

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4884230号  
(P4884230)

(45) 発行日 平成24年2月29日(2012.2.29)

(24) 登録日 平成23年12月16日(2011.12.16)

(51) Int.Cl.

F 1

CO7C 237/20	(2006.01)	CO7C 237/20	C S P
CO7C 237/24	(2006.01)	CO7C 237/24	
CO7C 271/26	(2006.01)	CO7C 271/26	
CO7C 323/41	(2006.01)	CO7C 323/41	
CO7C 255/60	(2006.01)	CO7C 255/60	

請求項の数 12 (全 105 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-540387 (P2006-540387)
(86) (22) 出願日	平成16年11月25日(2004.11.25)
(65) 公表番号	特表2007-512283 (P2007-512283A)
(43) 公表日	平成19年5月17日(2007.5.17)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2004/013412
(87) 國際公開番号	W02005/051895
(87) 國際公開日	平成17年6月9日(2005.6.9)
審査請求日	平成19年10月26日(2007.10.26)
(31) 優先権主張番号	60/525,374
(32) 優先日	平成15年11月26日(2003.11.26)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	504389991 ノバルティス アーゲー スイス国 バーゼル リヒトシュトーレセ 35
(74) 代理人	100062144 弁理士 青山 葉
(74) 代理人	100067035 弁理士 岩崎 光隆
(72) 発明者	ダニエル・カスパル・ベーシュリン イス、ツェーハー-4144アルレスハイム、イン・デア・シャッペ141番
(72) 発明者	ユルゲン・クラウス・マイバウム ドイツ連邦共和国デー-79576ヴァイ ルーハルティンゲン、リューテマンスヴェ ーク14/1番

最終頁に続く

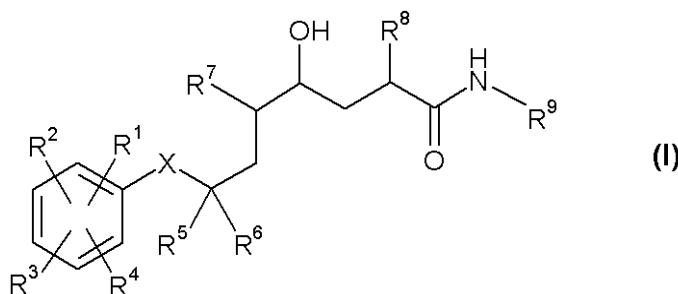
(54) 【発明の名称】有機化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)

【化 1】



10

〔式中、

R<sup>1</sup> は水素であり；R<sup>2</sup> はC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシであり；R<sup>3</sup> はハロゲンまたはC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシであり；R<sup>4</sup> は水素であり；

X はメチレンであり；

R<sup>5</sup> はC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキルであり；R<sup>6</sup> は水素であり；

20

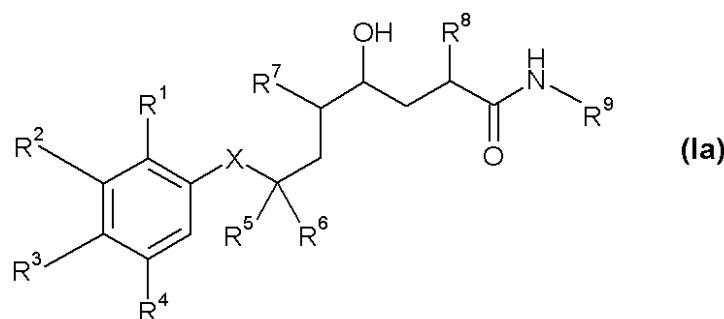
R<sup>7</sup> はアミノであり；  
 R<sup>8</sup> はC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキルであり；そして  
 R<sup>9</sup> は置換されているC<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル、または非置換であるか、または置換されているC<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキルであって、「置換されているC<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル」の場合に存在する置換基は、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシまたはハロゲンであり、「置換されているC<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル」の場合に存在する置換基は、シクロアルキル上のC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシまたはハロゲンおよび/またはアルキル上のハロゲンである（ただし、上記の「アルコキシ」基または部分はハロゲンで置換されていてよい）。】

で示される化合物またはその塩。

【請求項2】

式(Ia)

【化2】



〔式中、

R<sup>1</sup> は水素であり；

R<sup>2</sup> はC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシであり；

R<sup>3</sup> はハロゲンまたはC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシであり；

R<sup>4</sup> は水素であり；

X はメチレンであり；

R<sup>5</sup> はC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキルであり；

R<sup>6</sup> は水素であり；

R<sup>7</sup> はアミノであり；

R<sup>8</sup> はC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキルであり；そして

R<sup>9</sup> は置換されているC<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル、または非置換であるか、または置換されているC<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキルであって、「置換されているC<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル」の場合に存在する置換基は、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシまたはハロゲンであり、「置換されているC<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル」の場合に存在する置換基は、シクロアルキル上のC<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシまたはハロゲンおよび/またはアルキル上のハロゲンである（ただし、上記の「アルコキシ」基または部分はハロゲンで置換されていてよい）。】

で示される、請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項3】

R<sup>3</sup> がハロゲンである、

請求項1または2記載の化合物またはその塩。

【請求項4】

ハロゲンがフッ素または塩素である、

請求項3記載の化合物またはその塩。

10

20

30

40

50

## 【請求項 5】

ハロゲンがフッ素である、

請求項 3 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 6】

R<sup>1</sup> が水素であり；

R<sup>2</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシであり；

R<sup>3</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシであり；

R<sup>4</sup> が水素であり；

X がメチレンであり；

R<sup>5</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキルであり；

R<sup>6</sup> が水素であり；

R<sup>7</sup> がアミノであり；

R<sup>8</sup> が分枝鎖 C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

R<sup>9</sup> が非置換であるか、または置換されている C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキルであって、「置換されている C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル」の場合に存在する置換基は、シクロアルキル上の C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルコキシまたはハロゲンおよび/またはアルキル上のハロゲンである（ただし、上記の「アルコキシ」基または部分はハロゲンで置換してもよい）、

請求項 1 または 2 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 7】

R<sup>2</sup> が 3 - メトキシプロピルオキシであり；

R<sup>3</sup> がメトキシであり；

R<sup>5</sup> がイソプロピルであり；

R<sup>8</sup> がイソプロピルである、

請求項 6 記載の化合物またはその塩。

## 【請求項 8】

請求項 1 から 7 のいずれか記載の化合物または薬学的に許容されるその塩および 1 種またはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む、高血圧の処置のための医薬組成物。

## 【請求項 9】

治療的有効量の請求項 1 から 7 のいずれか記載の化合物または薬学的に許容されるその塩を、治療的有効量の抗糖尿病剤、抗高脂血症剤、抗肥満剤または抗高血圧剤と組み合わせて含む、高血圧の処置のための医薬組成物。

## 【請求項 10】

処置用医薬の製造のための、請求項 8 または 9 記載の医薬組成物の使用。

## 【請求項 11】

高血圧の処置用医薬組成物の製造のための、請求項 1 から 7 のいずれか記載の化合物または薬学的に許容されるその塩の使用。

## 【請求項 12】

医薬として使用される、請求項 1 から 7 のいずれか記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、式(I)

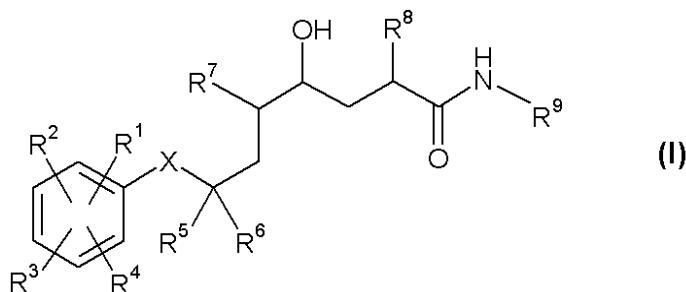
10

20

30

40

## 【化1】



〔式中、

10

R<sup>1</sup> は水素、ハロゲン、所望によりハロゲン化されていてよいアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、所望によりハロゲン化されていてよいアルコキシ、シクロアルコキシ、低級アルコキシ - 低級アルコキシまたは遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - 低級アルコキシまたは低級アルキルであり；

R<sup>2</sup> は水素、ハロゲン、所望によりハロゲン化されていてよい低級アルキル、ヒドロキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、所望によりハロゲン化されていてよい低級アルコキシ - 低級アルキル、所望により置換されていてよい低級アルコキシ - 低級アルキル、シクロアルコキシ - 低級アルキル；所望により低級アルカノイル化、ハロゲン化またはスルホニル化されていてよいヒドロキシ - 低級アルコキシ；非置換であるか、または低級アルキル、低級アルカノイルおよび / または低級アルコキカルボニル、所望により水素化されていてよいヘテロアリール - 低級アルキル、アミノ - 低級アルコキシ(これは、低級アルキル、低級アルカノイルおよび / または低級アルコキカルボニルで置換されている)で置換されているアミノ - 低級アルキル；オキソ - 低級アルコキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、シクロアルコキシ - 低級アルコキシ、低級アルコキシ - 低級アルコキシ、低級アルコキシ - 低級アルケニルオキシ、低級アルケニルオキシ - 低級アルコキシ、低級アルコキシ - 低級アルケニルオキシ - 低級アルキル、低級アルカノイル低級アルコキシ、所望により S - 酸化されていてよい低級アルキルチオ - 低級アルコキシ、低級アルキルチオ - (ヒドロキシ) - 低級アルコキシ、アリール - 低級アルコキシ、アリール - 低級アルキル、アリール - 低級アルコキシ、所望により水素化されていてよいヘテロアリール - 低級アルコキシ、所望により水素化されていてよいヘテロアリール - 低級アルキル、シアノ - 低級アルコキシ、シアノ - 低級アルキル、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - 低級アルコキシまたは遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - 低級アルキルであり；

20

## 【0002】

30

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、独立して水素、ハロゲン、所望によりハロゲン化されていてよい低級アルキル、ヒドロキシ、所望によりハロゲン化されていてよい低級アルコキシまたはシクロアルコキシ、低級アルコキシ - 低級アルキル、シクロアルコキシ - 低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、所望により S - 酸化されていてよい低級アルキルチオ - 低級アルキル、所望により水素化されていてよいヘテロアリールチオ - 低級アルキル、所望により水素化されていてよいヘテロアリール - 低級アルキル；非置換であるか、または N - モノ - もしくは N, N - ジ - 低級アルキル化されているか、N - 低級アルカノイル化もしくは N - 低級アルカンスルホニル化されているか、または低級アルキレン、非置換もしくは N' - 低級アルキル化もしくは N' - 低級アルカノイル化されているアザ - 低級アルキレン、オキサ - 低級アルキレンまたは所望により S - 酸化されていてよいチア - 低級アルキレン、シアノ - 低級アルキル、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - 低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ヒドロキシ、低級アルコキシ、シクロアルコキシ - 低級アルコキシ、ヒドロキシ - 低級アルコキシ、アリール - 低級アルコキシ、所望によりハロゲン化されていてよい低級アルコキシ、所望により S - 酸化されていてよい低級アルキルチオ - 低級アルコキシ、所望により水素化されていてよいヘテロアリール - 低級アルコキシ、所望により水素

40

50

化されていてよいヘテロアリールチオ - 低級アルコキシでN,N - ジ置換されている、アミノ - 低級アルキル；非置換であるか、またはN - モノ - もしくはN,N - ジ - 低級アルキル化されているか、N - 低級アルカノイル化またはN - 低級アルカンスルホニル化されているか、または低級アルキレン、非置換またはN' - 低級アルキル化もしくはN' - 低級アルカノイル化されているアザ - 低級アルキレン、オキサ - 低級アルキレンまたは所望によりS - 酸化されていてよいチア - 低級アルキレン、シアノ - 低級アルコキシまたは遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - 低級アルコキシで置換されている、アミノ - 低級アルコキシであるか；または

## 【0003】

R<sup>4</sup>はR<sub>3</sub>と一体となって、低級アルケンオキシ、低級アルキレンジオキシまたは縮合しているアリール、所望により水素化されていてよいヘテロアリールまたはシクロアルキル環であり；

Xはメチレン、ヒドロキシメチレン、酸素、所望により低級アルキル置換されていてよい窒素、所望により酸化されていてよい硫黄であり；

R<sup>5</sup>は低級アルキルまたはシクロアルキルであり；

R<sup>6</sup>は水素、低級アルキル、ヒドロキシ、アルコキシまたはハロゲンであり；

R<sup>7</sup>は非置換またはN - モノ - もしくはN,N - ジ - 低級アルキル化されているまたはN - 低級アルカノイル化アミノであり；

R<sup>8</sup>は低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキルまたはアリール - 低級アルキルであり；

## 【0004】

R<sup>9</sup>は所望により置換されていてよい低級アルキル、所望により置換されていてよいシクロアルキル、所望により置換されていてよいシクロアルキル - アルキル、シクロアルキルカルボキサミド、N - モノもしくはN,N - ジアルキル置換されているシクロアルキルカルボキサミド、所望により置換されていてよいアリール - アルキル、所望により置換されていてよいアリールオキシ - アリール、所望により置換されていてよいヘテロアリールオキシ - アルキル、遊離または脂肪族でエステル化またはエーテル化ヒドロキシ - 低級アルキル；非置換であるか、またはN - 低級アルカノイル化またはN - モノ - もしくはN,N - ジ - 低級アルキル化されているか、または低級アルキレン、ヒドロキシ - 低級アルコキシ - もしくは低級アルカノイルオキシ - 低級アルキレン、非置換またはN' - 低級アルカノイル化もしくはN' - 低級アルキル化アザ - 低級アルキレン、オキサ - 低級アルキレンまたは所望によりS - 酸化されていてよいチア - 低級アルキレン、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - 低級アルキル、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているジカルボキシ - 低級アルキル、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - (ヒドロキシ) - 低級アルキル、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシシクロアルキル - 低級アルキル、シアノ - 低級アルキル、低級アルカンスルホニル - 低級アルキル、非置換またはN - モノ - もしくはN,N - ジ - 低級アルキル化されているチオカルバモイル - 低級アルキル、非置換またはN - モノ - もしくはN,N - ジ - 低級アルキル化されているスルファモイル - 低級アルキル、または炭素原子を介して結合し、かつ所望により水素化および / またはオキソ - 置換されていてよいヘテロアリールラジカル、または炭素原子を介して結合し、かつ所望により水素化および / またはオキソ - 置換されていてよいヘテロアリールラジカルで置換されている低級アルキルでN,N - ジ - 置換されている、アミノ - 低級アルキルである。】

の新規 - アミノ - - ヒドロキシ - - アリール - アルカン酸アミドおよび薬学的に許容されるその塩、本発明の化合物の製造法、それらを含む医薬組成物および医学的活性成分としてのそれらの使用に関する。

## 【0005】

本発明の化合物は、天然酵素レニンに対して阻害活性を示す。故に、式(I)の化合物は高血圧、アテローム性動脈硬化症、不安定冠状動脈症候群、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠状動脈症候群、拡張期機能不全、慢性腎臓病、肝線維症、

10

20

30

40

50

腎症、脈管障害およびニューロパシーのような糖尿病に起因する合併症、冠血管の疾患、血管形成術後再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常な血管増殖、高アルドステロン症、認知障害(cognitive impairment)、アルツハイマー、認知症(dementia)、不安状態および認知の障害(cognitive disorder)の処置に使用し得る。

【0006】

下記に列記するのは、本発明の化合物を記載するために使用する様々な用語の定義である。これらの定義は、それらが個々にまたはより大きな群の一部として他の意味に限定されていないならば、本明細書を通して使用される限り、適用される。

【0007】

アリールおよびアリール - アルキル、アリール - 低級アルコキシ、アリール - 低級アルキルなど中のアリールは、例えば、非置換であるか、または低級アルキル、所望によりハロゲンで置換されていてよい低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級アルキルアミノ、ジ - 低級アルキルアミノ、ハロゲンおよび / またはトリフルオロメチルでモノ - 、ジ - もしくはトリ - 置換されているフェニルまたはナフチルである。 10

【0008】

シクロアルコキシおよびシクロアルコキシ - 低級アルコキシ中のシクロアルコキシは、例えば、3 - から 8 - 員、好ましくは 3 - 、5 - または 6 - 員、シクロアルコキシであり、例えばシクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、またシクロブチルオキシ、シクロヘプチルオキシまたはシクロオクチルオキシである。

【0009】

シクロアルキルおよびシクロアルキル - アルキル中のシクロアルキルは、例えば、3 - 12 個の炭素原子の、所望により置換されていてよい単環式、二環式または三環式炭化水素基であり、その各々は、所望によりアルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - アルコキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アリール - アルコキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルホニル、所望により置換されていてよいアミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリール、アリールオキシ、ヘテロシクリルまたは所望によりアミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、カルバモイルもしくはヘテロシクリルで置換されていてよいアルキルなどのような 1 個またはそれ以上の置換基で置換されていてよい。

【0010】

単環式炭化水素基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペニテニル、シクロヘキシルおよびシクロヘキセニルなどを含むが、これらに限定されない。

【0011】

二環式炭化水素基の例は、ボルニル、インジル、ヘキサヒドロインジル、テトラヒドロナフチル、デカヒドロナフチル、ビシクロ[2.1.1]ヘキシル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプテニル、6,6 - ジメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、2,6,6 - トリメチルビシクロ[3.1.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチルなどを含む。

三環式炭化水素基の例は、アダマンチルなどを含む。 40

【0012】

所望により置換されていてよいアミノは、所望により、例えば、アシル、スルホニル、アルコキシカルボニル、シクロアルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、ヘテロアラルコキシカルボニル、カルバモイルなどで置換されていてよい、1 級または 2 級アミノ基を意味する。

【0013】

カルバモイルは、例えば、 $\text{H}_2\text{NC(O)}$  - 、アルキル -  $\text{NHCO}$  - 、(アルキル)<sub>2</sub> $\text{NC(O)}$  - 、アリール -  $\text{NHCO}$  - 、アルキル(アリール) -  $\text{NC(O)}$  - 、ヘテロアリール -  $\text{NHCO}$  - 、アルキル(ヘテロアリール) -  $\text{NC(O)}$  - 、アラルキル -  $\text{NHCO}$  - 、アルキル(アラルキル) -  $\text{NC(O)}$  - などを意味する。 50

## 【0014】

スルファモイルは、例えば、 $H_2NS(O)_2$  - 、アルキル -  $NHS(O)_2$  - 、(アルキル) $_2NS(O)_2$  - 、アリール -  $NHS(O)_2$  - 、アルキル(アリール) -  $NS(O)_2$  - 、(アリール) $_2NS(O)_2$  - 、ヘテロアリール -  $NHS(O)_2$  - 、アラルキル -  $NHS(O)_2$  - 、ヘテロアラルキル -  $NHS(O)_2$  - などを意味する。

## 【0015】

遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - 低級アルコキシは、例えば、カルボキシ - 低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル - 低級アルコキシ、カルバモイル - 低級アルコキシまたは $N$  - モノ - もしくは $N,N$  - ジ - 低級アルキルカルバモイル - 低級アルコキシである。

10

## 【0016】

所望により置換されていてよい低級アルカノイル化、ハロゲン化またはスルホニル化ヒドロキシ - 低級アルコキシは、例えば、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルコキシ、ハロ - (ヒドロキシ) - 低級アルコキシまたは低級アルカンスルホニル - (ヒドロキシ) - 低級アルコキシである。

## 【0017】

非置換であるか、または低級アルキル、低級アルカノイルおよび / または低級アルコキシカルボニルで置換されているアミノ - 低級アルキルは、例えば、アミノ - 低級アルキル、低級アルキルアミノ - 低級アルキル、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキル、低級アルカノイルアミノ - 低級アルキルまたは低級アルコキシカルボニルアミノ - 低級アルキルである。

20

## 【0018】

非置換であるか、または低級アルキル、低級アルカノイルおよび / または低級アルコキシカルボニルで置換されているアミノ - 低級アルコキシは、例えば、アミノ - 低級アルコキシ、低級アルキルアミノ - 低級アルコキシ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ - 低級アルコキシまたは低級アルコキシカルボニルアミノ - 低級アルコキシである。

## 【0019】

所望により $S$  - 酸化されていてよい低級アルキルチオ - 低級アルコキシは、例えば、低級アルキルチオ - 低級アルコキシまたは低級アルカンスルホニル - 低級アルコキシである。

30

## 【0020】

所望により水素化されていてよいヘテロアリール - 低級アルコキシは、例えば、所望により部分的に水素化されているまたは $N$  - 酸化されているピリジル - 低級アルコキシ、チアゾリル - 低級アルコキシまたはとりわけモルホリノ - 低級アルコキシである。

## 【0021】

所望により水素化されていてよいヘテロアリールチオ - 低級アルコキシは、例えば、所望により部分的にまたは完全に水素化されている(hydrogenereal)ヘテロアリールチオ - 低級アルコキシ、例えばチアゾリルチオ - 低級アルコキシまたはチアゾリニルチオ - 低級アルコキシ、イミダゾリルチオ - 低級アルコキシ、所望により $N$  - 酸化されているピリドリルチオ - 低級アルコキシまたはピリミジニルチオ - 低級アルコキシである。

40

## 【0022】

遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - 低級アルキルは、例えば、カルボキシ - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、カルバモイル - 低級アルキルまたは $N$  - モノ - もしくは $N,N$  - ジ - 低級アルキルカルバモイル - 低級アルキルである。

## 【0023】

所望によりハロゲン化されていてよい低級アルキルは、例えば、低級アルキルまたはポリハロ - 低級アルキルである。

所望によりハロゲン化されていてよい低級アルコキシは、例えば、低級アルコキシまた

50

はポリハロ - 低級アルコキシである。

【 0 0 2 4 】

所望により S - 酸化されていてよい低級アルキルチオ - 低級アルキルは、例えば、低級アルキルチオ - 低級アルキルまたは低級アルカンスルホニル - 低級アルキルである。

【 0 0 2 5 】

所望により S - 酸化されていてよい低級アルキルチオ - 低級アルコキシは、例えば、低級アルキルチオ - 低級アルコキシまたは低級アルカンスルホニル - 低級アルコキシである。

【 0 0 2 6 】

所望により水素化されていてよいヘテロアリール - 低級アルキルは、例えば、所望により部分的に水素化されているかまたは N - 酸化されているピリジル - 低級アルキルである。

【 0 0 2 7 】

所望により水素化されていてよいヘテロアリールチオ - 低級アルキルは、例えば、チアゾリルチオ - 低級アルキルまたはチアゾリニルチオ - 低級アルキル、イミダゾリルチオ - 低級アルキル、所望により N - 酸化されていてよいピリジルチオ - 低級アルキルまたはピリミジニルチオ - 低級アルキルである。

【 0 0 2 8 】

非置換であるか、または N - モノ - もしくは N, N - ジ - 低級アルキル化されているか、N - 低級アルカノイル化または N - 低級アルカンスルホニル化されているか、または低級アルキレン、非置換または N' - 低級アルキル化もしくは N' - 低級アルカノイル化されているアザ - 低級アルキレン、オキサ - 低級アルキレン；または所望により S - 酸化されていてよいチア - 低級アルキレンで N, N - ジ置換されているアミノ - 低級アルキルは、例えば、アミノ - 低級アルキル、低級アルキルアミノ - 低級アルキル、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキル、低級アルカノイルアミノ - 低級アルキル、低級アルカンスルホニルアミノ - 低級アルキル、ポリハロ - 低級アルカンスルホニルアミノ - 低級アルキル、ピロリジノ - 低級アルキル、ピペリジノ - 低級アルキル、ピペラジノ - 、 N' - 低級アルキルピペラジノ - もしくは N' - 低級アルカノイルピペラジノ - 低級アルキル、モルホリノ - 低級アルキル、チオモルホリノ - 、 S - オキソチオモルホリノ - もしくは S, S - ジオキソチオモルホリノ - 低級アルキルである。

【 0 0 2 9 】

所望により S - 酸化されていてよい低級アルキルチオ - 低級アルコキシは、例えば、低級アルキルチオ - 低級アルコキシまたは低級アルカンスルホニル - 低級アルコキシである。

【 0 0 3 0 】

非置換であるか、または N - モノ - もしくは N, N - ジ - 低級アルキル化されているか、N - 低級アルカノイル化もしくは N - 低級アルカンスルホニル化されているか、または低級アルキレン、非置換または N' - 低級アルキル化もしくは N' - 低級アルカノイル化アザ - 低級アルキレン、オキサ - 低級アルキレンまたは所望により S - 酸化されていてよいチア - 低級アルキレンで N, N - ジ置換されているアミノ - 低級アルコキシは、例えば、アミノ - 低級アルコキシ、低級アルキルアミノ - 低級アルコキシ、ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルコキシ、低級アルカノイルアミノ - 低級アルコキシ、低級アルカンスルホニルアミノ - 低級アルコキシ、ポリハロ - 低級アルカンスルホニルアミノ - 低級アルコキシ、ピロリジノ - 低級アルコキシ、ピペリジノ - 低級アルコキシ、ピペラジノ - 、 N' - 低級アルキルピペラジノ - もしくは N' - 低級アルカノイルピペラジノ - 低級アルコキシ、モルホリノ - 低級アルコキシ、チオモルホリノ - 、 S - オキソチオモルホリノ - もしくは S, S - ジオキソチオ - モルホリノ - 低級アルコキシである。

【 0 0 3 1 】

非置換であるか、または N - モノ - もしくは N, N - ジ - 低級アルキル化されているか、または N - 低級アルカノイル化されているアミノは、例えば、アミノ - 低級アルキルア

10

20

30

40

50

ミノ、ジ - 低級アルキルアミノまたは低級アルカノイルアミノである。

【0032】

遊離または脂肪族でエステル化もしくはエーテル化されているヒドロキシ - 低級アルキルは、例えば、ヒドロキシ - 低級アルキル、低級アルカノイルオキシ - 低級アルキル、低級アルコキシ - 低級アルキルまたは低級アルケニルオキシ - 低級アルキルである。

【0033】

非置換であるか、またはN - 低級アルカノイル化されているか、N - モノ - もしくはN , N - ジ - 低級アルキル化されているか、または低級アルキレン、ヒドロキシ - 、低級アルコキシ - もしくは低級アルカノイルオキシ - 低級アルキレン、非置換またはN' - 低級アルカノイル化されているアザ - 低級アルキレン、オキサ - 低級アルキレン；または所望によりS - 酸化されていてよいチア - 低級アルキレンでN , N - ジ置換されているアミノ - 低級アルキルは、例えば、アミノ - 低級アルキル、低級アルカノイルアミノ - 低級アルキル、N - モノ - もしくはN , N - ジ - 低級アルキルアミノ - 低級アルキル、所望によりヒドロキシル化または低級アルコキシル化ピペリジノ - 低級アルキル、例えばピペリジノ - 低級アルキル、ヒドロキシピペリジノ - 低級アルキルまたは低級アルコキシ - ピペリジノ - 低級アルキル、ピペラジノ - 、N - 低級アルキルピペラジノ - ；またはN' - 低級アルカノイル - ピペラジノ - 低級アルキル、非置換または低級アルキル化モルホリノ - 低級アルキル、例えばモルホリノ - 低級アルキルまたはジメチルモルホリノ - 低級アルキル；または所望によりS - 酸化されていてよいチオ - モルホリノ - 低級アルキル、例えばチオモルホリノ - 低級アルキルまたはS , S - ジオキソチオモルホリノ - 低級アルキルである。

【0034】

遊離またはエステル化もしくはアミド化されているジカルボキシ - 低級アルキルは、例えば、ジカルボキシ - 低級アルキル、ジ - 低級アルコキシカルボニル - 低級アルキル、ジカルバモイル - 低級アルキルまたはジ - (N - モノ - もしくはN , N - ジ - 低級アルキルカルバモイル) - 低級アルキルである。

【0035】

遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - (ヒドロキシ) - 低級アルキルは、例えば、カルボキシ - (ヒドロキシ) - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニル - (ヒドロキシ) - 低級アルキルまたはカルバモイル - (ヒドロキシ) - 低級アルキルである。

【0036】

遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシシクロアルキル - 低級アルキルは、例えば、5 - または6 - 員カルボキシシクロアルキル - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニルシクロアルキル - 低級アルキル、カルバモイルシクロアルキル - 低級アルキルまたはN - モノ - もしくはN , N - ジ - 低級アルキルカルバモイルシクロ - アルキル - 低級アルキルである。

【0037】

非置換またはN - モノ - もしくはN , N - ジ - 低級アルキル化スルファモイル - 低級アルキルは、例えば、スルファモイル - 低級アルキル、低級アルキルスルファモイル - 低級アルキルまたはジ - 低級アルキル - スルファモイル - 低級アルキルである。

【0038】

非置換またはN - モノ - もしくはN , N - ジ - 低級アルキル化チオカルバモイル - 低級アルキルは、例えば、チオカルバモイル - 低級アルキル、低級アルキルチオカルバモイル - 低級アルキル；またはジ - 低級アルキルチオカルバモイル - 低級アルキル、例えばN , N - ジメチルチオカルバモイルメチルである。

【0039】

前記および後記において、低級ラジカルおよび化合物は、例えば、7個まで(7個を含む)の炭素原子、好ましくは4個まで(4個を含む)の炭素原子を有するものであると理解すべきである。

10

20

30

40

50

## 【0040】

5 - または 6 - 員カルボキシシクロアルキル - 低級アルキル、低級アルコキシカルボニルシクロアルキル - 低級アルキル、カルバモイルシクロアルキル - 低級アルキル、N - モノ - もしくはN, N - ジ - 低級アルキルカルバモイルシクロ - アルキル - 低級アルキルは、例えば、 - (1 - カルボキシシクロアルキル) - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、 - (1 - 低級アルコキシカルボニルシクロアルキル) - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、 - (1 - カルバモイルシクロアルキル) - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたは - (1 - ジ - 低級アルキルカルバモイルシクロアルキル) - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル(ここで、シクロアルキルは、例えば、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり；低級アルコキシカルボニルは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシカルボニル、例えばメトキシ - またはエトキシカルボニルであり；低級アルキルカルバモイルは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルカルバモイル、例えばメチルカルバモイルであり；ジ - 低級アルキルカルバモイルは、例えば、ジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルカルバモイル、例えばジメチルカルバモイルであり；そして低級アルキルは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばメチル、エチル、プロピルまたはブチル、とりわけ(1 - カルボキシシクロペンチル)メチルである)である。

## 【0041】

5 - または 6 - 員シクロアルコキシ - 低級アルコキシは、例えば、シクロペンチルオキシ - もしくはシクロヘキシルオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えばシクロペンチルオキシ - もしくはシクロヘキシルオキシ - メトキシ、2 - シクロペンチルオキシ - もしくは2 - シクロヘキシルオキシ - エトキシ、2 - もしくは3 - シクロペンチルオキシ - もしくは2 - もしくは3 - シクロヘキシルオキシ - プロピルオキシまたは4 - シクロペンチルオキシ - もしくは4 - シクロヘキシルオキシ - ブチルオキシ、とりわけシクロペンチルオキシ - もしくはシクロヘキシルオキシ - メトキシである。

## 【0042】

5 - または 6 - 員シクロアルコキシ - 低級アルキルは、例えば、シクロペンチルオキシ - もしくはシクロヘキシルオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばシクロペンチルオキシ - もしくはシクロヘキシルオキシ - メチル、2 - シクロペンチルオキシ - もしくは2 - シクロヘキシルオキシ - エチル、2 - もしくは3 - シクロペンチルオキシ - もしくは2 - もしくは3 - シクロヘキシルオキシ - プロピル、2 - シクロペンチルオキシ - もしくは2 - シクロヘキシルオキシ - 2 - メチル - プロピル、2 - シクロペンチルオキシ - もしくは2 - シクロヘキシルオキシ - 2 - エチル - ブチルまたは4 - シクロペンチルオキシ - もしくは4 - シクロヘキシルオキシ - ブチル、とりわけシクロペンチルオキシ - もしくはシクロヘキシルオキシ - メチルである。

## 【0043】

アミノ - 低級アルコキシは、例えば、アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えば2 - アミノエトキシまたは5 - アミノペンチルオキシ、また3 - アミノプロピルオキシまたは4 - アミノブチルオキシである。

## 【0044】

アミノ - 低級アルキルは、例えば、アミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えば2 - アミノエチル、3 - アミノプロピルまたは4 - アミノブチルである。

## 【0045】

カルバモイル - (ヒドロキシ) - 低級アルキルは、例えば、カルバモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> (ヒドロキシ)アルキル、例えば1 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシエチルである。

## 【0046】

カルバモイル - 低級アルコキシは、例えば、カルバモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えばカルバモイルメトキシ、2 - カルバモイルエトキシ、3 - カルバモイルプロピルオキシまたは4 - カルバモイルブチルオキシ、とりわけカルバモイルメトキシである。

## 【0047】

カルバモイル - 低級アルキルは、例えば、カルバモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル、例えば

10

20

30

40

50

カルバモイルメチル、2 - カルバモイルエチル、3 - カルバモイルプロピル、2 - (3 - カルバモイル)プロピル、2 - カルバモイルプロピル、3 - (1 - カルバモイル)プロピル、2 - (2 - カルバモイル)プロピル、2 - (カルバモイル - 2 - メチル)プロピル、4 - カルバモイルブチル、1 - カルバモイルブチル、1 - (1 - カルバモイル - 2 - メチル)ブチルまたは3 - (4 - カルバモイル - 2 - メチル)ブチルである。

## 【0048】

カルボキシ - (ヒドロキシ) - 低級アルキルは、例えば、カルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> (ヒドロキシ)アルキル、例えば1 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシ - エチルである。

## 【0049】

カルボキシ - 低級アルコキシは、例えば、カルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えばカルボキシメトキシ、2 - カルボキシエトキシ、2 - もしくは3 - カルボキシプロピルオキシまたは4 - カルボキシブチルオキシ、とりわけカルボキシ - メトキシである。

## 【0050】

カルボキシ - 低級アルキルは、例えば、カルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばカルボキシメチル、2 - カルボキシエチル、2 - もしくは3 - カルボキシプロピル、2 - カルボキシ - 2 - メチル - プロピル、2 - カルボキシ - 2 - エチル - ブチルまたは4 - カルボキシブチル、とりわけカルボキシメチルである。

## 【0051】

シアノ - 低級アルコキシは、例えば、シアノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えばシアノメトキシ、2 - シアノ - エトキシ、2 - もしくは3 - シアノプロピルオキシまたは4 - シアノブチルオキシ、とりわけシアノメトキシである。

## 【0052】

シアノ - 低級アルキルは、例えば、シアノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばシアノメチル、2 - シアノエチル、2 - もしくは3 - シアノプロピル、2 - シアノ - 2 - メチル - プロピル、2 - シアノ - 2 - エチル - ブチルまたは4 - シアノブチル、とりわけシアノメチルである。

## 【0053】

ジ - (N - モノ - もしくはN, N - ジ - 低級アルキルカルバモイル) - 低級アルキルは、例えば、ジ - (N - モノ - もしくはN, N - ジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルカルバモイル) - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えば1, 2 - ジ - (N - モノ - もしくはN, N - ジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルカルバモイル)エチルまたは1, 3 - ジ - (N - モノ - もしくはN, N - ジ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルカルバモイル)プロピルである。

## 【0054】

ジカルバモイル - 低級アルキルは、例えば、ジカルバモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えば1, 2 - ジカルバモイルエチルまたは1, 3 - ジカルバモイルプロピルである。

## 【0055】

ジカルボキシ - 低級アルキルは、例えば、ジカルボキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えば1, 2 - ジカルボキシエチルまたは1, 3 - ジカルボキシプロピルである。

## 【0056】

ジメチルモルホリノ - 低級アルコキシは、N - 酸化されていてよく、例えば、2, 6 - ジメチルモルホリノ - もしくは3, 5 - ジメチルモルホリノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えば2, 6 - ジメチルモルホリノ - もしくは3, 5 - ジメチルモルホリノ - メトキシ、2 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ - もしくは3, 5 - ジメチルモルホリノ) - エトキシ、3 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ - もしくは3, 5 - ジメチルモルホリノ) - プロピルオキシ、2 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ - もしくは3, 5 - ジメチルモルホリノ - 3 - メチル)プロピルオキシ、または1 - もしくは2 - [4 - (2, 6 - ジメチルモルホリノ - もしくは3, 5 - ジメチルモルホリノ)] - ブチルオキシである。

## 【0057】

ジメチルモルホリノ - 低級アルキルN - 酸化されていてよく、例えば、2, 6 - ジメチルモルホリノ - もしくは3, 5 - ジメチルモルホリノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えば2, 6

10

20

30

40

50

-ジメチルモルホリノ-もしくは3,5-ジメチルモルホリノ-メトキシ、2-(2,6-ジメチルモルホリノ-もしくは3,5-ジメチルモルホリノ)-エトキシ、3-(2,6-ジメチルモルホリノ-もしくは3,5-ジメチルモルホリノ)-プロピル、2-(2,6-ジメチルモルホリノ-もしくは3,5-ジメチルモルホリノ-3-メチル)-プロピル、または1-もしくは2-[4-(2,6-ジメチルモルホリノ-もしくは3,5-ジメチルモルホリノ)]-ブチルである。

【0058】

ジ-低級アルコキカルボニル-低級アルキルは、例えば、ジ-低級アルコキカルボニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、例えば1,2-ジメトキシカルボニルエチル、1,3-ジメトキシカルボニルプロピル、1,2-ジメトキシカルボニルエチルまたは1,3-ジエトキシカルボニルプロピルである。

10

【0059】

ジ-低級アルキルアミノは、例えば、ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ、例えばジメチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノまたはN-ブチル-N-メチルアミノである。

【0060】

ジ-低級アルキルアミノ-低級アルコキシは、例えば、N,N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、例えば2-ジメチルアミノエトキシ、3-ジメチルアミノプロピルオキシ、4-ジメチルアミノブチルオキシ、2-ジエチルアミノエトキシ、2-(N-メチル-N-エチル-アミノ)エトキシまたは2-(N-ブチル-N-メチル-アミノ)エトキシである。

20

【0061】

ジ-低級アルキルアミノ-低級アルキルは、例えば、N,N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、例えば2-ジメチルアミノエチル、3-ジメチルアミノブロピル、4-ジメチルアミノブチル、2-ジエチルアミノエチル、2-(N-メチル-N-エチル-アミノ)エチルまたは2-(N-ブチル-N-メチル-アミノ)エチルである。

【0062】

ジ-低級アルキルカルバモイル-低級アルコキシは、例えば、N,N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルカルバモイル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、例えばメチル-もしくはジメチル-カルバモイル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、例えばN-メチル-、N-ブチル-もしくはN,N-ジメチル-カルバモイルメトキシ、2-(N-メチルカルバモイル)エトキシ、2-(N-ブチルカルバモイル)エトキシ、2-(N,N-ジメチルカルバモイル)エトキシ、3-(N-メチルカルバモイル)プロピルオキシ、3-(N-ブチルカルバモイル)プロピルオキシ、3-(N,N-ジメチルカルバモイル)プロピルオキシまたは4-(N-メチルカルバモイル)ブチルオキシ、4-(N-ブチルカルバモイル)ブチルオキシまたは4-(N,N-ジメチルカルバモイル)ブチルオキシ、とりわけN-メチル-、N-ブチル-もしくはN,N-ジメチル-カルバモイルメトキシである。

30

【0063】

ジ-低級アルキルカルバモイル-低級アルキルは、例えば、N,N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルカルバモイル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、例えば2-ジメチルカルバモイルエチル、3-ジメチルカルバモイルプロピル、2-ジメチルカルバモイルプロピル、2-(ジメチルカルバモイル-2-メチル)プロピルまたは2-(1-ジメチルカルバモイル-3-メチル)ブチルである。

40

【0064】

ジ-低級アルキルスルファモイル-低級アルキルは、例えば、N,N-ジ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルスルファモイル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、N,N-ジメチルスルファモイル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、例えばN,N-ジメチルスルファモイルメチル、2-(N,N-ジメチルカルバモイル)エチル、3-(N,N-ジメチルカルバモイル)プロピルまたは4-(N,N-ジメチルカルバモイル)ブチル、とりわけN,N-ジメチルカルバモイルメチルである。

【0065】

50

非置換であるか、またはN-低級アルカノイル化されているピペリジル-低級アルキルは、例えば、1-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-低級アルカノイルピペリジン-4-イル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、例えば1-アセチルピペリジニルメチルまたは2-(1-アセチルピペリジニル)エチルである。

## 【0066】

所望により部分的に水素化されているかまたはN-酸化されているピリジル-低級アルコキシは、例えば、所望により部分的に水素化されているピリジル-もしくはN-オキシドピリジル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、例えばピリジル-もしくはN-オキシドピリジル-メトキシ、2-ピリジルエトキシ、2-もしくは3-ピリジルプロピルオキシまたは4-ピリジルブチルオキシ、とりわけ3-もしくは4-ピリジルメトキシである。

10

## 【0067】

所望により部分的に水素化されているかまたはN-酸化されているピリジル-低級アルキルは、例えば、所望により部分的に水素化されているピリジル-もしくはN-オキシドピリジル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、例えばピリジル-もしくはN-オキシドピリジル-メチル、2-ピリジルエチル、2-もしくは3-ピリジルプロピルまたは4-ピリジルブチル、とりわけ3-もしくは4-ピリジルメチルである。

## 【0068】

ハロ-(ヒドロキシ)-低級アルコキシは、例えば、ハロ-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>(ヒドロキシ)アルコキシ、とりわけハロ-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>(ヒドロキシ)アルコキシ、例えば3-ハロ-、例えば3-クロロ-2-ヒドロキシ-プロピルオキシである。

20

## 【0069】

ヒドロキシ-低級アルコキシは、例えば、ヒドロキシ-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルコキシ、とりわけヒドロキシ-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、例えば2-ヒドロキシブチルオキシ、3-ヒドロキシプロピルオキシまたは4-ヒドロキシブチルオキシである。

ヒドロキシ-低級アルキルは、例えば、ヒドロキシ-C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>アルキル、とりわけヒドロキシ-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、例えば2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピルまたは4-ヒドロキシブチルである。

## 【0070】

ヒドロキシピペリジノ-低級アルキルは、例えば、3-もしくは4-ヒドロキシピペリジノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、例えば3-もしくは4-ヒドロキシピペリジノメトキシ、2-(3-もしくは4-ヒドロキシピペリジノ)エトキシ、3-(3-もしくは4-ヒドロキシピペリジノ)プロピルオキシまたは4-(3-もしくは4-ヒドロキシピペリジノ)ブチルオキシである。

30

## 【0071】

イミダゾリル-低級アルキルは、例えば、イミダゾリル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、例えばイミダゾル-4-イル-メチル、2-(イミダゾル-4-イル)エチル、3-(イミダゾル-4-イル)プロピルまたは4-(イミダゾル-4-イル)ブチルである。

イミダゾリル-低級アルコキシは、例えば、イミダゾリル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、例えばイミダゾル-4-イル-メトキシ、2-(イミダゾル-4-イル)エトキシ、3-(イミダゾル-4-イル)プロピルオキシまたは4-(イミダゾル-4-イル)ブチルオキシである。

40

## 【0072】

イミダゾリル-低級アルキルは、例えば、イミダゾリル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、例えばイミダゾル-4-イル-メチル、2-(イミダゾル-4-イル)エチル、3-(イミダゾル-4-イル)プロピルまたは4-(イミダゾル-4-イル)ブチルである。

モルホリノカルボニル-低級アルキルは、例えば、モルホリノカルボニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、例えば1-モルホリノカルボニルエチル、3-モルホリノカルボニルプロピルまたは1-(モルホリノカルボニル-2-メチル)プロピルである。

## 【0073】

モルホリノ-低級アルコキシはN-酸化されていてよく、例えば、モルホリノ-C<sub>1</sub>-

50

$C_4$  アルコキシ、例えば 1 - モルホリノエトキシ、3 - モルホリノプロピルオキシまたは 1 - (モルホリノ - 2 - メチル) プロピルオキシである。

モルホリノ - 低級アルキルは  $N$  - 酸化されていてよく、例えば、モルホリノ -  $C_1$  -  $C_4$  アルキル、例えばモルホリノメチル、2 - モルホリノエチル、3 - モルホリノプロピルまたは 1 - もしくは 2 - (4 - モルホリノ) プチルである。

【0074】

低級アルカノイルは、例えば、 $C_1$  -  $C_7$  アルカノイル、とりわけ  $C_2$  -  $C_6$  アルカノイル、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルまたはビバロイルである。

低級アルカノイルアミノは、例えば、 $N$  -  $C_1$  -  $C_7$  アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノまたはビバロイルアミノである。

【0075】

低級アルカノイルアミノは、例えば、 $N$  -  $C_1$  -  $C_7$  アルカノイルアミノ、例えばアセチルアミノまたはビバロイルアミノである。

低級アルカノイルアミノ - 低級アルキルは、例えば、 $N$  -  $C_1$  -  $C_4$  アルカノイルアミノ -  $C_1$  -  $C_4$  アルキル、例えば 2 - アセトキシアミノエチルである。

【0076】

低級アルカノイルアミノ - 低級アルキルは、例えば、 $N$  -  $C_1$  -  $C_4$  アルカノイルアミノ -  $C_1$  -  $C_4$  アルキル、例えば 2 - アセトキシアミノエチルである。

低級アルカノイル - 低級アルコキシ(オキソ - 低級アルコキシ)は、低級アルカノイル基を - 位より高い位置に有し、そして例えば、 $C_1$  -  $C_7$  アルカノイル -  $C_1$  -  $C_4$  アルコキシ、例えば 4 - アセチルブトキシである。

【0077】

低級アルカノイルオキシ - 低級アルキルは、低級アルカノイルオキシ基を - 位より高い位置に有し、そして例えば、 $C_1$  -  $C_7$  アルカノイルオキシ -  $C_1$  -  $C_4$  アルキル、例えば 4 - アセトキシ - プチルである。

低級アルカンスルホニル - (ヒドロキシ) - 低級アルコキシは、例えば、 $C_1$  -  $C_7$  アルカンスルホニル -  $C_1$  -  $C_4$  (ヒドロキシ) アルコキシ、例えば 3 - メタンスルホニル - 2 - ヒドロキシ - プロピルオキシである。

【0078】

低級アルカンスルホニル - 低級アルコキシは、例えば、 $C_1$  -  $C_7$  アルカンスルホニル -  $C_1$  -  $C_4$  アルコキシ、例えばメタンスルホニルメトキシまたは 3 - メタンスルホニル - 2 - ヒドロキシ - プロピルオキシである。

低級アルカンスルホニルアミノ - 低級アルコキシは、例えば、 $C_1$  -  $C_7$  アルカンスルホニルアミノ -  $C_1$  -  $C_4$  アルコキシ、例えばエタンスルホニルアミノメトキシ、2 - エタンスルホニルアミノエトキシ、3 - エタンスルホニルアミノプロピルオキシまたは 3 - (1,1 - ジメチルエタンスルホニルアミノ) プロピルオキシである。

【0079】

低級アルカンスルホニルアミノ - 低級アルキルは、例えば、 $C_1$  -  $C_7$  アルカンスルホニルアミノ -  $C_1$  -  $C_4$  アルキル、例えばエタンスルホニルアミノメチル、2 - エタンスルホニルアミノエチル、3 - エタンスルホニルアミノプロピルまたは 3 - (1,1 - ジメチルエタンスルホニルアミノ) プロピルである。

【0080】

低級アルカンスルホニル - 低級アルキルは、例えば、 $C_1$  -  $C_7$  アルカンスルホニル -  $C_1$  -  $C_4$  アルキル、例えばエタンスルホニルメチル、2 - エタンスルホニルエチル、3 - エタンスルホニルプロピルまたは 3 - (1,1 - ジメチルエタンスルホニル) プロピルである。

【0081】

低級アルケニルは、例えば、 $C_1$  -  $C_7$  アルケニル、例えばビニルまたはアリルである。

10

20

30

40

50

低級アルケニルオキシは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルケニルオキシ、例えばアリルオキシである。

【0082】

低級アルケニルオキシ - 低級アルコキシは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルケニルオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、例えばアリルオキシメトキシである。

低級アルケニルオキシ - 低級アルキルは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルケニルオキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、例えばアリルオキシメチルである。

【0083】

低級アルコキシは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシ、好ましくはC<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>アルコキシ、例えばメトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ブチルオキシ、イソブチルオキシ、2級ブチルオキシ、3級ブチルオキシ、ペンチルオキシまたはヘキシルオキシまたはヘプチルオキシ基である。

【0084】

低級アルコキシカルボニルは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシカルボニル、好ましくはC<sub>1</sub> - C<sub>5</sub>アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、2級ブチルオキシカルボニル、3級ブチルオキシ、ペンチルオキシカルボニルまたはヘキシルオキシカルボニルまたはヘプチルオキシカルボニル基である。

【0085】

低級アルコキシカルボニル - (ヒドロキシ) - 低級アルキルは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>(ヒドロキシ)アルキル、例えば1 - メトキシカルボニル - もしくは1 - エトキシカルボニル - 2 - ヒドロキシ - エチルである。

【0086】

低級アルコキシカルボニルアミノ - 低級アルコキシは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシ、好ましくはC<sub>2</sub> - C<sub>5</sub>アルコキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシ、例えばメトキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシ、エトキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシ、プロピルオキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシ、イソブチルオキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシ、ブチルオキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシ、イソブチルオキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシ、2級ブチルオキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシまたは3級ブチルオキシアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシ(ここで、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシ、ペンチルオキシまたはヘキシルオキシである)である。

【0087】

低級アルコキシカルボニルアミノ - 低級アルキルは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルコキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルキル、好ましくはC<sub>2</sub> - C<sub>5</sub>アルコキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルキル、例えばメトキシカルボニル - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルキル、エトキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルキル、プロピルオキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルキルイソブチルオキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルキル、ブチルオキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルキル、イソブチルオキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルキル、2級ブチルオキシカルボニルアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルキルまたは3級ブチルオキシアミノ - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルキル(ここで、C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub>アルキルは、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルまたはヘキシルである)である。

【0088】

低級アルコキシカルボニル - 低級アルコキシは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシカルボニル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、例えばメトキシカルボニル - もしくはエトキシカルボニル - メトキシ、2 - メトキシカルボニル - もしくは2 - エトキシカルボニル - エトキシ、2 - もしくは3 - メトキシカルボニル - または2 - もしくは3 - エトキシカルボニル - プロピルオキシまたは4 - メトキシカルボニル - もしくは4 - エトキシカルボニル - ブチルオ

10

20

30

40

50

キシ、とりわけメトキシカルボニル - もしくはエトキシカルボニル - メトキシまたは 3 - メトキシカルボニル - もしくは 3 - エトキシカルボニル - プロピルオキシである。

【0089】

低級アルコキシカルボニル - 低級アルキルは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシカルボニル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばメトキシカルボニル - もしくはエトキシカルボニル - メトキシ、2 - メトキシカルボニル - もしくは 2 - エトキシカルボニル - エトキシ、3 - メトキシカルボニル - もしくは 3 - エトキシカルボニル - プロピルオキシまたは 4 - エトキシカルボニルブチルオキシである。

【0090】

低級アルコキシ - 低級アルケニルは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルケニル、例えば 4 - メトキシブト - 2 - エニルである。 10

【0091】

低級アルコキシ - 低級アルコキシは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えば 2 - メトキシ - 、2 - エトキシ - もしくは 2 - プロピルオキシ - エトキシメチル、2 - (2 - メトキシ - 、2 - エトキシ - もしくは 2 - プロピルオキシ - エトキシ)エチル、3 - (3 - メトキシ - もしくは 3 - エトキシ - プロピルオキシ)プロピルまたは 4 - (2 - メトキシブチルオキシ)ブチル、とりわけ 3 - メトキシプロピルオキシまたは 4 - メトキシブチルオキシである。

【0092】

低級アルコキシ - 低級アルコキシ - 低級アルキルは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えば 2 - メトキシ - 、2 - エトキシ - もしくは 2 - プロピルオキシ - エトキシメチル、2 - (2 - メトキシ - 、2 - エトキシ - もしくは 2 - プロピルオキシ - エトキシ)エチル、3 - (3 - メトキシ - もしくは 3 - エトキシ - プロピルオキシ)プロピルまたは 4 - (2 - メトキシブチルオキシ)ブチル、とりわけ 2 - (3 - メトキシプロピルオキシ)エチルまたは 2 - (4 - メトキシブチルオキシ)エチルである。 20

【0093】

低級アルコキシ - 低級アルキルは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばエトキシメチル、プロピルオキシメチル、ブチルオキシメチル、2 - メトキシ - 、2 - エトキシ - もしくは 2 - プロピルオキシ - エチル、3 - メトキシ - もしくは 3 - エトキシ - プロピルまたは 4 - メトキシブチル、とりわけ 3 - メトキシプロピルまたは 4 - メトキシブチルである。 30

【0094】

低級アルコキシピペリジノ - 低級アルキルは、例えば、ピペリジノ - 、ヒドロキシピペリジノ - もしくは低級アルコキシピペリジノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばピペリジノメチル、4 - ヒドロキシピペリジノメチルまたは 4 - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - 、例えば 4 - メトキシ - ピペリジノメチルである。

【0095】

低級アルコキシピペリジノ - 低級アルキルは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシピペリジノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えば 4 - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - ピペリジノメチル、とりわけ 4 - メトキシピペリジノメチルである。

【0096】

低級アルキルは、直鎖または分枝鎖および / または架橋されていてよく、例えば、対応する C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、2 級ブチルまたは 3 級ブチル、またはペンチル、ヘキシルまたはヘプチル基である。低級アルキル R<sub>2</sub> または R<sub>3</sub> は、とりわけ C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> アルキルであり、低級アルキル R<sub>5</sub> または R<sub>7</sub> は、とりわけ分枝鎖 C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> アルキルであり、そして低級アルキル R<sub>8</sub> または R<sub>9</sub> は、例えば、直鎖、分枝鎖または架橋 C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> アルキルである。 40

【0097】

低級アルキルアミノは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルアミノ、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、2 級ブチルアミノまたは 3 級ブチルアミノである。

## 【0098】

低級アルキルアミノ - 低級アルコキシは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、例えばプロピルアミノメトキシ、2 - メチルアミノ - 、2 - エチルアミノ - 、2 - プロピルアミノ - もしくは2 - ブチルアミノ - エトキシ、3 - エチルアミノ - もしくは3 - プロピルアミノ - プロピルオキシまたは4 - メチルアミノブトキシである。

## 【0099】

低級アルキルアミノ - 低級アルキルは、例えば、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルアミノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、例えばプロピルアミノメチル、2 - メチルアミノ - 、2 - エチルアミノ - 、2 - プロピルアミノ - もしくは2 - ブチルアミノ - エチル、3 - エチルアミノ - もしくは3 - プロピルアミノ - プロピルまたは4 - メチルアミノブチルである。

10

## 【0100】

低級アルキルカルバモイル - 低級アルコキシは、例えば、N - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルキルカルバモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、例えばメチル - もしくはジメチル - カルバモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、例えばメチルカルバモイルメトキシ、2 - メチルカルバモイルエトキシまたは3 - メチルカルバモイルプロピルオキシである。

## 【0101】

低級アルキレンジオキシは、例えば、メチレンジオキシまたはエチレンジオキシであるが、また1,3 - もしくは1,2 - プロピレンジオキシでもあり得る。

## 【0102】

低級アルキルスルファモイル - 低級アルキルは、例えば、N - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub>アルキルスルファモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、例えばN - メチル - 、N - エチル - 、N - プロピル - もしくはN - ブチル - スルファモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、例えばN - メチル - 、N - エチル - 、N - プロピル - もしくはN - ブチル - スルファモイルメチル、2 - (N - メチルスルファモイル)エチル、2 - (N - ブチルスルファモイル)エチル、3 - (N - メチルスルファモイル)プロピル、3 - (N - ブチルスルファモイル)プロピルまたは4 - (N - メチルスルファモイル)ブチル、4 - (N - ブチルスルファモイル)ブチルまたは4 - (N, N - ジメチルスルファモイル)ブチル、とりわけN - メチル - 、N - ブチル - もしくはN, N - ジメチル - スルファモイルメチルである。

20

## 【0103】

低級アルキルチオ - (ヒドロキシ) - 低級アルコキシは、例えば、N - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルチオ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>(ヒドロキシ)アルコキシ、例えば2 - ヒドロキシ - 3 - メチルチオブロピルオキシである。

30

オキサゾリル - 低級アルキルは、例えば、オキサゾリル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、例えば2 - (1, 2, 4 - オキサジアゾル - 5 - イル)エチル、3 - (1, 2, 4 - オキサジアゾル - 5 - イル)プロピルまたは4 - (1, 2, 4 - オキサジアゾル - 5 - イル)ブチルである。

## 【0104】

低級アルキルチオ - 低級アルコキシは、例えば、N - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルチオ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、例えばメチルチオ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、例えば、メチルチオメトキシ、2 - メチルチオエトキシまたは3 - メチルチオプロピルオキシである。

## 【0105】

低級アルキルチオ - 低級アルキルは、例えば、N - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルチオ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、例えばメチルチオ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、例えば、メチルチオメチル、2 - メチルチオエチルまたは3 - メチルチオプロピルである。

40

N' - 低級アルカノイルピペラジノ - 低級アルコキシは、例えば、N' - 低級アルカノイルピペラジノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルコキシ、例えば4 - アセチルピペラジノメトキシである。

## 【0106】

N' - 低級アルカノイルピペラジノ - 低級アルキルは、例えば、N' - C<sub>2</sub> - C<sub>7</sub> - 低級アルカノイルピペラジノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキル、例えば4 - アセチルピペラジノメチルである。

N' - 低級アルキルピペラジノ - 低級アルキルは、例えば、N' - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルピ

50

ペラジノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えば 4 - メチルピペラジノメチルである。

【0107】

オキソ - 低級アルコキシは、例えば、オキソ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えば 3,3 - ジメチル - 2 - オキソ - ブチルオキシである。

ピペラジノ - 低級アルキルは、例えば、ピペラジノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばピペラジノメチル、2 - ピペラジノエチルまたは 3 - ピペラジノプロピルである。

【0108】

ピペリジノ - 低級アルコキシは、例えば、ピペリジノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えばピペリジノメトキシ、2 - ピペリジノエトキシまたは 3 - ピペリジノプロピルオキシである。

ピペリジノ - 低級アルキルは、例えば、ピペリジノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばピペリジノメチル、2 - ピペリジノエチルまたは 3 - ピペリジノプロピルである。

【0109】

ポリハロ - 低級アルカンスルホニルアミノ - 低級アルコキシは、例えば、トリフルオロ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルカンスルホニル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えばトリフルオロメタンスルホニルアミノブチルオキシである。

ポリハロ - 低級アルカンスルホニルアミノ - 低級アルキルは、例えば、トリフルオロ - C<sub>1</sub> - C<sub>7</sub> アルカンスルホニル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばトリフルオロメタンスルホニルアミノブチルである。

【0110】

ピリミジニル - 低級アルコキシは、例えば、ピリミジニル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えばピリミジニルメトキシ、2 - ピリミジニルエトキシまたは 3 - ピリミジニルプロピルオキシである。

ピリミジニル - 低級アルキルは、例えば、ピリミジニル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばピリミジニルメチル、2 - ピリミジニルエチルまたは 3 - ピリミジニルプロピルである。

【0111】

ピロリジノ - 低級アルコキシは、例えば、ピロリジノ - C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えば 2 - ピロリジノエトキシまたは 3 - ピロリジノプロピルオキシである。

ピロリジノ - 低級アルキルは、例えば、ピロリジノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばピロリジノメチル、2 - ピロリジノエチルまたは 3 - ピロリジノプロピルである。

【0112】

S, S - ジオキソチオモルホリノ - 低級アルキルは、例えば、S, S - ジオキソチオモルホリノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えば S, S - ジオキソチオモルホリノメチルまたは 2 - (S, S - ジオキソ)チオモルホリノエチルである。

S - オキソチオモルホリノ - 低級アルキルは、例えば、S - オキソチオモルホリノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えば S - オキソチオモルホリノメチルまたは 2 - (S - オキソ)チオモルホリノエチルである。

【0113】

スルファモイル - 低級アルキルは、例えば、スルファモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばスルファモイル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばスルファモイルメチル、2 - スルファモイルエチル、3 - スルファモイルプロピルまたは 4 - スルファモイルブチルである。

テトラゾリル - 低級アルキルは、例えば、テトラゾリル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばテトラゾール - 5 - イルメチル、2 - (テトラゾール - 5 - イル)エチル、3 - (テトラゾール - 5 - イル)プロピルまたは 4 - (テトラゾール - 4 - イル)ブチルである。

【0114】

チアゾリニル - 低級アルコキシは、例えば、チアゾリニル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えばチアゾリニルメトキシ、2 - チアゾリニルメトキシまたは 3 - チアゾリニルプロピルオキシである。

チアゾリニル - 低級アルキルは、例えば、チアゾリニル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばチアゾリニルメチル、2 - チアゾリニルエチルまたは 3 - チアゾリニルプロピルである。

10

20

30

40

50

## 【0115】

チアゾリル - 低級アルコキシは、例えば、チアゾリル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、例えばチアゾリルメトキシ、2 - チアゾリルエトキシまたは3 - チアゾリルプロピルオキシである。

チアゾリル - 低級アルキルは、例えば、チアゾリル - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えばチアゾリルメチル、2 - チアゾリルエチルまたは3 - チアゾリルプロピルである。

## 【0116】

チオモルホリノ - 低級アルキルまたはS,S - ジオキソチオモルホリノ - 低級アルキルは、例えば、チオモルホリノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えば - メチルまたは - エチル、またはS,S - ジオキソチオモルホリノ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、例えば - メチルまたは - エチルである。

10

## 【0117】

不斉炭素原子が存在するか否かに依存して、本発明の化合物は、異性体の混合物、とりわけラセミ体として、または純粋異性体、とりわけ光学アンチポードの形で存在できる。

## 【0118】

塩形成基を有する化合物の塩は、とりわけ酸付加塩、塩基との塩、または、数個の塩形成基が存在するとき、また塩の混合物または分子内塩であり得る。

## 【0119】

塩は、とりわけ式(I)の化合物の薬学的に許容されるまたは非毒性塩である。

## 【0120】

20

このような塩は、例えば、酸性基、例えば、カルボキシ基またはスルホ基を有する式(I)の化合物により形成され、例えば、適当な塩基との塩、例えば元素周期律表Ia、Ib、IIa およびIIb 属由来の非毒性金属塩、例えば、アルカリ金属塩、とりわけリチウム、ナトリウムまたはカリウム塩；またはアルカリ土類金属塩、例えば、マグネシウムまたはカルシウム塩；また亜鉛塩またはアンモニウム塩、ならびに有機アミン、例えば非置換またはヒドロキシ - 置換モノ - 、ジ - もしくはトリ - アルキルアミン、とりわけモノ - 、ジ - もしくはトリ - 低級アルキルアミンと形成される；または4級アンモニウム塩基、例えば、メチル - 、エチル - 、ジエチル - もしくはトリエチル - アミンと形成される；モノ - 、ビス - (bis-) もしくはトリス - (2 - ヒドロキシ - 低級アルキル) - アミン、例えばエタノール - 、ジエタノール - もしくはトリエタノール - アミンと形成される；トリス - (ヒドロキシメチル) - メチルアミンまたは2 - ヒドロキシ - tert - プチルアミン；N,N - ジ - 低級アルキル - N - (ヒドロキシ - 低級アルキル) - アミン、例えばN,N - ジメチル - N - (2 - ヒドロキシエチル) - アミンまたはN - メチル - D - グルカミン；または4級アンモニウムヒドロキシド、例えばテトラブチルアンモニウムヒドロキシドと形成される塩である。塩基性基、例えば、アミノ基を有する式(I)の化合物は、酸付加塩を、例えば、適当な無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸、例えば塩酸または臭化水素酸；または1個または両方のプロトンの置換を伴う硫酸；1個またはそれ以上のプロトンの置換を伴うリン酸、例えば、オルトリン酸またはメタリン酸；または1個またはそれ以上のプロトンの置換を伴うピロリン酸と；または有機カルボン酸、スルホン酸、スルホ(sulfo)酸またはホスホン酸；またはN - 置換スルファミン酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、グルコン酸、グルカル酸、グルクロン酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、サリチル酸、4 - アミノサリチル酸、2 - フェノキシ安息香酸、2 - アセトキシ安息香酸、エンボン酸(embonic acid)、ニコチン酸またはイソニコチン酸と、ならびにアミノ酸、例えば前記の - アミノ酸と；およびメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン - 1,2 - ジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、ナフタレン - 2 - スルホン酸、2 - もしくは3 - ホスホグリセリン酸、グルコース - 6 - リン酸またはN - シクロヘキシルスルファミン酸(シクラメートを形成)と；または他の酸性有機化合物、例えばアスコルビン酸と形成できる。酸性および塩基性基を有する式(I)の化合物は、分子内塩を形成できる。

30

40

50

## 【0121】

単離および精製目的で、薬学的に許容されない塩を使用することも可能である。

## 【0122】

本発明の化合物は酵素阻害特性を有する。特に、それらは天然酵素レニンの活性を阻害する。レニンは腎臓から血液に流れ、そこでその作用はアンギオテンシンを開裂し、デカペプチドアンギオテンシンⅠを放出して、それが次いで肺、腎臓および他の臓器中で開裂して、オクタペプチドアンギオテンシンⅡを形成する。該オクタペプチドは、動脈の血管収縮により直接的に、および、副腎からのナトリウムイオン調整ホルモンアルドステロンの放出により(その上昇がアンギオテンシンⅡの作用と関与し得る細胞外液量の増加を伴う)間接的に、両方により血圧を上昇させる。レニンの酵素活性の阻害剤は、アンギオテンシンⅠの形成の減少に至り、そして最終的にはより少ない量のアンギオテンシンⅡが形成される。この活性ペプチドホルモンの減少した量は、レニン阻害剤の血圧低下作用の直接の原因である。

## 【0123】

故に、本発明の化合物は、高血圧、アテローム性動脈硬化症、不安定冠症候群、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠症候群、拡張期機能不全、慢性腎臓疾患、肝線維症、腎症、脈管障害およびニューロパシーのような糖尿病由来の合併症、冠血管の疾患、血管形成術後の再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常血管増殖、高アルドステロン症、認知障害、アルツハイマー、認知症、不安状態および認知の障害の処置に使用し得る。

## 【0124】

下記の化合物の群は排他的と見なしてはならない；むしろ、例えば、一般的定義をより具体的な定義に置き換えるために、これらの化合物の群の一部を内部可能でき、または上記の定義と交換でき、または、適当であれば除去できる。

## 【0125】

好ましいのは、

$R^9$  が低級アルキル、所望により置換されていてよいシクロアルキル(アルキル、OH、アルコキシ、アルコキシ-アルキル、ハロゲン)、所望により置換されていてよいシクロアルキル-アルキル(シクロアルキル上OH、アルコキシ、アルコキシ-アルキル、ハロゲン)、シクロアルキルカルボキサミド、N-モノもしくはN,N-ジアルキル置換されているシクロアルキルカルボキサミド、所望により置換されていてよいアリール-アルキル、遊離または脂肪族でエステル化またはエーテル化ヒドロキシ-低級アルキル；非置換であるか、またはN-低級アルカノイル化されているか、またはN-モノ-もしくはN,N-ジ-低級アルキル化されているか、または低級アルキレン、ヒドロキシ-、低級アルコキシ-もしくは低級アルカノイルオキシ-低級アルキレン、非置換またはN'-低級アルカノイル化またはN'-低級アルキル化アザ-低級アルキレン、オキサ-低級アルキレンまたは所望によりS-酸化されていてよいチア-低級アルキレン、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ-低級アルキル、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているジカルボキシ-低級アルキル、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ-(ヒドロキシ)-低級アルキル、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシシクロアルキル-低級アルキル、シアノ-低級アルキル、低級アルカンスルホニル-低級アルキル、非置換またはN-モノ-もしくはN,N-ジ-低級アルキル化されているチオカルバモイル-低級アルキル、非置換またはN-モノ-もしくはN,N-ジ-低級アルキル化されているスルファモイル-低級アルキル、または炭素原子を介して結合し、かつ所望により水素化および/またはオキソ-置換されていてよいヘテロアリールラジカル、または炭素原子を介して結合し、かつ所望により水素化および/またはオキソ-置換されていてよいヘテロアリールラジカルで置換されている低級アルキルでN,N-ジ-置換されているアミノ-低級アルキルである、式(I)の化合物(Αグループと呼ぶ)、または薬学的に許容されるその塩である。

## 【0126】

10

20

30

40

50

好ましいのは、

R<sup>1</sup> および R<sup>4</sup> が水素であり；

R<sup>2</sup> が低級アルコキシ - 低級アルコキシであり；

R<sup>3</sup> がハロゲンまたはモノ、ジまたはトリ - ハロ置換されているアルキルである、

A グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0127】

さらに好ましいのは、

ハロゲン / ハロがフッ素または塩素である、

A グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0128】

10

より好ましいのは、

R<sup>3</sup> がフッ素またはトリフルオロメチルである、

A グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0129】

最も好ましいのは、

R<sup>2</sup> がメタ位にあり、そして R<sup>3</sup> がパラ位にある、

A グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0130】

最も好ましいのはまた、

R<sup>3</sup> がオルト位にある、

20

A グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0131】

最も好ましいのはまた、

R<sup>3</sup> がメタ位にある、

A グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0132】

好ましいのはまた、

R<sup>2</sup> がメタ位にあり、かつ所望によりハロゲン(複数もある)で置換されていてよい低級アルコキシ - 低級アルコキシである、

A グループの化合物( B グループと呼ぶ)、または薬学的に許容されるその塩である。

30

【0133】

さらに好ましいのは、

ハロゲン(複数もある)がフッ素または塩素である、

B グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0134】

より好ましいのは、

ハロゲン(複数もある)がフッ素である、

B グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0135】

好ましいのはまた、

40

R<sup>3</sup> がハロゲン(複数もある)で置換されている低級アルコキシである、

B グループの化合物( C グループと呼ぶ)、または薬学的に許容されるその塩である。

【0136】

好ましいのは、

ハロゲン(複数もある)がフッ素または塩素である、

C グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0137】

さらに好ましいのは、

ハロゲン(複数もある)がフッ素である、

C グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

50

## 【0138】

好ましいのはまた、  
 $R^3$  がパラ位にある、  
 B グループの化合物(D グループと呼ぶ)、または薬学的に許容されるその塩である。

## 【0139】

さらに好ましいのは、  
 $R^3$  がメトキシである、  
 D グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

## 【0140】

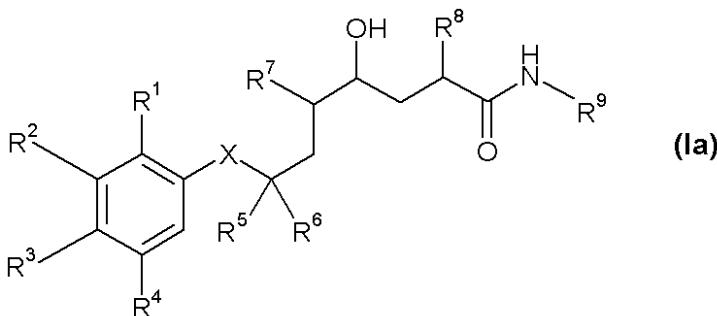
さらに好ましいのはまた、  
 $R^3$  がトリフルオロ - メトキシである、  
 D グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

## 【0141】

好ましいのはまた、  
 $R^3$  がパラ位に位置し、かつハロゲンである、  
 式(I)の化合物または薬学的に許容されるその塩である。

## 【0142】

好ましいのはまた式(Ia)  
 【化2】



## 〔式中、

$R^1$  は水素、ハロゲン、所望によりハロゲン化されていてよいアルキル、シクロアルキル、ヒドロキシ、所望によりハロゲン化されていてよいアルコキシ、シクロアルコキシ、低級アルコキシ - 低級アルコキシまたは遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - 低級アルコキシまたは低級アルキルであり；

$R^2$  は水素、ハロゲン、所望によりハロゲン化されていてよい低級アルキル、ヒドロキシ、シクロアルキル、シクロアルコキシ、所望によりハロゲン化されていてよい低級アルコキシ - 低級アルキル、所望により置換されていてよい低級アルコキシ - 低級アルコキシ、シクロアルコキシ - 低級アルキル；所望により低級アルカノイル化、ハロゲン化またはスルホニル化されていてよいヒドロキシ - 低級アルコキシ；非置換であるか、または低級アルキル、低級アルカノイルおよび / または低級アルコキシカルボニルで置換されているアミノ - 低級アルキル；所望により水素化されていてよいヘテロアリール - 低級アルキル；低級アルキル、低級アルカノイルおよび / または低級アルコキシカルボニルで置換されているアミノ - 低級アルコキシ；オキソ - 低級アルコキシ、低級アルコキシ、シクロアルコキシ、低級アルケニルオキシ、シクロアルコキシ - 低級アルコキシ、低級アルコキシ - 低級アルケニル、低級アルケニルオキシ - 低級アルコキシ、低級アルコキシ - 低級アルケニルオキシ、低級アルケニルオキシ - 低級アルキル、低級アルカノイル - 低級アルコキシ、所望により S - 酸化されていてよい低級アルキルチオ - 低級アルコキシ、低級アルキルチオ - (ヒドロキシ) - 低級アルコキシ、アリール - 低級アルコキシ、アリール - 低級アルキル、アリール - 低級アルコキシ、所望により水素化されていてよいヘテロアリール - 低級アルコキシ、所望により水素化されていてよいヘテロアリール - 低級アルキル、シアノ - 低級アルコキシ、シアノ - 低級アルキル、遊離またはエステル化もしくはアミド化されて

10

20

30

40

50

いるカルボキシ - 低級アルコキシまたは遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - 低級アルキルであり；

【0143】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、独立して水素、ハロゲン、所望によりハロゲン化されていてよい低級アルキル、ヒドロキシ、所望によりハロゲン化されていてよい低級アルコキシまたはシクロアルコキシ、低級アルコキシ - 低級アルキル、シクロアルコキシ - 低級アルキル、ヒドロキシ - 低級アルキル、所望により S - 酸化されていてよい低級アルキルチオ - 低級アルキル、所望により水素化されていてよいヘテロアリールチオ - 低級アルキル、所望により水素化されていてよいヘテロアリール - 低級アルキル；非置換であるか、または N - モノ - もしくは N, N - ジ - 低級アルキル化されているか、N - 低級アルカノイル化または N - 低級アルカンスルホニル化されているか、または低級アルキレン、非置換または N' - 低級アルキル化もしくは N' - 低級アルカノイル化されているアザ - 低級アルキレン、オキサ - 低級アルキレンまたは所望により S - 酸化されていてよいチア - 低級アルキレンで N, N - ジ置換されているアミノ - 低級アルキル；シアノ - 低級アルキル、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - 低級アルキル、シクロアルキル、アリール、ヒドロキシ、低級アルコキシ、シクロアルコキシ、低級アルコキシ - 低級アルコキシ、シクロアルコキシ - 低級アルコキシ、ヒドロキシ - 低級アルコキシ、アリール - 低級アルコキシ、所望によりハロゲン化されていてよい低級アルコキシ、所望により S - 酸化されていてよい低級アルキルチオ - 低級アルコキシ、所望により水素化されていてよいヘテロアリール - 低級アルコキシ、所望により水素化されていてよいヘテロアリールチオ - 低級アルコキシ；非置換であるか、または N - モノ - もしくは N, N - ジ - 低級アルキル化されているか、N - 低級アルカノイル化または N - 低級アルカンスルホニル化されているか、または低級アルキレン、非置換または N' - 低級アルキル化もしくは N' - 低級アルカノイル化アザ - 低級アルキレン、オキサ低級アルキレンまたは所望により S - 酸化されていてよいチア - 低級アルキレンで置換されている、アミノ - 低級アルコキシ；シアノ - 低級アルコキシまたは遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - 低級アルコキシであるか；または

【0144】

R<sup>4</sup> は R<sup>3</sup> と一体となって、低級アルケンオキシ、アルキレンジオキシまたは縮合しているアリール、所望により水素化されていてよいヘテロアリールまたはシクロアルキル環であり；

X はメチレン、ヒドロキシメチレン、酸素、所望により低級アルキル置換されていてよい窒素または所望により酸化されていてよい硫黄であり；

R<sup>5</sup> は低級アルキルまたはシクロアルキルであり；

R<sup>6</sup> は水素、低級アルキル、ヒドロキシ、アルコキシまたはハロゲンであり；

R<sup>7</sup> は非置換または N - モノ - もしくは N, N - ジ - 低級アルキル化または N - 低級アルカノイル化されているアミノであり；

R<sup>8</sup> は低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキルまたはアリール - 低級アルキルであり；

【0145】

R<sup>9</sup> は所望により置換されていてよい低級アルキル、所望により置換されていてよいシクロアルキル、所望により置換されていてよいシクロアルキル - アルキル、シクロアルキルカルボキサミド、N - モノもしくは N, N - ジアルキル置換されているシクロアルキルカルボキサミド、所望により置換されていてよいアリール - アルキル、所望により置換されていてよいアリールオキシ - アリール、所望により置換されていてよいヘテロアリールオキシ - アルキル、遊離または脂肪族でエステル化またはエーテル化ヒドロキシ - 低級アルキル；非置換であるか、または N - 低級アルカノイル化または N - モノ - もしくは N, N - ジ - 低級アルキル化されているか、または低級アルキレン、ヒドロキシ - 低級アルコキシ - もしくは低級アルカノイルオキシ - 低級アルキレン、非置換または N' - 低級アルカノイル化または N' - 低級アルキル化されているアザ - 低級アルキレン、オキサ - 低級

10

20

30

40

50

アルキレンまたは所望により S - 酸化されていてよいチア - 低級アルキレン、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - 低級アルキル、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているジカルボキシ - 低級アルキル、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシ - (ヒドロキシ) - 低級アルキル、遊離またはエステル化もしくはアミド化されているカルボキシシクロアルキル - 低級アルキル、シアノ - 低級アルキル、低級アルカンスルホニル - 低級アルキル、非置換または N - モノ - もしくは N, N - ジ - 低級アルキル化されているチオカルバモイル - 低級アルキル、非置換または N - モノ - もしくは N, N - ジ - 低級アルキル化されているスルファモイル - 低級アルキル、または炭素原子を介して結合し、かつ所望により水素化および / またはオキソ - 置換されていてよいヘテロアリールラジカル、または炭素原子を介して結合し、かつ所望により水素化および / またはオキソ - 置換されていてよいヘテロアリールラジカルで置換されている低級アルキルで N, N - ジ - 置換されているアミノ - 低級アルキルである。】

を有し、式(I)の - アミノ - - ヒドロキシ - - アリール - アルカン酸アミド化合物 (E グループと呼ぶ)、または薬学的に許容されるその塩である。

#### 【0146】

好ましいのは、

R<sup>9</sup> がアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - アルコキシまたはハロゲンで置換されているシクロアルキル；所望によりシクロアルキル上をアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - アルコキシまたはハロゲンで、またはアルキル上をハロゲンで、またはアルコキシ上をハロゲンで置換されていてよいシクロアルキル - アルキル；シクロアルキルカルボキサミド；N - モノもしくは N, N - ジアルキル置換されているシクロアルキルカルボキサミド；または所望により置換されていてよいアリール - アルキルである、

E グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

#### 【0147】

好ましいのはまた、

R<sup>9</sup> が水素；ハロゲン化アルキル；所望により置換されていてよいアリール - アルキル、所望により置換されていてよいアリールオキシ - アルキル、シクロアルキル(これは、アルケニル、アルキニル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - アルコキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アリール - アルコキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルホニル、所望により置換されていてよいアミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリール、アリールオキシ、ヘテロシクリルまたは、所望によりアミノ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイルもしくはヘテロシクリル置換されていてよいアルキルから成る群から選択される 1 個から 3 個の置換基で置換されている)；または所望により置換されていてよいシクロアルキル - アルキルである。

E グループの化合物 (F グループと呼ぶ)、または薬学的に許容されるその塩である。

#### 【0148】

好ましいのは、

R<sup>1</sup> が水素であり；

R<sup>2</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

R<sup>3</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたは C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシであり；

R<sup>4</sup> が水素であり；

X がメチレンであり；

R<sup>5</sup> が低級アルキルであり；

R<sup>6</sup> が水素であり；

R<sup>7</sup> が非置換アミノであり；

R<sup>8</sup> が分枝鎖 C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

R<sup>9</sup> が所望により置換されていてよいシクロアルキル - アルキルである、

10

20

30

40

50

F グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0149】

さらに好ましいのは、

R<sup>2</sup> が 3 - メトキシプロピルオキシであり；

R<sup>3</sup> がメトキシであり；

R<sup>5</sup> がイソプロピルであり；

R<sup>8</sup> がイソプロピルである、

F グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0150】

好ましいのはまた、

R<sup>1</sup> が水素であり；

R<sup>2</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシまたは C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

R<sup>3</sup> が C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたは C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシであり；

R<sup>4</sup> が水素であり；

X がメチレンであり；

R<sup>5</sup> が低級アルキルであり；

R<sup>6</sup> が水素であり；

R<sup>7</sup> が非置換アミノであり；

R<sup>8</sup> が分枝鎖 C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり；

R<sup>9</sup> が所望により置換されていてよいアリール - アルキルである、

F グループの化合物(G グループと呼ぶ)、または薬学的に許容されるその塩である。

【0151】

好ましいのは、

R<sup>2</sup> が 3 - メトキシプロピルオキシであり；

R<sup>3</sup> がメトキシであり；

R<sup>5</sup> がイソプロピルであり；

R<sup>8</sup> がイソプロピルである、

G グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0152】

好ましいのはまた、アリール - アルキルがフェニルで置換されているアルキルである、

G グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0153】

さらに好ましいのは、アリール - アルキルがフェニルで置換されているメチルである、

G グループの化合物である。

【0154】

より好ましいのは、

R<sup>2</sup> が 3 - メトキシプロピルオキシであり；

R<sup>3</sup> がメトキシであり；

R<sup>5</sup> がイソプロピルであり；

R<sup>8</sup> がイソプロピルである、

G グループの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。

【0155】

遊離形の新規化合物およびその塩の形の密接な関係から、上記および下記で、遊離化合物およびそれらの塩はまた、適当であり予測される限り、各々対応する塩および遊離化合物も含むことは理解すべきである。

【0156】

本発明の化合物は、一般に、その全体をここに完全に開示されているように、引用により本明細書に包含する米国特許 5,559,111 に記載の方法で製造できる。

【0157】

10

20

30

40

50

本発明は、さらに治療的有効量の本発明の薬理学的活性化合物を単独で、または1個またはそれ以上の薬学的に許容される担体と共に含む、医薬組成物を提供する。

【0158】

本発明の医薬組成物は、レニン活性を阻害するために、そしてレニン活性と関連する状態の処置のために、ヒトを含む哺乳動物に経腸、例えば経口または直腸、経皮および非経腸投与するのに適したものである。このような状態は、高血圧、アテローム性動脈硬化症、不安定冠症候群、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠症候群、拡張期機能不全、慢性腎臓疾患、肝線維症、腎症、脈管障害およびニューロパシーのような糖尿病由来の合併症、冠血管の疾患、血管形成術後の再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常血管増殖、高アルドステロン症、認知障害、アルツハイマー、認知症、不安状態および認知の障害を含む。

【0159】

故に、本発明の薬理学的活性化合物は、有効量のそれを、経腸または非経腸投与に適した賦形剤または担体と共にまたは混合して含む、医薬組成物の製造に用い得る。好ましいのは、活性成分を下記と共に含む錠剤およびゼラチンカプセルである：

a)希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン；

b)滑剤、例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムまたはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール；錠剤についてはまた

c)結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび/またはポリビニルピロリドン；所望により

d)崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または起沸性混合物；および/または

e)吸収剤、着色剤、香味剤および甘味剤。

【0160】

注射可能組成物は、好ましくは水性等張溶液または懸濁液であり、坐薬は有利には脂肪エマルジョンまたは懸濁液から製造する。

【0161】

該組成物は滅菌してよくおよび/またはアジュバント、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧調整用塩および/または緩衝液を含み得る。加えて、それらはまた治療的に価値のある物質も含み得る。該組成物は慣用の混合、造粒またはコーティング法で各々製造し、約0.1-75%、好ましくは約1-50%の活性成分を含む。

【0162】

経皮投与のための適当な製剤は、治療的有効量の本発明の化合物と担体を含む。有利な担体は、宿主の皮膚を通る通過を助けるための吸収可能な薬理学的に許容される溶媒である。特徴的に、経皮デバイスは、裏打ち部材、本化合物を所望により担体と共に含む貯蔵部、所望により本化合物を宿主の皮膚へ制御されかつ予定された速度で長時間にわたり送達するための速度制御バリア、および、該デバイスの皮膚への固定のための手段を含む、バンデージの形である。

【0163】

従って、本発明は、レニン活性が介在する状態、好ましくは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、不安定冠症候群、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠症候群、拡張期機能不全、慢性腎臓疾患、肝線維症、腎症、脈管障害およびニューロパシーのような糖尿病由来の合併症、冠血管の疾患、血管形成術後の再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常血管増殖、高アルドステロン症、認知障害、アルツハイマー、認知症、不安状態および認知の障害の処置のための上記の医薬組成物を提供する。

【0164】

該医薬組成物は、上記で定義の治療的有効量の本発明の化合物を、単独で、または例え

10

20

30

40

50

ば、各々当分野で報告されている有効な治療的用量である他の治療剤と組み合わせて含み得る。このような治療剤は：

a)抗糖尿病剤、例えばインシュリン、インシュリン誘導体および模倣物；インシュリン分泌促進剤、例えばスルホニルウレア、例えば、グリピジド、グリブリドおよびアマリール；インシュリン分泌性スルホニルウレア受容体リガンド、例えばメグリチニド、例えば、ナテグリニドおよびレバグリニド；ペルオキソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)リガンド；タンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害剤、例えばPTP-112；GSK3(グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3)阻害剤、例えばSB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441およびNN-57-05445；RXRリガンド、例えばGW-0791およびAGN-194204；ナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害剤、例えばT-1095；グリコーゲンホスホリラーゼA阻害剤、例えばBAY-R3401；ビグアナイド、例えばメトホルミン；アルファ-グルコシダーゼ阻害剤、例えばアカルボース；GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)、GLP-1類似体、例えばエキセンジン-4およびGLP-1模倣物；およびDPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼIV)阻害剤、例えばLAF237；

b)抗高脂血症剤、例えば3-ヒドロキシ-3-メチル-グルタリルコエンザイムA(HMG-CoA)レダクターゼ阻害剤、例えば、ロバスタチン、ピタバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、メバスタチン、ペロスタチン、フルバスタチン、デルバスタチン、アトロバスタチン、ロスバスタチンおよびリバスタチン；スクアレンシンターゼ阻害剤；FXR(ファルネソイドX受容体)およびLXR(肝臓X受容体)リガンド；コレステラミン；フィブロート；ニコチン酸およびアスピリン；

c)抗肥満剤、例えばオルリストット；そして

d)抗高血圧剤、例えば、ループ利尿剤、例えばエタクリン酸、フロセミドおよびトルセミド；アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、例えばベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリノドプリル、キナプリル、ラミプリルおよびトランドラプリル；Na-K-ATPase膜ポンプの阻害剤、例えばジゴキシン；中性エンドペプチダーゼ(NEP)阻害剤；ACE/NEP阻害剤、例えばオマパトリラート、サムパトリラートおよびファシドトリル；アンギオテンシンIIアンタゴニスト、例えばカンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタン、特にバルサルタン；-アドレナリン受容体ブロッカー、例えばアセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロールおよびチモロール；強心剤、例えばジゴキシン、ドブタミンおよびミルリノン；カルシウムチャネルブロッカー、例えばアムロジピン、ベブリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニフェジピン、ニソルジピンおよびベラパミル；アルドステロン受容体アンタゴニスト；およびアルドステロンシンターゼ阻害剤を含む。

#### 【0165】

他の具体的抗糖尿病化合物は、Patel Mona in Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4), 623-633、図1から7に記載され、引用により本明細書に包含する。本発明の化合物は、他の活性成分と同時に、前にまたは後に、別々に、同じまたは異なる投与経路で、または、同じ医薬製剤で一緒に投与し得る。

#### 【0166】

コード番号、一般名または商品名により同定される治療剤の構造は、標準概論“*The Merck Index*”の現版からまたはデータベース、例えば、Patents International(例えばIMS World Publications)から取り得る。それらの対応する内容は、引用して本明細書に包含する。

#### 【0167】

従って、本発明は、治療的有効量の本発明の化合物を、好ましくは抗糖尿病剤、抗高脂血症剤、抗肥満剤または抗高血圧剤、最も好ましくは上記の糖尿病剤、抗高血圧剤または抗高脂血症剤から選択される、治療的有効量の他の治療剤と組み合わせて含む、医薬組成

10

20

30

40

50

物を提供する。

【0168】

本発明は、さらに医薬として使用するための、上記の医薬組成物に関する。

【0169】

本発明は、さらにレニン活性が介在する状態、好ましくは、高血圧、アテローム性動脈硬化症、不安定冠状動脈症候群、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠状動脈症候群、拡張期機能不全、慢性腎臓病、肝線維症、腎症、脈管障害およびニューロパシーのような糖尿病に起因する合併症、冠血管の疾患、血管形成術後再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常な血管増殖、高アルドステロン症、認知障害、アルツハイマー、認知症、不安状態および認知の障害の処置用医薬の製造のための、上記の医薬組成物または組み合わせの使用に関する。

【0170】

故に、本発明は、医薬として使用するための式(I)の化合物、レニン活性が介在する状態の予防および/または処置用医薬組成物の製造のための式(I)の化合物の使用、および式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される希釈剤または担体と共に含む、レニン活性が介在する状態に使用するための医薬組成物にも関する。

【0171】

本発明は、さらに治療的有効量の本発明の化合物を投与することを含む、レニン活性が介在する状態の予防および/または処置法を提供する。

【0172】

約50 - 70kgの哺乳動物用の単位投与量は、約1mgから1000mg、有利には約5 - 600mgの活性成分を含み得る。活性化合物の治療的有効量は、温血動物(哺乳動物)種、体重、年齢および個々の状態、投与の形態、および関与する化合物に依存する。

【0173】

前記によって、本発明はまた、好ましくは抗糖尿病剤、抗高脂血症剤、抗肥満剤または抗高血圧剤から選択される少なくとも1個の他の治療剤を含む、少なくとも1個の医薬組成物と同時または連続して使用すべき、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、例えば、本明細書で定義のいずれかの方法で使用するための、治療的組み合わせ、例えば、キット、複数パーツのキットも提供する。該キットはその投与のための指示書を含み得る。

【0174】

同様に、本発明は：(i)本発明の医薬組成物；および(ii)抗糖尿病剤、抗高脂血症剤、抗肥満剤、抗高血圧剤、またはその薬学的に許容される塩から選択される化合物を含む医薬組成物を、(i)から(ii)の成分の2個の別々の単位形で含む、複数パーツのキットを提供する。

【0175】

同様に、本発明は、治療的有効量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および第二医薬物質(該第二医薬物質は、例えば、上記の通り抗糖尿病剤、抗高脂血症剤、抗肥満剤または抗高血圧剤である)の、例えば、同時のまたは連続した共投与を含む、上記の方法を提供する。

【0176】

好ましくは、本発明の化合物は、それを必要とする哺乳動物に投与する。

好ましくは、本発明の化合物は、レニン活性の調節に応答する疾患の処置に使用する。

【0177】

好ましくは、レニン活性と関連する状態は、高血圧、アテローム性動脈硬化症、不安定冠状動脈症候群、鬱血性心不全、心肥大、心線維症、梗塞後心筋症、不安定冠状動脈症候群、拡張期機能不全、慢性腎臓病、肝線維症、腎症、脈管障害およびニューロパシーのような糖尿病に起因する合併症、冠血管の疾患、血管形成術後再狭窄、上昇した眼内圧、緑内障、異常な血管増殖、高アルドステロン症、認知障害、アルツハイマー、認知症、不安状態および認知の障害から選択される。

10

20

30

40

50

## 【0178】

最後に、本発明は、式(I)の化合物を治療的有効量の抗糖尿病剤、抗高脂血症剤、抗肥満剤または抗高血圧剤と組み合わせて投与することを含む、方法または使用を提供する。

## 【0179】

最終的に、本発明は、本明細書に記載の通りの医薬組成物の形の式(I)の化合物を投与することを含む、方法または使用を提供する。

## 【0180】

本明細書および特許請求の範囲を通して、使用されている“処置”なる用語は、関連分野の当業者に既知の通りの処置の全ての異なる形または形態を含み、かつ特に、予防的、治療的、発症および/または進行の遅延的および軽減的処置を含む。

10

## 【0181】

上記の特性は、有利には哺乳動物、例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルまたは単離臓器、組織およびそれらの調製物を使用した、インビトロおよびインビオ試験で証明できる。該化合物は、インビトロで溶液の形、例えば、好ましくは水性溶液で、およびインビオで経腸的、非経腸的のいずれか、有利には静脈内に、例えば、懸濁液または水性溶液として適用できる。インビトロでの用量は約 $10^{-3}$ モルから $10^{-10}$ モル濃度である。インビオの治療的有効量は投与経路に依存して、約0.001から500mg/kg、好ましくは約0.1から100mg/kgであり得る。

## 【0182】

上記の通り、本発明の化合物は、酵素阻害特性を有する。特に、それらは、天然酵素レニンの作用を阻害する。レニンは腎臓から血液に流れ、そこでその作用はアンギオテンシンを開裂し、デカペプチドアンギオテンシンIを放出して、それが次いで肺、腎臓および他の臓器中で開裂して、オクタペプチドアンギオテンシンIIを形成する。該オクタペプチドは、動脈の血管収縮により直接的に、および、副腎からのナトリウムイオン調整ホルモンアルドステロンの放出により(その上昇がアンギオテンシンIIの作用と関与し得る細胞外液量の増加を伴う)間接的に、両方により血圧を上昇させる。レニンの酵素活性の阻害剤は、アンギオテンシンIの形成の減少に至り、そして最終的にはより少ない量のアンギオテンシンIIが形成される。この活性ペプチドホルモンの減少した量は、レニン阻害剤の血圧低下作用の直接の原因である。

20

## 【0183】

レニン阻害剤の作用は、とりわけインビトロ試験の手段により実験的に証明でき、アンギオテンシンIの形成の減少が様々な系で測定される(ヒト血漿、精製ヒトレニンを合成または天然レニン基質と共に)。

30

## 【0184】

とりわけ、下記インビトロ試験を使用し得る：

腎臓からのヒトレニン抽出物(0.5mGU[milli-Goldblatt units]/mL)を、1時間、37°C、pH 7.2で1M水性2-N-(トリス-ヒドロキシメチルメチル)アミノ-エタノスルホン酸緩衝液中、23μg/mLの合成レニン基質であるテトラデカペプチドH-A-s p - A r g - V a l - T y r - I l e - H i s - P r o P h e - H i s - L e u - L e u - V a l - T y r - S e r - O Hと共にインキュベートする。形成されたアンギオテンシンIの量を、ラジオイムノアッセイで測定する。本発明の阻害剤の各々を様々な濃度でインキュベーション混合物に添加する。IC<sub>50</sub>を、アンギオテンシンIの形成を50%阻害し、個々の阻害剤の濃度として定義する。

40

## 【0185】

4nM濃度の組み換えヒトレニン(チャイニーズハムスター卵巣細胞で発現し、標準法を使用して精製)を、様々な濃度の試験化合物と、1時間、RTで0.05M NaCl、0.5mM EDTAおよび0.05%CHAPS含有0.1M Tris-HCl緩衝液、pH 7.4中でインキュベートする。合成ペプチド基質Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg<sup>9</sup>を、2μMの最終濃度まで添加し、蛍光の上昇を340nmの

50

励起波長および485 nmの発光波長で、マイクロプレート蛍光分光計で記録する。IC<sub>50</sub>値を、試験化合物濃度の関数としてのレニン活性の阻害パーセントから計算する(蛍光共鳴エネルギー移動、FRET、アッセイ)。

【0186】

1 nM濃度の組み換えヒトレニン(チャイニーズハムスター卵巣細胞で発現し、標準法を使用して精製)を、様々な濃度の試験化合物と、1.5時間、37で0.05 M NaCl、0.5 mM EDTAおよび0.025%(w/v)CHAPS含有0.1 M Tris/HCl、pH 7.4中でインキュベートする。合成ペプチド基質Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[D Y-505-X5]を、最終濃度5 μMまで添加する。該酵素反応を、6 μLの1.0%TFAの添加により停止させる。この反応の生成物をHPLCにより分離し、505 nm波長での分光測光的測定により定量する。IC<sub>50</sub>値を、試験化合物濃度の関数としてのレニン活性の阻害パーセントから計算する。 10

【0187】

3.3 nM濃度の組み換えヒトレニン(チャイニーズハムスター卵巣細胞で発現し、標準法を使用して精製)、125I-NVP-AJ1891-NX-1(0.27 μCi/mL)およびストレプトアビシン-SPA(0.67 mg/mL)ビーズを、様々な濃度の試験化合物と2.0時間、RTで、0.5 M NaClおよび0.5%(w/v)Brij35含有0.1 M Tris/HCl、pH 7.4中でインキュベートする。インキュベーション時間の最後に、プレートを遠心し(55 g、60秒)、Wallac MicroBetaリーダーで計数する。IC<sub>50</sub>値を、試験化合物濃度の関数としての、レニンに結合している放射性リガンドの置換パーセントとして計算する。 20

【0188】

塩が不足した動物において、レニン阻害剤は血圧をもたらす。ヒトレニンは、他の動物種のレニンと異なる。ヒトレニンの阻害剤の試験のために、ヒトレニンと靈長類レニンが酵素活性領域において実質的に相同であるため、靈長類、例えば、マーモセット(Callithrix jacchus)を使用し得る。とりわけ、下記インビボ試験を使用し得る：

【0189】

試験化合物を、意識があり、自由に動け、それらの通常のケージ中にいる体重約350 gの両方の性別の正常血圧マーモセットで試験する。血圧および心拍数を、下行大動脈のカテーテルを介して測定し、放射計で記録する。レニンの内因性放出を、1週間の減塩餌とフロセミド(5-(アミノスルホニル)-4-クロロ-2-[(2-フラニルメチル)アミノ]安息香酸)(5 mg/kg)の1回の筋肉内注射の組み合わせにより刺激する。フロセミド注射16時間後、試験化合物を、大腿動脈に注入カニューレを介して直接、または、懸濁液または溶液の形で、食道チューブを介して胃に直接投与し、血圧および心拍数に対する作用を評価する。記載のインビボ試験において、本発明の化合物は、約0.003から約1 mg/kg i.v.の用量および約0.3から約100 mg/kg p.o.の用量で血圧低下作用を有する。 30

【0190】

あるいは、レニン阻害剤を、意識があり、自由に動け、それらの通常のケージ中にいる、体重250から500 g雄の正常血圧マーモセットで試験する。血圧および心拍数を、下行大動脈のカテーテルを介して測定し、放射計で記録する。心電図を、第II誘導にトランスマッターの電極を置いて得る。レニンの内因性放出を、フロセミド(5-(アミノスルホニル)-4-クロロ-2-[(2-フラニルメチル)アミノ]安息香酸)(10 mg/kg)の化合物投与43時間および19時間前の2回の筋肉内注射により刺激する。試験化合物、大腿動脈に注入カニューレを介して直接、または、懸濁液または溶液の形で、食道チューブを介して胃に直接投与し、血圧、心拍数およびECGに対するそれらの作用を評価する。記載のインビボ試験で、本発明の化合物は、約0.003から約0.3 mg/kg i.v.の用量および約0.3から約30 mg/kg p.o.の用量で血圧低下作用を有する。 40

【0191】

本発明の化合物はまた眼内圧を制御、とりわけ低下させる特性を有する。

本発明の式(I)の医薬活性成分投与後の眼内圧の低下の程度を、例えば、動物、例えばウサギまたはサルで測定できる。本発明を説明するが、いかなる方法でも限定しない、2個の典型的実験法を下記に示す。

【0192】

局所投与した組成物の眼内圧低下活性を測定するための“Fauve de Bourgogne”タイプのウサギでのインビオ試験を、例えば、下記の通り設計できる：眼内圧(IOP)を、圧平眼圧計を使用して、実験前および実験後の一一定間隔の両方で測定する。局所麻酔投与後、適当に製剤した試験化合物を、厳密に定義された濃度(例えば0.000001-5重量%)で局所的に当該動物の片眼に投与する。他方の眼を、例えば、生理食塩水で処置する。このようにして得た測定値を統計学的評価する。

10

【0193】

局所投与した組成物の眼内圧低下活性を測定するためのカニクイザルの種類のサルでのインビオ試験を、例えば、下記の通り行うことができる：適当に製剤された試験化合物を、厳密に定義された濃度(例えば0.000001-5重量%)で、各サルの片眼に投与する。サルの他方の眼を、相応じて、例えば生理食塩水で処置する。試験開始前に、動物を、例えば、ケタミンの筋肉注射で麻酔する。一定時間間隔で、眼内圧(IOP)を測定する。該試験は、“good laboratory practice”(GLP)の規則に従い実施および評価する。

【0194】

本発明の説明として、実施例29の化合物は、FRETアッセイにおいて、約0.3nMのIC<sub>50</sub>値でレニン活性を阻害することが証明される。

20

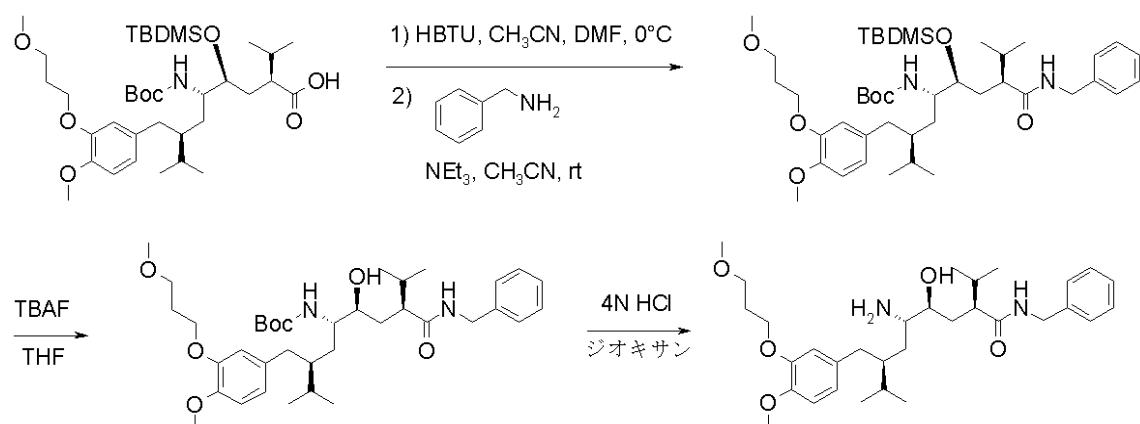
【0195】

下記実施例は本発明の説明を意図し、それに限定されるものと解釈してはならない。他に記載がない限り、全ての蒸発は減圧下、好ましくは約10から100mmHg(=20-133mbar)で行う。最終生成物、中間体および出発物質の構造式は、標準分析法、例えば、微量分析、融点(m.p.)および分光特性、例えば、MS、LC/MS、IR、NMRにより確認する。一般に、使用する略語は当分野で慣用のものである。

【0196】

実施例1. 一般法(I)

【化3】

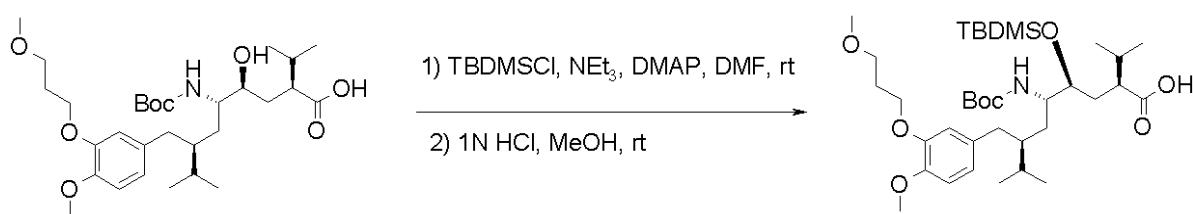


30

40

出発酸の製造：

【化4】

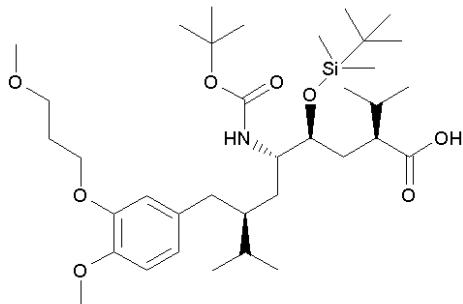


50

## 【0197】

a) (2S,4S,5S,7S)-5-tert-ブトキカルボニルアミノ-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸

## 【化5】



10

トリエチルアミン(NEt<sub>3</sub>)(7.2mL、51.6mmol、3.0当量)、続いてジメチルアミノ-ピリジン(DMAP)(640mg、5.2mmol、0.3当量)を、(2S,4S,5S,7S)-5-tert-ブトキカルボニルアミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(9.53g、17.2mmol、1.0当量)およびTBDMSCl(10.3g、68.7mmol、4.0当量)のジメチルホルムアミド(DMF)(100mL)に室温(RT)で添加する。反応混合物をRTで16時間攪拌し、その後水(H<sub>2</sub>O)を添加する。酢酸エチル(EtOAc)での抽出、乾燥[硫酸ナトリウム(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)]および溶媒の蒸発により、粗生成物を得る。フラッシュカラムクロマトグラフィー[600g二酸化シリコン(SiO<sub>2</sub>)、ヘキサン:EtOAc 5:1]により、2個TBDMSCl保護された生成物を無色油状物として得る。

20

## 【0198】

その一部(904mg、1.24mmol、1.0当量)をメチルアルコール(MeOH)(20mL)に溶解し、1M HCl(2mL、2mmol、1.6当量)を添加する。混合物をRTで10分攪拌し、1M 水酸化ナトリウム(NaOH)(2mL)、続いてH<sub>2</sub>Oおよび10%クエン酸溶液を後処理のために添加する。EtOAcでの抽出、合わせた有機抽出物の乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)および溶媒の蒸発により粗生成物を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー[50g SiO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(9:1)]で精製して、所望の生成物を無色油状物として得る。MS(LC-MS): 691.3[M+Na]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 7.63分。

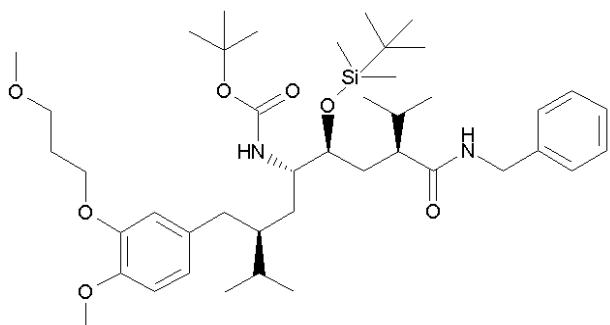
30

## 【0199】

b)((1S,2S,4S)-4-ベンジルカルバモイル-2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1-{(S)-2-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-3-メチル-ブチル}-5-メチル-ヘキシル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

40

## 【化6】



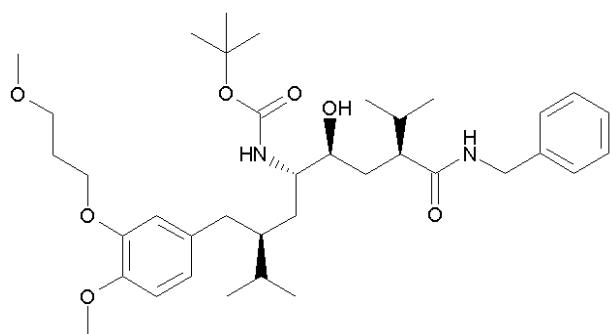
50

HBTU (400 mg, 1.03 mmol, 1.2 当量)を、(2S,4S,5S,7S)-5-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(575 mg, 0.86 mmol, 1.0 当量)のアセトニトリル( $\text{CH}_3\text{CN}$ )(15 mL)およびDMF(1 mL)溶液に、0 で添加する。5 分後、ベンジルアミン(94  $\mu\text{L}$ , 0.86 mmol, 1.0 当量)およびNect<sub>3</sub>(1.2 mL, 8.6 mmol, 10 当量)の $\text{CH}_3\text{CN}$ (3 mL)溶液を添加し、反応混合物を室温で5分攪拌する。後処理のためにEtOAcを添加し、有機層を1N HCl、重炭酸ナトリウム( $\text{NaHCO}_3$ )の飽和溶液および塩水で洗浄する。有機相の乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )および溶媒の蒸発により、粗生成物を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー[50 g  $\text{SiO}_2$ 、ヘキサン:EtOAc(4:1)]で精製して、所望の生成物を無色泡状物として得る。MS(LC-MS): 780.4 [M+Na]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub>[ヘキサン:EtOAc(1:1)]: 0.65 分。  
10

## 【0200】

c)((1S,2S,4S)-4-ベンジルカルバモイル-2-ヒドロキシ-1-[(S)-2-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-3-メチル-ブチル]-5-メチル-ヘキシル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

## 【化7】

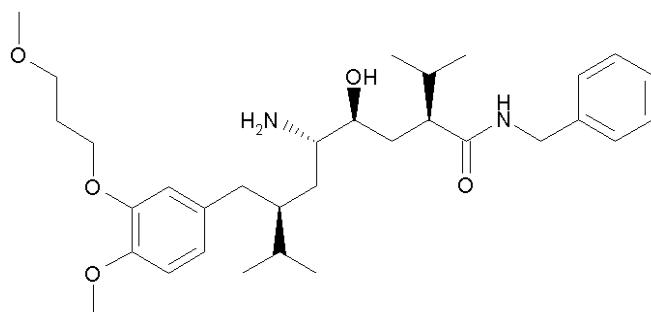


TBAF·3H<sub>2</sub>O(302 mg, 0.96 mmol, 1.5 当量)を、((1S,2S,4S)-4-ベンジルカルバモイル-2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-1-[(S)-2-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-3-メチル-ブチル]-5-メチル-ヘキシル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(485 mg, 0.64 mmol, 1.0 当量)のテトラヒドロフラン(THF)(6 mL)溶液に、RTで添加する。1時間後、H<sub>2</sub>Oを添加し、混合物をEtOAcで抽出する。合わせた抽出物を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、溶媒を蒸発させる。フラッシュカラムクロマトグラフィー[50 g  $\text{SiO}_2$ 、ヘキサン:EtOAc(3:1)]での精製により、所望の生成物を無色泡状物として得る。MS(LC-MS): 665.3 [M+Na]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub>[ヘキサン:EtOAc(1:1)]: 0.33 分。  
30

## 【0201】

d)(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸ベンジルアミド

## 【化8】



10

20

30

40

50

50

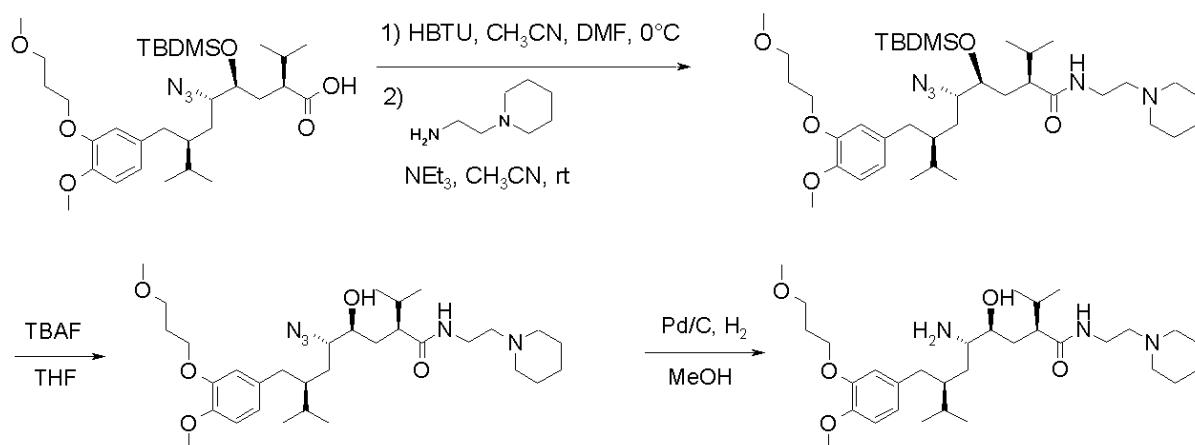
0 で 4 N H C l / ジオキサン (7 mL、2.8 mmol) を、((1 S, 2 S, 4 S) - 4 - ベンジルカルバモイル - 2 - ヒドロキシ - 1 - { (S) - 2 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 3 - メチル - ブチル } - 5 - メチル - ヘキシリ) - カルバミン酸 *t e r t* - ブチルエステル (214 mg、0.34 mmol、1.0 当量) に添加する。得られた溶液を、R T で 15 分攪拌し、その時点で Na H C O<sub>3</sub> の飽和溶液を注意深く添加する。混合物を E t O A c で抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>)、溶媒を蒸発させる。フラッシュカラムクロマトグラフィー [20 g Si O<sub>2</sub>、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> : M e O H (9 : 1) から C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> : M e O H (9 : 1) + 1% N E t<sub>3</sub>] での精製により、生成物を無色油状物として得る。M S (L C - M S) : 544.3 [M + H]<sup>+</sup> ; R<sub>f</sub> [C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> : M e O H (9 : 1)] : 0.19 分。

10

## 【0202】

## 実施例 2. 一般法(II)

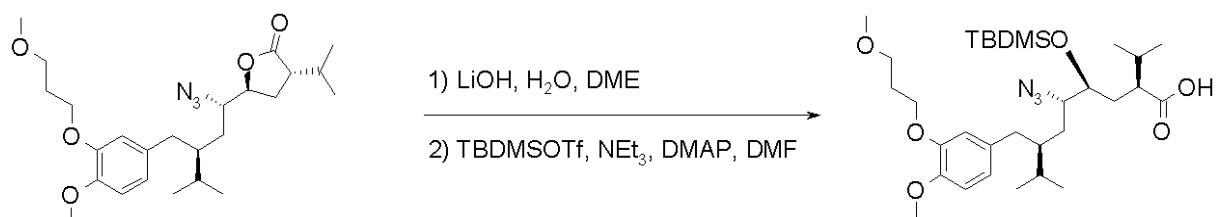
## 【化9】



20

## 出発酸の製造 :

## 【化10】

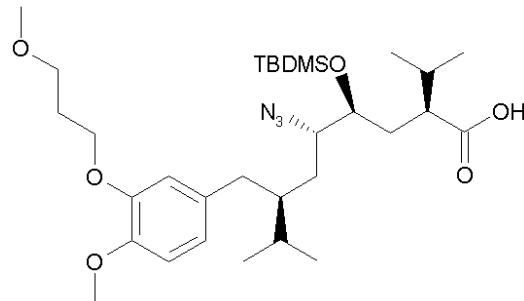


30

## 【0203】

a) (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - 5 - アジド - 4 - ( *t e r t* - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - イソプロピル - 7 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 8 - メチル - ノナン酸

## 【化11】



リチウムヒドロキシド (L i O H) · H<sub>2</sub> O (2.18 g、52.0 mmol) を、(3 S, 5 S)

40

50

- 5 - { ( 1 S , 3 S ) - 1 - アジド - 3 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 4 - メチル - ペンチル } - 3 - イソプロピル - ジヒドロ - フラン - 2 - オン ( 20.0 g, 43.3 mmol) のジメトキシエタン (DME) (400 mL) および H<sub>2</sub>O (200 mL) の溶液に添加し、得られた溶液を RT で 2 時間攪拌する。溶媒を、トルエンと共に沸し、得られた固体を高真空中で乾燥させる。

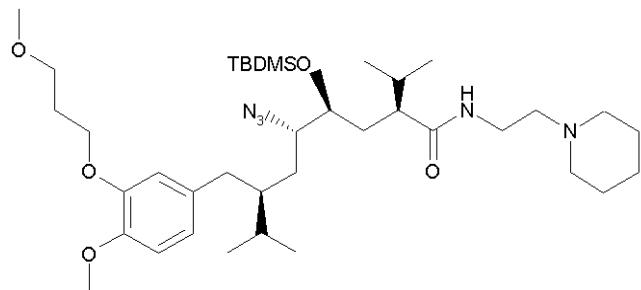
【 0204 】

この残渣を DMF (160 mL) および NEt<sub>3</sub> (32 mL, 227.6 mmol) に溶解し、TBDMSTf (41.8 mL, 182.1 mmol) および DMAP (556 mg, 4.6 mmol) を連続して添加する。混合物を RT で 16 時間攪拌する。後処理のために、EtOAc を添加し、混合物を NaHCO<sub>3</sub> の飽和溶液の添加によりクエンチする。有機相を分離し、水性相を EtOAc で抽出する。合わせた有機抽出物の溶媒の蒸発により、ビス - TBDMDS 保護された生成物 (32.4 g) を得、一方、塩基性水性層を 1N HCl で酸性化し、続いて EtOAc で抽出し、溶媒を蒸発させて、対応するモノ - シリル化遊離酸 (8.8 g) を得る。両方の単離生成物を合わせ、フラッシュカラムクロマトグラフィー [ヘキサン : EtOAc (4 : 1) からヘキサン : EtOAc (1 : 1)] に付し、所望のモノ - シリル化酸を粘性油状物として得る (クロマトグラフィー中、シリル保護された酸の完全な脱シリル化)。MS (LC - MS) : 616.0 [M + Na]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC, C8 カラム、20 - 95% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3.5 分、95% CH<sub>3</sub>CN / 1 分、流速 : 0.8 mL / 分) : 3.93 分。

【 0205 】

b) (2S,4S,5S,7S) - 5 - アジド - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 8 - メチル - ノナン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - アミド

【 化12 】

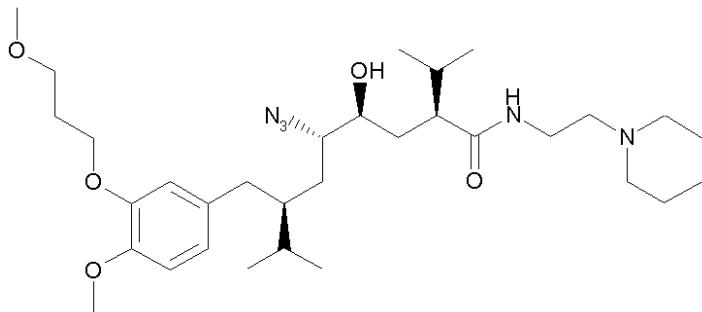


HB TU (1.20 g, 3.0 mmol) を、(2S,4S,5S,7S) - 5 - アジド - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シラニルオキシ) - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 8 - メチル - ノナン酸 (1.50 g, 2.5 mmol) の CH<sub>3</sub>CN (50 mL) 溶液に添加した。次いで、2 - アミノエチルピペリジン (324 mg, 2.5 mmol) および NEt<sub>3</sub> (3.9 mL) を添加し、得られた溶液を RT で 2.5 時間攪拌した。後処理のために、EtOAc を添加し、有機相を 1N HCl、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液および塩水で洗浄した。有機相の乾燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) および溶媒の蒸発により、粗生成物を得て、それをフラッシュカラムクロマトグラフィー [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH (95 : 5)] で精製して、所望の生成物を無色油状物として得る。MS (LC - MS) : 705.1 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC, C18 カラム、10 - 100% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 5 分、100% CH<sub>3</sub>CN / 3 分、100 - 10% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3 分、流速 : 1.5 mL / 分) : 6.82 分。

【 0206 】

c) (2S,4S,5S,7S) - 5 - アジド - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 8 - メチル - ノナン酸 (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - アミド

## 【化13】



10

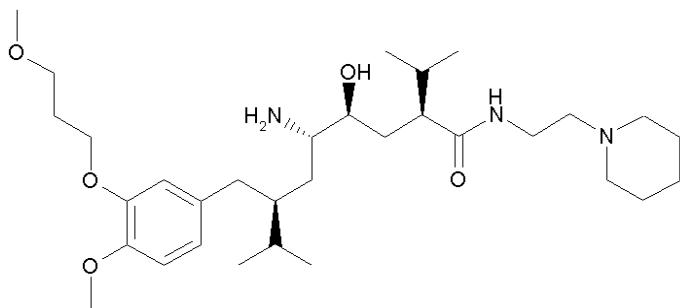
TBAF・3H<sub>2</sub>O (1.73 g, 5.5 mmol)を、(2S,4S,5S,7S)-5-アジド-4-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミド(1.54 g, 2.2 mmol)のTHF(15 mL)溶液に添加する。反応混合物をRTで72時間攪拌する。後処理のために、H<sub>2</sub>Oを添加し、混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出する。合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を蒸発させる。フラッシュカラムクロマトグラフィー[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH (9 : 1)]で精製して、所望の生成物を黄色がかった油状物として得る。MS(LC-MS) : 590.1 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 5分、100% CH<sub>3</sub>CN / 3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3分、流速：1.5 mL / 分) : 5.24分。

20

## 【0207】

d)(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミド

## 【化14】



30

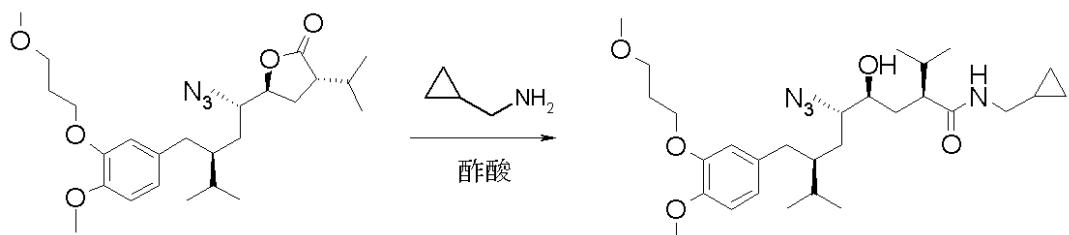
パラジウム炭素(Pd/C)10%(200mg)を、(2S,4S,5S,7S)-5-アジド-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-アミド(780mg, 1.32 mmol)のMeOH(40 mL)溶液に、Ar下添加する。次いで、反応懸濁液を水素(H<sub>2</sub>)雰囲気下、8時間攪拌する。触媒を、セライトで濾取し、MeOHで洗浄する。溶媒の蒸発により粗生成物を得て、それは分析によると純粋であり、さらに精製することなく使用する。MS(LC-MS) : 564.1 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 5分、100% CH<sub>3</sub>CN / 3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3分、流速：1.5 mL / 分) : 4.31分。

40

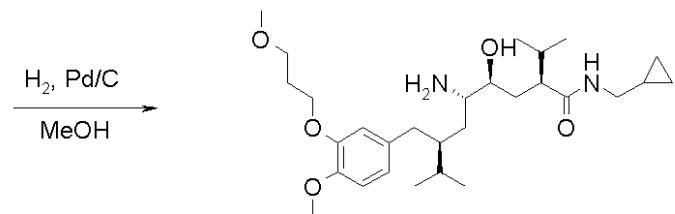
## 【0208】

実施例3. 一般法(III)

## 【化15】



10

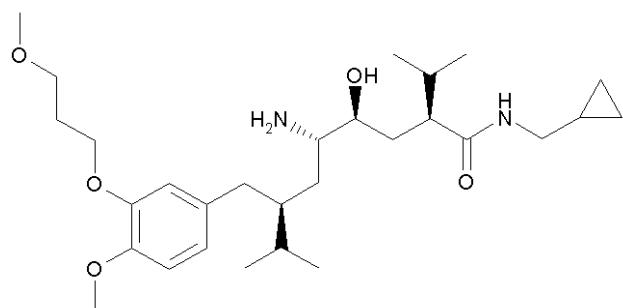


## 【0209】

(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸シクロブロピルメチル-アミド

20

## 【化16】



30

(3S,5S)-5-{(1S,3S)-1-アジド-3-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-4-メチル-ペンチル}-3-イソプロピル-ジヒドロ-フラン-2-オン(2.00 g, 4.3 mmol)およびシクロブロパンメチルアミン(1.9 mL, 21.7 mmol)の酢酸(0.78 mL)を、100 °Cで密閉試験管中、30分加熱した。水を添加し、混合物をCH2Cl2で抽出した。合わせた抽出物の乾燥(Na2SO4)および溶媒の蒸発により粗生成物を得て、それをさらに精製することなく使用した。

## 【0210】

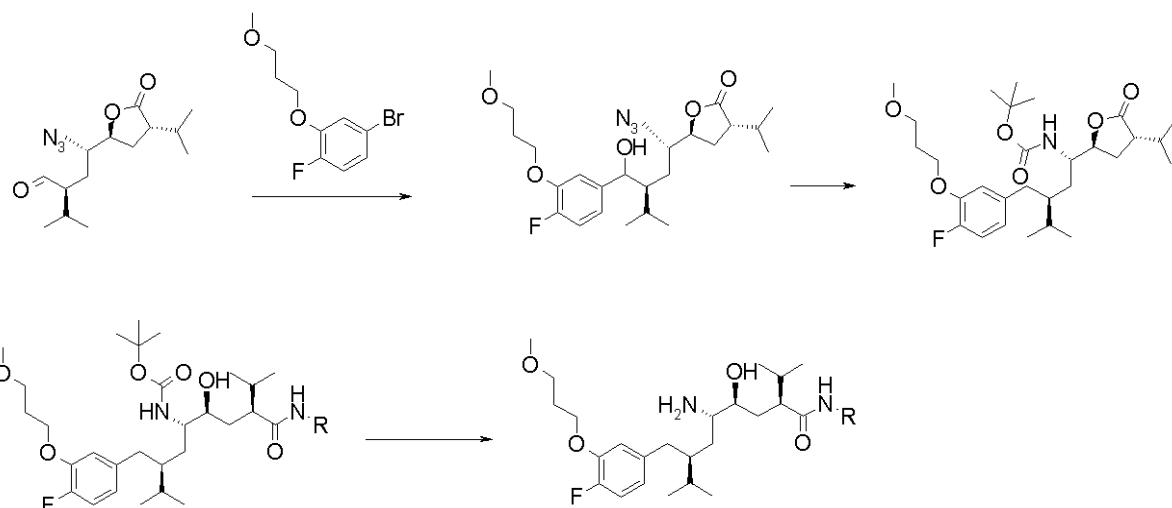
Pd/C 10%(1.10 g, 1.0 mmol)を粗生成物(2.58 g)のMeOH(16 mL)溶液に添加し、反応混合物をH2雰囲気下9時間攪拌した。触媒をセライトで濾取し、溶媒を蒸発させた。粗生成物のフラッシュカラムクロマトグラフィー[CH2Cl2からCH2Cl2:MeOH(8:2)]での精製により、所望の生成物を無色泡状物として得た。MS(LC-MS): 508.1[M+H]+; tR(HPLC, C18カラム、10-100%CH3CN/H2O/5分、100%CH3CN/3分、100-100%CH3CN/H2O/3分、流速: 1.5 mL/分): 4.91分。

40

## 【0211】

実施例4. 一般法(IV)

## 【化17】

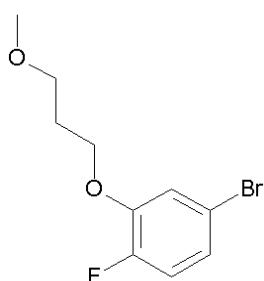


10

## 【0212】

a) 4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンゼン

## 【化18】



20

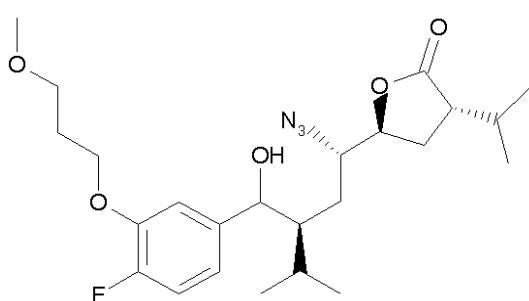
アゾジ炭酸ジイソプロピルエステルを、4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - ベンゼン [Maleczak, Jr., Shi, Holmes and Smith, J Am Chem Soc, Vol. 125, No. 26, pp. 7792-7793(2003)参照] (5.52 g, 28.9 mmol, 1当量)、トリフェニルホスフィン (8.4 g, 31.8 mmol, 1.1当量)のTHF (20 mL)溶液および3 - メトキシプロパノール (3 mL, 31.8 mmol, 1.1当量)のTHF溶液にRTで添加し、溶液を16時間攪拌し、その後溶媒を蒸発させる。フラッシュカラムクロマトグラフィー[ヘキサン : EtOAc (9 : 1)からヘキサン : EtOAc (4 : 1)]での精製により、生成物を明黄色油状物として得る。MS (LC - MS) : 264.9 [M + H]<sup>+</sup> ; R<sub>f</sub> [ヘキサン : EtOAc (4 : 1)に対して] : 0.6分。

30

## 【0213】

b) (3S,5S) - 5 - ((1S,3S) - 1 - アジド - 3 - { [4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - ヒドロキシ - メチル } - 4 - メチル - ペンチル) - 3 - イソプロピル - ジヒドロ - フラン - 2 - オン

## 【化19】



4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンゼン (1.94 g, 13.3 mmol, 1.4当量)およびN - メチルモルホリン (1.6 mL, 14.7 mmol, 3当量)

40

50

の T H F ( 2 0 mL) 溶液に、 n - プチルリチウムのヘキサン ( 1 . 6 M 、 5 . 5 mL 、 8 . 8 mmol 、 1 . 8 当量) 溶液を - 7 8 で滴下する。溶液を - 7 8 で 1 時間攪拌し、その時、マグネシウム ( 0 . 3 6 g 、 1 4 . 7 mmol 、 3 当量) および 1 , 2 - ジプロモエタン ( 1 . 3 mL 、 1 4 . 7 mmol 、 3 当量) から新たに調製した M g B r 2 ( 1 4 . 7 mmol) の T H F ( 5 0 mL) 溶液を、 - 7 8 で滴下する。反応物を同じ温度で 4 5 分攪拌し、その時、 ( S ) - 2 - [ ( S ) - 2 - アジド - 2 - ( ( 2 S , 4 S ) - 4 - イソプロピル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - エチル] - 3 - メチル - プチルアルデヒド ( 1 . 4 g 、 4 . 9 mmol 、 1 当量) の T H F ( 1 4 mL) 溶液を - 7 8 で滴下する。反応混合物をさらに 1 時間同じ温度で攪拌し、その後飽和水性 N H 4 C l ( 2 0 mL) でクエンチし、 R T に温める。混合物を E t O A c で抽出し、合わせた抽出物を塩水で洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥させ、溶媒を蒸発させる。フラッシュカラムクロマトグラフィー [ C H 2 C l 2 から C H 2 C l 2 : アセトン ( 9 : 1 ) ] での精製により、生成物を明黄色油状物として得る。 M S ( L C - M S ) : 4 8 8 [ M + N a ] + ; R f [ C H 2 C l 2 : アセトン ( 9 8 : 2 ) ] : 0 . 2 5 分。 10

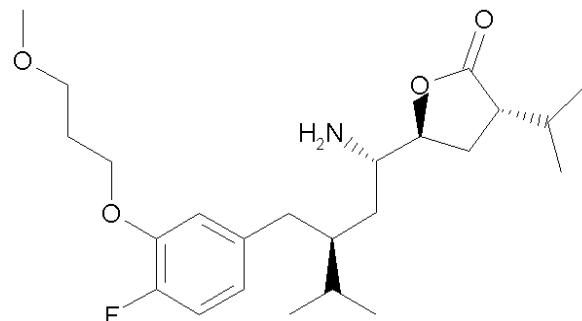
## 【 0 2 1 4 】

出発物質 ( S ) - 2 - [ ( S ) - 2 - アジド - 2 - ( ( 2 S , 4 S ) - 4 - イソプロピル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - エチル] - 3 - メチル - プチルアルデヒドを、 E P 0 6 7 8 5 0 3 B 1 および E P 0 6 7 8 5 1 4 A 1 に記載の方法により製造する。

## 【 0 2 1 5 】

c) ( 3 S , 5 S ) - 5 - { ( 1 S , 3 S ) - 1 - アミノ - 3 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 4 - メチル - ペンチル } - 3 - イソプロピル - ジヒドロ - フラン - 2 - オン 20

## 【 化 2 0 】



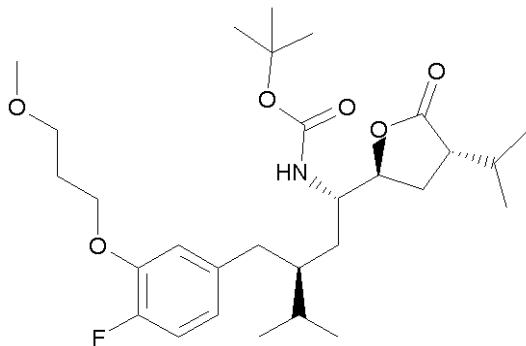
30

イソ酪酸 ( S ) - 2 - [ ( S ) - 2 - アジド - 2 - ( ( 2 S , 4 S ) - 4 - イソプロピル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - エチル] - 1 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ) - フェニル] - 3 - メチル - プチルエステル ( 1 . 4 5 g 、 2 . 7 mmol 、 1 当量) 、 P d / C ( 1 0 % 、 2 . 9 g ) およびエタノールアミン ( 0 . 1 7 mL 、 2 . 7 mmol 、 1 当量) のエタノール ( 1 3 5 mL ) を、 H 2 ( 1 気圧 ) 下、 2 4 時間振盪する。反応混合物を濾過し、その後溶媒を蒸発させて、生成物を明灰色ゴム状物として得る。 M S ( L C - M S ) : 4 2 4 [ M + H ] +

## 【 0 2 1 6 】

d) [ ( 1 S , 3 S ) - 3 - [ 4 - フルオロ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 1 - ( ( 2 S , 4 S ) - 4 - イソプロピル - 5 - オキソ - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 4 - メチル - ペンチル ] - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル 40

## 【化21】



10

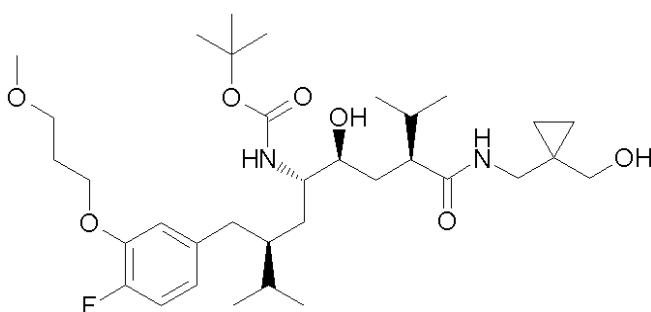
(3S,5S)-5-[(1S,3S)-1-アミノ-3-[4-フルオロ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-4-メチル-ペンチル]-3-イソプロピル-ジヒドロ-フラン-2-オン(1.13g、2.7mmol、1当量)、ジ-tert-ブチルジカルボネート(2.1g、9.4mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.83mL、10.7mmol、4当量)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)溶液を、RTで164時間攪拌する。溶液を水性HCl(1M)、飽和水性NaHCO<sub>3</sub>および塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を蒸発させる。フラッシュカラムクロマトグラフィー[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>からCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：アセトン(95：5)]での精製により、生成物を明黄色油状物として得る。MS(LC-MS)：546[M+Na]<sup>+</sup>；R<sub>f</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：アセトン(95：5))：0.71分。

20

## 【0217】

e) [(1S,2S,4S)-1-[(S)-2-[4-フルオロ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-3-メチル-ブチル]-2-ヒドロキシ-4-[(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-カルバモイル]-5-メチル-ヘキシリル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

## 【化22】



30

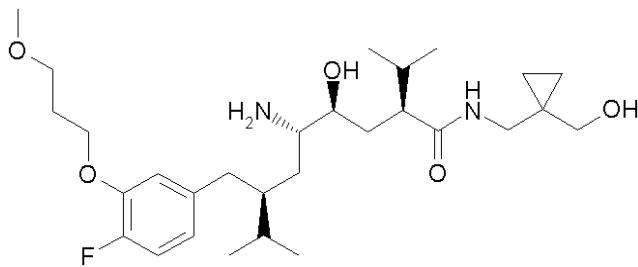
[(1S,3S)-3-[4-フルオロ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-1-((2S,4S)-4-イソプロピル-5-オキソ-テトラヒドロ-フラン-2-イル)-4-メチル-ペンチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(100g、0.19mmol、1当量)、3-アミノ-2,2-ジメチルプロパノール(0.3g、2.8mmol、15当量)および酢酸(0.11μL、0.002mmol、0.01当量)を、60°で24時間攪拌し、その時、溶媒を蒸発させる。フラッシュカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5からCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)により、生成物を、明黄色固体として得る。MS(LC-MS)：627[M+H]<sup>+</sup>；R<sub>f</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)：0.25。

40

## 【0218】

f) (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-7-[4-フルオロ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノナン酸(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-アミド

### 【化 2 3】

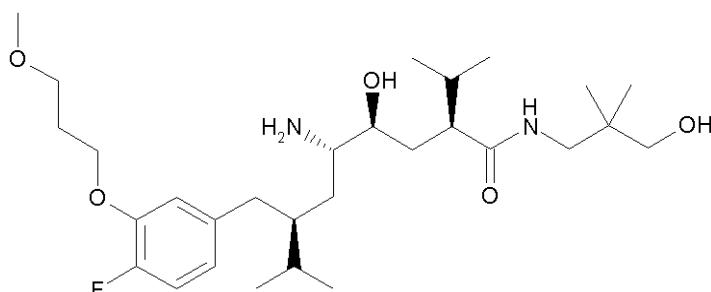


5 で 4 N H C l / ジオキサン(0.97 ml)を((1 S, 2 S, 4 S)-4-シクロプロピルカルバモイル-1-((S)-2-[4-フルオロ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-3-メチル-ブチル}-2-ヒドロキシ-5-メチル-ヘキシリル)-カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル(8.9 mg、0.14 mmol、1.0 当量)のジオキサン(0.8 ml)溶液に添加する。得られた溶液を5 で1 時間攪拌し、その後凍結乾燥する。フラッショカラムクロマトグラフィー( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH(10% NH<sub>4</sub>OH) 95:5 から  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH(10% NH<sub>4</sub>OH) 9:1)により、生成物を、明黄色固体として得る。MS(LC-MS): 527.1 [M + H]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub> ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH(10% NH<sub>4</sub>OH) 9:1): 0.16 分。

〔 0 2 1 9 〕

実施例 5. (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - 5 - アミノ - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 8 - メチル - ノナン酸(3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド 20

### 【化 2 4】



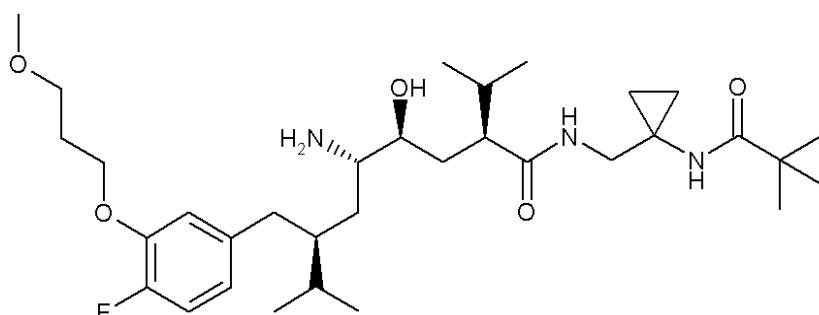
表題化合物を、一般法(IV)に従い製造する。

$\text{MS}(\text{LC-MS}): 527.1 [\text{M} + \text{H}]^+ ; R_f [\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} (10\% \text{NH}_3) (9:1)] : 0.16 \text{分。}$

(0220)

実施例 6. (2 S, 4 S, 5 S, 7 S) - 5 - アミノ - 7 - [4 - フルオロ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 8 - メチル - ノナン酸(3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - プロピル) - アミド

### 【化 2 5 】



表題化合物を、一般法(IV)に従い製造する。

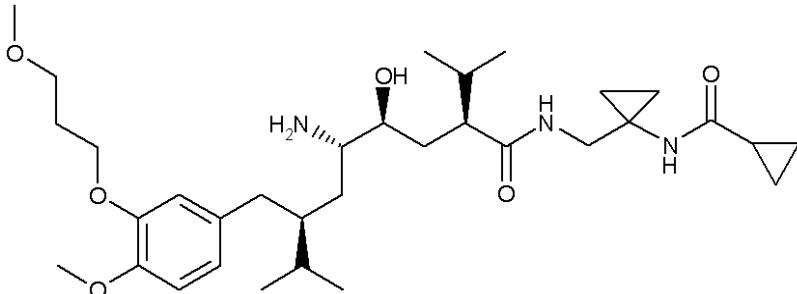
$$MS(LC-MS) : 606.1 [M + H]^+ : R_f [CH_2Cl_2] : MeOH(9:1) : 0.50$$

16分。

【 0 2 2 1 】

実施例 7. シクロプロパンカルボン酸[1 - ({(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-7- [4-フルオロ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-8-メチル-ノナノイルアミノ}-メチル)-シクロプロピル]-アミド【化26】

## 【化 2 6】



10

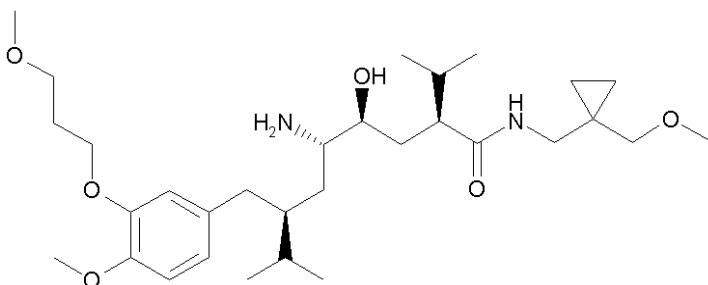
表題化合物を一般法(Ⅰ)に従い製造する。

MS(LC-MS): 590.1 [M+H]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub> [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(10%NH<sub>3</sub>)(9:1)]: 0.16分。

[ 0 2 2 2 ]

実施例 8. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(1-メトキシメチル-シクロプロピルメチル)-アミド

【化 2 7】



20

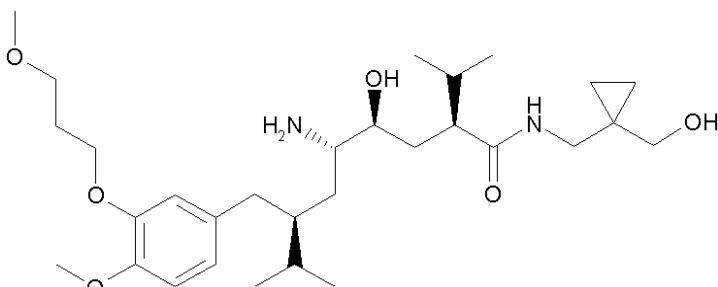
表題化合物を一般法(Ⅰ)に従い製造する。

M S ( L C - M S ) : 5 5 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> [ C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> : M e O H ( 9 : 1 ) : 0 . 1 6 分。

( 0 2 2 3 )

実施例 9. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(1-ヒドロキシメチル-シクロプロピルメチル)-アミド

【化 2 8】



40

表題化合物を一般法(1)に従い製造する。

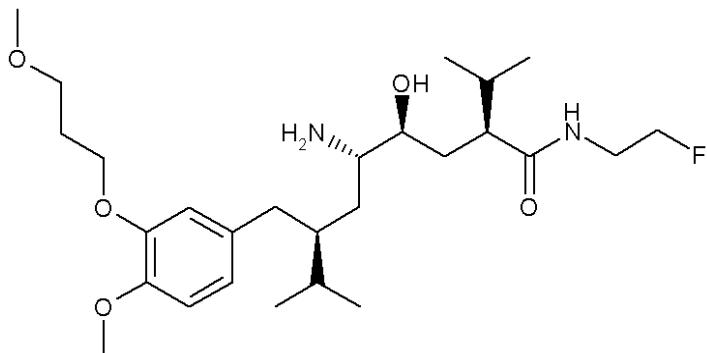
M S ( L C - M S ) : 5 3 7 [ M + H ] <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> [ C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> : M e O H ( 9 : 1 ) : 0 . 1 5 分。

50

## 【0224】

実施例10. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(2-フルオロ-エチル)-アミド

## 【化29】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

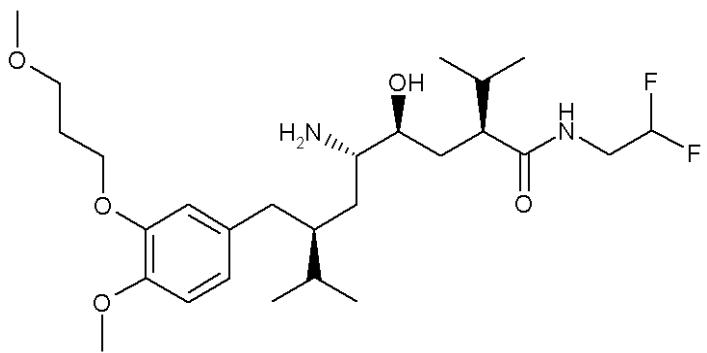
MS(LC-MS): 499.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.63分。

## 【0225】

20

実施例11. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(2,2-ジフルオロ-エチル)-アミド

## 【化30】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

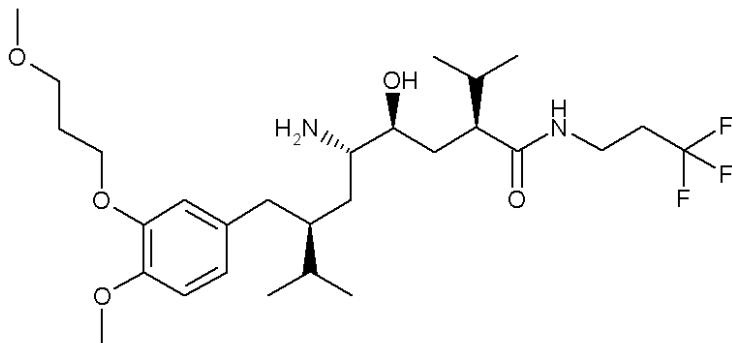
MS(LC-MS): 518.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100%CH<sub>3</sub>CN/3分、100-100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 4.75分。

## 【0226】

40

実施例12. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-アミド

【化 3 1】



10

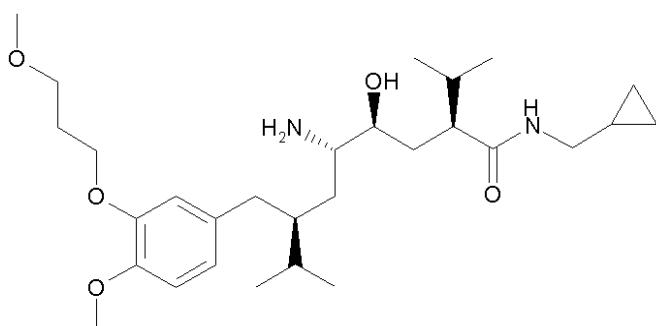
表題化合物を一般法(Ⅰ)に従い製造する。

MS (LC-MS): 535.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC, C8カラム、5-95% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5 mL/分): 4.9分。

( 0 2 2 7 )

実施例 13. (2S, 4S, 5S, 7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸シクロプロピルメチル-アミド

### 【化 3 2】



20

表題化合物を一般法(1)に従い製造する。

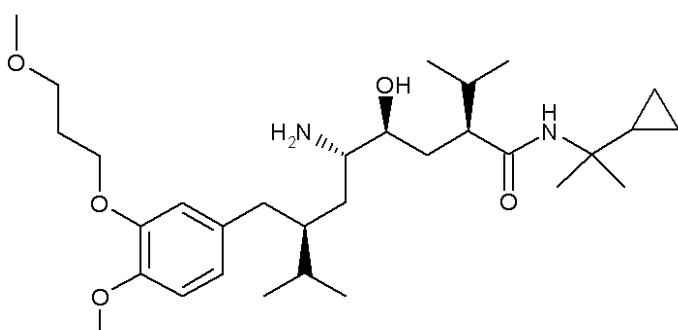
30

MS (LC-MS): 508.1 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC, C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5 mL/分): 4.91分。

2  
[ 0 2 2 8 ]

実施例 14. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(1-シクロプロピル-1-メチル-エチル)-アミド

### 【化 3 3】



40

表題化合物を一般法(T)に従い製造する

表題化合物を一般法(1)に従い、表記する。

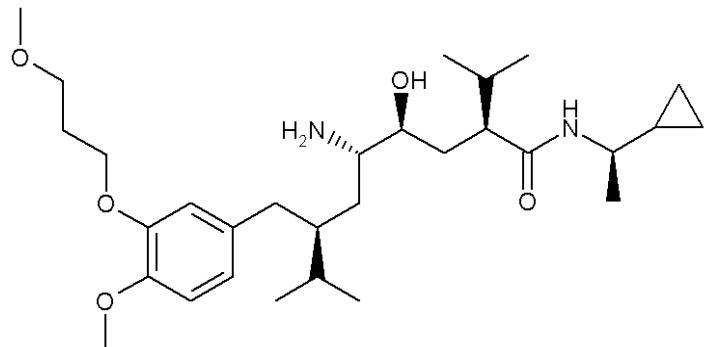
50

% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、100% C H<sub>3</sub> C N / 3 分、100 - 10% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、流速：1.5 mL / 分)：5.21分。

【0229】

実施例 15. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((R)-1-シクロプロピル-エチル)-アミド

【化34】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

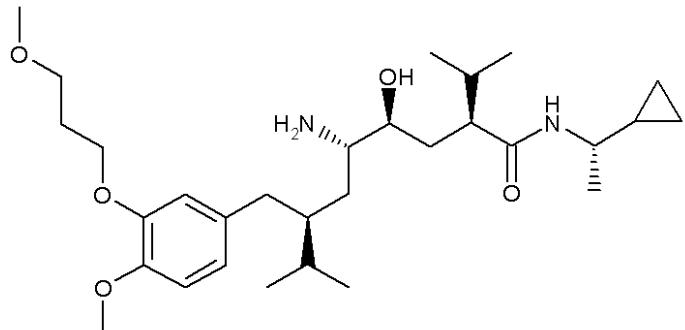
M S (L C - M S) : 522.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (H P L C、C18カラム、10 - 100% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、100% C H<sub>3</sub> C N / 3 分、100 - 10% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、流速：1.5 mL / 分)：4.95分。

20

【0230】

実施例 16. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((S)-1-シクロプロピル-エチル)-アミド

【化35】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

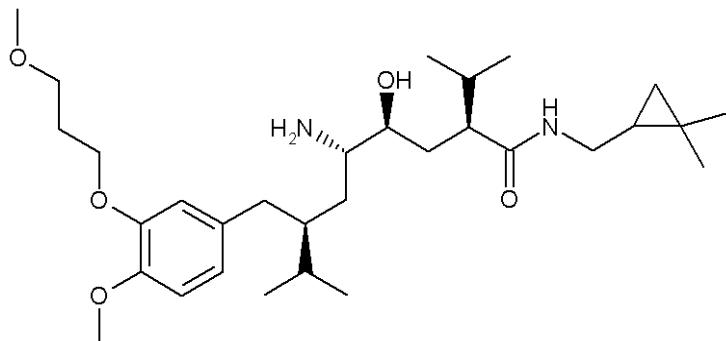
M S (L C - M S) : 522.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (H P L C、C18カラム、10 - 100% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、100% C H<sub>3</sub> C N / 3 分、100 - 10% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、流速：1.5 mL / 分)：4.93分。

40

【0231】

実施例 17. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(2,2-ジメチル-シクロプロピルメチル)-アミド

## 【化36】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

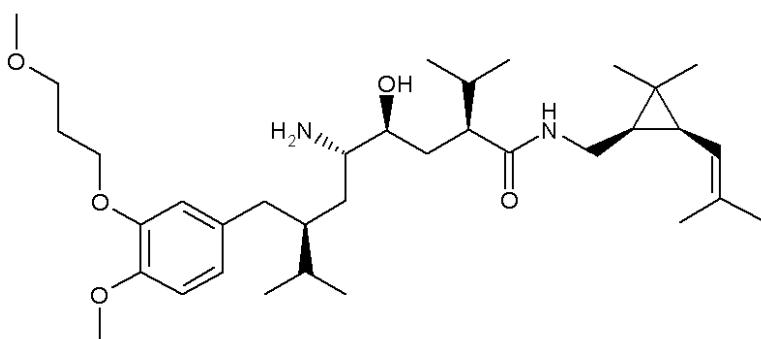
MS(LC-MS): 536.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.81分。

## 【0232】

実施例18. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸[(1R,3S)-2,2-ジメチル-3-(2-メチル-プロペニル)-シクロプロピルメチル]-アミド

20

## 【化37】



30

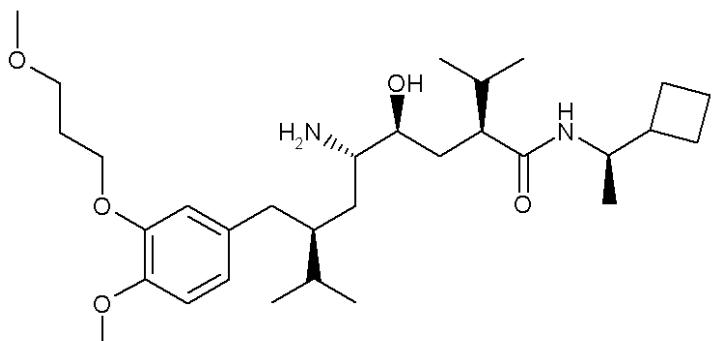
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 590.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100%CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.70分。

## 【0233】

実施例19. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((R)-1-シクロブチル-エチル)-アミド

## 【化38】



40

50

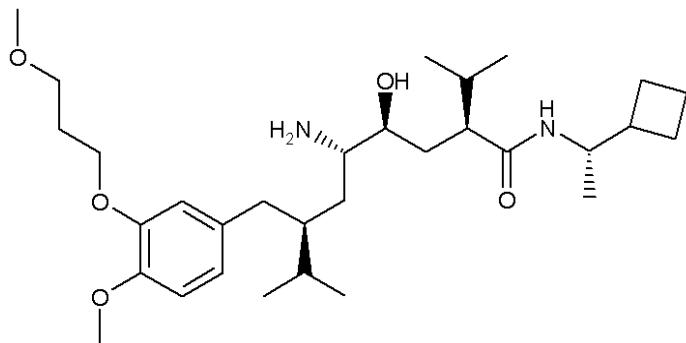
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 536.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100%CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.12分。

【0234】

実施例20. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((S)-1-シクロブチル-エチル)-アミド

【化39】



10

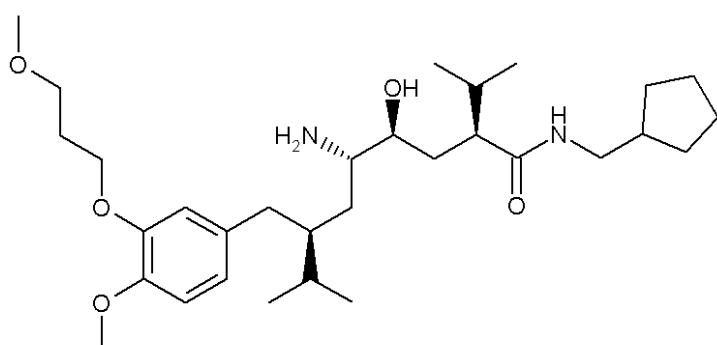
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 536.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100%CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.15分。

【0235】

実施例21. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸シクロペンチルメチル-アミド

【化40】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

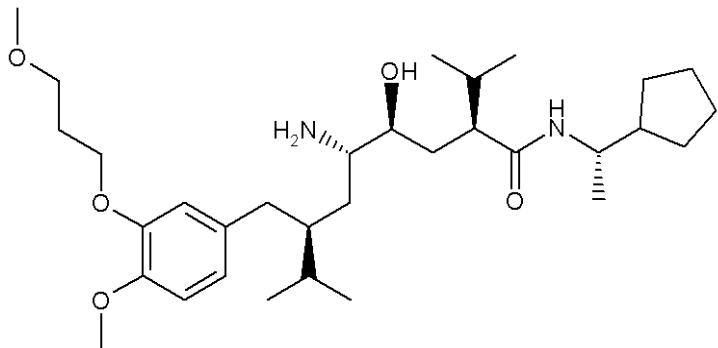
MS(LC-MS): 535.4 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100%CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.15分。

【0236】

実施例22. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((S)-1-シクロペンチル-エチル)-アミド

40

## 【化41】



10

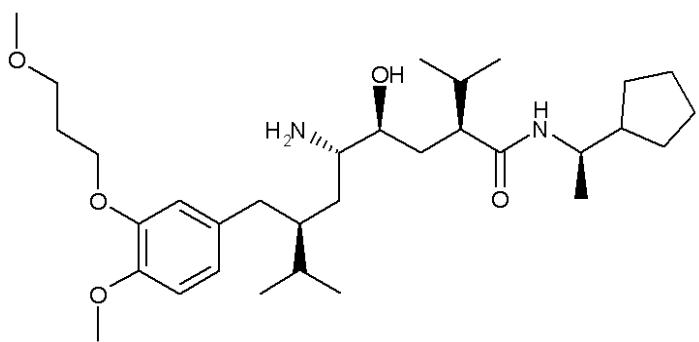
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 550.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.25分。

## 【0237】

実施例23. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((R)-1-シクロペンチル-エチル)-アミド

## 【化42】



20

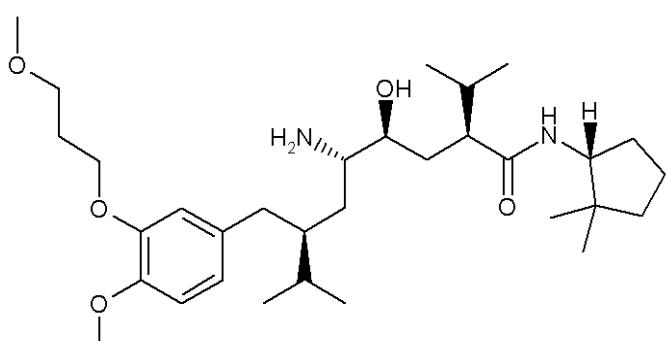
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 550.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.24分。

## 【0238】

実施例24. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((R)-2,2-ジメチル-シクロペンチル)-アミド

## 【化43】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

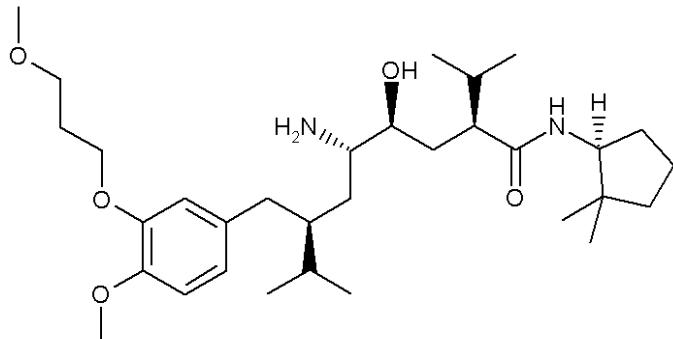
50

M S ( L C - M S ) : 5 5 0 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 18 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1 . 5 mL / 分 ) : 5 . 2 7 分。

【 0 2 3 9 】

実施例 2 5 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナノン酸 ( ( S ) - 2 , 2 - ジメチル - シクロペンチル ) - アミド

【 化 4 4 】



10

表題化合物を一般法 ( I ) に従い製造する。

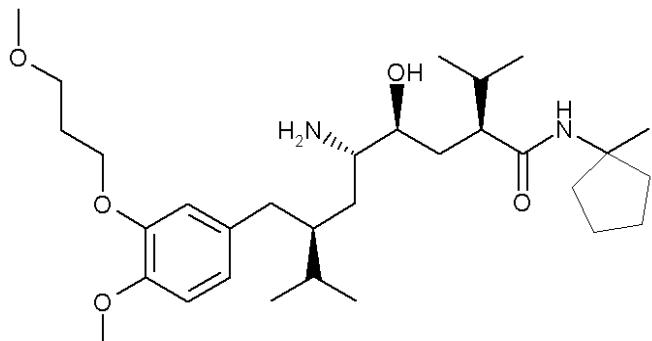
M S ( L C - M S ) : 5 5 0 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 18 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1 . 5 mL / 分 ) : 5 . 2 5 分。

20

【 0 2 4 0 】

実施例 2 6 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナノン酸 ( 1 - メチル - シクロペンチル ) - アミド

【 化 4 5 】



30

表題化合物を一般法 ( I ) に従い製造する。

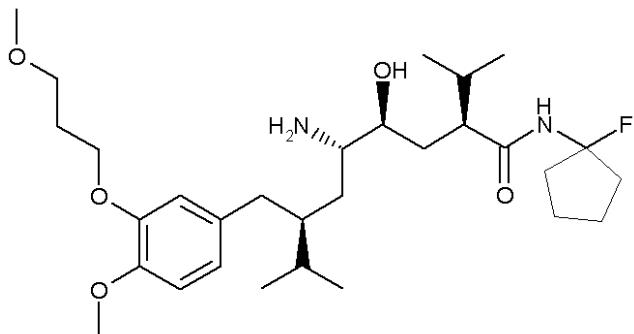
M S ( L C - M S ) : 5 3 5 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 8 カラム、 5 - 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 6 . 5 分、 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 1 分、 流速 : 0 . 5 mL / 分 ) : 5 . 0 8 分。

40

【 0 2 4 1 】

実施例 2 7 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナノン酸 ( 1 - フルオロ - シクロペンチル ) - アミド

## 【化46】



10

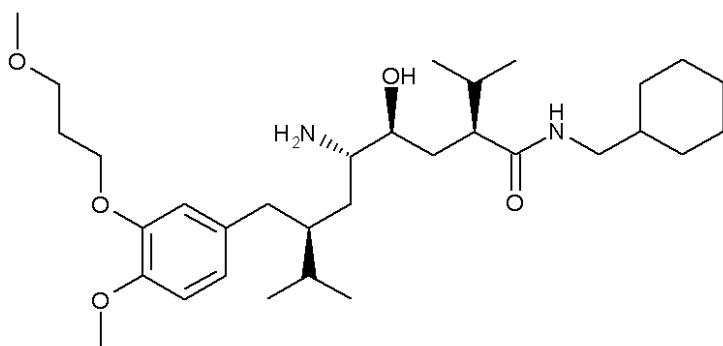
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 554 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 5.42分。

## 【0242】

実施例28. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸シクロヘキシリメチル-アミド

## 【化47】



20

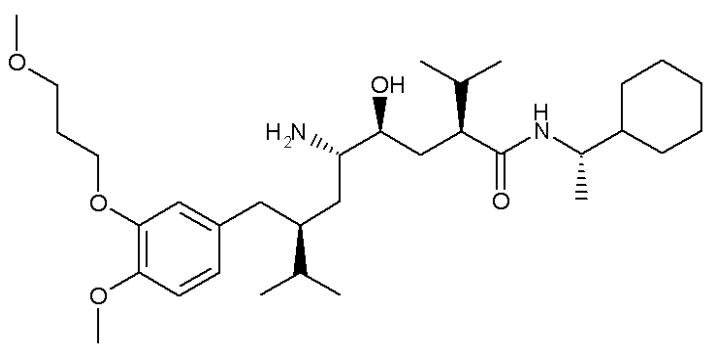
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 549.3 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 3.87分。

## 【0243】

実施例29. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((S)-1-シクロヘキシリル-エチル)-アミド

## 【化48】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

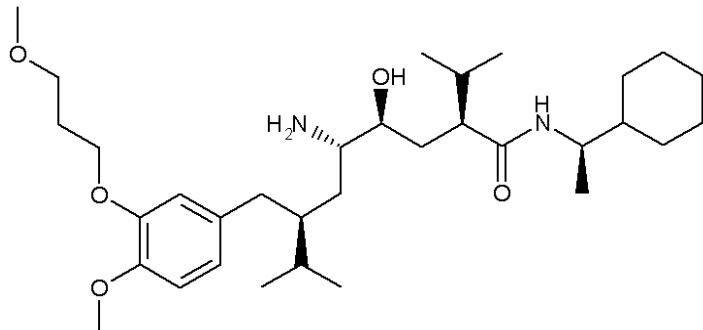
50

M S ( L C - M S ) : 5 6 4 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 18 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1 . 5 mL / 分 ) : 5 . 3 6 分。

## 【 0 2 4 4 】

実施例 3 0 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 ( ( R ) - 1 - シクロヘキシリル - エチル ) - アミド

## 【 化 4 9 】



10

表題化合物を一般法 ( I ) に従い製造する。

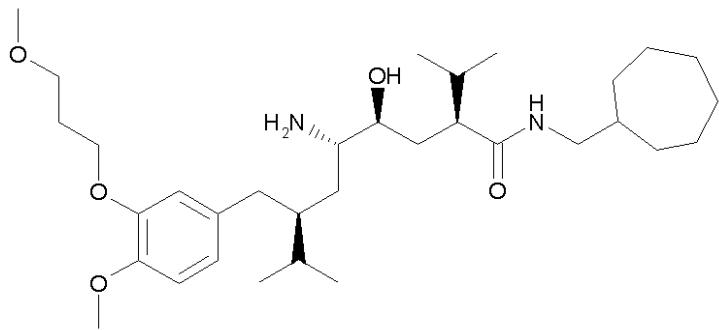
M S ( L C - M S ) : 5 6 4 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 18 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1 . 5 mL / 分 ) : 5 . 3 8 分。

20

## 【 0 2 4 5 】

実施例 3 1 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸シクロヘプチルメチル - アミド

## 【 化 5 0 】



30

表題化合物を一般法 ( I ) に従い製造する。

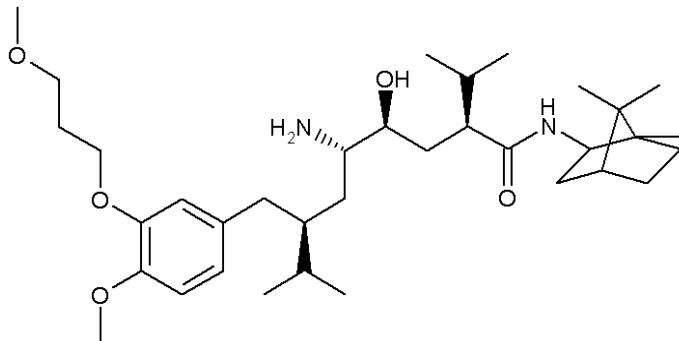
M S ( L C - M S ) : 5 6 3 . 2 [ M ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 18 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1 . 5 mL / 分 ) : 5 . 6 2 分。

40

## 【 0 2 4 6 】

実施例 3 2 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 ( 1 , 7 , 7 - トリメチル - ビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] hept - 2 - イル ) - アミド

## 【化 5 1】



10

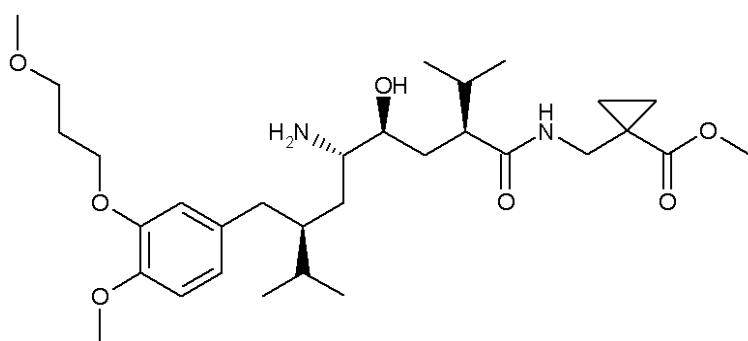
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 590.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.71分。

## 【0247】

実施例33. 1 - ( { (2S,4S,5S,7S) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソブロピル - 7 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 8 - メチル - ノナノイルアミノ} - メチル) - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル

## 【化 5 2】



20

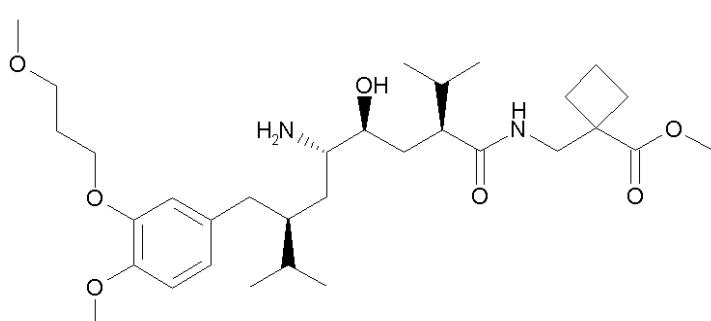
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 566.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、20-95% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3.5分、95% CH<sub>3</sub>CN/1分、流速: 0.8mL/分): 2.44分。

## 【0248】

実施例34. 1 - ( { (2S,4S,5S,7S) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソブロピル - 7 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 8 - メチル - ノナノイルアミノ} - メチル) - シクロブタンカルボン酸メチルエステル

## 【化 5 3】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 580.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.71分。

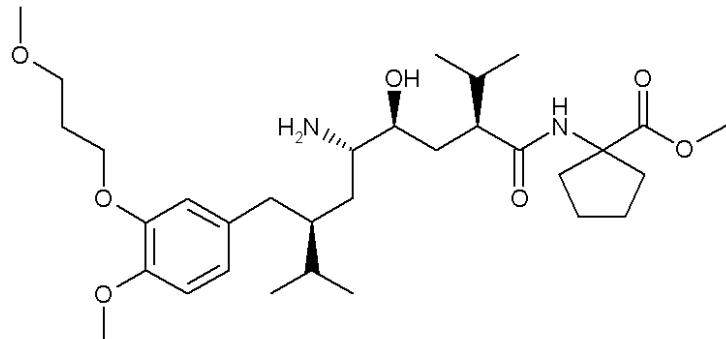
50

% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、100% C H<sub>3</sub> C N / 3 分、100 - 10% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、流速：1.5 mL / 分)：5.11分。

## 【0249】

実施例 35. 1 - { (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソブロピル - 7 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 8 - メチル - ノナノイルアミノ} - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル

## 【化 54】



10

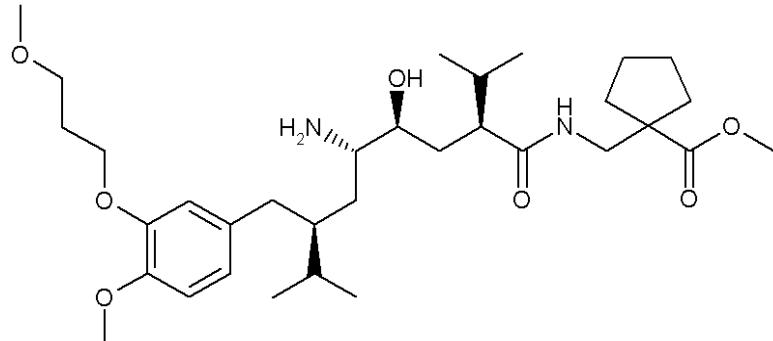
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

M S (L C - M S) : 580.0 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (H P L C、C18カラム、10 - 100 % C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、100% C H<sub>3</sub> C N / 3 分、100 - 10% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、流速：1.5 mL / 分)：5.02分。

## 【0250】

実施例 36. 1 - { (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソブロピル - 7 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 8 - メチル - ノナノイルアミノ} - メチル) - シクロペンタンカルボン酸メチルエステル

## 【化 55】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

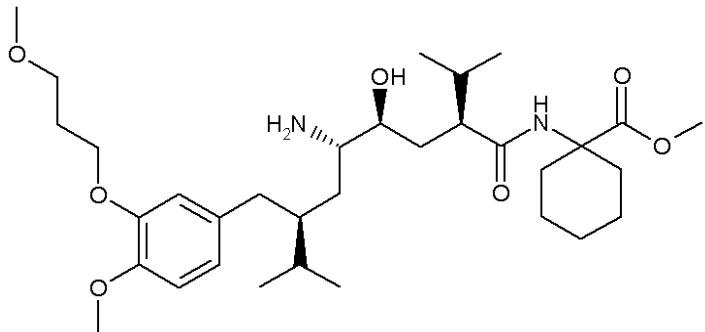
M S (L C - M S) : 594.0 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (H P L C、C18カラム、10 - 100 % C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、100% C H<sub>3</sub> C N / 3 分、100 - 10% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、流速：1.5 mL / 分)：5.19分。

40

## 【0251】

実施例 37. 1 - { (2S, 4S, 5S, 7S) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソブロピル - 7 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 8 - メチル - ノナノイルアミノ} - シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

## 【化 5 6】



10

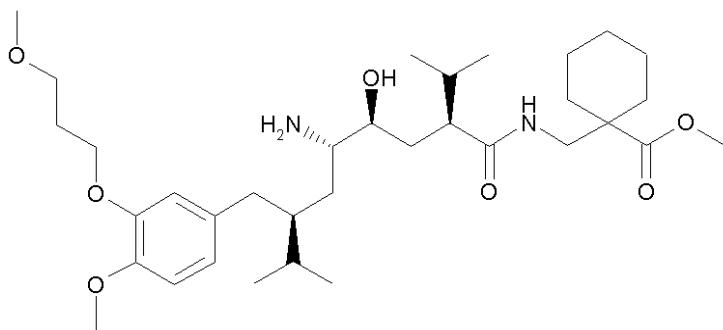
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 594.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.13分。

## 【0252】

実施例38. 1-[(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナノイルアミノ]-メチル)-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

## 【化57】



20

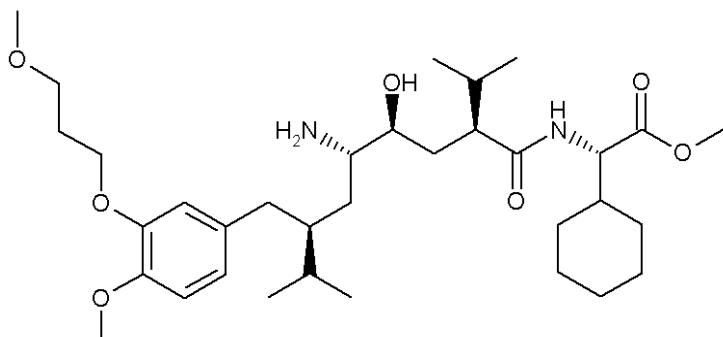
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 608.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、20-95% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3.5分、95% CH<sub>3</sub>CN/1分、流速: 0.8mL/分): 2.74分。

## 【0253】

実施例39. (S)-{[(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナノイルアミノ]-シクロヘキシリル-酢酸メチルエステル

## 【化58】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 608.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100%

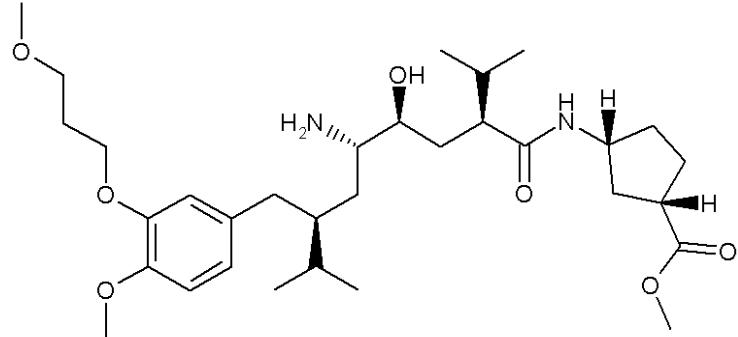
50

% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、100% C H<sub>3</sub> C N / 3 分、100 - 10% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、流速：1.5 mL / 分)：5.26分。

## 【0254】

実施例 40. (1S,3R)-3-[(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナノイルアミノ]-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

## 【化59】



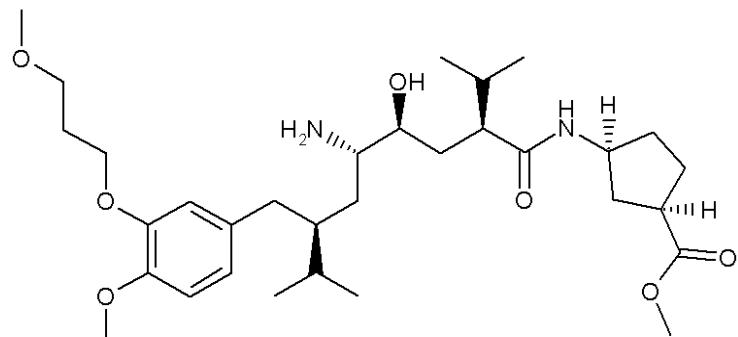
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

M S (L C - M S) : 580.0 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (H P L C、C18カラム、10 - 100% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、100% C H<sub>3</sub> C N / 3 分、100 - 10% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、流速：1.5 mL / 分)：5.10分。

## 【0255】

実施例 41. (1S,3R)-3-[(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナノイルアミノ]-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

## 【化60】



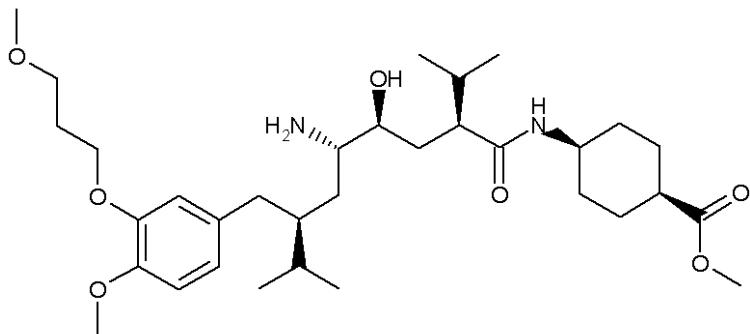
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

M S (L C - M S) : 580.0 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (H P L C、C8カラム、5 - 95% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 6.5 分、95% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 1 分、流速：0.5 mL / 分)：4.36分。

## 【0256】

実施例 42. 4-[(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナノイルアミノ]-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

## 【化 6 1】



10

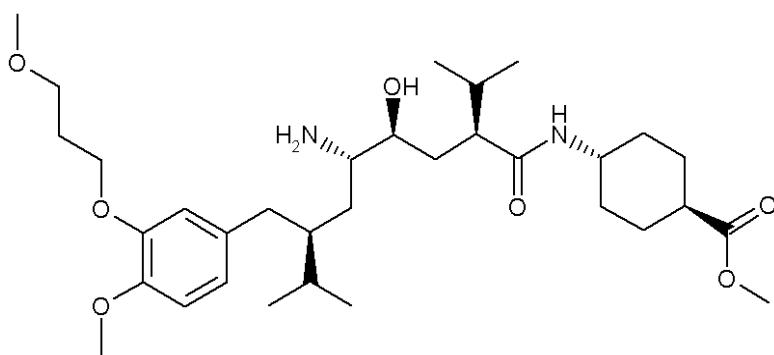
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 594.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.08分。

## 【0257】

実施例43. 4-[(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソブロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナノイルアミノ]-シクロヘキサンカルボン酸メチルエステル

## 【化 6 2】



20

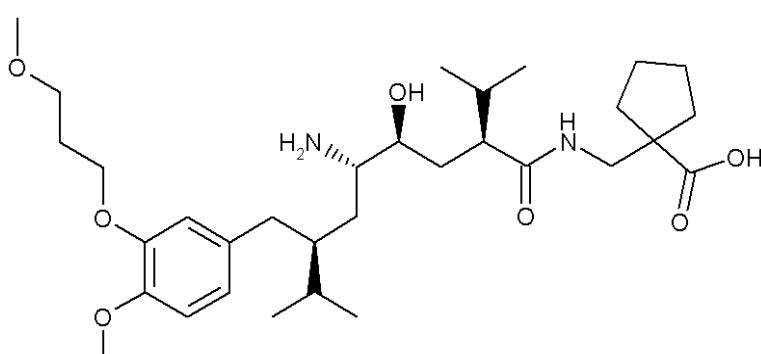
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 594.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.01分。

## 【0258】

実施例44. 1-[(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソブロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナノイルアミノ]-メチル)-シクロペンタンカルボン酸

## 【化 6 3】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

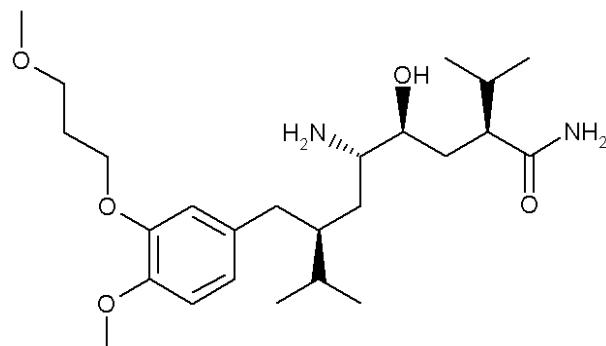
50

M S ( L C - M S ) : 579.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> ( H P L C 、 C 8 カラム、 20 - 95% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3.5 分、 95% C H<sub>3</sub> C N / 1 分、 流速 : 0.8 mL / 分 ) : 2.48 分。  
。

## 【 0259 】

実施例 45. ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナノ酸アミド

## 【 化 64 】



10

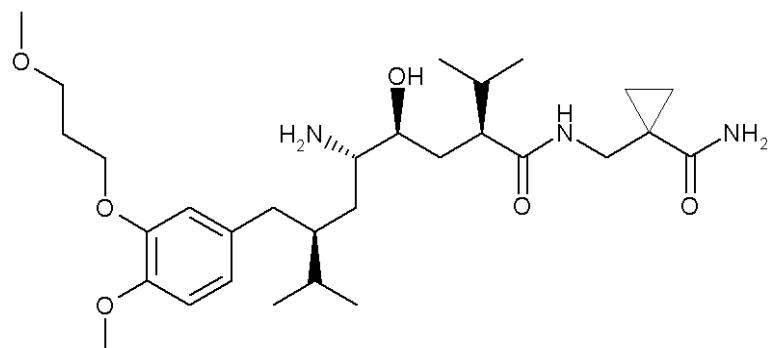
表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

M S ( L C - M S ) : 453.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> ( H P L C 、 C 8 カラム、 5 - 95% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 6.5 分、 95% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 1 分、 流速 : 0.5 mL / 分 ) : 4.41 分。  
20

## 【 0260 】

実施例 46. 1 - ( { ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソブロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナノイルアミノ } - メチル ) - シクロプロパンカルボン酸アミド

## 【 化 65 】



30

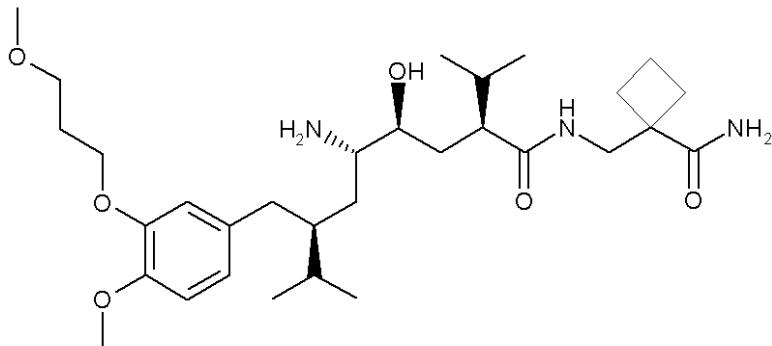
表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

M S ( L C - M S ) : 550.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> ( H P L C 、 C 8 カラム、 5 - 95% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 6.5 分、 95% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 1 分、 流速 : 0.5 mL / 分 ) : 5.05 分。  
40

## 【 0261 】

実施例 47. 1 - ( { ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソブロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナノイルアミノ } - メチル ) - シクロブタンカルボン酸アミド

## 【化66】



10

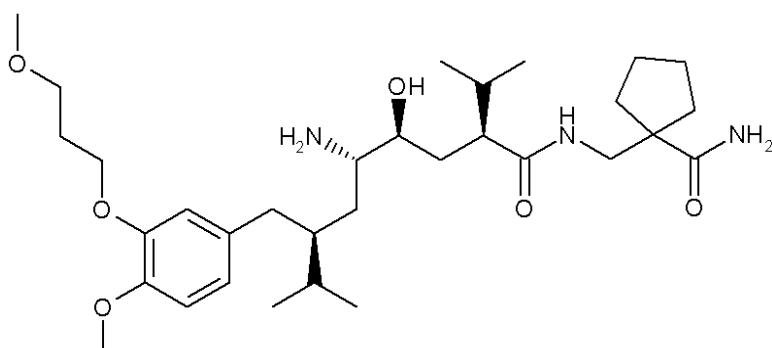
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 564.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.54分。

## 【0262】

実施例48. 1-({(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソブロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナノイルアミノ}-メチル)-シクロpentantanカルボン酸アミド

## 【化67】



20

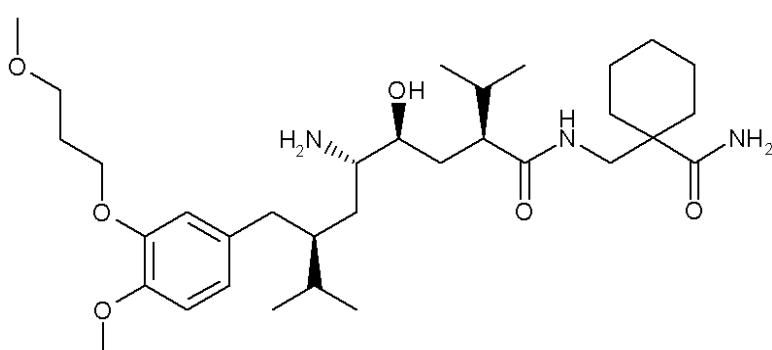
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 578.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.2分。

## 【0263】

実施例49. 1-({(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソブロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナノイルアミノ}-メチル)-シクロヘキサンカルボン酸アミド

## 【化68】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

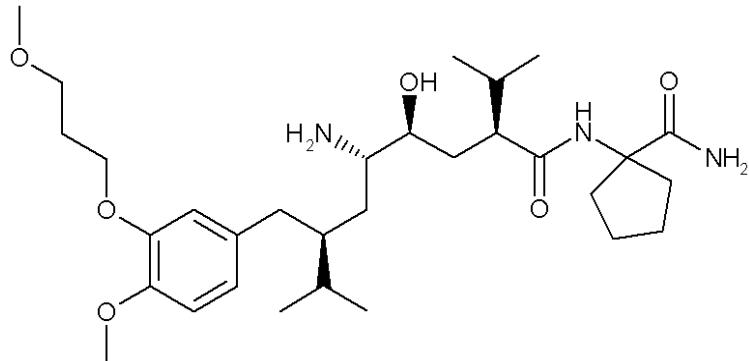
50

M S ( L C - M S ) : 5 9 2 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 8 カラム、 5 - 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 6 . 5 分、 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 1 分、 流速 : 0 . 5 mL / 分 ) : 5 . 0 2 分。

## 【 0 2 6 4 】

実施例 5 0 . 1 - { ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソブロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナノイルアミノ } - シクロヘキサンカルボン酸アミド

## 【 化 6 9 】



10

表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

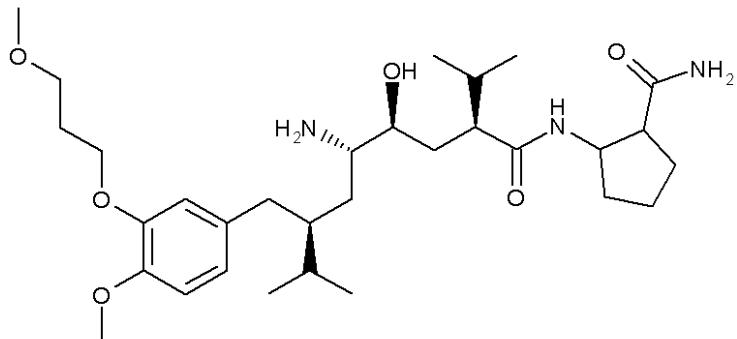
M S ( L C - M S ) : 5 6 4 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 8 カラム、 5 - 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 6 . 5 分、 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 1 分、 流速 : 0 . 5 mL / 分 ) : 4 . 6 6 分。

20

## 【 0 2 6 5 】

実施例 5 1 . 2 - { ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソブロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナノイルアミノ } - シクロヘキサンカルボン酸アミド

## 【 化 7 0 】



30

表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

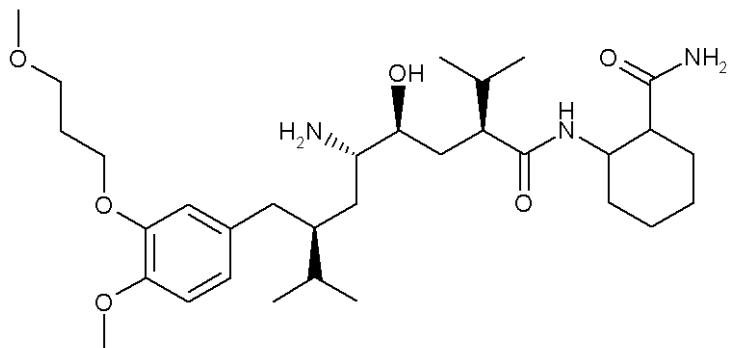
M S ( L C - M S ) : 5 6 4 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 8 カラム、 5 - 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 6 . 5 分、 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 1 分、 流速 : 0 . 5 mL / 分 ) : 4 . 3 分。

40

## 【 0 2 6 6 】

実施例 5 2 . 2 - { ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソブロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナノイルアミノ } - シクロヘキサンカルボン酸アミド

## 【化71】



10

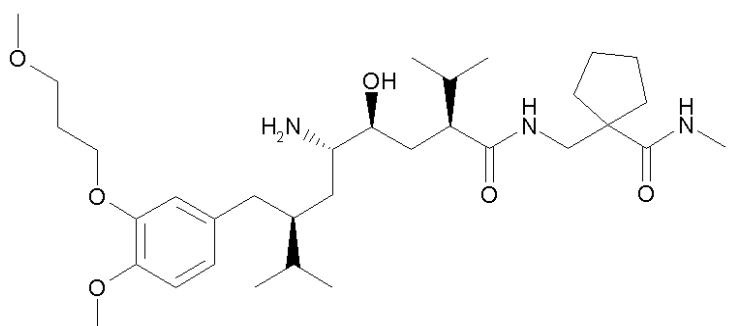
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 578.1 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.84分。

## 【0267】

実施例53. 1 - ( { (2S,4S,5S,7S) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 8 - メチル - ノナノイルアミノ } - メチル) - シクロペンタンカルボン酸メチルアミド

## 【化72】



20

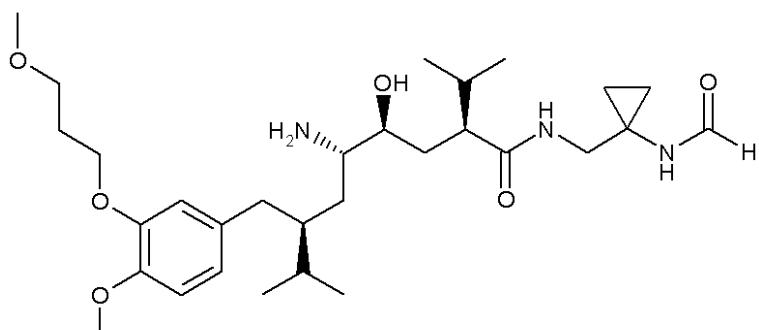
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 592.1 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.51分。

## 【0268】

実施例54. (2S,4S,5S,7S) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル] - 8 - メチル - ノナノン酸(1 - ホルミルアミノ - シクロプロピルメチル) - アミド

## 【化73】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 551 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.51分。

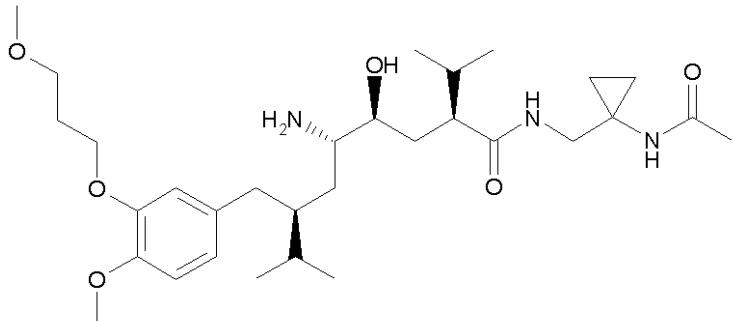
50

C N / H<sub>2</sub> O / 6.5 分、95% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 1 分、流速：0.5 mL / 分)：4.4  
1 分。

## 【0269】

実施例 55. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル  
-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナ  
ン酸(1-アセチルアミノ-シクロプロピルメチル)-アミド

## 【化74】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

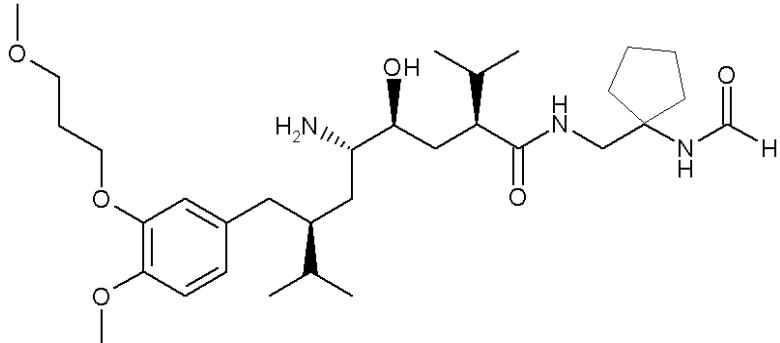
M S (L C - M S) : 565.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (H P L C、C 8 カラム、5 - 95% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 6.5 分、95% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 1 分、流速：0.5 mL / 分)：4.46 分。

20

## 【0270】

実施例 56. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル  
-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナ  
ン酸(1-ホルミルアミノ-シクロペンチルメチル)-アミド

## 【化75】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

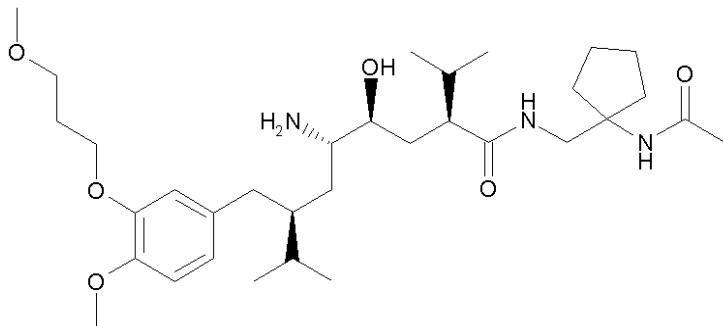
M S (L C - M S) : 579.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (H P L C、C 8 カラム、5 - 95% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 6.5 分、95% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 1 分、流速：0.5 mL / 分)：4.7 分。

40

## 【0271】

実施例 57. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル  
-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナ  
ン酸(1-アセチルアミノ-シクロペンチルメチル)-アミド

## 【化76】



10

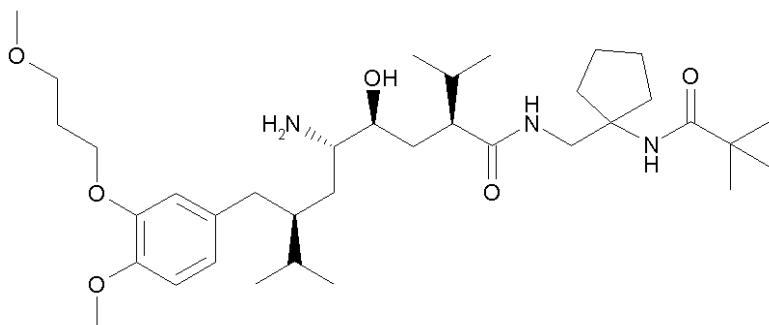
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 592.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.68分。

## 【0272】

実施例58. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸[1-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-シクロペンチルメチル]-アミド

## 【化77】



20

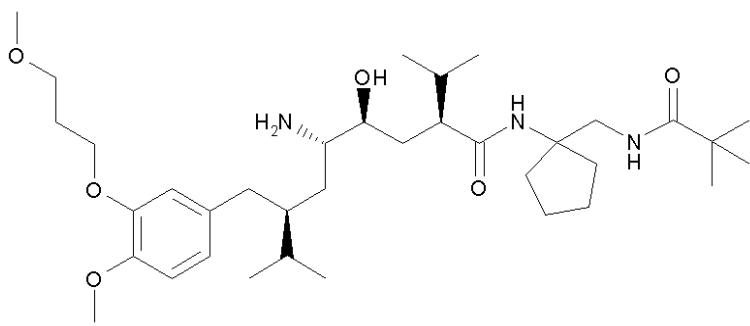
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 634.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 5.18分。

## 【0273】

実施例59. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸{1-[(2,2-ジメチル-プロピオニルアミノ)-メチル]-シクロペンチル}-アミド

## 【化78】



40

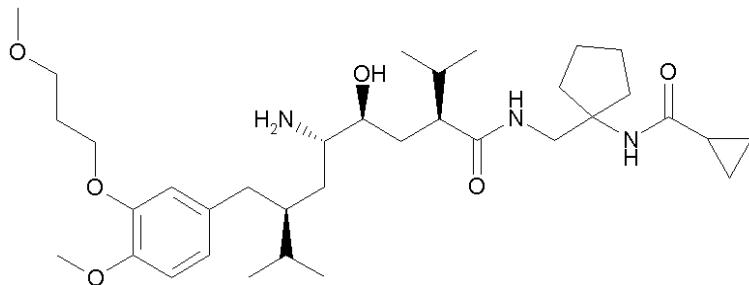
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 635.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 5.50分。

34分。

【0274】

実施例60. シクロプロパンカルボン酸[1-({(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナノイルアミノ}-メチル)-シクロペンチル]-アミド  
【化79】



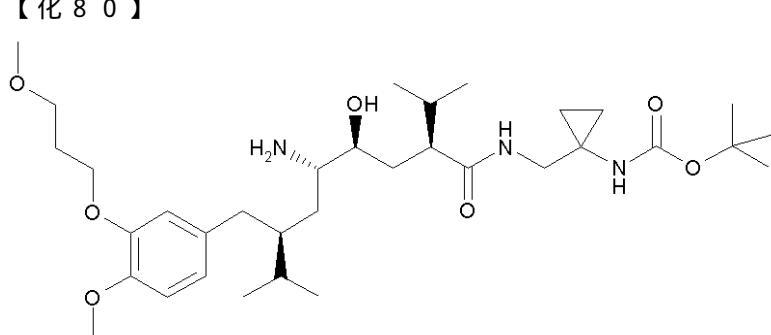
10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): [M+H]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub>[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(9:1)]: 0.18分。

【0275】

実施例61. [1-({(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナノイルアミノ}-メチル)-シクロプロピル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル  
【化80】



20

30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

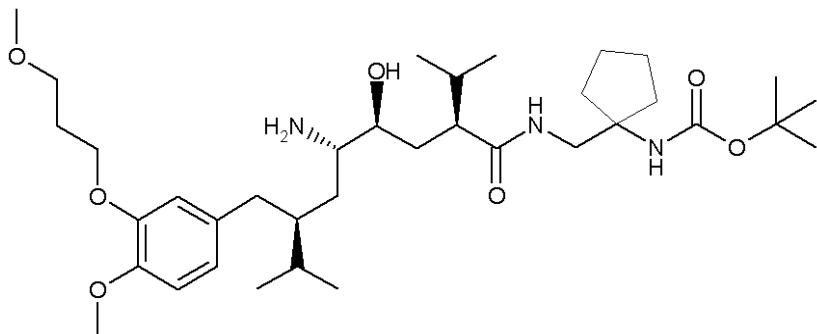
MS(LC-MS): 623.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 5.22分。

【0276】

実施例62. [1-({(2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナノイルアミノ}-メチル)-シクロペンチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル  
【化81】

40

## 【化 8 1】



10

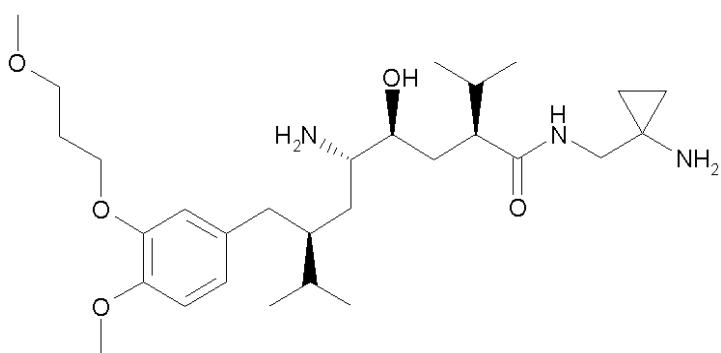
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 650.1 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 5.43分。

## 【0277】

実施例63. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(1-アミノ-シクロプロピルメチル)-アミド

## 【化 8 2】



20

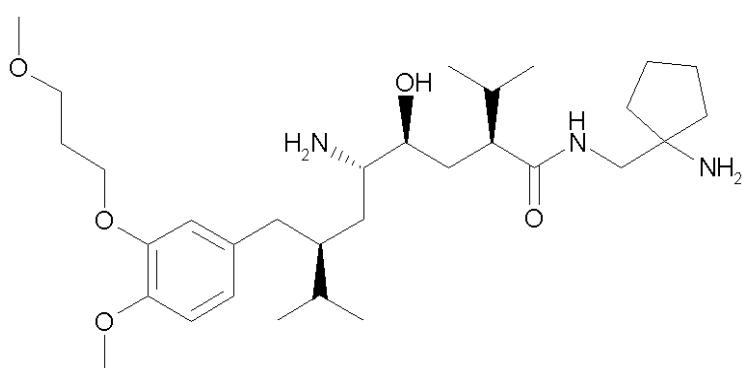
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 523.1 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.33分。

## 【0278】

実施例64. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(1-アミノ-シクロペンチルメチル)-アミド

## 【化 8 3】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

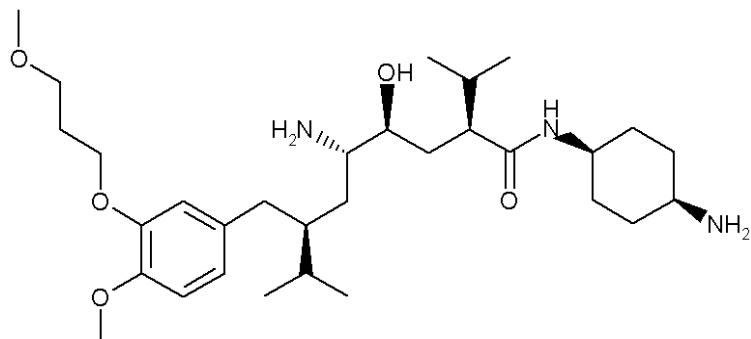
50

MS (LC - MS) : 550.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (HPLC、C8カラム、5 - 95% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 6.5分、95% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 1分、流速：0.5mL / 分) : 4.31分。

## 【0279】

実施例65. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(4-アミノ-シクロヘキシル)-アミド

## 【化84】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

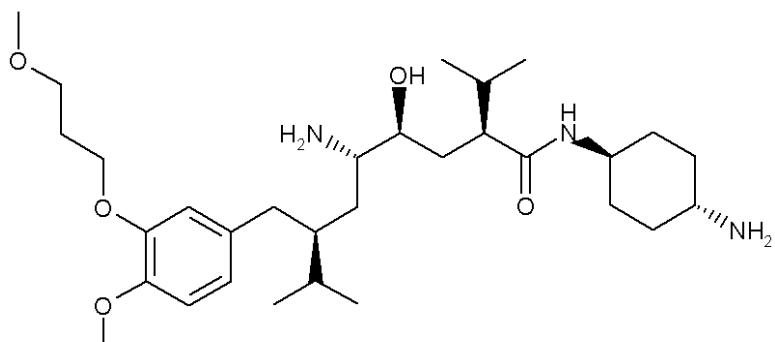
MS (LC - MS) : 550.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (HPLC、C18カラム、10 - 100% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 5分、100% CH<sub>3</sub>CN / 3分、100 - 10% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3分、流速：1.5mL / 分) : 4.18分。

20

## 【0280】

実施例66. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(4-アミノ-シクロヘキシル)-アミド

## 【化85】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

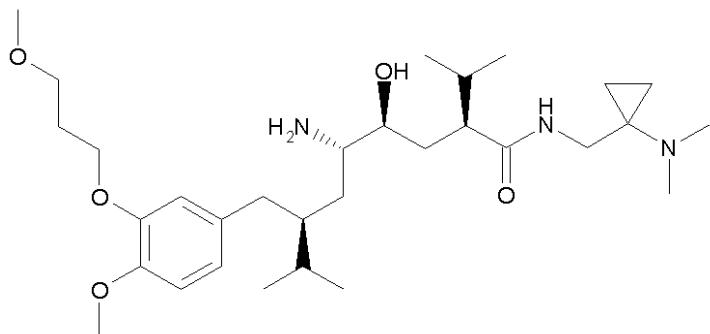
MS (LC - MS) : 550.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (HPLC、C18カラム、10 - 100% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 5分、100% CH<sub>3</sub>CN / 3分、100 - 10% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3分、流速：1.5mL / 分) : 4.14分。

40

## 【0281】

実施例67. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(1-ジメチルアミノ-シクロプロピルメチル)-アミド

## 【化 8 6】



10

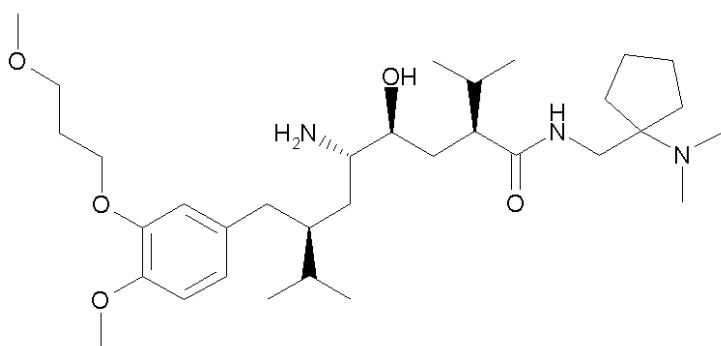
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 551.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.36分。

## 【0282】

実施例68. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(1-ジメチルアミノ-シクロペンチルメチル)-アミド

## 【化 8 7】



20

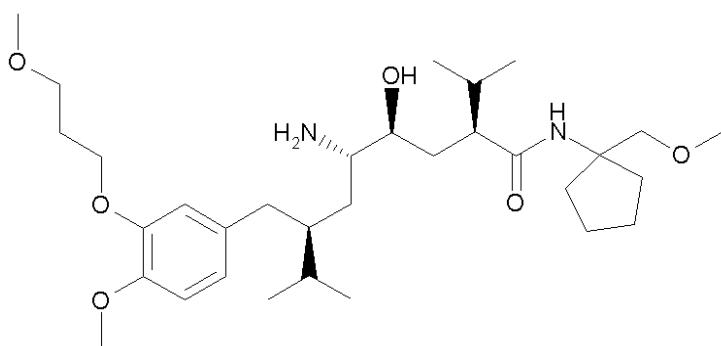
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 578.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.29分。

## 【0283】

実施例69. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(1-メトキシメチル-シクロペンチル)-アミド

## 【化 8 8】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

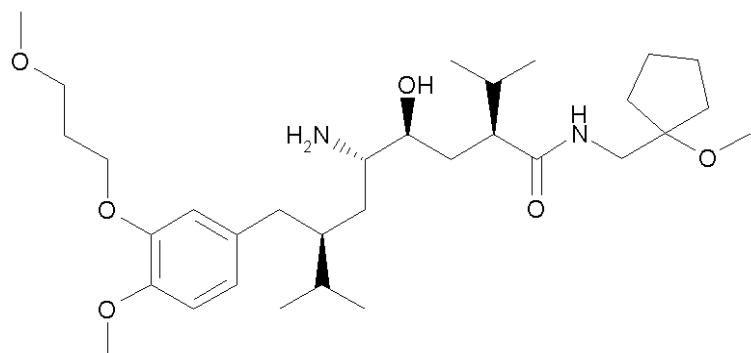
50

MS (LC - MS) : 565.1 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC、C8カラム、5 - 95% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 6.5分、95% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 1分、流速: 0.5mL / 分) : 5.11分。

## 【0284】

実施例70. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(1-メトキシ-シクロペンチルメチル)-アミド

## 【化89】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

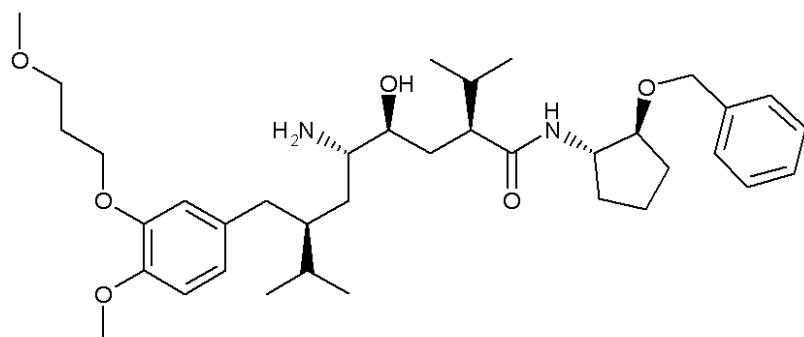
MS (LC - MS) : 566 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC、C8カラム、5 - 95% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 6.5分、95% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 1分、流速: 0.5mL / 分) : 5.01分。

20

## 【0285】

実施例71. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((1S,2S)-2-ベンジルオキシ-シクロペンチル)-アミド

## 【化90】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

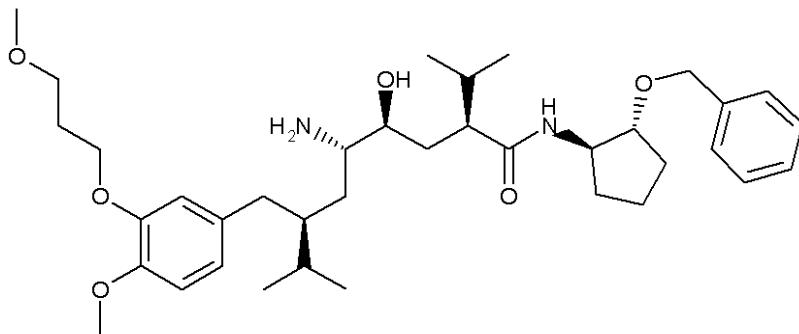
MS (LC - MS) : 628.0 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC、C18カラム、10 - 100% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 5分、100% CH<sub>3</sub>CN / 3分、100 - 100% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3分、流速: 1.5mL / 分) : 5.38分。

40

## 【0286】

実施例72. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((1R,2R)-2-ベンジルオキシ-シクロペンチル)-アミド

## 【化91】



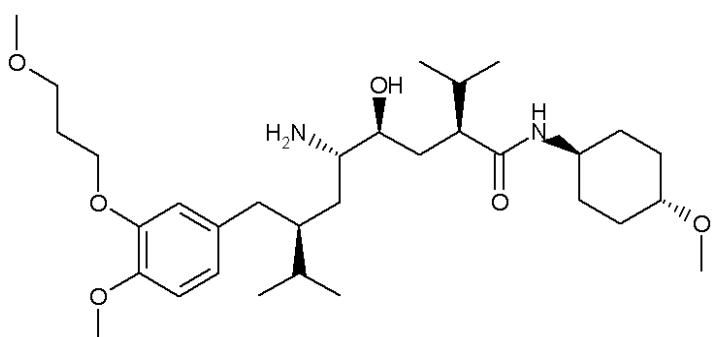
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS (LC - MS) : 628.0 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC, C18カラム、10 - 100 % CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 5分、100 % CH<sub>3</sub>CN / 3分、100 - 10 % CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3分、流速: 1.5 mL / 分) : 5.42分。

## 【0287】

実施例73. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(4-メトキシ-シクロヘキシリル)-アミド

## 【化92】

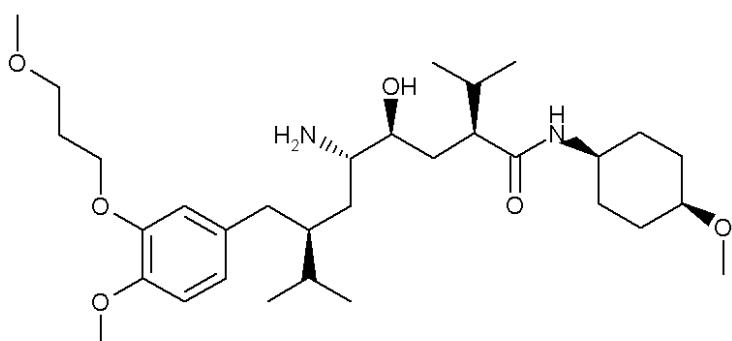


MS (LC - MS) : 565.1 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC, C8カラム、5 - 95 % CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 6.5分、95 % CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 1分、流速: 0.5 mL / 分) : 4.59分。

## 【0288】

実施例74. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(4-メトキシ-シクロヘキシリル)-アミド

## 【化93】



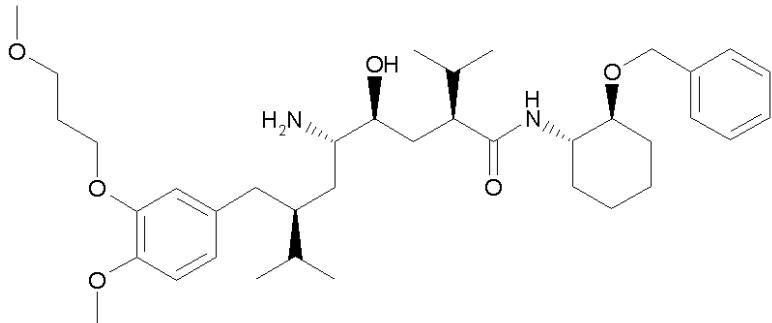
MS (LC - MS) : 565.1 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC, C8カラム、5 - 95 % CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 6.5分、95 % CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 1分、流速: 0.5 mL / 分) : 4.50分。

67分。

【0289】

実施例75. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((1S,2S)-2-ベンジルオキシ-シクロヘキシリ)アミド

【化94】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

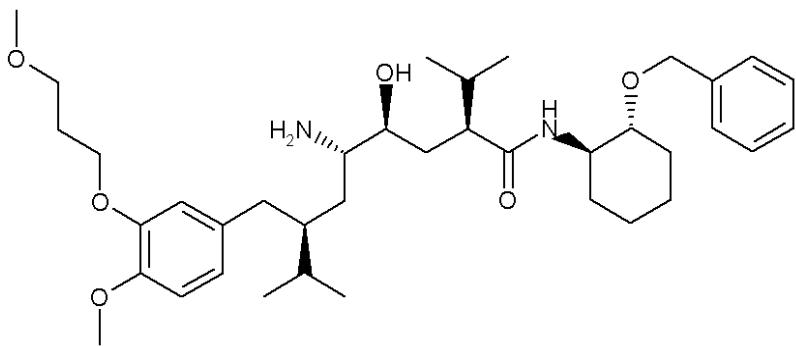
MS(LC-MS): 641.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 6.10分。

【0290】

20

実施例76. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((1R,2R)-2-ベンジルオキシ-シクロヘキシリ)アミド

【化95】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

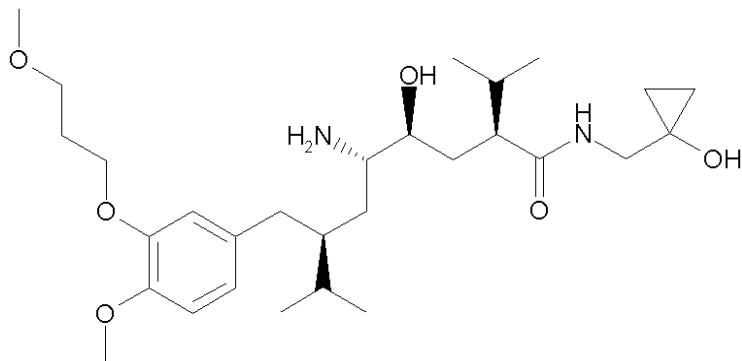
MS(LC-MS): 641.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 6.00分。

【0291】

40

実施例77. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(1-ヒドロキシ-シクロプロピルメチル)アミド

## 【化96】



10

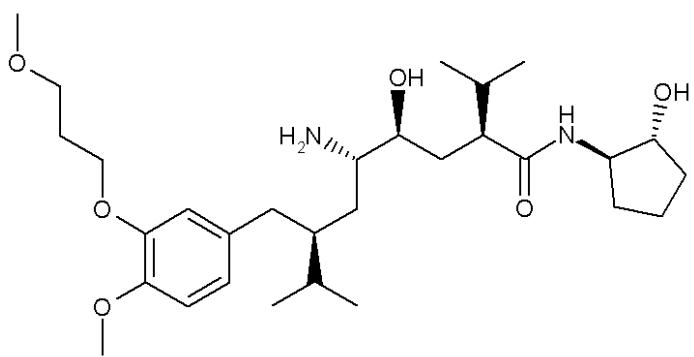
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 523.1 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.52分。

## 【0292】

実施例78. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((1R,2R)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-アミド

## 【化97】



20

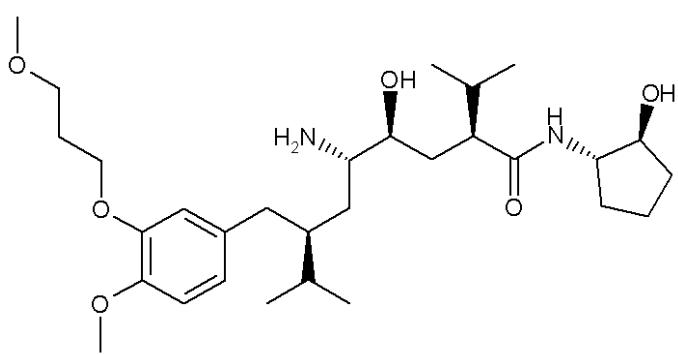
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 538.0 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100%CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 4.74分。

## 【0293】

実施例79. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((1S,2S)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)-アミド

## 【化98】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

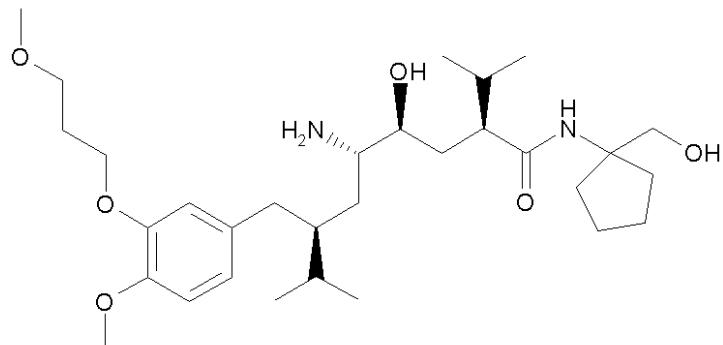
50

M S ( L C - M S ) : 537.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> ( H P L C 、 C 18 カラム、 10 - 100 % C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、 100 % C H<sub>3</sub> C N / 3 分、 100 - 10 % C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1.5 mL / 分 ) : 5.37 分。

【 0294 】

実施例 80. ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 ( 1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチル ) - アミド

【 化 99 】



10

表題化合物を一般法 ( I ) に従い製造する。

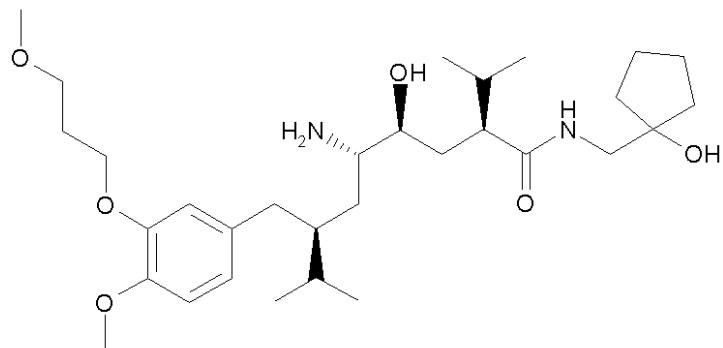
M S ( L C - M S ) : 551.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> ( H P L C 、 C 8 カラム、 5 - 95 % C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 6.5 分、 95 % C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 1 分、 流速 : 0.5 mL / 分 ) : 4.77 分。

20

【 0295 】

実施例 81. ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 ( 1 - ヒドロキシ - シクロペンチルメチル ) - アミド

【 化 100 】



30

表題化合物を一般法 ( I ) に従い製造する。

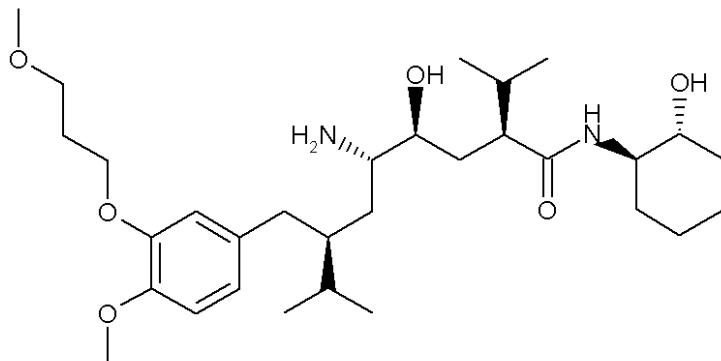
M S ( L C - M S ) : 552 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> ( H P L C 、 C 8 カラム、 5 - 95 % C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 6.5 分、 95 % C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 1 分、 流速 : 0.5 mL / 分 ) : 4.72 分。

40

【 0296 】

実施例 82. ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 ( ( 1 R , 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - シクロヘキシル ) - アミド

## 【化101】



10

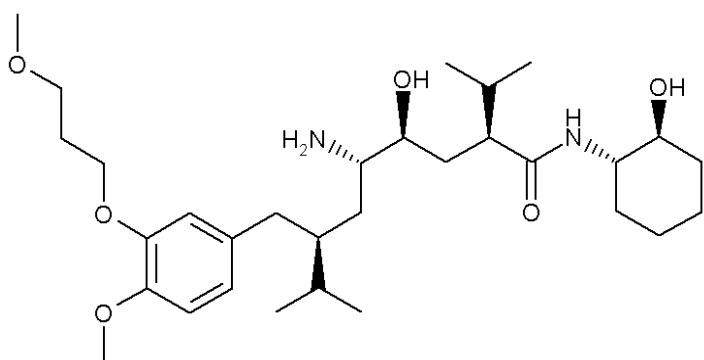
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 551.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  / 5分、100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3分、100-10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  / 3分、流速: 1.5 mL/分): 4.62分。

## 【0297】

実施例83. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((1S,2S)-2-ヒドロキシ-シクロヘキシリル)-アミド

## 【化102】



20

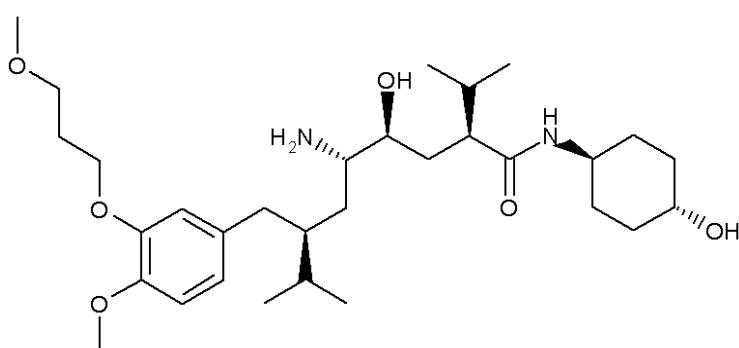
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 551.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  / 5分、100%  $\text{CH}_3\text{CN}$  / 3分、100-10%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  / 3分、流速: 1.5 mL/分): 4.41分。

## 【0298】

実施例84. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(4-ヒドロキシ-シクロヘキシリル)-アミド

## 【化103】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

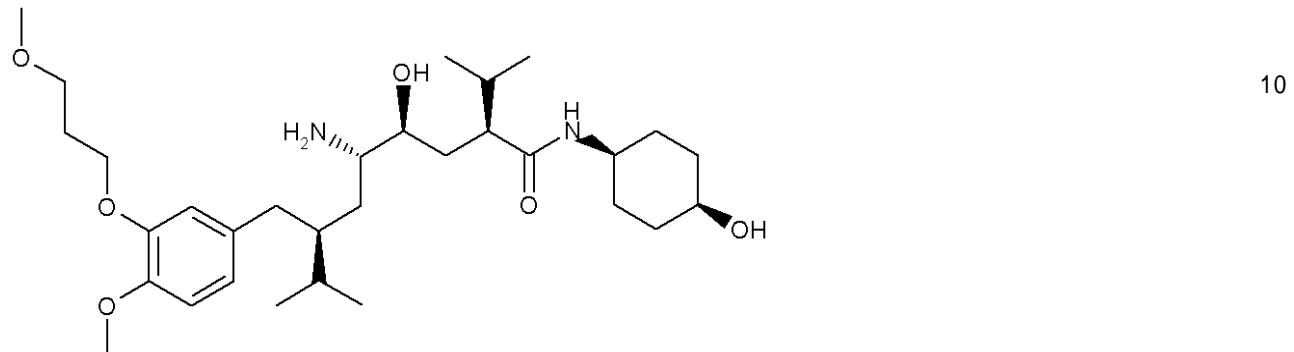
50

M S ( L C - M S ) : 5 5 1 . 3 [ M ] <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> [ C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> : M e O H ( 9 : 1 ) ] : 0 . 6 1 分。

## 【 0 2 9 9 】

実施例 8 5 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナノン酸 ( 4 - ヒドロキシ - シクロヘキシリル ) - アミド

## 【 化 1 0 4 】



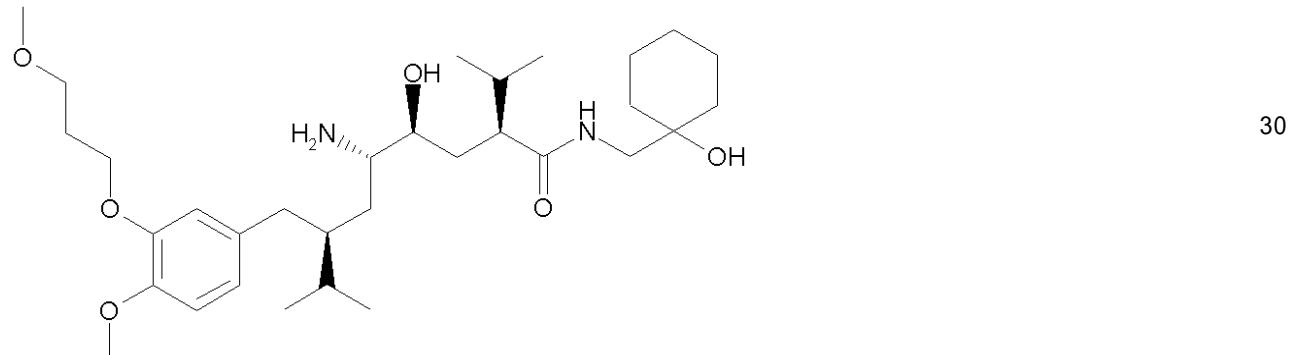
表題化合物を一般法 ( I ) に従い製造する。

M S ( L C - M S ) : 5 5 2 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 1 8 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1 . 5 mL / 分 ) : 5 . 8 1 分。

## 【 0 3 0 0 】

実施例 8 6 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナノン酸 ( 1 - ヒドロキシ - シクロヘキシリルメチル ) - アミド

## 【 化 1 0 5 】



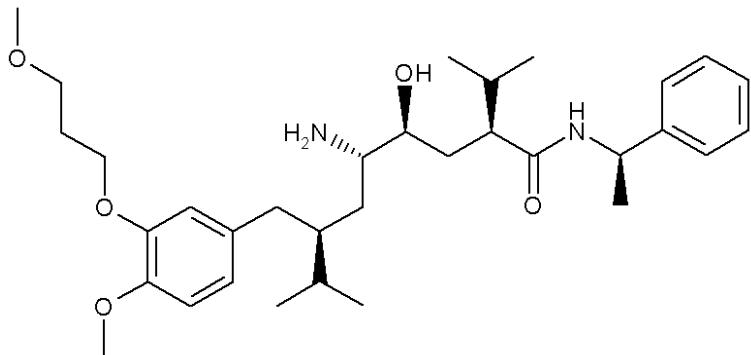
表題化合物を一般法 ( I ) に従い製造する。

M S ( L C - M S ) : 5 6 5 . 2 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 8 カラム、 5 - 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 6 . 5 分、 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 1 分、 流速 : 0 . 5 mL / 分 ) : 5 . 0 7 分。

## 【 0 3 0 1 】

実施例 8 7 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナノン酸 ( ( R ) - 1 - フェニル - エチル ) - アミド

## 【化106】



10

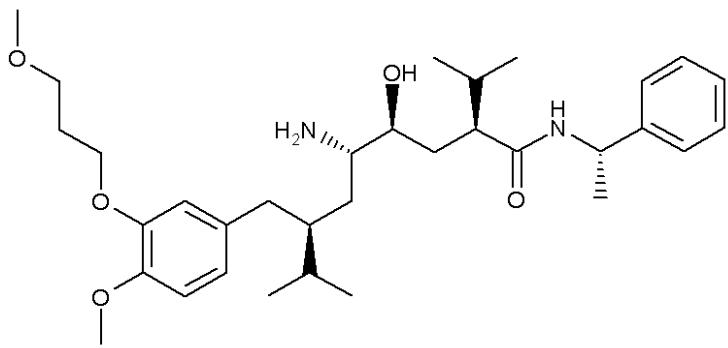
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 558.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.63分。

## 【0302】

実施例88. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((S)-1-フェニル-エチル)-アミド

## 【化107】



20

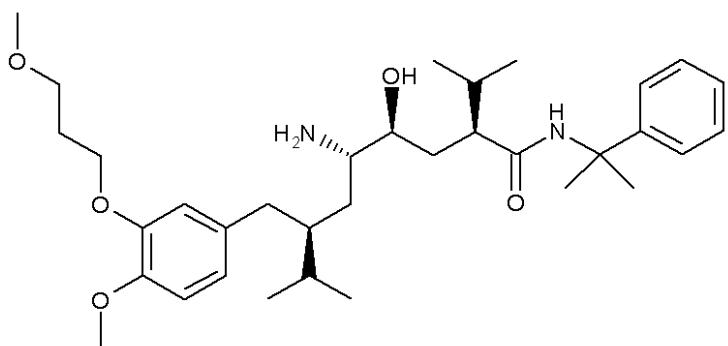
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 558.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/6.5分、95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/1分、流速: 0.5mL/分): 4.69分。

## 【0303】

実施例89. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(1-メチル-1-フェニル-エチル)-アミド

## 【化108】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

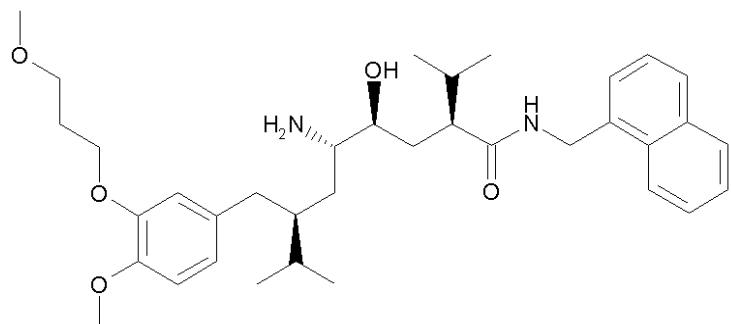
50

M S ( L C - M S ) : 5 7 2 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 8 カラム、 5 - 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 6 . 5 分、 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 1 分、 流速 : 0 . 5 mL / 分 ) : 3 . 8 5 分。

## 【 0 3 0 4 】

実施例 9 0 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸(ナフタレン - 1 - イルメチル) - アミド

## 【 化 1 0 9 】



10

表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

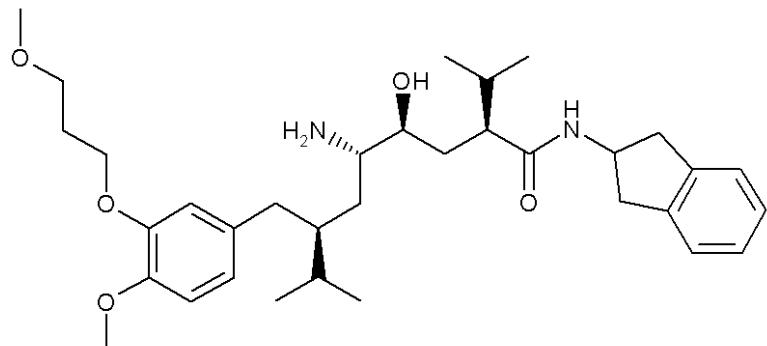
M S ( L C - M S ) : 5 9 4 . 5 [ M + H ] <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> [ C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> : M e O H ( 9 : 1 ) ] : 0 . 2 1 分。

20

## 【 0 3 0 5 】

実施例 9 1 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸インダン - 2 - イルアミド

## 【 化 1 1 0 】



30

表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

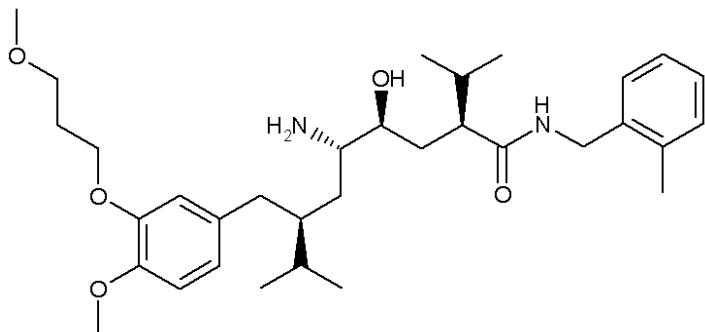
M S ( L C - M S ) : 5 6 9 . 1 [ M ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 1 8 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1 . 5 mL / 分 ) : 5 . 1 6 分。

40

## 【 0 3 0 6 】

実施例 9 2 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 2 - メチル - ベンジルアミド

## 【化111】



10

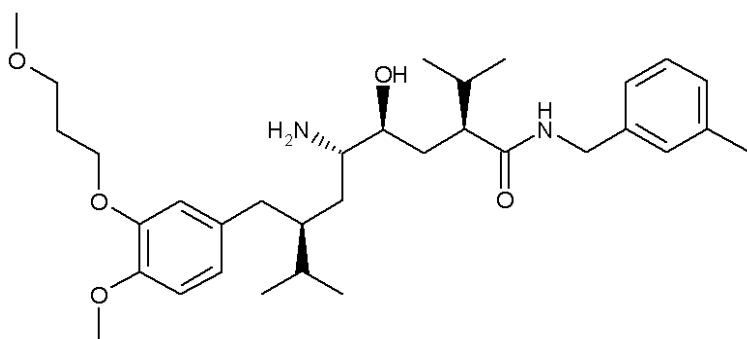
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 558.3 [M+H]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub> [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH(9:1)]: 0.17分。

## 【0307】

実施例93. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸3-メチル-ベンジルアミド

## 【化112】



20

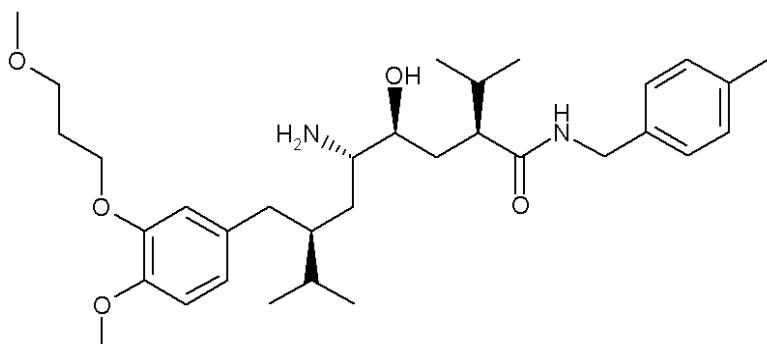
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 558.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100%CH<sub>3</sub>CN/3分、100-100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.28分。

## 【0308】

実施例94. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸4-メチル-ベンジルアミド

## 【化113】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 558.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C8カラム、5-95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100%CH<sub>3</sub>CN/3分、100-100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.28分。

40

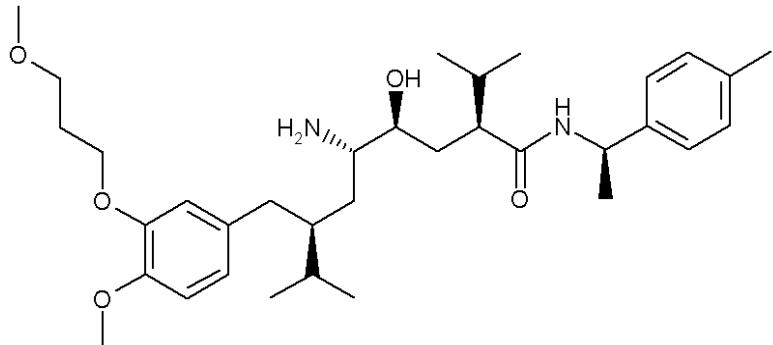
50

$^3$ C N / H<sub>2</sub>O / 6.5 分、95% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 1 分、流速：0.5 mL / 分) : 3.76 分。

## 【0309】

実施例 95. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((R)-1-p-トリル-エチル)-アミド

## 【化114】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

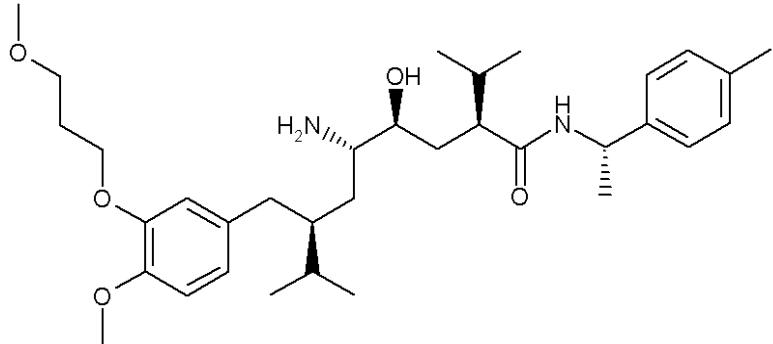
MS(LC-MS) : 571.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 5分、100% CH<sub>3</sub>CN / 3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3分、流速：1.5 mL / 分) : 5.24 分。

20

## 【0310】

実施例 96. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸((S)-1-p-トリル-エチル)-アミド

## 【化115】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

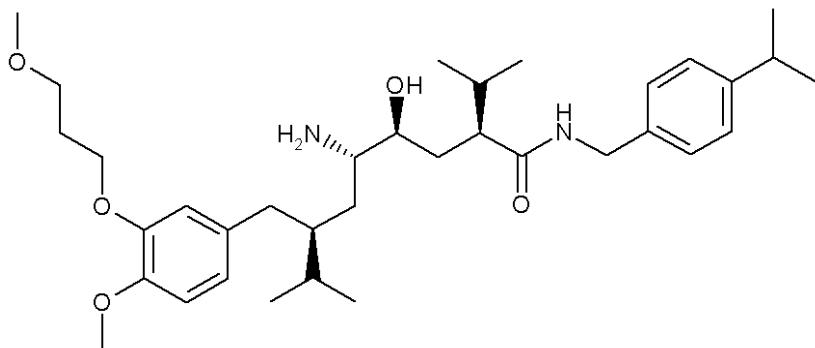
MS(LC-MS) : 571.2 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 5分、100% CH<sub>3</sub>CN / 3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3分、流速：1.5 mL / 分) : 5.25 分。

40

## 【0311】

実施例 97. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸4-イソプロピル-ベンジルアミド

## 【化116】



10

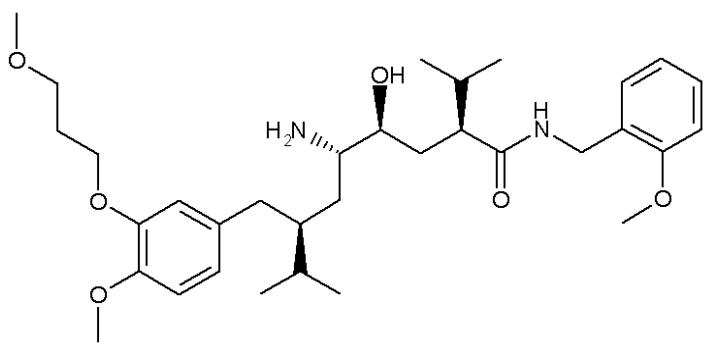
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 586.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 4.26分。

## 【0312】

実施例98. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸2-メトキシ-ベンジルアミド

## 【化117】



20

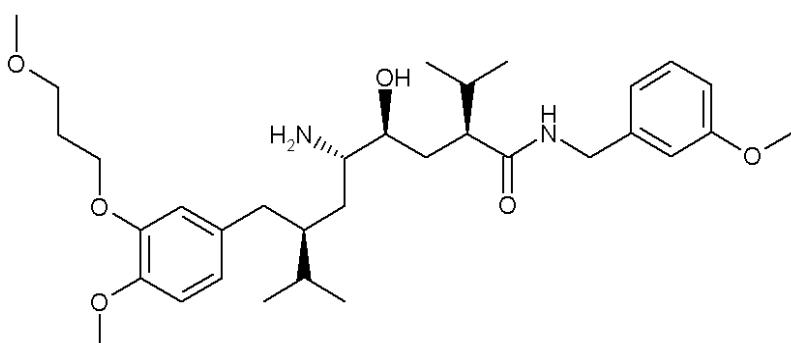
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 573.3 [M]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub>[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(9:1)]: 0.15分。

## 【0313】

実施例99. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸3-メトキシ-ベンジルアミド

## 【化118】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 573.3 [M]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub>[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(9:1)]: 0.17

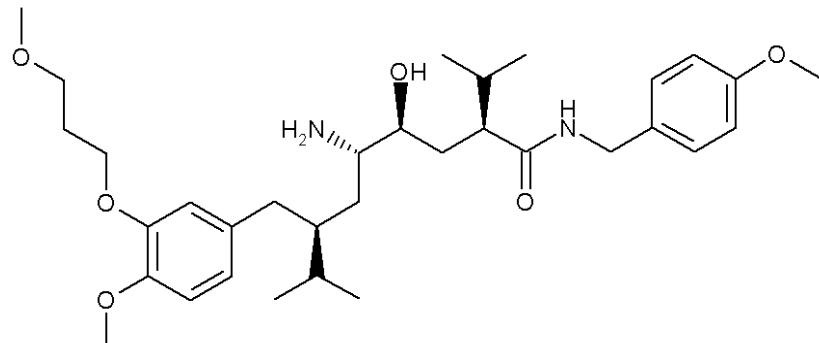
50

分。

【0314】

実施例100. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸4-メトキシ-ベンジルアミド

【化119】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

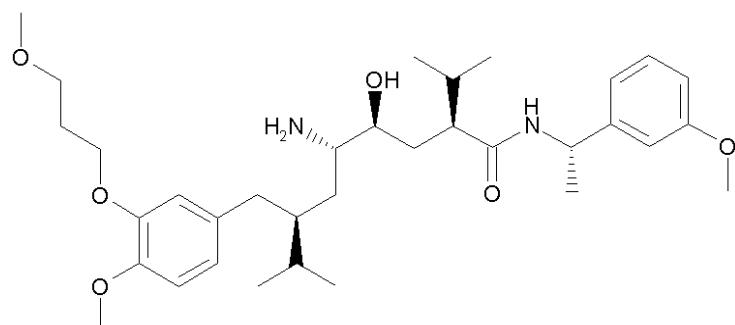
MS(LC-MS): 573.3 [M]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub> [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH(9:1)]: 0.14 分。

【0315】

20

実施例101. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸[(S)-1-(3-メトキシ-フェニル)-エチル]-アミド

【化120】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

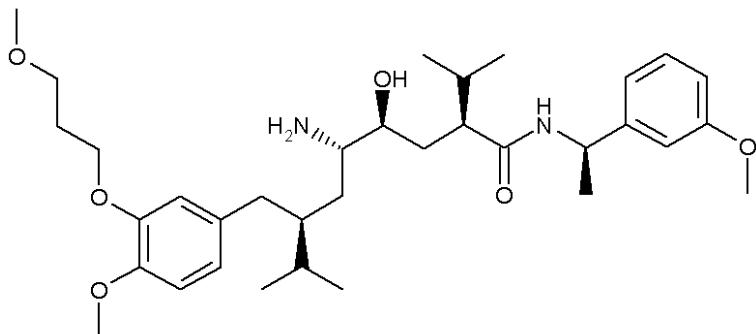
MS(LC-MS): 587.2 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100%CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分: 5.10分)。

【0316】

40

実施例102. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸[(R)-1-(3-メトキシ-フェニル)-エチル]-アミド

## 【化121】



10

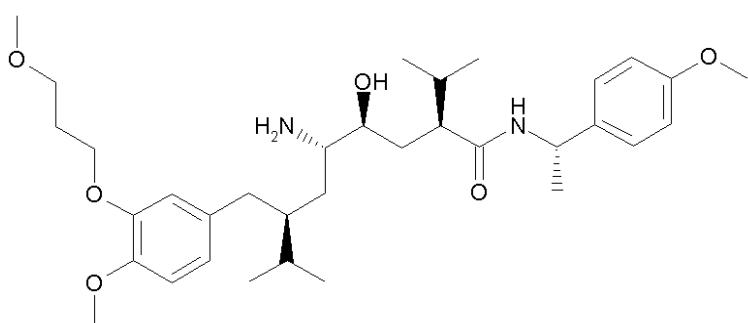
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 587.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.10分。

## 【0317】

実施例103. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸[(S)-1-(4-メトキシ-フェニル)-エチル]-アミド

## 【化122】



20

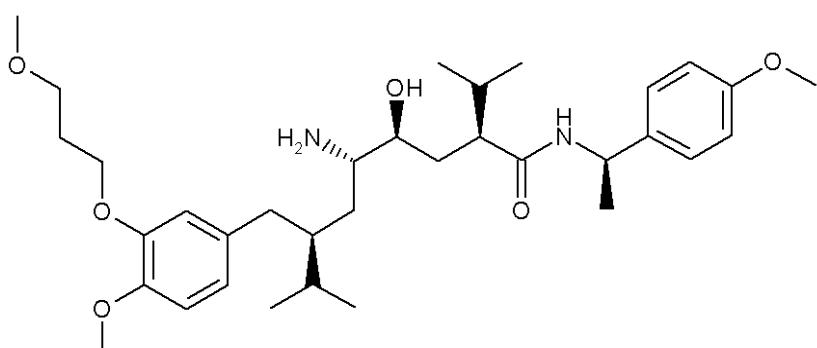
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 587.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.07分。

## 【0318】

実施例104. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸[(R)-1-(4-メトキシ-フェニル)-エチル]-アミド

## 【化123】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 587.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.07分。

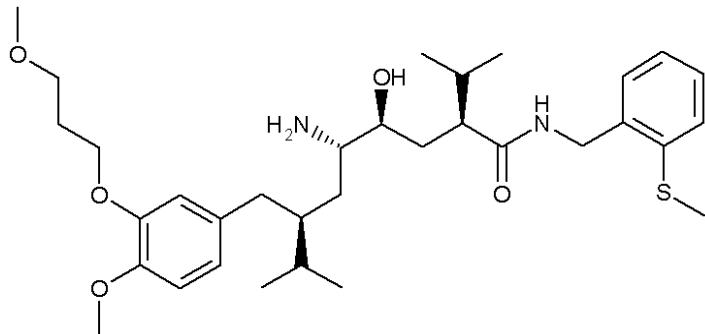
50

% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、100% C H<sub>3</sub> C N / 3 分、100 - 10% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、流速：1.5 mL / 分)：5.09分。

【0319】

実施例 105. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸2-メチルスルファニル-ベンジルアミド

【化124】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

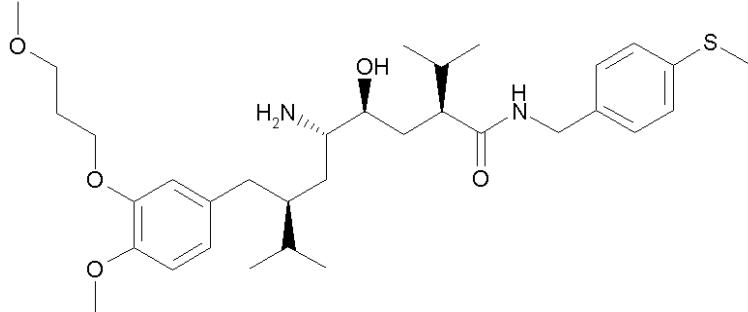
M S (L C - M S) : 589.3 [M]<sup>+</sup> ; R<sub>f</sub> [C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> : M e O H (9 : 1)] : 0.10 分。

20

【0320】

実施例 106. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸4-メチルスルファニル-ベンジルアミド

【化125】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

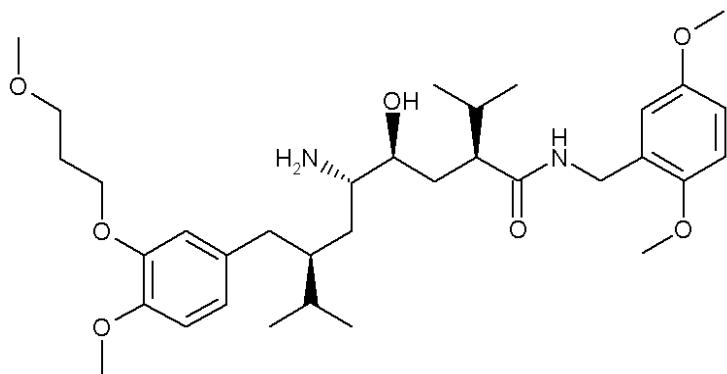
M S (L C - M S) : 589.0 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (H P L C、C18カラム、10 - 100% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、100% C H<sub>3</sub> C N / 3 分、100 - 10% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、流速：1.5 mL / 分)：5.12分。

【0321】

実施例 107. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸2,5-ジメトキシ-ベンジルアミド

40

## 【化126】



10

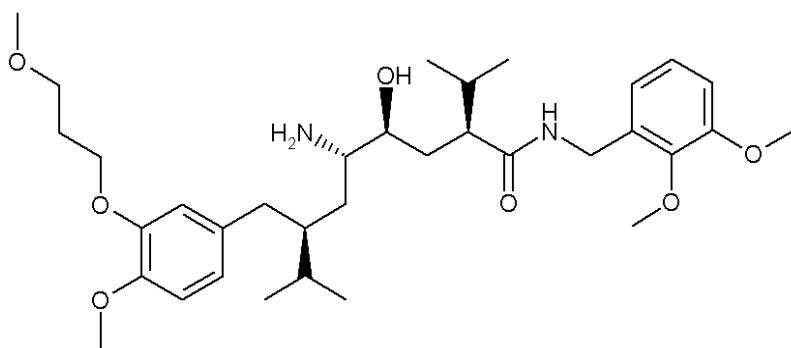
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 603.3 [M]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub> [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(9:1)]: 0.13 分。

## 【0322】

実施例108. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸2,3-ジメトキシ-ベンジルアミド

## 【化127】



20

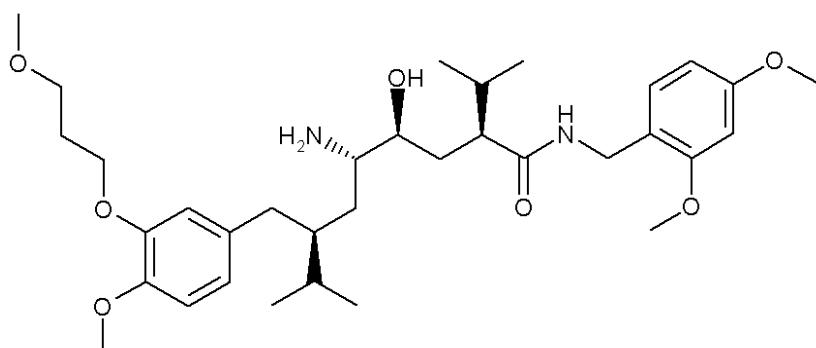
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 603.3 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC、C18カラム、10-100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100%CH<sub>3</sub>CN/3分、100-100%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.03分。

## 【0323】

実施例109. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸2,4-ジメトキシ-ベンジルアミド

## 【化128】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

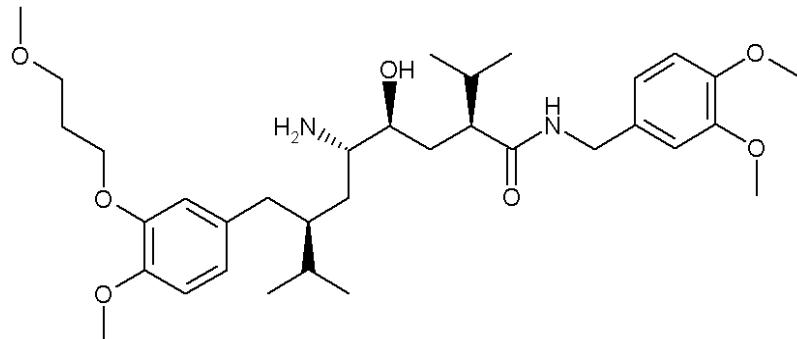
50

M S ( L C - M S ) : 6 0 3 . 3 [ M ] <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> [ C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> : M e O H ( 9 : 1 ) ] : 0 . 2 3 分。

【 0 3 2 4 】

実施例 1 1 0 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 3 , 4 - ジメトキシ - ベンジルアミド

【 化 1 2 9 】



10

表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

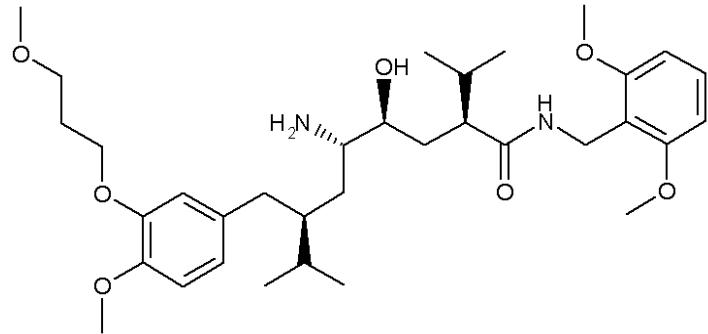
M S ( L C - M S ) : 6 0 3 . 3 [ M ] <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> [ C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> : M e O H ( 9 : 1 ) ] : 0 . 1 8 分。

20

【 0 3 2 5 】

実施例 1 1 1 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 2 , 6 - ジメトキシ - ベンジルアミド

【 化 1 3 0 】



30

表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

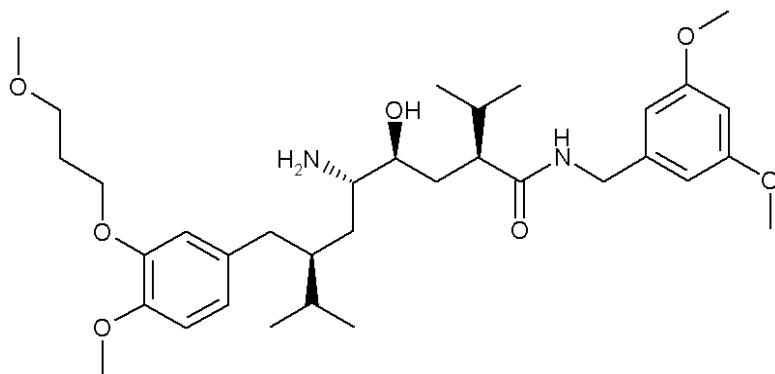
M S ( L C - M S ) : 6 0 3 . 3 [ M ] <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> [ C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> : M e O H ( 9 : 1 ) ] : 0 . 2 4 分。

【 0 3 2 6 】

実施例 1 1 2 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 3 , 5 - ジメトキシ - ベンジルアミド

40

## 【化131】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

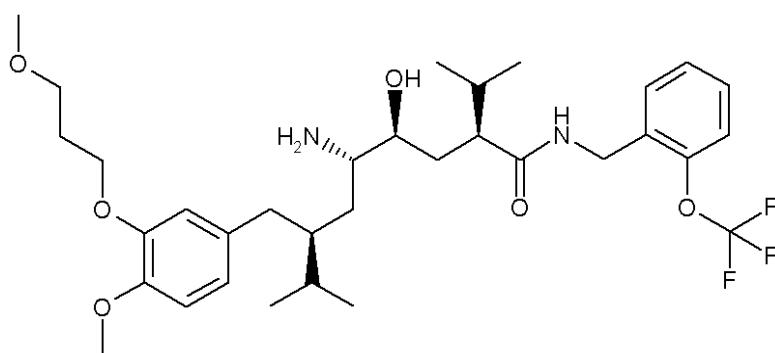
MS(LC-MS): 603.3 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5 mL/分): 5.04分。

## 【0327】

実施例113. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸2-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミド

20

## 【化132】



30

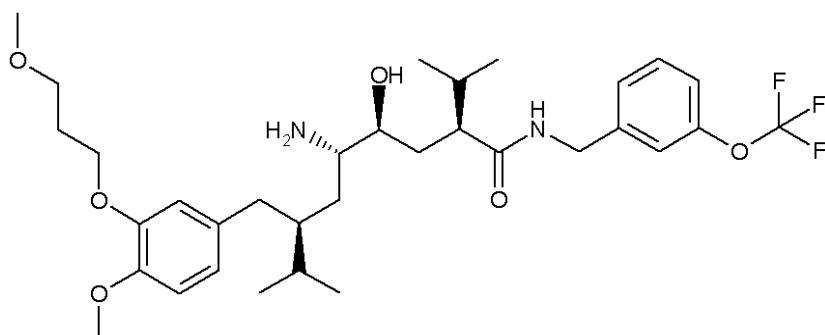
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 627.3 [M]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub>[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(9:1)]: 0.31分。

## 【0328】

実施例114. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸3-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミド

## 【化133】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

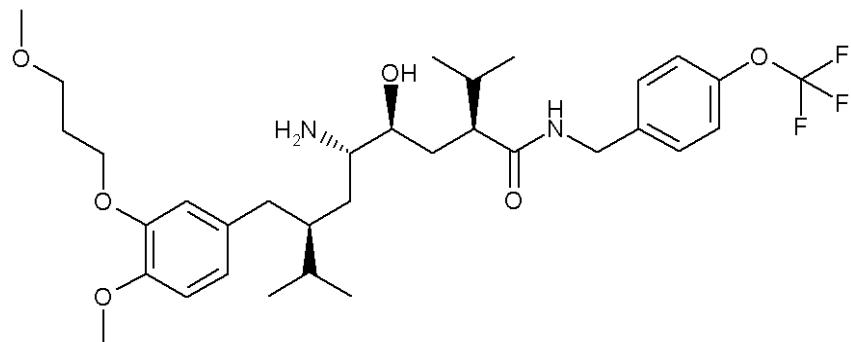
50

M S ( L C - M S ) : 6 2 7 . 2 [ M ] <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> [ C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> : M e O H ( 9 : 1 ) ] : 0 . 1 7 分。

【 0 3 2 9 】

実施例 1 1 5 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 4 - トリフルオロメトキシ - ベンジルアミド

【 化 1 3 4 】



10

表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

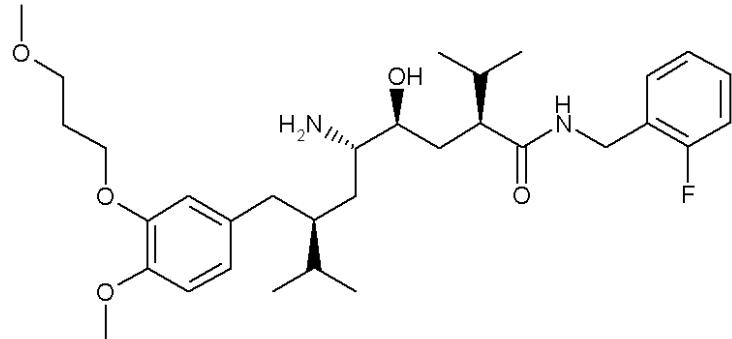
M S ( L C - M S ) : 6 2 7 . 3 [ M ] <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> [ C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> : M e O H ( 9 : 1 ) ] : 0 . 2 6 分。

20

【 0 3 3 0 】

実施例 1 1 6 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 2 - フルオロ - ベンジルアミド

【 化 1 3 5 】



30

表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

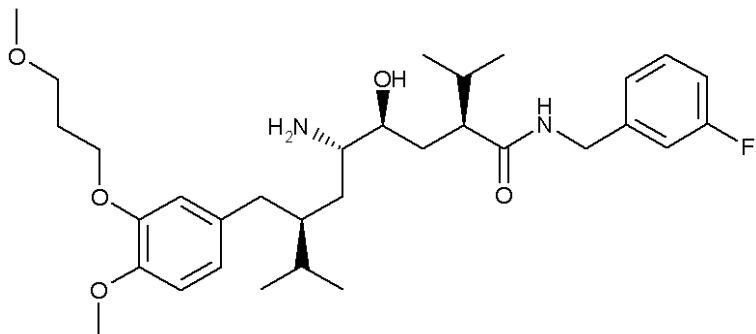
M S ( L C - M S ) : 5 6 1 . 3 [ M ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 1 8 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1 . 5 mL / 分 ) : 5 . 0 3 分。

40

【 0 3 3 1 】

実施例 1 1 7 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 3 - フルオロ - ベンジルアミド

## 【化136】



10

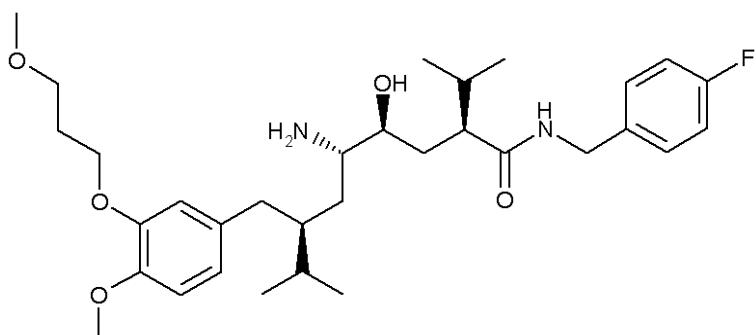
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 561.3 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC, C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.09分。

## 【0332】

実施例118. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸4-フルオロ-ベンジルアミド

## 【化137】



20

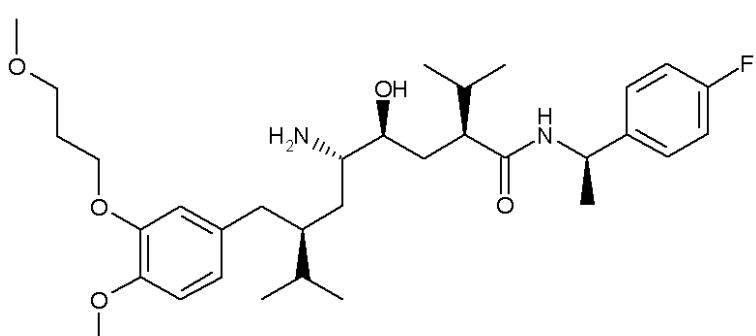
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 561.3 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC, C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.08分。

## 【0333】

実施例119. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸[(R)-1-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド

## 【化138】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

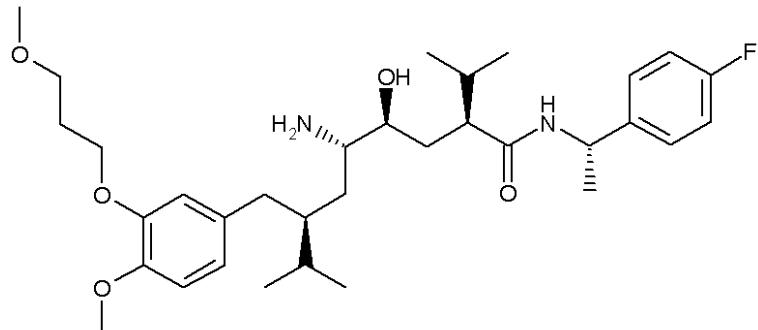
50

M S ( L C - M S ) : 5 7 5 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 18 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1 . 5 mL / 分 ) : 5 . 1 1 分。

## 【 0 3 3 4 】

実施例 1 2 0 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 [( S ) - 1 - ( 4 - フルオロ - フェニル ) - エチル ] - アミド

## 【 化 1 3 9 】



10

表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

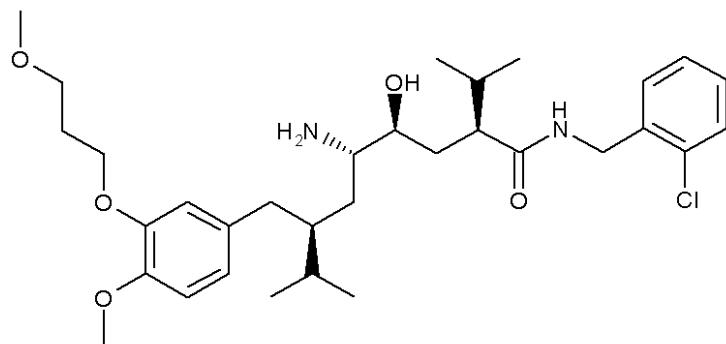
M S ( L C - M S ) : 5 7 5 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 18 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1 . 5 mL / 分 ) : 5 . 0 9 分。

20

## 【 0 3 3 5 】

実施例 1 2 1 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 2 - クロロ - ベンジルアミド

## 【 化 1 4 0 】



30

表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

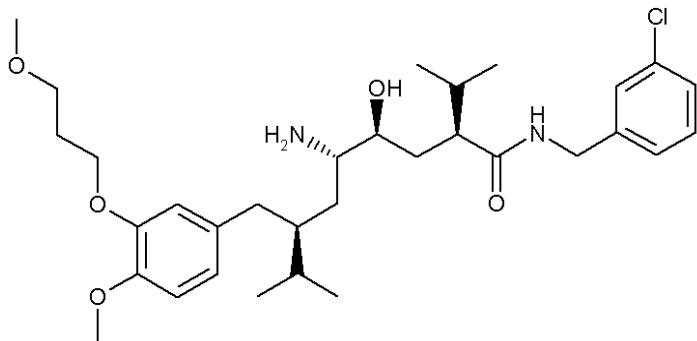
M S ( L C - M S ) : 5 7 7 . 3 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 18 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1 . 5 mL / 分 ) : 5 . 1 5 分。

40

## 【 0 3 3 6 】

実施例 1 2 2 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 3 - クロロ - ベンジルアミド

【化 1 4 1】



10

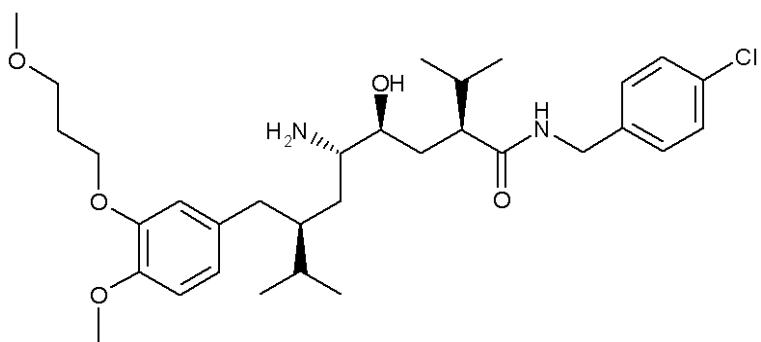
表題化合物を一般法(Ⅰ)に従い製造する。

MS (LC-MS): 577.3 [M + H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC, C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5 mL/分); 5.18分。

2 3 3 7 1

実施例 1 2 3 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 4 - クロロ - ベンジルアミド

【化 1 4 2 】



30

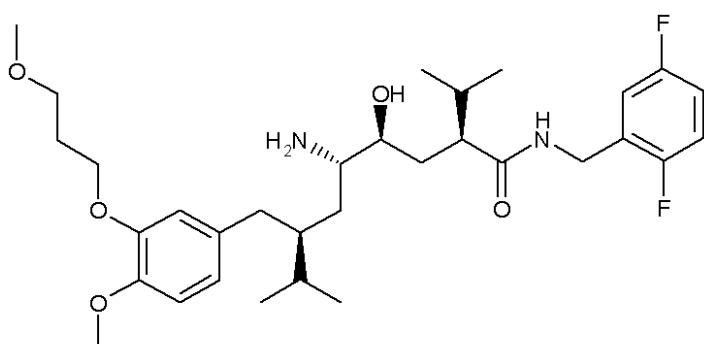
表題化合物を一般法(1)に従い製造する。

MS (LC - MS) : 577.3 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC、C18カラム、10 - 100% C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>CN/3分、100 - 10% C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5 mL/分): 5.14分。

(0 3 3 8 1)

実施例 1 2 4 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 2,5 - ジフルオロ - ベンジルアミド

【化 1 4 3 】



40

表題化合物を一般法(Ⅰ)に従い製造する。

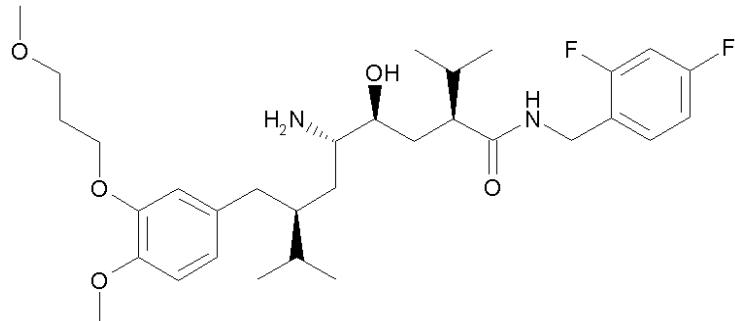
50

M S (L C - M S) : 579.1 [M]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (HPLC、C18カラム、10 - 100% C H<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 5分、100% C H<sub>3</sub>CN / 3分、100 - 10% C H<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3分、流速：1.5mL / 分) : 5.13分。

## 【0339】

実施例125. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸2,4-ジフルオロ-ベンジルアミド

## 【化144】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

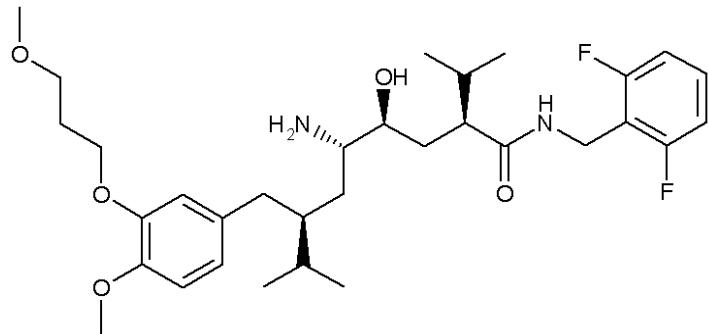
M S (L C - M S) : 579.1 [M]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (HPLC、C18カラム、10 - 100% C H<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 5分、100% C H<sub>3</sub>CN / 3分、100 - 10% C H<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3分、流速：1.5mL / 分) : 5.07分。

20

## 【0340】

実施例126. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸2,6-ジフルオロ-ベンジルアミド

## 【化145】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

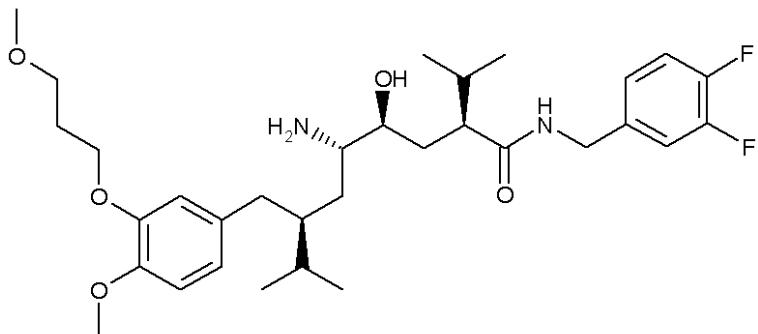
M S (L C - M S) : 579.0 [M]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (HPLC、C8カラム、5 - 95% C H<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 6.5分、95% C H<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 1分、流速：0.5mL / 分) : 4.63分。

40

## 【0341】

実施例127. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸3,4-ジフルオロ-ベンジルアミド

## 【化146】



10

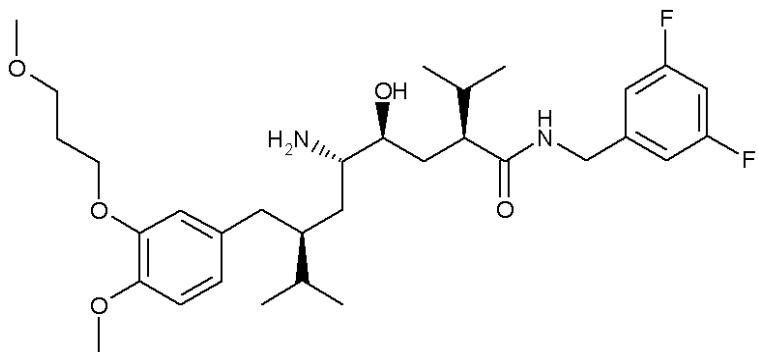
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 579.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.11分。

## 【0342】

実施例128. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸3,5-ジフルオロ-ベンジルアミド

## 【化147】



20

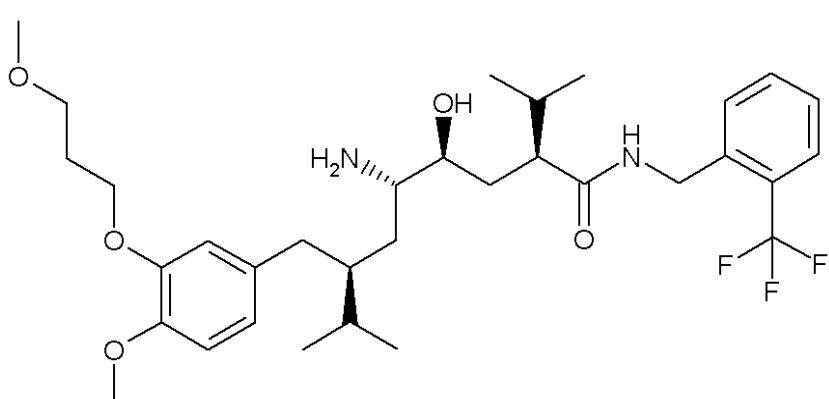
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 579.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.12分。

## 【0343】

実施例129. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸2-トリフルオロメチル-ベンジルアミド

## 【化148】



40

50

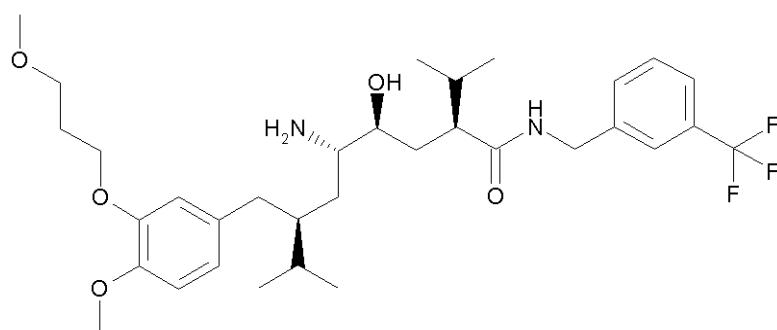
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 611.1 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.43分。

【0344】

実施例130. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド

【化149】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

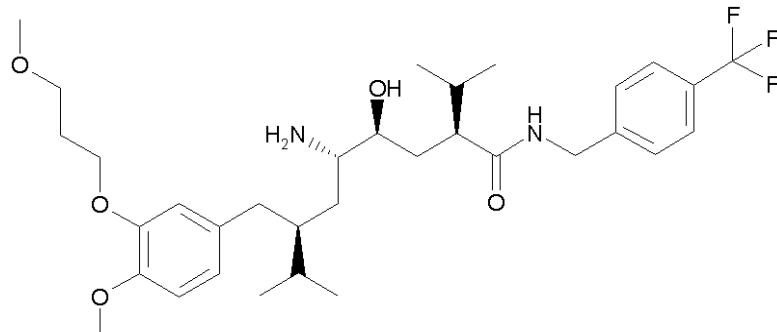
MS(LC-MS): 611.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.59分。

20

【0345】

実施例131. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸4-トリフルオロメチル-ベンジルアミド

【化150】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

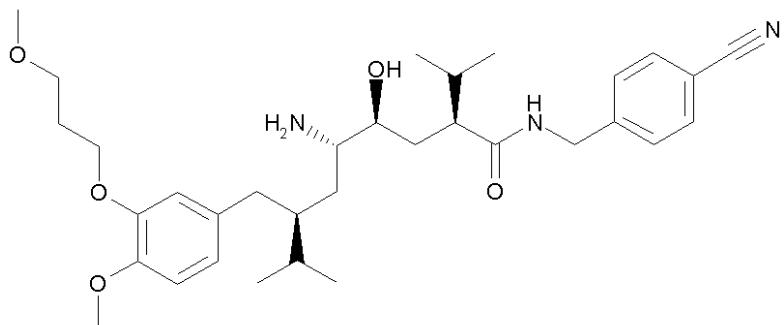
MS(LC-MS): 611.0 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.43分。

40

【0346】

実施例132. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸4-シアノ-ベンジルアミド

## 【化151】



10

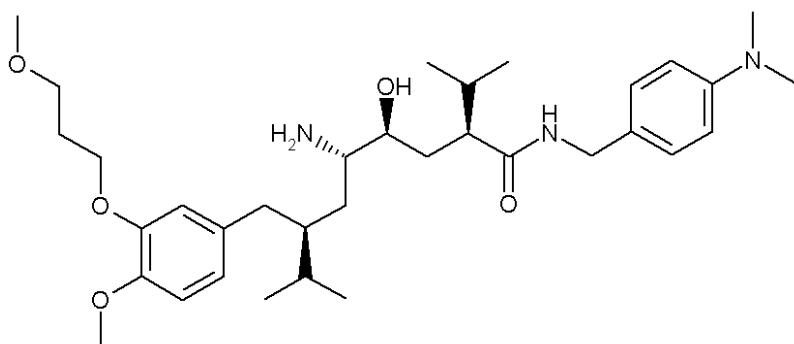
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 568.3 [M]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub> [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(9:1)]: 0.25 分。

## 【0347】

実施例133. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸4-ジメチルアミノ-ベンジルアミド

## 【化152】



20

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

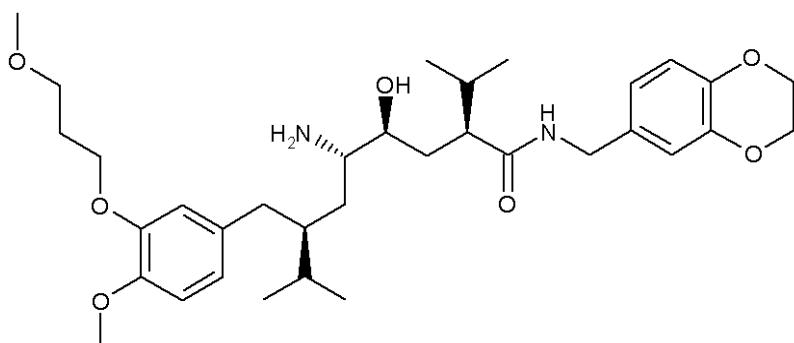
MS(LC-MS): 586.3 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5 mL/分): 4.26分。

30

## 【0348】

実施例134. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イルメチル)-アミド

## 【化153】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

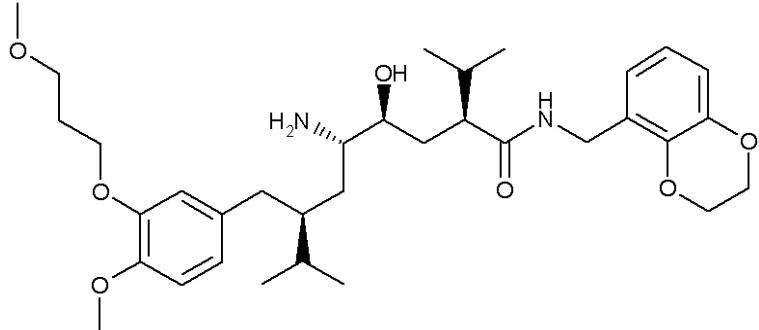
MS(LC-MS): 601.3 [M]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub> [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH(9:1)]: 0.25 分。

50

## 【0349】

実施例135. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(2,3-ジヒドロ-ベンゾ[1,4]ジオキシン-5-イルメチル)-アミド

## 【化154】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

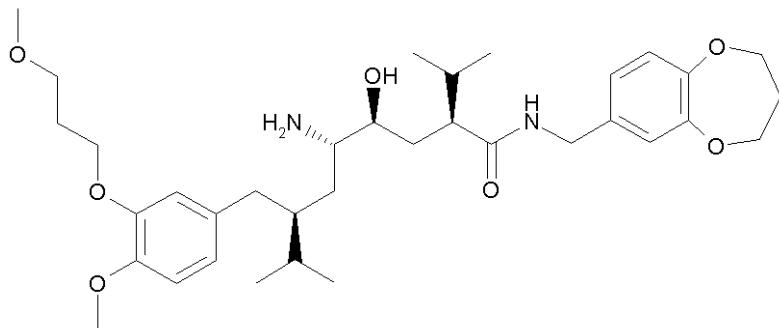
MS(LC-MS): 601.3 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5 mL/分): 5.07分。

## 【0350】

20

実施例136. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イルメチル)-アミド

## 【化155】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

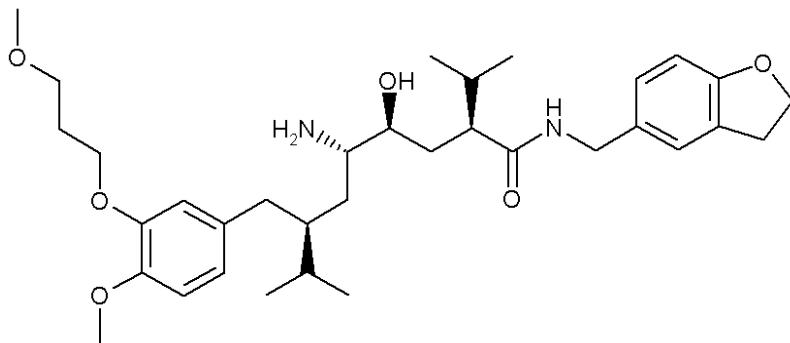
MS(LC-MS): 615.3 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5 mL/分): 5.07分。

## 【0351】

40

実施例137. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-5-イルメチル)-アミド

## 【化156】



10

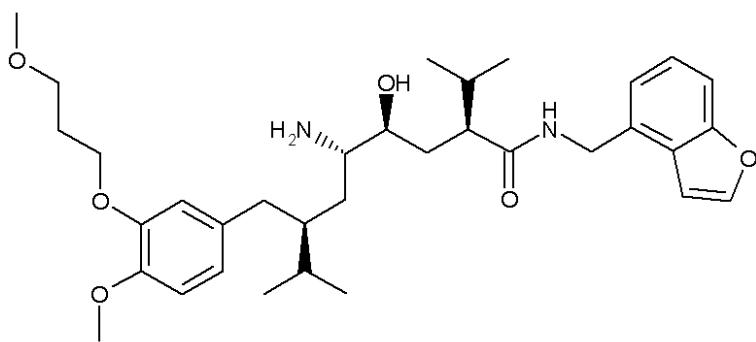
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 585.3 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC, C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5 mL/分): 5.07分。

## 【0352】

実施例138. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(ベンゾフラン-4-イルメチル)-アミド

## 【化157】



20

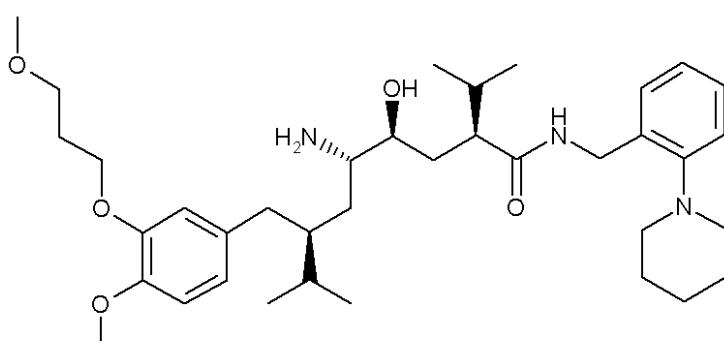
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 583.3 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC, C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5 mL/分): 5.11分。

## 【0353】

実施例139. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸2-ピペリジン-1-イル-ベンジルアミド

## 【化158】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

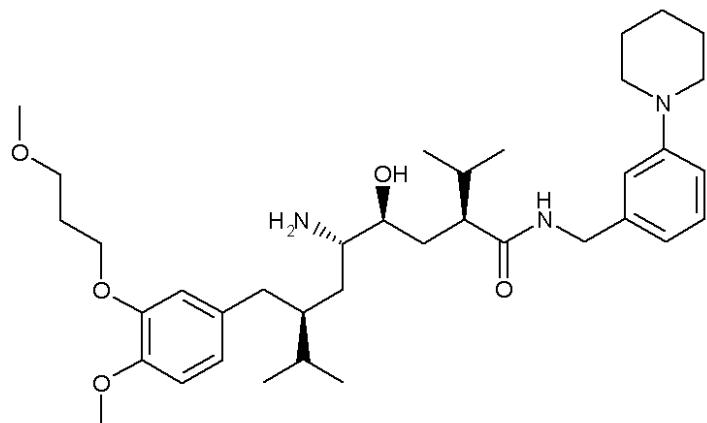
50

M S ( L C - M S ) : 6 2 6 . 4 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 18 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速： 1 . 5 mL / 分) : 4 . 5 8 分。

## 【 0 3 5 4 】

実施例 1 4 0 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 3 - ピペリジン - 1 - イル - ベンジルアミド

## 【 化 1 5 9 】



10

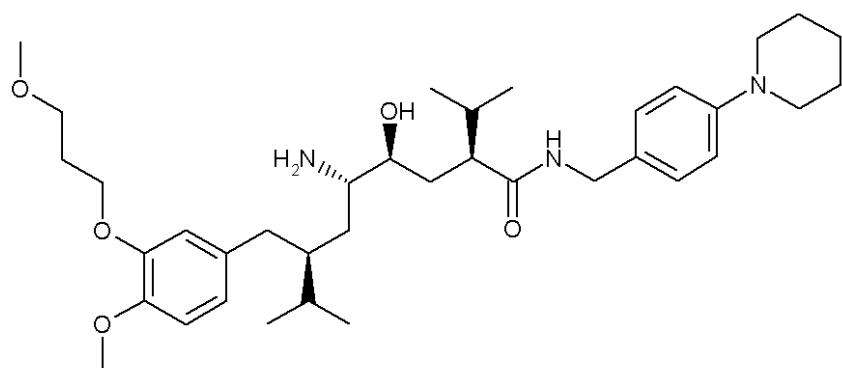
表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

M S ( L C - M S ) : 6 2 6 . 3 [ M ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 18 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速： 1 . 5 mL / 分) : 4 . 3 5 分。

## 【 0 3 5 5 】

実施例 1 4 1 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 4 - ピペリジン - 1 - イル - ベンジルアミド

## 【 化 1 6 0 】



30

表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

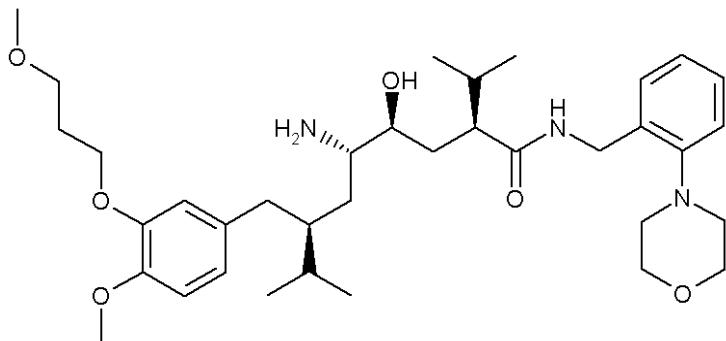
M S ( L C - M S ) : 6 2 6 . 4 [ M ] <sup>+</sup> ; R <sub>f</sub> [ C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> : M e O H ( 9 : 1 ) ] : 0 . 3 5 分。

## 【 0 3 5 6 】

実施例 1 4 2 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 2 - モルホリン - 4 - イル - ベンジルアミド

40

## 【化161】



10

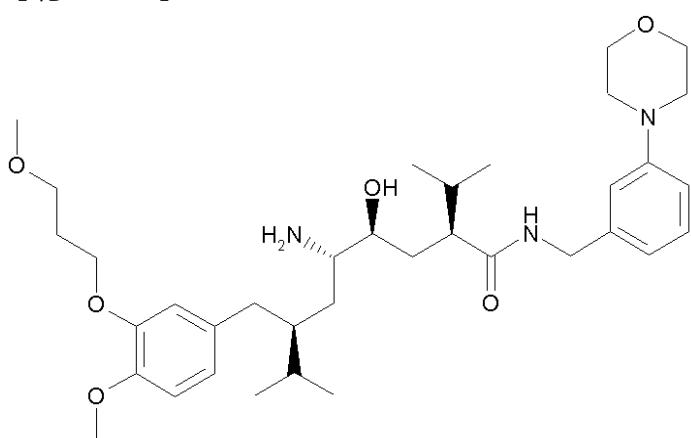
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS (LC-MS) : 628.4 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC, C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 5分、100% CH<sub>3</sub>CN / 3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3分、流速: 1.5 mL/分) : 4.58分。

## 【0357】

実施例143. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸3-モルホリン-4-イル-ベンジルアミド

## 【化162】



20

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS (LC-MS) : 628.3 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub> (HPLC, C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 5分、100% CH<sub>3</sub>CN / 3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / 3分、流速: 1.5 mL/分) : 4.61分。

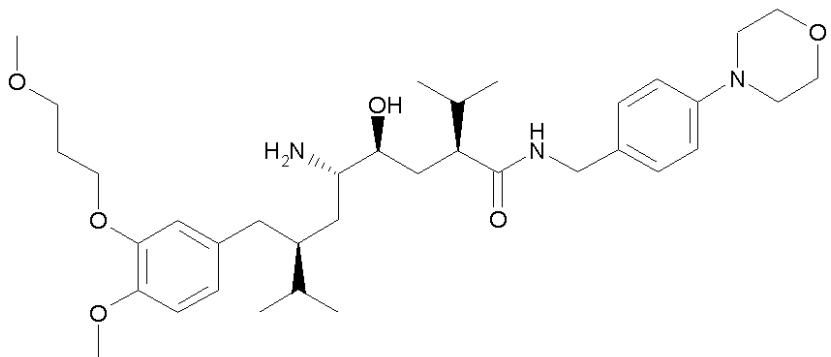
## 【0358】

実施例144. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸4-モルホリン-4-イル-ベンジルアミド

30

40

## 【化163】



10

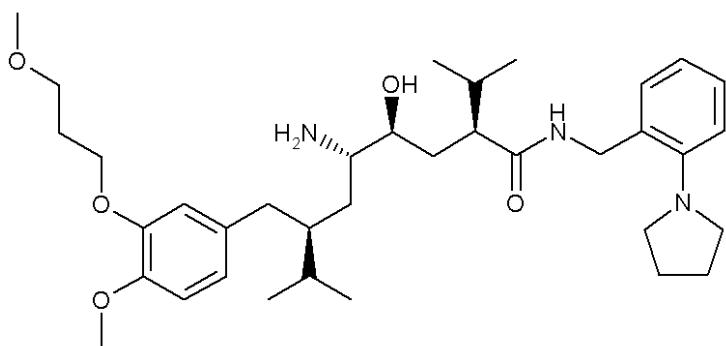
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 628.4 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC, C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 4.55分。

## 【0359】

実施例145. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸2-ピロリジン-1-イル-ベンジルアミド

## 【化164】



20

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

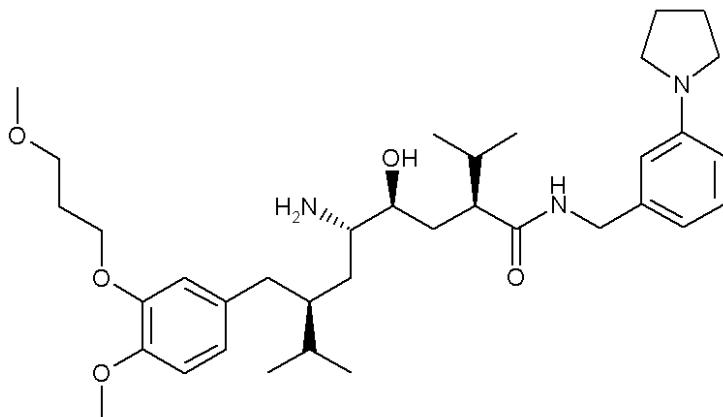
MS(LC-MS): 612.4 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC, C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 4.46分。

## 【0360】

実施例146. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸3-ピロリジン-1-イル-ベンジルアミド

30

## 【化165】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

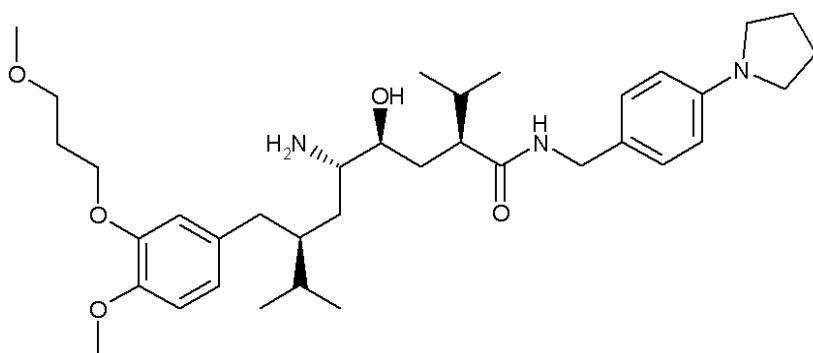
MS(LC-MS): 612.3 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 4.66分。

## 【0361】

実施例147. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸4-ピロリジン-1-イル-ベンジルアミド

20

## 【化166】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

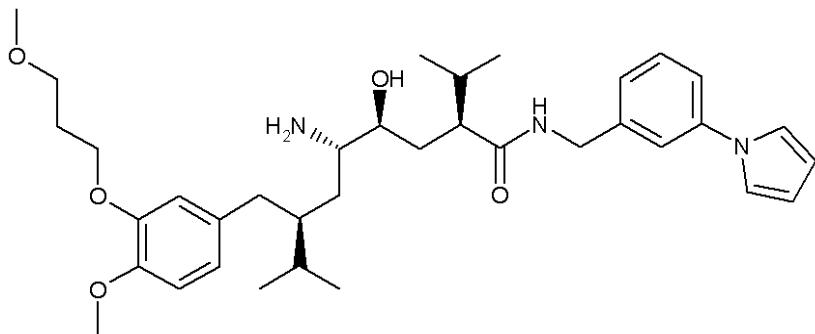
MS(LC-MS): 612.4 [M]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 4.37分。

## 【0362】

実施例148. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸3-ピロル-1-イル-ベンジルアミド

40

## 【化167】



10

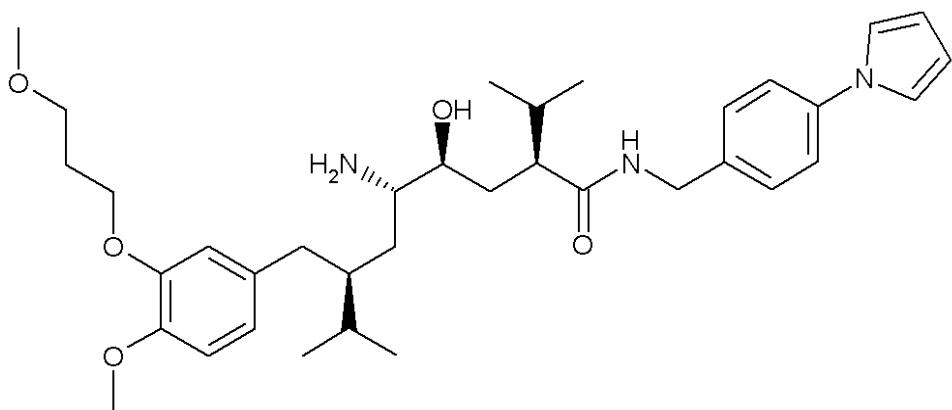
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 608.3 [M]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub> [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH(9:1)]: 0.37 分。

## 【0363】

実施例149. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸4-ピロル-1-イル-ベンジルアミド

## 【化168】



20

30

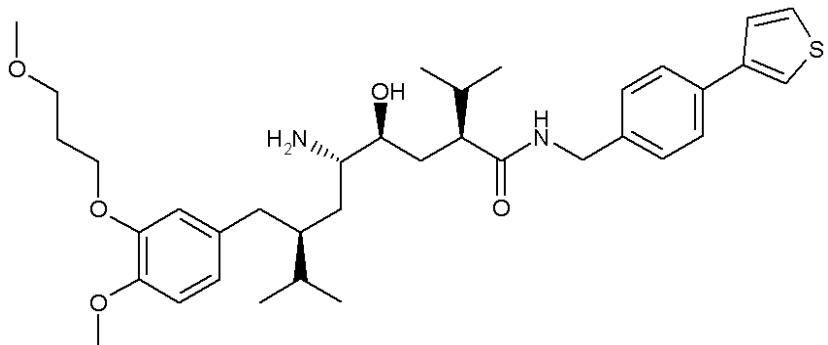
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 608.3 [M]<sup>+</sup>; R<sub>f</sub> [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH(9:1)]: 0.35 分。

## 【0364】

実施例150. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸4-チオフェン-3-イル-ベンジルアミド

## 【化169】



40

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

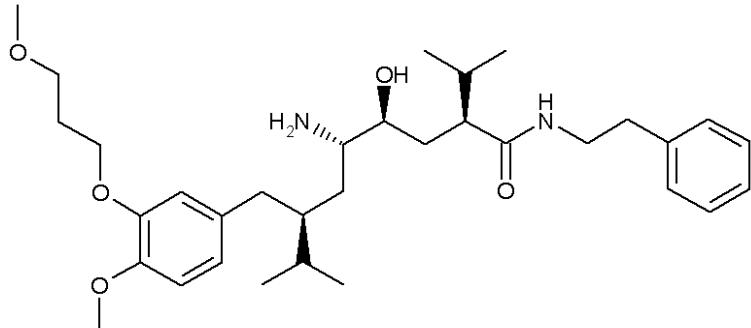
50

M S ( L C - M S ) : 6 2 5 . 3 [ M ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 1 8 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1 . 5 mL / 分) : 5 . 4 5 分。

## 【 0 3 6 5 】

実施例 1 5 1 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸フェネチル - アミド

## 【 化 1 7 0 】



10

表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

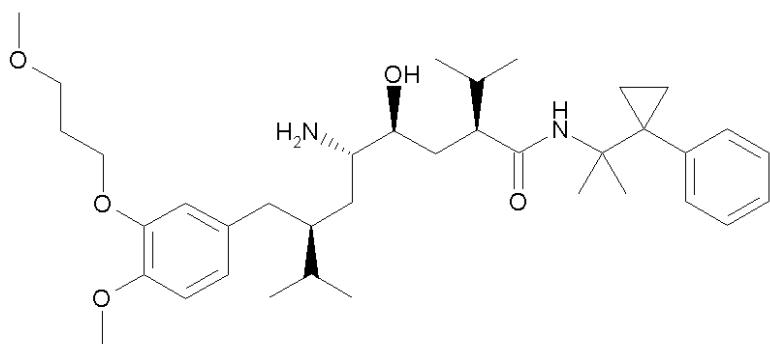
M S ( L C - M S ) : 5 5 7 . 1 [ M ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 1 8 カラム、 1 0 - 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 5 分、 1 0 0 % C H <sub>3</sub> C N / 3 分、 1 0 0 - 1 0 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 3 分、 流速 : 1 . 5 mL / 分) : 5 . 1 8 分。

20

## 【 0 3 6 6 】

実施例 1 5 2 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 [ 1 - メチル - 1 - ( 1 - フェニル - シクロプロピル) - エチル ] - アミド

## 【 化 1 7 1 】



30

表題化合物を一般法( I )に従い製造する。

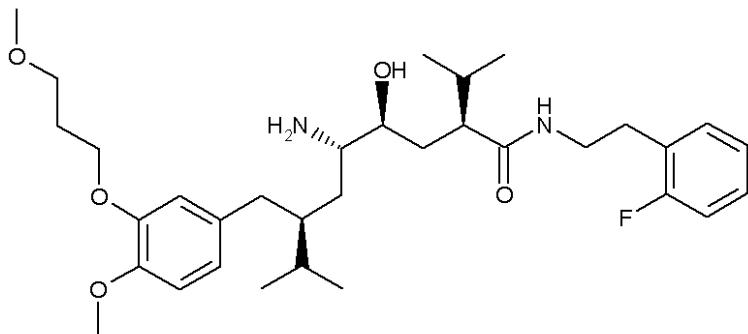
M S ( L C - M S ) : 6 1 1 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; t <sub>R</sub> ( H P L C 、 C 8 カラム、 5 - 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 6 . 5 分、 9 5 % C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O / 1 分、 流速 : 0 . 5 mL / 分) : 5 . 6 分。

40

## 【 0 3 6 7 】

実施例 1 5 3 . ( 2 S , 4 S , 5 S , 7 S ) - 5 - アミノ - 4 - ヒドロキシ - 2 - イソプロピル - 7 - [ 4 - メトキシ - 3 - ( 3 - メトキシ - プロポキシ) - ベンジル ] - 8 - メチル - ノナン酸 [ 2 - ( 2 - フルオロ - フェニル) - エチル ] - アミド

## 【化172】



10

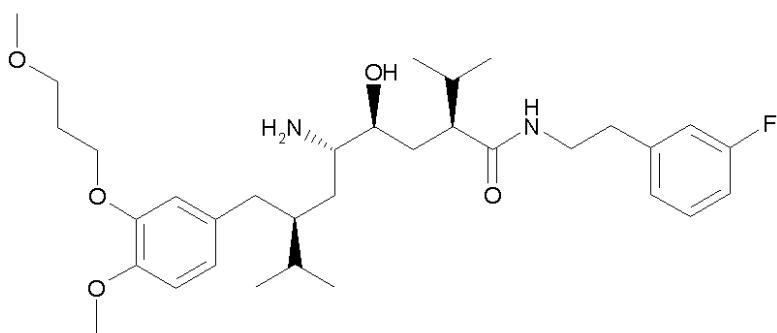
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 575.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.12分。

## 【0368】

実施例154. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸[2-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド

## 【化173】



20

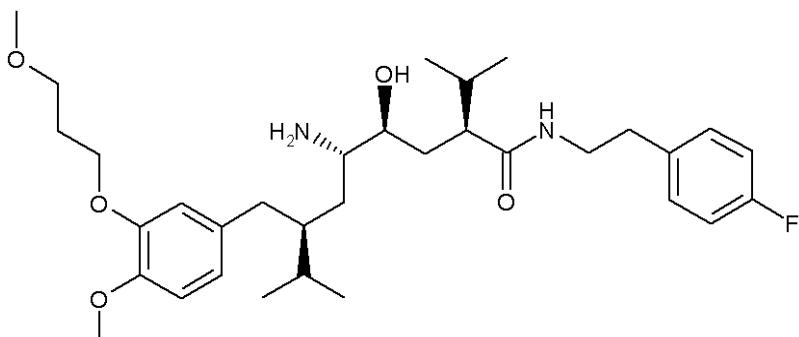
表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 575.1 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.11分。

## 【0369】

実施例155. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸[2-(4-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミド

## 【化174】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

MS(LC-MS): 575.0 [M+H]<sup>+</sup>; t<sub>R</sub>(HPLC、C18カラム、10-100% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/5分、100% CH<sub>3</sub>CN/3分、100-10% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/3分、流速: 1.5mL/分): 5.12分。

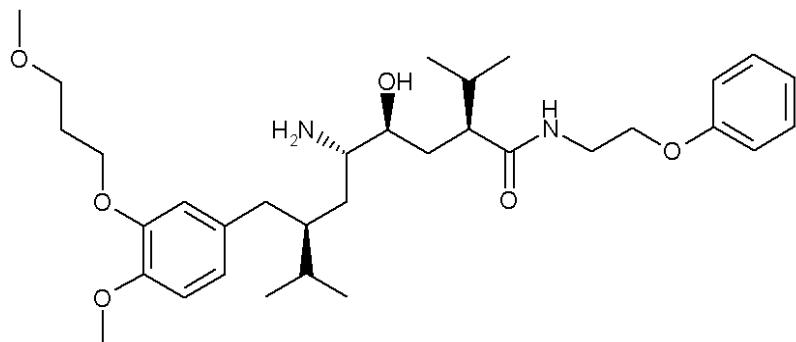
50

% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、100% C H<sub>3</sub> C N / 3 分、100 - 10% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、流速：1.5 mL / 分)：5.06 分。

【0370】

実施例 156. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸(2-フェノキシ-エチル)-アミド

【化175】



10

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

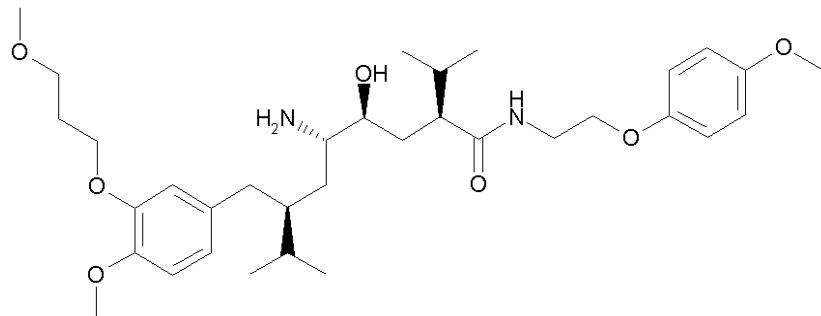
M S (L C - M S) : 573.3 [M]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (H P L C、C 18 カラム、10 - 100% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、100% C H<sub>3</sub> C N / 3 分、100 - 10% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、流速：1.5 mL / 分)：5.08 分。

20

【0371】

実施例 157. (2S,4S,5S,7S)-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-7-[4-メトキシ-3-(3-メトキシ-プロポキシ)-ベンジル]-8-メチル-ノナン酸[2-(4-メトキシ-フェノキシ)-エチル]-アミド

【化176】



30

表題化合物を一般法(I)に従い製造する。

M S (L C - M S) : 603.1 [M + H]<sup>+</sup> ; t<sub>R</sub> (H P L C、C 18 カラム、10 - 100% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 5 分、100% C H<sub>3</sub> C N / 3 分、100 - 10% C H<sub>3</sub> C N / H<sub>2</sub> O / 3 分、流速：1.5 mL / 分)：5.09 分。

40

【0372】

実施例 158. ゼラチン溶液

可溶化剤として 20% シクロデキストリン、活性成分として前記実施例に記載の式(I)の化合物の 1 個を含む滅菌濾過した水性溶液を、加熱しながら無菌条件下、防腐剤としてフェノールを含む滅菌ゼラチン溶液と混合し、その 1.0 mL の溶液は下記組成を有する：

## 【表1】

活性成分	3 mg
ゼラチン	150.0 mg
フェノール	4.7 mg
可溶化剤として20%シクロデキストリンを含む蒸留水	1.0 mL

## 【0373】

## 実施例159. 注射用滅菌乾燥物質

五(5)mgの活性成分として前記実施例に記載の式(I)の化合物の1個を、20mgのマンニトールおよび可溶化剤として20%シクロデキストリンを含む1mLの水性溶液に溶解する。該溶液を滅菌濾過し、無菌条件下、2mLアンプルに入れ、急速冷凍し、凍結乾燥する。使用前に、凍結乾燥物を1mLの蒸留水または1mLの生理食塩水に溶解する。該溶液を筋肉内または静脈内に投与する。該製剤はまたダブルチャンバー使い捨てシリンジにも充填できる。

## 【0374】

## 実施例160. 経鼻スプレー

前記実施例に記載の式(I)の化合物の1個の五百(500)mgの微粉碎(<5.0 gm)粉末を、活性成分として、3.5mLの“Myglyol 812”および0.08gのベンジルアルコールの混合物に懸濁する。懸濁液を、定量バルブを有する容器に入れる。五(5.0)gの“Freon 12”を、加圧下バルブを通して該容器に入れる。“Freon”は、Myglyol/ベンジルアルコール混合物に振盪により溶解する。噴霧容器は、独立して投与できる約100回単一用量を含む。

## 【0375】

## 実施例161. フィルムコート錠

下記成分を、各々100mgの活性成分を含む10000個の錠剤について加工する：

## 【表2】

活性成分	1000 g
コーンデンプン	680 g
コロイド状ケイ酸	200 g
ステアリン酸マグネシウム	20 g
ステアリン酸	50 g
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	250 g
水	適量

活性成分として前記実施例に記載の式(I)の化合物の1個、50gのコーンデンプンおよびコロイド状ケイ酸の混合物を、250gのコーンデンプンおよび2.2kgの脱塩水から調製したデンプンペーストと、湿った塊に加工する。該塊を3mmのメッシュサイズの篩を通し、45度30分流動床ドライヤーで乾燥させる。乾燥した顆粒を1ramのメッシュサイズの篩を通し、予め篩った330gのコーンデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびナトリウムカルボキシメチルデンプンの混合物(1mm篩)と混合し、圧縮してわずかに両凸の錠剤を形成する。

## 【0376】

本発明は、ある種の好ましい形態を参照してかなり詳細に記載しているが、他の形態が、このに含まれる好ましい形態の精神および範囲から逸脱することなく可能である。本明細書で引用する全ての引用文献および特許(米国およびその他)は、その全体をここに完全に開示されているように、引用により本明細書に包含する。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/165	(2006.01) A 6 1 K 31/165
C 0 7 D	319/18	(2006.01) C 0 7 D 319/18
A 6 1 K	31/357	(2006.01) A 6 1 K 31/357
C 0 7 D	321/10	(2006.01) C 0 7 D 321/10
C 0 7 D	307/81	(2006.01) C 0 7 D 307/81
A 6 1 K	31/343	(2006.01) A 6 1 K 31/343
C 0 7 D	295/12	(2006.01) C 0 7 D 295/12 Z
A 6 1 K	31/4453	(2006.01) A 6 1 K 31/4453
A 6 1 K	31/402	(2006.01) A 6 1 K 31/402
C 0 7 D	333/20	(2006.01) C 0 7 D 333/20
A 6 1 K	31/381	(2006.01) A 6 1 K 31/381
A 6 1 P	9/12	(2006.01) A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	9/10	(2006.01) A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P	9/04	(2006.01) A 6 1 P 9/04
A 6 1 P	9/00	(2006.01) A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01) A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	1/16	(2006.01) A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	3/10	(2006.01) A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	25/02	(2006.01) A 6 1 P 25/02
A 6 1 P	27/02	(2006.01) A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	27/06	(2006.01) A 6 1 P 27/06
A 6 1 P	5/40	(2006.01) A 6 1 P 5/40
A 6 1 P	25/28	(2006.01) A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/22	(2006.01) A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K	31/5375	(2006.01) A 6 1 K 31/5375

(72)発明者 ホルガー・ゼルナー

スイス、ツェーハー - 4106 テルヴィル、ケルテンシュトラーセ 37 番

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第02/040007 (WO, A1)

特開平08-081430 (JP, A)

特開平06-199891 (JP, A)

特開平06-107562 (JP, A)

特開平05-032602 (JP, A)

Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003年, 308(4), p.698-705

Tetrahedron Letters, 2001年, 42(29), p.4819-4823

Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters, 1997年, 7(21), p.2735-2740

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 237/00

A61K 31/00

C07C 255/00

C07C 271/00

C07C 323/00

C07D 295/00  
C07D 307/00  
C07D 319/00  
C07D 321/00  
C07D 333/00  
CA/REGISTRY(STN)