールマン触媒 (0.5 g) を付加し、水素添加をさらに15時間継続した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー処理 (2 3 4 5 6 8% MeOH / CH₂Cl₂) により、0.25 g (54%) のアミノエステルを無色油として得た。

10

【化52】

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.97 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 1.28 (d, J = 7.3Hz, 2H), 1.19 (bs, 2H), 1.09 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.04 (m, 4H). LRMS: m/z 186.1 (M+1).

【0167】

20

2 - アミノメチル - 3 - (1 - メチル - シクロプロピル) - プロピオン酸 . 10 mLのメタノール中の2 - アミノメチル - 3 - (1 - メチル - シクロプロピル) - プロピオン酸エチルエステル (0.25 g, 1.35 mmol) の溶液に、0 で、10% NaOH水溶液 (10 mL) を付加した。混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次に濃縮して、メタノールを除去した。残渣を0 に冷却し、濃HClでpH 2の酸性にした。周囲温度に暖めた後、混合物をDOWEX - 50WX8 - 100イオン交換樹脂上に載せて、リトマスで中性になるまで、H₂Oで溶離した。5% NH₄OH水溶液 (100 mL) を用いて溶離を継続し、アルカリ性分画を濃縮して、0.15 g (71%) のアミノ酸を無色固体として得た。

【化53】

30

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.72 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.34 (dd, J = 8.5, 13.9 Hz, 1H), 1.19 (dd, J = 6.1, 13.9 Hz, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.05 (m, 4H). LRMS: m/z 158.0 (M+1).

【0168】

実施例 8 . (3 S , 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸

(5 S) - 5 - メチル - オクタ - 2 , 6 - ジエノン酸tert - ブチルエステル .

40

トルエン30 mL中の(S) - 3 - メチル - ヘキサ - 4 - エノン酸エチルエステル (1.0 g, 6.4 mmol) の溶液に、- 78 で、DIBALH (THF中1.0 M, 6.4 mL) を5分間掛けて滴下した。混合物を- 78 で45分間攪拌し、この時点で、5滴のメタノールを付加すると、激しいH₂発生を生じた。気体発生が観察されなくなるまで、メタノールを付加した (約5 mL) 。この時点で冷浴を除去し、約5 mLの飽和Na⁺K⁺酒石酸塩水溶液を付加した。混合物が室温に達したら、さらなる飽和Na⁺K⁺酒石酸塩水溶液およびEt₂Oを付加し、相がほとんど透明になるまで (約1時間) 、攪拌を継続した。相を分離させ、有機相をブラインで洗浄して、乾燥 (MgSO₄) し、揮発性事象のために総容積約10 mLに濃縮した。粗製混合物を、上記の方法により10 mmolのエステルから調製されたアルデヒドの付加的バッチと併合し、全体を精製せずに用いた。25 mLのTHF中の水素化ナトリウム (鉍

50

油中60%分散液)の懸濁液に、*t*-ブチル-P, *P*-ジメチルホスホノアセレート(3.0 mL, 15 mmol)を1時間掛けて滴下して、 H_2 の発生を制御下に置いた。付加完了後、トルエン中の粗製アルデヒド(総量約20 mL)を迅速に滴下し、混合物を周囲温度で一晩攪拌した。混合物を Et_2O および飽和 NH_4Cl 水溶液間に分配し、相を分離させて、有機相をブラインで洗浄し、乾燥($MgSO_4$)して、濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー処理(0-35% $EtOAc$ /ヘキサン)により、1.0 g(29%、2段階)の不飽和エステルを淡黄色油として得た。

【化54】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.75 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.30

10

(m, 2H), 2.03-2.29 (m, 3H), 1.58 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

(S)-3-メチル-ヘキサ-4-エノン酸エチルエステルは、文献プロトコール [Hill, R.K.; Soman, R.; Sawada, S., J. Org. Chem., 1972, 37, 3737] に従って、トリエチルオルトアセートを用いたジョンソン・クライゼン転位により、(S)-トランス-3-ペンテン-2-オールから調製した [Liang, J.; Hoard, D.W.; Van Khau, V.; Martinelli, M.J.; Moher, E.D.; Moore, R.E.; Tius, M.A. J. Org. Chem., 1999, 64, 1459]。

20

【0169】

(3R, 5S)-3-[ベンジル-(1-フェニル-エチル)-アミノ]-5-メチル-オクト-6-エノン酸 *tert*-ブチルエステル. 9.0 mLのTHF中の(S)-(-)-N-ベンジル-5-メチルベンジルアミン(0.60 mL, 2.85 mmol)の溶液に、-78℃で、*n*-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6 M, 1.6 mL)を迅速に滴下して、深桃色を生じた。混合物を-78℃で30分間攪拌し、この時点で、1.0 mLのTHF中の(5S)-5-メチル-オクタ-2, 6-ジエノン酸 *tert*-ブチルエステル(0.5 g, 2.38 mmol)を徐々に滴下して、淡褐色を生じたが、これは3時間経つと暗色になった。混合物を-78℃で3時間攪拌し、次に飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。混合物を室温に暖めさせて、一晩攪拌し、次に $EtOAc$ および飽和 NH_4Cl 水溶液間に分配した。相を濃縮し、有機相を乾燥($MgSO_4$)し、濃縮した。残渣のフラッシュクロマトグラフィー処理(35% $EtOAc$ /ヘキサン)により、0.52 g(52%)のアミノエステルを黄色油として得た。

30

【化55】

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.34 (m,

2H), 7.20 (m, 8H), 5.27 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.98 (dd, $J = 3.7$, 14.2 Hz, 1H), 1.81 (dd, $J = 9.3$, 14.4 Hz, 1H), 1.54 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.99 (m, 2H), 0.74 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

40

【0170】

(3S, 5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸. 50 mLのMeOH中の(3R, 5S)-3-[ベンジル-(1-フェニル-エチル)-アミノ]-5-メチル-オ

50

クト - 6 - エノン酸 *tert* - ブチルエステル (0.92 g, 2.18 mmol) の溶液に、20% Pd / C (0.20 g) を付加し、混合物をパー振盪器中で 48 psi で 23 時間水素添加した。混合物を濾過し、濃縮した。10 mL の CH_2Cl_2 中の粗製アミノエステルに、1.0 mL のトリフルオロ酢酸を付加し、溶液を周囲温度で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を最小量の H_2O 中に溶解し、DOWEX - 50WX8 - 100 イオン交換樹脂上に載せた。リトマスで中世になるまでカラムを H_2O で溶離し、次に 5% NH_4OH 水溶液 (100 mL) を用いて溶離を継続した。アルカリ性分画を濃縮して、0.25 g (66%、2 段階) のアミノ酸をオフホワイト色固体として得た。

【化 56】

10

^1H NMR (CD_3OD) δ 3.41 (m, 1H),
2.36 (dd, $J = 5.1, 16.6$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 8.1, 16.6$ Hz, 1H), 1.42 (m,
2H), 1.24 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 1.00 (m, 1H), 0.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H),
0.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LRMS: m/z 172.1 (M-1).

【0171】

実施例 9. 2 - アミノメチル - 8 - メチル - ノナン酸

20

2 - アミノメチル - 4, 4, 8 - トリメチル - ノナン酸の手法と同様の手法を用いて、6 - メチル - 1 - ヘプタノール m/z 202.1 (M+) から 2 - アミノメチル - 8 - メチル - ノナン酸を調製した。

【0172】

2 - アミノメチル - 4, 8 - ジメチル - ノナン酸

(R) - 2, 6 - ジメチルヘプタン - 1 - オール. マグネシウム・ターニング (2.04 g, 84 mmol) およびヨウ素の結晶を、1 - プロモ - 3 - メチルブタン (0.3 mL、正味) の付加のために、5 mL THF 中に懸濁した。グリニャール精製を開始するために、混合物を加熱した。残りの 1 - プロモ - 3 - メチルブタン (8.63 mL, 72 mmol) を THF (60 mL) 中に希釈し、滴下した。混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、-5 に冷却した。THF (50 mL) 中の塩化銅 (1.21 g, 9 mmol) および LiCl (0.76 g, 18 mmol) の溶液を、温度を 0 より低く保持しながら、滴下した。その結果生じた混合物を 20 分間攪拌し、THF (20 mL) 中の (R) - 3 - プロモ - 2 - メチルプロパノールを、温度を 0 より低く保持しながら、滴下した。混合物を一晩で徐々に周囲温度に到達させた。水酸化アンモニウムおよび水で、反応混合物をクエンチした。混合物を EtOAc で希釈し、3 × 20 mL の EtOAc で抽出した。有機物をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) して、濾過し、濃縮した。残留油をシリカゲルクロマトグラフィー (90/10 のヘキサン / EtOAc) により精製して、2.67 g の (R) - 2, 6 - ジメチルヘプタン - 1 - オールを得た。

30

【0173】

(R) - 1 - ヨード - 2, 6 - ジメチルヘプタン.

CH_2Cl_2 中の支持トリフェニルホスフィン (6.55 g, 19.67 mmol) の混合物に、ヨウ素 (4.99 g, 19.67 mmol) およびイミダゾール (1.33 g, 19.67 mmol) を付加した。混合物を周囲温度に暖めて、1 時間攪拌し、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中の (R) - 2, 6 - ジメチルヘプタン - 1 - オールの滴下のために、0 に冷却した。混合物を周囲温度に到達させて、1 時間攪拌し、この時点で、それをセライトのパッドに通して濾過し、固体を CH_2Cl_2 で洗浄した。濾液を濃縮し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(R) - 1 - ヨード - 2, 6 - ジメチルヘプタン (2.44 g) を得た。

40

【0174】

(4R) - 4, 8 - ジメチルノナン酸 *t* - ブチルエステル.

THF (8 mL) 中のジイソプロピルアミン (0.827 mL, 5.9 mmol) に、-78 で、nBuLi (ペンタン中の 2.

50

6 M溶液2.65 mL)を付加した。溶液を - 78 で30分間撹拌した後、酢酸 t - ブチル (0.8 mL, 5.9 mmol)を付加した。混合物を - 78 で2時間撹拌し、次に T H F (1 mL)中の (R) - 1 - ヨード - 2 , 6 - ジメチルヘプタン (0.3 g, 1.18 mmol) および H M P A (1.5 mL)を付加した。反応物を - 78 で撹拌して、一晩で徐々に周囲温度に到達させた後、35 に加熱して、反応を完了させた。塩化アンモニウム (飽和水溶液)の付加により反応をクエンチし、混合物を E t O A c (2×10 mL)で抽出した。有機物を併合し、水で洗浄して、乾燥 (M g S O₄)し、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (98/2のヘキサン / E t O A c)により、0.25 gの (4 R) - 4 , 8 - ジメチルノナン酸 t - ブチルエステルを得た。

【0175】

(4 R) - 4 , 8 - ジメチルノナン酸 . 25 mLの C H₂ C l₂中の (4 R) - 4 , 8 - ジメチルノナン酸 t - ブチルエステルを、T F A (6 mL)で処理した。混合物を一晩で周囲温度に到達させ、撹拌した。溶媒を回転蒸発により除去し、混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (95/5のヘキサン / E t O A c)により精製して、0.962 gの (4 R) - 4 , 8 - ジメチルノナン酸を得た。m / z 185 (M -)。

【0176】

3 - (4 R , 8 - ジメチル - ノナノイル) - 4 (S) - メチル - 5 (R) - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン . (4 R , 5 S) - 4 - メチル - 3 - (R) - 4 - メチル - ヘプタノイル) - 5 - オキサゾリジン - 2 - オンと同様の手法を用いて、3 - (4 R , 8 - ジメチル - ノナノイル) - 4 (S) - メチル - 5 (R) - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン (1.35 g)を得た。m / z 346.5 (M +)。

【0177】

[4 R , 8 - ジメチル - 2 R - (4 R - メチル - 2 - オキソ - 5 R - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - ノニル] - カルバミン酸ベンジルエステル . C H₂ C l₂ (12 mL) および T i C l₄ (C H₂ C l₂中の1 M溶液3.04 mL)中の3 - (4 (R) , 8 - ジメチル - ノナノイル) - 4 (S) - メチル - 5 (R) - フェニル - オキサゾリジン - 2 - オン (1.05 g, 3.04 mmol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0.55 mL, 3.19 mmol)を - 20 で付加した。その結果生じた暗赤色溶液を - 20 で30分間撹拌した後、C H₂ C l₂ (3.5 mL) および T i C l₄ (3.34 mL)中のN - メトキシメチルベンジルカルバメート (0.652 g, 3.34 mmol)の溶液を付加した。混合物を0 で4時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液の付加により、反応をクエンチした。混合物をC H₂ C l₂ (3×15 mL)で抽出した。有機物を併合し、1 N H C lで洗浄し、N a O Hで中和した後、ブラインで洗浄した。有機物を乾燥 (M g S O₄)し、濾過して、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (95/5のヘキサン / E t O A c)により精製して、0.555 gの[4 R , 8 - ジメチル - 2 R - (4 R - メチル - 2 - オキソ - 5 R - フェニル - オキサゾリジン - 3 - カルボニル) - ノニル] - カルバミン酸ベンジルエステルを得た。

【0178】

2 (R) - (ベンジルオキシカルボニルアミノ - メチル) - 4 (R) , 8 - ジメチル - ノナン酸 . (S) - 2 ((R) - 2 - メチル = ペンチル)コハク酸 t - ブチルエステル
の手法と同様の手法を用いて、0.198 gの2 (R) - (ベンジルオキシカルボニルアミノ - メチル) - 4 (R) , 8 - ジメチル - ノナン酸を得た。

【0179】

2 - アミノメチル - 4 , 8 - ジメチルノナン酸 . 2 (R) - (ベンジルオキシカルボニルアミノ - メチル) - 4 (R) , 8 - ジメチル - ノナン酸 (0.148 g, 0.566 mmol)を、20% P d / Cの存在下で水素で処理して、濾過およびシリカゲルクロマトグラフィー (85/15のC H₂ C l₂ / M e O H)による精製後に、0.082 gの2 - アミノメチル - 4 , 8 - ジメチルノナン酸を得た。m / z 216.3 (M +)。

【0180】

実施例 10 . 2 - アミノメチル - 4 , 4 , 8 - トリメチル - ノナン酸

2 , 2 , 6 - トリメチル - ヘプタン酸メチルエステル . T H F (22 mL)中のジイ

10

20

30

40

50

ソプロピルアミン (1.54 mL, 11.03 mmol) に、 -78°C で、*n* B u L i (ヘキサン中の1.6 M溶液6.89 mL) を付加した。溶液を -78°C で30分間撹拌した後、イソ酪酸メチル (0.97 mL, 8.48 mmol) を付加した。混合物を -78°C で2時間撹拌し、次に T H F (6 mL) 中の 1 - ヨード - 4 - メチルペンタン (1.8 g, 8.48 mmol) および D M P U (0.55 mL, 4.24 mmol) を付加した。反応物を -78°C で撹拌して、16時間掛けて徐々に周囲温度に到達させた。塩化アンモニウム (飽和水溶液) の付加により反応をクエンチし、混合物を E t O A c (2×10 mL) で抽出した。有機物を併合し、水で洗浄して、乾燥 (M g S O₄) し、濾過して、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (99/1のヘキサン / E t O A c) により、1.57 g の 2 , 2 , 6 - トリメチルヘプタン酸メチルエステルを得た。

【 0 1 8 1 】

2 , 2 , 6 - トリメチルヘプタン - 1 - オール . 2 , 2 , 6 - トリメチルヘプタン酸メチルエステル (1.97 g, 10.6 mmol) をトルエン (65 mL) 中に取り、 -78°C に冷却した。D i B A L H (トルエン中1 N溶液12.7 mL) を滴下した。45分後、1.5 mLの D i B A L H を付加した。2時間後、 -78°C で15 mLの M e O H を付加することにより、反応をクエンチした。混合物を周囲温度に暖めて、次に10 mLの1 N H C l の付加のために再び -78°C に冷却した。混合物を E t O A c (3×15 mL) で抽出した。併合有機物をブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O₄) し、濾過して、濃縮した。残留油をシリカゲルクロマトグラフィー (95/5のヘキサン / E t O A c) により精製して、2 , 2 , 6 - トリメチル - ヘプタン - 1 - オール (0.88 g) を得た。m / z 159 (M +) 。

【 0 1 8 2 】

2 , 2 , 6 - トリメチル - ヘプタナール . クロロクロム酸ピリジニウム (P C C、4.17 g, 19.4 mmol) を C H₂ C l₂ 中の中性アルミナ (14.6 g) と併合し、周囲温度で15分間撹拌した。アルコールを C H₂ C l₂ 中に希釈し、混合物を周囲温度で2時間撹拌した。溶液をシリカのパッドを通して濾過し、固体を C H₂ C l₂ で洗浄した。濾液を蒸発させて、1.05 g の m / z 157 (M +) 2 , 2 , 6 - ヘプタナールを得て、これをさらに精製せずに続行した。

【 0 1 8 3 】

2 - シアノ - 4 , 4 , 8 - トリメチル - ノン - 2 - エノン酸ベンジルエステル . トルエン (50 mL) 中の 2 , 2 , 6 - トリメチル - ヘプタナール (1.05 g, 6.73 mmol)、ピペリジン (0.19 mL, 2.01 mmol) およびシアノ酢酸ベンジル (1.29 g, 7.4 mmol) の混合物に、氷酢酸 (0.72 g, 12.1 mmol) を付加した。フラスコにディーン・スタークとラップを装備し、混合物を還流下で18時間加熱した。混合物を冷却し、希 H C l で処理して、層を分離させた。有機物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で、その後ブラインで洗浄し、乾燥 (M g S O₄) して、濾過し、濃縮した。残留油をシリカゲルクロマトグラフィー (98/2のヘキサン / E t O A c) により精製して、1.3 g の 2 - シアノ - 4 , 4 , 8 - トリメチル - ノン - 2 - エノン酸ベンジルエステルを得た。m / z 314 (M +) 。

【 0 1 8 4 】

2 - アミノメチル - 4 , 4 , 8 - トリメチル - ノナン酸 . T H F (50 mL) 中の 2 - シアノ - 4 , 4 , 8 - トリメチル - ノン - 2 - エノン酸ベンジルエステル (1.3 g, 4.14 mmol) を、20% P d / C の存在下で水素で処理して、シアン酸およびシアノメチルエステルの混合物を得た。混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、278 mg の 80105 x 41-1-2 を得た。次に酸を、M e O H / N H₄ O H 中のラネー N i の存在下で水素で処理して、0.16 g の 2 - アミノメチル - 4 , 4 , 8 - トリメチル - ノナン酸を得た。m / z 230.3 (M +) 。

【 0 1 8 5 】

実施例 1 1 . 2 - アミノメチル - 4 - エチル - オクタン酸

2 - アミノメチル - 4 , 4 , 8 - トリメチル - ノナン酸の手法と同様の手法を用いて、2 - エチルヘキサナールから 2 - アミノメチル - 4 - エチル - オクタン酸を調製した。m / z 202.1 (M +) 。

【 0 1 8 6 】

10

20

30

40

50

実施例 12 . 2 - アミノメチル - 4 - エチル - 8 - メチル - ノナン酸

2 - アミノメチル - 4 , 4 , 8 - トリメチル - ノナン酸の手法と同様の手法を用いて、2 , 6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルフェニルシクロプロピルカルボキシレートから 2 - アミノメチル - 8 - メチル - ノナン酸を調製した。m / z 230.2 (M +) 。

【 0 1 8 7 】

実施例 13 . 3 - アミノ - 2 - [1 - (4 - メチル - ペンチル) - シクロプロピルメチル] - プロピオン酸

2 - アミノメチル - 4 , 4 , 8 - トリメチル - ノナン酸の手法と同様の手法を用いて、2 , 6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルフェニルシクロプロピルカルボキシレートから 2 - アミノメチル - 8 - メチル - ノナン酸を調製した。m / z 228.2 (M +) 。

10

【 0 1 8 8 】

実施例 14 . 2 - アミノメチル - 4 - エチル - ヘキサン酸

2 - アミノメチル - 4 , 8 - ジメチル - ノナン酸の手法と同様の手法を用いて、4 - エチルヘキサン酸から 2 - アミノメチル - 4 - エチル - ヘキサン酸を調製した。m / z 174.1。

【 0 1 8 9 】

実施例 15 . 3 (S) - アミノ - 3 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸

2 - メチル - プロパン - 2 (S) - スルフィン酸 (1 , 3 - ジメチル - ペンチリデン) - アミド . (S) - (-) - 2 - メチル - 2 - プロパンスルホンアミド (500 mg , 4.1 mmol) 、 4 - メチル - 2 - ヘキサノン (470 mg , 4.1 mmol) およびチタン (I V) エトキシド (1.7 mL , 8.3 mmol) の溶液を、18時間還流、加熱した。反応混合物を、迅速に攪拌しながら 20 mL ブライン中に注ぎ入れた。その結果生じた溶液をセライトを通して濾過し、有機層を分離させた。水性層を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。併合有機物を乾燥 (M g S O ₄) し、濾過して、濃縮した。その結果生じた油をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 25 % E t O A c) により精製して、575 mg の 2 - メチル - プロパン - 2 (S) - スルフィン酸 (1 , 3 - ジメチル - ペンチリデン) - アミドを黄色油として得た。

20

【 0 1 9 0 】

3 , 5 - ジメチル - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 (S) - スルフィニルアミノ) - ヘプタン酸メチルエステル . T H F (6 mL) 中のリチウムビス (トリメチルシリル) アミド (T H F 中の 1 M 溶液 5.1 mL) の - 78 溶液に、酢酸メチル (0.41 mL , 5.1 mmol) を滴下した。20 分間攪拌後、T H F (3 mL) 中のクロロチタントリイソプロポキシド (2.5 mL , 10 mmol) の溶液を滴下した。1 時間後、T H F (3 mL) 中の 2 - メチル - プロパン - 2 (S) - スルフィン酸 (1 , 3 - ジメチル - ペンチリデン) - アミド (560 mg , 2.6 mmol) を - 78 で滴下した。反応物を - 78 で 5 時間攪拌し、次に 10 mL の塩化アンモニウムの付加によりクエンチして、室温に暖めた。混合物を 10 mL の水で希釈して、濾過した。水性層を酢酸エチル (2 × 20 mL) で抽出した。併合有機物をブラインで洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) して、濾過し、濃縮した。その結果生じた油をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 30 % E t O A c) により精製して、360 mg の 3 , 5 - ジメチル - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 (S) - スルフィニルアミノ) - ヘプタン酸メチルエステルを得た。

30

40

【 0 1 9 1 】

3 (S) - アミノ - 3 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸 . 3 , 5 - ジメチル - 3 - (2 - メチル - プロパン - 2 (S) - スルフィニルアミノ) - ヘプタン酸メチルエステル (360 mg , 1.2 mmol) を 6 N H C l (2 mL) およびジオキサン (2 mL) 中に溶解し、100 で 6 時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水で希釈して、E t O A c (15 mL) で抽出した。有機物をイオン交換クロマトグラフィーにより精製して 3 (S) - アミノ - 3 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸 (270 mg) を得て、次にシリカゲルクロマトグラフィー (70 : 25 : 5 の C H ₂ C l ₂ / M e O H / N H ₄ O H) により再精製して、203 mg の 3 (S) - アミノ - 3 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸を白色固体として得た。m / z 174 (C ₉ H ₁₉ N O ₂ + H) 。

50

【 0 1 9 2 】

実施例 1 6 . 3 (S) - アミノ - 3 , 5 - ジメチル - ノナン 酸

3 (S) - アミノ - 3 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸の手法と同様の手法を用いて、3 (S) - アミノ - 3 , 5 - ジメチル - ノナン酸を調製した。m / z 202.1 ($C_{11}H_{23}NO_2 + H$)。

【 0 1 9 3 】

実施例 1 7 . 3 (S) - アミノ - 3 , 5 - ジメチル - オクタン 酸

3 (S) - アミノ - 3 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸の手法と同様の手法を用いて、3 (S) - アミノ - 3 , 5 - ジメチル - ノナン酸を調製した。m / z 188.1 ($C_{10}H_{21}NO_2 + H$)。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT						International Application No PCT/IB2004/002978
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER						
IPC 7	A61K31/197	A61P3/00	A61P19/02	A61P21/06	A61P25/00	
	A61P25/06	A61P25/08	A61P25/14	A61P25/16	A61P25/22	
	A61P25/28	A61P25/30	A61P25/34	A61P29/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC						
B. FIELDS SEARCHED						
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)						
IPC 7	A61K	A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)						
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BIOSIS, EMBASE						
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.	
X	WO 02/073208 A (TAN CHRISTOPHER Y K ; CARRAN JOHN R (CA); KIM STEPHEN T (CA); KONG XIA) 19 September 2002 (2002-09-19) abstract; claims 37,40 page 14, line 28 - page 15, line 9 page 37, line 15 - page 38, line 3; claim 36 page 60; compounds 6,8				1,2,4,12	
X,P	WO 03/082807 A (SCHWARZ JACOB BRADLEY ; WARNER LAMBERT CO (US); WUSTROW DAVID JUERGEN) 9 October 2003 (2003-10-09) the whole document				1-12	
-/-						
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.						
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family						
Date of the actual completion of the international search				Date of mailing of the international search report		
24 March 2005				18/04/2005		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016				Authorized officer A. Jakobs		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/IB2004/002978

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2004/016259 A (WILLIAMS RICHARD GRIFFITH ; FIELD MARK JOHN (GB); PFIZER LTD (GB); PFI) 26 February 2004 (2004-02-26) the whole document	1-3,7,9, 11,12
X,P	WO 2004/054559 A (TAYLOR CHARLES PRICE JR ; WARNER LAMBERT CO (US); WUSTROW DAVID JUERGE) 1 July 2004 (2004-07-01) abstract page 1, line 25 - page 9, line 15 page 52, line 21 - page 54, line 20; claims 1-14	1-6,8,10
E	WO 2005/018621 A (PFIZER PRODUCTS INC; COE, JOTHAM, WADSWORTH; SANDS, STEVEN, BRADLEY) 3 March 2005 (2005-03-03) the whole document	1,4,6-12
E	WO 2005/018622 A (PFIZER PRODUCTS INC; COE, JOTHAM, WADSWORTH; O'NEILL, BRIAN, THOMAS; S) 3 March 2005 (2005-03-03) the whole document	4,6-12
E	WO 2005/018670 A (PFIZER PRODUCTS INC; COE, JOTHAM, WADSWORTH; IREDALE, PHILIP, ANDREW;) 3 March 2005 (2005-03-03) abstract page 1, line 30 - page 2, line 31; claims 4,9	7,9,11, 12
A	WO 98/40055 A (TAN CHRISTOPHER Y K ; CARRAN JOHN R (CA); UNIV KINGSTON (CA); MILNE PA) 17 September 1998 (1998-09-17) the whole document	1-6,8,10
A	WO 00/59864 A (BIOPROJET SOC CIV ; INST NAT SANTE RECH MED (FR); SCHWARTZ JEAN CHARLE) 12 October 2000 (2000-10-12) the whole document	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/002978**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-6,8,10 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2004 /002978

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-6,8,10

Use of a compound of formula I, Ia in relation to the treatment of the disorders mentioned in claims 1-5

2. claims: 7,9,11,12

Use of a compound of formula II, IIa, III, IV in relation to the treatment of the disorders mentioned in claims 1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/002978

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02073208 A	19-09-2002	WO 02073208 A2 CA 2440834 A1 EP 1386166 A2 JP 2004538258 T MX PA03008164 A US 2003194375 A1	19-09-2002 19-09-2002 04-02-2004 24-12-2004 12-12-2003 16-10-2003
WO 03082807 A	09-10-2003	AU 2003208538 A1 BR 0308814 A CA 2480872 A1 EP 1492761 A2 HR 20040891 A2 WO 03082807 A2 US 2003195251 A1	13-10-2003 04-01-2005 09-10-2003 05-01-2005 31-12-2004 09-10-2003 16-10-2003
WO 2004016259 A	26-02-2004	WO 2004016259 A1 WO 2004016260 A1 US 2004092522 A1 US 2004092591 A1 US 2004157847 A1	26-02-2004 26-02-2004 13-05-2004 13-05-2004 12-08-2004
WO 2004054559 A	01-07-2004	CA 2451267 A1 WO 2004054577 A1 WO 2004054559 A1 WO 2004054563 A1 WO 2004054565 A1 WO 2004054564 A1 WO 2004054566 A1 WO 2004054560 A1 US 2004176456 A1 US 2004138305 A1 US 2004132636 A1 US 2004180958 A1 US 2004186177 A1 US 2004143014 A1 US 2004180959 A1	13-06-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 09-09-2004 15-07-2004 08-07-2004 16-09-2004 23-09-2004 22-07-2004 16-09-2004
WO 2005018621 A	03-03-2005	WO 2005018621 A1 US 2005043407 A1	03-03-2005 24-02-2005
WO 2005018622 A	03-03-2005	WO 2005018622 A1 US 2005043406 A1	03-03-2005 24-02-2005
WO 2005018670 A	03-03-2005	WO 2005018670 A1 US 2005043345 A1	03-03-2005 24-02-2005
WO 9840055 A	17-09-1998	AU 6492398 A CA 2283313 A1 WO 9840055 A2 EP 0969823 A2 JP 2001515483 T NZ 337849 A US 6306909 B1 US 2002025949 A1 US 2003229144 A1	29-09-1998 17-09-1998 17-09-1998 12-01-2000 18-09-2001 28-01-2000 23-10-2001 28-02-2002 11-12-2003
WO 0059864 A	12-10-2000	FR 2791982 A1 AT 259348 T	13-10-2000 15-02-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB2004/002978

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0059864	A	CA 2368493 A1	12-10-2000
		DE 60008222 D1	18-03-2004
		DE 60008222 T2	02-12-2004
		DK 1165491 T3	14-06-2004
		EP 1165491 A1	02-01-2002
		ES 2218143 T3	16-11-2004
		WO 0059864 A1	12-10-2000
		JP 2003506317 T	18-02-2003
		PT 1165491 T	30-06-2004
		US 2005027013 A1	03-02-2005

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/02

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(72)発明者 ブラムソン, キャンディス ロスコフ

アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 1 0 5, アナーバー, プリマス ロード 2 8 0 0, ファイザー
グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 ヘイグ, ジョージ マイケル

アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 1 0 5, アナーバー, プリマス ロード 2 8 0 0, ファイザー
グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 シュライアー, デニス ジェイ.

アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 1 0 5, アナーバー, プリマス ロード 2 8 0 0, ファイザー
グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

(72)発明者 ワン, フォン

アメリカ合衆国, ミシガン 4 8 1 0 5, アナーバー, プリマス ロード 2 8 0 0, ファイザー
グローバル リサーチ アンド ディベロップメント

F ターム(参考) 4C206 AA01 FA45 MA01 MA04 NA14 ZA03 ZA06 ZA08 ZA96 ZC39