

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3813152号
(P3813152)

(45) 発行日 平成18年8月23日(2006.8.23)

(24) 登録日 平成18年6月9日(2006.6.9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 213/56 (2006.01)
C O 7 D 213/61 (2006.01)
C O 7 D 213/64 (2006.01)
C O 7 D 213/65 (2006.01)
C O 7 D 213/68 (2006.01)

C O 7 D 213/56
 C O 7 D 213/61
 C O 7 D 213/64
 C O 7 D 213/65
 C O 7 D 213/68

請求項の数 2 (全 274 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-575901 (P2003-575901)
 (86) (22) 出願日 平成15年3月7日(2003.3.7)
 (65) 公表番号 特表2005-519958 (P2005-519958A)
 (43) 公表日 平成17年7月7日(2005.7.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/007320
 (87) 国際公開番号 W02003/077847
 (87) 国際公開日 平成15年9月25日(2003.9.25)
 審査請求日 平成16年11月9日(2004.11.9)
 (31) 優先権主張番号 60/363,597
 (32) 優先日 平成14年3月12日(2002.3.12)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/428,351
 (32) 優先日 平成14年11月22日(2002.11.22)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 390023526
 メルク エンド カムパニー インコーポ
 レーテッド
 MERCK & COMPANY INC
 OPORATED
 アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
 ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
 ュー 126
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100113332
 弁理士 一入 章夫
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

早期審査対象出願

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換アミド類

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(1) N-[(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル)-2-(5-トリフルオロメチルピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド];

(2) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(3) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(4) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(5) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(6) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(7) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルフェニル)-1-メチル

プロピル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド;

(8) N - [3 - (5 - クロロ - 2 - ピリジル) - 2 - フェニル - 1 - メチルプロピル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド;

(9) N - [3 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (3 - シアノ - フェニル) - 1 - メチルプロピル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド;

(10) N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - インドリル) - 1 - メチル]プロピル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - オキシピリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパンアミド;

10

(11) N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (7 - アザインドール - N - イル) - 1 - メチル]プロピル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド;

(12) N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (1 - インドリニル) - 1 - メチル]プロピル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド;

(13) N - [3 - (4 - クロロ - フェニル) - 2 - (N - メチル - アニリノ) - 1 - メチル]プロピル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド;

20

(14) N - [3 - (4 - メトキシーフェニル) - 2 - (3 - シアノ - フェニル) - 1 - メチル]プロピル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド;

(15) N - [2 - (3 - シアノフェニル) - 1, 4 - ジメチルペンチル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド;

(16) N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - オキシド - 5 - シアノ - 3 - ピリジル) - 1 - メチル]プロピル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド;

(17) N - [2 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロブチル - 1 - メチル]プロピル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド;

30

(18) N - [2 - (3 - シアノフェニル) - 1 - メチル - ヘプチル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド;

(19) N - [2 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロペンチル - 1 - メチル]プロピル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド;

(20) N - [2 - (3 - シアノフェニル) - 3 - シクロヘキシル - 1 - メチル]プロピル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド

から選択される化合物および該化合物の製薬上許容される塩。

40

【請求項2】

N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - シアノフェニル) - 1 - メチル]プロピル] - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 2 - ピリジルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミドおよび該化合物の製薬上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

マリファナ（カンナビス・サティバ・エル）およびその誘導体は、医療および娯楽を目的として数世紀にわたって使用されてきた。マリファナおよび大麻における主要有効成分は、 Δ^9 - テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 - THC) であることが確認されている

50

。詳細な研究から、 Δ^9 -THCおよびカンナビノイド類の他の構成員の生理活性が、CB1およびCB2と称される2種類のGタンパク質結合受容体を介して起こることが明らかになっている。CB1受容体は、主として中枢神経系および末梢神経系で認められ、それより少ないが末梢臓器でも認められる。CB2受容体は、主としてリンパ組織および細胞で認められる。アラキドン酸から誘導されるカンナビノイド受容体に対する3種類の内因性リガンドが確認されている（アナンドアミド、2-アラキドノイルグリセリンおよび2-アラキドニルグリセリンエーテル）。それぞれが、鎮静、低体温、腸不動症、痛覚抑制、無痛覚症、強硬症、鎮吐および食欲刺激など、 Δ^9 -THCと同様の活性を有する作動薬である。

【0002】

10

個々のカンナビノイド受容体についての遺伝子が、マウスで障害されている。CB1^{-/-}受容体ノックアウトマウスは、正常かつ繁殖力を有するように見えた。それらマウスは、 Δ^9 -THCの効果に対して抵抗性であり、モルヒネの強化特性および禁断症候群の重度において強力な低下を示した。それらマウスはまた、運動活動低下および痛覚鈍麻も示した。CB2^{-/-}受容体ノックアウトマウスはたま、健常で繁殖力を有していた。その動物は、投与された Δ^9 -THCの中枢神経系介在効果に対しては抵抗性ではなかった。免疫細胞活性に対していくつかの効果があり、免疫系機能におけるCB2受容体の役割が強化された。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0003】

Δ^9 -THCに対する過剰曝露によって、過食、精神異常、低体温、記憶喪失および鎮静が生じ得る。カンナビノイド受容体に関する特異的合成リガンドが開発され、カンナビノイド受容体の特性決定に利用されている：CP55940 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988, 247, 1046-1051) ; WIN55212-2 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993, 264, 1352-1363) ; SR141716A (FEBS Lett. 1994, 350, 240-244; Life Sci. 1995, 56, 1941-1947) ; およびSR144528 (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 288, 582-589)。カンナビノイド受容体リガンドに関する薬理学および治療薬としての可能性について総説が出されている (Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8, 301-313; Ann. Rep. Med. Chem., A. Doherty, Ed.; Academic Press, NY 1999, Vol. 34, 199-208; Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 1529-1538; Trends in Pharma. Sci. 2000, 231, 218-224)。逆作動薬または拮抗薬であると特性決定されたCB1調節剤が少なくとも1種類あり、それはN-(1-ピペリジニル)-5-(4-クロロフェニル)-1-(2, 4-ジクロロフェニル)-4-メチルピラゾール-3-カルボキサミド (SR141716A) であり、現時点で摂食障害の治療用に臨床試験段階にある。現在もなお、ヒト医薬としての使用に好適な薬物動態特性および薬力学特性を有する強力な低分子量のCB1調節剤が必要とされている。

30

【0004】

CB1受容体調節剤 (CB1逆作動薬など) を用いる喘息の治療が、シナプス前カンナビノイドCB1受容体が、ノルアドレナリン放出の障害を介在する (モルモット肺において) という所見によって支持される (Europ. J. of Pharmacology, 2001, 431(2), 237-244)。

40

【0005】

CB1受容体調節剤による肝硬変の治療が、CB1受容体調節剤が四塩化炭素誘発肝硬変ラットで認められる低血圧を回復させ、上昇した腸間膜血流および門脈血圧を低下させるという所見によって支持される (Nature Medicine, 2001, 7(7), 827-832)。

【0006】

米国特許第5624941号および米国特許第6028084号、PCT特許出願WO98/43636およびWO98/43635、ならびにEPO特許出願EP-658546には、カンナビノイド受容体に対する活性を有する置換ピラゾール類が開示されてい

50

る。

【0007】

PCT特許出願WO98/31227およびWO98/41519にも、カンナビノイド受容体に対して活性を有する置換ピラゾール類が開示されている。

【0008】

PCT特許出願WO98/37061、WO00/10967およびWO00/10968には、カンナビノイド受容体に対して活性を有するジアリールエーテルスルホンアミド類が開示されている。

【0009】

PCT特許出願WO97/29079およびWO99/02499には、アルコキシイソインドロン類およびアルコキシキノロン類がカンナビノイド受容体に対して活性を有すると開示されている。

10

【0010】

米国特許第5532237号には、カンナビノイド受容体に対して活性を有するN-ベンゾイル-インドール誘導体が開示されている。

【0011】

米国特許第4973587号、5013837号、5081122号および5112820号、5292736号には、アミノアルキルインドール誘導体がカンナビノイド受容体に対して活性を有すると開示されている。

【0012】

20

PCT特許出願WO01/58869には、呼吸器および非呼吸器白血球活性化関連の障害を治療する上で有用なピラゾール類、ピロール類およびイミダゾールカンナビノイド受容体調節剤が開示されている。

【0013】

アベンティス (Aventis) に譲渡されたPCT公開WO01/64632、01/64633および01/64634は、カンナビノイド拮抗薬としてのアゼチジン誘導体に関するものである。

【0014】

シュルツらの報告 (Schultz, E. M, et al., J. Med Chem. 1967, 10, 717) およびピペスらの報告 (Pines, S. H. et al. J. Med. Chem. 1967, 10, 725) には、血漿コレステロールおよびペニシリン排泄に影響を与えるマレアミド酸類が開示されている。

30

【0015】

本発明の化合物は、カンナビノイド-1 (CB1) 受容体の調節剤であり、カンナビノイド-1 (CB1) 受容体が介在する疾患の治療、予防および抑制において有用である。特に本発明の化合物は、CB1受容体の拮抗薬または逆作動薬である。本発明は、カンナビノイド-1 (CB1) 受容体を調節する上でのこれら化合物の使用に関するものである。従って本発明の化合物は、精神異常、記憶障害、認識力障害、片頭痛、神経症、多発性硬化症およびギランバレー症候群などの神経-炎症障害およびウィルス性脳炎の炎症性続発症、脳血管発作、ならびに頭部外傷、不安障害、ストレス、癲癇、パーキンソン病、運動障害および統合失調症 (精神分裂病) の治療における中枢作用性薬剤として有用である。これら化合物は、物質乱用障害、特にオピエート類、アルコール、マリファナおよびニコチン乱用の治療においても有用である。これら化合物はまた、過剰の食物摂取を阻害することによる摂食障害とそれによって生じる肥満およびそれに関連する合併症の治療においても有用である。これら化合物は、便秘および慢性腸擬似閉塞の治療、ならびに喘息および肝硬変の治療においても有用である。

40

【課題を解決するための手段】

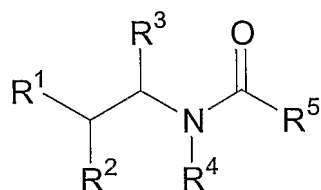
【0016】

本発明は、カンナビノイド-1 (CB1) 受容体の拮抗薬および/または逆作動薬であり、カンナビノイド-1 (CB1) 受容体が介在する疾患の治療、予防および抑制において有用な下記一般式 I の新規な置換アミドおよびその製薬上許容される塩に関する。

50

【0017】

【化5】



(I)

10

【0018】

本発明は、選択的にカンナビノイド-1 (CB1) 受容体に拮抗する上でのこれら新規化合物の使用に関するものである。従って本発明の化合物は、精神異常、記憶障害、認識力障害、片頭痛、神経症、多発性硬化症およびギランバレー症候群などの神経-炎症障害およびウィルス性脳炎の炎症性続発症、脳血管発作、ならびに頭部外傷、不安障害、ストレス、癲癇、パーキンソン病、運動障害および統合失調症（精神分裂病）の治療における中枢作用性薬剤として有用である。これら化合物は、禁煙などの物質乱用障害、特にオピエート類、アルコール、マリファナおよびニコチン乱用の治療においても有用である。これら化合物はまた、過剰の食物摂取に関連する肥満または摂食障害ならびにそれに関連する合併症の治療においても有用である。これら化合物は、便秘および慢性腸疑似閉塞の治療においても有用である。これら化合物は、肝硬変の治療においても有用である。これら化合物は、喘息の治療においても有用である。

20

【0019】

本発明は、これら状態の治療、ならびにその状態を治療する上で有用な医薬の製造における本発明の化合物の使用に関するものでもある。本発明はまた、式 I の化合物および他の現在入手可能な医薬の組み合わせによるそれらの状態の治療に関するものでもある。

【0020】

本発明は、新規な構造式 I の化合物に関するものでもある。

30

【0021】

本発明は、有効成分として前記化合物のいずれかを含む医薬製剤に関するものでもある。

【0022】

本発明はさらに、本発明の化合物の製造方法に関するものでもある。

【発明を実施するための最良の形態】

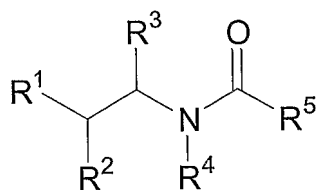
【0023】

本発明の方法で使用される化合物は、下記構造式 I の化合物またはその製薬上許容される塩によって表される。

【0024】

40

【化6】



(I)

50

式中、

R^1 は、

- (1) C_{1-10} アルキル、
- (2) C_{3-10} シクロアルキル、
- (3) C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、
- (4) シクロヘテロアルキル、
- (5) シクロヘテロアルキル- C_{1-4} アルキル、
- (6) アリール、
- (7) アリール- C_{1-4} アルキル、
- (8) ヘテロアリール、
- (9) ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、
- (10) $-OR^d$ 、
- (11) $-NR^c R^d$ 、
- (12) $-NR^c C(O)R^d$ 、
- (13) $-CO_2 R^d$ 、および
- (14) $-C(O)NR^c R^d$

から選択され；

各アルキルは、独立に R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；
各シクロアルキル、ならびにシクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、
独立に R^b から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；

R^2 は、

- (1) C_{1-10} アルキル、
- (2) C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、
- (3) シクロヘテロアルキル、
- (4) シクロヘテロアルキル- C_{1-4} アルキル、
- (5) アリール、
- (6) アリール- C_{1-4} アルキル、
- (7) アリールオキシ、
- (8) アリールチオ、
- (9) ヘテロアリール、および
- (10) ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル

から選択され；

各アルキルは、独立に R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；
各シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に R^b
から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；

R^3 は、

- (1) 水素、および
- (2) C_{1-4} アルキル

から選択され；

各アルキルは、独立に R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；

R^4 は、

- (1) 水素、および
- (2) C_{1-4} アルキル

から選択され；

各アルキルは、独立に R^a から選択される 1～4 個の置換基で置換されていても良く；

R^5 は、から選択される：

- (1) C_{1-10} アルキル、
- (2) C_{2-10} アルケニル、
- (3) C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、
- (4) シクロヘテロアルキル- C_{1-4} アルキル、

- (5) アリール- C_{1-4} アルキル、
- (6) ジアリール- C_{1-4} アルキル、
- (7) アリール- C_{1-4} アルケニル、
- (8) ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、
- (9) $-OR^d$ 、および
- (10) $-NR^c R^d$

アルキル、アルケニル、シクロアルキルおよびシクロヘテロアルキルは、独立に R^a から選択される1~4個の置換基で置換されていても良く；シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に R^b から選択される1~4個の置換基で置換されていても良く；ただし R^5 は $-CH=CH-COOH$ ではなく；

10

各 R^a は独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NR^c S(O)_m R^d$ 、
- (3) ハロゲン、
- (4) $-SR^d$ 、
- (5) $-S(O)_m NR^c R^d$ 、
- (6) $-NR^c R^d$ 、
- (7) $-C(O)R^d$ 、
- (8) $-CO_2 R^d$ 、
- (9) $-CN$ 、
- (10) $-C(O)NR^c R^d$ 、
- (11) $-NR^c C(O)R^d$ 、
- (12) $-NR^c C(O)OR^d$ 、
- (13) $-NR^c C(O)NR^c R^d$ 、
- (14) $-CF_3$ 、
- (15) $-OCF_3$ 、および
- (16) シクロヘテロアルキル

20

から選択され；

各 R^b は独立に、

- (1) R^a 、
- (2) C_{1-10} アルキル、
- (3) オキソ、
- (4) アリール、
- (5) アリール C_{1-4} アルキル、
- (6) ヘテロアリール、および
- (7) ヘテロアリール C_{1-4} アルキル

30

から選択され；

R^c および R^d は独立に、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-10} アルキル、
- (3) C_{2-10} アルケニル、
- (4) シクロアルキル、
- (5) シクロアルキル- C_{1-10} アルキル、
- (6) シクロヘテロアルキル、
- (7) シクロヘテロアルキル- C_{1-10} アルキル、
- (8) アリール、
- (9) ヘテロアリール、
- (10) アリール- C_{1-10} アルキル、および
- (11) ヘテロアリール- C_{1-10} アルキル

40

から選択され；

50

あるいは R^c と R^d が、それらが結合している原子（複数個の原子）と一体となって、独立に酸素、硫黄および $N-R^g$ から選択される0～2個の別のヘテロ原子を有する4～7員の複素環を形成しており；

各 R^c および R^d は、未置換であるか R^h から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；

各 R^g は独立に、

(1) C_{1-10} アルキル、および

(2) $-C(O)R^c$

から選択され；

各 R^h は独立に、

(1) ハロゲン、

(2) C_{1-10} アルキル、

(3) $-O-C_{1-4}$ アルキル、

(4) $-S-C_{1-4}$ アルキル、

(5) $-CN$ 、

(6) $-CF_3$ 、および

(7) $-OCF_3$

から選択され；

mは1および2から選択される。

【0025】

本発明の1実施形態において、 R^1 が未置換フェニルであり、 R^2 が未置換ベンジルであり、 R^3 が未置換メチルであり、 R^4 が水素である場合、 R^5 は未置換メチルでも未置換フェニルでもなく；

R^1 が未置換ベンジルであり、 R^2 が未置換フェニルであり、 R^3 が未置換メチルであり、 R^4 が水素である場合、 R^5 は未置換メチルでも未置換フェニルでもなく；

R^1 が未置換フェニルであり、 R^2 が4-メトキシベンジルであり、 R^3 がメチルであり、 R^4 が水素である場合、 R^5 は3, 4, 5-トリメトキシフェニルではなく；

R^1 が4-メトキシベンジルであり、 R^2 が未置換フェニルであり、 R^3 がメチルであり、 R^4 が水素である場合、 R^5 は3, 4, 5-トリメトキシフェニルではない。

【0026】

本発明の別の実施形態において、 R^1 が未置換フェニルであり、 R^2 が未置換ベンジルであり、 R^3 が未置換メチルであり、 R^4 が水素である場合、 R^5 は未置換メチルではなく；

R^1 が未置換ベンジルであり、 R^2 が未置換フェニルであり、 R^3 が未置換メチルであり、 R^4 が水素である場合、 R^5 は未置換メチルではない。

【0027】

本発明の1実施形態において、 R^1 は、

(1) C_{1-10} アルキル、

(2) C_{3-10} シクロアルキル、

(3) C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、

(4) シクロヘテロアルキル、

(5) シクロヘテロアルキル- C_{1-4} アルキル、

(6) アリール、

(7) アリール- C_{1-4} アルキル、

(8) ヘテロアリール、

(9) ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、

(10) $-OR^d$ 、

(11) $-NR^cR^d$ 、

(12) $-NR^cC(O)R^d$ 、

(13) $-CO_2R^d$ 、および

10

20

30

40

50

(14) $-C(O)NR^cR^d$

から選択され；

各アルキルは、独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；各シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良い。

【0028】

本発明のこの実施形態の 1 群において、 R^1 は、

- (1) C_{1-5} アルキル、
- (2) シクロアルキル、
- (3) シクロヘテロアルキル、
- (4) アリール、
- (5) アリール- C_{1-4} アルキル、
- (6) ヘテロアリール、
- (7) ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、
- (8) C_{1-5} アルキルオキシ、
- (9) $-OR^d$ 、および
- (10) $-CO_2R^d$

から選択され；

各アルキルは、独立に R^a から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；各アリールおよびヘテロアリールは、独立に R^b から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良い。

【0029】

本発明のこの群の 1 小群において、 R^1 は、

- (1) C_{1-5} アルキル、
- (2) シクロブチル、
- (3) シクロペンチル、
- (4) シクロヘキシル、
- (5) ピロリジニル、
- (6) フェニル、
- (7) フェニル- C_{1-4} アルキル、
- (8) ピリジル、および
- (9) ピリジル- C_{1-4} アルキル

から選択され；

各アルキルは、1 個もしくは 2 個の R^a 置換基で置換されていても良く；各フェニルまたはピリジルは独立に、1～3 個の R^b 置換基で置換されていても良い。

【0030】

本発明のこの群の別の小群において、 R^1 は、

- (1) C_{1-5} アルキル、
- (2) シクロブチル、
- (3) シクロペンチル、
- (4) シクロヘキシル、
- (5) ピロリジニル、
- (6) フェニル、
- (7) フェニル- C_{1-4} アルキル、
- (8) ピリジル、および
- (9) ピリジル- C_{1-4} アルキル

から選択され；

各フェニルおよびピリジルは、ハロゲン、メチル、トリフルオロメチル、シアノおよびメトキシから選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されていても良く；各ピリジルは、N-オキシドとして存在していても良い。

10

20

30

40

50

【0031】

本発明のこの群のさらに別の小群において、 R^1 は、

- (1) エチル、
- (2) イソプロピル、
- (3) イソブチル、
- (4) N-プロピル、
- (5) n-ペンチル、
- (6) シクロペンチル、
- (7) ピロリジニル、
- (8) フェニル、
- (9) フェニル-C₁₋₄ アルキル、
- (10) ピリジル、
- (11) ピリジル-C₁₋₄ アルキル、
- (12) トリアゾリル、
- (13) エチルオキシ、
- (14) プロピルオキシ、
- (15) ブチルオキシ、
- (16) n-ペンチルオキシ、
- (17) ベンジロキシカルボニル、
- (18) シクロペンチルメチルオキシおよび
- (19) シクロブチルメチルオキシ

10

から選択され；

各フェニルおよびヘテロアリールは、ハロゲンおよびメトキシから選択される1個もしくは2個の置換基で置換されていても良く；各ピリジルは、N-オキシドとして存在していても良い。

20

【0032】

本発明の別の実施形態において、 R^2 は、

- (1) C₁₋₁₀ アルキル、
- (2) C₃₋₁₀ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、
- (3) シクロヘテロアルキル、
- (4) シクロヘテロアルキル-C₁₋₄ アルキル、
- (5) アリール、
- (6) アリール-C₁₋₄ アルキル、
- (7) アリールオキシ、
- (8) アリールチオ、
- (9) ヘテロアリールおよび
- (10) ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキル

から選択され；

各アルキルは、独立に R^a から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；各シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に R^b から選択される1～3個の置換基で置換されていても良い。

30

40

【0033】

本発明のこの実施形態の1群において、 R^2 は、

- (1) C₁₋₄ アルキル、
- (2) アリール、
- (3) アリール-C₁₋₄ アルキル、
- (4) アリールオキシ、
- (5) アリールチオ、
- (6) ヘテロアリールおよび
- (7) ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキル

50

から選択され；

各アルキルは、1個の R^a 置換基で置換されていても良く；各アリールおよびヘテロアリールは、独立に R^b から選択される1～3個の置換基で置換されていても良い。

【0034】

本発明のこの群の1小群において、 R^2 でアリールはフェニルであり、ヘテロアリールはピリジルである。

【0035】

本発明のこの群の別の小群において、 R^2 は、

- (1) イソプロピル、
- (2) イソブチル、
- (3) N-プロピル、
- (4) フェニル、
- (5) ベンジル、
- (6) フェニルエチル、
- (7) 3-フェニルプロピル、
- (8) 2-フェニルプロピル、
- (9) フェノキシ、
- (10) フェニルチオおよび
- (11) ピリジルメチル

から選択され；

各アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、メトキシカルボニルおよびメトキシから選択される1個もしくは2個の R^b 置換基で置換されていても良い。

【0036】

本発明のさらに別の実施形態において、 R^2 は、

- (1) C_{1-10} アルキル、
- (2) C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、
- (3) シクロヘテロアルキル、
- (4) シクロヘテロアルキル- C_{1-4} アルキル、
- (5) アリール、
- (6) アリール- C_{1-4} アルキル、
- (7) アリールオキシ、
- (8) アリールチオ、
- (9) アリールアミノ、
- (10) ヘテロアリールおよび
- (11) ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル

から選択され；

各アルキルは、独立に R^a から選択される1～4個の置換基で置換されていても良く；各シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に R^b から選択される1～4個の置換基で置換されていても良い。

【0037】

本発明の別の実施形態において、 R^3 は、

- (1) 水素および
- (2) C_{1-4} アルキル

から選択され；

アルキルは、 R^a から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されていても良い。

【0038】

本発明のこの実施形態の1群において、 R^3 は、

- (1) 水素、
- (2) メチル、

(3) エチルおよび
(4) イソプロピル
から選択される。

【0039】

本発明のこの群の1小群において、 R^3 は水素、メチルおよびエチルから選択される。

【0040】

本発明のこの群の別の小群において、 R^3 はメチルである。

【0041】

本発明の別の実施形態において、 R^4 は、

(1) 水素および
(2) C_{1-4} アルキル
から選択され；

アルキルは、 R^a から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されていても良い。

【0042】

本発明のこの実施形態の1群において、 R^4 は

(1) 水素および
(2) メチル
から選択される。

【0043】

この群の1小群において、 R^4 は水素である。

【0044】

本発明の別の実施形態において、 R^5 は、

(1) C_{1-10} アルキル、
(2) C_{2-10} アルケニル、
(3) C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、
(4) シクロヘテロアルキル- C_{1-4} アルキル、
(5) アリール- C_{1-4} アルキル、
(6) ジアリール- C_{1-4} アルキル、
(7) アリール- C_{1-4} アルケニル、
(8) ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、
(9) $-OR^d$ および
(10) $-NR^c R^d$

から選択され；

各アルキルまたはアルケニルは、独立に R^a から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されていても良く；各シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、独立に R^b から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；ただし、 R^5 は $-CH=CH-COOH$ ではない。

【0045】

本発明のこの実施形態の1群において、 R^5 は、

(1) C_{1-8} アルキル、
(2) C_{2-8} アルケニル、
(3) シクロヘテロアルキル- C_{1-4} アルキル、
(4) アリール- C_{1-4} アルキル、
(5) ジアリール- C_{1-4} アルキル、
(6) アリール- C_{1-4} アルケニル、
(7) ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、
(8) $-OR^d$ および
(9) $-NR^c R^d$

から選択され；

各アルキルまたはアルケニルは、独立に R^a から選択される1個もしくは2個の置換基

10

20

30

40

50

で置換されていても良く；各シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、独立に R^b から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていても良く；ただし、 R^5 は $-CH=CH-COOH$ ではない。

【0046】

本発明のこの実施形態の 1 小群において、 R^5 は、

- (1) C_{1-8} アルキル、
- (2) C_{2-8} アルケニル、
- (3) シクロヘテロアルキル- C_{1-4} アルキル、
- (4) アリール- C_{1-4} アルキル、
- (5) ジアリール- C_{1-4} アルキル、
- (6) アリール- C_{1-4} アルケニル、
- (7) ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、
- (8) $-OR^d$ および
- (9) $-NR^c R^d$

から選択され；

各アルキルまたはアルケニルは、独立に R^a から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されていても良く；各シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、独立に R^b から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていても良く；シクロヘテロアルキルは、ピロリジニル、2H-フタラジニル、アザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、ベンゾオキサピニル、モルホリニル、ピペラジニル、ジヒドロイミダゾ [2, 1-b] チアゾリルおよびピペリジニルから選択され；アリールは、フェニルおよびナフチルから選択され；ヘテロアリールは、ピリジル、ピラゾリル、トリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリニル、イソオキサゾリル、インドリルおよびチアゾリルから選択され；ただし、 R^5 は $-CH=CH-COOH$ ではない。

【0047】

本発明のこの群の 1 小群において、 R^5 は、

- (1) イソプロピル、
- (2) イソブチル、
- (3) t-ブチル、
- (4) ペンチル、
- (5) ベンジル、
- (6) α -ヒドロキシーベンジル、
- (7) α -メトキシーベンジル、
- (8) α -ヒドロキシージフェニル-メチル、
- (9) 3-(アミノスルホニル)-プロピル、
- (10) 5-(t-ブチルオキシカルボニルアミノ)-ペンチル、
- (11) アニリノ、
- (12) アニリノ-メチル、
- (13) t-ブトキシ、
- (14) フェノキシ、
- (15) ベンジルオキシ、
- (16) 1-ナフチル-メチル、
- (17) フェニル-エチル、
- (18) 3-フェニル-プロピル、
- (19) 3,3-ジフェニル-プロピル、
- (20) 2-フェニル-エチレン、
- (21) 1-フェニル-プロピル、
- (22) メトキシメチル、
- (23) 3-ベンゾイル-プロピル、
- (24) 7-ベンゾイル-ヘプチル、

- (25) 2-tert-ブトキシエチル、
- (26) フェノキシメチル、
- (27) 1-(フェノキシ)エチル、
- (28) 2-(フェノキシ)イソプロピル、
- (29) 2-(ピリジルオキシ)イソプロピル、
- (30) 2-(ピリミジニルオキシ)イソプロピル、
- (31) 2-(ピリダジニルオキシ)イソプロピル、
- (32) シクロプロピルメチル、
- (33) シクロペンチルメチル、
- (34) 2-(シクロヘキシルオキシ)イソプロピル、
- (35) (1-インダノン)-3-メチル、
- (36) (2-チアゾリル)-S-メチル、
- (37) (2-ベンゾチアゾリル)-S-メチル、
- (38) (2-ベンゾオキサゾリル)-S-メチル、
- (39) ベンゾトリアゾリルメチル、
- (40) 2-(ベンゾチアゾリル)エチル、
- (41) イソオキサゾリルメチル、
- (42) チアゾリルメチル、
- (43) トリアゾリルメチル、
- (44) 2-(トリアゾリル)エチル、
- (45) ピラゾリルメチル、
- (46) 2-(ピラゾリル)エチルおよび
- (47) (3-(1-オキソイソインドリル))-メチル

10

20

から選択され；

各アルキルまたはアルケニルは、独立に R^a から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されていても良く；各シクロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリールおよびヘテロアリールはそれぞれ、独立に R^b から選択される1～3個の置換基で置換されていても良い。

【0048】

本発明のこの群のさらに別の小群において、 R^5 は $-OR^d$ で置換された C_{1-8} アルキルである。 30

【0049】

本発明の1実施形態において、各 R^a は独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NHS(O)_m R^d$ 、
- (3) ハロゲン、
- (4) $-SR^d$ 、
- (5) $-S(O)_m NHR^d$ 、
- (6) $-NR^c R^d$ 、
- (7) $-C(O)R^d$ 、
- (8) $-CO_2 R^d$ 、
- (9) $-CN$ 、
- (10) $-C(O)NHR^d$ 、
- (12) $-NHC(O)OR^d$ 、
- (13) $-NHC(O)NHR^d$ 、
- (14) $-CF_3$ 、
- (15) $-OCF_3$ および
- (16) シクロヘテロアルキル

40

から選択される。

【0050】

50

本発明のこの実施形態の1群において、各 R^a は独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NHS(O)_2R^d$ 、
- (3) ハロゲン、
- (4) $-SR^d$ 、
- (5) $-S(O)_2NH_2$ 、
- (6) $-NHR^d$ 、
- (7) $-N(CH_2CH_3)R^d$ 、
- (8) $-C(O)R^d$ 、
- (9) $-CO_2H$ 、
- (10) $-CN$ 、
- (11) $-C(O)NHR^d$ 、
- (12) $-NHC(O)R^d$ 、
- (13) $-NHC(O)OR^d$ 、
- (14) $-NHC(O)NHR^d$ 、
- (15) $-CF_3$ 、
- (16) $-OCF_3$ および
- (17) シクロヘテロアルキル

から選択される。

【0051】

本発明の別の実施形態において、各 R^a は独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NR^cS(O)_mR^d$ 、
- (3) ハロゲン、
- (4) $S(O)_mR^d$ 、
- (5) $-S(O)_mNR^cR^d$ 、
- (6) $-NR^cR^d$ 、
- (7) $-C(O)R^d$ 、
- (8) $-CO_2R^d$ 、
- (9) $-CN$ 、
- (10) $-C(O)NR^cR^d$ 、
- (11) $-NR^cC(O)R^d$ 、
- (12) $-NR^cC(O)OR^d$ 、
- (13) $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、
- (14) $-CF_3$ 、
- (15) $-OF_3$ および
- (16) シクロヘテロアルキル

から選択される。

【0052】

本発明の1実施形態において、各 R^b は独立に、

- (1) $-OR^d$ 、
- (2) $-NHS(O)_mR^d$ 、
- (3) ハロゲン、
- (4) $-SR^d$ 、
- (5) $-S(O)_mNHR^d$ 、
- (6) $-NHR^d$ 、
- (7) $-C(O)R^d$ 、
- (8) $-CO_2R^d$ 、
- (9) $-CN$ 、
- (10) $-C(O)NR^cR^d$ 、

- (11) $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{\text{d}}$ 、
 - (12) $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{\text{d}}$ 、
 - (13) $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、
 - (14) $-\text{CF}_3$ 、
 - (15) $-\text{OCF}_3$ 、
 - (16) シクロヘテロアルキル、
 - (17) C_{1-10} アルキル、
 - (18) オキソ、
 - (19) アリール、
 - (20) アリール C_{1-4} アルキル、
 - (21) ヘテロアリールおよび
 - (22) ヘテロアリール C_{1-4} アルキル
- から選択される。

10

【0053】

本発明のこの実施形態の1群において、各 R^{b} は独立に、

- (1) $-\text{OR}^{\text{d}}$ 、
- (2) ハロゲン、
- (3) $-\text{CN}$ 、
- (4) $-\text{CF}_3$ 、
- (5) $-\text{OCF}_3$ 、
- (6) シクロヘテロアルキル、
- (7) C_{1-4} アルキル、
- (8) オキソ、
- (9) フェニル、
- (10) ベンジルおよび
- (11) ヘテロアリール

20

から選択される。

【0054】

本発明の1実施形態において、各 R^{c} は独立に

- (1) 水素および
- (2) C_{1-4} アルキル

30

から選択され；

各 R^{d} は独立に、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-4} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) シクロアルキル、
- (5) シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、
- (6) シクロヘテロアルキル、
- (7) シクロヘテロアルキル- C_{1-4} アルキル、
- (8) フェニル、
- (9) ヘテロアリール、
- (10) フェニル- C_{1-4} アルキルおよび
- (11) ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル

40

から選択されるか；

あるいは R^{c} と R^{d} が、それらが結合している原子（複数の原子）と一体となって、独立に酸素、硫黄および $\text{N}-\text{R}^{\text{g}}$ から選択される0～2個の別のヘテロ原子を有する4～7員の複素環を形成しており；

各 R^{c} および R^{d} は未置換であっても R^{h} から選択される1～3個の置換基で置換されていても良い。

50

【0055】

本発明のこの実施形態の1群において、各R^cは独立に、

(1) 水素および(2) C₁ - 4 アルキル

から選択され；

各R^dは独立に、

(1) 水素、

(2) C₁ - 5 アルキル、

(3) -CH₂CH=CH₂、

(4) シクロヘキシル、

(5) シクロペンチル、

(6) シクロプロピル、

(7) シクロブチルメチル、

(8) シクロペンチルメチル、

(9) シクロヘキシルメチル、

(10) ピロリジニル、

(11) フェニル、

(12) チアゾリル、

(13) ピリジル、

(14) ベンゾチアゾリル、

(15) ベンゾオキサゾリル、

(16) トリアゾリル、

(17) ベンジルおよび

(18) ピリジルーメチルー

から選択されるか；あるいは

R^cとR^dが、それらが結合している原子（複数個の原子）と一体となって、ピペリジニル環を形成しており；

各R^cおよびR^dは未置換であってもR^hから選択される1～3個の置換基で置換されていても良い。

【0056】

本発明の1実施形態において、各R^gは独立に、

(1) C₁ - 4 アルキルおよび

(2) -C(O)C₁ - 4 アルキル

から選択される。

【0057】

この実施形態の1群において、各R^gはメチルまたはメチルカルボニルである。

【0058】

この群の1小群において、各R^gはメチルである。

【0059】

本発明の1実施形態において、各R^hは独立に、

(1) ハロゲン、

(2) C₁ - 4 アルキル、

(3) -O-C₁ - 4 アルキル、

(4) -S-C₁ - 4 アルキル、

(5) -CN、

(6) -CF₃ および

(7) -OCF₃

から選択される。

【0060】

この実施形態の1群において、各R^hは独立に、

(1) ハロゲン、

10

20

30

40

50

- (2) メチル、
- (3) メトキシ、
- (4) メチルチオー、
- (5) $-\text{CN}$ 、
- (6) $-\text{CF}_3$ および
- (7) $-\text{OCF}_3$

から選択される。

【0061】

本発明の別の実施形態において、各 R^h は独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) C_{1-10} アルキル、
- (3) $-\text{OC}_{1-4}$ アルキル、
- (4) $-\text{S}(\text{O})_m \text{C}_{1-4}$ アルキル、
- (5) $-\text{CN}$ 、
- (6) $-\text{CF}_3$ および
- (7) $-\text{OCF}_3$

から選択される。

【0062】

この実施形態の1小群において、各 R^h は独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) C_{1-3} アルキル、
- (3) $-\text{SO}_2 \text{CH}_3$ 、
- (4) $-\text{CN}$ および
- (5) $-\text{CF}_3$

から選択される。

【0063】

本発明の1実施形態において、 m は2である。

【0064】

本発明の別の実施形態において、 m は0、1および2から選択される。

【0065】

本発明の方法、使用および組成物で用いることができる特定の新規化合物には、

(1) $\text{N}-[2, 3\text{-ビス}(4\text{-クロロフェニル})-1\text{-メチルプロピル}]-2\text{-}(\text{ピラゾール}-1\text{-イル})\text{アセトアミド}$ 、トリフルオロ酢酸塩；

(2) $\text{N}-[2, 3\text{-ビス}(4\text{-クロロフェニル})-1\text{-メチルプロピル}]-2\text{-}(1, 2, 4\text{-トリアゾール}-1\text{-イル})\text{アセトアミド}$ ・トリフルオロ酢酸塩；

(3) $\text{N}-[2, 3\text{-ビス}(4\text{-クロロフェニル})-1\text{-メチルプロピル}]-2\text{-}(\text{ベンゾチアゾール}-2\text{-チオ})\text{アセトアミド}$ 、トリフルオロ酢酸塩；

(4) $\text{N}-[2, 3\text{-ビス}(4\text{-クロロフェニル})-1\text{-メチルプロピル}]-2\text{-}(\text{ベンゾオキサゾール}-2\text{-チオ})\text{アセトアミド}$ ・トリフルオロ酢酸塩；

(5) $\text{N}-[2, 3\text{-ビス}(4\text{-クロロフェニル})-1\text{-メチルプロピル}]-2\text{-}(\text{ベンゾオキサゾリン}-2\text{-オン}-3\text{-イル})\text{アセトアミド}$ ；

(6) $\text{N}-[2, 3\text{-ビス}(4\text{-クロロフェニル})-1\text{-メチルプロピル}]-2\text{-}(4\text{-メチル}-2\text{H-フタラジン}-1\text{-オン}-2\text{-イル})\text{アセトアミド}$ ；

(7) $\text{N}-[2, 3\text{-ビス}(4\text{-クロロフェニル})-1\text{-メチルプロピル}]-2\text{-}(2\text{H-フタラジン}-1\text{-オン}-4\text{-イル})\text{プロパンアミド}$ ；

(8) $\text{N}-[2, 3\text{-ビス}(4\text{-クロロフェニル})-1\text{-メチルプロピル}]-2\text{-}(3, 5\text{-ジメチル}-1, 2, 4\text{-トリアゾール}-1\text{-イル})\text{アセトアミド}$ ・トリフルオロ酢酸塩；

(9) $\text{N}-[2, 3\text{-ビス}(4\text{-クロロフェニル})-1\text{-メチルプロピル}]-2\text{-}(2\text{-メチルチアゾール}-4\text{-イル})\text{アセトアミド}$ ・トリフルオロ酢酸塩；

10

20

30

40

50

- (10) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -2-(1-(4-フェニル-ピロリジン-2-オン-1-イル)) アセトアミド;
- (11) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -2-(3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イル) アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩;
- (12) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル) アセトアミド、トリフルオロ酢酸塩;
- (13) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -2-(イソインドリン-1-オン-3-イル) アセトアミド;
- (14) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -2-(3, 5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩 10
- ;
- (15) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -3-(3, 5-ジメチル-ピラゾール-1-イル) プロパンアミド・トリフルオロ酢酸塩;
- (16) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -2-(3-メチル-ピラゾール-1-イル) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩;
- (17) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -2-(4-(イミダゾリジン-2-オン-1-イル) フェニル) アセトアミド;
- (18) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -2-(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩; 20
- (19) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -5-(2-メチル) フェニル-5-オキソ-ペンタンアミド;
- (20) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -3-(ベンゾチアゾール-2-イル) プロパンアミド・トリフルオロ酢酸塩;
- (21) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -3-(アザービシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) プロパンアミド・トリフルオロ酢酸塩;
- (22) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -2-(5-メトキシ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル) アセトアミド; 30
- (23) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -2-(ベンゾトリアゾール-2-イル) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩;
- (24) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -2-(4-メチル-チアゾール-2-イル-チオ) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩;
- (25) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -2-(4, 4-ジフェニル) ブタンアミド;
- (26) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -3-(1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロパンアミド・トリフルオロ酢酸塩;
- (27) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -2-(イミダゾ [2, 1-b] [1, 3] チアゾール-6-イル) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩; 40
- (28) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -3-(3, 5-ジクロロフェニル) プロパンアミド;
- (29) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -4-(3, 5-ジクロロフェニル) ブタンアミド;
- (30) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -3-(t-ブトキシ) プロパンアミド;
- (31) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -4-(2, 3-ジヒドロインドール-1-イル) ブタンアミド;
- (32) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル] -3- 50

- (1-メチル-ピラゾール-5-イル) プロパンアミド・トリフルオロ酢酸塩；
- (33) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(4-tert-ブトキシフェニル) プロパンアミド；
- (34) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(3, 5-ジメチルフェニル) プロパンアミド；
- (35) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(5-メチル-ピラゾール-1-イル) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩；
- (36) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル-チオ) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩； 10
- (37) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾオキサゼピン-4-イル) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩；
- (38) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-6-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ) ヘキサナミド；
- (39) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(5, 6-ジヒドロ-イミダゾ[2, 1-b]チアゾール-3-イル) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩；
- (40) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(モルホリン-4-イル)-2-(3-ピリジル) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩； 20
- (41) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-4-(アミノスルホニル)-ブタンアミド；
- (42) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル) アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩；
- (43) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-トランス-シンナムアミド；
- (44) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-9-フェニル-9-オキソ-ノナンアミド；
- (45) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-フェニル-ブタンアミド； 30
- (46) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-シクロプロピル-アセトアミド；
- (47) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(1-ナフチル)-アセトアミド；
- (48) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(5-メトキシ-1-インダノン-3-イル)-アセトアミド；
- (49) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-フェノキシ-アセトアミド；
- (50) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロパンアミド； 40
- (51) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-ヘキサナミド；
- (52) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-シクロペンチル-アセトアミド；
- (53) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-エトキシ-アセトアミド；
- (54) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-メチル-ブタンアミド；
- (55) N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-プロパンアミド； 50

- (56) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-クロロフェニル)-アセトアミド;
- (57) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-3-(4-クロロフェニル)-プロパンアミド;
- (58) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセトアミド;
- (59) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-アセトアミド;
- (60) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メトキシ-2-フェニル-アセトアミド; 10
- (61) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-ヒドロキシ-2, 2-ジフェニル-アセトアミド;
- (62) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (63) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-シクロヘキシルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (64) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (65) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド; 20
- (66) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3, 4-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (67) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (68) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (69) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (70) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-シアノフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド; 30
- (71) N- [3-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (72) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-フェニルオキシ-2-メチルプロパンアミド;
- (73) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (74) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2, 2-ジメチルプロパンアミド;
- (75) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-4-クロロフェニルカーバメート; 40
- (76) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-N'-(4-クロロフェニル)尿素;
- (77) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]ベンジルカーバメート;
- (78) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-tert-ブチルカーバメート;
- (79) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (80) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルブタンアミド; 50

- (81) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (82) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (83) N- [3, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-メトキシフェニルオキシ)-プロパンアミド;
- (84) N- [3, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-メトキシフェニルオキシ)-プロパンアミド;
- (85) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(2-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド; 10
- (86) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (87) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3, 4-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (88) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (89) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(2-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (90) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド; 20
- (91) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-シクロヘキシルオキシ-2-メチルプロパンアミド;
- (92) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (93) N- [3-(4-クロロフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (94) N- [3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (95) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-メチル-2-フェニルプロパンアミド; 30
- (96) N- [3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (97) N- [3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (98) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (99) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルブタンアミド;
- (100) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド; 40
- (101) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(4-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (102) N- [2-(4-クロロフェニル)-1-メチル-3-フェニルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (103) N- [2-(4-クロロフェニル)-1-メチル-3-フェニルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (104) N- [3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;
- (105) N- [3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1-メチル-2-フェニル 50

- ルプロピル] - 2 - (4-フルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (106) N- [3- (4-メトキシカルボニルフェニル) - 1-メチル-2-フェニルプロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (107) N- [2- (2-クロロフェニル) - 1-メチル-3-フェニルプロピル] - 2 - (4-フルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (108) N- [2- (2-クロロフェニル) - 1-メチル-3-フェニルプロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (109) N- [2- (2-クロロフェニル) - 1-メチル-3-フェニルプロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (110) N- [2- (4-メトキシフェニル) - 1-メチル-3-フェニルプロピル] - 2 - (4-フルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド; 10
- (111) N- [2- (4-クロロフェニル) - 3- (2, 4-ジクロロフェニル) - 1-メチル-プロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (112) N- [2- (4-クロロフェニル) - 3- (2, 4-ジクロロフェニル) - 1-メチル-プロピル] - 2, 2-ジメチルプロパンアミド;
- (113) N- [2- (4-クロロフェニル) - 2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 1-メチル-プロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (114) N- [2- (4-クロロフェニル) - 2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 1-メチル-プロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド; 20
- (115) N- [2- (4-クロロフェニル) - 2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) - 1-メチル-プロピル] - 2 - (4-フルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (116) N- [3- (4-クロロフェニル) - 2- (4-フルオロフェニル) - 1-メチル-プロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (117) N- [3- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2- (2-ピリジル) プロピル] - tert-ブチルカーバメート;
- (118) N- [3- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2- (2-ピリジル) プロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド; 30
- (119) N- [3- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2- (2-ピリジル) プロピル] - 2 - (4-フルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (120) N- [3- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2- (4-ピリジル) プロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (121) N- [3- (4-シアノフェニル) - 1-メチル-2-フェニルプロピル] - 2 - (3-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (122) N- [3- (5-クロロ-2-ピリジル) - 1-メチル-2-フェニルプロピル] - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (123) N- [3- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2- (3-ピリジル) プロピル] - tert-ブチルカーバメート; 40
- (124) N- [3- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2- (3-ピリジル) プロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (125) N- [3- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2- (3-ピリジル) プロピル] - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (126) N- [3- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2- (3-ピリジル) プロピル] - 2 - (3-フルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (127) N- [2- (4-クロロフェニルオキシ) - 2- (4-クロロフェニル) エチル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;
- (128) N- [2, 2-ビス (4-クロロフェニル) エチル] アリルカーバメート; 50

(129) N- [2, 2-ビス(4-クロロフェニル)エチル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(130) N- [2 - (4-クロロフェニルチオ) - 2 - (4-クロロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(131) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(132) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - フェニルオキシ - 2-メチルプロパンアミド;

(133) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - フェニルオキシ - 2-メチルプロパンアミド;

10

(134) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (4-フルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(135) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (6-メチル-3-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(136) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2-フェニルプロピル] - 2 - (3-フルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(137) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2-フェニルプロピル] - 2 - (3, 4-ジフルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(138) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2-フェニルプロピル] - 2 - (3-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

20

(139) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2-フェニルプロピル] - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(140) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2-フェニルプロピル] - 2 - (4-フルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(141) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 2 - (3-フルオロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (4-フルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(142) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 2 - (3-フルオロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(143) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 2 - (3-フルオロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

30

(144) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2-フェニルプロピル] - 2 - (2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(145) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2 - (2-ピリジル) プロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(146) N- [3 - (4-シアノフェニル) - 1-メチル-2-フェニルプロピル] - 2 - (3-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(147) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2 - (3-ピリジル) プロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(148) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2 - (3-ピリジル) プロピル] - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

40

(149) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 1-メチル-2 - (3-ピリジル) プロピル] - 2 - (3-フルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(150) N- [2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2 - (4-クロロフェニル) エチル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(151) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 2 (S) - フェニル - 1 (S) - メチルプロピル] - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(152) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 2 (S) - フェニル - 1 (S) - メチルプロピル] - 2 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニルオキシ) - 2-メチルプロパン

50

アミド；

(153) N- [3- (4-クロロフェニル) -2 (S) -フェニル-1 (S) -メチルプロピル] -2- (3-クロロ-4-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(154) N- [3- (4-クロロフェニル) -2 (S) -フェニル-1 (S) -メチルプロピル] -2- (4-クロロ-3-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(155) N- [3- (4-クロロフェニル) -2 (S) -フェニル-1 (S) -メチルプロピル] -2- (3, 4-ジクロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(156) N- [3- (4-クロロフェニル) -2 (S) -フェニル-1 (S) -メチルプロピル] -2- (3, 5-ジクロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(157) N- [2, 3-ビス (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパンアミド；

(158) N- [2, 3-ビス (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -3-ジエチルアミノ-2, 2-ジメチルプロパンアミド；

(159) N- [2, 3-ビス (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -3-シクロプロピルアミノ-2, 2-ジメチルプロパンアミド；

(160) N- [2, 3-ビス (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2, 2-ジメチル-3-ピペリジニルプロパンアミド；

(161) N- [2, 3-ビス (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -3-tert-ブチルアミノ-2, 2-ジメチルプロパンアミド；

(162) N- [2, 3-ビス (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-クロロフェニルアミノ) -2-メチルプロパンアミド；

(163) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (3-ピリジルオキシ-N-オキシド) -2-メチルプロパンアミド；

(164) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (3-ピリジル-N-オキシド) プロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(165) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (3-ピリジル-N-オキシド) プロピル] -2- (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(166) N- [3- (4-クロロフェニル) -1 (S) -メチル-2 (S) -フェニルプロピル] -2- (4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(167) N- [3 (R) - (4-クロロフェニル) -1 (S), 3-ジメチル-2 (S) -フェニルブチル] -2- (3, 5-ジフルオロ-4-メチルフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(168) N- [3 (S) - (4-クロロフェニル) -1 (S), 3-ジメチル-2 (S) -フェニルブチル] -2- (3, 5-ジフルオロ-4-メチルフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(169) N- [2, 3-ビス (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (6-メチル-3-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(170) N- [3- (4-クロロフェニル) -2-フェニル-1-メチルプロピル] -2- (6-メチル-3-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(171) N- (1, 4-ジメチル-2-フェニルペンチル) -2- (4-クロロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(172) N- (1-メチル-2-フェニルペンチル) -2- (4-クロロフェノキシ) -アセトアミド；

(173) N- (1-メチル-2, 5-ジフェニルペンチル) -2- (4-クロロフェノキシ) -アセトアミド；

10

20

30

40

50

(174) N-(1, 3-ジメチル-2-フェニルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-プロパンアミド;

(175) N-(2, 3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(176) N-(2, 3-ジフェニル-1-エチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(177) N-(3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-アセトアミド;

(178) N-(2, 3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-アセトアミド;

10

(179) N-(3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-プロパンアミド;

(180) N-(2, 3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-プロパンアミド;

(181) N-(2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル)-2-メチル-3-フェニル-プロパンアミド;

(182) N-(2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル)-2-メチル-3-(4-クロロフェニル)-プロパンアミド;

(183) N-(3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロ-アニリノ)-アセトアミド;

20

(184) N-(2, 3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロ-アニリノ)-アセトアミド;

(185) N-(2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル)-2, 2-ジメチル-3-フェニル-プロパンアミド;

(186) N-(3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)-プロパンアミド;

(187) N-(3-(2-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)-プロパンアミド;

(188) N-(3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)-プロパンアミド;

30

(189) N-(3-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)-プロパンアミド;

(190) N-(3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-フェノキシ-プロパンアミド;

(191) N-(3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-プロパンアミド;

(192) N-(2, 3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-プロパンアミド;

(193) N-(3-フェニル-2-ベンジル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)-プロパンアミド;

40

(194) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3, 5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(195) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-(3, 4, 5-トリフルオロフェニルオキシ)プロパンアミド;

(196) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-(2-ピリジルオキシ)プロパンアミド;

(197) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミ

50

ド；

(198) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (3, 5-ジクロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(199) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (3-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(200) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (3-クロロ-5-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(201) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (2-ピリジルオキシ) プロパンアミド；

10

(202) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (3-クロロ-5-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(203) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (3-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(204) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-シアノフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (3-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(205) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-シアノフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (2-ピリジルオキシ) プロパンアミド；

(206) N- [2- (3-クロロフェニル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (2-ピリジルオキシ) プロパンアミド；

20

(207) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(208) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (3, 4, 5-トリフルオロフェニルオキシ) プロパンアミド；

(209) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

30

(210) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (2-ピリジルオキシ) プロパンアミド；

(211) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (3, 5-ジクロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(212) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (3-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(213) N- [2- (3-ブロモフェニル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (2-ピリジルオキシ) プロパンアミド；

(214) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-ヨードフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (2-ピリジルオキシ) プロパンアミド；

40

(215) N- [2- (3-ブロモフェニル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (2-ピリジルオキシ) プロパンアミド；

(216) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-ヨードフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (2-ピリジルオキシ) プロパンアミド；

(217) N- [2- (3-ブロモフェニル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (2-フェニルオキシ) プロパンアミド；

(218) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (2-ピリジルオキシ) プロパンアミド；

(219) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (3-クロロ-5-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロ

50

パンアミド；

(220) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (3-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(221) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-シアノフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (3-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(222) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-シアノフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (2-ピリジルオキシ) プロパンアミド；

(223) N- [2- (3-クロロフェニル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (2-ピリジルオキシ) プロパンアミド；

(224) N- [(2S, 3S) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (5-クロロピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド； 10

(225) N- [(2S, 3S) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (6-メチルピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(226) N- [(2S, 3S) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (3-クロロ-5-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(227) N- [(2S, 3S) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (3-ピリダジニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(228) N- [(2S, 3S) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (4-トリフルオロメチルフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド； 20

(229) N- [(2S, 3S) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチルピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(230) N- [(2S, 3S) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (4, 6-ジメチルピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(231) N- (3- (4-クロロフェニル) -2-シクロペンチル-1-メチル) プロピル-2- (3, 5-ジクロロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(232) N- (3- (4-クロロフェニル) -2-シクロペンチル-1-メチル) プロピル-2- (3, 5-ジフルオロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド； 30

(233) N- (3- (4-クロロフェニル) -2-エトキシ-1-メチル) プロピル-2- (3, 5-ジクロロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(234) N- (3- (4-クロロフェニル) -2-イソプロピル-1-メチル) プロピル-2- (3, 5-ジクロロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(235) N- (3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-プロポキシ) プロピル-2- (3, 5-ジクロロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(236) N- (3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-ベントキシ) プロピル-2- (3, 5-ジクロロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(237) N- (3- (4-クロロフェニル) -2-シクロペンチルメトキシ-1-メチル) プロピル-2- (3, 5-ジクロロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド； 40

(238) N- (3- (4-クロロフェニル) -2-シクロブチルメトキシ-1-メチル) プロピル-2- (3, 5-ジクロロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(239) N- (3- (4-クロロフェニル) -2-エチル-1-メチル) プロピル-2- (3, 5-ジクロロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(240) N- (3- (4-クロロフェニル) -2-メトキシ-1-メチル) プロピル-2- (3, 5-ジクロロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(241) N- (3- (4-クロロフェニル) -2-ピロリジン-N-イル-1-メチル) プロピル-2- (3, 5-ジクロロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(242) N- (3- (4-クロロフェニル) -2-ベンジルオキシカルボニル-1- 50

メチル) プロピル-2-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(243) N-(2-(1-(1, 2, 3-トリアゾリル))-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(244) N-(2-(1-(1, 2, 4-トリアゾリル))-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル)-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(245) N-[3-(5-クロロ-2-ピリジル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(5-クロロ-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

10

(246) N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(3-トリフルオロメチルフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(247) N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(6-クロロ-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(248) N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(4-シアノフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(249) N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(3-シアノフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(250) N-[3-(5-クロロ-2-ピリジル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

20

(251) N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(5-クロロ-2-ピリミジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(252) N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(2-ピリミジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(253) N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

30

(254) N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリミジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(255) N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(4-ピリミジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(256) N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2(R)-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロパンアミド;

(257) N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(4-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

40

(258) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-クロロ-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(259) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

(260) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド;

50

(261) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(262) N- [2- (3-ブロモ-5-フルオロフェニル) -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(263) N- [2- (3-ブロモ-5-フルオロフェニル) -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(264) N- [2- (3-クロロフェニル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-クロロ-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(265) N- [2- (3-クロロフェニル) -3- (5-クロロ-2-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(266) N- [2- (3-クロロフェニル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(267) N- [2- (3-ブロモフェニル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(268) N- [2- (3-ブロモフェニル) -3- (5-クロロ-2-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(269) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-トリフルオロメチルフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(270) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-メチルフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(271) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-シアノフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-クロロ-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(272) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-シアノフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(273) N- [3- (5-クロロ-2-ピリジル) -2- (3-シアノフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(274) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-シアノフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(275) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (2-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(276) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(277) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-フルオロ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-

メチルプロパンアミド；

(278) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-フルオロ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(279) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-クロロ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(280) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-クロロ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-2-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(281) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-クロロ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(282) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-クロロ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(283) N- [2- (5-クロロ-3-ピリジル) -3-シクロブチル-1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(284) N- [2- (5-クロロ-3-ピリジル) -3-シクロブチル-5-メチル-2-ヘキシル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(285) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-シアノ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(286) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-シアノ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(287) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-シアノ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-2-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(288) N- [2- (5-ブロモ-3-ピリジル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(289) N- [2- (5-ブロモ-3-ピリジル) -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-2-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(290) N- [2- (5-ブロモ-3-ピリジル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-2-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(291) N- [2- (5-ブロモ-3-ピリジル) -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(292) N- [2- (5-ブロモ-3-ピリジル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(293) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-メチル-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(294) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-フルオロフェニル) -1-

10

20

30

40

50

メチルプロピル] - 2 - (5-クロロ-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

(295) N- [3- (4-クロロフェニル) - 2- (3-フルオロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (5-クロロ-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

(296) N- [3- (4-クロロフェニル) - 2- (3-フルオロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

(297) N- [3- (4-クロロフェニル) - 2- (3-フルオロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

10

(298) N- [3- (4-クロロフェニル) - 2- (3-フルオロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

(299) N- [2- (3-クロロフェニル) - 3- (4-クロロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (5-クロロ-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

(300) N- [2- (3-クロロフェニル) - 3- (5-クロロ-2-ピリジル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

20

(301) N- [2- (3-クロロフェニル) - 3- (4-クロロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

(302) N- [2- (3-ブロモフェニル) - 3- (4-クロロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (5-クロロ-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

(303) N- [2- (3-ブロモフェニル) - 3- (5-クロロ-2-ピリジル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

(304) N- [3- (4-クロロフェニル) - 2- (3-トリフルオロメチルフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

30

(305) N- [3- (4-クロロフェニル) - 2- (3-メチルフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

(306) N- [3- (4-クロロフェニル) - 2- (3-シアノフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (5-クロロ-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

(307) N- [3- (4-クロロフェニル) - 2- (3-シアノフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

40

(308) N- [3- (4-クロロフェニル) - 2- (2-ピリジル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

(309) N- [3- (4-クロロフェニル) - 2- (5-フルオロ-3-ピリジル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

(310) N- [3- (4-クロロフェニル) - 2- (5-フルオロ-3-ピリジル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド ;

50

(311) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-クロロ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(312) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-クロロ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(313) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-クロロ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-2-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(314) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-クロロ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド; 10

(315) N- [2- (5-クロロ-3-ピリジル) -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-4-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(316) N- [2- (5-クロロ-3-ピリジル) -3-シクロブチル-1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-4-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(317) N- [2- (5-クロロ-3-ピリジル) -3-シクロブチル-1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-4-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド; 20

(318) N- [2- (5-クロロ-3-ピリジル) -1, 4-ジメチルペンチル] -2- (5-トリフルオロメチル-4-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(319) N- [2- (5-クロロ-3-ピリジル) -1, 4-ジメチルペンチル] -2- (5-トリフルオロメチル-4-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(320) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-シアノ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(321) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-シアノ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド; 30

(322) N- [2- (5-シアノ-3-ピリジル) -3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(323) N- [3- (3-クロロフェニル) -2- (5-シアノ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(324) N- [2- (5-シアノ-3-ピリジル) -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド; 40

(325) N- [2- (5-ブロモ-3-ピリジル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(326) N- [2- (5-ブロモ-3-ピリジル) -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(327) N- [2- (5-ブロモ-3-ピリジル) -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(328) N- [2- (5-ブロモ-3-ピリジル) -3- (4-クロロフェニル) - 50

1-メチルプロピル] - 2 - (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(329) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(330) N-[2-(3-ブromoフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル] - 2 - (5-クロロ-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(331) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

10

(332) N-[2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(333) N-[2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル] - 2 - (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(334) N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル] - 2 - (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

20

(335) N-[3-(5-クロロ-2-ピリジル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(336) N-[2-(5-クロロ-3-ピリジル)-3-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(337) N-[3-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル] - 2 - (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(338) N-(3-(4-クロロフェニル)-2-ベンゾイソオキサゾール-3-イル)-1-メチルプロピル-2-(5-クロロ-2-オキシピリジン-2-イル) - 2-メチルプロパンアミド;

30

(339) N-(3-(4-クロロフェニル)-2-(ベンゾイソオキサゾール-3-イル)-1-メチルプロピル)-2-(3, 5-ジクロロフェノキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(340) N-(3-(4-クロロフェニル)-2-(ベンゾイソオキサゾール-3-イル)-1-メチルプロピル)-2-(5-トリフルオロメチル-2-オキシピリジン-2-イル) - 2-メチルプロパンアミド;

(341) N-(3-(4-クロロフェニル)-2-(7-アザインドール-N-イル)-1-メチルプロピル)-2-(5-トリフルオロメチル-2-オキシピリジン-2-イル) - 2-メチルプロパンアミド;

40

(342) N-(3-(4-クロロフェニル)-2-(N-メチル-N-フェニル)アミノ-1-メチルプロピル)-2-(5-トリフルオロメチル-2-オキシピリジン-2-イル) - 2-メチルプロパンアミド;

(343) N-(3-(4-クロロフェニル)-2-(インドール-N-イル)-1-メチルプロピル)-2-(5-トリフルオロメチル-2-オキシピリジン-2-イル) - 2-メチルプロパンアミド;

(344) N-(3-(4-クロロフェニル)-2-(インドリン-N-イル)-1-メチルプロピル)-2-(4-トリフルオロメチル-2-オキシピリジン-2-イル) - 2-メチルプロパンアミド;

50

(345) N- (3- (4-クロロフェニル) -2- (インドリン-N-イル) -1-メチル) プロピル-2 (5-トリフルオロメチル-2-オキシピリジン-2-イル) -2-メチルプロパンアミド;

(346) 2-メチル-N- [1-メチル-3- (4-メチルフェニル) -2-フェニルプロピル] -2- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} プロパンアミド;

(347) N- [3- (4-メトキシフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2-メチル-2- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} プロパンアミド;

(348) N- [3- (4-フルオロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2-メチル-2- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} プロパンアミド; 10

(349) N- [3- (4-シアノフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2-メチル-2- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} プロパンアミド;

(350) N- [2- (3-シアノフェニル) -3- (4-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] オキシ} プロパンアミド;

(351) N- (2- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル) -2-メチル-2- (5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルプロパンアミド; 20

(352) N- (2- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル) -2-メチル-2- (5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(353) N- (2- (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル) -3- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル) -2-メチル-2- (4-クロロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(354) N- (3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (1H-インダゾール-1-イル) プロピル) -2-メチル-2- (5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルプロパンアミド; 30

(355) N- (3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (1-メチル-1H-インドール-3-イル) プロピル) -2-メチル-2- (5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(356) N- (3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (1-メチル-1H-インドール-3-イル) プロピル) -2-メチル-2- (5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(357) N- (3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (1-メチル-1H-インドール-3-イル) プロピル) -2-メチル-2- (4-クロロフェノキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(358) N- (3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (1-メチル-1H-インドール-4-イル) プロピル) -2-メチル-2- (5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルプロパンアミド; 40

(359) N- (3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (チオフェン-2-イル) プロピル) -2-メチル-2- (5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(360) N- (3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (チオフェン-3-イル) プロピル) -2-メチル-2- (5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(361) N- (3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (ピリミジン-5-イル) プロピル) -2-メチル-2- (5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) -2- 50

メチルプロパンアミド；

(362) N- (3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (ピラジジン-3-イル) プロピル) -2-メチル-2- (5-クロロピリジン-2-イル) オキシ) -2-メチルプロパンアミド；

(363) N- (2- (3-シアノフェニル) -3-シクロプロピル-1-メチルプロピル) -2-メチル-2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) -プロパンアミド；

(364) N- (2- (3-シアノフェニル) -1, 4-ジメチルペンチル) -2-メチル-2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) -プロパンアミド；

10

(365) N- (2- (3-シアノフェニル) -3-シクロブチル-1-メチルプロピル) -2-メチル-2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) -プロパンアミド；

(366) N- (2- (3-シアノフェニル) -3-シクロヘキシル-1-メチルプロピル) -2-メチル-2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) -プロパンアミド；

(367) N- (2- (3-シアノフェニル) -3-シクロペンチル-1-メチルプロピル) -2-メチル-2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) -プロパンアミド；

(368) N- (2- (3-シアノフェニル) -3- ((1-tert-ブチルオキシカルボニル) ピペリジン-4-イル) -1-メチルプロピル) -2-メチル-2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) -プロパンアミド；

20

(369) N- (2- (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル) -1, 4-ジメチルペンチル) -2-メチル-2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) -プロパンアミド；

(370) N- (3-シクロブチル-2- (3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) -1-メチルプロピル) -2-メチル-2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) -プロパンアミド；

(371) N- (2- (3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2H) -イル) -1, 4-ジメチルペンチル) -2-メチル-2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) -プロパンアミド；

30

(372) N- (2- (3-シアノフェニル) -1, 4-ジメチルペンチル) -2-メチル-2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) -プロパンアミド；

(373) N- (2- (3-シアノフェニル) -3-シクロブチル-1-メチルプロピル) -2-メチル-2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) -プロパンアミド；

(374) N- (2- (3-シアノフェニル) -3-シクロペンチル-1-メチルプロピル) -2-メチル-2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) -プロパンアミド；

40

(375) N- (2- (3-シアノフェニル) -3-シクロヘキシル-1-メチルプロピル) -2-メチル-2- ((5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) オキシ) -プロパンアミド；

(376) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-メチルチオフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (5-トリフルオロメチルピリジン-2-オキシ) プロパンアミド；

(377) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-メチルスルホニルフェニル) -1-メチルプロピル] -2-メチル-2- (5-トリフルオロメチルピリジン-2-オキシ) プロパンアミド；

(378) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-メチルスルホニルフェニル

50

) - 1 - メチルプロピル] - 2 - メチル - 2 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - オキシ) プロパンアミド;

(379) N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - メチルスルホニルフェニル) - 1 - メチルプロピル] - 2 - メチル - 2 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - オキシ) プロパンアミド;

(380) N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - シアノフェニル) - 1 - メチルプロピル] - 2 - メチル - 2 - (5 - メチルスルホニルピリジン - 2 - オキシ) プロパンアミド;

(381) N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - メチルチオフェニル) - 1 - メチルプロピル] - 2 - メチル - 2 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - オキシ) プロパンアミド; 10

(382) N - [3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (3 - メチルチオフェニル) - 1 - メチルプロピル] - 2 - メチル - 2 - (5 - トリフルオロメチルピリジン - 2 - オキシ) プロパンアミド;

ならびにこれらの製薬上許容される塩などがある。

【0066】

本発明のある特定の小群では、 R^1 は、

- (1) エチル、
- (2) イソプロピル、
- (3) イソブチル、
- (4) n - プロピル、
- (5) n - ペンチル、
- (6) シクロペンチル、
- (7) ピロリジニル、
- (8) フェニル、
- (9) フェニル - C_{1-4} アルキル、
- (10) ピリジル、
- (11) ピリジル - C_{1-4} アルキル、
- (12) トリアゾリル、
- (13) エチルオキシ、
- (14) プロピルオキシ、
- (15) ブチルオキシ、
- (16) n - ペンチルオキシ、
- (17) ベンジルオキシカルボニル、
- (18) シクロペンチルメチルオキシ、
- (19) シクロブチルメチルオキシ

から選択され;

各フェニルは、ハロゲンおよびメトキシから選択される1個もしくは2個の置換基で置換されていても良く; 各ピリジルは、N - オキシドとして存在していても良く;

R^2 は、

- (1) イソプロピル、
- (2) イソブチル、
- (3) N - プロピル、
- (4) フェニル、
- (5) ベンジル、
- (6) フェニルエチル、
- (7) 3 - フェニルプロピル、
- (8) 2 - フェニルプロピル、
- (9) フェノキシ、
- (10) フェニルチオ

20

30

40

50

から選択され；

各アリールおよびヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、シアノ、メトキシカルボニルおよびメトキシから選択される1個もしくは2個の置換基で置換されているも良く；

R^3 は、

- (1) 水素、
- (2) メチルおよび
- (3) エチル

から選択され；

R^4 は水素であり；

R^5 は、 $-OR^d$ で置換された C_{1-8} アルキルであり；

R^d は、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-4} アルキル、
- (3) C_{2-6} アルケニル、
- (4) シクロアルキル、
- (5) シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、
- (6) シクロヘテロアルキル、
- (7) シクロヘテロアルキル- C_{1-4} アルキル、
- (8) フェニル、
- (9) ヘテロアリール、
- (10) フェニル- C_{1-4} アルキルおよび
- (11) ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル

から選択され；

各 R^d は未置換であっても R^h から選択される1～3個の置換基で置換されているも良く；

各 R^h は独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) C_{1-4} アルキル、
- (3) $-O-C_{1-4}$ アルキル、
- (4) $-S-C_{1-4}$ アルキル、
- (5) $-CN$ 、
- (6) $-CF_3$ および
- (7) $-OCF_3$

から選択され；

その製薬上許容される塩が含まれる。

【0067】

この小群の特定の化合物には、

(1) $N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド$ ；

(2) $N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-シクロヘキシルオキシ)-2-メチルプロパンアミド$ ；

(3) $N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-シクロヘキシルオキシ)-2-メチルプロパンアミド$ ；

(4) $N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド$ ；

(5) $N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド$ ；

(6) $N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3, 4-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド$ ；

10

20

30

40

50

(7) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(3-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(8) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(2-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(9) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(10) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(3-シアノフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(11) N- [3-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(12) N- [3-(4-クロロフェニル)-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(13) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-フェニルオキシ-2-メチルプロパンアミド;

(14) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(4-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(15) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(3-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(16) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(2-ピリジルオキシ) -2-メチルブタンアミド;

(17) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(18) N- [2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(4-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(19) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル] -2-(2-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(20) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル] -2-(3-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(21) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル] -2-(3, 4-ジフルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(22) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル] -2-(3-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(23) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル] -2-(2-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(24) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル] -2-(3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(25) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル] -2-シクロヘキシルオキシ-2-メチルプロパンアミド;

(26) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル] -2-(4-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(27) N- [3-(4-クロロフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(28) N- [3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(29) N- [3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(30) N- [3-(4-クロロフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル] -2-(4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(31) N- [3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル] -2-メチル-2-フェニルプロパンアミド;

10

20

30

40

50

(32) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(33) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(34) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(35) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (3-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

10

(36) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (2-ピリジルオキシ) -2-メチルブタンアミド;

(37) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(38) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (4-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(39) N- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチル-3-フェニルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(40) N- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチル-3-フェニルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

20

(41) N- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチル-3-フェニルプロピル] -2- (4-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(42) N- [2- (4-クロロフェニル) -1-メチル-3-フェニルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(43) N- [3- (4-メトキシカルボニルフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (4-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(44) N- [3- (4-メトキシカルボニルフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (4-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(45) N- [3- (4-メトキシカルボニルフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (4-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

30

(46) N- [3- (4-メトキシカルボニルフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(47) N- [2- (2-クロロフェニル) -1-メチル-3-フェニルプロピル] -2- (4-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(48) N- [2- (2-クロロフェニル) -1-メチル-3-フェニルプロピル] -2- (4-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(49) N- [2- (2-クロロフェニル) -1-メチル-3-フェニルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(50) N- [2- (2-クロロフェニル) -1-メチル-3-フェニルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

40

(51) N- [2- (4-メトキシフェニル) -1-メチル-3-フェニルプロピル] -2- (4-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(52) N- [2- (4-メトキシフェニル) -1-メチル-3-フェニルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(53) N- [2- (4-クロロフェニル) -3- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(54) N- [2- (4-クロロフェニル) -3- (2, 4-ジクロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

50

(55) N- [2- (4-クロロフェニル) -2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(56) N- [2- (4-クロロフェニル) -2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(57) N- [2- (4-クロロフェニル) -2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(58) N- [2- (4-クロロフェニル) -2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド; 10

(59) N- [2- (4-クロロフェニル) -2- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(60) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (4-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(61) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (4-フルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(62) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (2-ピリジル) プロピル] -tert-ブチルカーバメート; 20

(63) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (2-ピリジル) プロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(64) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (2-ピリジル) プロピル] -2- (4-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(65) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (4-ピリジル) プロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(66) N- [3- (4-シアノフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (3-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(67) N- [3- (5-クロロ-2-ピリジル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド; 30

(68) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (3-ピリジル) プロピル] -tert-ブチルカーバメート;

(69) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (3-ピリジル) プロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(70) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (3-ピリジル) プロピル] -2- (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(71) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (3-ピリジル) プロピル] -2- (3-フルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(72) N- [2- (4-クロロフェノキシ) -2- (4-クロロフェニル) エチル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド; 40

(73) N- [2, 2-ビス (4-クロロフェニル) エチル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(74) N- [2- (4-クロロフェニルチオ) -2- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(75) N- [2- (4-クロロフェニルチオ) -2- (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(76) N- [2, 3-ビス (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(77) N- [2, 3-ビス (4-クロロフェニル) -1-メチルプロピル] -2-フ 50

(101) N-「3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(2-ピリジル)プ 50

- ロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (102) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 - (2-ピリジル) プロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (103) N - [3 - (4-シアノフェニル) - 1 - メチル - 2 - フェニルプロピル] - 2 - (3-クロロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (104) N - [3 - (4-シアノフェニル) - 1 - メチル - 2 - フェニルプロピル] - 2 - (3-クロロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (105) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 - (3-ピリジル) プロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (106) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 - (3-ピリジル) プロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ; 10
- (107) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 - (3-ピリジル) プロピル] - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (108) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 - (3-ピリジル) プロピル] - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (109) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 - (3-ピリジル) プロピル] - 2 - (3-フルオロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (110) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 - (3-ピリジル) プロピル] - 2 - (3-フルオロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (111) N - [2 - (4-クロロフェノキシ) - 2 - (4-クロロフェニル) エチル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ; 20
- (112) N - [2 - (4-クロロフェノキシ) - 2 - (4-クロロフェニル) エチル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (113) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 2 (S) - フェニル - 1 (S) - メチルプロピル] - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (114) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 2 (S) - フェニル - 1 (S) - メチルプロピル] - 2 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (115) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 2 (S) - フェニル - 1 (S) - メチルプロピル] - 2 - (3-クロロ-4-フルオロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ; 30
- (116) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 2 (S) - フェニル - 1 (S) - メチルプロピル] - 2 - (4-クロロ-3-フルオロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (117) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 2 (S) - フェニル - 1 (S) - メチルプロピル] - 2 - (3, 4-ジクロロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (118) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 2 (S) - フェニル - 1 (S) - メチルプロピル] - 2 - (3, 5-ジクロロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (119) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 - フェニルプロピル] - 2 - (3-ピリジリオキシ-N-オキシド) - 2 - メチルプロパンアミド ; 40
- (120) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 - (3-ピリジル-N-オキシド) プロピル] - 2 - (4-クロロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (121) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 - (3-ピリジル-N-オキシド) プロピル] - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ;
- (122) N - [3 - (4-クロロフェニル) - 1 (S) - メチル - 2 (S) - フェニルプロピル] - 2 - (4-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) - 2 - メチルプロパンアミド ; 50

(1 2 3) N- [3 (R, S) - (4-クロロフェニル) - 1 (S), 3-ジメチル-2 (S) - フェニルブチル] - 2 - (3, 5-ジフルオロ-4-メチルフェニルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(1 2 4) N- [2, 3-ビス (4-クロロフェニル) - 1-メチルプロピル] - 2 - (6-メチル-3-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(1 2 5) N- [3 - (4-クロロフェニル) - 2-フェニル-1-メチルプロピル] - 2 - (6-メチル-3-ピリジルオキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(1 2 6) N- (1, 4-ジメチル-2-フェニルペンチル) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(1 2 7) N- (2, 3-ジフェニル-1-メチルプロピル) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 2-メチルプロパンアミド; 10

(1 2 8) N- (2, 3-ジフェニル-1-エチルプロピル) - 2 - (4-クロロフェノキシ) - 2-メチルプロパンアミド;

(1 2 9) N- (3 - (4-クロロフェニル) - 2-フェニル-1-メチルプロピル) - 2-メチル-2 - (4-クロロフェノキシ) - プロパンアミド;

(1 3 0) N- (3 - (2-クロロフェニル) - 2-フェニル-1-メチルプロピル) - 2-メチル-2 - (4-クロロフェノキシ) - プロパンアミド;

(1 3 1) N- (3 - (4-トリフルオロメチルフェニル) - 2-フェニル-1-メチルプロピル) - 2-メチル-2 - (4-クロロフェノキシ) - プロパンアミド;

(1 3 2) N- (3 - (4-フルオロフェニル) - 2-フェニル-1-メチルプロピル) - 2-メチル-2 - (4-クロロフェノキシ) - プロパンアミド; 20

(1 3 3) N- (3 - (4-クロロフェニル) - 2-フェニル-1-メチルプロピル) - 2-メチル-2-フェノキシープロパンアミド;

(1 3 4) N- (3 - (4-クロロフェニル) - 2-フェニル-1-メチルプロピル) - 2-メチル-2 - (4-フルオロフェノキシ) - プロパンアミド;

(1 3 5) N- (2, 3-ジフェニル-1-メチルプロピル) - 2-メチル-2 - (4-フルオロフェノキシ) - プロパンアミド; および

(1 3 6) N- (3-フェニル-2-ベンジル-1-メチルプロピル) - 2-メチル-2 - (4-クロロフェノキシ) - プロパンアミド;

ならびにこれらの製薬上許容される塩などがある。 30

【0068】

本発明の別の実施形態において、 R^1 は、

- (1) シクロヘテロアルキル、
- (2) アリール、
- (3) ヘテロアリールおよび
- (4) $-NR^cR^d$

から選択され;

アリールおよびヘテロアリールは、独立に R^b から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く;

R^2 は、 40

- (1) C_{1-10} アルキル、
- (2) C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、
- (3) アリール- C_{1-4} アルキル、
- (4) ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル

から選択され;

各シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に R^b から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良く;

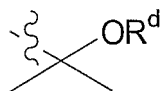
R^3 はメチルであり;

R^4 は水素であり;

R^5 は 50

【0069】

【化7】



であり；

各 R^b は独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) シアノ、
- (3) トリフルオロメチル、
- (4) トリフルオロメトキシ、
- (5) C_{1-3} アルキルオキシおよび
- (6) C_{1-3} アルキル

10

から選択され；

各 R^c は独立に、

- (1) 水素、
- (2) メチルおよび
- (3) トリフルオロメチル

20

から選択され；

 R^d は独立に、

- (1) 水素、
- (2) C_{1-6} アルキル、
- (3) シクロアルキル、
- (4) アリール、
- (5) ヘテロアリール、
- (6) アリールメチルおよび
- (7) ヘテロアリールメチル

から選択され；

30

各 R^d は未置換であっても R^h から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；

各 R^h は独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) C_{1-3} アルキル、
- (3) $-CN$ および
- (4) $-CF_3$

から選択され；

ピリジル基が窒素上で未置換の分子で存在する場合、それは N -オキシドとして存在していても良く；

40

その製薬上許容される塩も含まれる。

【0070】

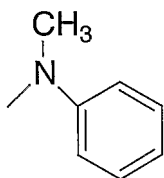
この実施形態の 1 群において、 R^1 は、

- (1) フェニル、
- (2) ピリジル、
- (3) インドリル、
- (4) 7-アザ-インドリル、
- (5) チオフェニルおよび
- (6)

【0071】

50

【化 8】



から選択され；

各アリールおよびヘテロアリールは、独立に R^b から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されていても良く；各ピリジルは、N-オキシドとして存在していても良い。 10

【0072】

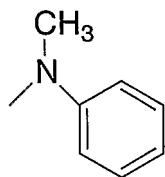
本発明のこの群の 1 小群において、 R^1 は、

- (1) フェニル、
- (2) 3-シアノフェニル、
- (3) 3-メチルフェニル、
- (4) 3, 5-ジフルオロフェニル、
- (5) 3-ピリジル、
- (6) 5-クロロ-3-ピリジル、
- (7) 5-メチル-3-ピリジル、
- (8) 5-シアノ-3-ピリジル、
- (9) 1-オキシド-5-シアノ-3-ピリジル、
- (10) 1-インドリル、
- (11) 7-アザ-インドール-N-イル、
- (12) 2-チオフェニルおよび
- (13)

20

【0073】

【化 9】



30

から選択される。

【0074】

本発明のこの群の別の小群では、 R^1 は 5-シアノ-3-ピリジルである。

【0075】

この実施形態の別の群では、 R^2 は、

- (1) C_{1-6} アルキル、
- (2) C_{3-6} シクロアルキルメチル、
- (3) フェニルメチル、
- (4) ヘテロアリールメチル

40

から選択され；

各シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールは、独立に R^b から選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていても良い。

【0076】

本発明のこの群の 1 小群では、 R^2 は、

- (1) C_{1-6} アルキル、
- (2) C_{4-6} シクロアルキルメチル、

50

(3) フェニルメチル、

(4) ピリジル

から選択され；

各シクロアルキル、アリアルおよびヘテロアリアルは、独立に R^b から選択される 1 個もしくは 2 個の置換基で置換されていても良い。

【0077】

本発明のこの群の別の小群では、 R^2 は、

(1) 2-メチルプロピル、

(2) n-ペンチル、

(3) シクロブチルメチル、

(4) シクロペンチルメチル、

(5) シクロヘキシルメチル、

(6) ベンジル、

(7) 4-クロロベンジル、

(8) 4-メチルベンジル、

(9) 4-フルオロベンジル、

(10) 4-メトキシベンジルおよび

(11) (5-クロロ-2-ピリジル)メチル

から選択される。

【0078】

この実施形態の 1 群では、各 R^b は独立に、

(1) ハロゲン、

(2) シアノ、

(3) C_{1-3} アルキルオキシおよび

(4) C_{1-3} アルキル

から選択される。

【0079】

この群の 1 小群では、各 R^b は独立に、

(1) フルオロ、

(2) クロロ、

(3) ブロモ、

(4) ヨード、

(5) シアノ、

(6) メトキシおよび

(7) メチル

から選択される。

【0080】

この群の別の小群では、各 R^b は独立に、

(1) フルオロ、

(2) クロロ、

(3) シアノ、

(4) メトキシおよび

(5) メチル

から選択される。

【0081】

この実施形態の 1 群では、各 R^c は独立に、

(1) 水素、

(2) メチルおよび

(3) トリフルオロメチル

から選択される。

10

20

30

40

50

【0082】

1小群では、 R^c はメチルである。

【0083】

この実施形態の1群では、 R^d は、

- (1) C_{4-6} シクロアルキル、
- (2) アリールおよび
- (3) ヘテロアリール

から選択され；

R^d は未置換であっても R^h から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されていても良い。

10

【0084】

本発明の1小群では、 R^d は、

- (1) フェニル、
- (2) ピリジルおよび
- (3) ピリミジニル

から選択され；

R^d は未置換であっても R^h から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されていても良い。

【0085】

本発明の別の小群では、 R^d は、

- (1) フェニル、
- (2) 4-クロロフェニル、
- (3) 3-クロロフェニル、
- (4) 3, 5-ジフルオロフェニル、
- (5) 3, 5-ジクロロフェニル、
- (6) 2-ピリジル、
- (7) 5-クロロ-2-ピリジル、
- (8) 6-メチル-2-ピリジル、
- (9) 5-トリフルオロメチル-2-ピリジル、
- (10) 4-トリフルオロメチル-2-ピリジル、
- (11) 4-トリフルオロメチル-2-ピリミジルおよび
- (12) 6-トリフルオロメチル-4-ピリミジル

から選択される。

【0086】

本発明のさらに別の小群では、 R^d は5-トリフルオロメチル-2-ピリジルである。

【0087】

この実施形態の1群において、各 R^h は独立に、

- (1) ハロゲン、
- (2) C_{1-3} アルキル、
- (3) -CNおよび
- (4) -CF₃

から選択される。

40

【0088】

この群の1小群において、各 R^h は独立に、

- (1) フルオロ、
- (2) クロロ、
- (3) メチル、
- (4) -CNおよび
- (5) -CF₃

から選択される。

50

【0089】

本発明の方法、使用および組成物で用いることができるこの実施形態の特定の新規化合物には、

- (1) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (2) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (3) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (3-ピリジル) プロピル] -2- (4-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (4) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (3, 5-ジフルオロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド； 10
- (5) N- [3- (4-クロロフェニル) -2-フェニル-1-メチルプロピル] -2- (3, 5-ジクロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (6) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (3-クロロフェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (7) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3, 5-ジフルオロフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (8) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (5-クロロ-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (9) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (6-メチル-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド； 20
- (10) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (フェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (11) N- [(3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル) -2- (5-トリフルオロメチルピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (12) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (13) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-シアノフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド； 30
- (14) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-クロロ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (15) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-メチル-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (16) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (5-シアノ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド； 40
- (17) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-メチルフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (18) N- [3- (4-クロロフェニル) -2-フェニル-1-メチルプロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (19) N- [3- (4-クロロフェニル) -2-フェニル-1-メチルプロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-2-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド；
- (20) N- [3- (4-クロロフェニル) -1-メチル-2- (チオフェン-3-イル) プロピル] -2- (5-クロロ-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド； 50

(21) N- [3- (5-クロロ-2-ピリジル) -2-フェニル-1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(22) N- [3- (4-メチル-フェニル) -1-メチル-2-フェニルプロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(23) N- [3- (4-フルオロ-フェニル) -2- (3-シアノ-フェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(24) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (1-インドリル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-オキシピリジン-2-イル) -2-メチルプロパンアミド; 10

(25) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (7-アザインドール-N-イル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(26) N- [3- (4-クロロ-フェニル) -2- (1-インドリル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(27) N- [3- (4-クロロ-フェニル) -2- (N-メチル-アニリン) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド; 20

(28) N- [3- (4-メトキシ-フェニル) -2- (3-シアノ-フェニル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(29) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (3-シアノフェニル) -1-メチルプロピル] -2- (6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(30) N- [2- (3-シアノフェニル) -1, 4-ジメチルペンチル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(31) N- [3- (4-クロロフェニル) -2- (1-オキシド-5-シアノ-3-ピリジル) -1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド; 30

(32) N- [2- (3-シアノフェニル) -3-シクロブチル-1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(33) N- [2- (3-シアノフェニル) -1-メチル-ヘプチル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(34) N- [2- (3-シアノフェニル) -3-シクロペンチル-1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド;

(35) N- [2- (3-シアノフェニル) -3-シクロヘキシル-1-メチルプロピル] -2- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -2-メチルプロパンアミド; 40

ならびにこれらの製薬上許容される塩などがある。

【0090】

本発明はまた、

R¹ が

(1) フェニル、

(2) ピリジル、

(3) インドリル、

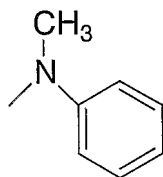
(4) 7-アザインドリル、

(5) チオフェニル、

(6)

【0091】

【化10】



10

から選択され；

各アリールおよびヘテロアリールが、独立に R^b から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されていても良く；各ピリジルがN-オキシドとして存在していても良く；

R^2 が

(1) C_{1-6} アルキル、

(2) C_{3-6} シクロアルキルメチル、

(3) フェニルメチル、

(4) ヘテロアリールメチル

から選択され；

各シクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールが、独立に R^b から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；

各 R^b が独立に、

(1) ハロゲン、

(2) シアノ、

(3) C_{1-3} アルキルオキシおよび

(4) C_{1-3} アルキル

から選択され；

R^d が、

(1) フェニル、

(2) ピリジルおよび

(3) ピリミジニル

から選択され；

R^d が未置換であっても R^h から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されていても良く；

各 R^h が独立に、

(1) フルオロ、

(2) クロロ、

(3) メチル、

(4) $-CN$ および

(5) $-CF_3$

から選択される構造式 I の化合物；

ならびにその化合物の製薬上許容される塩に関するものでもある。

【0092】

「アルキル」ならびに例えばアルコキシ、アルカノイルなどの「アルク」という接頭語を有する他の基は、直鎖もしくは分岐またはそれらの組み合わせであることができる炭素鎖を意味する。アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-およびtert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルなどがある。

【0093】

「アルケニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有し、直鎖または分岐ある

50

いはそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルケニルの例には、ビニル、アリル、イソプロペニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、1-プロペニル、2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどがある。

【0094】

「アルキニル」は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有し、直鎖または分岐あるいはそれらの組合せであることができる炭素鎖を意味する。アルキニルの例には、エチニル、プロパルギル、3-メチル-1-ペンチニル、2-ヘプチニルなどがある。

【0095】

「シクロアルキル」は、それぞれの炭素原子数が3～10個である単環式もしくは二環式または架橋の飽和炭化水素環を意味する。その用語には、結合点が非芳香族部分にあるアリール基に縮合した単環式の環も含む。シクロアルキルの例には、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、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、インダニルなどがある。

【0096】

「アリール」は、炭素原子のみを含む単環式または二環式の芳香環を意味する。その用語には、結合点が芳香族部分にある単環式シクロアルキルまたは単環式シクロヘテロアルキル基に縮合したアリール基も含まれる。アリールの例には、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾピラニル、1, 4-ベンゾジオキサニルなどがある。

【0097】

「ヘテロアリール」は、ヘテロ原子N、OおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有し、各環が5～6個の原子を有する単環式または二環式の芳香環を意味する。ヘテロアリールの例には、ピロリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラニル、トリアジニル、チエニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、フロ(2, 3-b)ピリジル、キノリル、インドリル、イソキノリル、イミダゾチアゾリルなどがある。ヘテロアリール環は、1以上の炭素原子または窒素原子上で置換されていても良い。

【0098】

「シクロヘテロアルキル」は、N、SおよびOから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を有する単環式または二環式または架橋の飽和環であって、その各環が3～10個の原子を有し、結合点が炭素または窒素であることができるものを意味する。その用語には、結合点が非芳香族部分であるアリールまたはヘテロアリール基に縮合した単環式の複素環も含まれる。「シクロヘテロアルキル」の例には、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、イミダゾリジニル、2, 3-ジヒドロフロ(2, 3-b)ピリジル、ベンゾオキサジニル、ベンゾオキサゾリニル、2-H-フタラジニル、イソインドリニル、ベンゾオキサゼピニル、5, 6-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]チアゾリル、テトラヒドロヒドロキノリニル、モルホリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ジヒドロインドリルなどがある。その用語には、窒素を介して結合した2-もしくは4-ピリドン類またはN-置換-(1H, 3H)-ピリミジン-2, 4-ジオン類(N-置換ウラシル類)のような、芳香族ではない部分不飽和単環式環も含まれる。その用語には、5-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、7-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクチル、2-アザビシクロ[2. 2. 2]オクチルおよび3-アザビシクロ[3. 2. 2]ノニル、ならびにアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタニルなどの架橋環も含まれる。シクロヘテロアルキル環は、環炭素および/または環窒素上で置換されていても良い。

【0099】

「ハロゲン」には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素などがある。

【0100】

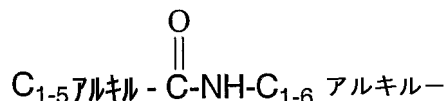
いずれかの変数（例： R^1 、 R^d など）が、いずれかの構成要素または式 I に複数個存在する場合、各場合についてのその定義は、他のいずれの場合からも独立である。さらに、置換基および／または変数の組合せは、そのような組合せによって安定な化合物が得られる場合にのみ許容される。

【0101】

本開示を通じて使用している標準的な命名法下では、指定の側鎖の末端部分を最初に記載し、次に結合点方向に隣接する官能基を記載する。例えば C_{1-5} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキル置換基は、下記のものと同価である。

【0102】

【化11】



本発明の化合物の選択において当業者であれば、化学構造連結性および安定性の公知の原則と一致するように、各種置換基、すなわち R^1 、 R^2 などを選択すべきであることは明らかであろう。

【0103】

「置換（された）」という用語は、指定の置換基による多重置換を含むものと考えられる。複数の置換基部分が開示または特許請求されている場合、その置換化合物は1以上のその開示または特許請求置換基部分によって1回または複数回置換されていても良い。独立に置換されたとは、その（2個以上）置換基が同一であっても異なっても良いことを意味している。

【0104】

式 I の化合物は不斉中心を有する場合があることから、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして得られる場合がある。本発明は、式 I の化合物のそのような全ての異性体を包含するものである。

【0105】

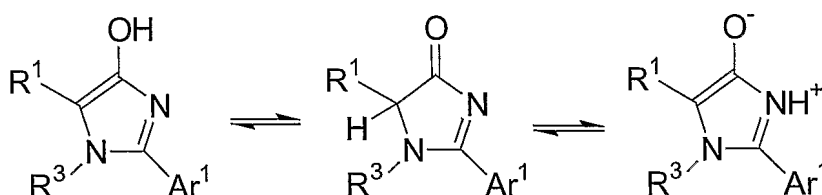
本明細書に記載の化合物の一部はオレフィン性二重結合を有し、別段の断りがない限り、E および Z 幾何異性体の両方を含むものである。

【0106】

互変異体は、化合物の1個の原子からその化合物の別の原子への急速なプロトン移動が起こる化合物と定義される。本明細書に記載の化合物の一部は、水素の結合箇所が異なる互変異体として存在し得る。そのような例には、ケト-エノール互変異体として知られるケトンとそのエノール型があり得る。個々の互変異体ならびにそれらの混合物は、式 I の化合物に包含される。

【0107】

【化12】



式 I の化合物は、例えば MeOH または EtOAc もしくはそれらの混合物などの好適な溶媒からの分別結晶によってエナンチオマーのジアステレオマー対に分離することができる。そうして得られたエナンチオマー対は、従来の手段、例えば分割剤としての光学活

10

20

30

40

50

性アミンの使用またはキラルHPLCカラムによって個々の立体異性体に分離することができる。

【0108】

別法として、一般式Iの化合物のエナンチオマーを、光学的に純粋な原料または立体配置が既知の試薬によって得ることができる。

【0109】

本発明の化合物をエナンチオマー的に純粋な製剤として投与することが好ましい。ラセミ混合物は、多くの従来法のいずれかによって、その個々のエナンチオマーに分離することができる。その方法には、キラルクロマトグラフィー、キラル補助剤による誘導体化とそれに続くクロマトグラフィーもしくは結晶化による分離、ならびにジアステレオマー塩の分別結晶などがある。

10

【0110】

さらに、本発明の化合物についての結晶型の一部は、多形体として存在する場合があります、それ自体が本発明に含まれるものである。さらに、本発明の化合物の一部は、水または一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成することができる。そのような溶媒和物は、本発明の範囲に包含される。

【0111】

「製薬上許容される塩」という用語は、無機もしくは有機塩基および無機もしくは有機酸などの製薬上許容される無毒性の塩基もしくは酸から製造される塩を指す。無機塩基から誘導される塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン塩、第一マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの塩がある。特に好ましいものは、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウムおよびナトリウム塩である。製薬上許容される有機無毒性塩基から誘導される塩には、1級、2級および3級アミン類、天然置換アミンなどの置換アミン類、環状アミン類および塩基性イオン交換樹脂などの塩があり、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン類、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどの塩がある。「製薬上許容される塩」という用語にはさらに、溶解度または加水分解特性を変えるための製剤として使用可能な、あるいは徐放製剤またはプロドラッグ製剤で使用可能な酢酸塩、ラクトビオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ラウリル酸塩、安息香酸塩、リンゴ酸塩、重炭酸塩、マレイン酸塩、重硫酸塩、マンデル酸塩、重酒石酸塩、メシル酸塩、ホウ酸塩、メチルブロミド、臭化物、メチル硝酸塩、カルシウムエデト酸塩、メチル硫酸塩、カムシル酸塩、ムコ酸塩、炭酸塩、ナプシル酸塩、塩化物、硝酸塩、クラブラン酸塩、N-メチルグルカミン、クエン酸塩、アンモニウム塩、2塩酸塩、オレイン酸塩、エデト酸塩、シュウ酸塩、エジシル酸塩、パモ酸塩（エンボン酸塩）、エストル酸塩（estolate）、パルミチン酸塩、エシル酸塩、パントテン酸塩、フマル酸塩、リン酸塩／2リン酸塩、グルセプト酸塩、ポリガラクトロン酸塩、グルコン酸塩、サリチル酸塩、グルタミン酸塩、ステアリン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、硫酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、塩基性酢酸塩、ヒドラバミン、コハク酸塩、臭化水素酸塩、タンニン酸塩、塩酸塩、酒石酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、テオクル酸塩、ヨウ化物、トシル酸塩、イソチオン酸塩、トリエチオジド、乳酸塩、パノエート（panoate）、吉草酸塩などの全ての許容される塩が含まれる。

20

30

40

【0112】

本明細書で使用される場合、式Iの化合物について言及する場合は、製薬上許容される塩を含むことは明らかである。

【0113】

本発明の化合物は、CB1受容体の調節剤である。特に構造式Iの化合物は、CB1受

50

容体の拮抗薬または逆作動薬である。

【0114】

「作動薬」とは、受容体に結合してその受容体における立体配座変化を誘発し、それによってその受容体に対する生理的に関連する作動薬リガンドが誘発するものと同様の収縮、緩和、分泌、酵素活性変化などの応答を生じさせる化合物（ホルモン、神経伝達物質または合成化合物）である。「拮抗薬」とは、作動薬の効果を弱める化合物である。「逆作動薬」とは、受容体に対して作用するが、特定の受容体の作動薬によって生じる逆の効果を生じさせる化合物である。

【0115】

本発明の化合物はCB1受容体の調節剤であることから、それ自体が精神異常、記憶障害、認識力障害、片頭痛、神経症、多発性硬化症およびギランバレー症候群などの神経－炎症障害およびウィルス性脳炎の炎症性続発症、脳血管発作、ならびに頭部外傷、不安障害、ストレス、癲癇、パーキンソン病、運動障害および統合失調症（精神分裂病）の治療における中枢作用性薬剤として有用である。これら化合物は、物質乱用障害、特にオピエート類、アルコール、マリファナおよびニコチン乱用の治療においても有用である。これら化合物はまた、過剰の食物摂取に関連する肥満または摂食障害およびそれに関連する合併症の治療においても有用である。これら化合物は、便秘および慢性腸疑似閉塞の治療においても有用である。これら化合物は肝硬変の治療においても有用である。これら化合物は喘息の治療においても有用である。

【0116】

化合物を「投与」および／または「投与する」という用語は、処置を必要とする個体に対して、本発明の化合物または本発明の化合物のプロドラッグを提供することを意味するものと理解すべきである。

【0117】

本発明の治療方法を実施するための構造式Iの化合物の投与は、処置または予防を必要とする患者に対して有効量の構造式Iの化合物を投与することで行われる。本発明の方法による予防投与の必要性は、既知の危険因子に基づいて決定される。個々の化合物の有効量は、最終分析で患者を担当する医師が決定するが、治療対象となる詳細な疾患、その疾患ならびに患者が患う他の疾患もしくは状態の重度、選択される投与経路、患者が同時に必要とし得る他の薬剤および治療、ならびに医師の判断による他の要素などの要素によって決まる。

【0118】

これら疾患または障害における本発明の化合物の用途は、文献に報告されている動物疾患モデルにおいて示すことができる。以下は、そのような動物疾患モデルの例である。すなわち、a) ラットにおける食物摂取の抑制とその結果生じる体重減量（Life Sciences 1998, 63, 113-117）；b) マーモセットにおける甘い食物摂取の減少（Behavioural Pharm. 1998, 9, 179-181）；c) マウスにおけるショ糖およびエタノール摂取の減少（Psychopharm. 1997, 132, 104-106）；d) ラットにおける運動活動および場所コンディショニングの増加（Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151: 25-30）；e) マウスにおける自発的自発運動量（J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594）；f) マウスにおけるオピエート自己投与における減少（Sci. 1999, 283, 401-404）；g) 喘息の各種相についてのモデルとしてのヒツジおよびモルモットにおける気管支反応高進（例えば、see W. M. Abraham et al., " α_4 -Integrins mediate antigen-induced late bronchial responses and prolonged airway hyperresponsiveness in sheep." J. Clin. Invest. 93, 776 (1993)およびA. A. Y. Milne and P. P. Piper, " Role of VLA-4 integrin in leucocyte recruitment and bronchial hyperresponsiveness in the guinea-pig." Eur. J. Pharmacol., 282, 243 (1995)参照）；h) 四塩化炭素誘発の進行肝硬変における血管拡張状態の介在（Nature Medicine, 2001, 7(7), 827-832）；i) 緩下剤の評価において有用なカニクイザルにおけるアミトリプチリン誘発便秘（Biol. Pharm. Bulletin (Japan), 2000, 23(5), 657-9）；j) 小児科慢性腸疑似閉塞の神経病理

10

20

30

40

50

および小児科慢性腸擬似閉塞の神経病理に関係する動物モデル (Journal of Pathology (England), 2001, 194(3), 277-88) がある。

【0119】

当然のことながら、式 I の化合物の予防用量または治療用量の大きさは、治療対象の状態の重度の性質ならびに式 I の特定の化合物およびその投与経路によって変動するものである。それは、個々の患者の年齢、体重および応答に応じて変動する。一般に、1 日用量範囲は、単一投与または分割投与で、約 0.001 mg ~ 約 100 mg / 哺乳動物体重 kg、好ましくは 0.01 mg ~ 約 50 mg / kg、最も好ましくは 0.1 ~ 10 mg / kg の範囲内にある。他方、場合によってはその範囲外の用量を用いる必要がある可能性がある。

10

【0120】

静脈投与用の組成物を用いる使用の場合、好適な用量範囲は式 I の化合物約 0.001 mg ~ 約 25 mg (好ましくは 0.01 mg ~ 約 1 mg) / kg / 日であり、予防的使用では、式 I の化合物約 0.1 mg ~ 約 100 mg (好ましくは約 1 mg ~ 約 100 mg、より好ましくは約 1 mg ~ 約 10 mg) / kg / 日である。

【0121】

経口組成物を用いる場合、好適な用量範囲は例えば、式 I の化合物約 0.01 mg ~ 約 1000 mg / 日、好ましくは約 0.1 mg ~ 約 10 mg / 日である。経口投与の場合、組成物は好ましくは、治療を受ける患者に対する用量を症状に応じて調節するために、有効成分を 0.01 ~ 1000 mg、好ましくは 0.01、0.05、0.1、0.5、1、2.5、5、10、15、20、25、30、40、50、100、250、500、750 または 1000 mg 含む状態の形態で提供される。

20

【0122】

眼球の疾患を治療する場合、許容される眼科製剤中に式 I の化合物の 0.001 ~ 1 重量% 溶液または懸濁液を含む眼球投与用眼科製剤を用いることができる。

【0123】

本発明の別の態様は、式 I の化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物での場合のような「組成物」という用語は、有効成分および担体を構成する不活性成分 (製薬上許容される賦形剤)、ならびに 2 以上の成分の組み合わせ、複合体形成もしくは凝集、または 1 以上の成分の解離、または 1 以上の成分の他の種類の反応もしくは相互作用によって直接または間接に生じる生成物を含む製造品を包含するものである。従って本発明の医薬組成物は、式 I の化合物、別の有効成分および製薬上許容される賦形剤を混合することで製造される組成物を包含する。

30

【0124】

哺乳動物、特にヒトに有効用量の本発明の化合物を提供するのに、好適な投与経路を用いることができる。例えば、経口、直腸、局所、非経口、眼球、肺、経鼻などを用いることができる。製剤には、錠剤、トローチ、分散液、懸濁液、液剤、カプセル、クリーム、軟膏、エアロゾルなどがある。

【0125】

本発明の医薬組成物は、有効成分としての式 I の化合物またはその製薬上許容される塩を含み、製薬上許容される担体および適宜に他の治療成分を含むこともできる。「製薬上許容される」とは、担体、希釈剤または賦形剤が製剤の他の成分と適合性であり、被投与者に対して有害であってはならないことを意味している。特に、「製薬上許容される塩」という用語は、無機塩基または酸および有機塩基または酸を含む製薬上許容される無毒性の塩基または酸から製造される塩を指す。

40

【0126】

組成物には、経口投与、直腸投与、局所投与、非経口投与 (皮下投与、筋肉投与および静脈投与など)、眼球投与 (点眼)、肺投与 (エアロゾル吸入) または経鼻投与に好適な組成物などがある。ただし所定の症例で最も好適な経路は、治療対象の状態の性質および重度ならびに有効成分の性質によって決まる。その医薬組成物は簡便には単位製剤で提供

50

することができ、製薬業界で公知の方法によって製造することができる。

【0127】

吸入投与の場合、本発明の化合物は簡便には、加圧パックまたは噴霧器から出るエアロゾル噴霧剤の形で投与する。該化合物は、製剤可能な粉剤として投与することができ、該粉末組成物は、通気粉剤吸入装置を用いる吸入させることができる。吸入に好ましい投与システムは、フルオロカーボン類または炭化水素類などの好適な推進剤中での式 I の化合物の懸濁液もしくは溶液として製剤することができる用量計量吸入 (MDI) エアロゾル、ならびに別の賦形剤を加えたまたは加えない、式 I の化合物の乾燥粉剤として製剤することができる乾燥粉剤吸入 (DPI) エアロゾルである。

【0128】

式 I の化合物の好適な局所製剤には、経皮装置、エアロゾル、クリーム類、液剤、軟膏、ゲル、ローション、散布剤などがある。本発明の化合物を含む局所医薬組成物は通常、製薬上許容される媒体と混合して、活性化合物を約 0.005 重量%~5 重量%含む。本発明の化合物を投与する上で有用な経皮貼付剤には、当業者に公知のものなどがある。当然のことながら、経皮投与系の形態で投与するには、用量の投与は投与法を通じて間歇的ではなく連続的なものとなる。

【0129】

実際の使用では、式 I の化合物を、従来の医薬品配合法に従って、医薬用担体と十分に混和された有効成分として組み合わせることができる。担体は、例えば経口投与または非経口投与（静脈投与など）などの投与に望ましい剤型に応じて、各種形態のものとすることができる。経口製剤用の組成物を調製する場合、例えば懸濁液、エリキシル剤および液剤などの液体経口製剤の場合には、例えば水、グリコール類、オイル類、アルコール類、芳香剤、保存剤、着色剤などの通常の医薬用媒体を、あるいは例えば粉剤、カプセルおよび錠剤などの固体経口製剤の場合には、スターチ類、糖類、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などの担体を用いることができる。そして、液体製剤より固体製剤の方が好ましい。投与しやすさから、錠剤およびカプセルが最も有利な経口単位製剤であり、その場合は、固体医薬用担体を用いることは明らかである。所望に応じて、錠剤を、標準的な水系もしくは非水系の方法でコーティングすることができる。

【0130】

上記のような一般的な製剤以外に、米国特許 3845770 号、3916899 号、3536809 号、3598123 号、3630200 号および 4008719 号に記載のような徐放手段および／または投与装置によって、式 I の化合物を投与することもできる。

【0131】

経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、それぞれが所定量の有効成分を含有するカプセル（持続性製剤および徐放製剤を含む）、丸薬、カシェ剤、粉剤、粒剤または錠剤などの別個の単位として；粉剤もしくは粒剤として；あるいは水系液体、非水系液体中の液剤もしくは懸濁液、水中油型乳濁液または油中水型乳濁液（エリキシル剤、チンキ剤、液剤、懸濁液、シロップおよび乳濁液など）として提供することができる。そのような組成物は、いかなる製薬法によっても製造可能であるが、いずれの方法でも、有効成分と 1 以上の必要な成分を構成する担体とを組み合わせる段階が含まれる。通常、該組成物は、有効成分と、液体担体もしくは細かく粉碎した固体担体またはその両方とを均一かつ十分に混合し、その後必要に応じて、取得物を所望の形に成形することで製造される。例えば錠剤は、適宜に 1 以上の補助成分とともに、圧縮または成形によって製造することができる。圧縮錠は、好適な機械で、適宜に結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤または分散剤と混合して、粉末もしくは顆粒などの自由に流動する形の有効成分を圧縮することで製造することができる。すりこみ錠は、好適な機械で、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することで製造することができる。望ましくは各錠剤には、治療を受ける患者に対する用量を症状に応じて調節するために有効成分 0.01~1000 mg、特に 0.01、0.05、0.1、0.5、1、2.5、3、5、6、10、15、2

10

20

30

40

50

5、50、75、100、125、150、175、180、200、225、500、750および1000mg含有させ、各カシェ剤またはカプセルには、治療を受ける患者に対する用量を症状に応じて調節するために有効成分約0.01~1000mg、特に0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、3、5、6、10、15、25、50、75、100、125、150、175、180、200、225、500、750および1000mgを含有させる。

【0132】

本発明の化合物の別の好適な投与手段には、閉鎖を行う場合と行わない場合での、注射、静脈ボラスまたは注入などがあり、腹腔内、皮下、筋肉および局所でのものである。

【0133】

本発明の例には、上記のいずれかの化合物および製薬上許容される担体を含む医薬組成物がある。本発明の例には、上記のいずれかの化合物と製薬上許容される担体とを組み合わせることで製造される医薬組成物もある。本発明の例として、上記のいずれかの化合物と製薬上許容される担体とを組み合わせる段階を有する医薬組成物の製造方法がある。

【0134】

前記用量を単回一日用量で投与することができるか、あるいは総1日用量を1日2回、3回または4回の分割用量で投与することができる。さらに、投与に選択される個々の化合物の特性に基づいて、その用量をそれより低い頻度で、例えば1週間に1回、2週間に1回、1ヶ月に1回などで投与することができる。当然のことながら、前記低頻度での投与の場合には、単位用量はそれに応じて高くなる。

【0135】

経鼻経路、経皮経路、直腸もしくは膣坐剤または連続静脈液剤によって投与する場合、当然のことながら用量投与は投与法を通じて間歇的ではなく連続的に行うことになる。

【0136】

以下に、式Iの化合物についての代表的な医薬製剤の例を示す。

【0137】

【表1】

注射用懸濁液 (I.M.)	mg/mL
式Iの化合物	10
メチルセルロース	5.0
Tween 80	0.5
ベンジールアルコール	9.0
塩化ベンザルコニウム	1.0
注射用水	総量 1mL となるまでの残量

【0138】

【表2】

錠剤	mg/錠
式Iの化合物	25
微結晶セルロース	415
ポビドン	14.0
アルファでんぷん	43.5
ステアリン酸マグネシウム	2.5
	500

【0139】

【表 3】

カプセル	mg/カプセル
式 I の化合物	25
ラクトース粉末	573.5
ステアリン酸マグネシウム	1.5
	600

【0140】

10

【表 4】

エアロゾル	缶当たり
式 I の化合物	24 mg
ベンチン,NF 濃縮液	1.2 mg
トリクロフルオロメタン,NF	4.025 g
ジクロロジフルオロメタン,NF	12.15 g

【0141】

式 I の化合物は、式 I の化合物が有用な疾患または状態の治療／予防／抑制または改善で使用される他の薬剤と併用することができる。そのような他薬剤は、それら薬剤に通常使用される経路および量で、式 I の化合物と同時にまたは該化合物と順次に投与することができる。式 I の化合物を 1 以上の他薬剤と同時に使用する場合、そのような他薬剤と式 I の化合物とを含有する医薬組成物が好ましい。従って、本発明の医薬組成物には、式 I の化合物以外に、1 以上の他の有効成分を含有するものが含まれる。式 I の化合物と併用することができる他の有効成分の例としては、別個または同一医薬組成物で投与可能な抗精神病薬、認識力強化剤、抗片頭痛薬、抗喘息薬、抗炎症剤、不安緩解放剤、抗パーキンソン病薬、抗癲癇薬、食欲抑制薬およびセロトニン再取り込み阻害薬、ならびに他の抗肥満薬などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0142】

本発明はまた、CB1 受容体調節剤介在疾患の治療または予防方法において、そのような治療を必要とする患者または CB1 受容体調節剤介在疾患を生じる危険性がある患者に対して、協同で効果的な緩解を生じるような量の CB1 受容体調節剤およびそのような量の 1 以上の有効成分を投与する段階を有する方法をも提供する。

30

【0143】

本発明のさらに別の態様では、少なくとも 1 種類の製薬上許容される担体または賦形剤とともに、CB1 受容体調節剤および 1 以上の有効成分を含む医薬組成物が提供される。

【0144】

従って本発明のさらに別の態様によれば、CB1 受容体調節剤介在疾患の治療または予防用の医薬製造における、CB1 受容体調節剤および 1 以上の有効成分の使用が提供される。従って本発明のさらに別の態様では、CB1 受容体調節剤介在疾患の治療または予防における同時、別個または順次使用のための組合せ製剤として、CB1 受容体調節剤および 1 以上の有効成分を含む製造品が提供される。そのような組合せ製剤は例えば、二連パックの形態であることができる。

40

【0145】

肥満、神経性多食症および強迫性摂食障害などの摂食障害の治療または予防の場合、本発明の化合物を他の食欲抑制薬と併用することが可能であることは明らかであろう。

【0146】

本発明はまた、摂食障害の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、併用している薬剤が有効な軽減を与えるような量の本発明の化合物および

50

そのような量の食欲抑制剤を投与する段階を有する方法も提供する。

【0147】

本発明の化合物との併用に好適な食欲抑制剤には、アミノレックス、アンフェクロラー、アンフェタミン、ベンズフェタミン、クロルフェンテルミン、クロベンゾレックス (clobenzorex)、クロフォレックス (cloforex)、クロミノレックス (clominorex)、クロルテルミン (clortermine)、シクレキセドリン (cyclexedrine)、デクスフェンフルラミン、デキストロアンフェタミン、ジエチルプロピオン、ジフェメトキシジン、N-エチルアンフェタミン、フェンブトラゼート (fenbutrazate)、フェンフルラミン、フェニソレックス (fenisorex)、フェンプロレックス、フルドレックス (fludorex)、フルミノレックス (fluminorex)、フルフリルメチルアンフェタミン、レバムフェタミン (levamfetamine)、レボファセットペラン、マジンドール、メフェノレックス、メタンフェプラモン (metamfepramone)、メタンフェタミン、ノルブソイドエフェドリン、ペントレックス (pentorex)、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、フェンテルミン、フェニルプロパノールアミン、ピシロレックス (picilorex) およびシブトラミン；ならびにこれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0148】

特に好適な食欲抑制剤群は、クロルフェンテルミン、クロフォレックス、クロルテルミン、デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、ピシロレックスおよびシブトラミン；ならびにこれらの製薬上許容される塩などのハロゲン化アンフェタミン誘導体である。

【0149】

本発明の化合物と併用される特に好ましいハロゲン化アンフェタミン誘導体には、フェンフルラミンおよびデクスフェンフルラミンならびにこれらの製薬上許容される塩などがある。

20

【0150】

肥満の治療または予防において本発明の化合物は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) と併用することも可能であることは明らかであろう。

【0151】

本発明はさらに、肥満の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、併用している薬剤が有効な軽減を与えるような量の本発明の化合物およびそのような量の SSRI を投与する段階を有する方法も提供する。

30

【0152】

本発明の化合物と併用される好適な選択的セロトニン再取り込み阻害薬には、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリンおよびイミプラミン、ならびにそれらの製薬上許容される塩などがある。

【0153】

肥満の治療または予防においては、本発明の化合物をオピオイド拮抗薬と併用することも可能であることは明らかであろう。

【0154】

本発明は、肥満の治療または予防方法であって、そのような処置を必要とする患者に対して、併用している薬剤が効果的な軽減を与えるような量の本発明の化合物ならびにそのような量のオピオイド拮抗薬を投与する段階を有する方法も提供する。

40

【0155】

本発明の化合物と併用される好適なオピオイド拮抗薬には、ナルトレキソン、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソンおよびナルメフェンならびにそれらの製薬上許容される塩などがある。

【0156】

肥満の治療または予防の場合、本発明の化合物を酵素 11 β -HSD1 の阻害薬と併用可能であることも明らかであろう。一般に、組織特異的 11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ酵素によって、グルココルチコイドが調節される。11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 1 型酵素 (11 β -HSD1) は、NAD⁺ではなく補因子と

50

してNADP+を用いる低アフィニティ酵素である (Agarwal et al., 1989)。in vitro 試験で、 11β -HSD1がレダクターゼとデヒドロゲナーゼの両方として作用できることが明らかになっている。しかしながら、 11β -HSD1はin vivoでは、コルチゾンなどの 11 -ケトグルココルチコイド類をコルチゾールなどの 11β -ヒドロキシコルチコイド類に変換するレダクターゼとして作用する。

【0157】

過剰レベルのコルチゾールが、恐らくは肝臓糖新生増加により、肥満に関連していた。そこで、本発明のCB1拮抗薬との併用で有効量の 11β -HSD1阻害薬を投与することは、肥満の治療または抑制において有用である可能性がある。本発明の化合物との併用で有用な特定の 11β -HSD1阻害薬には、3-(1-アダマンチル)-4-エチル-5-(エチルチオ)-4H-1, 2, 4-トリアゾール、3-(1-アダマンチル)-5-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾールおよび3-アダマンタニル-4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 3a-デカヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a][11]アヌレンなどがある。

10

【0158】

肥満の治療または予防では、本発明の化合物を別の抗肥満薬と併用することもできることは明らかであろう。

【0159】

本発明はまた、肥満の治療または予防方法において、そのような治療を必要とする患者に対して、合わせて有効な緩解を生じるような量の本発明の化合物およびそのような量の別の抗肥満薬を投与する段階を有する方法をも提供する。

20

【0160】

本発明の化合物と併用される好適な抗肥満薬には、1) 米国特許第5536716号に開示および具体的に記載されたものなどの成長ホルモン分泌促進剤；2) NN703、ヘキサレリン (hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424391、L-692429およびL-163255など、さらには米国特許第6358951号、米国特許出願第2002/049196号および2002/022637号、およびPCT出願WO01/56592およびWO02/32888に開示されたものなどの成長ホルモン分泌促進剤受容体作動薬／拮抗薬；3) メラノタン (Melanotan) IIまたはWO99/64002およびWO00/74679に記載のものなどのメラノコルチン作動薬；4) CHIR6036 (Chiron)、ME-10142およびME-10145 (Melacure)、そしてPCT出願WO01/991752、WO01/74844、WO02/12166、WO02/11715およびWO02/12178に開示のものなどのMc4r (メラノコルチン4受容体) 作動薬；5) AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda)、CL-316243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、トレカドリン (Trecadrine)、ゼネカ (Zeneca) D7114、SR59119A、ならびに米国特許出願第5705515号および米国特許第5451677号およびPCT特許公開WO94/18161、WO95/29159、WO97/46556、WO98/04526およびWO98/32753、WO01/74782およびWO02/32897に開示のものなどの β -3作動薬；6) 5HT-2作動薬；7) BVT933、DPCA37215、WAY161503、R-1065、ならびに米国特許第3914250号およびPCT出願WO02/36596、WO02/48124、WO02/10169、WO01/66548、WO02/44152、WO02/51844、WO02/40456およびWO02/40457に開示のものなどの5HT2C (セロトニン受容体2C) 作動薬；8) SB-334867-AならびにPCT特許出願WO01/96302、WO01/68609、WO02/51232およびWO02/51838に開示のものなどのオレキシン拮抗薬；9) メラニン濃縮ホルモン拮抗薬；10) T-226296 (Takeda)、ならびにPCT特許出願WO01/82925、WO01/87834、WO02/06245、WO02/04433およびWO02/51809

30

40

50

および日本特許出願JP13226269に開示のものなどのメラニン濃縮ホルモン1受容体(MCH1R)拮抗薬;11)メラニン濃縮ホルモン2受容体(MCH2R)作動薬/拮抗薬;12)ガラニン拮抗薬;13)CCCK作動薬;14)AR-R15849、GI181771、JMV-180、A-71378、A-71623およびSR146131、ならびに米国特許第5739106に開示のものなどのCCCK-A(コレシストキニン-A)作動薬;15)GLP-1作動薬;16)コルチコトロピン放出ホルモン作動薬;17)GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、PD-160170、SR-120562A、SR-120819AおよびJCF-104、ならびに米国特許第6140354号、6191160号、6313298号、6337332号、6329395号、6326375号、6335345号および6340683号、欧州特許EP-01010691およびEP-01044970、ならびにPCT特許公開WO97/19682、WO97/20820、WO97/20821、WO97/20822、WO97/20823、WO98/27063、WO00/64880、WO00/68197、WO00/69849、WO01/09120、WO01/14376、WO01/85714、WO01/85730、WO01/07409、WO01/02379、WO01/02379、WO01/23388、WO01/23389、WO01/44201、WO01/62737、WO01/62738、WO01/09120、WO02/22592、WO0248152およびWO02/49648に開示のものなどのNPY5拮抗薬;18)BIBP3226、J-115814、BIBO3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879A、ならびに米国特許第6001836号およびPCT特許公開WO96/14307、WO01/23387、WO99/51600、WO01/85690、WO01/85098、WO01/85173およびWO01/89528に開示のものなどのNPY1拮抗薬;19)ヒスタミン受容体-3(H3)調節剤;20)ヒオペラミド(hioperamide)、3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロピルN-(4-ペンテニル)カーバメート、クロベンプロピット(clobenpropit)、ヨードフェンプロピット(iodophenpropit)、イモプロキシファン(imoproxifan)、GT2394(Gliatech)ならびにPCT特許出願WO02/15905に記載のもの、ならびにO-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)プロパノール]-カーバメート類(Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55: 349-55 (2000))、ピペリジン含有ヒスタミンH3-受容体拮抗薬(Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56: 927-32 (2001))、ベンゾフェノン誘導体および関連化合物(Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334: 45-52 (2001))、置換N-フェニルカーバメート類(Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55: 83-6 (2000))およびプロキシファン誘導体(Sasse, A. et al., J. Med. Chem., 43: 3335-43 (2000))などのヒスタミン受容体-3(H3)拮抗薬/逆作動薬;21)(3-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1阻害薬(β -HSD-L);22)テオフィリン、ペントキシフィリン、ザプリナスト(zaprinast)、シルデナフィル、アムリノン、ミルリノン、シロスタミド(cilostamide)、ロリプラム(rolipram)およびシロミラスト(cilomilast)などのPDE(ホスホジエステラーゼ)阻害薬;23)ホスホジエステラーゼ-3B(PDE3B)阻害薬;24)GW320659、デスピラミン(despiramine)、タルスプラム(talsupram)およびノミフェンシンなどのNE(ノルエピネフリン)輸送阻害薬;25)シブトラミンまたはフェンフルラミンなどの非選択的セロトニン/モルエピネフリン輸送阻害薬;26)PCT特許出願WO01/87335およびWO02/08250に開示のものなどのグレリン拮抗薬;27)組換えヒトレプチン(PEG-OB, Hoffman La Roche)および組換えメチオニルヒトレプチン(Amgen)などのレプチン;28)米国特許第5552524号、5552523号、5552522号、5521283号ならびにPCT国際公開WO96/23513、WO96/23514、WO96/23515、WO96/23516、WO96/23517、WO96/23518、WO96/23519およびWO96/23

520に開示のものなどのレプチン誘導体；29) BRS3 (ボンベシン受容体サブタイプ3) 作動薬；30) GI-181771 (Glaxo-SmithKline)、SR146131 (Sanofi Synthelabo)、ブタペンダイド、PD170292およびPD149164 (Pfizer) などのCNTF (毛様体神経栄養因子)；31) アキソキン (axokine) (Regeneron) ならびにPCT特許出願WO94/09134、WO98/22128およびWO99/43813に開示のものなどのCNTF誘導体；32) PCT特許出願WO01/27068およびWO01/62341に開示のものなどのモノアミン再取り込み阻害剤；33) フィタン酸、4-[(E)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロベニル] 安息香酸 (TTNPB)、レチノイン酸ならびにPCT特許出願WO99/00123に開示のものなどのUCP-1 (脱共役タンパク質-1)、-2または-3活性化剤；34) KB-2611 (KaroBioBMS) ならびにPCT特許出願WO02/15845および日本特許出願JP2000-256190に開示のものなどの甲状腺ホルモン作動薬；35) セルレニンおよびC75などのFAS (脂肪酸シンターゼ) 阻害薬；36) DGAT1 (ジアシルグリセリン-アシルトランスフェラーゼ1) 阻害薬；37) DGAT2 (ジアシルグリセリン-アシルトランスフェラーゼ2) 阻害薬；38) ACC2 (アセチル-CoAカルボキシラーゼ-2) 阻害薬；39) グルココルチコイド拮抗薬；40) デル・マルーグラサらの報告 (del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9: 202-9 (2001)) に開示のオレイルーエストロンなどのアシルエストロゲン類；41) オリスタット (Xenical (登録商標))、トリトンWR1339、RHC80267、リプスタチン (lipstatin)、テトラヒドロリプスタチン、茶サポニン、ジエチルウンベリフェリル・ホスフェートならびにPCT特許出願WO01/77094に開示のものなどのリパーゼ阻害薬；42) 脂肪酸輸送体阻害薬；43) ジカルボキシレート輸送体阻害薬；44) グルコース輸送体阻害薬；45) リン酸輸送体阻害薬；46) 米国特許出願第6365633号ならびにPCT特許出願WO01/27060およびWO01/162341に開示のものなどのセロトニン再取り込み阻害薬；47) メトホルミン (Glucophage (登録商標))；および/または48) トピラメート (Topiramate) (Topimax (登録商標)) などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0161】

本発明の化合物と併用される具体的なNPY5拮抗薬は、

(1) 3-オキソ-N-(5-フェニル-2-ピラジニル)-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-カルボキサミド、

(2) 3-オキソ-N-(7-トリフルオロメチルピリド [3, 2-b] ピリジン-2-イル) スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-カルボキサミド、

(3) N-[5-(3-フルオロフェニル)-2-ピリミジニル]-3-オキソスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-カルボキサミド、

(4) トランス-3-オキソ-N-(5-フェニル-2-ピリミジニル) スピロ [シクロヘキサン-1, 1' (3'H)-イソベンゾフラン]-4-カルボキサミド、

(5) トランス-3-オキソ-N-[1-(3-キノリル)-4-イミダゾリル] スピロ [シクロヘキサン-1, 1' (3H)-イソベンゾフラン]-4-カルボキサミド、

(6) トランス-3-オキソ-N-(5-フェニル-2-ピラジニル) スピロ [4-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 1-シクロヘキサン]-4-カルボキサミド、

(7) トランス-N-[5-(3-フルオロフェニル)-2-ピリミジニル]-3-オキソスピロ [5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 1'-シクロヘキサン]-4'-カルボキサミド、

(8) トランス-N-[5-(2-フルオロフェニル)-2-ピリミジニル]-3-オキソスピロ [5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 1'-シクロヘキサン]-4'-カルボキサミド、

(9) トランス-N-[1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-4-イミダゾリル]-

3-オキソスピロ [7-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 1-シクロヘキサン] -4-カルボキサミド、

(10) トランス-3-オキソ-N-(1-フェニル-4-ピラゾリル)スピロ [4-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 1-シクロヘキサン] -4-カルボキサミド、

(11) トランス-N-[1-(2-フルオロフェニル)-3-ピラゾリル]-3-オキソスピロ [6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 1-シクロヘキサン] -4-カルボキサミド、

(12) トランス-3-オキソ-N-(1-フェニル-3-ピラゾリル)スピロ [6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 1'-シクロヘキサン] -4'-カルボキサミド、

(13) トランス-3-オキソ-N-(2-フェニル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)スピロ [6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 1-シクロヘキサン] -4-カルボキサミド、 10

ならびにこれらの製薬上許容される塩およびエステルからなる群から選択される。

【0162】

「肥満」とは、過剰の体脂肪がある状態である。肥満の運用上の定義は、身長²当たりの体重 (kg/m^2) として計算される肥満指数 (BMI) に基づいたものである。

「肥満」とは、他の面では健常な被験者が $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上の肥満指数 (BMI) を有する状態あるいは少なくとも一つの併存疾患を有する被験者が $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上の BMI を有する状態を指す。「肥満被験者」は、肥満指数 (BMI) が $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上の他の面では健常な被験者または BMI が $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上である少なくとも一つの併存疾患を有する被験者である。「肥満の危険性がある被験者」とは、BMI が $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ から $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 未満の他の面では健常な被験者または BMI が $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ から $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 未満である少なくとも一つの併存疾患を有する被験者である。 20

【0163】

肥満に関連するリスクの増加は、アジア人では比較的低い肥満指数 (BMI) で起こる。日本などのアジア諸国では、「肥満」とは、減量を必要とするあるいは減量によって改善されると考えられる少なくとも一つの肥満誘発または肥満関連の併存疾患を有する被験者が $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上の BMI を有する状態を指す。日本などのアジア諸国では、「肥満被験者」とは、 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 以上の BMI を有する減量を必要とするあるいは減量によって改善されると考えられる少なくとも一つの肥満誘発または肥満関連の併存疾患を有する被験者を指す。アジア諸国では、「肥満の危険性がある被験者」とは、BMI が $23 \text{ kg}/\text{m}^2$ より大きく、 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 未満である被験者である。 30

【0164】

本明細書で使用される場合、「肥満」という用語は、上記の肥満の定義の全てを包含するものである。

【0165】

肥満誘発または肥満関連の併存疾患には、糖尿病、非インシュリン依存型糖尿病-2型、耐糖能障害、空腹時血糖障害、インシュリン耐性症候群、脂質代謝異常、高血圧、高尿酸血症、痛風、冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、睡眠無呼吸症候群、ピックウィック症候群、脂肪肝；脳梗塞、脳血栓症、一過性虚血発作、整形外科障害、変形性関節炎、ルンボジニア (lumbodinia)、月経異常および不妊症などがあるが、これらに限定されるものではない。 40

【0166】

特に、併存疾患には高血圧、高脂血症、脂質代謝異常、耐糖能異常、心血管疾患、睡眠時無呼吸、糖尿病および他の肥満関連状態などがある。

【0167】

「(肥満および肥満関連障害の) 治療」とは、本発明の化合物または組成物を投与して、肥満被験者の体重を低減または維持することを指す。治療の一つの結果は、本発明の化合物または組成物の投与直前での被験者の体重と比較した肥満被験者の体重の減少である場合がある。治療の別の結果は、食事、運動または薬物療法の結果としての以前失われた 50

体重の再獲得である場合がある。治療のさらに別の結果は、糖尿病関連疾患の発生および／または重度の低下である場合がある。その治療は、総食物摂取の低下、あるいは炭水化物もしくは脂肪などの食事の具体的な成分の摂取の減少などの被験者による食物またはカロリー摂取の減少；および／または栄養素吸収の阻害；および／または代謝速度低下の阻害；ならびに必要なある患者での減量を好適に生じさせることができる。その治療はまた、代謝速度低下の阻害ではなく、あるいはそれに加えての代謝速度の上昇などの代謝速度変化；および／または通常は減少によって生じる代謝抵抗性の低減を生じさせることもできる。

【0168】

「（肥満および肥満関連障害の）予防」とは、本発明の化合物または組成物を投与して、肥満の危険性がある被験者の体重を低減または維持することを指す。予防の一つの結果は、本発明の化合物または組成物の投与直前での被験者の体重と比較した肥満の危険性がある被験者の体重の減少である場合がある。治療の別の結果は、食事、運動または薬物療法の結果としての以前失われた体重の再獲得である場合がある。予防のさらに別の結果としては、肥満の危険性がある被験者での肥満発症の前に投与を行った場合での肥満発生の防止があり得る。予防の別の結果としては、肥満の危険性がある被験者での肥満発症の前に投与を行った場合での肥満関連障害の発生および／または重度の低下があり得る。さらに、すでに糖尿病である被験者において治療を開始する場合、そのような治療は、アテローム性動脈硬化、ⅠⅠ型糖尿病、多嚢胞卵巣、心血管疾患、骨関節炎、皮膚障害、高血圧、インシュリン耐性、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症および胆石症などの肥満関連障害の発生、進行または純度を防止することができる。

【0169】

肥満関連障害は、肥満に関連しているか、それを原因としているかあ、あるいはその結果である。肥満関連障害の例には、過食および大食、高血圧、糖尿病、血漿インシュリン濃度上昇およびインシュリン耐性上昇、脂質代謝異常、高脂血症、子宮内膜癌、乳癌、前立腺癌および結腸癌、骨関節炎、閉塞性睡眠時無呼吸、胆石症、胆石、心臓疾患、異常心臓リズムおよび不整脈、心筋梗塞、鬱血性心不全、冠性心疾患、突然死、卒中、多嚢胞性卵巣、頭蓋咽頭腫、プラダーウィリ症候群、フレリッヒ症候群、GH欠乏被験者、ノーマルバリエーション低身長、ターナー症候群、ならびに急性リンパ芽球性白血病小児などの代謝活性低下または総非脂肪重量のパーセントとしての休止時エネルギー消費における低下を示す他の病的状態などがある。肥満関連のさらに別の例には、症候群Xとも称される代謝症候群、インシュリン耐性症候群、不妊などの性的および生殖機能不全、男性における性腺機能低下症および女性における男性型多毛症、肥満関連胃食道逆流などの消化管運動性傷害、肥満性低換気症候群などの呼吸器障害（ピックウィック症候群）、心血管障害、血管系の全身炎症などの炎症、アテローム性動脈硬化、高コレステロール血症、高尿酸血症、腰痛、胆嚢疾患、痛風および腎臓癌がある。本発明の組成物は、左心室肥大のリスク低下などの肥満の二次的結果のリスクの低下にも有用である。

【0170】

本明細書で使用される「糖尿病」という用語は、インシュリン依存型糖尿病（すなわち、ⅠDDM、Ⅰ型糖尿病とも称される）および非インシュリン依存型糖尿病（すなわち、ⅡDDM、Ⅱ型糖尿病とも称される）の両方を含む。Ⅰ型糖尿病、すなわちインシュリン依存型糖尿病は、グルコース利用を調節するホルモンであるインシュリンの絶対的欠乏の結果である。Ⅱ型糖尿病すなわち非インシュリン依存型糖尿病（すなわち、インシュリン依存型ではない糖尿病）は多くの場合、インシュリンレベルが正常または高いにも拘わらず起こるものであり、組織がインシュリンに対して適切に応答できないことの結果であるように思われる。Ⅱ型糖尿病患者のほとんどが肥満でもある。本発明の化合物および組成物は、Ⅰ型およびⅡ型の両方の糖尿病の治療において有用である。その化合物および組成物は、特にⅡ型糖尿病の治療において有用である。本発明の化合物および組成物は、妊娠性糖尿病の治療および／または予防においても有用である。

【0171】

片頭痛の治療または予防において、本発明の化合物をエルゴスタミン類または5-HT₁作動薬、特にスマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタンまたはリザトリプタンなどの他の抗片頭痛薬と併用することができることは明らかであろう。

【0172】

抑鬱または不安の治療において、本発明の化合物を他の抗鬱剤または抗不安剤と併用することができることは明らかであろう。

【0173】

好適な種類の抗鬱薬には、ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI類）、モノアミンオキシダーゼ阻害薬（MAOI類）、モノアミンオキシダーゼの可逆的阻害薬（RIMA類）、セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI類）、コルチコトロピン放出因子（CRF）拮抗薬、 α -アドレナリン受容体拮抗薬、ニューロキニン-1拮抗薬および非定型抗鬱薬などがある。

10

【0174】

好適なノルエピネフリン再取り込み阻害薬には、3級アミン三環系抗鬱薬および2級アミン三環系抗鬱薬などがある。3級アミン三環系抗鬱薬の好適な例には、アミトリプチリン、クロミプラミン、ドキセピン、イミプラミンおよびトリミプラミンならびにそれらの製薬上許容される塩などがある。2級アミン三環系抗鬱薬の好適な例には、アモキサピン、デシプラミン、マプロチリン、ノルトリプチリンおよびプロトリプチリンならびにそれらの製薬上許容される塩などがある。

【0175】

20

好適な選択的セロトニン再取り込み阻害薬には、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチンおよびセルトラリン、ならびにそれらの製薬上許容される塩などがある。

【0176】

好適なモノアミンオキシダーゼ阻害薬には、イソカルボキサジド、フェネルジン、トランシルプロミンおよびセレギリンおよびそれらの製薬上許容される塩などがある。

【0177】

好適なモノアミンオキシダーゼの可逆的阻害薬には、モクロベミドおよびその製薬上許容される塩などがある。

【0178】

本発明での使用に好適なセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬には、ベンラファキシンおよびその製薬上許容される塩などがある。

30

【0179】

好適なCRF拮抗薬には、国際特許出願WO94/13643、WO94/13644、WO94/13661、WO94/13676およびWO94/13677に記載の化合物などがある。

【0180】

好適なニューロキニン-1受容体拮抗薬は、ペプチド性または非ペプチド性であることができるが、非ペプチド性ニューロキニン-1受容体拮抗薬の使用が好ましい。好ましい実施形態では、ニューロキニン-1受容体拮抗薬はCNS浸透性ニューロキニン-1受容体拮抗薬である。さらに簡便のため、経口活性なニューロキニン-1受容体拮抗薬を用いることが好ましい。服用を促進するため、ニューロキニン-1受容体拮抗薬が長期作用性ニューロキニン-1受容体拮抗薬であることも好ましい。本発明での使用に特に好ましい種類のニューロキニン-1受容体拮抗薬は、経口活性で長期作用性の化合物である。

40

【0181】

本発明で使用されるニューロキニン-1受容体拮抗薬については、例えば米国特許第5162339号、同5232929号、同5242930号、同5373003号、同5387595号、同5459270号、同5494926号、同5496833号、同5637699号；欧州特許公開EP0360390、同0394989、同0428434、同0429366、同0430771、同0436334、同0443132、同0482539、同0498069、同0499313、同0512901、同05129

50

02、同0514273、同0514274、同0514275、同0514276、同0515681、同0517589、同0520555、同0522808、同0528495、同0532456、同0533280、同0536817、同0545478、同0558156、同0577394、同0585913、同0590152、同0599538、同0610793、同0634402、同0686629、同0693489、同0694535、同0699655、同0699674、同0707006、同0708101、同0709375、同0709376、同0714891、同0723959、同0733632および同0776893；PCT国際特許公開WO 90/05525、同90/05729、同91/09844、同91/18899、同92/01688、同92/06079、同92/12151、同92/15585、同92/17449、同92/20661、同92/20676、同92/21677、同92/22569、同93/00330、同93/00331、同93/01159、同93/01165、同93/01169、同93/01170、同93/06099、同93/09116、同93/10073、同93/14084、同93/14113、同93/18023、同93/19064、同93/21155、同93/21181、同93/23380、同93/24465、同94/00440、同94/01402、同94/02461、同94/02595、同94/03429、同94/03445、同94/04494、同94/04496、同94/05625、同94/07843、同94/08997、同94/10165、同94/10167、同94/10168、同94/10170、同94/11368、同94/13639、同94/13663、同94/14767、同94/15903、同94/19320、同94/19323、同94/20500、同94/26735、同94/26740、同94/29309、同95/02595、同95/04040、同95/04042、同95/06645、同95/07886、同95/07908、同95/08549、同95/11880、同95/14017、同95/15311、同95/16679、同95/17382、同95/18124、同95/18129、同95/19344、同95/20575、同95/21819、同95/22525、同95/23798、同95/26338、同95/28418、同95/30674、同95/30687、同95/33744、同96/05181、同96/05193、同96/05203、同96/06094、同96/07649、同96/10562、同96/16939、同96/18643、同96/20197、同96/21661、同96/29304、同96/29317、同96/29326、同96/29328、同96/31214、同96/32385、同96/37489、同97/01553、同97/01554、同97/03066、同97/08144、同97/14671、同97/17362、同97/18206、同97/19084、同97/19942、同97/21702、同97/49710、同98/24438～98/24441、同98/24442～98/24445、同02/16343および同02/16344；ならびに英国特許公開2266529、同2268931、同2269170、同2269590、同2271774、同2292144、同2293168、同2293169および同2302689に詳細に記載されている。

【0182】

本発明で使用する具体的なニューロキニン-1受容体拮抗薬には、

(±) - (2R3R, 2S3S) - N - { [2-シクロプロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)-フェニル] メチル } - 2-フェニルピペリジン-3-アミン；

2-(S) - (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 3(S) - (4-フルオロフェニル) - 4-(3-(5-オキソ-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン；

2-(R) - (1-(R) - (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ) - 4-(3-(5-オキソ-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル) - 3-(S) - フェニル - モルホリン；

2-(S) - (3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ) - 4-(3-(

10

20

30

40

50

5-オキソ-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)-3-(S)-フェニルモルホリン;

2-(R)-(1-(R)-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキソ-1H, 4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

2-(R)-(1-(R)-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-4-(5-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル-3-(S)-フェニルモルホリン;

2-(R)-(1-(R)-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-4-(5-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル-3-(S)-(4-フルオロフェニル)モルホリン;

10

(3S, 5R, 6S)-3-[2-シクロプロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-フェニル-1-オキサ-7-アザスピロ[4.5]デカン;

(3R, 5R, 6S)-3-[2-シクロプロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-フェニル-1-オキサ-7-アザスピロ[4.5]デカン;

2-(R)-(1-(S)-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシエトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチルモルホリン;

2-(R)-(1-(R)-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(4-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

20

2-(R)-(1-(R)-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

2-(R)-(1-(R)-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(2-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

2-(R)-(1-(R)-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキシホスホリル-1H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

30

2-(S)-(1-(R)-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-4H-1, 2, 4-トリアゾロ)メチル)モルホリン;

2-(R)-(1-(R)-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-4-(4-N, N-ジメチルアミノブト-2-イン-イル)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)モルホリン;

あるいはこれらの製薬上許容される塩などがある。

【0183】

好適な非定型抗鬱剤には、ブプロピオン、リチウム、ネファゾドン、トラゾドンおよびピロキサジンおよびそれらの製薬上許容される塩などがある。

40

【0184】

好適な種類の抗不安薬には、ベンゾジアゼピンおよび5-HT_{1A}作動薬もしくは拮抗薬、特に5-HT_{1A}部分作動薬、ならびにコルチコトロピン放出因子(CRF)拮抗薬などがある。

【0185】

好適なベンゾジアゼピンには、アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパート、ジアゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパムおよびプラゼパムならびにこれらの製薬上許容される塩などがある。

【0186】

好適な5-HT_{1A}受容体作動薬または拮抗薬には、特に5-HT_{1A}受容体部分作動

50

薬であるブスピロン、フレシノキサン、ゲピロン（gepirone）およびイプサピロン（ipsa pirone）ならびにそれらの製薬上許容される塩などがある。

【0187】

好適なコルチコトロピン放出因子（CRF）拮抗薬には、上記で記載のものなどがある。

【0188】

本明細書で使用される場合に「薬物乱用障害」という用語は、生理的依存性を伴うまたはそれを伴わない物質依存性または物質乱用を含む。それらの障害に関連する物質は、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、幻覚剤、吸入剤、マリファナ、ニコチン、オピオイド類、フェンシクリジン（またはフェンシクリジン様化合物）、鎮静剤－睡眠薬またはベンゾジアゼピン類および他の（または未知の）物質ならびに上記のもの全ての組み合わせである。

10

【0189】

特に、「薬物乱用障害」という用語は、知覚障害を伴うまたはそれを伴わないアルコール禁断症状；アルコール禁断譫妄；アンフェタミン禁断症状；コカイン禁断症状；ニコチン禁断症状；オピオイド禁断症状；知覚障害を伴うまたはそれを伴わない鎮静剤、睡眠薬または不安緩解剤禁断症状；鎮静剤、睡眠薬または不安緩解剤禁断譫妄；ならびに他の物質が原因の禁断症状などの薬物禁断障害を含む。ニコチン禁断症状についての言及は、禁煙に関連する症状の治療を含むことは明らかである。

【0190】

他の「薬物乱用障害」には、禁断時に発症する物質誘発不安障害；禁断時に発症する物質誘発気分障害；および禁断時に発症する物質誘発睡眠障害などがある。

20

【0191】

C B 1 受容体調節剤と従来の抗精神病薬の併用によって、躁病の治療効果が高まり得ることは明らかであろう。そのような併用は、躁病発症を治療するための作用を迅速に開始することで、「随時」処方が可能になると期待されるものと考えられる。さらに、そのような併用によって、抗精神病薬の効力に悪影響を及ぼすことなく、比較的低用量の抗精神病薬を用いることが可能になることで、有害な副作用のリスクを低下させることができる。そのような併用のさらに別の利点は、C B 1 受容体調節剤の作用により、急性失調症、運動異常、静座不能および振戦などの抗精神病薬によって生じる有害な副作用を低減または防止することができるという点である。

30

【0192】

そこで本発明のさらに別の態様によれば、躁病の治療または予防のための医薬製造におけるC B 1 受容体調節剤および抗精神病薬の使用が提供される。

【0193】

本発明はさらに、躁病の治療または予防方法において、協同で効果的な緩解を与えるような量のC B 1 受容体調節剤およびそのような量の抗精神病薬を、そのような治療を必要とする患者または躁病発症の危険性がある患者に投与する段階を有する方法を提供する。

【0194】

本発明のさらに別の態様では、少なくとも1種類の製薬上許容される担体または賦形剤とともに、C B 1 受容体調節剤および抗精神病薬を含む医薬組成物が提供される。

40

【0195】

C B 1 受容体調節剤および抗精神病薬は、躁病の治療または予防での同時、別個または順次使用のための組合せ製剤として存在することができることは明らかであろう。そのような組合せ製剤は例えば、二連パックの形態であることができる。

【0196】

従って、本発明のさらなるあるいは別の態様では、躁病の治療または予防での同時、別個または順次使用のための組合せ製剤としての、C B 1 受容体調節剤および抗精神病薬を含む製造品が提供される。

【0197】

50

本発明の組合せを用いる場合、C B 1 受容体調節剤および抗精神病薬は同じ製薬上許容される担体に入っていることができ、従って同時に投与することができることは明らかである。それらは、同時に服用される従来の経口製剤などの別の医薬担体に入ったものとすることができる。「組合せ」という用語は、それらの化合物が別の製剤で提供され、順次投与される場合も指す。従って例を挙げると、抗精神病薬は錠剤として投与ことができ、妥当な期間内で、C B 1 受容体調節剤を錠剤などの経口製剤として、あるいは急速溶解経口製剤として投与することができる。「急速溶解経口製剤」とは、患者の舌の上に乗せた時に、約 10 秒以内に溶ける経口投与剤である。

【0198】

本発明の範囲には、軽躁病の治療または予防における、抗精神病薬と組み合わせた C B 1 受容体調節剤の使用が含まれる。

10

【0199】

従来の抗精神病薬と C B 1 受容体調節剤との組合せが、統合失調症（精神分裂）障害の治療において高い効果を提供し得ることは明らかであろう。そのような併用は、統合失調症（精神分裂病）症状を治療するための作用を急速に開始することで、「随時」での処方が可能となると期待されるものと考えられる。さらに、そのような併用によって、抗精神病薬の効力に悪影響を及ぼすことなく、比較的低用量の CNS 薬を用いることが可能になることで、有害な副作用のリスクを低下させることができる。そのような併用のさらに別の利点は、C B 1 受容体調節剤の作用により、急性失調症、運動異常、静座不能および振戦などの抗精神病薬によって生じる有害な副作用を低減または防止することができるという点である。

20

【0200】

本明細書で使用される場合の「統合失調症（精神分裂）障害」という用語は、妄想性統合失調症（精神分裂病）、解体性分裂病、緊張型統合失調症（精神分裂病）、未分化統合失調症（精神分裂病）および残存性統合失調症（精神分裂病）；分裂病様障害；分裂情動性障害；妄想障害；短期精神病障害；二人組精神病；物質誘発精神病；および不特定の精神病を含む。

【0201】

統合失調症（精神分裂）障害に一般に関連する他の状態には、自傷行動（例：レッシュナイハン症候群）および自殺のそぶりなどがある。

30

【0202】

C B 1 受容体調節剤との併用に好適な抗精神病薬には、フェノチアジン、チオキサントレン、複素環ジベンザゼピン、ブチロフェノン、ジフェニルブチルピペリジンおよびインドロン類の抗精神病薬などがある。フェノチアジン類の好適な例には、クロルプロマジン、メソリダジン、チオリダジン、アセトフェナジン、フルフェナジン、ペルフェナジンおよびトリフルオペラジンなどがある。チオキサントレン類の好適な例には、クロルプロチキセンおよびチオチキセンなどがある。ジベンザゼピン類の好適な例には、クロザピンおよびオランザピンなどがある。ブチロフェノンの例は、ハロペリドールである。ジフェニルブチルピペリジンの例はピモジドである。インドロンの例は、モリンドロン（molindolone）である。他の抗精神病薬には、ロクサピン、スルピリドおよびリスベリドンなどがある。C B 1 受容体調節剤と併用される場合の抗精神病薬は、例えば塩酸クロルプロマジン、ベシル酸メソリダジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸アセトフェナジン、塩酸フルフェナジン、エナント酸（enathate）フルフェナジン、デカン酸フルフェナジン、塩酸トリフルオペラジン、塩酸チオチキセン、デカン酸ハロペリドール、コハク酸ロキサピンおよび塩酸モリンドンなどの製薬上許容される塩の形態であることができることは明らかであろう。ペルフェナジン、クロルプロチキセン、クロザピン、オランザピン、ハロペリドール、ピモジドおよびリスベリドンは一般的に、非塩型で使用される。

40

【0203】

C B 1 受容体調節剤と併用される他の種類の抗精神病薬には、ドーパミン受容体拮抗薬、特に D 2、D 3 および D 4 ドーパミン受容体拮抗薬、およびムスカリン m 1 受容体作動

50

薬などがある。D3ドーパミン受容体拮抗薬の例には、化合物PNU-99194Aがある。D4ドーパミン受容体拮抗薬の例にはPNU-101387がある。ムスカリンm1受容体作動薬の例には、キサノメリン (xanomeline) がある。

【0204】

CB1受容体調節剤と併用される別の種類の抗精神病薬は5-HT_{2A}受容体拮抗薬であり、その例にはMDL100907およびファンサンセリン (fananserin) などがある。5-HT_{2A}活性とドーパミン受容体拮抗薬活性を併せ持つと考えられているセロトニン系ドーパミン拮抗薬 (SDA) もCB1受容体調節剤との併用で有用であり、その例にはオランザピンおよびジペラシドン (ziperasidone) などがある。

【0205】

さらに、NK-1受容体拮抗薬が、本発明のCB1受容体調節剤とともに好適に用いることができる。本発明での使用に好ましいNK-1受容体拮抗薬は、欧州特許出願第0577394号、ならびに国際特許明細書95/08549、95/18124、95/23798、96/05181および98/49710 (出願番号PCT/GB97/01630) に記載の化合物群から選択される。そのような化合物の製造については、上記刊行物に詳細に記載されている。

【0206】

本発明で使用する上で特に好ましいNK-1受容体拮抗薬には、(3S, 5R, 6S)-3-[2-シクロプロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-フェニル-1-オキサ-7-アザースピロ[4.5]デカン; (3R, 5R, 6S)-3-[2-シクロプロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-6-フェニル-1-オキサ-7-アザースピロ[4.5]デカン; (+)-(2R,3R,2S,3S)-N-{[2-シクロプロポキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチル}-2-フェニルピペリジン-3-アミン; 2-(S)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)-3-(S)-フェニル-モルホリン; 2-(S)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ)-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)-3-(S)-フェニル-モルホリン; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキソ-1H,4H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-4-(5-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル-3-(S)-フェニルモルホリン; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-4-(5-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル-3-(S)-(4-フルオロフェニル)モルホリン; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(4-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(1-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(2-モノホスホリル-5-オキソ-1H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェニル)-4-(3-(5-オキシホスホリル-1H-1,2,4-トリアゾロ)メチル)モルホリン; 2-(S)-(1-(R)-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ)-3-(S)-(4-フルオロフェ

10

20

30

40

50

ニル) - 4 - (3 - (1 - モノホスホリル - 5 - オキソ - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾロ)メチル)モルホリン; 2 - (R) - (1 - (R) - (3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ) - 4 - (4 - N, N - ジメチルアミノブト - 2 - イン - イル) - 3 - (S) - (4 - フルオロフェニル)モルホリン; 2 - (R) - (1 - (S) - (3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル) - 2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - (S) - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル)メチルモルホリンまたはこれらの製薬上許容される塩などがある。

【0207】

C B 1 受容体調節剤と従来の抗喘息薬との組合せが喘息治療における効果を高め得ることは明らかであろう。

10

【0208】

従って本発明のさらに別の態様によれば、喘息の治療または予防用の医薬製造における C B 1 受容体調節剤および抗喘息薬の使用が提供される。

【0209】

本発明はさらに、喘息の治療または予防方法において、協同で効果的な緩解を与えるような量の本発明の化合物およびそのような量の抗喘息薬を、そのような処置を必要とする患者に投与する段階を有する方法を提供する。

【0210】

本発明の化合物と併用する上で好適な抗喘息薬には、(a) ナタリズマブ (natalizumab) および米国特許 5 5 1 0 3 3 2、WO 9 7 / 0 3 0 9 4、WO 9 7 / 0 2 2 8 9、WO 9 6 / 4 0 7 8 1、WO 9 6 / 2 2 9 6 6、WO 9 6 / 2 0 2 1 6、WO 9 6 / 0 1 6 4 4、WO 9 6 / 0 6 1 0 8、WO 9 5 / 1 5 9 7 3 および WO 9 6 / 3 1 2 0 6 に記載の化合物などの V L A - 4 拮抗薬; (b) ベクロメタゾン、メチルプレドニソロン、ベタメタゾン、プレドニソン、デキサメタゾンおよびヒドロコルチゾンなどのステロイド類およびコルチコステロイド類; (c) ブロモフェニラミン (bromopheniramine)、クロルフェニラミン、デキスクロルフェニラミン、トリプロリジン、クレマスチン、ジフェニルヒドラミン (diphenylhydramine)、ジフェニルピラリン、トリペレナミン、ヒドロキシジン、メトジラジン、プロメタジン、トリメプラジン、アザタジン (azatadine)、シプロヘプタジン、アンタゾリン、フェニラミン、ピリラミン、アステミゾール、テルフェナジン (terfenazine)、ロラタジン (loratadine)、デスクロラタジン (descloratadine)、セチリジン (cetirizine)、フェクソフェナジン (fexofenadine)、デスカルボエトキシロラタジン (descarboethoxyloratadine) などの抗ヒスタミン類 (H₁-ヒスタミン拮抗薬); (d) β₂-作動薬 (テルブタリン、メタプロテレノール、フェノテロール、イソエタリン、アルブテロール、ビトルテロール、サルメテロール (salmeterol)、エピネフリンおよびピルブテロールなど)、テオフィリン、クロモリンナトリウム、アトロピン、臭化イプラトロピウム、ロイコトリエン拮抗薬 (ザフィルルカスト (zafirlukast)、モンテルカスト (montelukast)、プランルカスト (pranlukast)、イラルカスト (iralukast)、ポビルカスト (pobilukast) および S K B - 1 0 6 2 0 3 など) およびロイコトリエン合成阻害薬 (ジロイトン (zileuton) および B A Y - 1 0 0 5 など) などの非ステロイド系抗喘息薬; (e) ムスカリン拮抗薬 (臭化イプラトロピウムおよびアトロピンなど) などの抗コリン作動薬; (f) ケモカイン受容体、特に C C R - 1、C C R - 2 および C C R - 3 の拮抗薬; (g) シクロスポリン、タクロリマス (tacrolimus)、ラパマイシン (rapamycin) および他の F K - 5 0 6 型免疫抑制剤などの免疫抑制剤; (h) プロピオン酸誘導体 (アルミノプロフェン (alminoprofen)、ベノキサプロフェン、ブクロキシル酸 (bucloxic acid)、カルプロフェン、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルプロフェン (fluprofen)、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドプロフェン、ケトプロフェン、ミロプロフェン (miroprofen)、ナプロキセン、オキサプロジン、ピルプロフェン、プラノプロフェン、スプロフェン、チアプロフェン酸およびチオキサプロフェン (tioxaprofen))、酢酸誘導体 (インドメタシン、アセメタシン、アルクロフェナク、クリダナク、ジクロフェナク、フェンクロフェナク、フェンクロジン酸 (fenclo

20

30

40

50

zic acid)、フェンチアザク、フロフェナク (furofenac)、イブフェナック、イソキセパック、オキシピナク (oxpinac)、スリンダク、チオピナク (tiopinac)、トルメチン、ジドメタシン (zidometacin) およびゾメピラク)、フェナム酸 (fenamic acid) 誘導体 (フルフェナム酸、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム酸およびトルフェナム酸)、ビフェニルカルボン酸誘導体 (ジフルニサルおよびフルフェニサル (flufenisal))、オキシカム類 (イソキシカム、ピロキシカム、スドキシカム (sudoxicam) およびテノキシカム)、サリチル酸類 (アセチルサリチル酸、スルファサラジン) およびピラゾロン類 (アパゾン、ビズピペリロン (bezpiperylon)、フェプラゾン、モフェブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン) などの非ステロイド系抗炎症剤 (NSAID) ; (i) セレコキシブ (celecoxib) などのシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻

害薬 ; (j) インシュリン、スルホニル尿素類、ビグアニド類 (メトホルミン)、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (アカルボース) およびグリタゾン類 (glitazones) (トログリタゾン (troglitazone)、ピオグリタゾン (pioglitazone)、エングリタゾン (englitazone)、MCC-555、BRL49653 など) などの抗糖尿病薬 ; (k) インターフェロン β (インターフェロン β -1a、インターフェロン β -1b) の製剤 ; (l) 5-アミノサリチル酸およびそのプロドラッグ他の化合物、ならびにこれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0211】

C B 1 受容体調節剤と従来の抗便秘薬の組合せが便秘治療の効果を高めることが可能であることは明らかであろう。

20

【0212】

従って本発明の別の態様によれば、便秘の治療または予防のための医薬製造における C B 1 受容体調節剤および抗便秘薬の使用が提供される。

【0213】

本発明はさらに、便秘の治療または予防方法において、協同で効果的な緩解を与えるような量の本発明の化合物およびそのような量の抗便秘薬を、そのような処置を必要とする患者に投与する段階を有する方法を提供する。

【0214】

C B 1 受容体調節剤と従来の抗便秘薬の組合せが慢性腸疑似閉塞治療の効果を高めることが可能であることは明らかであろう。

30

【0215】

従って本発明の別の態様によれば、慢性腸疑似閉塞の治療または予防のための医薬製造における C B 1 受容体調節剤および抗便秘薬の使用が提供される。

【0216】

本発明はさらに、慢性腸疑似閉塞の治療または予防方法において、協同で効果的な緩解を与えるような量の本発明の化合物およびそのような量の抗便秘薬を、そのような処置を必要とする患者に投与する段階を有する方法を提供する。

【0217】

本発明の化合物との併用で使用される好適な抗便秘薬には、浸透圧剤、緩下剤および洗浄緩下剤 (または湿潤剤)、充填剤および刺激剤 ; ならびにそれらの製薬上許容される塩

40

【0218】

特に好適な種類の浸透圧剤には、ソルビトール、ラクツロース、ポリエチレングリコール、マグネシウム、リン酸塩および硫酸塩 ; ならびにそれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0219】

特に好適な種類の緩下剤および洗浄緩下剤には、マグネシウムおよびドキュセートナトリウム ; ならびにそれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0220】

50

特に好適な種類の充填剤には、オオバコ、メチルセルロースおよびカルシウムポリカルボフィル；ならびにそれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0221】

特に好適な種類の刺激剤には、アントロキノン類 (anthroquinones) およびフェノールフタレイン；ならびにそれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0222】

C B 1 受容体調節剤と従来の抗肝硬変薬の組合せが肝硬変治療の効果を高めることが可能であることは明らかであろう。

10

【0223】

従って本発明の別の態様によれば、肝硬変の治療または予防のための医薬製造における C B 1 受容体調節剤および抗肝硬変薬の使用が提供される。

【0224】

本発明はさらに、肝硬変の治療または予防方法において、協同で効果的な緩解を与えるような量の本発明の化合物およびそのような量の抗肝硬変薬を、そのような処置を必要とする患者に投与する段階を有する方法を提供する。

【0225】

本発明の化合物との併用で使用するのに好適な抗肝硬変薬には、コルチコステロイド類、ペニシラミン、コルヒチン、インターフェロン- γ 、2-オキソグルタル酸類縁体、プロスタグランジン類縁体ならびにアザチオプリン、メトトレキセート、レフルナミド (leflunamide)、インドメタシン、ナプロキセンおよび6-メルカプトプリンなどの他の抗炎症薬および抗代謝薬；ならびにそれらの製薬上許容される塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0226】

本発明の治療方法は、他の C B または G 蛋白結合受容体より優先して C B 1 受容体を選択的に拮抗する無毒性で治療上有効量の本発明の化合物を投与することで、C B 1 受容体を調節し、C B 1 受容体介在疾患を治療する方法を含む。

【0227】

「治療上有効量」という用語は、治療対象の障害の症状緩和を含む研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が追求している組織、系、動物またはヒトの生理的または医学的応答を誘発する構造式 I の化合物の量を意味する。本発明の新規な治療方法は、当業者には公知の障害に対するものである。「哺乳動物」という用語には、ヒトが含まれる。

30

【0228】

第2の有効成分に対する式 I の化合物の重量比は、変動し得るものであり、各成分の有効用量によって決まる。一般に、それぞれの有効用量を用いる。そこで例えば、式 I の化合物を β -3 作動薬と併用する場合、式 I の化合物の β -3 作動薬に対する重量比は約 1000 : 1 ~ 約 1 : 1000、好ましくは約 200 : 1 ~ 約 1 : 200 の範囲である。式 I の化合物と他の有効成分の組合せも上記範囲に含まれるが、各場合において、各有効成分の有効用量を用いるべきである。

40

【0229】

下記の図式および実施例で使用される略称

a q. : 水系

A P I - E S : 大気圧イオン化エレクトロスプレー (質量スペクトラム用語)

D E A D : ジエチルアゾジカルボキシレート

D M A P : 4-ジメチルアミノピリジン

D M F : ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

E D C : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩

E P A : エチレンポリアクリルアミド (プラスチック)

50

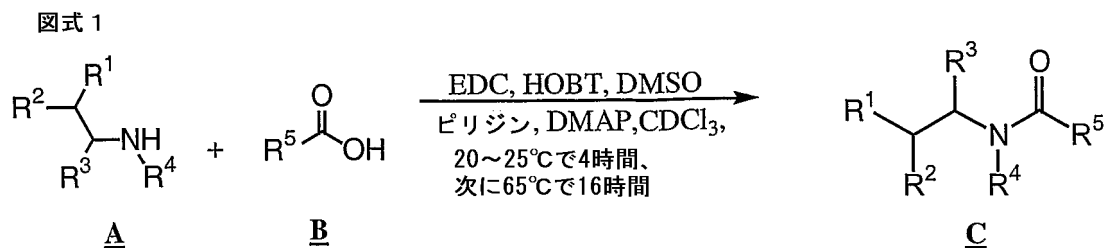
EtOAc：酢酸エチル
 g：グラム
 h：時間
 Hex：ヘキサン
 HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
 HPLC：高速液体クロマトグラフィー
 HPLC/MS：高速液体クロマトグラフィー／質量スペクトラム
 in vacuo：ロータリーエバポレーター留去
 IPACまたはIPAc：酢酸イソプロピル
 KHMDS：カリウムヘキサメチルジシラジド 10
 LC：液体クロマトグラフィー
 LC/MS、LC-MS：液体クロマトグラフィー－質量スペクトラム
 LDA：リチウムジイソプロピルアミド
 M：モル
 Me：メチル
 MeOH：メタノール
 MHz：メガヘルツ
 min：分
 mL：ミリリットル
 mmol：ミリモル 20
 MSまたはms：質量スペクトラム
 N：規定度
 NaHMDS：ナトリウムヘキサメチルジシラジド
 NMR：核磁気共鳴
 PyBOP：（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
 Rt：保持時間
 rtまたはRT：室温
 TFA：トリフルオロ酢酸
 THF：テトラヒドロフラン 30
 TLC：薄層クロマトグラフィー。

【0230】

本発明の化合物は、添付の図式に示した手順によって製造することができる。

【0231】

【化13】



図式1では、適切に置換されたアミンAを、標準的なアミド結合形成条件下でカルボン酸Bと反応させて、アリアルアミドCを得る。本発明を説明するため、下記の実施例を記載している。これらの実施例は本発明を限定するものではない。それら実施例は、本発明を実用化する方法を示唆することのみを目的としたものである。当業者であれば、その当業者に容易に明らかな本発明を実行する他の方法はわかるものと考えられる。しかしながらそれらの方法も、本発明の範囲に含まれるものと考えられる。

10

20

30

40

50

【0232】

一般的手順

LC/MS分析は、4.5分間かけて10%から95%B、次に95%Bで0.5分（溶媒A=0.06% TFA/水；溶媒B=0.05% TFA/アセトニトリル）の溶媒勾配で2.5mL/分で溶離を行うYMC ODS-A 4.6×50mmカラムを用いるアギレント（AGILENT）1100シリーズHPLCに連結されたマイクロマス（MICROMASS）ZMD質量分析装置を用いて行った。¹H-NMRスペクトラムは、指定のCDCl₃またはCD₃OD中での500MHzバリアン（VARIAN）スペクトル装置で得て、化学シフトを基準としての溶媒ピークを用いてδとして報告し、カップリング定数をヘルツ（Hz）で報告している。

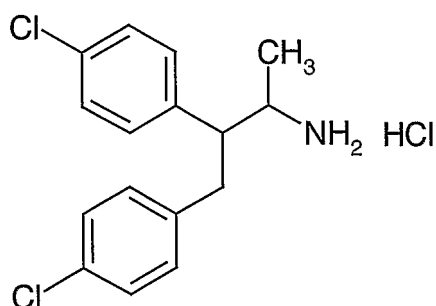
10

【0233】

参考例1

【0234】

【化14】



20

N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-アミン塩酸塩

N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-アミン塩酸塩の2つのジアステレオマー（αおよびβ）の製造については、文献に開示されている（Schultz, E. M. et al., J. Med. Chem., 1967, 10, 717）。ジアステレオマーα：LC-MS：C₁₆H₁₇Cl₂Nの計算値293、実測m/e 294（M+H）⁺（保持時間2.5分）。ジアステレオマーβ：LC-MS：C₁₆H₁₇Cl₂Nの計算値293、実測m/e 294（M+H）⁺（保持時間2.2分）。

30

【0235】

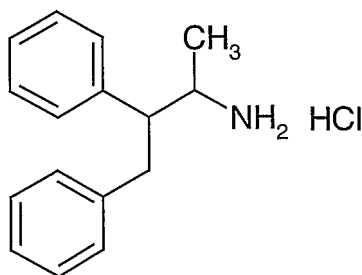
参考例2～9のアミンを、参考例1に記載のものと同じ手順によって製造した。

【0236】

参考例2

【0237】

【化15】



40

2-アミノ-3,4-ジフェニルブタン塩酸塩

ジアステレオマーα：LC-MS：C₁₆H₁₉Nの計算値225、実測m/e 226（M+H）⁺（2.0分）。

【0238】

ジアステレオマーβ：LC-MS：C₁₆H₁₉Nの計算値225、実測m/e 226

50

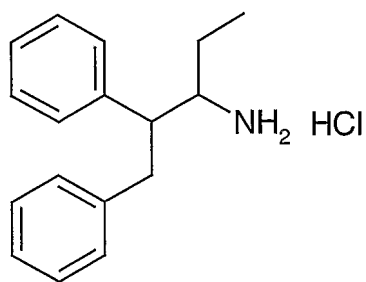
$(M+H)^+$ (1.9分)。

【0239】

参考例3

【0240】

【化16】



10

3-アミノ-1,2-ジフェニルペンタン塩酸塩

ジアステレオマーα: LC-MS: $C_{17}H_{21}N$ の計算値239、実測 m/e 240
 $(M+H)^+$ (2.1分)。

【0241】

ジアステレオマーβ: LC-MS: $C_{17}H_{21}N$ の計算値239、実測 m/e 240
 $(M+H)^+$ (2.0分)。

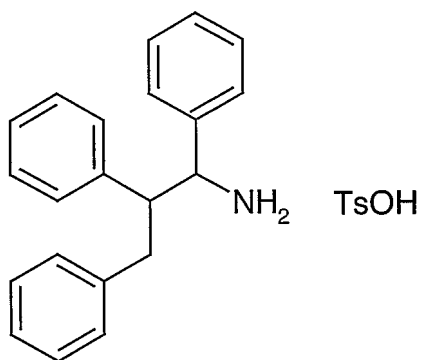
20

【0242】

参考例4

【0243】

【化17】



30

1-アミノ-2,3-トリフェニルプロパンp-トルエンスルホン酸塩

ジアステレオマーα: LC-MS: $C_{21}H_{21}N$ の計算値287、実測 m/e 288
 $(M+H)^+$ (2.3分)。

【0244】

ジアステレオマーβ: LC-MS: $C_{21}H_{21}N$ の計算値287、実測 m/e 288
 $(M+H)^+$ (2.3分)。

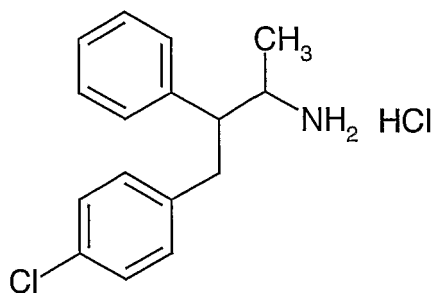
40

【0245】

参考例5

【0246】

【化 1 8】



10

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-フェニルブタン塩酸塩

ジアステレオマー α : LC-MS : $C_{16}H_{18}ClN$ の計算値 259、実測 m/e 260 ($M+H$)⁺ (2.3 分)。

【0247】

ジアステレオマー β : LC-MS : $C_{16}H_{18}ClN$ の計算値 259、実測 m/e 260 ($M+H$)⁺ (2.2 分)。

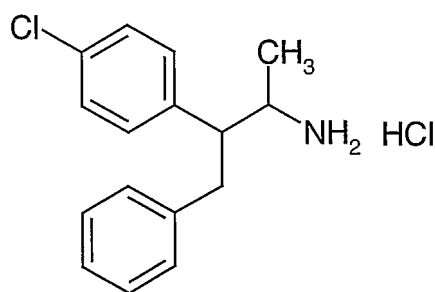
【0248】

参考例 6

【0249】

【化 1 9】

20



30

2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-4-フェニルブタン塩酸塩

ジアステレオマー α : LC-MS : $C_{16}H_{18}ClN$ の計算値 259、実測 m/e 260 ($M+H$)⁺ (2.3 分)。

【0250】

ジアステレオマー β : LC-MS : $C_{16}H_{18}ClN$ の計算値 259、実測 m/e 260 ($M+H$)⁺ (2.1 分)。

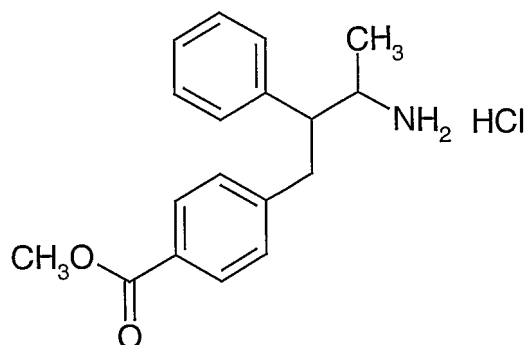
【0251】

参考例 7

【0252】

【化 2 0】

40



50

2-アミノ-4-(4-メトキシカルボニルフェニル)-3-フェニルブタン塩酸塩
 ジアステレオマー α : LC-MS : $C_{18}H_{21}NO_2$ の計算値 283、実測 m/e 284 ($M+H$)⁺ (2.0分)。

【0253】

ジアステレオマー β : LC-MS : $C_{18}H_{21}NO_2$ の計算値 283、実測 m/e 284 ($M+H$)⁺ (1.9分)。

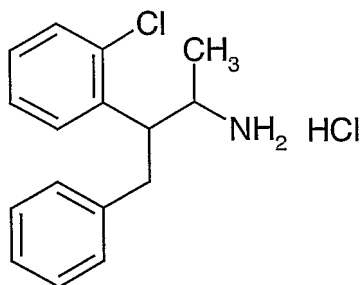
【0254】

参考例 8

【0255】

【化21】

10



2-アミノ-3-(2-クロロフェニル)-4-フェニルブタン (ジアステレオマー α / β の 1 : 2 混合物) 20

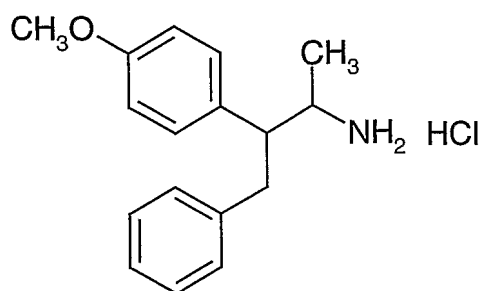
LC-MS : の計算値 $C_{16}H_{18}ClN$ 259、実測 m/e 260 ($M+H$)⁺ (1.9 / 2.0分)。

【0256】

参考例 9

【0257】

【化22】



30

2-アミノ-3-(4-メトキシフェニル)-4-フェニルブタン (ジアステレオマー α / β の 2 : 5 混合物)

LC-MS : m/e 256 ($M+H$)⁺ (1.7分)。

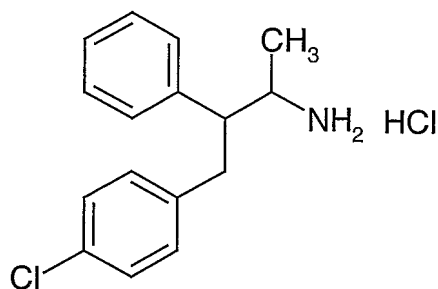
【0258】

参考例 10

【0259】

40

【化 2 3】



N-[3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル]-アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α)

段階 A: 3-(4-クロロフェニル)-2-フェニルプロパン酸メチル

フェニル酢酸メチル (12 g、80 mmol) および 4-クロロベンジルブロミド (16 g、80 mmol) の脱水 THF (250 mL) 溶液に -78℃ で、ナトリウムヘキサメチルジシラジド (1M THF 溶液、80 mL、80 mmol) を加えた (カリウムヘキサメチルジシラジドのトルエン溶液を用いて同様の結果を得ることができる)。反応液を終夜で昇温させて室温とした。揮発分をロータリーエバポレータで除去し、得られた混合物を飽和塩化アンモニウム (200 mL) と EtOAc (200 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (200 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。

【0260】

^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) : δ 7.36~7.10 (m、9H)、3.81 (dd、1H)、3.52 (s、3H)、3.36 (dd、1H)、3.02 (dd、1H)。

【0261】

段階 B: 3-(4-クロロフェニル)-2-フェニルプロピオン酸

3-(4-クロロフェニル)-2-フェニルプロピオン酸メチル (段階 A、20 g、74 mmol) のアセトニトリル (100 mL) および水 (100 mL) 中の混合物に、水酸化リチウム・1水和物 (8.8 g、0.21 mol) を加えた。室温で 3 日間攪拌した後、ロータリーエバポレータで濃縮することで揮発分を除去し、残留物を水 (300 mL) とヘキサン/エーテル (1:1、200 mL) との間で分配した。水層を分離し、pH = 2~3 の酸性とし、EtOAc で抽出した (200 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) : δ 7.34~7.10 (m、9H)、3.82 (dd、1H)、3.36 (dd、1H)、2.98 (dd、1H)。

【0262】

段階 C: N-メトキシ-N-メチル-3-(4-クロロフェニル)-2-フェニルプロパンアミド

3-(4-クロロフェニル)-2-フェニルプロピオン酸 (段階 B、14 g、55 mmol) の CH_2Cl_2 (125 mL) 溶液に 0℃ で、ジメチルホルムアミド (50 μL) およびオキサリクロライド (14 g、0.11 mol) を滴下した。反応液を終夜で昇温させて室温とし、濃縮して乾固させて、粗アシルクロライドを得た。それをそれ以上精製せずに用いた。そうして、得られたアシルクロライドの CH_2Cl_2 (250 mL) 溶液に、N-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩 (11 g、0.11 mol) およびトリエチルアミン (活性化モレキュラーシーブスで脱水、30 mL、0.22 mol) を 0℃ で加えた。室温で 4 時間攪拌後、反応混合物をエーテル (500 mL) で希釈し、水、希硫酸水素ナトリウム水溶液およびブラインの順で洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、粗生成物を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。 ^1H NM

10

20

30

40

50

R (500 MHz、CD₃OD) : δ 7.4~7.1 (m、9H)、4.38 (br、1H)、3.48 (s、3H)、3.35 (dd、1H)、3.10 (s、3H)、2.92 (dd、1H) ; LC-MS : m/e 304 (3.6分)。

【0263】

段階D : 4-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-2-ブタノン

N-メトキシ-N-メチル-3-(4-クロロフェニル)-2-フェニルプロパンアミド (段階C、16g、53mmol、トルエンでの共沸によって脱水) の脱水THF (200mL) 溶液に0℃で、メチルマグネシウムブロミド (3Mエーテル溶液、35mL、0.11mol) を加えた。0℃で2時間攪拌後、MeOH (5mL) および2M塩酸 (50mL) で反応停止した。揮発分をロータリーエバポレータでの濃縮によって除去し、
10
残留物を飽和塩化アンモニウム (200mL) とエーテル (200mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層をエーテルで抽出した (200mLで2回)。合わせた有機抽出液を無水MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 7.45~7.02 (m、9H)、4.08 (dd、1H)、3.34 (dd、1H)、2.90 (dd、1H)、2.03 (s、3H)。

【0264】

段階E : 4-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-2-ブタノール

4-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-2-ブタノン (段階D、13g、50mmol) のMeOH (100mL) 溶液に0℃で、水素化ホウ素ナトリウム (3.8g、100mmol) を加えた。0℃で30分間攪拌後、2M塩酸 (50mL) を加えることによって反応停止した。揮発分をロータリーエバポレータでの濃縮によって除去し、
20
残留物を水 (100mL) とEtOAc (200mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層でEtOAc抽出した (200mLで2回)。合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、粗生成物を得た。それを10% EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋な先に溶出する異性体と先に溶出する異性体および後で溶出する異性体の両方を含む混合物を得た。

【0265】

先に溶出する異性体 : ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 7.25~7.00 (m、9H)、4.00 (m、1H)、3.15 (m、1H)、2.97 (m、1H)、
30
2.85 (m、1H)、1.10 (d、3H)。

【0266】

段階F : 4-(4-クロロフェニル)-2-メタンスルホニルオキシ-3-フェニルブタン

4-(4-クロロフェニル)-3-フェニル-2-ブタノール (段階E、先に溶出する異性体、9.0g、34mmol) のEtOAc (100mL) 溶液に0℃で、トリエチルアミン (活性化モレキュラーシーブスで脱水、5.8mL、42mmol) およびメタンスルホニルクロライド (3.0mL、38mmol) を加えた。0℃で30分間攪拌した後、
40
飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100mL) を加えることで反応停止した。室温で1時間攪拌後、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて標題化合物を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 7.3~7.0 (m、9H)、5.05 (m、1H)、3.2~3.0 (m、3H)、2.80 (s、3H)、1.40 (d、3H)。

【0267】

段階G : 2-アジド-4-(4-クロロフェニル)-3-フェニルブタン

4-(4-クロロフェニル)-2-メタンスルホニルオキシ-3-フェニルブタン (段階F、12g、34mmol) のDMF (50mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (11g、0.17mol) を加えた。120℃で1時間攪拌後、反応混合物を水 (200mL) に投入し、生成物をエーテルで抽出した (100mLで2回)。合わせた有機抽出液を水
50

で洗浄し、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物をヘキサンを溶離液とするシリカゲルカラムで精製して標題化合物を得た。

【0268】

段階H：2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-フェニルブタン

2-アジド-4-(4-クロロフェニル)-3-フェニルブタン(段階G、7.0g、24mmol)のEtOAc(150mL)溶液に、ジ(tert-ブチル)ジカーボネート(8.0g、37mmol)および二酸化白金(0.50g、2.2mmol)を加えた。混合物を脱気し、風船で水素を充填した。1日攪拌後、反応混合物をセライト珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得た。それは少量の未反応ジ(tert-ブチル)ジカーボネートを不純物として含んでいた。¹H NMR(500MHz、 CD_3OD): δ 7.25~6.88(m、9H)、3.89(m、1H)、3.20(m、1H)、2.86~2.77(m、2H)、1.54(s、9H)、0.92(d、3H)。

【0269】

段階I：N-[3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル]-アミン塩酸塩(ジアステレオマーα)

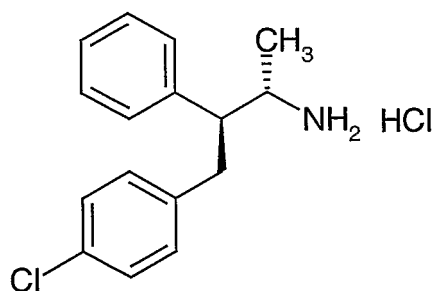
2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-フェニルブタン(段階H、7.0g、24mmol)を、室温にて塩化水素の飽和EtOAc溶液(100mL)で30分間処理した(4M塩化水素のジオキサン溶液を用いて同様の結果を得ることができる)。混合物を濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。¹H NMR(500MHz、 CD_3OD): δ 7.35~6.98(m、9H)、3.62(m、1H)、3.20(dd、1H)、3.05(m、1H)、2.98(dd、1H)、1.19(d、3H)。LC-MS:m/e 260(M+H)⁺(2.3分)。

【0270】

参考例11

【0271】

【化24】



N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-アミン塩酸塩

段階A：4-(4-クロロフェニル)-3(S)-フェニル-2(R)-ブタノール

マグネシウムのサンプル(20g、0.82mol)を、窒素下に12時間攪拌することで活性化し、脱水エーテル(100mL)を加えて固体を覆った。混合物を冷却して0℃とし、4-クロロベンジルクロライド(40g、0.25mmol)の脱水エーテル(400mL)溶液を滴下した。室温で1時間攪拌後、上記溶液のサンプル(32mL)を、(1R, 2R)-1-フェニルプロピノキサイド(1.0g、7.5mmol)のエーテル(100mL)溶液に0℃で注射器を用いて加えた。0℃で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム(100mL)を加えることによって反応停止した。有機層を分離し、水層をエーテルで抽出した(100mLで2回)。合わせた有機抽出液をラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を、ヘキサンから15% EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(500MHz、 CD_3OD):

δ 7.28 ~ 7.02 (m, 9H)、4.01 (m, 1H)、3.14 (dd, 1H)、2.97 (dd, 1H)、2.85 (m, 1H)、1.12 (d, 3H)。

【0272】

段階B：N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-アミン塩酸塩

塩化水素のジオキサン溶液(4M)を塩化水素のEtOAc溶液に代えて用いた以外、参考例10段階F~Iに記載の段階に従って段階Aの生成物(4-(4-クロロフェニル)-3(S)-フェニル-2(R)-ブタノール、1.8g、7.0mmol)を標題化合物に変換した。¹H NMR(500MHz、CD₃OD)： δ 7.35 ~ 6.98 (m, 9H)、3.62 (m, 1H)、3.20 (dd, 1H)、3.05 (m, 1H)、2.98 (dd, 1H)、1.19 (d, 3H)。LC-MS： m/e 260 (M+H)⁺ (2.3分)。

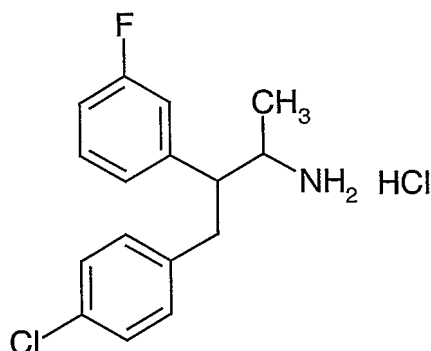
10

【0273】

参考例12

【0274】

【化25】



20

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ブタン塩酸塩(ジアステレオマー α/β の5:1混合物)

段階A：3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸メチル

30

3-フルオロフェニル酢酸(5.0g、32mmol)のMeOH(25mL)およびCH₂Cl₂(25mL)溶液に0℃で、トリメチルシリルジアゾメタン(2Mヘキサン溶液、30mL、60mmol)を加えた。室温で15分間攪拌後、反応混合物を濃縮して乾固させ、残留物をトルエンと共沸させて、粗3-フルオロフェニル酢酸メチル(5.6g)を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。そうして、参考例10段階Aに記載の手順に従って、前記で得られた粗3-フルオロフェニル酢酸メチル(2.5g、15mmol)を、4-クロロベンジルブロミド(4.6g、22mmol)およびナトリウムヘキサメチルジシラジド(1M THF溶液、15mL、15mmol)と反応させることで、標題化合物に変換した(シリカゲルで精製)。¹H NMR(400MHz、CD₃OD)： δ 7.35 ~ 6.88 (m, 8H)、3.92 (t, 1H)、3.60 (s, 3H)、3.34 (dd, 1H)、3.00 (dd, 1H)。LC-MS： m/e 305 (M+Na)⁺ (3.9分)。

40

【0275】

段階B：N-メトキシ-N-メチル-3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)プロパンアミド

N-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩(2.0g、21mmol)のCH₂Cl₂(50mL)懸濁液に0℃で、ジメチルアルミニウムクロライド(1Mヘキサン溶液、21mL、21mmol)を加えた。室温で1時間攪拌後、3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸メチル(段階A、2.0g、10mmol)のCH₂Cl₂(10mL)溶液を加え、得られた混合物を終夜攪拌した。反応混合物をM

50

eOH (5 mL) を加えることで反応停止し、得られた混合物をシリカゲル (50 g) とともに濃縮した。取得物をシリカゲルカラムに乗せ、それを 10% EtOAc / ヘキサンから 2% アンモニア / MeOH (2 M) / 10% EtOAc / ヘキサンで溶離して標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 7.35~6.90 (m, 8H)、4.39 (br, 1H)、3.41 (s, 3H)、3.38~3.30 (m, 1H)、3.08 (s, 3H)、2.92 (dd, 1H)。LC-MS : m/e 322 (M+H)⁺ (3.6 分)。

【0276】

段階 C : 4-(4-クロロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)-2-ブタノール

10

参考例 10 段階 D~E に記載の手順に従って、段階 B の生成物 (N-メトキシ-N-メチル-3-(4-クロロフェニル)-2-フェニルプロピオンアミド) (0.74 g, 2.3 mmol) を、標題化合物 (ジアステレオマーの 5 : 1 混合物) に変換した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 7.22~6.78 (m, 8H)、3.98 (m, 1H)、3.11 (dd, 1H)、2.94 (dd, 1H)、2.85 (m, 1H)、1.08 (d, 3H)。

【0277】

段階 D : 2-アジド-4-(4-クロロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ブタン

4-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-2-ブタノール (段階 C, 0.65 g, 2.3 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.2 g, 4.7 mmol)、イミダゾール (0.32 g, 4.7 mmol) およびアジ化亜鉛ジピリジン錯体 (Viaud, M. C.; Rollin, P. Synthessi 1990, 130) (0.72 g, 2.3 mmol) の CH₂Cl₂ (10 mL) 中混合物に、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.73 mL, 4.7 mmol) を 0℃ で加えた。室温で 30 分間攪拌後、得られた混合物をシリカゲル (20 g) とともに濃縮し、シリカゲルカラムに乗せ、それを 2% エーテル / ヘキサンから 2% アンモニア / MeOH (2 M) の 2% エーテル / ヘキサン溶液で溶離して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 7.25~6.85 (m, 8H)、3.76 (m, 1H)、3.33 (m, 1H)、2.92 (m, 2H)、1.15 (d, 3H)。

20

30

【0278】

段階 E : 2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ブタン塩酸塩 (ジアステレオマー α / β の 5 : 1 混合物)

参考例 10 段階 H~I に記載の段階に従って、段階 D の生成物 (2-アジド-4-(4-クロロフェニル)-3-(3-フルオロフェニル)ブタン) (0.49 g, 1.6 mmol) を標題化合物に変換した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 7.32~6.90 (m, 7H)、3.61 (m, 1H)、3.20 (dd, 1H)、3.11 (m, 1H)、2.92 (dd, 1H)、1.19 (d, 3H)。LC-MS : m/e 278 (M+H)⁺ (2.4 分)。

【0279】

参考例 13~16 のアミンを、参考例 12 に記載の手順に従って製造した。

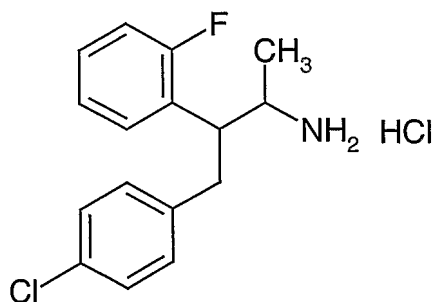
40

【0280】

参考例 13

【0281】

【化 2 6】



10

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-(2-フルオロフェニル)ブタン塩酸塩 (ジアステレオマー α/β の 10:1 混合物)

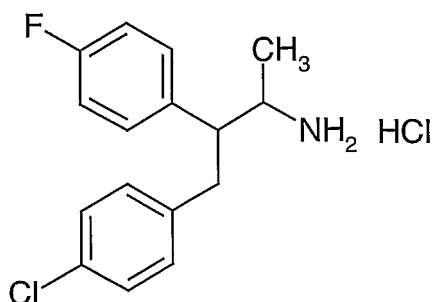
LC-MS: m/e 278 (M+H)⁺ (2.3 分)。

【0282】

参考例 14

【0283】

【化 2 7】



20

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)ブタン塩酸塩 (ジアステレオマー α/β の 10:1 混合物)

LC-MS: m/e 278 (M+H)⁺ (2.5 分)。

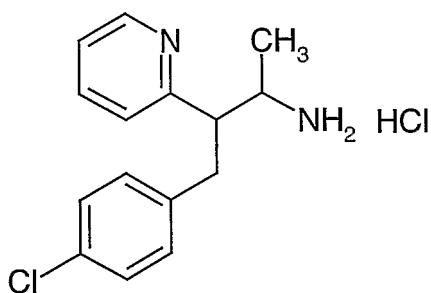
30

【0284】

参考例 15

【0285】

【化 2 8】



40

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-(2-ピリジル)ブタン塩酸塩 (ジアステレオマー α/β の 10:1 混合物)

LC-MS: m/e 261 (M+H)⁺ (1.6 分)。

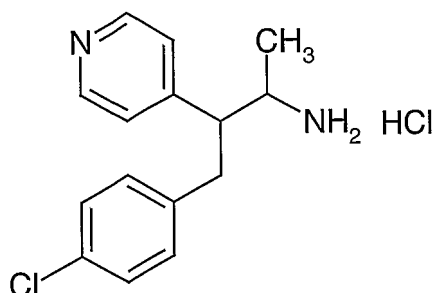
【0286】

参考例 16

【0287】

50

【化 2 9】



10

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-(4-ピリジル)ブタン塩酸塩 (ジアステレオマー α/β の 10:1 混合物)

参考例 12 の段階 B でトリメチルアルミニウムをジメチルアルミニウムクロライドに代えて用いた。LC-MS: m/e 261 ($M+H$)⁺。

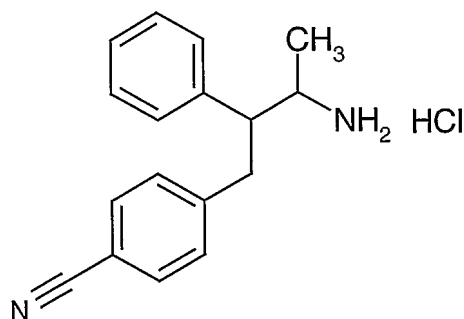
【0288】

参考例 17

【0289】

【化 30】

20



2-アミノ-4-(4-シアノフェニル)-3-フェニルブタン塩酸塩 (ジアステレオマー α/β の 10:1 混合物)

30

段階 A: 4-(4-シアノフェニル)-3-フェニル-2-ブタノン

フェニルアセトン (1.2 g, 9.0 mmol) および 4-シアノベンジルクロライド (1.4 g, 9.0 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液に $-78^\circ C$ で、水酸化セシウム・1水和物 (4.5 g, 27 mmol) およびテトラブチルアンモニウムヨード (20 mg) を加えた。反応液を 6 時間かけて昇温させて室温とし、得られた混合物をブライン (100 mL) と EtOAc (100 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (100 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を 20% から 50% EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標

40

題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.52 (d, 2H)、7.34~7.16 (m, 7H)、4.12 (dd, 1H)、3.41 (dd, 1H)、3.00 (dd, 1H)。LC-MS: m/e 250 ($M+H$)⁺ (3.2 分)。

【0290】

段階 B: 2-アミノ-4-(3-シアノフェニル)-3-フェニルブタン塩酸塩 (ジアステレオマー α/β の 10:1 混合物)

段階 A の生成物 (4-(4-シアノフェニル)-3-フェニル-2-ブタノン) (1.0 g, 4.0 mmol) を、参考例 10 段階 E~I に記載の手順に従って標題化合物に変換した。LC-MS: m/e 251 ($M+H$)⁺ (1.9 分)。

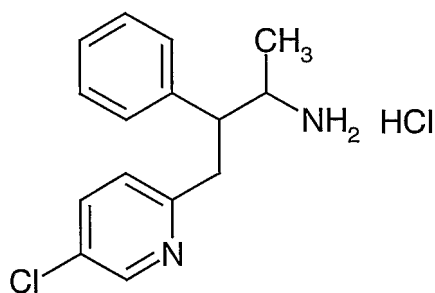
【0291】

50

参考例 18

【0292】

【化31】



10

2-アミノ-4-(5-クロロ-2-ピリジル)-3-フェニルブタン塩酸塩 (ジアステレオマー α / β の 10 : 1 混合物)

参考例 17 の段階 A で、5-クロロ-2-クロロメチルピリジン (Weidmann, K. et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 438) を 4-シアノベンジルブロミドに代えて用いた。LC-MS : m/e 261 (M+H)⁺。

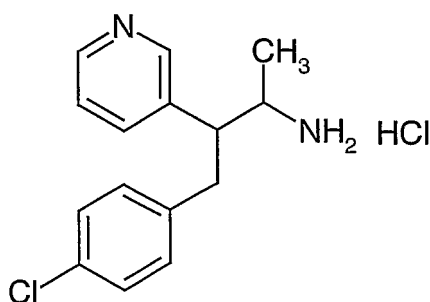
【0293】

参考例 19

【0294】

【化32】

20



30

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α / β の 10 : 1 混合物)

段階 A : 4-(4-クロロフェニル)-3-ピリジル-2-ブタノン

3-ピリジルアセトン塩酸塩 (Wibaud, van der V. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. 1952, 71, 798) (10 g、58 mmol) および 4-クロロベンジルクロライド (9.1 g、58 mmol) の CH₂Cl₂ (100 mL) 溶液に -78℃ で、水酸化セシウム・1水和物 (39 g、0.23 mol) および テトラブチルアンモニウムヨード (1 g) を加えた。反応液を終夜で昇温させて室温とし、得られた混合物をブライン (100 mL) と EtOAc (100 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (100 mL で 2 回)。合わせた有機抽出液を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 8.42 (d、1H)、8.34 (d、1H)、7.72 (d、1H)、7.40 (dd、1H)、7.18 (d、2H)、7.06 (d、1H)、4.23 (dd、1H)、3.38 (dd、1H)、2.95 (dd、1H)、2.10 (s、3H)。LC-MS : m/e 260 (M+H)⁺ (1.9 分)。

40

【0295】

段階 B : N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α / β の 10 : 1 混合物)

参考例 10 段階 E ~ I に記載の手順に従って、段階 A の生成物 (4-(4-クロロフェニル)-3-ピリジル-2-ブタノン) (14 g、57 mmol) を標題化合物に変換し

50

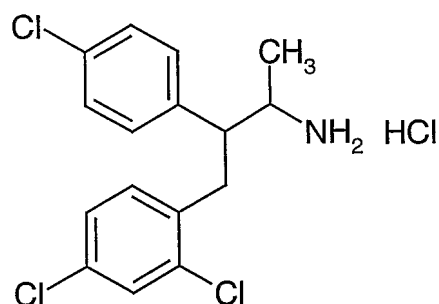
た。LC-MS: m/e 261 ($M+H$)⁺ (1.2分)。

【0296】

参考例20

【0297】

【化33】



10

2-アミノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)ブタン塩酸塩 (3種類の異性体)

段階A: 3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)プロピオン酸メチル

参考例10段階Aに記載の手順に従って3-フルオロフェニル酢酸に代えて4-クロロフェニル酢酸を用い、4-クロロベンジルブロミドに代えて2,4-ジクロロベンジルブロミドを用いて、参考例12段階Aの手順に従って、4-クロロフェニル酢酸のサンプル (4.2g、25mmol) を、標題化合物に変換した (6.5g)。¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.40 (d, 1H)、7.32~7.22 (m, 4H)、7.15 (dd, 1H)、7.08 (d, 1H)、4.00 (t, 1H)、3.62 (s, 3H)、3.44 (dd, 1H)、3.12 (dd, 1H)。

20

【0298】

段階B: 3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)プロパノール

3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)プロピオン酸メチル (6.4g、8.6mmol) のエーテル (50mL) 溶液に-40℃で、水素化リチウムアルミニウム (1.4g、37mmol) を加え、反応液を2時間かけて昇温させて室温とした。MeOH (3mL) を-10℃で滴下することによって反応停止し、混合物を飽和塩化アンモニウム100mLとEtOAc (100mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した (100mLで2回)。合わせた有機抽出液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.4~6.9 (m, 7H)、3.72 (m, 2H)、3.24 (dd, 1H)、3.16 (m, 1H)、2.85 (dd, 1H)。

30

【0299】

段階C: 3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)プロパナール

3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)プロパノール (段階B、0.89g、2.8mmol) のCH₂Cl₂ (20mL) 溶液に、粉碎した活性化モレキュラーシーブス (4g) を加えた。室温で10分間攪拌後、クロロクロム酸ピリジニウム (0.90g、4.2mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、セライト珪藻土 (4g) を加え、次にエーテル100mLを加えた。得られた混合物をシリカゲル層で濾過し、その層をエーテルで洗浄した (50mLで2回)。濾液を濃縮して乾固させ、トルエンとともに共沸させて標題化合物を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。

40

【0300】

50

段階D：N-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)プロピリデン]-2-メチルプロパンスルフィンアミド

3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)プロパナール(段階C、0.90g、2.8mmol)のTHF(6mL)溶液に、(R)-(+)-2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド(0.5g、4.1mmol)を加え、次にチタニテトラエトキシド(1.5mL、8.0mmol)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応混合物を高攪拌したブライン溶液(50mL)に加えた。得られた混合物をセライト珪藻土で濾過し、EtOAcで洗浄し(20mL)、濾液をEtOAcで抽出した(50mLで2回)。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を10%エーテル/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をジアステレオマーの1:1混合物として得た。¹H NMR(500MHz、CD₃OD): δ 8.11(m、1H)、7.41(m、1H)、7.35~7.31(m、4H)、7.16~7.06(m、2H)、4.26(m、1H)、3.78~3.58(m、1H)、3.22~3.14(m、1H)、1.13/1.12(s、9H)。

10

【0301】

段階E：N-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチルプロパンスルフィンアミド(3種類の異性体)

N-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピリデン]-2-メチルプロパンスルフィンアミド(段階D、0.51g、1.3mmol)のCH₂Cl₂(6mL)溶液に-60℃で、メチルマグネシウムブロミド(3Mエーテル溶液、0.90mL、2.7mmol)を加えた。-60℃で6時間攪拌後、反応液を終夜で昇温させて室温とした。得られた混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)とEtOAc(50mL)との間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(50mLで2回)。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を30%から50%EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を1種類の純粋な先に溶出するエナンチオマーおよび次に一緒に溶出するジアステレオマーの1:1混合物として得た。メチルグリニャール試薬の付加は、スルフィンアミドジアステレオマーのうちの1種類に対して見かけ上立体選択的であった。

20

30

【0302】

先に溶出する異性体：¹H NMR(500MHz、CD₃OD): δ 7.30(d、1H)、7.22(d、2H)、7.12(d、2H)、7.03(dd、1H)、6.94(d、1H)、3.62(m、1H)、3.56(dd、1H)、2.97(dd、1H)、1.23(s、9H)、1.04(d、3H)。LC-MS:m/e 432(M+H)⁺(4.2分)。

【0303】

後で溶出する異性体(1:1):¹H NMR(500MHz、CD₃OD): δ 7.33/7.30(d、1H)、7.21/7.18(d、2H)、7.06/7.04(d、2H)、6.99/6.97(dd、1H)、6.79/6.75(d、1H)、3.70~3.55(m、1H)、3.07/2.97(m、1H)、2.90/2.80(dd、1H)、1.32/0.95(s、9H)、1.49/1.10(d、3H)。

40

【0304】

段階F：2-アミノ-4-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)ブタン塩酸塩(3種類の異性体)

N-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチルプロパンスルフィンアミド(段階F、先に溶出する異性体、50mg、0.11mmol)のMeOH(5mL)溶液に塩化水素のジオキサン溶液(4M、2mL)を加えた。室温で10分間攪拌後、反応混合物を濃縮して乾固させて、標題化合物を1種類の純粋な異性体として得た。

50

【0305】

異性体1： ^1H NMR (500MHz, CD_3OD) : δ 7.35 (d, 1H)、7.29 (d, 2H)、7.15 (d, 2H)、7.06 (dd, 1H)、6.91 (d, 1H)、3.68 (m, 1H)、3.36 (dd, 1H)、3.06 (dd, 1H)、1.18 (d, 3H)。LC-MS : m/e 328 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (2.8分)。

【0306】

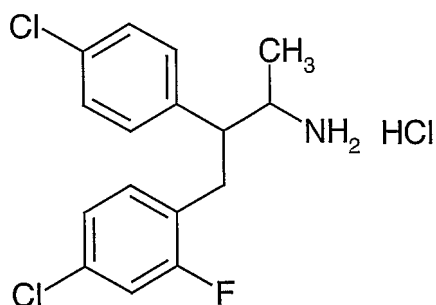
前記の後で一緒に溶出した異性体を同様に処理して、標題化合物の他の2種類の異性体を得た。異性体2および3 (1:1) : LC-MS : m/e 328 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (2.7/2.8分)。

【0307】

参考例21

【0308】

【化34】



2-アミノ-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)ブタン塩酸塩 (異性体1、2および3)

2,5-ジクロロベンジルブロミドに代えて4-クロロ-2-フルオロベンジルブロミドを用い、参考例20の手順に従って標題化合物を製造した。

【0309】

異性体1 : LC-MS : m/e 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (2.6分)。

【0310】

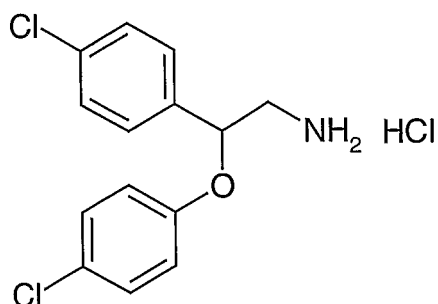
異性体2および3 (1:1) : LC-MS : m/e 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (2.5/2.6分)。

【0311】

参考例22

【0312】

【化35】



2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-(4-クロロフェニル)エチルアミン塩酸塩

段階A : 2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-(4-クロロフェニル)エタノール

2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-(4-クロロフェニル)酢酸 (Newman et al., J. Amer. Chem. Soc. 1947, 69, 718) (1.0g、3.4mmol) のTHF (10

10

20

30

40

50

mL) 懸濁液に0℃で、ボラン(1M THF溶液、6.8 mL、6.8 mmol)を加えた。室温で2時間攪拌後、2M塩酸(10 mL)を加えることによって反応停止した。揮発分をロータリーエバポレータ除去し、得られた混合物をブライン(20 mL)とEtOAc(30 mL)との間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(20 mLで2回)。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて標題化合物を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。LC-MS: m/e 283 (M+H)⁺ (3.4分)。

【0313】

段階B: 2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-(4-クロロフェニル)エチルアジド

10

2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-(4-クロロフェニル)エタノール(段階A、0.45 g、2.4 mmol)を、参考例12段階Dに記載の手順に従って標題化合物に変換した(0.29 g)。¹H NMR(500 MHz、CD₃OD): δ 7.41(d、2H)、7.37(d、2H)、7.18(d、2H)、6.86(d、2H)、5.42(dd、1H)、3.69(dd、1H)、3.45(dd、1H)。LC-MS: m/e 308 (M+H)⁺ (4.3分)。

【0314】

段階C: 2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-(4-クロロフェニル)エチルアミン

20

2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-(4-クロロフェニル)エチルアジド(段階B、0.23 g、0.75 mmol)のTHF(4 mL)溶液に-20℃で、トリメチルホスフィン(0.18 mL、1.8 mmol)を加え、反応液を2時間かけて昇温させて室温とした。水酸化リチウム・1水和物(61 mg、1.5 mmol)を加え、次に水2 mLを加えた。室温で30分間攪拌後、2M塩酸を加えることによって反応停止した(最終pH=2)。揮発分をロータリーエバポレータで除去し、得られた混合物をブライン(20 mL)、5N水酸化ナトリウム水溶液(20 mL)、エーテル(20 mL)およびトルエン(20 mL)との間で分配した。有機層を分離し、水層をエーテルで抽出した(40 mL)。合わせた抽出液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて標題化合物(0.43 g)を得た。それは不純物としてトリメチルホスフィンオキไซด์を含んでいたが、それ以上精製せずに用いた。¹H NMR(500 MHz、CD₃OD): δ 7.46~7.40(m、4H)、7.20(d、2H)、6.91(d、2H)、5.53(m、2H)、3.36(m、2H)。LC-MS: m/e 282 (M+H)⁺ (2.5分)。

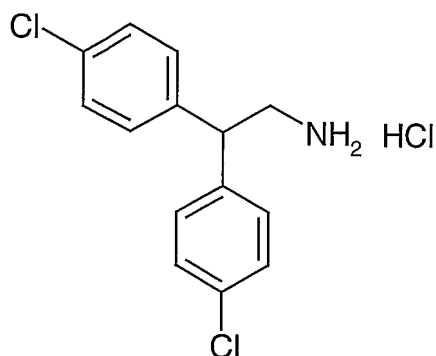
30

【0315】

参考例23

【0316】

【化36】



40

2,2-ビス(4-クロロフェニル)エチルアミン塩酸塩

段階A: 3,3-ビス(4-クロロフェニル)プロペン酸メチル

50

ジ(4-クロロフェニル)ケトン(7.5 g、30 mmol)および(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル(10 g、30 mmol)のトルエン(20 mL)中混合物を、溶媒を終夜にて徐々に留去しながら、130℃で加熱した。得られた混合物をCH₂Cl₂(20 mL)およびトルエン(20 mL)に溶かし、シリカゲル30 gとともに濃縮した。取得物をシリカゲルカラムに乗せ、それを6:3:1ヘキサン/CH₂Cl₂/エーテルで溶離して、標題化合物を得た。

【0317】

段階B: 3, 3-ビス(4-クロロフェニル)プロピオン酸メチル

3, 3-ビス(4-クロロフェニル)プロペン酸メチル(段階A、3.0 g、14 mmol)および二酸化白金(0.30 g)のMeOH(20 mL)および2 M塩酸水溶液(1 mL)の懸濁液を脱気し、風船で水素を充填した。室温で2時間攪拌後、反応混合物をセライト珪藻土で濾過し、濾液を濃縮して乾固させた。残留物をエーテル50 mLに溶かし、シリカゲル20 gとともに濃縮した。取得物をシリカゲルカラムに乗せ、それを10%エーテル/ヘキサンで溶離して標題化合物を得た。¹H NMR(500 MHz、CD₃OD): δ 7.29~7.22 (m、4H)、4.50 (t、1H)、3.56 (s、3H)、3.07 (d、2H)。LC-MS: m/e 309 (M+H)⁺ (4.1分)。

【0318】

段階C: 3, 3-ビス(4-クロロフェニル)プロピオン酸

3, 3-ビス(4-クロロフェニル)プロピオン酸メチル(段階B、0.78 g、3.9 mmol)、水酸化リチウム・1水和物(0.33 g、7.8 mmol)の1:1:1 MeOH/THF/水(15 mL)中混合物を室温で終夜攪拌した。得られた混合物を2 M塩酸水溶液(50 mL)とエーテル(50 mL)との間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(50 mLで2回)。合わせた抽出液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて標題化合物を得た。¹H NMR(500 MHz、CD₃OD): δ 7.29~7.23 (m、4H)、4.49 (t、1H)、3.02 (d、2H)。

【0319】

段階D: N-[2, 2-ビス(4-クロロフェニル)エチル]アシルカーバメート

3, 3-ビス(4-クロロフェニル)プロピオン酸(段階C、0.32 g、1.1 mmol)およびトリエチルアミン(0.60 mL、4.3 mmol)のTHF(4 mL)溶液に0℃で、クロルギ酸エチル(0.31 mL、3.3 mmol)を加えた。室温で30分間攪拌後、反応液を冷却して0℃とし、アジ化ナトリウム(0.35 g、5.4 mmol)の水溶液(水2 mL)を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物をブライン(20 mL)とEtOAc(20 mL)との間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(20 mLで2回)。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物をアシルアルコール(1 mL)およびトルエン(1 mL)に溶かした。80℃で終夜攪拌後、反応混合物を濃縮して乾固させ、残留物を20% EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルカラムでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(500 MHz、CD₃OD): δ 7.30~7.21 (m、4H)、5.84 (m、1H)、5.17 (dd、1H)、5.10 (dd、1H)、4.46 (d、2H)、4.22 (t、1H)、3.68 (d、2H)。LC-MS: m/e 350 (M+H)⁺ (3.9分)。

【0320】

段階E: 2, 2-ビス(4-クロロフェニル)エチルアミン塩酸塩

N-[2, 2-ビス(4-クロロフェニル)エチル]アシルカーバメート(段階D、0.26 g、0.73 mmol)のTHF(1.5 mL)溶液に0℃で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(85 mg、0.073 mmol)およびトリフェニルシラン(0.18 mL、L. L mmol)を加えた。0℃で1時間攪拌後、反応混合物をエーテル(20 mL)と2 M塩酸(20 mL)との間で分配した。水層を分離し、5 N水酸化ナトリウム水溶液を加えた(最終pH>12)。生成物をエーテルで抽出し(30 m

10

20

30

40

50

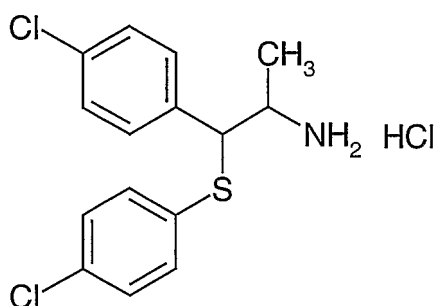
Lで3回)、合わせた抽出液を水酸化ナトリウムで脱水し、セライト珪藻土で濾過した。4 M塩化水素のジオキサン溶液(2 mL)を加えた後、濾液を濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。¹H NMR(500 MHz、CD₃OD): δ 7.40~7.34(m、4H)、4.28(m、1H)、3.62(d、2H)。LC-MS:m/e 266(M+H)⁺(2.3分)。

【0321】

参考例24

【0322】

【化37】



10

2-アミノ-3-(4-クロロフェニルチオ)-3-(4-クロロフェニル)プロパン塩酸塩(2種類のジアステレオマー)

20

段階A: 2-(4-クロロフェニルチオ)-2-(4-クロロフェニル)酢酸メチル

2-(4-クロロフェニルチオ)-2-(4-クロロフェニル)酢酸(Nicolaescu et. al. Rev. Roum. Chim. 1979, 24, 137)(1.0g、3.0mmol)のMeOH(10 mL)およびCH₂Cl₂(10 mL)溶液に0℃で、トリメチルシリルジアゾメタン(2 Mヘキサン溶液)を黄色が消えなくなるまで加えた。濃縮によって標題化合物を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。

【0323】

段階B: 2-アミノ-3-(4-クロロフェニルチオ)-3-(4-クロロフェニル)プロパン塩酸塩(2種類のジアステレオマー)

30

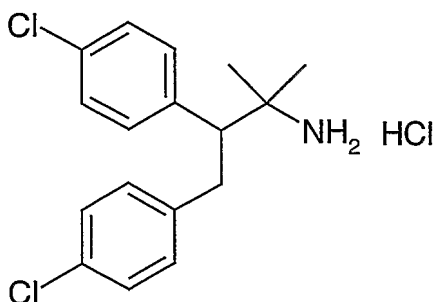
参考例12段階B~Eに記載の手順に従って、段階Aの生成物(2-(4-クロロフェニルチオ)-2-(4-クロロフェニル)酢酸メチル)(1.1g、3.0mmol)を標題化合物に変換した。LC-MS:m/e 312(M+H)⁺(2.7分)。

【0324】

参考例25

【0325】

【化38】



40

2-アミノ-3,4-ビス(4-クロロフェニル)-2-メチルブタン塩酸塩

段階A: 2,3-ビス(4-クロロフェニル)プロピオン酸メチル

フェニル酢酸メチルに代えて4-クロロフェニル酢酸メチルを用い、参考例10段階A

50

に記載の手順に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 7.30~7.22 (m、4H)、7.19 (d、2H)、7.09 (d、2H)、3.90 (t、1H)、3.58 (s、3H)、3.32 (dd、1H)、2.98 (dd、1H)。

【0326】

段階B : 3, 4-ビス(4-クロロフェニル)-2-メチル-2-ブタノール

2, 3-ビス(4-クロロフェニル)プロピオン酸メチル(2.6 g、8.4 mmol)のエーテル(20 mL)溶液に、メチルマグネシウムブロミド(3 Mエーテル溶液、8.4 mL、25 mmol)を-10℃で加え、反応液を2時間かけて昇温させて室温とした。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL)に投入し、生成物をEtOAcで抽出した(100 mLで3回)。合わせた抽出液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて標題化合物を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 7.17 (ABq、4H)、7.06 (d、2H)、6.93 (d、2H)、3.32 (dd、1H)、2.94 (dd、1H)、2.84 (dd、1H)、1.20 (s、3H)、1.16 (s、3H)。

【0327】

段階C : N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1, 1-ジメチルプロピル]クロロアセトアミド

3, 4-ビス(4-クロロフェニル)-2-メチル-2-ブタノール(段階B、1.4 g、4.5 mmol)およびクロロアセトニトリル(0.57 mL、9.1 mmol)の酢酸(0.7 mL)溶液に-10℃で、濃硫酸(0.31 mL、14 mmol)を加えた。-10℃で15分間、室温で2時間攪拌後、反応混合物を氷(20 g)に投入し、生成物をEtOAcで抽出した(20 mLで3回)。合わせた抽出液をブライン/飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 7.19 (ABq、4H)、7.06 (d、2H)、6.95 (d、2H)、3.93 (ABq、2H)、3.89 (dd、1H)、3.10 (dd、1H)、2.99 (dd、1H)、1.43 (s、3H)、1.25 (s、3H)。LC-MS : m/e 384 (M+H)⁺ (3.9分)。

【0328】

段階D : 2-アミノ-3, 4-ビス(4-クロロフェニル)-2-メチルブタン塩酸塩

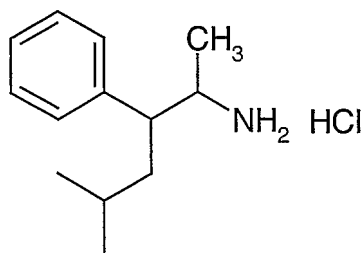
N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1, 1-ジメチルプロピル]クロロアセトアミド(段階C、1.3 g、3.8 mmol)のエタノール(10 mL)および酢酸(2 mL)溶液に、チオ尿素(0.34 g、4.5 mmol)を加えた。反応液を80℃で終夜攪拌して白色沈殿を得た。沈殿を濾過によって除去し、エタノール(10 mL)で洗浄し、濾液を希水酸化ナトリウム水溶液で希釈し、ヘキサンで抽出した(50 mLで2回)。合わせた抽出液を水酸化ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を塩化水素のジオキサン溶液(4 M、5 mL)によって取り、濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : (遊離アミン) δ 7.22~7.14 (m、4H)、7.06 (d、2H)、6.96 (d、2H)、3.22 (dd、1H)、2.95 (dd、1H)、2.86 (dd、1H)、1.16 (s、3H)、1.10 (s、3H)。

【0329】

参考例26

【0330】

【化 3 9】

2-アミノ-5-メチル-3-フェニルヘキサン塩酸塩

10

段階A：4-メチル-2-フェニルペンタン酸

フェニル酢酸 0.25 g (1.84 mmol) の脱水 THF (3.6 mL) 溶液を氷浴で冷却し、1 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド 4 mL を加えた。15 分後、イソブチルヨード 0.23 mL (2.02 mmol) を加え、冷却浴を外した。反応液を終夜攪拌後、それを水で反応停止し、EtOAc で 1 回抽出した。水層を 1.2 N HCl で酸性とし、EtOAc で抽出した。EtOAc 溶液をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮して標題化合物を得た。それを精製せずに次の段階で用いた。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (d, 6H), 1.51 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 7.0~7.4 (m, 5H)。

20

【0331】

段階B：N-メトキシ-N-メチル-4-メチル-2-フェニルペンタンアミド

4-メチル-2-フェニルペンタン酸 0.234 g (1.22 mmol) の (6 mL) CH₂Cl₂ および DMF (2 滴) 溶液に、オキサリクロライド 0.12 mL (1.34 mmol) を加えた。溶液を 1 時間攪拌し、濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ 1 mL に溶かし、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 0.142 g の CH₂Cl₂ (4 mL) および飽和 NaHCO₃ (4 mL) 中混合物に加えた。4 時間攪拌後、層を分液し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した。合わせた CH₂Cl₂ 層をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮して標題化合物を得た。それを精製せずに次の段階で用いた。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ 0.94 および 0.96 (2d, 6H), 1.5 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 4.18 (br, 1H), 7.2~7.4 (m, 5H)。

30

【0332】

段階C：5-メチル-3-フェニル-2-ヘキサノン

N-メトキシ-N-メチル-4-メチル-2-フェニルペンタンアミド 75 mg (0.317 mmol) の脱水 THF (1 mL) 溶液に、1.4 M メチルマグネシウムブロミドを 0.45 mL 加えた。反応液を 1 時間攪拌し、1.2 N HCl で反応停止し、EtOAc で抽出した。EtOAc 溶液をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮して標題化合物を得た。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (2d, 6H), 1.42 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 7.0~7.4 (m, 5H)。

40

【0333】

段階D：5-メチル-3-フェニル-2-ヘキサノール

5-メチル-3-フェニル-2-ヘキサノン 66 mg (0.345 mmol) の MeOH (1 mL) 溶液を水素化ホウ素ナトリウム 16 mg で処理した。1.5 時間後、1.2 N HCl で反応停止し、濃縮した。残留物を、EtOAc と水との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮して粗標題化合物を得た。それを精製せずに用いた。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (2d, 6H), 1.0~1.8 (m, 4H), 1.2 (d, 3H), 2.64 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 7.2~7.4 (m, 5H)。

50

【0334】

段階E：2-アジド-5-メチル-3-フェニルヘキサン

5-メチル-3-フェニル-2-ヘキサノール60mgの CH_2Cl_2 (2mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン0.163g (0.62mmol) およびアジ化亜鉛ピリジン96mg (0.31mmol) を加えた。反応混合物を氷浴で冷却し、DEAD98mL (0.62mmol) を加えた。冷却浴を外し、溶液を3時間攪拌した。反応混合物をセライト珪藻土層で濾過し、その層を CH_2Cl_2 で洗浄した。濾液を濃縮し、残留物を20% EtOAc-ヘキサンを用いる分取TLCによって精製して、標題化合物を単離した。 ^1H NMR: (500MHz, CDCl_3): δ 0.88 (2d, 6H)、1.12 (d, 3H)、1.31 (m, 1H)、1.72 (m, 2H)、2.68 (m, 1H)、3.53 (m, 1H)、7.2~7.4 (m, 5H)。

10

【0335】

段階F：2-アミノ-5-メチル-3-フェニルヘキサン

2-アジド-5-メチル-3-フェニルヘキサン32mgのMeOH (1mL) および1.2N HCl (2滴) 溶液に、 PtO_2 4mgを加え、溶液を H_2 雰囲気下に2時間攪拌した。反応液をセライト珪藻土層で濾過し、その層をMeOHで洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、所望の生成物を得た。 ^1H NMR: (500MHz, CDCl_3): δ 0.86 (m, 6H)、0.99 (d, 3H)、1.25 (m, 1H)、1.54 (m, 1H)、1.77 (m, 1H)、2.73 (m, 1H)、3.19 (m, 1H)、7.2~7.4 (m, 5H)。

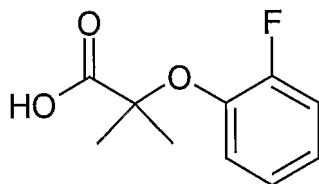
20

【0336】

参考例27

【0337】

【化40】



30

2-(2-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸段階A：2-(2-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

2-フルオロフェノール (2.0g, 18mmol) および1, 1, 1-トリクロロ-2-メチル-2-プロパノール (7.9g, 45mmol) のアセトン (100mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (7.1g, 0.18mol) を加え、氷水浴を定期的に用いて緩やかな還流を維持した。還流が停止した後、反応液をさらに1時間攪拌した。揮発分をロータリーエバポレータで除去し、残留物をエーテル (100mL)、ヘキサン (100mL) および水 (200mL) との間で分配した。水層を分離し、濃塩酸で酸性とし (pH=2)、エーテルで抽出した (100mLで3回)。合わせた抽出液を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて標題化合物を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。 ^1H NMR (500MHz, CD_3OD): δ 7.15~7.05 (m, 4H)、1.56 (s, 6H)。LC-MS: m/e 199 ($\text{M}+1$)⁺ (2.3分)。

40

【0338】

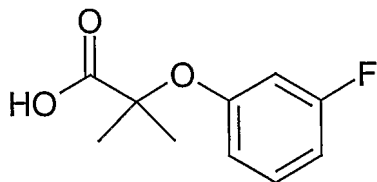
参考例28~38の酸を、2-フルオロフェノールに代えて適切な置換フェノールを用いて、参考例27について記載の手順に従って製造した。

【0339】

参考例28

【0340】

【化 4 1】



2-(3-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

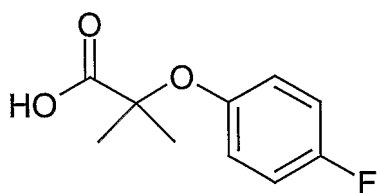
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.26 (ddd, 1H)、6.77 ~ 6.70 (m, 2H)、6.64 (dt, 1H)、1.59 (s, 6H)。LC-MS : m/e 199 ($\text{M}+1$)⁺、(2.4分)。

【0341】

参考例 29

【0342】

【化 4 2】



20

2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

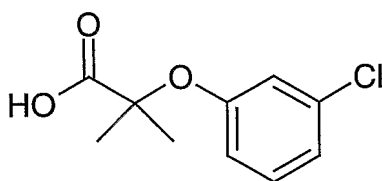
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.02 ~ 6.92 (m, 4H)、1.54 (s, 6H)。

【0343】

参考例 30

【0344】

【化 4 3】



30

2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

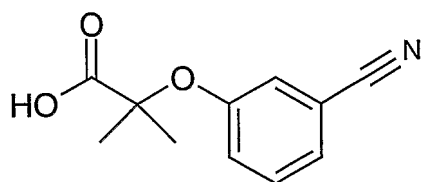
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.23 (t, 1H)、7.00 (d, 1H)、6.93 (t, 1H)、6.84 (dd, 1H)、1.59 (s, 6H)。LC-MS : m/e 215 ($\text{M}+1$)⁺、(2.7分)。

【0345】

参考例 31

【0346】

【化 4 4】



50

2-(3-シアノフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

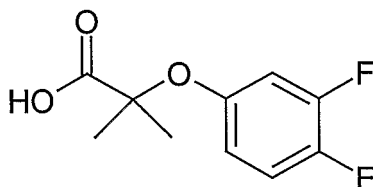
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.44 (dd, 1H)、7.36 (d, 1H)、7.22 (m, 2H)、1.62 (s, 6H)。

【0347】

参考例 3 2

【0348】

【化45】



10

2-(3,4-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

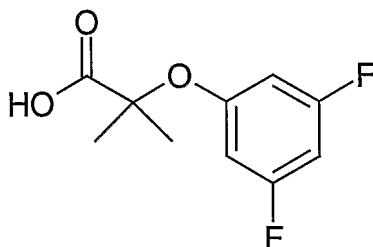
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.16 (q, 1H)、6.86 (ddd, 1H)、6.72 (m, 1H)、1.57 (s, 6H)。LC-MS: m/e 217 ($M+1$)⁺、(2.5分)。

【0349】

参考例 3 3

【0350】

【化46】



20

30

2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

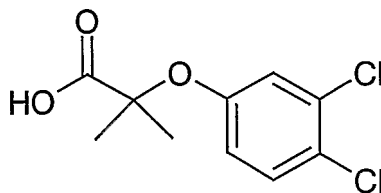
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6.56 (m, 1H)、6.47 (m, 2H)、1.60 (s, 6H)。

【0351】

参考例 3 4

【0352】

【化47】



40

2-(3,4-ジクロロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.40 (dd, 1H)、7.07 (d, 1H)、6.85 (dd, 1H)、1.60 (s, 6H)。

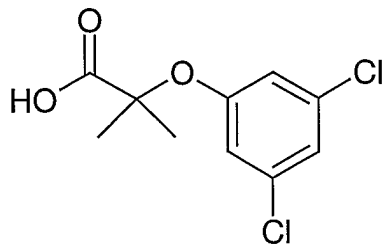
【0353】

参考例 3 5

【0354】

50

【化 4 8】



2-(3,5-ジクロロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

^1H NMR (500MHz、 CD_3OD) : δ 7.05 (t、1H)、6.84 (d、2H)、1.60 (s、6H)。

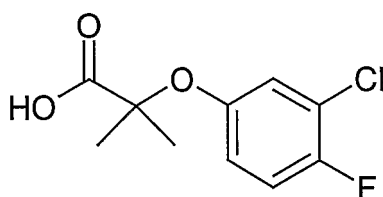
10

【0355】

参考例 3 6

【0356】

【化 4 9】



20

2-(3-クロロ-4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

^1H NMR (500MHz、 CD_3OD) : δ 7.16 (t、1H)、7.05 (d、1H)、6.90 (td、1H)、1.57 (s、6H)。

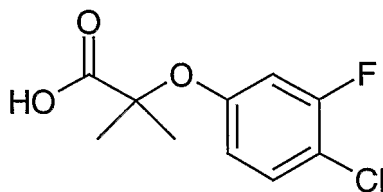
【0357】

参考例 3 7

【0358】

【化 5 0】

30



2-(4-クロロ-3-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

^1H NMR (500MHz、 CD_3OD) : δ 7.36 (t、1H)、6.80 (d、1H)、6.74 (dd、1H)、1.60 (s、6H)。

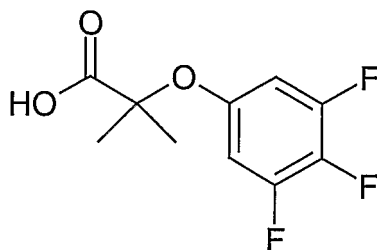
40

【0359】

参考例 3 8

【0360】

【化 5 1】



2-(3,4,5-トリフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

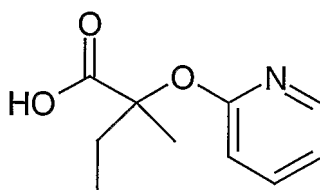
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 6.68 (dd, 2H), 1.60 (s, 6H)。

【0361】

参考例 39

【0362】

【化 5 2】



2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルブタン酸

段階 A: 2-(2-ピリジルオキシ)プロピオン酸ベンジル

2-ヒドロキシピリジン (2.9 g, 30 mmol)、乳酸ベンジル (5.0 g, 21 mmol) およびトリフェニルホスフィン (12 g, 47 mmol) の CH_2Cl_2 (100 mL) 中混合物に、ジエチルアゾジカルボキシレート (7.8 mL, 45 mmol) を 0°C で加えた。反応液を昇温させて室温として4時間経過させた。得られた混合物をヘキサン (100 mL) で希釈し、シリカゲル 20 g とともに濃縮した。取得物をシリカゲルカラムに乗せ、それを 10% EtOAc / ヘキサンで溶離して標題化合物を得た。

【0363】

^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.00 (dd, 1H), 7.68 (ddd, 1H), 7.36~7.28 (m, 5H), 6.94 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 5.30 (q, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.59 (d, 3H)。LC-MS: m/e 258 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (3.3分)。

【0364】

段階 B: 2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルブタン酸ベンジル

2-(2-ピリジルオキシ)プロピオン酸ベンジル (1.6 g, 6.2 mmol) およびヨウ化エチル (1.5 mL, 25 mmol) の脱水 THF (10 mL) 溶液に -78°C で、ナトリウムヘキサメチルジシラジド (1M THF 溶液、9.3 mL, 9.3 mmol) を加えた (カリウムヘキサメチルジシラジドのトルエン溶液を用いて同様の結果を得ることができる)。反応液を2時間かけて昇温させて室温とし、飽和塩化アンモニウム (100 mL) と EtOAc (100 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (50 mL で2回)。合わせた有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を 10% EtOAc / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.87 (dd, 1H), 7.63 (ddd, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.08 (ABq, 2H), 2.13 (m, 1H), 1

10

20

30

40

50

. 94 (m, 1H)、1.65 (s, 3H)、0.95 (t, 3H)。LC-MS: m/e 286 (M+H)⁺ (3.8分)。

【0365】

段階C: 2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルブタン酸

2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルブタン酸ベンジル (1.6g、5.5mmol) および10%パラジウム/炭素 (50mg) のMeOH (50mL) 中混合物を脱気し、風船を用いて水素を充填した。室温で終夜攪拌後、反応混合物をセライト珪藻土で濾過し、MeOHで洗浄し (20mL)、濾液を濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。¹H NMR (500MHz、CD₃OD): δ 8.03 (dd, 1H)、7.64 (dd, 1H)、6.89 (dd, 1H)、6.76 (dd, 1H)、2.14 (m, 1H)、1.94 (m, 1H)、1.64 (s, 3H)、0.99 (t, 3H)。LC-MS: m/e 196 (M+H)⁺ (1.8分)。

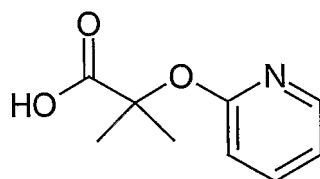
10

【0366】

参考例40

【0367】

【化53】



20

2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

段階Bでヨウ化エチルおよびナトリウムヘキサメチルジシラジドに代えて、それぞれヨウ化メチルおよびカリウムヘキサメチルジシラジドを用い、参考例39について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500MHz、CD₃OD): δ 8.04 (dd, 1H)、7.64 (ddd, 1H)、6.89 (dd, 1H)、6.76 (dd, 1H)、1.66 (s, 6H)。LC-MS: m/e 182 (M+H)⁺ (1.5分)。

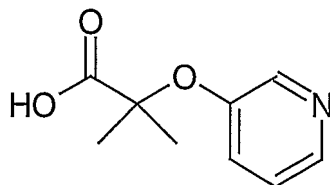
30

【0368】

参考例41

【0369】

【化54】



40

2-(3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

段階Aで2-ヒドロキシピリジンに代えて3-ヒドロキシピリジンを用い、段階Bでヨウ化エチルに代えてヨウ化メチルを用い、参考例39について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500MHz、CD₃OD): δ 8.21 (d, 1H)、8.19 (dd, 1H)、7.43~7.35 (m, 2H)、1.62 (s, 6H)。LC-MS: m/e 182 (M+H)⁺ (0.3分)。

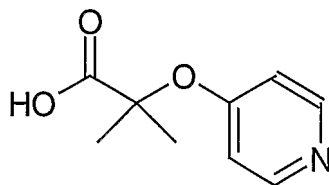
【0370】

参考例42

【0371】

50

【化 5 5】

2-(4-ピリジルオキシ)-2-メチルプロピオン酸段階A：N-トリメチルシリルエトキシメチル-4-ピリドン

10

4-ヒドロキシピリジン (3.0 g、32 mmol) およびトリメチルシリルエトキシメチルクロライド (5.5 mL、32 mmol) のアセトニトリル (30 mL) 溶液に、炭酸セシウム (11 g、34 mmol) を加えた。室温で終夜攪拌後、反応混合物をブライン (100 mL) と EtOAc (100 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (100 mL で 3 回)。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、少量のO-アルキル化生成物を不純物として含む標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 7.92 (d、2H)、6.49 (d、2H)、5.28 (s、2H)、3.62 (t、2H)、0.96 (t、2H)、0.024 (s、9H)。

【0372】

20

段階B：2-(4-ピリジルオキシ)プロピオン酸ベンジル

乳酸ベンジル (6.0 g、33 mmol) およびN-メチルモルホリン (2.7 mL、33 mmol) の脱水CH₂Cl₂ (100 mL) 溶液に-20℃で、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (5.6 mL、33 mmol) を加えた。-20℃で1時間攪拌後、反応混合物をヘキサン100 mLで希釈し、希硫酸水素ナトリウム水溶液およびブライン/飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を10%エーテル/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-トリフルオロメタンスルホンルオキシプロピオン酸ベンジル (6.4 g) を得た。それを次の反応に直接用いた。そうして、N-トリメチルシリルエトキシメチル-4-ピリドン (段階A、3.4 g、15 mmol) および2-トリフルオロメタンスルホンルオキシプロピオン酸ベンジル (4.7 g、15 mmol) の混合物を60℃で終夜加熱した。冷却して室温とした後、反応混合物をCH₂Cl₂に溶かし、シリカゲルカラムに乗せ、それを5%MeOH/CH₂Cl₂で溶離して標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 8.57 (d、2H)、7.42 (d、2H)、7.4~7.3 (m、5H)、5.44 (q、1H)、5.24 (ABq、2H)、1.72 (d、3H)。LC-MS : m/e 258 (M+H)⁺ (1.8分)。

30

【0373】

段階C：2-(4-ピリジルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

段階Bで2-(2-ピリジルオキシ)プロピオン酸ベンジルおよびヨウ化エチルに代えて2-(4-ピリジルオキシ)プロピオン酸ベンジルおよびヨウ化メチルを用い、参考例39段階B~Cについて記載の手順に従って、段階Bの生成物 (4.5 g、18 mmol) を標題化合物に変換した。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 8.44 (d、2H)、7.14 (d、2H)、1.70 (s、6H)。LC-MS : m/e 18 (M+H)⁺ (0.28分)。

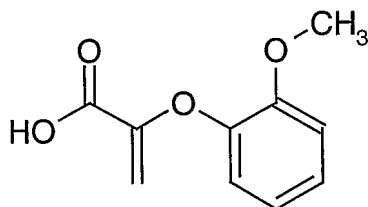
40

【0374】

参考例43

【0375】

【化 5 6】

2-(2-メトキシフェニルオキシ)プロペン酸

10

段階 A: 2-(2-メトキシフェニルオキシ)プロペン酸メチル

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-カルボン酸 (1.0 g、5.6 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) および MeOH (10 mL) 溶液に 0°C で、黄色が消えなくなるまでトリメチルシリルジアゾメタン (2 M ヘキサン溶液) を加え、反応液を室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を濃縮して乾固させ、トルエンと共沸させた。残留物を脱水 THF (20 mL) に溶かし、 -78°C でヨウ化メチル (1.8 mL、28 mmol) およびカリウムヘキサメチルジシラジド (0.5 M トルエン溶液、17 mL、8.5 mmol) を加えた。反応液を 4 時間かけて昇温させて室温とし、 EtOAc (100 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (100 mL) および水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて標題化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD): δ 7.07 (ddd、1H)、6.97 (dd、1H)、6.94 (dd、1H)、6.85 (ddd、1H)、5.52 (d、1H)、4.64 (d、1H)、3.86 (s、3H)、3.83 (s、3H)。LC-MS: m/e 231 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ (2.6 分)。

20

【0376】

段階 B: 2-(2-メトキシフェニルオキシ)プロペン酸

2-(2-メトキシフェニルオキシ)プロペン酸メチル (0.30 g、1.4 mmol) の THF (30 mL) および水 (30 mL) 溶液に、水酸化リチウム・1水和物 0.17 g、4.0 mmol を加えた。室温で終夜攪拌後、反応液を濃塩酸を加えることによって反応停止し (最終 pH = 2)、生成物を EtOAc で抽出した (100 mL で 3 回)。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD): δ 7.42 (ddd、1H)、7.22 (dd、1H)、7.10 (dd、1H)、6.97 (ddd、1H)、5.48 (d、1H)、4.51 (d、1H)、3.64 (s、3H)。

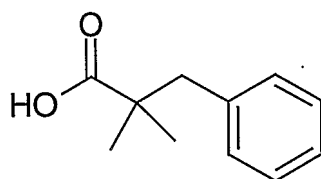
30

【0377】

参考例 44

【0378】

【化 5 7】



40

2, 2-ジメチル-3-フェニルプロピオン酸段階 A: 1-フェニル-2-クロロ-2-メチルプロパン

1-フェニル-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン 5.92 g (40 mmol) および濃塩酸 50 mL の混合物を氷浴温度で 1 時間、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をエーテルで抽出した。有機層を MgSO_4 で脱水した。溶媒除去によって、1-フェニル-

50

2-クロロ-2-メチルプロパンを得た。

【0379】

段階B：2, 2-ジメチル-3-フェニルプロピオン酸

上記クロライド3.36g (20mmol) およびマグネシウム削片560mg (23mmol) の1, 2-ジブロモエタン0.01mL含有THF (20mL) 中混合物を室温で4時間攪拌した。金属のほとんどが消費された。ホースで接続されたドライアイスからの二酸化炭素を3時間吹き込んだ。反応混合物を室温で終夜攪拌し、1N HClで反応停止した。それを次にEtOAcで抽出した。有機相をMgSO₄で脱水した。溶媒除去によって残留物を得て、それをエーテルと2N NaOHとの間で分配した。水層をエーテルで洗浄し、2N HClで酸性とし、EtOAcで抽出した。EtOAc溶液をMgSO₄で脱水した。溶媒を減圧下に除去して、所望の2, 2-ジメチル-3-プロピオン酸を油状物として得た。NMR：1.22 (s, 6H)、2.9 (s, 2H)、7.15~7.34 (m, 5H)。

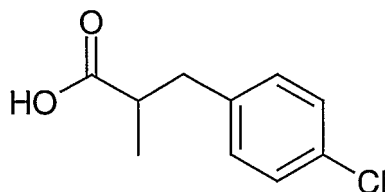
10

【0380】

参考例45

【0381】

【化58】



20

2-メチル-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸

3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸 (1.85g, 10mmol) のTHF (10mL) 溶液を、調製したばかりの1.5M LDA 16mL (24mmol) にドライアイス-アセトン浴温で加えた。反応混合物を1時間攪拌しながら、昇温させて-30℃とし、ヨウ化メチル1.6mL (25mmol) を加えた。得られた混合物を同じ温度で0.5時間攪拌し、攪拌を室温で終夜続けた。1N HClで反応停止し、エーテルで希釈した。溶液を水、10%チオ硫酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水した。溶媒除去によって、所望のメチル化生成物と原料の酸の混合物を得た。その残留物について上記の手順を繰り返すことで、約5%の原料酸を不純物として含む所望の2-メチル-3-(4-クロロフェニル)プロピオン酸1.3gを油状物として得た。NMR：1.5 (d, 3H)、4.78 (q, 1H)、6.84および7.26 (2d, 4H)。

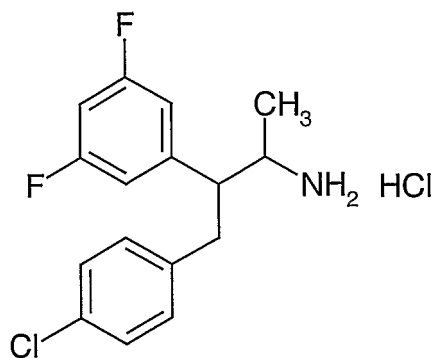
30

【0382】

参考例46

【0383】

【化 5 9】



10

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

段階Aでフェニル酢酸メチルに代えて3,5-ジフルオロフェニル酢酸メチル(3,5-ジフルオロフェニル酢酸およびトリメチルシリルジアゾメタンから製造)を用い、段階Eで水素化ホウ素ナトリウムのMeOH溶液に代えて水素化ホウ素リチウムトリ(sec-ブチル)のTHF溶液を用い、参考例10について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。LC-MS:m/e 296 (M+H)⁺ (2.39分)。

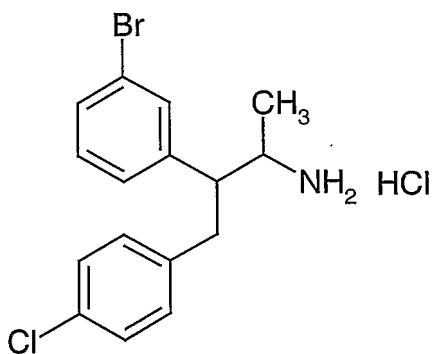
【0384】

20

参考例47

【0385】

【化60】



30

N-[2-(3-ブロモフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

段階Aでフェニル酢酸メチルに代えて3-ブロモフェニル酢酸メチル(3-ブロモフェニル酢酸およびトリメチルシリルジアゾメタンから製造)を用い、段階Eで水素化ホウ素ナトリウムのMeOH溶液に代えて水素化ホウ素リチウムトリ(sec-ブチル)のTHF溶液を用い、参考例10について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。LC-MS:m/e 338 (M+H)⁺ (2.5分)。

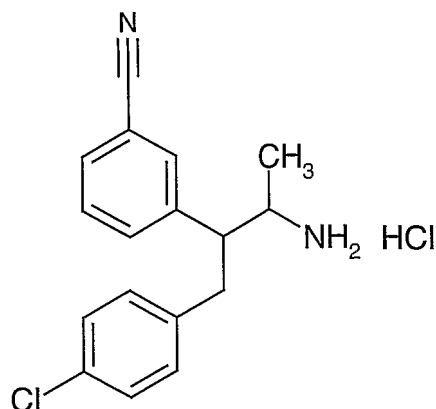
40

【0386】

参考例48

【0387】

【化 6 1】



10

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

段階A：2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-(3-シアノフェニル)ブタン

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-ブロモフェニル-4-(4-クロロフェニル)ブタン (参考例47の中間体1.0g、2.3mmol)のDMF (5mL)溶液に、シアン化亜鉛 (0.16g、1.4mmol)、トリス (ジベンジリデン-アセトン) ジパラジウムクロロホルム錯体 (3.0mg、2.8mmol)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (5.0mg、9.0μmol) および水 (0.1mL)を加えた。窒素下に120℃で6時間加熱後、追加のシアン化亜鉛 (0.16g、1.4mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウムクロロホルム錯体 (5.0mg、4.8mmol)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (5.0mg、9.0μmol) および水 (0.05mL)を加え、加熱をさらに18時間続けた。冷却して室温とした後、得られた混合物を水 (50mL)とエーテル (50mL)との間で分配した。有機層を分離し、水層をエーテルで抽出した (50mLで2回)。合わせた抽出液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮し、残留物を20% EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。¹H NMR (400MHz、CD₃OD) : δ 7.6~7.3 (m、4H)、7.10 (d、2H)、6.92 (d、2H)、3.88 (m、1H)、3.20 (m、1H)、2.97 (m、1H)、1.82 (m、1H)、1.45 (s、9H)、0.94 (d、3H)。LC-MS : m/e 385 (M+H)⁺ (3.9分)。

20

30

【0388】

段階B：N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

参考例10段階Iについて記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS : m/e 285 (M+H)⁺ (2.2分)。

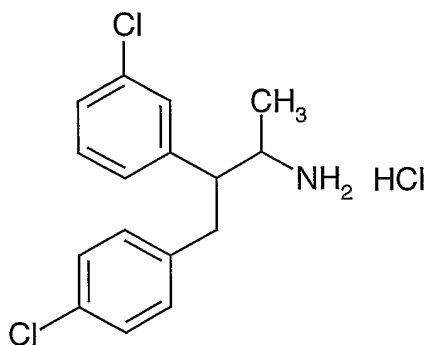
40

【0389】

参考例49

【0390】

【化 6 2】



10

N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル] アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

段階A：2-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-(3-トリメチルスタニルフェニル) ブタン

2-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ-3-(3-ブロモフェニル)-4-(4-クロロフェニル) ブタン (参考例 47 の中間体、1.5 g、3.4 mmol) の (15 mL) 脱水ジオキサン溶液に、ヘキサメチルジスズ (1.6 g、4.8 mmol)、トリフェニルホスフィン (18 mg、0.068 mmol)、塩化リチウム (0.16 g、3.8 mmol) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.20 g、0.17 mmol) を加えた。窒素下に 95℃ で 7.5 時間加熱後、反応混合物を冷却して室温とし、EtOAc (100 mL) で希釈し、10% フッ化カリウム水溶液およびブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させた。残留物を 20% EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 7.3~7.2 (m、2H)、7.07 (d、J=8.5 Hz、2H)、7.06~6.99 (m、2H)、6.86 (d、J=8.5 Hz、2H)、3.93 (m、1H)、3.18 (m、1H)、2.76 (m、2H)、1.51 (s、9H)、0.94 (d、J=7.0 Hz、3H)、0.21 (s、9H)。

20

【0391】

段階B：2-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ-3-(3-クロロフェニル)-4-(4-クロロフェニル) ブタン

2-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-(3-トリメチルスタニルフェニル) ブタン (0.55 g、1.0 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) 溶液に 0℃ で、tert-ブトキシクロライド (調製したばかりのもの、0.20 mL、1.1 mmol) を加えた。反応を 2 時間かけて昇温させて室温とし、得られた混合物をシリカゲル 2 g とともに濃縮した。残留物を 10% エーテル/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 7.25~7.15 (m、2H)、7.11 (d、J=8.5 Hz、2H)、7.09 (m、1H)、6.99 (d、J=7.5 Hz、1H)、6.92 (d、J=8.5 Hz、2H)、3.88 (m、1H)、3.19 (dd、J=13.0、3.5 Hz、1H)、2.90~2.75 (m、2H)、1.50 (s、9H)、0.94 (d、J=6.5 Hz)。

40

【0392】

段階C：N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル] アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

参考例 10 段階 I について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。LC-MS : m/e 294 (M+H)⁺ (2.82 分)。

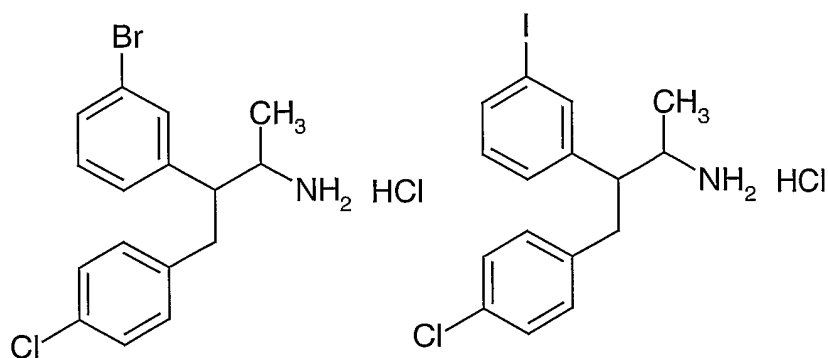
【0393】

参考例 50

50

【0394】

【化63】



10

N-[2-(3-ブロモフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩およびN-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ヨードフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩(1:1混合物)(ジアステレオマーα)

段階A: 2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(3-ブロモフェニル)-4-(4-クロロフェニル)ブタンおよび2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-(3-ヨードフェニル)ブタン

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(3-ブロモフェニル)-4-(4-クロロフェニル)ブタン(参考例47の中間体、2.6g、5.9mmol)の脱水THF(7mL)溶液に0℃で、メチルマグネシウムクロライド(3M THF溶液、3.9mL、12mmol)を加えた。30分後、反応混合物を冷却して-78℃とし、tert-ブチルリチウム(1.7M、10mL、17mmol)を加えた。-78℃で2時間攪拌後、反応液を昇温させて0℃とし、得られた混合物の半量をヨウ素(5.0g、mmol)のTHF(10mL)懸濁液に-40℃で加えた。反応混合物を2時間かけて昇温させて室温とし、エーテル(100mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)との間で分配した。有機層を分離し、水層をエーテルで抽出した(50mLで2回)。合わせた抽出液を希チオ硫酸ナトリウム水溶液(2回)およびブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させた。残留物を、10%EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を1:1混合物として得た。

20

30

【0395】

段階B: N-[2-(3-ブロモフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩およびN-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ヨードフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩(1:1混合物)(ジアステレオマーα)

参考例10段階Iについて記載の手順に従って、標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 338/386/(M+H)⁺(2.6分)。

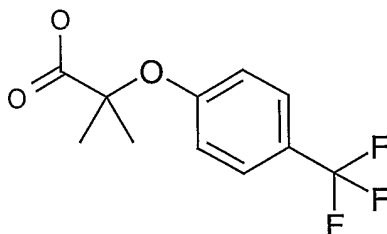
【0396】

参考例51

【0397】

40

【化 6 4】

2-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピオン酸

10

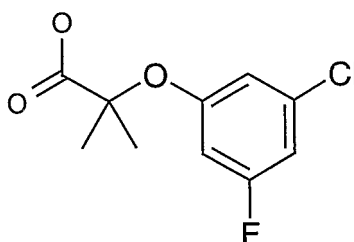
参考例 27 について記載のものと同一手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 7.56 (d, 2H)、7.00 (d, 2H)、1.62 (s, 6H)。

【0398】

参考例 52

【0399】

【化 6 5】



20

2-メチル-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニルオキシ)プロピオン酸段階 A : 3-クロロ-5-フルオロフェノール

1-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロベンゼン (16 g、76 mmol) の脱水エーテル (250 mL) 溶液に -78℃ で、tert-ブチルリチウム (1.7 M、100 mL、170 mmol) を加えた。-78℃ で 1 時間攪拌後、ホウ酸トリメチル (20 mL、176 mmol) を加え、反応液を終夜で昇温させて室温とした。得られた混合物を冷却して -10℃ とし、過酢酸 (32% 酢酸溶液、35 mL) を加えた。0℃ で 30 分間攪拌後、重亜硫酸カリウム (5 g) を加えた。室温で 30 分間攪拌後、水層を分離し、有機混合物を 3 M 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した (100 mL で 3 回)。水系抽出液を濃塩酸で酸性とし (pH = 2)、エーテルで抽出した (150 mL で 3 回)。合わせたエーテル抽出液を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して粗フェノールを得た。それをヘプタン (100 mL) と共沸させて痕跡量の酢酸を除去することで標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 7.51 (br s, 1H)、7.35 (br d, 1H)、7.21 (m, 1H)。

30

【0400】

40

段階 B : 2-メチル-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニルオキシ)プロピオン酸

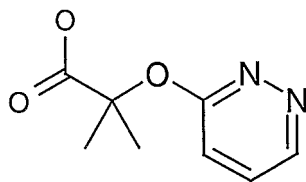
参考例 27 について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 7.53 (br s, 1H)、7.36 (br d, 1H)、7.20 (m, 1H)、1.24 (s, 6H)。

【0401】

参考例 53

【0402】

【化 6 6】

2-メチル-2-(3-ピリダジニルオキシ)プロピオン酸

段階 A で 2-ヒドロキシピリジンに代えて 3-ヒドロキシピリダジンをを用い、段階 B で
 ヨウ化エチルに代えてヨウ化メチルを用いて、参考例 39 について記載の手順に従って、
 標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 7.98 (dd、1H)、7.45 (dd、1H)、6.96 (dd、1H)、1.70 (s、6H)。

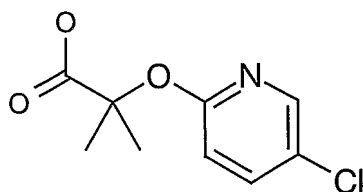
10

【0403】

参考例 54

【0404】

【化 6 7】



20

2-メチル-2-(5-クロロ-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸段階 A : 2-メチル-2-(5-クロロ-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸エチル

5-クロロ-2-ヒドロキシピリジン (5.0 g、39 mmol)、2-ブロモイソ酪
 酸エチル (5.7 mL、39 mmol) および炭酸セシウム (25 g、77 mmol) の
 アセトニトリル (50 mL) 中混合物を 50℃で終夜加熱した。ロータリーエバポレータ
 での濃縮によって揮発分を除去し、残留物を水 (100 mL) と EtOAc (100 mL)
) との間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (100 mL で 2 回)
)。合わせた有機抽出液を、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、
 残留物を 5% EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロ
 マトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、CD
₃OD) : δ 7.99 (d、1H)、7.67 (dd、1H)、6.68 (d、1H)、
 4.13 (q、2H)、1.64 (s、6H)、1.14 (t、3H)。LC-MS : m
 /e 244 (M+H)⁺ (3.41 分)。

30

【0405】

段階 B : 2-メチル-2-(5-クロロ-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

2-メチル-2-(5-クロロ-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸エチルおよび水酸
 化ナトリウム (0.85 g、21 mmol) のアセトニトリル (15 mL) および水 (1
 5 mL) 中混合物を 50℃で終夜加熱した。揮発分をロータリーエバポレータでの濃縮に
 よって除去し、残留物を 2M 塩酸 (100 mL) とエーテル (100 mL) との間で分配
 した。有機層を分離し、水で洗浄し (50 mL で 2 回)、無水 MgSO₄ で脱水し、濾過
 し、濃縮して乾固させて標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD)
 : δ 8.02 (d、1H)、7.65 (dd、1H)、6.77 (d、1H)、1.62
 (s、6H)。LC-MS : m/e 216 (M+H)⁺ (2.33 分)。

40

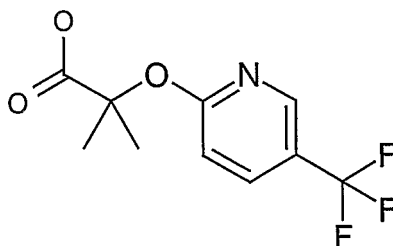
【0406】

参考例 55

【0407】

50

【化 6 8】

2-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

10

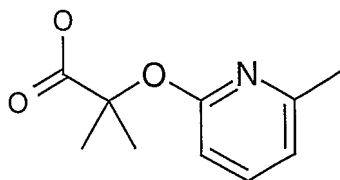
段階Aで5-クロロ-2-ヒドロキシピリジンに代えて5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシピリジンを用い、参考例54について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.38 (br s, 1H)、7.93 (dd, 1H)、7.13 (d, 1H)、1.70 (s, 6H)。LC-MS: m/e 250 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (2.6分)。

【0408】

参考例 5 6

【0409】

【化 6 9】



20

2-メチル-2-(6-メチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

段階Aで5-クロロ-2-ヒドロキシピリジンに代えて6-メチル-2-ヒドロキシピリジンを用い、参考例54について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.51 (t, 1H)、6.74 (d, 1H)、6.53 (d, 1H)、2.34 (s, 3H)、1.64 (s, 6H)。LC-MS: m/e 196 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (1.3分)。

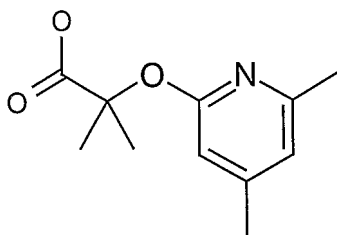
30

【0410】

参考例 5 7

【0411】

【化 7 0】



40

2-メチル-2-(4,6-ジメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

段階Aで5-クロロ-2-ヒドロキシピリジンに代えて4,6-ジメチル-2-ヒドロキシピリジンを用い、参考例54について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 210 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (1.17分)。

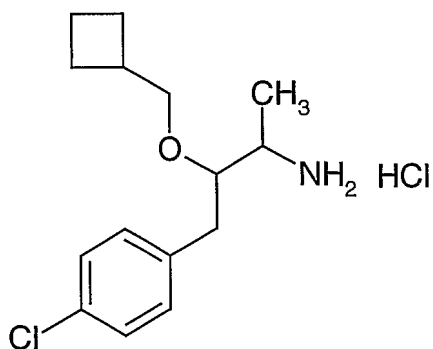
【0412】

参考例 5 8

50

【0413】

【化71】



10

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-シクロブチルメトキシプロパン酸メチル

段階A：2-ジアゾ-3-(4-クロロフェニル)プロパン酸メチル

DL-4-クロロフェニルアラニンメチルエステル (5.0 g, 23.36 mmol) をクロロホルム 120 mL に溶かし、冷却管および滴下漏斗を取り付けた乾燥機乾燥した三頸フラスコに入れた。水酢酸 (0.267 mL, 4.672 mmol) を加えた。最後に、反応液を緩やかに還流させながら (73°C)、亜硝酸イソアミル (3.8 mL, 28 mmol) を滴下した。反応液を30分間還流させ、冷却して0°Cとした。反応混合物を冷1N硫酸溶液、冷水、冷飽和重炭酸ナトリウム水溶液、そして再度冷水で洗浄した。有機抽出液をMgSO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー (バイオテージ (Biotage) 40Mカートリッジ (ヘキサンおよびEtOAc (100:1から50:1) を用いる勾配溶離) によって精製して、TLCによって均一な黄色油状物を得た。R_f = 0.48 (4:1ヘキサン:EtOAc)。500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) : δ 3.65 (s, 2H) ; 3.83 (s, 3H) ; 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H) 、 7.34 (d, J = 8.5, 2H) 。

20

【0414】

段階B：3-(4-クロロフェニル)-2-シクロブチルメトキシプロパン酸メチル

2-ジアゾ-3-(4-クロロフェニル)プロパン酸メチル (段階Aから得たもの) 500 mg (2.23 mmol) およびシクロブタンメタノール 1.05 mL (5当量; 11.1 mmol) のベンゼン (5 mL) 溶液に圧力管中で、Rh₂(OAc)₄ 触媒 10 mg (1モル%) を加えた。管を封止し、90°Cに加熱して1.5時間経過させた。溶媒を減圧下に留去し、粗取得物をCH₂Cl₂に取り、ヘキサンおよびEtOAc (100:1から50:1) の混合液を用いる勾配溶離によるフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。それによって、標題化合物を透明油状物として得た。TLC R_f = 0.53 (4:1ヘキサン:EtOAc)。500 MHz ¹H NMR (CDCl₃) : δ 1.68 (m, 2H) ; 1.85 (m, 1H) ; 1.88 (m, 1H) ; 2.01 (m, 2H) ; 2.53 (7重線, 1H) ; 2.98 (m, 2H) ; 3.24 (dd, 1H) ; 3.58 (dd, 1H) ; 3.76 (s, 3H) ; 3.98 (dd, 1H) ; 7.20 (d, 2H) ; 7.28 (d, 2H) 。

30

40

【0415】

段階C：4-(4-クロロフェニル)-3-シクロブチルメトキシブタン-2-オン

0°Cで無水条件下に、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (732 mg, 7.50 mmol) のCH₂Cl₂ (60 mL) 懸濁液を攪拌し、それにジメチルアルミニウムクロライド (7.5 mL, 1Mヘキサン溶液) を加えた。その溶液を1時間かけて昇温させて室温とした。その時点で、2-シクロブチルメトキシ-3-(4-クロロフェニル)プロパン酸メチル (531 mg, 1.88 mmol、段階Bから得たもの) のCH₂Cl₂ (8 mL) 溶液を滴下した。反応液を室温で終夜攪拌したところ、TLCで反応の完了が示された。pH = 8のリン酸緩衝液 (25 mL、約3 mL / mmolのMe₂AlC

50

1)を加えることで反応の後処理を行い、室温で30分間攪拌し、クロロホルム(75 mL)で希釈し、相を分液した。有機層を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサンおよびEtOAc、20:1から5:1を用いる勾配溶離)によって精製して、ワインレブ・アミドを透明油状物として得た。その精製取得物(424 mg、1.36 mmol)をTHF 10 mLに溶かし、乾燥機で乾燥したフラスコに注入し、窒素下に冷却して0℃とした。メチルマグネシウムブロミド(3 Mエーテル溶液1.4 mL)をその溶液に滴下した。反応液を昇温させて室温とした。4時間後、TLCで反応完結が示された。反応を十分な量の10%クエン酸で反応停止して、溶液のpHを約3とした。水層をエーテルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水した。溶媒を減圧下に留去し、粗取得物をフラッシュ

10

【0416】

段階D: 2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-シクロブチルメトキシブタン
3-シクロブチルメトキシ-4-(4-クロロフェニル)ブタン-2-オン(247 mg、0.925 mmol、段階Cから得たもの)の CH_2Cl_2 (0.5 mL)溶液を、
 NH_4OAc (715 mg、9.25 mmol)および $NaBH_3CN$ (35 mg、0.555 mmol)の攪拌懸濁液に室温に加え、終夜攪拌した。濃 HCl 2.2 mLを加えることで反応停止し、30分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残留物をエーテルと水との間で分配した。水層をエーテルでさらに2回洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水した。濾過および揮発分除去後に得られた粗生成物混合物を、 CH_2Cl_2 およびMeOHの混合液(100% CH_2Cl_2 から5%MeOH/ CH_2Cl_2)を用いて溶離を行うフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をTLCによって均一な黄色油状物として得た。 R_f 0.12 (5%MeOH/ CH_2Cl_2)。500 MHz ^1H NMR($CDCl_3$): δ 1.16 (t、3H); 1.67 (m、2H); 1.85 (m、3H); 2.01 (m、2H); 2.48 (m、1H); 2.74 (m、2H); 2.90 (dd、1H); 3.15 (2つの5重線、2H); 3.37 (m、2H)。

20

30

【0417】

段階Bでシクロブチルメタノールに代えて適切なアルコールを用い、参考例58に記載の手順に従って、2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-メトキシブタン、2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-エトキシブタン、2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-n-プロピルオキシブタン、2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-n-ペンチルオキシブタンおよび2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-シクロペンチルメトキシブタンを製造した。

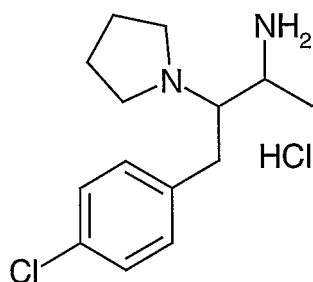
【0418】

参考例59

【0419】

40

【化 7 2】



10

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-(1-ピロリジニル)-ブタン塩酸塩
 段階A：3-(4-クロロフェニル)-2-ピロリジン-N-イル-プロパン酸エチル
 高攪拌しながら、DL-4-クロロフェニルアラニンメチルエステル塩酸塩（2.5 g、10 mmol）、エタノール 40 mL および炭酸ナトリウム（3.18 g、30 mmol）の混合物に、エタノール 20 mL に溶かした 1,4-ジブロモブタン（2.16 g、10 mmol）の溶液を滴下した。混合物を終夜還流させた。揮発分を減圧下に除去し、残留物を水と EtOAc との間で分配した。水層を EtOAc で 3 回再抽出した。有機層を合わせ、水およびブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で脱水した。濾過および揮発分の除去後に得られた粗生成物を、CH₂Cl₂ および MeOH の混合液を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を TLC によって均一な油状物として得た。R_f = 0.55（95：5 CH₂Cl₂：MeOH）。LC/MSm/e = 282.1（M+1）。400 MHz ¹H NMR（CDCl₃）δ 1.12（t、J = 7.2 Hz、3H）、1.72（m、4H）、2.67（m、1H）、2.76（m、1H）、3.05（m、4H）、3.43（m、1H）、4.05（m、2H）、7.13（d、J = 8.2 Hz、2H）、7.24（d、J = 8.2 Hz、2H）。

20

【0420】

段階B：4-(4-クロロフェニル)-3-(1-ピロリジニル)-ブタン-2-オン
 使用したエステルが 3-(4-クロロフェニル)-2-(1-ピロリジニル)-プロパン酸エチル（段階Aから）であった以外は、参考例 10 段階Cの手順に従って、標題化合物を製造した（2段階）。TLC R_f = 0.7（95：5 CH₂Cl₂：MeOH）。LC/MSm/e = 252（M+1）。500 MHz ¹H NMR（CDCl₃）δ 1.86（br s、4H）、2.03（s、3H）、2.66（m、2H）、2.78（m、2H）、2.98（dd、J = 2.9、10.3 Hz、1H）、3.08（m、1H）、3.43（m、1H）、7.12（d、J = 8.3 Hz、2H）、7.26（d、J = 8.3 Hz、2H）。

30

【0421】

段階C：4-(4-クロロフェニル)-3-ピロリジン-N-イル-ブタン-2-オン・オキシム

エタノール（2 mL）に溶かした 4-(4-クロロフェニル)-3-ピロリジン-N-イル-ブタン-2-オン（200 mg、0.79 mmol、段階Bから）の溶液に、ピロリジン（63 mg、0.79 mmol）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（78 mg、1.12 mmol）を加えた。混合物を 24 時間還流させたところ、その時点で LC/MS によって、全ての原料の消失が示された。その混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮し、33%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、クロロホルムで 5 回抽出した。有機層を合わせ、ガラスウールで濾過し、炭酸カリウムで脱水した。焼結ガラスに通した後に得られた濾液を濃縮して、TLC によって均一なオキシムを得た。R_f = 0.3（95：5 CH₂Cl₂：MeOH）。LC/MSm/e = 267（M+1）。500 MHz ¹H NMR（CDCl₃）δ 1.73（m、4H）、1.76（s、3H）、2.40（m、2H）、2.60（m、2H）、2.72（dd、J = 2.7、10.8 Hz、1H）、2.94（

40

50

dd、 $J = 4.3, 8.8 \text{ Hz}$ 、1H)、 3.03 (dd、 $J = 4.4, 13.3 \text{ Hz}$ 、1H)、 3.8 (s、1H)、 6.96 (d、 $J = 8.3 \text{ Hz}$ 、2H)、 7.11 (d、 $J = 8.3 \text{ Hz}$ 、2H)。

【0422】

段階D：2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-ピロリジン-N-イルーブタン塩酸塩

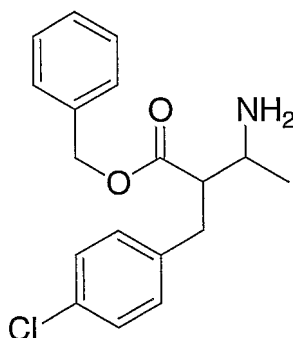
室温で、4-(4-クロロフェニル)-3-ピロリジン-N-イルーブタン-2-オン・オキシム (173 mg、0.648 mmol、段階Cから) の脱水THF (1.8 mL) 溶液に、水素化リチウムアルミニウムの1M THF溶液 (0.778 mmol) を滴下した。混合物を20時間還流させた。飽和硫酸ナトリウム水溶液 (0.1 mL) を加えることによって反応停止し、終夜攪拌した。その混合物をセライト珪藻土層で濾過し、濾液を濃縮して乾固させた。その取得物の質量スペクトラムは非常に込み入っているように見えたことから、HCl塩を製造して(HCl(ガス)のエーテル溶液を加えることでわかり難い状態を解消した。NMRにより、この還元的アミノ化で、アミンの2種類のジアステレオマー対の1:1混合物が得られた。このHCl塩はかなり粘稠性であり、それを用いての作業が困難であったことから、それ以上精製せずに次の実験で用いた。LC/MS $m/e = 253$ (M+1)。500 MHz ^1H NMR (CD_3OD) δ 1.56、1.59 (2d、 $J = 7.2 \text{ Hz}$ 、3H)、2.03 (m、6H)、2.08 (m、2H)、3.20~4.00 (m、3H)、7.43 (m、4H)。

【0423】

参考例60

【0424】

【化73】



3-アミノ-2-(4-クロロベンジル)酪酸ベンジル

段階A：2-(4-クロロベンジル)-3-ケト酪酸ベンジル

アセト酢酸ベンジル (1.92 g、10 mmol) および4-クロロベンジルブロミド (2.05 g、10 mmol) を脱水THF (40 mL) に溶かし、冷却して -10°C とした。その混合物に、ナトリウムヘキサメチルジシラジド溶液 (0.5 M THF溶液) をゆっくり滴下した。 $-10 \sim 5^\circ\text{C}$ では、ビスアルキル化をほとんど起こさずに、モノアルキル化が進行した。水で反応停止した後、有機層をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水した。濾過および揮発分除去後に得られた粗生成物を、勾配溶離 (ヘキサンおよびEtOAcの混合液) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をTLCによって均一な透明黄色液体として得た。 $R_f = 0.4$ (4:1ヘキサン:EtOAc)。NMRにより、この化合物は約4:1の比のケト:エノール型で存在している。400 MHz ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.08、2.18 (2s、3H)、3.15 (m、2H)、3.80 (t、 $J = 7.5 \text{ Hz}$ 、0.8H)、5.14、5.17 (2s、2H)、7.05~7.39 (m、9H)。

【0425】

段階B：3-アミノ-2-(4-クロロベンジル)酪酸ベンジル

2-(4-クロロベンジル)-3-ケト酪酸ベンジル(317mg、1mmol、段階Aから得たもの)を、7MアンモニアのMeOH溶液(2.42mL)および氷酢酸(1.6mL)の混合液を冷却したものに加えた。その溶液に-10℃で、水素化ホウ素シアノナトリウム(101mg、1.75mmol)を少量ずつ加えた。その混合物を室温で40時間攪拌した。過剰の水素化ホウ素シアノナトリウムを、6M HClを加えることで(pH1まで)分解した。揮発分除去後に得られた残留物を最少量の水に取り、エーテルで抽出した。水層を固体KOHを用いてpH10の塩基性とした。その層を塩化ナトリウムで飽和させ、EtOAcで抽出した。エーテル層およびEtOAc層をさらに分析することで、所望の生成物がEtOAc層にあることが示唆される。この取得物を、それ以上精製せずに次のカップリング反応で用いた。プロトンNMRスペクトラムは、2種類のジアステレオマー対が、TLCによって均一な1:1比で得られていることを示している。R_f=0.4(95:5CH₂Cl₂:MeOH)。LC/MSm/e=318(M+1)。400MHz¹H NMR(CDCl₃) δ1.27、1.29(2d、J=7Hz、3H)、2.85(m、1H)、3.03(m、1H)、3.15(m、1H)、3.55(m、1H)、4.85(br、2H)、5.00~5.18(m、2H)、7.0~7.2(m、9H)。

10

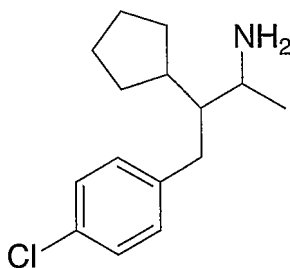
【0426】

参考例61

【0427】

【化74】

20



2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-シクロペンチルブタン

30

段階A：3-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチルプロパン酸メチル

シクロペンチル酢酸メチル(3.52g、25mmol)および4-クロロベンジルブロミド(4.75g、23mmol)の混合物を、乾燥機乾燥したフラスコ中でTHF100mLに溶かした。溶液を冷却して-40℃とし、1M NaHMDSのヘキサン溶液23mLを、温度を-40℃に維持しながら1時間かけてゆっくり加えた。溶液を-40℃でさらに3時間攪拌した。十分な量の10%クエン酸溶液で-40℃にて反応停止して、pHを約3.5とした。水層をエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄で脱水した。溶媒を減圧下に留去し、粗取得物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した[バイオテージ40M、ヘキサンおよびEtOAcの混合液(0%から1%EtOAc)を用いる勾配溶離]。これによって、メチルエステルピークの積分に基づいて標題化合物：シクロペンチル酢酸メチルの比が3:1である明褐色油状物が得られた。所望の生成物のTLC：R_f=0.34(20:1ヘキサン：EtOAc)。この場合は、TLCでのR_fの重なりがあったことから、標題化合物を原料から完全に分離することは実際的ではなかった。従ってこの混合物を、次の段階に持ち越した。

40

【0428】

段階B：3-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチルプロパン酸

段階Aからのメチルエステルの混合物(3.41g、3-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチルプロパン酸メチル14.48mmol(段階Aで3:1混合物が得られたと仮定)を、DMSO10mLおよび蒸留水4mLに溶かした。次に、粉末KOH(3.25g、57.92mmol)を加え、溶液を室温で終夜攪拌した。翌日、2N HCl

50

1でpHを2とした。水層をエーテルで3回抽出した。合わせた有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水した。濾過および揮発分留去によって、酸の混合物を油状物として得た。 $500\text{ MHz }^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta 1.28\text{ (m, 2H)}, 1.64\text{ (m, 6H)}, 2.06\text{ (m, 1H)}, 2.47\text{ (m, 1H)}, 2.86\text{ (t, 2H)}.$

【0429】

段階C：3-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチル-N, O-ジメチルプロパンアミド

段階Bで得られた酸の混合物(3.21g、14. 所望の酸48mmol-段階Bからの混合物が3:1と仮定して)を CH_2Cl_2 75mLに溶かした。高撹拌しながら、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.56g、15.95mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(3.06g、16.0mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(5.56mL、31.90mmol)および触媒量の4-(ジメチルアミノピリジン)をその順に加えた。撹拌を室温で終夜続けた。翌日、反応混合物をEtOAcで希釈し、水で処理し、相を分液した。水層をEtOAcで2回再抽出した。合わせた有機層を水で3回洗浄し、次に飽和ブラインで洗浄した。有機層を MgSO_4 で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗取得物をフラッシュクロマトグラフィー[バイオテージ40Mカラム、ヘキサンおよびEtOAc(100:1から20:1)の混合液を用いる勾配溶離]によって精製して、標題化合物を透明油状物として得た。 $\text{TLCR}_f = 0.31$ (4:1ヘキサン:EtOAc)。LC/MSm/e 295.9(M+1)。 $500\text{ MHz }^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta 1.27\text{ (m, 2H)}, 1.64\text{ (m, 6H)}, 1.97\text{ (m, 1H)}, 2.13\text{ (q, 1H)}, 2.81\text{ (d, 1H)}, 2.97\text{ (d, 1H)}, 3.07\text{ (s, 3H)}, 3.17\text{ (s, 3H)}.$ LC/MSm/e 295.9(M+1)。

【0430】

段階D：4-(4-クロロフェニル)-3-シクロペンチルブタン-2-オン

3-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチル-N, O-ジメチルプロパンアミド(514mg、1.737mmol、段階Cから得たもの)を脱水THF 15mLに溶かし、窒素下にて乾燥機で乾燥したフラスコに注入した。溶液を冷却して0℃とし、 CH_3MgBr (1Mエーテル溶液)を滴下した。氷浴を外し、反応液を昇温させて室温とし、合計で4時間撹拌した。TLCは、反応がほぼ完了していることを示していた。十分な量の10%クエン酸で反応停止して、溶液のpHを3とした。水層をエーテルで3回抽出し、抽出液を無水 MgSO_4 で脱水した。溶液を濾過し、溶媒を減圧下に除去した。粗取得物をフラッシュクロマトグラフィー(30mLシリカ; 100:1から50:1ヘキサン:EtOAc)によって精製して、標題化合物351mgを油状物として得た。 $\text{TLCR}_f = 0.49$ (4:1ヘキサン:EtOAc)。 $500\text{ MHz }^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta 1.23\text{ (m, 3H)}, 1.58\text{ (m, 1H)}, 1.71\text{ (m, 3H)}, 1.91\text{ (s, 3H)}, 1.93\text{ (m, 1H)}, 2.05\text{ (m, 1H)}, 2.68\text{ (m, 1H)}, 2.84\text{ (m, 2H)}.$

【0431】

段階E：2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-シクロペンチルブタン

4-(4-クロロフェニル)-3-シクロペンチルブタン-2-オン(段階Dから得たもの)を原料として用いた以外、参考例45段階Dの手順に従って標題化合物を製造した。LC/MSm/e 251.9(M+1); $500\text{ MHz }^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} : \delta 0.93\text{ (m, 1H)}, 1.29\text{ (q, 3H)}, 1.29\text{ (m, 2H)}, 1.61\text{ (m, 4H)}, 1.87\text{ (m, 3H)}, 2.62\text{ (m, 1H)}, 2.80\text{ (m, 1H)}, 3.26\text{ および } 3.48\text{ (m, 1H)}.$

【0432】

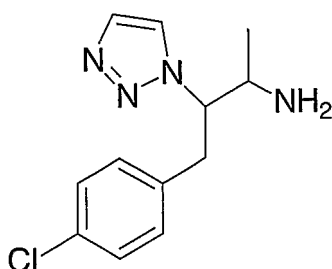
段階Aでシクロペンチル酢酸メチルに代えて適切なエステルを用い、参考例612に記載の手順に従って、2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-エチルブタンおよび2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-イソプロピルブタンも製造した。

【0433】

参考例 6 2

【0434】

【化75】



10

2-アミノ-3-(1-(1,2,3-トリアゾリル))-4-(4-クロロフェニル)ブタン

段階A：2-(1-(1,2,3-トリアゾリル))酢酸ベンジル

1, 2, 3-トリアゾール (2.07 g、30 mmol)、ブromo酢酸ベンジル (6.9 g、30 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (5.1 mL、30 mmol) の CH_2Cl_2 (40 mL) 中混合物を室温で終夜攪拌した。その混合物を、追加の沈殿が形成されなくなるまで、エーテルで希釈した。固体を濾過し、エーテルで洗浄した。濾液を濃縮し、残留物を10%ヘキサン/ CH_2Cl_2 を用いてシリカゲルで精製して、標題化合物の異性体である2-(2-(1,2,3-トリアゾリル))酢酸ベンジルを非晶質固体として得た。等量のエーテルおよび CH_2Cl_2 を含む溶媒混合物でさらに溶離することで、標題化合物を非晶質固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 2.251 (s、2H)、7.267~7.390 (m、5H)、7.723 (s、1H)、7.785 (s、1H)。

20

【0435】

段階B：2-(1-(1,2,3-トリアゾリル))酢酸

水酸化パラジウム (炭素上20%品、800 mg) を、2-(1-(1,2,3-トリアゾリル))酢酸ベンジル (段階A、8.68 g、39.9 mmol) の MeOH (150 mL) 溶液に加え、混合物を室温および約0.31 MPa (45 psi) 下にてパールの振盪装置で終夜水素化した。触媒をセライト珪藻土床で濾過し、MeOHで洗浄した。濾液を濃縮して固体を得て、それを50℃にて36時間真空乾燥することで、標題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) : δ 5.3 (s、2H)、7.75 (s、1H)、8.016 (s、1H)。

30

【0436】

段階C：N-メトキシ-N-メチル-2-(1-(1,2,3-トリアゾリル))アセトアミド

2-(1-(1,2,3-トリアゾリル))酢酸 (段階B、1.27 g、10 mmol) の DMF 0.05 mL 含有 CH_2Cl_2 (10 mL) 懸濁液に、オキサリルクロライド (0.95 mL、11 mmol) を滴下した。激しい発泡が認められた。その混合物を室温で4時間攪拌し、冷却して-78℃とした。N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.2 g、13 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (6.0 mL、35 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液を3分間かけてゆっくり加えた。混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応混合物を、追加の沈殿が生成しなくなるまでエーテルで希釈した。固体を濾過し、エーテルで洗浄した。濾液を濃縮し、残留物を溶媒として EtOAc を用いるシリカゲルで精製して、標題化合物を非晶質固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) : δ 3.252 (s、3H)、3.812 (s、3H)、5.379 (s、2H)、7.753 および 7.761 (s、2H)。

40

50

【0437】

段階D：N-メトキシ-N-メチル-3-(4-クロロフェニル)-2-(1-(1, 2, 3-トリアゾリル))プロピオンアミド

N-メトキシ-N-メチル-2-(1-(1, 2, 3-トリアゾリル))アセトアミド(段階C、1.19g、7mmol)のTHF(15mL)溶液に-78℃で、リチウムヘキサメチルジシラジド(1M THF溶液、8.4mL、8.4mmol)を滴下した。さらに30分間攪拌後、4-クロロベンジルブロミド(1.65g、8mmol)のTHF(5mL)溶液を滴下した。混合物を昇温させて室温とし、5.5時間攪拌した。その混合物を、40% EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルで精製して標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ 3.186(s, 3H)、3.234~3.267(m, 1H)、3.453~3.506(m, 1H)、3.582(s, 3H)、6.145~6.188(m, 1H)、7.048~7.279(m, 4H)、7.726(s, 1H)、7.954(s, 1H)。

10

【0438】

段階E：2-アジド-3-(1-(1, 2, 3-トリアゾリル))-4-(4-クロロフェニル)ブタン

参考例10段階D~Eおよび参考例12段階Dに記載の手順に従って、段階Dの生成物N-メトキシ-N-メチル-3-(4-クロロフェニル)-2-(1-(1, 2, 3-トリアゾリル))プロピオンアミドを標題化合物に変換した。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ 1.219~1.246(d's, 3H)、3.253~4.754(m, 4H)、6.866~7.299(d's, 4H)、7.313、7.618、7.63、および7.706(s's, 2H)。

20

【0439】

段階F：2-アミノ-3-(1-(1, 2, 3-トリアゾリル))-4-(4-クロロフェニル)ブタン

2-アジド-3-(1-(1, 2, 3-トリアゾリル))-4-(4-クロロフェニル)ブタン(段階E、138mg、0.5mmol)のMeOH(4mL)溶液に、酸化白金(14mg)を加えた。その混合物を、水素を充填した風船を用いて室温で3時間、水素雰囲気下で水素化した。触媒をセライト珪藻土床で濾過し、MeOHで洗浄した。濾液を濃縮して、標題化合物を油状物として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃): δ 1.085~1.174(d's, 3H)、3.220~3.361(m, 2H)、3.517~3.563(m, 1H)、4.379~4.431(m, 1H)、6.679~7.179(d's, 4H)、7.297、7.40、7.592および7.607(s's, 2H)。

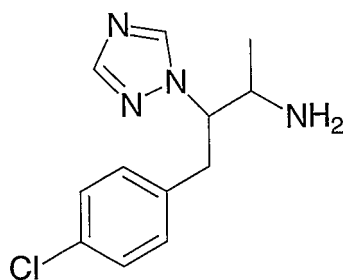
30

【0440】

参考例63

【0441】

【化76】



40

2-アミノ-3-(1-(1, 2, 4-トリアゾリル))-4-(4-クロロフェニル)ブタン

段階Aで1, 2, 3-トリアゾールに代えて1, 2, 4-トリアゾールを用い、参考例

50

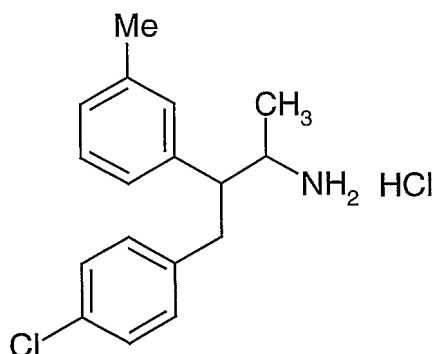
62に記載の手順に従って標題化合物を製造した。得られたアジドを、20%ヘキサン/EtOAcを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって分離した。

【0442】

参考例64

【0443】

【化77】



10

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

段階A：2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-(4-クロロフェニル)-3-(3-メチルフェニル)ブタン

20

2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(3-ブromoフェニル)-4-(4-クロロフェニル)ブタン (参考例47の中間体、0.50g、1.1mmol)、テトラメチルスズ (0.41g、2.3mmol)、トリフェニルホスフィン (0.12g、0.46mmol)、塩化リチウム (0.38g、9.1mmol) およびジクロロピス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.12g、0.17mmol) の脱水DMF (20mL) 中混合物を、100℃で窒素下に18時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、水 (100mL) とエーテル (100mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層をエーテル (100mL) で抽出した。合わせた抽出液を無水MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を10% EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400MHz、CD₃OD) : δ 7.2~6.8 (m、8H)、3.84 (m、1H)、3.16 (m、1H)、2.80~2.68 (m、2H)、2.24 (s、3H)、1.45 (s、9H)、0.86 (d、3H)。LC-MS : m/e 396 (M+Na)⁺ (4.4分)。

30

【0444】

段階B：N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

参考例10段階Iについて記載の手順に従って、標題化合物を製造した。LC-MS : m/e 274 (M+H)⁺ (2.5分)。

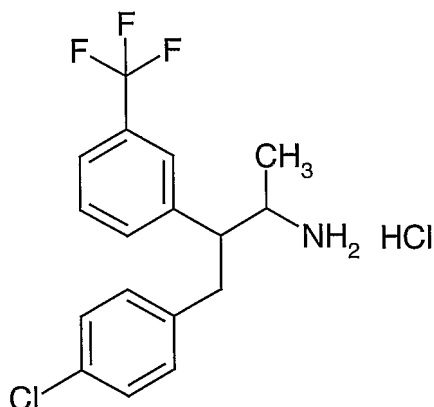
40

【0445】

参考例65

【0446】

【化 7 8】



10

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-メチルプロピル] アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α)

段階 A でフルオロフェニル酢酸に代えて 3-トリフルオロメチルフェニル酢酸を用い、参考例 12 に記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 328 ($M+H$)⁺ (2.6 分)。

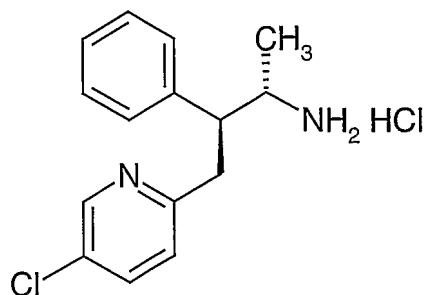
【0447】

参考例 66

20

【0448】

【化 7 9】



30

N-[3-(5-クロロ-2-ピリジル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル] アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α)

段階 A: 5-クロロ-2-メチルピリジン

2, 5-ジクロロピリジン (15 g, 0.10 mol)、テトラメチルスズ (15 mL, 0.11 mol) およびジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2.0 g, 2.8 mmol) の脱水 DMF (200 mL) 中混合物を、110 °C で窒素下に 72 時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、飽和フッ化カリウム溶液 (200 mL) に投入した。得られた混合物を水 (500 mL) とエーテル (500 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層をエーテル (200 mL) で抽出した。合わせた抽出液を無水 $MgSO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を 2% から 10% エーテル/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.41 (d, 1H)、7.75 (dd, 1H)、7.30 (d, 1H)、2.53 (s, 3H)。

40

【0449】

段階 B: 4-(5-クロロ-2-ピリジル)-3(S)-フェニル-2(R)-ブタノール

5-クロロ-2-メチルピリジン (段階 A, 1.1 g, 8.7 mmol) の脱水エーテル (15 mL) 溶液に、フェニルリチウム (1.8 M シクロヘキサン/エーテル溶液、7.2 mL, 13 mmol) を 0 °C で加え、反応液を室温で 30 分間攪拌した。得られた混

50

合物を再度冷却して0℃とし、(1R, 2R) - 1-フェニルプロピレンオキシド (2.3 g、17 mmol) を加え、反応液を終夜で昇温させて室温とした。反応混合物を EtOAc (100 mL) と水 (100 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水層を EtOAc で抽出した (100 mL で2回)。合わせた有機抽出液を無水 MgSO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を10%から40% EtOAc / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 8.28 (d、1H)、7.59 (dd、1H)、7.25~7.12 (m、5H)、7.05 (d、1H)、4.03 (m、1H)、3.29 (dd、1H)、3.19 (dd、1H)、3.12 (m、1H)、1.12 (d、3H)。

10

【0450】

段階C : 2 (S) - アジド - 4 - (5-クロロ - 2-ピリジル) - 3 (S) - フェニルブタン

4 - (5-クロロ - 2-ピリジル) - 3-フェニル - 2-ブタノール (段階B、0.24 g、0.92 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.5 g、1.4 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (0.30 mL、1.4 mmol) の脱水 THF (5 mL) 中混合物に、ジエチルアゾジカルボキシレート (0.24 mL、1.4 mmol) を加えた。室温で終夜攪拌後、得られた混合物をシリカゲル (10 g) とともに濃縮し、残留物をシリカゲルカラムに乗せた。5%から15% EtOAc / ヘキサンで溶離して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 8.35 (d、1H)、7.52 (dd、1H)、7.25~7.05 (m、5H)、6.95 (d、1H)、3.81 (m、1H)、3.48 (m、1H)、3.15~3.05 (m、2H)、1.14 (d、3H)。

20

【0451】

段階D : N - [3 - (5-クロロ - 2-ピリジル) - 2 (S) - フェニル - 1 (S) - メチルプロピル] アミン塩酸塩

塩化水素の EtOAc 溶液に代えて塩化水素のジオキサン溶液 (4 M) を用いた以外、参考例10段階H~Iに記載の手順に従って、段階Cの生成物 (0.20 g、0.70 mmol) を標題化合物に変換した。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 8.75 (d、1H)、8.19 (dd、1H)、7.55 (d、1H)、7.4~7.2 (m、5H)、3.78 (m、1H)、3.62 (dd、1H)、3.48 (m、1H)、3.43 (dd、1H)、1.22 (d、3H)。LC-MS : m/e 261 (M+H)⁺ (2.2分)。

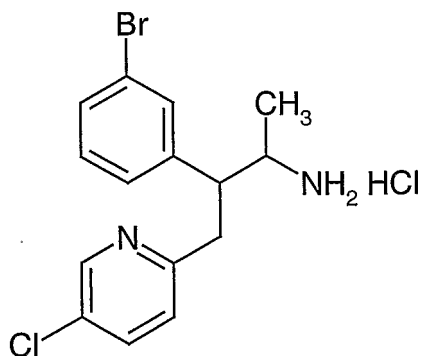
30

【0452】

参考例 6.7

【0453】

【化80】



40

N - [2 - (3-ブロモフェニル) - 3 - (5-クロロ - 2-ピリジル) - 1-メチルプロピル] アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α)

50

段階A：3-ブロモフェニルアセトン

N-メトキシ-N-メチルアセトアミド（10 g、100 mmol）の脱水エーテル（100 mL）溶液に0℃で、3-ブロモベンジルマグネシウムブロミド（0.25 Mエーテル溶液、200 mL、50 mmol）を加えた。反応を終夜で昇温させて室温とし、飽和塩化アンモニウム（100 mL）を加えることによって反応停止した。有機層を分離し、水層をヘキサン（100 mL）で抽出した。合わせた抽出液を無水MgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、標題化合物を得た。¹H NMR（500 MHz、CD₃OD）：δ 7.45～7.40（m、2H）、7.26（t、1H）、7.19（d、1H）、2.20（s、3H）。

【0454】

10

段階B：3-（3-ブロモフェニル）-4-（5-クロロ-2-ピリジル）-2-ブタノン

5-クロロ-2-メチルピリジン（参考例66、段階A、6.4 g、50 mmol）およびN-ブロモコハク酸イミド（12.5 g、70 mmol）の四塩化炭素（100 mL）懸濁液を、加熱して緩やかに還流させ（浴温90℃）、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル（0.74 g）を30分間かけて数回に分けて加えた。その温度で5時間攪拌後、反応混合物を濃縮した。得られたスラリーをEtOAc（100 mL）で希釈し、水（100 mL）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液／飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機溶液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を2%から15%エーテル／CH₂Cl₂／ヘキサン（1：1）を溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-ブロモメチル-5-クロロピリジン（6.0 g、60%）を得た。それを次の反応に直接用いた。そうして、2-ブロモメチル-5-クロロピリジン（6.0 g、29 mmol）および3-ブロモフェニルアセトン（段階A、6.0 g、28 mmol）およびテトラブチルアンモニウムヨード（20 mg）のCH₂Cl₂（30 mL）溶液を-78℃で高攪拌しながら、それに水酸化セシウム・1水和物（10 g、60 mmol）を加え、反応液を徐々に昇温させて終夜で室温とした。反応混合物をEtOAc（100 mL）と水（100 mL）との間で分配した。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した（100 mLで2回）。合わせた有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を5%から40% EtOAc／ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR（500 MHz、CD₃OD）：δ 8.44（d、1H）、7.66（dd、1H）、7.46～7.41（m、2H）、7.24（t、1H）、7.22（d、1H）、7.15（d、1H）、4.42（dd、1H）、3.54（dd、1H）、3.07（dd、1H）、2.12（s、3H）。LC-MS：m/e 338（M+H）⁺（3.0分）。

20

30

【0455】

段階C：3-（3-ブロモフェニル）-4-（5-クロロ-2-ピリジル）-2-ブタノール

3-（3-ブロモフェニル）-4-（5-クロロ-2-ピリジル）-2-ブタノン（段階B、6.7 g、20 mmol）の脱水THF（50 mL）溶液に-78℃で、水素化ホウ素トリ（sec-ブチル）リチウム（1.0 M THF溶液、30 mL、30 mmol）を加え、反応液を終夜で昇温させて室温とした。反応液を冷却して0℃とし、2 M塩酸（50 mL）を注意深く加え、得られた混合物をヘキサン（200 mL）と水（200 mL）との間で分配した。水層を分離し、有機層を2 M塩酸で抽出した（100 mLで2回）。合わせた水系抽出液を5 N水酸化ナトリウム水溶液（pH>12）で中和し、EtOAcで抽出した（200 mLで2回）。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。

40

【0456】

段階D：N-〔2-（3-ブロモフェニル）-3-（5-クロロ-2-ピリジル）-1-メチルプロピル〕アミン塩酸塩

50

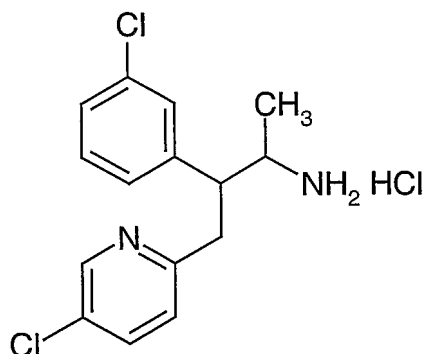
参考例 6 6 段階 C～D に記載の手順に従って、段階 C の生成物 (5.9 g、17 mmol) を標題化合物に変換した。LC-MS: m/e 338 (M+H)⁺ (2.3 分)。

【0457】

参考例 6 8

【0458】

【化 8 1】



10

N-[3-(5-chloro-2-pyridyl)-2-(3-chlorophenyl)-1-methylpropyl]amine hydrochloride (ジステレオマー α)

階 A で 2-(N-tert-butoxycarbonyl)amino-3-bromophenyl-4-(4-chlorophenyl)butane に代えて 2-(N-tert-butoxycarbonyl)amino-3-bromophenyl-4-(5-chloro-2-pyridyl)butane (参考例 6 7 の中間体、段階 D) を用い、参考例 4 9 に記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 295 (M+H)⁺ (2.0 分)。

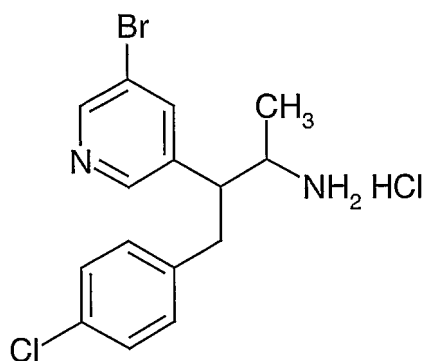
20

【0459】

参考例 6 9

【0460】

【化 8 2】



30

N-[2-(5-bromo-2-pyridyl)-3-(4-chlorophenyl)-1-methylpropyl]amine hydrochloride (ジステレオマー α)

40

段階 A: 5-bromo-3-pyridyl acetone

3,5-dibromopyridine (50 g, 0.21 mol)、酢酸イソプロペニル (26 mL、0.23 mol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (1.0 g、1.1 mmol) および 2-(ジフェニルホスフィノ)-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル (1.6 g、4.2 mmol) のトルエン (400 mL) 中混合物を、100℃で窒素下に 2 時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、濃縮して約 100 mL とした。得られた混合物をシリカゲルカラムに乗せ、それを 0% から 60% EtOAc/ヘキサンで溶離して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.54 (br s, 1H)、8.33 (br s, 1H)、7.88 (br s, 1H)、

50

3. 90 (s、2H)、2. 25 (s、3H)。

【0461】

段階B：3－（5－ブロモ－3－ピリジル）－4－（4－クロロフェニル）－2－ブタノール

2－ブロモメチル－5－クロロピリジンに代えて4－クロロベンジルクロライドを用い、3－ブロモフェニルアセトンに代えて5－ブロモ－3－ピリジルアセトン（段階A）を用いて、参考例67段階B～Cに記載の手順に従って標題化合物を製造した。¹H NMR（500MHz、CD₃OD）：δ 8. 43（d、1H）、8. 24（d、1H）、7. 98（dd、1H）、7. 17（d、2H）、7. 07（d、2H）、4. 04（m、1H）、3. 16（dd、1H）、3. 0～2. 9（m、2H）、1. 04（d、3H）

10

【0462】

段階C：N－〔2－（5－ブロモ－3－ピリジル）－3－（4－クロロフェニル）－1－メチルプロピル〕アミン塩酸塩（ジアステレオマーα）

参考例11段階Bについて記載の手順に従って、標題化合物を製造した。LC－MS：m/e 339（M+H）⁺（2. 5分）。

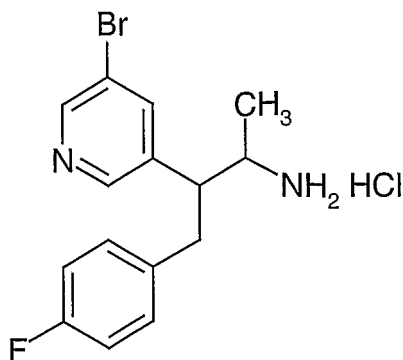
【0463】

参考例70

【0464】

【化83】

20



30

N－〔2－（5－ブロモ－3－ピリジル）－3－（4－フルオロフェニル）－1－メチルプロピル〕アミン塩酸塩（ジアステレオマーα）

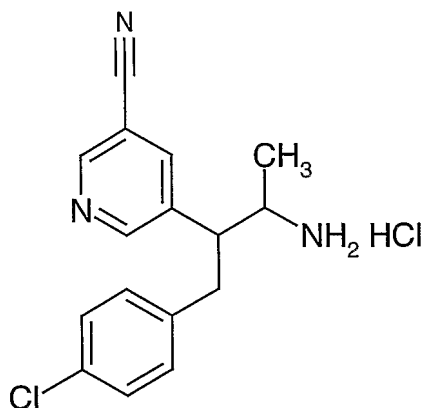
段階Bで4－クロロベンジルクロライドに代えて4－フルオロベンジルクロライドを用い、参考例69について記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC－MS：m/e 323（M+H）⁺（2. 3分）。

【0465】

参考例71

【0466】

【化 8 4】



10

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル] アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α)

段階 A: 5-シアノ-3-ピリジルアセトン

段階 A で 3, 5-ジブロモピリジンに代えて 5-ブロモニコチニトリル (5-ブロモ-3-シアノピリジン) を用い、参考例 69 について記載の手順に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.89 (d, 1H)、8.60 (d, 1H)、8.02 (t, 1H)、3.98 (s, 2H)、2.24 (s, 3H)

20

。

【0467】

段階 B: N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-メチルプロピル] アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α/β 5:1)

3-ピリジルアセトンに代えて 5-シアノ-3-ピリジルアセトン (段階 A) を用い、参考例 19 について記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 286 (M+H)⁺ (1.9 分)。

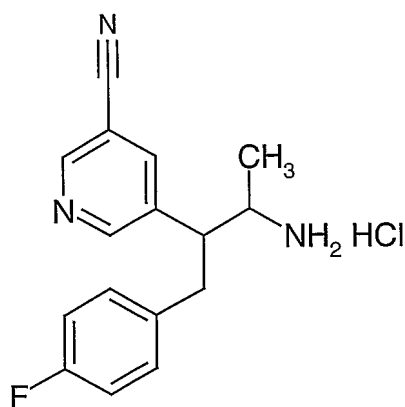
【0468】

参考例 72

【0469】

30

【化 8 5】



40

N-[2-(5-シアノ-3-ピリジル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル] アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α)

段階 B で 4-クロロベンジルクロライドに代えて 4-フルオロベンジルクロライドを用い、参考例 71 について記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 270 (M+H)⁺ (2.2 分)。

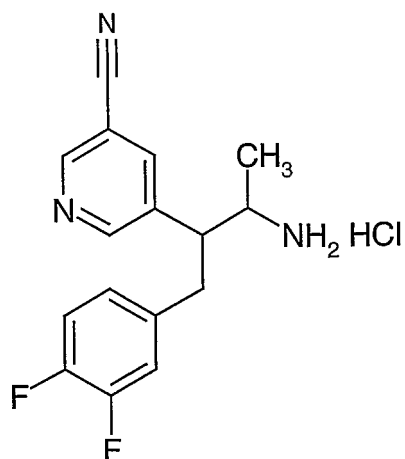
【0470】

参考例 73

50

【0471】

【化86】



10

N-[2-(5-シアノ-3-ピリジル)-3-(3,4-ジフルオロフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩(ジアステレオマーα)

段階Bで4-フルオロベンジルクロライドに代えて3,4-ジフルオロベンジルクロライドを用い、参考例72について記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 288 (M+H)⁺ (2.3分)。

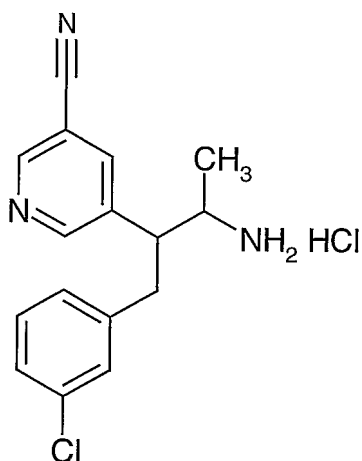
20

【0472】

参考例74

【0473】

【化87】



30

N-[3-(3-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩(ジアステレオマーα)

段階Bで4-フルオロベンジルクロライドに代えて3-クロロベンジルクロライドを用い、参考例72について記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 286 (M+H)⁺ (2.4分)。

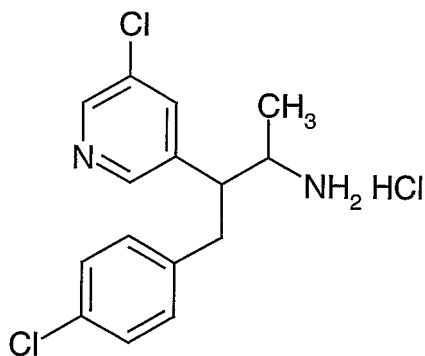
40

【0474】

参考例75

【0475】

【化 8 8】



10

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α)

段階 A: 5-クロロ-3-ピリジルアセトン

段階 A で 3, 5-ジブロモピリジンに代えて 3, 5-ジクロロピリジンを用い、2-(ジフェニルホスフィノ)-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニルに代えて 2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニルを用い、参考例 69 について記載の手順に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.42 (d, 1 H)、8.27 (d, 1 H)、7.73 (dd, 1 H)、3.90 (s, 2 H)、2.2 20

5 (s, 3 H)。

【0476】

段階 B: N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α)

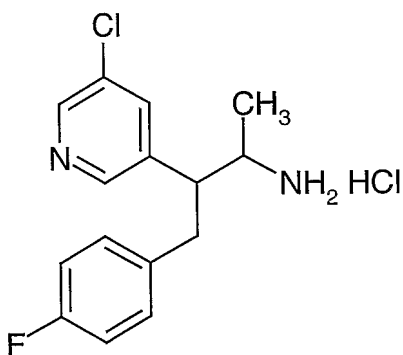
段階 B で 5-ブロモ-3-ピリジルアセトンに代えて 5-クロロ-3-ピリジルアセトンを用い、参考例 69 段階 B~C について記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 295 (M+H)⁺ (1.9 分)。

【0477】

参考例 76

【0478】

【化 8 9】



40

N-[2-(5-クロロ-3-ピリジル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α)

段階 B で 4-クロロベンジルクロライドに代えて 4-フルオロベンジルクロライドを用い、参考例 75 について記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 279 (M+H)⁺ (2.3 分)。

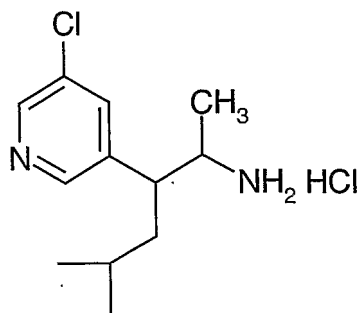
【0479】

参考例 77

【0480】

50

【化 9 0】



10

2-アミノ-3-(5-クロロ-3-ピリジル)-5-メチルヘキサン塩酸塩 (ジアステレオマー α / β 6 : 1)

段階 B で 4-クロロベンジルククロライドに代えて 1-ヨード-2-メチルプロパンを用い、参考例 7 5 について記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS : m/e 227 (M+H)⁺ (2.2 分)。

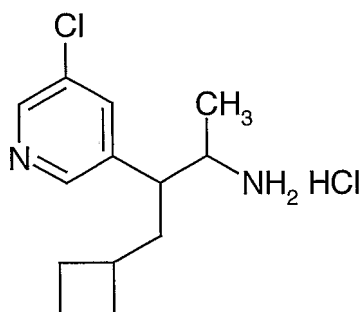
【0481】

参考例 7 8

【0482】

【化 9 1】

20



N-[2-(5-クロロ-3-ピリジル)-3-シクロブチル-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α / β 6 : 1)

30

段階 B で 4-クロロベンジルククロライドに代えて (ブロモメチル) シクロブタンを用い、参考例 7 5 について記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS : m/e 239 (M+H)⁺ (2.3 分)。

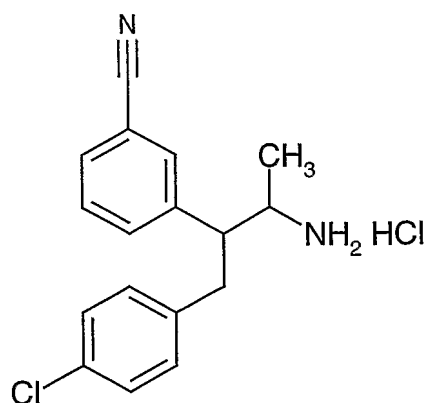
【0483】

参考例 7 9

【0484】

【化 9 2】

40



50

N-〔3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル〕アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

段階A: 3-シアノフェニルアセトン

段階Aで3, 5-ジブロモピリジンに代えて3-ブロモベンゾニトリルを用い、2-(ジフェニルホスフィノ)-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニルに代えて2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニルを用い、参考例69について記載の手順に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.6 (m, 1H)、7.56 (br s, 1H)、7.50~7.48 (m, 2H)、3.88 (s, 2H)、2.21 (s, 3H)。

【0485】

10

段階B: N-〔3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル〕アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

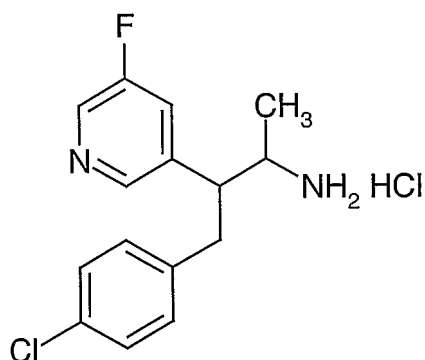
段階Bで5-ブロモ-3-ピリジルアセトンに代えて3-シアノフェニルアセトンを用い、参考例69について記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 285 (M+H)⁺ (2.2分)。

【0486】

参考例80

【0487】

【化93】



20

N-〔3-(4-クロロフェニル)-2-(5-フルオロ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル〕アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

段階A: 5-フルオロ-3-ピリジルアセトン

段階Aで3, 5-ジブロモピリジンに代えて3-フルオロ-5-トリフルオロメタンスルホニルオキシピリジン (3-フルオロ-5-ヒドロキシピリジンおよび無水トリフ酸から製造)を用い、2-(ジフェニルホスフィノ)-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニルに代えて2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2'-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニルを用い、参考例69について記載の手順に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.34 (d, 1H)、8.22 (br s, 1H)、7.50 (ddd, 1H)、3.93 (s, 2H)、2.25 (s, 3H)。

40

【0488】

段階B: N-〔3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル〕アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

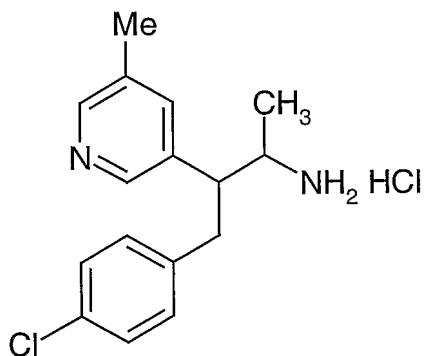
段階Bで5-ブロモ-3-ピリジルアセトンに代えて5-フルオロ-3-ピリジルアセトンを用い、参考例69段階B~Cについて記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 279 (M+H)⁺ (2.4分)。

【0489】

参考例81

【0490】

【化 9 4】



10

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

段階Aで2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(3-ブロモフェニル)-4-(4-クロロフェニル)ブタンに代えて2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノ-3-(5-ブロモ-3-ピリジル)-4-(4-クロロフェニル)ブタン (参考例69段階Bの中間体)を用い、参考例64について記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 275 (M+H)⁺ (1.3分)。

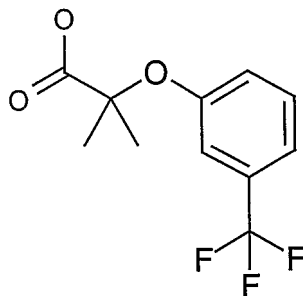
【0491】

20

参考例82

【0492】

【化 9 5】



30

2-メチル-2-(3-トリフルオロメチルフェニルオキシ)プロピオン酸

参考例27について記載のものと同一手順に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.45 (t, 1H)、7.28 (d, 1H)、7.16 (s, 1H)、7.13 (d, 1H)、1.62 (s, 6H)。

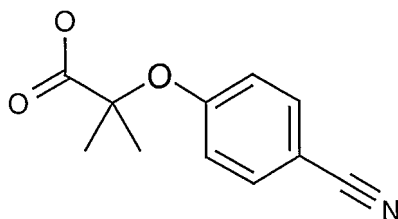
【0493】

参考例83

【0494】

【化 9 6】

40



2-メチル-2-(3-シアノフェニルオキシ)プロピオン酸

参考例27について記載のものと同一手順に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.63 (d, 2H)、6.97 (d, 2H)、1

50

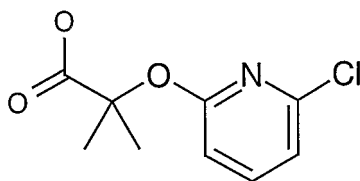
. 65 (s, 6H)。

【0495】

参考例 8.4

【0496】

【化97】



10

2-メチル-2-(6-クロロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

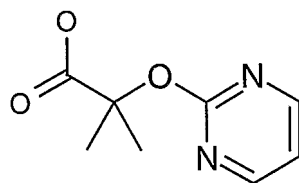
段階Aで5-クロロ-2-ヒドロキシピリジンに代えて6-クロロ-2-ヒドロキシピリジンを用い、参考例54について記載の手順に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 7.64 (t, 1H)、6.95 (d, 1H)、6.72 (d, 1H)、1.65 (s, 6H)。LC-MS : m/e 216 (M+H)⁺ (2.4分)。

【0497】

参考例 8.5

【0498】

【化98】



20

2-メチル-2-(2-ピリミジルオキシ)プロピオン酸

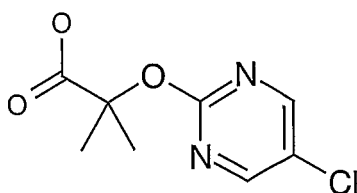
段階Aで5-クロロ-2-ヒドロキシピリジンに代えて2-ヒドロキシピリミジンを用い、参考例54について記載の手順に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 8.53 (d, 2H)、7.09 (t, 1H)、1.74 (s, 6H)。

【0499】

参考例 8.6

【0500】

【化99】



30

40

2-メチル-2-(5-クロロ-2-ピリミジルオキシ)プロピオン酸

段階Aで5-クロロ-2-ヒドロキシピリジンに代えて5-クロロ-2-ヒドロキシピリミジンを用い、参考例54について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 8.55 (s, 2H)、1.73 (s, 6H)。

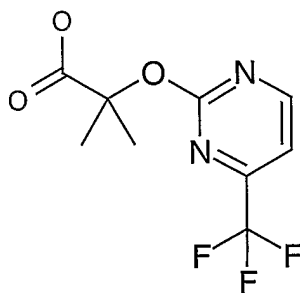
【0501】

50

参考例 8 7

【0502】

【化100】



10

2-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリミジルオキシ)プロピオン酸

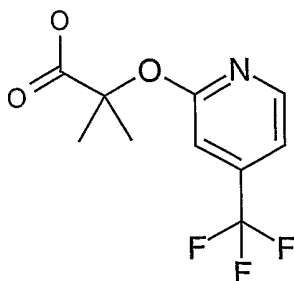
段階Aで5-クロロ-2-ヒドロキシピリジンに代えて4-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシピリミジンを用い、参考例54について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500MHz、CD₃OD) : δ 8.85 (d、1H)、7.48 (d、1H)、1.76 (s、6H)。

【0503】

参考例 8 8

【0504】

【化101】



20

2-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

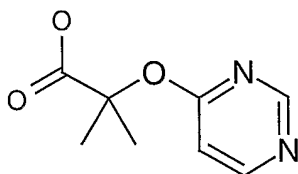
段階Aで5-クロロ-2-ヒドロキシピリジンに代えて4-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシピリジンを用い、参考例54について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500MHz、CD₃OD) : δ 8.30 (d、1H)、7.18 (d、1H)、7.05 (s、1H)、1.71 (s、6H)。

【0505】

参考例 8 9

【0506】

【化102】



30

40

2-メチル-2-(4-ピリミジルオキシ)プロピオン酸

段階Aで5-クロロ-2-ヒドロキシピリジンに代えて4-ヒドロキシピリミジンを用い、参考例54について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500MHz、CD₃OD) : δ 8.67 (s、1H)、8.47 (d、1H)、6.91

50

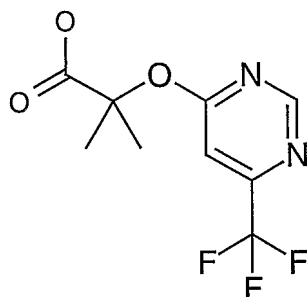
(d、1H)、1.73 (s、6H)。

【0507】

参考例90

【0508】

【化103】



10

2-メチル-2-(6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ)プロピオン酸

段階Aで5-クロロ-2-ヒドロキシピリジンに代えて6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジンを用い、参考例54について記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) : δ 8.81 (s、1H)、7.28 (s、1H)、1.75 (s、6H)。LC-MS : m/e 251 (M+H)⁺ (2.1分)。

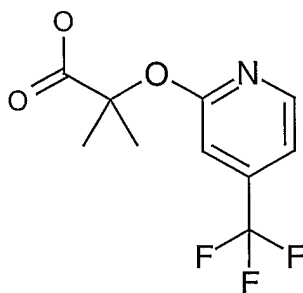
20

【0509】

参考例91

【0510】

【化104】



30

2-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

段階A：2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

乳酸リチウム (7.8 g、81 mmol) の脱水DMF (100 mL) 懸濁液に、水素化ナトリウム (鉱油中60%分散品、3.2 g、80 mmol) を加えた。室温で30分間攪拌後、2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリジン (10 g、55 mmol) を加え、混合物を100℃で終夜加熱した。反応液を冷却して室温とし、水500 mLに投入し、ヘキサン (200 mL) で洗浄した。水溶液を濃塩酸で酸性とし (pH > 2)、エーテルで抽出した (500 mLで2回)。合わせた抽出液を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。

40

【0511】

段階B：2-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸メチル

2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸 (段階A、15 g、55 mmol) のCH₂Cl₂ (100 mL) およびMeOH (100 mL) 溶液に0℃で、トリメチルシリルジアゾメタン (2 Mヘキサン溶液) を、黄色が消えなくなるまで加えた。室温で15分間攪拌後、反応混合物を濃縮して乾固させ、残留物を0%から10% EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによ

50

って精製して、2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸メチル(10g)を得た。それをそのまま、ヨウ化エチルに代えてヨウ化メチルを用いて参考例39段階Bに記載の手順に従うメチル化に用いた。¹H NMR(500MHz、CD₃OD): δ 8.25(d、1H)、7.18(d、1H)、7.15(s、1H)、3.65(s、3H)、1.65(s、6H)。 段階C: 2-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

【0512】

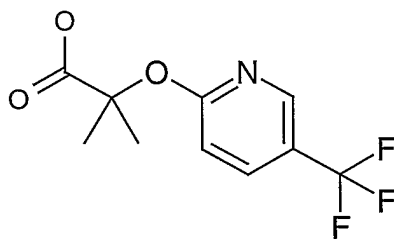
2-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸メチル(段階B、7.5g、29mmol)のMeOH(50mL)、THF(50mL)および水(50mL)溶液に、水酸化ナトリウム(2.3g、57mmol)を加えた。50℃で5時間攪拌後、反応混合物を部分的に濃縮し、2M塩酸を加えてpH>2とした。得られた混合物をEtOAcで抽出し(200mLで2回)、合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて標題化合物を得た。¹H NMR(500MHz、CD₃OD): δ 8.28(d、1H)、7.17(d、1H)、7.05(s、1H)、1.70(s、6H)。

【0513】

参考例92

【0514】

【化105】



2-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

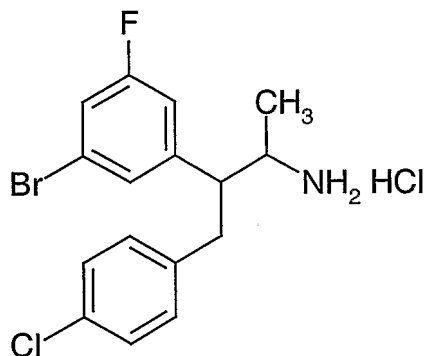
乳酸リチウムに代えてヒドロキシイソ酪酸を用い、2-クロロ-4-トリフルオロメチルピリジンに代えて2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジンを用い、1.5過剰当量の水素化ナトリウムを用いて参考例91段階Aに記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR(500MHz、CD₃OD): δ 8.38(br、1H)、7.94(dd、1H)、6.93(d、1H)、1.69(s、6H)。

【0515】

参考例93

【0516】

【化106】



N-[2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩(ジアステレオマーα)

段階A：3-ブロモ-5-フルオロフェニルアセトン

段階Aで3, 5-ジブロモピリジンに代えて1, 3-ジブロモ-5-フルオロベンゼンを用い、2-(ジフェニルホスフィノ)-2-(N, N-ジメチルアミノ)ビフェニルに代えて1, 1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンを用いて、参考例69について記載の手順に従って標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) : δ 7.23 (d, 1H)、7.22 (s, 1H)、6.96 (d, 1H)、3.81 (s, 2H)、2.20 (s, 3H)。

【0517】

段階B：N-[2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩(ジアステレオマーα)

10

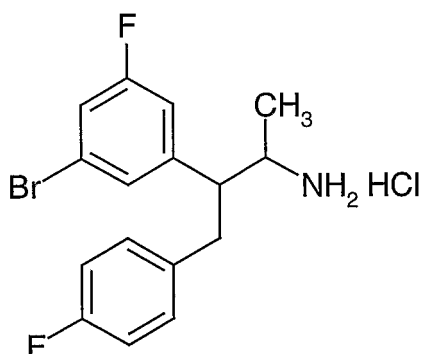
5-ブロモ-3-ピリジルアセトンに代えて3-ブロモ-5-フルオロフェニルアセトン(段階A)を用い、参考例69段階Bについて記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 356 (M+H)⁺ (2.9分)。

【0518】

参考例94

【0519】

【化107】



20

N-[2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩(ジアステレオマーα)

段階Bで4-クロロベンジルクロライドに代えて4-フルオロベンジルクロライドを用い、参考例93について記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 340 (M+H)⁺ (2.8分)。

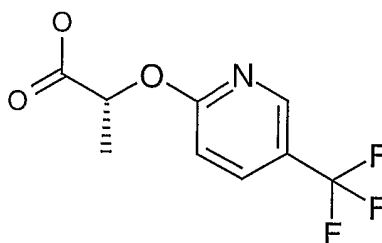
30

【0520】

参考例95

【0521】

【化108】



40

2(R)-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

段階A：2(R)-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸エステル

2-ヒドロキシピリジンに代えて5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシピリジンを用い、乳酸ベンジルに代えて(S)-乳酸ベンジルを用い、参考例39段階Aに記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 326 (M+H)⁺ (3.1分)。

。

50

【0522】

段階B：2-(R)-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸
2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルブタン酸ベンジルに代えて2-(R)-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸エステル(段階A)を用い、参考例39段階Cに記載の手順に従って標題化合物を製造した。¹H NMR(500 MHz、CD₃OD)：δ 8.70(s、1H)、7.67(d、1H)、6.63(d、1H)、5.30(q、1H)、1.67(d、3H)。

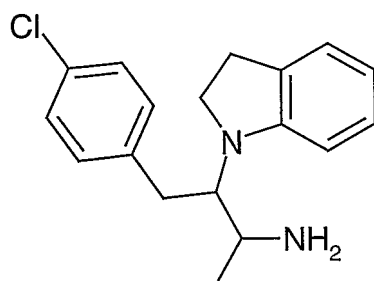
【0523】

参考例96

【0524】

【化109】

10



20

2-メチル-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

それぞれ温度計および還流冷却管を取り付けた窒素を流した12リットルの三頸丸底フラスコ2個に、KHMD SのTHF溶液(0.91M、それぞれ3.52リットル、3.205mol、1.5当量)を入れた。その溶液を冷却して-70℃とし、磁気攪拌した。反応温度を-62℃以下に維持しながら、2-ヒドロキシイソ酪酸エチル(98%)(463mL、447g、3.38mol)を各フラスコに30分間かけて加えた。10分後、2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン(388g、2.14mol)を各フラスコに一気に加えた。冷却浴を外し、反応液を終夜で昇温させて20℃とした(約16時間)。反応をTLC(シリカ、90/10ヘキサン/EtOAc)およびHPLCによ

30

【0525】

水酸化ナトリウム(1.36リットル、5N)を各反応フラスコに加え、反応液を終夜還流させた(約22時間)。反応液を一緒にロータリーエバポレータで濃縮して、THFを除去した。その濃縮液に、水(4リットル)を加え、溶液をn-ヘプタンで抽出した(4リットルで2回)。水層を10分間かけて、攪拌しながら2N HCl(9リットル、18mol)に加えた。得られた懸濁液を30分間熟成させ(温度30℃)、濾過した。ケーキを水で洗浄し(2リットルで3回)、風乾して湿った黄褐色固体を得た。

【0526】

取得物を65℃でn-ヘプタン(4リットル)に溶かした。IPA c(1リットル)およびDARCO KB(40g、100メッシュ)を加えた。混合物を15分間攪拌し、セライト珪藻土で濾過し、ケーキを4:1ヘプタン/IPA cで洗浄した(500mLで3回)。濾液を約2リットルまで濃縮して、白色懸濁液を得た。得られたスラリーをヘプタンで流し(3リットルで2回)、濃縮して約3リットルとした。得られた白色懸濁液を冷却して0℃とし、1時間熟成させた。生成物を濾過し、ケーキを冷ヘプタン(1リットル)で洗浄して、標題化合物を白色結晶物として得た。HPLCカラム：YMCコンビスクリン・プロ(Combiscreen Pro) C18、50×4.6mm；移動相：A：0.1% TFA/H₂O；B：CH₃CN。勾配：4分以内に90/10A/Bから10/90A/B。流量：4mL/分。検出：254nm。Rt：2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン2.1分。Rt：2-エトキシ-5-トリフルオロメチルピリジン2.9分。R

40

50

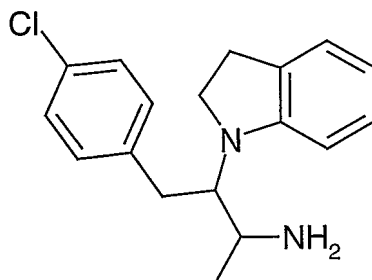
t : 生成物エステル 3. 1 分。R t : 最終酸 2. 0 5 分。

【0 5 2 7】

参考例 9 7

【0 5 2 8】

【化 1 1 0】



10

2-アミノ-3-インドリン-N-イル-4-(4-クロロ)フェニルブタン

段階 A : 3-(4-クロロフェニル)-2-インドリン-N-イルプロパン酸エチル

窒素雰囲気下の乾燥機乾燥したフラスコで、LiOH・H₂O 1. 1 g (26. 25 mmol) の DMF (20 mL) 溶液を、4 Å モレキュラーシーブスの攪拌懸濁液に加えた。室温で 30 分間攪拌後、インドリン 2. 8 mL (25 mmol) を滴下した。室温で 1 時間後、ブromo酢酸エチル 2. 9 mL (26. 25 mmol) を滴下した。1. 5 時間後、固体取得物を濾過し、残留物を多量の EtOAc で洗浄した。有機層を水で 3 回洗浄し、有機物を MgSO₄ で脱水した。溶媒を減圧下に留去した。粗取得物を脱水 THF 75 mL に溶かし、乾燥機で乾燥した丸底フラスコに窒素雰囲気下で入れ、冷却して -78 °C とし、1 M NaHMDS 溶液 26. 25 mL で処理した。溶液を -78 °C で 30 分間攪拌してから、エノレートのパラクロロベンジルブロミド (脱水 THF 25 mL 中の溶液) 5. 4 g (26. 25 mmol) で反応停止した。反応液を終夜で昇温させて室温とした。翌日、水で反応停止した。水層を多量の EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で脱水した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を黄色油状物として得た。LC/MS m/e = 331 (M+1)。TLC Rf = 0. 22 (20 : 1 ヘキサン : EtOAc)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 1. 11 (t, J = 3. 55 Hz, 3H)、2. 96 (m, 2H)、3. 06 (m, 1H)、3. 25 (m, 1H)、3. 60 (t, 2H)、4. 07 (m, 2H)、4. 36 (t, J = 3. 75 Hz, 1H)。

20

30

【0 5 2 9】

段階 B : N, O-ジメチル-3-(4-クロロフェニル)-2-インドリン-N-イルプロパンアミド

窒素雰囲気下での乾燥機乾燥したフラスコに、(CH₃)₂AlCl の 1 M CH₂Cl₂ 溶液 11. 75 mL を滴下漏斗を用いて、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 1. 15 g (11. 75 mmol) の懸濁液を攪拌したものに 0 °C で加えた。室温まで昇温させた後、3-(4-クロロフェニル)-2-インドリンプロパン酸エチル 970 mg (2. 94 mmol) の 10 mL 溶液を滴下漏斗を用いて加えた。室温で 5 時間攪拌後、pH = 8 のリン酸緩衝液 35 mL を加え、得られた溶液を 30 分間高攪拌した。相を分液し、水層をクロロホルムで 2 回抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、MgSO₄ で脱水した。褐色油状物を回収した。粗取得物を次の段階で用いた。TLC Rf = 0. 12 (10 : 1 ヘキサン : EtOAc)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 2. 83 (m, 1H)、2. 97 (m, 2H)、3. 13 (s, 3H)、3. 34 (m, 1H)、3. 45 (s, 3H)、3. 61 (m, 2H)、4. 87 (b, 1H)、6. 54 (d, 1H)、6. 66 (t, J = 7. 1 Hz, 1H)、7. 07 (t, J = 7. 1 Hz, 2H)、7. 18 (d, J = 8. 5 Hz, 2H)、7. 24 (d, J = 8. 5 Hz, 2H)。

40

50

【0530】

段階C：4-(4-クロロフェニル)-3-インドリン-N-イルブタン-2-オン

窒素雰囲気下で乾燥機で乾燥したフラスコ中、 CH_3MgBr の1M THF溶液2.8 mLを、N, O-ジメチル-3-(4-クロロフェニル)-2-インドリニルプロパンアミド(965 mg)の脱水THF(25 mL)溶液を攪拌したものに滴下した。溶液を4時間攪拌しながら、昇温させて室温とした。次に、水約20 mLを加えた。溶液をエーテル50 mLで3回抽出した。合わせた抽出液を MgSO_4 で脱水した。溶媒を減圧下に除去して褐色油状物を得た。それを精製せずに次の段階で用いた。LC/MSm/e = 301 (M+1)。TLC Rf = 0.5 (4:1ヘキサン:EtOAc)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 2.14 (s, 3H)、2.81 (dd, J = 14.6、6.6 Hz, 1H)、2.97 (t, J = 8.5 Hz, 2H)、3.26 (m, 2H)、3.5 (m, 1H)、4.21 (dd, J = 6.6、6.6 Hz)、6.39 (d, J = 8 Hz, 1H)、6.66 (dd, J = 7、7 Hz, 1H)、7.07 (m, 2H)、7.13 (d, J = 8.5 Hz)、7.22 (d, J = 8.3 Hz)。

10

【0531】

段階D：4-(4-クロロフェニル)-3-インドリン-N-イルブタン-2-オン・メトキシム

段階Cの生成物472 mg (1.573 mmol)およびメトキシルアミン塩酸塩263 mg (3.147 mmol)の脱水エタノール溶液を、ピリジン255 μL (3.147 mmol)で処理した。溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を水とエーテルとの間で分配した。水をエーテルで再度抽出した。抽出液を合わせ、 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して粗取得物を得た。E異性体とZ異性体の両方を次の段階で用いた。LC/MSm/e = 330 (M+1)。TLC Rf = .77および.65 (4:1ヘキサン:EtOAc)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 1.78 (2s, 1H)、2.88 (dd, J = 6.2、13.8 Hz, 1H)、2.95 (m, 2H)、3.30 (m, 2H)、3.45 (m, 1H)、3.75および3.89 (2s, 3H)、4.21 (dd, J = 6.9、7.8 Hz, 1H)、6.28および6.47 (2d, J = 8.1、1H)、6.61 (m, 1H)、7.02 (m, 2H)、7.22 (m, 4H)。

20

【0532】

段階E：2-アミノ-3-インドリン-N-イル-4-(4-クロロ)フェニルブタン

窒素雰囲気下で水冷却管を取り付けた乾燥機乾燥したフラスコ中、4-(4-クロロフェニル)-3-インドリニルブタン-2-オン・メトキシム301 mg (0.914 mmol)の脱水THF(1.5 mL)溶液を1M BH_3 -THF 3.7 mL (3.7 mmol)で室温にて処理した。溶液を加熱して75℃として2日間経過させた。溶液を冷却して0℃とし、発泡が停止するまで氷片で処理した。20% KOH 500 μL を加え、溶液を45℃で2時間加熱した。溶液を冷却して室温とし、エーテルで3回抽出した。合わせた抽出液を MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して粗アミンを得た。それをそれ異常精製せずに次の実験で用いた。LC/MSm/e = 302 (M+1)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 1.13、1.14 (2d, J = 6.5 Hz, 1H)、1.55~1.60 (m, 2H)、2.80~3.10 (m, 4H)、3.30~3.60 (m, 2H)、6.348および6.38 (2d, J = 7.9 Hz, 1H)、6.50~6.78 (m, 2H)、6.95~7.24 (m, 5H)。

30

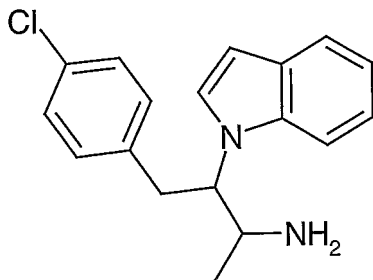
40

【0533】

参考例98

【0534】

【化 1 1 1】



10

2-アミノ-3-インドール-N-イル-4-(4-クロロ)フェニルブタン

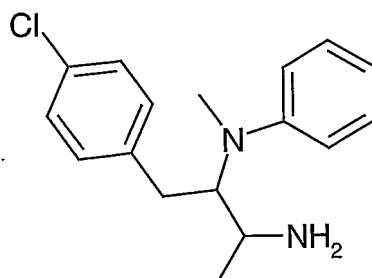
段階Aの際に、水酸化リチウム・1水和物／モレキュラーシーブスの組合せに代えて水素化ナトリウムを塩基として用いた以外、参考例97と同様にしてこの化合物を製造した。LC/MS: の計算値 $C_{18}H_{19}ClN_2$ 299、実測 m/e 300 ($M+H$)⁺ (2.4分)。

【0535】

参考例99

【0536】

【化 1 1 2】



20

2-アミノ-3-(N-メチル, N-フェニル)アミノ-4-(4-クロロ)フェニルブタン

30

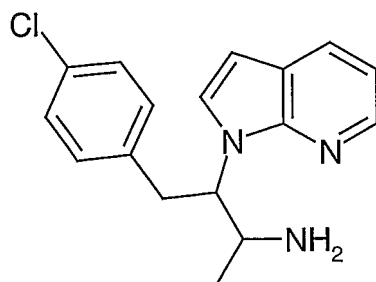
参考例97と同様にしてこの化合物を製造した。LC/MS: の計算値 $C_{17}H_{21}ClN_2$ 289、実測 m/e 290 ($M+H$)⁺ (2.4分)。

【0537】

参考例100

【0538】

【化 1 1 3】



40

2-アミノ-3-(7-アザインドール-N-イル)-4-(4-クロロ)フェニルブタン

参考例97と同様にしてこの化合物を製造した。LC/MS: の計算値 $C_{17}H_{18}ClN_3$ 300、実測 m/e 301 ($M+H$)⁺ (2.7分)。

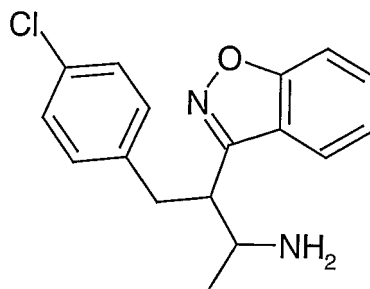
【0539】

50

参考例 101

【0540】

【化114】



10

2-アミノ-3-(ベンゾイソオキサゾール-3-イル)-4-(4-クロロ)フェニルブタン

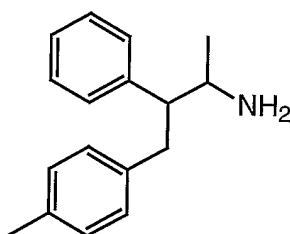
(ベンゾイソオキサゾール-3-イル)酢酸エチルを原料とした以外、参考例97と同様にしてこの化合物を製造した。LC/MS：の計算値 $C_{17}H_{17}ClN_2O_3$ 00、実測 m/e 301 ($M+H$)⁺ (2.2分)。

【0541】

参考例 102

【0542】

【化115】



20

4-(4-メチルフェニル)-3-フェニルブタン-2-アミン (4種類の異性体の混合物)

30

段階A：1-フェニルアセトン

N-メチル-N-メトキシアセトアミド (9.9 mL, 97 mmol) のエーテル (300 mL) 溶液に 0℃で、ベンジルマグネシウムクロライド (1 M エーテル溶液 97 mL) を加えた。得られた白濁反応混合物を昇温させて室温として2時間経過させ、1 N 塩酸 (100 mL) を注意深く加えることで反応停止した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で脱水し、濃縮した。粗取得物を、0%から10% EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.36 (t, $J=7.1$ Hz, 2H)、7.30 (t, $J=7.3$ Hz, 1H)、7.24 (d, $J=7.3$ Hz, 2H)、3.72 (s, 2H)、2.18 (s, 3H)。LC-MS : m/e 135 ($M+H$)⁺ (1.95分)。

40

【0543】

段階B：4-(4-メチルフェニル)-3-フェニルブタン-2-オン

1-フェニルアセトン (200 mg, 1.49 mmol) を、粉末水酸化カリウム (167 mg, 2.98 mmol) およびテトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド (1 mol%, 5 mg) と、フラスコ中にて無溶媒で混合した。その混合物を室温で90分間攪拌してから、1-(クロロメチル)-4-メチルベンゼン (198 μ L, 1.49 mmol) を加えた。反応混合物を終夜攪拌してから、水と CH_2Cl_2 で希釈した。水層を分離し、2 N 塩酸で pH 7 まで中和し、再度 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機洗浄液を

50

MgSO₄ で脱水し、濃縮した。粗取得物を、0%から10% EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) : δ 7.35 (t, J=7.0 Hz, 2H)、7.29 (t, J=7.4 Hz, 1H)、7.23 (d, J=7.1 Hz, 2H)、7.05 (d, 7.8 Hz, 2H)、6.98 (d, J=7.8 Hz, 2H)、3.94 (t, J=7.3 Hz, 1H)、3.43 (dd, J=13.9, 7.5 Hz, 1H)、2.91 (dd, J=14, 7.1 Hz, 1H)、2.32 (s, 3H)、2.08 (s, 3H)。LC-MS: m/e 239 (M+H)⁺ (3.61分)。

【0544】

段階C: 4-(4-メチルフェニル)-3-フェニルブタン-2-アミン

10

4-(4-メチルフェニル)-3-フェニルブタン-2-オン (308 mg, 1.29 mmol) の 7 M アンモニア/MeOH (5 mL) および酢酸 (3 mL) 溶液に、水素化ホウ素シアノナトリウム (130 mg, 2.06 mmol) を加え、反応液を室温で終夜撹拌した。2 M 炭酸ナトリウム溶液に投入することで反応停止し、EtOAc で抽出した。水層に塩を加え、再度抽出した。合わせた有機抽出液を MgSO₄ で脱水し、濃縮して標題化合物を 4 種類の異性体の混合物として得た。それをそれ以上精製せずに用いた。LC-MS: m/e 240 (M+H)⁺ (2.22分)。

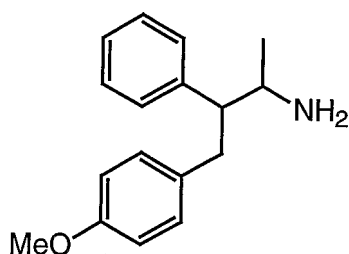
【0545】

参考例 103

【0546】

20

【化116】



30

4-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルブタン-2-アミン

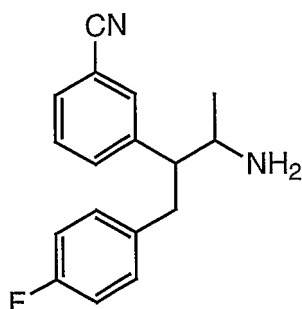
段階Bでアルキル化剤として1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼンを用い、実施例102段階A~Cに記載の手順を用いて製造した。LC-MS: m/e 256 (M+H)⁺ (1.90および2.03分)。

【0547】

参考例 104

【0548】

【化117】



40

3-[2-アミノ-1-(4-フルオロベンジル)プロピル]ベンゾニトリル

3-(2-オキソプロピル)ベンゾニトリルおよび1-(クロロメチル)-4-フルオ

50

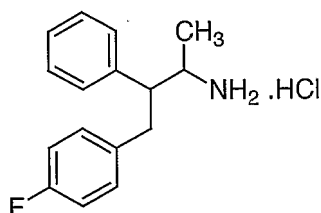
ロベンゼンを段階Bでの反応物として用いて、実施例79に記載の手順を用いて製造した。
LC-MS: m/e 269 (M+H)⁺ (2.87分)。

【0549】

参考例105

【0550】

【化118】



10

N-[2-フェニル-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (ジアステレオマーα)

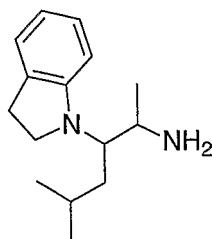
イソブチルヨードに代えて4-フルオロベンジルブロミドを用い、参考例26に記載の方法によって、標題化合物を得た。LC-MS、保持時間=2.2分、m/e=244。

【0551】

参考例106

【0552】

【化119】



30

2-(2,3-ジヒドロ-1-H-インドール-1-イル)-1,4-ジメチルペンタールアミン

段階A: (2-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-4-メチルペンタン酸エチル

(S)-2-ヒドロキシイソカプロン酸エチル0.53g (3.3mmol)の脱水CH₂Cl₂ (8mL)溶液を-78℃浴で冷却し、無水トリフ酸0.73mL (4.34mmol)および2,6-ルチジン0.6mL (5.36mmol)を加えた。15分後、ジイソプロピルエチルアミン2mL (11.5mmol)を加え、10分間攪拌した。その溶液に、2,3-ジヒドロインドリン0.36mL (3.21mmol)を加え、終夜攪拌しながらゆっくり昇温させて室温とした。飽和NaHCO₃溶液で反応停止し、エーテルで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、脱水し、濃縮した。残留物を、5%から10%EtOAc/ヘキサンの勾配を用いるフラッシュカラムで精製して、標題化合物を単離した。¹H NMR: (500MHz, CDCl₃): δ 0.99 (d, 3H)、1.03 (d, 3H)、1.22 (t, 3H)、1.81 (m, 3H)、3.04 (m, 2H)、3.57 (m, 1H)、3.66 (m, 1H)、4.14 (q, 2H)、4.24 (t, 1H)、6.4~7.1 (m, 4H)。

40

【0553】

段階B: 3-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-5-メチルヘキサン-2-オン

50

(2-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-4-メチルペンタン酸エチル 0.54 g (2.07 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液に、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 1.98 g (10 mmol) およびトリエチルアミン 1.4 mL を加えた。混合物を氷浴で冷却し、1 M ジエチルアルミニウムクロライドのトルエン溶液 10 mL (10 mmol) を加えた。反応液を終夜攪拌しながら、昇温させて室温とし、1.2 N HCl に投入することで反応停止した。溶液を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮してアミドを得た。それを精製せずに用いた。そのアミドを THF 5 mL に溶かし、1.4 M メチルマグネシウムブロミドを 2.5 mL (3.5 mmol) 加えた。1 時間後、溶液を 1.2 N HCl で反応停止し、EtOAc で抽出した。EtOAc 層をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮した。残留物を、5% から 10% EtOAc-ヘキサンの勾配を用いてクロマトグラフィー精製して、標題化合物を単離した。 ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (d, 3H)、0.99 (d, 3H)、1.7 (m, 3H)、2.17 (s, 3H)、3.06 (m, 2H)、3.04 (q, 1H)、3.52 (m, 1H)、4.11 (m, 1H)、6.4 ~ 7.1 (m, 4H)。

【0554】

段階 C: 2-(2,3-ジヒドロ-1-H-インドール-1-イル)-1,4-ジメチルペンチルアミン

3-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-5-メチルヘキサン-2-オン 0.185 g (0.8 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液に、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 0.135 g およびピリジン 0.13 mL (1.6 mmol) を加えた。2 時間攪拌後、溶液を濃縮し、残留物を水と EtOAc との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮して O-メチルオキシム 0.2 g を異性体混合物として得た。その混合物を THF 2 mL に溶かし、1 M BH_3 の THF 溶液 1.5 mL を加えた。ガス発生が停止した後、反応液を 50 °C 浴で加熱した。2 時間後、追加の 1 M BH_3 の THF 溶液 1.5 mL を加え、加熱を終夜で続けた。反応混合物を冷却し、MeOH で反応停止し、濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 6 mL に溶かし、1 N NaOH 2 mL を加えた。15 分間攪拌後、層を分液し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、脱水し、濃縮して標題化合物をジアステレオマー混合物として単離した。それを精製せずに用いた。LC-MS、保持時間 = 2.24 分、 $m/e = 233$ 。

【0555】

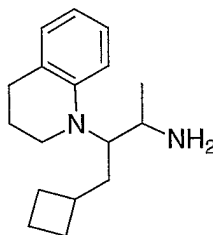
下記のアミンを参考例 106 の方法によって合成した。

【0556】

参考例 107

【0557】

【化120】



3-シクロブチル-2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-メチルプロピルアミン

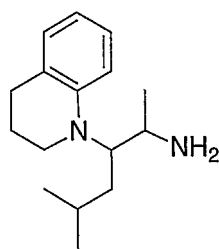
LC-MS、保持時間 = 2.8 分、 $m/e = 259$ 。

【0558】

参考例 108

【0559】

【化121】



10

2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1,4-ジメチルペンチルアミン

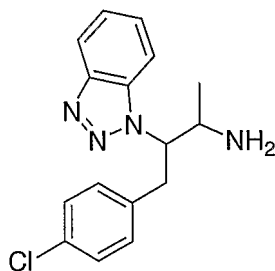
LC-MS、保持時間 = 2.74分、 $m/e = 248$ 。

【0560】

参考例109

【0561】

【化122】



20

2-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピルアミン

段階A：2-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド

30

2-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)酢酸1.77g(10mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩1.07g(11mmol)、PYBOP5.8g(11mmol)およびジイソプロピルエチルアミン3.4mL(24.2mmol)の CH_2Cl_2 (50mL)中混合物を室温で終夜攪拌した。その混合物をEtOAcと水との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO_4 で脱水した。溶媒除去によって粗生成物を得て、それを溶媒として60%EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルで精製して、所望のアミド2.01gを固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ ： (CDCl_3) ： δ 3.26(s, 3H)、3.84(s, 3H)、5.63(s, 2H)、7.35~8.2(m, 4H)。

【0562】

40

段階B：2-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド

2-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド2.0g(9mmol)の脱水THF(15mL)溶液に -78°C で、1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミド10mL(10mmol)を滴下した。25分間攪拌後、4-クロロベンジルブロミド2.06g(10mmol)の脱水THF(2mL)溶液を加えた。得られた反応混合物を昇温させて室温とし、6時間攪拌した。その反応を停止し、EtOAc75mLで希釈し、それぞれブライン10mLで3回洗浄した。有機相を脱水後、溶媒除去によって粗生成物を得て、それを溶媒として40%EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルで精製して、所望の生成物を固体として得た。 $^1\text{H N}$

50

MR: (CDC1₃): δ 3.2 (s, 3H)、3.34 (s, 3H)、3.52 (m, 1H)、3.7 (m, 1H)、6.32 (t, 1H)、6.9~8.2 (m, 8H)。

【0563】

段階C: 2-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-ブタン-2-オン

2-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド 1.73 g (5 mmol) の脱水THF (10 mL) 溶液に 0℃で、2.5 Mメチルマグネシウムブロミドのエーテル溶液 4 mL (10 mmol) を加えた。反応混合物を4時間攪拌しながら、昇温させて室温とした。1 N HCl 10 mLを加えることで反応停止し、得られた混合物をEtOAcと水との間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、無水MgSO₄で脱水した。溶媒除去によって粗ケトンを得て、それを40% EtOAc/ヘキサンを用いるシリカゲルで精製して、所望のケトンを得た。

10

【0564】

段階D: 2-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピルアミン

2-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-ブタン-2-オン 1.18 g (4 mmol) の7 Nアンモニア/MeOH (8.5 mL; 60 mmol) 溶液に0℃で、氷酢酸 4 mL (96.4 mmol) を加え、次に水素化ホウ素シアノナトリウム 410 mg (6.5 mmol) を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応液をEtOAcと飽和NaHCO₃溶液との間で分配した。有機相を無水MgSO₄で脱水した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を5% 2 Nメタノール性アンモニア溶液および95% CH₂Cl₂の混合物を用いるシリカゲルで精製して、所望のアミンをジアステレオマー混合物として得た。LC-MS、保持時間=2.0分、m/e=301。

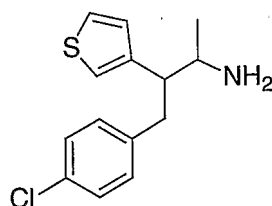
20

【0565】

参考例 110

【0566】

【化123】



30

3-(4-クロロフェニル)-2-(チオフェン-3-イル)-1-メチルプロピルアミン

段階Aで2-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)酢酸に代えてチオフェン-3-酢酸を用い、参考例109に記載の方法によって標題アミンを製造した。LC-MS、保持時間=2.19分、m/e=266。

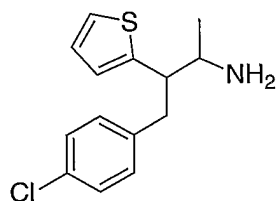
40

【0567】

参考例 111

【0568】

【化 1 2 4】



3-(4-クロロフェニル)-2-(チオフェン-2-イル)-1-メチルプロピルアミン

10

段階 A: 3-(4-クロロフェニル)-2-(チオフェン-2-イル)-ブタン-2-オン

参考例 26 段階 A~C に記載の手順に従って、2-チオフェン酢酸から標題化合物を得た。

【0 5 6 9】

段階 B: 3-(4-クロロフェニル)-2-(チオフェン-2-イル)-1-メチルプロピルアミン

参考例 109 段階 D の方法によって、このアミンを合成した。LC-MS、保持時間 = 2.18 分、 $m/e = 266$ 。

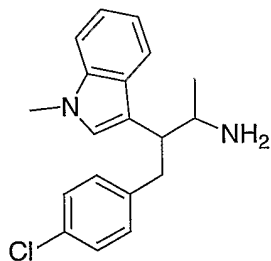
【0 5 7 0】

20

参考例 112

【0 5 7 1】

【化 1 2 5】



30

3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)プロピルアミン

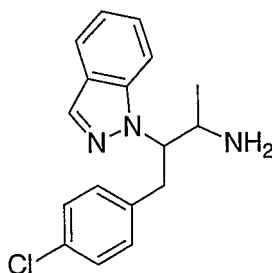
参考例 111 に記載の方法に従って、標題化合物を製造した。LC-MS: 保持時間 = 2.5 分、 $m/e = 313$ 。

【0 5 7 2】

参考例 113

【0 5 7 3】

【化 1 2 6】



40

3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1H-インダゾール-1-イル)プロピルアミン

50

段階 A：3-(4-クロロフェニル)-2-(1H-インダゾール-1-イル)-ブタン-2-オン

参考例 10 段階 A～D の手順に従って、インダゾール-1-イル-酢酸から標題化合物を得た。

【0574】

段階 B：3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1H-インダゾール-1-イル)プロピルアミン

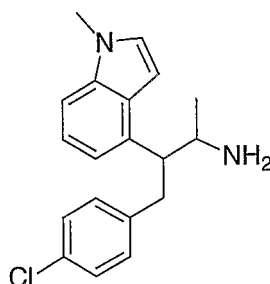
参考例 106 段階 C の手順に従って、標題アミンを製造した。LC-MS：保持時間 = 2.24 分、m/e = 300。

【0575】

参考例 114

【0576】

【化127】



3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H-インドール-4-イル)プロピルアミン

段階 A：4-クロロ-1-メチルインドール

100 mL フラスコ中、水素化ナトリウム 0.3 g (7.5 mmol) を脱水ヘキサンで 2 回洗浄した。その固体を脱水 THF 15 mL に懸濁させ、4-クロロインドール 1 g (6.6 mmol) を滴下した。15 分後、ヨウ化メチル 0.5 mL (7.9 mmol) を加え、溶液を終夜攪拌した。1.2 N HCl で反応停止し、エーテルと水との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し、浴温を 30 °C 以下に維持しながら濃縮した。残留物を、5% から 10% EtOAc / ヘキサンの勾配を用いるフラッシュカラムで精製して、所望の生成物を単離した。¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃)：δ 3.84 (s, 3H)、6.63 (d, 1H)、7～7.3 (m, 4H)。

【0577】

段階 B：1-(1-メチル-1H-インドール-4-イル)アセトン

4-クロロ-1-メチルインドール 0.852 g (5.14 mmol) の脱水トルエン (15 mL) 溶液に、酢酸イソプロペニル 0.85 mL (7.73 mmol) およびトリブチルスズメトキシド 2.3 mL (8 mmol) を加えた。溶液を加熱して 100 °C とした。15 分後、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル 0.24 g (0.61 mmol) およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム 0.14 g (0.153 mmol) を加え、加熱を続けた。2 時間後、溶液を冷却し、セライト珪藻土層で濾過し、濾液を濃縮して約 5 mL とした。その溶液を、5% から 20% EtOAc / ヘキサンの勾配を用いるシリカカラムで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR：(500 MHz, CDCl₃)：δ 2.14 (s, 3H)、3.84 (s, 3H)、3.97 (s, 2H)、6.51 (d, 1H)、7～7.3 (m, 4H)。

【0578】

段階 C：4-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチル-1H-インドール-4-イル)-ブタン-2-オン

水素化ナトリウム 135 mg (3.38 mmol) の脱水 THF (8 mL) 懸濁液に、1-(1-メチル-1H-インドール-4-イル)アセトン 605 mg (3.23 mmol)

10

20

30

40

50

1) の THF (2 mL) 溶液を加えた。混合物を 45 分間攪拌したところ、その間に水素化ナトリウムが溶解し、黄橙赤色溶液が得られた。反応液を氷浴で冷却し、4-クロロベンジルブロミド 660 mg (3.24 mmol) の THF (1 mL) 溶液を加えた。冷却浴を外し、溶液を 1.5 時間攪拌した。1.2 N HCl で反応停止し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮した。残留物を、10% から 20% EtOAc / ヘキサン の勾配を用いるクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物を単離した。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ 2.03 (s, 3H)、3.07 (m, 1H)、3.58 (m, 1H)、3.84 (s, 3H)、4.23 (t, 1H)、6.52 (d, 1H)、6.9~7.3 (m, 8H)。

【0579】

段階 D: 3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H-インドル-4-イル)プロピルアミン

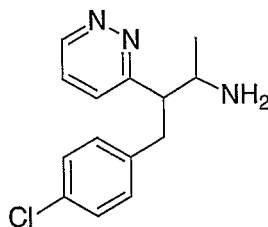
参考例 106 段階 C の手順に従って、4-(4-クロロフェニル)-3-(1-メチル-1H-インドル-4-イル)-ブタン-2-オンから標題化合物を製造した。LC-MS、保持時間 = 2.4 分、m/e = 313。

【0580】

参考例 115

【0581】

【化 128】



3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(ピリダジン-3-イル)プロピルアミン

段階 A: 4-(4-クロロフェニル)-3-(ピリダジン-3-イル)-ブタン-2-オン

参考例 114 段階 B~C の手順によって、3-ヨードピリダジンからこの化合物を合成した。

【0582】

段階 B: N-2, 4-ジメトキシベンジル-N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(ピリダジン-3-イル)プロピル)アミン

4-(4-クロロフェニル)-3-(ピリダジン-3-イル)-ブタン-2-オン 300 mg (1.15 mmol) のジクロロエタン (4 mL) 溶液を、2, 4-ジメトキシベンジルアミン塩酸塩 234 mg (1.15 mmol)、トリエチルアミン 0.16 mL (1.15 mmol) および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム 488 mg (2.3 mmol) で処理した。反応液を終夜攪拌した後、それを水と CH₂Cl₂ との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮し、残留物を 3% MeOH-CH₂Cl₂ を用いるフラッシュカラムで精製して、所望のアミンを単離した。

【0583】

段階 C: 3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(ピリダジン-3-イル)プロピルアミン

N-2, 4-ジメトキシベンジル-N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(ピリダジン-3-イル)プロピル)アミン 300 mg のトリフルオロ酢酸 (5 mL) 溶液を 70 °C 浴で終夜加熱し、次に 100 °C 浴で 6 時間加熱した。反応液を冷却し、濃縮し、残留物を EtOAc で希釈した。その溶液を 1 N NaOH で反応停止し (pH 10

10

20

30

40

50

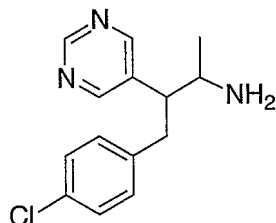
まで)、層を分液した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮した。残留物を、1% NH_4OH 含有10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いる分取TLCによって精製して、標題化合物を単離した(ジアステレオマー混合物)。原料も回収した。LC-MS、保持時間=1.63分、 $m/e=262$ 。

【0584】

参考例116

【0585】

【化129】



10

3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)プロピルアミン

段階A: 4-(4-クロロフェニル)-3-(ピリミジン-5-イル)ブタン-2-オン

20

段階Bでジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニルに代えて2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニルを用いた以外、参考例114段階B~Cの方法に従って、5-ブロモピリミジンから標題化合物を得た。

【0586】

段階B: 3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)プロピルアミン

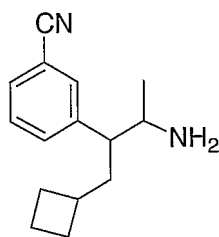
参考例10段階E~Iに記載の手順によって、標題化合物を製造した。LC-MS、保持時間=1.57分、 $m/e=262$ 。

【0587】

参考例117

【0588】

【化130】



40

2-(3-シアノフェニル)-3-シクロブチル-1-メチルプロピルアミン

段階A: 1-(3-シアノフェニル)アセトン

参考例114段階Bの手順によって、3-ブロモベンズニトリルおよび酢酸イソプロペニルから標題化合物を製造した。

【0589】

段階B: 3-(3-シアノフェニル)-4-シクロブチルブタン-2-オン

1-(3-シアノフェニル)アセトン1.45g(9.07mmol)のアセトニトリル(18mL)溶液に、シクロブチルプロミド1.1mL(9.5mmol)および炭酸セシウム5.91g(18.1mmol)を加えた。溶液を60℃浴で終夜加熱後、冷却

50

し、濾過した。濾液を水とEtOAcとの間で分配し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮した。残留物を、5%から10% EtOAc／ヘキサンの勾配を用いるフラッシュカラムで精製して、標題化合物を単離した。¹H NMR：(500 MHz、CDCl₃)：δ 1.5～2.2 (m、9 H)、2.13 (s、3 H)、3.64 (m、1 H)、7.4～7.7 (m、4 H)。

【0590】

段階C：2-(3-シアノフェニル)-3-シクロブチル-1-メチルプロピルアミン

参考例10段階E～Iの方法に従うことで、このアミンを製造した。LC-MS、保持時間=2.48分、m/e=229。

【0591】

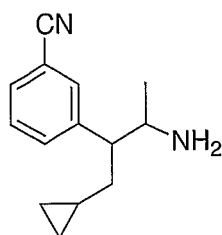
参考例117に記載の手順によって、参考例118～120の化合物を得た。

【0592】

参考例118

【0593】

【化131】



2-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-メチルプロピルアミン

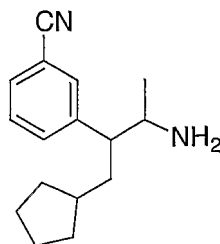
LC-MS、保持時間=1.8分、m/e=215。

【0594】

参考例119

【0595】

【化132】



2-(3-シアノフェニル)-3-シクロペンチル-1-メチルプロピルアミン

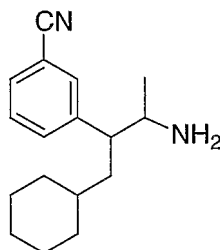
LC-MS、保持時間=2.7分、m/e=243。

【0596】

参考例120

【0597】

【化133】



10

20

30

40

50

2-(3-シアノフェニル)-3-シクロヘキシル-1-メチルプロピルアミン

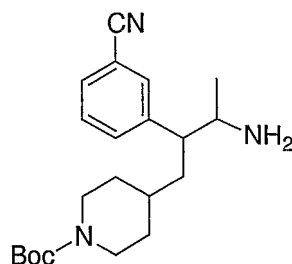
LC-MS、保持時間=2.8分、 $m/e=257$ 。

【0598】

参考例121

【0599】

【化134】



10

2-(3-シアノフェニル)-3-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-1-メチルプロピルアミン

段階A：3-(3-シアノフェニル)-4-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-ブタン-2-オン

参考例117段階A～Bの方法によって、標題化合物を合成した。

【0600】

段階B：2-(3-シアノフェニル)-3-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-1-メチルプロピルアミン

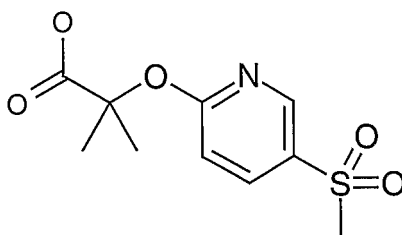
段階Gでジ-tert-ブチルジカーボネートを加えなかった以外、参考例10段階E～Gの方法によって標題アミンを得た。LC-MS、保持時間=2.72分、 $m/e=258$ (M-99)。

【0601】

参考例121

【0602】

【化135】



30

2-メチル-2-(5-メチルスルホニル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

段階A：2-(5-メチルスルホニル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸エチル

2-ヒドロキシイソ酪酸エチル (0.41 mL、3.0 mmol)、2,5-ビス(メチルスルホニル)ピリジン (J. Heterocycl. Chem., 1985, 22, 1583) (0.70 g、3.0 mmol) および水素化ナトリウム (鉱油中60%分散品、0.14 g、3.6 mmol) の脱水DMF (30 mL) 中混合物を、80℃で終夜加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) とエーテル (200 mL) との間で分配した。有機層を分離し、水とブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を0%から80%酢酸エチル/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を2-エトキシ-5-メチルスルホニルピリジンとの1:1混合物として得た。LC-MS： $m/e=288$ (M+H)⁺ (0.70分)。

【0603】

40

50

段階 B: 2-メチル-2-(5-メチルスルホニル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸

2-メチル-2-(5-メチルスルホニル-2-ピリジルオキシ)プロピオン酸エチル (段階 A、0.45 g、1.6 mmol) の MeOH (5 mL)、THF (10 mL) および水 (10 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム (0.19 g、4.7 mmol) を加えた。室温で3日間攪拌した後、反応混合物を部分的に濃縮し、2 M 塩酸を pH > 2 となるまで加えた。得られた混合物を EtOAc で抽出し (20 mL で2回)、合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.60 (d, 1H)、8.16 (dd, 1H)、7.17 (d, 1H)、3.15 (s, 3H)、1.71 (s, 6H)。

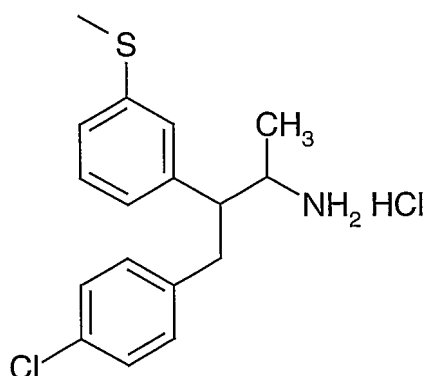
10

【0604】

参考例 122

【0605】

【化136】



20

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルチオフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (ジアステレオマー α)

段階 A で 3, 5-ジブロモピリジンに代えて 3-ブロモチオアニソールを用い、実施例 69 に記載のものと同じ手順に従って、標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 306 (M+H)⁺ (2.68 分)。

30

【0606】

実施例 1

一次元アミドライブラリの自動合成

ミリアド・コア (MYRIAD CORE) システムで、一次元単一純粋化合物ライブラリの下記の合成を行った。反応容器はいずれも、使用前に12時間にわたり窒素気流下で乾燥させた。溶媒はいずれも、使用前に少なくとも12時間モレキュラーシーブスで脱水した。N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (α 異性体) の適切な原液を、使用直前に 0.05 当量 (N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]アミン塩酸塩 (α 異性体) に対して) のジメチルアミノピリジンを加えたピリジン溶液で調製した。市販されている各種カルボン酸を、使用直前に、DMSO に溶解させた。反応物とカップリング試薬の相対量を表 1 に示してある。この自動合成方法によって製造した本発明の化合物は、表 2 に示してある。

40

【0607】

【表 5】

表 1

物質	反応容器当たりの量	MW	濃度	mmol 数	当量数
酸の DMSO 溶液	1mL	N/A	0.2M	0.2	1.67
EDC/HOBt カクテルの重水素化クロロホルム溶液	0.8mL	EDC:191.71 HOBt:135.13	各 0.25M	各 0.2	各 1.67
触媒量のジメチルピリジン(約 0.05 当量)を含むアミンのピリジン溶液	0.6mL	294.227	0.2M	0.12	1.0

10

【0608】

手順

合計 192 個の乾燥させた 10 mL フリットミリアッド反応容器のうちの容器 1 に窒素下で、適切な各種酸サブユニット (1.0 mL、0.2 mmol、0.2 M DMSO 溶液) を加えた。前記各種酸が 192 個全ての反応容器に入るまで、残り 191 個の反応についてそれを繰り返した。192 個の反応容器それぞれに窒素下で、EDC/HOBt カクテル (0.8 mL、0.2 mmol、それぞれ 0.25 M 重水素化クロロホルム溶液) を加えた。最後に、192 個の反応容器それぞれに、N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-アミン塩酸塩 (α 異性体) (0.6 mL、0.12 mmol、0.2 M ピリジン溶液) を加えた。窒素吹き込み (30 分ごとの窒素の LS パルス) による攪拌を行いながら、反応液を室温 (20~25℃) で 4 時間熟成させ、次に 65℃ で 16 時間熟成させた。粗反応液を HPLC-MS 方法 1 によって分析した。

20

【0609】

分析 LC 方法 1

カラム：メタケム・ポラリス (MetaChem Polaris) C-18 A、30 mm×4.6 mm、5.0 μ m

溶離液 A：0.1% TFA 水溶液

溶離液 B：0.1% TFA のアセトニトリル溶液

勾配：3.3 分で 5% B から 95% B、0.3 分で 5% B に勾配によって戻す

流量 2.5 mL/分

カラム温度：50℃

注入量：未希釈粗反応混合物 5 μ L

検出：220 nm および 254 nm の UV

MS：API-ESI イオン化モード、質量走査範囲 (100~700)

ELSD：光散乱検出器。

30

【0610】

192 個全ての粗反応液を、UV 検出を行う分取 HPLC によって精製した (製造方法 2)。次に、得られた分画について、LC-MS により純度を分析した (分析法 3)。純度が 90% を超える分画を、風袋計量した 40 mL EPA バイアルにプールし、凍結乾燥した。

40

【0611】

分取 LC 方法 2

カラム：メタケム・ポラリス C-18 A、100 mm×21.2 mm、10 μ m

溶離液 A：0.1% TFA 水溶液

溶離液 B：0.1% TFA のアセトニトリル溶液

注入前平衡化：1.0 分間

注入後保持：0.0 分間

50

勾配：6.0分間で10%Bから100%B、さらに2分間にわたり100%Bに保持し、1.5分間で100%Bから10%Bに勾配で戻す

流量：25 mL/分

カラム温度：室温

注入量：未希釈粗反応混合物1.5 mL

検出：220 nmおよび254 nmのUV。

【0612】

分析LC方法3

カラム：メタケム・ポラリスC-18A、30 mm×2.0 mm、3.0 μm

溶離液A：0.1% TFA水溶液

溶離液B：0.1% TFAのアセトニトリル溶液

勾配：2.0分間で5%Bから95%B、0.1分で5%Bまで勾配で戻す

流量：1.75 mL/分

カラム温度：60℃

注入量：未希釈分画5 μL

検出：220 nmおよび254 nmのUV

MS：API-ESIイオン化モード、質量走査範囲（100～700）

ELSD：光散乱検出器。

【0613】

凍結乾燥パラメータ

初期凍結設定温度：-70℃で1時間

乾燥段階コンデンサ設定温度：-50℃

乾燥段階表：

【0614】

【表6】

棚温度(℃)	期間(分)	真空設定圧(mTorr)
-60°	240	25
-40°	240	25
5°	480	25
20°	1000	25

【0615】

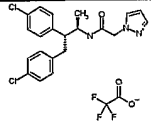
10

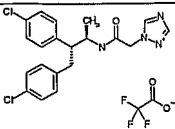
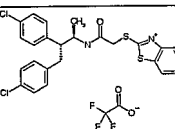
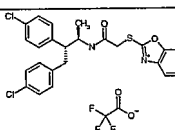
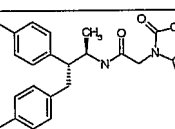
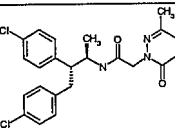
20

30

【表 7】

表2:自動合成によって製造された化合物(下記の化合物はラセミ体であり、構造は相対的な立体化学のみを示唆するものである)

実施 例 番号	名称	構造	保持時間 (分)	HPLC- 質量スペクトラム m/e
1.	N-[2,3-ビス(4-クロロ フェニル)-1-メチル- プロピル]-2- (ヒソール-1-イル) アセトアミド・トリフルオロ 酢酸塩		1.33	402.2

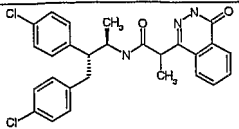
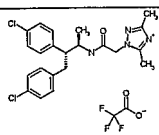
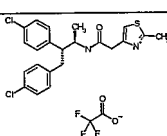
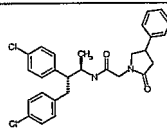
2.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.190	403.05
3.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(ベンゾチアゾール-2-チオ)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.54	501.2
4.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(ベンゾオキサゾール-2-チオ)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.50	485.2
5.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(ベンゾオキサゾリン-2-オン-3-イル)アセトアミド		1.365	469.05
6.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-メチル-2H-フタラジシン-1-オン-2-イル)アセトアミド		1.353	494.10

10

20

30

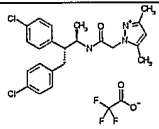
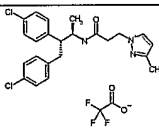
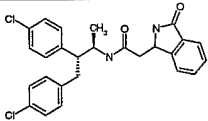
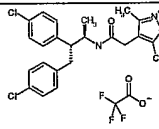
40

7.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2H-フタリジン-1-オン-4-イル)プロパミド		1.34	494.3
8.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3,5-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.2	431.3
9.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-メチルチアゾール-4-イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.33	433.2
10.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(1-(4-フェニルヒドロキシ)-2-オン-1-イル)アセトアミド		1.42	495.3

10

20

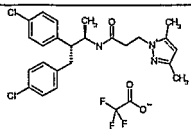
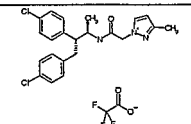
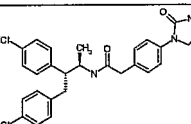
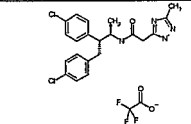
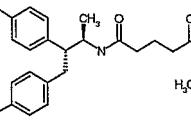
30

11.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.285	430.2
12.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-メチルピラゾール-1-イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.33	430.3
13.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(イソインドリン-1-オン-3-イル)アセトアミド		1.276	467.10
14.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.316	431.1

10

20

30

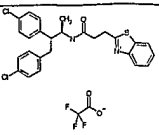
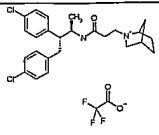
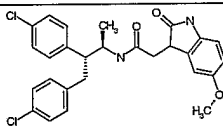
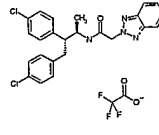
15.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)プロパンアミト・トリフルオロ酢酸塩		1.29	444.3
16.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-メチルピラゾール-1-イル)アセトアミト・トリフルオロ酢酸塩		1.303	416.10
17.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-(イミダゾリジン-2-オン-1-イル)フェニル)アセトアミト		1.258	496.2
18.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)アセトアミト・トリフルオロ酢酸塩		1.17	417.2
19.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-5-(2-メチルフェニル-5-オキソヘプタンアミト		1.436	482.1

10

20

30

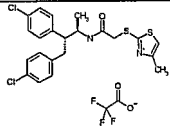
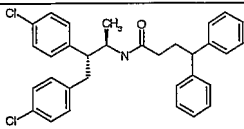
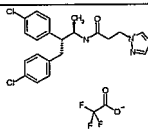
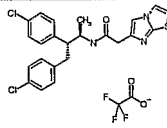
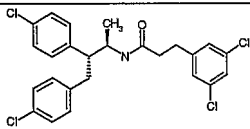
40

20.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(ベンゾチアゾール-2-イル)プロピルアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.46	483.2
21.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(アザ-ヘシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)プロピルアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.154	445.2
22.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(5-メトキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル)アセトアミド		1.270	497.1
23.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(ベンゾトリアゾール-2-イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.44	453.2

10

20

30

24.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(4-メチルチアゾール-2-イルチオ)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.404	465.0
25.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(4,4-ジフェニル)ブタンアミド		1.543	516.15
26.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパンアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.180	417.15
27.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(イミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-6-イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.16	458.1
28.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(3,5-ジクロロフェニル)プロパンアミド		1.533	496.0

10

20

30

40

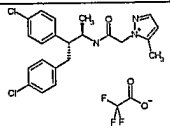
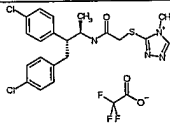
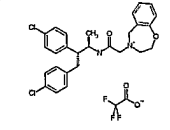
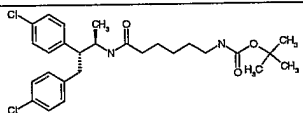
29.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-4-(3,5-ジクロロフェニル)プロpanアミド		1.575	510.0
30.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(tert-ブトキシ)プロpanアミド		1.397	422.1
31.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-4-(2,3-ジヒドロベンゾイミド-1-イル)プロpanアミド		1.195	481.2
32.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(1-メチル-ヒラゾール-5-イル)プロpanアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.230	430.2
33.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(4-tert-ブトキシフェニル)プロpanアミド		1.498	498.1
34.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(3,5-ジメチルフェニル)プロpanアミド		1.499	454.2

10

20

30

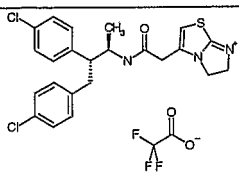
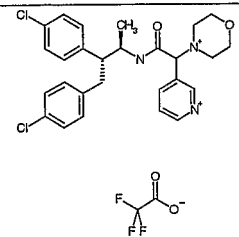
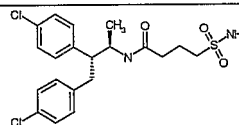
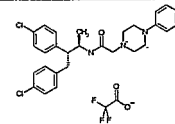
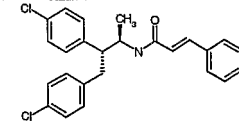
40

35.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(5-メチル-ヒラゾール-1-イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.294	416.1
36.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イルチオ)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.180	449.1
37.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ヘキソキシベンゾ-4-イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.190	483.1
38.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-6-(tert-ブチルオキシカルボニル)ヘキサナミド		1.415	407.1 (-BOC)

10

20

30

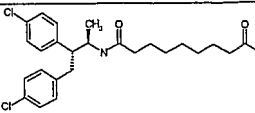
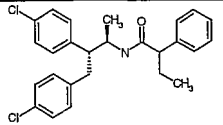
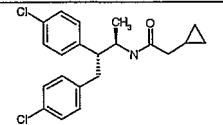
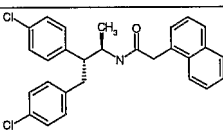
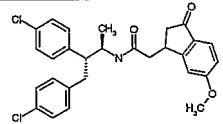
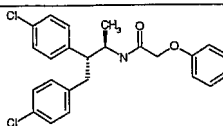
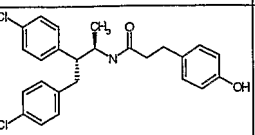
39.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b]チアゾール-3-イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.134	460.0
40.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(モルホリン-4-イル)-2-(3-ピリジル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.14	498.2
41.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-4-(アミノスルホニル)-プロpanアミド		1.198	443.1
42.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(4-フェニル-ピペラジン-1-イル)アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩		1.210	496.2
43.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-トランス-シナムアミド		1.438	424.15

10

20

30

40

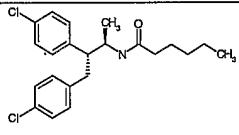
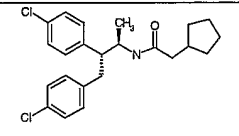
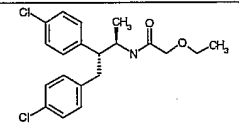
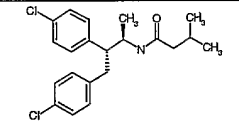
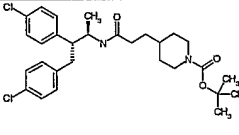
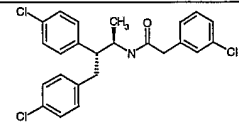
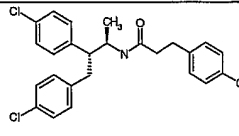
44.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-9-フェニル-9-オキソノナンアミド		1.519	524.3
45.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-フェニル-プロパンアミド		1.483	440.1
46.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-シクロプロピル-アセトアミド		1.350	376
47.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(1-ナフチル)-アセトアミド		0.918	459.3
48.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(5-メトキシ-1-インドール-3-イル)-アセトアミド		1.35	496.2
49.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-フェノキシアセトアミド		1.430	428.1
50.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(4-ヒドロキシフェニル)-プロパンアミド		1.248	442.0

10

20

30

40

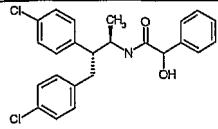
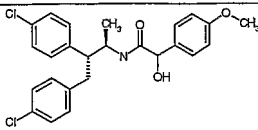
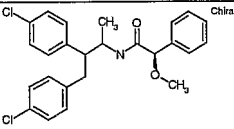
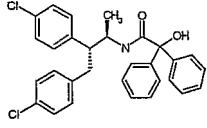
51.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-ヘキサナムイド		1.436	392.1
52.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-シクロペンチル-アセトアミド		1.49	404.2
53.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-エトキシ-アセトアミド		1.346	380.1
54.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-メチル-ブタンアミド		1.380	378.1
55.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピペリン-4-イル)-プロパノアミド		1.52	433.3 (-BOC)
56.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(3-クロロフェニル)-アセトアミド		0.879	445.2
57.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-3-(4-クロロフェニル)-プロパノアミド		1.462	462.1

10

20

30

40

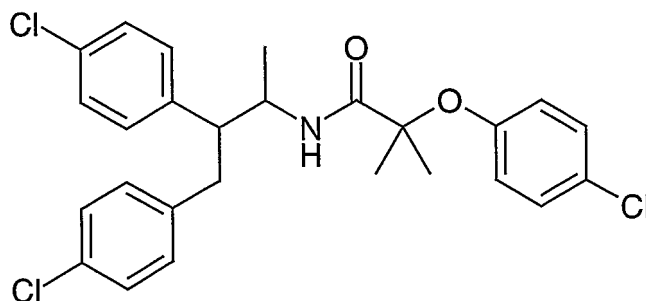
58.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセトアミド		1.346	428.1
59.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-アセトアミド		1.335	458.1
60.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メトキシ-2-フェニル-アセトアミド		1.48	442.0
61.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-アセトアミド		1.500	504.11

【0616】

実施例62および63

【0617】

【化137】



N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジアステレオマーαおよびβ)

2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸 (Aldrich、0.22 g、1.0 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 溶液に 0°C で、DMF 1 滴およびオキサリルクロライド (0.27 mL、3.0 mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、真空乾燥し、得られた粗アシルクロライドをそれ以上精製せずに用いた。そうして、粗アシルクロライドを CH_2Cl_2 1 mL に溶かし、2-アミノ-3,4-ビス(4-クロロフェニル)ブタン塩酸塩 (参考例1) (少量の

10

20

30

40

50

ジアステレオマーβを不純物として含むジアステレオマーα、0.20g、0.60mmol)およびN-メチルモルホリン(0.27mL、2.4mmol)のCH₂Cl₂(4mL)懸濁液に加えた。室温で6時間攪拌後、反応混合物をシリカゲルカラムに乗せた。それを10%EtOAcで溶離して、純粋な先に溶出する異性体(ジアステレオマーα)および後で溶出する異性体(ジアステレオマーβ)を得た。

【0618】

ジアステレオマーα：¹H NMR(500MHz、CD₃OD)：δ7.24(d、2H)、7.20(d、2H)、7.05(d、2H)、7.01(d、2H)、6.94(d、2H)、6.76(d、2H)、4.25(m、1H)、3.03(dd、1H)、2.88(dd、1H)、2.67(dd、1H)、1.59(s、3H)、1.53(s、3H)、0.88(d、3H)。LC-MS：m/e 490(M+H)⁺(4.7分)。

10

【0619】

ジアステレオマーβ：¹H NMR(500MHz、CD₃OD)：δ7.16(d、2H)、7.14(d、2H)、7.09(d、2H)、6.99(d、2H)、6.88(d、2H)、6.64(d、2H)、4.33(m、1H)、3.12(dd、1H)、3.03(dd、1H)、2.74(dd、1H)、1.36(s、3H)、1.30(d、3H)、1.30(s、3H)。LC-MS：m/e 490(M+H)⁺(4.7分)。

【0620】

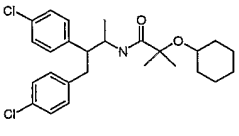
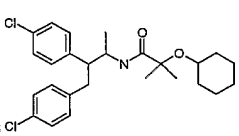
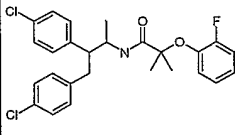
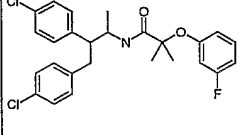
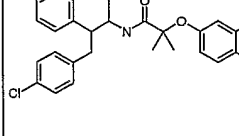
20

2-アミノ-3,4-ビス(4-クロロフェニル)ブタン塩酸塩に代えて参考例からの適切なアミンを用い、2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロピオン酸に代えて参考例からの適切な酸を用いて、実施例62および63に記載の手順に従って、実施例64~148(表3)を製造した。場合により、市販の酸またはアシルクロライドを用い、N-メチルモルホリンに代えてN-ジイソプロピル-エチルアミンを用いて同様の結果を得ることができる。ジアステレオマーの名称(αまたはβ)は、原料のアミンの名称に相当するものである。

【0621】

【表 8】

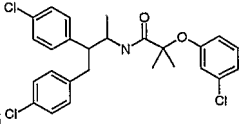
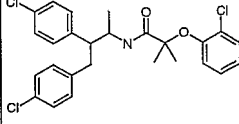
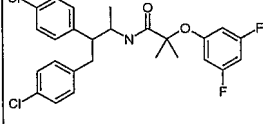
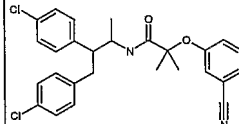
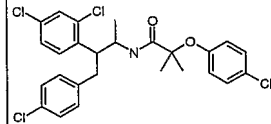
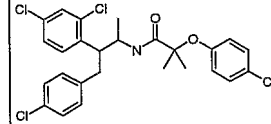
表3:実施例62～63に記載の方法に従って製造した化合物

実施 例 番号	名称	構造	保持時間 (分)	HPLC-質量 スペクトラム m/e	ジアステロマー αおよび/ またはβ
64.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルピペリル]-2-(4-シクロヘキシルオキシ)-2-メチルピロリドンアミド ^a		4.8	462	α
65.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルピペリル]-2-(4-シクロヘキシルオキシ)-2-メチルピロリドンアミド ^a		4.9	462	β
66.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルピペリル]-2-(2-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルピロリドンアミド ^a		4.5	474	α
67.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルピペリル]-2-(3-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルピロリドンアミド ^a		4.5	474	α
68.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルピペリル]-2-(3,4-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルピロリドンアミド ^a		4.5	492	α

10

20

30

69.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.7	490	α
70.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.7	490	α
71.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.5	492	α
72.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-シアノフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.2	481	α
73.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.9	524	α
74.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.9	524	β

10

20

30

40

75.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-フェニルオキシ-2-メチルプロパミド		4.5	456	α
76.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.5	474	α
77.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2,2-ジメチルプロパミド		4.0	378	α
78.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-4-クロロフェニルカーバメート		4.8	448	α
79.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-N'-(4-クロロフェニル)尿素b		4.3	447	α
80.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]ベンジルカーバメート		4.3	428	α
81.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-tert-ブチルカーバメートc		4.5	394	α

10

20

30

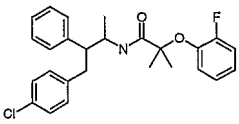
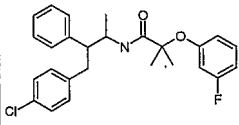
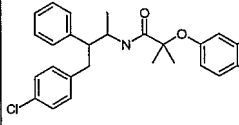
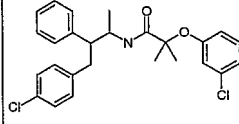
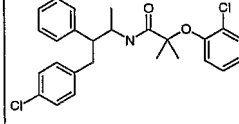
40

82.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロピルアミド		3.0	457	α
83.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロピルアミド		4.3	471	α
84.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロピルアミド		4.1	457	α
85.	N-[2, 3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-ピリジルオキシ)-2-メチルプロピルアミド		3.0	457	α
86.	N-[3, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-N-メトキシフェニルオキシ)-プロピルアミド		4.3	470	α
87.	N-[3, 4-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-N-メトキシフェニルオキシ)-プロピルアミド		4.3	470	β

10

20

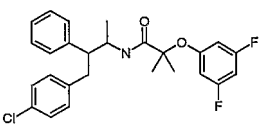
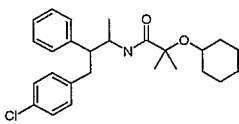
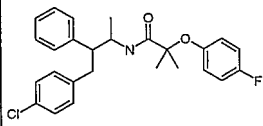
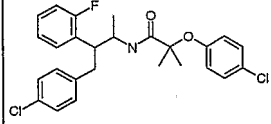
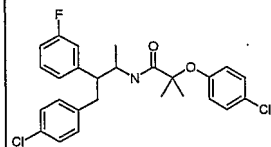
30

88.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(2-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.3	440	α
89.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.3	440	α
90.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3,4-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.3	458	α
91.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.5	456	α
92.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(2-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.4	456	α

10

20

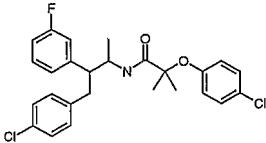
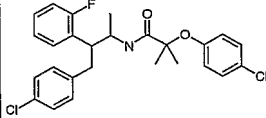
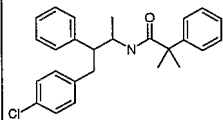
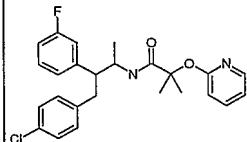
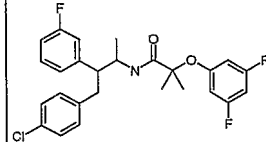
30

93.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		4.4	458	α
94.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-シクロヘキシルオキシ-2-メチルプロパノアミド		4.6	428	α
95.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		4.3	440	β
96.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		4.4	474	α
97.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		4.4	474	α

10

20

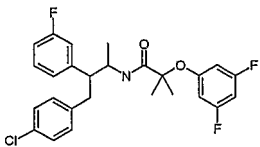
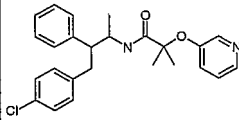
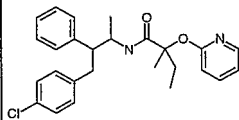
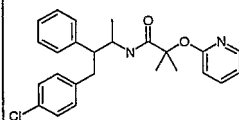
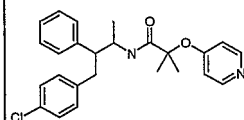
30

98.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.4	474	$\alpha:\beta$ 1:10
99.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(2-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.4	474	$\alpha:\beta$ 1:3
100.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-フェニル-2-メチルプロパンアミド		4.2	406	α
101.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		3.9	440	α
102.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.3	476	α

10

20

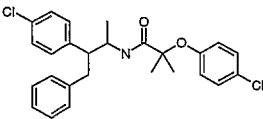
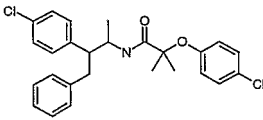
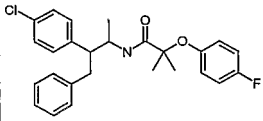
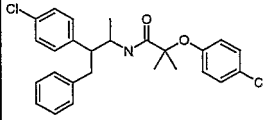
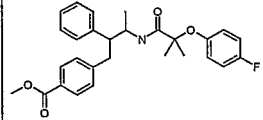
30

103.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.3	476	β
104.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		2.8	423	α
105.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.1	437	α
106.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		3.9	423	α
107.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(4-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		2.8	423	α

10

20

30

108.	N-[2-(4-クロロフェニル)-1- メチル-3-フェニルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)- 2-メチルプロパンアミド		4.5	456	$\alpha:\beta$ 1:1
109.	N-[2-(4-クロロフェニル)-1- メチル-3-フェニルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)- 2-メチルプロパンアミド		4.5	456	β
110.	N-[2-(4-クロロフェニル)-1- メチル-3-フェニルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)- 2-メチルプロパンアミド		4.3	440	α
111.	N-[2-(4-クロロフェニル)-1- メチル-3-フェニルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)- 2-メチルプロパンアミド		4.4	456	α
112.	N-[3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1- メチル-2-フェニルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)- 2-メチルプロパンアミド		4.0	464	α

10

20

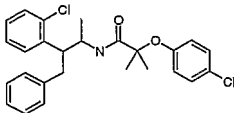
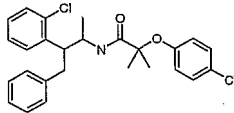
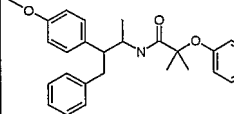
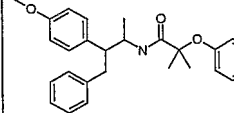
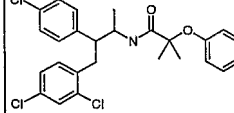
30

113.	N-[3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.0	464	β
114.	N-[3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.0	464	$\alpha:\beta$ 1:2
115.	N-[3-(4-メトキシカルボニルフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.2	480	α
116.	N-[2-(2-クロロフェニル)-1-メチル-3-フェニルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.2	440	α
117.	N-[2-(2-クロロフェニル)-1-メチル-3-フェニルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.2	440	β

10

20

30

118.	N-[2-(2-クロロフェニル)-1-メチル-3-フェニルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.2	440	$\alpha:\beta$ 2:5
119.	N-[2-(2-クロロフェニル)-1-メチル-3-フェニルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.4	456	β
120.	N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-3-フェニルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.0	436	$\alpha:\beta$ 2:5
121.	N-[2-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-3-フェニルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.2	452	$\alpha:\beta$ 1:2
122.	N-[2-(4-クロロフェニル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.9	524	異性体 1d

10

20

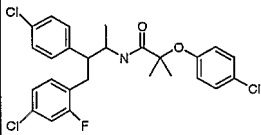
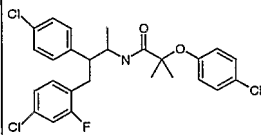
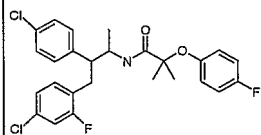
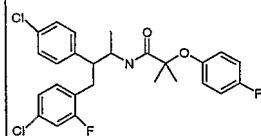
30

123.	N-[2-(4-クロロフェニル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチル-ロハナムイト		4.9	524	異性体 2: 異性体 3 1:1e
124.	N-[2-(4-クロロフェニル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2,2-ジメチル-ロハナムイト		4.2	412	異性体 2e
125.	N-[2-(4-クロロフェニル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2,2-ジメチル-ロハナムイト		4.3	412	異性体 3e
126.	N-[2-(4-クロロフェニル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2,2-ジメチル-ロハナムイト		4.2/4.3	412	異性体 2: 異性体 3 1:1e
127.	N-[2-(4-クロロフェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチル-ロハナムイト		4.7	508	異性体 1d

10

20

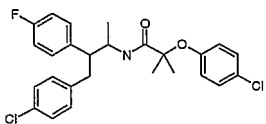
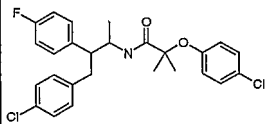
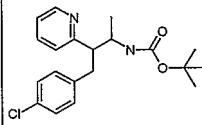
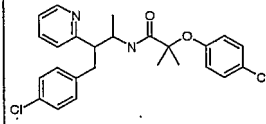
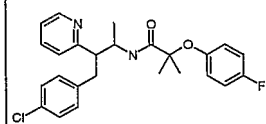
30

128.	N-[2-(4-クロロフェニル)-2-(4-クロロ2フルオロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		4.7	508	異性体 2e
129.	N-[2-(4-クロロフェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		4.7	508	異性体 3e
130.	N-[2-(4-クロロフェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		4.6	492	異性体 2e
131.	N-[2-(4-クロロフェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-1-メチル-プロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		4.5	492	異性体 3e

10

20

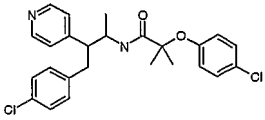
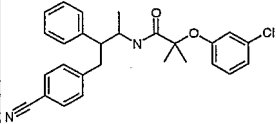
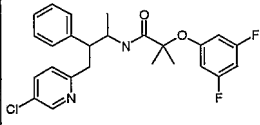
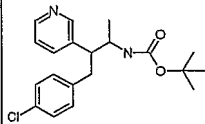
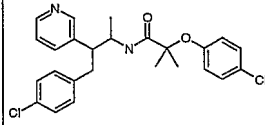
30

132.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.4	474	α
133.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.5	474	$\alpha:\beta$ 1:4
134.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(2-ピリジル)プロピル]-tert-ブチルカーバメート		2.5	361	α
135.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(2-ピリジル)プロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		3.0	457	α
136.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(2-ピリジル)プロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		2.8	441	α

10

20

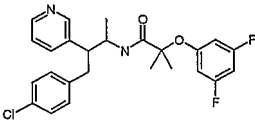
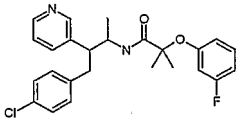
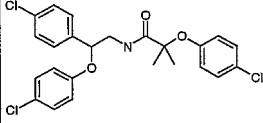
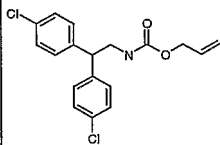
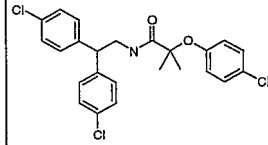
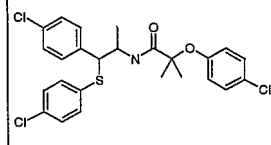
30

137.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(4-ヒ°リジ°ル)フ°ロヒ°ル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルフ°ロハ°ンアミト°		2.9	457	α
138.	N-[3-(4-シアノフェニル)-1-メチル-2-フェニルフ°ロヒ°ル]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルフ°ロハ°ンアミト°		4.0	447	α
139.	N-[3-(5-クロロ-2-ヒ°リジ°ル)-1-メチル-2-フェニルフ°ロヒ°ル]-2-(3,5-ジ°フルオロフェニルオキシ)-2-メチルフ°ロハ°ンアミト°		3.8	459	α
140.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ヒ°リジ°ル)フ°ロヒ°ル]-tert-ブチルカーハ°メート f		2.5	361	α
141.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ヒ°リジ°ル)フ°ロヒ°ル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルフ°ロハ°ンアミト°		3.0	457	α

10

20

30

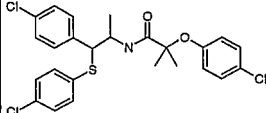
142.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ピリジル)プロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		2.8	459	α
143.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ピリジル)プロピル]-2-(3-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		2.8	441	α
144.	N-[2-(4-クロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)エチル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.2	479	—
145.	N-[2,2-ビス(4-クロロフェニル)エチル]アリルカーバメート		3.9	350	—
146.	N-[2,2-ビス(4-クロロフェニル)エチル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.4	462	—
147.	N-[2-(4-クロロフェニルチオ)-2-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド]		4.8	508	$\alpha:\beta$ 2:3

10

20

30

40

148.	N-[2-(4-クロロフェニル)-2-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.8	508	β
------	---	---	-----	-----	---------

a 酸原料の合成については、Elie, EL, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2371参照。

b アシルクロライドに代えて4-クロロフェニルイソシアネートを用いた。

c アシルクロライドに代えてジ(tert-ブチル)ジカーボネートを用いた。

d 異性体1は、アミンの異性体1から誘導されたものである(参考例21~22)。

e 異性体2および3は、アミンの異性体2および3から誘導され(参考例21~22)、シリカゲルで分離されたものである。

f 相当するアミンの合成における中間体。

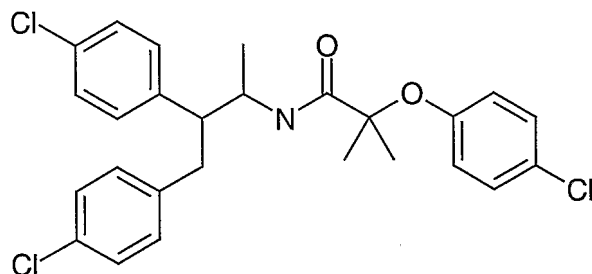
10

【0622】

実施例149および150

【0623】

【化138】



20

N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジアステレオマーα、エナンチオマーAおよびB)

30

エナンチオマー分離のためのギルソン (Gilson) HPLCシステムで分取HPLCを行った。そこで、N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジアステレオマーα) (実施例60、1.0g) のヘキサン (3mL) / エタノール (7mL) 溶液を、キラルパック (Chiralpak) ADカラム (2cm×25cm) に乗せ、それを5%エタノール/ヘキサン (流量9mL/分、注入量500μL) で溶離して、2種類の純粋なエナンチオマーを得た。

【0624】

先に溶出するエナンチオマー (エナンチオマーA) : 分析HPLC : 保持時間 = 7.8分 (キラルパックADカラム、流量 = 0.75mL/分、5%エタノール/ヘキサン)。LC-MS : m/e 490 (M+H)⁺ (4.7分)。

40

【0625】

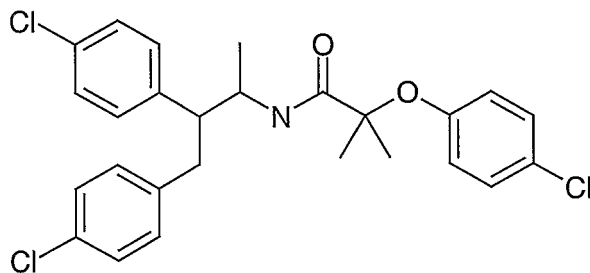
遅く溶出するエナンチオマー (エナンチオマーB) : 分析HPLC : 保持時間 = 9.6分 (キラルパックADカラム、流量 = 0.75mL/分、5%エタノール/ヘキサン)。LC-MS : m/e 490 (M+H)⁺ (4.7分)。

【0626】

実施例151および152

【0627】

【化 1 3 9】



10

N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド(ジアステレオマーβ、エナンチオマーCおよびD)

実施例61からのN-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミドのジアステレオマーβを、実施例149～150について記載の手順に従ってキラルパックカラムで分離して、先に溶出するエナンチオマー(エナンチオマーC)および遅く溶出するエナンチオマー(エナンチオマーD)を得た。

【0628】

先に溶出するエナンチオマー(エナンチオマーC):分析HPLC:保持時間=8.0分(キラルパックADカラム、流量=0.50mL/分、5%エタノール/ヘキサン)。LC-MS:m/e490(M+H)⁺(4.7分)。

20

【0629】

遅く溶出するエナンチオマー(エナンチオマーD):分析HPLC:保持時間=12.6分(キラルパックADカラム、流量=0.50mL/分、5%エタノール/ヘキサン)。LC-MS:m/e490(M+H)⁺(4.7分)。

【0630】

(1) 溶離液組成(4%～15%エタノール/ヘキサン)、(2) 流量(6～9mL/分)および(3) 注入容量(200～2000μL)に適切な変更を加えて、相当するラセミ物(表3)から実施例149～150に記載の手順に従って、実施例153～188(表4)を単一のエナンチオマーとして単離した。

30

【0631】

【表 9】

表4: 実施例149～150に記載の方法に従って単離したエナンチオマー化合物

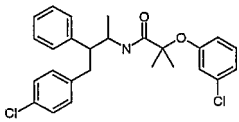
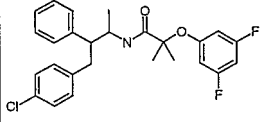
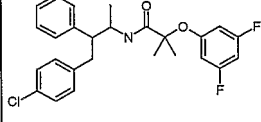
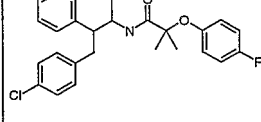
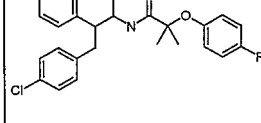
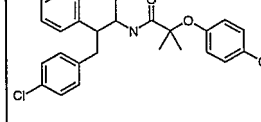
実施 例 番号	名称	構造	保持時間 (分)	HPLC- 質量 スペクトラム m/e	エナンチオマー AまたはB
153.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-フェニルオキシ-2-メチルプロパミド		4.5	456	A
154.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-フェニルオキシ-2-メチルプロパミド		4.5	456	B
155.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.5	474	A
156.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.5	474	B
157.	N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(6-メチル-3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパミド		3.1	471	A

10

20

30

158.	N-[2, 3-ビ ^ス (4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(6-メチル-3-ピリジノキシ)-2-メチルプロピルアンミド		3.1	471	B
159.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピルアンミド		4.3	440	A
160.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピルアンミド		4.3	440	B
161.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3, 4-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピルアンミド		4.3	458	A
162.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3, 4-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピルアンミド		4.3	458	B
163.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロピルアンミド		4.5	456	A

164.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1- メチル-2-フェニルプロピル]-2- (3-クロロフェニルオキシ)-2- メチルプロパノアミド		4.5	456	B
165.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1- メチル-2-フェニルプロピル]-2- (3,5-ジフルオロフェニルオキシ)- 2-メチルプロパノアミド		4.3	458	A
166.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1- メチル-2-フェニルプロピル]-2- (3,5-ジフルオロフェニルオキシ)- 2-メチルプロパノアミド		4.3	458	B
167.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1- メチル-2-フェニルプロピル]-2- (4-フルオロフェニルオキシ)-2- メチルプロパノアミド		4.3	440	A
168.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1- メチル-2-フェニルプロピル]-2-(4- フルオロフェニルオキシ)-2- メチルプロパノアミド		4.3	440	B
169.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2- (3-フルオロフェニル)-1- メチルプロピル]-2-(4- フルオロフェニルオキシ)-2- メチルプロパノアミド		4.4	474	A

10

20

30

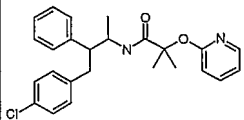
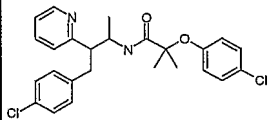
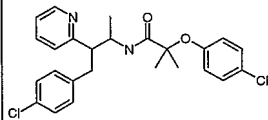
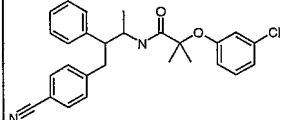
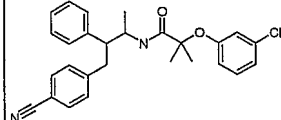
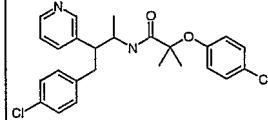
40

170.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.4	474	B
171.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.3	476	A
172.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.3	476	B
173.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		3.9	440	A
174.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		3.9	440	B
175.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		3.9	423	A

10

20

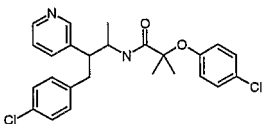
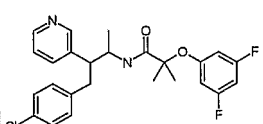
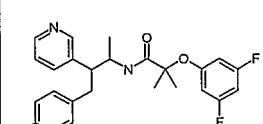
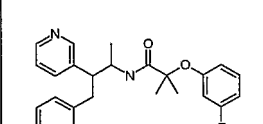
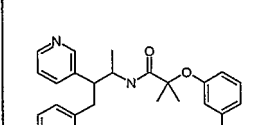
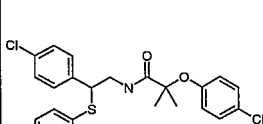
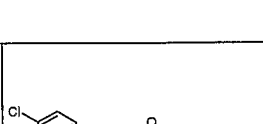
30

176.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		3.9	423	B
177.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(2-ピリジル)プロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		3.0	457	A
178.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(2-ピリジル)プロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		3.0	457	B
179.	N-[3-(4-シアノフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		4.0	447	A
180.	N-[3-(4-シアノフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		4.0	447	B
181.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(2-ピリジル)プロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		3.0	457	A

10

20

30

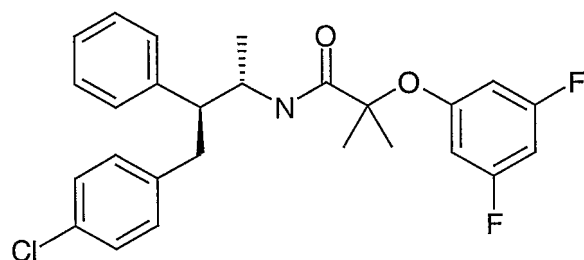
182.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ヒ°リジ°ル)フ°ロピ°ル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルフ°ロハ°ンアミト°		3.0	457	B
183.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ヒ°リジ°ル)フ°ロピ°ル]-2-(3,5-ジ°フルオロフェニルオキシ)-2-メチルフ°ロハ°ンアミト°		2.8	459	A
184.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ヒ°リジ°ル)フ°ロピ°ル]-2-(3,5-ジ°フルオロフェニルオキシ)-2-メチルフ°ロハ°ンアミト°		2.8	459	B
185.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ヒ°リジ°ル)フ°ロピ°ル]-2-(3-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルフ°ロハ°ンアミト°		2.8	441	A
186.	N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ヒ°リジ°ル)フ°ロピ°ル]-2-(3-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルフ°ロハ°ンアミト°		2.8	441	B
187.	N-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-(4-クロロフェニル)エチル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルフ°ロハ°ンアミト°		4.7	494	A
188.	N-[2-(4-クロロフェノキシ)-2-(4-クロロフェニル)エチル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルフ°ロハ°ンアミト°		4.7	494	B

【 0 6 3 2 】

実施例 1 8 9

【 0 6 3 3 】

【化 1 4 0】



10

N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド

2-アミノ-3,4-ビス(4-クロロフェニル)ブタン塩酸塩に代えてN-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-アミン塩酸塩(参考例11)を用い、実施例62~63に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR(500MHz、CD₃OD): δ 7.22(m、2H)、7.16(m、1H)、7.06~7.02(m、4H)、6.76(d、2H)、6.62~6.54(m、3H)、4.30(m、1H)、3.01(dd、1H)、2.83(dd、1H)、2.95(dd、1H)、1.68(s、3H)、1.62(s、3H)、0.88(d、3H)。LC-MS: m/e 458 (M+H)⁺ (4.3分)。

20

【0634】

適切なカルボン酸と組み合わせた参考例11の化合物から、N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-アミン塩酸塩を用いて、実施例62~63に記載の手順に従って、実施例190~194(表5)を製造した。

【0635】

【表 10】

表5: 参考例11からN-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-アミン塩酸塩を用いて製造した単一のエナンチオマー化合物

実施例番号	名称	構造	保持時間(分)	HPLC-質量スペクトラム m/e
190.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(3,4,5-トリフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピルアミン塩酸塩		4.3	476
191.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(3-クロロ-4-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピルアミン塩酸塩		4.5	474
192.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(4-クロロ-3-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピルアミン塩酸塩		4.5	474
193.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(3,4-ジクロロフェニルオキシ)-2-メチルプロピルアミン塩酸塩		4.6	490
194.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(3,5-ジクロロフェニルオキシ)-2-メチルプロピルアミン塩酸塩		4.7	490

【0636】

実施例 195

【0637】

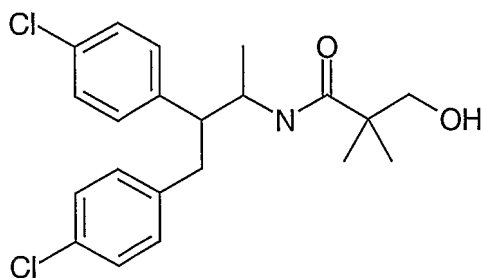
10

20

30

40

【化 1 4 1】



10

N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンアミド

2-アミノ-3,4-ビス(4-クロロフェニル)ブタン塩酸塩(参考例1、ジアステレオマーα)(3.7g、11mmol)、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオン酸(2.0g、17mmol)のCH₂Cl₂(100mL)中混合物に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(2.3g、17mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(7.7mL、44mmol)および1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(3.2g、17mmol)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応混合物をEtOAc(200mL)で希釈し、水および飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、濃縮して乾固させ、残留物を50%EtOAc/ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR(500MHz、CD₃OD): δ 7.24(d、2H)、7.12(d、2H)、7.10(d、2H)、6.92(d、2H)、4.25(m、1H)、3.68(ABq、2H)、3.18(dd、1H)、2.93(dd、1H)、2.76(dd、1H)、1.20(s、3H)、1.19(s、3H)、0.96(d、3H)。LC-MS: m/e 394(M+H)⁺(3.5分)。

20

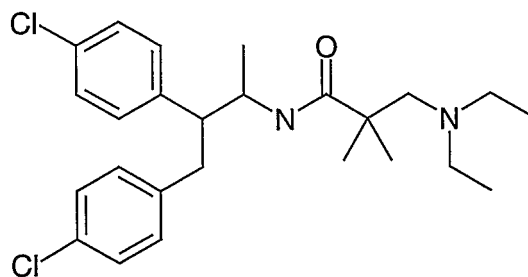
【0638】

実施例196

【0639】

【化 1 4 2】

30



N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-3-ジエチルアミノ-2,2-ジメチルプロパンアミド

40

段階A: N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-ホルミル-2,2-ジメチルプロパンアミド

N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロパンアミド(実施例193、0.48g、1.2mmol)のCH₂Cl₂(20mL)溶液に、粉碎活性化モレキュラーシーブス(2g)を加えた。室温で10分間攪拌後、クロクロム酸ピリジニウム(0.39g、1.8mmol)を加えた。室温で1時間攪拌後、セライト珪藻土(4g)を加え、次にエーテル20mLを加えた。得られた混合物をシリカゲル層で濾過し、その層をエーテルで洗浄した(20mLで2回)。濾液を濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。

50

【0640】

段階B：N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-3-ジエチルアミノ-2,2-ジメチルプロパンアミド

N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-ホルミル-2,2-ジメチルプロパンアミド(段階A、37mg、0.094mmol)およびジエチルアミン(0.010mL、0.094mmol)の1,2-ジクロロエタン(1mL)溶液に、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(28mg、0.13mmol)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応混合物を2%アンモニア/MeOH(2M)のEtOAc/ヘキサン(1:1)溶液で溶離を行うシリカゲルカラムで処理して、標題化合物を得た。¹H NMR(500MHz、CD₃OD): δ 7.24(d、2H)、7.12(d、2H)、7.10(d、2H)、6.96(d、2H)、4.24(m、1H)、3.17(dd、1H)、3.00(ddd、1H)、2.80(dd、1H)、2.60(q、4H)、1.22(s、3H)、1.18(s、3H)、0.99(d、3H)、0.98(t、6H)。LC-MS: m/e 449(M+H)⁺(3.2分)。

10

【0641】

ジエチルアミンに代えて適切なアミンを用い、実施例196に記載の手順に従って、実施例197~199の化合物を製造した。

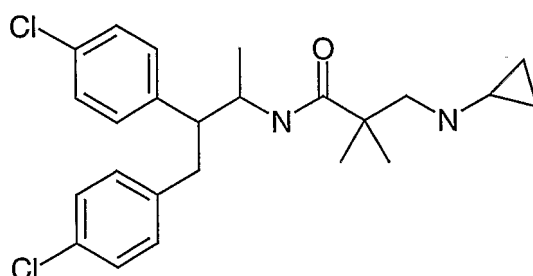
【0642】

実施例197

【0643】

20

【化143】



30

N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-3-シクロプロピルアミノ-2,2-ジメチルプロパンアミド

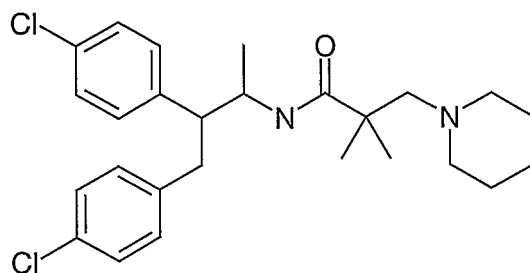
LC-MS: m/e 433(M+H)⁺(3.0分)。

【0644】

実施例198

【0645】

【化144】



40

N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2,2-ジメチル-3-ピペリジニルプロパンアミド

¹H NMR(500MHz、CD₃OD): δ 7.24(d、2H)、7.14(d、2H)、7.12(d、2H)、6.96(d、2H)、4.24(m、1H)、3.

50

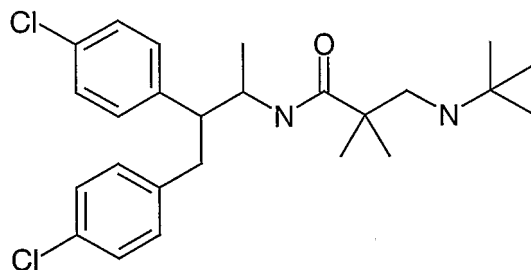
1.4 (dd, 1H)、3.00 (m, 1H)、2.82 (dd, 1H)、2.62~2.40 (m, 4H)、1.62~1.3 (m, 6H)、1.22 (s, 3H)、1.16 (s, 3H)、1.00 (d, 3H)。LC-MS: m/e 461 (M+H)⁺ (3.2分)。

【0646】

実施例199

【0647】

【化145】



10

N-[2,3-bis(4-chlorophenyl)-1-methylpropyl]-3-tert-butylamino-2,2-dimethylpropanamide

¹H NMR (500MHz, CD₃OD): δ 7.24 (d, 2H)、7.12 (d, 2H)、7.08 (d, 2H)、6.94 (d, 2H)、4.21 (m, 1H)、3.13 (dd, 1H)、2.98 (m, 1H)、2.81 (dd, 1H)、1.22 (s, 3H)、1.20 (s, 3H)、1.12 (s, 9H)、0.98 (d, 3H)。LC-MS: m/e 449 (M+H)⁺ (3.2分)。

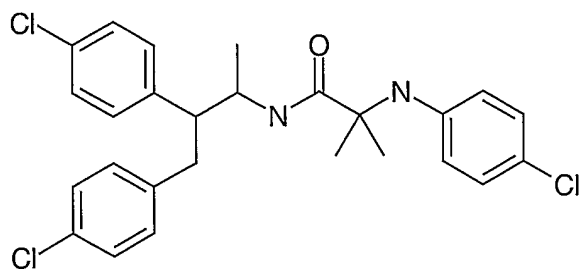
20

【0648】

実施例200

【0649】

【化146】



30

N-[2,3-bis(4-chlorophenyl)-1-methylpropyl]-2-(4-chlorophenylamino)-2-methylpropanamide

2-アミノ-3,4-ビス(4-クロロフェニル)ブタン塩酸塩(ジアステレオマーα、セクションI、参考例1、0.31g、0.94mmol)および2-(4-クロロフェニルアミノ)-2-メチルプロピオン酸(0.20g、0.94mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中混合物に、N-メチルモルホリン(0.41mL、3.5mmol)およびトリス(ピロリジニル)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(0.73g、1.4mmol)を加えた。室温で終夜攪拌後、反応混合物を30%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルカラムで処理して、標題化合物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.18 (d, 2H)、7.04 (d, 2H)、7.02 (d, 2H)、6.97 (d, 2H)、6.70 (d, 2H)、6.56 (d, 2H)、4.20 (m, 1H)、3.02 (dd, 1H)、2.78 (ddd, 1H)、2.64 (dd, 1H)、1.52 (s, 3H)、1.45 (s, 3H)、0.82 (d, 3H)。LC-MS: m/e 489 (M+H)⁺ (4.3分)。

40

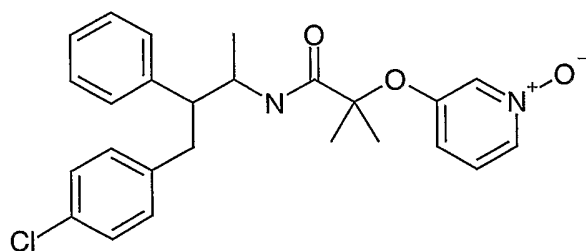
50

【0650】

実施例201

【0651】

【化147】



10

N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-ピリジルオキシ-N-オキシド)-2-メチルプロパンアミド

N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (実施例102、83mg、0.20mmol) の CH_2Cl_2 (1mL) 溶液に、m-クロロ過安息香酸 (50%、0.10g、0.30mmol) を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物を濃縮して乾固させ、残留物を DMSO、アセトニトリルおよび水に溶かし (2:2:1、2mL)、逆相半分取 HPLC カラムに負荷して、75%水/アセトニトリル (0.1%トリフルオロ酢酸) から 100%アセトニトリル (0.1%トリフルオロ酢酸) で溶離を行って、標題化合物を得た。 ^1H NMR (500MHz、 CD_3OD): δ 8.16 (m、1H)、8.05 (dd、1H)、7.47 (dd、1H)、7.28 (dd、1H)、7.22 (m、2H)、7.15 (m、1H)、7.04 (d、4H)、6.78 (d、2H)、4.30 (m、1H)、2.99 (dd、1H)、2.88 (ddd、1H)、2.74 (dd、1H)、1.71 (s、3H)、1.66 (s、3H)、0.88 (d、3H)。LC-MS: m/e 439 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (3.0分)。

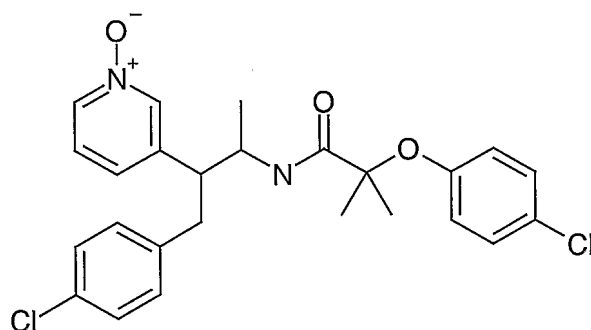
20

【0652】

実施例202

【0653】

【化148】



40

N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ピリジル-N-オキシド)プロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジアステレオマーα、エナンチオマーB)

実施例201に記載の手順に従って、N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ピリジル)プロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (実施例182) を標題化合物に変換した。LC-MS: m/e 473 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (3.2分)。

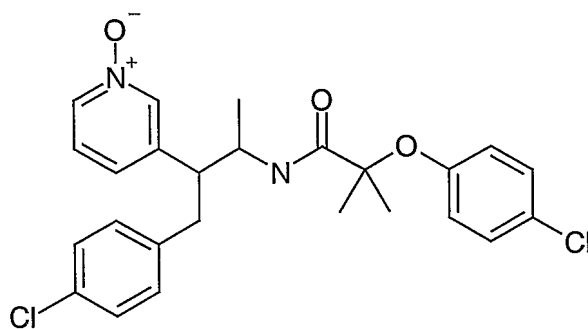
【0654】

実施例203

50

【0655】

【化149】



10

N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ピリジル-N-オキシド)プロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジアステレオマーα、エナンチオマーA)

実施例201に記載の手順に従って、N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ピリジル)プロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド(実施例181)を標題化合物に変換した。LC-MS: m/e 475 (M+H)⁺ (3.1分)。

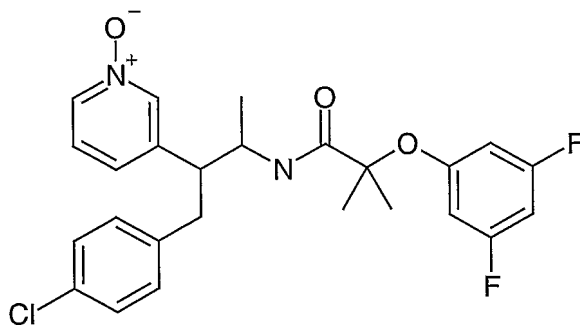
【0656】

20

実施例204

【0657】

【化150】



30

N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ピリジル-N-オキシド)プロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジアステレオマーα、エナンチオマーB)

実施例201に記載の手順に従って、N-[3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(3-ピリジル)プロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド(実施例184)を標題化合物に変換した。LC-MS: m/e 475 (M+H)⁺ (3.1分)。

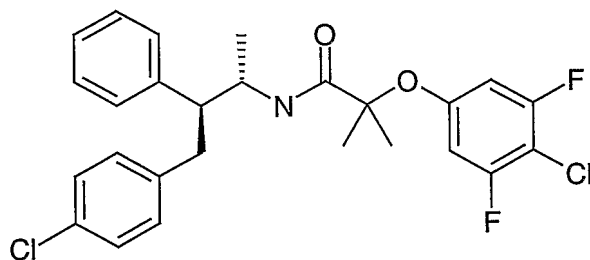
【0658】

40

実施例205

【0659】

【化 1 5 1】



10

N-[3-(4-クロロフェニル)-1(S)-メチル-2(S)-フェニルプロピル]-2-(4-クロロ-3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド

N-[3-(4-クロロフェニル)-1(S)-メチル-2(S)-フェニルプロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド（実施例 189、0.20 g、0.43 mmol）の脱水 THF（1 mL）溶液を、sec-ブチルリチウム（1.3 M シクロヘキサン溶液、0.84 mL、1.1 mmol）および N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（0.16 mL、1.1 mmol）の THF（1 mL）溶液に -78℃ で滴下した。-78℃ で窒素下に 1 時間攪拌後、N-クロロコハク酸イミド（0.13 g、0.86 mmol）の THF（4 mL）溶液を -7℃ で 20
加えた。-78℃ でさらに 1 時間攪拌後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液（50 mL）に投入し、生成物を EtOAc で抽出した（50 mL で 3 回）。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を 10% EtOAc / ヘキサンで溶離するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR（500 MHz、CD₃OD）：δ 7.3~6.5（m、11H）、4.29（m、1H）、2.97（dd、1H）、2.84（m、1H）、2.70（dd、1H）、1.67（s、3H）、1.62（s、3H）、0.88（d、3H）。LC-MS：m/e 492（M+H）⁺（4.5 分）。

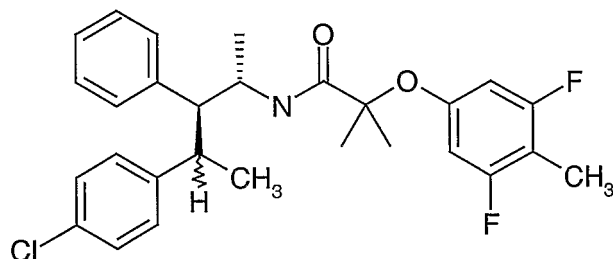
【0660】

実施例 206

30

【0661】

【化 1 5 2】



40

N-[3(R)-(4-クロロフェニル)-1(S),3-ジメチル-2(S)-フェニルブチル]-2-(3,5-ジフルオロ-4-メチルフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミドおよび N-[3(S)-(4-クロロフェニル)-1(S),3-ジメチル-2(S)-フェニルブチル]-2-(3,5-ジフルオロ-4-メチルフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド（2 種類の異性体）

N-[(2S,3S)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド（実施例 187、0.20 g、0.43 mmol）の脱水 THF（1 mL）溶液を、sec-ブチルリチウム（1.3 M シクロヘキサン溶液、0.84 mL、1.1 mmol）および N 50

, N, N', N' - テトラメチルエチレンジアミン (0.16 mL、1.1 mmol) の THF (1 mL) 溶液に -78 °C で滴下した。 -78 °C で窒素下に 1 時間攪拌後、ヨウ化メチル (0.11 mL、1.7 mmol) を -78 °C で加えた。 -78 °C でさらに 1 時間攪拌後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) に投入し、生成物を EtOAc で抽出した (50 mL で 3 回)。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を 10 % EtOAc / ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をジアステレオマーの 1 : 1 混合物として得た。逆相 HPLC によってさらに精製することで、純粋なジアステレオマーを得た。

【0662】

10

先に溶出するジアステレオマー : ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) : δ 7.3 ~ 6.5 (m、11 H)、4.46 (m、1 H)、3.26 (m、1 H)、3.03 (dd、1 H)、2.09 (s、3 H)、1.62 (s、3 H)、1.55 (s、3 H)、1.29 (d、3 H)、0.97 (d、3 H)。LC-MS : m/e 486 (M+H)⁺ (4.7 分)。

【0663】

遅く溶出するジアステレオマー (14 mg) : ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) : δ 7.28 ~ 7.18 (m、5 H)、7.02 ~ 6.94 (m、4 H)、6.48 (d、2 H)、4.27 (m、1 H)、3.13 (m、1 H)、2.98 (dd、1 H)、2.03 (s、3 H)、1.57 (s、3 H)、1.51 (s、3 H)、1.04 (d、3 H)、0.93 (d、3 H)。LC-MS : m/e 486 (M+H)⁺ (4.8 分)。

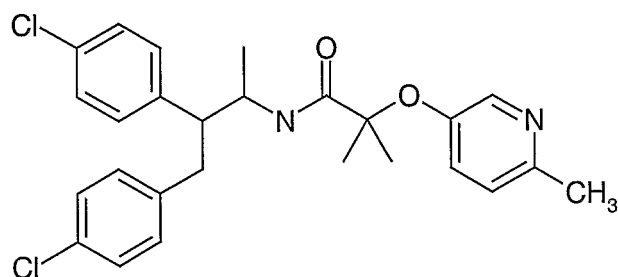
20

【0664】

実施例 207

【0665】

【化153】



30

N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(6-メチル-3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジアステレオマー α)

段階 A : 2-(4-メチル-3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル

2-(6-メチル-3-ピリジルオキシ)酢酸エチル (5.0 g、26 mmol) およびヨウ化メチル (6.3 mL、0.10 mol) の脱水 THF (100 mL) 溶液に -78 °C で、カリウム tert-ブトキシド (1M THF 溶液、50 mL、50 mmol) を加え、反応液を終夜で昇温させて室温とした。反応混合物を飽和塩化アンモニウム (200 mL) に投入し、生成物を EtOAc で抽出した (150 mL で 2 回)。合わせた抽出液を無水 MgSO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を 4 : 1 から 2 : 1 ヘキサン / EtOAc を溶離液とするフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) : δ 8.04 ~ 8.00 (m、1 H)、7.28 ~ 7.18 (m、2 H)、4.77 (q、2 H)、2.45 (s、3 H)、1.44 (s、6 H)、1.24 (t、3 H)。

40

【0666】

段階 B : 2-(6-メチル-3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロピオン酸

50

2-(6-メチル-3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロピオン酸エチル(段階A、2.0g、8.9mmol)のDMSO(20mL)溶液に、水酸化カリウム(1.0g、20mmol)の水溶液(2mL)を加えた。室温で2時間攪拌後、ギ酸(85%、10mmol)を加えることで反応停止し、水(200mL)に投入した。生成物をEtOAcで抽出し(100mLで2回)、合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、標題化合物をDMSOを不純物として含むものとして得た(モル比1:5、NMRで測定)。¹H NMR(500MHz、CD₃OD): δ 8.06(d、1H)、7.38~7.22(m、2H)、2.47(s、3H)、1.58(s、6H)。

【0667】

10

段階C: N-[2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(6-メチル-3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド(ジアステレオマーα)

実施例62~63に記載の手順に従って、2-(6-メチル-3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロピオン酸(段階B、75mg、0.63mmol)を2-アミノ-3,4-ビス(4-クロロフェニル)ブタン塩酸塩(ジアステレオマーα、参考例1)(0.23g、0.63mmol)と反応させることで標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 471 (M+H)⁺ (3.1分)。

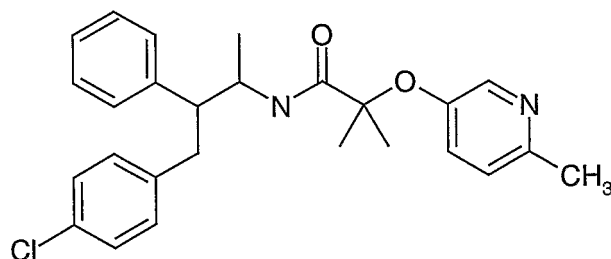
【0668】

実施例208

【0669】

20

【化154】



30

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル]-2-(6-メチル-3-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド(ジアステレオマーβ)

段階Cで2-アミノ-3,4-ビス(4-クロロフェニル)ブタン塩酸塩に代えて2-アミノ-3-(4-クロロフェニル)-2-フェニルブタン塩酸塩(ジアステレオマーβ、参考例5)を用い、実施例207に記載の手順に従って標題化合物を製造した。LC-MS: m/e 437 (M+H)⁺ (2.8分)。

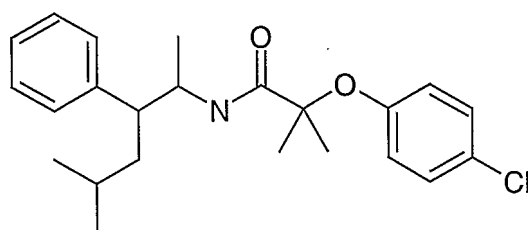
【0670】

実施例209

【0671】

【化155】

40



N-(1,4-ジメチル-2-フェニルペンチル)-2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド

50

実施例 6 2～6 3 に記載の手順に従って、参考例 2 6 からの 2-アミノ-5-メチル-3-フェニルヘキサン塩酸塩 (30 mg) を 2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸 (37 mg) から製造した酸塩化物と反応させて、20% EtOAc-ヘキサンを展開液とするシリカゲルでの分取 TLC による精製後に標題化合物を得た。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ 0.83 および 0.85 (2d, 6H)、0.96 (d, 3H)、1.34 (m, 1H)、1.45 (m, 1H)、1.53 (s, 3H)、1.59 (s, 3H)、2.73 (m, 1H)、4.24 (m, 1H)、6.41 (d, 1H)、6.8～7.4 (m, 9H)。LC-MS: 保持時間=4.5 分、m/e=388.3 (M+1)。

【0672】

2-アミノ-5-メチル-3-フェニルヘキサンに代えて適切なアミンを用い、2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸に代えて適切なカルボン酸を用いて、実施例 209 の手順に従って、表 6 中の下記の化合物を製造した。

【0673】

【表 11】

表6

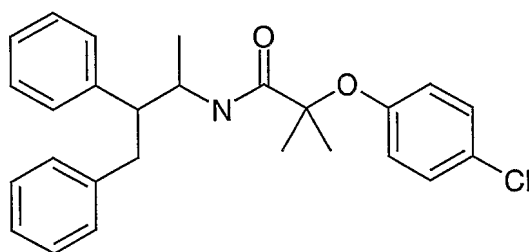
実施例番号	名称	構造	保持時間 (分)	HPLC-質量スペクトラム m/e
210.	N-(1-メチル-2-フェニルヘンチル)-2-(4-クロロフェノキシ)-アセトアミド		4.4	374.1
211.	N-(1-メチル-2,5-ジフェニルヘンチル)-2-(4-クロロフェノキシ)-アセトアミド		4.7	450.3
212.	N-(1,3-ジメチル-2-フェニルブチル)-2-(4-クロロフェノキシ)-プロパンアミド		4.4	374.2

【0674】

実施例 213

【0675】

【化 156】



N-(2,3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジアステレオマー β)

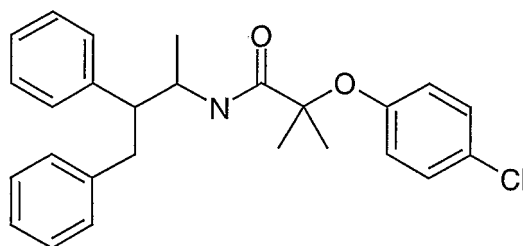
2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸(20mg、0.095mmol)のCH₂Cl₂(1mL)およびDMF(10μL)溶液を、オキサリルクロライド(11μL)で処理した。30分後、反応液を濃縮し、残留物をCH₂Cl₂ 1mLに溶かした。その溶液を、N-(2,3-ジフェニル-1-メチルプロピルアミン(参考例2からのβ異性体)16mgおよび飽和NaHCO₃ 1mLの混合物に加えた。反応液を終夜攪拌し、有機層をピペットで除去した。その溶液を30%EtOAc/ヘキサンを展開液とする分取TLCで精製して、標題化合物を得た。¹H NMR:(500MHz、CDCl₃):δ 1.17(d、3H)、1.36(s、3H)、1.46(s、3H)、2.85~3.05(m、3H)、4.44(m、1H)、6.37(d、1H)、6.75~7.4(m、14H)。LC-MS:保持時間=4.4分、m/e=422.2(M+1)。

【0676】

実施例214

【0677】

【化157】



20

N-(2,3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド(ジアステレオマーα)

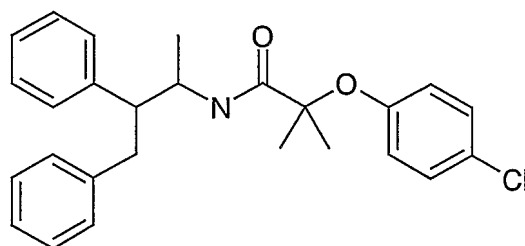
実施例213に記載の方法に従って2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸20mgから製造した酸塩化物とN-(2,3-ジフェニル)-1-メチルプロピルアミン(α異性体、参考例2)16mgとの反応によって、標題化合物を得た。¹H NMR:(500MHz、CDCl₃):δ 1.02(d、3H)、1.51(s、3H)、1.57(s、3H)、2.9~3.2(m、3H)、4.37(m、1H)、6.51(d、1H)、6.8~7.4(m、14H)。LC-MS:保持時間=4.3分、m/e=422.3(M+1)。

【0678】

実施例215および216

【0679】

【化158】



40

N-(2,3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド(ジアステレオマーβ、エナンチオマーAおよびB)

ラセミ体のN-(2,3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド(ジアステレオマーβ、実施例213)を、HPLCでの流量7mL/分で溶離液として5%EtOH/ヘキサンを用いるキラルセル(Chir 50

alcel) ODカラムで分割した。標題化合物の個々のエナンチオマーは、0.5 mL/分で5% EtOH/ヘキサンを用いる分析用キラルセルOD (4.6 × 250 mm) カラムでの保持時間9.85分および13.17分を有していた。

【0680】

先に溶出する異性体A: ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (d, 3H)、1.36 (s, 3H)、1.46 (s, 3H)、2.89 (m, 1H)、2.97 (m, 1H)、3.09 (m, 1H)、4.44 (m, 1H)、6.36 (d, 1H)、6.75 (m, 2H)、7.0~7.4 (m, 12H)。

【0681】

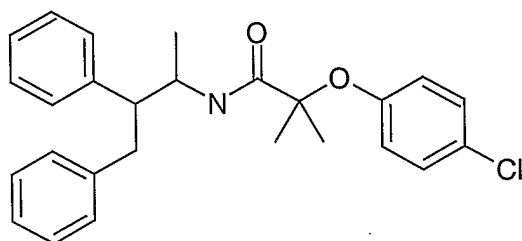
後で溶出する異性体B: ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (d, 3H)、1.36 (s, 3H)、1.46 (s, 3H)、2.89 (m, 1H)、2.97 (m, 1H)、3.09 (m, 1H)、4.44 (m, 1H)、6.36 (d, 1H)、6.75 (m, 2H)、7.0~7.4 (m, 12H)。 10

【0682】

実施例217および218

【0683】

【化159】



20

N-(2,3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジアステレオマーα、エナンチオマーAおよびB)

実施例215~216に詳細に記載の方法に従って、キラルセルODカラムでN-(2,3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジアステレオマーα、実施例214)の分割を行って、個々のエナンチオマーを得た。 30

【0684】

先に溶出するエナンチオマーA (保持時間=13.8分): ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (d, 3H)、1.51 (s, 3H)、1.57 (s, 3H)、2.97 (m, 2H)、3.1 (m, 1H)、4.37 (m, 1H)、6.5 (d, 1H)、6.8~7.4 (m, 14H)。

【0685】

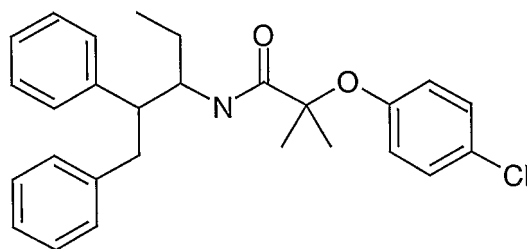
遅く溶出するエナンチオマーB (保持時間=21.6分): ^1H NMR: (500 MHz, CDCl_3): δ 1.01 (d, 3H)、1.51 (s, 3H)、1.57 (s, 3H)、2.97 (m, 2H)、3.1 (m, 1H)、4.37 (m, 1H)、6.5 (d, 1H)、6.8~7.4 (m, 14H)。 40

【0686】

実施例219

【0687】

【化 160】



N-(2,3-ジフェニル-1-エチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド 10

実施例 213 に記載の手順に従って、N-(2,3-ジフェニル)-1-エチルプロピルアミン (参考例 3) を 2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸から誘導された酸塩化物と反応させて、標題化合物をジアステレオマーの混合物として得た。¹H NMR: (500 MHz, CDCl₃): δ 0.82 (t, 3H), 1.16 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 6.5 (d, 1H), 6.8~7.4 (m, 14H)。LC-MS: 保持時間=4.5 分。m/e=436.2 (M+1)。

【0688】

N-(2,3-ジフェニル-1-メチルプロピルアミン)に代えて適切なアミンを用い、2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸に代えて適切なカルボン酸を用いて、実施例 213 の手順に従って、表 7 中の下記の化合物を製造した。

【0689】

【表 12】

表 7

実施 例 番号	名称	構造	保持時間 (分)	HPLC- 質量 スペクトラム m/e
220.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-アセトアミド		4.2	428.0
221.	N-(2,3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェノキシ)-アセトアミド		4.0	394.1

30

40

222.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェニル)-プロパミド		4.2	442.1
223.	N-(2,3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェニル)-プロパミド		4.0	408.2
224.	N-(2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル)-2-メチル-3-フェニルプロパミド (異性体A)		4.2	440.2
225.	N-(2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル)-2-メチル-3-フェニルプロパミド (異性体B)		4.3	440.3
226.	N-(2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル)-2-メチル-3-(4-クロロフェニル)プロパミド (異性体A)		4.3 4.4	476.1
227.	N-(2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル)-2-メチル-3-(4-クロロフェニル)プロパミド (異性体B)		4.3 4.5	474.2
228.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロアニリノ)アセトアミド		3.8	393.1

10

20

30

40

229.	N-(2,3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-(4-クロロアニル)-アセトアミド		3.5	359.2
230.	N-(2,3-ビス(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル)-2,2-ジメチル-3-フェニルプロパンアミド		4.5	454.2
231.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)プロパンアミド		4.5	456.0
232.	N-(3-(2-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)プロパンアミド		4.5	456.2
233.	N-(3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)プロパンアミド		4.5	490.1
234.	N-(3-(4-フルオロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)プロパンアミド		4.3	440.2
235.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-フェノキシプロパンアミド		4.3	422.2

10

20

30

40

236.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-プロパミド		4.2	440.1
237.	N-(2,3-ジフェニル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-プロパミド		4.1	406.2
238.	N-(3-フェニル-2-ヘンジル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)-プロパミド		4.6	436.2

10

【0690】

N-(2,3-ジフェニル-1-メチルプロピルアミン)に代えて適切なアミンを用い、
2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸に代えて適切なカルボン酸を用いて、実施例62～63の手順に従って、表8中の下記の化合物を製造した。

20

【0691】

【表13】

表8: 実施例62～63に記載の方法に従って製造した化合物

実施例番号	名称	構造	保持時間(分)	HPLC-質量スペクトラム m/e	ジアステレオマー α および/または β
239.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-2-メチルプロパミド		4.3	494	α

30

240.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルピロリド]-2-メチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニルオキシ)プロパミド		4.4	512	α
241.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルピロリド]-2-メチル-2-(2-ピリジルオキシ)プロパミド		3.9	459	α
242.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルピロリド]-2-メチル-2-(4-クロロフェニルオキシ)プロパミド		4.4	492	α
243.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)-1-メチルピロリド]-2-(3,5-ジクロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		3.0	491	α
244.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)-1-メチルピロリド]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		2.9	457	α
245.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)-1-メチルピロリド]-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		3.0	475	α

10

20

30

40

246.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ヒリジニル)-1-メチルピロリジン]-2-メチル-2-(2-ヒリジニルオキシ)プロパミド		2.4	424	α
247.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルピロリジン]-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.5	492	α
248.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルピロリジン]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.4	474	α
249.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルピロリジン]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.1	481	α
250.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルピロリジン]-2-メチル-2-(2-ヒリジニルオキシ)プロパミド		3.6	448	α
251.	N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピロリジン]-2-メチル-2-(2-ヒリジニルオキシ)プロパミド		4.2	457	α

【0692】

実施例149～150に記載のエナンチオマー分離の手順に従って、表9中の下記の化合物を単離した。

【0693】

10

20

30

40

【表 1 4】

表9:実施例149～150に記載の方法に従って単離したエナンチマー化合物

実施 例 番号	名称	構造	保持時間 (分)	HPLC- 質量 スペクトラム m/e	エナンチマー AまたはB
251.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.3	494	A
252.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3,5-ジフルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.4	494	B
253.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニルオキシ)プロパミド		4.4	512	A
254.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-(3,4,5-トリフルオロフェニルオキシ)プロパミド		4.4	512	B
255.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.5	492	A

10

20

30

40

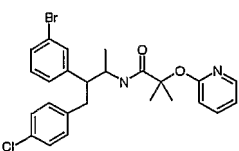
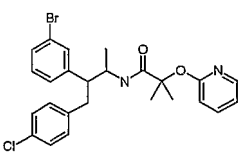
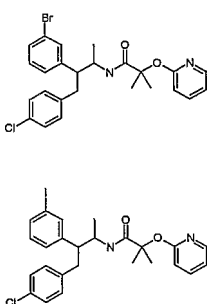
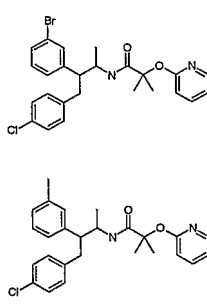
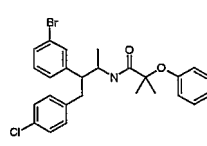
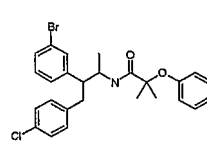
256.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルピロリド]-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルピロリドナミド		4.5	492	B
257.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルピロリド]-2-メチル-2-(2-ピリジルオキシ)ピロリドナミド		3.9	459	A
258.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-メチルピロリド]-2-メチル-2-(2-ピリジルオキシ)ピロリドナミド		3.9	459	B
259.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)-1-メチルピロリド]-2-(3,5-ジクロロフェニルオキシ)-2-メチルピロリドナミド		3.2	491	A
260.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)-1-メチルピロリド]-2-(3,5-ジクロロフェニルオキシ)-2-メチルピロリドナミド		3.2	491	B
261.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)-1-メチルピロリド]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルピロリドナミド		2.9	457	A
262.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ピリジル)-1-メチルピロリド]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルピロリドナミド		2.9	457	B

10

20

30

40

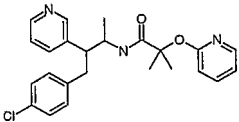
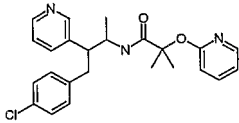
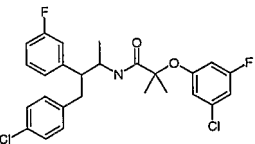
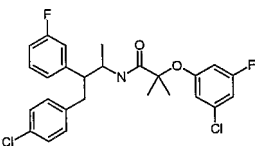
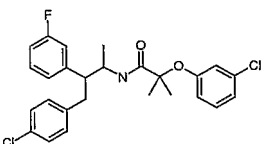
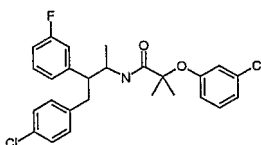
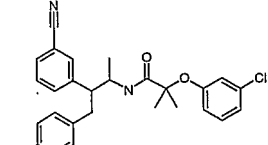
263.	N-[2-(3-フクロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピロリド]-2-メチル-2-(2-ヒリソルオキシ)プロパミド		4.09	501	A
264.	N-[2-(3-フクロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピロリド]-2-メチル-2-(2-ヒリソルオキシ)プロパミド		4.09	501	B
265.	N-[2-(3-フクロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピロリド]-2-メチル-2-(2-ヒリソルオキシ)プロパミド および N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ヨトフェニル)-1-メチルピロリド]-2-メチル-2-(2-ヒリソルオキシ)プロパミド (1:1混合物)		4.2	501/549	A
266.	N-[2-(3-フクロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピロリド]-2-メチル-2-(2-ヒリソルオキシ)プロパミド および N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ヨトフェニル)-1-メチルピロリド]-2-メチル-2-(2-ヒリソルオキシ)プロパミド (1:1混合物)		4.2	501/549	B
267.	N-[2-(3-フクロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピロリド]-2-メチル-2-(2-フェニルオキシ)プロパミド		4.4	500	A
268.	N-[2-(3-フクロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピロリド]-2-メチル-2-(2-フェニルオキシ)プロパミド		4.4	500	B

10

20

30

40

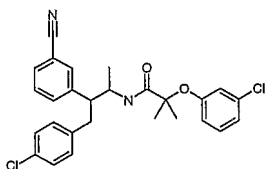
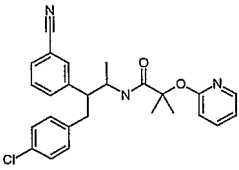
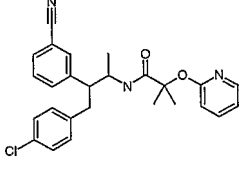
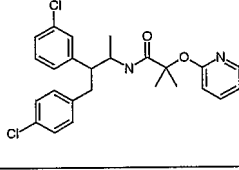
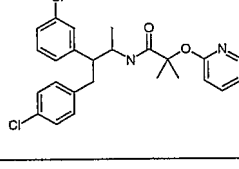
269.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ヒロリシール)-1-メチルプロピル]-2-(2-ヒロリシールオキシ)プロパミド		2.5	424	A
270.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ヒロリシール)-1-メチルプロピル]-2-(2-メチル-2-(2-ヒロリシールオキシ)プロパミド		2.5	424	B
271.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.6	492	A
272.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.6	492	B
273.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.4	474	A
274.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.4	474	B
275.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.3	481	A

10

20

30

40

276.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(3-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロpanアミド		4.3	481	B
277.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチル-2-(2-ピリジルオキシ)プロpanアミド		3.8	448	A
278.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチル-2-(2-ピリジルオキシ)プロpanアミド		3.8	448	B
279.	N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチル-2-(2-ピリジルオキシ)プロpanアミド		4.0	457	A
280.	N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチル-2-(2-ピリジルオキシ)プロpanアミド		4.0	457	BA

【0694】

参考例11からのN-[3-(4-クロロフェニル)-2-(S)-フェニル-1-(S)-30
-メチルプロピル]-アミン塩酸塩および適切な酸を用いて、表10中の下記化合物を製造して、単一のエナンチオマーを得た。

【0695】

【表 15】

表10: N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-アミン塩酸塩を用いて製造した単一エナンチオマー化合物

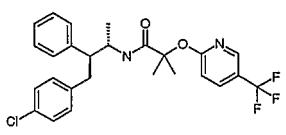
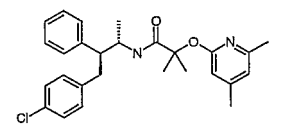
実施 例 番号	名称	構造	保持時間 (分)	HPLC- 質量 スペクトラム m/e
281.	N-[(2S, 3S)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(5-クロロピリジニルオキシ)-2-メチルプロピルアミド		4.2	457
282.	N-[(2S, 3S)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(6-メチルピリジニルオキシ)-2-メチルプロピルアミド		3.8	437
283.	N-[(2S, 3S)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-クロロ-5-フルオロフェニルオキシ)-2-メチルプロピルアミド		4.6	474
284.	N-[(2S, 3S)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(3-ヒタリジンニルオキシ)-2-メチルプロピルアミド		3.4	424
285.	N-[(2S, 3S)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニルオキシ)-2-メチルプロピルアミド		4.5	490

10

20

30

40

286.	N-[(2S, 3S)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(フェニルプロピル)-2-(5-トリフルオロメチルピリジノキシ)-2-メチルプロパミド]		4.3	491
287.	N-[(2S, 3S)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(フェニルプロピル)-2-(4, 6-ジメチルピリジノキシ)-2-メチルプロパミド]		3.8	451

10

【0696】

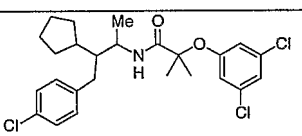
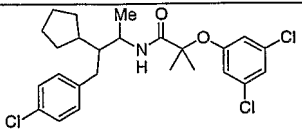
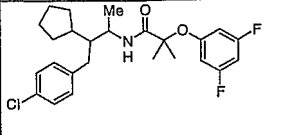
N-(2, 3-ジフェニル-1-メチルプロピルアミン)に代えて適切なアミンを用い、2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチルプロピオン酸に代えて適切なカルボン酸を用いて、実施例200の手順に従って表11中の下記化合物を製造した。

【0697】

【表16】

20

表11

実施例番号	名称	構造	保持時間(分)	HPLC-質量スペクトラム m/e
288.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-シクロヘンチル-1-メチル)プロピル-2-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパミド (ジastereomer-A)		5.3a	484.0
289.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-シクロヘンチル-1-メチル)プロピル-2-(3, 5-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパミド (ジastereomer-B)		5.3b	484.0
290.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-シクロヘンチル-1-メチル)プロピル-2-(3, 5-ジフルオロフェノキシ)-2-メチルプロパミド (ジastereomer-A)		4.9a	450.1

30

40

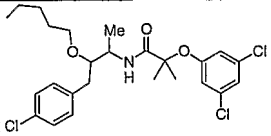
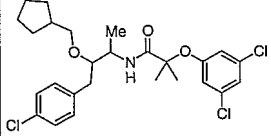
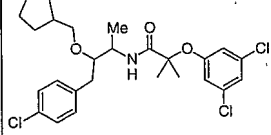
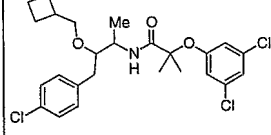
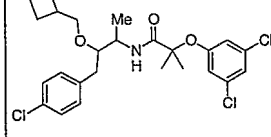
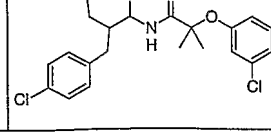
291.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-シクロペンチル-1-メチル)プロピル-2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-2-メチルプロパノアミド (システレオマー-B)		4.9 b	450.1
292.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-エトキシ-1-メチル)プロピル-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノアミド (システレオマー-A)		4.7	460.0
293.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-エトキシ-1-メチル)プロピル-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノアミド (システレオマー-B)		4.6	460.0
294.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-イソブチル-1-メチル)プロピル-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノアミド		4.9	458.0
295.	N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-ブトキシ)プロピル-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノアミド (システレオマー-A)		4.9	474.0
296.	N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-ブトキシ)プロピル-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノアミド (システレオマー-B)		4.8	474.0
297.	N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-ヘントキシ)プロピル-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパノアミド (システレオマー-A)		5.3	502.0

10

20

30

40

298.	N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2- ヘントキシ)プロピル-2-(3,5- ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパ (システレオマー-B)		5.1	502.0
299.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-シクロヘンチル メトキシ-1-メチル)プロピル-2-(3,5- ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパ (システレオマー-A)		5.3	514.0
300.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-シクロヘンチル メトキシ-1-メチル)プロピル-2-(3,5- ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパ (システレオマー-B)		5.2	514.0
301.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-シクロフチル メトキシ-1-メチル)プロピル-2-(3,5- ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパ (システレオマー-A)		5.1a	500.0
302.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-シクロフチル メトキシ-1-メチル)プロピル-2-(3,5- ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパ (システレオマー-B)		5.1b	500.0
303.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1-メチル) プロピル-2-(3,5-ジクロロフェノキシ) -2-メチルプロパ (システレオマー-A)		4.8	443.8

10

20

30

40

304.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-エチル-1-メチル)プロピル-2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.4	410.8
305.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-メトキシ-1-メチル)プロピル-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジ'アステレオマー-A)		4.6	445.8
306.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-メトキシ-1-メチル)プロピル-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジ'アステレオマー-B)		4.5	445.8
307.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-ピ'ロリジン-N-イル-1-メチル)プロピル-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド		3.3 3.5	484.9
308.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-ベン'ゾキシカルボニル-1-メチル)プロピル-2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.6 4.7	548.0

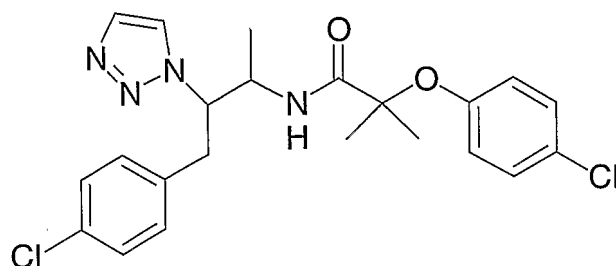
- a 極性が低い方のジ'アステレオマー対。
b 極性が高い方のジ'アステレオマー対。

【0698】

実施例309

【0699】

【化161】



N-(2-(1-(1,2,3-トリアゾリル))-3-(4-クロロフェニル)-1-
-メチルプロピル)-2-(4-クロロフェニルオキシ)-2-メチルプロパンアミド
2-アミノ-3-(1-(1,2,3-トリアゾリル)-4-(4-クロロフェニル))

ブタン（参考例 6 2）50 mg（0.2 mmol）、2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)-プロパン酸（44 mg、0.2 mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（0.102 mL、0.6 mmol）および PYBOP（117 mg、0.22 mmol）の CH₂Cl₂（2 mL）中混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を、エーテルを展開液とする TLC によって 3 回精製した。UV 活性の領域を掻き取り、5% MeOH を含む EtOAc 中で撹拌した。固体を濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を濃縮した。先に移動した帯域は、標題化合物のジアステレオマー A を油状物として与えた。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 1.26（d、3H）、1.47（s、3H）、1.49（s、3H）、3.185～3.232（m、1H）、3.404～3.466（m、1H）、4.44～4.49（m、1H）、4.941～4.992（m、1H）、6.796～7.256（d's、8H）、7.215（s、1H）、7.622（s、1H）。MS：m/e 447.1；保持時間 3.5 分。

10

【0700】

遅く移動する帯域は、標題化合物のジアステレオマー B を油状物として与えた。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 1.068（d、3H）、1.527（s、3H）、1.58（s、3H）、3.14～3.256（m、2H）、4.54～4.586（m、1H）、4.658～4.710（m、1H）、6.779～7.263（d's、8H）、7.167（s、1H）、7.597（s、1H）。MS：m/e 447.1；保持時間 3.5 分。

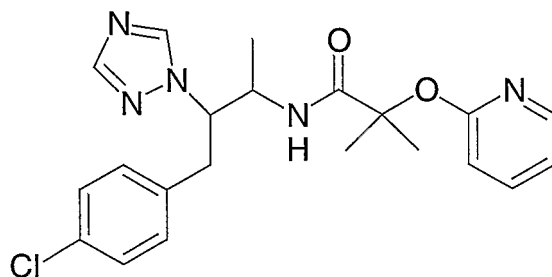
【0701】

20

実施例 310

【0702】

【化162】



30

N-(2-(1-(1,2,4-トリアゾリル))-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル)-2-(2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド

実施例 309 に記載の手順に従って、参考例 63 からのアミン（2 個の別個のジアステレオマーアジドの還元から誘導されたもの）と 2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)-プロパン酸に代えての 2-ピリジルオキシ-2-メチルプロパン酸とから、個々のジアステレオマーを独立に製造した。

【0703】

先に移動するアジドからの標題化合物のジアステレオマー A：LC-MS：m/e 447.1；保持時間 2.9 分。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）：δ 1.095（d、3H）、1.659（s、3H）、1.668（s、3H）、3.14～3.186（m、1H）、3.256～3.318（m、1H）、4.376～4.427（m、1H）、4.554～4.603（m、1H）、6.22（d、1H）、6.763（d、1H）、6.858（d、2H）、6.908～6.939（m、1H）、7.161（d、2H）、7.50（s、1H）、7.605～7.649（m、1H）、7.911（s、1H）。

40

【0704】

シリカゲルで遅く移動するアジドから誘導された標題のジアステレオマーアミド：LC-MS：m/e 447.1；保持時間 3.0 分。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）

50

₃) : 80.881 (d、3H)、1.719 (s、3H)、1.818 (s、3H)、2.94~3.025 (m、2H)、4.225~4.27 (m、1H)、4.551~4.60 (m、1H)、6.694 (d、2H)、6.822~6.852 (m、1H)、6.895 (d、1H)、7.151 (d、2H)、7.553 (s、1H)、7.604~7.648 (m、1H)、7.856 (s、1H)、8.042~8.058 (m、1H)。

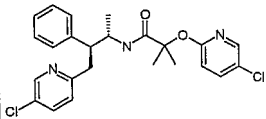
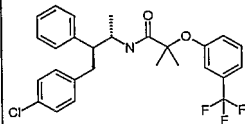
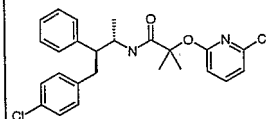
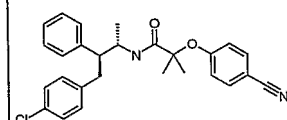
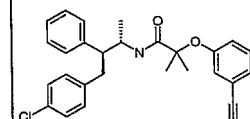
【0705】

実施例62~63に記載の手順（アシルクロライド中間体を介するもの）または実施例200（カップリング試薬を使用）に従って、N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(S)-フェニル-1-(S)-メチルプロピル]アミン、塩酸塩（参考例11）またはN-[3-(5-クロロ-2-ピリジル)-2-(S)-フェニル-1-(S)-メチルプロピル]アミン塩酸塩（参考例66）および適切なカルボン酸から、実施例311~323（表12）の化合物を製造した。

【0706】

【表 17】

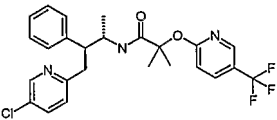
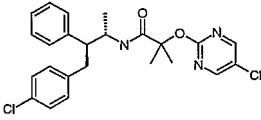
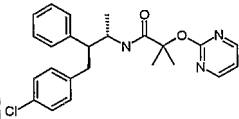
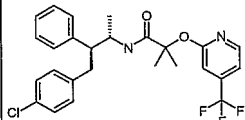
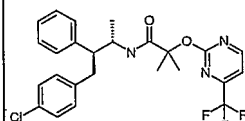
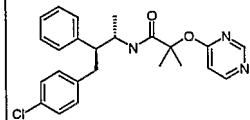
表12

実施 例 番号	名称	構造	保持時間 (分)	HPLC- 質量 スペクトラム m/e
311.	N-[3-(5-クロロ-2-ヒリシ [°] ル)- 2(S)-フェニル-1(S)- メチル [°] ロビ [°] ル]-2-(5-クロロ-2- ヒリシ [°] ルオキシ)-2-メチル [°] ロハ [°] ンアミト [°]		3.8	458
312.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)- フェニル-1(S)-メチル [°] ロビ [°] ル]-2- (3-トリフルオロメチルフェニルオキシ)-2- メチル [°] ロハ [°] ンアミト [°]		4.6	490
313.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)- フェニル-1(S)-メチル [°] ロビ [°] ル]-2- (6-クロロ-2-ヒリシ [°] ルオキシ)-2- メチル [°] ロハ [°] ンアミト [°]		4.2	457
314.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)- フェニル-1(S)-メチル [°] ロビ [°] ル]- 2-(4-シアノフェニルオキシ)- 2-メチル [°] ロハ [°] ンアミト [°]		4.1	447
315.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)- フェニル-1(S)-メチル [°] ロビ [°] ル]-2- (3-シアノフェニルオキシ)-2- メチル [°] ロハ [°] ンアミト [°]		4.1	447

10

20

30

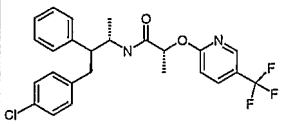
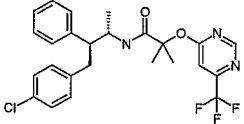
316.	N-[3-(5-クロロ-2-ヒ°リジ°ル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチル°ロピ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.7	492
317.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチル°ロピ°ル]-2-(5-クロロ-2-ヒ°リミジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.9	458
318.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチル°ロピ°ル]-2-(2-ヒ°リミジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.6	424
319.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチル°ロピ°ル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		4.3	491
320.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチル°ロピ°ル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ヒ°リミジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.9	492
321.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチル°ロピ°ル]-2-(4-ヒ°リミジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.2	424

10

20

30

40

322.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2(R)-(4-トリフルオロメチル-2-ヒリシロキシ)プロパミド		3.8	477
323.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2(S)-フェニル-1(S)-メチルプロピル]-2-(4-トリフルオロメチル-4-ヒリシロキシ)-2-ヒリシロキシ-2-メチルプロパミド		4.1	492

10

【0707】

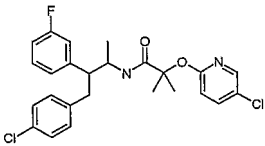
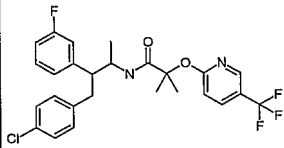
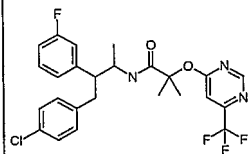
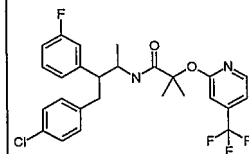
実施例62～63に記載の手順（アシルクロライド中間体を介するもの）または実施例200（カップリング試薬を使用）に従って、適切なアミンおよび参考例の酸から実施例324～363（表13）の化合物を製造した。

【0708】

20

【表 18】

表13

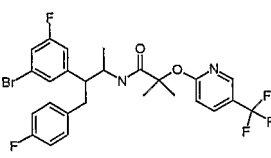
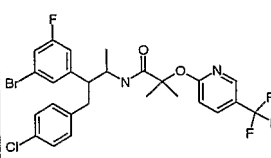
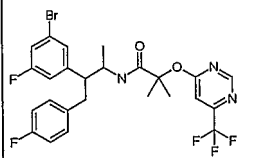
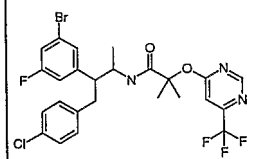
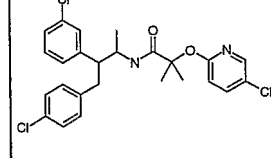
実施 例 番号	名称	構造	保持時間 (分)	HPLC- 質量 スペクトラム m/e	ジ'アステロマー αおよび/ またはβ
324.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-クロロ-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.3	475	α
325.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.2	509	α
326.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.1	510	α
327.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパミド		4.3	509	α

10

20

30

40

328.	N-[2-(3-フ ^ロ ロモ-5-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル ^フ ロピ ^ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ ^ロ リジ ^ル オキシ)-2-メチル ^フ ロハ ^ン アミト ^ロ		4.3	571	α
329.	N-[2-(3-フ ^ロ ロモ-5-フルオロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル ^フ ロピ ^ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ ^ロ リジ ^ル オキシ)-2-メチル ^フ ロハ ^ン アミト ^ロ		4.4	587	α
330.	N-[2-(3-フ ^ロ ロモ-5-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル ^フ ロピ ^ル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒ ^ロ リジ ^ル オキシ)-2-メチル ^フ ロハ ^ン アミト ^ロ		4.1	572	α
331.	N-[2-(3-フ ^ロ ロモ-5-フルオロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル ^フ ロピ ^ル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒ ^ロ リジ ^ル オキシ)-2-メチル ^フ ロハ ^ン アミト ^ロ		4.3	588	α
332.	N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル ^フ ロピ ^ル]-2-(5-クロロ-2-ヒ ^ロ リジ ^ル オキシ)-2-メチル ^フ ロハ ^ン アミト ^ロ		4.4	491	α

10

20

30

40

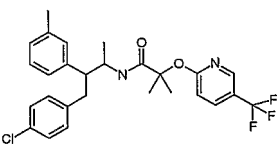
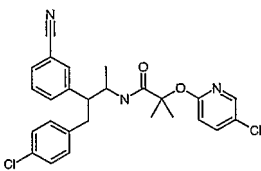
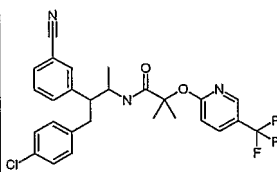
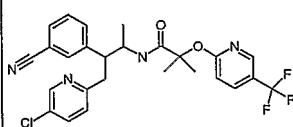
333.	N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(5-クロロ-2-ヒ°リジ°ル)-1-メチルプ°ロヒ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロハ°ンアミト°		4.0	526	α
334.	N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプ°ロヒ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロハ°ンアミト°		4.4	525	α
335.	N-[2-(3-ブ°ロモフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプ°ロヒ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロハ°ンアミト°		4.4	569	α
336.	N-[2-(3-ブ°ロモフェニル)-3-(5-クロロ-2-ヒ°リジ°ル)-1-メチルプ°ロヒ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロハ°ンアミト°		3.9	570	α
337.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-メチルプ°ロヒ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロハ°ンアミト°		4.4	559	α

10

20

30

40

338.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.4	505	α
339.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.0	482	α
340.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.1	516	α
341.	N-[3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルプロパンアミド		3.6	517	α

10

20

30

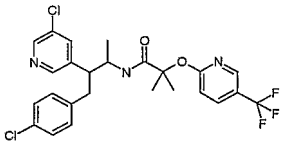
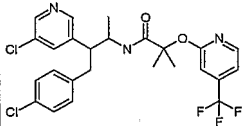
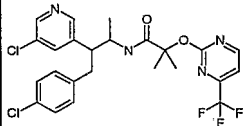
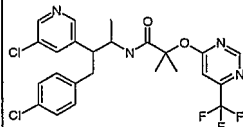
342.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ)-2-メチルプロピルアミド		4.0	517	α
343.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(2-ヒドロキシ)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルプロピルアミド		2.8	492	α
344.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ヒドロキシ)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルプロピルアミド		2.7	492	α
345.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-フルオロ-3-ヒドロキシ)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルプロピルアミド		3.6	510	α
346.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-フルオロ-3-ヒドロキシ)-1-メチルプロピル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ)-2-メチルプロピルアミド		3.4	511	α

10

20

30

40

347.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチル°ロビ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.9	526	α
348.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチル°ロビ°ル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.9	526	α
349.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチル°ロビ°ル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ヒ°リミジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.5	527	α
350.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチル°ロビ°ル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒ°リミジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.6	527	α

10

20

30

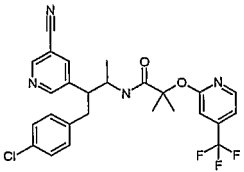
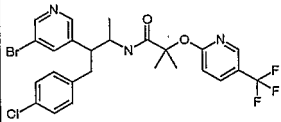
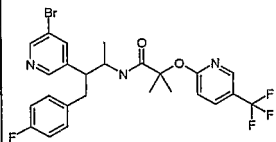
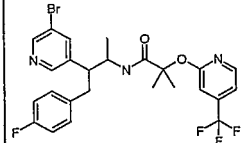
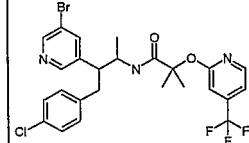
351.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチル°ロピ°ル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.8	510	α
352.	N-[2-(5-クロロ-3-ヒ°リジ°ル)-3-シクロ°チル-1-メチル°ロピ°ル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		4.0	470	α/β 6:1
353.	N-[2-(5-クロロ-3-ヒ°リジ°ル)-3-シクロ°チル-5-メチル-2-ヘキシル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.9	458	α/β 6:1
354.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチル°ロピ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.7	517	α
355.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチル°ロピ°ル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.6	518	α

10

20

30

40

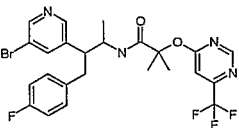
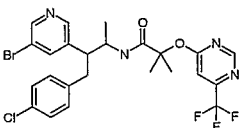
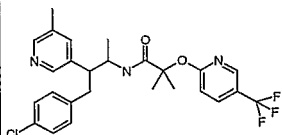
356.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチルプロピル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		3.9	517	α
357.	N-[2-(5-ブ°ロモ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.0	570	α
358.	N-[2-(5-ブ°ロモ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		3.8	554	α
359.	N-[2-(5-ブ°ロモ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		3.9	554	α
360.	N-[2-(5-ブ°ロモ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.0	570	α

10

20

30

40

361.	N-[2-(5-フルオロ-3-ヒドロキシ- -3-(4-フルオロフェニル)-1- メチルピロリジン)-2-(6- トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ- -2-メチルピロリジン)アミド]		3.7	555	α
362.	N-[2-(5-フルオロ-3-ヒドロキシ- -3-(4-クロロフェニル)-1- メチルピロリジン)-2-(6- トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ- -2-メチルピロリジン)アミド]		3.9	571	α
363.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-メチル-3-ヒドロキシ- -1-メチルピロリジン)-2-(5- トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ- -2-メチルピロリジン)アミド]		2.8	506	α

10

20

【0709】

(1) 溶離液組成 (4%~15%エタノール/ヘキサン)、(2) 流量 (6~9 mL/分) および (3) 注入容量 (200~2000 μ L) に適切な変更を加えて、相当するラセミ物 (表13) から実施例149~150に記載の手順に従って、実施例364~436 (表14) を単一のエナンチオマーとして単離した。

30

【0710】

【表 19】

表14: 実施例149～150に記載の方法に従って単離されたエナンチオマー化合物

実施例 番号	名称	構造	保持時間 (分)	HPLC- 質量 スペクトラム m/e	エナンチオマー AまたはB
364.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ)-2-メチルプロパミド		4.4	475	A
365.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ)-2-メチルプロパミド		4.4	475	B
366.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルプロパミド		4.2	509	A
367.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルプロパミド		4.2	509	B
368.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ)-2-メチルプロパミド		4.1	510	A

10

20

30

40

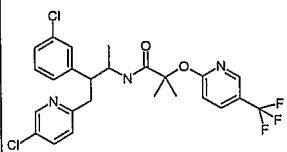
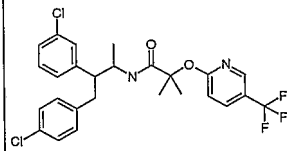
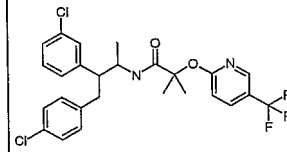
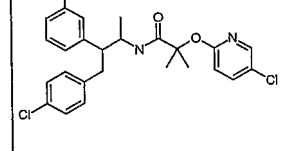
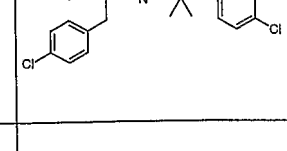
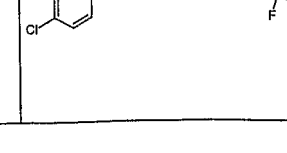
369.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルピロリジン-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ)-2-メチルピロリジンアミド]		4.1	510	B
370.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルピロリジン-2-(4-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルピロリジンアミド]		4.3	509	A
371.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-フルオロフェニル)-1-メチルピロリジン-2-(4-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルピロリジンアミド]		4.3	509	B
372.	N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピロリジン-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ)-2-メチルピロリジンアミド]		4.5	491	A
373.	N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピロリジン-2-(5-クロロ-2-ヒドロキシ)-2-メチルピロリジンアミド]		4.5	491	B
374.	N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ)-1-メチルピロリジン-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルピロリジンアミド]		3.9	526	B

10

20

30

40

375.	N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(5-クロロ-2-ヒ°リジ°ル)-1-メチル°ロピ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.9	526	A
376.	N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル°ロピ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		4.4	525	A
377.	N-[2-(3-クロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル°ロピ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		4.4	525	B
378.	N-[2-(3-ブロモフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル°ロピ°ル]-2-(5-クロロ-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		4.3	579	A
379.	N-[2-(3-ブロモフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル°ロピ°ル]-2-(5-クロロ-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		4.3	579	B
380.	N-[2-(3-ブロモフェニル)-3-(5-クロロ-2-ヒ°リジ°ル)-1-メチル°ロピ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.9	570	A

10

20

30

40

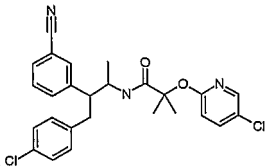
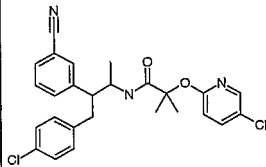
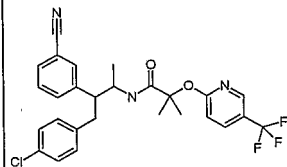
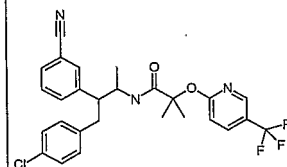
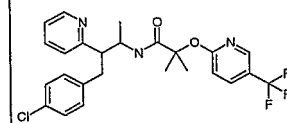
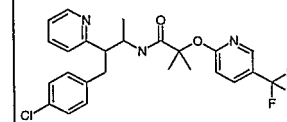
381.	N-[2-(3-フルオロフェニル)-3-(5-クロロ-2-ヒドロキシ)-1-メチルピペリジン]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルピペリジンアミド		3.9	570	B
382.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-メチルピペリジン]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルピペリジンアミド		4.4	559	A
383.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-メチルピペリジン]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルピペリジンアミド		4.4	559	B
384.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルフェニル)-1-メチルピペリジン]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルピペリジンアミド		4.4	505	A
385.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルフェニル)-1-メチルピペリジン]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシ)-2-メチルピペリジンアミド		4.4	505	B

10

20

30

40

386.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルピロピル] -2-(5-クロロ-2-ヒピリルオキシ) -2-メチルピロピル アミト		4.2	482	A
387.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルピロピル] -2-(5-クロロ-2-ヒピリルオキシ) -2-メチルピロピル アミト		4.2	482	B
388.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルピロピル] -2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒピリルオキシ)-2- メチルピロピル アミト		3.9	516	A
389.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルピロピル] -2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒピリルオキシ)-2- メチルピロピル アミト		3.9	516	B
390.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(2-ヒピリル)-1-メチルピロピル] -2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒピリルオキシ)-2- メチルピロピル アミト		2.8	492	A
391.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(2-ヒピリル)-1-メチルピロピル] -2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒピリルオキシ)-2- メチルピロピル アミト		2.8	492	B

10

20

30

40

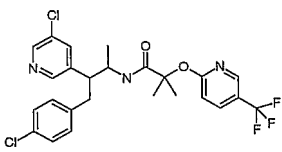
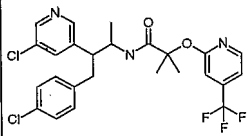
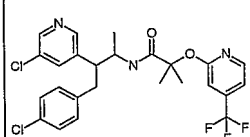
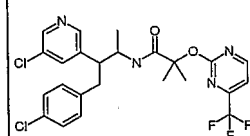
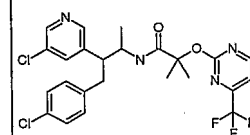
392.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-ヒ°リジ°ル)-1-メチルプ°ロピ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロパ°ンアミト°		2.7	492	B
393.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-フルオロ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチルプ°ロピ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロパ°ンアミト°		3.6	510	A
394.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-フルオロ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチルプ°ロピ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロパ°ンアミト°		3.6	510	B
395.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-フルオロ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチルプ°ロピ°ル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒ°リミジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロパ°ンアミト°		3.4	511	A
396.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-フルオロ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチルプ°ロピ°ル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒ°リミジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロパ°ンアミト°		3.4	511	B
397.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチルプ°ロピ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロパ°ンアミト°		3.8	526	A

10

20

30

40

398.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ヒﾟリシﾟル)-1-メチルﾟロヒﾟル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒﾟリシﾟルオキシ)-2-メチルﾟロハﾟンアミト		3.8	526	B
399.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ヒﾟリシﾟル)-1-メチルﾟロヒﾟル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ヒﾟリシﾟルオキシ)-2-メチルﾟロハﾟンアミト		3.9	526	A
400.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ヒﾟリシﾟル)-1-メチルﾟロヒﾟル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ヒﾟリシﾟルオキシ)-2-メチルﾟロハﾟンアミト		3.9	526	B
401.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ヒﾟリシﾟル)-1-メチルﾟロヒﾟル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ヒﾟリシﾟルオキシ)-2-メチルﾟロハﾟンアミト		3.5	527	A
402.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ヒﾟリシﾟル)-1-メチルﾟロヒﾟル]-2-(4-トリフルオロメチル-2-ヒﾟリシﾟルオキシ)-2-メチルﾟロハﾟンアミト		3.5	527	B

10

20

30

403.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチル°ロピ°ル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒ°リミシ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.6	527	A
404.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチル°ロピ°ル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒ°リミシ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.6	527	B
405.	N-[2-(5-クロロ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル°ロピ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-4-ヒ°リシ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.8	510	A
406.	N-[2-(5-クロロ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル°ロピ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-4-ヒ°リシ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		3.8	510	B
407.	N-[2-(5-クロロ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(シクロブ°チル-1-メチル°ロピ°ル)-2-(5-トリフルオロメチル-4-ヒ°リシ°ルオキシ)-2-メチル°ロハ°ンアミト°		4.0	470	A

10

20

30

40

408.	N-[2-(5-クロロ-3-ピリジル)-3-シクロブチル-1-メチルピロリジン]-2-(5-トリフルオロメチル-4-ピリルオキシ)-2-メチルピロリジンアミド		4.0	470	B
409.	N-[2-(5-クロロ-3-ピリジル)-3-シクロブチル-1-メチルピロリジン]-2-(5-トリフルオロメチル-4-ピリルオキシ)-2-メチルピロリジンアミド		4.0	470	C
410.	N-[2-(5-クロロ-3-ピリジル)-3-シクロブチル-1-メチルピロリジン]-2-(5-トリフルオロメチル-4-ピリルオキシ)-2-メチルピロリジンアミド		4.0	470	D
411.	N-[2-(5-クロロ-3-ピリジル)-1,4-ジメチルペンチル]-2-(5-トリフルオロメチル-4-ピリルオキシ)-2-メチルピロリジンアミド		3.9	458	A
412.	N-[2-(5-クロロ-3-ピリジル)-1,4-ジメチルペンチル]-2-(5-トリフルオロメチル-4-ピリルオキシ)-2-メチルピロリジンアミド		3.9	458	B
413.	N-[2-(5-クロロ-3-ピリジル)-1,4-ジメチルペンチル]-2-(5-トリフルオロメチル-4-ピリルオキシ)-2-メチルピロリジンアミド		3.9	458	C

10

20

30

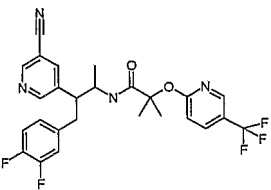
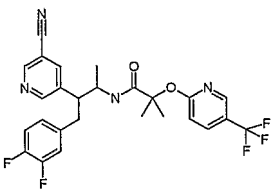
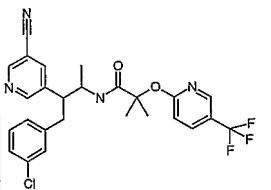
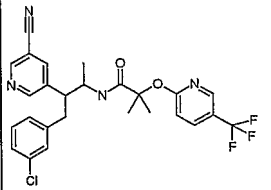
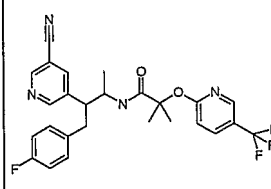
40

414.	N-[2-(5-クロロ-3-ピリジル)-1,4-ジメチルペンチル]-2-(5-トリフルオロメチル-4-ピリルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		3.9	458	D
415.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		3.7	517	A
416.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		3.7	517	B
417.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ピリミジン-2-イルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		3.6	518	A
418.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ピリミジン-2-イルオキシ)-2-メチルプロパノアミド		3.6	518	B

10

20

30

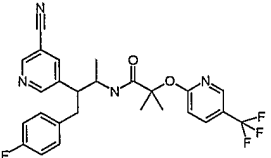
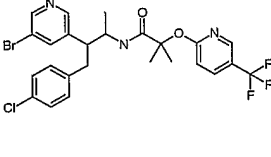
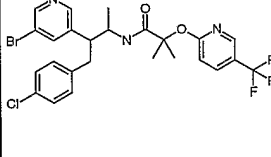
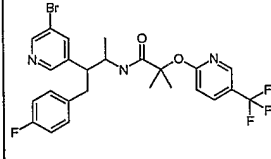
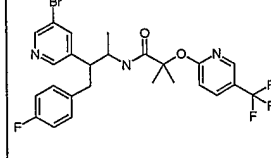
419.	N-[2-(5-シアノ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(3,4-ジ°フルオロフェニル)-1-メチルプ°ロヒ°ル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒ°リミジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロハ°ンアミト°		3.7	519	A
420.	N-[2-(5-シアノ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(3,4-ジ°フルオロフェニル)-1-メチルプ°ロヒ°ル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒ°リミジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロハ°ンアミト°		3.7	519	B
421.	N-[3-(3-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチルプ°ロヒ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロハ°ンアミト°		3.8	517	A
422.	N-[3-(3-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ヒ°リジ°ル)-1-メチルプ°ロヒ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロハ°ンアミト°		3.8	517	B
423.	N-[2-(5-シアノ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプ°ロヒ°ル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプ°ロハ°ンアミト°		3.7	501	A

10

20

30

40

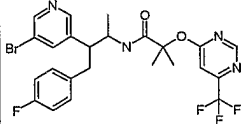
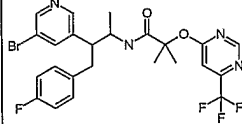
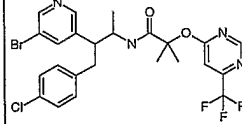
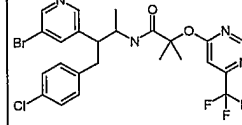
424.	N-[2-(5-シアノ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプロパミト°		3.7	501	B
425.	N-[2-(5-フ°ロモ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプロパミト°		4.0	570	A
426.	N-[2-(5-フ°ロモ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプロパミト°		4.0	570	B
427.	N-[2-(5-フ°ロモ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプロパミト°		3.8	554	A
428.	N-[2-(5-フ°ロモ-3-ヒ°リジ°ル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ヒ°リジ°ルオキシ)-2-メチルプロパミト°		3.8	554	B

10

20

30

40

429.	N-[2-(5-フルオロ-3-ヒドロキシ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルピペリジン]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ)-2-メチルピペリジンアミド		3.7	555	A
430.	N-[2-(5-フルオロ-3-ヒドロキシ)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルピペリジン]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ)-2-メチルピペリジンアミド		3.7	555	B
431.	N-[2-(5-フルオロ-3-ヒドロキシ)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピペリジン]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ)-2-メチルピペリジンアミド		3.8	571	A
432.	N-[2-(5-フルオロ-3-ヒドロキシ)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピペリジン]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシ)-2-メチルピペリジンアミド		3.8	571	B

10

20

30

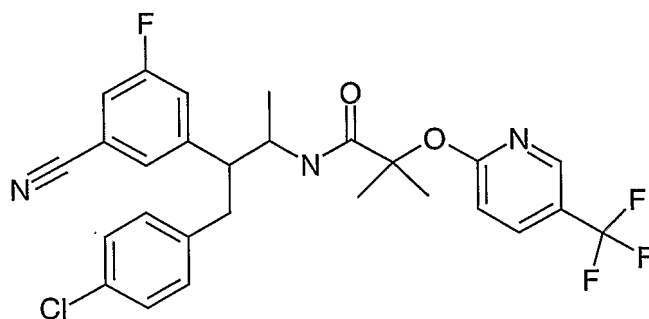
433.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		2.8	506	A
434.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-メチル-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		2.8	506	B
435.	N-[2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-クロロ-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.5	535	A
436.	N-[2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-クロロ-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド		4.5	535	B

【0711】

実施例 437

【0712】

【化163】



N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジアステレオマーαならびにエナンチオマーAおよびB)

N-[2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (実施例 330、92 mg、0.16 mmol)、シアン化ナトリウム (12 mg、0.24 mmol)、18-クラウン-6 (63 mg、0.24 mmol)

およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（92 mg、0.08 mmol）のジオキサン（2 mL）中混合物を、窒素下に100℃で14時間加熱した。冷却して室温とした後、得られた混合物を水（50 mL）とEtOAc（50 mL）との間で分配した。有機層を分離し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮し、残留物を30% EtOAc／ヘキサンを溶離液とするシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をラセミ混合物として得た。¹H NMR（500 MHz、CD₃OD）：δ 8.26（br s、1H）、7.96（d、1H）、7.93（dd、1H）、7.30（br d、1H）、7.22（s、1H）、7.15（br d、1H）、7.06（d、2H）、7.05（m、1H）、6.74（d、2H）、4.24（m、1H）、3.05（dd、1H）、2.91（m、1H）、2.63（dd、1H）、1.74（s、3H）、1.72（s、3H）、0.83（d、3H）。LC-MS：m/e 534（M+H）⁺（4.2分）。

【0713】

上記で得られたラセミ混合物を、8%エタノール／ヘキサン（流量9 mL／分、1回の注入量500 μL）によってキラルパックADカラム（2 cm×25 cm）で溶離を行う分取HPLCによって、エナンチオマーAとエナンチオマーBに分離した。

【0714】

先に溶出するエナンチオマー（エナンチオマーA）：分析HPLC：保持時間＝8.2分（キラルパックADカラム、流量＝0.75 mL／分、8%エタノール／ヘキサン）。LC-MS：m/e 534（M+H）⁺（4.2分）。

【0715】

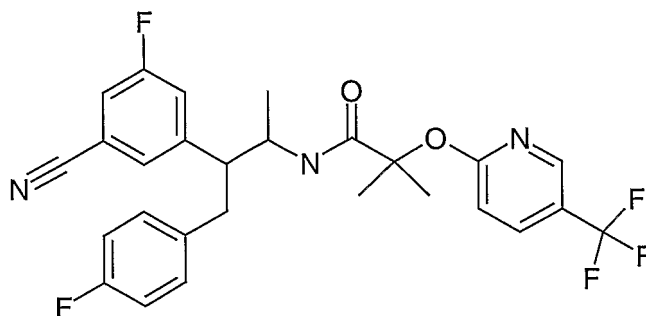
遅く溶出するエナンチオマー（エナンチオマーB）：分析HPLC：保持時間＝11.0分（キラルパックADカラム、流量＝0.75 mL／分、8%エタノール／ヘキサン）。LC-MS：m/e 534（M+H）⁺（4.2分）。

【0716】

実施例 438

【0717】

【化164】



N-[2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド（ジアステレオマーαならびにエナンチオマーAおよびB）

実施例437に記載の手順に従って、N-[2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド（実施例329）から標題化合物を製造した。LC-MS：m/e 518（M+H）⁺（4.1分）。

【0718】

先に溶出するエナンチオマー（エナンチオマーA）：分析HPLC：保持時間＝8.2分（キラルパックADカラム、流量＝0.75 mL／分、8%エタノール／ヘキサン）。LC-MS：m/e 518（M+H）⁺（4.1分）。

【0719】

遅く溶出するエナンチオマー（エナンチオマーB）：分析HPLC：保持時間＝11.0分

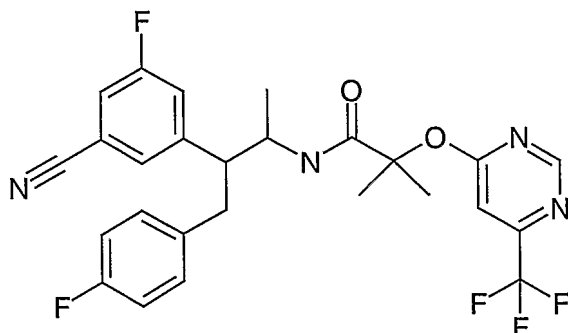
2分（キラルパックADカラム、流量＝0.75 mL/分、8%エタノール/ヘキサン）。LC-MS：m/e 518 (M+H)⁺ (4.1分)。

【0720】

実施例439

【0721】

【化165】



10

N-[2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジアステレオマーα)

実施例437に記載の手順に従って、N-[2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (実施例331) から標題化合物を製造した。LC-MS：m/e 519 (M+H)⁺ (3.8分)。

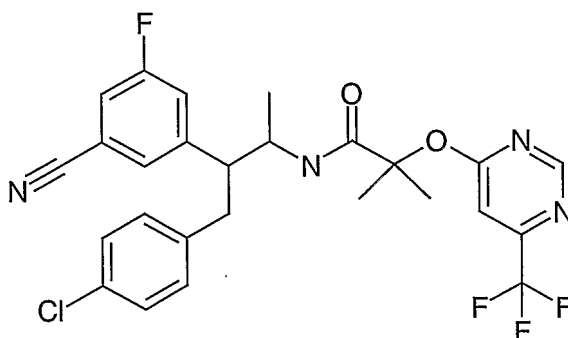
20

【0722】

実施例440

【0723】

【化166】



30

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (ジアステレオマーα)

実施例4370に記載の手順に従って、N-[2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(6-トリフルオロメチル-4-ピリミジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (実施例332) から標題化合物を製造した。LC-MS：m/e 535 (M+H)⁺ (4.1分)。

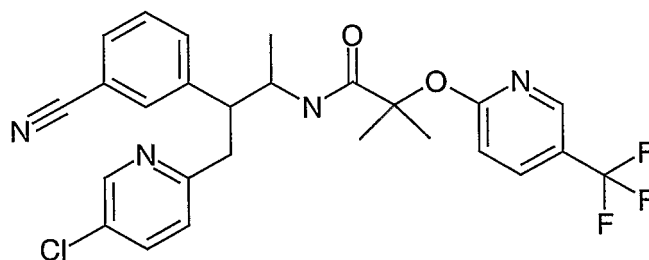
40

【0724】

実施例441

【0725】

【化 1 6 7】



10

N-[3-(5-クロロ-2-ピリジル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (エナンチオマーAおよびB)

実施例 4 3 7 に記載の手順に従って、標題化合物を N-[2-(3-ブロモフェニル)-3-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (実施例 3 8 2) から製造した。

【0 7 2 6】

先に溶出するエナンチオマー (エナンチオマーA) : 分析 H P L C : 保持時間 = 8 . 9 分 (キラルパック AD カラム、流量 = 0 . 7 5 m L / 分、1 0 % エタノール / ヘキサン) 。 L C - M S : m / e 5 1 7 (M + H)⁺ (3 . 6 分)。

20

【0 7 2 7】

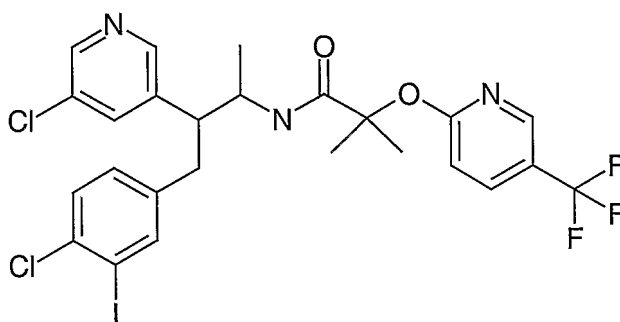
遅く溶出するエナンチオマー (エナンチオマーB) : 分析 H P L C : 保持時間 = 1 1 . 1 分 (キラルパック AD カラム、流量 = 0 . 7 5 m L / 分、1 0 % エタノール / ヘキサン) 。 L C - M S : m / e 5 1 7 (M + H)⁺ (3 . 6 分)。

【0 7 2 8】

実施例 4 4 2

【0 7 2 9】

【化 1 6 8】



30

N-[2-(5-クロロ-3-ピリジル)-3-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (エナンチオマーB)

40

バルエンガの報告 (Barluenga, J. Org. Chem., 1990, 55, 3104) の手順を用いた。そこで、N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-クロロ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (実施例 3 9 8、2 2 m g、0 . 0 4 1 m m o l) およびビス (ピリジン) ヨードニウムテトラフルオロボレート (3 0 m g、0 . 0 8 2 m m o l) の脱水 C H₂ C l₂ (0 . 3 m L) 溶液に、トリフ酸 (1 8 μ L、0 . 2 0 m m o l) を加えた。室温で 5 0 分間攪拌後、反応混合物を氷 (2 0 g) と重亜硫酸ナトリウム (1 g) の混合物に投入し、E t O A c で抽出した。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮

50

して乾固させて粗生成物を得た。それを、75%から100%水／アセトニトリル（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いる逆相HPLCカラムで溶離を行う分取HPLCによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR（500MHz、CD₃OD）：δ 8.43（d、1H）、8.32（s、1H）、8.10（s、1H）、8.04（d、1H）、7.99（dd、1H）、7.82（m、1H）、7.36（d、1H）、7.22（d、1H）、7.08（d、1H）、6.78（dd、1H）、4.29（m、1H）、3.03（dd、1H）、2.94（m、1H）、2.64（dd、1H）、1.78（s、3H）、1.75（s、3H）、0.88（d、3H）。LC-MS：m/e 652（M+H）⁺（4.1分）。

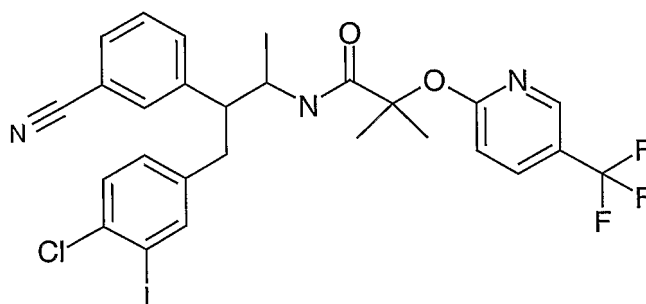
【0730】

10

実施例443

【0731】

【化169】



20

N-[3-(4-クロロ-3-ヨードフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド（エナンチオマーB）

実施例442に記載の手順に従って、N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド（エナンチオマーB）（実施例389）から標題化合物を製造した。¹H NMR（500MHz、CD₃OD）：δ 8.31（s、1H）、8.02（d、1H）、7.98（dd、1H）、7.54（d、1H）、7.5～7.4（m、2H）、7.35（d、1H）、7.27（d、1H）、7.17（d、1H）、7.08（d、1H）、6.70（dd、1H）、4.27（m、1H）、2.98（dd、1H）、2.84（m、1H）、2.61（dd、1H）、1.78（s、3H）、1.75（s、3H）、0.83（d、3H）。LC-MS：m/e 642（M+H）⁺（4.2分）。

30

【0732】

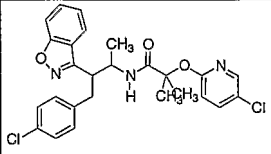
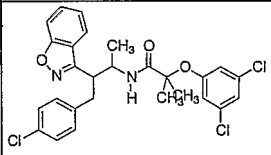
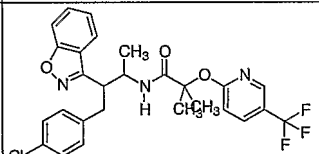
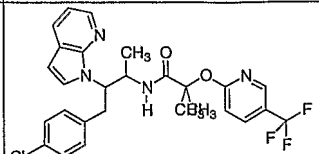
実施例444～451（表15）の化合物を、シリカゲルクロマトグラフィーカラムで、示したジアステレオマー（異性体AまたはB）として単離した。ここで示した単一のエナンチオマーは、上記のキラルADカラムで分離した。

40

【0733】

【表 20】

表15

実施 例 番号	名称	構造	保持時間 (分)	HPLC- 質量 スペクトラム m/e	ジ・アステロマー AまたはB
444.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2- ベンゾイソオキサゾール-3-イル) -1-メチル)プロピル-2-(5- クロロ-2-オキシピリジン-2-イル) -2-メチルプロパミド		4.1, 4.3	498.1	A and B
445.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2- (ベンゾイソオキサゾール-3-イル) -1-メチル)プロピル-2- (3,5-ジクロロフェノキシ)-2- メチルプロパミド		4.7, 4.8	532.8	A and B
446.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2- (ベンゾイソオキサゾール-3-イル) -1-メチル)プロピル-2- (5-トリフルオロメチル-2- オキシピリジン-2-イル) 2-メチルプロパミド		4.2	532.1	B
447.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2- (7-アザインドール-N-イル) -1-メチル)プロピル-2- (5-トリフルオロメチル-2- オキシピリジン-2-イル)-2- メチルプロパミド		3.89	532.1	B

10

20

30

40

448.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-(N-メチル-N-フェニル)アミノ-1-メチル)プロピル-2-(5-トリフルオロメチル-2-オキシビリジン-2-イル)-2-メチルプロパミド		4.40	521	異性体Bから誘導された単一のエナンチオマー
449.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-(インドール-N-イル)-1-メチル)プロピル-2-(5-トリフルオロメチル-2-オキシビリジン-2-イル)-2-メチルプロパミド		4.32 ^{b,c}	531	異性体Bから誘導された単一のエナンチオマー
450.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-(インドリン-N-イル)-1-メチル)プロピル-2-(4-トリフルオロメチル-2-オキシビリジン-2-イル)-2-メチルプロパミド		4.32 ^b	531	B
451.	N-(3-(4-クロロフェニル)-2-(インドリン-N-イル)-1-メチル)プロピル-2-(5-トリフルオロメチル-2-オキシビリジン-2-イル)-2-メチルプロパミド		4.40 ^b	532	B

【0734】

実施例452

【0735】

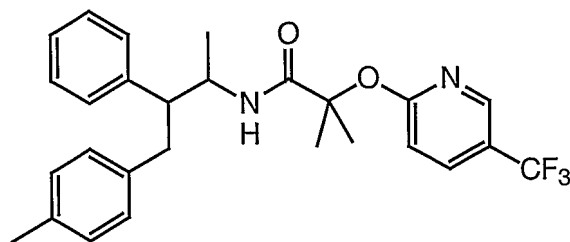
10

20

30

40

【化 170】



2-メチル-N-[1-メチル-3-(4-メチルフェニル)-2-フェニルプロピル] -2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}プロパンアミド 10

2-メチル-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}プロパン酸(参考例55、250mg、1.04mmol)および4-(4-メチルフェニル)-3-フェニルブタン-2-アミン(参考例102、260mg、1.04mmol、4種類の異性体の混合物)のCH₂Cl₂(5.5mL)溶液に室温で、ジイソプロピルエチルアミン(272μL、1.56mmol)と次にPYBOP(649mg、1.25mmol)を加え、反応混合物を終夜攪拌した。反応液の精製を、反応混合物を直接シリカゲルカラムに乗せ、0%から30%EtOAc/ヘキサンで溶離することで行って、標題化合物を4種類の異性体の混合物として得た。ジアステレオマーを、20mL/分にて97%ヘキサン：3%エタノールで溶離を行うゾルバックス(ZORBAX)RxSi 20

カラムでのHPLCによって分離して、

一極性が低い方のジアステレオマー4.73分で溶出；極性が高い方のジアステレオマー5.87分で溶出という保持時間を得た。極性が高い方のジアステレオマーをさらに、8mL/分にて95%ヘキサン：5%エタノールを溶離液とするキラルバックADカラムでエナンチオマーに分離し、

極性が低い方のエナンチオマー6.84分で溶出；極性が高い方のジアステレオマー8.36分で溶出という保持時間を得た。

【0736】

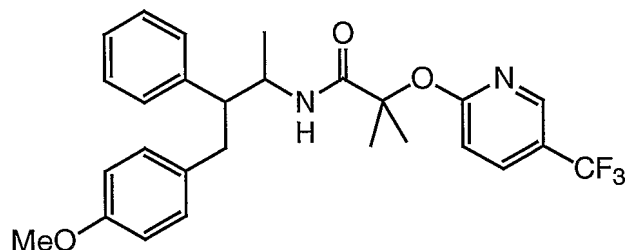
極性が低い方のジアステレオマー：¹H NMR(500MHz、CDCl₃)：δ 8.44(s、1H)、7.86(dd、J=8.6、2.5Hz、1H)、7.19(t、J=3.2Hz、3H)、7.00(dd、J=21.3、8.0Hz、4H)、6.91(m、2H)、6.83(d、J=8.7Hz、1H)、5.70(d、J=9.4Hz、1H)、4.43(m、1H)、3.02(dd、J=13.3、6.7Hz、1H)、2.84(d t、J=7.3、4.3Hz、1H)、2.84(dd、J=13.2、7.7Hz、1H)、2.29(s、3H)、1.69(s、3H)、1.66(s、3H)、1.03(d、J=6.8Hz、3H)。LC-MS：m/e 471(M+H)⁺(4.22分)。

【0737】

極性が高い方のジアステレオマー：¹H NMR(500MHz、CDCl₃)：δ 8.40(s、1H)、7.83(dd、J=8.7、2.6Hz、1H)、7.21(m、3H)、7.00(dd、J=30.4、6.2Hz、4H)、6.82(t、J=9.2Hz、3H)、5.84(d、J=9.2Hz、1H)、4.36(dd t、J=9.1、6.7、6.6Hz、1H)、3.06(dd、J=12.8、4.1Hz、1H)、2.88(m、1H)、2.26(s、3H)、1.78(s、3H)、1.73(s、3H)、0.92(d、J=6.6Hz、3H)。LC-MS：m/e 471(M+H)⁺(4.17分)。実施例453

【0738】

【化 1 7 1】



10

N-[3-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-メチル-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}プロパンアミド

アミン成分として4-(4-メトキシフェニル)-3-フェニルブタン-2-アミン(参考例103)を用い、実施例452と同様にして製造して、標題化合物を4種類の異性体の混合物として得た。ジアステレオマーを、20mL/分で97%ヘキサン：3%エタノールによる溶離を行うゾルバックスRxSiカラムでのHPLCによって分離し、極性が低い方のジアステレオマー6.12分で溶出；極性が高い方のジアステレオマー7.74分で溶出という保持時間を得た。極性が高い方のジアステレオマーをさらに、8mL/分にて90%ヘキサン：10%エタノールを溶離液とするキラルバックADカラムでエナンチオマーに分離し、極性が低い方のエナンチオマー6.19分で溶出；極性が高い方のジアステレオマー7.22分で溶出という保持時間を得た。

20

【0739】

極性が低い方のジアステレオマー： ^1H NMR(500MHz、 CDCl_3)： δ 8.44(s、1H)、7.86(dd、 $J=8.7, 2.5$ Hz、1H)、7.19(t、 $J=2.8$ Hz、3H)、7.01(d、 $J=8.5$ Hz、2H)、6.90(m、2H)、6.83(d、 $J=8.7$ Hz、1H)、6.77(d、 $J=8.5$ Hz)、5.70(d、 $J=9.6$ Hz、1H)、4.42(m、1H)、3.77(s、3H)、2.99(dd、 $J=13.5, 6.6$ Hz、1H)、2.89(m、1H)、2.80(dd、 $J=13.3, 7.6$ Hz、1H)、1.69(s、3H)、1.67(s、3H)、1.03(d、 $J=6.6$ Hz、3H)。LC-MS： m/e 471($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (3.96分)。

30

【0740】

極性が高い方のジアステレオマー： ^1H NMR(500MHz、 CDCl_3)： δ 8.41(s、1H)、7.83(dd、 $J=8.7, 2.6$ Hz、1H)、7.21(m、3H)、7.01(m、2H)、6.82(m、3H)、6.70(m、2H) 5.84(d、 $J=9.2$ Hz、1H)、4.36(ddt、 $J=9.1, 6.7, 6.6$ Hz、1H)、3.75(s、3H)、3.06(dd、 $J=13.3, 4.6$ Hz、1H)、2.85(m、2H)、1.78(s、3H)、1.73(s、3H)、0.92(d、 $J=6.8$ Hz、3H)。LC-MS： m/e 471($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (4.02分)。

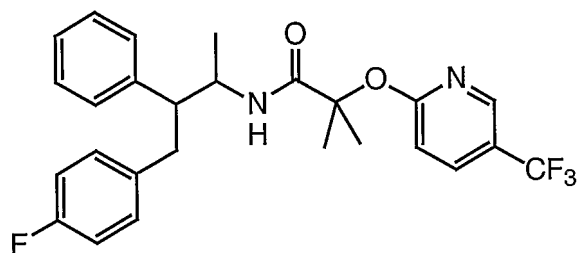
40

【0741】

実施例454

【0742】

【化 1 7 2】



N-[3-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-メチル-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}プロパンアミド

アミン成分として4-(4-フルオロフェニル)-3-フェニルブタン-2-アミン(参考例105)を用い、実施例452と同様にして製造して、標題化合物を4種類の異性体の混合物として得た。ジアステレオマーを、20mL/分で96%ヘキサン：4%エタノールによる溶離を行うゾルバックスRxSiカラムでのHPLCによって分離し、極性が低い方のジアステレオマーは単離されずにほとんど存在せず、極性が高い方のジアステレオマー6.65分で溶出という保持時間を得た。極性が高い方のジアステレオマーをさらに、8mL/分にて92%ヘキサン：8%エタノールを溶離液とするキラルパックADカラムでエナンチオマーに分離し、極性が低い方のエナンチオマー6.06分で溶出；極性が高い方のジアステレオマー7.02分で溶出という保持時間を得た。極性が高い方の

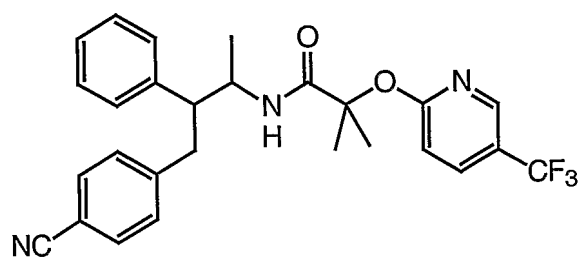
ジアステレオマー：¹H NMR(500MHz、CDCl₃)：δ8.42(s、1H)、7.85(dd、J=8.7, 2.5Hz、1H)、7.22(m、3H)、7.01(m、2H)、7.00(m、2H)、6.84(m、5H)5.85(d、J=9.1Hz、1H)、4.39(ddt、J=9.1, 6.7, 6.6Hz、1H)、2.89(dd、J=13.7, 10.3Hz、1H)、2.80(ddd、J=10.3, 7.8, 4.8Hz、1H)、1.80(s、3H)、1.75(s、3H)、0.93(d、J=6.7Hz、3H)。LC-MS：m/e475(M+H)⁺(4.11分)。

【0743】

実施例455

【0744】

【化 1 7 3】



N-[3-(4-シアノフェニル)-1-メチル-2-フェニルプロピル]-2-メチル-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}プロパンアミド

アミン成分として4-(4-シアノフェニル)-3-フェニルブタン-2-アミン(参考例17)を用い、実施例452と同様にして製造して、標題化合物を4種類の異性体の混合物として得た。ジアステレオマーを、20mL/分で90%ヘキサン：10%エタノールによる溶離を行うゾルバックスRxSiカラムでのHPLCによって分離し、極性が低い方のジアステレオマーは単離されずにほとんど存在せず、極性が高い方のジアステレオマー6.44分で溶出という保持時間を得た。極性が高い方のジアステレオマーをさらに、8mL/分にて92%ヘキサン：8%エタノールを溶離液とするキラルパックADカラムでエナンチオマーに分離し、極性が低い方のエナンチオマー8.83分で溶出；極性

が高い方のジアステレオマー 10.83 分で溶出という保持時間を得た。極性が高い方のジアステレオマー： ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) : δ 8.42 (s, 1H)、7.86 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H)、7.40 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、7.01 (m, 2H)、7.20 (m, 3H)、6.97 (m, 2H)、6.93 (d, $J=8.2$ Hz, 2H)、6.87 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、5.85 (d, $J=9.2$ Hz, 1H)、4.38 (dq, $J=15.5, 8.4$ Hz, 1H)、3.17 (dd, $J=13.9, 4.5$ Hz, 1H)、2.95 (dd, $J=13.7, 10.7$ Hz, 1H)、2.78 (m, 1H)、1.79 (s, 3H)、1.74 (s, 3H)、0.92 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。LC-MS : m/e 482 ($M+H$)⁺ (4.27 分)。

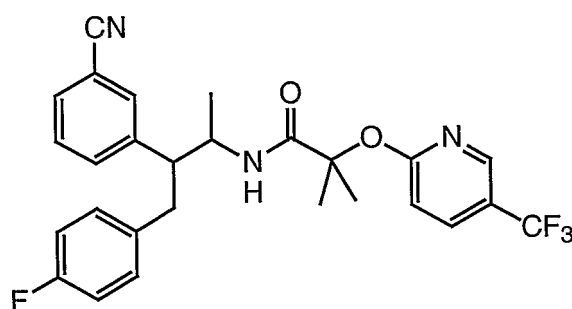
10

【0745】

実施例 456

【0746】

【化174】



20

N-[2-(3-シアノフェニル)-3-(4-フルオロフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]オキシ}プロパンアミド

アミン成分として 3-[2-アミノ-1-(4-フルオロベンジル)プロピル]ベンゾニトリル (参考例 104) のみを用い、実施例 452 と同様にして製造して、標題化合物を 4 種類の異性体の混合物として得た。ジアステレオマーを、20 mL/分で 96% ヘキサン：4% エタノールによる溶離を行うゾルバックス $R_{\text{x}}S_{\text{i}}$ カラムでの HPLC によって分離し、極性が低い方 11.75 分、極性が高い方のジアステレオマー 15.17 分で溶出という保持時間を得た。極性が高い方のジアステレオマーをさらに、8 mL/分にて 92% ヘキサン：8% エタノールを溶離液とするキラルパック AD カラムでエナンチオマーに分離し、極性が低い方のエナンチオマー 9.65 分で溶出；極性が高い方のジアステレオマー 11.78 分で溶出という保持時間を得た。

30

【0747】

極性が低い方のジアステレオマー： ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : δ 8.29 (s, 1H)、7.93 (dd, $J=8.7, 2.5$ Hz, 1H)、7.50 (m, 1H)、7.42 (m, 1H)、7.27 (m, 2H)、6.96~6.78 (m, 5H)、5.70 (d, $J=9.6$ Hz, 1H)、4.33 (m, 1H)、3.18~3.04 (m, 2H)、2.7 (dd, $J=13.5, 6.6$ Hz, 1H)、1.52 (s, 3H)、1.35 (s, 3H)、1.17 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。LC-MS : m/e 500 ($M+H$)⁺ (4.33 分)。

40

【0748】

極性が高い方のジアステレオマー： ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) : δ 8.28 (s, 1H)、7.95 (dd, $J=8.7, 2.5$ Hz, 1H)、7.50 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.36 (m, 3H)、7.05 (d, $J=8.9$ Hz, 3H)、6.78 (m, 2H)、6.72 (m, 2H)、4.26 (dq, $J=10, 6.6$ Hz, 1H)、3.04 (dd, $J=13.7, 3.4$ Hz, 1H)、2.85 (ddt, $J=11.2, 3.7$ Hz, 1H)、2.63 (dd, $J=13.7, 11.4$ Hz, 1H)。

50

1 H)、1.77 (s, 3 H)、1.74 (s, 3 H)、0.81 (d, J = 6.8 Hz、3 H)。LC-MS: m/e 500 (M+H)⁺ (4.25分)。

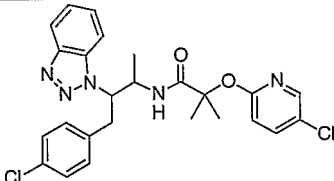
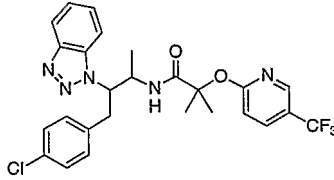
【0749】

実施例62～63（アシルクロライド中間体を介したもの）または実施例195または200（カップリング試薬を使用）に記載の手順に従って、参考例の適切なアミンおよび酸から表16の化合物を製造した。

【0750】

【表21】

表16

実施 例 番号	名称	構造	保持時間 (分)	HPLC- 質量 スペクトラム m/e
457.	N-(2-(1H-1,2,3- ベンゾトリアゾール-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチルピロリ -2-メチル-2-(5-クロロピリジン-2-イル) オキシ)-2-メチルピロリナミド		3.8	498
458.	N-(2-(1H-1,2,3- ベンゾトリアゾール-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1- メチルピロリ-2-メチル-2-(5- トリフルオロメチルピリジン-2-イル)オキシ)- 2-メチルピロリナミド		3.9	532

10

20

459.	N-(2-(1H-1,2,3-ヘンゾトリアゾ-1-イル)-3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-ヒドロキシ)-2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチル-2-プロパミド		4.1	497
460.	N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1H-インダゾ-1-イル)プロピル)-2-メチル-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチル-2-プロパミド		4.1	531
461.	N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)プロピル)-2-メチル-2-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチル-2-プロパミド		4.34	510
462.	N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)プロピル)-2-メチル-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチル-2-プロパミド		4.4	544
463.	N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)プロピル)-2-メチル-2-(4-クロロフェノキシ)-2-メチル-2-プロパミド		4.6	409

10

20

30

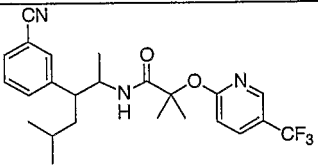
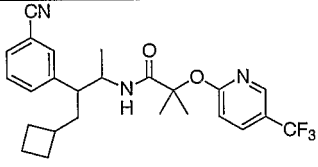
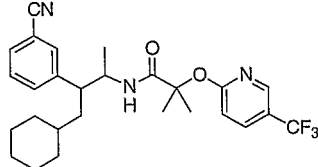
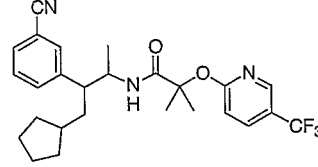
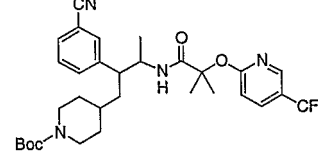
464.	N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H-インドル-4-イル)プロピル)-2-メチル-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルプロpanアミド		4.29	544
465.	N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(チオフェン-2-イル)プロピル)-2-メチル-2-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルプロpanアミド		4.2	463
466.	N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(チオフェン-3-イル)プロピル)-2-メチル-2-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルプロpanアミド		4.21	463
467.	N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(ピリジン-5-イル)プロピル)-2-メチル-2-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルプロpanアミド		3.39	493
468.	N-(3-(4-クロロフェニル)-1-メチル-2-(ピラジン-3-イル)プロピル)-2-メチル-2-(5-クロロピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルプロpanアミド		3.57	493
469.	N-(2-(3-シアノフェニル)-3-シクロプロピル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルプロpanアミド		3.96	446

10

20

30

40

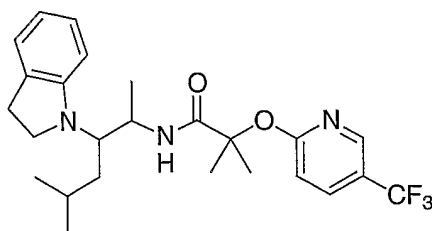
470.	N-(2-(3-シアノフェニル)-1,4-ジメチルペンチル)-2-メチル-2((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-プロパミド		4.0	448
471.	N-(2-(3-シアノフェニル)-3-シクロブチル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-プロパミド		4.1	460
472.	N-(2-(3-シアノフェニル)-3-シクロヘキシル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-プロパミド		4.3	488
473.	N-(2-(3-シアノフェニル)-3-シクロヘキシル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-プロパミド		4.2	474
474.	N-(2-(3-シアノフェニル)-3-((1-tert-ブチルオキシカルボニル)ピリジン-4-イル)-1-メチルプロピル)-2-メチル-2((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-プロパミド		4.1	589

【0751】

実施例475

【0752】

【化175】



10

20

30

40

50

N-(2-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-1,4-ジメチルペンチル)-2-メチル-2-((5-トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-プロパンアミド

2-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)-1,4-ジメチルペンチルアミン65mg(0.28mmol)のCH₂Cl₂(1mL)溶液に、酸65mg(0.26mmol)、トリエチルアミン0.045mLおよびPyBop 0.15g(0.29mmol)を加えた。3時間攪拌後、水1mLを加えることで反応停止し、有機層をピペットで除去した。その溶液を、20%EtOAc-ヘキサンを用いる分取TLCによって精製して、下側の帯域 [¹H NMR:(500MHz,CDCl₃):δ0.79(d,3H)、0.88(d,3H)、1.08(d,3H)、1.21(m,1H)、1.63(m,2H)、1.74(s,6H)、3.01(m,2H)、3.44(m,3H)、4.17(m,1H)、6.15(brd,1H)、6.2~8.5(m,7H);LC-MS、保持時間=4.37分、m/e=464]および上側の帯域20mg [¹H NMR:(500MHz,CDCl₃):δ0.88(d,3H)、0.90(d,3H)、1.16(d,3H)、1.3(m,1H)、1.6(s,6H)、1.62(m,2H)、2.8~3.5(m,5H)、4.13(m,1H)、5.98(brd,1H)、6.3~8.4(m,7H);LC-MS、保持時間=4.53分、m/e=464]を単離した。

【0753】

実施例62~63(アシルクロライド中間体を介したもの)または実施例195または200(カップリング試薬を使用)に記載の手順に従って、参考例の適切なアミンおよび酸から表17の下記化合物を製造した。

【0754】

【表22】

表17

実施例番号	名称	構造	保持時間(分)	HPLC-質量スペクトラムm/e
476.	N-(3-シクロブチル-2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1-メチルプロピル)-2-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-プロパンアミド		4.43	490
477.	N-(2-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-1,4-ジメチルペンチル)-2-メチル-2-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-プロパンアミド		4.37	478

【0755】

実施例149~150に記載のエナンチオマー分離手順に従って、表18中の化合物を単離した。

【0756】

【表 2 3】

表18:実施例149～150に記載の方法に従って単離されたエナンチマー化合物

実施 例 番号	名称	構造	保持時間 (分)	HPLC- 質量 スペクトラム m/e	エナンチマー AまたはB
478.	N-(2-(3-シアノフェニル)-1,4-ジメチルペンチル)-2-メチル-2((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-プロパミド		4.0	448	B
479.	N-(2-(3-シアノフェニル)-3-シクロペンチル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-プロパミド		4.1	460	B
480.	N-(2-(3-シアノフェニル)-3-シクロヘキシル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-プロパミド		4.18	474	B

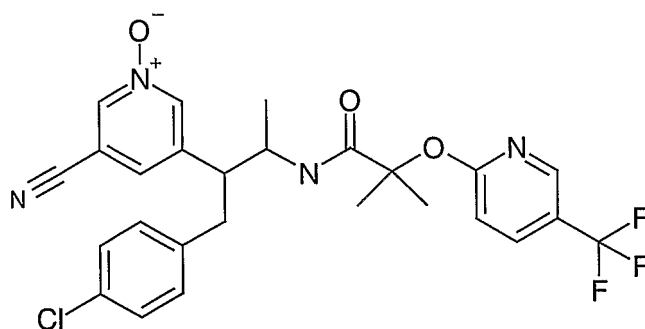
481.	N-(2-(3-シアノフェニル)-3-シクロヘキシル-1-メチルプロピル)-2-メチル-2((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-プロパミド		4.29	488	B
------	--	--	------	-----	---

【0757】

実施例 482

【0758】

【化176】



10

20

30

40

50

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (エナンチオマーB) のピリジンN-オキシド

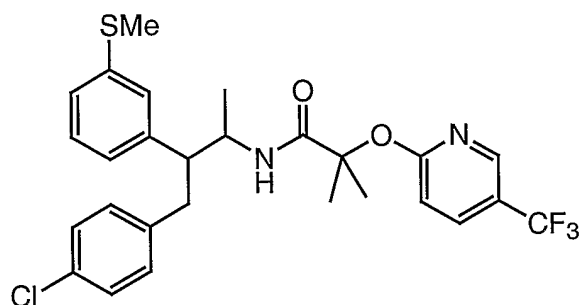
N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(5-シアノ-3-ピリジル)-1-メチルプロピル]-2-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)-2-メチルプロパンアミド (エナンチオマーB、実施例416、0.10g、0.19mmol) およびm-クロロ過安息香酸 (77%、0.15g、0.67mmol) の塩化メチレン (2mL) 中混合物を、室温で14時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を30%から100%アセトニトリル/水 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いて逆相C18カラムで溶離を行うHPLCによって精製して、標題化合物を得た (0.10g)。¹H NMR (500MHz、CD₃OD) : δ 8.58 (s、1H)、8.32 (br s、1H)、8.17 (s、1H)、7.99 (br d、1H)、7.97 (dd、1H)、7.81 (s、1H)、7.16 (d、2H)、7.06 (d、1H)、6.87 (d、2H)、4.28 (m、1H)、3.11 (dd、1H)、3.01 (m、1H)、2.71 (dd、1H)、1.75 (s、3H)、1.74 (s、3H)、0.94 (d、3H)。LC-MS : m/e 533 (M+H)⁺ (4.1分)。

【0759】

実施例483

【0760】

【化177】



N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルチオフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-オキシ)プロパンアミド

実施例200に記載の手順に従って、標題化合物を製造した。¹H NMR (500MHz、CDCl₃) : δ 8.28 (s、1H)、7.94 (dd、1H)、7.33 (t、1H)、7.07~7.00 (m、4H)、6.85 (s、1H)、6.80 (d、1H)、6.67 (d、2H)、4.24 (m、1H)、2.98 (dd、1H)、2.70 (m、1H)、2.58 (dd、1H)、2.36 (s、3H)、1.77 (s、3H)、1.74 (s、3H)、0.82 (d、3H)。LC-MS : m/e 537 (M+H)⁺ (4.36分)。

【0761】

実施例484

【0762】

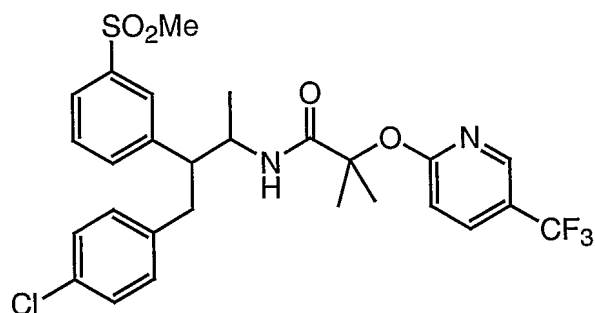
10

20

30

40

【化 1 7 8】



10

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルスルホニルフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-オキシ)プロパンアミド

N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルチオフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-オキシ)プロパンアミド（実施例 483、0.20 g、0.37 mmol）の塩化メチレン（40 mL）溶液に、m-クロロ過安息香酸（0.10 g、0.60 mmol）を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。飽和重亜硫酸ナトリウム（5 mL）および飽和重炭酸ナトリウム（5 mL）を加えることによって反応停止した。室温で 10 分間撹拌後、反応混合物をエーテルで抽出した（20 mL で 2 回）。有機抽出液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させ、残留物を 0% から 100% 酢酸エチル／ヘキサンを溶離液とするフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。¹H NMR（500 MHz、CDCl₃）：δ 8.30（s、1H）、7.96（dd、1H）、7.74（d、1H）、7.52（s、1H）、7.49（t、1H）、7.41（d、1H）、7.08～7.00（m、3H）、6.70（d、2H）、4.34（m、1H）、3.07（dd、1H）、2.98（s、3H）、2.95（m、1H）、2.64（dd、1H）、1.78（s、3H）、1.75（s、3H）、0.85（d、3H）。LC-MS：m/e 569（M+H）⁺（5.21 分）。

20

【0763】

（1）溶離液組成（4%～15% エタノール／ヘキサン）、（2）流量（6～9 mL／分）および（3）注入容量（200～2000 μL）に適切な変更を加えて、相当するラセミ物から実施例 189 または実施例 149～150 に記載の手順に従って、実施例 485～489（表 19）を単一のエナンチオマーとして単離した。

【0764】

30

【表 2 4】

表19: 実施例485～489に記載の方法に従って単離されたエナンチオマー化合物

実施例番号	名称	構造	保持時間(分)	HPLC-質量スペクトラム m/e	エナンチオマー AまたはB
485.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルスルホニルフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-オキシ)プロパミド		3.9	568	A
486.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルスルホニルフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-オキシ)プロパミド		3.9	568	B
487.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-シアノフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-(5-メチルスルホニルピリジン-2-オキシ)プロパミド		3.3	525	B
488.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルチオフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-オキシ)プロパミド		4.3	534	A
489.	N-[3-(4-クロロフェニル)-2-(3-メチルチオフェニル)-1-メチルプロピル]-2-メチル-2-(5-トリフルオロメチルピリジン-2-オキシ)プロパミド		4.3	534	B

10

20

30

40

50

【0765】

実施例490

カンナビノイド受容体-1 (CB1) 結合アッセイ

結合アフィニティ測定は、チャイニーズ・ハムスター卵巣 (CHO) 細胞で発現された組換えヒトCB1受容体に基づいたものである (Felder et al., Mol. Pharmacol. 48: 443-450, 1995)。総アッセイ容量は250 μ L (CB1受容体膜溶液240 μ L + 被験化合物溶液5 μ L + [3H]CP-55940溶液5 μ L) である。[3H]CP-55940の最終濃度は0.6 nMである。結合緩衝液は、50 mM Tris-HCl、pH 7.4、2.5 mM EDTA、5 mM MgCl₂、0.5 mg/mL 脂肪酸を含まないウシ血清アルブミンおよびプロテアーゼ阻害薬 (カタログ番号P8340、シグマ (Sigma) 社から) を含む。結合反応を開始するため、放射性リガンド溶液5 μ Lを加え、混合物を振盪器で緩やかに振盪しながら30°Cで5時間インキュベートする。96ウェルハーベスタを用い、0.05%ポリエチレンイミンに予め浸漬しておいたGF/Cフィルターで濾過することで結合を停止させる。結合した放射能標識を、シンチレーションカウンタを用いて定量する。各種化合物についての見かけの結合アフィニティを、IC₅₀値から計算する (DeBlasi et al., Trends Pharmacol Sci 10: 227-229, 1989)。

10

【0766】

CB2受容体についての結合アッセイも、同様にCHO細胞で発現した組換えヒトCB2受容体を用いて行う。

【0767】

20

実施例491

カンナビノイド受容体-1 (CB1) 機能活性アッセイ

CB1受容体の機能活性は、CHO細胞で発現された組換えヒトCB1受容体に基づいたものである (Felder et al., Mol. Pharmacol. 48: 443-450, 1995)。被験化合物の作動薬活性または逆作動薬活性を測定するため、CB1-CHO細胞懸濁液50 μ Lを、96ウェルプレートで被験化合物および0.34 mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチンおよび5.1 μ Mのフォルスコリンを含むアッセイ緩衝液70 μ Lと混合する。アッセイ緩衝液は、5 mM MgCl₂、1 mM グルタミン、10 mM HEPESおよび1 mg/mL ウシ血清アルブミンを補給したアールの平衡塩類溶液からなる。混合物を室温で30分間インキュベートし、30 μ L/ウェルの0.5 M HClを加えることで停止する。総細胞内cAMPレベルを、ニューイングランド・ニュークレア・フラッシュプレート (New England Nuclear Flashplate) およびcAMPラジオイムノアッセイキットを用いて定量する。

30

【0768】

被験化合物の拮抗薬活性を測定するため、反応混合物には0.5 nMの作動薬CP55940も含有させ、CP55940効果の逆転を定量する。別法として、CP55940についての一連の用量-応答曲線を、各用量-応答曲線において被験化合物濃度を上昇させながら得る。

【0769】

CB2受容体についての機能アッセイを、CHO細胞で発現した組換えヒトCB2受容体を用いて同様にを行う。

40

【0770】

本発明の特定の実施形態を参照しながら本発明について記述および説明したが、当業者には本発明の精神および範囲を逸脱しない限りにおいて、各種の変更、修正および置き換えが可能であることは明らかであろう。例えば、上記で示した本発明の化合物における適応症に関して治療を受ける哺乳動物の応答性の変動の結果として、上記の本明細書に記載の特定の用量以外の有効な用量が適用可能となる場合がある。同様に、観察される具体的な薬理応答は、選択される特定の活性化合物または医薬担体の有無、ならびに使用される製剤の種類および投与形態に応じて変動し得るものであり、結果におけるそのような予想される変動または相違は、本発明の目的および実務に従って想到されるものである。従っ

50

て、本発明は添付の特許請求の範囲によって定義され、そのような特許請求の範囲は妥当な限り広く解釈されるものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 213/89 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 5/24 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 9/14 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/08 (2006.01)

A 6 1 P 15/10 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/30 (2006.01)

A 6 1 P 25/32 (2006.01)

A 6 1 P 25/34 (2006.01)

A 6 1 P 25/36 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 213/89

C 0 7 D 401/12

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/44

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/10

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 5/24

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10 1 0 1

A 6 1 P 9/10 1 0 3

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 9/14

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 15/08

A 6 1 P 15/10

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 19/06

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/06

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/30

A 6 1 P 25/32

A 6 1 P 25/34

A 6 1 P 25/36

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

- (72)発明者 ハグマン, ウィリアム・ケイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 リン, ライナス・エス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 シヤー, シュレニク・ケイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 グテイコンダ, ラビンドラ・エヌ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 チー, ホンボー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 チヤン, リンダ・エル
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 リウ, ピン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 アームストロング, ヘレン・エム
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ジュエル, ジェイムズ・ピー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ランザ, トーマス・ジェイ, ジュニア
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 井上 千弥子

- (56)参考文献 特表2000-513025 (JP, A)
国際公開第95/011880 (WO, A1)
国際公開第95/023150 (WO, A1)
特開平03-176469 (JP, A)
特開平01-156957 (JP, A)
特表平09-505601 (JP, A)
国際公開第01/087849 (WO, A1)
国際公開第99/037667 (WO, A1)
JACS, 1998年, 120, 10555-10556
J.Am.Chem.Soc., 1956年, 78, 6123-7
J.Am.Chem.Soc., 1999年, 121, 2974-2986
Tetrahedron Letters, 1997年, Vol.38, No.18, pp3155-3158
J. Lipid Mediators Cell Signalling, 15, 1996, pp161-173
J.Am.Chem.Soc., 1996, 118, pp2507-2508
Tetrahedron, Vol.44, No.10, pp2821-2833, 1988
Tetrahedron Letters, Vol.27, No.31, pp3639-3642, 1986

J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, pp734-41
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 1461-1466
Helvetica Chimica Acta, 1988, 81(12), pp2141-2156
Helvetica Chimica Acta, 1988, 81(11), pp2093-2126
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 521-528
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 1459
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1995, 1-2
Journal of the Brazilian Chemical Society, 2001, Vol.12, No.5, pp652-660

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

CA(STN)

REGISTRY(STN)