

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-519082

(P2005-519082A)

(43) 公表日 平成17年6月30日(2005.6.30)

(51) Int. Cl.⁷**C07C 233/78****A61K 31/137****A61K 31/165****A61K 31/166****A61K 31/195**

F I

C O 7 C 233/78

C S P

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 31/165

A 6 1 K 31/166

A 6 1 K 31/195

テーマコード (参考)

4 C O 2 2

4 C O 2 3

4 C O 3 3

4 C O 3 6

4 C O 3 7

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 284 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-571242 (P2003-571242)

(86) (22) 出願日 平成15年2月27日 (2003. 2. 27)

(85) 翻訳文提出日 平成16年10月26日 (2004. 10. 26)

(86) 国際出願番号 PCT/US2003/007287

(87) 国際公開番号 W02003/072535

(87) 国際公開日 平成15年9月4日 (2003. 9. 4)

(31) 優先権主張番号 60/359, 953

(32) 優先日 平成14年2月27日 (2002. 2. 27)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503007313

イーラン ファーマスーティカルズ、イン
コーポレイテッドアメリカ合衆国、カリフォルニア、サウス
サンフランシスコ、ゲイトウェイ ブ
ールバード 800

(71) 出願人 502167267

ファルマシア アンド アップジョン カ
ンパニー リミティド ライアビリティー
カンパニーアメリカ合衆国、ミシガン 49001,
カラマズー, ヘンリエッタ ストリート
301

(74) 代理人 100066692

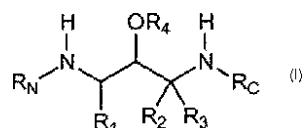
弁理士 浅村 皓

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換されているヒドロキシエチルアミン

(57) 【要約】

要約書なし。

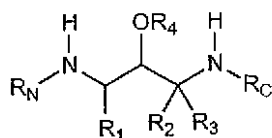


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下式の化合物又は薬剤として許容されるその塩：

【化 1】



10

[上式中、 R_1 は、

(I) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルキル ($C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシで任意に置換されている)、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである)、 $-OC(=O)NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；

(II) $-CH_2-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ ；

(III) $-CH_2-CH_2-S(O)_{0 \sim 2}-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ ；

20

(IV) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル；

(V) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル；

(VI) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{1-アリール})$ (ここで、 n_1 は、0 又は 1 であり、 $R_{1-アリール}$ は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びインダニル、インデニル、ジヒドロナフタイル、テトラリニルであり、これらは、アリール環上で 1、2、3 又は 4 個の次の置換基：

30

(A) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(B) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

40

(C) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(D) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(F) 1、2 又は 3 個の $-F$ で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(G) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、下記と同様に定義される)、

(H) $-OH$ 、

(I) $-C \equiv N$ 、

50

(J) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(K) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(N) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$

10

で任意に置換されている) ;

(VII) $-(CH_2)_{n_1}-(R_1-\text{ヘテロアリール})$ (ここで、 n_1 は、前記と同様に定義され、 $R_1-\text{ヘテロアリール}$ は、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シノリニル、カルバゾリル、ベーターカルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンゾキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル- N -オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリノニルピロリル- N -オキシド、ピリミジニル- N -オキシド、ピリダジニル- N -オキシド、ピラジニル- N -オキシド、キノリニル- N -オキシド、インドリル- N -オキシド、インドリニル- N -オキシド、イソキノリル- N -オキシド、キナゾリニル- N -オキシド、キノキサリニル- N -オキシド、フタラジニル- N -オキシド、イミダゾリル- N -オキシド、イソオキサゾリル- N -オキシド、オキサゾリル- N -オキシド、チアゾリル- N -オキシド、インドリジニル- N -オキシド、インダゾリル- N -オキシド、ベンゾチアゾリル- N -オキシド、ベンズイミダゾリル- N -オキシド、ピロリル- N -オキシド、オキサジアゾリル- N -オキシド、チアジアゾリル- N -オキシド、トリアゾリル- N -オキシド、テトラゾリル- N -オキシド、ベンゾチオピラニル- S -オキシド及びベンゾチオピラニル- S 、 S -ジオキシドからなる群から選択され、 $R_1-\text{ヘテロアリール}$ は、水素により置換されている親 $R_N-\text{ヘテロアリール}$ のいずれかの環原子により $-(CH_2)_{n_1}$ に結合しており、 $R_1-\text{ヘテロアリール}$ 基への新たな結合が、該水素原子及びその結合を置換し、ヘテロアリールは、任意に、1、2、3 又は 4 個の次の置換基：

20

30

40

(1) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

50

(3) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(6) 1、2 又は 3 個の $-F$ で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(7) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、下記と同様に定義される)、

(8) $-OH$ 、

(9) $-C\equiv N$ 、

(10) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(11) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(14) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$

で任意に置換されているが、 n_1 が 0 である場合、 R_1 -ヘテロアリールは、窒素によって炭素鎖に結合していない) ; 又は、

(VII I) $-(CH_2)_{n_1}-(R_1\text{-ヘテロサイクル})$ (ここで、 n_1 は、前記と同様に定義され、 R_1 -ヘテロサイクルは、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル S-オキシド、チオモルホリニル S、S-ジオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S、S-ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル S-オキシド、テトラヒドロチエニル S、S-ジオキシド及びホモチオモルホリニル S-オキシドからなる群から選択され、 R_1 -ヘテロサイクルは、水素により置換されている親 R_N -ヘテロサイクルのいずれかの原子により結合しており、 R_1 -ヘテロサイクル基への新たな結合が、該水素原子及びその結合を置換し、ヘテロサイクルは、1、2、3 又は 4 個の：

(1) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(3) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(5) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(6) 1、2 又は 3 個の $-F$ で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アル

10

20

30

40

50

コキシ、

(7) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、下記と同様に定義される)、

(8) $-OH$ 、

(9) $-C \equiv N$ 、

(10) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(11) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(14) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(15) $=O$

で任意に置換されているが、 n_1 が 0 である場合、 R_1 -ヘテロサイクルは、窒素によっては炭素鎖に結合していない) であり;

上式中、 R_2 は:

(I) $-H$;

(II) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル;

(III) $-(CH_2)_{0-4} \sim R_{2-1}$ (ここで、 R_{2-1} は、 R_1 -アリール又は R_1 -ヘテロアリールであり、ここで、 R_1 -アリール 及び R_1 -ヘテロアリール は前記と同様に定義される);

(IV) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル;

(V) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル; 及び

(VI) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $-(CH_2)_{0-4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル

からなる群から選択され、

上式中、 R_3 は、

(I) $-H$;

(II) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル;

(III) $-(CH_2)_{0-4} \sim R_{2-1}$ (ここで、 R_{2-1} は、 R_1 -アリール又は R_1 -ヘテロアリールであり、ここで、 R_1 -アリール 及び R_1 -ヘテロアリール は前記と同様に定義される);

(IV) 1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル;

10

20

30

40

50

(V) 1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル；

(VI) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ （ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである）からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $(CH_2)_{0-4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル

からなる群から選択され、

上式中、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3、4、5、6 及び 7 個の炭素原子を有し、その内の 1 個の炭素原子が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_{N-2}-$ （ここで、 R_{N-2} は下記と同様に定義される）からなる群から選択されるヘテロ原子で任意に置換されている炭素環を形成し；

上式中、 R_N は：

(I) $R_{N-1}-X_N-$ （ここで、

X_N は：

(A) $-CO-$ 、

(B) $-SO_2-$ 、

(C) $-(CR'R'')_{1-6}$ 、（ここで、 R' 及び R'' は同じか異なり、 $-H$ 及び $C_1 \sim C_4$ アルキルである）、

(D) $-CO-(CR'R'')_{1-6}-X_{N-1}$ （ここで、 X_{N-1} は、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR'$ からなる群から選択され、 R' 及び R'' は前記と同様に定義される）、

(E) 単結合

からなる群から選択され、

R_{N-1} は、

(A) $R_{N-アリール}$ （ここで、 $R_{N-アリール}$ は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、テトラリニル、インダニル、ジヒドロナフチル又は 6、7、8、9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテニルであり、同じか若しくは異なる下記の 1、2 又は 3 個の置換基：

(1) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ （ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される）からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ （ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じか異なり、

(a) $-H$ 、

(b) (i) $-OH$ 、(ii) $-NH_2$ からなる群から選択される 1 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(c) 1 から 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(d) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) 1 又は 2 個の二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(h) 1 又は 2 個の三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(i) 1 個の二重結合及び 1 個の三重結合を有する $C_1 \sim C_6$ アルキル

10

20

30

40

50

(j) - R_1 - アリール (ここで、 R_1 - アリール は、前記と同様に定義される)、

(k) - R_1 - ヘテロアリール (ここで、 R_1 - ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)、

からなる群から選択される)、

(8) - $(CH_2)_{0-4} - CO - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) - $(CH_2)_{0-4} - CO - (1, 2 \text{ 又は } 3 \text{ 個の二重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) - $(CH_2)_{0-4} - CO - (1, 2 \text{ 又は } 3 \text{ 個の三重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) - $(CH_2)_{0-4} - CO - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) - $(CH_2)_{0-4} - CO - R_1$ - アリール (R_1 - アリール は、前記と同様に定義される)、

(13) - $(CH_2)_{0-4} - CO - R_1$ - ヘテロアリール (R_1 - ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)、

(14) - $(CH_2)_{0-4} - CO - R_1$ - ヘテロサイクル (R_1 - ヘテロサイクル は、前記と同様に定義される)、

(15) - $(CH_2)_{0-4} - CO - R_{N-4}$ (R_{N-4} は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S, S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、各基は、1、2、3 又は 4 個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意に置換されている)

(16) - $(CH_2)_{0-4} - CO - O - R_{N-5}$ (R_{N-5} は、

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) - $(CH_2)_{0-2} - (R_1$ - アリール) (ここで、 R_1 - アリール は、前記と同様に定義される)、

(c) 1 又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1 又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(f) - $(CH_2)_{0-2} - (R_1$ - ヘテロアリール) (ここで、 R_1 - ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)

からなる群から選択される)

(17) - $(CH_2)_{0-4} - SO_2 - NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は前記と同様に定義される)、

(18) - $(CH_2)_{0-4} - SO - (C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) - $(CH_2)_{0-4} - SO_2 - (C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) - $(CH_2)_{0-4} - SO_2 - (C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) - $(CH_2)_{0-4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - O - R_{N-5}$

(ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(22) - $(CH_2)_{0-4} - N(H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(23) - $(CH_2)_{0-4} - N - CS - N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(24) - $(CH_2)_{0-4} - N(-H \text{ 又は } R_{N-5}) - CO - R_{N-2}$ (ここで、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(25) - $(CH_2)_{0-4} - NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(26) - $(CH_2)_{0-4} - R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は、前記と同様に定義される)、

(27) - $(CH_2)_{0-4} - O - CO - (C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

10

20

30

40

50

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{N-アリール-1})_2$
(ここで、 $R_{N-アリール-1}$ は $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである)、

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(1, 2, 3, 4 \text{ 又は } 5 \text{ 個の } -F \text{ で任意に置換されている } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$
(ここで、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル
で任意に置換されている)、

(B) $-R_{N-ヘテロアリール}$ (ここで、 $R_{N-ヘテロアリール}$ は、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シノリニル、カルバゾリル、ベーターカルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、ヘノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンゾキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル- N -オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリノニルピロリル- N -オキシド、ピリミジニル- N -オキシド、ピリダジニル- N -オキシド、ピラジニル- N -オキシド、キノリニル- N -オキシド、インドリル- N -オキシド、インドリニル- N -オキシド、イソキノリル- N -オキシド、キナゾリニル- N -オキシド、キノキサリニル- N -オキシド、フタラジニル- N -オキシド、イミダゾリル- N -オキシド、イソオキサゾリル- N -オ

キシド、オキサゾリルN-オキシド、チアゾリルN-オキシド、インドリジニルN-オキシド、インダゾリルN-オキシド、ベンゾチアゾリルN-オキシド、ベンズイミダゾリルN-オキシド、ピロリルN-オキシド、オキサジアゾリルN-オキシド、チアジアゾリルN-オキシド、トリアゾリルN-オキシド、テトラゾリルN-オキシド、ベンゾチオピラニルS-オキシド及びベンゾチオピラニルS, S-ジオキシドからなる群から選択され、ここで、 R_N -ヘテロアリールは、水素により置換されている親 R_N -ヘテロアリールのいずれかの原子により結合しており、 R_N -ヘテロアリール基への新たな結合が、該水素原子及びその結合を置換し、ヘテロアリールは、以下の1、2、3又は4個の置換基：

(1) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じか異なり、

(a) $-H$ 、

(b) (i) $-OH$ 、(ii) $-NH_2$ からなる群から選択される1個の置換基で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(c) 1から3個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(d) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) 1又は2個の二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(h) 1又は2個の三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(i) 1個の二重結合及び1個の三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、

(j) $-R_{1-}$ アリール (ここで、 R_{1-} アリールは、前記と同様に定義される)、

(k) $-R_{1-}$ ヘテロアリール (ここで、 R_{1-} ヘテロアリールは、前記と同様に定義される)、

からなる群から選択される)、

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(1、2 \text{ 又は } 3 \text{ 個の二重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(1、2 \text{ 又は } 3 \text{ 個の三重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-}$ アリール (R_{1-} アリールは、前記と同様に定義される)、

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-}$ ヘテロアリール (R_{1-} ヘテロアリールは、前記と同様に定義される)、

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{1-}$ ヘテロサイクル (R_{1-} ヘテロサイクルは、前記と同様に定義される)、

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$ (R_{N-4} は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホ

10

20

30

40

50

リニル、ホモチオモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S, S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、各基は、1、2、3又は4個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意に置換されている)

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$ (R_{N-5} は、

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_1-アリール)$ (ここで、 $R_1-アリール$ は、前記と同様に定義される)、

(c) 1又は2個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1又は2個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(f) $-(CH_2)_{0-2}-(R_1-ヘテロアリール)$ (ここで、 $R_1-ヘテロアリール$ は、前記と同様に定義される) からなる群から選択される)

10

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は前記と同様に定義される)、

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$

(ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

20

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ (ここで、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は、前記と同様に定義される)、

30

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{N-アリール-1})_2$

(ここで、 $R_{N-アリール-1}$ は $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである)、

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

40

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(1, 2, 3, 4 \text{ 又は } 5 \text{ 個の } -F \text{ で任意に置換されている } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1個又は2個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

50

(37) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1個又は2個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ (ここで、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)

(39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル
で任意に置換されている)、

(C) R_N -アリール- W - R_N -アリール、

(D) R_N -アリール- W - R_N -ヘテロアリール、

(E) R_N -アリール- W - R_{N-1} -ヘテロサイクル (ここで、 R_N -ヘテロ
サイクル は、 R_1 -ヘテロサイクル と同様に定義される)、

(F) R_N -ヘテロアリール- W - R_N -アリール、

(G) R_N -ヘテロアリール- W - R_N -ヘテロアリール、

(H) R_N -ヘテロアリール- W - R_{N-1} -ヘテロサイクル (ここで、 R_N -
ヘテロサイクル は、 R_1 -ヘテロサイクル と同様に定義される)、

(I) R_N -ヘテロサイクル- W - R_N -アリール、

(J) R_N -ヘテロサイクル- W - R_N -ヘテロアリール、

(K) R_N -ヘテロサイクル- W - R_{N-1} -ヘテロサイクル (ここで、 W は、

(6) $-(CH_2)_{0-4}-$ 、

(7) $-O-$ 、

(8) $-S(O)_{0-2}-$ 、

(9) $-N(R_{N-5})$ (ここで、 R_{N-5} は、前記と同様に定義される)

又は

(10) $-CO-$

である)

からなる群から選択される) ;

(II) $-CO-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) (ここでアルキルは:

(A) $-OH$ 、

(B) $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(C) $-C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、

(D) $-CO-O-R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル
又はフェニルである)、

(E) $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じか
異なり、前記と同様に定義される)、

(F) $-CO-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は前記と同様に定義される)、

(G) $-SO_2-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、

(H) $-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じ
か異なり、前記と同様に定義される)、

(I) $-NH-CO-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、

(J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は前記と同様に定義され
る)、

(K) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じか異なり
、前記と同様に定義される)、

(L) $-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は前記と同様に定義される)、

(M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6$ アルキル)、

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、同じか異なり、
前記と同様に定義される)、

(O) $-O-(C_1 \sim C_5$ アルキル) $-COOH$ 、

10

20

30

40

50

(P) -O- (1個、2個又は3個の-F、-Cl、-Br、-Iで任意に置換されているC₁ ~ C₆ アルキル)、

(Q) -NH-SO₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(R) -F、-Cl

からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されている)、

(III) -CO- (C₁ ~ C₆ アルキル) -O- (C₁ ~ C₆ アルキル) (ここでアルキルは:

(A) -OH、

(B) -C₁ ~ C₆ アルコキシ、

(C) -C₁ ~ C₆ チオアルコキシ、

(D) -CO-O-R_{N-8} (ここで、R_{N-8} は、-H、C₁ ~ C₆ アルキル又はフェニルである)、

(E) -CO-NR_{N-2} R_{N-3} (ここで、R_{N-2} 及びR_{N-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(F) -CO-R_{N-4} (ここで、R_{N-4} は前記と同様に定義される)、

(G) -SO₂ - (C₁ ~ C₈ アルキル)、

(H) -SO₂ -NR_{N-2} R_{N-3} (ここで、R_{N-2} 及びR_{N-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(I) -NH-CO- (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(J) -NH-CO-O-R_{N-8} (ここで、R_{N-8} は前記と同様に定義される)、

(K) -NR_{N-2} R_{N-3} (ここで、R_{N-2} 及びR_{N-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(L) -R_{N-4} (ここで、R_{N-4} は前記と同様に定義される)、

(M) -O-CO- (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(N) -O-CO-NR_{N-8} R_{N-8} (ここで、R_{N-8} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(O) -O- (C₁ ~ C₅ アルキル) -COOH、

(P) -O- (1個、2個又は3個の-F、-Cl、-Br、-Iで任意に置換されているC₁ ~ C₆ アルキル)、

(Q) -NH-SO₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(R) -F、-Cl

からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されている)、

(IV) -CO- (C₁ ~ C₆ アルキル) -S- (C₁ ~ C₆ アルキル) (ここでアルキルは:

(A) -OH、

(B) -C₁ ~ C₆ アルコキシ、

(C) -C₁ ~ C₆ チオアルコキシ、

(D) -CO-O-R_{N-8} (ここで、R_{N-8} は、前記と同様に定義される)

、
(E) -CO-NR_{N-2} R_{N-3} (ここで、R_{N-2} 及びR_{N-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(F) -CO-R_{N-4} (ここで、R_{N-4} は前記と同様に定義される)、

(G) -SO₂ - (C₁ ~ C₈ アルキル)、

(H) -SO₂ -NR_{N-2} R_{N-3} (ここで、R_{N-2} 及びR_{N-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(I) -NH-CO- (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(J) -NH-CO-O-R_{N-8} (ここで、R_{N-8} は前記と同様に定義される)、

(K) -NR_{N-2} R_{N-3} (ここで、R_{N-2} 及びR_{N-3} は、同じか異なり

、前記と同様に定義される)、

(L) $-R_N - 4$ (ここで、 $R_N - 4$ は前記と同様に定義される)、

(M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(N) $-O-CO-NR_N - 8 R_N - 8$ (ここで、 $R_N - 8$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(O) $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-COOH$ 、

(P) $-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個又は} 3 \text{ 個の}-F、-Cl、-Br、-I \text{ で任意に置換されている } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(Q) $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(R) $-F、-Cl$

10

からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている)、

(V) $-CO-CH(-(CH_2)_{0-2}-O-R_N - 10)-(CH_2)_{0-2}-R_N - \text{アリール} / R_N - \text{ヘテロアリール})$ (ここで、 $R_N - \text{アリール}$ 及び $R_N - \text{ヘテロアリール}$ は、前記と同様に定義され、 $R_N - 10$ は、

(A) $-H$ 、

(B) $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、

(C) $C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ 、

(D) 1 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、

(E) 1 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、

(F) $R_1 - \text{アリール}$ (ここで、 $R_1 - \text{アリール}$ は前記と同様に定義される)、

20

(G) $R_N - \text{ヘテロアリール}$ ($R_N - \text{ヘテロアリール}$ は、前記と同様に定義され

る)

からなる群から選択される)、

(VI) $-CO-(C_3 \sim C_8 \text{ シクロアルキル})$ (ここで、シクロアルキルは、

(A) $-(CH_2)_{0-4}-OH$ 、

(B) $-(CH_2)_{0-4}-C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ}$ 、

(C) $-(CH_2)_{0-4}-C_1 \sim C_6 \text{ チオアルコキシ}$ 、

(D) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_N - 8$ (ここで、 $R_N - 8$ は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 又は フェニル である)、

(E) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_N - 2 R_N - 3$ (ここで、 $R_N - 2$ 及び $R_N - 3$ は同じか異なり、前記と同様に定義される)、

30

(F) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_N - 4$ (ここで、 $R_N - 4$ は前記と同様に定義される)、

(G) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(H) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_N - 2 R_N - 3$ (ここで、 $R_N - 2$ 及び $R_N - 3$ は同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(I) $-(CH_2)_{0-4}-NH-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(J) $-NH-CO-O-R_N - 8$ (ここで、 $R_N - 8$ は、前記と同様に定義される)、

(K) $-(CH_2)_{0-4}-NR_N - 2 R_N - 3$ (ここで、 $R_N - 2$ 及び $R_N - 3$ は同じか異なり、前記と同様に定義される)、

40

(L) $-(CH_2)_{0-4}-R_N - 4$ (ここで、 $R_N - 4$ は、前記と同様に定義される)、

(M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(N) $-O-CO-NR_N - 8 R_N - 8$ (ここで、 $R_N - 8$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(O) $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-COOH$ 、

(P) $-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個又は} 3 \text{ 個の}-F、-Cl、-Br、-I \text{ で任意に置換されている } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(Q) $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 及び

50

(R) - F、- Cl

からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で任意に置換されている)

であり;

上式中、 R_c は:

(I) $C_1 \sim C_3$ アルキル、- F、- Cl、- Br、- I、- OH、- SH、- C $\equiv$ N、- CF₃、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、- オフェニル、- NR_{1-a} R_{1-b} (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、- OC=ONR_{1-a} R_{1-b} (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、- S (=O)₀₋₂ R_{1-a} (ここで、 R_{1-a} は、前記と同様に定義される)、- NR_{1-a} C=ONR_{1-a} R_{1-b} (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、- C=ONR_{1-a} R_{1-b} (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) 及び - S (=O)₂ NR_{1-a} R_{1-b} (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている - C₁ $\sim$ C₁₀ アルキル、

(II) $C_1 \sim C_3$ アルキル、- F、- Cl、- Br、- I、- OH、- SH、- C $\equiv$ N、- CF₃、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、- オフェニル、- CO-OH、- CO-O- ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、- NR_{1-a} R_{1-b} (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で、場合によってシクロアルキルが置換されている - (CH₂)₀₋₃ - (C₃ $\sim$ C₈) シクロアルキル、

(III) - (CR_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ - R_C - アリール

(ここで、 R_{C-x} 及び R_{C-y} は、

- H、

1 又は 2 個の - OH で任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル、

1、2 又は 3 個の - F で任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、

- (CH₂)₀₋₄ - C₃ $\sim$ C₇ シクロアルキル、

1 又は 2 個の二重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

1 又は 2 個の三重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

であり、 R_{C-x} 及び R_{C-y} は、それらが結合している炭素と一緒に、3、4、5、6 及び 7 個の炭素原子を有し、その内の 1 個の炭素原子が、- O-、- S-、- SO₂-、- NR_{N-2}- 及び R_C- アリール (R_C- アリール は、R_N- アリールの前記定義と同様に定義される) からなる群から選択されるヘテロ原子で任意に置換されている炭素環を形成する);

(IV) - (CR_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ - R_C - ヘテロアリール (ここで、R_C - ヘテロアリール は、R_N - ヘテロアリールの前記定義と同様に定義され、 R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、

(V) - (CR_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ - R_C - アリール - R_C - アリール (ここで、R_C - アリール、 R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、

(VI) - (CR_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ - R_C - アリール - R_C - ヘテロアリール (ここで、R_C - アリール、R_C - ヘテロアリール、 R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、

(VII) - (CR_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ - R_C - ヘテロアリール - R_C - アリール (ここで、R_C - ヘテロアリール、R_C - アリール、 R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、

(VIII) - (CR_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ - R_C - ヘテロアリール - R_C - ヘテロアリール (ここで、R_C - ヘテロアリール、 R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、

(IX) - (CR_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ - R_C - アリール - R_C - ヘテロサイクル (ここで、R_C - アリール、 R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義され、R_C - ヘテロサイクル は、R_N - ヘテロサイクル の前記定義と同様に定義される)、

10

20

30

40

50

(X) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — ヘテロアリール — R_C — ヘテロサイ
クル (ここで、R_C — ヘテロアリール、R_C — ヘテロサイクル、R_{C-x} 及び R_{C-y} は
、前記と同様に定義される)、

(X I) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — ヘテロサイクル — R_C — アリール
(ここで、R_C — ヘテロサイクル、R_C — アリール、R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同
様に定義される)、

(X I I) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — ヘテロサイクル — R_C — ヘテロ
アリール (ここで、R_C — ヘテロサイクル、R_C — ヘテロアリール、R_{C-x} 及び R_{C-y}
は、前記と同様に定義される)、

(X I I I) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — ヘテロサイクル — R_C — ヘテ
ロサイクル (ここで、R_C — ヘテロサイクル、R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定
義される)、 10

(X I V) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — ヘテロサイクル (ここで、R_C
— ヘテロサイクル、R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、

(X V) — [C (R_{C-1}) (R_{C-2})]₁₋₃ — C O — N — (R_{C-3})₂ (こ
こで、R_{C-1} 及び R_{C-2} は同じか異なり、

(A) — H、

(B) C₁ ~ C₃ アルキル、— F、— C l、— B r、— I、— O H、— S H、—
C ≡ N、— C F₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、— O — フェニル、— N R_{1-a} R_{1-b} (こ
こで、R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、 20
2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている — C₁ ~ C₆ アルキル、

(C) C₁ ~ C₃ アルキル、— F、— C l、— B r、— I、— O H、— S H、—
C ≡ N、— C F₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、— O — フェニル、— N R_{1-a} R_{1-b} (こ
こで、R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、
2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 又は 2 個の二重結合を有する C₂ ~ C₆
アルケニル、

(D) C₁ ~ C₃ アルキル、— F、— C l、— B r、— I、— O H、— S H、—
C ≡ N、— C F₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、— O — フェニル、— N R_{1-a} R_{1-b} (こ
こで、R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、
2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 又は 2 個の三重結合を有する C₂ ~ C₆
アルキニル、 30

(E) — (C H₂)₁₋₂ — S (O)₀₋₂ — (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(F) C₁ ~ C₃ アルキル、— F、— C l、— B r、— I、— O H、— S H、—
C ≡ N、— C F₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、— O — フェニル、— N R_{1-a} R_{1-b} (こ
こで、R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、
2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている — (C H₂)₀₋₄ — C₃ ~ C₇ シクロアル
キル、

(G) — (C₁ ~ C₄ アルキル) — R_C ' — アリール (ここで、R_C ' — アリ
ールは、R₁ — アリールと同様に定義される)、

(H) — (C₁ ~ C₄ アルキル) — R_C — ヘテロアリール (ここで、R_C — ヘテ
ロアリールは、前記と同様に定義される)、 40

(I) — (C₁ ~ C₄ アルキル) — R_C — ヘテロサイクル (ここで、R_C — ヘテ
ロサイクルは、前記と同様に定義される)、

(J) — R_C — ヘテロアリール (ここで、R_C — ヘテロアリールは、前記と同様
に定義される)、

(K) — R_C — ヘテロサイクル (ここで、R_C — ヘテロサイクルは、前記と同様
に定義される)、

(M) — (C H₂)₁₋₄ — R_{C-4} — (C H₂)₀₋₄ — R_C ' — アリール、
(ここで、R_{C-4} は、— O —、— S — 又は — N R_{C-5} であり、R_{C-5} は、C₁ ~ C₆
アルキルであり、R_C ' — アリールは、前記と同様に定義される)、 50

(N) $-(CH_2)_{1-4}-R_{C-4}-(CH_2)_{0-4}-R_C$ -ヘテロアリール (ここで、 R_{C-4} 及び R_C -ヘテロアリールは、前記と同様に定義される)、

(O) $-R_{C'}-アリアル$ 、(ここで、 $R_{C'}-アリアル$ は、前記と同様に定義される)

からなる群から選択され、

R_{C-3} は、同じか異なり、

(A) $-H$ 、

(B) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(C) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(D) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(E) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -フェニル、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $-(CH_2)_{0-4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(F) $-R_{C'}-アリアル$ 、(ここで、 $R_{C'}-アリアル$ は、前記と同様に定義される)

(G) $-R_C$ -ヘテロアリール (ここで、 R_C -ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)、

(H) $-R_C$ -ヘテロサイクル (ここで、 R_C -ヘテロサイクル は、前記と同様に定義される)、

(I) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-R_{C'}-アリアル$ (ここで、 $R_{C'}-アリアル$ は、前記と同様に定義される)、

(J) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-R_C$ -ヘテロアリール (ここで、 R_C -ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)、又は

(K) $-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})-R_C$ -ヘテロサイクル (ここで、 R_C -ヘテロサイクル は、前記と同様に定義される)

である)

(XVI) $-CH(R_C-アリアル)_2$ (ここで、 R_C -アリアル は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(XVII) $-CH(R_C-ヘテロアリール)_2$ (ここで、 R_C -ヘテロアリール は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(XVIII) $-CH(R_C-アリアル)(R_C-ヘテロアリール)$ (ここで、 R_C -アリアル 及び R_C -ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)、

(XIX) R_C -アリアル 又は R_C -ヘテロアリール 又は R_C -ヘテロサイクル に縮合している $-シクロペンチル$ 、 $-シクロヘキシル$ 又は $-シクロヘプチル$ 環 (ここで、 R_C -アリアル 又は R_C -ヘテロアリール 又は R_C -ヘテロサイクル は前記と同様に定義され、シクロペンチル、シクロヘキシル 又は $-シクロヘプチル$ の 1 個の炭素は、 NH 、 NR_N 、 -5 、 O 、 $S(=O)_{0-2}$ で任意に置換されており、シクロペンチル、シクロヘキシル

10

20

30

40

50

又は－シクロヘプチルは、1又は2個の－C₁～C₃アルキル、－F、－OH、－SH、－C≡N、－CF₃、C₁～C₆アルコキシ、＝O、－NR_{1-a}R_{1-b}（ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は前記と同様に定義される）で任意に置換されている）

(XX) C₁～C₃アルキル、－F、－Cl、－Br、－I、－OH、－SH、－C≡N、－CF₃、C₁～C₆アルコキシ、－オフェニル、－NR_{1-a}R_{1-b}（ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は前記と同様に定義される）からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されており、1個又は2個の二重結合を含むC₂～C₁₀アルケニル、

(XXI) C₁～C₃アルキル、－F、－Cl、－Br、－I、－OH、－SH、－C≡N、－CF₃、C₁～C₆アルコキシ、－オフェニル、－NR_{1-a}R_{1-b}（ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は前記と同様に定義される）からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されており、1個又は2個の三重結合を含むC₂～C₁₀アルキニル、 10

(XXI)－(CH₂)₀₋₁－CHR_{C-6}－(CH₂)₀₋₁－R_{C-アリール}（ここで、R_{C-アリール}は前記と同様に定義され、R_{C-6}は、－(CH₂)₀₋₆－OHである）、

(XXII)－(CH₂)₀₋₁－CHR_{C-6}－(CH₂)₀₋₁－R_{C-ヘテロアリール}（ここで、R_{C-ヘテロアリール}及びR_{C-6}は前記と同様に定義される）、

(XXIII)－CH(－R_{C-アリール}又はR_{C-ヘテロアリール})－COO(C₁～C₄アルキル)（ここで、R_{C-アリール}及びR_{C-ヘテロアリール}は前記と同様に定義される）、 20

(XXIV)－CH(－CH₂－OH)－CH(－OH)－micro－NO₂、

(XXV) (C₁～C₆アルキル)－O－(C₁～C₆アルキル)－OH、

(XXVII)－CH₂－NH－CH₂－CH(－O－CH₂－CH₃)₂、

(XXVIII)－H、

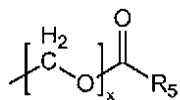
(XXIX)－(CH₂)₀₋₆－C(＝NR_{1-a}) (NR_{1-a}R_{1-b})（ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は前記と同様に定義される）

であり；

上式中、R₄は、下式である：

【化2】

30



（ここで、xは、0又は1であり、R₅は、Hであるか、又は

(I) R_{P-1}（ここで、R_{P-1}は：

(A)－Y－R_{P-アリール}（ここで、Yは、存在しないか、酸素であり、R_{P-アリール}は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、テトラリニル、インダニル又は6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテニルであり、1、2又は3個の下記の置換基： 40

(1) C₁～C₃アルキル、－F、－Cl、－Br、－I、－OH、－SH、－C≡N、－CF₃、C₁～C₃アルコキシ、－NR_{1-a}R_{1-b}（ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は独立に、－H又はC₁～C₆アルキルである）からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されているC₁～C₆アルキル、

(2)－OH、

(3) NO₂、

(4)－F、Cl、－Br及び－I、

(5)－COOH、

(6)－C≡N、

50

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、

(a) $-H$ 、

(b) $(i)-OH$ 、 $(ii)-NH_2$ からなる群から選択される 1 個の置換基で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(c) 1 から 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(d) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) 1 又は 2 個の二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(h) 1 又は 2 個の三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(i) 1 個の二重結合及び 1 個の三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(j) $-R_{P-アリール}$ (ここで、 $-R_{P-アリール}$ は、前記と同様に定義される)、

(k) $-R_{P-ヘテロアリール}$ (ここで、 $R_{P-ヘテロアリール}$ は、前記と同様に定義される)、及び

(l) $-C(O)C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$

からなる群から選択される)、

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) 1、2 又は 3 個の二重結合を有する $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2 \sim C_{12})$ アルケニル、

(10) 1、2 又は 3 個の三重結合を有する $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2 \sim C_{12})$ アルキニル、

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{P-アリール}$ ($R_{P-アリール}$ は、前記と同様に定義される)、

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{P-ヘテロアリール}$ ($R_{P-ヘテロアリール}$ は、前記と同様に定義される)、

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{P-ヘテロサイクル}$ ($R_{P-ヘテロサイクル}$ は、

(A) モルホリニル、

(B) チオモルホリニル、

(C) チオモルホリニル S-オキシド、

(D) チオモルホリニル S, S-ジオキシド、

(E) ピペラジニル、

(F) ホモピペラジニル、

(G) ピロリジニル、

(H) ピロリニル、

(I) テトラヒドロピラニル、

(J) ピペリジニル、

(K) テトラヒドロフラニル、

(L) テトラヒチオフェニル、

(M) ホモピペリジニル、

(N) イミダゾリジン、

(O) イミダゾリジンジオン及び

(P) ジチアン

からなる群から選択され、水素により置換されている親 $R_{P-ヘテロサイクル}$ 基のいずれかの原子により、 $R_{P-ヘテロサイクル}$ 基が結合しており、 $R_{P-ヘテロサイクル}$ 基へ

10

20

30

40

50

の新たな結合が、該水素原子及びその結合を置換し、ヘテロサイクルは、1 から 4 個の以下の置換基：

(1) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-CO-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) 1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(3) 1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 Cl 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(5) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(6) 1 から 3 個の $-F$ で任意に置換されている $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(7) $-NR_{p-2}R_{p-3}$ (ここで、 R_{p-2} 及び R_{p-3} は、下記と同様に定義される)、

(8) $-OH$ 、

(9) $-C \equiv N$ 、

(10) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(11) $-CO-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(14) $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、

(15) $=O$ 又は

(16) $-O-CO-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)

で任意に置換されている)；

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$ (R_{N-4} は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S -オキシド、ホモチオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、ここで、各基は、1、2、3 又は 4 個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意に置換されている)

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$ (R_{N-5} は、

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{p-アリール})$ (ここで、 $R_{p-アリール}$ は、前記と同様に定義される)、

(c) 1 又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1 又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(f) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{p-ヘテロアリール})$ (ここで、 $R_{p-ヘテロアリール}$ は、前記と同様に定義される) からなる群から選択される)

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{p-2}R_{p-3}$ (ここで、 R_{p-2} 及び R_{p-3} は前記と同様に定義される)、

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1 \sim C_8$ アルキル)、

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12}$ アルキル)、

(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ 又は $R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H$ 又は $R_{N-5})-CO-N(R_{N-5}$

)₂ (ここで、R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(23) - (CH₂)₀₋₄ - N - CS - N (R_{N-5})₂ (ここで、R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(24) - (CH₂)₀₋₄ - N (-H 又は R_{N-5}) - CO - R_{P-2} (ここで、R_{N-5} 及び R_{P-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(25) - (CH₂)₀₋₄ - N R_{P-2} R_{P-3} (ここで、R_{P-2} 及び R_{P-3} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(26) - (CH₂)₀₋₄ - R_{N-4} (ここで、R_{N-4} は、前記と同様に定義される)、

(27) - (CH₂)₀₋₄ - O - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

10

(28) - (CH₂)₀₋₄ - O - P (O) - (OR_{N-アリール-1})₂ (ここで、R_{N-アリール-1} は -H 又は C₁ ~ C₄ アルキルである)、

(29) - (CH₂)₀₋₄ - O - CO - N (R_{N-5})₂ (ここで、R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(30) - (CH₂)₀₋₄ - O - CS - N (R_{N-5})₂ (ここで、R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(31) - (CH₂)₀₋₄ - O - (R_{N-5})₂ (ここで、R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(32) - (CH₂)₀₋₄ - O - (R_{N-5})₂ - COOH (ここで、R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

20

(33) - (CH₂)₀₋₄ - S - (R_{N-5})₂ (ここで、R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(34) - (CH₂)₀₋₄ - O - (1, 2, 3, 4 又は 5 個の -F で任意に置換されている C₁ ~ C₆ アルキル)、

(35) C₃ ~ C₇ シクロアルキル、

(36) C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b} (ここで、R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1 個又は 2 個の二重結合を有する C₂ ~ C₆ アルケニル、

(37) C₁ ~ C₃ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁ ~ C₃ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b} (ここで、R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1 個又は 2 個の三重結合を有する C₂ ~ C₆ アルキニル、

30

(38) - (CH₂)₀₋₄ - N (-H 又は R_{N-5}) - SO₂ - R_{P-2} (ここで、R_{N-5} 及び R_{P-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される) 又は

(39) - (CH₂)₀₋₄ - C₃ ~ C₇ シクロアルキル
で任意に置換されている)、

(B) - Y - R_{P-ヘテロアリール} (ここで、Y は、存在しないか、酸素であり、R_{P-ヘテロアリール} は、

40

(A) ピリジニル、

(B) ピリミジニル、

(C) キノリニル、

(F) ベンゾチエニル、

(G) インドリル、

(H) インドリニル、

(I) ピリダジニル、

(J) ピラジニル、

(K) イソインドリル、

(L) イソキノリル、

50

(M) キナゾリニル、	
(N) キノキサリニル、	
(O) フタラジニル、	
(P) イミダゾリル、	
(Q) イソオキサゾリル、	
(R) ピラゾリル、	
(S) オキサゾリル、	
(T) チアゾリル、	
(U) インドリジニル、	
(V) インダゾリル、	10
(W) ベンゾチアゾリル、	
(X) ベンズイミダゾリル、	
(Y) ベンゾフラニル、	
(Z) フラニル、	
(A A) チエニル、	
(B B) ピロリル、	
(C C) オキサジアゾリル、	
(D D) チアジアゾリル、	
(E E) トリアゾリル、	
(F F) テトラゾリル、	20
(I I) オキサゾロピリジニル、	
(J J) イミダゾピリジニル、	
(K K) イソチアゾリル、	
(L L) ナフチリジニル、	
(M M) シノリニル、	
(N N) カルバゾリル、	
(O O) ベーターカルボリニル、	
(P P) イソクロマニル、	
(Q Q) クロマニル、	
(S S) テトラヒドロイソキノリニル、	30
(T T) イソインドリニル、	
(U U) イソベンゾテトラヒドロフラニル、	
(V V) イソベンゾテトラヒドロチエニル、	
(W W) イソベンゾチエニル、	
(X X) ベンゾオキサゾリル、	
(Y Y) ピリドピリジニル、	
(Z Z) ベンゾテトラヒドロフラニル、	
(A A A) ベンゾテトラヒドロチエニル、	
(B B B) プリニル、	
(C C C) ベンゾジオキソリル、	40
(D D D) トリアジニル、	
(E E E) フェノキサジニル、	
(F F F) フェノチアジニル、	
(G G G) プテリジニル、	
(H H H) ベンゾチアゾリル、	
(I I I) イミダゾピリジニル、	
(J J J) イミダゾチアゾリル、	
(K K K) ジヒドロベンズイソキサジニル、	
(L L L) ベンズイソキサジニル、	
(M M M) ベンゾキサジニル、	50

(N N N) ジヒドロベンズイソチアジニル、
 (O O O) ベンゾピラニル、
 (P P P) ベンゾチオピラニル、
 (Q Q Q) クマリニル、
 (R R R) イソクマリニル、
 (S S S) クロモニル、
 (T T T) クロマノニル及び
 (U U U) ピリジニル-N-オキシド

からなる群から選択され、

R_{P-} ヘテロアリール基は、水素により置換されている親 R_N -ヘテロアリール基のい 10
 ずれかの原子により結合しており、 R_{P-} ヘテロアリール基への新たな結合が、該水素原子
 及びその結合を置換し、ヘテロアリールは、1、2、3又は4個の以下の置換基：

(1) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$
 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ （ここで、 R_{1-a}
 a 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される）からなる群から選択される1、2又は3個の
 置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{P-2}R_{P-3}$ （ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、

(a) $-H$ 、

(b) (i) $-OH$ 、(ii) $-NH_2$ からなる群から選択される1個
 の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(c) 1から3個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ で任意に置換されてい
 る $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(d) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) 1又は2個の二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(h) 1又は2個の三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(i) 1個の二重結合及び1個の三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキ
 ル鎖、

(j) $-R_{P-}$ アリール（ここで、 R_{P-} アリールは、前記と同様に定
 義される）及び

(k) $-R_{P-}$ ヘテロアリール（ここで、 R_{P-} ヘテロアリールは、前
 記と同様に定義される）、

からなる群から選択される）、

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(1、2又は3個の二重結合を有する $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル)$ 、

(10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(1、2又は3個の三重結合を有する $C_2 \sim C_{12}$ アルキニル)$ 、

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{P-}$ アリール（ R_{P-} アリールは、
 前記と同様に定義される）、

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{P-}$ ヘテロアリール（ R_{P-} ヘテロ
 アリールは、前記と同様に定義される）、

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_P$ - ヘテロサイクル (R_P - ヘテロサイクルは、前記と同様に定義される)、

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$ (R_{N-4} は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S, S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、各基は、1、2、3又は4個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意に置換されている)

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$ (R_{N-5} は、

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_P-アリール)$ (ここで、 $R_P-アリール$ は、前記と同様に定義される)、 10

(c) 1又は2個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1又は2個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び

(f) $-(CH_2)_{0-2}-(R_P-ヘテロアリール)$ (ここで、 $R_P-ヘテロアリール$ は、前記と同様に定義される) からなる群から選択される)

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は前記と同様に定義される)、

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、 20

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{P-2}$ (ここで、 R_{N-5} 及び R_{P-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、 30

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は、前記と同様に定義される)、

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{N-アリール-1})_2$

(ここで、 $R_{N-アリール-1}$ は $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである)、

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、 40

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(1, 2, 3, 4 \text{ 又は } 5 \text{ 個の } -F \text{ で任意に置換されている } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 50

(36) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1個又は2個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1個又は2個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{P-2}$
(ここで、 R_{N-5} 及び R_{P-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される) 又は 10

(39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル
で任意に置換されている)、

(C) $R_{P-アリアル}-W-R_{P-アリアル}$ 、

(D) $R_{P-アリアル}-W-R_{P-ヘテロアリアル}$ 、

(E) $R_{P-アリアル}-W-R_{P-ヘテロサイクル}$ 、

(F) $R_{P-ヘテロアリアル}-W-R_{P-アリアル}$ 、

(G) $R_{P-ヘテロアリアル}-W-R_{P-ヘテロアリアル}$ 、

(H) $R_{P-ヘテロアリアル}-W-R_{P-ヘテロサイクル}$ 、

(I) $R_{P-ヘテロサイクル}-W-R_{P-アリアル}$ 、 20

(J) $R_{P-ヘテロサイクル}-W-R_{P-ヘテロアリアル}$ 、

(K) $R_{P-ヘテロサイクル}-W-R_{P-ヘテロサイクル}$ (ここで、Wは、

(1) $-(CH_2)_{0-4}-$ 、

(2) $-O-$ 、

(3) $-S(O)_{0-2}$ 、

(4) $-N(R_{N-5})$ (ここで、 R_{N-5} は、前記と同様に定義される)

(5) $-CO-$; 又は

(6) $-O-(CH_2)_{1-4}-$

である) 及び 30

(L) $-Y-R_{P-ヘテロサイクル}$ (ここで、Yは、存在しないか、酸素であり、 $R_{P-ヘテロサイクル}$ は前記と同様に定義される) からなる群から選択される)

(II) $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ (ここでアルキルは:

(A) $-OH$ 、

(B) $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(C) $-C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、

(D) $-CO-O-R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル又はベンジルである)、

(E) $-CO-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、 40

(F) $-CO-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は前記と同様に定義される)、

(G) $-SO_2-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(H) $-SO_2-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(I) $-NH-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は前記と同様に定義される)、

(K) $-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

- (L) $-R_N - 4$ (ここで、 $R_N - 4$ は前記と同様に定義される)、
 (M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (N) $-O-CO-NR_N - 8$ $R_N - 8$ (ここで、 $R_N - 8$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (O) $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-COOH$ 、
 (P) 1 個、2 個又は 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ で任意に置換されている $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (Q) $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 及び
 (R) $-F$ 、 $-Cl$
 からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている)、 10
 (III) $-X-T-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ (ここで、 X は存在しないか、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 T は、酸素又は $NR_P - 2$ であり、アルキルは：
 (A) $-OH$ 、
 (B) $-C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ}$ 、
 (C) $-C_1 \sim C_6 \text{ チオアルコキシ}$ 、
 (D) $-CO-O-R_N - 8$ (ここで、 $R_N - 8$ は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル又はベンジルである)、
 (E) $-CO-NR_P - 2$ $R_P - 3$ (ここで、 $R_P - 2$ 及び $R_P - 3$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (F) $-CO-R_N - 4$ (ここで、 $R_N - 4$ は前記と同様に定義される)、 20
 (G) $-SO_2-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、
 (H) $-SO_2-NR_P - 2$ $R_P - 3$ (ここで、 $R_P - 2$ 及び $R_P - 3$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (I) $-NH-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (J) $-NH-CO-O-R_N - 8$ (ここで、 $R_N - 8$ は前記と同様に定義される)、
 (K) $-NR_P - 2$ $R_P - 3$ (ここで、 $R_P - 2$ 及び $R_P - 3$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (L) $-R_N - 4$ (ここで、 $R_N - 4$ は前記と同様に定義される)、
 (M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 30
 (N) $-O-CO-NR_N - 8$ $R_N - 8$ (ここで、 $R_N - 8$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (O) $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-COOH$ 、
 (P) 1 個、2 個又は 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ で任意に置換されている $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (Q) $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (R) $-F$ 、 $-Cl$ 、
 (S) $-O-R_P - \text{アリール}$ 、
 (T) $-O-R_P - \text{ヘテロアリール}$ 及び
 (U) $-O-R_P - \text{ヘテロサイクル}$ 40
 からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている)、
 (IV) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-Z-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ (ここで、 Z は、 S 又は O であり、アルキルは：
 (A) $-OH$ 、
 (B) $-C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ}$ 、
 (C) $-C_1 \sim C_6 \text{ チオアルコキシ}$ 、
 (D) $-CO-O-R_N - 8$ (ここで、 $R_N - 8$ は、前記と同様に定義される)、
 、
 (E) $-CO-NR_P - 2$ $R_P - 3$ (ここで、 $R_P - 2$ 及び $R_P - 3$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、 50

- (F) $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-4}$ は前記と同様に定義される)、
 (G) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、
 (H) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{P}-2} \text{R}_{\text{P}-3}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{P}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{P}-3}$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (I) $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
 (J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-8}$ は前記と同様に定義される)、
 (K) $-\text{NR}_{\text{P}-2} \text{R}_{\text{P}-3}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{P}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{P}-3}$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (L) $-\text{R}_{\text{N}-4}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-4}$ は前記と同様に定義される)、
 (M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
 (N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8} \text{R}_{\text{N}-8}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-8}$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (O) $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_5 \text{ アルキル})-\text{COOH}$ 、
 (P) 1 個、2 個又は 3 個の $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ で任意に置換されている $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
 (Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 及び
 (R) $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$
 からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている)、
 (V) $-\text{CH}-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-10}-\text{CH}_2)_{0-2}-\text{R}_{\text{P}-}$ 20
 アリール / $\text{R}_{\text{P}-}$ ヘテロアリール) (ここで、 $\text{R}_{\text{P}-}$ アリール 及び $\text{R}_{\text{P}-}$ ヘテロアリール
 は、前記と同様に定義され、 $\text{R}_{\text{N}-10}$ は、
 (A) $-\text{H}$ 、
 (B) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、
 (C) $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、
 (D) 1 個の二重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、
 (E) 1 個の三重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、
 (F) $\text{R}_{\text{P}-}$ アリール (ここで、 $\text{R}_{\text{P}-}$ アリール は前記と同様に定義される) 及
 び
 (G) $\text{R}_{\text{P}-}$ ヘテロアリール ($\text{R}_{\text{P}-}$ ヘテロアリール は、前記と同様に定義され 30
 る)
 からなる群から選択される)、
 (VI) $-(\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ (ここで、シクロアルキルは、
 (A) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{OH}$ 、
 (B) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、
 (C) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ チオアルコキシ、
 (D) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-8}$ は、 $-\text{H}$ 、
 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、フェニル又はベンジルである)、
 (E) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{P}-2} \text{R}_{\text{P}-3}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{P}-2}$ 及び
 $\text{R}_{\text{P}-3}$ は同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (F) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-4}$ は前記と同様に
 定義される)、
 (G) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、
 (H) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{P}-2} \text{R}_{\text{P}-3}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{P}-2}$ 及
 び $\text{R}_{\text{P}-3}$ は同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (I) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
 (J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-8}$ は、前記と同様に定義さ
 れる)、
 (K) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{NR}_{\text{P}-2} \text{R}_{\text{P}-3}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{P}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{P}-3}$
 は同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(L) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は、前記と同様に定義される)、

(M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(O) $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-COOH$ 、

(P) 1 個、2 個又は 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ で任意に置換されている $-O-C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、

(Q) $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 及び

(R) $-F$ 、 $-Cl$

10

からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で任意に置換されている)、

(VII) $-(CR_{P-x}R_{P-y})_{0-4}-R_{P-1}$ (ここで、 R_{P-1} は、前記と同様に定義され、 R_{P-x} 及び R_{P-y} はそれぞれ独立に、

(A) $-H$ 、

(B) $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CONR_{1-a}R_{1-b}$ 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ である) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、

(C) $-CH_2-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

20

(D) $-CH_2-CH_2-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(E) 1 又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、

(F) 1 又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、

(G) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{P-\text{アリール}})$ (ここで、 n_1 は、0 又は 1 であり、 $R_{P-\text{アリール}}$ は、前記と同様に定義される)、

(H) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{P-\text{ヘテロアリール}})$ (ここで、 n_1 及び $R_{P-\text{ヘテロアリール}}$ は、前記と同様に定義される)、

(I) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{P-\text{ヘテロサイクル}})$ (ここで、 n_1 及び $R_{P-\text{ヘテロサイクル}}$ は、前記と同様に定義される)、

(J) $-(CH_2)_{0-3}-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ (ここで、シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ}$ 、 $-O$ -フェニル、 $-COOH$ 、 $-COO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)

30

から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている)、

(K) F 、 Cl 、 Br 又は I 、

(L) $-NR_{P-2}$

からなるいずれかの組合せであるか、又は

R_{P-x} 及び R_{P-y} はそれらが結合している炭素と一緒にあって、3 から 7 個の炭素原子からなり、その内の 1 個の炭素原子は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 及び $-NR_{P-2}$ からなる群から選択されるヘテロ原子で置換されている炭素環を形成する)、又は、

40

(VIII) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-Z-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-T-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ (ここで、 Z は、 S 又は O であり、 T は、 O 又は NR_{P-2} であり、アルキルは、

(A) $-OH$ 、

(B) $-C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ}$ 、

(C) $-C_1 \sim C_6 \text{ チオアルコキシ}$ 、

(D) $-COO-R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は前記と同様に定義される)、

(E) $-CO-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

50

(F) $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-4}$ は前記と同様に定義される)、
 (G) $-\text{SO}_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、
 (H) $-\text{SO}_2-\text{NR}_{\text{P}-2} \text{R}_{\text{P}-3}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{P}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{P}-3}$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (I) $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、
 (J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ (ここで、 R_8 は前記と同様に定義される)

、
 (K) $-\text{NR}_{\text{P}-2} \text{R}_{\text{P}-3}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{P}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{P}-3}$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(L) $-\text{R}_{\text{N}-4}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-4}$ は前記と同様に定義される)、

10

(M) $-\text{O}-\text{CO}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、

(N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8} \text{R}_{\text{N}-8}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-8}$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(O) $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_5 \text{ アルキル})-\text{COOH}$ 、

(P) 1 個、2 個又は 3 個の $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ で任意に置換されている $-\text{O}-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、

(Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、

(R) $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$

からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている)である)]。

20

【請求項 2】

式中、 R_1 は、 $-(\text{CH}_2)_0-1-(\text{R}_1-\text{アリール})$ である、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 3】

式中、 $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$ である、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 4】

式中、 R_C は、

(a) $-(\text{CR}_{\text{C}-x} \text{R}_{\text{C}-y})_0-4-\text{R}_{\text{C}-\text{アリール}}$ 、

(b) $-(\text{CR}_{\text{C}-x} \text{R}_{\text{C}-y})_0-4-\text{R}_{\text{C}-\text{ヘテロアリール}}$ 又は

(c) $-(\text{CR}_{\text{C}-x} \text{R}_{\text{C}-y})_0-4-\text{R}_{\text{C}-\text{ヘテロサイクル}}$

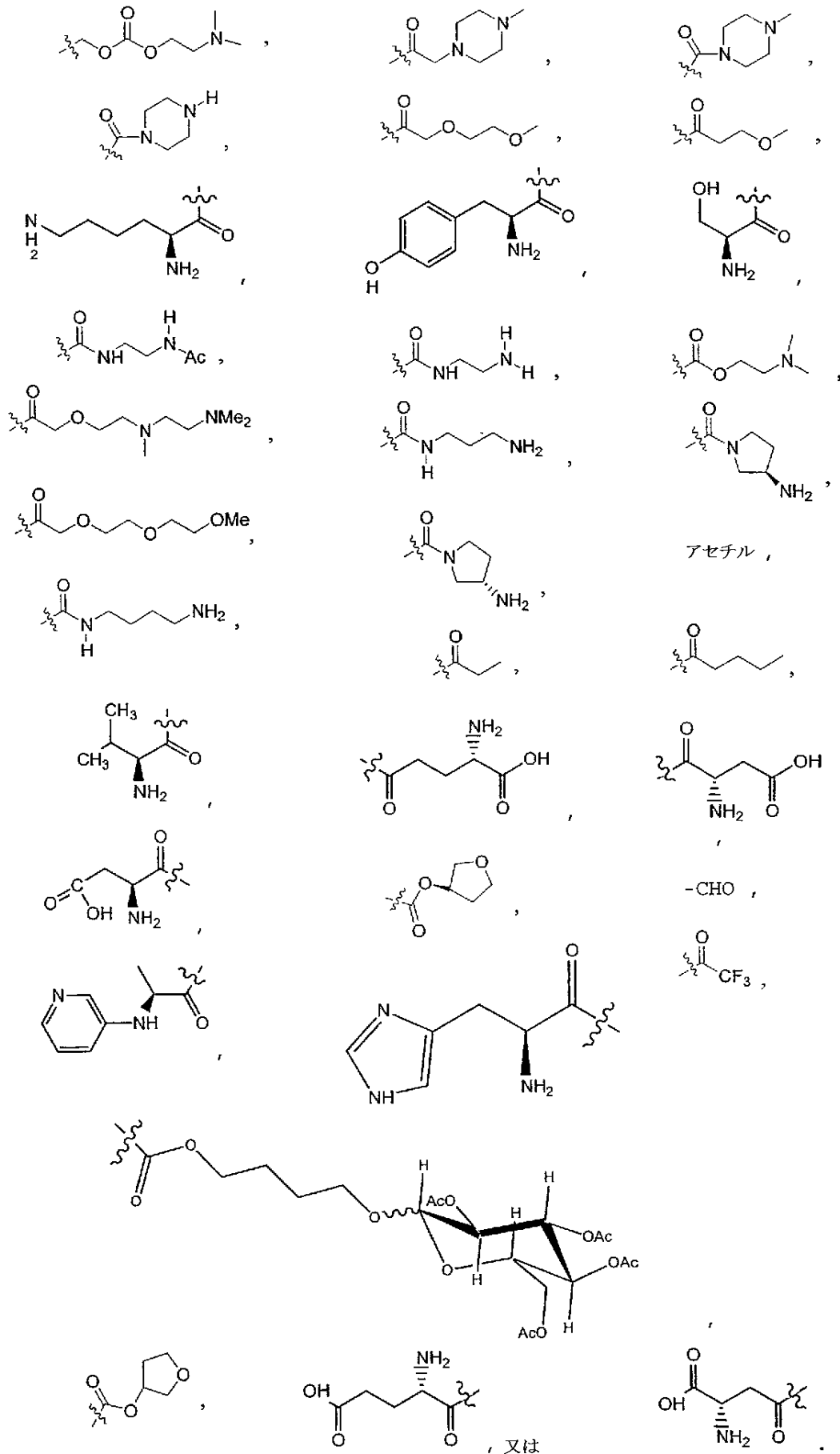
30

である、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 5】

R_4 は、

【化 3】



10

20

30

40

50

である、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 6】

R_N は、 $R_{N-1}-X_N$ であり、 X_N は、 $-CO-$ であり、 R_{N-1} は、 R_N -アリール又は R_N -ヘテロアリールである、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 7】

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)プロピル 4-ニトロフェニルカーボネート、

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)プロピル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、 10

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)プロピル 2-(ジメチルアミノ)エチルカーボネート、

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)-プロピル 2-(アセチルアミノ)エチルカルバメート、

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)-プロピルピペラジン-1-カルボキシレート、 20

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)-プロピル 2-アミノエチルカルバメート、

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)-プロピル 3-アミノプロピルカルバメート、

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)プロピル (3R)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート、

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)プロピル O-ベンジル-L-チロシネート、 30

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)-プロピル L-チロシネート、

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)-プロピル 3-メトキシプロパノエート、

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)-プロピル (2-ヒドロキシエトキシ)アセテート、 40

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)-プロピル D-リシネート、

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)-プロピル [2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]アセテート、

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({ 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ)-プロピル {2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-(メチル)アミノ}エトキシ}アセテート、 50

1 - [(ベンジルアミノ)メチル] - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} アミノ) - プロピル (4-メチルピペラジン-1-イル) アセテート、

(1 R, 2 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル] - 5-メチルベンゾイル} - アミノ) - 1 - { [(3-ペンチ-1-イニルベンジル)アミノ]メチル} プロピル (4-メチルピペラジン-1-イル) アセテート、

(1 R, 2 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル] - 5-メチルベンゾイル} - アミノ) - 1 - { [(3-ペンチ-1-イニルベンジル)アミノ]メチル} プロピル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、

(1 R, 2 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル] - 5-メチルベンゾイル} - アミノ) - 1 - { [(3-ペンチ-1-イニルベンジル)アミノ]メチル} プロピルピペラジン-1-カルボキシレート、

(1 R, 2 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル] - 5-メチルベンゾイル} - アミノ) - 1 - { [(3-ペンチ-1-イニルベンジル)アミノ]メチル} プロピル { 2 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル] (メチル)アミノ] エトキシ } アセテート、

(1 R, 2 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル] - 5-メチルベンゾイル} - アミノ) - 1 - { [(3-ペンチ-1-イニルベンジル)アミノ]メチル} プロピル (2-メトキシエトキシ) アセテート、

(1 R, 2 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル] - 5-メチルベンゾイル} - アミノ) - 1 - { [(3-ペンチ-1-イニルベンジル)アミノ]メチル} プロピル L-チロシネート、

(1 R, 2 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル] - 5-メチルベンゾイル} - アミノ) - 1 - { [(3-ペンチ-1-イニルベンジル)アミノ]メチル} プロピル (3 R) - 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート、

(1 R, 2 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル] - 5-メチルベンゾイル} - アミノ) - 1 - { [(3-ペンチ-1-イニルベンジル)アミノ]メチル} プロピルテトラヒドロフラン-3-イルカーボネート、

N' - [(1 S, 2 R) - 1-ベンジル-3-(シクロヘキシルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル] - N, N-ジプロピルイソフタルアミド、

(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ)メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} - アミノ) - 3-フェニルプロピル 4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、

(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ)メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} - アミノ) - 3-フェニルプロピルピペラジン-1-カルボキシレート、

(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ)メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} - アミノ) - 3-フェニルプロピル { 2 - [[2 - (ジメチルアミノ)エチル] (メチル)アミノ] エトキシ } アセテート、

(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ)メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} - アミノ) - 3-フェニルプロピル (2-メトキシエトキシ) アセテート、

(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ)メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル} - アミノ) - 3-フェニルプロピル L-チロシネート、

(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ)メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロ

10

20

30

40

50

ピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} - アミノ) - 3 - フェニルプロピル (3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート及び

(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ) メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル} - アミノ) - 3 - フェニルプロピルテトラヒドロフラン - 3 - イルカーボネートからなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物又は塩。

【請求項 8】

治療有効量の第 1 項記載の化合物又は塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、アルツハイマー病、軽度認知障害、ダウン症、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害、他の変性痴呆、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病付随痴呆、進行性核上麻痺に伴う痴呆、皮質基底核変性症に伴う痴呆、びまん性レビ小体型アルツハイマー病を治療又は予防する方法。

10

【請求項 9】

患者はヒトである、請求項 8 に記載の治療方法。

【請求項 10】

疾患は、痴呆である、請求項 8 に記載の治療方法。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の化合物を製造する方法。

【請求項 12】

医薬品を製造するための、請求項 1 に記載の化合物又は塩の使用。

20

【請求項 13】

アルツハイマー病、軽度認知障害、ダウン症、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害、他の変性痴呆、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病付随痴呆、進行性核上麻痺に伴う痴呆、皮質基底核変性症に伴う痴呆、びまん性レビ小体型アルツハイマー病を治療又は予防する際に使用するための医薬品を製造するための、請求項 1 に記載の化合物又は塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2002年2月27日に提出された米国特許仮出願第60/359953号明細書に基づく優先権を主張するものであり、その開示を、そのまま参照として本願明細書に組み込む。

30

【0002】

本発明は、アルツハイマー病及びその類似疾患の治療に有用な一群のアミン化合物のプロドラッグに関する。

【背景技術】

【0003】

アルツハイマー病 (AD) は、主に老化と関連する、進行性の脳の変性疾患である。ADの臨床上的症状は、記憶、認知能力、理性、判断力、及び見当識の喪失を特徴とする。疾患が進行するにつれて、運動、感覚、及び言語能力も影響を受け、複合的認知機能の全面的な機能障害をもたらされる。このような認知能力の喪失は徐々に生じるが、通常は重度の機能障害をもたらし、最終的には4~12年で死に至る。

40

【0004】

アルツハイマー病は、脳の主な2つの病理学的所見、即ち神経原線維変化と、大部分はAβとして知られているペプチド断片凝集体からなるβアミロイド (若しくは神経突起) 斑を特徴とする。ADの個体は、特有の脳でのβアミロイド沈着 (βアミロイド斑) 及び脳血管でのβアミロイド沈着 (βアミロイド血管障害)、並びに神経原線維変化を示す。神経原線維変化は、アルツハイマー病だけでなく、他の痴呆誘発疾患でも起こる。解剖すると、通常記憶及び認知にとって重要なヒトの脳領域にこのような病変が多数見出される。

50

【0005】

临床上ADでない高齢なヒトの大多数の脳内でも、このような病変は、より少数でより限定された解剖学的分布で見られる。アミロイド形成的な斑及び血管のアミロイド血管障害は、トリソミー21（ダウン症候群）、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血（HCHWAD）、及び他の神経形成障害に罹患した個体の脳の特徴でもある。βアミロイドは、ADの定義をなす特徴であり、今やこの疾患発症の原因となる前駆体又は因子と考えられている。認知活動を担う脳領域でのAβ沈着は、AD発症の主要な要因である。βアミロイド斑は、大部分はアミロイドβペプチド（Aβ、βA4とされることもある）からなる。βペプチドは、アミロイド前駆体タンパク質（APP）がタンパク質分解されることによって誘導され、39～42個のアミノ酸からなる。APPのプロセッシングには、セクレターゼと呼ばれる数種のプロテアーゼが関与している。

【0006】

APPのAβペプチドN末端でのβ-セクレターゼによる切断、及びそのC末端での1種又は複数のγセクレターゼによる切断がβアミロイド形成経路、即ちAβが形成される経路をなす。αセクレターゼによるAPPの切断によって、α-sAPP、即ちAPPの分泌型が生成するが、これはβアミロイド斑の形成をもたらさない。この代替的な経路が、Aβペプチドの形成を妨げる。APPのタンパク分解性プロセッシング断片についての記述は、例えば、米国特許第5,441,870号、同第5,721,130号、及び同第5,942,400号にある。

【0007】

アスパルチルプロテアーゼは、β-セクレターゼ切断部位でのAPPのプロセッシングを担う酵素として特定されている。β-セクレターゼ酵素は、BACE、Asp、及びMemapsinを含む様々な名称を用いて開示されている。例えば、Sinha等、Nature、402:537～554（p501）、1999年、及び公告されたPCT出願WO00/17369を参照されたい。

【0008】

何通りかの証拠は、進行性の脳βアミロイドペプチド（Aβ）沈着がADの発生において種子のような役割を担い、数年又は数十年後に認知に関する症状を発生させることを示唆する。例えば、Selkoe、Neuron、6:487、1991年を参照されたい。正常な個体及びAD患者のどちらにおいても、培養液中で成長させた神経細胞からAβが遊離すること、及び脳脊髄液（CSF）中にAβが存在することが実証された。例えば、Seubert等、Nature、359:325～327、1992年を参照されたい。

【0009】

Aβペプチドは、β-セクレターゼによるAPPプロセッシングの結果として蓄積されるので、AD治療ではこの酵素の活性を阻害することが望ましいと提言されている。β-セクレターゼ切断部位でのAPPのin vivoプロセッシングは、Aβ生成の律速ステップであるので、AD治療のための治療ターゲットになると考えられている。例えば、Sabbagh, M. 等、Alz. Dis. Rev.、3、1～19、1997年を参照されたい。

【0010】

BACE1ノックアウトマウスは、Aβを産生せず、正常な表現型を示した。APPを過剰発現するトランスジェニックマウスと交雑させると、その子孫では、脳抽出物中のAβ量が対照動物に比べて減少する（Luo等、Nature Neuroscience、4:231～232、2001年）。この証拠も、脳においてβ-セクレターゼ活性を阻害し、Aβを減少させることがAD及び他のβアミロイド障害を治療する治療方法になるという提言を支持する。

【0011】

「Beta-Secretase Enzyme Compositions and Methods」という名称で公開されたPCT出願WO00/47618には、β-

10

20

30

40

50

セクレターゼ酵素及びその使用法が記載されている。この公報はまた、酵素の活性部位に結合し、この酵素のアフィニティーカラム精製において有用なオリゴペプチド阻害剤を開示している。更に、W O O O / 7 7 0 3 0 はスタチン分子に基づくβ-セクレターゼ活性のテトラペプチド阻害剤を開示している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

現在では、アルツハイマー病の進行を阻止し、予防し、又は後退させる有効な治療はない。したがって、まずはアルツハイマー病の進行を遅らせ、かつ／又は第1にこれを予防できる薬剤が早急に求められている。

10

【0013】

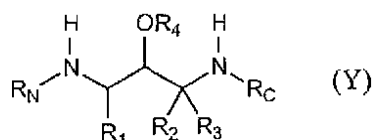
β-セクレターゼの有効な阻害剤であり、β-セクレターゼを媒介とするAPPの切断を阻害し、Aβ産生の有効な阻害剤であり、かつ／又はアミロイドβの沈着又はその斑を減少させるのに有効な、ADなど、アミロイドβの沈着又はその斑を特徴とする疾患を治療及び予防するための化合物が求められている。

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、下式(Y)の化合物及び薬剤として許容されるその塩を提供する：

【化1】



20

[上式中、R₁は、

(I) C₁～C₃アルキル、C₁～C₇アルキル(C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃アルコキシで任意に置換されている)、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b}(ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は-H又はC₁～C₆アルキルである)、-OC=ONR_{1-a}R_{1-b}(ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は前記と同様に定義される)からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されているC₁～C₆アルキル；

30

(II) -CH₂-S(O)_{0~2}-(C₁～C₆アルキル)；

(III) -CH₂-CH₂-S(O)_{0~2}-(C₁～C₆アルキル)；

(IV) -F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b}(ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は-H又はC₁～C₆アルキルである)からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されており、1個又は2個の二重結合を有するC₂～C₆アルケニル；

(V) -F、-Cl、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b}(ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は-H又はC₁～C₆アルキルである)からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されており、1個又は2個の三重結合を有するC₂～C₆アルキニル；

40

(VI) -(CH₂)_{n1}-(R_{1-アリール})(ここで、n₁は、0又は1であり、R_{1-アリール}は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル及びインダニル、インデニル、ジヒドロナフタイル、テトラリニルであり、これらは、アリール環上で1、2、3又は4個の次の置換基：

(A) C₁～C₃アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-NR_{1-a}R_{1-b}(ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は前記と同様に定義される)、-C≡N、-CF₃、C₁～C₃アルコキシからなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されているC₁～C₆アルキル、

50

(B) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(C) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(D) $-F$ 、 Cl 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(F) 1、2 又は 3 個の $-F$ で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(G) $-NR_N R_{N-2} R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、下記と同様に定義される)、

(H) $-OH$ 、

(I) $-C\equiv N$ 、

(J) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(K) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(L) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(M) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(N) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$

で任意に置換されている) ;

(VII) $-(CH_2)_{n_1}-(R_1-\text{ヘテロアリール})$ (ここで、 n_1 は、前記と同様に定義され、 $R_1-\text{ヘテロアリール}$ は、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、シノリニル、カルバゾリル、ペーターカルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンゾキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル- N -オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリノニルピロリル- N -オキシド、ピリミジニル- N -オキシド、ピリダジニル- N -オキシド、ピラジニル- N -オキシド、キノリニル- N -オキシド、インドリル- N -オキシド、インドリニル- N -オキシド、イソキノリル- N -オキシド、キナゾリニル- N -オキシド、キノキサリニル- N -オキシド、フタラジニル- N -オキシド、イミダゾリル- N -オキシド、イソオキサゾリル- N -オキシド、オキサゾリル- N -オキシド、チアゾリル- N -オキシド、インドリジニル- N -オキシド、インダゾリル- N -オキシド、ベンゾチアゾリル- N -オキシド、ベンズイミダゾリル- N -オキシド、ピロリル- N -オ

10

20

30

40

50

キシド、オキサジアゾリルN-オキシド、チアジアゾリルN-オキシド、トリアゾリルN-オキシド、テトラゾリルN-オキシド、ベンゾチオピラニルS-オキシド及びベンゾチオピラニルS, S-ジオキシドからなる群から選択され、 R_1 -ヘテロアリールは、水素により置換されている親 R_N -ヘテロアリールのいずれかの環原子により $-(CH_2)_{n_1}$ に結合しており、 R_1 -ヘテロアリール基への新たな結合が、該水素原子及びその結合を置換し、ヘテロアリールは、任意に、1、2、3又は4個の次の置換基：

(1) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されており、1個又は2個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(3) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されており、1個又は2個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(6) 1、2又は3個の $-F$ で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(7) $-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、下記と同様に定義される)、

(8) $-OH$ 、

(9) $-C \equiv N$ 、

(10) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(11) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(14) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$

よって置換されているが、 n_1 が0である場合、 R_1 -ヘテロアリールは、窒素によって炭素鎖に結合していない)；又は、

(V I I I) $-(CH_2)_{n_1}-(R_1\text{-ヘテロサイクル})$ (ここで、 n_1 は、前記と同様に定義され、 R_1 -ヘテロサイクルは、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルS-オキシド、チオモルホリニルS, S-ジオキシド、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニルS, S-ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニルS-オキシド、テトラヒドロチエニルS, S-ジオキシド及びホモチオモルホリニルS-オキシドからなる群から選択され、 R_1 -ヘテロサイクルは、水素により置換されている親 R_N -ヘテロサイクルのいずれかの原子により結合しており、 R_1 -ヘテロサイクル基への新たな結合が、該水素原子及びその結合を置換し、ヘテロサイクルは、1、2、3又は4個の以下の置換基：

10

20

30

40

50

(1) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(3) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(5) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(6) 1、2 又は 3 個の $-F$ で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(7) $-NR_N R_{N-2} R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、下記と同様に定義される)、

(8) $-OH$ 、

(9) $-C \equiv N$ 、

(10) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(11) $-CO-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(14) $-SO_2-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 、

(15) $=O$

で置換されているが、 n_1 が 0 である場合、 R_1 -ヘテロサイクルは、窒素によっては炭素鎖に結合していない) であり；

上式中、 R_2 は：

(I) $-H$ ；

(II) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル；

(III) $-(CH_2)_{0-4} \sim R_{2-1}$ (ここで、 R_{2-1} は、 R_1 -アリール又は R_1 -ヘテロアリールであり、 R_1 -アリール及び R_1 -ヘテロアリールは前記と同様に定義される)；

(IV) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル；

(V) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル；

10

20

30

40

50

(V I) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $(CH_2)_{0-4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル

からなる群から選択され、

上式中、 R_3 は、

(I) $-H$;

(I I) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル;

10

(I I I) $-(CH_2)_{0-4} \sim R_{2-1}$ (ここで、 R_{2-1} は、 R_1 -アリール又は R_1 -ヘテロアリールであり、 R_1 -アリール 及び R_1 -ヘテロアリール は前記と同様に定義される);

(I V) 1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル;

(V) 1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル;

(V I) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $(CH_2)_{0-4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル

20

からなる群から選択され、

上式中、 R_2 及び R_3 は、それらが結合している炭素と一緒に、3、4、5、6 及び 7 個の炭素原子を有し、その内の 1 個の炭素原子が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_{N-2}-$ (ここで、 R_{N-2} は下記と同様に定義される) からなる群から選択されるヘテロ原子で任意に置換されている炭素環を形成し;

上式中、 R_N は:

(I) $R_{N-1}-X_N-$ (ここで、

X_N は:

(A) $-CO-$ 、

(B) $-SO_2-$ 、

30

(C) $-(CR'R'')_{1-6}$ 、(ここで、 R' 及び R'' は同じか異なり、 $-H$ 及び $C_1 \sim C_4$ アルキルである)、

(D) $-CO-(CR'R'')_{1-6}-X_{N-1}$ (ここで、 X_{N-1} は、 $-O-$ 、 $-S-$ 及び $-NR'-$ からなる群から選択され、 R' 及び R'' は前記と同様に定義される)、

(E) 単結合

からなる群から選択され、

R_{N-1} は、

(A) R_N -アリール (ここで、 R_N -アリール は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、テトラリル、インダニル、ジヒドロナフチル又は 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテニルであり、これらは、同じか異なる下記の 1、2 又は 3 個の置換基:

40

(1) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

50

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じか異なり、

(a) $-H$ 、

(b) (i) $-OH$ 、(ii) $-NH_2$ からなる群から選択される 1 個の置換基で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(c) 1 から 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(d) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) 1 又は 2 個の二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(h) 1 又は 2 個の三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(i) 1 個の二重結合及び 1 個の三重結合を有する $C_1 \sim C_6$ アルキル

、

(j) $-R_1$ - アリール (ここで、 R_1 - アリール は、前記と同様に定義される)、

(k) $-R_1$ - ヘテロアリール (ここで、 R_1 - ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)、

からなる群から選択される)、

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(1, 2 \text{ 又は } 3 \text{ 個の二重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(1, 2 \text{ 又は } 3 \text{ 個の三重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1$ - アリール (R_1 - アリール は、前記と同様に定義される)、

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1$ - ヘテロアリール (R_1 - ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)、

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1$ - ヘテロサイクル (R_1 - ヘテロサイクル は、前記と同様に定義される)、

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$ (R_{N-4} は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S - オキシド、ホモチオモルホリニル S, S - ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、各基は、1、2、3 又は 4 個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意に置換されている)

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$ (R_{N-5} は、

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_1 \text{ - アリール})$ (ここで、 R_1 - アリール は、前記と同様に定義される)、

(c) 1 又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1 又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(f) $-(CH_2)_{0-2}-(R_1 \text{ - ヘテロアリール})$ (ここで、 R_1 - ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)

からなる群から選択される)

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は前記と同様に定義される)、

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

10

20

30

40

50

- (19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、
 (20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、
 (21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$
 (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、
 (22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、
 (23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、
 (24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ (ここで、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、
 (25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、
 (26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は、前記と同様に定義される)、
 (27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{N-アリール-1})_2$
 (ここで、 $R_{N-アリール-1}$ は $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである)、
 (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、
 (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、
 (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、
 (32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、
 (33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、
 (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(1, 2, 3, 4 \text{ 又は } 5 \text{ 個の } -F \text{ で任意に置換されている } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (35) $C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ 、
 (36) $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、
 (37) $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、
 (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$
 (ここで、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、
 (39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル}$ 、
 によって任意に置換されている)、
 (B) $-R_{N-ヘテロアリール}$ (ここで、 $R_{N-ヘテロアリール}$ は、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イソチアゾリル、ナフチ

10

20

30

40

50

リジニル、シノリニル、カルバゾリル、ペーターカルボリニル、イソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベンゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロチエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、ヘノキサジニル、フェノチアジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンゾキサジニル、ジヒドロベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロクマリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリノニルピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N-オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキシド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N-オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N-オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド及びベンゾチオピラニルS、S-ジオキシドからなる群から選択され、
 R_N -ヘテロアリールは、水素により置換されている親 R_N -ヘテロアリールのいずれかの原子により結合しており、 R_N -ヘテロアリール基への新たな結合が、該水素原子及びその結合を置換し、ヘテロアリールは、以下の1、2、3又は4個の置換基：

(1) $C_1 \sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、
 -C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b}（ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される）からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) -OH、

(3) -NO₂、

(4) -F、-Cl、-Br及び-I、

(5) -CO-OH、

(6) -C≡N、

(7) -(CH₂)₀₋₄-CO-NR_{N-2}R_{N-3}（ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じか異なり、

(a) -H、

(b) (i) -OH、(ii) -NH₂ からなる群から選択される1個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(c) 1から3個の-F、-Cl、-Br、-Iで任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(d) -C₃~C₇ シクロアルキル、

(e) -(C₁~C₂ アルキル)- (C₃~C₇ シクロアルキル)、

(f) -(C₁~C₆ アルキル)-O-(C₁~C₃ アルキル)、

(g) 1又は2個の二重結合を有する-C₂~C₆ アルケニル、

(h) 1又は2個の三重結合を有する-C₂~C₆ アルケニル、

(i) 1個の二重結合及び1個の三重結合を有する $C_1 \sim C_6$ アルキル鎖、

(j) -R_{1-アリール}（ここで、 $R_{1-アリール}$ は、前記と同様に定義される）、

(k) -R_{1-ヘテロアリール}（ここで、 $R_{1-ヘテロアリール}$ は、前記と同様に定義される）、

10

20

30

40

50

からなる群から選択される)、

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(1, 2 \text{ 又は } 3 \text{ 個の二重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルケニル})$ 、

(10) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(1, 2 \text{ 又は } 3 \text{ 個の三重結合を有する } C_2 \sim C_{12} \text{ アルキニル})$ 、

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1$ - アリール (R_1 - アリール は、前記と同様に定義される)、

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1$ - ヘテロアリール (R_1 - ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)、 10

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_1$ - ヘテロサイクル (R_1 - ヘテロサイクル は、前記と同様に定義される)、

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$ (R_{N-4} は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S - オキシド、ホモチオモルホリニル S, S - ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、各基は、1、2、3 又は 4 個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意に置換されている)

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$ (R_{N-5} は、

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 20

(b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_1 \text{ - アリール})$ (ここで、 R_1 - アリール は、前記と同様に定義される)、

(c) 1 又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1 又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(f) $-(CH_2)_{0-2}-(R_1 \text{ - ヘテロアリール})$ (ここで、 R_1 - ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)

からなる群から選択される)

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は前記と同様に定義される)、 30

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{N-2}$ (ここで、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、 40

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は、前記と同様に定義される)、

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{N-1} \text{ - アリール} - 1)_2$ (ここで、 $R_{N-1} \text{ - アリール} - 1$ は $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである)、

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、 50

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(1, 2, 3, 4 \text{ 又は } 5 \text{ 個の } -F \text{ で任意に置換されている } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

10

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{N-2}$ (ここで、 R_{N-5} 及び R_{N-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)

20

(39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキルで任意に置換されている)、

(C) $R_{N-アリール}-W-R_{N-アリール}$ 、

(D) $R_{N-アリール}-W-R_{N-ヘテロアリール}$ 、

(E) $R_{N-アリール}-W-R_{N-1-ヘテロサイクル}$ (ここで、 $R_{N-ヘテロサイクル}$ は、 $R_{1-ヘテロサイクル}$ と同様に定義される)、

(F) $R_{N-ヘテロアリール}-W-R_{N-アリール}$ 、

(G) $R_{N-ヘテロアリール}-W-R_{N-ヘテロアリール}$ 、

30

(H) $R_{N-ヘテロアリール}-W-R_{N-1-ヘテロサイクル}$ (ここで、 $R_{N-1-ヘテロサイクル}$ は、 $R_{1-ヘテロサイクル}$ と同様に定義される)、

(I) $R_{N-ヘテロサイクル}-W-R_{N-アリール}$ 、

(J) $R_{N-ヘテロサイクル}-W-R_{N-ヘテロアリール}$ 、

(K) $R_{N-ヘテロサイクル}-W-R_{N-1-ヘテロサイクル}$ (ここで、 W は、

(1) $-(CH_2)_{0-4}-$ 、

(2) $-O-$ 、

(3) $-S(O)_{0-2}-$ 、

(4) $-N(R_{N-5})$ (ここで、 R_{N-5} は、前記と同様に定義される)

又は

40

(5) $-CO-$

である)

からなる群から選択される) ;

(II) $-CO-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ (ここでアルキルは:

(A) $-OH$ 、

(B) $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(C) $-C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、

(D) $-CO-O-R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-フェニル$ である)、

(E) $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じか

50

異なり、前記と同様に定義される)、

(F) - CO - R_{N-4} (ここで、R_{N-4} は前記と同様に定義される)、

(G) - SO₂ - (C₁ ~ C₈ アルキル)、

(H) - SO₂ - NR_{N-2} R_{N-3} (ここで、R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(I) - NH - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(J) - NH - CO - O - R_{N-8} (ここで、R_{N-8} は前記と同様に定義される)、

(K) - NR_{N-2} R_{N-3} (ここで、R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(L) - R_{N-4} (ここで、R_{N-4} は前記と同様に定義される)、

(M) - O - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(N) - O - CO - NR_{N-8} R_{N-8} (ここで、R_{N-8} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(O) - O - (C₁ ~ C₅ アルキル) - COOH、

(P) - O - (1個、2個又は3個の - F、- Cl、- Br、- I で任意に置換されている C₁ ~ C₆ アルキル)、

(Q) - NH - SO₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(R) - F、- Cl

からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されている)、

(III) - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル) - O - (C₁ ~ C₆ アルキル) (ここでアルキルは:

(A) - OH、

(B) - C₁ ~ C₆ アルコキシ、

(C) - C₁ ~ C₆ チオアルコキシ、

(D) - CO - O - R_{N-8} (ここで、R_{N-8} は、- H、C₁ ~ C₆ アルキル又は - フェニルである)、

(E) - CO - NR_{N-2} R_{N-3} (ここで、R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(F) - CO - R_{N-4} (ここで、R_{N-4} は前記と同様に定義される)、

(G) - SO₂ - (C₁ ~ C₈ アルキル)、

(H) - SO₂ - NR_{N-2} R_{N-3} (ここで、R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(I) - NH - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(J) - NH - CO - O - R_{N-8} (ここで、R_{N-8} は前記と同様に定義される)、

(K) - NR_{N-2} R_{N-3} (ここで、R_{N-2} 及び R_{N-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(L) - R_{N-4} (ここで、R_{N-4} は前記と同様に定義される)、

(M) - O - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(N) - O - CO - NR_{N-8} R_{N-8} (ここで、R_{N-8} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(O) - O - (C₁ ~ C₅ アルキル) - COOH、

(P) - O - (1個、2個又は3個の - F、- Cl、- Br、- I で任意に置換されている C₁ ~ C₆ アルキル)、

(Q) - NH - SO₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(R) - F、- Cl

からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されている)、

(IV) - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル) - S - (C₁ ~ C₆ アルキル) (ここでアルキルは:

10

20

30

40

50

- (A) $-\text{OH}$ 、
 (B) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、
 (C) $-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ チオアルコキシ、
 (D) $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-8}$ は、前記と同様に定義される)

、
 (E) $-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2} \text{R}_{\text{N}-3}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{N}-3}$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(F) $-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-4}$ は前記と同様に定義される)、

(G) $-\text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、

(H) $-\text{SO}_2 - \text{NR}_{\text{N}-2} \text{R}_{\text{N}-3}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{N}-3}$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、 10

(I) $-\text{NH}-\text{CO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、

(J) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-8}$ は前記と同様に定義される)、

(K) $-\text{NR}_{\text{N}-2} \text{R}_{\text{N}-3}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{N}-3}$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(L) $-\text{R}_{\text{N}-4}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-4}$ は前記と同様に定義される)、

(M) $-\text{O}-\text{CO} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、

(N) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-8} \text{R}_{\text{N}-8}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-8}$ は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、 20

(O) $-\text{O} - (\text{C}_1 \sim \text{C}_5 \text{ アルキル}) - \text{COOH}$ 、

(P) $-\text{O} - (1 \text{ 個}、2 \text{ 個又は} 3 \text{ 個の} -\text{F}、-\text{Cl}、-\text{Br}、-\text{I} \text{ で任意に置換されている} \text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、

(Q) $-\text{NH}-\text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$ 、

(R) $-\text{F}、-\text{Cl}$

からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている)、

(V) $-\text{CO}-\text{CH}(-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-10})-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{R}_{\text{N}-\text{アリール}}/\text{R}_{\text{N}-\text{ヘテロアリール}}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-\text{アリール}}$ 及び $\text{R}_{\text{N}-\text{ヘテロアリール}}$ は、前記と同様に定義され、 $\text{R}_{\text{N}-10}$ は、

(A) $-\text{H}$ 、 30

(B) $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、

(C) $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、

(D) 1 個の二重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、

(E) 1 個の三重結合を有する $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、

(F) $\text{R}_1 - \text{アリール}$ (ここで、 $\text{R}_1 - \text{アリール}$ は前記と同様に定義される)、

(G) $\text{R}_{\text{N}-\text{ヘテロアリール}}$ ($\text{R}_{\text{N}-\text{ヘテロアリール}}$ は、前記と同様に定義される) 30

からなる群から選択される)、

(VI) $-\text{CO} - (\text{C}_3 \sim \text{C}_8 \text{ シクロアルキル})$ (ここで、シクロアルキルは、

(A) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{OH}$ 、 40

(B) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルコキシ}$ 、

(C) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ チオアルコキシ}$ 、

(D) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_{\text{N}-8}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-8}$ は、 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル又はフェニルである)、

(E) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{NR}_{\text{N}-2} \text{R}_{\text{N}-3}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-2}$ 及び $\text{R}_{\text{N}-3}$ は同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(F) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CO}-\text{R}_{\text{N}-4}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-4}$ は前記と同様に定義される)、

(G) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2 - (\text{C}_1 \sim \text{C}_8 \text{ アルキル})$ 、

(H) $-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{SO}_2 - \text{NR}_{\text{N}-2} \text{R}_{\text{N}-3}$ (ここで、 $\text{R}_{\text{N}-2}$ 及 50

び R_{N-3} は同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(I) $-(CH_2)_{0-4}-NH-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(J) $-(CH_2)_{0-4}-NH-CO-O-R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、前記と同様に定義される)、

(K) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{N-2}R_{N-3}$ (ここで、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(L) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は、前記と同様に定義される)、

(M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、 10

(O) $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-COOH$ 、

(P) $-O-(1 \text{ 個、} 2 \text{ 個又は} 3 \text{ 個の}-F、-Cl、-Br、-I \text{ で任意に置換されている } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(Q) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び

(R) $-F、-Cl$

からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で任意に置換されている)

であり;

上式中、 R_c は:

(I) $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル、}-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C \equiv N、-CF_3、C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ、}-O-\text{フェニル、}-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、 $-OC=ONR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、 $-S(=O)_{0-2}R_{1-a}$ (ここで、 R_{1-a} は、前記と同様に定義される)、 $-NR_{1-a}C=ONR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、 $-C=ONR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) 及び $-S(=O)_2NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 20

(II) $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル、}-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C \equiv N、-CF_3、C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ、}-O-\text{フェニル、}-CO-OH、}-CO-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})、}-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で、シクロアルキルが置換されている $-(CH_2)_{0-3}-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 30

(III) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-\text{アリール}}$

(ここで、 R_{C-x} 及び R_{C-y} は、

$-H$ 、

1 又は 2 個の $-OH$ で任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキル、

1、2 又は 3 個の $-F$ で任意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、

$-(CH_2)_{0-4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 40

1 又は 2 個の二重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

1 又は 2 個の三重結合を含む $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

であり、 R_{C-x} 及び R_{C-y} は、それらが結合している炭素と一緒に、3、4、5、6 及び 7 個の炭素原子を有し、その内の 1 個の炭素原子が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR_{N-2}-$ 及び $R_{C-\text{アリール}}$ ($R_{C-\text{アリール}}$ は、 $R_{N-\text{アリール}}$ の前記定義と同様に定義される) からなる群から選択されるヘテロ原子で任意に置換されている炭素環を形成する);

(IV) $-(CR_{C-x}R_{C-y})_{0-4}-R_{C-\text{ヘテロアリール}}$ (ここで、 $R_{C-\text{ヘテロアリール}}$ は、 $R_{N-\text{ヘテロアリール}}$ の前記定義と同様に定義され、 R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、 50

(V) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — アリール — R_C — アリール (ここで、R_C — アリール、R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、

(VI) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — アリール — R_C — ヘテロアリール (ここで、R_C — アリール、R_C — ヘテロアリール、R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、

(VII) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — ヘテロアリール — R_C — アリール (ここで、R_C — ヘテロアリール、R_C — アリール、R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、

(VIII) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — ヘテロアリール — R_C — ヘテロアリール (ここで、R_C — ヘテロアリール、R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、 10

(IX) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — アリール — R_C — ヘテロサイクル (ここで、R_C — アリール、R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義され、R_C — ヘテロサイクルは、R_N — ヘテロサイクルの前記定義と同様に定義される)、

(X) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — ヘテロアリール — R_C — ヘテロサイクル (ここで、R_C — ヘテロアリール、R_C — ヘテロサイクル、R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、

(XI) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — ヘテロサイクル — R_C — アリール (ここで、R_C — ヘテロサイクル、R_C — アリール、R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、 20

(XII) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — ヘテロサイクル — R_C — ヘテロアリール (ここで、R_C — ヘテロサイクル、R_C — ヘテロアリール、R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、

(XIII) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — ヘテロサイクル — R_C — ヘテロサイクル (ここで、R_C — ヘテロサイクル、R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、

(XIV) — (C R_{C-x} R_{C-y})₀₋₄ — R_C — ヘテロサイクル (ここで、R_C — ヘテロサイクル、R_{C-x} 及び R_{C-y} は、前記と同様に定義される)、

(XV) — [C (R_{C-1}) (R_{C-2})]₁₋₃ — CO — N — (R_{C-3})₂ (ここで、R_{C-1} 及び R_{C-2} は同じか異なり、 30

(A) — H、

(B) C₁ ~ C₃ アルキル、— F、— Cl、— Br、— I、— OH、— SH、— C≡N、— CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、— オフェニル、— NR_{1-a} R_{1-b} (ここで、R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている — C₁ ~ C₆ アルキル、

(C) C₁ ~ C₃ アルキル、— F、— Cl、— Br、— I、— OH、— SH、— C≡N、— CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、— オフェニル、— NR_{1-a} R_{1-b} (ここで、R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 又は 2 個の二重結合を有する C₂ ~ C₆ アルケニル、 40

(D) C₁ ~ C₃ アルキル、— F、— Cl、— Br、— I、— OH、— SH、— C≡N、— CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、— オフェニル、— NR_{1-a} R_{1-b} (ここで、R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 又は 2 個の三重結合を有する C₂ ~ C₆ アルキニル、

(E) — (CH₂)₁₋₂ — S(O)₀₋₂ — (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(F) C₁ ~ C₃ アルキル、— F、— Cl、— Br、— I、— OH、— SH、— C≡N、— CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、— オフェニル、— NR_{1-a} R_{1-b} (ここで、R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている — (CH₂)₀₋₄ — C₃ ~ C₇ シクロアル 50

キル、

(G) — ($C_1 \sim C_4$ アルキル) — R_C — アリール (ここで、 R_C — アリール は、 R_1 — アリール と同様に定義される)、

(H) — ($C_1 \sim C_4$ アルキル) — R_C — ヘテロアリール (ここで、 R_C — ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)、

(I) — ($C_1 \sim C_4$ アルキル) — R_C — ヘテロサイクル (ここで、 R_C — ヘテロサイクル は、前記と同様に定義される)、

(J) — R_C — ヘテロアリール (ここで、 R_C — ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)、

(K) — R_C — ヘテロサイクル (ここで、 R_C — ヘテロサイクル は、前記と同様に定義される)、 10

(M) — (CH_2)₁₋₄ — R_C — (CH_2)₀₋₄ — R_C — アリール、
(ここで、 R_C — は、—O—、—S—又は—NR_{C-5}であり、 R_C — は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R_C — アリール は、前記と同様に定義される)、

(N) — (CH_2)₁₋₄ — R_C — (CH_2)₀₋₄ — R_C — ヘテロアリール (ここで、 R_C — 及び R_C — ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)、

(O) — R_C — アリール、 (ここで、 R_C — アリール は、前記と同様に定義される)

からなる群から選択され、

R_{C-3} は、同じか異なり、 20

(A) — H、

(B) $C_1 \sim C_3$ アルキル、—F、—Cl、—Br、—I、—OH、—SH、— $C \equiv N$ 、—CF₃、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、—O—フェニル、—NR_{1-a}R_{1-b} (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている— $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(C) $C_1 \sim C_3$ アルキル、—F、—Cl、—Br、—I、—OH、—SH、— $C \equiv N$ 、—CF₃、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、—O—フェニル、—NR_{1-a}R_{1-b} (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 30

(D) $C_1 \sim C_3$ アルキル、—F、—Cl、—Br、—I、—OH、—SH、— $C \equiv N$ 、—CF₃、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、—O—フェニル、—NR_{1-a}R_{1-b} (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されており、1 又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(E) $C_1 \sim C_3$ アルキル、—F、—Cl、—Br、—I、—OH、—SH、— $C \equiv N$ 、—CF₃、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、—O—フェニル、—NR_{1-a}R_{1-b} (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている—(CH_2)₀₋₄— $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 40

(F) — R_C — アリール、 (ここで、 R_C — アリール は、前記と同様に定義される)

(G) — R_C — ヘテロアリール (ここで、 R_C — ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)、

(H) — R_C — ヘテロサイクル (ここで、 R_C — ヘテロサイクル は、前記と同様に定義される)、

(I) — ($C_1 \sim C_4$ アルキル) — R_C — アリール (ここで、 R_C — アリール は、前記と同様に定義される)、

(J) — ($C_1 \sim C_4$ アルキル) — R_C — ヘテロアリール (ここで、 R_C — ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)、 50

(K) — (C₁ ~ C₄ アルキル) — R_C — ヘテロサイクル (ここで、R_C — ヘテロサイクルは、前記と同様に定義される)である)

(XVI) — CH (R_C — アリール)₂ (ここで、R_C — アリールは、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(XVII) — CH (R_C — ヘテロアリール)₂ (ここで、R_C — ヘテロアリールは、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(XVIII) — CH (R_C — アリール) (R_C — ヘテロアリール) (ここで、R_C — アリール及びR_C — ヘテロアリールは、前記と同様に定義される)、

(XIX) R_C — アリール又はR_C — ヘテロアリール又はR_C — ヘテロサイクルに縮合している—シクロペンチル、—シクロヘキシル又は—シクロヘプチル環 (ここで、R_C — アリール又はR_C — ヘテロアリール又はR_C — ヘテロサイクルは前記と同様に定義され、シクロペンチル、シクロヘキシル又は—シクロヘプチルの1個の炭素は、NH、NR_{N-5}、O、S(=O)₀₋₂で任意に置換されており、シクロペンチル、シクロヘキシル又は—シクロヘプチルは、1又は2個の—C₁ ~ C₃ アルキル、—F、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、=O、—NR_{1-a}R_{1-b} (ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は前記と同様に定義される)で任意に置換されている)

(XX) C₁ ~ C₃ アルキル、—F、—Cl、—Br、—I、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、—オフェニル、—NR_{1-a}R_{1-b} (ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は前記と同様に定義される)からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されており、1個又は2個の二重結合を含むC₂ ~ C₁₀ アルケニル、

(XXI) C₁ ~ C₃ アルキル、—F、—Cl、—Br、—I、—OH、—SH、—C≡N、—CF₃、C₁ ~ C₆ アルコキシ、—オフェニル、—NR_{1-a}R_{1-b} (ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は前記と同様に定義される)からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されており、1個又は2個の三重結合を含むC₂ ~ C₁₀ アルキニル、

(XXII) — (CH₂)₀₋₁ — CHR_{C-6} — (CH₂)₀₋₁ — R_C — アリール (ここで、R_C — アリールは前記と同様に定義され、R_{C-6}は、—(CH₂)₀₋₆ — OHである)、

(XXIII) — (CH₂)₀₋₁ — CHR_{C-6} — (CH₂)₀₋₁ — R_C — ヘテロアリール (ここで、R_C — ヘテロアリール及びR_{C-6}は前記と同様に定義される)、

(XXIV) — CH (—R_C — アリール又はR_C — ヘテロアリール) — CO — O (C₁ ~ C₄ アルキル) (ここで、R_C — アリール及びR_C — ヘテロアリールは前記と同様に定義される)、

(XXV) — CH (—CH₂ — OH) — CH (—OH) — micro — NO₂、

(XXVI) (C₁ ~ C₆ アルキル) — O — (C₁ ~ C₆ アルキル) — OH、

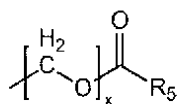
(XXVII) — CH₂ — NH — CH₂ — CH (—O — CH₂ — CH₃)₂、

(XXVIII) — H、

(XXIX) — (CH₂)₀₋₆ — C(=NR_{1-a}) (NR_{1-a}R_{1-b}) (ここで、R_{1-a}及びR_{1-b}は前記と同様に定義される)であり；

上式中、R₄は、下式

【化2】



であり (ここで、xは、0又は1であり、R₅は、Hであるか、又は

(I) R_{P-1} (ここで、 R_{P-1} は：

(A) $-Y-R_{P-アリール}$ (ここで、 Y は、存在しないか、酸素であり、及び $R_{P-アリール}$ は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、テトラリニル、インダニル又は6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ [a] シクロヘプテニルであり、同じか異なる1, 2又は3個の下記の置換基：

(1) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は独立に、 $-H$ 又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである) からなる群から選択される1, 2又は3個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(2) $-OH$ 、

(3) NO_2 、

(4) $-F$ 、 Cl 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、

(a) $-H$ 、

(b) (i) $-OH$ 、(ii) $-NH_2$ からなる群から選択される1個の置換基で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(c) 1から3個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(d) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) 1又は2個の二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(h) 1又は2個の三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(i) 1個の二重結合及び1個の三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(j) $-R_{P-アリール}$ (ここで、 $-R_{P-アリール}$ は、前記と同様に定義される)、

(k) $-R_{P-ヘテロアリール}$ (ここで、 $R_{P-ヘテロアリール}$ は、前記と同様に定義される)、及び

(l) $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキル

からなる群から選択される)、

(8) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(9) 1, 2又は3個の二重結合を有する $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2 \sim C_{12})$ アルケニル、

(10) 1, 2又は3個の三重結合を有する $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_2 \sim C_{12})$ アルキニル、

(11) $-(CH_2)_{0-4}-CO-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(12) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{P-アリール}$ ($R_{P-アリール}$ は、前記と同様に定義される)、

(13) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{P-ヘテロアリール}$ ($R_{P-ヘテロアリール}$ は、前記と同様に定義される)、

(14) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{P-ヘテロサイクル}$ ($R_{P-ヘテロサイクル}$ は、

(A) モルホリニル、

(B) チオモルホリニル、

(C) チオモルホリニル S-オキシド、

(D) チオモルホリニル S, S-ジオキシド、

10

20

30

40

50

- (E) ピペラジニル、
- (F) ホモピペラジニル、
- (G) ピロリジニル、
- (H) ピロリニル、
- (I) テトラヒドロピラニル、
- (J) ピペリジニル、
- (K) テトラヒドロフラニル、
- (L) テトラヒチオフェニル、
- (M) ホモピペリジニル、
- (N) イミダゾリジン、
- (O) イミダゾリジンジオン及び
- (P) ジチアン

10

からなる群から選択され、水素により置換されている親 R_P -ヘテロサイクル基のいずれかの原子により、 R_P -ヘテロサイクル基が結合しており、 R_P -ヘテロサイクル基への新たな結合が、該水素原子及びその結合を置換し、ヘテロサイクルは、1から4個の以下の置換基：

(1) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-O-CO-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシからなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

20

(2) 1個又は2個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(3) 1個又は2個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及び $-I$ 、

(5) $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、

(6) 1から3個の $-F$ で任意に置換されている $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(7) $-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、下記と同様に定義される)、

(8) $-OH$ 、

(9) $-C \equiv N$ 、

(10) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(11) $-CO-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、

(12) $-SO_2-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(13) $-CO-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)、

(14) $-SO_2-$ ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、

(15) $=O$ 又は

(16) $-O-CO-$ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)

30

40

で任意に置換されている)；

(15) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$ (R_{N-4} は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル S -オキシド、ホモチオモルホリニル S 、 S -ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、ここで、各基は、1、2、3又は4個の $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意に置換されている)

(16) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-5}$ (R_{N-5} は、

(a) $C_1 \sim C_6$ アルキル、

(b) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{P-アリール})$ (ここで、 $R_{P-アリール}$ は、前記と同様に定義される)、

50

(c) 1 又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(d) 1 又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(e) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、及び

(f) $-(CH_2)_{0-2}-(R_{P-ヘテロアリール})$ (ここで、 $R_{P-ヘテロアリール}$ は、前記と同様に定義される) からなる群から選択される)

(17) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は前記と同様に定義される)、

(18) $-(CH_2)_{0-4}-SO-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(19) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1 \sim C_{12} \text{ アルキル})$ 、

(20) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(21) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-O-R_{N-5}$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(22) $-(CH_2)_{0-4}-N(H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(23) $-(CH_2)_{0-4}-N-CS-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(24) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-CO-R_{P-2}$ (ここで、 R_{N-5} 及び R_{P-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(25) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(26) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は、前記と同様に定義される)、

(27) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(28) $-(CH_2)_{0-4}-O-P(O)-(OR_{N-アリール-1})_2$ (ここで、 $R_{N-アリール-1}$ は $-H$ 又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである)、

(29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(31) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_{N-5})_2-COOH$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_{N-5})_2$ (ここで、 R_{N-5} は前記と同様に定義される)、

(34) $-(CH_2)_{0-4}-O-(1, 2, 3, 4 \text{ 又は } 5 \text{ 個の } -F \text{ で任意に置換されている } C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(36) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1 個又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(37) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) で任意に置換されており、1 個又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H \text{ 又は } R_{N-5})-SO_2-R_{P-2}$ (ここで、 R_{N-5} 及び R_{P-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、又は、

10

20

30

40

50

(39) - (CH₂)₀₋₄ - C₃ ~ C₇ シクロアルキル
で任意に置換されている)、

(B) - Y - R_P - ヘテロアリール (ここで、Yは、存在しないか、酸素であり、R_P - ヘテロアリールは、

- (A) ピリジニル、
- (B) ピリミジニル、
- (C) キノリニル、
- (F) ベンゾチエニル、
- (G) インドリル、
- (H) インドリニル、
- (I) ピリダジニル、
- (J) ピラジニル、
- (K) イソインドリル、
- (L) イソキノリル、
- (M) キナゾリニル、
- (N) キノキサリニル、
- (O) フタラジニル、
- (P) イミダゾリル、
- (Q) イソオキサゾリル、
- (R) ピラゾリル、
- (S) オキサゾリル、
- (T) チアゾリル、
- (U) インドリジニル、
- (V) インダゾリル、
- (W) ベンゾチアゾリル、
- (X) ベンズイミダゾリル、
- (Y) ベンゾフラニル、
- (Z) フラニル、
- (AA) チエニル、
- (BB) ピロリル、
- (CC) オキサジアゾリル、
- (DD) チアジアゾリル、
- (EE) トリアゾリル、
- (FF) テトラゾリル、
- (II) オキサゾロピリジニル、
- (JJ) イミダゾピリジニル、
- (KK) イソチアゾリル、
- (LL) ナフチリジニル、
- (MM) シノリニル、
- (NN) カルバゾリル、
- (OO) ベーターカルボリニル、
- (PP) イソクロマニル、
- (QQ) クロマニル、
- (SS) テトラヒドロイソキノリニル、
- (TT) イソインドリニル、
- (UU) イソベンゾテトラヒドロフラニル、
- (VV) イソベンゾテトラヒドロチエニル、
- (WW) イソベンゾチエニル、
- (XX) ベンゾオキサゾリル、
- (YY) ピリドピリジニル、

10

20

30

40

50

(Z Z) ベンゾテトラヒドロフラニル、
 (A A A) ベンゾテトラヒドロチエニル、
 (B B B) プリニル、
 (C C C) ベンゾジオキソリル、
 (D D D) トリアジニル、
 (E E E) フェノキサジニル、
 (F F F) フェノチアジニル、
 (G G G) プテリジニル、
 (H H H) ベンゾチアゾリル、
 (I I I) イミダゾピリジニル、
 (J J J) イミダゾチアゾリル、
 (K K K) ジヒドロベンズイソキサジニル、
 (L L L) ベンズイソキサジニル、
 (M M M) ベンゾキサジニル、
 (N N N) ジヒドロベンズイソチアジニル、
 (O O O) ベンゾピラニル、
 (P P P) ベンゾチオピラニル、
 (Q Q Q) クマリニル、
 (R R R) イソクマリニル、
 (S S S) クロモニル、
 (T T T) クロマノニル、及び
 (U U U) ピリジニル-N-オキシド

10

20

からなる群から選択され、

R_P -ヘテロアリール基は、水素により置換されている親 R_N -ヘテロアリール基のいずれかの原子により結合しており、 R_P -ヘテロアリール基への新たな結合が、該水素原子及びその結合を置換し、ヘテロアリールは、1、2、3又は4個の以下の置換基：

(1) $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ （ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される）からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

30

(2) $-OH$ 、

(3) $-NO_2$ 、

(4) $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、

(5) $-CO-OH$ 、

(6) $-C \equiv N$ 、

(7) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{P-2}R_{P-3}$ （ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、

(a) $-H$ 、

(b) (i) $-OH$ 、(ii) $-NH_2$ からなる群から選択される1個の置換基で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

40

(c) 1から3個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ で任意に置換されている $-C_1 \sim C_6$ アルキル、

(d) $-C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、

(e) $-(C_1 \sim C_2 \text{ アルキル})-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ 、

(f) $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-O-(C_1 \sim C_3 \text{ アルキル})$ 、

(g) 1又は2個の二重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、

(h) 1又は2個の三重結合を有する $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、

(i) 1個の二重結合及び1個の三重結合を有する $-C_1 \sim C_6$ アルキ

ル鎖、

(j) $-R_{P-アリール}$ （ここで、 $R_{P-アリール}$ は、前記と同様に定

50

義される)、

(k) - R_P - ヘテロアリール (ここで、R_P - ヘテロアリールは、前記と同様に定義される)、

からなる群から選択される)、

(8) - (CH₂)₀₋₄ - CO - (C₁ ~ C₁₂ アルキル)、

(9) - (CH₂)₀₋₄ - CO - (1、2又は3個の二重結合を有する C₂ ~ C₁₂ アルケニル)、

(10) - (CH₂)₀₋₄ - CO - (1、2又は3個の三重結合を有する C₂ ~ C₁₂ アルキニル)、

(11) - (CH₂)₀₋₄ - CO - (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

(12) - (CH₂)₀₋₄ - CO - R_P - アリール (R_P - アリールは、前記と同様に定義される)、

(13) - (CH₂)₀₋₄ - CO - R_P - ヘテロアリール (R_P - ヘテロアリールは、前記と同様に定義される)、

(14) - (CH₂)₀₋₄ - CO - R_P - ヘテロサイクル (R_P - ヘテロサイクルは、前記と同様に定義される)、

(15) - (CH₂)₀₋₄ - CO - R_{N-4} (R_{N-4}は、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ホモモルホリニル、ホモチオモルホリニル、ホモモルホリニル S-オキシド、ホモチオモルホリニル S, S-ジオキシド、ピロリニル及びピロリジニルからなる群から選択され、各基は、1、2、3又は4個の C₁ ~ C₆ アルキルで任意に置換されている)

(16) - (CH₂)₀₋₄ - CO - O - R_{N-5} (R_{N-5}は、

(a) C₁ ~ C₆ アルキル、

(b) - (CH₂)₀₋₂ - (R_P - アリール) (ここで、R_P - アリールは、前記と同様に定義される)、

(c) 1又は2個の二重結合を有する C₂ ~ C₆ アルケニル、

(d) 1又は2個の三重結合を有する C₂ ~ C₆ アルキニル、

(e) C₃ ~ C₇ シクロアルキル、

(f) - (CH₂)₀₋₂ - (R_P - ヘテロアリール) (ここで、R_P - ヘテロアリールは、前記と同様に定義される)

からなる群から選択される)

(17) - (CH₂)₀₋₄ - SO₂ - NR_{P-2} R_{P-3} (ここで、R_{P-2}及びR_{P-3}は前記と同様に定義される)、

(18) - (CH₂)₀₋₄ - SO - (C₁ ~ C₈ アルキル)、

(19) - (CH₂)₀₋₄ - SO₂ - (C₁ ~ C₁₂ アルキル)、

(20) - (CH₂)₀₋₄ - SO₂ - (C₃ ~ C₇ シクロアルキル)、

(21) - (CH₂)₀₋₄ - N(H又はR_{N-5}) - CO - O - R_{N-5} (ここで、R_{N-5}は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(22) - (CH₂)₀₋₄ - N(H又はR_{N-5}) - CO - N(R_{N-5})₂ (ここで、R_{N-5}は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(23) - (CH₂)₀₋₄ - N - CS - N(R_{N-5})₂ (ここで、R_{N-5}は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(24) - (CH₂)₀₋₄ - N(-H又はR_{N-5}) - CO - R_{P-2} (ここで、R_{N-5}及びR_{P-2}は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(25) - (CH₂)₀₋₄ - NR_{P-2} R_{P-3} (ここで、R_{P-2}及びR_{P-3}は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、

(26) - (CH₂)₀₋₄ - R_{N-4} (ここで、R_{N-4}は、前記と同様に定義される)、

(27) - (CH₂)₀₋₄ - O - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(28) - (CH₂)₀₋₄ - O - P(O) - (OR_{N-アリール-1})₂

- (ここで、 R_N -アリール-1 は-H又は $C_1 \sim C_4$ アルキルである)、
- (29) $-(CH_2)_{0-4}-O-CO-N(R_N-5)_2$ (ここで、 R_N-5 は前記と同様に定義される)、
- (30) $-(CH_2)_{0-4}-O-CS-N(R_N-5)_2$ (ここで、 R_N-5 は前記と同様に定義される)、
- (31) $-(CH_2)_{0-4}-O-N(R_N-5)_2$ (ここで、 R_N-5 は前記と同様に定義される)、
- (32) $-(CH_2)_{0-4}-O-(R_N-5)_2-COOH$ (ここで、 R_N-5 は前記と同様に定義される)、
- (33) $-(CH_2)_{0-4}-S-(R_N-5)_2$ (ここで、 R_N-5 は前記と同様に定義される)、 10
- (34) $-(CH_2)_{0-4}-O-$ (1、2、3、4又は5個の-Fで任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル)、
- (35) $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、
- (36) $C_1 \sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)で任意に置換されており、1個又は2個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルケニル、
- (37) $C_1 \sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)で任意に置換されており、1個又は2個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6$ アルキニル 20
- (38) $-(CH_2)_{0-4}-N(-H又は R_N-5)- $SO_2-R_{p-2}$$ (ここで、 R_N-5 及び R_{p-2} は同じでも異なってもよく、前記と同様に定義される)、
- (39) $-(CH_2)_{0-4}-C_3 \sim C_7$ シクロアルキルで任意に置換されている)、
- (C) R_P -アリール-W- R_P -アリール、
- (D) R_P -アリール-W- R_P -ヘテロアリール、
- (E) R_P -アリール-W- R_P -ヘテロサイクル、 30
- (F) R_P -ヘテロアリール-W- R_P -アリール、
- (G) R_P -ヘテロアリール-W- R_P -ヘテロアリール、
- (H) R_P -ヘテロアリール-W- R_P -ヘテロサイクル、
- (I) R_P -ヘテロサイクル-W- R_P -アリール、
- (J) R_P -ヘテロサイクル-W- R_P -ヘテロアリール、
- (K) R_P -ヘテロサイクル-W- R_P -ヘテロサイクル (ここで、Wは、
- (1) $-(CH_2)_{0-4}-$ 、
- (2) $-O-$ 、
- (3) $-S(O)_{0-2}$ 、
- (4) $-N(R_N-5)$ (ここで、 R_N-5 は、前記と同様に定義される) 40
- (5) $-CO-$; 又は
- (6) $-O-(CH_2)_{1-4}-$
- である)、及び
- (L) $-Y-R_P$ -ヘテロサイクル (ここで、Yは、存在しないか、酸素であり、 R_P -ヘテロサイクルは前記と同様に定義される)からなる群から選択される)
- (II) $-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル) (ここでアルキルは：
- (A) $-OH$ 、
- (B) $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 50

- (C) $-C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、
 (D) $-CO-O-R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル又はベンジルである)、
 (E) $-CO-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (F) $-CO-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は前記と同様に定義される)、
 (G) $-SO_2-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、
 (H) $-SO_2-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (I) $-NH-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は前記と同様に定義される)、
 (K) $-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (L) $-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は前記と同様に定義される)、
 (M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (O) $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-COOH$ 、
 (P) 1 個、2 個又は 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ で任意に置換されている $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (Q) $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び、
 (R) $-F$ 、 $-Cl$
 からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている)、
 (III) $-X-T-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ (ここで、 X は存在しないか、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 T は、酸素又は NR_{P-2} であり、アルキルは：
 (A) $-OH$ 、
 (B) $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、
 (C) $-C_1 \sim C_6$ チオアルコキシ、
 (D) $-CO-O-R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル又はベンジルである)、
 (E) $-CO-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (F) $-CO-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は前記と同様に定義される)、
 (G) $-SO_2-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、
 (H) $-SO_2-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (I) $-NH-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は前記と同様に定義される)、
 (K) $-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (L) $-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は前記と同様に定義される)、
 (M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、
 (O) $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-COOH$ 、
 (P) 1 個、2 個又は 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ で任意に置換されている $-O-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、
 (Q) $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

- (R) - F、- Cl、
 (S) - O - R_P - アリール、
 (T) - O - R_P - ヘテロアリール、及び
 (U) - O - R_P - ヘテロサイクル

からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている)、

(IV) - (C₁ ~ C₆ アルキル) - Z - (C₁ ~ C₆ アルキル) (ここで、Z は、S 又は O であり、アルキルは:

- (A) - OH、
 (B) - C₁ ~ C₆ アルコキシ、
 (C) - C₁ ~ C₆ チオアルコキシ、
 (D) - CO - O - R_N - 8 (ここで、R_N - 8 は、前記と同様に定義される)

10

(E) - CO - NR_P - 2 R_P - 3 (ここで、R_P - 2 及び R_P - 3 は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(F) - CO - R_N - 4 (ここで、R_N - 4 は前記と同様に定義される)、

(G) - SO₂ - (C₁ ~ C₈ アルキル)、

(H) - SO₂ - NR_P - 2 R_P - 3 (ここで、R_P - 2 及び R_P - 3 は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(I) - NH - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(J) - NH - CO - O - R_N - 8 (ここで、R_N - 8 は前記と同様に定義される)、

20

(K) - NR_P - 2 R_P - 3 (ここで、R_P - 2 及び R_P - 3 は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(L) - R_N - 4 (ここで、R_N - 4 は前記と同様に定義される)、

(M) - O - CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(N) - O - CO - NR_N - 8 R_N - 8 (ここで、R_N - 8 は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(O) - O - (C₁ ~ C₅ アルキル) - COOH、

(P) 1 個、2 個又は 3 個の - F、- Cl、- Br、- I で任意に置換されている - O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

30

(Q) - NH - SO₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、及び、

(R) - F、- Cl

からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている)、

(V) - CH (- (CH₂)₀₋₂ - O - R_N - 10) - (CH₂)₀₋₂ - R_P - アリール / R_P - ヘテロアリール (ここで、R_P - アリール 及び R_P - ヘテロアリール は、前記と同様に定義され、R_N - 10 は、

- (A) - H、
 (B) C₁ ~ C₆ アルキル、
 (C) C₃ ~ C₇ シクロアルキル、
 (D) 1 個の二重結合を有する C₂ ~ C₆ アルケニル、
 (E) 1 個の三重結合を有する C₂ ~ C₆ アルキニル、
 (F) R_P - アリール (ここで、R_P - アリール は前記と同様に定義される)、

40

及び

(G) R_P - ヘテロアリール (R_P - ヘテロアリール は、前記と同様に定義される)

からなる群から選択される)、

(VI) - (C₃ ~ C₈ シクロアルキル) (ここで、シクロアルキルは、

- (A) - (CH₂)₀₋₄ - OH、
 (B) - (CH₂)₀₋₄ - C₁ ~ C₆ アルコキシ、
 (C) - (CH₂)₀₋₄ - C₁ ~ C₆ チオアルコキシ、

50

(D) $-(CH_2)_{0-4}-CO-O-R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、 $-H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル又はベンジルである)、

(E) $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(F) $-(CH_2)_{0-4}-CO-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は前記と同様に定義される)、

(G) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-(C_1 \sim C_8 \text{ アルキル})$ 、

(H) $-(CH_2)_{0-4}-SO_2-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(I) $-(CH_2)_{0-4}-NH-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(J) $-NH-CO-O-R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、前記と同様に定義される)、

(K) $-(CH_2)_{0-4}-NR_{P-2}R_{P-3}$ (ここで、 R_{P-2} 及び R_{P-3} は同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(L) $-(CH_2)_{0-4}-R_{N-4}$ (ここで、 R_{N-4} は、前記と同様に定義される)、

(M) $-O-CO-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(N) $-O-CO-NR_{N-8}R_{N-8}$ (ここで、 R_{N-8} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(O) $-O-(C_1 \sim C_5 \text{ アルキル})-COOH$ 、

(P) 1 個、2 個又は 3 個の $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ で任意に置換されている $-O-C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、

(Q) $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、及び

(R) $-F$ 、 $-Cl$

からなる群から選択される 1 又は 2 個の置換基で任意に置換されている)、

(VII) $-(CR_{P-x}R_{P-y})_{0-4}-R_{P-1}$ (ここで、 R_{P-1} は、前記と同様に定義され、 R_{P-x} 及び R_{P-y} はそれぞれ独立に、

(A) $-H$ 、

(B) $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルコキシ}$ 、 $-COOH$ 、 $-COO(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-CONR_{1-a}R_{1-b}$ 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は $-H$ 又は $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ である) からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6 \text{ アルキル}$ 、

(C) $-CH_2-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(D) $-CH_2-CH_2-S-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、

(E) 1 又は 2 個の二重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルケニル}$ 、

(F) 1 又は 2 個の三重結合を有する $C_2 \sim C_6 \text{ アルキニル}$ 、

(G) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{P-\text{アリール}})$ (ここで、 n_1 は、0 又は 1 であり、 $R_{P-\text{アリール}}$ は、前記と同様に定義される)、

(H) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{P-\text{ヘテロアリール}})$ (ここで、 n_1 及び $R_{P-\text{ヘテロアリール}}$ は、前記と同様に定義される)、

(I) $-(CH_2)_{n_1}-(R_{P-\text{ヘテロサイクル}})$ (ここで、 n_1 及び $R_{P-\text{ヘテロサイクル}}$ は、前記と同様に定義される)、

(J) $-(CH_2)_{0-3}-(C_3 \sim C_7 \text{ シクロアルキル})$ (ここで、シクロアルキルは、 $C_1 \sim C_3 \text{ アルキル}$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 \sim C_6 \text{ アルコキシ}$ 、 $-O$ -フェニル、 $-CO-OH$ 、 $-CO-O-(C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})$ 及び $-NR_{1-a}R_{1-b}$ (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される)

から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている)、

(K) F 、 Cl 、 Br 又は I 、

(L) - NR_{P-2}

からなるいずれかの組合せであるか、又は

R_{P-x} 及び R_{P-y} はそれらが結合している炭素と一緒にあって、3 から 7 個の炭素原子からなり、その内の 1 個の炭素原子は、-O-、-S-、-SO₂- 及び -NR_{P-2}- からなる群から選択されるヘテロ原子で置換されている炭素環を形成する)、

(V I I I) - (C₁ ~ C₆ アルキル) - Z - (C₁ ~ C₆ アルキル) - T - (C₁ ~ C₆ アルキル) - (ここで、Z は、S 又は O であり、T は、O 又は NR_{P-2} であり、アルキルは、

(A) - OH、

(B) - C₁ ~ C₆ アルコキシ、

(C) - C₁ ~ C₆ チオアルコキシ、

(D) - CO-O-R_{N-8} (ここで、R_{N-8} は前記と同様に定義される)、

(E) - CO-NR_{P-2} R_{P-3} (ここで、R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(F) - CO-R_{N-4} (ここで、R_{N-4} は前記と同様に定義される)、

(G) - SO₂ - (C₁ ~ C₈ アルキル)、

(H) - SO₂ - NR_{P-2} R_{P-3} (ここで、R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(I) - NH-CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(J) - NH-CO-O-R_{N-8} (ここで、R₈ は前記と同様に定義される) 20

、

(K) - NR_{P-2} R_{P-3} (ここで、R_{P-2} 及び R_{P-3} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(L) - R_{N-4} (ここで、R_{N-4} は前記と同様に定義される)、

(M) - O-CO - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(N) - O-CO-NR_{N-8} R_{N-8} (ここで、R_{N-8} は、同じか異なり、前記と同様に定義される)、

(O) - O - (C₁ ~ C₅ アルキル) - COOH、

(P) 1 個、2 個又は 3 個の -F、-Cl、-Br、-I で任意に置換されている -O - (C₁ ~ C₆ アルキル)、 30

(Q) - NH-SO₂ - (C₁ ~ C₆ アルキル)、

(R) - F、-Cl

からなる群から選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている)である)]。

【0015】

更に、アルツハイマー病を治療するため、アルツハイマー病の発症を予防し、又は遅延させるため、軽度認知障害 (MCI) を伴う患者を治療するため、MCI から AD へと進行するおそれのあるヒトにおいてアルツハイマー病の発症を予防又は遅延させるため、ダウン症を治療するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血を有するヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療して、その可能性のある予後、即ち単発性及び再発性皮質下出血を予防するため、血管変性混合型痴呆、パーキンソン病付随痴呆、進行性核上麻痺に伴う痴呆、皮質基底核変性症に伴う痴呆又はびまん性レビ小体型アルツハイマー病を含む他の変性痴呆を治療するため、からなる群から選択される疾患又は状態を有する対象を治療し、又は、対象がそのような疾患又は状態になるのを予防する方法であって、このような治療を必要とする患者に治療有効量の式 (Y) の化合物を投与することを含む方法を開示する。 40

【0016】

更に、β-セクレターゼ活性を阻害する方法、反応混合物中で、APP-695 アミノ酸イソタイプの Met 596 と Asp 597 との間の部位、又はそのイソタイプ若しくは変異体の対応する部位でのアミロイド前駆体タンパク質 (APP) の切断を阻害する方法 50

、細胞中で、アミロイドβペプチド(Aβ)の産生を阻害する方法、動物中で、β-アミロイド斑の産生を阻害する方法、及び脳中のβ-アミロイド沈着により特徴付けられる疾患を治療又は予防する方法を開示し、この方法は、治療有効量の式(Y)の化合物又は薬剤として許容されるその塩を投与することを含む。

【0017】

式(Y)の化合物並びに1種又は複数の薬剤として許容される不活性な担体を含有する薬剤組成物を開示する。

【0018】

アルツハイマー病を治療するため、アルツハイマー病の発症を予防し、又は遅延させるため、軽度認知障害(MCI)を伴う患者を治療するため、MCIからADへと進行するおそれのあるヒトにおいてアルツハイマー病の発症を予防又は遅延するため、ダウン症を治療するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血を有するヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療して、その可能性のある予後、即ち単発性及び再発性皮質下出血を予防するため、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病付随痴呆、進行性核上麻痺に伴う痴呆、皮質基底核変性症に伴う痴呆、びまん性レビ小体型アルツハイマー病を含む他の変性痴呆を治療するため、からなる群から選択される疾患又は状態を有する患者を治療するか、患者がそのような疾患又は状態になるのを予防する際にこのような治療を必要とするヒトに使用する医薬品を製造するための、式(Y)の化合物及び薬剤として許容されるその塩の使用を開示する。

【0019】

本発明はまた、β-セクレターゼ仲介のアミロイド前駆体タンパク質(APP)の切断を阻害するための、化合物、組成物、キット及び方法も提供する。より詳細には、本発明の化合物、組成物及び方法は、A-βペプチドの生成を阻害するため、及び病原形のA-βペプチドと関連がある、任意のヒト又は獣の疾患又は状態を治療又は予防するために有効である。

【0020】

本発明はまた、本発明の化合物の調製方法及びそれらの方法で使用する中間体も提供する。

【0021】

本発明の化合物、組成物、及び方法は、アルツハイマー病(AD)を有するヒトを治療するため、ADの発症の予防又は遅延を助長するため、軽度認知障害(MCI)を有する患者を治療するため、それ以外の場合MCIからADへと進行することが予想される患者のADの発症の予防又は遅延するため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型のアミロイドーシスを伴う遺伝性小脳出血を治療するため、脳アミロイド血管障害を治療して単発性及び再発性皮質下出血などの可能性のある予後を予防するため、血管性変性混合型痴呆を含む、他の変性痴呆を治療するため、パーキンソン病と関連する痴呆、進行性核上麻痺と関連する痴呆、皮質基底核変性症と関連する痴呆、及びびまん性レビ小体病型ADを治療するため、パーキンソン症状を伴う前頭側頭部の痴呆(FTDP)を治療するために有用である。

【0022】

本発明の化合物は、β-セクレターゼ阻害活性を有する。本発明の化合物の阻害活性は、例えば、本明細書に記載してあるか或いは当分野で知られている、1つ又は複数のアッセイを使用することによって容易に実証される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

前記のように、本発明は、式Yの化合物を提供する。

【0024】

式Yの好ましい化合物には、式Y-1の化合物、即ち、式中、

R₁は、R₁-アリール、R₁-ヘテロアリール、R₁-ヘテロサイクル、-C₁~C₆-アルキル-R₁-アリール、-C₁~C₆-アルキル-R₁-ヘテロアリール又は-C

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$ アルキル- R_1 -ヘテロサイクルであり、それぞれの環部分が前記のように任意に置換されている式 Y の化合物が含まれる。

【0025】

式 Y-1 の更に好ましい化合物には、式中、

R_1 は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- R_1 -アリール、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- R_1 -ヘテロアリール又は $-C_1 \sim C_6$ アルキル- R_1 -ヘテロサイクルであり、それぞれの環部分が前記のように任意に置換されているものが含まれる。

【0026】

式 Y-1 の更にいっそう好ましい化合物には、式中、

R_1 は、 $-(CH_2)-R_1$ -アリール、 $-(CH_2)-R_1$ -ヘテロアリール又は $-(CH_2)-R_1$ -ヘテロサイクルであり、ここで、それぞれの環部分が前記のように任意に置換されているものが含まれる。

10

【0027】

式 Y-1 の特に好ましい化合物には、式中、

R_1 は、 $-CH_2$ -フェニル又は $-CH_2$ -ピリジニルであり、ここで、それぞれの環部分が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-NO_2$ 及び $C_1 \sim C_4$ アルキル（ここで、 $C_1 \sim C_4$ アルキルは、ハロゲン、OH、SH、 NH_2 、NH($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $N-(C_1 \sim C_6$ アルキル)($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $C \equiv N$ 、 CF_3 から独立に選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている) から独立に選択される 1、2、3 又は 4 個の基で任意に置換されているものが含まれる。

20

【0028】

式 Y-1 の更に特に好ましい化合物には、式中、

R_1 は、 $-CH_2$ -フェニル又は $-CH_2$ -ピリジニルであり、フェニル又はピリジニル環がそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、ヒドロキシ、 $-CF_3$ 及び $-NO_2$ から独立に選択される 1 又は 2 個の基で任意に置換されているものが含まれる。

【0029】

更に、式 Y-1 の好ましい化合物には、式中、

R_1 は、 $-CH_2$ -フェニル又は $-CH_2$ -ピリジニルであり、フェニル又はピリジニル環がそれぞれ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、ヒドロキシ及び $-NO_2$ から独立に選択される 2 個の基で任意に置換されているものが含まれる。

30

【0030】

式 Y-1 のなお更にいっそう好ましい化合物には、式中、

R_1 は、 $-CH_2$ -ピリジニル、ベンジル、3, 5-ジフルオロベンジル又は 5-ヒドロキシベンジルであるものが含まれる。

【0031】

式 Y 及び式 Y-1 の他の好ましい化合物には、式 Y-2 の化合物、即ち、式中、

R_N は、 $-CO-R_{N-1}$ （ここで、 R_{N-1} は前記と同様に定義される）であるか、又は R_N は、 $-CO-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)（ここで、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルは、前記と同様に任意に置換されている）である式 Y 又は Y-1 の化合物が含まれる。

40

【0032】

式 Y-2 の好ましい化合物には、式中、

R_N は、 $-CO-R_{N-1}$ （ここで、 R_{N-1} は R_N -アリール、 R_N -ヘテロアリール又は R_N -ヘテロサイクルであり、これらはそれぞれ、前記と同様に任意に置換されている）であるか、又は R_N は、 $-CO-(C_1 \sim C_{10}$ アルキル)（ここで、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルは、前記と同様に任意に置換されている）である化合物が含まれる。

【0033】

式 Y-2 の好ましい化合物には、式中、

R_N は、 $-CO-R_{N-1}$ （ここで、 R_{N-1} は R_N -アリール又は R_N -ヘテロアリールであり、これらはそれぞれ、 $-OR$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、-

50

$C \equiv N$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 及び $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-R_{N-2}$ から独立に選択される 1、2 又は 3 個の置換基で任意に置換されている) である化合物が含まれる。

【0034】

式 Y-2 の好ましい化合物には、式中、

R_N は、 $-C(=O)-$ フェニル又は $-C(=O)-$ ピリジニルであり、各環が独立に、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロゲン、 $-(CH_2)_{0-4}-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 、 $-(CH_2)_{0-4}-N(R_{N-2})-SO_2-R_{N-2}$ から独立に選択される 1 又は 2 個の基で任意に置換されている化合物が含まれる。

【0035】

10

式 Y-2 の好ましい化合物には、式中、

R_N は、 $-C(=O)-$ フェニル又は $-C(=O)-$ ピリジニルであり、各環が独立に、 $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ で置換されている化合物が含まれる。

【0036】

式 Y-2 の好ましい化合物には、式中、

R_N は、 $-C(=O)-$ フェニル又は $-C(=O)-$ ピリジニルであり、各環が独立に、 $-CO-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ で置換されている化合物が含まれる。

【0037】

式 Y、式 Y-1 及び式 Y-2 の他の好ましい化合物には、式 Y-3 の化合物、即ち、式 20 中、

R_4 は、 $-(CH_2-O)-(C=O)-R_5$ 又は $-(C=O)-R_5$ であり、 R_5 が、前記と同様に定義される式 Y、Y-1 又は Y-2 の化合物が含まれる。

【0038】

式 Y-3 の好ましい化合物には、式中、

R_5 は、 $-(CR_{P-x}R_{P-y})_{0-4}-R_{P-1}$ 、 $-(C_1 \sim C_{10} \text{ アルキル})$ 、 $-X-T-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-Z-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ であり、ここで、これらの基はそれぞれ、前記と同様に定義される化合物が含まれる。

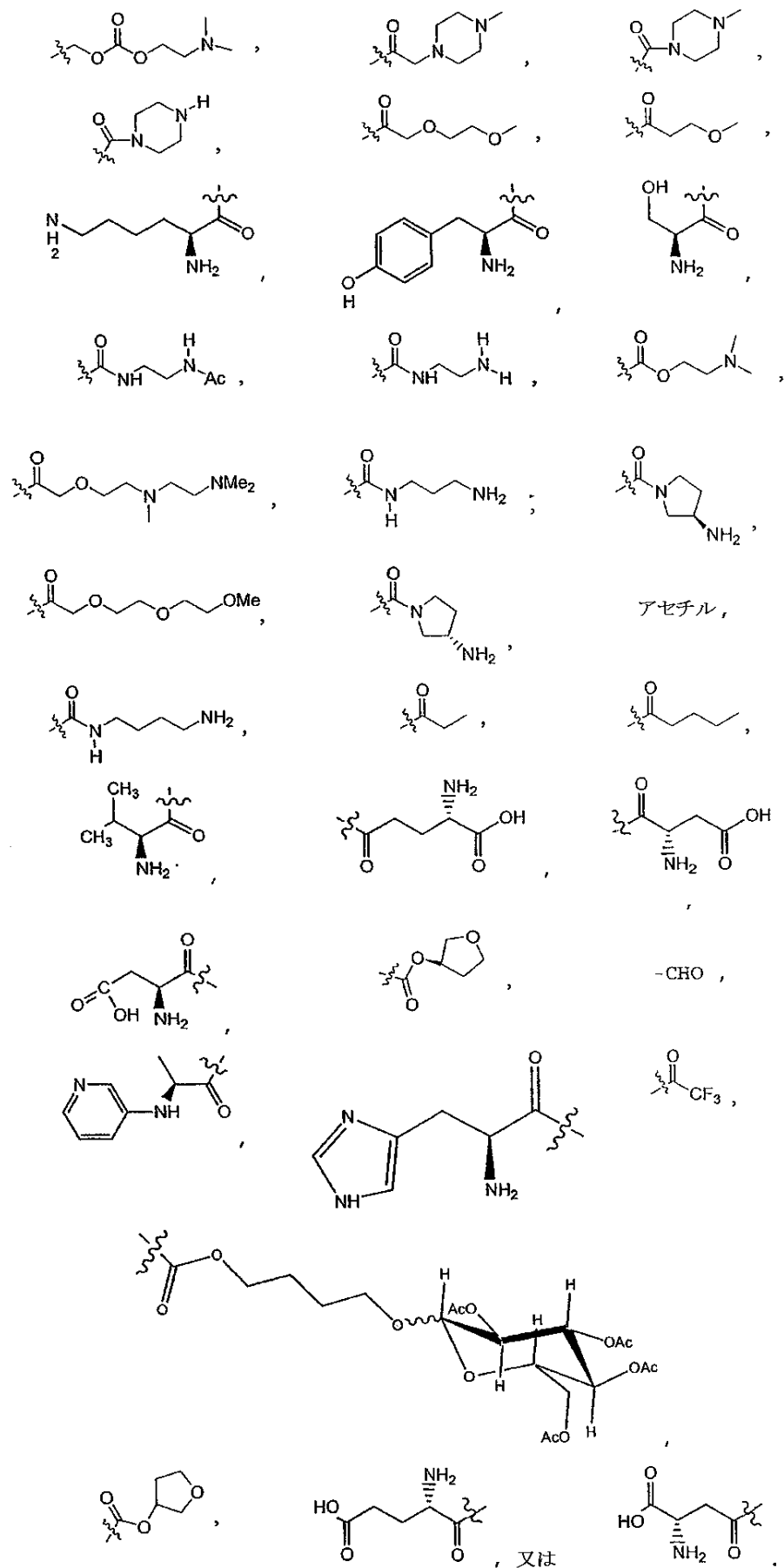
【0039】

30

式 Y-3 の好ましい化合物には、式中、

R_4 は、

【化 3】



10

20

30

40

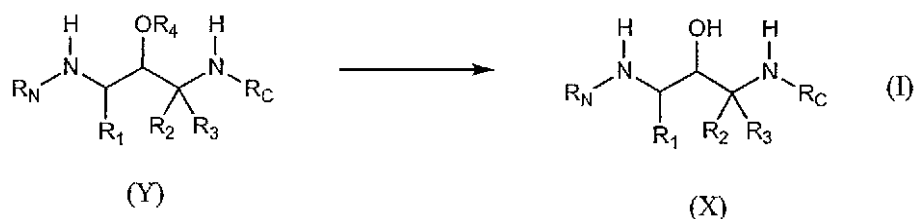
50

である化合物が含まれる。

【0040】

本発明の化合物（Y）は、アルツハイマー病を治療及び予防する際に使用することができるプロドラッグである。何らかの特別な理論に結びつけるものではないが、プロドラッグ化合物（Y）はインビボで、式（I）に示すように、 R_4 位置での加水分解又は酵素分解により活性な化合物へと変わると考えられる：

【化4】



10

【0041】

本発明のプロドラッグは、高い水溶性、経口によるより高い生物学的利用能及び活性成分の容易なインビボ生成をもたらす。

【0042】

プロドラッグ化合物（Y）は、当技術分野の専門家に既知の出発化合物から、当技術分野の専門家に周知の方法により調製することができる。プロセス化学は、当技術分野の専門家に知られている。本発明の化合物（Y）を調製する最も一般的なプロセスを、チャートAに記載する。この化学は、簡単で、要約すると、アミノ酸（I）出発物質をN-保護して、対応する保護アミノ酸（II）を生成するステップと、この保護アミノ酸（II）をジアゾメタンと反応させ、引き続き、炭素原子を加えて、対応する保護化合物（III）を生成するステップと、保護化合物（III）を還元して、対応するアルコール（IV）にするステップと、対応するエポキシド（V）を生成するステップと、エポキシド（V）をC末端アミンの $R_C - NH_2$ （VI）で開環して、対応する保護アルコール（VII）を生成するが、これは、対応するアミン（VIII）を生成するためには除去される窒素保護基を有し、アミン（VIII）を、式 $(R_{N-1} - X_N)_2 O$ 又は $R_{N-1} - X_N - X_2$ 又は $R_{N-1} - X_N - OH$ のアミド形成剤（IX）と反応させて、アミン（X）を生成するステップを含む。次いで、例えば、tert-ブトキシカルボニルを使用して、アミン（X）のアミン基を保護し、保護アミン（B）を生成する。当技術分野の通常の技術を有する人に既知の他の保護基を使用することもできる。当技術分野で周知の方法により、保護アミン（B）を化合物（C）に変える（詳細には、実施例1260～1275参照、但し、非限定的実施例である）。例えば、トリフルオロ酢酸を使用して、化合物（C）を脱保護して、本発明の化合物（Y）を得る。当技術分野の専門家は、これらはすべて、有機化学で周知の反応であることを認めるであろう。本発明の化合物（Y）の化学構造を知っている当技術分野の熟達した化学者であれば、更なる情報がなくても、既知の出発物質から既知の方法により、調製することができるであろう。したがって、下記の説明は必要ではないが、本発明の化合物を調製することを望む当技術分野の専門家には、役立つであろう。

20

30

40

【0043】

本発明の化合物のヒドロキシエチルアミン基、 $-NH-CH(R)-CH(OH)-$ は、文献に開示されていて、当技術分野の専門家に既知の方法により容易に調製することができる。例えば、J. Med. Chem.、36、288～291（1992年）、Tetrahedron Letters、28、5569～5572（1987年）、J. Med. Chem.、38、581～584（1994）及びTetrahedron Letters、38、619～620（1997年）はすべて、ヒドロキシエチルアミン型の化合物を調製するためのプロセスを開示している。

【0044】

50

チャートAには、化合物（Y）を調製するために本発明で一般的方法が記載されている。本発明の抗アルツハイマー化合物（Y）を、対応するアミノ酸（I）から出発して調製する。アミノ酸（I）は、当技術分野の専門家に周知か、当技術分野の専門家に周知の方法により、既知の化合物から容易に調製することができる。本発明の化合物（Y）は、少なくとも2個の鏡像異性中心を有し、これにより、4種の鏡像異性体がもたらされる。これらの鏡像異性中心の第1は、アミノ酸出発物質（I）に由来する。鏡像異性的に不純な混合物を生成し、次いで、所望の鏡像異性体（S）を分離しなければならないよりも、所望の鏡像異性体（S）を市場で得るか、製造することが望ましい。化合物（Y）生成物の構造と同じ構造の鏡像異性的に純粋な（S）-アミノ酸（I）でプロセスを開始することが望ましい。このアミノ酸（I）において、 R_1 は、前記の化合物（Y）と同様に定義される。

10

【0045】

R_1 が、 $-(CH_2)_{0-1}-(R_1-アリール)$ 又は $-(CH_2)_{n1}-(R_1-ヘテロアリール)$ であることが更に望ましい。 R_1 が、 $-(CH_2)-(R_1-アリール)$ 又は $-(CH_2)-(R_1-ヘテロアリール)$ であることがより望ましい。 R_1 が、 $-(CH_2)-(R_1-アリール)$ であって、式中、 $R_1-アリール$ がフェニルであることが更に望ましい。 R_1 が、 $-(CH_2)-(R_1-アリール)$ であって、式中、 $R_1-アリール$ が2個の-Fで置換されているフェニルであることが更にいっそう望ましい。加えて、-Fは、3, 5-ジフルオロベンジルであることが好ましい。

20

【0046】

R_1 が $R_1-ヘテロアリール$ 又は $R_1-ヘテロサイクル$ である場合、 $R_1-ヘテロアリール$ 又は $R_1-ヘテロサイクル$ 基から $-(CH_2)_{n1}$ 基までの結合は、利用可能な原子価を有する任意の環原子によることができる。但し、このような結合は、荷電種又は不安定な原子価を形成しないものとする。このことは、 $R_1-ヘテロアリール$ 又は $R_1-ヘテロサイクル$ 基は、水素で置換された親の $R_1-ヘテロアリール$ 又は $R_1-ヘテロサイクル$ 基の任意の環原子により $-(CH_2)_{n1}$ に結合し、 $R_1-ヘテロアリール$ 又は $R_1-ヘテロサイクル$ 基への新たな結合が、該水素原子及びその結合を置換することを意味している。

【0047】

このプロセスの第1のステップは、当技術分野の専門家に周知の方法により、（S）-アミノ酸（I）の遊離アミノ基をアミノ保護基で保護して、（S）-保護アミノ酸（II）を生成することである。アミノ保護基は、当技術分野の専門家によく知られている。例えば、「Protecting Groups in Organic Synthesis」、John Wiley and sons、New York、N. Y.、1981年、Chapter 7；「Protecting Groups in Organic Chemistry」、Plenum Press、New York、N. Y.、1973年、Chapter 2 参照。アミノ保護基の機能は、（S）-アミノ酸（I）に対するその後の反応の間に、遊離アミノ官能基（ $-NH_2$ ）を保護することである。これは、後の反応のためには遊離であるべきであるのに、アミノ基が反応して官能化されてしまったり、又は遊離アミノ基が、反応を妨害することにより、後の反応がうまく進行しないからである。アミノ保護基がもはや必要なくなったら、当技術分野の専門家に周知の方法によりこれを除去する。当然に、当技術分野の専門家に周知の方法により、当技術分野の専門家に知られているように、アミノ保護基は、容易に除去可能でなければならない。適切なアミノ保護基は、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ホルミル、トリチル、アセチル、トリクロロアセチル、ジクロロアセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、ジフルオロアセチル、フルオロアセチル、4-フェニルベンジルオキシカルボニル、2-メチルベンジルオキシカルボニル、4-エトキシベンジルオキシカルボニル、4-フルオロベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、3-クロロベンジルオキシカルボニル、2-クロロベンジルオキシカルボニル、2, 4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、

30

40

50

3-ブロモベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-シアノベンジルオキシカルボニル、2-(4-キセニル)イソプロポキシカルボニル、1,1-ジフェニルエチ-1-イルオキシカルボニル、1,1-ジフェニルプロプ-1-イルオキシカルボニル、2-フェニルプロプ-2-イルオキシカルボニル、2-(p-トルイル)プロプ-2-イルオキシカルボニル、シクロペンタニルオキシカルボニル、1-メチルシクロペンタニルオキシカルボニル、シクロヘキサニルオキシカルボニル、1-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-メチルシクロヘキサニルオキシカルボニル、2-(4-トルイルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(メチルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスフィノ)エトキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル)、アリルオキシカルボニル、1-(トリメチルシリルメチル)プロプ-1-エニルオキシカルボニル、5-ベンズイソオキサリルメトキシカルボニル、4-アセトキシベンジルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-エチニル-2-プロポキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、4-(デシルオキシ)ベンジルオキシカルボニル、イソボルニルオキシカルボニル及び1-ピペリジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルカーボネート、 $-CH=CH_2$ 及びフェニル- $C(=N)-H$ からなる群から選択される。保護基は、tert-ブトキシカルボニル(BOC)及びベンジルオキシカルボニル(CBZ)であることが好ましく、保護基は、tert-ブトキシカルボニルであることが、更に好ましい。当技術分野の専門家であれば、tert-ブトキシカルボニル又はベンジルオキシカルボニル保護基を導入する好ましい方法を理解するであろうし、更にT. W. Green及びP. G. M. Wuts著「Protective Groups in Organic Chemistry」(John Wiley and sons、1991年)をガイダンスのために調べることもできる。

【0048】

R_2 及び R_3 の性質に応じて異なる2種の方法により、(S)保護アミノ酸(II)を対応する(S)保護化合物(III)に変える。 R_2 及び R_3 は、前記と同様に定義される。

【0049】

R_2 及び R_3 の両方が-Hであることが、好ましい。 R_2 及び R_3 が同じではない場合には、もう1つの鏡像異性中心が、この分子に加えられる。 R_2 及び R_3 の両方が-Hであることが好ましい場合には、当技術分野の専門家によく知られているように、(S)-保護アミノ酸(II)をジアゾメタンと反応させ、続いて、式： $H-X_1$ の化合物と反応させて、(S)-保護化合物(II)を生成する。 X_1 には、-Cl、-Br、-I、-O-トシレート、-O-メシレート、-O-ノシレートが含まれる。 $-X_1$ は、-Br又は-Clであるのが好ましい。適切な反応条件には、これらに限られないが、エーテル、テトラヒドロフランなどの不活性溶剤中で反応を行うことが含まれる。(S)-保護アミノ酸(II)から(S)保護化合物(III)への反応を、 $-78^{\circ}C$ から $20 \sim 25^{\circ}C$ の範囲の温度で10分から1日の期間で実施する。 $-30^{\circ}C$ から $-10^{\circ}C$ の温度で1～4時間の期間で反応を行うことが好ましい。この方法により、メチレン基1個を加える。

【0050】

また、初めに、当技術分野で十分に確立されている方法により、(S)-保護アミノ酸(II)を対応するメチル又はエチルエステルに変え、引き続き、式： $X_1-C(R_2)(R_3)-X_1$ の試薬及び強金属塩基で処理することにより、式(III)の(S)-保護化合物を調製することができる。塩基は、ハロゲン-金属交換に有効に寄与し、交換される $-X_1$ は、塩素、臭素又はヨウ素から選択されるハロゲンである。エステル誘導体への求核付加により直接、(S)-保護化合物(III)が得られる。適切な塩基には、これらに限られないが、例えば、s-ブチルリチウム、n-ブチルリチウム及びtert-ブチルリチウムを含むアルキルリチウムが含まれる。好ましくは反応を、 $-78^{\circ}C$ などの低温で行う。適切な反応条件には、これらに限られないが、エーテル、テトラヒドロフランなどの不活性溶剤中で反応を行うことが含まれる。 R_2 及び R_3 が両方とも水素である

場合、 $X_1 - C(R_2)(R_3) - X_1$ の例には、ジブロモメタン、ジヨードメタン、クロロヨードメタン、プロモヨードメタン及びブロモクロロメタンが含まれる。当技術分野の専門家であれば、この反応を行うために必要な好ましい条件は知っている。更に、 R_2 及び/又は R_3 が $-H$ ではない場合、 $-C(R_2)(R_3) - X_1$ を(S)-保護アミノ酸(II)のエステルに加えて、(S)-保護化合物(III)を生成することにより、もう1つのキラル中心が、生成物中に導入される。但し、 R_2 及び R_3 は同じではない。

【0051】

次いで、ケトン還元して対応する2級アルコールにするために当技術分野の専門家に周知の手段により、(S)-保護化合物(III)を還元して、対応するアルコール(IV)を得る。(S)-保護化合物(III)を還元して、対応するアルコール(IV)にするための手段及び反応条件には、例えば、ホウ水素化ナトリウム、ホウ水素化リチウム、ボラン、水素化ジイソブチルアルミニウム及び水素化アルミニウムリチウムが含まれる。ホウ水素化ナトリウムが、好ましい還元剤である。還元を、 -78°C から、使用される溶剤の還流点に至る高温までの範囲の温度で1時間から3日間の期間実施する。還元を -78°C から 0°C で行うことが好ましい。ボランを使用する場合には、錯体として、例えば、ボラン-硫化メチル錯体、ボラン-ピペリジン錯体又はボラン-テトラヒドロフラン錯体として使用することができる。必要な還元剤及び反応条件の好ましい組合せは、当技術分野の専門家には既知で、例えば、Larock、R. C.、「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers、1989年参照。(S)-保護化合物(III)を対応するアルコール(IV)に還元することにより、第2のキラル中心を生成する(R_2 及び R_3 が同じでない場合には、第3のキラル中心)。(S)-保護化合物(III)の還元により、第2の中心の位置での鏡像異性体からなる混合物、(S、R/S)-アルコール(IV)を生成する。次いで、選択的な低温再結晶化又は例えば、市販のキラルカラムを使用するHPLCによるクロマトグラフィー分離などの当技術分野の専門家に既知の手段により、鏡像異性体混合物を分離する。チャートAの残りのプロセスで使用される鏡像異性体は、(S, S)-アルコール(IV)である。それというのも、この鏡像異性体は、所望の生物活性な抗アルツハイマー(S, R)-置換化合物(Y)をもたらすであろうためである。

【0052】

当技術分野の専門家に既知の手段により、(S, S)-アルコール(IV)を対応するエポキシド(V)に変換する。(S)-(IV)中心の立体化学は、エポキシド(V)を生成する際にも維持される。好ましい手段は、塩基、例えば、これらに限られないが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムなどから生成したヒドロキシドイオンとの反応による。反応条件には、 $C_1 \sim C_6$ アルコール溶剤の使用が含まれ、エタノールが好ましい。例えば、酢酸エチルなどの一般的な助溶剤を使用することもできる。 -45°C から、使用されるアルコールの還流温度までの範囲の温度で、反応を行い、好ましい温度範囲は、 -20°C から $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ である。

【0053】

次いで、エポキシドを開環する当技術分野の専門家に既知の手段によりエポキシド(V)を、適切に置換されているC-末端アミン、 $R_C - \text{NH}_2$ (VI)と反応させて、鏡像異性的に純粋な所望の対応する(S, R)-保護アルコール(VIII)を生成する。本発明の置換されているC-末端アミン、 $R_C - \text{NH}_2$ (VI)は、市販しているか、文献に記載の手順を使用して既知の化合物から容易に調製することができる。 R_C は、前記と同様に定義される。

【0054】

R_C は、

$-C_1 \sim C_8$ アルキル、

$-(CH_2)_0 \sim 3 - (C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、

$-(CR_C - x R_C - y)_0 \sim 4 - R_C$ -アリール、

$-(CR_C - x R_C - y)_0 \sim 4 - R_C$ -ヘテロアリール、

10

20

30

40

50

— (C R_C - x R_C - y)₀₋₄ - R_C - ヘテロサイクル、
R_C - アリール 又は R_C - ヘテロアリール 又は R_C - ヘテロサイクル と縮合している一
シクロペンチル又は一シクロヘキシル環であることが、好ましい。

【0055】

R_C は、
— (C H₂)₀₋₃ - (C₃ ~ C₇) シクロアルキル、
— (C R_C - x R_C - y)₀₋₄ - R_C - アリール、
— (C R_C - x R_C - y)₀₋₄ - R_C - ヘテロアリール、
— (C R_C - x R_C - y)₀₋₄ - R_C - ヘテロサイクル、
R_C - アリール 又は R_C - ヘテロアリール 又は R_C - ヘテロサイクル と縮合している一 10
シクロペンチル又は一シクロヘキシル環であることが、更に好ましい。

【0056】

R_C は、
— (C R_C - x R_C - y)₀₋₄ - R_C - アリール、
— (C R_C - x R_C - y)₀₋₄ - R_C - ヘテロアリール、
R_C - アリール 又は R_C - ヘテロアリール 又は R_C - ヘテロサイクル と縮合している一
シクロペンチル又は一シクロヘキシル環であることが、更にいっそう好ましい。

【0057】

R_C は、
— (C R_C - x R_C - y)₀₋₄ - R_C - アリール (ここで、R_C - アリール はフェニ 20
ルである)、
— (C R_C - x R_C - y)₀₋₄ - R_C - ヘテロアリール、
R_C - アリール 又は R_C - ヘテロアリール 又は R_C - ヘテロサイクル と縮合している一
シクロペンチル又は一シクロヘキシル環

からなる群から選択されることが特に好ましい。更に、R_C がフェニルである場合には
、これが、3位又は3, 5位で置換されていることが好ましい。

【0058】

エポキシド (V) を開環するために適した反応条件には、幅広い一般的で不活性な溶剤
中で反応を行うことが含まれる。C₁ ~ C₆ アルコール溶剤が好ましく、イソプロピルア
ルコールが最も好ましい。反応は、20 ~ 25℃ から使用されるアルコールの還流温度ま 30
での範囲の温度で行うことができる。反応を行うために好ましい温度範囲は、50℃ から
使用されるアルコールの還流温度までである。置換されているC末端アミン (VI) が1
—アミノ—3, 5—シス—ジメチルシクロヘキシルジカルボキシレートである場合には、
次のように調製することが好ましい。酢酸及びメタノール中の5—アミノイソフタル酸ジ
メチルに、アルミナ中のロジウムを高圧ボトル内で加える。このボトルを、55 p s iで
水素で飽和させ、1週間振盪する。次いで、混合物を珪藻土の層で濾過し、メタノールで
3回すすぎ、溶剤を減圧下に (加熱しながら) 除去すると、濃縮物が得られる。濃縮物を
エーテルと共に粉碎し、再び濾過すると、所望のC—末端アミン (VI) が得られる。置
換されているC末端アミン (VI) が1—アミノ—3, 5—シス—ジメトキシシクロヘキ
サンである場合には、これを、前記の一般手順に従い、重大な変更を加えずに、3, 5— 40
ジメトキシアニリンで出発することにより、調製する。置換されているC—末端アミン (VI) は、
アミノメチル基であり、メチル基上の置換基は、アリール基、例えば、NH₂—CH₂—R_C—
アリールであり、NH₂—CH₂—R_C—アリール が市販されていない
場合、これは、好ましくは、次のように調製する。適切な出発原料は、(適切に置換され
ている) アラルキル化合物である。第1のステップは、当技術分野の専門家に既知の方法
を介してアルキル置換基を臭素化することである；例えば、R. C. L a r o c k 著、C
o m p r e h e n s i v e O r g a n i c T r a n s f o r m a t i o n s、V C H
P u b l i s h e r s、1989年、p. 313参照。次いで、このアルキルハロゲン
化合物をアジドと反応させて、アリール— (アルキル) —アジドを生成する。最後に、水素
／触媒により、このアジドを還元して、対応するアミンにし、式：NH₂—CH₂—R_C 50

ーアリアル のC末端アミン(VI)を得る。この適切に官能化されたC-末端アミン(VI)は、文献中で既知の方法を介して当技術分野の専門家であれば、重大な変更を加えずに、容易に調製することができる。選択される参考文献には、1) Calderwood等、Tet. Lett.、1997年、38、1241、2) Ciganek, J. Org. Chem.、1992年、57、4521、3) Thurkauf等、J. Med. Chem.、1990年、33、1452、4) Werner等、Org. Syn.、Coll. Vol. 5、273、5) J. Med. Chem.、1999、42、4193、6) Chem. Rev. 1995年、95、2457、7) J. Am. Chem. Soc.、1986、3150、8) Felman等、J. Med. Chem.、1992年、35、1183、9) J. Am. Chem. Soc. 1970年、92、3700、10) J. Med. Chem.、1997、40、2323が含まれる。

10

【0059】

チャートBは、(S)-保護化合物(III)から鏡像異性的に純粋な(S, R)-保護アルコール(VII)を製造するためのもう1つの方法を開示している。このもう1つの方法では、(S)-保護化合物(III)を初めに、前記の好ましい条件を使用して、適切に置換されているC-末端アミン R_C-NH_2 (VI)と反応させて、対応する(S)-保護ケトン(XI)を生成し、次いでこれを、前記の好ましい条件を使用して還元して、対応する(S, R)-保護アルコール(VII)を生成する。

【0060】

チャートCは、鏡像異性的に純粋な(S, R)-保護アルコール(VII)を製造するための別の方法を開示しており、この場合、エポキシド(V)から出発する。チャートCの方法では、エポキシド(V)を、アジドと反応させて、対応する鏡像異性的に純粋な(S, R)-保護アジド(XII)を生成する。アジドに仲介されるエポキシド開環を行う条件は、当技術分野の専門家に知られている；例えば、J. March著「Advanced Organic Chemistry」、3rd Edition、John Wiley & Sons Publishers、1985年、p. 380参照。次いで、当技術分野の専門家に既知の方法により、(S, R)-保護アジド(XII)を還元して、対応する保護アミン(XIII)にする。tert-ブトキシカルボニルN-保護基の存在下に(S, R)-保護アジド(XII)を還元するための好ましい還元条件には、接触水素化が含まれ、このための条件は、当技術分野の専門家に知られている。tert-ブトキシカルボニル以外の保護基を用いて、N-脱保護を回避するために使用することができる他の還元条件は、当技術分野の専門家には既知で、例えば、R. C. Larock著、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers、1989年、p. 409参照。

20

30

【0061】

アミン保護基を除去するための当技術分野の専門家に既知の手段により、(S, R)-保護アルコール(VII)を脱保護して、対応する(S, R)-アミン(VIII)にする。アミン保護基を除去するための適切な手段は、保護基の性質に応じる。個々の保護基の性質を知っている当技術分野の専門家であれば、どの試薬がその除去のために好ましいかを知っている。例えば、トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン混合物中に(S, R)-保護アルコール(VII)を溶解することにより、好ましい保護基、BOCを除去することが好ましい。完了したら、減圧下に溶剤を除去して、対応する(S, R)-アミン(対応する塩として、即ち、トリフルオロ酢酸塩として)を得て、これを、更に精製することなく、使用する。しかしながら、望ましい場合には、例えば、再結晶化などの当技術分野の専門家に周知の手段により、(S, R)-アミンを更に精製することもできる。更に、非塩形が望ましい場合には、例えば、穏やかな塩基性条件下に塩を処理することを介して、遊離塩基アミンを調製するなどの、当技術分野の専門家に既知の手段により、これを得ることもできる。更なるBOC脱保護条件及び他の保護基に関する脱保護条件は、T. W. Green及びP. G. M. Wuts著、「Protective Groups in Organic Chemistry」、John Wiley and Sons、

40

50

1991年、p. 309に見ることができる。通常の化学的に適している塩には、トリフルオロ酢酸塩及び塩化物、硫酸塩、リン酸塩などの鉍酸のアニオンが含まれ、トリフルオロ酢酸塩及び塩化物が好ましい。

【0062】

次いで、当技術分野の専門家に既知の窒素－アシル化手段により、(S, R)－アミン(VIII)を、式： $(R_{N-1}-X_N)_2O$ 又は $R_{N-1}-X_N-X_2$ 又は $R_{N-1}-X_N-OH$ (IX)の無水物、アシルハロゲン化物又は酸などの適切に置換されているアミド形成剤(IX)と反応させて対応する(S, R)－置換アミン(X)を生成する。(S, R)－アミン(VIII)とアミド形成剤(IX)とを反応させて、対応する(S, R)－置換アミン(X)を生成する窒素アシル化条件は、当技術分野の専門家に既知で、
R. C. Larock 著、Comprehensive Organic Transformations、VCH Publishers、1989年、p. 981、979及び972に見ることができる。 R_N は前記と同様に定義される。次いで、チャートAに示されており、前記でも検討されているように、置換アミン(X)を、本発明のプロドラッグ化合物(Y)に変える(更に、詳細には実施例1260～1275参照。但し、これらは化合物(X)を本発明の様々な化合物(Y)に変換する非限定的な実施例である)。

【0063】

本発明の化合物では、 R_5 は好ましくは、 $-(CR_{P-x}R_{P-y})_{0-4}-M$ 、 $-O-M$ 又は $-NR_{P-2}-M$ であり、Mは、H、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{12}$ アルケニル、 R_P －アリール、 R_P －ヘテロアリール又は R_P －ヘテロサイクルであり、アルキル又はアルケニル基の $-CH_2$ 基の1～4個は任意に、O、S、S(O)、S(O)₂又は NR_{P-2} から選択されるヘテロ原子で置換されており、 R_{P-x} 、 R_{P-y} 、 R_{P-2} 、 R_P －アリール、 R_P －ヘテロアリール及び R_P －ヘテロサイクルは、前記と同様に定義される。

【0064】

本発明の化合物では、 R_N は：

$R_{N-1}-X_N$ －(ここで、 X_N は、 $-CO-$ であり、 R_{N-1} は、 R_N －アリール又は R_N －ヘテロアリールであり、 R_N －アリールは、フェニルであり、フェニル上の置換は、1, 3－であり、 R_N －アリール又は R_N －ヘテロアリールは、1個の $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ で置換されている)、

$R_{N-1}-X_N$ －(ここで、 X_N は、 $-CO-$ であり、 R_{N-1} は、 R_N －アリール又は R_N －ヘテロアリールであり、 R_N －アリールは、1個の C_1 アルキルで置換されているフェニルであり、フェニル上の置換は、1, 3, 5－であり、 R_N －アリール又は R_N －ヘテロアリールは、1個の $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ で置換されている)、

$R_{N-1}-X_N$ －(ここで、 X_N は、 $-CO-$ であり、 R_{N-1} は、 R_N －ヘテロアリールであり、 R_N －ヘテロアリールは、1個の $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ で置換されている)

からなる群から選択されることが好ましい。更に、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は同じで、 C_3 アルキルであることが好ましい。更に、

$R_{N-1}-X_N$ －(ここで、 X_N は、 $-CO-$ であり、 R_{N-1} は、 R_N －アリールであり、 R_N －アリールは、1個の $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ で置換されているフェニルであり、フェニル上の置換は、1, 3－である)、

$R_{N-1}-X_N$ －(ここで、 X_N は、 $-CO-$ であり、 R_{N-1} は、 R_N －アリールであり、 R_N －アリールは、1個の C_1 アルキル及び1個の $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ で置換されているフェニルであり、フェニル上の置換は、1, 3, 5－である)であることが好ましい。 X_N が(A)－ $CO-$ 及び(B)－ SO_2- であることが好ましく、 X_N が $-CO-$ であることが更に好ましい。 X_2 には、 $-Cl$ 、 $-Br$ が含まれ、 X_2 は、 $-Cl$ であることが好ましい。

【0065】

2級アミドを生成するための1級アミンの窒素－アシル化は、最も古くから既知の反応

の1つである。アミド形成剤、 $(R_{N-1}-X_N)_2O$ 又は $R_{N-1}-X_N-X_2$ 又は $R_{N-1}-X_N-OH$ (IX)は、当技術分野の専門家に既知で、市販しているか、文献中で既知の方法により既知の出発物質から容易に調製することができる。式： $R_{N-2}R_{N-3}N-CO-$ フェニル- $CO-$ のイソフタル酸アシル化剤 (IX)又は式： $R_{N-2}R_{N-3}N-CO-(CH_3-)$ フェニル- $CO-$ のメチルイソフタル酸アシル化剤 (IX) (ここで、置換基は、5-メチル-1, 3-イソフタル酸である)を使用することが好ましい。更に好ましい5-メチル-1, 3-イソフタル酸は、3-[(N, N-ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチル安息香酸 (IX)である。これらの化合物は好ましくは、次のように調製される。エステル、好ましくは、イソフタル酸のモノメチルエステル又は5-メチル-1, 3-イソフタル酸メチルをTHF/DMF混合物に溶かす。1, 1'-カルボニルジイミダゾールを20~25℃で加える。次いで、所望のアミン($H-NR_{N-2}R_{N-3}$)を加える。20℃から溶剤の還流温度までで3~24時間攪拌した後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルなどの水不溶性有機溶剤との間に分配する。水性層を分離し、有機溶剤(酢酸エチル)で更に2回抽出する。有機抽出物を合わせ、次いで、重炭酸塩の飽和水溶液及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム上で乾燥させる。乾燥剤を濾別し、減圧により溶剤を除去すると、所望の $R_{N-2}R_{N-3}N-CO-$ フェニル- $CO-O-CH_3$ のメチルエステル又はメチルイソフタル酸アシル化剤 (IX) $R_{N-2}R_{N-3}N-CO-(CH_3-)$ フェニル- $CO-O-CH_3$ が得られる。ヘキサン中の酢酸エチルで溶離するシリカゲルでのクロマトグラフィーを介して、(メチル)エステルを精製する。モノアルキル又はジアルキルアミドのイソフタル酸エステル又はメチルイソフタル酸エステルを次いで、最小限量のTHF/メタノール/水中の水酸化リチウムなどの塩基の水溶液で処理し、20℃から溶剤の還流温度までで3~24時間攪拌する。次いで、減圧下に溶剤を除去し、続いて、水と、例えば酢酸エチルなどの水不溶性溶剤との間に分配する。2相の分離をエマルジョンが妨げる場合には、少量の食塩水を加えて、分離を促進する。水性相を分離し、例えば酢酸エチルなどの水不溶性溶剤で更に1回抽出する。次いで、水性相を $pH \leq 3$ までの濃酸、好ましくは、塩酸で酸性化する。次いで、得られた混合物を、例えば酢酸エチルなどの水不溶性溶剤で3回抽出する。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム又はマグネシウム上で乾燥させる。濾過により乾燥剤を除去し、減圧下に有機溶剤を除去して、生成物を得る。モノ-又はジアルキルアミドイソフタル酸/メチルイソフタル酸エステルをそのまま、(S, R)-アミン(VIII)との次の反応で使用し、(S, R)-置換アミン(X)を生成する。

【0066】

1級アミドを生成することが望ましい場合には、 R_{N-2} 及び R_{N-3} は両方とも-Hであり、次の手順が好ましい。エステル、好ましくは、イソフタル酸メチルエステル又は5-メチル-1, 3-イソフタル酸メチルをTHF/DMF混合物に溶かす。CDIを20~25℃で加える。5から30分後に、アンモニアガスを、シリンジ針を介して混合物中に1時間気泡導入する。1時間、混合物を0℃に冷却する。反応を、アンモニアの気泡下に20~25℃で一晩攪拌し続け、この後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液と、例えば酢酸エチルなどの水不溶性溶剤との間に分配する。相を分離し、水性相を酢酸エチルで更に2回抽出する。有機抽出物を、重炭酸塩の飽和水溶液及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム又はマグネシウム上で乾燥させた。乾燥剤を濾過し、減圧下に溶剤を除去すると、所望のイソフタル酸のエステル又はイソフタル酸アシル化剤 (IX)が得られる。イソプロパノール/クロロホルムで溶離するシリカゲルでのクロマトグラフィーを介して、この(メチル)エステルの精製を達成することができる。次いで、1級アミドのイソフタル酸エステル又はメチルイソフタル酸エステルを、最小限量のTHF/メタノール/水中の水酸化リチウムなどの塩基の水溶液で処理し、20~25℃で一晩攪拌し、この後、減圧下に溶剤を除去し、続いて、水と、例えば酢酸エチルなどの水不溶性溶剤との間に分配する。2相の分離をエマルジョンが妨げる場合には、少量の食塩水を加えて、分離を促進する。水性相を分離し、例えば酢酸エチルなどの水不溶性溶剤で更に1回抽出す

る。次いで、水性相を $pH \leq 3$ までの濃酸、好ましくは、塩酸で酸性化する。次いで、得られた混合物を、酢酸エチルで3回抽出する。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム又はマグネシウム上で乾燥させる。濾過により乾燥剤を除去し、減圧下に有機溶剤を除去して、生成物を得る。このアミドイソフタル酸をそのまま、(V I I I) との次の反応で使用して、(X) を生成する。

【0067】

アミンを環化して、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル及びピロリジニルなどの基にすることが望ましい場合には、好ましくは次の手順を続ける。エステル、好ましくは、イソフタル酸のメチルエステル又は5-メチル-1, 3-イソフタル酸メチルを無水塩化メチレンに溶かし、DMF 3滴を加える。混合物を0℃に冷却し、次いで、塩化オキサリルを加える。混合物を0℃で30分から2時間攪拌し、この後、減圧下に溶剤を除去する。酸塩化物を真空下に一晚放置する。粗製酸塩化物を無水メチレンに溶かし、0℃に冷却し、その後、例えば、N-メチルピペリジンなどの環式アミン及び3級アミン塩基を加える。反応混合物を0℃で1から6時間攪拌し、その後、減圧下に溶剤を除去する。残留物を水及び例えば酢酸エチルなどの水不溶性溶剤で希釈し、相を分離する。水性相を例えば、酢酸エチルなどの水不溶性溶剤で更に2回抽出し、合わせた有機抽出物を飽和重炭酸塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム又はマグネシウム上で乾燥させる。乾燥剤を濾過し、減圧下に溶剤を除去すると、生成物の環式アミドが得られる。次いで、環式アミドを、最少量のTHF/メタノール/水中の水酸化リチウムなどの水性塩基で処理し、20～25℃で一晩攪拌し、この後、減圧下に溶剤を除去し、続いて、残留物を水と、例えば酢酸エチルなどの水不溶性溶剤との間に分配する。水性相を酢酸エチルでもう1回抽出する。減圧下に水性相から水を除去すると、所望の環式アミド生成物(IX)が得られる。

10

20

【0068】

$R_N - 1$ が炭素環、例えば、これに限られないが、シクロヘキサンであることが望ましい場合には、文献(Meyers, A. I., Org. Syn., 1971年、51、103)に教示されている方法を介して、適切に官能化されているイソフタル酸ジメチルから出発することができ、アルミナ上のロジウム(5%)などの還元剤を用いて、酢酸及びメタノールの存在下に、水素雰囲気下に6員環を還元して、対応するシクロヘキサンジカルボン酸ジメチルを得ることができる。

【0069】

チャートDは、チャートC中の対応するエポキシド(V)から生成する(S, R)-保護アジド(X I I)から、化合物(Y)を生成するためにチャートAで使用される(S, R)-置換アミン(X)を生成するためのもう1つの方法を記載している。(S, R)-保護アルコール(V I I)を対応する(S, R)-アミン(V I I I)に変換するためにチャートAに前記した方法により、アミノ保護基を除去して、対応する未保護のアジド(X I V)を生成する。次いで、(S, R)-未保護アジド(X I V)を窒素上でアシル化して、対応する(S, R)-アジド(X V)を生成する。次いで、(S, R)-保護アジド(X I I)を対応する(S, R)-保護されているアミン(X I I I)に変換するために前記で検討したように、アジド官能基を還元して、(S, R)-遊離アミン(X V I)を得る。最後に、式 $R_C - X_3$ の化合物で窒素アルキル化することにより、この(S, R)-遊離アミン(X V I)を対応する(S, R)-置換アミン(X)に変えて、対応する(S, R)-置換アミン(X)を得る。 X_3 は、これらに限られないが、-Cl、-Br、-I、-O-メシレート、-O-トシレート、O-トリフレートなどの適切な脱離基である。 X_3 は、アルデヒドであってもよい。周知の還元アミノ化手順を介しての(X V I)との対応するカップリングにより、(S, R)-置換アミン(X)が得られる。

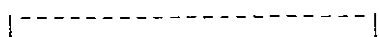
30

40

【0070】

炭素環アミド形成剤(IX)も、本発明により提供される。例えば、式：

【化5】



50

$R' - CH - C(R'') (R''') - CH - X_N - OH$ (IX) の炭素環アミド形成剤は、文献に開示されており、当技術分野の専門家に既知の方法により既知の出発原料から容易に調製される；例えば、J. Med. Chem. 1998年、41、1581、J. Org. Chem. 2000、65、1305。カルボン酸の代わりに、アシルハロゲン化物（ここで、このハロゲン化物は好ましくは、塩化物である）又は適切な基を、混合無水物を生成するために容易に使用できることは理解されるであろう；これらの方法は、チャートAにより教示されている。炭素環及び好ましくはシクロプロパンの生成に関する更なるガイダンスのために、M. P. Doyle; M. A. McKervery; T. Ye 著、「Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds From Cyclopropanes to Ylides」、Wiley-Interscience、1998年、pp. 163~279。

【0071】

チャートE、F、G及びHは、置換アミン(X)（チャートAに示されているように、本発明の化合物(Y)に変換される）の R_N 部を生成するための様々な方法を開示しており、ここで、 R_{N-1} 、3-ジ置換部、 $-CO-$ フェニル- CO のフェニル環は、更に5位で、アミド、ニトリル、ハライド、アミンなどの様々な基で置換されている。これらの化合物は、当技術分野の専門家に既知の方法により調製される。各反応のプロセス化学は、当技術分野の専門家に知られている。この場合に新規なことは、各プロセスステップの順序及び／又は使用される個々の反応成分である。所望の生成物を知っている当技術分野の専門家であれば、既知の出発原料を使用することにより所望の生成物を調製するための少なくとも1つの方法を知っているであろう。したがって、次の検討は、必要ではないが、本発明の化合物を調製することに興味を有する人たちを更に助けるために記載されている。

【0072】

チャートEは、アニリン(XVII)又は酸エステル(XVII I)を対応する酸($IX - XXX I I I$)に代えるための別のプロセスを開示している。1つのプロセスは、式中の R_{N-a} が好ましくは $-H$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル又はベンジルである市販のアニリン(XVII)で開始する。アニリン(XVII)を、鉍酸中の亜硝酸ナトリウム又はカリウムなどのジアゾ化試薬で処理し、その後、ハロゲン化銅(II)又はアルカリ金属ハロゲン化物などのハロゲン源、又は酢酸若しくはトリフルオロ酢酸などの強酸中の亜硝酸アルキルなどの有機ジアゾ化試薬で処理し、その後、ハロゲン化銅(II)又はアルカリ金属ハロゲン化物などのハライド源で処理して、 R_{N-b} が $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ であるハロ酸エステル($IX I X$)を得る。または、酸エステル(XVII I)をN-ハロスクシンイミド及びトリフルオロメタンスルホン酸で処理して、ハロ酸エステル($IX I X$)を得る。次いで、式 $H - NR_{N\alpha} R_{N\beta}$ （式中の $R_{N\alpha}$ 及び $R_{N\beta}$ は同じでも、異なってもよく、環化されていてもよい）(AMINE)の1級又は2級アミンを使用して、ハロ酸エステル($IX I X$)をエステルアミド($XXX I$)に変える。これらの基、 $R_{N\alpha}$ 及び $R_{N\beta}$ は、置換アミン(X)の一部となり、 R_N の定義に含まれる。 R_N は、 $R_{N-1} - X_N -$ を含み、リンカー $-X_N -$ は、 $-CO-$ を含み、 R_{N-1} は、 $R_N -$ アリールを含む。 $R_N -$ アリールは、任意に2個のアミド $-CO - NR_{N-2} R_{N-3}$ 及び $-CO - R_{N-4}$ で置換されているフェニル（-フェニル）を含むと定義される。

$R_{N\alpha}$ 及び $R_{N\beta}$ は、非環式アミド、 $-CO - NR_{N-2} R_{N-3}$ 及び環式アミド $-CO - R_{N-4}$ の両方を含み、ここで、 R_{N-2} 、 R_{N-3} 及び R_{N-4} は、請求項中と同様に定義される。また、ハロ酸エステル($IX I X$)を当技術分野の専門家に既知の方法により、ジハロエステル(XX)に変える。 R_{N-c} は、 $-Cl$ 及び $-F$ を含む。ジハロエステル(XX)を式 $H - NR_{N\alpha} R_{N\beta}$ (AMINE)の1級又は2級アミンで処理すると、エステルアミド($XXX I$)が得られる。次いで、Hec kが総説した方法(Palladium Reagents in Organic Synthesis、1985年

、pp. 342～365)などの方法を使用して、一酸化炭素雰囲気下、パラジウム触媒の存在下で、このエステルアミド(XXI)をAMINEと反応させて、ジアミド(XXII)を得る。当技術分野の専門家に周知の方法を使用して、ジアミド(XXII)のエステル部分を加水分解すると、ジアミド酸(XXIII)が得られる。

【0073】

チャートFでは、市販のフェノール(XXIV)から出発する、中間ジアミド(XXII)への別の経路を示している。フェノール(XXIV)を、トリフルオロメタンスルホン酸無水物などのトリフルオロメタンスルホン化試薬で処理して、トリフラート(XXV)を得る。パラジウム触媒の条件の下、一酸化炭素及び、チャートEでエステルアミド(XXI)を対応するジアミド(XXII)に変換するための式 $H-NR_{Na}R_{Nb}$ (AMINE)のアミンの存在下で、トリフラート(XXV)を反応させて、ジエステル(XXVI)を得る。このジエステル(XXVI)を、当技術分野の専門家に既知の方法を使用して加水分解して、一塩基酸(XXVII)を得る。次いで、チャートEでハロ酸エステル(XIX)をエステルアミド(XXI)に変換するための条件を使用して、一塩基酸(XXVII)をジアミド(XXII)に変える。

10

【0074】

チャートGは、エステルアミド(XXI)を調製するための別の経路を開示している。反応を市販のニトロ化合物(XXVIII)から出発して、これを、当技術分野の専門家に既知のカップリング方法を使用して、(AMINE)と縮合させて、ニトロアミド(XXX)を得る。初めに、ニトロ化合物(XXVIII)を塩化チオニル又はDMF及び塩化オキサリルなどの試薬で処理することにより、又は当技術分野の専門家に既知の他の方法により、酸塩化物(XXIX)を得て、これを、(AMINE)で処理して、ニトロアミド(XXX)を得ることにより、ニトロアミド(XXX)を調製することもできる。当技術分野の専門家に既知の方法を使用して(例えば、Smith及びMarch著、Advanced Organic Chemistry、第5版参照)、ニトロアミド(XXX)を還元することにより、アミドアニリン(XXXI)が得られる。次いで、アミドアニリン(XXXI)を、鉍酸中の硝酸ナトリウム又はカリウムなどのジアゾ化試薬で処理し、その後、銅(II)ハロゲン化物又はアルカリ金属ハロゲン化物などのハロゲン源、又は酢酸又はトリフルオロ酢酸などの強酸中のアルキル硝酸エステルなどの有機ジアゾ化試薬で処理し、その後、銅(II)ハロゲン化物又はアルカリ金属ハロゲン化物などのハライド源で処理すると、エステルアミド(XXI)が得られる。

20

30

【0075】

チャートHは、エステルアミド(XXI)からジアミド酸(IX-XXIII)を調製するプロセスを開示しており、ここで、アミドの一方は非置換であり、 $-CO-NH_2$ である。このプロセスは、エステル又は酸から出発し、例えば、エステルアミド(XXI)を、N-メチルピロリジノン又はDMF、好ましくはN-メチルピロリジノン中のシアン化銅(I)(CuCN)で処理すると、ニトリル(XXXII)が得られる。尿素-過酸化水素錯体(Synth. Commun. (1993年) 3149)又はSynth. Commun. (1990年) 1445、Synth. Commun. (1997年) 3119、J. Org. Chem. (1992年) 2521、Tet. Lett. (1996年) 6555、Ind. J. Chem., Sect. B、(1999年) 974、Tet. Lett. (1995年) 3469、Tet. Lett. (1998年) 3005などの方法を使用して、ニトリル(XXXII)を1級アミド(XXXIII)に変える。エステルアミド(XXI)がエステルの形である場合には、当技術分野の専門家に既知の水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム又は他の加水分解方法を使用する追加の加水分解ステップを使用して、ジアミドエステル(XXXIII)をジアミド酸(IX-XXIII)に変える。

40

【0076】

チャートIは、保護アルコール(VII)から置換アミン(X)(化合物(Y)を生成するために使用される)へのもう1つの合成経路を開示している。この経路では、 R_C 置

50

換基に結合している窒素原子が保護されている。ジ保護中間体 (XXXIV) を使用する。チャート I のプロセスを使用して、モノ保護アルコール (VII) を新たな保護基と反応させて、直交的に保護されている (XXXIV) を生成する。これは、当技術分野の専門家により従来のペプチド化学で使用される一般的な手法である; M. Bodansky 著、Principles of Peptide Chemistry 参照。モノ保護アルコール (VII) が CBZ で保護されている場合には、当技術分野の専門家であれば、これを、塩化メチレン又は同様の有機溶剤中の (BOC)₂O と、又は塩化メチレン又は同様の有機溶剤中の FMOC-Cl と反応させて、直交的に保護されている (XXXIV) を調製することができるであろう。次いで、炭素に担持されている触媒量のパラジウムの存在下に、メタノールなどのアルコール性溶剤又は酢酸エチル中での水素化により、
 10 或いは当技術分野の専門家に知られているように、ギ酸アンモニウム存在下のアルコール性溶剤中の炭素に担持されている触媒パラジウムを用いて、CBZ 基を除去する。これにより、R_C-N 保護されている (XXXV) が得られる。同様に、モノ保護アルコール (VII) が BOC として保護されている場合には、これを、ショットン-バウマン条件下で CBZ-Cl と、又は THF 中で CBZ-OSu と反応させて、逆の (XXXIV) を調製することができる。次いで、メタノール、エタノール又はジオキサン中の塩酸 (4 N) で、又は塩化メチレン中のトリフルオロ酢酸で、又は「The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology」、Vol. 3、Ed. E. G
 20 ross 及び J. Meienhofer (1981 年) に記載されている方法などの他の方法により、BOC 基を分解して、CBZ R_C-N 保護されている (XXXV) を遊離させることができる。この官能基操作により、当技術分野の専門家には明らかなように、(VII) から (XXXIV)、(XXXIV) から (XXXV) の順序で様々な置換が得られる。標準的なペプチドカップリング条件、例えば、塩化メチレン又は DMF 中の EDC/HOBt 下に、又は予め活性化されている酸の下に、適切に R_C-N 保護された化合物 (XXXV) を、酸の形態のアミド形成剤 (IX) と反応させると、(R_N-)₂O により、対応する R_N-置換 R_C-N 保護 (XXXVI) が得られる。次いで、R_N-置換 R_C-N 保護 (XXXVI) を単純に脱保護すると、所望の置換アミン (X) が得られる。即ち、R_N-置換 R_C-N 保護 (XXXVI) が、BOC で保護されている場合には、ジオキサン中の塩酸 (4 N) 又は前記で検討した他の試薬で処理すると、置換アミン (X) が得られる。R_N-置換 R_C-N 保護 (XXXVI) が CBZ で保護されている場合
 30 、メタノールなどのアルコール性溶剤中、10~50 psi の水素で、炭素に担持されている触媒量のパラジウムで処理することにより、後処理の後に、所望の置換アミン (X) が得られる。同様に、R_N-置換 R_C-N 保護 (XXXVI) が FMOC で保護されている場合、2 級アミン、好ましくは、例えば、塩化メチレンなどの不活性溶剤中のピペリジン (10%) 又はジエチルアミン (10%) で処理すると、後処理の後に、所望の置換アミン (X) が得られる。

【0077】

チャート J は、-CO-フェニル-CO-R_N 置換基のフェニル環が 5 位でスルホンアミド基で置換されている化合物を調製するプロセスを開示している。このプロセスを、ハロアミドエステル (XXI、チャート E) で開始し、これを、J. Med. Chem.、
 40 42、3797 (1999 年) に開示されている方法により硝酸ナトリウム、二酸化イオウ、塩化銅 (II) 及び酢酸と反応させると、塩化スルホニル (XXXVII) が得られる。次いで、当技術分野の専門家に既知の方法により、この塩化スルホニル (XXXVII) を前記で定義した AMINE と反応させると、対応するスルホンアミド (XXXVIII) を生成する。最後に、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどを使用する当技術分野の専門家に既知の方法又は当技術分野の専門家に既知の他の加水分解方法により、このスルホンアミド (XXXVIII) を対応するスルホンアミド酸 (XXXIX) に変える。

【0078】

チャート K は、式中、R_N が R_{N-1}-X_N-であり、ここで、X_N が -CO-であり
 50

、 R_{N-1} が R_N -アリールであり、 R_N -アリールが1個のアルキル基及び1個の-CO-NR_{N-2}R_{N-3}又は-CO-R_{N-4}で置換されているフェニルである R_N 置換基を調製する方法を開示している。アミド R_N 置換基を生成するために使用されるアミン、H-NR_{N-α}R_{N-β} (AMINE) に関しては、チャートEのための前記の検討を参照のこと。プロセスを、ハロアミドエステル (XXI) から出発し、次いでこれを、J. Med. Chem.、4288 (2000年)に記載されている通常の方法を使用して、Pd(PPh₃)Cl₂などのパラジウム触媒の存在下に、所望のアルキル基を有するアルキルボロン酸と反応させる。アルキルボロン酸は市販されているか、J. Am. Chem. Soc.、60、105 (1938年)に記載されているプロセスにより、調製することができる。 R_{N-b} はブromoであることが好ましい。このステップにより、アルキルエステル (XL) を生成し、次いでこれを、当技術分野の専門家に既知の手段により加水分解すると、所望のアルキル酸 (XLI) を生成する。

10

【0079】

チャートLは、式中、 R_N 置換基が $R_{N-1}-X_N$ であり、ここで、リンカー $-X_N$ が-CO-であり、 R_{N-1} が R_N -アリールであり、 R_N -アリールが基：

$C_1 \sim C_3$ アルキル、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-SH、-C≡N、-CF₃、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、-NR_{1-a}R_{1-b} (ここで、 R_{1-a} 及び R_{1-b} は前記と同様に定義される) 及び-N(-H及び $C_1 \sim C_3$ アルキル)-CO-R_{N-5} からなる群から選択される1、2又は3個の置換基で任意に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル

20

で置換されているフェニル (フェニル) であるアミド形成剤 (IX-XLVII) を調製する方法を開示している。フェニルニトロ化合物 (XLI) から出発して、これを、THF中のボラン-硫化メチル又はボランを使用して、対応するフェニルニトロヒドロキシ化合物 (XLI) に還元することにより、この個々のアミド形成剤 (IX-XLVII) を調製する。当技術分野の専門家に知られているような水素及びパラジウム触媒を使用して、このフェニルニトロヒドロキシ化合物 (XLI) を還元して、対応するフェニルアミノヒドロキシ化合物 (XLV) にする。シアノホウ水素化ナトリウム又はトリアセトキシホウ水素化ナトリウムなどの還元剤の存在下に、フェニルアミノヒドロキシ化合物 (XLV) をアルデヒドと反応させて、フェニル置換アミノヒドロキシ化合物 (XLV) を得る。当技術分野の専門家に既知の方法により、フェニル置換アミノヒドロキシ化合物 (XLV) を酸塩化物又は酸無水物でアシル化して、フェニルジ置換アミノヒドロキシ化合物 (XLVI) を得る。このフェニルジ置換アミノヒドロキシ化合物 (XLVI) を、アルカリ水酸化物を使用して加水分解し、続いて酸性化することにより、アミド形成剤 (IX-XLVII) が得られる。次いで、当技術分野の専門家に既知の方法及びシアノホスホン酸ジエチルを用いるなどの前記で検討した方法を使用して、アミド形成剤 (XLVII) をアミン (VIII) とカップリングさせて、置換アミン (X) を得る。この置換アミン (X) をシアノホスホン酸ジエチルで更に処理すると、フェニル環上のヒドロキシアリル置換基がホスフェート置換基を有する置換アミンが得られる。

30

【0080】

チャートMは、式中、 R_N 置換基が $R_{N-1}-X_N$ であり、ここで、リンカー $-X_N$ が-CO-であり、 R_{N-1} が R_N -アリールであり、 R_N -アリールが2個の基で置換されているフェニル (フェニル) であるアミド形成剤 (IX-L) を調製する方法を開示している。通常「5位」と特定する位置での第1の置換基は：

40

- R_N -アリール 又は

R_N -ヘテロアリール

でよい。通常「3位」と特定する位置での第2の置換基は：

-CO-NR_{N-2}R_{N-3} 又は

-CO-R_{N-4}

でよい。

【0081】

50

$R_{N\alpha}$ 及び $R_{N\beta}$ は、非環式アミド、 $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 及び環式アミド $-CO-R_{N-4}$ の両方を含み、 R_{N-2} 、 R_{N-3} 及び R_{N-4} は、請求項と同様に定義される。プロセスを、式中、 R_{N-d} が $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 又は $-O$ トリフラートであるトリ置換フェニル化合物 ($XLVII$) から出発する。金属触媒の存在下に、不活性溶剤中の塩基を用いて、又は用いずに、(アリール又はヘテロアリール) $-B(OH)_2$ 又は (アリール又はヘテロアリール) $-B(OR^a)(OR^b)$ (ここで、 R^a 及び R^b は低級アルキル、即ち、 $C_1 \sim C_6$ であるか、 R^a 及び R^b は一緒になって、低級アルキレン、即ち $C_2 \sim C_{12}$ である) などのアリール若しくはヘテロアリールボロン酸又はヘテロアリール若しくはアリールボロン酸エステルで処理すると、($XLIX$) が得られる。これらの変換での金属触媒には、これらに限られないが、 Cu 、 Pd 又は Ni の塩又はホスフィン錯体 (例えば、 $Cu(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $NiCl_2(PPh_3)_2$) が含まれる。塩基には、これらに限られないが、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ土類金属重炭酸塩、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属水素化物 (好ましくは、水素化ナトリウム)、アルカリ金属アルコキシド (好ましくは、ナトリウムメトキシド又はナトリウムエトキシド)、アルカリ土類金属水素化物、アルカリ金属ジアルキルアミド (好ましくは、リチウムジイソプロピルアミド)、アルカリ金属ビス(トリアルキルシリル)アミド (好ましくは、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド)、トリアルキルアミン (好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミン) 又は芳香族アミン (好ましくはピリジン) が含まれてよい。不活性溶剤には、これらに限られないが、アセトニトリル、ジアルキルエーテル (好ましくは、ジエチルエーテル)、環式エーテル (好ましくは、テトラヒドロフラン又は 1, 4-ジオキサン)、 N 、 N -ジアルキルアセトアミド (好ましくは、ジメチルアセトアミド)、 N 、 N -ジアルキルホルムアミド (好ましくは、ジメチルホルムアミド)、ジアルキルスルホキシド (好ましくは、ジメチルスルホキシド)、芳香族炭化水素 (好ましくは、ベンゼン又はトルエン) 又はハロアルカン (好ましくは、塩化メチレン) が含まれてよい。好ましい反応温度は、室温から使用される溶剤の沸点までの範囲である。慣用のガラス器中で、又は多くの市販の平行合成ユニットのいずれか中で反応を進めることができる。市販されていないボロン酸又はボロン酸エステルは、*Tetrahedron*、50、979~988 (1994年) に記載されているような任意に置換されている対応するアリールハロゲン化物から得ることができる。次いで、アルカリ金属水酸化物、例えば、水酸化リチウム、ナトリウム又はカリウムを使用して中間体 ($XLIX$) を加水分解し、続いて酸性化すると、アリール又はヘテロアリールカップリングされている酸 ($IX-L$) が得られる。若しくは、*Tetrahedron*、50、979~988 (1994年) に記載されているように、 R_{N-d} を対応するボロン酸又はボロン酸エステル $(OH)_2B-$ 又は $(OR^a)(OR^b)B-$ に変え、適切なアリール又はヘテロアリールハロゲン化物又はトリフラートで処理すると、前記と同様の生成物を得ることができる。

【0082】

チャートNは、式中、 R_N 置換基が $R_{N-1}-X_N-$ であり、ここで、リンカー $-X_N-$ が $-CO-$ であり、 R_{N-1} が $R_{N-アリール}$ であり、 $R_{N-アリール}$ が2個の基で置換されているフェニル (一フェニル) であるアミド形成剤 ($IX-LII$) を調製する方法を開示している。通常「5位」と特定する位置での第1の置換基は $-C \equiv C-R$ である。通常「3位」と特定する位置での第2の置換基は、 $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 又は $-CO-R_{N-4}$ であってよい。当技術分野の専門家に既知の方法を使用して、ハロエステル (XXI) を、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 及びトリメチルシリルアセチレンからなる混合物で処理すると、アセチレンエステル (LI) が得られる。次いで、アセチレンエステル (LI) を、アルカリ金属水酸化物を使用して加水分解し、続いて酸性化すると、アセチレン酸 ($IX-LII$) が得られる。

【0083】

チャートO及びO'は、式中、 R_N 置換基が $R_{N-1}-X_N-$ であり、ここで、リンカ

$-X_N-$ が $-CO-$ であり、 R_{N-1} が R_N -アリールであり、 R_N -アリールが2個の基で置換されているフェニル（-フェニル）である、延長されたメチレン基を有するアミド形成剤（ $IX-LX$ ）及び（ $IX-LXIII$ ）を調製する方法を開示している。通常「3位」と特定する位置での置換基は、 $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 又は $-CO-R_{N-4}$ であってよい。チャートOのプロセスでは、「5位」の置換基は、 $-CH_2CO-NH_2$ であり、チャートO'のプロセスでは、5位の置換基は、 $-CH_2C\equiv N$ である。THFなどの溶剤中で、出発ジエステル酸（ $LIII$ ）をボランで還元すると、対応するジエステルアルコール（ LIV ）が得られる。 PBr_3 、 CBr_4 などの臭素化剤又は当技術分野の専門家に既知の他のハロゲン化剤を使用して、ジエステルアルコール（ LIV ）を対応するジエステルプロモ化合物（ LV ）に変える。次いで、ジエステルプロモ化合物（ LV ）の臭素をシアニドに置換して、対応するニトリル（ LVI ）を得る。チャートO'では、次いで、ニトリル（ LVI ）を加水分解して、対応するシアノエステル（ LXI ）にする。次いで、当技術分野の専門家に既知の方法を使用して前記のように、シアノエステル（ LXI ）を $H-NR_{N\alpha}R_{N\beta}$ （ $AMINE$ ）とカップリングさせて、対応するシアノアミド（ $LXII$ ）を得る。次いで、シアノアミド（ $LXII$ ）を加水分解して、対応するシアノ酸（ $IX-LXIII$ ）にして、これを、次いで、アミン（ $VIII$ ）とカップリングさせて、置換アミン（ X ）を得る。チャートAに示されているように、アミン（ X ）を化合物（ Y ）に変える。延長されたメチル基上の置換基が $-CO-NH_2$ である場合には、チャートOのプロセスを使用する。当技術分野の専門家に既知の方法により、ニトリル（ LVI ）を対応するジエステルアミン（ $LVII$ ）に変える。次のステップは、ジエステルアミド（ $LVII$ ）を加水分解して対応するエステルアミン（ $LVIII$ ）にし、次いでこれを、対応するジアミドエステル（ LIX ）に変え、これを、加水分解して、対応するジアミド酸（ $IX-LX$ ）にするチャートO'でのステップと同じである。次いで、ジアミド酸（ $IX-XL$ ）を適切なアミン（ $VIII$ ）とカップリングさせて、所望の置換アミン（ X ）を生成する。アミン（ X ）を容易に変換して、チャートAに示されている化合物（ Y ）にする。

【0084】

チャートPは、式中、 R_N 置換基が $R_{N-1}-X_N-$ であり、ここで、リンカー $-X_N-$ が $-CO-$ であり、 R_{N-1} が R_N -アリールであり、 R_N -アリールが2個の基で置換されているフェニル（-フェニル）である、延長されているヒドロキシメチレン基を有するアミド形成剤（ $IX-LXVII$ ）を調製する方法を開示している。通常「3位」と特定する位置での置換基は、 $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 又は $-CO-R_{N-4}$ であってよい。プロセスをハロアミド（ $LXIV$ ）、好ましくはヨードで開始し、これを、対応するアルデヒド（ LXV ）に変え、次いで、*Synth. Commun.* 28、4270（1998年）に記載の方法により、当技術分野の専門家に既知の変更を場合によっては加えて、対応するアルコール（ $LXVI$ ）に変えた。アルカリ水酸化物を使用してアルコール（ $LXVI$ ）を加水分解し、続いて、酸性化すると、所望のヒドロキシ酸（ $IX-LXVII$ ）が得られる。次いで、このヒドロキシ酸（ $IX-LXVII$ ）を適切なアミン（ $VIII$ ）とカップリングさせると、所望の置換アミン（ X ）が得られ、これを、チャートAに示されているように化合物（ Y ）に変える。

【0085】

チャートQは、式中、 R_N 置換基が $R_{N-1}-X_N-$ であり、ここで、リンカー $-X_N-$ が $-CO-$ であり、 R_{N-1} が R_N -アリールであり、 R_N -アリールが2個の基で置換されているフェニル（-フェニル）であるアルキル基又はハロゲン原子又はアミノ基を5位に有するアミド形成剤（ $IX-LXXXI$ ）を調製する方法を開示している。通常「3位」と特定する位置での置換基は、 $-CO-NR_{N-2}R_{N-3}$ 又は $-CO-R_{N-4}$ であってよい。プロセスを、適切に5-置換されている二酸（ $LXVIII$ ）で出発し、これを、当技術分野の専門家に既知の方法によりエステル化すると、対応するジエステル（ $LXIX$ ）が得られる。次いで、このジエステル（ $LXIX$ ）を、アルカリ水酸化物を使用して加水分解し、続いて酸性化すると、対応する一塩基酸（ LXX ）が得られる。若

しくはこの一塩基酸 (L X X) を、既知の方法により二酸 (L X V I I I) から直接生成することもできる。次いで、一塩基酸 (L X X) を $H-NR_N{}_{\alpha}R_N{}_{\beta}$ (A M I N E) とカップリングさせると、対応するアミドエステル (L X X I) が得られる。次いで、このアミドエステル (L X X I) をアルカリ水酸化物を使用して加水分解し、続いて酸性化すると、対応する酸アミド (I X - L X X I I) が得られる。

【0086】

チャート R は、例えば、5 位として知られている位置にアルキル基及び 3 位にケトンを含むアミド形成剤 (I X - L X X V I I) を調製するための一般的なプロセスを開示している。これらの酸 (I X - L X X V I I) を、酸 (L X X I I I) から出発し、これを、当技術分野の専門家に既知の方法を使用して対応する酸ハロゲン化物 (L X X I V) に変換する。この酸ハロゲン化物 (L X X I V) は好ましくは、酸塩化物である。ハロゲン化物 (L X X I V) を臭化銅 (I) 及びテトラヒドロフランの存在下に、 -78°C から 0°C の範囲の温度で、グリニャール試薬 (アリール-Mg-X、又はアルキル-Mg-X、ここで、X は、-Cl 又は -Br) で処理すると、ケトンエステル (L X X V I 及び L X X V I') が得られる。多くのグリニャール試薬は市販されており、他のものは、当技術分野の専門家に既知の方法により調製される。ケトンエステル (L X X V I、L X X V I') を調製するための別の方法は、当技術分野の専門家に既知の方法により、酸 (L X X I I I) から直接に、又は酸ハロゲン化物 (L X X I V) を続いて N、O-ジメチルヒドロキシアミンで処理して Weinreb アミド (L X X V) を得ることにより、Weinreb アミド (L X X V) を調製し、次いで、この Weinreb アミド (L X X V) をグリニャール試薬で処理することである。次いで、このケトンエステル (L X X V I、L X X V I') をアルカリ水酸化物を使用して加水分解し、続いて酸性化すると、ケトン酸 (L X X V I I、L X V I I') が得られる。

10

20

【0087】

チャート S は、 R_N 基のフェニル環が 3 位で、アリール及びヘテロアリールなどの様々な基で更に置換されている置換アミン (X) の R_N 部を修飾する様々な方法を開示している。これらの化合物を、当技術分野の専門家に既知の方法により調製する。各反応のプロセス化学は、当技術分野の専門家に知られている。この場合に新規なことは、各プロセスステップの順序及び／又は使用される個々の反応成分である。所望の生成物を知っている当技術分野の専門家であれば、既知の出発原料を使用することにより所望の生成物を調製する方法を少なくとも 1 つは知っているであろう。従って、次の検討は必要ではないが、本発明の化合物を調製することに興味を持っている人たちを更に助けるために記載されている。

30

【0088】

チャート S は、式中、 $R_N = R_N - \text{アリール} - R_N - \text{アリール} - X_N$ 又は $R_N - \text{ヘテロアリール} - R_N - \text{アリール} - X_N$ である置換アミン (X) を調製するために本発明で利用される一般的な方法を記載している。アミン (X) は、チャート A に示されているように本発明の化合物 (Y) に変えられる。

【0089】

チャート S では、 R_{N-1} が $Br - R_N - \text{アリール}$ である前記の方法に従い、アミド形成剤 (I X) で (S, R) - アミン (V I I I) を処理することにより、 R_N が $Br - R_N - \text{アリール} - X_N$ である対応する (S, R) - 置換アミンを生成する。更に、金属触媒の存在下に、不活性溶剤中の塩基を用いて、又は用いずに、(アリール又はヘテロアリール) - $B(OH)_2$ 又は (アリール又はヘテロアリール) - $B(OR^a)(OR^b)$ (ここで、 R^a 及び R^b は低級アルキル、即ち、 $C_1 \sim C_6$ であるか、又は一緒になって、 R^a 及び R^b は低級アルキレン、即ち $C_2 \sim C_{12}$ である) などのアリールボロン酸若しくはアリールボロン酸エステルで処理すると、式中、 R_N が $N - \text{アリール} - N - \text{アリール} - X_N$ 又は $R_N - \text{ヘテロアリール} - R_N - \text{アリール} - X_N$ である (S, R) - 置換アミン (X) が得られる。これらの変換での金属触媒には、これらに限られないが、Cu、Pd 又は Ni の塩又はホスフィン錯体 (例えば、 $Cu(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$) などの

40

50

$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ が含まれる。塩基には、これらに限られないが、アルカリ土類金属炭酸塩、アルカリ土類金属重炭酸塩、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属水素化物（好ましくは、水素化ナトリウム）、アルカリ金属アルコキシド（好ましくは、ナトリウムメトキシド又はナトリウムエトキシド）、アルカリ土類金属水素化物、アルカリ金属ジアルキルアミド（好ましくは、リチウムジイソプロピルアミド）、アルカリ金属ビス（トリアルキルシリル）アミド（好ましくは、ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド）、トリアルキルアミン（好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン又はトリエチルアミン）又は芳香族アミン（好ましくはピリジン）が含まれてよい。不活性溶剤には、これらに限られないが、アセトニトリル、ジアルキルエーテル（好ましくは、ジエチルエーテル）、環式エーテル（好ましくは、テトラヒドロフラン又は1,4-ジオキサン）、N,N-ジアルキルアセトアミド（好ましくは、ジメチルアセトアミド）、N,N-ジアルキルホルムアミド（好ましくは、ジメチルホルムアミド）、ジアルキルスルホキシド（好ましくは、ジメチルスルホキシド）、芳香族炭化水素（好ましくは、ベンゼン又はトルエン）又はハロアルカン（好ましくは、塩化メチレン）が含まれてよい。好ましい反応温度は、室温から使用される溶剤の沸点までの範囲である。慣用のガラス器中で、又は多くの市販の平行合成ユニットのいずれか中で反応を進めることができる。市販されていないボロン酸又はボロン酸エステルは、Tetrahedron、50、979~988（1994年）に記載されているような任意に置換されている対応するアリールハロゲン化物から得ることができる。

10

20

30

40

50

【0090】

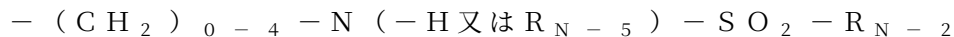
前記の化学が、式中の R_N が $\text{Br}-N_R-\text{アリール}-X_N$ である（S, R）-置換アミン（X）中に存在する他の官能基と非相容性である場合には、当技術分野の専門家であれば、別の一連のカップリングステップが必要であることを容易に理解するであろう。例えば、式中、 R_{N-1} が $\text{Br}-R_N-\text{アリール}$ である適切に置換されているアミド形成剤（IX） $R_{N-1}-X_N-\text{OH}$ を前記の条件下にボロン酸又はボロン酸エステルで処理すると、式中、 R_{N-1} が $N_R-\text{アリール}-N_R-\text{アリール}$ 又は $R_N-\text{ヘテロアリール}-R_N-\text{アリール}$ である適切に置換されているアミド形成剤（IX）が得られる。式中の R_{N-1} が $N_R-\text{アリール}-N_R-\text{アリール}$ 又は $R_N-\text{ヘテロアリール}-R_N-\text{アリール}$ であるこのアミド形成剤（IX）を（S, R）-アミン（VIII）で処理すると、チャートSで記載した同様の置換アミン（X）が得られる。

【0091】

チャートSに関する前記の例は、本化学の範囲を限定することを意図したものではない。臭素に加えて、適切な基には、ヨウ素又はトリフラートが含まれうる。若しくは、Tetrahedron、50、979~988（1994年）に記載されているように、 $\text{Br}-R_N-\text{アリール}$ を対応するボロン酸又はボロン酸エステル $(\text{OH})_2\text{B}-R_N-\text{アリール}$ 又は $(\text{OR}^a)(\text{OR}^b)\text{B}-R_N-\text{アリール}$ に変え、適切なアリール又はヘテロアリールハロゲン化物又はトリフラートで処理すると、前記の同様の生成物を得ることができる。若しくは、 $-R_N-\text{アリール}$ 及び $-R_N-\text{ヘテロアリール}$ はそれぞれ、前記の化学でそれぞれ存在する位置で交換可能である。

【0092】

チャートTは、式中、 R_N 置換基が $R_{N-1}-X_N-$ であり、ここで、リンカー $-X_N-$ が $-\text{CO}-$ であり、 R_{N-1} が $R_N-\text{アリール}$ であり、 $R_N-\text{アリール}$ が $-\text{CO}-N R_{N\alpha} R_{N\beta} (\text{AMINE})$ 及び式：



で置換されているフェニルであるアミド形成剤（IX-LXXIX）を調製する方法を開示している。

【0093】

プロセスを、アミドアニリン（XXXI）で開始し、これを、対応する酸ハロゲン化物

又はスルホニルハロゲン化物又は酸無水物又はスルホニル無水物と反応させて、対応するアミドエステル (L X X V I I I) を生成する。適切な溶剤には、 -78°C から 100°C の範囲の温度の T H F 又はジクロロメタンが含まれる。次いで、アミドエステル (L X X V I I I) を、当技術分野の専門家に既知の方法により加水分解して、対応するアミド酸 (I X - L X X I X) にする。アミド形成剤 (I X - L X X I X) を適切なアミン (V I I I) と反応させると、置換アミン (X) が得られる。アミン (X) を、チャート A に示されているように本発明の化合物 (Y) に変える。

【0094】

チャート U は、C-末端アミン (L X X X I V) の調製により示される様々な C-末端アミン (V I) を調製する一般的な方法を開示している。このタイプのアミンを調製する方法は、当技術分野の専門家に既知の方法を使用して、よく理解されるか、又は参考文献：1) J A C S、1970 年、92、3700 及び 2) 米国特許第 4351842 号明細書を参照することができる。

10

【0095】

チャート V は、C-末端アミン (L X X X I X) を調製することにより示されるような、様々な C-末端アミン (V I) を調製する一般的な方法を開示している。複素環式カルボン酸又は酸塩化物の多数の例が、市販されている。場合によって、これに限らないが塩化チオニルなどの試薬を用いて、カルボン酸 (L X X X V) を、酸塩化物 (L X X X V I) に変えることができる。アンモニアで置換することにより、共通の中間体アミド (L X X X V I I) を生成し、これは、前記で詳述した様々な方法を使用して、アミン (V I - L X X X I X) に容易に還元される。若しくは、メチルハロゲン化物 (L X X X V I I I) などの他のヘテロアリアルは市販されており、これらを、アンモニアで処理すると、表題の C-末端アミン (V I - L X X X V I I I) が得られる。

20

【0096】

チャート W は、C-末端アミン (L X X X X I) の調製により示されるように、C-末端アミンを含有するチアゾリルを調製する一般的な方法を開示している。このチアゾールの合成は、チャート W に概説されている；これらの手順は、文献で十分に教示されており、M a s h r a q u i, S H; K e e h n, P M. J. A m. C h e m. S o c. 1982 年、104、4461~4465 に概説されている手順から変更されている。A l t e r m a n 等、J. M e d. C h e m. 1998 年、41、3782~3792 に記載されている手順により、5-ヒドロキシメチルチアゾール (X C) から、置換 5-アミノメチルチアゾール (X C I) の合成を達成した。他のチアゾール類似体をすべて、チャート W を使用してヒドロキシメチル誘導体に変え、特に変化させることなく、A l t e r m a n 法によりアミノメチル誘導体に変えた。

30

【0097】

チャート X は、C-末端アミン (X C I I) を調製することにより示されるように、C-末端アミンを含有するイソオキサゾリルを調製する一般的な方法を開示している。イソオキサゾール誘導体の合成は、F e l m a n, S W 等、J. M e d. C h e m. 1992 年、35、1183~1190 中の手順に変更を加えたものであるが、表題化合物を達成するために、わずかな変更のみを加えたことは、当技術分野の専門家には容易に理解されるであろう。置換ヒドロキシルアミン前駆体は、B o u s q u e t, E W. O r g. S y n t h. C o l l. V o l I I, 313~315 により教示されている手順を使用して合成した。当技術分野で既知の数多くの方法を使用して (G r e e n e, T W; W u t s, P G M. P r o t e c t i v e G r o u p s i n O r g a n i c S y n t h e s i s, 3 r d E d. N e w Y o r k: J o h n W i l e y, 1999 年、C h a p t e r 7. 参照)、市販のプロパルギルアミンを保護することができ、B O C 保護基が好ましい。当技術分野で通常既知の数多くの方法により、置換プロパルギルアミンを得ることができる。

40

【0098】

チャート Y は、ペプチド主鎖のうちの 1 個の炭素原子が、 R_2 及び R_3 と共に環を形成

50

しているヒドロキシエチルアミンを調製する一般的な経路を開示している。本発明により更に、ヘテロ原子を環に導入することも可能であることは理解されるであろう。つまり、 R_2 及び R_3 が環を形成してよい化合物の合成は、適切に保護アミノ酸アルデヒド及びシクロアルキルリチウム種から出発するが、これらは両方とも、市販されているか、このような化合物を調製するための既知の手順は、当技術分野で知られている。関連する一般的な手順は、文献（例えば、K l u m p p 等、J. A m. C h e m. S o c.、1979年、101、7065参照）で先行されており、重大な変更を加えずに、チャートYで規定される表題の化合物が得られると考えられる。適切に保護アミノ酸アルデヒド及びシクロアルキルリチウム種を処理することにより、アルコール（X C I I I）が得られる。これらの反応を、例えば、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルなどの不活性溶剤中で実施する。最適には、反応を低温、例えば0℃未満で行う。K l u m p p 法を介するカルボニル化により、酸（X C I V）が得られ、これを、クルチウス又は当技術分野の専門家に周知の類似の手順で、1級アミン（X C V）を生成する。この1級アミン（X C V）は、チャートC及びDに記載されている条件を介してC-末端でキャップし、続いて、窒素脱保護し、チャートAに記載の条件を介してN-末端キャップすることができる。

10

【0099】

本発明の化合物には、幾何又は光学異性体、更に互変異性体が含まれる。したがって、本発明には、すべての互変異性体並びにE及びZ幾何異性体などの純粋な幾何異性体、更にこれらの混合物が含まれる。更に、本発明には、純粋な鏡像異性体及びジアステレオ異性体、更に、ラセミ混合物を含むこれらの混合物が含まれる。当技術分野で既知の方法により、個々の幾何異性体、鏡像異性体又はジアステレオ異性体を、調製又は分離することができる。

20

【0100】

式Xで示される立体化学を伴う本発明の化合物は、他の鏡像異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体又は互変異性体との、ラセミ混合物を含む混合物中に含まれてもよい。式Xで示される立体化学を伴う本発明の化合物は通常、50%の過剰で、これらの混合物中に存在する。好ましくは、式Xで示される立体化学を伴う本発明の化合物は、80%の過剰で、これらの混合物中に存在する。更に好ましくは、式Xで示される立体化学を伴う本発明の化合物は、90%の過剰で、これらの混合物中に存在する。

【0101】

化合物（Y）はアミンであり、それ自体、酸と反応した際に塩を形成する。薬剤として許容される塩は、より水溶性、安定及び／又はより結晶性の化合物を生成するので、対応する化合物（Y）よりも好ましい。薬剤として許容される塩とは、親化合物の活性を保持し、それを投与する対象に及びそれを投与することによって有害な又は望ましくない効果を与えない任意の塩である。薬剤として許容される塩には、無機酸及び有機酸の両方の塩が含まれる。好ましい薬剤として許容される塩としては、酢酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、重硫酸、重酒石酸、酪酸、エドトカルシウム、カムシリニン酸（c a m s y l i c）、炭酸、クロロ安息香酸、クエン酸、エドト酸、エジシリニン酸（e d i s y l i c）、エストリン酸（e s t o l i c）、エシル酸（e s y l）、エシリック酸（e s y l i c）、ギ酸、フマル酸、グルセプト酸（g l u c e p t i c）、グルコン酸、グルタミン酸、グリコリルアルサニル酸（g l y c o l l y l a r s a n i l i c）、ヘキサミン酸、ヘキシルレゾルシン酸（h e x y l r e s o r c i n o i c）、ヒドラバミン酸（h y d r a b a m i c）、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、メチル硝酸、メチル硫酸、粘液酸、ムコン酸、ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、p-ニトロメタンスルホン酸、パモ酸、パントテン酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、フタル酸、ポリガラクトウロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、スルホン酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、テオクリン酸（t e o c l i c）及びトルエンスルホン酸の塩が挙げられる。他の許容できる塩については、I n t. J. P h a r m.、33

30

40

50

、201～217（1986年）及びJ. Pharm. Sci.、66（1）、1（1977年）を参照されたい。

【0102】

本発明は、 β セクレターゼ酵素活性及びA β ペプチド産生を阻害する化合物、組成物、キット及び方法を提供する。 β セクレターゼ酵素活性を阻害することにより、APPからのA β の産生が停止又は減少し、脳中での β アミロイド沈着の形成を減少させ又は除去する。

【0103】

本発明の方法

本発明の化合物及び薬剤として許容されるその塩は、 β アミロイド斑など、 β アミロイドペプチドの病理形態を特徴とする状態に罹患しているヒト又は動物を治療し、このような状態の発生の防止又は遅延を助長するのに有用である。例えば、この化合物は、アルツハイマー病を治療するため、アルツハイマー病の発生の防止又は遅延を助長するため、MCI（軽度認知障害）の対象を治療し、MCIからADへと進行する恐れのある者においてアルツハイマー病の発生の防止又は遅延を実現するため、ダウン症候群を治療するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患したヒトを治療するため、脳アミロイド血管障害を治療し、起こり得るその予後、即ち単発性及び再発性皮質下出血を予防するため、血管性変性混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、及びびまん性レビー小体型アルツハイマー病を含む他の変性痴呆を治療するために有用である。本発明の化合物及び組成物は、アルツハイマー病の進行を治療又は予防するのに特に有用である。これらの疾患を治療又は予防する際、本発明の化合物は、患者にとって最適であるように、個々に使用することも、併用することもできる。

【0104】

本明細書で使用する用語「治療する」とは、本発明の化合物が、疾患を少なくとも仮診断されたヒトにおいて使用できることを意味する。本発明の化合物は、疾患の進行の遅延若しくは緩慢化を実現し、それによって個人により有益な余生を与えることになる。

【0105】

用語「予防する」とは、投与の時点では疾患に罹っている可能性があるとは診断されていないが、通常なら疾患を発症し、又は疾患に罹る危険性の高い者に投与したときに、本発明の化合物が有用であることを意味する。本発明の化合物は、疾患の症状の発症を緩慢化し、疾患の発症を遅らせ、又は個体の疾患発症を完全に予防する。「予防する」はまた、加齢、家族歴、遺伝子若しくは染色体の異常のため、及び／又は脳の組織若しくは体液中のAPP若しくはAPP切断産物の既知の遺伝子突然変異など、その疾患の1種又は複数の生物マーカーが存在するために疾患の素因があると考えられる個体に本発明の化合物を投与することも含む。

【0106】

上記の疾患の治療又は予防では、本発明の化合物を治療有効量投与する。治療有効量は、当分野の技術者に知られているように、使用するその化合物及び投与経路に応じて様々である。

【0107】

上記の状態のいずれかが診断されている患者の治療では、医師は、本発明の化合物を直ちに投与し、必要なだけ無期限に投与を続けてよい。アルツハイマー病であると診断されていないが、アルツハイマー病のリスクが有意にあると考えられる患者の治療では、医師は、好ましくは、患者が加齢に伴う記憶又は認知能力の問題など、初期のアルツハイマー予備症状を経験したときに治療を開始すべきである。更に、アルツハイマー病を予見できるAPOE4や他の生物学的指標など、遺伝的マーカーの検出によって、アルツハイマー病発症のリスクがあると確定される患者も存在する。そのような状況では、患者に疾患の症状がなくても、本発明の化合物の投与を症状が現れる前に開始してよく、疾患の発生を予防又は延引するために投与を無期限に続けてよい。

【0108】

剤形及び量

本発明の化合物は、経口、非経口、（IV、IM、デポーIM、SQ、及びデポーSQ）、舌下、鼻腔内（吸入）、くも膜下、局所、又は直腸投与することができる。当分野の技術者に知られている剤形は、本発明の化合物の送達に適している。

【0109】

本発明の化合物を治療有効量含む組成物を提供する。化合物は、経口投与用の錠剤、カプセル剤、若しくはエリキシル剤、又は非経口投与用の無菌溶液若しくは懸濁液など、適切な医薬製剤に処方することが好ましい。通常、当技術分野でよく知られている技術及び手順を使用して、上記で述べた化合物を薬剤組成物へと処方する。

10

【0110】

容認されている製薬の慣行によって、本発明の化合物若しくは化合物の混合物又は生理的に許容される塩若しくはエステル約1～500mgを、生理的に許容される溶剤、担体、添加剤、賦形剤、保存剤、安定剤、着香剤などと共に、求められる剤形単位の形で配合する。このような組成物又は製剤中の活性物質量は、指示範囲内の適切な用量が得られる量である。組成物は、剤形単位中において、個々に活性成分を約2～約100mg、より好ましくは約10～約30mg含有する用量を処方することが好ましい。用語「単位剤形」は、ヒトの対象者及び他の哺乳動物に適する投与単位として物理的に分離した単位であって、各単位が適切な薬剤用賦形剤と共同して所望の治療効果を生じるように計算された予め決定された量の活性物質を含有するものを指す。

20

【0111】

組成物を調製するには、本発明の1種又は複数の化合物と薬剤として許容可能で適切な担体を混合する。化合物を混合又は添加する際、得られる混合物は、溶液、懸濁液、乳濁液などとしてよい。リポソーム懸濁液も薬剤として許容可能な担体として適切であるといえる。これらは、当分野の技術者に知られている方法に従って調製してよい。得られる混合物の形状は、目的の投与方式、及び選択された担体又は溶剤中での化合物の溶解性を含みいくつかの要因に応じて決める。有効濃度は、治療する疾患、障害、又は状態の少なくとも1種の症状を軽減又は改善するのに十分なものであり、経験的に決定してよい。

【0112】

本明細書で提示する化合物の投与に適する薬剤用担体又は溶剤には、ある投与方式に適することが当分野の技術者に知られている何らかの担体が含まれる。活性材料はその上、所望の作用を弱めない他の活性材料、又は所望の作用を補う若しくは別の作用を有する材料と混合することもできる。化合物は、組成物中に1種だけの薬剤活性成分として処方してもよく、他の活性材料と合わせてもよい。

30

【0113】

化合物の溶解性が不十分である場合、可溶化する方法を利用してよい。そのような方法は知られており、これには、それだけに限らないが、ジメチルスルホキシド（DMSO）など、共溶媒を使用すること、Tween（登録商標）など、界面活性剤を使用すること、及び水性重炭酸塩ナトリウムに溶解させることが含まれる。有効な薬剤組成物を処方するために、塩やプロドラッグなど、化合物の誘導体を使用してもよい。

40

【0114】

化合物濃度は、化合物の投与目的である障害の少なくとも1種の症状を軽減又は改善する投与量の送達に有効なものである。通常、組成物は1回投与用に処方される。

【0115】

本発明の化合物は、徐放性の処方やコーティングなど、体からの急速な排泄を防ぐ担体と共に調製してよい。そのような担体には、それだけに限らないが、マイクロカプセル化送達系など、徐放製剤が含まれる。活性化合物は、治療する患者への望ましくない副作用がない状態で治療上有効な作用を発揮するのに十分な量の薬剤として許容可能な担体中に含まれる。治療上有効な濃度は、知られている *in vitro* 及び *in vivo* モデル系で、治療する障害について化合物を試験することによって、経験的に決定することが

50

できる。

【0116】

本発明の化合物及び組成物は、複数回又は1回分の容器に封入することができる。封入された化合物及び組成物は、例えば、使用に際して集められた各構成成分を含むキットの形態で提供できる。例えば、凍結乾燥した形の化合物阻害剤と適切な希釈剤とを、使用前に合わせるために別々の成分として提供することができる。キットは、同時投与のために化合物阻害剤及び第2の治療薬を含むものでもよい。阻害剤及び第2の治療薬を別々の構成成分として提供してもよい。キットは、複数の容器を含み、各容器が本発明の化合物の1又は複数単位分を収容してよい。容器は、所望の投与方式に適合しているものが好ましく、それだけに限らないが、経口投与では錠剤、ゲルカプセル剤、徐放カプセル剤などがあり、非経口投与ではデポー製品、充填済シリンジ、アンプル、バイアルなど、局所投与ではパッチ、メディパッド、クリームなどがある

10

【0117】

薬物組成物中の活性化合物濃度は、活性化合物の吸収率、不活性化率、排泄率、投与スケジュール、及び投与量、並びに当分野の技術者に知られている他の要因に応じて決まる。

【0118】

活性成分は、一度に投与しても、数回分に小分けして、時間間隔をおいて投与してもよい。厳密な用量及び治療期間は、治療する疾患に応じて変わるものであり、知られている試験プロトコルを使用して経験的に、或いは *in vivo* 又は *in vitro* 試験データから推定して決定できることは理解されよう。濃度及び用量の値は、緩和すべき状態の重症度によっても変わり得ることを留意されたい。更に、時間の経過と共に、各個の必要度、及びこの組成物の投与を管理又は監督する者による専門的判断に従い、特定の投与レジメンを、あるいはいずれかの対象向けに調整すべきであること、並びに本明細書で述べる濃度範囲は例に過ぎず、特許請求の範囲に記載の組成物の範囲又は実施を限定するものでないことも理解されたい。

20

【0119】

経口投与が望ましい場合、化合物は、それを胃の酸性環境から守る組成物の形で提供すべきである。例えば、胃ではその完全性を維持し、腸で活性化合物を放出する腸溶コーティング中に組成物を処方することができる。組成物を制酸剤又はそのような他の成分と組み合わせることもよい。

30

【0120】

経口組成物は、一般に不活性希釈剤又は可食担体を含んでおり、錠剤に圧縮し、又はゼラチンカプセルに封入してよい。経口で治療的に投与する目的では、活性化合物に添加剤を混ぜ、錠剤、カプセル剤、又はトローチ剤の形で使用することができる。組成物の成分として、薬剤として適合する結合剤及び補助材料を含んでいてもよい。

【0121】

錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは、以下の材料、即ち、それだけに限らないが、トラガカントゴム、アカシア、トウモロコシデンプン、ゼラチンなどの結合剤；微結晶性セルロース、デンプン、ラクトースなどの賦形剤；それだけに限らないが、アルギン酸やトウモロコシデンプンなどの崩壊剤；それだけに限らないが、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；それだけに限らないが、コロイド状二酸化ケイ素などの流動促進剤 (*gildant*)；スクロースやサッカリンなどの甘味剤；及びペパーミント、サリチル酸メチル、果実香料などの着香剤；並びに性質が類似の化合物のいずれかを含有してよい。

40

【0122】

単位剤形がカプセル剤である場合、上記のタイプの材料に加えて、脂肪油などの液体担体も含有してよい。更に、剤形単位は、剤形の物理的形状を改変する他の様々な材料、例えば、糖衣及び他の腸溶性薬品類も含んでよい。化合物は、エリキシル、懸濁液、シロップ、カシェ剤、チューインガムなどの成分として投与することもできる。シロップは、活

50

性化合物に加えて、甘味剤及びある種の保存剤としてのスクロース、色素及び着色剤、着香剤を含んでよい。

【0123】

活性材料は、所望の作用を弱めない他の活性材料又は所望の作用を補う材料と混合することもできる。

【0124】

非経口、皮内、皮下、又は局所投与に使用する溶液又は懸濁液は、以下の成分、即ち、注射用水、食塩水、不揮発性油などの無菌希釈剤、ゴマ油、ヤシ油、ラッカセイ油、綿実油などの天然の植物油、又はオレイン酸エチルなどの合成脂肪溶剤；ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、又は他の合成溶媒；ベンジルアルコールやメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸や亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸（EDTA）などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩などの緩衝剤；及び塩化ナトリウムやデキストロースなどの浸透圧調整剤のいずれかを含んでよい。非経口製剤は、ガラス又はプラスチック製又は他の適切な材料製のアンプル、使い捨てシリンジ、又は複数回分のバイアルに封入することができる。必要に応じて、緩衝剤、保存剤、抗酸化剤などを混ぜてよい。

10

【0125】

静脈内投与する場合、適切な担体には、生理食塩水、リン酸緩衝食塩水（PBS）、並びにグルコース、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、これらの混合物など、増粘剤及び可溶化剤を含む溶液が含まれる。組織を標的とするリポソームを含むリポソーム懸濁液も薬剤として許容可能な担体として適切であるといえる。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号に記載されているような知られている方法に従って調製することができる。

20

【0126】

活性化合物は、徐放性の処方やコーティングなど、化合物が体から急速に排泄されるのを防ぐ担体と共に調製してよい。そのような担体には、それだけに限らないが、植込剤やマイクロカプセル化送達系などの徐放製剤、及びコラーゲン、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸などの生分解性、生体適合性ポリマーが含まれる。このような処方の調製方法は、当分野の技術者に知られている。

【0127】

本発明の化合物は、経口、非経口（IV、IM、デポーIM、SQ、及びデポーSQ）、舌下、鼻腔内（吸入）、くも膜下、局所、又は直腸投与することができる。当分野の技術者に知られている剤形は、本発明の化合物の送達に適している。

30

【0128】

本発明の化合物は、経腸的又は非経口的に投与してよい。本発明の化合物は、経口投与する場合、当分野の技術者によく知られているような通常経口投与用剤形で投与することができる。このような剤形には、通常固体単位剤形である錠剤及びカプセル剤、並びに溶液、懸濁液、エリキシルなど、液体剤形が含まれる。固体剤形を使用する場合、本発明の化合物の投与が1日1回又は2回だけで済むように、徐放タイプのものにすることが好ましい。

40

【0129】

患者への経口用剤形の投与は、1日に1回、2回、3回、又は4回である。本発明の化合物は、1日に3回又はより少ない回数、より好ましくは1日に1回又は2回投与することが好ましい。したがって、本発明の化合物は、経口用剤形で投与することが好ましい。どんな経口用剤形を使用するにしても、それが本発明の化合物を胃の酸性環境から守るように設計されていることが好ましい。腸溶コーティングされた錠剤は、当分野の技術者によく知られている。更に、それぞれをコーティングして胃の酸から保護した小球を充填したカプセル剤も、当分野の技術者によく知られている。

【0130】

経口投与する場合、 β -セクレターゼ活性を阻害し、 $A\beta$ 産生を抑制し、 $A\beta$ 沈着を抑

50

制し、又はADを治療若しくは予防するのに治療的に有効な投与量は、約0.1mg/日～約1,000mg/日である。経口での用量が約1mg/日～約100mg/日であることが好ましい。経口での用量が約5mg/日～約50mg/日であることがより好ましい。患者は同じ用量から始めてよいが、その用量は、患者の状態が変化するにつれて時間の経過と共に変動することが理解されよう。

【0131】

また本発明の化合物は、ナノ結晶分散処方の形で送達すると有利である。そのような処方の調製は、例えば、米国特許第5,145,684号に記載されている。米国特許第6,045,829号には、HIVプロテアーゼ阻害剤のナノ結晶分散系及びその使用方法が記載されている。ナノ結晶性処方は、通常、薬物化合物の生物学的利用能をより高くする。

10

【0132】

本発明の化合物は、非経口的に、例えば、IV、IM、デポーIM、SC、又はデポーSCによって投与できる。非経口投与する場合、約0.5～約100mg/日、好ましくは約5～約50mgの治療有効量を毎日送達すべきである。デポー製剤が1カ月に1度又は2週間に1度注射に使用される場合、投与量は、約0.5mg/日～約50mg/日とする、又は毎月の投与量を約15mg～約1,500mgとすべきである。アルツハイマー病の患者は、ある程度健忘症であるので、非経口剤形がデポー製剤であることが好ましい。

【0133】

本発明の化合物は、舌下投与することができる。本発明の化合物は、舌下で与える場合、1日に1～4回、IM投与について上記で述べた量を与えるべきである。

20

【0134】

本発明の化合物は、鼻腔内投与することができる。この経路で与える場合の適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、鼻内噴霧器又は乾燥粉末である。本発明の化合物の鼻腔内投与向け投与量は、上記でIM投与について述べた量である。

【0135】

本発明の化合物は、くも膜下投与することができる。この経路で与える場合の適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、非経口剤形とすることができる。本発明の化合物のくも膜下投与向け投与量は、上記でIM投与について述べた量である。

30

【0136】

本発明の化合物は、局所投与することができる。この経路で与える場合の適切な剤形は、クリーム、軟膏、又はパッチである。本発明の化合物の投与すべき量を考慮すると、パッチが好ましい。局所投与する場合の投与量は、約0.5mg/日～約200mg/日である。パッチによって送達できる量は限られるので、2個以上のパッチを使用してよい。当分野の技術者に知られているように、パッチの数及び大きさは重要でなく、重要なのは本発明の化合物が治療有効量だけ送達されることである。本発明の化合物は、当分野の技術者に知られているように、坐剤によって直腸投与することができる。坐剤によって投与する場合の治療有効量は、約0.5mg～約500mgである。

【0137】

本発明の化合物は、当分野の技術者に知られているように、植込錠によって投与することができる。本発明の化合物を植込錠によって投与する場合の治療有効量は、上記でデポー投与について述べた量である。

40

【0138】

ここで言う本発明とは、本発明の新規化合物及び本発明の化合物を使用する新規方法である。当分野の技術者には、本発明の特定の化合物及び所望の剤形を考えて、当該の剤形を調製し、投与する方法がわかるはずである。

【0139】

MCI（軽度認知障害）を伴う疾患を予防し、又はそれに罹患した患者を治療して、MCIからADへと進行するおそれのある対象においてはアルツハイマー病の発生を防ぐ又

50

は遅らせるため、ダウン症候群を治療する又は予防するため、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血に罹患した患者を治療するため、脳アミロイド血管障害を治療して、可能性のあるその予後、即ち単発性及び再発性皮質下出血を防ぐため、血管と変性に由来する混合型痴呆、パーキンソン病に随伴する痴呆、進行性核上麻痺に随伴する痴呆、皮質基底核変性症に随伴する痴呆、びまん性レビー小体型アルツハイマー病を含む他の変性痴呆を治療するためにも、本発明の各化合物は、上記と同じ投与スケジュールで、同じ製薬上の剤形を使用して、かつ同じ投与経路による同じ方式で使用される。

【0140】

本発明の諸化合物は、互いに、又は前掲の状態を治療又は予防するのに使用される他の薬品又は手法と併用することができる。そのような薬品又は手法には、タクリン（テトラヒドロアミノアクリジン、COGNEX（登録商標）として市販されている）、塩酸ドネペジル（Aricept（登録商標）として市販されている）、及びリバスチグミン（Exelon（登録商標）として市販されている）などのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬； γ -セクレターゼ阻害薬；シクロオキシゲナーゼII阻害薬などの抗炎症薬；ビタミンE及びギンコリドなどの酸化防止剤；例えば、 $A\beta$ ペプチドでの免疫化や抗 $A\beta$ ペプチド抗体の投与などの免疫手法；スタチン；並びにセレブロリシン（登録商標）、AIT-082（Emilieu、2000、Arch. Neurol. 57:454）及びその他の将来の向神経薬などの直接又は間接的な向神経薬が含まれる。

【0141】

更に、式（Y）の化合物は、P-糖タンパク質（P-gp）阻害剤と併用することもできる。P-gp阻害剤の使用は、当分野の技術者に知られている。例えば、Cancer Research、53、4595～4602（1993年）；Clin. Cancer Res.、2、7～12（1996年）；Cancer Research、56、4171～4179（1996年）；国際公開WO99/64001；及びWO01/10387を参照されたい。重要なのは、P-gp阻害剤の血中濃度が、P-gpによる式（I）の化合物の脳血中濃度の低下を阻止する際にその効果が発揮される程度であることである。そのため、P-gp阻害剤及び式（I）の化合物は、同じ若しくは異なる投与経路によって同時に投与することも、又は別の時間に投与することもできる。投与の時間ではなく、P-gp阻害剤の血中濃度が有効であることが重要である。

【0142】

適切なP-gp阻害剤には、シクロスポリンA、ベラパミル、タモキシフェン、キニジン、ビタミンE-TGPS、リトナビル、酢酸メゲステロール、プロゲステロン、ラパマイシン、10,11-メタノジベンゾスベラン（10,11-methanodibenzosuberane）、フェノチアジン、GF120918などのアクリジン誘導体、FK506、VX-710、LY335979、PSC-833、GF102,918及び他のステロイドが含まれる。同じ機能を有する追加の薬品が見つかり、それらも有用であるとみなされることを理解されたい。

【0143】

P-gp阻害剤は、経口、非経口、（IV、IM、IM-デポー、SQ、SQ-デポー）、局所、舌下、直腸、鼻腔内、及びくも膜下投与、及び植込錠によって投与することができる。

【0144】

治療有効量のP-gp阻害剤は、約0.1～約300mg/kg/日、好ましくは1日約0.1～約150mg/kgである。対象はある用量から開始されるにしても、その用量は、患者の状態が変化するにつれて時間と共に様々に変えなければならないであろうと理解される。

【0145】

P-gp阻害剤は、経口投与する場合には、当分野の技術者に知られているように、経口投与向けの通常の剤形にして投与することができる。そのような剤形には、錠剤及びカプセル剤の通常の固体単位剤形、並びに溶液、懸濁液、エリキシルなどの液体剤形が含ま

10

20

30

40

50

れる。固体剤形を使用する場合には、P-gp阻害剤を1日1回又は2回しか投与しなくて済むように徐放型の剤形とすることが好ましい。経口用剤形は、患者に1日1回から4回投与する。P-gp阻害剤は、1日に3回又はそれよりも少なく投与することが好ましく、1日に1回又は2回がより好ましい。したがって、P-gp阻害剤は、固体剤形にして投与することが好ましく、更に、固体剤形は、1日1回又は2回の投与を可能にする徐放形態とすることが好ましい。胃の酸性環境からP-gp阻害剤を保護するように設計された剤形ならどんなものを使用することも好ましい。腸溶コーティングを施された錠剤は、当分野の技術者によく知られている。更に、酸性の胃から保護されるように各々がコーティングされた小球を充填したカプセル剤も、当分野の技術者によく知られている。

【0146】

10

更に、P-gp阻害剤は、非経口的に投与することもできる。非経口的に投与する場合には、この阻害剤は、IV、IM、デポーIM、SQ、又はデポーSQ投与することができる。

【0147】

P-gp阻害剤は、舌下投与することもできる。舌下投与する場合には、P-gp阻害剤は、IM投与と同じ量を1日に1回から4回投与すべきである。

【0148】

P-gp阻害剤は、鼻腔内投与することもできる。この投与経路によって投与する場合には、適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、点鼻用のスプレー又は乾燥粉末である。P-gp阻害剤を鼻腔内投与するための投与量は、IM投与と同じである。

20

【0149】

P-gp阻害剤は、くも膜下投与することもできる。この投与経路によって投与する場合には、適切な剤形は、当分野の技術者に知られているように、非経口剤形とすることができる。

【0150】

P-gp阻害剤は、局所投与することもできる。この投与経路によって投与する場合には、適切な剤形は、クリーム、軟膏、又はパッチである。投与する必要があるP-gp阻害剤量を理由としてパッチが好ましい。しかし、パッチによって送達できる量は限られている。したがって、2個以上のパッチが必要になることもある。当分野の技術者に知られているように、パッチの数及び大きさは重要でなく、治療有効量のP-gp阻害剤が送達

30

【0151】

P-gp阻害剤は、当分野の技術者に知られているように、座薬によって直腸投与することもできる。

【0152】

P-gp阻害剤は、当分野の技術者に知られているように、植込錠によって投与することもできる。

【0153】

厳密な投与量及び投与頻度が、投与する本発明の具体的な化合物、治療する具体的な状態、治療する状態の重症度、具体的な患者の年齢、体重、体調全般、及び個体が受け得る他の投薬に応じて変わり、そのことは、投与を行うこの技術に通じた医師によく知られているはずである。

40

【0154】

A P P切断の阻害

本発明の化合物は、A P P 6 9 5アイソフォーム若しくはその変異体のM e t 5 9 5とA s p 5 9 6の間、又はA P P 7 5 1やA P P 7 7 0など、異なるアイソフォーム若しくはその変異体の対応する部位（「 β -セクレターゼ部位」と呼ぶこともある）でのA P Pの切断を阻害する。特定の理論に拘泥しないが、 β -セクレターゼ活性の抑制によって β アミロイドペプチド（A β ）の産生が抑制されると考えられている。阻害活性は、 β -セクレターゼ切断部位での切断をもたらすのに通常は十分な条件下、 β -セクレターゼ酵素

50

存在下でのA P P基質の切断を阻害化合物の存在下で分析する、様々な阻害アッセイの1つで実証される。未処理又は不活性対照と比較した、A P Pの β -セクレターゼ切断部位での切断の減少は、阻害活性と相関する。本発明の化合物阻害剤の効力を証明するのに使用できるアッセイ系は、知られている。代表的なアッセイ系は、例えば、米国特許第5, 942, 400号、同第744, 346号、並びに以下の実施例に記載されている。

【0155】

天然、変異、かつ／又は合成A P P基質、天然、変異、かつ／又は合成酵素、及び試験化合物を使用して、*in vitro*又は*in vivo*での β -セクレターゼ酵素活性及びA β 産生を分析できる。この分析では、天然、変異、かつ／又は合成A P P及び酵素を発現する一次細胞又は二次細胞、天然のA P P及び酵素を発現する動物モデルを用いてもよく、この基質及び酵素を発現するトランスジェニック動物モデルを利用してもよい。酵素活性は、例えば、イムノアッセイ、蛍光定量アッセイ、色素生産性アッセイ、H P L C、又は他の検出手段によって1種又は複数の切断産物を分析して検出できる。反応系中の β -セクレターゼを媒介とする切断が阻害化合物なしで観察され、測定される対照と比較したときに、生成する β -セクレターゼ切断産物量を低減させる能力のあったものを、阻害化合物として判定する。

10

【0156】

β -セクレターゼ

様々な形の β -セクレターゼ酵素が知られており、酵素活性アッセイ及び酵素活性阻害に利用可能かつ有用である。これらには、天然、組換え型、及び合成の形態の酵素が含まれる。ヒト β -セクレターゼは、 β 部位A P P切断酵素(BACE)、A s p 2、及びマメプシン2として知られており、例えば、米国特許第5, 744, 346号、公告されたP C T特許出願W O 98/22597、W O 00/03819、W O 01/23533、及びW O 00/17369、並びに文献での公告(Hussain等、Mol. Cell. Neurosci. 14、419~427、1999年；Vassar等、Science、286、735~741、1999年；Yan等、Nature、402、533~537、1999年；Sinha等、Nature、40、537~540、1999年；及びLin等、PNAS USA、97、1456~1460、2000年)で特性が述べられている。合成の形態の酵素も記載されている(W O 98/22597及びW O 00/17369)。 β -セクレターゼは、ヒト脳組織から抽出、精製することができ、細胞中、例えば、組換え型酵素を発現する哺乳類細胞中で製造することもできる。

20

30

【0157】

好ましい化合物は、約50マイクロモル未満の濃度、好ましくは約10マイクロモル以下、より好ましくは約1マイクロモル以下、最も好ましくは約10ナノモル以下の濃度で β -セクレターゼ酵素活性を約50%阻害する。

【0158】

A P P基質

β -セクレターゼを媒介とするA P P切断の阻害を証明するアッセイでは、Kang等、Nature、325、733~6、1987年に記載されている695アミノ酸「正常」アイソタイプ、Kitaguchi等、Nature、331、530~532、1981年に記載されている770アミノ酸アイソタイプ、及びスウェーデン変異体(KM670-1NL)(A P P-SW)、ロンドン変異体(V7176F)、その他などの変異体を含む、既知のA P Pのいずれかを利用できる。知られている種々の突然変異体の検討には、例えば、米国特許第5, 766, 846号、またHardy、Nature Genet. 1、233~234、1992年を参照されたい。それ以外の有用な基質には、例えばW O 00/17369に開示されている二塩基性アミノ酸修飾体のA P P-KK、A P P断片及び β -セクレターゼ切断部位を含む合成ペプチド、野生型(WT)又は、例えば米国特許第5, 942, 400号及びW O 00/03819に記載の突然変異型、例えばSWが含まれる。

40

【0159】

50

A P P 基質は、A P P、例えば、完全な A P P ペプチド若しくは変異体、A P P 断片、組換え型若しくは合成 A P P、又は融合ペプチドの β -セクレターゼ切断部位 (K M-D A 又は N L-D A) を含む。融合ペプチドは、酵素アッセイに有用な部分を有することが好ましく、例えば、単離及び／又は検出特性を有するペプチドと融合した β -セクレターゼ切断部位を含むことが好ましい。有用な部位は、抗原結合用抗体エピトープ、標識部分、若しくは他の検出部分、結合基質などである。

【0160】

抗体

産物の A P P 切断特性は、例えば、P i r t t i l a 等、Neuro. Lett. 249、21～4、1999 年、及び米国特許第 5, 612, 486 号に記載されている様々な抗体を使用するイムノアッセイによって測定できる。A β の検出に有用な抗体には、例えば、A β ペプチドのアミノ酸 1～16 上のエピトープを特異的に認識する単クローン性抗体 6 E 1 0 (S e n e t e k、ミズーリ州セントルイス)；それぞれヒト A β 1～40 及び 1～42 に特異的な抗体 162 及び 164 (New York State Institute for Basic Research、ニューヨーク市スタッテンアイランド)；及び米国特許第 5, 593, 846 号に記載されているような β アミロイドペプチドの接合区域、即ち残基 16 と残基 17 の間の部位を認識する抗体が含まれる。米国特許第 5, 604, 102 号及び同第 5, 721, 130 号に記載されているような、A P P 残基 591～596 の合成ペプチドに対して出現した抗体、及びスウェーデン変異体の 590～596 に対して出現した S W 192 抗体も、A P P 及びその切断産物のイムノ 10 20

【0161】

アッセイ系

β -セクレターゼ切断部位での A P P 切断を定量するアッセイは、当技術分野でよく知られている。アッセイの例は、例えば、米国特許第 5, 744, 346 号及び同第 5, 942, 400 号に記載されており、以下の実施例でも述べる。

【0162】

細胞未使用アッセイ

本発明の化合物の阻害活性を証明するために使用できるアッセイの例は、例えば、W O 00/17369、W O 00/03819、及び米国特許第 5, 942, 400 号及び同 30 第 5, 744, 346 号に記載されている。そのようなアッセイは、細胞未使用でインキュベートする形態で、或いは β -セクレターゼ発現細胞及び β -セクレターゼ切断部位含有 A P P 基質を使用して、細胞をインキュベートする形態で実施できる。

【0163】

β -セクレターゼ酵素、その断片、又は β -セクレターゼ活性を有し、A P P の β -セクレターゼ切断部位の切断に有効な合成若しくは組換え型ポリペプチド変異体の存在下で、酵素の切断活性に適するインキュベート条件下、A P P β -セクレターゼ切断部位含有 A P P 基質、例えば、完全 A P P 若しくは変異体、A P P 断片、又はアミノ酸配列 K M-D A 若しくは N L-D A を含む組換え型若しくは合成 A P P 基質をインキュベートする。適切な基質は、任意選択で、誘導体を含むが、これらは基質ペプチドとペプチド若しくは 40 その β -セクレターゼ切断産物を精製若しくは検出しやすくするのに有用な修飾物とを含む融合タンパク質又は融合ペプチドとされる。有用な修飾には、抗体結合のための知られている抗原エピトープの挿入、標識又は検出可能部分の結合、結合性基質の結合などが含まれる。

【0164】

細胞未使用 i n v i t r o アッセイのための適切なインキュベート条件には、例えば、p H 4～7 付近かつ約 37℃ の水溶液中、基質を約 200 ナノモル～10 マイクロモル、酵素を 10～200 ピコモル、及び阻害化合物を約 0.1 ナノモル～10 マイクロモルとし、時間を約 10 分間～3 時間とすることが含まれる。このようなインキュベート条件は単に例に過ぎず、特定のアッセイ成分及び／又は所望の測定系の要件に応じて変更でき 50

る。特定のアッセイ成分向けにインキュベーション条件を最適化するなら、使用する特定のβ-セクレターゼ酵素及びその最適pH、アッセイで使用するかもしれない追加の酵素及び／又は標識などについて考えるべきである。そのような最適化は、決まりきったものであり、大袈裟な実験は必要ない。

【0165】

有用なアッセイの1つでは、マルトース結合タンパク質(MBP)とAPP-SWのC末端125アミノ酸が融合した融合ペプチドが利用される。MBPタンパク質は、抗MBP捕捉抗体によってアッセイ基質上で捕捉される。β-セクレターゼの存在下、捕捉された融合タンパク質をインキュベートすると、基質のβ-セクレターゼ切断部位が切断される。切断活性は、例えば、切断産物のイムノアッセイによって分析できる。このようなイムノアッセイの1つでは、例えば、抗体SW192を使用して、切断された融合タンパク質のカルボキシ末端を露出した独特なエピトープが検出される。このアッセイは、例えば、米国特許第5,942,400号に記載されている。

10

【0166】

細胞アッセイ

β-セクレターゼ活性及び／又はAβを遊離させるAPPプロセシングの分析には、非常に多くの細胞系アッセイが使用できる。細胞内、かつ本発明の化合物阻害剤の存在下又は不在下、APP基質にβ-セクレターゼ酵素を接触させることによって、この化合物のβ-セクレターゼ阻害活性を実証することができる。有用な阻害化合物の存在下でのアッセイによって、酵素活性が非阻害対照の少なくとも約30%、最も好ましくは少なくとも約50%阻害されることが好ましい。

20

【0167】

一実施形態では、β-セクレターゼを天然に発現する細胞を使用する。或いは、細胞に手を加えて、上記で論じた組換え型β-セクレターゼ又は合成変異体酵素を発現させる。APP基質は、培地に加えてもよいが、細胞中に発現させることが好ましい。APP、APPの変異体若しくは突然変異体を天然に発現する細胞、又はAPP、突然変異体若しくは変異体のAPP、組換え型若しくは合成APP、APP断片、β-セクレターゼAPP切断部位を含む合成APPペプチド若しくは融合タンパク質のアイソフォームを発現するように形質転換した細胞を使用することができる、但し、発現したAPPは、酵素との接触が可能であり、酵素による切断活性が分析できるものである。

30

【0168】

APPをAβへと正常にプロセシングするヒト細胞系が、本発明の化合物の阻害活性を検定するための有用な手段となる。例えば、ウエスタンブロット又はELISAなどの酵素結合イムノアッセイ(EIA)など、イムノアッセイによって、Aβ及び／又は他の切断産物の産生及び培地への遊離を測定する。

【0169】

化合物阻害剤の存在下、APP基質及び活性β-セクレターゼを発現する細胞をインキュベートすると、対照と比較した酵素活性の阻害が実証できる。β-セクレターゼ活性は、APP基質の1種又は複数の切断産物を分析することによって測定できる。例えば、基質APPに対するβ-セクレターゼ活性の阻害によって、Aβなど、特定のβ-セクレターゼ誘発APP切断産物の遊離が減少することが予想されるはずである。

40

【0170】

神経細胞と非神経細胞のどちらもがAβをプロセシングし、遊離させるが、内在するβ-セクレターゼ活性が低レベルであり、ELAで検出するのは難しい。したがって、β-セクレターゼ活性がより高く、APPのAβへのプロセシングがより顕著であり、かつ／又はAβの産生もより顕著であると知られている細胞型の使用が好ましい。例えば、細胞にスウェーデン変異体の形のAPP(APP-SW)、APP-KK、又はAPP-SW-KKを形質移入すると、β-セクレターゼ活性及びAβ産生量が容易に測定できるまで向上した細胞が得られる。

【0171】

50

そのようなアッセイでは、例えば、A P P 基質の β -セクレターゼ切断部位での β -セクレターゼ酵素活性に適する条件下の培地で、A P P 及び β -セクレターゼを発現する細胞がインキュベートされる。細胞に化合物阻害剤を作用させると、培地中に遊離する A β 量及び／又は細胞可溶化液中の A P P C T F 9 9 断片量が対照よりも減少する。A P P の切断産物は、例えば、上記で論じた特異的な抗体との免疫反応によって分析できる。

【0172】

β -セクレターゼ活性の分析に好ましい細胞には、初代ヒト神経細胞、導入遺伝子が A P P である初代トランスジェニック動物神経細胞、及び A P P を発現する安定な 2 9 3 細胞系、例えば A P P-S W など、他の細胞が含まれる。

【0173】

10

in vivo アッセイ：動物モデル

上述のとおり、 β -セクレターゼ活性及び／又は A β を遊離させる A P P プロセッシングの分析には、様々な動物モデルが使用できる。例えば、A P P 基質及び β -セクレターゼ酵素を発現するトランスジェニック動物を利用して、本発明の化合物の阻害剤活性を実証することができる。例えば、米国特許第 5, 8 7 7, 3 9 9 号、同第 5, 6 1 2, 4 8 6 号、同第 5, 3 8 7, 7 4 2 号、同第 5, 7 2 0, 9 3 6 号、同第 5, 8 5 0, 0 0 3 号、同第 5, 8 7 7, 0 1 5 号、同第 5, 8 1 1, 6 3 3 号、及び G a n e s 等、N a t u r e、3 7 3、5 2 3、1 9 9 5 年に、ある種のトランスジェニック動物モデルが記載されている。A D の病態生理に随伴する特性を示す動物が好ましい。本明細書に記載のトランスジェニックマウスに本発明の化合物阻害剤を投与すれば、その化合物の阻害活性を実証する代替的な方法となる。また、化合物が薬剤として有効な担体中に含まれ、かつ標的組織に適切な治療量が到達する投与経路によって投与されることが好ましい。

20

【0174】

このような動物では、 β -セクレターゼを媒介とする、A P P の β -セクレターゼ切断部位での切断の阻害、及び A β 遊離の抑制が、動物の脳脊髄液などの体液中又は組織中の切断断片を測定することによって分析できる。脳組織の A β 沈着又は A β 斑を分析することが好ましい。

【0175】

酵素によって媒介される A P P の切断及び／又は基質からの A β の遊離が十分可能である条件下、本発明の阻害化合物の存在下で A P P 基質に β -セクレターゼ酵素を接触させる場合、本発明の化合物は、 β -セクレターゼを媒介とする、 β -セクレターゼ切断部位での A P P 切断を低減するのに有効であり、かつ／又は A β が遊離する量を減少させるのにも有効である。このような接触のために、例えば上述のような動物モデルに、本発明の阻害化合物を投与すれば、本発明の化合物は、動物脳組織での A β 沈着を低減し、 β アミロイド斑の数を減少させ、かつ／又はその大きさを縮小する。その投与をヒトの対象に行えば、A β 量の増加を特徴とする疾患の進行を抑制又は緩慢化する、A D の進行を緩慢化する、かつ／又は A D の恐れのある対象においてこの疾患の発生又は発症を予防するのに有効である。

30

【0176】

別段の定義づけがない限り、本明細書で使用する科学技術用語はすべて、本発明が属する分野の技術者に一般に理解されているものと同じ意味である。本明細書で参考文献とした特許及び刊行物はすべて、いかなる目的でも参照により本明細書に組み込む。

40

【0177】

定義及び慣行

下記の定義及び説明は、明細書及び請求項の両方を含む本明細書全体を通して使用される用語に関する。

【0178】

I. 式並びに変数の定義に関する慣行

請求項が、かなり複雑な（環式）置換基を含む場合、語句の最後に、その個々の置換基の名称／記号が（丸括弧）内に表示されており、これは、チャートのいずれかでの同じ名

50

称／記号に対応し、更にそのチャートでは、その個々の置換基の化学構造式を示している。

【0179】

I I . 定義

温度はすべて、摂氏である。

【0180】

T L C は、薄層クロマトグラフィーを指す。

【0181】

p s i は、ポンド／平方インチを指す。

【0182】

H P L C は、高速液体クロマトグラフィーを指す。

10

【0183】

T H F は、テトラヒドロフランを指す。

【0184】

D M F は、ジメチルホルムアミドを指す。

【0185】

E D C は、エチル－1－（3－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド又は塩酸1－（3－ジメチルアミノプロピル）－3－エチルカルボジイミドを指す。

【0186】

H O B t は、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を指す。

20

【0187】

N M M は、N－メチルモルホリンを指す。

【0188】

N B S は、N－ブロモスクシンイミドを指す。

【0189】

T E A は、トリエチルアミンを指す。

【0190】

B O C は、1，1－ジメチルエトキシカルボニル又はt e r t－ブトキシカルボニル、
－C O－O－C（C H₃）₃を指す。

【0191】

C B Z は、ベンジルオキシカルボニル、－C O－O－C H₂－フェニルを指す。

30

【0192】

F M O C は、炭酸9－フルオレニルメチルを指す。

【0193】

T F A は、トリフルオロ酢酸、C F₃ C O O Hを指す。

【0194】

C D I は、1，1’－カルボニルジイミダゾールを指す。

【0195】

食塩水は、飽和塩化ナトリウム水溶液を指す。

【0196】

クロマトグラフィー（カラム及びフラッシュクロマトグラフィー）は、（担体、溶離剤）として示される化合物の精製／分離を指す。適切な分画を貯留し、濃縮すると、所望の化合物が得られることは理解されるであろう。

40

【0197】

C M R は、C－13磁気共鳴分光法を指し、化学シフトは、T M S から低磁場へのp p m（δ）で報告されている。

【0198】

N M R は、核（プロトン）磁気共鳴分光法を指し、化学シフトは、T M S から低磁場へのp p m（δ）で報告されている。

【0199】

50

I R は、赤外分光法を指す。

【0200】

ーフェニルは、フェニル (C_6H_5) を指す。

【0201】

M S は、 m/e 、 m/z 又は質量／電荷単位で示される質量分析を指す。MH⁺ は、親＋水素原子の陽イオンを指す。E I は、電子衝撃を指す。C I は、化学イオン化を指す。F A B は、高速原子衝撃を指す。

【0202】

H R M S は、高分解能質量分析を指す。

【0203】

エーテルは、ジエチルエーテルを指す。

【0204】

薬剤として許容されるとは、薬理学的／毒性的観点から患者に、かつ組成、処方、安定性、患者許容性及び生物学的利用率に関する物理的／化学的観点から薬剤製造化学者に許容される特性及び／又は物質を指す。

【0205】

溶剤対を使用する場合、使用される溶剤の比は、容量／容量 (v/v) である。

【0206】

固体の溶剤中の溶解度を使用する場合、固体と溶剤との比は、重量／容量 ($w t/v$) である。

【0207】

B O P は、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール－1－イルオキシートリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムを指す。

【0208】

T B D M S C l は、塩化 *tert*-ブチルジメチルシリルを指す。

【0209】

T B D M S O T f は、トリフルオルスルホン酸 (*trifluosulfonic*) *tert*-ブチルジメチルシリルエステルを指す。

【0210】

T r i s o m y 2 1 は、ダウン症を指す。

【0211】

アミド形成剤 (I X) に関して、次の用語を使用する (実施例 321 及び前記で) :

「P H T H」は、($CH_3-CH_2-CH_2-$)₂N-CO-フェニル-CO-OH を指し、ここで、ーフェニル環への結合は、1, 3-であり；

「5-M e -P H T H」は、($CH_3-CH_2-CH_2-$)₂N-CO-(CH_3-)フェニル-CO-OH を指し、ここで、ーフェニル環への結合は、カルボニル基では、1, 3-であり、メチル基では5-であり；

「3, 5-ピリジニル」は、($CH_3-CH_2-CH_2-$)₂N-CO-(ピリジニル)-CO-OH を指し、ここで、ーピリジニル環への結合は、カルボニル基で、3, 5-であり；

「-S O₂-」は、($CH_3-CH_2-CH_2-$)₂CH-SO₂-フェニル-CO-OH を指し、ここで、ーフェニル環への結合は、1, 3-であり；

「5-O M e -P H T H」は、($CH_3-CH_2-CH_2-$)₂N-CO-(CH_3-O-)フェニル-CO-OH を指し、ここで、ーフェニル環への結合は、カルボニル基では、1, 3-であり、メトキシ基では5-であり；

「5-C l -P H T H」は、($CH_3-CH_2-CH_2-$)₂N-CO-(C l-)フェニル-CO-OH を指し、ここで、ーフェニル環への結合は、カルボニル基では、1, 3-であり、塩素原子では5-であり；

「5-F -P H T H」は、($CH_3-CH_2-CH_2-$)₂N-CO-(F-)フェニル-CO-OH を指し、ここで、ーフェニル環への結合は、カルボニル基では、1, 3

10

20

30

40

50

ーであり、フッ素原子では5ーであり；

「チエニル」は、 $(\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -)_2 \text{N} - \text{CO} - \text{チエニル} - \text{CO} - \text{OH}$ を指し、ここで、チオフェン環への結合は、2, 5であり；

「2, 4-ピリジニル」は、 $(\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -)_2 \text{N} - \text{CO} - (\text{ピリジニル}) - \text{CO} - \text{OH}$ を指し、ここで、-ピリジニル-環への結合は、カルボニル基では、2, 4ーであり；

「4, 6-ピリミジニル」は、 $(\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -)_2 \text{N} - \text{CO} - (\text{ピリミジニル}) - \text{フェニル} - \text{CO} - \text{OH}$ を指し、ここで、-ピリミジニル-1環への結合は、カルボニル基では、4, 6ーであり；

「モルホリニル」は、モルホリニル- $\text{CO} - \text{フェニル} - \text{CO} - \text{OH}$ を指し、ここで、-フェニル-環への結合は、カルボニル基では、1, 3である。 10

【0212】

A P P、アミロイド前駆体タンパク質は、例えば、米国特許第5766846号明細書に開示されているようなA P P変異体、突然変異及びアイソフォームを含むいずれかのA P Pポリペプチドと定義される。

【0213】

A ベータ、アミロイドベータペプチドは、A P Pのベータセクレターゼが仲介する分裂で生じ、39、40、41、42及び43個のアミノ酸からなるペプチドを含み、ベータセクレターゼ分裂部位からアミノ酸39、40、41、42及び43へと延びているペプチドと定義される。 20

【0214】

ベーターセクレターゼ (BACE1、Asp2、Memapsin2) は、Aベータのアミノ末端エッジでのA P Pの分裂を仲介するアスパルチルプロテアーゼである。ヒトベーターセクレターゼは、例えば国際公開第00/17369号パンフレットに記載されている。

【0215】

「薬剤として許容される」とは、薬理学的／毒性的観点から患者に、かつ組成、処方、安定性、患者許容性及び生物学的利用率に関する物理的／化学的観点から薬剤製造化学者に許容される特性及び／又は物質を指す。

【0216】

治療有効量は、治療されている疾患の少なくとも1つの症状を低減又は軽減するか、疾患の1つ又は複数の臨床マーカー又は症状の発症を低減又は遅延させるのに有効な量と定義される。

【0217】

本発明中、「アルキル」及び「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*s*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル及び3-メチルペンチルなどの1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味している。置換基（例えば、アルキル、アルコキシ又はアルケニル基の置換基）のアルキル鎖が、6個の炭素よりも短い又は長い場合、これは、2番目の「C」で示されていて、例えば、「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 」は、最大10個の炭素を示していると理解される。 40

【0218】

本発明中、「アルコキシ」及び「 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ」とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ及び3-メチルペントキシなどの、少なくとも1個の二価酸素原子を介して結合している1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖アルキル基を意味している。

【0219】

本発明では、「ハロゲン」との用語は、フッ素、臭素、塩素及びヨウ素を意味している。

【0220】

「アルケニル」及び「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」は、2 から 6 個の炭素原子及び 1 から 3 個の二重結合を有する直鎖及び分枝鎖炭化水素を意味し、例えば、エテニル、プロペニル、1-ブテ-3-エニル、1-ペンテ-3-エニル、1-ヘキセ-5-エニルなどが含まれる。

【0221】

「アルキニル」及び「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」は、2 から 6 個の炭素原子及び 1 又は 2 個の三重結合を有する直鎖及び分枝鎖炭化水素を意味し、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチン-2-イルなどが含まれる。

【0222】

本願明細書で使用する場合、「シクロアルキル」との用語は、3 から 12 個の炭素原子を有する飽和炭素環基を意味する。シクロアルキルは、単環式又は多環式縮合系であってよい。このような基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル及びシクロヘプチルが含まれる。ここで、シクロアルキル基は非置換であるか、前記のように、1 個又は複数の置換可能な位置で様々な基で置換されている。例えば、シクロアルキル基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、モノ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル又はジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキルで任意に置換されていてよい。

10

20

【0223】

「アリール」とは、任意にモノ-、ジ-又はトリ置換されている単一の環（例えば、フェニル）、複数の環（例えば、ビフェニル）又は複数の縮合した環（その際、少なくとも 1 個は、芳香族である；例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、ナフチル）を有する芳香族炭素環基を意味する。本発明の好ましいアリール基は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インダニル、インデニル、ジヒドロナフチル、テトラリニル又は 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[a]シクロヘプテニルである。この場合のアリール基は、非置換であるか、特に、1 個又は複数の置換可能な位置で様々な基で置換されている。例えば、アリール基は、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、アミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、モノ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ジ($C_1 \sim C_6$) アルキルアミノ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-COOH$ 、 $-C(=O)O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(\text{モノ-又はジ-}C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-S(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-O-C(=O)(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-C(=O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-C(=O)-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-SO_2-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH-C(=O)NH_2$ 、 $-NH-C(=O)N(\text{モノ-又はジ-}C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-C(=O)-NH_2$ 又は $-NH(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})-C(=O)-N(\text{モノ-又はジ-}C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ で任意に置換することができる。

30

40

【0224】

「ヘテロアリール」とは、窒素、酸素又はイオウから選択される少なくとも 1 個から 4 個までのヘテロ原子を含有する 9~11 個の原子からなる縮合環系を含む 5 員、6 員又は 7 員の環からなる 1 個又は複数の芳香族環系を意味する。本発明の好ましいヘテロアリール基には、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、ベンゾチエニル、インドリル、インドリニル、ピリダジニル、ピラジニル、イソインドリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサ

50

ゾリル、チアゾリル、インドリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダ
 ゾリル、ベンゾフラニル、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサジアゾリル、チアジ
 ザゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾロピリジニル、イミダゾピリジニル、イ
 ソチアゾリル、ナフチリジニル、シノリニル、カルバゾリル、ペーターカルポリニル、イ
 ソクロマニル、クロマニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソインドリニル、イソベン
 ゾテトラヒドロフラニル、イソベンゾテトラヒドロチエニル、イソベンゾチエニル、ベン
 ゾオキサゾリル、ピリドピリジニル、ベンゾテトラヒドロフラニル、ベンゾテトラヒドロ
 チエニル、プリニル、ベンゾジオキサソリル、トリアジニル、フェノキサジニル、フェノチ
 アジニル、プテリジニル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾチアゾリル
 、ジヒドロベンズイソキサジニル、ベンズイソキサジニル、ベンゾキサジニル、ジヒドロ
 ベンズイソチアジニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クマリニル、イソクマリ
 ニル、クロモニル、クロマノニル、ピリジニル-N-オキシド、テトラヒドロキノリニル
 、ジヒドロキノリニル、ジヒドロキノリノニル、ジヒドロイソキノリノニル、ジヒドロク
 マリニル、ジヒドロイソクマリニル、イソインドリノニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾ
 オキサゾリノニル、ピロリル-N-オキシド、ピリミジニル-N-オキシド、ピリダジニル-N
 -オキシド、ピラジニル-N-オキシド、キノリニル-N-オキシド、インドリル-N-オキシ
 ド、インドリニル-N-オキシド、イソキノリル-N-オキシド、キナゾリニル-N-オキシ
 ド、キノキサリニル-N-オキシド、フタラジニル-N-オキシド、イミダゾリル-N-オキシ
 ド、イソオキサゾリル-N-オキシド、オキサゾリル-N-オキシド、チアゾリル-N-オキシ
 ド、インドリジニル-N-オキシド、インダゾリル-N-オキシド、ベンゾチアゾリル-N-オキ
 シド、ベンズイミダゾリル-N-オキシド、ピロリル-N-オキシド、オキサジアゾリル-N
 -オキシド、チアジアゾリル-N-オキシド、トリアゾリル-N-オキシド、テトラゾリル-N
 -オキシド、ベンゾチオピラニル-S-オキシド、ベンゾチオピラニル-S，S-ジオキシドが
 含まれる。この場合、ヘテロアリール基は、非置換であるか、又は特に、1個又は複数の
 置換可能な位置で様々な基で置換されている。例えば、このようなヘテロアリールは、C
 1 ~ C 6 アルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、ア
 ミノ、モノ (C 1 ~ C 6) アルキルアミノ、ジ (C 1 ~ C 6) アルキルアミノ、C 2 ~ C
 6 アルケニル、C 2 ~ C 6 アルキニル、C 1 ~ C 6 ハロアルキル、C 1 ~ C 6 ハロアルコ
 キシ、アミノ (C 1 ~ C 6) アルキル、モノ (C 1 ~ C 6) アルキルアミノ (C 1 ~ C 6
) アルキル又はジ (C 1 ~ C 6) アルキルアミノ (C 1 ~ C 6) アルキル、-COOH、
 -C(=O)O(C 1 ~ C 6 アルキル)、-C(=O)NH 2、-C(=O)N(モノ-
 又はジ-C 1 ~ C 6 アルキル)、-S(C 1 ~ C 6 アルキル)、-SO 2 (C 1 ~ C 6 ア
 ルキル)、-O-C(=O)(C 1 ~ C 6 アルキル)、-NH-C(=O)-(C 1 ~ C
 6 アルキル)、-N(C 1 ~ C 6 アルキル)-C(=O)-(C 1 ~ C 6 アルキル)、-
 NH-SO 2 -(C 1 ~ C 6 アルキル)、-N(C 1 ~ C 6 アルキル)-SO 2 -(C 1
 ~ C 6 アルキル)、-NH-C(=O)NH 2、-NH-C(=O)N(モノ-又はジ-
 C 1 ~ C 6 アルキル)、-NH(C 1 ~ C 6 アルキル)-C(=O)-NH 2 又は-NH
 (C 1 ~ C 6 アルキル)-C(=O)-N-(モノ-又はジ-C 1 ~ C 6 アルキル)で任
 意に置換されていてよい。

【0225】

「複素環」、「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」とは、窒素、酸素又は
 イオウから選択される少なくとも1個から4個までのヘテロ原子を含有する9~11個の
 原子からなる縮合環系を含む3員、4員、5員、6員又は7員環からなる1個又は複数の
 炭素環系を意味している。本発明の好ましい複素環には、モルホリニル、チオモルホリニ
 ル、チオモルホリニル-S-オキシド、チオモルホリニル-S，S-ジオキシド、ピペラジニ
 ル、ホモピペラジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニ
 ル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモモルホリニ
 ル、ホモチオモルホリニル、ホモチオモルホリニル-S，S-ジオキシド、オキサゾリジノ
 ニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニ
 ル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、アゼパニル、ジアゼパ

ニル、テトラヒドロチエニル S-オキシド、テトラヒドロチエニル S, S-ジオキシド及びホモチオモルホリニル S-オキシドが含まれる。この場合、複素環基は、非置換であるか、特に、1 個又は複数の置換可能な位置で様々な基で置換されている。例えば、このような複素環基は、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、モノ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、ジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、アミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、モノ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキル、ジ (C₁ ~ C₆) アルキルアミノ (C₁ ~ C₆) アルキル又は=Oで任意に置換されていてよい。

【0226】

Advanced Chemical Development, Inc., (90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H 3V9, カナダ) から得られる Name Pro IUPAC Naming Software バージョン 4.0 又は 5.09 を使用して、各構造を命名した。

【0227】

本願明細書で参照される特許文献及び刊行物はすべて、あらゆる目的のために参照して援用される。

【0228】

本発明は、ベータセクレターゼ酵素活性及び A ベータペプチド産生を阻害するための化合物、組成物及び方法を提供する。ベータセクレターゼ酵素活性の阻害により、APP からの A ベータの産生が停止又は低減され、脳内でのベータアミロイド沈着の形成が低減又は除去される。

【実施例】

【0229】

更に詳述しなくとも、当技術分野の専門家であれば、前記の記載を使用して、本発明を最大限実施することができると考えられる。次の詳細な実施例では、本発明の様々な化合物を調製し、及び／又は様々なプロセスを実施する方法を記載するが、これは、単なる説明として構成されており、先行する開示を何ら限定するものではない。当技術分野の専門家であれば、反応成分に関しても、反応条件及び技術に関しても、手順に適切な変更を加えることができるであろう。

【0230】

調製 1 3-アミノ-5-(メトキシカルボニル)安息香酸 (XVII)

5-ニトロイソフタル酸モノメチル (22.5 g, 100 mmol) 及び炭素担持パラジウム (5%, 2.00 g) からなるメタノール (100 mL) 懸濁液を水素化容器中、水素 (50 psi) 下に 3 時間振盪する。次いで、この混合物を珪藻土で濾過し、濃縮すると、表題の化合物が得られる; NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67, 7.41, 7.40 及び 3.83; C₉H₉NO₄ に関しての MS (ESI-) m/z (M-H)⁻ = 194。

【0231】

調製 2 3-ブロモ-5-(メトキシカルボニル)安息香酸 (XIX)

臭化銅 (II) (1.85 g, 8.30 mmol)、亜硝酸 n-ブチル (1.07 g, 10.4 mmol) 及びアセトニトリル (30 mL) からなる混合物を、数個の氷塊を加えた水浴中の丸底フラスコ中で攪拌する。3-アミノ-5-(メトキシカルボニル)安息香酸 (XVII、調製 1、1.35 g, 6.92 mmol) を、温かいアセトニトリル (70 mL) 中のスラリーとして 15 分かけて加え、この混合物を 20 ~ 25 °C で更に 2 時間攪拌し、この後、混合物を、ジクロロメタンと塩酸 (3 N) との間に分配する。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾燥させる。クロマトグラフィー (シリカゲル、125 mL; メタノール/ジクロロメタン、15/85) 及び適切な分画の濃縮により、固体が得られ、これをメタノールから結晶化させると、2 回の収穫で表題の化合物が得られる; NMR (DMSO-d₆) δ 3.90, 8.26 及び 8.65。

10

20

30

40

50

【0232】

調製3 メチル3-ブロモ-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾエート (XXI)

カルボニルジイミダゾール (3.0 g、18 mmol) を、3-ブロモ-5-(メトキシカルボニル)安息香酸 (XIX、調製2、3.9 g、15 mmol) のTHF (30 mL) 溶液に加える。この混合物を0.5時間攪拌する。ジプロピルアミン (AMINE、4.2 mL、30 mmol) を混合物に加え、次いで、これを24時間攪拌する。次いで、溶剤を減圧除去し、混合物を酢酸エチルと水との間に分配する。次いで、有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル; 酢酸エチル/ヘキサン、15/85) により、表題の化合物が得られる; IR (拡散反射率) 2968、2958、1714、1637、1479、1440、1422、1321、1310、1288、1273、1252、889、772 及び 718 cm^{-1} ; NMR (300 MHz 、 CDCl_3) δ 8.21、7.96、7.70、3.95、3.46、3.15、1.69、1.57、1.00 及び 0.78; $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$ に関してのMS (ESI+) m/z ($M+H$)⁺ = 344.1。

10

【0233】

調製4 3-ブロモ-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸

メチル3-ブロモ-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾエート (XXI、調製3、1.4 g、4.1 mmol) のTHF/水/メタノール (4/2/2、8 mL) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (0.17 g、4.05 mmol) を加える。この混合物を20℃~25℃で1時間攪拌し、次いで、溶剤を減圧除去する。残留物を水 (50 mL) に溶かし、塩酸 (1N) を加えて、pHを約3に調節する。この水性混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させると、表題の化合物が得られる。 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$ に関する分析 算出値: C、51.23; H、5.53; N、4.27; Br、24.35。実測値: C、51.37; H、5.56; N、4.28。

20

【0234】

調製5 メチル3-(アミノカルボニル)-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-ベンゾエート (XXII)

3-ブロモ-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸メチル (XXI、調製3、0.5 g、1.47 mmol) の無水N-メチルピロリジノン中の混合物に一酸化炭素雰囲気下に、酢酸パラジウム (II) (0.017 g、0.074 mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (0.045 g、0.11 mmol)、ヘキサメチルジシラザン (1.0 mL、4.7 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.38 g、2.94 mmol) を加える。混合物を100℃に24時間加熱する。混合物を20~25℃に冷却し、水と酢酸エチルとの間に分配する。層を分離し、水性相を酢酸エチルで逆洗する。有機相を合わせ、食塩水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、75 mL; メタノール/塩化メチレン、2.5/97.5) により、表題の化合物が得られる; NMR (CDCl_3) δ 0.77、1.02、1.57、1.71、3.17、3.49、3.98 及び 5.78、6.34、8.07、8.20 及び 8.48。

30

40

【0235】

調製6 3-(アミノカルボニル)-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸 (XXIII)

メチル3-(アミノカルボニル)-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-ベンゾエート (XXII、調製5、0.197 g、0.64 mmol) のメタノール (5.0 mL) 中の混合物に、水酸化ナトリウム (1N、3.0 mL) を加える。この混合物を20~25℃で24時間攪拌する。塩酸 (10%) を用いて、この混合物を約pH5に酸性化する。水 (50 mL) を加え、混合物を酢酸エチル (2×50 mL) で2回洗浄する。有機抽出物を合わせ、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濃縮すると表題の化合物が得ら

50

れる。NMR (DMSO- d_6) δ 0.66、0.930、1.48、1.62、3.12、3.35、7.54、7.98、8.22及び8.51。

【0236】

調製7 3-シアノ-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸 (IX/XX XI I)

3-ブロモ-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸(調製4、0.596 g、1.82 mmol)及び銅ニトリル(0.325 g、3.63 mmol)からなるN-メチルピロリジノン(1.5 mL)中の混合物を175℃で2.5時間攪拌し、この後、混合物を冷却し、酢酸エチルと塩酸(3N)との間に分配した。有機層を塩酸(3N)で更に2回、次いで、少量の塩酸(3N)で酸性化してある食塩水で更に2回洗浄する。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、高真空下に濃縮すると、表題の化合物が得られる；NMR (CDCl₃) δ 0.80、1.02、1.60、1.73、3.17、3.51、7.90、8.31及び8.41；一定分量を、エチルエーテル/ジクロロメタン/ヘキサンから結晶化させる—IR (拡散反射率) 3017、2970、2937、2898、2877、2473、2432、2350、2318、2236、1721、1608、1588、1206及び1196 cm⁻¹。

【0237】

調製8 3-(アミノカルボニル)-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸 (XXX I I I)

3-シアノ-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸 (IX/XXX I I、調製7、0.602 g、2.19 mmol)、炭酸カリウム(0.212 g、1.53 mmol)及びアセトン(2.5 mL)からなる混合物を20~25℃で攪拌する。水(2.5 mL)及び尿素-過酸化水素付加物(0.825 g、8.78 mmol)を加え、混合物を20~25℃で15時間攪拌し、その後、更なる尿素-過酸化水素付加物(0.204 g)を加える；更に3時間攪拌した後に、更なる尿素-過酸化水素付加物0.205 gを加える。全部で39時間が経過した後に、アセトンを減圧除去し、残留物を塩酸(3N)でpH=2~4まで酸性化する。混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を分離し、塩酸(0.5N)で洗浄し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、固体にする。この固体をジクロロメタン/ヘキサン/メタノールから結晶化させると、表題の化合物が得られる；C₁₅H₂₀N₂O₄のMS (ESI+) m/z (M+H)⁺ = 293.2。

【0238】

調製9 メチル3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-ニトロベンゾエート (XXX)

カルボニルジイミダゾール(3.90 g、24.0 mmol)を、5-ニトロ-イソフタル酸モノメチル (XXVI I I、4.50 g、20.0 mmol)の無水THF(50 mL)中の混合物に加える。混合物を0.5時間攪拌する。ジプロピルアミン(3.28 mL、24.0 mmol)を徐々に混合物に加える。次いで、反応混合物を4時間攪拌する。溶剤を減圧除去し、混合物を酢酸エチルと水との間に分配する。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル；酢酸エチル/ヘキサン、15/85)により、表題の化合物が得られる；NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 8.88、8.41、8.35、4.00、3.48、3.15、1.72、1.57、1.00及び0.77；C₁₅H₂₀N₂O₅のMS (ESI+) m/z (M+H)⁺ = 309.2。

【0239】

調製10 メチル3-アミノ-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾエート (XXX I)

メチル3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-ニトロベンゾエート (XXX、調製9、6.00 g、20.0 mmol)及び炭素担持パラジウム(5%、0.600 g)からなるメタノール(40 mL)懸濁液を水素化容器中、水素(45 psi)下に3時間振盪する。次いで、混合物を珪藻土で濾過し、濃縮すると、表題の化合物が得られる；

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27、6.77、4.10、3.82、3.38、3.10、1.62、1.46、0.91及び0.68。

【0240】

調製11 メチル3-(クロロスルホニル)-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾエート (XXXVII)

メチル3-アミノ-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾエート (XXXI、調製10、1.11 g、4 mmol) を水 (5 mL) 及び濃塩酸 (1 mL) からなる混合物に加える。亜硝酸ナトリウム (0.276 g、4 mmol) を、0℃でこの混合物に徐々に加える。次いで、この混合物を、二酸化イオウで飽和されている $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ の酢酸溶液 (5 mL) に加える。混合物を0.5時間攪拌し、氷水中に注ぐ。混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウム、水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、表題の化合物が得られる；NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69、8.38、8.20、4.01、3.49、3.14、1.72、1.59、1.01及び0.79； $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_5\text{S}$ のMS (ESI+) m/z (M+H)⁺ = 362.2。

【0241】

調製12 メチル3-(アミノスルホニル)-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾエート (XXXVII)

メチル3-(クロロスルホニル)-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾエート (XXXVI、調製11、0.100 g、0.300 mmol) の無水THF (3 mL) 溶液に、アンモニア (メタノール中7Nの溶液、0.214 mL、1.50 mmol) を加える。混合物を18時間攪拌し、次いで、溶剤を除去する。残留物を酢酸エチルと水との間に分配する。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、表題の化合物が得られる；NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45、8.07、8.01、6.05、3.93、3.44、3.09、1.67、1.52、0.96及び0.73； $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ のMS (ESI+) m/z (M+H)⁺ = 343.3。

【0242】

調製13 3-(アミノスルホニル)-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸 (XXXVII)

水酸化リチウム一水和物 (0.011 g、0.263 mmol) を、THF/メタノール/水 (2/1/1、2 mL) からなる混合物中のメチル3-(アミノスルホニル)-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾエート (XXXVI、調製12、0.090 g、0.263 mmol) の溶液に加える。この混合物を20～25℃で3時間攪拌する。次いで、混合物を水で希釈し、塩酸 (1 N) を加えて、pHを3未満にする。水溶液を、酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、表題の化合物が得られる。

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.36 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.09 (s, 2 H), 6.06 (s, 2 H), 3.48 (t, J = 7 Hz, 2 H), 3.15 (t, J = 7 Hz, 2 H), 1.71 (m, 2 H), 1.55 (m, 2 H), 0.97 (t, J = 7 Hz, 3 H), 0.74 (t, J = 7 Hz, 3 H). MS (ESI+) for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ m/z 329.2 (M+H)⁺.

【0243】

調製14 メチル3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-(1-ピロリジニルスルホニル)ベンゾエート (XXXVII)

調製12の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、ピロリジン (0.347 mL、4.16 mmol) を使用すると、表題の化合物が得られる； $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

のMS (ESI+) m/z (M+H)⁺ = 397. 1。

【0244】

調製15 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-(1-ピロリジニルスルホニル)-安息香酸 (XXXIX)

調製13の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、表題の化合物が得られる；C₁₈H₂₆N₂O₅SのMS (ESI+) m/z (M+H)⁺ = 383. 3。

【0245】

調製16 メチル3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-[(メチルアミノ)-スルホニル]ベンゾエート (XXXVII)

調製12の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、メチルアミン (THF中2 Nの溶液、0. 692 mL、1. 38 mmol) を使用すると、表題の化合物が得られる；C₁₆H₂₄N₂O₅SのMS (ESI+) m/z (M+H)⁺ = 357. 1。

【0246】

調製17 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-[(メチルアミノ)-スルホニル]安息香酸 (XXXIX)

調製13の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、表題の化合物が得られる；C₁₅H₂₂N₂O₅SのMS (ESI+) m/z (M+H)⁺ = 343. 1。

【0247】

調製18 メチル3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-5-[(ジプロピルアミノ)-カルボニル]ベンゾエート (XXXVII)

調製12の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、ジメチルアミン (THF中2 Nの溶液、0. 692 mL、1. 38 mmol) を使用すると、表題の化合物が得られる；C₁₇H₂₆N₂O₅SのMS (ESI+) m/z (M+H)⁺ = 371. 1。

【0248】

調製19 3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸 (XXXIX)

調製13の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、表題の化合物が得られる；C₁₆H₂₄N₂O₅SのMS (ESI+) m/z (M+H)⁺ = 357. 1。

【0249】

調製20 メチル3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-エチルベンゾエート (IX)

エチルボロン酸 (0. 800 g、10. 8 mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム (II) (0. 252 g、0. 360 mmol)、炭酸カリウム (2. 50 g、18. 0 mmol) 及び塩化リチウム (0. 151 g、3. 60 mmol) を、無水DMF (20 mL) 中のメチル3-ブromo-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾエート (1. 23 g、3. 60 mmol) からなる混合物に加える。混合物を100℃に18時間加熱する。次いで、混合物を酢酸エチルと水との間に分配する。相を分離し、酢酸エチル相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮する。濃縮物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル；酢酸エチル/ヘキサン、15/85) 処理すると、表題の化合物が得られる；C₁₇H₂₅NO₃のMS (ESI+) m/z (M+H)⁺ = 292. 2。

【0250】

調製21 3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-エチル安息香酸 (IX)

水酸化リチウム一水和物 (0. 0680 g、1. 6 mmol) を、THF/メタノール/水 (2/1/1、8 mL) 中のメチル3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-エチルベンゾエート (調製20、0. 450 g、1. 6 mmol) の混合物に加える。混合物を20~25℃で3時間攪拌する。次いで、混合物を水 (20 mL) で希釈し、塩酸 (1 N) を加えて、pHを3未満にする。この水性混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、表題の化合物が得られる；C₁₆H₂₃NO₃のMS (ESI+) m/z (M+H)⁺

= 278.2。

【0251】

(実施例1)

tert-ブチル(1S)-3-ブロモ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-オキソプロピルカルバメート(III)

N-メチル-モルホリン(5.83mL、53mmol、1.05当量)をTHF(100mL)中の(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)プロパン酸(II、15g、50mmol)に加え、反応を-78℃に冷却する。クロロギ酸イソブチル(6.87mL、53mmol、1.05当量)を迅速に加える。次いで、冷浴を外し、混合物を1時間攪拌する。反応をTLCにより監視して、反応の完了を確認し、次いで、混合物を濾過し、無水THF(50mL)で洗淨し、濾過フラスコ中で-20℃に保持する。

10

【0252】

氷-塩浴中に、エーテル(200mL)及び水酸化カリウム水溶液(40%、60mL)を含有する500mLメスシリンダーを置く。攪拌し、温度を0℃未満に保持しながら1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン(5.6g、106mmol、2.1当量を徐々に加える。混合物は黄色に変わり、発泡が10分間続いた。攪拌を止め、層を混合することなく、頂部のジアゾメタンエーテル層を、非すりガラスチップのピペットを用いて攪拌混合されている無水混合物に-20℃で移した。反応をTLC(酢酸エチル/ヘキサン、50/50; $R_f = 0.69$)で監視する。1時間後に、窒素を混合物に気泡導入する。溶剤を減圧下に除去し(加熱しながら)、混合物をエーテルと水との間に分配する。相を分離し、有機相を重炭酸塩、食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶剤を減圧除去する(加熱しながら)。残留物をエーテル(100mL)に溶かし、臭化水素酸(48%、15mL、135mmol、2.7当量)を-20℃に加え、冷浴を外し、混合物を更に0.5時間攪拌する。反応をTLC(酢酸エチル/ヘキサン、50/50; $R_f = 0.88$)により監視する。混合物をエーテルと水との間に分配し、重炭酸塩、食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶剤を除去する。エタノールから残留物を再結晶させると、表題の化合物が得られる; TLC(酢酸エチル/ヘキサン、50/50) $R_f = 0.88$; MS(MH)⁺ = 379.3。

20

【0253】

(実施例2)

tert-ブチル(1S,2S)-3-ブロモ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート(IV)

ホウ水素化ナトリウム(1.32g、34.9mmol、1.1当量)を、無水アルコール(500mL)に溶かしたtert-ブチル(1S)-3-ブロモ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-オキソプロピルカルバメート(III、実施例1、12g、31.75mmol)に-78℃で加える。反応混合物を0.5時間攪拌し、TLC(酢酸エチル/ヘキサン、20/80; $R_f = 0.2$)により監視する。混合物を水(10mL)でクエンチし、加熱(30℃以下)しながら減圧下に溶剤を乾燥するまで除去する。固体を、ジクロロメタンと水との間に分配し、食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させる。減圧下に溶剤を除去すると、表題の化合物が得られる; TLC(酢酸エチル/ヘキサン、20/80) $R_f = 0.2$; MS(MH)⁺ = 381.2。

40

【0254】

(実施例3)

tert-ブチル(1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシルアニル]エチルカルバメート(V)

tert-ブチル(1S,2S)-3-ブロモ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート(IV、実施例2)を無水アルコール(150mL)に溶かし、エチルアルコール(85%、5mL)中の酢酸エチル(100mL)及び水酸化カリウム(2.3g、34.9mmol、1.1当量)を-20℃で加える。次い

50

で、冷浴を外し、混合物を0.5時間攪拌する。反応をTLC（酢酸エチル／ヘキサン、20／80）により監視する。反応が完了したら、ジクロロメタンで希釈し、抽出し、水、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶剤を減圧除去する。粗製物質をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、表題の化合物が得られる；TLC（酢酸エチル／ヘキサン、20／80） $R_f = 0.3$ ；MS（MH） $^+ = 300.4$ 。

【0255】

（実施例4）

tert-ブチル（1S, 2R）-1-（3, 5-ジフルオロベンジル）-2-ヒドロキシ-3-〔（3-メトキシベンジル）アミノ〕プロピルカルバメート（VII）

10

tert-ブチル（1S）-2-（3, 5-ジフルオロフェニル）-1-〔（2S）-オキシルアニル〕エチルカルバメート（V、実施例3、245mg、0.82mmol）をイソプロピルアルコール（6mL）に懸濁させ、3-メトキシベンジルアミン（160μL、1.22mmol）を攪拌しながら20～25℃で加える。この混合物を、窒素下に2時間、弱い還流（浴温度85℃）に加熱し、更に、生成した混合物を減圧下に濃縮すると、表題の化合物が得られる。この表題の化合物をフラッシュクロマトグラフィー（2～5%のメタノール／塩化メチレン；勾配溶離）により精製すると、精製された表題の化合物が得られる。

【0256】

（実施例5）

20

（2R, 3S）-3-アミノ-4-（3, 5-ジフルオロフェニル）-1-〔（3-メトキシベンジル）アミノ〕-2-ブタノールトリフルオロ酢酸塩（VIII）

tert-ブチル（1S, 2R）-1-（3, 5-ジフルオロベンジル）-2-ヒドロキシ-3-〔（3-メトキシベンジル）アミノ〕プロピルカルバメート（VII、実施例4、258mg、0.59mmol）を塩化メチレン（1mL）に20～25℃で溶かし、窒素下に攪拌しながら、トリフルオロ酢酸（1mL）を加える。反応混合物を20～25℃で1時間攪拌し、その後、反応混合物を減圧下に濃縮すると、表題の化合物が得られる。表題の化合物を更に精製することなく、次の反応で使用する。

【0257】

（実施例6）

30

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5 - \text{ジフルオロベンジル}) - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5 - \text{メチル} - N^3, N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

（2R, 3S）-3-アミノ-4-（3, 5-ジフルオロフェニル）-1-〔（3-メトキシベンジル）アミノ〕-2-ブタノールトリフルオロ酢酸塩（VIII、実施例5）を無水DMF（3mL）に溶かし、0℃に冷却する。トリエチルアミン（500μL、3.6mmol）及び5-メチル-N, N-ジプロピルイソフタルアミド酸（156mg、0.59mmol）を攪拌しながら加える。混合物を短時間20～25℃に加温し、カルボン酸を完全に溶解させ、その後、0℃に冷却する。1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（157mg、1.2mmol）を攪拌しながら加え、続いて、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（229mg、1.2mmol）を加える。生成した混合物を0℃で5分間攪拌し、次いで、20～25℃に15時間加温する。次いで、反応混合物をクエン酸水溶液（10%）でクエンチし、混合物を酢酸エチルで3回抽出する。合わせた有機抽出物を飽和重炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、表題の化合物が粗製で得られる。この物質をフラッシュクロマトグラフィー（2～10%のメタノール／塩化メチレン勾配溶離）により精製すると、精製された表題化合物が得られる；MS（ES）MH $^+ = 582.3$ 。

40

【0258】

（実施例7～9）

50

実施例 1 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、欄 A の保護基から出発し、欄 B の酸を使用すると、欄 C の保護化合物（I I I）が得られる。

【0259】

【表 1】

実施例	カラムA	カラムB	カラムC
7	BOC	塩酸	tert-ブチル(1S)-3-クロロ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-オキソプロピルカルバメート
8	CBZ	臭化水素酸	ベンジル(1S)-3-ブロモ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-オキソプロピルカルバメート
9	CBZ	塩酸	ベンジル(1S)-3-クロロ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-オキソプロピルカルバメート

10

【0260】

（実施例 10～12）

実施例 2 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、欄 A の保護化合物（I I I）から出発すると、欄 B のアルコール（I V）が得られる：

【0261】

【表 2】

実施例	カラムA	カラムB
10	7	Tert-ブチル(1S, 2S)-3-クロロ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
11	8	ベンジル(1S, 2S)-3-ブロモ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
12	9	ベンジル(1S, 2S)-3-クロロ-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート

30

【0262】

（実施例 13）

ベンジル(1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート(V)

実施例 3 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、実施例 12 のアルコール（I V）から出発すると、表題の化合物が得られる。

【0263】

（実施例 14～107）

実施例 4 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S, 2S)-1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート(V、市販)と欄 A の C 末端アミン(V I)とを反応させると、欄 B の保護アルコール(V I I)が得られる。

【0264】

40

【表 3 - 1】

実施例	カラムA C末端アミン(VI)	カラムB 保護されたアルコール(VII)
14	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(エチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
15	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
16	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(イソプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
17	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル-4- CH_3	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-メチルベンジル)アミノ]プロピルカルバメート
18	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2$ -フェニル-4- OCH_3	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[2-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ]プロピルカルバメート
19	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル-3- OCH_3	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピルカルバメート
20	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(-\text{フェニル})-\text{CO}-\text{OC}_2\text{H}_5$	エチル({(2R, 3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル}アミノ)(フェニル)アセテート
21	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2$ -フェニル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-フェニルエチル)アミノ]プロピルカルバメート
22	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(-\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})$ -フェニル-4- NO_2	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[{(1S)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]プロピルカルバメート
23	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル-2- Cl	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2-クロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
24	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル-4- Cl	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-クロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
25	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2$ -O-(CH_2) ₂ -OH	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]アミノ]プロピルカルバメート
26	H_2N -1-インダニル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
27	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]プロピルカルバメート
28	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -テトラヒドロフラン	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(テトラヒドロ-2-フランメチル)アミノ]プロピルカルバメート
29	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{OCH}_2\text{CH}_3)$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2, 2-ジエトキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート

10

20

30

40

【表 3 - 2】

30	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(ペンチルアミノ)プロピルカルバメート
31	H_2N -シクロヘキシル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(シクロヘキシルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
32	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -ピリジン-2-イル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]プロピルカルバメート
33	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル-2- NH_2	tert-ブチル(1S, 2R)-3-[(2-アミノベンジル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
34	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -ピリジン-3-イル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-ピリジニルメチル)アミノ]プロピルカルバメート
35	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ -ピロリジン-1-イル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ}プロピルカルバメート
36	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})$ -フェニル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピルカルバメート
37	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-ブトキシプロピル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
38	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-イソプロポキシプロピル)アミノ]プロピルカルバメート
39	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(イソペンチルアミノ)プロピルカルバメート
40	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3$ -フェニル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-フェニルプロピル)アミノ]プロピルカルバメート
41	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-メトキシエチル)アミノ]プロピルカルバメート
42	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}$ -フェニル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-フェノキシエチル)アミノ]プロピルカルバメート
43	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-プロポキシエチル)アミノ]プロピルカルバメート
44	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[3, 3-ジメチルブチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
45	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4$ -フェニル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-フェニルブチル)アミノ]プロピルカルバメート
46	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル-3-I	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピルカルバメート
47	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル-4- NO_2	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-ニトロベンジル)アミノ]プロピルカルバメート
48	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル-3- Cl	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-クロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート

10

20

30

40

【表 3 - 3】

49	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -フェニル-4-Cl	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-{[2-(4-クロロフェニル)エチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピルカルバメート	
50	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -ピリジン-2-イル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[2-(2-ピリジニル)エチル]アミノ}プロピルカルバメート	
51	H ₂ N-CH ₂ -ピリジン-4-イル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-ピリジニルメチル)アミノ]プロピルカルバメート	10
52	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -(N-メチルピロリジン-2-イル)	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[2-(1-メチル-2-ピロリジニル)エチル]アミノ}プロピルカルバメート	
53	H ₂ N-CH ₂ -フェニル-2, 3-ジメチル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2, 3-ジメチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート	
54	H ₂ N-CH ₂ -フェニル-2-OCF ₃	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}プロピルカルバメート	
55	H ₂ N-CH ₂ -フェニル-2-Cl-6-O-フェニル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2-クロロ-6-フェノキシベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート	20
56	H ₂ N-CH ₂ -フェニル-4-CF ₃	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}プロピルカルバメート	
57	H ₂ N-CH ₂ -フェニル-2, 3-ジクロロ	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2, 3-ジクロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート	
58	H ₂ N-CH ₂ -フェニル-3, 5-ジクロロ	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 5-ジクロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート	
59	H ₂ N-CH ₂ -フェニル-3, 5-ジフルオロ	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 5-ジフルオロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート	30
60	H ₂ N-CH ₂ -フェニル-4-OCF ₃	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}プロピルカルバメート	
61	H ₂ N(CH ₂) ₂ -フェニル-4-SO ₂ -NH ₂	tert-ブチル(1S, 2R)-3-{[4-(アミノスルホニル)ベンジル]アミノ}-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピルカルバメート	
62	H ₂ N-CH ₂ -フェニル-4-OCH ₃	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシベンジル)アミノ]プロピルカルバメート	40
63	H ₂ N-CH ₂ -フェニル-4-CH ₃	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-メチルベンジル)アミノ]プロピルカルバメート	
64	H ₂ N-CH ₂ -Ph-(3, 4, 5-トリメトキシ)	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)アミノ]プロピルカルバメート	

【表 3 - 4】

65	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}-3-\text{OCF}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}プロピルカルバメート	
66	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}-3, 5\text{-ジメトキシ}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 5-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート	
67	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}-2, 4\text{-ジメトキシ}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート	10
68	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}-\text{フェニル}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(1, 1'-ビフェニル)-3-イルメチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート	
69	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}-3, 4\text{-ジクロロ}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 4-ジクロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート	
70	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}-4\text{-F}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-フルオロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート	20
71	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}-3-\text{CF}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}プロピルカルバメート	
72	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}-2-\text{CH}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-メチルベンジル)アミノ]プロピルカルバメート	
73	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}((\text{R})-\text{CH}_3)-\text{フェニル}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}プロピルカルバメート	
74	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}((\text{S})-\text{CH}_3)-\text{フェニル}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}プロピルカルバメート	30
75	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}-3, 5\text{-(ビス)トリフルオロメチル}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピルカルバメート	
76	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}-2-\text{CF}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}プロピルカルバメート	
77	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}((\text{S})-\text{CH}_3)-(\text{ナフト-1-イル})$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[(1S)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}プロピルカルバメート	40
78	$-\text{NH}_2-\text{CH}((\text{R})-\text{CH}_3)-(\text{ナフト-1-イル})$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}プロピルカルバメート	
79	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}-3-\text{OCH}_3-4\text{-OH}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミノ]プロピルカルバメート	

【表 3 - 5】

80	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}-3,$ 4-ジヒドロキシ	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 4-ジヒドロキシベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
81	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{OCH}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシプロピル)アミノ]プロピルカルバメート
82	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}((\text{S})-\text{CH}_3)-\text{CH}_2$ -OH	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}プロピルカルバメート
83	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}((\text{R})-\text{CH}_3)-\text{CH}_2$ -OH	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}プロピルカルバメート
84	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(2-プロピニルアミノ)プロピルカルバメート
85	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{フェニル}$ -2-F	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-{[2-(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
86	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{フェニル}$ -3-F	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-{[2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
87	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{フェニル}$ -4-F	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-{[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
88	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{フェニル}$ -4-Br	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-{[2-(4-ブロモフェニル)エチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
89	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{フェニル}$ -3-OCH ₃	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[2-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ}プロピルカルバメート
90	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{フェニル}$ -2, 4-ジクロロ	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-{[2-(2, 4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
91	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{フェニル}$ -3-Cl	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-{[2-(3-クロロフェニル)エチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
92	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{フェニル}$ -2, 5-ジメトキシ	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-{[2-(2, 5-ジメトキシフェニル)エチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
93	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-\text{フェニル}$ -4-CH ₃	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[2-(4-メチルフェニル)エチル]アミノ}プロピルカルバメート
94	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}((\text{R})-\text{CH}_2-\text{OH})-\text{CH}_2$ -フェニル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-{[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピルカルバメート

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

95	$H_2N-(CH_2)_3-(1\text{-モルホリニル})$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[3-(4-モルホリニル)プロピル]アミノ}プロピルカルバメート
96	$H_2N-CH_2-C(CH_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 3-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
97	$H_2N-(CH_2)_2-(1\text{-モルホリニル})$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[2-(4-モルホリニル)エチル]アミノ}プロピルカルバメート
98	$H_2N-CH(OH)-CH_2-CH_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(1-ヒドロキシプロピル)アミノ]プロピルカルバメート
99	$H_2N-(CH_2)_2-(\text{チエン-2-イル})$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-チエニルメチル)アミノ]プロピルカルバメート
100	$H_2N-(CH_2)_4-OH$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-ヒドロキシブチル)アミノ]プロピルカルバメート
101	$H_2N-CH(-(S)CH_2-OH)-\text{フェニル}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]アミノ}プロピルカルバメート
102	$H_2N-CH_2-\text{フェニル-2, 4-ジクロロ}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2, 4-ジクロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
103	$H_2N-CH(-(R)CH_2-OH)-\text{フェニル}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]アミノ}プロピルカルバメート
104	$H_2N-CH_2-\text{フェニル-4-C(CH}_3)_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-tert-ブチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
105	$H_2N-CH(CH_3)-\text{フェニル}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(1-フェニルエチル)アミノ]プロピルカルバメート
106	$H_2N-(1R, 2S)-2\text{-ヒドロキシインデン-1-イル}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[(1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}プロピルカルバメート
107	$H_2N-CH_2-\text{フェニル-3, 4-ジメチル}$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 4-ジメチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート

10

20

30

【0265】

(実施例108～164)

実施例4の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート(V、実施例3)と欄AのC末端アミン(VI)とを反応させると、欄Bの保護アルコール(VII)が得られる。

【0266】

40

【表 4 - 1】

実施例	カラムA C末端アミン(VI)	カラムB 保護されたアルコール(VII)
108	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_6-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$	メチル7-[(2R, 3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}ヘプタノエート
109	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(-\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ r/s	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[2-(イソブチルアミノ)-1-メチル-2-オキシエチル]アミノ}プロピルカルバメート
110	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}((\text{S})-\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[1S]-2-(イソブチルアミノ)-1-メチル-2-オキシエチル]アミノ}プロピルカルバメート
111	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(-\text{CH}_3)_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[2-(イソブチルアミノ)-1, 1-ジメチル-2-オキシエチル]アミノ}プロピルカルバメート
112	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[2-(イソブチルアミノ)-2-オキシエチル]アミノ}プロピルカルバメート
113	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}((\text{S})-\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[1S]-1-[(イソブチルアミノ)カルボニル]プロピル}アミノ}プロピルカルバメート
114	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}((\text{R})-\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[1R]-1-[(イソブチルアミノ)カルボニル]プロピル}アミノ}プロピルカルバメート
115	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}$	tert-ブチル(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
116	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-(エチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
117	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-(イソブチルアミノ)プロピルカルバメート
118	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[3-(イソブチルアミノ)-2-メチル-3-オキシプロピル]アミノ}プロピルカルバメート
119	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{フェニル}-4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
120	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}((\text{S})-\text{CH}_2-\text{フェニル})-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-3-[[1S]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-(イソブチルアミノ)-2-オキシエチル]アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート

10

20

30

40

【表 4 - 2】

121	$H_2N-CH((S)-CH(CH_3)_2)-CO-NH-CH_2-CH(CH_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-((1S)-1-[(イソブチルアミノ)カルボニル]-3-メチルブチル)アミノ)プロピルカルバメート
122	$H_2N-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
123	$H_2N-CH_2-(ピリジン-3-イル)$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ピリジニルメチル)アミノ]プロピルカルバメート
124	$H_2N-CH((S)-CH_2-O-CH_2-フェニル)-CO-NH-CH_2-CH(CH_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-3-[[1-(1S)-1-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-(イソブチルアミノ)-2-オキソエチル]アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
125	$H_2N-C(-CH_3)_2-フェニル$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-1-フェニルエチル)アミノ]プロピルカルバメート
126	$H_2N-CH((R)-CH(CH_3)_2)-CO-NH-CH_2-CH(CH_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-((1R)-1-[(イソブチルアミノ)カルボニル]-3-メチルブチル)アミノ)プロピルカルバメート
127	$H_2N-CH((S)-CH_2-CH_2-CH_3)-CO-NH-CH_2-CH(CH_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-((1S)-1-[(イソブチルアミノ)カルボニル]ブチル)アミノ)プロピルカルバメート
128	$H_2N-CH((S)-CH_2-OH)-CO-NH-CH_2-CH(CH_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[1-(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-(イソブチルアミノ)-2-オキソエチル]アミノ]プロピルカルバメート
129	$H_2N-CH_2-CH_2-フェニル$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(2-フェニルエチル)アミノ]プロピルカルバメート
130	$H_2N-CH((S)-CH_3)-CO-NH-CH_2-フェニル$	tert-ブチル(1S, 2R)-3-[[2-(ベンジルアミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
131	$H_2N-CH((S)-CH_2-CH_3)-フェニル$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[[1-(1S)-2-(ベンジルアミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
132	$H_2N-CH_2-フェニル-3-OCH_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピルカルバメート
133	$H_2N-CH((S)-フェニル)CO-NHCH_2CH(CH_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[1-(1S)-2-(イソブチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニルエチル]アミノ]プロピルカルバメート

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

134	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-(イソペンチルアミノ)プロピルカルバメート
135	H_2N -シクロヘキシル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-(シクロヘキシルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
136	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-(ブチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
137	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシプロピル)アミノ]プロピルカルバメート
138	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})$ -フェニル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピルカルバメート
139	H_2N -シクロヘキシル-3, 5-ジメトキシ	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3R, 5S)-3, 5-ジメトキシシクロヘキシル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
140	H_2N -シクロヘキシル-3, 5-ジ-(-CO-OCH ₃)	ジメチル(1R, 3S)-5-((2R, 3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)アミノ)-1, 3-シクロヘキサンジカルボキシレート
141	H_2N -シクロヘキシル-3, 5-ジ-(-COOH)	(1R, 3S)-5-((2R, 3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル)アミノ)-1, 3-シクロヘキサンジカルボン酸
142	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ -フェニル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1R)-1-フェニルプロピル]アミノ}プロピルカルバメート
143	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル-3-Cl	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-クロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
144	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル-3-OCH ₃	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピルカルバメート
145	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル-フェニル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
146	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル-3-I	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピルカルバメート
147	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2$ -フェニル-3-CH ₃	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メチルベンジル)アミノ]プロピルカルバメート

10

20

30

40

【表 4 - 4】

148	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{CH}_3)-$ フェニル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2- ヒドロキシ-3-[(2-フェニルプロピル)アミノ]プロピ ルカルバメート
149	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-(\text{チアゾー}$ ル-5-イル)	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2- ヒドロキシ-3-[(1, 3-チアゾール-5-イルメチル)アミ ノ]プロピルカルバメート
150	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-(\text{チエン-}$ 2-イル)	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2- ヒドロキシ-3-[(2-チエニルメチル)アミノ]プロピル カルバメート
151	$\text{H}_2\text{N}-4\text{-メトキシテ}$ トラリン-1-イル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2- ヒドロキシ-3-[(5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- 1-ナフタレニル)アミノ]プロピルカルバメート
152	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{-ピラジン-}$ 2-イル	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2- ヒドロキシ-3-[(2-ピラジニルメチル)アミノ]プロピ ルカルバメート
153	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{-フェニル-}$ 3, 5-ジフルオロ	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3- [(3, 5-ジフルオロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプ ロピルカルバメート
154	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{-フェニル-}$ 3, 4-メチレンジオ キシ	tert-ブチル(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5- イルメチル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2- ヒドロキシプロピルカルバメート
155	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{-フェニル-}$ 3, 5-ジメトキシ	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3- [(3, 5-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプ ロピルカルバメート
156	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{-フェニル-}$ 3- CF_3	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2- ヒドロキシ-3-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]ア ミノ}プロピルカルバメート
157	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{-(フラン-}$ 2-イル)	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3- [(2-フリルメチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカ ルバメート
158	$\text{H}_2\text{N}-(7\text{-メトキシ}$ テトラリン-1- イル)	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2- ヒドロキシ-3-[(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ- 1-ナフタレニル)アミノ]プロピルカルバメート
159	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{-フェニル-}$ 3-O- CF_3	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2- ヒドロキシ-3-{[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル] アミノ}プロピルカルバメート
160	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{-フェニル-}$ 3-F	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3- [(3-フルオロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピ ルカルバメート
161	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{-フェニル-}$ 3-O- $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2- ヒドロキシ-3-[(3-イソプロポキシベンジル)アミノ] プロピルカルバメート

10

20

30

40

【表 4 - 5】

162	H ₂ N-CH ₂ -フェニル-3-Br	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-ブロモベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピルカルバメート
163	H ₂ N-CH ₂ -(5-メチルフラン-2-イル)	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[(5-メチル-2-フリル)メチル]アミノ}プロピルカルバメート
164	H ₂ N-(5-メトキシテトラリン-1-イル)	tert-ブチル(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)アミノ]プロピルカルバメート

10

【0267】

(実施例165)

tert-ブチル(1S, 2R)-3-アジド-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート(XII)

アジ化ナトリウム(0.22g、4mmol)及び塩化アンモニウム(2当量)を、tert-ブチル(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート(V、実施例3、0.6g、2mmol)に加える。反応を75~80℃に加熱し、16時間攪拌する。反応をTLCにより監視し、完了を確認する。溶剤を減圧下に除去する。濃縮物を酢酸エチルと水との間に分配し、相を分離し、有機相を重炭酸塩及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題の化合物が得られる；TLC(酢酸エチル/ヘキサン)R_f=0.45；MS(MH⁺)=343。

20

【0268】

(実施例166)

(2R, 3S)-3-アミノ-1-アジド-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ブタノール(XIV)

tert-ブチル(1S, 2R)-3-アジド-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピルカルバメート(XII、実施例165、0.48g、1.41mmol)をジクロロメタン(20ml)に溶かし、これに、トリフルオロ酢酸(5ml)を加える。反応を20~25℃で16時間攪拌し、溶剤を、加熱しながら減圧下に除去する。酢酸エチルを2回加え、2回蒸発させると、表題の化合物がトリフルオロ酢酸塩として得られ、これを更に精製することなく次の反応で使用する；MS(MH⁺)=242。

30

【0269】

(実施例167)

N¹-[(1S, 2R)-3-アジド-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]5-メチル-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド(XV)

ジクロロメタン(20ml)中の(2R, 3S)-3-アミノ-1-アジド-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ブタノール(XIV、実施例166、0.34g、1.4mmol)に、N, N-ジプロピルアミドイソフタル酸(IX、0.53g、2mmol)、tert-ブチルアルコール(0.27g、2mmol)及びトリエチルアミン(0.84ml、6mmol)及びエチル-1-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.58g、3mmol)を加える。混合物を20~25℃で16時間攪拌する。反応をTLC(メタノール/ジクロロメタン、20/80+酢酸エチル/ヘキサン、50/50；R_f=0.76)により監視する。TLCにより測定して、反応が完了したら、反応混合物をジクロロメタンと水との間に分配し、塩酸(0.5N)、重炭酸塩、食

40

50

塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、加熱しながら溶剤を減圧除去すると、濃縮物を生成する。この濃縮物をシリカゲルでカラムクロマトグラフィー処理すると、表題の化合物が得られる；MS (MH⁺) = 488。

【0270】

(実施例168)

N¹ - [(1S, 2R) - 3-アミノ-1-(3, 5-ジフルオロベンジル) - 2-ヒドロキシプロピル] - 5-メチル-N³, N³ - ジプロピルイソフタルアミド酢酸塩 (XVI)

酢酸エチル (20 ml) 及び酢酸 (5 ml) 中の N¹ - [(1S, 2R) - 3-アジド-1-(3, 5-ジフルオロベンジル) - 2-ヒドロキシプロピル] 5-メチル-N³, N³ - ジプロピルイソフタルアミド (XV、実施例167、0.3 g、0.62 mmol) を Parr 加圧ビンに入れる。炭素担持パラジウム (10%、5 g) を加え、この混合物を 50 psi の水素下に 2 時間振盪する。混合物を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮すると、表題の化合物が得られる；MS (MH⁺) = 462。

10

【0271】

(実施例169)

N¹ - {[(1S, 2R) - 1-(3, 5-ジフルオロベンジル) - 3-[(2-フリルメチル) アミノ] - 2-ヒドロキシプロピル]} - 5-メチル-N³, N³ - ジプロピルイソフタルアミド (X)

N¹ - [(1S, 2R) - 3-アミノ-1-(3, 5-ジフルオロベンジル) - 2-ヒドロキシプロピル] - 5-メチル-N³, N³ - ジプロピルイソフタルアミド酢酸塩 (XVI、実施例168、76 mg、0.146 mmol) を無水エタノール (2 mL) に溶かす。20～25℃で攪拌しながら、3-フルアルデヒド (20 μL、0.231 mmol) 及びトリエチルアミン (30 μL、0.215 mmol) をシリンジを介して加える。10分後に、炭素担持パラジウム (122 mg、5 重量%) を加え、混合物を水素雰囲気 (50 psi) 下に置き、20分間振盪する。次いで、生成した混合物を珪藻土で濾過し、エタノールで洗浄する。濾液をフラッシュクロマトグラフィー (2～10%のメタノール/塩化メチレン) により精製すると、精製された表題の化合物が得られる；MS (MH⁺) = 542.2。

20

【0272】

(実施例169a)

tert-ブチル (1S, 2R) - 1-(3, 5-ジフルオロベンジル) - 3-{[(1S) - 2-(エチルアミノ) - 1-メチル-2-オキソエチル] アミノ} - 2-ヒドロキシプロピルカルバメート (VII)

実施例4及び14～164の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル (1S) - 2-(3, 5-ジフルオロフェニル) - 1-[(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V、実施例3) と (2S) - 2-アミノ-N-エチルプロパンアミド (VI) とを反応させると、表題の化合物が得られる。

30

【0273】

(実施例170～320)

実施例5の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、欄Aの保護アルコール (VII) から出発すると、欄Bのアミン (VIII) が得られる。

40

【0274】

【表 5 - 1】

実施例	カラムA 保護されたアルコール (VII) 実施例の化合物	カラムB アミン(VIII)
170	14	(2R, 3S)-3-アミノ-1-(エチルアミノ)-4-フェニル-2-ブタノール
171	15	(2R, 3S)-3-アミノ-1-(ベンジルアミノ)-4-フェニル-2-ブタノール
172	16	(2R, 3S)-3-アミノ-1-(イソプロピルアミノ)-4-フェニル-2-ブタノール
173	17	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(4-メチルベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール
174	18	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[2-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
175	19	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール
176	20	エチル{[(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]アミノ}(フェニル)アセテート
177	21	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-[(2-フェニルエチル)アミノ]-2-ブタノール
178	22	(2S)-2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]アミノ}-1-(4-ニトロフェニル)-1, 3-プロパンジオール
179	23	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2-クロロベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール
180	24	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(4-クロロベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール
181	25	(2R, 3S)-3-アミノ-1-([2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]アミノ)-4-フェニル-2-ブタノール
182	26	(2R, 3S)-3-アミノ-1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-4-フェニル-2-ブタノール
183	27	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール
184	28	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-[(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)アミノ]-2-ブタノール
185	29	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2, 2-ジエトキシエチル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール
186	30	(2R, 3S)-3-アミノ-1-(ブチルアミノ)-4-フェニル-2-ブタノール
187	31	(2R, 3S)-3-アミノ-1-(シクロヘキシルアミノ)-4-フェニル-2-ブタノール

10

20

30

40

【表 5 - 2】

188	32	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]-2-ブタノール	
189	33	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2-アミノベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
190	34	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-[(3-ピリジニルメチル)アミノ]-2-ブタノール	
191	35	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-{[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ}-2-ブタノール	10
192	36	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
193	37	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-ブトキシプロピル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
194	38	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-イソプロポキシプロピル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
195	39	(2R, 3S)-3-アミノ-1-(イソペンチルアミノ)-4-フェニル-2-ブタノール	
196	40	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-[(3-フェニルプロピル)アミノ]-2-ブタノール	20
197	41	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2-メトキシエチル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
198	42	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2-フェノキシエチル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
199	43	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-[(2-プロポキシエチル)アミノ]-2-ブタノール	
200	44	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3, 3-ジメチルブチル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
201	45	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-[(4-フェニルブチル)アミノ]-2-ブタノール	30
202	46	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-ヨードベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
203	47	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(4-ニトロベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
204	48	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-クロロベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
205	49	(2R, 3S)-3-アミノ-1-([2-(4-クロロフェニル)エチル]アミノ)-4-フェニル-2-ブタノール	40
206	50	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-([2-(2-ピリジニル)エチル]アミノ)-2-ブタノール	
207	51	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-[(4-ピリジニルメチル)アミノ]-2-ブタノール	
208	52	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[2-(1-メチル-2-ピロリジニル)エチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール	

【表 5 - 3】

209	53	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2, 3-ジメチルベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
210	54	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-{[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}-2-ブタノール	
211	55	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2-クロロ-6-フェノキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
212	56	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-{(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ}-2-ブタノール	10
213	57	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2, 3-ジクロロベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
214	58	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3, 5-ジクロロベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
215	59	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3, 5-ジフルオロベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
216	60	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-([4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ)-2-ブタノール	
217	61	4-({[(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]アミノ}メチル)ベンゼンスルホンアミド	20
218	62	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(4-メトキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
219	63	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(4-メチルベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
220	64	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-[(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)アミノ]-2-ブタノール	
221	65	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-{[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}-2-ブタノール	
222	66	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3, 5-ジメトキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	30
223	67	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
224	68	(2R, 3S)-3-アミノ-1-([1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
225	69	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3, 4-ジクロロベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
226	70	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2-フルオロベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	40
227	71	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-([3-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ)-2-ブタノール	
228	72	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2-メチルベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
229	73	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-{[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}-2-ブタノール	

【表 5 - 4】

230	74	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-{[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}-2-ブタノール
231	75	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
232	76	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-{[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}-2-ブタノール
233	77	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[(1S)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
234	78	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
235	79	4-({[(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]アミノ}メチル)-2-メトキシフェノール
236	80	4-({[(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]アミノ}メチル)-1, 2-ベンゼンジオール
237	81	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-メトキシプロピル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール
238	82	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
239	83	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
240	84	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-(2-プロピニルアミノ)-2-ブタノール
241	85	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[2-(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
242	86	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
243	87	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
244	88	(2R, 3S)-3-アミノ-1-([2-(4-ブromoフェニル)エチル]アミノ)-4-フェニル-2-ブタノール
245	89	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[2-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
246	90	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[2-(2, 4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
247	91	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[2-(3-クロロフェニル)エチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
248	92	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[2-(2, 5-ジメトキシフェニル)エチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
249	93	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[2-(4-メチルフェニル)エチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール
250	94	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール

10

20

30

40

【表 5 - 5】

251	95	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[3-(4-ホルホルニル)プロピル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール	
252	96	(2R, 3S)-3-アミノ-1-(イソブチルアミノ)-4-フェニル-2-ブタノール	
253	97	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[2-(4-ホルホルニル)エチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール	
254	98	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-[(2-ヒドロキシブチル)アミノ]-2-ブタノール	10
255	99	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-{[2-(2-チエニル)エチル]アミノ}-2-ブタノール	
256	100	4-{[(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]アミノ}-1-ブタノール	
257	101	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール	
258	102	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(2, 4-ジクロロベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
259	103	(2R, 3S)-3-アミノ-1-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール	20
260	104	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(4-tert-ブチルベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	
261	105	(2R, 3S)-3-アミノ-4-フェニル-1-[(1-フェニルエチル)アミノ]-2-ブタノール	
262	106	(1R, 2S)-1-{[(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]アミノ}-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール	
263	107	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3, 4-ジメチルベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール	30
264	108	メチル7-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-ヘプタノエート	
265	109	2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-イソブチルプロパンアミド	
266	110	(2S)-2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-イソブチルプロパンアミド	40
267	111	2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-イソブチル-2-メチルプロパンアミド	
268	112	2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-イソブチルアセトアミド	

【表 5 - 6】

269	113	(2S)-2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-イソブチルブタンアミド
270	114	(2R)-2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-イソブチルブタンアミド
271	115	(2R, 3S)-3-アミノ-1-(ベンジルアミノ)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ブタノール
272	116	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-(エチルアミノ)-2-ブタノール
273	117	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-(イソブチルアミノ)-2-ブタノール
274	118	3-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-イソブチル-2-メチルプロパンアミド
275	119	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-{[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]アミノ}-2-ブタノール
276	120	(2S)-2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-イソブチル-3-フェニルプロパンアミド
277	121	(2S)-2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-イソブチル-3-メチルブタンアミド
278	122	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-{[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ}-2-ブタノール
279	123	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(3-ピリジニルメチル)アミノ]-2-ブタノール
280	124	(2S)-2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-3-(ベンジルオキシ)-N-イソブチルプロパンアミド
281	125	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(1-メチル-1-フェニルエチル)アミノ]-2-ブタノール
282	126	(2R)-2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-イソブチル-3-メチルブタンアミド
283	127	(2S)-2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-イソブチルペンタンアミド

10

20

30

40

【表 5 - 7】

284	128	(2S)-2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-3-ヒドロキシ-N-イソブチルプロパンアミド
285	129	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2-フェニルエチル)アミノ]-2-ブタノール
286	130	(2S)-2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-ベンジルプロパンアミド
287	131	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(1S)-1-フェニルプロピル]アミノ}-2-ブタノール
287a	169a	(2S)-2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-エチルプロパンアミド
288	132	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-2-ブタノール
289	133	(2S)-2-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-N-イソブチル-2-フェニルエタンアミド
290	134	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-(イソペンチルアミノ)-2-ブタノール
291	135	(2R, 3S)-3-アミノ-1-(シクロヘキシルアミノ)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ブタノール
292	136	(2R, 3S)-3-アミノ-1-(ブチルアミノ)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ブタノール
293	137	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(3-メトキシプロピル)アミノ]-2-ブタノール
294	138	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]-2-ブタノール
295	139	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-{[(3R, 5S)-3, 5-ジメトキシシクロヘキシル]アミノ}-2-ブタノール
296	140	ジメチル(1R, 3S)-5-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-1, 3-シクロヘキサンジカルボキシレート
297	141	(1R, 3S)-5-{[(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-1, 3-シクロヘキサンジカルボン酸
298	142	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(1R)-1-フェニルプロピル]アミノ}-2-ブタノール

10

20

30

40

【表 5 - 8】

299	143	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-クロロベンジル)アミノ]-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ブタノール
300	144	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-2-ブタノール
301	145	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(1, 1'-ビフェニル)-3-イルメチル]アミノ]-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ブタノール
302	146	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(3-ヨードベンジル)アミノ]-2-ブタノール
303	147	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(3-メチルベンジル)アミノ]-2-ブタノール
304	148	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2-フェニルプロピル)アミノ]-2-ブタノール
305	149	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(1, 3-チアゾール-5-イルメチル)アミノ]-2-ブタノール
306	150	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2-チエニルメチル)アミノ]-2-ブタノール
307	151	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)アミノ]-2-ブタノール
308	152	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2-ピラジニルメチル)アミノ]-2-ブタノール
309	153	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3, 5-ジフルオロベンジル)アミノ]-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ブタノール
310	154	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)アミノ]-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ブタノール
311	155	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(3, 5-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-ブタノール
312	156	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ]-2-ブタノール
313	157	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2-フリルメチル)アミノ]-2-ブタノール
314	158	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)アミノ]-2-ブタノール
315	159	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ]-2-ブタノール

10

20

30

40

【表 5 - 9】

316	160	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(3-フルオロベンジル)アミノ]-2-ブタノール
317	161	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(3-イソプロポキシベンジル)アミノ]-2-ブタノール
318	162	(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-ブロモベンジル)アミノ]-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ブタノール
319	163	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(5-メチル-2-フリルメチル)アミノ]-2-ブタノール
320	164	(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)アミノ]-2-ブタノール

10

【0275】

(実施例 321 ~ 473)

20

実施例 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、欄 A のアミン (VII I) から出発して、これを欄 B のアミド形成剤 (IX) と反応させると、欄 C の置換アミン (X) が得られる。

【0276】

【表 6 - 1】

実施例	カラムA アミン (VIII) 実施例の 化合物	カラムB アミド形 成剤(IX)	カラムC 置換されたアミン(X)	カラムD 物理データ
321	170	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(エチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =440.7
322	171	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =502.7
323	172	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(イソプロピルアミノ)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =454.6
324	173	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(4-トルイジノ)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =502.2
325	174	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[2-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ]プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =546
326	175	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =532
327	176	"PHTH"	エチル{[(3S)-3-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル]アミノ}(フェニル)アセテート	MH ⁺ =574
329	178	"PHTH"	N ¹ -((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[(1S)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-2-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =607
330	179	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2-クロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =537
331	180	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-クロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =537

10

20

30

40

【表 6 - 2】

332	181	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =500
333	182	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =528
334	183	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =470
335	184	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(テトラヒドロ-2-フランメチル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =496
336	185	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2, 2-ジエトキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =528
337	186	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-(ブチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =468
338	187	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(シクロヘキシルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =494
339	188	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-ピリジニルメチル)アミノ]プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =507
340	189	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-3-[(2-アミノベンジル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =517
341	190	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-ピリジニルメチル)アミノ]プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =503
342	191	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =509
343	192	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =532

10

20

30

40

【表 6 - 3】

344	193	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-ブトキシプロピル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=526
345	194	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-イソプロポキシプロピル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=512
346	195	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(イソペンチルアミノ)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=482
347	196	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-フェニルプロピル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=530
348	197	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-メトキシエチル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=470
349	198	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-フェノキシエチル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=532
350	199	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-プロポキシエチル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=498
351	200	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 3-ジメチルブチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=496
352	201	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-フェニルブチル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=544
353	202	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=628
354	203	"PHTH"	N ¹ -{(1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-ニトロベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=547
355	204	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-クロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=537
356	205	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[[2-(4-クロロフェニル)エチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=551

10

20

30

40

【表 6 - 4】

357	206	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[2-(2-ピリジニル)エチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =517
358	207	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[4-ピリジニルメチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =503
359	208	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[2-(1-メチル-2-ピロリジニル)エチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =523
360	209	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2, 3-ジメチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =580
361	210	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =586
362	211	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2-クロロ-6-フェノキシベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =629
363	212	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =570
364	213	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2, 3-ジクロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =571
365	214	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 5-ジクロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =571
366	215	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 5-ジフルオロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =538
367	216	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =586

10

20

30

40

50

【表 6 - 5】

368	217	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-3-({2-[4-(アミノスルホニル)フェニル]エチル}アミノ)-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =595
369	218	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =532
370	219	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-メチルベンジル)アミノ]プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =516
371	220	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)アミノ]プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =592
372	221	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ]プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =586
373	222	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 5-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =562
374	223	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =562
375	224	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(1, 1'-ビフェニル)-3-イルメチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =578
376	225	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 4-ジクロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =571
377	226	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2-フルオロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =520
378	227	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ]プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =570

10

20

30

40

【表 6 - 6】

379	228	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-メチルベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=516
380	229	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=516
381	230	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(1S)-1-フェニルエチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=516
382	231	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=638
383	232	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[2-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=570
384	233	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(1S)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=566
385	234	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=566
386	235	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=548
387	236	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 4-ジヒドロキシベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=534
388	237	"PHTH"	N ¹ -{(1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシプロピル)アミノ]プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=484
389	238	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH+=470

10

20

30

40

【表 6 - 7】

390	239	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =470
391	240	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(2-プロピニルアミノ)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =450
392	241	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[[2-(2-フルオロフェニル)エチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =534
393	242	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[[2-(3-フルオロフェニル)エチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =534
394	243	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[[2-(4-フルオロフェニル)エチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =534
395	244	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[[2-(4-ブロモフェニル)エチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =595
396	245	"PHTH"	N ¹ -((1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[2-(3-メトキシフェニル)エチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =546
397	246	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[[2-(2, 4-ジクロロフェニル)エチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =585
398	247	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[[2-(3-クロロフェニル)エチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =551
399	248	"PHTH"	N ¹ -((1S)-1-ベンジル-3-[[2-(2, 5-ジメトキシフェニル)エチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =576
400	249	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[2-(4-メチルフェニル)エチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =530

10

20

30

40

50

【表 6 - 8】

401	250	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-{[(1R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシエチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =546
402	251	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[3-(4-ホルホルニル)プロピル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =539
403	252	"PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(イソブチルアミノ)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =468
404	253	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[2-(4-ホルホルニル)エチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =525
405	254	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-ヒドロキシブチル)アミノ]プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =484
406	255	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[2-(2-チエニル)エチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =522
407	256	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(4-ヒドロキシブチル)アミノ]プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =484
408	257	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[(1S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =532
409	258	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2, 4-ジクロロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =571
410	259	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[(1R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =532
411	260	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(4-tert-ブチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =558
412	261	"PHTH"	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(1-フェニルエチル)アミノ]プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =516

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

413	262	“PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[(1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =544
414	263	“PHTH”	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3, 4-ジメチルベンジル)アミノ]}-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =530
416	265	“PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[2-(イソブチルアミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =575
417	266	“PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(1S)-2-(イソブチルアミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =575
418	266	“3, 5-ピリジン”	N ³ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(1S)-2-(イソブチルアミノ)-1-メチル-2-オキソエチル]アミノ}プロピル)-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド	MH ⁺ =576
419	267	“5-Me-PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[2-(イソブチルアミノ)-1, 1-ジメチル-2-オキソエチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =603
420	268	“5-Me-PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[2-(イソブチルアミノ)-2-オキソエチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =575. 3
421	269	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-({(1S)-1-[(イソブチルアミノ)カルボニル]プロピル}アミノ)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =603. 8
422	270	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-({(1R)-1-[(イソブチルアミノ)カルボニル]プロピル}アミノ)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =603. 8

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 0】

423	271	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =552. 3
424	272	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-(エチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =490. 7
425	273	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-(イソブチルアミノ)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =518. 0
426	274	“5-Me-PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[3-(イソブチルアミノ)-2-メチル-3-オキソプロピル]アミノ]プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =603
427	275	“5-Me-PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =595. 8
428	276	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-3-{[(1S)-1-ベンジル-2-(イソブチルアミノ)-2-オキソエチル]アミノ}-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =665. 9
429	277	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-({(1S)-1-[(イソブチルアミノ)カルボニル]-2-メチルプロピル}アミノ)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =617. 9
430	278	“5-Me-PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =533. 3
431	279	“5-Me-PHTH”	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ピリジニルメチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =553

10

20

30

40

【表 6 - 1 1】

432	280	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(1S)-1-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-(イソブチルアミノ)-2-オキシエチル]アミノ}-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =695. 9
433	281	“5-Me-PHTH”	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-1-フェニルエチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =580. 8
434	282	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1R)-1-[(イソブチルアミノ)カルボニル]-2-メチルプロピル]アミノ)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =617. 9
435	283	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1S)-1-[(イソブチルアミノ)カルボニル]ブチル]アミノ)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =617. 9
436	284	“5-Me-PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1S)-1-(ヒドロキシメチル)-2-(イソブチルアミノ)-2-オキシエチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =605. 8
437	285	“5-Me-PHTH”	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(2-フェニルエチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =566. 8
438	286	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(1S)-2-(ベンジルアミノ)-1-メチル-2-オキシエチル]アミノ}-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =623. 2
439	287	“5-Me-PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1S)-1-フェニルプロピル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =580. 8
440	287a	“5-Me-PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(1S)-2-(エチルアミノ)-1-メチル-2-オキシエチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =561. 2

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

441	289	“5-Me-PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(1S)-2-(イソブチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニルエチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =651. 9
442	290	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-(イソペンチルアミノ)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =531. 69
443	291	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(シクロヘキシルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =544. 2
444	292	“5-Me-PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ブチルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =518. 2
445	293	“5-Me-PHTH”	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシプロピル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =534. 2
446	294	“5-Me-PHTH”	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =582
447	295	“5-Me-PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-([(3R, 5S)-3, 5-ジメトキシシクロヘキシル]アミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =604. 2
448	296	“5-Me-PHTH”	ジメチル(1R, 3S)-5-{[(2R, 3S)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-1, 3-シクロヘキサンジカルボキシレート	MH ⁺ =660. 2
449	297	“5-Me-PHTH”	(1R, 3S)-5-{[(2R, 3S)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}-1, 3-シクロヘキサンジカルボン酸	MH ⁺ =632. 2

10

20

30

40

【表 6 - 1 3】

450	298	“5-Me- PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1R)-1-フェニルプロピル]アミノ)プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =580. 8
451	299	“5-Me- PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(3-クロロベンジル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =586. 3
452	300	“5-Me- PHTH”	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル)-3-[(2-プロピルペンチル)スルホニル]ベンズアミド	MH ⁺ =603. 2
453	301	“5-Me- PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(1, 1'-ビフェニル)-3-イルメチル]アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =628. 8
454	302	“5-Me- PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =678
455	303	“5-Me- PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メチルベンジル)アミノ]プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =566. 8
456	304	“5-Me- PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(2-フェニルプロピル)アミノ]プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =694
457	305	“5-Me- PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1, 3-チアゾール-5-イルメチル)アミノ]プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =559. 5
458	306	“5-Me- PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(2-チエニルメチル)アミノ]プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =558. 5
459	307	“5-Me- PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)アミノ]プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =814

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 4】

460	308	"5-Me-PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(2-ピラジニルメチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =554. 3
461	309	"5-Me-PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3, 5-ジフルオロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =588. 7
462	310	"PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-3-[(1, 3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)アミノ]-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =546
463	311	"5-Me-PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3, 5-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =612. 4
464	312	"5-Me-PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =620. 3
466	314	"5-Me-PHTH"	ラセミのN ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =814
467	315	"5-Me-PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ}プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =636. 3
468	316	"5-Me-PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-フルオロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =570. 3
469	317	"5-Me-PHTH"	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-イソプロポキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =610. 4
470	318	"5-Me-PHTH"	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(3-ブromoベンジル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =631. 6

10

20

30

40

50

【表 6 - 1 5】

471	319	“5-Me- PHTH”	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(5-メチル-2-フリル)メチル]アミノ}プロピル-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =556
472	320	“5-Me- PHTH”	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド「異性体A」	MH ⁺ =622
473	320	“5-Me- PHTH”	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド「異性体B」	MH ⁺ =622

10

【0 2 7 7】

(実施例 4 7 4)

20

N¹ - [(1S, 2R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニルアミノ) プロピル] - N³, N³ - ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 6 及び 3 2 1 ~ 4 7 3 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、(2R, 3S) - 3 - アミノ - 4 - フェニル - 1 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフタレニルアミノ - 2 - ブタノール (V I I I)) から出発し、「PHTH」を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 5 4 2 . 3。

【0 2 7 8】

(実施例 4 7 5 ~ 4 8 3)

30

実施例 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、欄 A のアミン (V I I I) から出発して、これを欄 B のアミド形成剤 (I X) と反応させると、欄 C の置換アミン (X) が得られる。

【0 2 7 9】

【表 7】

実施例	カラムA アミン (VIII) 実施例の 化合物	カラムB アミド形成 剤(IX)	カラムC 置換されたアミン(X)	カラムD 物理データ
475	271	“5-OMe- PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メトキシ-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =568. 2
476	271	“PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =538. 2
477	271	“5-Cl- PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-クロロ-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =572. 1
478	271	“3, 5-ピリ ジニル”	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド	MH ⁺ =539. 5
479	271	“5-F- PHTH”	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-フルオロ-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	MH ⁺ =556. 3
480	271	“チエニル”	N ² -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-2, 5-チオフェンジカルボキサミド	MH ⁺ =544. 2
481	271	“2, 4-ピリ ジニル”	N ⁴ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-N ² , N ² -ジプロピル-2, 4-ピリジンジカルボキサミド	MH ⁺ =539. 3
482	271	“4, 6-ピリ ミジニル”	N ⁴ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-N ⁶ , N ⁶ -ジプロピル-4, 6-ピリジンジカルボキサミド	MH ⁺ =540
483	271	“モルホリ ニル1”	N-[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-3-(4-モルホリニルカルボニル)ベンズアミド	MH ⁺ =552

【0280】

(実施例484)

N¹ - { (1S, 2R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(3 - メチルベンジ

ル) アミノ] プロピル} - N³, N³ - ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4 及び 14 ~ 107 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1 - (2-オキシラニル) - 2-フェニルエチルカルバメート (V、市販) 及び N H₂ - C H₂ - フェニル - (3 - C H₃) (V I) から出発すると、対応する保護アルコール (V I I) が得られる。

【0281】

実施例 5 及び 170 ~ 320 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、対応するアミン (V I I I) が得られる。

【0282】

実施例 6 及び 321 ~ 483 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、「P H T H」(I X) を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 516。 10

【0283】

(実施例 485)

N¹ - { (1 S, 2 R) - 1 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2-ヒドロキシ - 3 - [(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピル} - N⁵, N⁵ - ジプロピルペンタンジアミド (X)

実施例 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、(2 R, 3 S) - 3-アミノ - 4 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(3-メトキシベンジル) アミノ] - 2-ブタノール (V I I I、実施例 5) を 5 - (ジプロピルアミノ) - 5-オキソペンタン酸 (I X) と共に使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 534. 2。 20

【0284】

(実施例 486)

N¹ - [(1 S, 2 R) - 3 - { [(1 R) - 1 - [(ベンジルオキシ) メチル] - 2 - (イソブチルアミノ) - 2-オキソエチル] アミノ} - 1 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2-ヒドロキシ] - 5-メチル - N³, N³ - ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 124、280 及び 432 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、「R」C 末端アミン (V I) を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 695。

【0285】

(実施例 487)

N¹ - ((1 S, 2 R) - 1 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2-ヒドロキシ - 3 - { [(1 R) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (イソブチルアミノ) - 2-オキソエチル] アミノ} プロピル) - 5-メチル - N³, N³ - ジプロピルイソフタルアミド (X) 30

実施例 128、284 及び 436 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、「R」C 末端アミン (V I) を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 719。

【0286】

(実施例 488)

N¹ - [(1 S, 2 R) - 1 - ベンジル - 2-ヒドロキシ - 3 - (ペンチルアミノ) プロピル] - N³, N³ - ジプロピルイソフタルアミド (X) 40

実施例 96、252 及び 403 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、NH₂ - (C H₂)₄ - C H₃ を C 末端アミン (V I) として使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 481。

【0287】

(実施例 489)

N¹ - [(1 S) - 3 - ({ 2 - [4 - (アミノスルホニル) フェニル] エチル } アミノ) - 1 - ベンジル - 2-ヒドロキシプロピル] - N³, N³ - ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 61、217 及び 368 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、ラセミ C-末端アミン (V I) を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 595。 50

【0288】

(実施例491)

$N^3 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ}-3 - [(1, 3\text{-チアゾール}-5\text{-イルメチル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - N^5, N^5\text{-ジプロピル}-3, 5\text{-ピリジンジカルボキサミド} (X)$

実施例457の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、 $(2R, 3S) - 3\text{-アミノ}-4 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 1 - [(1, 3\text{-チアゾール}-5\text{-イルメチル}) \text{アミノ}] - 2\text{-ブタノール} (VII I、実施例305)$ をアミド形成剤 (IX) としての「3, 5-ピリジニル」と共に使用すると、表題の化合物が得られる。

【0289】

(実施例492)

$3\text{-ベンゾイル}-N - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ}-3 - [(3\text{-メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} \text{ベンズアミド} (X)$

実施例452の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、 $(2R, 3S) - 3\text{-アミノ}-4 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 1 - [(3\text{-メトキシベンジル}) \text{アミノ}] - 2\text{-ブタノールトリフルオロ酢酸塩} (VII I、実施例5)$ を使用し、これをフェニル- CO -フェニル- $CO-OH (IX)$ （ここで、-フェニル-環との結合は、カルボニル基に対して1, 3-である）と反応させると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 545.2$ 。

【0290】

(実施例493)

$N - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ}-3 - [(3\text{-メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} [1, 1'\text{-ビフェニル}] - 3\text{-カルボキサミド} (X)$

実施例452の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、 $(2R, 3S) - 3\text{-アミノ}-4 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 1 - [(3\text{-メトキシベンジル}) \text{アミノ}] - 2\text{-ブタノールトリフルオロ酢酸塩} (VII I、実施例5)$ を使用し、これを、フェニル-フェニル- $CO-OH (IX)$ （ここで、中間の-フェニル-との結合は、カルボニル基及び他方の-フェニルに対して1, 3-である）と反応させると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 517.2$ 。

【0291】

(実施例494)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1\text{-ベンジル}-2\text{-ヒドロキシ}-3 - [(3\text{-メチルベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - N^3, N^3\text{-ジプロピルイソフタルジアミド} (X)$

実施例452の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、 $(2R, 3S) - 3\text{-アミノ}-4 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 1 - [(3\text{-メトキシベンジル}) \text{アミノ}] - 2\text{-ブタノールトリフルオロ酢酸塩} (VII I、実施例5)$ を使用し、これを、 $(CH_3-O-CH_2-CH_2-)_2N-CO-CO-OH (IX)$ （ここで、-フェニル-環との結合は、カルボニル基に対して1, 3-である）と反応させると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 570.3$ 。

【0292】

(実施例495)

$N^1 - [(1S, 2R) - 3 - (ベンジルアミノ) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシプロピル}] - N^3 - (2\text{-メトキシエチル}) - N^3\text{-プロピルイソフタルアミド} (X)$

実施例452の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、 $(2R, 3S) - 3\text{-アミノ}-1 - (ベンジルアミノ) - 4 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 2\text{-ブタノール} (VII I、実施例271)$ を使用し、これを、 $(CH_3-O-CH_2-CH_2-)(CH_3-O-CH_2-CH_2-)N-CO\text{-フェニル}-CO-OH (IX)$ （ここで、-フェニル-環との結合は、カルボニル基に対して1, 3-である）と反応させると、表題の化合

10

20

30

40

50

物が得られる； $MH^+ = 554.5$ 。

【0293】

(実施例496)

$N - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ} - 3 - [(3\text{-メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 3\text{-エトキシベンズアミド} (X)$

実施例452の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、 $(2R, 3S) - 3\text{-アミノ} - 4 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 1 - [(3\text{-メトキシベンジル}) \text{アミノ}] - 2\text{-ブタノールトリフルオロ酢酸塩} (VII, \text{実施例5})$ を使用し、これを、 $CH_3 - CH_2 - O - \text{フェニル} - CO - OH (IX)$ （ここで、 $-\text{フェニル}-$ 環との結合は、カルボニル及びエトキシ基に対して1, 3-である）と反応させると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 485$ 。

10

【0294】

(実施例497)

$N - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ} - 3 - [(3\text{-メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 2\text{-ナフトアミド} (X)$

実施例452の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、 $(2R, 3S) - 3\text{-アミノ} - 4 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 1 - [(3\text{-メトキシベンジル}) \text{アミノ}] - 2\text{-ブタノールトリフルオロ酢酸塩} (VII, \text{実施例5})$ 及び反応オルト位を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 491$ 。

20

【0295】

(実施例498)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ} - 3 - [(1R) - 1, 2, 3, 4\text{-テトラヒドロ} - 1\text{-ナフタレニルアミノ}] \text{プロピル} \} - 5\text{-メチル} - N^3, N^3\text{-ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、 $tert\text{-ブチル} (1S) - 2 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 1 - [(2S) - \text{オキシラニル}] \text{エチルカルバメート} (V, \text{実施例3})$ 、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニルアミン(VI)及び「5-Me-PHTH」(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 588$ 。

30

【0296】

(実施例499)

$N^1 - [(1R) - 3 - \{ [3, 5\text{-ビス} (トリフルオロメチル) \text{ベンジル}] \text{アミノ} \} - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシプロピル}] - 5\text{-メチル} - N^3, N^3\text{-ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、 $tert\text{-ブチル} (1S) - 2 - (3, 5\text{-ジフルオロフェニル}) - 1 - [(2S) - \text{オキシラニル}] \text{エチルカルバメート} (V, \text{実施例3})$ 、 $H_2N - CH_2 - \text{フェニル} - (3, 5\text{-ジトリフルオロメチル}) (VI)$ 及び「5-Me-PHTH」(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 688$ 。

40

【0297】

(実施例500)

$N^1 - ((1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 3 - \{ [2\text{-フルオロ} - 5 - (トリフルオロメチル) \text{ベンジル}] \text{アミノ} \} - 2\text{-ヒドロキシプロピル}) - N^3, N^3\text{-ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、 $tert\text{-ブチル} 1 - (2\text{-オキシラニル}) - 2\text{-フェニルエチルカルバメート} (V)$ 、 $H_2N - CH_2 - \text{フェニル} - (2\text{-フルオロ} - 5\text{-トリフルオロメチル}) (VI)$ 及び「PHTH」(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 588$ 。

50

【0298】

(実施例501)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 3 - [(2, 3 - \text{ジフルオロベンジル}) \text{アミノ}] - 2 - \text{ヒドロキシプロピル} \} - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド (X)}$

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、 H_2N-CH_2 -フェニル-(2, 3-ジフルオロ) (VI) 及び「PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 538$ 。

【0299】

(実施例 502)

$N^1 - ((1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 3 - \{ [3 - \text{フルオロ} - 4 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ベンジル}] \text{アミノ} \} - 2 - \text{ヒドロキシプロピル}) - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイソ}$ 10
フタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、 H_2N-CH_2 -フェニル-(3-フルオロ-4-トリフルオロメチル) (VI) 及び「PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 588$ 。

【0300】

(実施例 503)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 3 - \{ [2, 5 - \text{ジフルオロベンジル}) \text{アミノ}] - 2 - \text{ヒドロキシプロピル} \} - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド (X)}$

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 20
1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、 H_2N-CH_2 -フェニル-(2, 5-ジフルオロ) (VI) 及び「PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 538$ 。

【0301】

(実施例 504)

$N^1 - ((1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 3 - \{ [3 - \text{フルオロ} - 5 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ベンジル}] \text{アミノ} \} - 2 - \text{ヒドロキシプロピル}) - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイソ}$
フタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 30
1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、 H_2N-CH_2 -フェニル-(3-フルオロ-5-トリフルオロメチル) (VI) 及び「PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 588$ 。

【0302】

(実施例 505)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 3 - [(3, 4 - \text{ジフルオロベンジル}) \text{アミノ}] - 2 - \text{ヒドロキシプロピル} \} - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド (X)}$

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 40
1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、 H_2N-CH_2 -フェニル-(3, 4-ジフルオロ) (VI) 及び「PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 538$ 。

【0303】

(実施例 506)

$N^1 - ((1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 3 - \{ [4 - \text{フルオロ} - 3 - (\text{トリフルオロメチル}) \text{ベンジル}] \text{アミノ} \} - 2 - \text{ヒドロキシプロピル}) - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイソ}$
フタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 50
1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、 H_2N-CH_2 -フェニル-(3-トリフルオロメチル-4-フルオロ) (VI) 及び「PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 588$ 。

【0304】

(実施例 507)

N^1 - ((1S, 2R) - 1-ベンジル-3-{[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ} - 2-ヒドロキシプロピル) - N^3 , N^3 - ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1-(2-オキシラニル) - 2-フェニルエチルカルバメート (V)、 H_2N-CH_2 - フェニル - (2-クロロ-5-トリフルオロメチル) (VI) 及び「PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 605$ 。

【0305】

(実施例 508)

N^1 - ((1S, 2R) - 1-ベンジル-3-{[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ} - 2-ヒドロキシプロピル) - N^3 , N^3 - ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1-(2-オキシラニル) - 2-フェニルエチルカルバメート (V)、 H_2N-CH_2 - フェニル - (3-トリフルオロメチル-4-クロロ) (VI) 及び「PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 605$ 。

【0306】

(実施例 509)

N^1 - [(1S, 2R) - 1-ベンジル-3-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N^3 , N^3 - ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1-(2-オキシラニル) - 2-フェニルエチルカルバメート (V)、 H_2N - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) 及び「PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 528$ 。

【0307】

(実施例 510)

N^1 - {(1S) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-ニトロベンジル) アミノ] プロピル} - N^3 , N^3 - ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1-(2-オキシラニル) - 2-フェニルエチルカルバメート (V)、 H_2N-CH_2 - フェニル - 3-ニトロ (VI) 及び「PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 547$ 。

【0308】

(実施例 511)

N^1 - ((1S, 2R) - 1-ベンジル-3-{[3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル]アミノ} - 2-ヒドロキシプロピル) - N^3 , N^3 - ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1-(2-オキシラニル) - 2-フェニルエチルカルバメート (V)、 H_2N-CH_2 - フェニル - 3-($-O-CHF_2$) (VI) 及び「PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 538$ 。

【0309】

(実施例 512)

N^1 - {(1S, 2R) - 1-ベンジル-3-[(3-エトキシベンジル) アミノ] - 2-ヒドロキシプロピル} - N^3 , N^3 - ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1-(2-オキシラニル) - 2-フェニルエチルカルバメート (V)、 H_2N-CH_2 - フェニル - (3- $-O-CH_2-CH_3$) (VI) 及び「PHTH」(IX) を使用すると

10

20

30

40

50

、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 546$ 。

【0310】

(実施例513)

$N^1 - ((1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - \{ [(5 - \text{メチル} - 2 - \text{ピラニジニル}) \text{メチル}] \text{アミノ} \} \text{プロピル}) - N^3, N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート(V)、5-メチル-2-メチルアミノピラジン(VI)及び「PHTH」(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 518$ 。

10

【0311】

(実施例514)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 3 - [(3 - \text{ブロモ} - 4 - \text{フルオロベンジル}) \text{アミノ}] - 2 - \text{ヒドロキシプロピル} \} - N^3, N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート(V)、 H_2N-CH_2 -フェニル-(3-ブロモ-4-フルオロ)(VI)及び「PHTH」(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 599$ 。

20

【0312】

(実施例515)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5 - \text{ジフルオロベンジル}) - 3 - [(3, 5 - \text{ジメチルベンジル}) \text{アミノ}] - 2 - \text{ヒドロキシプロピル} \} - 5 - \text{メチル} - N^3, N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル (1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート(V)、 H_2N-CH_2 -フェニル-(3, 5-ジメチル)(VI)及び「5-Me-PHTH」(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 580$ 。

30

【0313】

(実施例516)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5 - \text{ジフルオロベンジル}) - 3 - [(3 - \text{エトキシベンジル}) \text{アミノ}] - 2 - \text{ヒドロキシプロピル} \} - 5 - \text{メチル} - N^3, N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル (1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート(V)、 H_2N-CH_2 -フェニル-(3-エトキシ)(VI)及び「5-Me-PHTH」(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 596$ 。

【0314】

(実施例517)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5 - \text{ジフルオロベンジル}) - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(2 - \text{フェノキシエチル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5 - \text{メチル} - N^3, N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル (1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート(V)、 $H_2N-CH_2-CH_2-O$ -フェニル(VI)及び「5-Me-PHTH」(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 582$ 。

40

【0315】

(実施例518)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5 - \text{ジフルオロベンジル}) - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3$

50

ー〔(3-イソブトキシベンジル)アミノ〕プロピル}ー5-メチル- N^3 , N^3 -ジプロピルイソフタルアミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-〔(2S)-オキシラニル〕エチルカルバメート(V)、 H_2N-CH_2 -フェニル-O-i-ブチル(VI)及び「5-Me-PHTH」(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 624$ 。

【0316】

(実施例519)

N^1 -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-〔〔(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)メチル〕アミノ〕プロピル)-5-メチル- N^3 , N^3 -ジプロピルイソフタルアミド(X) 10

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-〔(2S)-オキシラニル〕エチルカルバメート(V)、 H_2N-CH_2 -4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル(VI)及び「5-Me-PHTH」(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 573$ 。

【0317】

(実施例520)

N^1 -〔(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル〕- N^3 -メチル- N^3 -プロピルイソフタルアミド(X) 20

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-〔(2S)-オキシラニル〕エチルカルバメート(V)、 H_2N-CH_2 -フェニル(VI)及び($CH_3-CH_2-CH_2-$)(CH_3-) $N-CO-(CH_3-)$ フェニル- $CO-OH$ (IX)(ここで、カルボニルのための-フェニル-環との結合は、メチル基に対しては1-、3-及び5-である)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 510$ 。

【0318】

(実施例521)

N^2 -〔(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル〕- N^5 , N^5 -ジプロピル-2, 5-フランジカルボキサミド(X) 30

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-〔(2S)-オキシラニル〕エチルカルバメート(V)、 H_2N-CH_2 -フェニル(VI)及び($CH_3-CH_2-CH_2-$) $_2N-CO-(2, 5-フランニル)-CO-$ (IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 528$ 。

【0319】

(実施例522)

N^3 -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-〔〔3-(トリフルオロメチル)ベンジル〕アミノ〕プロピル)- N^5 , N^5 -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド(X) 40

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-〔(2S)-オキシラニル〕エチルカルバメート(V)、 H_2N-CH_2 -フェニル-3-トリフルオロメチル(VI)及び「3, 5-ピリジニル」(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 607$ 。

【0320】

(実施例523)

N^3 -〔(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3 50

－〔（１－メチル－１－フェニルエチル）アミノ〕プロピル〕－ N^5 ， N^5 －ジプロピル－３，５－ピリジンジカルボキサミド（ X ）

実施例４、５及び６の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*－ブチル（１ S ）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－１－〔（２ S ）－オキシラニル〕エチルカルバメート（ V ）、 $H_2N-C(-CH_3)_2$ －フェニル（ VI ）及び「３，５－ピリジニル」（ IX ）を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 567$ 。

【０３２１】

（実施例５２４）

N^1 －〔（１ S ，２ R ）－３－アミノ－１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－ヒドロキシプロピル〕－５－メチル－ N^3 ， N^3 －ジプロピルイソフタルアミド（ X ）

10

チャートＡ、Ｃ及びＤ並びに実施例１６５～１６８の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*－ブチル（１ S ）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－１－〔（２ S ）－オキシラニル〕エチルカルバメート（ V ）及び「５－*Me*－*PTH*」（ IX ）を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 462$ 。

【０３２２】

（実施例５２５）

N^1 －〔（１ S ，２ R ）－１－（３，５－ジフルオロベンジル）－３－〔（１，２－ジフェニルエチル）アミノ〕－２－ヒドロキシプロピル〕－５－メチル－ N^3 ， N^3 －ジプロピルイソフタルアミド（ X ）

実施例４、５及び６の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*－ブチル（１ S ）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－１－〔（２ S ）－オキシラニル〕エチルカルバメート（ V ）、 $NH_2-CH(-)-CH_2$ －フェニル（ VI ）及び「５－*Me*－*PTH*」（ IX ）を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 642$ 。

20

【０３２３】

（実施例５２６）

N^1 －〔（１ S ，２ R ）－１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－ヒドロキシ－３－〔（７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフタレニル）アミノ〕プロピル〕－５－メチル－ N^3 ， N^3 －ジプロピルイソフタルアミド、異性体Ａ（ X ）

実施例４、５及び６の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*－ブチル（１ S ）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－１－〔（２ S ）－オキシラニル〕エチルカルバメート（ V ）、７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフタレニルアミン（ VI ）及び「５－*Me*－*PTH*」（ IX ）を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 622$ 。

30

【０３２４】

（実施例５２７）

N^1 －〔（１ S ，２ R ）－１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－ヒドロキシ－３－〔（７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフタレニル）アミノ〕プロピル〕－５－メチル－ N^3 ， N^3 －ジプロピルイソフタルアミド、異性体Ｂ（ X ）

実施例４、５及び６の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*－ブチル（１ S ）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－１－〔（２ S ）－オキシラニル〕エチルカルバメート（ V ）、７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロ－１－ナフタレニルアミン（ VI ）及び「５－*Me*－*PTH*」（ IX ）を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 622$ 。

40

【０３２５】

（実施例５２８）

ベンジル（１ S ，２ R ）－３－アジド－１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－ヒドロキシプロピルカルバメート（ XII ）

実施例１６５の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、ベンジル（１ S ）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－１－〔（２ S ）－オキシラニル〕エチルカルバメート（ V 、実施例１３）から出発すると、表題の化合物が得られる。

50

【0326】

(実施例529)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-(ジメチルアミノ)ベンズアミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート(V)、3-メトキシベンジルアミン(VI)及び3-ジメチルアミノ安息香酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 448$ 。

【0327】

(実施例530)

N-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート(V)、3-メトキシベンジルアミン(VI)及び2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 459$ 。

【0328】

(実施例531)

3-(アミノスルホニル)-N-{(1S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-4-クロロベンズアミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート(V)、3-メトキシベンジルアミン(VI)及び3-(アミノスルホニル)-4-クロロ安息香酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 519$ 。

【0329】

(実施例532)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-シアノベンズアミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート(V)、3-メトキシベンジルアミン(VI)及び3-シアノ安息香酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 430$ 。

【0330】

(実施例533)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-4-クロロ-3-ニトロベンズアミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート(V)、3-メトキシベンジルアミン(VI)及び4-クロロ-3-ニトロ安息香酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 484$ 。

【0331】

(実施例534)

メチル3-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]アミノ)カルボニル]-5-ニトロベンゾエート(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート(V)、3-メトキシベンジルアミン(VI)及び3-ニトロ-5-(メチル-O-CO)-フェニル-CO-OH(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 508$ 。

10

20

30

40

50

【0332】

(実施例535)

tert-ブチル 3- [({ (1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3- [(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピル } アミノ) カルボニル] -フェニルカルバメート (X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1- (2-オキシラニル) -2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (VI) 及び 3- (tert-ブチル-O-CO-NH) -フェニル-CO-OH (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 520$ 。

【0333】

(実施例536)

N- [(1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3- [(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピル] -9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロ-2-アントウランセニルカルボキサミド (X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1- (2-オキシラニル) -2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (VI) 及び 9, 10-ジオキソ-9, 10-ジヒドロ-2-アントウランセニルカルボン酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 535$ 。

【0334】

(実施例537)

N- [(1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3- [(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピル] -1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-6-カルボキサミド (X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1- (2-オキシラニル) -2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (VI) 及び 1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾリル-6-カルボン酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 446$ 。

【0335】

(実施例538)

N- { (1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3- [(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピル } -4- (3-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンズアミド (X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1- (2-オキシラニル) -2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (VI) 及び 4- (3-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル) 安息香酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 501$ 。

【0336】

(実施例539)

N- { (1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3- [(3-メトキシベンジル) アミノ] -プロピル } -1H-インドール-5-カルボキサミド (X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1- (2-オキシラニル) -2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (VI) 及び インドール-5-カルボン酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 444$ 。

【0337】

(実施例540)

N- { (1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3- [(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピル } -3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド (X)

10

20

30

40

50

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (VI) 及び 3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 491$ 。

【0338】

(実施例 541)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベン 10
ジルアミン (VI) 及び 3-(トリフルオロメチル)安息香酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 473$ 。

【0339】

(実施例 542)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-4-(ブチルアミノ)ベンズアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベン 20
ジルアミン (VI) 及び 4-(ブチルアミノ)安息香酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 476$ 。

【0340】

(実施例 543)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベン 30
ジルアミン (VI) 及び 3-(トリフルオロメトキシ)安息香酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 489$ 。

【0341】

(実施例 544)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-3, 5-ジメトキシベンズアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベン 40
ジルアミン (VI) 及び 3, 5-ジメトキシ安息香酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 465$ 。

【0342】

(実施例 545)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-3, 5-ジメチルベンズアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベン 40
ジルアミン (VI) 及び 3, 5-ジメチル安息香酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 433$ 。

【0343】

(実施例 546)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-3, 5-ジフルオロベンズアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベン 50

ジルアミン (V I) 及び 3, 5-ジフルオロ安息香酸 (I X) を使用すると、表題の化合物が得られる; $MH^+ = 441$ 。

【0344】

(実施例 547)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-3, 5-ジクロロベンズアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (V I) 及び 3, 5-ジクロロ安息香酸 (I X) を使用すると、表題の化合物が得られる; $MH^+ = 474$ 。

10

【0345】

(実施例 548)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-4-(ベンジルオキシ)ベンズアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (V I) 及び 4-(ベンジルオキシ)安息香酸 (I X) を使用すると、表題の化合物が得られる; $MH^+ = 511$ 。

【0346】

(実施例 549)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボキサミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (V I) 及び 1, 3-ベンゾジオキソール-5-カルボン酸 (I X) を使用すると、表題の化合物が得られる; $MH^+ = 449$ 。

20

【0347】

(実施例 550)

3-(アセチルアミノ)-N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}ベンズアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (V I) 及び 3-(アセチルアミノ)安息香酸 (I X) を使用すると、表題の化合物が得られる; $MH^+ = 462$ 。

30

【0348】

(実施例 551)

4-(アセチルアミノ)-N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}ベンズアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (V I) 及び 4-(アセチルアミノ)安息香酸 (I X) を使用すると、表題の化合物が得られる; $MH^+ = 462$ 。

40

【0349】

(実施例 552)

N^1 -(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(3, 5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル- N^3 , N^3 -ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル (1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート (V、実施例 3)、3, 5-ジメチル-4-イソオキサゾリルメチルアミ

50

ン (V I) 及び「5-Me-PHTH」(I X) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 571.3$ 。

【0350】

(実施例 553)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ} - 3 - [(3\text{-フェニルプロピル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5\text{-メチル} - N^3$, N^3 -ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V、実施例 3)、3-フェニルプロピル) アミン (V I) 及び「5-Me-PHTH」(I X) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 580$ 。 10

【0351】

(実施例 554)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 3 - [(3\text{-フリルメチル}) \text{アミノ}] - 2\text{-ヒドロキシプロピル} \} - 5\text{-メチル} - N^3$, N^3 -ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V、実施例 3)、3-フリルメチルアミン (V I) 及び「5-Me-PHTH」(I X) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 542$ 。 20

【0352】

(実施例 555)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ} - 3 - [(テトラヒドロ-3\text{-フラニルメチル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5\text{-メチル} - N^3$, N^3 -ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V、実施例 3)、(テトラヒドロ-3-フラニルメチル) アミン (V I) 及び「5-Me-PHTH」(I X) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 546$ 。 30

【0353】

(実施例 556)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ} - 3 - [(3\text{-プロポキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5\text{-メチル} - N^3$, N^3 -ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V、実施例 3)、(3-プロポキシベンジル) アミン (V I) 及び「5-Me-PHTH」(I X) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 610$ 。 40

【0354】

(実施例 557)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ} - 3 - [(2\text{-ピリジニルメチル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5\text{-メチル} - N^3$, N^3 -ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V、実施例 3)、(2-ピリジニルメチル) アミン (V I) 及び「5-Me-PHTH」(I X) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 553$ 。

【0355】

(実施例 558)

$N^1 - [(1S, 2R) - 3 - (\text{ベンジルアミノ}) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシプロピル}] - 5\text{-ヒドロキシ}-N^3$, $N^3\text{-ジプロピルイソフタルアミド (X)}$

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V、実施例 3)、ベンジルアミン (VI) 及び 5-ヒドロキシ-N, N-ジプロピルイソフタル酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる; $MH^+ = 554$ 。

【0356】

(実施例 559)

$N^1 - ((1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ}-3 - \{[1\text{-メチル}-1 - (3\text{-メチルフェニル})\text{エチル}]\text{アミノ}\}\text{プロピル}) - 5\text{-メチル}-N^3$, $N^3\text{-ジプロピルイソフタルアミド (X)}$

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V、実施例 3)、[1-メチル-1 - (3-メチルフェニル)エチル] アミン (VI) 及び「5-Me-PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる; $MH^+ = 594$ 。

【0357】

(実施例 560)

$N^1 - \{(1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ}-3 - [(1S) - 1, 2, 3, 4\text{-テトラヒドロ}-1\text{-ナフタレニルアミノ}]\text{プロピル}\} - 5\text{-メチル}-N^3$, $N^3\text{-ジプロピルイソフタルアミド (X)}$

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V、実施例 3)、(1S) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレニルアミン (VI) 及び「5-Me-PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる; $MH^+ = 592$ 。

【0358】

(実施例 561)

$N^1 - \{(1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 3 - [(2, 5\text{-ジメチルベンジル})\text{アミノ}] - 2\text{-ヒドロキシプロピル}\} - 5\text{-メチル}-N^3$, $N^3\text{-ジプロピルイソフタルアミド (X)}$

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V、実施例 3)、2, 5-ジメチルベンジルアミン (VI) 及び「5-Me-PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる; $MH^+ = 580$ 。

【0359】

(実施例 562)

$N^1 - [(1S, 2R) - 3 - \{[2\text{-クロロ}-5 - (\text{トリフルオロメチル})\text{ベンジル}]\text{アミノ}\} - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシプロピル}] - 5\text{-メチル}-N^3$, $N^3\text{-ジプロピルイソフタルアミド (X)}$

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、*tert*-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V、実施例 3)、2-クロロ-5-トリフルオロベンジルアミン (VI) 及び「5-Me-PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる; $MH^+ = 654$ 。

【0360】

(実施例 563)

$N^1 - \{(1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ}-3$

10

20

30

40

50

－〔（２－ヒドロキシ－５－メチルベンジル）アミノ〕プロピル〕－５－メチル－ N^3 ， N^3 －ジプロピルイソフタルアミド（X）

実施例４、５及び６の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル（１S）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－１－〔（２S）－オキシラニル〕エチルカルバメート（V、実施例３）、２－ヒドロキシ－５－メチルベンジルアミン（VI）及び「５－Me－PHTH」（IX）を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 582$ 。

【０３６１】

（実施例５６４）

N^1 －（（１S，２R）－１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－ヒドロキシ－３
－〔（１S，２R）－２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１H－インデン－１－イル
〕アミノ〕プロピル）－５－メチル－ N^3 ， N^3 －ジプロピルイソフタルアミド（X） 10

実施例４、５及び６の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル（１S）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－１－〔（２S）－オキシラニル〕エチルカルバメート（V、実施例３）、〔（１S，２R）－２－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロ－１H－インデン－１－イル〕アミン（VI）及び「５－Me－PHTH」（IX）を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 594$ 。

【０３６２】

（実施例５６５）

N^1 －〔（１S，２R）－１－（３，５－ジフルオロベンジル）－３－〔（１R）－２
，３－ジヒドロ－１H－インデン－１－イルアミノ〕－２－ヒドロキシプロピル〕－５－
メチル－ N^3 ， N^3 －ジプロピルイソフタルアミド（X） 20

実施例４、５及び６の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル（１S）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－１－〔（２S）－オキシラニル〕エチルカルバメート（V、実施例３）、（１R）－２，３－ジヒドロ－１H－インデン－１－イルアミン（VI）及び「５－Me－PHTH」（IX）を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 578$ 。

【０３６３】

（実施例５６６）

５－クロロ－〔（１S，２R）－１－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－ヒドロキ
シ－３－〔（１－メチル－１－フェニルエチル）アミノ〕プロピル〕－ N^3 ， N^3 －ジプ
ロピルイソフタルアミド（X） 30

実施例４、５及び６の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル（１S）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－１－〔（２S）－オキシラニル〕エチルカルバメート（V、実施例３）、（１－メチル－１－フェニルエチル）アミン（VI）及び「５－Cl－PHTH」（IX）を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 601$ 。

【０３６４】

（実施例５６７）

N^1 －〔（１S，２R）－３－〔（１－ベンゾフラン－２－イルメチル）アミノ〕－１
－（３，５－ジフルオロベンジル）－２－ヒドロキシプロピル〕－５－メチル－ N^3 ， N^3 －ジプロピルイソフタルアミド（X） 40

実施例４、５及び６の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル（１S）－２－（３，５－ジフルオロフェニル）－１－〔（２S）－オキシラニル〕エチルカルバメート（V、実施例３）、（１－ベンゾフラン－２－イルメチル）アミン（VI）及び「５－Me－PHTH」（IX）を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 592$ 。

【０３６５】

（実施例５６８）

N^1 －〔（１S，２R）－３－〔（１R）－１－（３－ブロモフェニル）エチル〕ア 50

ミノ} - 1 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2-ヒドロキシプロピル] - 5-メチル-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V、実施例 3)、(1R) - 1 - (3-ブロモフェニル) エチル] アミン (VI) 及び「5-Me-PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 645。

【0366】

(実施例 569)

N¹ - {(1S, 2R) - 1 - (4-フルオロベンジル) - 2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル) アミノ] プロピル} - 5-メチル-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド (X) 10

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル (1S) - 2 - (4-フルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V)、3-ヨードベンジルアミン (VI) 及び「5-Me-PHTH」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 660。

【0367】

(実施例 570)

N - {(1S, 2R) - 1 - ベンジル - 2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピル} - 3 - [ブチル (ブチリル) アミノ] - 5-メチルベンズアミド (X) 20

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1 - (2-オキシラニル) - 2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (VI) 及び 3 - [ブチル (ブチリル) アミノ] - 5-メチル安息香酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 560。

【0368】

(実施例 571)

N¹ - {1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピル} - 4-メチル-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1 - (2-オキシラニル) - 2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (VI) 及び 4-メチル-N, N-ジプロピルイソフタル酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 546。 30

【0369】

(実施例 572)

N³ - {1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピル} - 4-メチル-N¹, N¹-ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル 1 - (2-オキシラニル) - 2-フェニルエチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (VI) 及び 4-メチル-N, N-ジプロピルイソフタル酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 546。 40

【0370】

(実施例 573)

N¹ - {(1S, 2R) - 1 - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピル} - 4-メチル-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル (1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V)、3-メトキシベンジルアミン (VI) 及び 4-メチル-N, N-ジプロピルイソフタル酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 58 50

2。

【0371】

(実施例574)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-1-ブチル-1H-インドール-6-カルボキサミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル1-(2-オキシラニル)-2-フェニルエチルカルバメート(V)、3-メトキシベンジルアミン(VI)及び1-ブチル-1H-インドール-6-カルボン酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 500。

【0372】

(実施例575)

N¹-[(1S, 2R)-3-アニリノ-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート(V)、アニリン(VI)及び「5-Me-PHTH」(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 538。

【0373】

(実施例576)

5-ブロモ-N¹-[(1S, 2R)-3-[(3-ブロモベンジル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート(V)、3-ブロモベンジルアミン(VI)及び5-ブロモ-N, N-ジプロピルイソフタル酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 696。

【0374】

(実施例577)

N-{(1S, 2R)-1-[(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]-4-メチルペンタンアミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート(V)、3-ヨードベンジルアミン(VI)及び4-メチルペンタノン酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 531。

【0375】

(実施例578)

N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-3-メチルペンタンアミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート(V)、3-ヨードベンジルアミン(VI)及びCH₃-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CO-OH(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる；MH⁺ = 531。

【0376】

(実施例579)

N¹-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヒドロキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル

10

20

30

40

50

(1 S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(2 S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V)、3 - ヒドロキシベンジルアミン (VI) 及び「5 - Me - P H T H」(IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $MH^+ = 568$ 。

【0377】

(実施例 580)

tert - ブチル (1 S) - 1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 3 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] - 2 - オキソプロピルカルバメート (XI)

tert - ブチル (1 S) - 3 - ブロモ - 1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - オキソプロピルカルバメート (III、実施例 1、1 当量) をイソプロパノールに溶かし、3 - メトキシベンジルアミン (VI、5 当量) で処理する。反応混合物を還流で 2 時間加熱し、ケトン (III) の消失を TLC で監視する。完了したら、反応を減圧下に乾燥するまで濃縮し、等量の水と酢酸エチルとの間に分配した。有機相を抽出し、更に 2 回水で、次いで食塩水で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮する。粗製物質を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製すると、表題の化合物が得られる。

10

【0378】

(実施例 581)

tert - ブチル (1 S, 2 R) - 3 - アミノ - 1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - ヒドロキシプロピルカルバメート (XII)

tert - ブチル (1 S, 2 R) - 3 - アジド - 1 - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - ヒドロキシプロピルカルバメート (XII、実施例 165、1 当量) をメタノールに溶かし、水素下 (50 psi) に、炭素担持 10% パラジウムで処理する。反応を 20 ~ 25 °C で 2 時間振盪し、珪藻土パッドで濾過し、減圧下に乾燥するまで濃縮する。粗製物質を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製すると、表題の化合物が得られる。

20

【0379】

(実施例 582)

ベンジル (1 S, 2 R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] プロピルカルバメート (VII)

ベンジル (1 S) - 1 - [(2 S) - オキシラニル] - 2 - フェニルエチルカルバメート (V、0.22 g、0.74 mmol)、3 - メトキシベンジルアミン (VI、0.13 g、0.92 mmol) 及びエタノール (2 mL) からなる混合物を還流で 2.3 時間攪拌し、次いで、冷却し、減圧下に濃縮する。残留物をクロマトグラフィー処理 (シリカゲル；メタノール／ジクロロメタン／水酸化アンモニウム、4／96／痕跡量) すると、表題の化合物が得られる； $MS \quad m/z \quad (m+H)^+ = 435.2$ 。

30

【0380】

(実施例 583)

ベンジル (1 S, 2 R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - (tert - ブチルカルバモイル) - 3 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] プロピルカルバメート (XXIV)

40

ベンジル (1 S, 2 R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] プロピルカルバメート (VII、実施例 582、9.00 g、21.0 mmol)、二炭酸ジ tert - ブチル (5.00 g、23 mmol)、炭酸ナトリウム一水和物 (3.12 g、25 mmol)、THF (200 mL) 及び水 (100 mL) からなる混合物を 20 ~ 25 °C で 2 時間攪拌する。THF を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルと水との間に分配する。次いで、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル；メタノール／ジクロロメタン、1／99) により、表題化合物が得られる、NMR (300 MHz、CDCl₃) δ 7.26、6.79、5.00、4.42、3.89、3.78、3.44、3.28、2.91、1.49；C₃₁H₃₈N₂O₆ に関する MS (ESI+) m/z

50

$z(M+H)^+ = 535.3$ 。

【0381】

(実施例584)

tert-ブチル(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル(3-メトキシベンジル)カルバメート(XXXV)

ベンジル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(tert-ブチルカルバモイル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピルカルバメート(XXXIV、実施例583、10.2g、18.6mmol)及び炭素担持パラジウム(5%、1.00g)からなるエタノール(100mL)懸濁液を水素化容器中、水素(50psi)下に2時間振盪する。次いで、混合物を珪藻土で濾過し、濃縮する。濃縮物をクロマトグラフィー(シリカゲル;メタノール/ジクロロメタン、5/95)処理すると、表題化合物が得られる、NMR(CDC1₃) δ 1.50、2.46、2.92、3.04、3.42、3.52、3.72、3.82、4.49、6.83、7.19及び7.28; C₂₃H₃₂N₂O₄に関するMS(ESI+) m/z (M+H)⁺ = 401.3。

10

【0382】

(実施例585)

tert-ブチル(2R, 3S)-3-({3-シアノ-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル(3-メトキシベンジル)カルバメート(XXXVI)

3-シアノ-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸(IX/XXXII、調製7、0.086g、0.314mmol)及びtert-ブチル(2R, 3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル(3-メトキシベンジル)カルバメート(XXXV、実施例584、0.126g、0.314mmol)からなるジクロロメタン(0.3mL)中の混合物に、シアノホスホン酸ジエチル(0.062g、0.330mmol)及びトリエチルアミン(0.032g、0.316mmol)を加える。混合物を、20~25℃で65時間攪拌し、次いで、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間に分配した。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮する。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、20mL;メタノール/ジクロロメタン、5/95)処理すると、複数の混合分画が得られ、これを、合わせて、再びクロマトグラフィー処理(シリカゲル;アセトン/ヘキサン、20/80)すると、表題化合物が得られる; C₃₈H₄₈N₄O₆に関するMS(ESI+) m/z 657.6 (M+H)⁺ = 657.6; (M+Na) = 679.5及び(M-C₄H₉O₂) = 557.5。

20

30

【0383】

(実施例586)

N¹-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-シアノ-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド塩酸塩(X)

tert-ブチル(2R, 3S)-3-({3-シアノ-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル(3-メトキシベンジル)カルバメート(XXXVI、実施例585、0.080g、0.122mmol)、ジクロロメタン(1mL)及び塩酸飽和メタノール(1mL)からなる混合物を8時間攪拌し、この後、減圧下に溶剤を除去する。メタノール、続いてエーテル数滴により、表題の化合物が得られる; C₃₃H₄₀N₄O₄に関するMS(ESI+) m/z (M+H)⁺ = 557.5。

40

【0384】

(実施例587)

N¹-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N³, N³-ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド(X)

3-(アミノカルボニル)-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸(IX

50

、調製 6、0.18 g、0.616 mmol) の無水 DMF (16 mL) 中の混合物に、EDC (0.182 g、0.9 mmol)、HOBt (0.127 g、0.9 mmol)、トリエチルアミン (0.062 g、0.616 mmol) 及び (2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール (VII、実施例 175、0.185 g、0.616 mmol) を加える。この混合物を 20～25℃で3日間攪拌する。混合物を水と酢酸エチルとの間に分配する。相を分離し、有機相を水で3回洗浄する。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。カラムクロマトグラフィー処理 (シリカゲル、75 mL; メタノール/塩化メチレン、10/90) により、表題の化合物が得られる; IR (拡散反射率) 3306、3301、3270、2962、1676、1667、1663、1645、1638、1627、1615、1550、1537、1450 及び 1439 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3) 8.0645、0.968、1.20、1.43、1.67、2.8、2.97、3.38、3.47、3.73、3.87、4.31、6.78、6.91、7.23、7.72、7.87、8.22 及び 8.43。

【0385】

(実施例 588)

1-tert-ブチル (1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピルカルバメート (VII) tert-ブチル (1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート (V、実施例 3、1.75 g、5.8 mmol) をイソプロパノール (30 mL) と混合する。反応フラスコに 3-ヨードベンジルアミン (VI) を充填する。反応混合物を還流に45分間加熱すると、HPLC 分析は、エポキシド (V) の完全な消失を示す。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル (150 mL) と塩酸水溶液 (3%、35 mL) との間に分配する。有機相を分離し、塩酸水溶液 (3%、20 mL)、重炭酸塩、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。減圧下に濃縮すると、表題の化合物が得られる、M+H=535。

【0386】

(実施例 589)

1-9H-フルオレン-9-イルメチル (2R, 3S)-3-(3-tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ (3'-ヨードベンジル)カルバミン酸塩酸塩 (XXXIV)

1-tert-ブチル (1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピルカルバミン酸 (VII、実施例 588、2.5 g、4.7 mmol) 及びトリエチルアミン (0.72 mL、5.1 mmol) を THF (10 mL) 中で混合する。反応を 0℃に冷却し、漏斗を介して THF (2 mL) 中の FMOC-Cl (1.2 g、4.7 mmol) で処理する。15分後に、HPLC が、出発原料の完全な消失を示す。反応を酢酸エチルで希釈し、重硫酸カリウム水溶液、飽和重炭酸塩水溶液、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させる。減圧下に濃縮すると、粗製生成物が得られ、これを、酢酸エチル/ヘキサン (20/80) で、続いて酢酸エチルで溶離するフラッシュクロマトグラフィーにより精製すると、表題の化合物が得られる; M+H=757。

【0387】

(実施例 590)

1-9H-フルオレン-9-イルメチル (2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル (3-ヨードベンジル)カルバミン酸塩酸塩 (XXXV)

塩酸/ジオキサン (4N、10 mL) 中の 1-9H-フルオレン-9-イルメチル (2R, 3S)-3-(3-tert-ブチルオキシカルボニル)アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル (3'-ヨードベンジル)カルバミン酸塩酸塩 (XXXIV、実施例 589、2.9 g)。混合物を1時間攪拌し、次いで、迅速に攪

拌されているエーテル (200 ml) に徐々に注ぐ。生成物を濾過し、乾燥させると、表題の化合物が得られる、 $M+H=657$ 。

【0388】

(実施例 591)

1-9H-フルオレン-9-イルメチル (2R, 3S) - 4- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-3- { [5-オキソ-5- (1-ピペリジニル) ペンタノイル] アミノ} ブチル (3-ヨードベンジル) カルバメート (XXXVI)

HOBt (81 mg、0.6 mmol) 及び EDC (105 mg、0.55 mmol) を、DMF (2 ml) 中の 1-カルボキシ-5-ピペリジニルグルタルアミド (IX、100 mg、0.5 mmol) に加える。この酸を 60 分間活性化させ、次いで、1-9H-フルオレン-9-イルメチル (2R, 3S) - 3-アミノ-4- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシブチル (3-ヨードベンジル) カルバミン酸塩酸塩 (XXXV、実施例 590、300 mg、0.43 mmol) 及び NMM (0.19 ml、1.72 mmol) で処理する。反応を 3 時間攪拌し、次いで、減圧下に濃縮する。残留物を酢酸エチルと飽和重炭酸塩水溶液との間に分配する。有機相を、重硫酸カリウム水溶液、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、最後に、減圧下に濃縮すると、粗製生成物が得られる。酢酸エチル/ヘキサン (50/50) で、次いでメタノール/酢酸エチル (10/90) を用いるフラッシュクロマトグラフィーを介して精製すると、表題の化合物が得られる； $M+H=838$ 。

10

【0389】

(実施例 592)

1-N- { (1S, 2R) - 1- (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2-ヒドロキシ-3- [(3-ヨードベンジル) アミノ] プロピル} - 5-オキソ-5- (1-ピペリジニル) ペンタンアミドトリフルオロアセテート (X)

1-N- { (1S, 2R) - 1- (3, 5-ジフルオロベンジル) - 2-ヒドロキシ-3- [(3-ヨードベンジル) アミノ] プロピル} - 5-オキソ-5- (1-ピペリジニル) ペンタンアミドトリフルオロアセテート (XXXVI、実施例 591、240 mg、0.29 mmol) を塩化メチレン中のジエチルアミン (10%、9 ml) に溶かす。反応を 20~25℃で一晩攪拌する。翌朝、減圧下に反応を濃縮し、残留物を塩化メチレンに再溶解し、分取逆相 HPLC により精製する。適切な分画を貯留し、減圧下に濃縮し、酢酸エチルと食塩水との間に分配する。有機相を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、表題の化合物が得られる； $M+H=614$ 。

20

30

【0390】

(実施例 593)

5- (アミノスルホニル) - N¹ - { (1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3- [(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピル} - N³, N-ジプロピルイソフタルアミド (X)

O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) - N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU、0.0928 g、0.244 mmol) を、無水 DMF (3 mL) 中の 3- (アミノスルホニル) - 5- [(ジプロピルアミノ) カルボニル] 安息香酸 (XXXIX、調製 13、0.0800 g、0.244 mmol) 及び (2R, 3S) - 3-アミノ-1- [(3-メトキシベンジル) -アミノ] - 4-フェニル-2-ブタノール (VIII、実施例 175、0.0732 g、0.244 mmol) からなる混合物に加える。この混合物を 20~25℃で 18 時間攪拌し、次いで、酢酸エチルと水との間に分配する。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。濃縮物をカラムクロマトグラフィー処理 (シリカゲル；メタノール/ジクロロメタン、5/95) すると、表題の化合物が得られる； $C_{32}H_{42}N_4O_6S$ の MS (ESI+) m/z ($M+H$)⁺ = 611.5； $C_{32}H_{42}N_4O_6S+H_1$ での HRMS (FAB) 算出値 = 611.2903、実測値 = 611.2904。

40

50

【0391】

(実施例594)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - N^3, N^3 - \text{ジプロピル} - 5 - (1 - \text{ピロリジニルスルホニル}) \text{イソフタルアミド} (X)$

実施例593の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5 - (1 - ピロリジニルスルホニル) 安息香酸 (XXXIX、調製15) を使用すると、表題の化合物が得られる； $C_{36}H_{48}N_4O_6S$ でのES (ESI+) $m/z (M+H)^+ = 665.6$ ； $C_{36}H_{48}N_4O_6S + H_1$ でのHRMS (FAB) 算出値 = 665.3372、実測値 = 665.3393。

10

【0392】

(実施例595)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5 - [(メチルアミノ) \text{スルホニル}] - N^3, N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

実施例593の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5 - [(メチルアミノ) - スルホニル] 安息香酸 (XXXIX、調製17) を使用すると、表題の化合物が得られる； $C_{33}H_{44}N_4O_6S$ のMS (ESI+) $m/z (M+H)^+ = 625.5$ 。

20

【0393】

(実施例596)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5 - [(ジメチルアミノ) \text{スルホニル}] - N^3, N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

実施例593の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、3 - [(ジメチルアミノ) スルホニル] - 5 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 安息香酸 (XXXIX、調製19) を使用すると、表題の化合物が得られる； $C_{34}H_{46}N_4O_6S$ のMS (ESI+) $m/z (M+H)^+ = 639.5$ 。

【0394】

(実施例597～619)

実施例589から592の一般的な手順に従い、(2R, 3S) - 3 - アミノ - 1 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] - 4 - フェニル - 2 - ブタノール (VIII、実施例175) から出発して、欄Aのアミド形成剤 (IX) を使用すると、欄Bの置換アミン (X) が得られる。

30

【0395】

【表 8 - 1】

実施例 番号	カラムA アミド形成剤(IX)	カラムB 置換されたアミン(X)	MSデータ M+H
597	2-メチル-3-(メチルスルホニル)プロパン酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-2-メチル-3-(メチルスルホニル)プロパンアミド塩酸塩	449
598	3-(メチルスルホニル)プロパン酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-(メチルスルホニル)プロパンアミド塩酸塩	435
599	2-アミノ-1, 3-チアゾール-4-カルボン酸塩酸塩	2-アミノ-N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド二塩酸塩	427
600	5-(メチルスルホニル)ペンタン酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-(メチルスルホニル)ペンタンアミド塩酸塩	463
601	4-アニリノ-4-オキソブタン酸	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ⁴ -フェニルスクシニアミド塩酸塩	476
602	(2R)-4-アミノ-2, 3, 3-トリメチル-4-オキソブタン酸	(3R)-N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-2, 2, 3-トリメチルブタンジアミド塩酸塩	442
603	3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]プロパン酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]-プロパンアミド塩酸塩	520
604	5-(ジプロピルアミノ)-5-オキソペンタン酸	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルペンタンジアミド塩酸塩	498
605	4-オキソ-4-(1-ピペリジニル)ブタン酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-4-オキソ-4-(1-ピペリジニル)ブタンアミド塩酸塩	468
606	4-(ジプロピルアミノ)-4-オキソブタン酸	N ¹ ~1~{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ⁴ , N ⁴ -ジプロピルスクシニアミド塩酸塩	484

10

20

30

40

【表 8 - 2】

607	5-オキソ-5-(1-ピペリジニル)ペンタン酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-オキソ-5-(1-ピペリジニル)ペンタンアミド塩酸塩	482
608	5-アニリノ-5-オキソペンタン酸	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ⁵ -フェニルペンタンジアミド塩酸塩	490
609	3, 3-ジメチル-4-オキソ-4-(1-ピペリジニル)ブタン酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3, 3-ジメチル-4-オキソ-4-(1-ピペリジニル)ブタンアミド塩酸塩	496
610	4-(イソペンチルスルホニル)ブタン酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-4-(イソペンチルスルホニル)ブタンアミド塩酸塩	505
611	4-(ジプロピルアミノ)-2, 2-ジメチル-4-オキソブタン酸	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-2, 2-ジメチル-N ⁴ , N ⁴ -ジプロピルスクシニアミド塩酸塩	512
612	4-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]ブタン酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-4-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]ブタンアミド塩酸塩	534
613	4-[(メチルアニリノ)スルホニル]ブタン酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-4-[(メチルアニリノ)スルホニル]ブタンアミド塩酸塩	540
614	3-[(メチルアニリノ)スルホニル]プロパン酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-[(メチルアニリノ)スルホニル]プロパンアミド	526
615	酢酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}アセトアミド塩酸塩	343
616	3-(イソペンチルスルホニル)プロパン酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-(イソペンチルスルホニル)プロパンアミド塩酸塩	491

10

20

30

40

【表 8 - 3】

617	5-オキソ-5-(1-ピペリジニル)ペンタン酸	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-5-オキソ-5-(1-ピペリジニル)ペンタンアミドトリフルオロアセテート	614
618	5-オキソ-5-(1-ピペリジニル)ペンタン酸	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-5-オキソ-5-(1-ピペリジニル)ペンタンアミドトリフルオロアセテート	578
619	3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]プロパン酸	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]プロパンアミド	652

10

【0396】

20

(実施例 620)

$N^1 - \{(1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5 - \text{エチル} - N^3, N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

シアノホスホン酸ジエチル (0.132 mL、0.870 mmol) を、3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-エチル安息香酸 (IX、調製 21、0.200 g、0.720 mmol)、(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール (VIII、実施例 175、0.216 mg、0.720 mmol) 及びトリエチルアミン (0.121 mL、0.870 mmol) からなるジクロロメタン (3 mL) 中の混合物に加える。この混合物を 20~25℃で1時間 30 攪拌した。次いで、ジクロロメタンを減圧下に除去する。残留物を酢酸エチルと水との間に分配する。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。濃縮物をカラムクロマトグラフィー処理 (シリカゲル; メタノール/ジクロロメタン、5/95) すると、表題の化合物が得られる; $C_{34}H_{45}N_3O_4$ の MS (ESI+) $m/z (M+H)^+ = 560.4$; $C_{34}H_{45}N_3O_4 + H$ での HRMS (FAB) 算出値 = 560.3488、実測値 = 560.3487。

【0397】

(実施例 621)

$N^1 - \{(1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5 - \text{イソブチル} - N^3, N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド}$ 40

調製 20 及び 21 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、イソブチルボロン酸を使用し、更に、実施例 620 の一般的な手順に従い、但し、5-イソブチルイソフタル酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる; $C_{36}H_{49}N_3O_4$ の MS (ESI+) $m/z (M+H)^+ = 588.6$; $C_{36}H_{49}N_3O_4 + H_1$ での HRMS (FAB) 算出値 = 588.3801、実測値 = 588.3810。

【0398】

(実施例 622)

$N^1 - \{(1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5 - \text{tert-ブチル} - N^3, N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド}$

50

調製 20 及び 21 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチルボロン酸を使用し、更に、実施例 620 の一般的な手順に従い、但し、tert-ブチルフタル酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる； $C_{36}H_{49}N_3O_4$ の MS (ESI+) m/z ($M+H$)⁺ = 588.5； $C_{36}H_{49}N_3O_4$ での HRMS (FAB) 算出値 = 588.3801、実測値 = 588.3791。

【0399】

(実施例 623)

N^1 - { (1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル} - 5-シアノ- N^3 -プロピルイソフタルアミド (X)

実施例 586 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル (2R, 3S) - 3-({3-シアノ-5-[(プロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ) - 2-ヒドロキシ-4-フェニルブチル (3-メトキシベンジル)カルバメート (XXXVI) を使用すると、表題の化合物が得られる； $M+H$ = 515.1。

【0400】

(実施例 624 ~ 628)

実施例 587 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切なアミン (VII I) 及びアミド形成剤 (IX)、例えば、調製 6 及び 19 を使用すると、表題の化合物が得られる。

【0401】

【表 9】

実施例	置換されたアミン(X)	M+H=
624	N^1 -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}- N^3, N^3 -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	611.0
625	N^1 -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}- N^3, N^3 -ジメチル- N^5, N^5 -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	603.0
626	N^1 -[(1S, 2R)-3-アミノ-1-ベンジル-2-ヒドロキシプロピル]- N^3, N^3 -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	455.1
627	N^1 -[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-(イソペンチルアミノ)プロピル]- N^3, N^3 -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	525.6
628	N^1 -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}- N^3 -プロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	533.1

【0402】

(実施例 629)

N - { (1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル} - 3-[ブチリル(プロピル)アミノ] - 5-メチルベンズアミド (X)

実施例 570 の手順に従い、重大な変更を加えずに、シアノホスホン酸ジエチル (0.0760 mL、0.550 mmol) を、3-[ブチリル(プロピル)アミノ] - 5-メチル安息香酸 (IX、0.120 g、0.460 mmol)、(2R, 3S) - 3-アミノ-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ] - 4-フェニル-2-ブタノール (VII I、0.137 g、0.460 mmol) 及びトリエチルアミン (0.0760 mL、0.550 mmol) からなるジクロロメタン (5 mL) 中の混合物に加える。この混合物を 20 ~ 25 °C で 1 時間攪拌する。次いで、減圧下にジクロロメタンを除去する。残留物

を酢酸エチルと水との間に分配する。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。濃縮物を、カラムクロマトグラフィー処理（シリカゲル；メタノール／ジクロロメタン、5／95）すると、表題の化合物が得られる；NMR（400MHz、CDCl₃） δ 7.09、4.15、3.80、3.79、3.60、3.02、2.84、2.36、1.94、1.56、1.49、0.87及び0.81；C₃₃H₄₃N₃O₄のMS（ESI+） m/z （M+H）⁺ = 546.3；C₃₃H₄₃N₃O₄+HでのHRMS（FAB）算出値 = 546.3331、実測値 = 546.3331。

【0403】

（実施例630）

N-〔（1S，2R）-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-〔（3-メトキシベンジル）アミノ〕プロピル〕-1-プロピル-1H-インドール-6-カルボキサミド（X）

実施例539の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、表題の化合物が得られる；IR（拡散反射率）3330、3314、2960、2952、2931、2873、1621、1599、1525、1499、1467、1353、1283、1253及び786cm⁻¹。

【0404】

（実施例631）

N-〔（1S，2R）-1-（3，5-ジフルオロベンジル）-2-ヒドロキシ-3-〔（3-メトキシベンジル）アミノ〕プロピル〕-1-プロピル-1H-インドール-6-カルボキサミド（X）

実施例539の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、表題の化合物が得られる；IR（拡散反射率）3289、1627、1621、1595、1531、1525、1520、1507、1466、1458、1450、1349、1317、1252及び1117cm⁻¹。

【0405】

（実施例633～708）

チャートA、更に調製1～13、実施例1～13、321～48～579、597～622及び624～631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な反応試薬を使用すると、実施例633～708の置換アミン（X）が得られる。

【0406】

10

20

30

【表 10 - 1】

実施例	置換されたアミン(X)	MH ⁺ =
633	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3, 4-ジメチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	580
634	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(3-アミノベンジル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	567
635	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]オクタンアミド	559
636	N ³ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-({1-メチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}アミノ)プロピル]-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド	635
637	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-({1-メチル-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}アミノ)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	648
638	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(1R, 2S)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	594

10

20

【表 10 - 2】

639	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(1R)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	578
640	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-3-メチルベンズアミド	551
641	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-(1H-イソインドール-3-イルアミノ)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	577
642	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(1R, 2S, 5R)-2-イソプロピル-5-メチルシクロヘキシル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	600
643	N ¹ , N ¹ -ジアリル-5-クロロ-N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-1-フェニルエチル)アミノ]プロピル}イソフタルアミド	597
644	5-クロロ-N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-1-フェニルエチル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ビス(2-メトキシエチル)イソフタルアミド	633
645	N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1-フェニルシクロペンチル)アミノ]プロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド	593
646	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	580
647	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[3-(ジメチルアミノ)ベンジル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	595
648	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(4, 5-ジメチル-2-フリル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	570
649	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1-フェニルシクロペンチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	606
650	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(シクロプロピルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	502
651	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(シクロプロピルメチル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	516
652	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルペンタンジアミド	630

10

20

30

40

【表 10 - 3】

653	N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(2-フリルメチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド	529
654	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	546
655	N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1-フェニルシクロプロピル)アミノ]プロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド	565
656	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(2-オキソ-3-アゼパニル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	573
657	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メチル-2-フリル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	556
658	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(2S)-テトラヒドロ-2-フラニルメチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	546
659	5-クロロ-N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-1-フェニルエチル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジ(2-プロピニル)イソフタルアミド	593
660	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-イソプロペニルベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	592
661	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(2-プロボキシエチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	548
662	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-(ヘキシルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	546
663	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-4-(3-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンズアミド	633
664	メチル4-({[(2R, 3S)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}メチル)ベンゾエート	610
665	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-((2-メトキシエチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	520
666	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(5-イソキサゾリルメチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	543

10

20

30

40

【表 10 - 4】

667	(1R, 2R)-N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-N ² , N ² -ジプロピル-1, 2-シクロプロパンジカルボキサミド	628
668	N ³ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(2S)-テトラヒドロ-2-フラニルメチル]アミノ}プロピル)-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド	533
669	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(2-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	582
670	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-イソプロピルベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	594
671	4-(ブチリルアミノ)-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}ベンズアミド	622
672	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(3-アミノ-3-オキソプロピル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	533
673	N ³ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド1-オキシド	555
674	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-5-エチニル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	688
675	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イルメチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	572
676	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	576
677	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(2-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	573
678	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(2-エチル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	587
679	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(3R)-2-オキソアゼパニル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	573
680	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(シクロブチルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	516

10

20

30

40

【表 10 - 5】

681	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ブチルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-エチニル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	528
682	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-エチニル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	590
683	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-(5-ヘキシニルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	542
684	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(5-メチル-2-フリル)メチル]アミノ}プロピル)-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド	543
685	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1-メチル-1-フェニルエチル)アミノ]プロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルペンタンジアミド	532
686	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[[1-(2-フリル)-1-メチルエチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	570
687	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-イソブチル-5-イソキサゾリル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	599
688	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(2-イソブチル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	615
689	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]プロパンアミド	554
690	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-フェニルエチル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	516
691	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-3-[[2-{2-クロロフェニル}エチル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	551
692	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[[3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピル]アミノ]プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	537
693	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(シクロヘキシルメチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	508
694	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(シクロプロピルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	452
695	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-オキソ-3-アゼパニル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	523

10

20

30

40

【表 10-6】

696	N-[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-3-(ブチルスルホニル)ベンズアミド	531
697	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-({2-[(2-エチルヘキシル)オキシ]エチル}アミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	568
698	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	544
699	N ¹ -((1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	532
700	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-(シクロヘプチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	508
701	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)アミノ}-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	578
702	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(2-フルオロベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	520
703	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-(ジメチルアミノ)ベンズアミド	484
704	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-1-ナフトアミド	491
705	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-({2-[(5-[(ジメチルアミノ)メチル]-2-フリル}メチル)スルファニル]エチル}アミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	609
706	N ¹ -[(1S, 2R)-1-ベンジル-3-({2-[(2-クロロ-6-フルオロベンジル)スルファニル]エチル)アミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	615
707	N ¹ -[(1S, 2R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	628
708	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-(1-ナフチルアミノ)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	588

10

20

30

40

【0407】

(実施例 709~737)

チャート D 及び実施例 165~169 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な反応試薬を使用すると、実施例 709~737 の置換アミン (X) が得られる。

【0408】

【表 1 1 - 1】

実施例	置換されたアミン(X)	MH ⁺
709	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(1H-イミダゾール-5-イルメチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	542
710	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(2-フェニル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	618
711	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	556
712	N ¹ -[(1S, 2R)-3-{[(2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]アミノ}-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	633
713	N ¹ -[(1S, 2R)-3-{[(6-クロロイミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾール-5-イル)メチル]アミノ}-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	633
714	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	606
715	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(2-ヒドロキシ-1-ナフチル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	618
716	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(4-オキソ-4H-クロメン-3-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	620
717	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(1, 5-ジメチル-3-オキソ-2-フェニル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	662
718	N ¹ -[(1S, 2R)-3-({[5-シアノ-6-(メチルスルファニル)-2-ピリジニル]メチル}アミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	624
719	(5-({[(2R, 3S)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}メチル)-2-フリル]メチルアセテート	614
720	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(1-ベンゾフラン-3-イルメチル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	592

10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

721	メチル4-([[(2R, 3S)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}メチル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート	613
722	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-({[1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-2-イル]メチル}アミノ)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	681
723	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{{[1-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	555
724	N ¹ -[(1S, 2R)-3-{{[4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]メチル}アミノ}-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	591
725	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{{[3, 5-ジメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	646
726	N ¹ -[(1S, 2R)-3-{{[5-クロロ-3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}アミノ}-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	667
727	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{{[3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	618
728	N ¹ -[(1S, 2R)-3-{{[5-クロロ-2-チエニル]メチル}アミノ}-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	593
729	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{{[3-フェノキシ-2-チエニル]メチル}アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	650
730	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-キノリニルメチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	603
731	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(2-キノリニルメチル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	603
732	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{{[1-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	605
733	N ¹ -[(1S, 2R)-3-{{[1-ベンジル-1H-インドール-3-イル]メチル}アミノ}-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	681

10

20

30

40

【表 1 1 - 3】

734	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3- {[(1-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]アミノ}プロピ ル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	605
735	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3- [(1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1H-インドール-3-イ ル}メチル)アミノ}プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイ ソフタルアミド	745
736	N ¹ -[(1S, 2R)-3-{[(2-ブチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチ ル]アミノ}-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロ ピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	598
737	メチル3-({[(2R, 3S)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-({3- [(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミ ノ)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-6- カルボキシレート	649

10

【0409】

(実施例 738)

20

3-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベン
ジル)アミノ]プロピル]アミノ)カルボニル]-5-[ブチル(ブチリル)アミノ]
ベンジルジエチルホスフェート(X)

チャート L 及び実施例 620 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、表題の化
合物が得られる；HRMS (FAB) = 712.3749。

【0410】

(実施例 739)

30

N¹-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベン
ジル)アミノ]プロピル}-5-(シアノメチル)-N³, N³-ジプロピルイソフタル
アミド(X)

ステップ 1 1, 3, 5-ベンゼントリカルボン酸ジエチル(5.2g)及びボランメ
チルスルフィド錯体(6.1g)からなる混合物をTHF(150mL)中で20~25
℃で一晩攪拌する。次いで、混合物をメタノールで処理し、乾燥するまで濃縮し、クロマ
トグラフィー処理(シリカゲル)すると、5-(ヒドロキシメチル)イソフタル酸ジエチ
ルが得られる。5-(ヒドロキシメチル)イソフタル酸ジエチル(3.4g)をエタノール
及び水中で、水酸化リチウム一水和物(0.57g)を用いて20~25℃で3.5時
間加水分解し、この後、溶剤を減圧下に除去する。水(100mL)を加え、混合物を、
濃塩酸でpH=4までに酸性化する。混合物を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウム上
で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、3-(エトキシカルボニル)-5-(ヒドロキシメチ
ル)安息香酸が得られる；高分解能MS MH⁺=225.0769。3-(エトキシカル
ボニル)-5-(ヒドロキシメチル)安息香酸(2.3g)、EDC(3.0g)、1
-HOBT(2.1g)、ジイソプロピルエチルアミン(2.7mL)、ジプロピルアミ
ン(2.8mL)及びDMF(50mL)を20~25℃で一晩攪拌する。次いで、混合
物を酢酸エチルと水と食塩水との間に分配する。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で
乾燥させ、濾過し、濃縮すると、クロマトグラフィー(シリカゲル)により、エチル3-
[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾエートが得られ
る；NMR(CDC1₃) δ 0.77、1.0、1.4、1.6、1.7、3.2、3.
5、4.4、4.8、7.6、8.0及び8.1。

40

【0411】

ステップ 2 エチル3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-(ヒドロキシメチ

50

ル) ベンゾエート (1.5 g) 及び三臭化リン (0.95 mL) からなる混合物をジクロロメタン (10 mL) 中で攪拌し、50℃で4時間加熱し、次いで、冷却し、ジクロロメタンと水との間に分配する。有機相を分離し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、乾燥させたら、エチル 3- (プロモメチル) -5- [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾエートが得られる; 高分解能 MS $MH^+ = 370.1020$ 。エチル 3- (プロモメチル) -5- [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾエート (1.4 g) 及びシアン化ナトリウム (0.2 g) を無水 DMSO (25 mL) 中、20~25℃で3.5時間攪拌し、次いで、混合物を酢酸エチルと水とサリンとの間に分配する。有機層を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下に乾燥させると、エチル 3- (シアノメチル) -5- [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾエートが得られる。エチル 3- (シアノメチル) -5- [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾエート (0.6 g) を、水酸化リチウム一水和物 (0.1 g) を用いてエタノール及び水中、20~25℃で一晩加水分解し、次いで、水 (50 mL) を加える。濃塩酸を使用して、pHを4に調節し、混合物を酢酸エチルと水と食塩水との間に分配する。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下に乾燥させると、3- (シアノメチル) -5- [(ジプロピルアミノ) カルボニル] 安息香酸、MS $M+H = 287.2$ が得られる。

【0412】

ステップ3 3- (シアノメチル) -5- [(ジプロピルアミノ) カルボニル] 安息香酸 (IX、0.13 g)、(2R, 3S) -3-アミノ-1- [(3-メトキシベンジル) アミノ] -4-フェニル-2-ブタノール (VIII、0.14 g)、HATU (0.17 g) 及びジクロロメタン (10 mL) からなる混合物を40℃で一晩攪拌する。冷却した後に、混合物を水で洗浄し、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下に乾燥させる。クロマトグラフィー (シリカゲル) により、表題の化合物が得られる; $M+H = 571.2$ 。

【0413】

(実施例740)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5 - (\text{ヒドロキシメチル}) - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド (X)}$

チャートP及び実施例739の手順に従い、重大な変更を加えずに、3- [(ジプロピルアミノ) カルボニル] -5- (ヒドロキシメチル) 安息香酸 (IX) 及び (2R, 3S) -3-アミノ-1- [(3-メトキシベンジル) アミノ] -4-フェニル-2-ブタノール (VIII) を使用すると、表題の化合物が得られる; HRMS (FAB) = 615.3571。

【0414】

(実施例741)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5 - \text{エチニル} - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド (X)}$

ステップ1: メチル 3-プロモ-5- [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾエート (XXI、200 mg、0.58 mmol)、PdCl₂ (Ph₃P)₂ (16 mg、0.03 mmol%) 及びヨウ化銅 (I) (6 mg、0.05 mmol%) からなるトリエチルアミン (1.2 mL) 中の混合物を還流まで加熱する。(トリメチルシリル) アセチレン (100 µL、0.7 mmol) を加え、この混合物を3時間攪拌し、20~25℃に冷却し、水 (20 mL) で希釈し、クロロホルム (3×15 mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で洗浄し、減圧下に濃縮すると、メチル 3- [(ジプロピルアミノ) カルボニル] -5-エチニル安息香酸 (XXXI、185.5 mg) が得られる; NMR (300 MHz、CDCl₃): δ 7.95、7.75、7.43、3.74、3.25、2.95、1.49、1.34、0.79

、0.56及び0.06。

【0415】

ステップ2：保護されているメチル3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-エチニル安息香酸(XXXII、ステップ1、185.3mg、0.49mmol)からなるメタノール(2.5mL)中の攪拌混合物に、水酸化カリウムの混合物(水中1Mの混合物2.9mL、2.9mmol)を加える。反応混合物を4時間攪拌し、クロロホルム(40mL)で希釈し、相を分離し、有機相を減圧下に濃縮すると、3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-エチニル安息香酸が得られる；NMR(300MHz、CDCl₃)：8.22、8.05、7.71、3.48、3.17、3.16、1.71、1.55、1.00及び0.78。

10

【0416】

ステップ3：DMF(2.5mL)中の3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-エチニル安息香酸(70mg、0.24mmol)からなる攪拌混合物に、(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール二塩酸塩(VIII、81mg、0.24mmol)、HOBt(36mg、0.26mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(170μL、0.96mmol)を加える。この反応混合物に、EDC(51mg、0.26mmol)を加え、反応混合物を一晩攪拌する。反応混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、水(3×50mL)、塩酸(1N、30mL)、飽和重炭酸ナトリウム(30mL)、食塩水(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下に濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチルからメタノール/クロロホルム 1/10へ)による精製により、表題の化合物が得られる；IR(KBr)：3276、2956、2921、1610、1450及び1264cm⁻¹；ESI-MS(m/z) [M+H]⁺ = 556

20

【0417】

(実施例742)

N¹-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-N³, N³-ジプロピル-5-プロプ-1-イニルイソフタルアミド(X)

実施例741の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、(トリメチルシリル)アセチレンの代わりにプロピンを使用し、(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール二塩酸塩(VIII)の代わりに(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-ヨードベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール二塩酸塩(VIII)を使用すると、表題の化合物が得られる；IR(ATR)：3305、2930、2872、1613及び1537cm⁻¹；ESI-MS(m/z) [M+H]⁺ = 666。

30

【0418】

(実施例743)

N¹-(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-エチニル-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド(X)

40

ステップ1：tert-ブチル(1S)-1-[(2S)-オキシラニル]-2-フェニルエチルカルバメート(V、2.3g、8.7mmol)及び3-(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(VI、1.9mL、13.1mmol)からなる2-プロパノール(70mL)中の混合物を還流で4時間加熱する。反応混合物を20~25℃に冷却し、減圧下に濃縮すると、tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}プロピルカルバメート(VII、3.1g)が固体として得られる；ESI-MS(m/z) [M+H]⁺ = 439。

【0419】

ステップ2：tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]アミノ}プロピルカルバメート(VII、ス

50

テップ 1、2. 5 g、5. 7 mmol) 及び塩酸 (ジオキサン中 4. 0 M の混合物 29 mL、114 mmol) からなる混合物を 20～25℃で攪拌する。沈殿物を生成し、これを濾過により集め、エーテルで洗浄し、減圧下に乾燥すると、(2R, 3S) - 3-アミノ-4-フェニル-1- { [3-(トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ} - 3-ブタノール二塩酸塩 (V I I I、2. 13 g) が得られる; ESI-MS (m/z) [M+]⁺ = 339。

【0420】

ステップ 3: 3- [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5-エチニル安息香酸 (IX、231 mg、0. 8 mmol)、(2R, 3S) - 3-アミノ-4-フェニル-1- { [3-(トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ} - 2-ブタノール二塩酸塩 (V I I I、ステップ 2、493. 5 mg、1. 2 mmol)、HOBt (162 mg、1. 2 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (832 µL、4. 8 mmol) からなる混合物を、塩化メチレン (4 mL) 中で 15 分間攪拌する。EDC (206 mg、1. 2 mmol) を加え、反応混合物を一晩攪拌する。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレン (3 × 25 mL) で抽出する。有機相を塩酸 (1 N、25 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (25 mL)、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下に濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル 100% からメタノール/クロロホルム 1/9 へ) による精製により、表題の化合物が得られる; IR (ATR): 3302、2963、2932 及び 1615 cm⁻¹; MS (m/z) [M+H]⁺ = 549。

10

【0421】

20

(実施例 744)

N¹ - { (1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3- [(3-ヨードベンジル) アミノ] プロピル} - 5-エチニル-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 744 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、3-ヨードベンジルアミン塩酸塩 (V I) を使用すると、表題の化合物が得られる; IR (ATR): 3295、2960、2927 および 1616 cm⁻¹; APCI-MS (m/z) [M+H]⁺ = 652。

【0422】

30

(実施例 745)

N¹ - { (1S, 2R) - 1-ベンジル-3- [(3-フルオロベンジル) アミノ] - 2-ヒドロキシプロピル} - 5-エチニル-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド (X)

実施例 744 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、3-フルオロベンジルアミン (V I) を使用すると、表題の化合物が得られる; IR (ATR): 3217、2961、2918 及び 1615 cm⁻¹; APCI-MS (m/z) [M+H]⁺ = 544。

【0423】

(実施例 746)

N¹ - { (1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3- [(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピル} - N³, N³-ジプロピル-5-(8-キノリニル) イソフタルアミド (X)

40

ステップ 1: メチル-3-ブロモ-5- [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾエート (XLVII、200 mg、0. 58 mmol)、8-キノリンボロン酸 (200. 6 mg、1. 2 mmol)、炭酸ナトリウム (水中 2 M の混合物 870 µL、1. 74 mmol) からなるトルエン (6 mL) 中の混合物を減圧下に 15 分間脱気し、アルゴンで掃気する。パラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) (139 mg、0. 12 mmol) を加え、反応混合物を減圧下に 15 分間脱気し、アルゴンで掃気する。反応混合物を還流下に一晩加熱し、20～25℃に冷却し、クロロホルムで希釈する。有機相を分離し、水 (3 × 50 mL) 及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下

50

に濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、酢酸エチル／ヘキサン、1．3／1）による精製により、メチル3－〔（ジプロピルアミノ）カルボニル〕－5－（8－キノリニル）ベンゾエート（X L I X、176 mg）が得られる；NMR（300 MHz、CDCl₃）： δ 8．91、8．42、8．21、8．09、7．95、7．86、7．77、7．64、3．94、3．49、3．34、1．64、0．99及び0．84。

【0424】

ステップ2：メチル3－〔（ジプロピルアミノ）カルボニル〕－5－（8－キノリニル）ベンゾエート（X L I X、ステップ1、175．5 mg、0．45 mmol）からなるメタノール（2 mL）中の混合物に、水酸化リチウム（32．3 mg、1．4 mmol）及び水（500 μ L）を加える。一晩攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチル（10 mL）と水（10 mL）との間に分配する。水性相を分離し、塩酸（1 N）で酸性化し、クロロホルム（3×40 mL）で抽出する。有機相を食塩水で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、減圧下に濃縮すると、3－〔（ジプロピルアミノ）カルボニル〕－5－（8－キノリニル）安息香酸（I X－L、130 mg）が得られる；NMR（300 MHz、CD₃OD） δ 8．84、8．39、8．35、8．05、7．96、7．90、7．87、7．79、7．68、3．50、3．37、1．76～1．61、0．99及び0．84。

10

【0425】

ステップ3：3－〔（ジプロピルアミノ）カルボニル〕－5－（8－キノリニル）安息香酸（I X－L、ステップ2、130 mg、0．35 mmol）、（2R, 3S）－3－アミノ－1－〔（3－メトキシベンジル）アミノ〕－4－フェニル－2－ブタノール二塩酸塩（V I I I、117 mg、0．35 mmol）、H O B t（70 mg、0．52 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（241 μ L、1．4 mmol）からなる塩化メチレン（2 mL）中の混合物を15分間攪拌し、E D C（89 mg、0．52 mmol）を加え、反応混合物を一晩攪拌する。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレン（3×25 mL）で抽出する。有機相を塩酸（1 N、25 mL）、飽和重炭酸ナトリウム（25 mL）、食塩水で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、減圧下に濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；メタノール／クロロホルム、1／9）により精製すると、表題の化合物が得られる；IR（NaCl）：3301、2916、2365及び1613 cm⁻¹；A P C I－M S（m/z）[M+H]⁺ = 659。

20

30

【0426】

（実施例747）

N³－{（1S, 2R）－1－ベンジル－2－ヒドロキシ－3－〔（3－メトキシベンジル）アミノ〕プロピル}－4'－メトキシ－N⁵，N⁵－ジプロピル〔1, 1'－ビフェニル〕－3, 5－ジカルボキサミド塩酸塩（X）

ステップ1：4－メトキシフェニルボロン酸（463 mg、3．05 mmol）、3－ブromo－5－〔（ジプロピルアミノ）カルボニル〕安息香酸（X L V I I I、1．02 g、3．05 mmol）及びリン酸カリウム（1．29 g、6．10 mmol）からなる1, 2－ジメトキシエタン（10 mL）及び水（5 mL）中の混合物をアルゴンで15分間脱気し、塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（I I）（21 mg、0．03 mmol）を加え、反応混合物を再びアルゴンで脱気し、85℃に一晩加熱する。反応混合物を20～25℃に冷却し、珪藻土充填物に通過させる。

40

【0427】

塩酸（1 N）を用いて、濾液をpH = 4に酸性化し、酢酸エチルで抽出する。有機相を水及び食塩水で洗浄し、乾燥させる（硫酸マグネシウム）。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル；酢酸エチル／酢酸、99／1）により精製すると、5－〔（ジプロピルアミノ）カルボニル〕－4'－メトキシ〔1, 1'－ビフェニル〕－3－カルボン酸（I X－L、667 mg）が得られる；E S I－M S（m/z）[M+H]⁺ = 356。

50

【0428】

ステップ2：5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸(IX-L、ステップ1、316mg、0.89mmol)、(2R,3S)-3-アミノ-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール二塩酸塩(VIII、332mg、0.89mmol)、HOBt(181mg、1.34mmol)及びN-メチルモルホリン(0.37g、3.56mmol)からなる塩化メチレン(8mL)及びジメチルホルムアミド(2mL)中の混合物を20~25℃で15分間攪拌し、EDC(257mg、1.34mmol)を加え、反応混合物を4.5時間攪拌する。反応混合物を塩化メチレンと水との間に分配する。有機相を塩酸(1N)、水及び食塩水で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、濃縮する。濃縮物を最少量のメタノールに溶かし、塩酸で処理し(エーテル中1.0Mの混合物3mL、3mmol)、10分間攪拌する。更なるエーテルを加えて、残りの生成物を沈殿させる。濾過により沈殿物を集め、真空中、50℃で乾燥させると、表題の化合物が得られる；mp=205~209℃；IR(ATR)：2964及び1649 cm^{-1} ；APCI-MS(m/z) [M+H]⁺=638。

【0429】

(実施例748)

N³-{(1S,2R)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N⁵, N⁵-ジプロピル[1,1'-ビフェニル]-3,5-ジカルボキサミド塩酸塩(X)

ステップ1：tert-ブチル(1S,2R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート(V、500mg、1.67mmol)及び3-メトキシベンジルアミン(VI、0.34g、2.51mmol)からなる2-プロパノール(3mL)中の混合物を還流で一晩加熱し、放置して20~25℃に冷却し、減圧下に濃縮する。残留物を、酢酸エチル/ヘキサンから結晶化させ、濾過により集めると、tert-ブチル(1S,2R)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピルカルバメート(VII、575mg)が固体として得られた：ESI-MS(m/z)：437 [M+H]⁺。

【0430】

ステップ2：tert-ブチル(1S,2R)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピルカルバメート(VII、ステップ1、535mg、1.23mmol)からなるメタノール(2mL)中の混合物を塩酸(エーテル中1.0M混合物3.2mL、3.2mmol)で処理し、20~25℃で30分間攪拌し、エーテルを沈殿物が生成するまで加える。濾過により沈殿物を集めると、(2R,3S)-3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-2-ブタノール二塩酸塩(VIII)が得られる。

【0431】

ステップ3：5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボン酸(IX、188mg、0.56mmol)、(2R,3S)-3-アミノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-2-ブタノール二塩酸塩(VIII、ステップ2、230mg、0.56mmol)、HOBt(114mg、0.84mmol)及びN-メチルモルホリン(0.23g、2.24mmol)からなる塩化メチレン(6mL)及びジメチルホルムアミド(1mL)中の混合物を20~25℃で15分間攪拌し、EDC(161mg、0.84mmol)を加え、反応混合物を20~25℃で一晩攪拌する。反応混合物を水、1Nの塩酸、水及び食塩水で洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、減圧下に濃縮すると、表題の化合物が得られる；mp 230~233℃；IR(ATR)：2965、1651、1596及び1267 cm^{-1} ；ESI-MS(m/z) [M+H]⁺=644。

【0432】

(実施例 749)

$N^3 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - N^5$, $N^5 - \text{ジプロピル} [1, 1' - \text{ビフェニル}] - 3, 5 - \text{ジカルボキサミド塩酸塩} (X)$

実施例 748 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、 $(2R, 3S) - 3 - \text{アミノ} - 4 - (3, 5 - \text{ジフルオロフェニル}) - 1 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] - 2 - \text{ブタノール二塩酸塩} (VII I)$ の代わりに、 $(2R, 3S) - 3 - \text{アミノ} - 1 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] - 4 - \text{フェニル} - 2 - \text{ブタノール二塩酸塩} (VII I)$ を使用すると、表題の化合物が得られる； $mp = 214 \sim 219^\circ C$ ； $IR (KBr) : 3227, 2961, 1632$ 及び 1605 cm^{-1} ； $ESI - MS (m/z) [M + H]^+ = 608$ 。 10

【0433】

(実施例 750)

$N^3 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 4' - [(ジメチルアミノ) \text{スルホニル}] - N^5$, $N^5 - \text{ジプロピル} - 1, 1' - \text{ビフェニル} - 3, 5 - \text{ジカルボキサミド} (X)$

ステップ 1：フラスコに、 $1, 1' - \text{ビス} (ジフェニルホスフィノ) \text{フェロセン} - \text{ジクロロパラジウム} 1 : 1$ 錯体 (37 mg 、 0.05 mmol)、酢酸カリウム (492 mg 、 4.5 mmol) 及びビス (ピナコラト) ジボロン (408 mg 、 1.6 mmol) を充填し、減圧下に 15 分間脱気し、アルゴンで掃気する。この混合物に、メチル - 3 - ブロモ - 5 - $[(ジプロピルアミノ) \text{カルボニル}] \text{ベンゾエート} (XXI, 500 \text{ mg}, 1.5 \text{ mmol})$ の無水ジメチルスルホキシド (9 mL) 中の混合物を加え、反応混合物を $80^\circ C$ で 4 時間攪拌する。反応混合物を、 $20 \sim 25^\circ C$ に冷却し、トルエン (50 mL) で希釈し、水 ($3 \times 150 \text{ mL}$)、食塩水で洗浄し、乾燥させ (硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮すると、メチル 3 - $[(ジプロピルアミノ) \text{カルボニル}] - 5 - (4, 4, 5, 5 - \text{テトラメチル} - 1, 3, 2 - \text{ジオキサボロラン} - 2 - \text{イル}) \text{ベンゾエート}$ が得られる； $ESI - MS (m/z) [M + H]^+ = 390$ 。 20

【0434】

ステップ 2：メチル 3 - $[(ジプロピルアミノ) \text{カルボニル}] - 5 - (4, 4, 5, 5 - \text{テトラメチル} - 1, 3, 2 - \text{ジオキサボロラン} - 2 - \text{イル}) \text{ベンゾエート}$ (ステップ 1、 534 mg 、 1.4 mmol)、4 - ブロモベンゼンジメチルスルホンアミド (363 mg 、 1.4 mmol) 及び炭酸ナトリウム (水中 2 M の混合物 2 mL 、 4.1 mmol) からなるトルエン (10 mL) 中の混合物を減圧下に 15 分間脱気し、次いで、アルゴンで掃気する。パラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) (40 mg 、 0.025 mmol) を加え、反応混合物を減圧下に 15 分間脱気し、次いで、アルゴンで掃気する。反応混合物を還流下に 4 時間加熱し、 $20 \sim 25^\circ C$ に冷却し、珪藻土及び硫酸ナトリウムの充填物で濾過し、濾液を濃縮し、減圧下に濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ；酢酸エチル／ヘキサン、 $1/1$) により精製すると、メチル 4' - $[(ジメチルアミノ) \text{スルホニル}] - 5 - [(ジプロピルアミノ) \text{カルボニル}] [1, 1' - \text{ビフェニル}] - 3 - \text{カルボキシレート} (XXXVII I)$ が得られる； $ESI - MS (m/z) [M + H]^+ = 447$ 。 30 40

【0435】

ステップ 3：メチル 4' - $[(ジメチルアミノ) \text{スルホニル}] - 5 - [(ジプロピルアミノ) \text{カルボニル}] [1, 1' - \text{ビフェニル}] - 3 - \text{カルボキシレート} (XXXVII I)$ 、ステップ 2、 555 mg 、 1.24 mmol) からなるメタノール (6 mL) 及び水酸化ナトリウム (水中 6.0 M の混合物 2 mL 、 12 mmol) 中の混合物を $20 \sim 25^\circ C$ で 4 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチル (40 mL) と水 (40 mL) との間に分配する。塩酸 (1 N) で水性相を $pH = 4$ まで酸性化し、エーテル ($3 \times 100 \text{ mL}$) で抽出し、合わせた有機相を減圧下に濃縮すると、メチル 4' - $[(ジメチルアミノ) \text{スルホニル}] - 5 - [(ジプロピルアミノ) \text{カルボニル}] [1, 1' - \text{ビフェニル}] - 3 - \text{カル}$ 50

ボン酸 (IX-XXXXIX) が得られる; NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.37、8.12、7.89、7.80、3.51、3.22、2.76、1.74、1.59、1.02 及び 0.79。

【0436】

ステップ4: 酸 (IX-XXXXIX、ステップ3、150 mg、0.35 mmol)、(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール二塩酸塩 (VIII、129 mg、0.35 mmol)、HOBt (47 mg、0.35 mmol) 及び N-メチルモルホリン (122 μ L、1.1 mmol) からなる混合物を塩化メチレン (4 mL) 中で15分間攪拌し、EDC (107 mg、0.62 mmol) を加え、反応混合物を一晩攪拌する。反応混合物を水で希釈し、塩化メチレン (3 $\times$ 25 mL) で抽出する。有機相を塩酸 (1 N、25 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (25 mL)、食塩水で洗浄し、乾燥させ (硫酸ナトリウム)、減圧下に濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; 酢酸エチル 100% からメタノール/クロロホルム、1/9) による精製により、表題の化合物が得られる; IR (ATR): 2932、2837 及び 1593 cm⁻¹; AP CI-MS (m/z) [M+H]⁺ = 715。

10

【0437】

(実施例 751)

N³-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-4'-[(ジメチルアミノ)スルホニル]-N⁵, N⁵-ジプロピル-1, 1'-ビフェニル-3, 5-ジカルボキサミド (X)

20

実施例 750 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-ヨードベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール二塩酸塩 (VIII) を使用すると、表題の化合物が得られる; IR (ATR): 3303、2930、2872 及び 1614 cm⁻¹; AP CI-MS (m/z) [M+H]⁺ = 811。

【0438】

(実施例 752)

N¹-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N³, N³-ジプロピル-5-(3-チエニル)イソフタルアミド塩酸塩 (X)

30

ステップ1: テトラフルオロホウ酸水素水溶液 (H₂O 中 48 重量%、12.9 mmol) 中のメチル 3-アミノ-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾエート (XLVII、1.0 g、3.60 mmol) の氷冷混合物に、亜硝酸ナトリウム水溶液 (0.25 g、3.60 mmol) の氷冷混合物を滴下する。混合物を10分間攪拌し、次いで、酢酸エチルで抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、ジアゾニウム塩が得られ、これを、更に精製することなく使用する; NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 9.26、8.86、8.71、4.03、3.50、3.22、1.75、1.60、1.01 及び 0.79。

【0439】

ステップ2: メタノール中のチオフェン-3-ボロン酸 (1.0 g、7.82 mmol) の混合物に、二フッ化水素カリウム (2.01 g、25.8 mmol) の水性濃混合物を滴下する。反応混合物を10分間攪拌し、減圧下に濃縮する。生成した固体をアセトンで抽出し、減圧下に濃縮すると、粗製物質が得られ、これを、アセトン/エーテルから再結晶させると、トリフルオロ(3-チエニル)ホウ酸カリウムが得られる; ES I-MS (m/z) [M+H]⁺ = 151。

40

【0440】

ステップ3: ホウ酸トリフルオロ(3-チエニル)カリウム (ステップ2、0.69 g、1.82 mmol)、ジアゾニウム塩 (XLVII、ステップ1、0.42 g、2.19 mmol) 及び酢酸鉛 (0.02 g、0.09 mmol) からなる混合物を暗所で、アルゴンを用いて15分間パージする。ジオキサン (8 mL) を加え、反応混合物をアル

50

ゴンで脱気し、20～25℃で一晩攪拌する。反応混合物をエーテルで希釈し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下に濃縮すると、メチル3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-(3-チエニル)ベンゾエート(XLIX)が得られ、これを、フラッシュクロマトグラフィー(シリカ；酢酸エチル／ヘキサン、1／1)により精製する；ESI-MS(m/z) [M+H]⁺ = 346。

【0441】

ステップ4：メチル3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-(3-チエニル)ベンゾエート(XLIX、ステップ3、0.31g、0.88mmol)のTHF／メタノール／水酸化ナトリウム(3／1／1、5mL)中の混合物を40℃で2時間攪拌する。反応を20～25℃に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。水性相をpH=4まで酸性化し、酢酸エチルで抽出する。有機相を水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下に濃縮すると、3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-(3-チエニル)安息香酸(IX-L)が得られる；ESI-MS(m/z) [M+H]⁺ = 332。

10

【0442】

ステップ5：3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-(3-チエニル)安息香酸(IX-L、ステップ4、0.26g、0.79mmol)、(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール二塩酸塩(VIII、0.26g、0.71mmol)、HOBt(0.16g、1.18mmol)及びトリエチルアミン(0.44mL、3.15mmol)からなるDMF(4mL)中の混合物を20～25℃で10分間攪拌し、EDC(0.23g、1.18mmol)を加え、反応混合物を4時間攪拌する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を塩酸(1N)、水及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下に濃縮する。再結晶化(塩化メチレン／ヘキサン、1／1)により、表題の化合物が得られる；mp=199～201℃；IR(KBr)：3278、2961、2874及び2837cm⁻¹；ESI-MS(m/z) [M+H]⁺ = 614。

20

【0443】

(実施例753)

N-{(1R, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシー-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-メチル-5-ペンタノイルベンズアミド(X)

30

ステップ1：塩化オキサリル(733mg、5.77mmol)からなる塩化メチレン(5mL)中の氷冷攪拌混合物に、ジメチルホルムアミド3滴を加える。10分後に、3-(メトキシカルボニル)-5-メチル安息香酸(LXXIII、560mg、2.89mmol)を加える。反応混合物を1時間攪拌し、減圧下に濃縮すると、酸塩化物(LXXIV)が得られ、これを、更に精製することなく使用する。

【0444】

ステップ2：酸ハロゲン化物(LXXIV、ステップ1、612mg、2.89mmol)及び臭化銅(I)(415mg、2.89mmol)からなるテトラヒドロフラン(5mL)中の-78℃の攪拌混合物に、塩化マグネシウムブチル(テトラヒドロフラン中2.0Mの混合物1.44mL、2.89mmol)を加える。反応混合物を20～25℃に加温し、飽和塩化アンモニウムを加えることによりクエンチし、エーテルで希釈する。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下に濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ；ヘキサン／酢酸エチル、6.5／1)により精製すると、メチル3-メチル-5-ペンタノイルベンゾエート(LXXVI)が得られる；NMR(300MHz、CD₃OD)：□8.43、8.05、3.96、3.01、1.77、1.55及び1.22。

40

【0445】

ステップ3：メチル3-メチル-5-ペンタノイルベンゾエート(LXXVI、ステップ2、133mg、0.605mmol)のメタノール(1mL)中の混合物をテトラヒ

50

ドロフラン／メタノール／水酸化ナトリウム（2 N）（3／1／1、3 mL）と共に3日間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄する。水性相を分離し、塩酸（1 N）で酸性化し、塩化メチレンで抽出する。有機相を乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮すると、3-メチル-5-ペンタノイル安息香酸（I X-L X X V I I）が得られる；NMR（300 MHz、CD₃OD）： δ 8.44、8.03、3.10、2.33、1.78、1.64及び1.34。

【0446】

ステップ4：3-メチル-5-ペンタノイル安息香酸（I X-L X X V I I、112 mg、0.589 mmol）、（2 R, 3 S）-3-アミノ-4-（3, 5-ジフルオロフェニル）-1-〔（3-メトキシベンジル）アミノ〕-2-ブタノール二塩酸塩（V I I I、239 mg、0.589 mmol）、HOBt（80 mg、0.589 mmol）及びN-メチルモルホリン（250 mg、2.47 mmol）からなる塩化メチレン（3 mL）中の混合物に、EDC（203 mg、1.06 mmol）を加える。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、酢酸エチルと水との間に分配する。有機相を、塩酸（1 N）、飽和重炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄し、乾燥させ（硫酸ナトリウム）、濾過し、減圧下に濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；塩化メチレン／メタノール、12／1）による精製により、表題の化合物が得られる；IR（ATR）：3297、2957、1687及び1628 cm⁻¹；APCI-MS（m/z）[M+H]⁺ = 539。

【0447】

（実施例754）

N¹-（4-ヒドロキシブチル）-N³-〔（1 S）-2-ヒドロキシ-1-（4-ヒドロキシベンジル）-3-〔（3-メトキシベンジル）アミノ〕プロピル〕-5-メチル-N¹-プロピルイソフタルアミド（X）

ステップ1：メチル（2 S）-3-〔4-（ベンジルオキシ）フェニル〕-2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノプロパノエート（1.79 g、4.65 mmol）からなるTHF／メタノール／水（1／2／1、16 mL）中の混合物に、水酸化リチウム（340 mg、13.9 mmol）を加え、この混合物を20～25℃で12時間攪拌する。クエン酸（10%）で混合物をクエンチする。生成した混合物を酢酸エチル（3×15 mL）で抽出する。合わせた有機抽出物を水で3回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、（2 S）-3-〔4-（ベンジルオキシ）フェニル〕-2-〔tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕プロパン酸が得られ、これを、精製することなく続行する。（2 S）-3-〔4-（ベンジルオキシ）フェニル〕-2-〔tert-ブトキシカルボニル）アミノ〕プロパン酸（10.0 g、27.0 mmol）からなるTHF（200 mL）中の-78℃の攪拌混合物に、NMM（3.20 mL、29.0 mmol）及びクロロギ酸イソブチル（3.8 mL、29.0 mmol）を加える。冷浴を外し、反応混合物を1時間攪拌し、次いで濾過する。濾液を冷たく保ち、次のステップで使用する。エーテル（110 mL）及び水酸化カリウム（40%、35 mL）からなる氷冷攪拌混合物に徐々に、1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン（8.40 g、57.0 mmol）を加える。ガス生成が終了するまで、反応混合物を攪拌する。有機相を分離し、徐々に、ステップ2からの混合無水物濾液の氷冷攪拌混合物に加える。反応混合物を1時間攪拌した後に、窒素を、混合物中に10分間気泡導入する。生成した混合物を減圧下に濃縮し、酢酸エチル（200 mL）で希釈し、水（100 mL）で洗浄する。有機相を飽和重炭酸ナトリウム及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、ジアゾケトンが得られ、これを、精製又は同定することなく続行する。エーテル（100 mL）中のジアゾケトンの氷冷攪拌混合物に、臭化水素酸（48%、4 mL、73 mmol）を加える。冷浴を外し、反応混合物を30分間攪拌し、エーテルと水との間に分配する。有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウム及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、tert-ブチル（1 S）-1-〔4-（ベンジルオキシ）ベンジル〕-3-ブロモ-2-オキソプロピルカルバメート（I V）が得られ、これを、更に精製又は同定することなく使用する。te

tert-ブチル (1S) - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) ベンジル] - 3 - ブロモ - 2 - オキソプロピルカルバミン酸 (IV) のイソプロパノール / THF (2 / 1、150 mL) 中の -78℃ の攪拌混合物に徐々に、ホウ水素化ナトリウム (1.15 g、30.0 mmol) を加える。反応混合物を 30 分間攪拌し、続いて、水 (30 mL) を加える。生成した混合物を 20 ~ 25℃ に加温し、30℃ を上回らない水浴中、減圧下に濃縮する。粗製残留物を酢酸エチル中に溶かし、水及び食塩水で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、ブロモヒドリン (bromohydrin) が固体として得られる。ブロモヒドリンからなるエタノール (150 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) 中の氷冷攪拌混合物に、水酸化カリウム (1 N) エタノール混合物 (36 mL、36 mmol) を加える。冷浴を外し、反応混合物を 30 分間攪拌する。生成した混合物を酢酸エチルと水との間に分配する。有機相を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ; ヘキサン / 酢酸エチル、5 / 1) による精製により、tert-ブチル (1S) - 2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 1 - [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V、ジアステレオマーの 8 / 1 混合物として) が得られる; NMR (500 MHz、CDCl₃) 7.44 ~ 7.32、7.14、6.93、5.07、4.45、3.61、3.00 ~ 2.60 及び 1.39。

【0448】

ステップ 2: 4 - ベンジルオキシ酪酸 (2.69 g、13.8 mmol)、プロピルアミン (0.82 g、13.8 mmol)、HOBt (2.05 g、15.2 mmol)、N-メチルモルホリン (1.68 g、16.6 mmol) 及び EDC (2.91 g、15.2 mmol) からなる DMF (6 mL) 中の混合物を 20 ~ 25℃ で 18 時間攪拌する。混合物を酢酸エチル (40 mL) で希釈し、水 (10 mL)、塩酸 (1 N、10 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (10 mL) 及び食塩水 (10 mL) で洗浄する。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、4 - (ベンジルオキシ) - N-プロピルブタンアミド (2.59 g) が得られる; APCIMS (m/z) [M+H]⁺ = 236。

【0449】

ステップ 3: 4 - (ベンジルオキシ) - N-プロピルブタンアミド (2.59 g、11.0 mmol) からなる THF (8 mL) 中の氷冷攪拌混合物に、水素化アルミニウムリチウム (0.54 g、14.3 mmol) を加える。反応混合物を 40 ~ 50℃ に 5 時間加熱する。冷却されている反応混合物を水 (0.5 mL)、水酸化ナトリウム (2 N、1.0 mL) 及び食塩水 (0.5 mL) でクエンチし、次いで、エーテル (30 mL) で希釈する。生成した沈殿物を濾別し、エーテル相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、N - [4 - (ベンジルオキシ) ブチル] - N-プロピルアミン (2.41 g) が得られる; APCIMS (m/z) : 222 [M+H]⁺。

【0450】

ステップ 4: N - [4 - (ベンジルオキシ) ブチル] - N-プロピルアミン (2.31 g、10.44 mmol)、3 - (エトキシカルボニル) - 5 - メチル安息香酸 (2.18 g、10.44 mmol)、HOBt (1.56 g、11.49 mmol)、N-メチルモルホリン (1.37 mL、12.52 mmol) 及び EDC (2.20 g、11.49 mmol) からなる DMF (12 mL) 中の混合物を 20 ~ 25℃ で 18 時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、水 (2 × 20 mL)、塩酸 (1 N、20 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (20 mL) 及び食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ; ヘキサン / 酢酸エチル、1 / 1) による精製により、エチル 3 - { [4 - (ベンジルオキシ) ブチル] (プロピル) アミノ } カルボニル - 5 - メチルベンゾエート (1.79 g) が得られる;

NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.80, 7.64, 7.40, 7.38-7.16, 4.50-4.43, 4.34-4.29, 3.53-3.30, 3.20-3.06, 2.41-2.36, 1.70-1.40, 1.36-1.29, 0.94-0.84 and 0.82-0.72; APCI-MS (m/z) $[M + H]^+ = 412$.

【0451】

ステップ5: エチル 3- { [[4- (ベンジルオキシ) ブチル] (プロピル) -アミノ] カルボニル } - 5-メチルベンゾエート (1.75 g, 4.25 mmol) からなる THF/エタノール/水 (1/2/1, 30 mL) 中の混合物に、水酸化リチウム 0.31 g、12.76 mmol) を加える。反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで、濃塩酸 (0.5 mL) を用いて pH = 3 に酸性化する。反応混合物を酢酸エチル (2 × 30 mL) で抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮すると、3- { [[4- (ベンジルオキシ) ブチル] (プロピル) アミノ] カルボニル } - 5-メチル安息香酸 (IX, 1.63 g) が得られる; ESI-MS (m/z) $[M + H]^+ = 384$ 。 10

【0452】

ステップ6: tert-ブチル (1S) - 2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] - 1- [(2S) - オキシラニル] エチルカルバメート (V, 1.58 g, 4.28 mmol) 及び 3-メトキシベンジルアミン (VI, 825 μ L, 6.42 mmol) からなる イソプロパノール (45 mL) 中の混合物を 90 °C に 4 時間加熱する。20 ~ 25 °C に冷却し、反応混合物を減圧下に濃縮する。フラッシュクロマトグラフィー (シリカ; 塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム 98/1/1 から 95/: 4/1) による精製により、tert-ブチル (1S, 2R) - 1- [4- (ベンジルオキシ) ベンジル] - 2-ヒドロキシ-3- [(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピルカルバメート (VII, 1.97 g) が得られる; NMR (300 MHz, MeOH- d_4): δ 7.41 ~ 6.79, 5.05, 4.33 ~ 3.33, 3.74, 3.54, 3.03 ~ 2.46 及び 1.29; ESI-MS (m/z) $[M + H]^+ = 507$ 。 20

【0453】

ステップ7: ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチル (1S, 2R) - 1- [4- (ベンジルオキシ) ベンジル] - 2-ヒドロキシ-3- [(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピルカルバメート (VII, ステップ6, 2.34 g, 4.62 mmol) を塩酸 (ジオキサン中 4.0 M の混合物 12 mL, 48 mmol) で 2 時間処理する。生成した沈殿物を濾過により集め、エーテルで洗浄し、減圧下に一晚乾燥させると、(2R, 3S) - 3-アミノ-4- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] - 1- [(3-メトキシベンジル) アミノ] - 2-ブタノール塩酸塩 (VIII) が得られる; NMR (300 MHz, MeOH- d_4): δ 7.44 ~ 6.96, 5.05, 4.21, 3.83, 3.65) 及び 3.21 ~ 2.77; ESI-MS (m/z) $[M + H]^+ = 407$ 。 30

【0454】

ステップ8: 3- { [[4- (ベンジルオキシ) ブチル] (プロピル) アミノ] カルボニル } - 5-メチル安息香酸 (IX, 310 mg, 0.809 mmol)、(2R, 3S) - 3-アミノ-4- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] - 1- [(3-メトキシベンジル) アミノ] - 2-ブタノール塩酸塩 (VIII, 359 mg, 0.809 mmol) 及びヘキサフルオロリン酸プロモトリピロリジノホスホニウム (415 mg, 0.890 mmol) からなる塩化メチレン (10 mL) 中の氷冷攪拌混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (285 μ L, 1.62 mmol) を滴下する。生成した混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次いで、20 ~ 25 °C に加温する。4 時間後に、反応を減圧下に濃縮し、酢酸エチルと水との間に分配する。水性相を分離し、酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下に濃縮する。濃縮物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカ; 塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム 96/3/0.5) による精製により、N¹ - { (1S, 2R) - 1- [4- (ベンジルオキ 40

シ) ベンジル] - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] プロピル} - N³ - [4 - (ベンジルオキシ) ブチル] - 5 - メチル - N³ - プロピルイソフタルアミド (X) が得られる;

NMR (300

MHz, アセトン - d₆): δ 7.99-6.74, 5.01 4.51-4.29, 4.36, 4.01,

3.80, 3.55-3.16, 2.98-2.82, 2.65-2.62, 2.36, 1.85-1.29, 1.01

及び 0.68; ESI-MS (m/z) [M + H]⁺ = 772.

10

【0455】

ステップ 9: N¹ - {(1 S, 2 R) - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) ベンジル] - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] プロピル} - N³ - [4 - (ベンジルオキシ) ブチル] - 5 - メチル - N³ - プロピルイソフタルアミド (X, 100 mg, 0.130 mmol) 及び炭素担持パラジウム (10%, 100 mg) からなる無水酢酸 (5 mL) 中の混合物を、35 psi の水素雰囲気下に 5 時間振盪する。生成した混合物を珪藻土で濾過し、メタノールで洗浄する。合わせた濾液を減圧下に濃縮する。濃縮物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ; ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム 97/3/0.05 から 93/7/0.05 の勾配) により精製することにより、表題の化合物が得られる;

20

NMR (300

MHz, CD₃OD): δ 7.55-6.64, 4.19, 3.99-3.72, 3.63-3.36, 3.21-3.09,

2.79-2.69, 2.39, 1.90-1.40, 1.29 及び 1.02-0.6; ESI-MS (m/z) [M

+ H]⁺ = 592.

【0456】

(実施例 755)

N¹ - {(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] プロピル} - N³ - (3 - (ヒドロキシプロピル) - 5 - メチル - N³ - プロピルイソフタルアミド (X) 30

実施例 754 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、3 - {[4 - (ベンジルオキシ) ブチル] (プロピル) アミノ} - カルボニル} - 5 - メチル安息香酸 (IX) の代わりに 3 - {[3 - (ベンジルオキシ) プロピル] (プロピル) アミノ} カルボニル} - 5 - メチル安息香酸 (IX) を使用すると、表題の化合物が得られる; ESI-MS (m/z) [M + H]⁺ = 578.

【0457】

(実施例 756)

N¹ - {(1 S, 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] プロピル} - 5 - メチル - N³, N³ - ジプロピルイソフタルアミド (X) 40

ステップ 1. 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5 - メチル安息香酸 (IX, 150 mg, 0.570 mmol), (2 R, 3 S) - 3 - アミノ - 4 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 1 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] - 2 - ブタノール塩酸塩 (VII, 274 mg, 0.571 mmol), N, N - ジイソプロピルエチルアミン (400 μ L, 2.28 mmol) 及び HOBt (116 mg, 0.857 mmol) からなるジクロロメタン (10 mL) 中の攪拌混合物に、EDC (165 mg, 0.857 mmol) を加える。生成した混合物を 20 ~ 25 °C で 16 時間攪拌する。反応混合物をジクロロメタンと水との間に分配する。水性相を分離し、ジクロロメタン (3 $\times$ 15 50

mL)で抽出する。合わせた有機相を水で洗浄し、乾燥させ(硫酸マグネシウム)、減圧下に濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ;ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム、97/3/0.05)による精製により、 $N^1 - \{(1S, 2R) - 1 - [4 - (\text{ベンジルオキシ}) \text{ベンジル}] - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル}\} - 5 - \text{メチル} - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド}$ が得られる;ESI-MS (m/z) $[M+H]^+ = 652$ 。

【0458】

ステップ2: $N^1 - \{(1S, 2R) - 1 - [4 - (\text{ベンジルオキシ}) \text{ベンジル}] - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル}\} - 5 - \text{メチル} - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド}$ (140mg、0.215mmol)及び炭素担持パラジウム(10%、140mg)からなる無水酢酸(5mL)中の混合物を35psiの水素雰囲気下に5時間振盪する。生成した混合物を珪藻土で濾過し、メタノールで洗浄する。合わせた濾液を減圧下に濃縮する。濃縮物をフラッシュクロマトグラフィー(シリカ;塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム勾配、97/3/0.05から93/7/0.05に)により精製すると、表題の化合物が得られる;IR (KBr) 2962、2931、1611、1594及び1263 cm^{-1} ;ESI-MS (m/z) $[M+H]^+ = 562$ 。

【0459】

(実施例757)

$N^1 - \{(1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 3 - \{[3 - (2, 4 - \text{ジメチルフェニル}) \text{プロピル}] \text{アミノ}\} - 2 - \text{ヒドロキシプロピル}\} - 5 - \text{メチル} - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド}$ (X)

ステップ1:tert-ブチル(1S, 2R)-1-[(2S)-オキシラニル]-2-フェニルエチルカルバメート(V、247mg、0.939mmol)、炭酸ナトリウム(299mg、2.82mmol)及び3-(2, 4-ジメチルフェニル)プロピルアミン(VI、628mg、2.82mmol)からなる攪拌混合物を還流しながら一晩加熱する。反応混合物を20~25℃に冷却し、減圧下に濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ;塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム、98/2/1)により精製すると、tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-{ [3-(2, 4-ジメチルフェニル)プロピル] アミノ}-2-ヒドロキシプロピルカルバメート(VII)が得られる;NMR (300MHz、CD₃OD): δ 7.22~7.16、3.81、3.18、2.77、2.54、2.15、2.13、1.89及び1.23。

【0460】

ステップ2:tert-ブチル(1S, 2R)-1-ベンジル-3-{ [3-(2, 4-ジメチルフェニル)プロピル] アミノ}-2-ヒドロキシプロピルカルバメート(VII、180mg、0.423mmol)からなるジオキサン(2mL)中の攪拌混合物に、塩酸(ジオキサン中4Nの混合物0.32mL、1.27mmol)を加える。反応混合物を一晩攪拌し、減圧下に濃縮すると、(2R, 3S)-3-アミノ-1-{ [3-(2, 4-ジメチルフェニル)プロピル] アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール塩酸塩(VIII)が得られる;NMR (300MHz、CDCl₃): δ 7.14、3.73、2.70、2.32及び1.86。

【0461】

ステップ3:(2R, 3S)-3-アミノ-1-{ [3-(2, 4-ジメチルフェニル)プロピル] アミノ}-4-フェニル-2-ブタノール塩酸塩(VIII、163mg、0.411mmol)、3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチル安息香酸(IX、108mg、0.411mmol)、HOBt(55mg、0.411mmol)及びN-メチルモルホリン(133mg、1.32mmol)からなる塩化メチレン(5mL)中の混合物に、EDC(142mg、0.740mmol)を加える。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、酢酸エチルと水との間に分配する。有機相を塩酸(1N)、飽和重炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄し、乾燥させ(硫酸ナトリウム)、濾過し、減圧下に

濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ；塩化メチレン／メタノール／水酸化アンモニウム、95／5／1）により精製すると、表題の化合物が得られる；IR（ATR）：3299、2930及び1614 cm^{-1} ；APCI-MS（ m/z ）[M+H]⁺ = 572。

【0462】

（実施例758）

N¹ - ((1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[3-(4-メチルフェニル)プロピル]アミノ}プロピル) - 5-メチル-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド塩酸塩(X)

実施例757の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、3-(2, 4-ジメチルフェニル)プロピルアミン)の代わりに3-(4-メチルフェニル)プロピルアミンを使用すると、表題の化合物が得られる；IR（ATR）：3282、2929及び1594 cm^{-1} ；APCI-MS（ m/z ）[M+H]⁺ = 558。 10

【0463】

（実施例759）

N¹ - {(1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[3-(メトキシベンジル)アミノ]プロピル} - 5-メチル-N³, N³-ジプロピルイソフタルアミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S) - 1 - [(2S) - オキシラニル] - 2-フェニルエチルカルバメート(V)及び3-メトキシベンジルアミン(VI)及び「5-Me-PHTH」(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる；MS [M+H]⁺ = 546. 3。 20

【0464】

（実施例760）

N - {(1S, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[3-(メトキシベンジル)アミノ]プロピル} - 1, 3-ジオキソ-2-プロピル-5-イソインドリンカルボキサミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S) - 1 - [(2S) - オキシラニル] - 2-フェニルエチルカルバメート(V)及び3-メトキシベンジルアミン(VI)及び1, 3-ジオキソ-2-プロピルイソインドリン-5-カルボン酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる；MS [M+H]⁺ = 516. 2。 30

【0465】

（実施例761）

N - {(1R, 2R) - 1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-{[3-(メトキシベンジル)アミノ]プロピル} - 3-ブロモ-5-メチルベンズアミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、ベンジル(1S) - 1 - [(2S) - オキシラニル] - 2-フェニルエチルカルバメート(V)及び3-メトキシベンジルアミン(VI)及び3-ブロモ-5-メチル安息香酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる；MS [M+H]⁺ = 497. 1、499. 1。 40

【0466】

（実施例762）

3-ブロモ-N - {(1S, 2R) - 1-(3, 5-ジフルオロベンジル) - 2-ヒドロキシ-3-{[3-(メトキシベンジル)アミノ]プロピル} - 5-メチルベンズアミド(X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S) - 2 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル]エチルカルバメート(V)及び3-メトキシベンジルアミン(VI)及び3-ブロモ-5-メチル安息香酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる；MS [M+H]⁺ = 533. 3、535. 3。 50

【0467】

(実施例763)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - \{ [3 - (\text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 4 - \text{メチル} - N^3, N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、ベンジル(1S) - 1 - [(2S) - オキシラニル] - 2 - フェニルエチルカルバメート(V)及び3 - メトキシベンジルアミン(VI)及び3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル] - 4 - メチル安息香酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる; $MS [M+H]^+ = 546.4$ 。

10

【0468】

(実施例764)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5 - \text{ジフルオロベンジル}) - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - \{ [3 - (\text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 4 - \text{メチル} - N^3, N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S) - 2 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(2S) - オキシラニル]エチルカルバメート(V)及び3 - メトキシベンジルアミン(VI)及び3 - [(ジプロピルアミノ)カルボニル] - 4 - メチル安息香酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる; $MS [M+H]^+ = 582.3$ 。

20

【0469】

(実施例765)

$N^3 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - (\text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}) \text{プロピル}] - 4 - \text{メチル} - N^1, N^1 - \text{ジプロピルイソフタルアミド} (X)$

3 - ブロモ - 4 - メチル安息香酸(10.94 g、43.25 mmol)、シアン化銅(I)(7.75 g、86.5 mmol)及び1 - メチル - 2 - ピロリジノン(75 ml)を160℃に一晩加熱する。混合物を冷却し、真空蒸留すると、残留物が得られ、これを塩酸(6N、60 ml)中で10分間攪拌する。生成した固体を濾過により集め、水、エーテルで洗浄し、乾燥させる。固体を、水酸化ナトリウム(2N、250 ml)中、90℃に3時間加熱し、次いで、混合物を冷却し、20～25℃で一晩攪拌する。濃塩酸を用いて反応を約pH3に酸性化すると、沈殿物が得られる。濾過により固体を集め、水で洗浄し、次いで、沸騰水中で碎き、濾過し、真空炉中、60℃で乾燥させる。固体をメタノール(75 ml)中に溶かし、濃塩酸(5 ml)を加え、混合物を一晩還流させる。次いで、混合物を冷却し、減圧下に濃縮する。クロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/塩化メチレン、8/92)により、5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチル安息香酸が得られる。

30

【0470】

塩化メチレン(14 ml)中の5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチル安息香酸(250 mg、1.3 mmol)及びトリエチルアミン(0.72 ml、5.2 mmol)に、ジエチルシアノピロカーボネート(90%、0.24 ml、1.4 mmol)を攪拌しながら加える。1分後に、(2R, 3S) - 3 - アミノ - 1 - [(3 - メトキシベンジル)アミノ] - 4 - フェニル - 2 - ブタノール二塩酸塩(VIII、485 mg、1.3 mmol)を加え、反応を一晩攪拌する。混合物を濃縮し、続いて、クロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/塩化メチレン 8/92)により処理することにより、3 - [(3 - (1S, 2R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(3 - メトキシベンジル)アミノ]プロピル)アミノ)カルボニル] - 4 - メチルベンゾエートが得られる。

40

【0471】

3 - [(3 - (1S, 2R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(3 - メトキシベンジル)アミノ]プロピル)アミノ)カルボニル] - 4 - メチルベンゾエート(200 mg、0.5 mmol)を、10 mlのジエチルエーテルに溶解し、10 mlの塩化メチレンを加え、混合物を一晩還流させる。次いで、混合物を冷却し、減圧下に濃縮する。クロマトグラフィー(シリカゲル; メタノール/塩化メチレン 8/92)により、5 - (メトキシカルボニル) - 2 - メチル安息香酸が得られる。

50

g、0.42 mmol)を、テトラヒドロフラン／メタノール／水(2／1／1、2 ml)中の水酸化リチウム(39 mg、0.96 mmol)で処理し、混合物を20～25℃で一晩攪拌する。混合物をデカンテーションし、上澄みを濃縮すると、3-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]アミノ)カルボニル]-4-メチル安息香酸が得られる。

【0472】

3-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]アミノ)カルボニル]-4-メチル安息香酸(124 mg、0.27 mmol)をトリエチルアミン(0.07 ml、0.54 mg)及び塩化メチレン(3 ml)に溶かし、攪拌しながらジエチルシアノピロカーボネート(90%、0.06 ml、0.32 mmol)で2分間処理する。ジプロピルアミン(0.04 ml、0.32 mmol)を加え、攪拌を一晩継続する。有機相を塩化メチレンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム(2×50 ml)及び食塩水(50 ml)で洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。クロマトグラフィー(シリカゲル；メタノール／塩化メチレン、8／92)により、表題の化合物が得られる；MS [M+H]⁺ = 546.3。

10

【0473】

(実施例766)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-(2-フリル)-5-メチルベンズアミド(X)

20

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-ブロモ-5-メチルベンズアミド(X、実施例761、295 mg、0.59 mmol)、2-フラニルボロン酸(133 mg、1.19 mmol)及び炭酸ナトリウム(366 mg、2.95 mmol)をジメチルホルムアミド(5 ml)中で混合し、窒素流下に15分間散布する。テトラキス(トリフェニルホスフィノ)パラジウム(136 mg、0.12 mmol)を加え、混合物を100℃に一晩加熱する。混合物を20～25℃に冷却し、クロロホルム(50 ml)で希釈し、水(3×100 ml)で抽出する。有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウム(2×100 ml)及び食塩水(100 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮する。残留物をクロマトグラフィー処理(シリカゲル；メタノール／塩化メチレン、8／92)すると、表題の化合物が得られる；MS [M+H]⁺ = 485.3。

30

【0474】

(実施例767)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3', 5, 5'-トリメチル-1, 1'-ビフェニル-3-カルボキサミド(X)

実施例766の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、3, 5-ジメチルフェニルボロン酸を使用すると、表題の化合物が得られる；MS [M+H]⁺ = 523.3。

【0475】

(実施例768)

3'-アセチル-N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(X)

40

実施例766の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、3-アセチルフェニルボロン酸を使用すると、表題の化合物が得られる；MS [M+H]⁺ = 537.3。

【0476】

(実施例769)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3'-メトキシ-5-メチル[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(X)

50

実施例 766 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、3-メトキシフェニルボロン酸を使用すると、表題の化合物が得られる；MS $[M+H]^+ = 525.3$ 。

【0477】

(実施例 770)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド(X)

実施例 766 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、フェニルボロン酸を使用すると、表題の化合物が得られる；MS $[M+H]^+ = 495.3$ 。

【0478】

(実施例 771)

3-メチル-5-(3-チエニル)安息香酸(IX)

実施例 766 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、2-チオフェンボロン酸及び3-ブロモ-5-メチル安息香酸メチルを使用すると、メチル3-メチル-5-(3-チエニル)ベンゾエートが得られる。

【0479】

テトラヒドロフラン/メタノール/水(8ml、2:1:1)中で、メチル3-メチル-5-(3-チエニル)ベンゾエート(257mg、1.1mmol)を水酸化リチウム(186mg、4.4mmol)で処理し、混合物を20~25℃で2時間攪拌する。混合物を酸性化し、濃縮すると、表題の化合物が得られる；MS $[M+H]^+ = 217.0$ 。

【0480】

(実施例 772)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-メチル-5-(3-チエニル)ベンズアミド(X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、ベンジル(1S)-1-[(2S)-オキシラニル]-2-フェニルエチルカルバメート(V)及び3-メトキシベンジルアミン(VI)及び3-メチル-5-(3-チエニル)安息香酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる；MS $[M+H]^+ = 501.2$ 。

【0481】

(実施例 773)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-メチル-5-(2-チエニル)ベンズアミド(X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、ベンジル(1S)-1-[(2S)-オキシラニル]-2-フェニルエチルカルバメート(V)及び3-メトキシベンジルアミン(VI)及び3-メチル-5-(2-チエニル)安息香酸)を使用すると、表題の化合物が得られる；MS $[M+H]^+ = 501.2$ 。

【0482】

(実施例 774)

N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-メチル-5-(3-チエニル)ベンズアミド(X)

実施例 4、5 及び 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S)-2-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(2S)-オキシラニル]エチルカルバメート(V)及び3-メトキシベンジルアミン(VI)及び3-メチル-5-(3-チエニル)安息香酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる；MS $[M+H]^+ = 537.2$ 。

【0483】

(実施例 775)

N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-

10

20

30

40

50

〔(3-ヨードベンジル)アミノ〕プロピル} - 3-メチル-5-(3-チエニル)ベンズアミド (X)

実施例4、5及び6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、tert-ブチル(1S)-2-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-〔(2S)-オキシラニル〕エチルカルバメート(V)及び3-ヨードベンジルアミン(VI)及び3-メチル-5-(3-チエニル)安息香酸(IX)を使用すると、表題の化合物が得られる；MS [M+H]⁺ = 633.1。

【0484】

(実施例776)

N-〔(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-〔(3-メトキシベンジル)アミノ〕プロピル} - 4-メチル-3-(3-チエニル)ベンズアミド (X) 10

実施例4、5、6及び766の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、ベンジル(1S)-1-〔(2S)-オキシラニル〕-2-フェニルエチルカルバメート(V)及び3-メトキシベンジルアミン(VI)及び3-ブロモ-4-メチル安息香酸(IX)及び3-チオフェンボロン酸を使用すると、表題の化合物が得られる；MS [M+H]⁺ = 501.2。

【0485】

(実施例777)

N¹-〔(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-〔(3-メトキシベンジル)アミノ〕プロピル} - N³, N³, N⁵, N⁵-テトラプロピルベンゼン-1, 3, 5-トリカルボキサミド塩酸塩 (X) 20

チャートA、更に調製1~13、実施例1~13、321~48~579、597~622及び624~631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な試薬を使用すると、表題の化合物が得られる；HRMS (FAB) = 659.4155。

【0486】

(実施例778)

N¹-〔(1S, 2R)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-〔(3-エチルベンジル)アミノ〕-2-ヒドロキシプロピル} - N³, N³-ジプロピルベンゼン-1, 3, 5-トリカルボキサミド (X)

チャートA、更に調製1~13、実施例1~13、321~48~579、597~622及び624~631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な試薬を使用すると、表題の化合物が得られる；MS (M+H)⁺ = 609.2。 30

【0487】

(実施例779)

エチル3-〔(〔(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-〔(3-メトキシベンジル)アミノ〕プロピル}アミノ)カルボニル]-5-〔(ジプロピルアミノ)カルボニル〕ベンゾエート塩酸塩 (X)

チャートA、更に調製1~13、実施例1~13、321~48~579、597~622及び624~631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な試薬を使用すると、表題の化合物が得られる；HRMS (FAB) = 604.3392。 40

【0488】

(実施例780)

N¹-〔(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-3-〔(3-メトキシベンジル)アミノ〕プロピル} - N³, N³-ジプロピルベンゼン-1, 3, 5-トリカルボキサミド (X)

チャートA、更に調製1~13、実施例1~13、321~48~579、597~622及び624~631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な試薬を使用すると、表題の化合物が得られる；MS (M+H)⁺ = 591.0。

【0489】

(実施例781)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピル} - 5 - \{ [(\text{トリフルオロメチル}) \text{スルホニル}] \text{アミノ} \}$ イソフタルアミド (X)

チャートA及びチャートT、更に調製1～13、実施例1～13、321～48～579、597～622及び624～631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な試薬を使用すると、表題の化合物が得られる； $MS (M+H)^+ = 679.2$ 。

【0490】

(実施例782)

$5 - \text{アミノ} - N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド} (X)$ 10

チャートA及びチャートT、更に調製1～13、実施例1～13、321～48～579、597～622及び624～631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な試薬を使用すると、表題の化合物が得られる； $MS (M+H)^+ = 547.3$ 。

【0491】

(実施例783)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピル} - 5 - [(\text{トリフルオロアセチル}) \text{アミノ}]$ イソフタルアミド (X)

チャートA及びチャートT、更に調製1～13、実施例1～13、321～48～579、597～622及び624～631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な試薬を使用すると、表題の化合物が得られる； $MS (M+H)^+ = 643.2$ 。 20

【0492】

(実施例784)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5 - [(\text{メチルスルホニル}) \text{アミノ}] - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイソフタルアミド塩酸塩} (X)$

チャートA及びチャートT、更に調製1～13、実施例1～13、321～48～579、597～622及び624～631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な試薬を使用すると、表題の化合物が得られる； $MS (M+H)^+ = 625.0$ 。 30

【0493】

(実施例785)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピル} - 5 - [(\text{チエン} - 2 - \text{イルスルホニル}) \text{アミノ}]$ イソフタルアミド塩酸塩 (X)

チャートA及びチャートT、更に調製1～13、実施例1～13、321～48～579、597～622及び624～631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な試薬を使用すると、表題の化合物が得られる； $MS (M+H)^+ = 693.1$ 。

【0494】

(実施例786)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピル} - 5 - [(\text{チエン} - 2 - \text{イルカルボニル}) \text{アミノ}]$ イソフタルアミド (X)

チャートA及びチャートT、更に調製1～13、実施例1～13、321～48～579、597～622及び624～631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な試薬を使用すると、表題の化合物が得られる； $MS (M+H)^+ = 657.2$ 。

【0495】

(実施例787)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - \text{ベンジル} - 2 - \text{ヒドロキシ} - 3 - [(3 - \text{メトキシベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5 - (\text{メタクリロイルアミノ}) - N^3$, $N^3 - \text{ジプロピルイ}$ 50

ソフタルアミド (X)

チャートA及びチャートT、更に調製1～13、実施例1～13、321～48～579、597～622及び624～631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な試薬を使用すると、表題の化合物が得られる；MS (M+H)⁺ = 615. 1。

【0496】

(実施例788)

N¹ - { (1S, 2R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] プロピル } - 5 - [(2, 2 - ジメチルプロパノイル) アミノ] - N³, N³ - ジプロピルイソフタルアミド (X)

チャートA及びチャートT、更に調製1～13、実施例1～13、321～48～579、597～622及び624～631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な試薬を使用すると、表題の化合物が得られる；MS (M+H)⁺ = 631. 3。 10

【0497】

(実施例789)

N¹ - { (1S, 2R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] プロピル } - 5 - [(フェニルスルホニル) アミノ] - N³, N³ - ジプロピルイソフタルアミド (X)

チャートA及びチャートT、更に調製1～13、実施例1～13、321～48～579、597～622及び624～631の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、適切な試薬を使用すると、表題の化合物が得られる；MS (M+H)⁺ = 687. 2。 20

【0498】

(実施例790)

N - { (1S, 2R) - 1 - ベンジル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(3 - メトキシベンジル) アミノ] プロピル } - 5 - (メチルチオ) ペンタンアミド

実施例588～592及び597～619の一般的な手順に従い、適切な出発原料を使用すると、表題の化合物が得られる；C₂₄H₃₅N₂O₃SでのHRMS m/z (M+H) 算出値 = 431. 2363、実測値 = 431. 2397。

【0499】

(実施例791)

tert - ブチル (2R, 3S) - 3 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) スルホニル] - プロパノイル } アミノ) - 2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルブチル (3 - メトキシベンジル) カルバメート 30

実施例588～592及び597～619の一般的な手順に従い、適切な出発原料を使用すると、表題の化合物が得られる；M+HでのHRMS算出値 = 620. 3369、実測値 = 620. 3379。

【0500】

(実施例7922)

ブチルシクロプロピルアミン塩酸塩 (VI)

トリエチルホスホノアセテート (22. 4 g、0. 1 mol) のジグリム (diglyme) 13 mL 溶液を、鉱油中のジグリム 13 mL 及び水素化ナトリウム (60%、5. 7 g、0. 12 mol) からなる混合物に加える。水素発生がやんだら、ジグリム (12 mL) 中の 1, 2 - エポキシヘキサン (12 g、0. 12 mol) を加える。混合物を 25℃で1日、140℃で3時間攪拌する。水酸化ナトリウムからなる混合物 (水 25 mL 中 15 g) を冷却しながら加える。混合物を15時間還流させ、冷水 (100 mL) で希釈し、エーテル (3×50 mL) で洗浄する。硫酸 (25%) で pH = 2 まで酸性化し、エーテル (5×25 mL) で抽出し、無水硫酸ナトリウムでエーテルを乾燥させ、濾過し、濃縮すると、2 - ブチルシクロプロパンカルボン酸が得られる。この酸 (5. 0 g、0. 035 mmol) をジクロロメタン (15 mL) 中で塩化チオニル (5. 1 g、3. 1 mL) と共に 60℃に15時間加熱する。反応混合物を蒸留 (76℃から80℃) すると、酸塩化物が得られ、これを、アセトン (15 mL) に溶かし、-10℃に冷却し、水 (50

5 mL) 中のアジ化ナトリウム (2.2 g、33.8 mmol) で処理する。反応混合物を -10°C で更に1時間攪拌し、次いで、氷/水の上に注ぎ、エーテル (3 × 10 mL) で抽出し、乾燥させ、減圧下に $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で、乾燥するまで慎重に蒸発させる。残留物をトルエン (15 mL) に溶かし、激しく攪拌しながら、 100°C に1時間慎重に加熱する。濃塩酸 (7 mL) を加え、反応混合物を15分間還流させる。酸性層を乾燥するまで蒸発させると、表題の化合物が得られる； $\text{MH}^{+} = 114.2$ 。

【0501】

(実施例 793)

2-アミノメチル-3-メチルフラン (VI)

3-メチルフロ酸 (4.0 g、32 mmol) を DMF (10 mL) に $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で溶かし、1, 1-カルボニルジイミダゾール (5.7 g、35 mmol) を加える。15分後に、アンモニアを、混合物中に約2分間気泡導入する。この混合物を $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で2時間攪拌し、次いで、混合物を減圧下に濃縮する。残留物を酢酸エチルと10%クエン酸水溶液との間に分配する。層を分離し、水性層を更なる酢酸エチル (2 ×) で抽出する。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウムで、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。放置すると、結晶を生成し、これを濾過により単離し、少量の酢酸エチル/ヘキサン (80/20) で洗浄する；MS (ESI) : $\text{MH}^{+} : 126.1$ 。3-メチルフロ酸アミド (317 mg、2.5 mmol) を無水 THF (5 mL) に溶かす。水素化アルミニウムリチウム (230 mg、6.0 mmol) を一回で加え、混合物を還流まで一晩加熱する。混合物を 0°C に冷却し、THF/水 (50/50) を加えることによりクエンチする。次いで、混合物を THF で希釈し、珪藻土で濾過する。濾液を濃縮すると、表題の化合物が得られる；MS (ESI) : $(\text{M}-\text{H})^{+} : 109.1$ 。

【0502】

(実施例 794)

アミノメチル-3, 5-ジメチルイソオキサゾール (VI)

4-クロロメチル-3, 5-ジメチルイソオキサゾール (700 mg、4.8 mmol) を $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で濃アンモニア水溶液中に懸濁させ、一晩激しく攪拌する。反応混合物をイソプロピルアルコール/クロロホルム (10/90、2 ×) で抽出する。合わせた有機相を窒素流下に濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (メタノール/塩化メチレン (5~20%、1% トリエチルアミン)) で精製することにより、表題の化合物が得られる；MR (CDCl₃、300 MHz) δ 3.62、2.37、2.29 及び 1.44。

【0503】

(実施例 795)

5-ヒドロキシメチル-2-(2-メチルプロピル)チアゾール (VI)

イソバレロチオアミドを、J. Med. Chem. 41、602~617 (1998年) 中の手順に従い合成する。イソバレルアミド (10 g、9.9 mmol) を無水エーテル (400 mL) 中に懸濁させ、次いで、硫化リン (V) (4.4 g、0.99 mmol) を1回で加える。これを $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$ で2時間激しく攪拌し、次いで、濾過する。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を更に精製することなく使用する；MS (ESI) : $\text{MH}^{+} : 118.1$ 。

【0504】

イソバレロチオアミド (6.0 g、51 mmol) 及びホルミルクロロギ酸エチル (Heterocycles、32 (4)、693~701 (1991年)、5.0 g、33 mmol) を無水 DMF (20 mL) に溶かし、 95°C に4時間加熱する。次いで、反応を 0°C に冷却し、冷水 (50 mL) を加える。固体の重炭酸ナトリウムで、混合物を pH = 8 に塩基化し、次いで、エーテル (3 × 35 mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を水で、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 4~10% 溶離) により精製

10

20

30

40

50

すると、所望の生成物が得られる。NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.27、4.45~4.30、3.70~3.50、3.00~2.80、2.30~2.10、1.40~1.20 及び 1.10~0.90。

【0505】

エチル 2-(2-メチルプロピル)チアゾール-5-カルボキシレート (2.05 g、9.6 mmol) の THF (10 mL) 溶液を攪拌しながら、水素化アルミニウムリチウム (730 mg、19 mmol) の無水 THF (50 mL) 懸濁液に 0℃ で滴下する。添加が完了した後に、反応混合物を 20~25℃ で攪拌する。反応混合物を 0℃ に冷却し、水 (0.75 mL)、水酸化ナトリウム水溶液 (15%、0.75 mL) 及び水 (2.25 mL) を順次加える。この混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで、珪藻土で濾過する (THF 及びクロロホルム)。濾液を濃縮すると、5-ヒドロキシメチル-2-(2-メチルプロピル)チアゾールが得られる; MS (ESI): MH⁺: 172.1。 10

【0506】

(実施例 796)

3-(2-メチルプロピル)-5-アミノメチルイソキサゾール (VI)

イソバレルアルデヒド (5.4 mL、50 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.5 g、50.4 mmol) を水 (6 mL) 中で激しく攪拌する。これに、炭酸ナトリウム (2.65 g、25 mmol) の水 (15 mL) 溶液を加える。これを一晩激しく攪拌する。混合物をエーテルで抽出する。有機層を水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。これを、更に精製することなく、次の反応で使用する: MS (ESI): MH⁺: 102.1。 20

【0507】

プロパルギルアミン (8.0 mL、117 mmol) を塩化メチレン (60 mL) に溶かし、二炭酸ジ-tert-ブチル (25 g、114 mmol) を加える。これを一晩攪拌し、濃縮すると、BOC-保護されているプロパルギルアミンが得られ、これを、更に精製することなく使用する: MS (ESI): MNa⁺: 178.0。

【0508】

BOC-プロパルギルアミン (6.2 g、39.7 mmol) 及びイソバレロキシム (3.97 g、39.3 mmol) を塩化メチレン (60 mL) 中に溶かし、トリエチルアミン (0.55 mL、3.95 mmol) を加える。これを 0℃ に冷却し、漂白剤 (5% 水溶液、59.1 g) を激しく攪拌しながら滴下する。滴下が完了したら、混合物を放置して 22 時間かけて 20~25℃ に加温する。層を分離し、水性層を塩化メチレン (2×) で抽出する。合わせた有機抽出物を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン 5~10%) により精製すると、BOC 保護されている表題化合物が得られる; MS (ESI): MH⁺: 255.3。 30

【0509】

BOC 保護されている 3-(2-メチルプロピル)-5-アミノメチルイソキサゾール (2.4 g、9.3 mmol) を塩化メチレン (10 mL) に溶かし、20~25℃ でトリフルオロ酢酸 (10 mL) で処理する。これを 20~25℃ で 70 分間攪拌し、次いで、濃縮する。生成物を塩化メチレンに溶かし、塩基性 (pH=11) になるまで、炭酸カリウム水溶液 (1 M) で洗浄する。有機層を単離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、表題の化合物が得られる; MS (ESI): MH⁺: 155.2。 40

【0510】

(実施例 797)

tert-ブチル (3R)-2-オキソ-1-プロピルアゼパニルカルバメート (VI)

DMF (4 リットル) 中の N-tert-Boc-D-Lys-OH (10 g、41.4 mmol) に、ベンゾトリアゾール-イルオキシトリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (BOP、18.3 g、41.4 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (17 50

． 4 g、206.8 mmol)を加える；この反応を20～25℃で12時間攪拌する。次いで、反応を50 ml 容量まで濃縮し、酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム(3×)、水、1 Mの重硫酸カリウム及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮する。シリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製により、tert-ブチル(3R)-2-オキソアゼパニルカルバメート5.05 gが固体として得られる；使用される手順は、J. Med. Chem. 1999年、4193中に記載されている手順と同様である。M+H-(t-Boc) (m/e=129.2)、M+Na (m/e=251.1)。

【0511】

無水THF(20 ml)中の前記のラクタム(2 g、8.77 mmol)に、n-ブチルリチウム/ヘキサン(2.5 M、5.3 ml、13.2 mmol)を-78℃で加え、この反応混合物を1時間攪拌し、1-ブロモプロパン(3.2 ml、35.1 mmol)を加える。反応を1時間攪拌し、冷浴を外し、攪拌を更に16時間継続する。ヨウ化テトラブチルアンモニウム(0.49 g、2.63 mmol)を加え、反応を更に16時間攪拌する。反応を酢酸エチル/塩酸+水+水に分配し、混合物を水及び食塩水で洗浄し、濃縮する。シリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製により、表題の化合物が得られる；MS(M+Na+) 293.3。

10

【0512】

(実施例798)

$N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 3 - [(3\text{-エチルベンジル}) \text{アミノ}] - 2\text{-ヒドロキシプロピル} \} - 5\text{-メチル} - N^3$, $N^3\text{-ジプロピルイソフタルアミド (X)}$

20

J. Am. Chem. Soc. 1986年、3150に記載の手順に従い、 $N^1 - \{ (1S, 2R) - 1 - (3, 5\text{-ジフルオロベンジル}) - 2\text{-ヒドロキシ} - 3 - [(3\text{-ヨードベンジル}) \text{アミノ}] \text{プロピル} \} - 5\text{-メチル} - N^3$, $N^3\text{-ジプロピルイソフタルアミド}$ のトリフルオロ酢酸塩(92.9 mg、0.117 mmol)をトリエチルアミン(0.2 M、0.6 mL)に溶かし、この後、PdCl₂(PPh₃)₂(3.3 mg、0.005 mmol)及びヨウ化銅(I)(1.1 mg、0.006 mmol)を加える。反応を還流まで加熱する。反応を還流させている間に、トリメチルシリルアセチレン(0.02 ml、0.14 mmol)を、シリンジを介して加える。反応を、N₂(g)下に3時間還流させ、反応を20～25℃に冷却し、この後、重炭酸ナトリウム水溶液と酢酸エチルとの間に分配する。生成物を酢酸エチル(3×)で抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、減圧下に溶剤を除去する。

30

【0513】

TMS保護されているアセチレン(0.117 mmol)をメタノール(0.2 M、0.5 mL)に溶かし、その後、水酸化カリウム(1 M、0.7 mL、0.7 mmol)を加える。反応を20～25℃で6時間攪拌し、この後、混合物を重炭酸ナトリウムと酢酸エチルとの間に分配する。生成物を酢酸エチル(3×)で抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、その後、減圧下に溶剤を除去する。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル；塩基性条件下の1.5～2%イソプロパノール/クロロホルム；溶離溶剤100 mL当り水酸化アンモニウム数滴)により、表題の化合物が得られる；MS m/z (M+H)⁺ = 576.3。

40

【0514】

(実施例799)

1-フェニルシクロプロピルアミン(VI)

N. W. Werner et. al., J. Org. Syn. Coll. Vol. 5, 273-276に記載の手順に従い、アジ化ナトリウム(0.915 g、14.1 mmol)を徐々に、1-フェニルシクロプロパンカルボン酸(1.0 g、6.1 mmol)からなる濃硫酸(5 ml)及びジクロロメタン(10 ml)中の溶液に加える。硫酸ナトリウムが溶液から沈殿する。反応混合物を50℃に17時間加熱し、次いで、0℃に冷却する。水酸化ナトリウム(1 N)を用いて、混合物をpH=11まで塩基性にし、ジクロ

50

ロメタン (2×) で抽出する。有機層を合わせ、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル; イソプロピルアルコール/クロロホルム/水酸化アンモニウム 4/95/1) により精製すると、表題の化合物が得られる; $C_9H_{11}N$ の MS (ESI+) m/z (M+H)⁺ = 134。

【0515】

(実施例 800)

7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレンアミン (VI)

7-メトキシ-1-テトラロン (tetralone) (2.0 g、11.3 mmol)、塩酸ヒドロキシルアミン (1.56 g、22.6 mmol) 及び酢酸ナトリウム (1.8 g、22.6 mmol) をエタノール/水 (3/1、40 mL) 中に懸濁させる。この混合物を 100 °C に 45 分間加熱する。混合物を放置して一晩冷却し、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄すると、中間体オキシムが得られる: MS (ES) (M+H): 192.1。オキシムを氷酢酸 (25 mL) に溶かし、パラジウム/炭素 (500 mg) を加え、混合物を 50 psi 下に 20~25 °C で一晩水素化する。珪藻土で触媒を濾過し、メタノールで洗浄する。合わせた濾液を濃縮する。濃縮物をエーテルと共に碎くと、表題の化合物が得られる: MS (CI) (MH+): 178.2。

10

【0516】

(実施例 801)

3-アミノ-N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-2-メチルブタンアミド二塩酸塩

20

実施例 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール (VIII) から出発し、これを、3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-メチル酪酸 (IX) と反応させ、次いで、HCl で処理すると、表題の化合物が得られる; HRMS 算出値 = 400.2600、実測値 = 400.2596。

【0517】

(実施例 802)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-2-エチルヘキサナミド塩酸塩

実施例 6 の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール (VIII) から出発し、これを、2-エチルヘキサナ酸 (IX) と反応させると、表題の化合物が得られる; HRMS 算出値 = 427.2961、実測値 = 427.2961。

30

【0518】

(実施例 803)

N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-3-[(イソブチルスルホニル)アミノ]プロパンアミドトリフルオロアセテート

チャート I の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、(2R, 3S)-3-アミノ-1-[(3-ヨードベンジル)アミノ]-4-フェニル-2-ブタノール (VIII) から出発し、これを、N-(イソブチルスルホニル)-ベータ-アラニン (IX) と反応させると、表題の化合物が得られる; HRMS 算出値 = 588.1393、実測値 = 588.1379。

40

【0519】

(実施例 804)

N¹-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-N³-(イソブチルスルホニル)-ベータ-アラニンアミドトリフルオロアセテート

チャート I の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、(2R, 3S)-3-アミノ-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(3-ヨードベンジル)アミノ]-2

50

ーブタノール (V I I I) から出発し、これを、N- (イソブチルスルホニル) -ペー
 アラニン (I X) と反応させると、表題の化合物が得られる；M+H=624。

【0520】

(実施例805)

5-ブロモ-N¹-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒ
 ドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル) アミノ] プロピル}-N³, N³-ジプロピル
 イソフタルアミド塩酸塩

実施例6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、(2R, 3S)-3-アミノ
 -4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(3-ヨードベンジル) アミノ]-2-
 ブタノール (V I I I) から出発し、これを、3-ブロモ-5-[(ジプロピルアミノ) 10
 カルボニル] 安息香酸 (I X) と反応させると、表題の化合物が得られる；M+H=745。

【0521】

(実施例806)

N¹-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3
 -[(1-フェニルシクロプロピル) アミノ] プロピル}-5-メチル-N³, N³-ジ
 プロピルイソフタルアミド

実施例6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、(2R, 3S)-3-アミノ
 -4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1-[(1-フェニルシクロプロピル) アミノ
]-2-ブタノール (V I I I) から出発し、これを、3-[(ジプロピルアミノ) カル 20
 ボニル]-5-メチル安息香酸 (I X) と反応させると、置換アミン (X) が得られる；
 MH+=578。

【0522】

(実施例806. 1)

5-ブロモ-N¹-[(1S, 2R)-3-[(3-ブロモベンジル) アミノ]-1-
 (3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-N³, N³-ジプロピル
 イソフタルアミド

実施例6の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、(2R, 3S)-3-アミノ
 -1-[(3-ブロモベンジル) アミノ]-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-
 ブタノール塩酸塩 (V I I I) から出発し、これを、3-ブロモ-5-[(ジプロピルア 30
 ミノ) カルボニル] 安息香酸 (I X) と反応させると、表題の化合物が得られる；

NMR (500 MHz, CD₃OD): □ 7.85, 7.72, 7.69, 7.67,

7.52, 7.51, 6.88, 6.86, 6.74, 4.39-4.13, 3.95-3.88, 3.53-2.96,

2.82, 1.70, 1.50, 0.99 及び 0.71.

【0523】

(実施例807~1064)

チャートA及び実施例4~6、321~327、329~464、466~527、5
 29~579、597~619及び633~708に従い、重大な変更を加えずに、適切 40
 なアミン (V I I I) 及びアミド形成剤 (I X) を使用すると、次の化合物が得られる。

【0524】

【表 1 2 - 1】

実施例	置換されたアミン(X)
807	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-メチル-5-(2-プロピルペンタノイル)ベンズアミド
808	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{(3-エチルベンジル)アミノ}-2-ヒドロキシプロピル}-3-(2-エチルペンタノイル)-5-メチルベンズアミド
809	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-メチル-5-(2-プロピルペンタノイル)ベンズアミド
810	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-メチル-5-(2-プロピルペンタノイル)ベンズアミド
811	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-(2-エチルブタノイル)-5-メチルベンズアミド
812	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-(2-プロピルペンタノイル)イソフタルアミド
813	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-(2-エチルペンタノイル)-5-メチルベンズアミド
814	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-(2-プロピルペンタノイル)イソフタルアミド
815	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-(2-プロピルペンタノイル)イソフタルアミド
816	N-[(1S, 2R)-3-[(3-エチルベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)プロピル]-3-メチル-5-(2-プロピルペンタノイル)ベンズアミド
817	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-メチル-5-(2-プロピルペンタノイル)ベンズアミド
818	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-メチル-5-(2-プロピルペンタノイル)ベンズアミド
819	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(3-ピリジニル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド
820	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(4-ピリジニル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド
821	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-(1-プロピニル)イソフタルアミド

10

20

30

40

【表 1 2 - 2】

822	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-(1-プロピニル)イソフタルアミド	
823	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-(2-プロピニル)イソフタルアミド	
824	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-(2-プロピニル)イソフタルアミド	10
825	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
826	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-1-(3-チエニルメチル)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
827	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(2-チエニルメチル)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
828	N ¹ -{(1S)-1-[(1R)-2-(ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシエチル]-3-ブチニル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	20
829	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(3-チエニルメチル)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
830	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-1-(2-チエニルメチル)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
831	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-フリルメチル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
832	N ¹ -{(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
833	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(2-フリルメチル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	30
834	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
835	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
836	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-1-(1-ナフチルメチル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
837	2, 3, 5-トリデオキシ-3-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)-5-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-5-フェニル-1-チオ-D-エリスロ-ペンチトール	40
838	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3-フリルメチル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
839	N ¹ -{(1S)-1-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[(3-メトキシベンジル)アミノ]エチル]-3-メチルブチル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	

【表 1 2 - 3】

840	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
841	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
842	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(2-フリルメチル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
843	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(1-ナフチルメチル)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	10
844	N ¹ -{(1S)-1-[(1R)-2-(ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシエチル]-3-メチルブチル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
845	N ¹ -{(1S, 2R)-1-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
846	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
847	N ¹ -{(1S)-1-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[(3-メトキシベンジル)アミノ]エチル]-3-ブチニル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	20
848	N ¹ -{(1S)-1-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[(3-メトキシベンジル)アミノ]エチル]-3-ブチニル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
849	5-(ベンジルアミノ)-2, 3, 5-トリデオキシ-3-[(3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル)アミノ)-1-S-フェニル-1-チオ-D-エリスロ-ペンチトール	
850	N ¹ -{(1S, 2R)-1-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
851	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	30
852	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(1-ナフチルメチル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
853	N ¹ -{(1S)-1-[(1R)-2-(ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシエチル]-3-メチルブチル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
854	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
855	*N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(3-フリルメチル)-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	40
856	N ¹ -{(1S)-1-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[(3-メトキシベンジル)アミノ]エチル]-3-メチルブチル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
857	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	

【表 1 2 - 4】

858	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-(2-フリルメチル)-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
859	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
860	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-1-(1-ナフチルメチル)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
861	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	10
862	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-1-(2-チエニルメチル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
863	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-フリルメチル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
864	N ¹ -{(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-1-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	20
865	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(2-フリルメチル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
866	N ¹ -[(1S, 2R)-3-(ベンジルアミノ)-2-ヒドロキシ-1-(3-チエニルメチル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
867	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(2-チエニルメチル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
868	N ¹ -{(1S)-1-[(1R)-2-(ベンジルアミノ)-1-ヒドロキシエチル]-3-ブチニル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	30
869	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(3-チエニルメチル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
870	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(シクロヘキシルメチル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
871	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(3-チエニルメチル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
872	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(2-チエニルメチル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	40
873	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(2-フリルメチル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	

【表 1 2 - 5】

874	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-フリルメチル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
875	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
876	N ¹ -((1S)-1-{(1R)-1-ヒドロキシ-2-[(3-メトキシベンジル)アミノ]エチル}-3-メチルブチル)-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	10
877	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
878	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(1-ナフチルメチル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
879	N ¹ -{(1S, 2R)-1-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	20
880	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
881	N ¹ -{(1S, 2R)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ-1-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
882	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-[3-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	30
883	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
884	N ¹ -{(1S, 2R)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ-1-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
885	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
886	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-フルオロ-5-ヒドロキシベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	40
887	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-1-(3-フルオロ-5-ヒドロキシベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	

【表 1 2 - 6】

888	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-フルオロ-5-ヒドロキシベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
889	N ¹ -{(1S, 2R)-1-[3-(ベンジルオキシ)-5-フルオロベンジル]-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
890	N ¹ -{(1S, 2R)-1-[3-(ベンジルオキシ)-5-フルオロベンジル]-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	10
891	N-{(1S, 2R)-1-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]プロパンアミド	
892	N ¹ -{(1S, 2R)-1-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルペンタンジアミド	
893	3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]-N-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(1-ナフチルメチル)プロピル]プロパンアミド	
894	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(1-ナフチルメチル)プロピル]-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルペンタンジアミド	20
895	3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]-N-[(1S, 2R)-1-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]プロパンアミド	
896	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルペンタンジアミド	
897	3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]-N-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]プロパンアミド	
898	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルペンタンジアミド	30
899	3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]-N-[(1S, 2R)-1-(3-フリルメチル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]プロパンアミド	
900	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(2-フリルメチル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルペンタンジアミド	
901	3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]-N-[(1S, 2R)-1-(2-フリルメチル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]プロパンアミド	
902	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-フリルメチル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルペンタンジアミド	40
903	3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]-N-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(2-チエニルメチル)プロピル]プロパンアミド	
904	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(3-チエニルメチル)プロピル]-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルペンタンジアミド	

【表 1 2 - 7】

905	3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]-N-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(3-チエニルメチル)プロピル]プロパンアミド	
906	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(2-チエニルメチル)プロピル]-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルペンタンジアミド	
907	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-[(2R)-1-エチルピロリジニル]カルボニル}-5-メチルベンズアミド	
908	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-[(2S)-1-エチルピロリジニル]カルボニル}-5-メチルベンズアミド	10
909	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-[(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)カルボニル]-5-メチルベンズアミド	
910	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-[(1-エチル-4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]-5-メチルベンズアミド	
911	N ¹ -[(1S, 2S)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-2-{1-[(3-メトキシベンジル)アミノ]シクロプロピル}エチル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	20
912	N ¹ -[(1S, 2S)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-{1-[(3-エチルベンジル)アミノ]シクロプロピル}-2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
913	(1R, 2R, 3R)-N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]-N ² , N ² -ジプロピル-1, 2, 3-シクロプロパントリカルボキサミド	
914	(1R, 2R, 3R)-N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]-3-フェニル-N ² , N ² -ジプロピル-1, 2-シクロプロパンジカルボキサミド	30
915	(1R, 2R, 3R)-N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]-3-メチル-N ² , N ² -ジプロピル-1, 2-シクロプロパンジカルボキサミド	
916	(1R, 2R, 3S)-N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]-3-メチル-N ² , N ² -ジプロピル-1, 2-シクロプロパンジカルボキサミド	
917	(1R, 2R, 3S)-N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]-3-フェニル-N ² , N ² -ジプロピル-1, 2-シクロプロパンジカルボキサミド	40
918	(1R, 2R, 3S)-N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]-N ² , N ² -ジプロピル-1, 2, 3-シクロプロパントリカルボキサミド	
919	(1R, 2R, 3S)-3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]-N ² , N ² -ジプロピル-1, 2-シクロプロパンジカルボキサミド	

【表 1 2 - 8】

920	(1R, 2R, 3R)-3-(2-アミノ-2-オキシエチル)-N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-N ² , N ² -ジプロピル-1, 2-シクロプロパンジカルボキサミド	
921	(1R, 2R, 3S)-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-2-[2-(ジプロピルアミノ)-2-オキシエチル]-3-メチルシクロプロパンカルボキサミド	
922	(1R, 2R, 3R)-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-2-[2-(ジプロピルアミノ)-2-オキシエチル]-3-メチルシクロプロパンカルボキサミド	10
923	(1S, 2R, 3R)-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-2-[2-(ジプロピルアミノ)-2-オキシエチル]-3-フェニルシクロプロパンカルボキサミド	
924	(1S, 2R, 3S)-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-2-[2-(ジプロピルアミノ)-2-オキシエチル]-3-フェニルシクロプロパンカルボキサミド	
925	(1S, 2R, 3R)-N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-3-[2-(ジプロピルアミノ)-2-オキシエチル]-1, 2-シクロプロパンジカルボキサミド	20
926	(1S, 2R, 3S)-N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-3-[2-(ジプロピルアミノ)-2-オキシエチル]-1, 2-シクロプロパンジカルボキサミド	
927	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}イソフタルアミド	
928	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}イソフタルアミド	30
929	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}イソフタルアミド	
930	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-{メチル[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
931	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-5-{メチル[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	40
932	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-{プロピル[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}イソフタルアミド	
933	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-プロピル}-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	

【表 1 2 - 9】

934	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-[(フェニルスルホニル)アミノ]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
935	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-イソプロピルベンジル)アミノ]プロピル}-3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]プロパンアミド	
936	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]プロパンアミド	10
937	N-((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[3-(ジメチルアミノ)ベンジル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]プロパンアミド	
938	N-((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(2-エチル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]プロパンアミド	
939	N-((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(2-イソブチル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]アミノ}プロピル)-3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]プロパンアミド	20
940	N-((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(3-イソブチル-5-イソキサゾリル)メチル]アミノ}プロピル)-3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]プロパンアミド	
941	N-[(1S, 2R)-3-[(3-シクロプロピルベンジル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-3-[(ジプロピルアミノ)スルホニル]プロパンアミド	
942	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(3-シクロプロピルベンジル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	30
943	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(1, 3-チアゾール-2-イル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
944	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(1, 3-オキサゾール-2-イル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
945	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(3-アセチルベンジル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
946	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(3-アセチルベンジル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	40
947	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(3-アセチルベンジル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(アミノスルホニル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	

【表 12-10】

948	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(3-アセチルベンジル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(メチルスルホニル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
949	N ¹ -[(1S, 2R)-3-{[3-(ジエチルアミノ)ベンジル]アミノ}-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
950	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(4-モルホリニル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	10
951	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(1-ピペラジニル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
952	N ¹ -[(1S, 2R)-3-{[3-(アミノスルホニル)ベンジル]アミノ}-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
953	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-({3-[(ジメチルアミノ)スルホニル]ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	20
954	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(1-ピペリジニルスルホニル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
955	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(メチルスルホニル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
956	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(イソプロピルスルホニル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	30
957	N ¹ -[(1S, 2R)-3-{[3-(アミノカルボニル)ベンジル]アミノ}-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
958	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-({3-[(ジメチルアミノ)カルボニル]ベンジル}アミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
959	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(3-シアノベンジル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
960	3-({[(2R, 3S)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}メチル)フェニルカルバメート	40
961	3-({[(2R, 3S)-4-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}アミノ)-2-ヒドロキシブチル]アミノ}メチル)フェニルジメチルカルバメート	

【表 1 2 - 1 1】

962	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(1-プロピニル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
963	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(3-メチル-1-ブチニル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
964	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(2-プロピニル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	10
965	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(5-イソブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
966	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[3-(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
967	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[3-(5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	20
968	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(5-イソブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
969	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[3-(3-エチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
970	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(3-イソブチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	30
971	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(3-イソブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
972	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[3-(3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
973	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(2-エチル-1, 3-オキサゾール-5-イル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
974	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(2-イソブチル-1, 3-オキサゾール-5-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	40
975	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(5-イソブチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	

【表 1 2 - 1 2】

976	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(5-イソブチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
977	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
978	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(5-エチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	10
979	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
980	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(3-エチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
981	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(3-イソブチル-1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	20
982	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(3-イソブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
983	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(2-エチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
984	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(2-イソブチル-2H-テトラゾール-5-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	30
985	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(2-エチル-4-ピリミジニル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
986	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(2-イソプロピル-4-ピリミジニル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
987	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(2-エチニル-4-ピリミジニル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	40
988	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(6-イソプロピル-4-ピリミジニル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
989	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-({[6-(ジメチルアミノ)-4-ピリミジニル]メチル}アミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	

【表 1 2 - 1 3】

990	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-({[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリミジニル]メチル}アミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
991	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-({[4-(ジメチルアミノ)-2-ピリミジニル]メチル}アミノ)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
992	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(4-イソプロピル-2-ピリミジニル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	10
993	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(4-エチル-2-ピリミジニル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
994	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(5-エチル-3-ピリダジニル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
995	N ³ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[3-(ジメチルアミノ)ベンジル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド	20
996	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(5-イソプロピル-3-ピリダジニル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
997	N ³ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(1-プロピニル)ベンジル]アミノ}プロピル)-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド	
998	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(6-イソプロピル-4-ピリダジニル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	30
999	N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[3-(3-エチニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド	
1000	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(6-エチル-4-ピリダジニル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1001	N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[3-(3-イソプロピルベンジル)アミノ]プロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド	40
1002	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[(6-エチル-2-ピラジニル)メチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1003	N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[3-(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピル-3, 5-ピリジンジカルボキサミド	

【表 1 2 - 1 4】

1004	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[(6-イソプロピル-2-ピラジニル) メチル] アミノ} プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1005	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル) アミノ]-1-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル) プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1006	N ¹ -((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル)-3-[[3-(トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ} プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	10
1007	N ¹ -((1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンジル)-3-[[3-(トリフルオロメチル) ベンジル] アミノ} プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1008	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル) アミノ]-1-(2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンジル) プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1009	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[(1R, 2S)-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アミノ} プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	20
1010	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[[(1R, 2S)-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アミノ} プロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1011	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[[(1R, 2S)-6-エチル-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1012	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[[(1R, 2S)-6-エチル-2-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	30
1013	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(1H-インドール-5-イルメチル)-3-[(3-メトキシベンジル) アミノ] プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1014	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(3-エチルベンジル) アミノ]-2-ヒドロキシ-1-(1H-インドール-5-イルメチル) プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1015	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル) アミノ]-1-(3-メチルベンジル) プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1016	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル) アミノ]-1-(3-メチルベンジル) プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	40
1017	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル) アミノ]-1-[3-(トリフルオロメチル) ベンジル] プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	

【表 1 2 - 1 5】

1018	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピル-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1019	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(2-ピリジニルメチル)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1020	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(2-ピリジニルメチル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	10
1021	N ¹ -{(1S, 2R)-1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1022	N ¹ -{(1S, 2R)-1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1023	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	20
1024	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1025	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(3-ヒドロキシベンジル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1026	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(3-ヒドロキシベンジル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1027	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(4-メチルベンジル)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	30
1028	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(4-メチルベンジル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1029	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1030	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(4-フルオロ-3-メチルベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	40
1031	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1032	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(4-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	

【表 1 2 - 1 6】

1033	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(3-メトキシベンジル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1034	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(3-メトキシベンジル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1035	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	10
1036	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1037	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1038	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1039	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	20
1040	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1041	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジクロロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1042	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジクロロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	30
1043	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(4-(ジメチルアミノ)ベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1044	N ¹ -{(1S, 2R)-1-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1045	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1046	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	40
1047	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1048	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	

【表 1 2 - 1 7】

1049	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1050	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(4-イソプロピルベンジル)-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1051	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-[(6-メトキシ-2-ピリジニル)メチル]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	10
1052	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-[(6-メトキシ-2-ピリジニル)メチル]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1053	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-[(5-メチル-2-ピリジニル)メチル]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1054	N ¹ -{(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-[(5-メチル-2-ピリジニル)メチル]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	20
1055	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1056	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1057	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	30
1058	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	
1059	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(2-メトキシ-5-メチルベンジル)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1060	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(2-メトキシ-5-メチルベンジル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	40
1061	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(1, 3-チアゾール-2-イルメチル)プロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1062	N ¹ -[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]-1-(1, 3-チアゾール-2-イルメチル)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド	

【表 1 2 - 1 8】

1063	N ¹ -{(1S, 2R)-1-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド
1064	N ¹ -{(1S, 2R)-1-[(5-クロロ-2-チエニル)メチル]-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-1, 3, 5-ベンゼントリカルボキサミド

10

【0 5 2 5】

(実施例 1 0 6 5 ~ 1 1 5 5)

チャート A 及び実施例 4 ~ 6、3 2 1 ~ 3 2 7、3 2 9 ~ 4 6 4、4 6 6 ~ 5 2 7、5 2 9 ~ 5 7 9、5 9 7 ~ 6 1 9 及び 6 3 3 ~ 7 0 8 に従い、重大な変更を加えずに、適切なアミン (V I I I) 及びアミド形成剤 (I X) を使用すると、表題の化合物が得られる。

【0 5 2 6】

【表 1 3】

実施例	置換されたアミン(X)
1, 065	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンズアミド
1, 066	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド
1, 067	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド
1, 068	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-2-[(プロピルスルホニル)アミノ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド
1, 069	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-4-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンズアミド
1, 070	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-2-[(プロピルスルホニル)アミノ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド
1, 071	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド
1, 072	N-((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[[1-(3-エチルフェニル)シクロプロピル]アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド

20

30

40

【0 5 2 7】

【表 1 4】

1, 073	N-((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[1-(3-エチルフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-4-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンズアミド	
1, 074	N-((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[1-(3-エチルフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
1, 075	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	10
1, 076	N-((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[1-(3-エチルフェニル)-1-メチルエチル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
1, 077	N-((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-{[1-(3-エチルフェニル)シクロプロピル]アミノ}-2-ヒドロキシプロピル)-4-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジニルカルボニル)ベンズアミド	
1, 078	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	20
1, 079	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
1, 080	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチニルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
1, 081	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-4-ヒドロキシ-3-(1-ピペリジニルカルボニル)ベンズアミド	30
1, 082	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-2-カルボキサミド	
1, 083	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	

【0 5 2 8】

【表 1 5】

1, 084	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-2-カルボキサミド	
1, 085	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-ヒドロキシ-3-(1-ピペリジニルカルボニル)ベンズアミド	
1, 086	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-2-カルボキサミド	10
1, 087	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
1, 088	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-2-カルボキサミド	
1, 089	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-ヒドロキシ-3-(4-モルホリニルカルボニル)ベンズアミド	20
1, 090	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-[(エチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-2-カルボキサミド	
1, 091	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
1, 092	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-4-[(エチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-2-カルボキサミド	30
1, 093	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-ヒドロキシ-3-(4-モルホリニルカルボニル)ベンズアミド	
1, 094	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-4-[(プロピルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-2-カルボキサミド	
1, 095	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	40

【表 1 6】

1, 096	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-チアゾール-2-カルボキサミド
1, 097	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-4-ヒドロキシ-3-(1-ピペラジニルカルボニル)ベンズアミド
1, 098	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-チアゾール-2-カルボキサミド
1, 099	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド
1, 100	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-5-カルボキサミド
1, 101	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-ヒドロキシ-3-(1-ピペラジニルカルボニル)ベンズアミド
1, 102	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-5-カルボキサミド
1, 103	N ⁴ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4, 5-ジカルボキサミド
1, 104	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-5-カルボキサミド
1, 105	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-ヒドロキシ-N ³ -メチルイソフタルアミド
1, 106	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-4-メチル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-5-カルボキサミド

10

20

30

【0 5 3 0】

【表 17】

1, 107	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-2-[(エチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド
1, 108	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-2-カルボキサミド
1, 109	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-4-ヒドロキシ-N ³ -メチルイソフタルアミド
1, 110	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-4-メチル-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-2-カルボキサミド
1, 111	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-2-[(エチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド
1, 112	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-メチル-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-2-カルボキサミド
1, 113	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ -エチル-4-ヒドロキシイソフタルアミド
1, 114	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-2-カルボキサミド
1, 115	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-2-[(エチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド
1, 116	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-3-イソキサゾールカルボキサミド
1, 117	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ -エチル-4-ヒドロキシイソフタルアミド

10

20

30

【0531】

【表 18-1】

1, 118	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-3-イソキサゾールカルボキサミド	
1, 119	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]-2-[(プロピルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
1, 120	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]-3-[(メチルスルホニル)アミノ]-5-イソキサゾールカルボキサミド	10
1, 121	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]-N ³ -エチル-4-ヒドロキシイソフタルアミド	
1, 122	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-3-[(メチルスルホニル)アミノ]-5-イソキサゾールカルボキサミド	
1, 123	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]-2-[(プロピルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	20
1, 124	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]-5-(ヒドロキシメチル)-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
1, 125	N ³ -(シクロプロピルメチル)-N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]-4-ヒドロキシイソフタルアミド	
1, 126	5-シクロプロピル-N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	30
1, 127	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-2-[(プロピルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
1, 128	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]-5-イソプロピル-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
1, 129	N ³ -(シクロプロピルメチル)-N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-4-ヒドロキシイソフタルアミド	
1, 130	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-(イソペンチルアミノ)プロピル]-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	40
1, 131	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-2-[(プロピルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	

【表 1 8 - 2】

1, 132	N-[(1S, 2R)-3-(シクロプロピルアミノ)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド
1, 133	N-[(1S, 2R)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)プロピル]-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド
1, 134	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-ヒドロキシ-N ³ -イソブチルイソフタルアミド
1, 135	2-{[(シクロプロピルメチル)スルホニル]アミノ}-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド
1, 136	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-ヒドロキシ-N ³ -イソブチル-N ³ -メチルイソフタルアミド
1, 137	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-2-[(イソブチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド
1, 138	N ³ -(シクロプロピルメチル)-N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-ヒドロキシ-N ³ -メチルイソフタルアミド
1, 139	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-2-[(イソブチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド

10

20

【 0 5 3 2 】

【表 19】

1, 140	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-ヒドロキシ-N ³ -メチル-N ³ -プロピルイソフタルアミド	
1, 141	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-2-[(イソブチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
1, 142	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-4-ヒドロキシ-N ³ -メチル-N ³ -プロピルイソフタルアミド	10
1, 143	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-2-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
1, 144	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ -エチル-4-ヒドロキシ-N ³ -プロピルイソフタルアミド	
1, 145	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	20
1, 146	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ -エチル-4-ヒドロキシ-N ³ -プロピルイソフタルアミド	
1, 147	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-2-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	
1, 148	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-2-[(フェニルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	30
1, 149	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-4-ヒドロキシ-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	

【0533】

【表 20】

1, 150	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド
1, 151	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]-4-ヒドロキシ-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド
1, 152	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]-2-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド
1, 153	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]-4-ヒドロキシ-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド
1, 154	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル]-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド
1, 155	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-チアゾール-4-カルボキサミド

10

20

【0534】

(実施例 1156 ~ 1214)

チャート A 及び実施例 4 ~ 6、321 ~ 327、329 ~ 464、466 ~ 527、529 ~ 579、597 ~ 619 及び 633 ~ 708 に従い、重大な変更を加えずに、適切なアミン (V I I I) 及びアミド形成剤 (I X) を使用すると、表題の化合物が得られる。

【0535】

【表 2 1 - 1】

実施例	置換されたアミン(X)	MH+
1, 156	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-メチル-5-[プロピオニル(プロピル)アミノ]ベンズアミド	532.5
1, 157	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-1-ブチル-1H-インドール-5-カルボキサミド	元素分析:実測値:C73.58;H7_44N8.24
1, 159	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-3-[ブチル(プロピオニル)アミノ]-5-メチルベンズアミド	546.3
1, 160	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-4-メチル-1-プロピル-1H-インドール-6-カルボキサミド	500.3
1, 161	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-1-(1-プロピルブチル)-1H-インドール-6-カルボキサミド	542.2
1, 162	N ¹ -{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ ,N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	573.3
1, 163	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ ,N ³ -ジプロピル-5-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}イソフタルアミド	713.0
1, 164	3-[(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル]アミノ)カルボニル]-5-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]安息香酸	576.1
1, 165	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル)-N ³ ,N ³ -ジプロピル-5-プロパ-1-イニルイソフタルアミド	604.4
1, 166	N-{(1S, 2R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-2-(ジプロピルアミノ)イソニコチンアミド	HRMS=505.3176
1, 167	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-N ³ ,N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1, 168	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3,5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-[(エチルスルホニル)アミノ]-N ³ ,N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	

10

20

30

40

【表 2 1 - 2】

1, 169	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-[(プロピルスルホニル)アミノ]イソフタルアミド	
1, 170	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-[(イソプロピルスルホニル)アミノ]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	10
1, 171	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-[(イソブチルスルホニル)アミノ]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1, 172	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-[(チエン-2-イルスルホニル)アミノ]イソフタルアミド	
1, 173	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-[(2-フリルスルホニル)アミノ]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	20
1, 174	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-[(1, 3-チアゾール-5-イルスルホニル)アミノ]イソフタルアミド	
1, 175	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-[(1, 3-オキサゾール-5-イルスルホニル)アミノ]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	30
1, 176	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-[(1, 3-オキサゾール-4-イルスルホニル)アミノ]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1, 177	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-[(1, 3-チアゾール-4-イルスルホニル)アミノ]イソフタルアミド	
1, 178	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル]アミノ}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	40

【表 2 1 - 3】

1, 179	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-[(フェニルスルホニル)アミノ]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1, 180	5-{[(5-シアノピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}-N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1, 181	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-({[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)イソフタルアミド	

【 0 5 3 6 】

【表 2 2 - 1】

1, 182	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-{[(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル]アミノ}ベンズアミド	
1, 183	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]スルホニル)アミノ)ベンズアミド	
1, 184	3-{[(5-シアノピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ベンズアミド	10
1, 185	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-[(フェニルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	
1, 186	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-[(メチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	
1, 187	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-[(エチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	20
1, 188	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-[(プロピルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	
1, 189	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-[(イソブチルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	
1, 190	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-[(イソプロピルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	30
1, 191	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-{[(1-エチルプロピル)スルホニル]アミノ}ベンズアミド	
1, 192	3-[(シクロヘキシルスルホニル)アミノ]-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ベンズアミド	
1, 193	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-{[(1-プロピルブチル)スルホニル]アミノ}ベンズアミド	40
1, 194	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-[(チエン-2-イルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	

【表 2 2 - 2】

1, 195	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-3-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	
1, 196	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-3-[(イソキサゾール-5-イルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	
1, 197	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-3-[(イソキサゾール-3-イルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	10
1, 198	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-3-[(3-フリルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	
1, 199	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-3-[(チエン-3-イルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	
1, 200	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-3-[(1, 3-チアゾール-4-イルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	20
1, 201	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-3-[(1, 3-チアゾール-5-イルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	
1, 202	N-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-3-[(1, 3-チアゾール-2-イルスルホニル)アミノ]ベンズアミド	
1, 203	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-(イソペンチルアミノ)プロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-[[[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}イソフタルアミド	30
1, 204	N ¹ -[(1S, 2R)-3-アミノ-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-[[[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}イソフタルアミド	
1, 205	N ¹ -[(1S, 2R)-3-アミノ-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	
1, 206	N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-(イソペンチルアミノ)プロピル]-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	40
1, 207	N ¹ -(tert-ブチル)-N ³ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]イソフタルアミド	
1, 208	N ¹ -(tert-ブチル)-N ¹ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチルイソフタルアミド	

【表 2 2 - 3】

1, 209	5-ブromo-N ¹ -(tert-ブチル)-N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}イソフタルアミド	
1, 210	3-tert-ブトキシ-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}ベンズアミド	
1, 211	3-tert-ブトキシ-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチルベンズアミド	
1, 212	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}ベンズアミド	
1, 213	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド	
1, 214	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド	

10

20

【0 5 3 7】

(実施例 1 2 1 5 ~ 1 2 5 9)

チャート A 及び実施例 4 ~ 6、3 2 1 ~ 3 2 7、3 2 9 ~ 4 6 4、4 6 6 ~ 5 2 7、5 2 9 ~ 5 7 9、5 9 7 ~ 6 1 9 及び 6 3 3 ~ 7 0 8 に従い、重大な変更を加えずに、適切なアミン (V I I I) 及びアミド形成剤 (I X) を使用すると、表題の化合物が得られる。

【0 5 3 8】

【表 2 3 - 1】

実施例	置換されたアミン(X)	[M+H] ⁺
1, 215	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-2-ヒドロキシ-2-(4-メチルフェニル)アセトアミド	581.4
1, 216	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-4-ヒドロキシ-N ³ -メチルイソフタルアミド	610.4
1, 217	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)アセトアミド	642.4
1, 218	5-(アミノスルホニル)-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-2-メトキシベンズアミド	646.5
1, 219	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-4-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ベンズアミド	650.5
1, 220	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ヨードベンジル)アミノ]プロピル}-2-[(メチルスルホニル)アミノ]-1, 3-オキサゾール-4-カルボキサミド	621.4
1, 221	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	663.4
1, 222	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-N ³ , N ³ -ジプロピル-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)イソフタルアミド	651.4
1, 223	3-(シクロヘキシルカルボニル)-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチルベンズアミド	565.4
1, 224	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ -プロピルイソフタルアミド	540.4
1, 225	3-[シクロヘキシル(ヒドロキシ)メチル]-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-メトキシベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチルベンズアミド	567.4
1, 226	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-(4-メチル-1, 3-オキサゾール-2-イル)-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	647.5
1, 227	N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルピリジン-3, 5-ジカルボキサミド	567

10

20

30

40

【表 2 3 - 2】

1, 228	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[(3-イソブチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)メチル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	600
1, 229	N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルピリジン-3, 5-ジカルボキサミド	563
1, 230	N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-イソプロピルベンジル)アミノ]プロピル}-N ⁵ , N ⁵ -ジプロピルピリジン-3, 5-ジカルボキサミド	581
1, 231	N ¹ -[(1S, 2R)-3-[(1-アセチルピペリジン-4-イル)アミノ]-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシプロピル]-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	587
1, 232	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-[(3-ペント-1-イニルベンジル)アミノ]プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	618
1, 233	N ¹ -((1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[3-(4-ヒドロキシブト-1-イニル)ベンジル]アミノ}プロピル)-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	620
1, 234	1-{3-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}-L-プロリンアミド	593
1, 235	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ¹ -イソプロピル-5-メチルイソフタルアミド	538
1, 236	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ -エチル-N ³ , 5-ジメチルイソフタルアミド	538
1, 237	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , 5-ジメチル-N ³ -プロブ-2-イニルイソフタルアミド	548
1, 238	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ -イソブチル-5-メチルイソフタルアミド	552
1, 239	N ¹ -(sec-ブチル)-N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチルイソフタルアミド	552
1, 240	N ¹ -ブチル-N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチルイソフタルアミド	552
1, 241	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジエチル-5-メチルイソフタルアミド	552

10

20

30

40

【表 2 3 - 3】

1, 242	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , 5-ジメチル-N ³ -プロピルイソフタルアミド	552
1, 243	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ -イソプロピル-N ³ , 5-ジメチルイソフタルアミド	552
1, 244	N ¹ -ブチル-N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ¹ , 5-ジメチルイソフタルアミド	566
1, 245	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ -イソブチル-N ³ , 5-ジメチルイソフタルアミド	566
1, 246	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ -エチル-5-メチル-N ³ -プロピルイソフタルアミド	566
1, 247	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ -エチル-N ³ -イソプロピル-5-メチルイソフタルアミド	566
1, 248	N ¹ , N ¹ -ジアリル-N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチルイソフタルアミド	576
1, 249	3-(アゼパン-1-イルカルボニル)-N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチルベンズアミド	578
1, 250	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]-5-メチルベンズアミド	580
1, 251	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-[(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)カルボニル]-5-メチルベンズアミド	580
1, 252	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ³ , N ³ -ジイソプロピル-5-メチルイソフタルアミド	580
1, 253	N ¹ -ブチル-N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ¹ -エチル-5-メチルイソフタルアミド	580
1, 254	N ¹ -(シクロプロピルメチル)-N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-5-メチル-N ¹ -プロピルイソフタルアミド	592
1, 255	1-[3-[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル]アミノ]カルボニル]-5-メチルベンゾイル}-D-プロリンアミド	593

10

20

30

40

【表 2 3 - 4】

1, 256	N ¹ -シクロヘキシル-N ³ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-N ¹ , 5-ジメチルイソフタルアミド	592
1, 257	N ¹ -{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-{[1-(3-メチルフェニル)シクロプロピル]アミノ}プロピル}-5-メチル-N ³ , N ³ -ジプロピルイソフタルアミド	592
1, 258	N ³ -[(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-2-ヒドロキシ-3-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イルアミノ)プロピル]-N ⁵ , N ⁵ -ジイソプロピルピリジン-3, 5-ジカルボキサミド	579
1, 259	N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-ジフルオロベンジル)-3-[(3-エチルベンジル)アミノ]-2-ヒドロキシプロピル}-3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]アミノ}ベンズアミド	586.1

10

【0539】

前記の手順及び国際公開第99/33815号(1999年7月8日公開)に記載の手順に従い、次のプロドラッグ化合物を作製する。国際公開第99/33815号を、本願明細書ではその全体を参照により組み込む。

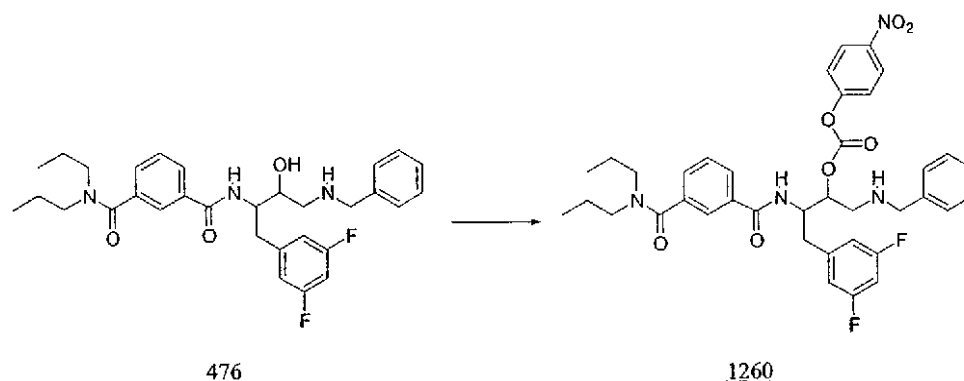
20

【0540】

(実施例1260)

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)プロピル4-ニトロフェニルカーボネート(1260Y)

【化6】



30

476を初めに、前記で検討したように、当技術分野で周知の方法により保護する。例えば、トリエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)及び塩化メチレンの存在下に、この化合物を二炭酸ジ-tert-ブチルで処理することにより、476を、tert-ブトキシカルボニルで保護する。保護476 3.7mmol及び炭酸ジ-p-ニトロフェニル16mmolからなるジメチルホルムアミド10ml中の混合物を25℃で、P4-ホスファゼン塩基4mmol(Fluka、ヘキサン中1M)で処理する。出発アルコールがすべて消費されるまで、混合物を25℃で6時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチルと1Nの塩酸との間に分配する。有機層を1Nの水酸化ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、真空中で濃縮する。ジクロロメタンで滴定すると、保護1260が得られる。保護1260の脱保護を、前記で検討したような当技術分野で周知の方法により行う。例えば、保護1260を、トリフルオロ酢酸で処理すると、1260が得られる。

40

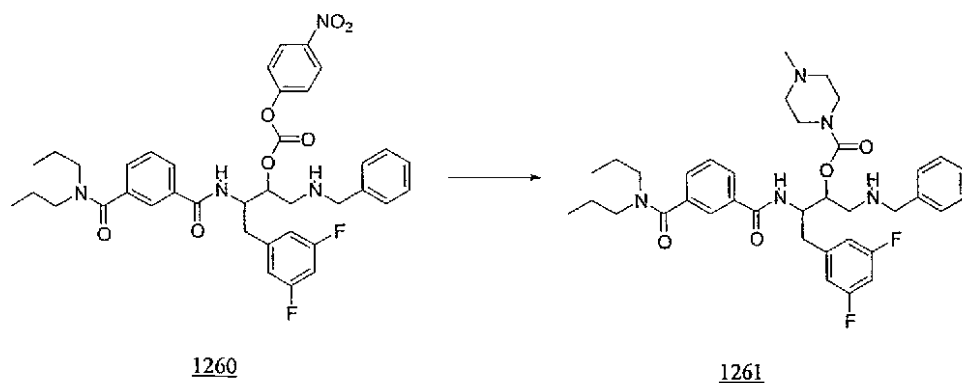
50

【0541】

(実施例1261)

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)プロピル4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(1261Y)

【化7】



10

THF中に溶解されている保護1260 0.286mmolに、1-メチル-ピペラジン1.14mMを加え、この混合物を室温で一晩攪拌する。次いで、溶剤をすべて、蒸発させ、固体残留物をEtOAcと水との間に分配する。揮発性物質を除去し、残留物を室温で30分かけて、1:1のTFA/DCMで処理すると、Boc保護基が除去されて、生成物1261が得られる。

20

【0542】

(実施例1262~1267)

実施例1261の一般的な手順に従い、但し、1-メチル-ピペラジンの代わりに欄Aの試薬を使用すると、欄Bのプロドラッグ(Y)が得られる。

【0543】

【表 2 4】

実施例	カラムA	カラムB;化合物Y
1262	N,N-ジメチルアミノ-エタノール	1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-プロピル2-(ジメチルアミノ)エチルカルボネート
1263	N-アセチル-エチレンジアミン	1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-プロピル2-(アセチルアミノ)エチルカルバメート
1264	モノ-N-Boc-ピペラジン	1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-プロピルピペラジン-1-カルボキシレート
1265	モノ-N-Boc-エチレンジアミン	1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-プロピル2-アミノエチルカルバメート
1266	1,3-ジアミノ-3-N-Boc-プロパン	1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-プロピル3-アミノプロピルカルバメート
1267	(3R)-(+)-3-Boc-アミノピロリジン	1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-プロピル(3R)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート

10

20

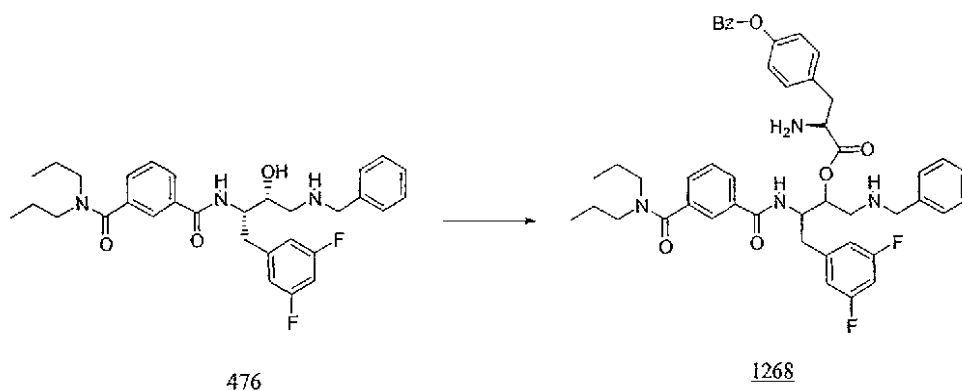
【0544】

(実施例1268)

1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)プロピルO-ベンジル-L-チロシネート

30

【化8】



40

476を、前記と同様に保護する。CH₂Cl₂中に溶かした保護476 0.37 mMに、N-CBz-O-ベンジル-L-チロシン0.41 mM、続いてDCC(ジクロロヘキシルカルボジイミド)1.12 mM、続いてDMAP0.23 mMを加える。反応を室温で24時間攪拌する。濾過により沈殿物を除去する。次いで、濾液を真空濃縮する。生成物を前記と同様に脱保護し、当技術分野で周知の方法により精製すると、1268が

50

得られる。

【0545】

(実施例1269～1275)

実施例1268の一般的な手順に従い、N-Cbz-O-ベンジル-L-チロシンの代わりに欄Aの試薬を使用すると、欄Bの化合物(Y)が得られる。

【0546】

【表25】

実施例	カラムA	カラムB;化合物Y
1269	L-チロシン	1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-プロピルL-チロシネート
1270	3-メトキシ-プロピオン酸	1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-プロピル3-メトキシプロパノエート
1271	(2-ヒドロキシ-エトキシ)-酢酸	1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-プロピル(2-ヒドロキシエトキシ)アセテート
1272	D-リシン	1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-プロピルD-リシネート
1273	[2-(2-メトキシ-エトキシ)-エトキシ]-酢酸	1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-プロピル[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]アセテート
1274	{2-[(2-ジメチルアミノ)-エチル]-メチル-アミノ}-エトキシ}-酢酸	1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-プロピル{2-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]-(メチル)アミノ]エトキシ}アセテート
1275	(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-酢酸	1-[(ベンジルアミノ)メチル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]ベンゾイル}アミノ)-プロピル(4-メチルピペラジン-1-イル)アセテート

10

20

30

【0547】

前記の一般的な手順に従い、重大な変更を加えずに、次の化合物(Y)が得られる。

(1R, 2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}-アミノ)-1-{[(3-ペンチ-1-イニルベンジル)アミノ]メチル}プロピル(4-メチルピペラジン-1-イル)アセテート、

40

(1R, 2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}-アミノ)-1-{[(3-ペンチ-1-イニルベンジル)アミノ]メチル}プロピル4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート、

(1R, 2S)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-({3-[(ジプロピルアミノ)カルボニル]-5-メチルベンゾイル}-アミノ)-1-{[(3-ペンチ-1-イニルベンジル)アミノ]メチル}プロピルピペラジン-1-カルボキシレート、

50

(1 R, 2 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5 - メチルベンゾイル } - アミノ) - 1 - { [(3-ペンチ-1-イニルベンジル) アミノ] メチル } プロピル { 2 - [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ] エトキシ } アセテート、

(1 R, 2 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5 - メチルベンゾイル } - アミノ) - 1 - { [(3-ペンチ-1-イニルベンジル) アミノ] メチル } プロピル (2-メトキシエトキシ) アセテート、

(1 R, 2 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5 - メチルベンゾイル } - アミノ) - 1 - { [(3-ペンチ-1-イニルベンジル) アミノ] メチル } プロピル L-チロシネート、

10

(1 R, 2 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5 - メチルベンゾイル } - アミノ) - 1 - { [(3-ペンチ-1-イニルベンジル) アミノ] メチル } プロピル (3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート、

(1 R, 2 S) - 3 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] - 5 - メチルベンゾイル } - アミノ) - 1 - { [(3-ペンチ-1-イニルベンジル) アミノ] メチル } プロピルテトラヒドロフラン - 3 - イルカーボネート、

N' - [(1 S, 2 R) - 1 - ベンジル - 3 - (シクロヘキシルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル] - N, N-ジプロピルイソフタルアミド、

20

(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ) メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル } - アミノ) - 3 - フェニルプロピル - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ) メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル } - アミノ) - 3 - フェニルプロピルピペラジン - 1 - カルボキシレート、

(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ) メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル } - アミノ) - 3 - フェニルプロピル { 2 - [[2 - (ジメチルアミノ) エチル] (メチル) アミノ] エトキシ } アセテート、

(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ) メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル } - アミノ) - 3 - フェニルプロピル (2-メトキシエトキシ) アセテート、

30

(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ) メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル } - アミノ) - 3 - フェニルプロピル L-チロシネート、

(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ) メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル } - アミノ) - 3 - フェニルプロピル (3 R) - 3 - アミノピロリジン - 1 - カルボキシレート、

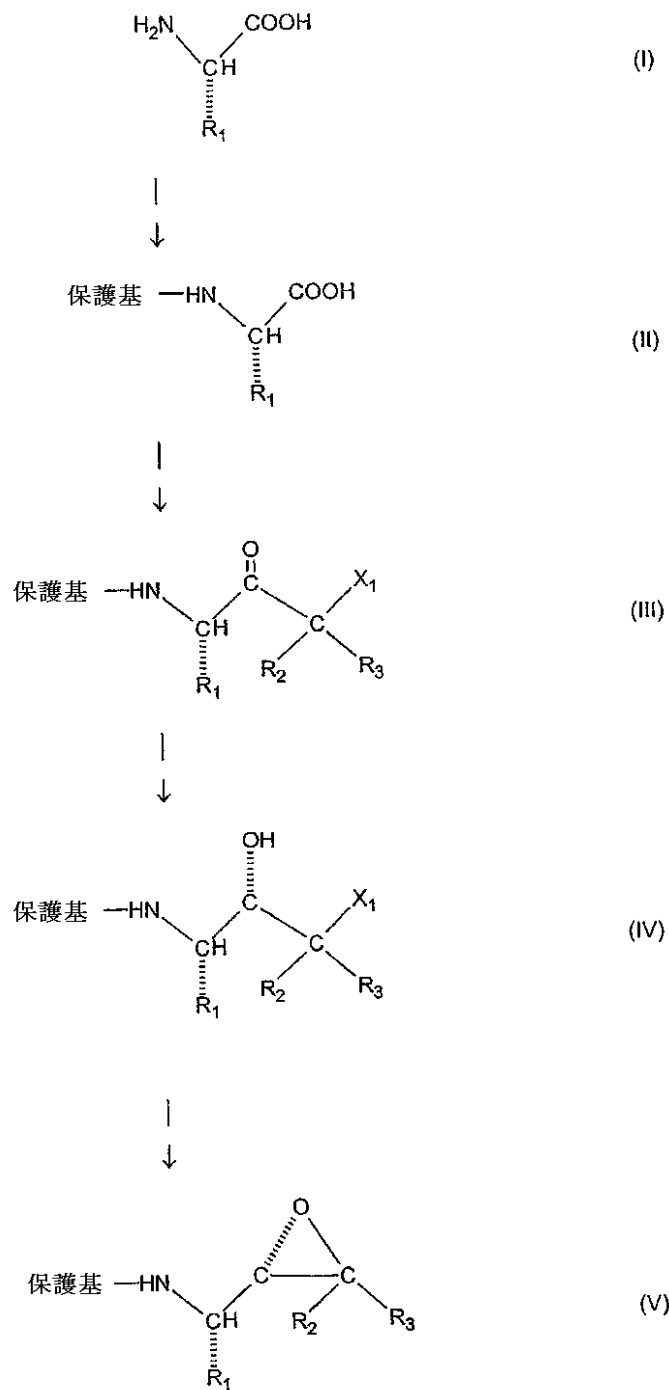
(1 R, 2 S) - 1 - [(シクロヘキシルアミノ) メチル] - 2 - ({ 3 - [(ジプロピルアミノ) カルボニル] ベンゾイル } - アミノ) - 3 - フェニルプロピルテトラヒドロフラン - 3 - イルカーボネート。

40

【0548】

【化 9 - 1】

チャート A



(I)

(II)

(III)

(IV)

(V)

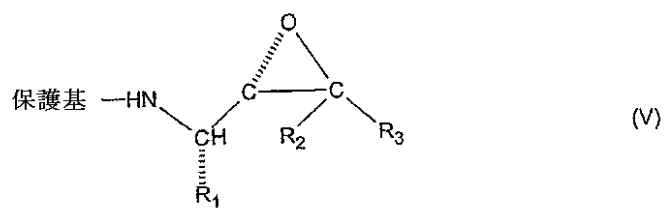
10

20

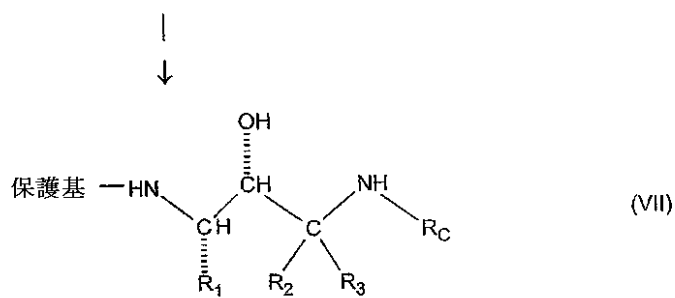
30

40

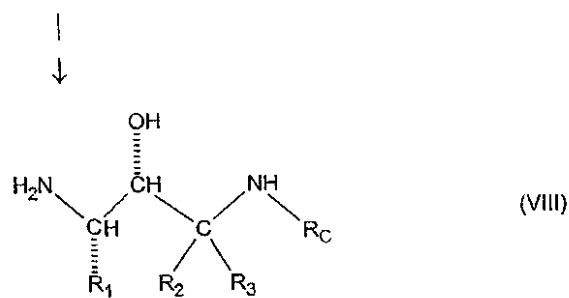
【化 9 - 2】

チャート A - 続き

10



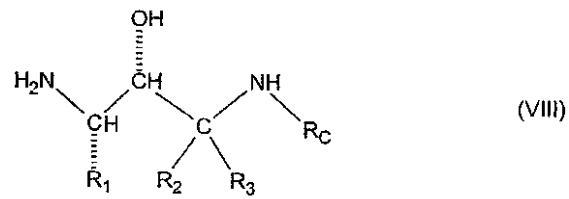
20



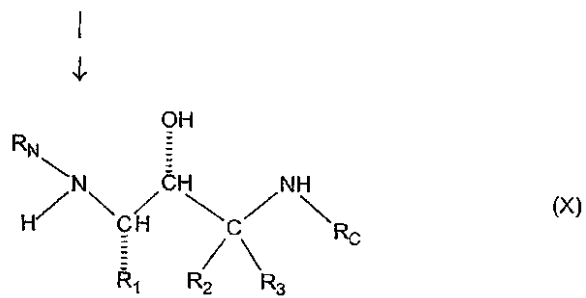
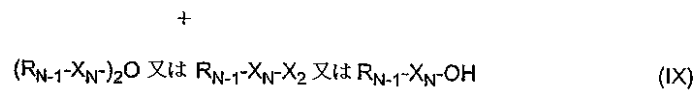
30

【化 9 - 3】

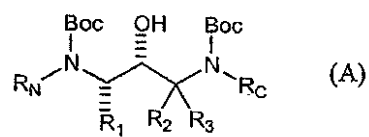
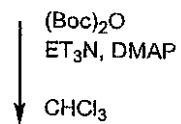
チャート A - 続き



10



20



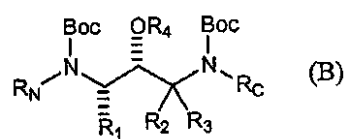
30



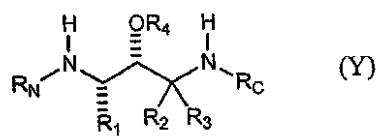
40

【化 9 - 4】

チャート A - 続き



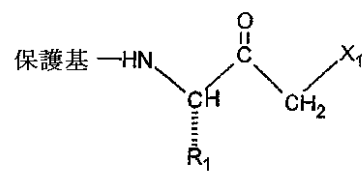
10



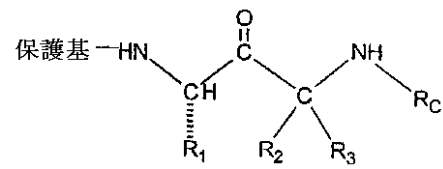
20

【 0 5 4 9 】

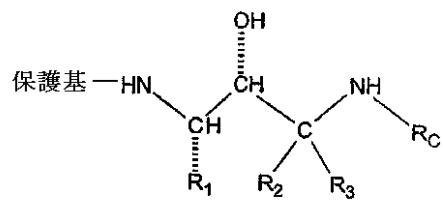
【化 1 0】

チャート B

(III)



(XI)



(VII)

【 0 5 5 0】

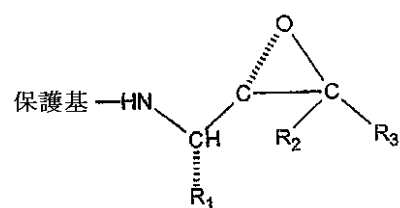
10

20

30

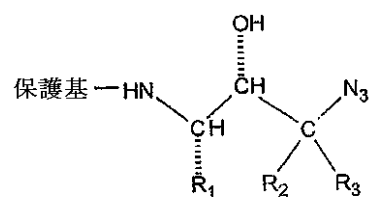
【化 1 1】

チャート C



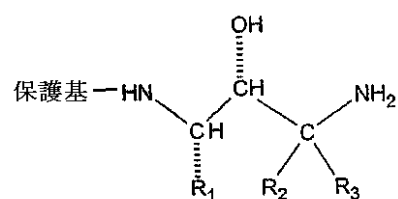
(V)

10



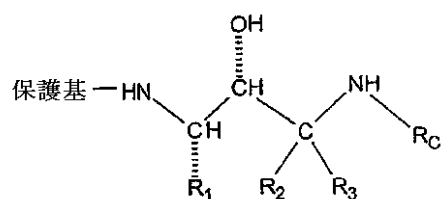
(XII)

20



(XIII)

30



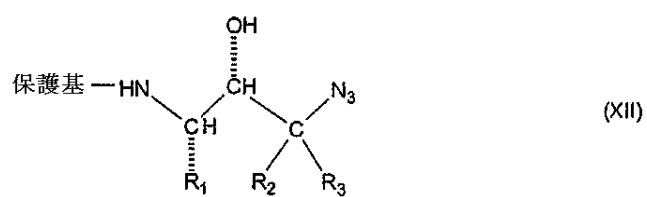
(VII)

40

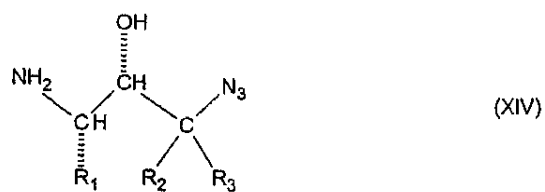
【 0 5 5 1】

50

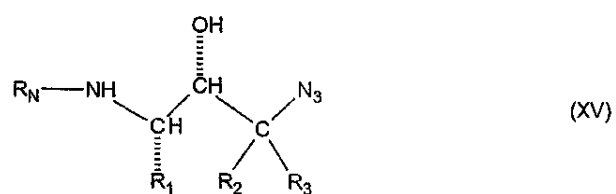
【化 1 2】

チャート D

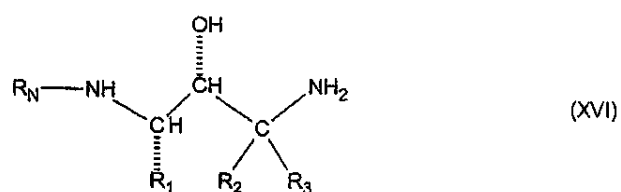
10



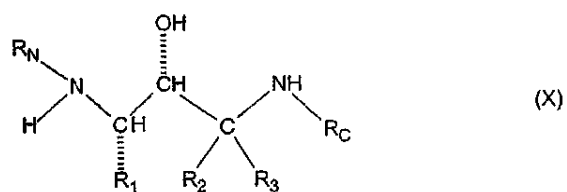
20



30



40

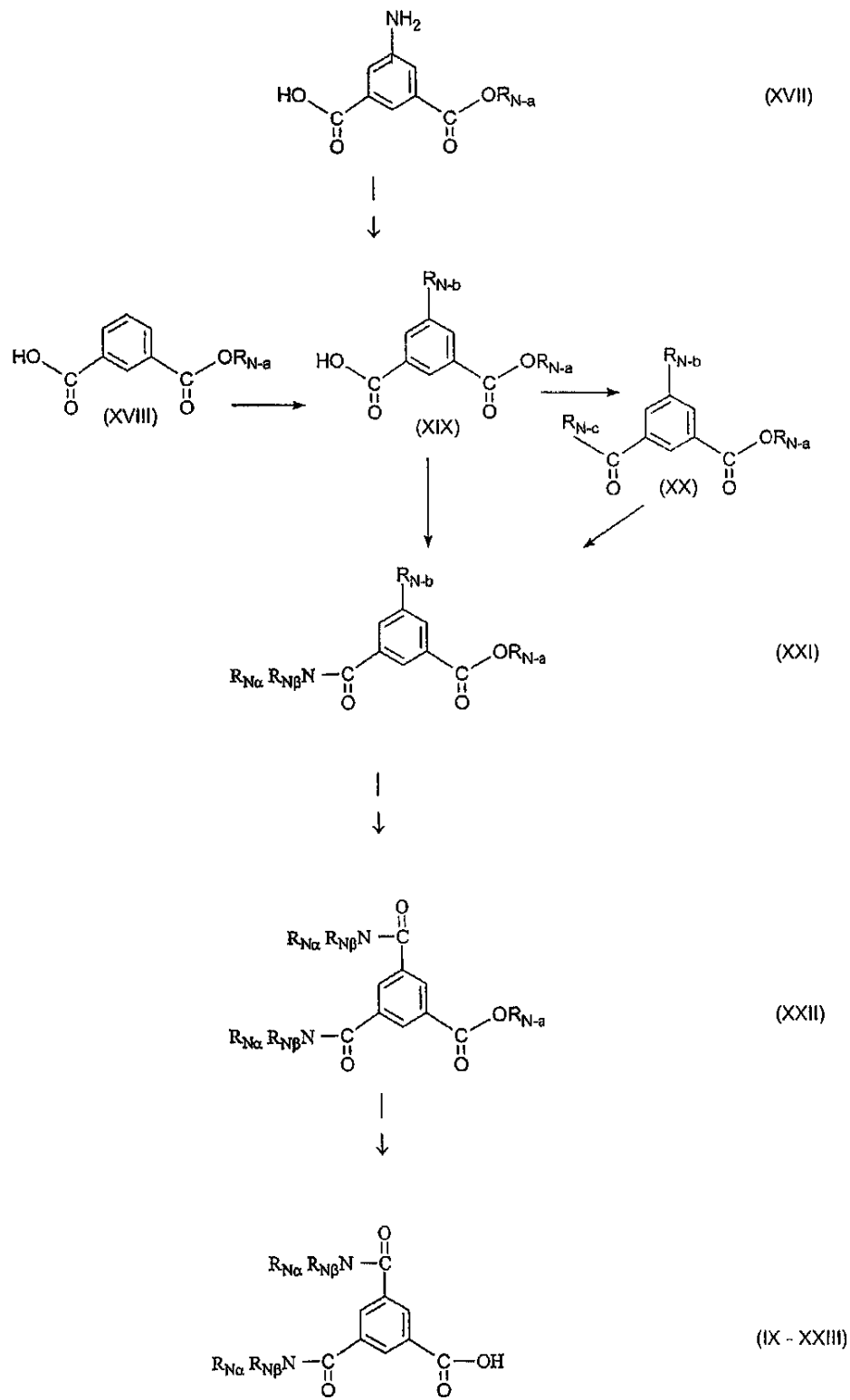


【 0 5 5 2】

50

【化 1 3】

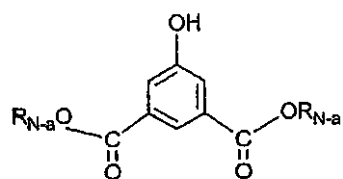
チャート E



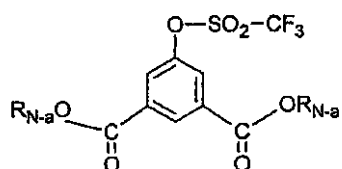
【 0 5 5 3】

【化 1 4】

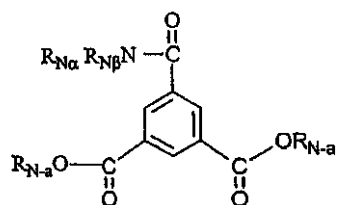
チャート F



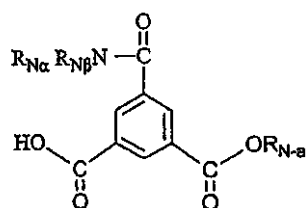
(XXIV)



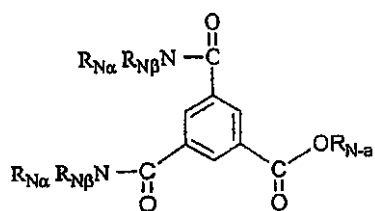
(XXV)



(XXVI)



(XXVII)



(XXII)

【 0 5 5 4】

10

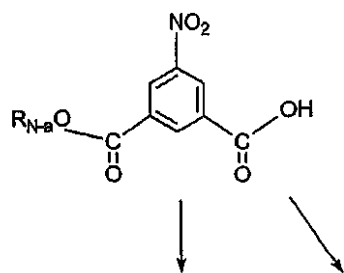
20

30

40

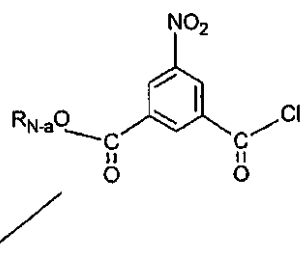
【化 1 5】

チャート G



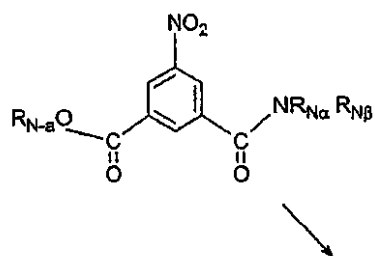
(XXVIII)

10



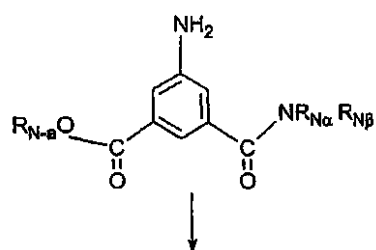
(XXIX)

20



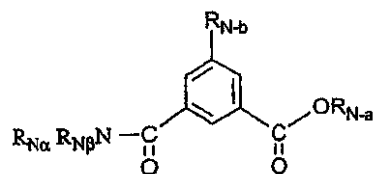
(XXX)

30



(XXXI)

40

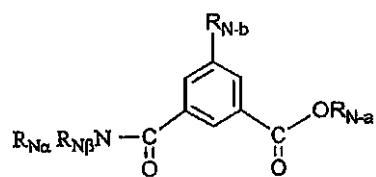


(XXI)

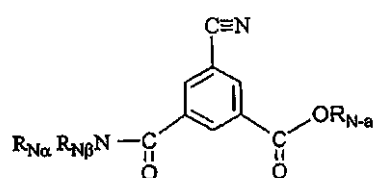
【 0 5 5 5 】

【化 1 6】

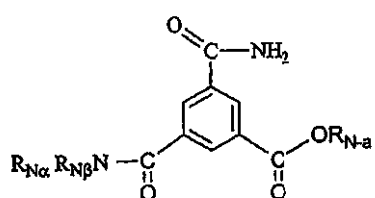
チャート H



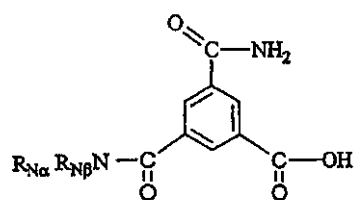
(XXI)



(XXXII)



(XXXIII)



(IX - XXXIII)

398

【 0 5 5 6】

10

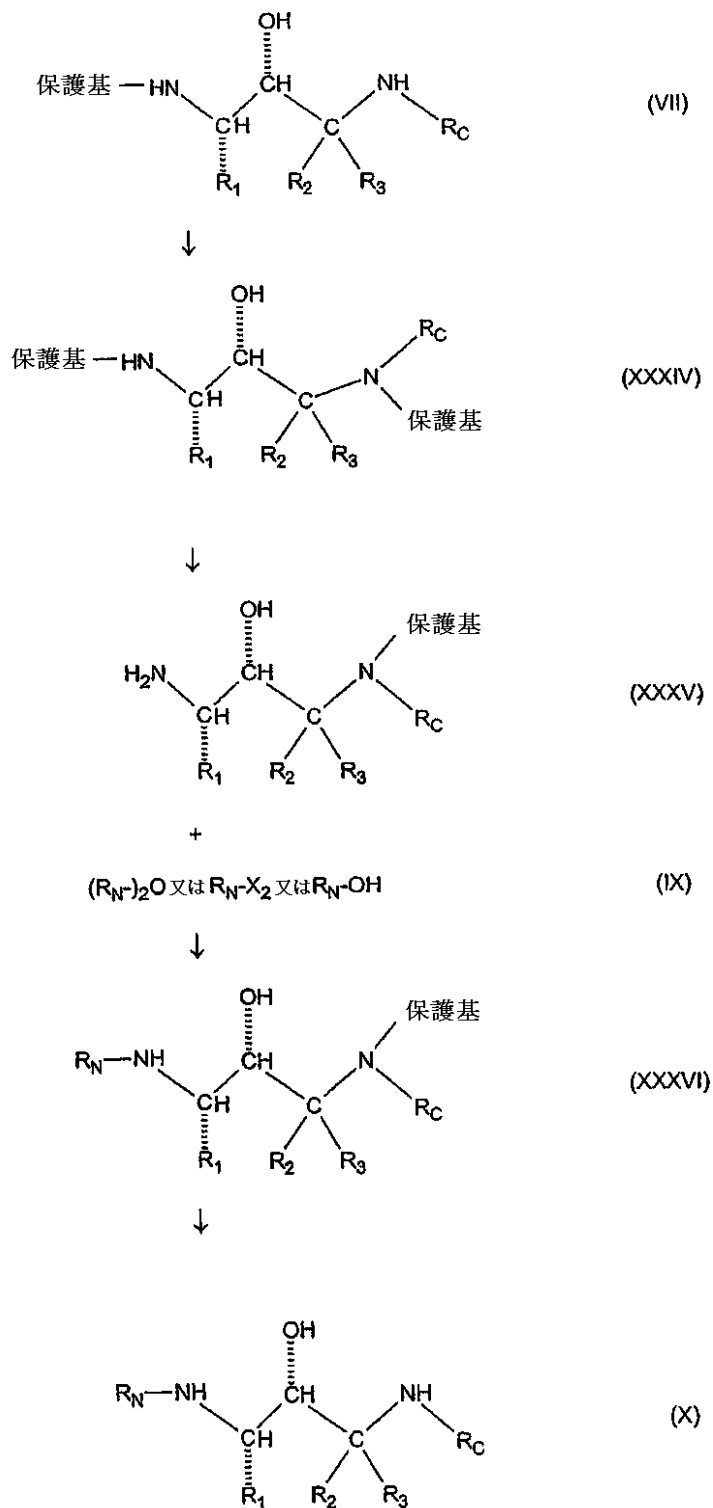
20

30

40

【化 1 7】

チャート I



10

20

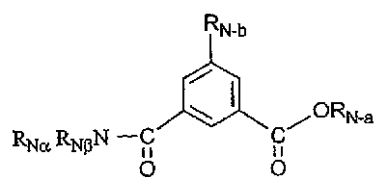
30

40

【 0 5 5 7 】

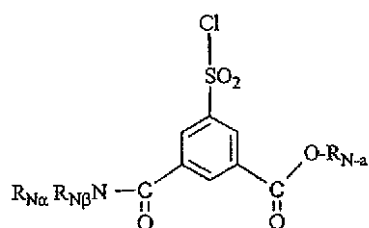
【化 1 8】

チャート J



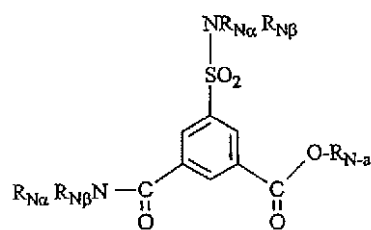
(XXI)

10



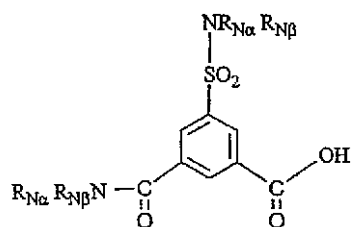
(XXXVII)

20



(XXXVIII)

30



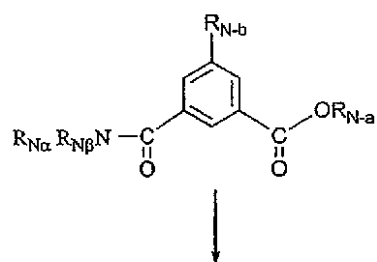
(IX - XXXIX)

40

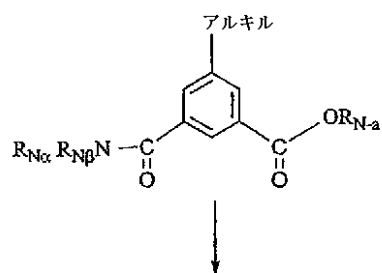
【 0 5 5 8 】

【化 1 9】

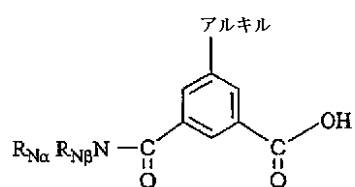
チャート K



10

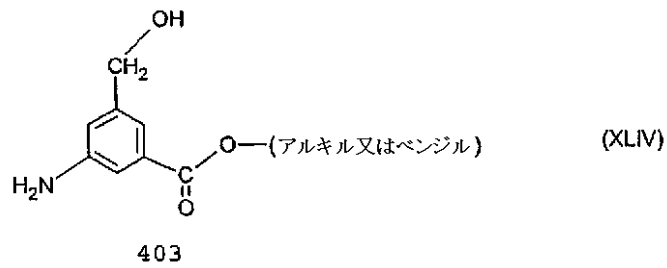
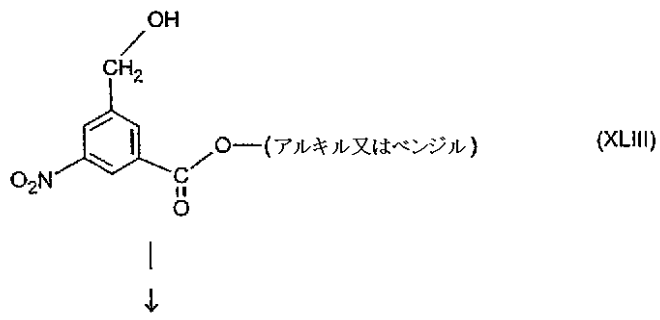
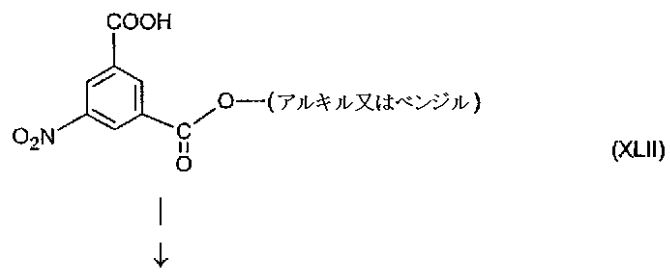


20



【 0 5 5 9 】

【化 2 0 - 1】

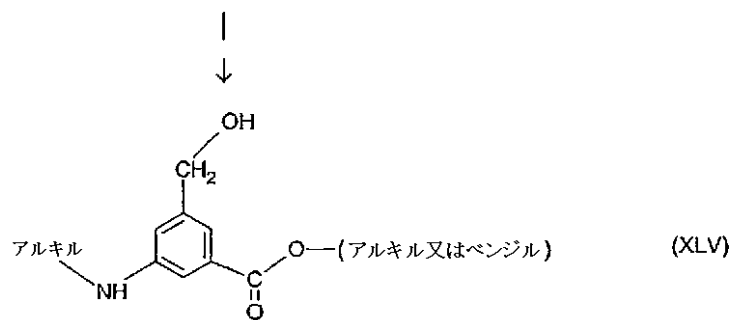
チャート 1

10

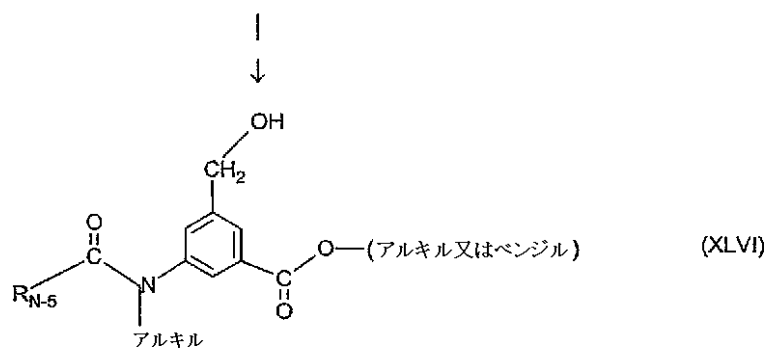
20

30

【化 20 - 2】



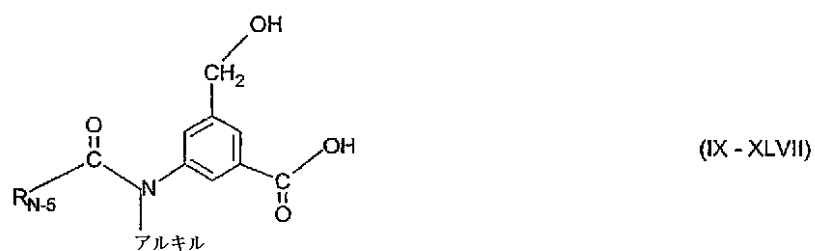
10



20

↓

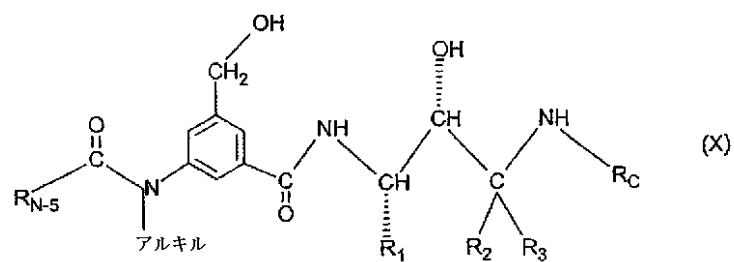
チャート L - 続き



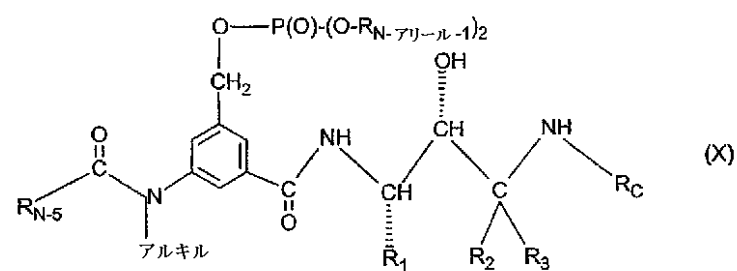
30

↓

【化 2 0 - 3】



10

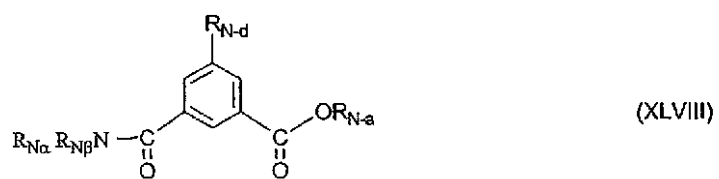


20

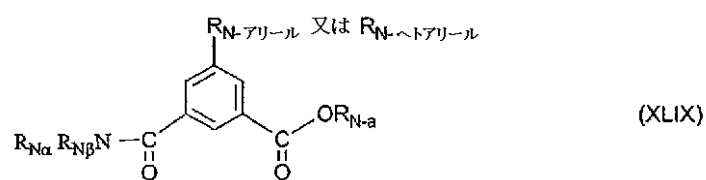
【 0 5 6 0】

【化 2 1】

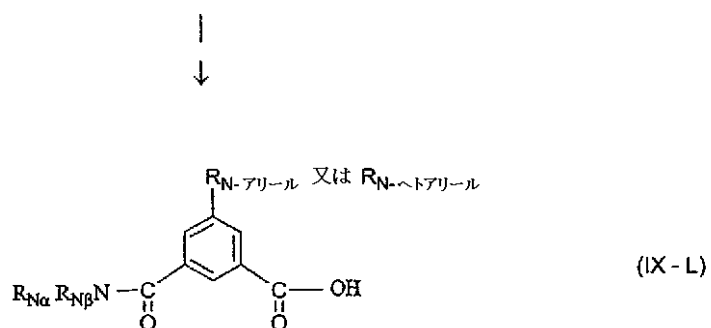
チャート M



10



20

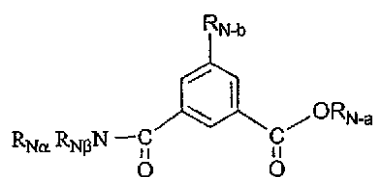


30

【 0 5 6 1】

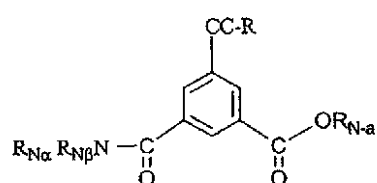
【化 2 2】

チャート N



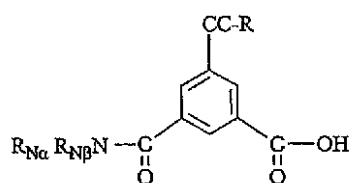
(XXI)

10



(LI)

20



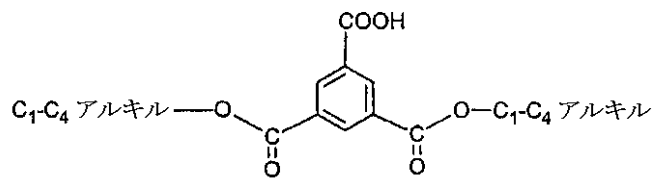
(IX - LII)

30

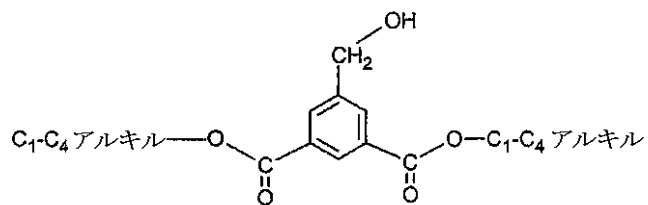
【 0 5 6 2 】

【化 2 3 - 1】

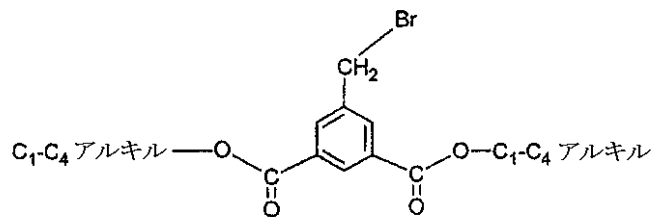
チャート O



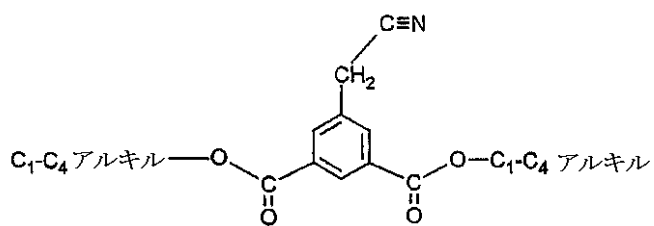
(LIII)



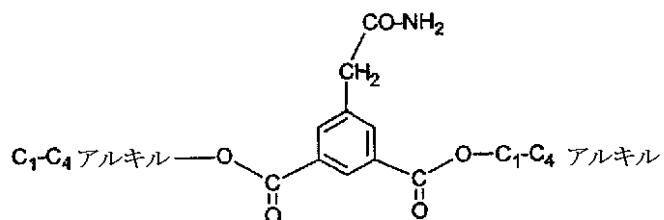
(LIV)



(LV)



(LVI)



(LVII)

10

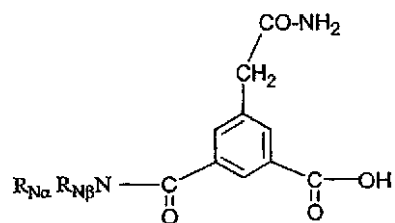
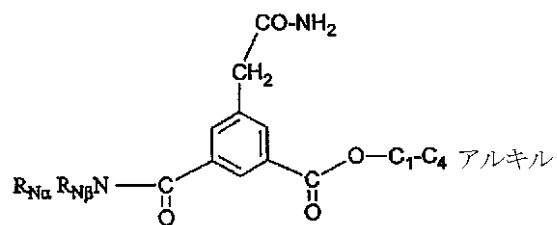
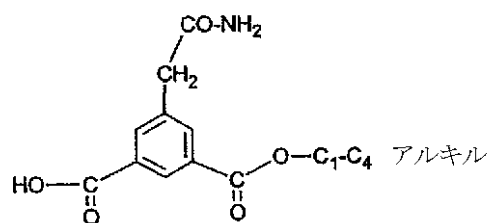
20

30

40

【化 2 3 - 2】

チャート O - 続き



10

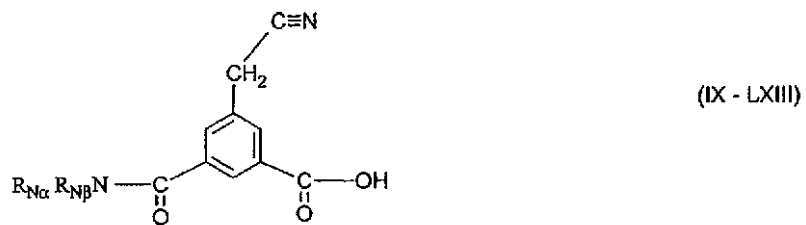
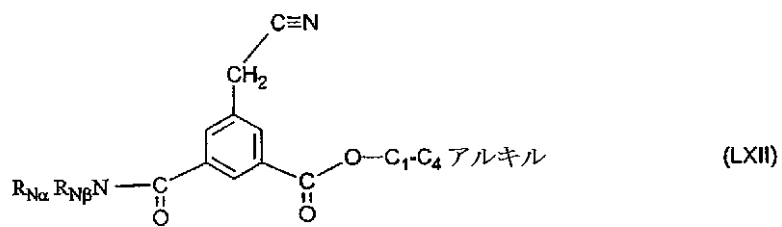
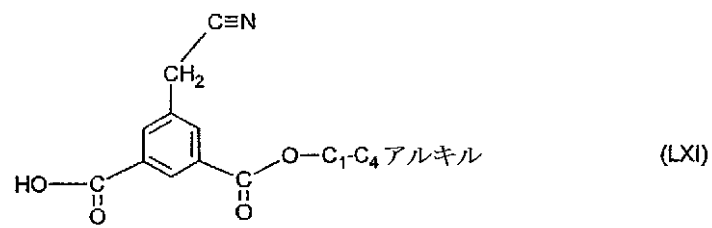
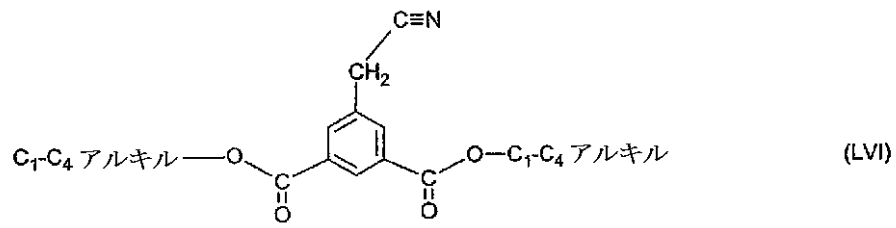
20

30

40

【化 2 3 - 3】

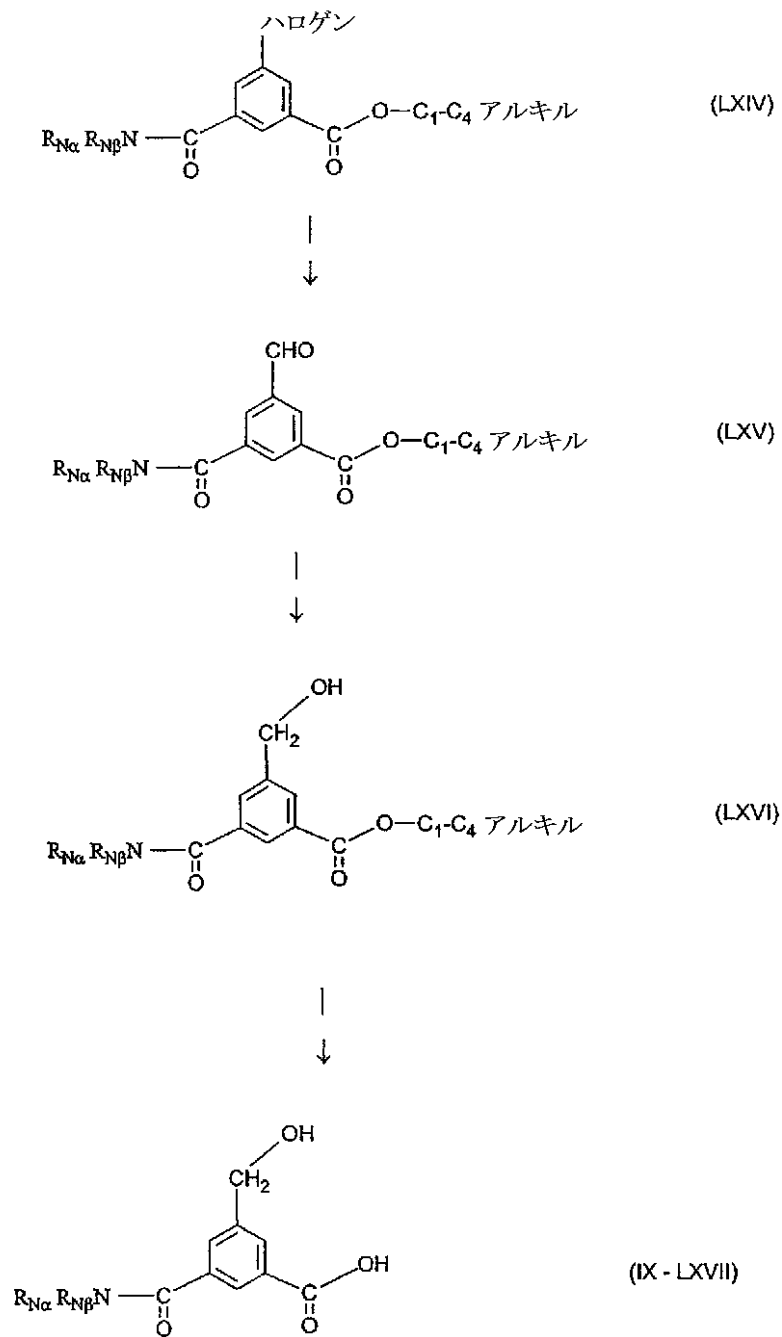
チャート 0 - 続き



【 0 5 6 3 】

【化 2 4】

チャート F



10

20

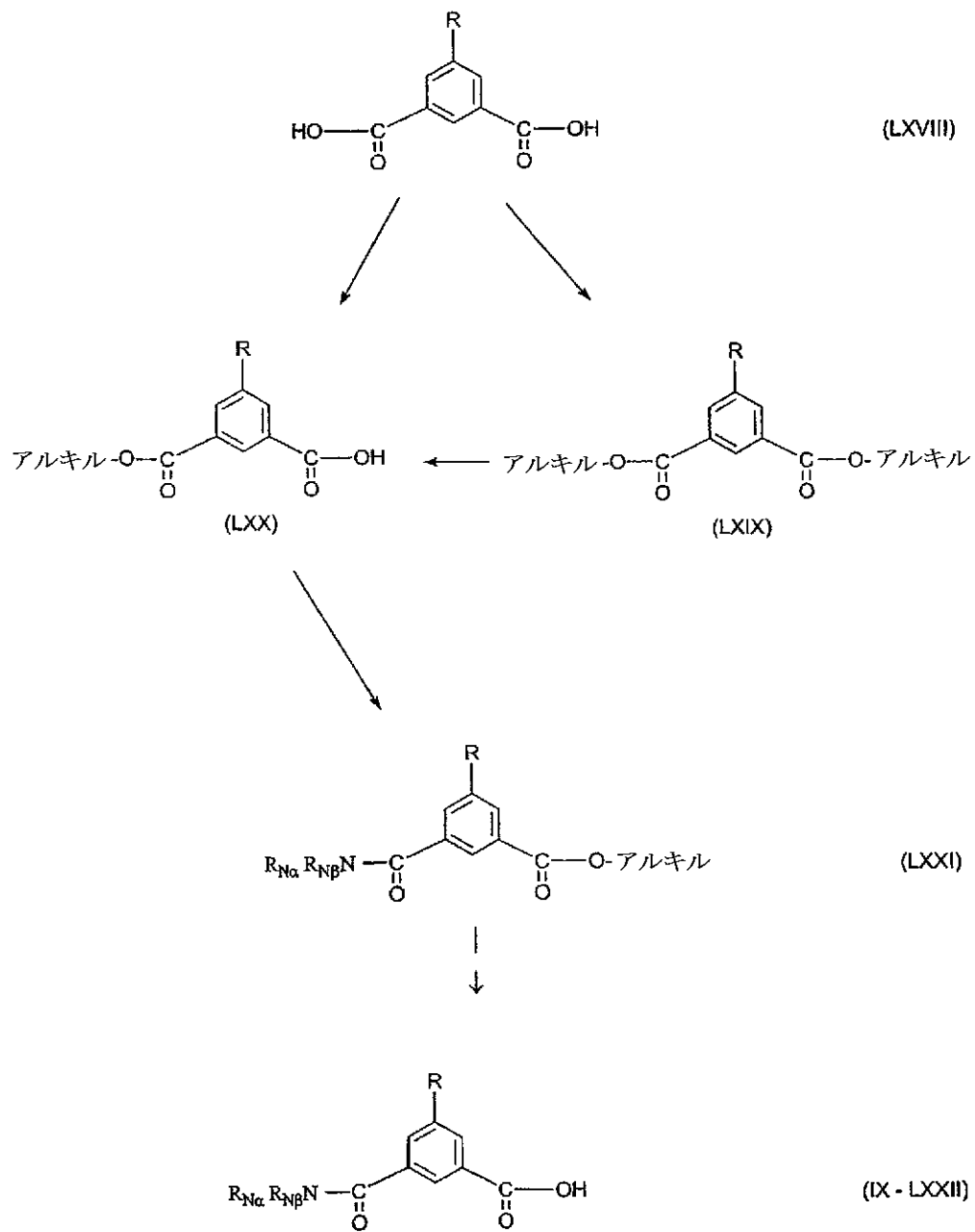
30

40

【 0 5 6 4】

【化 2 5】

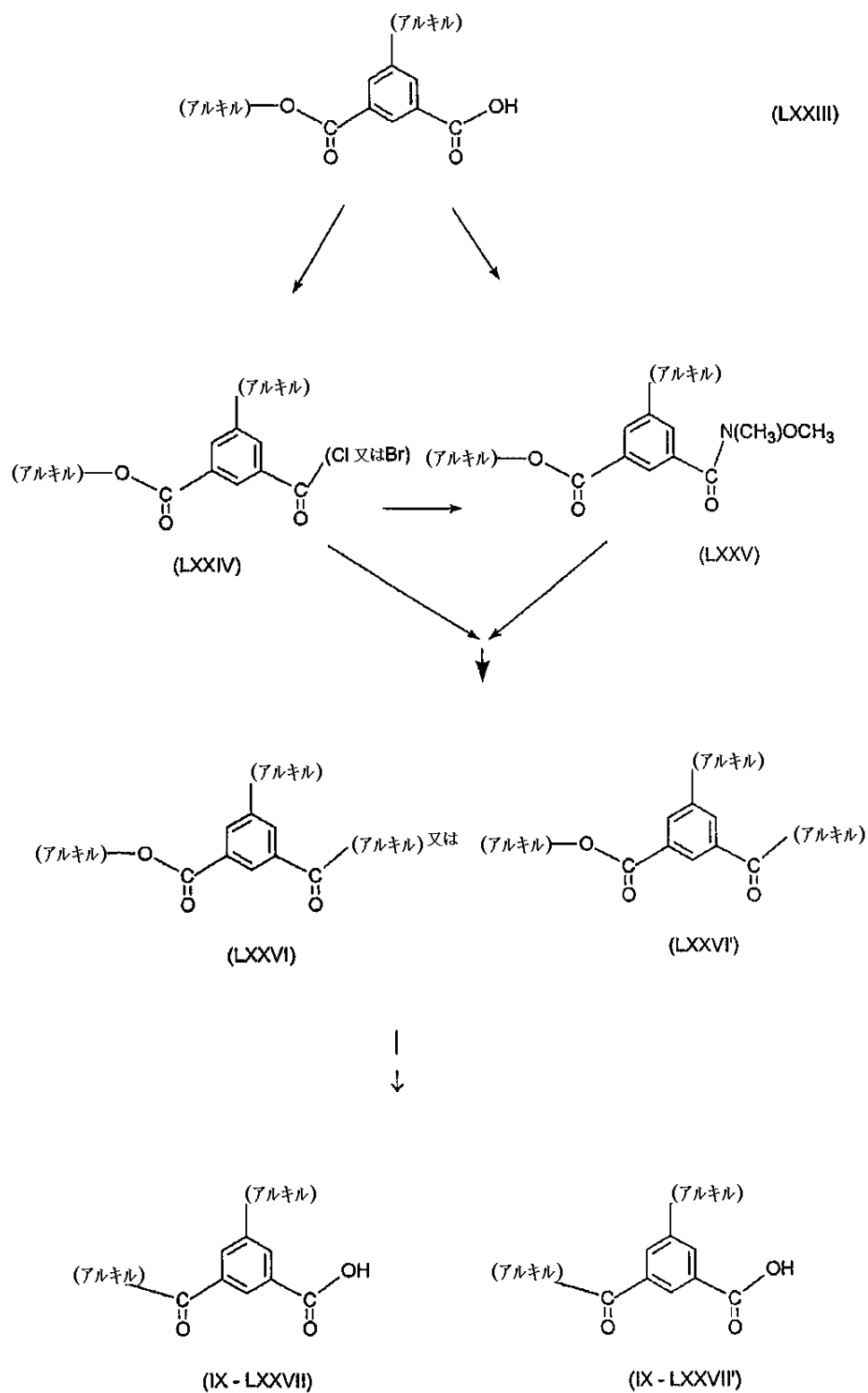
チャート Q



【 0 5 6 5 】

【化 2 6】

チャート R



10

20

30

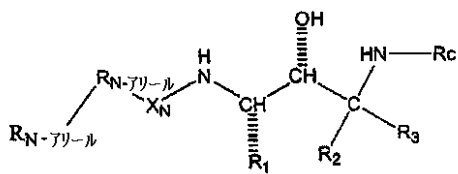
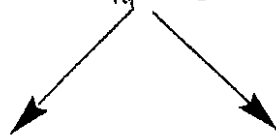
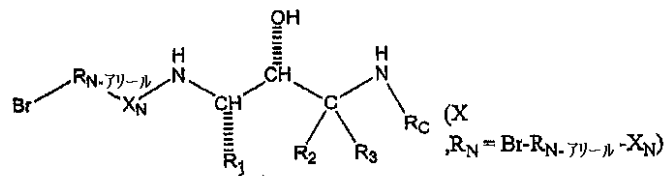
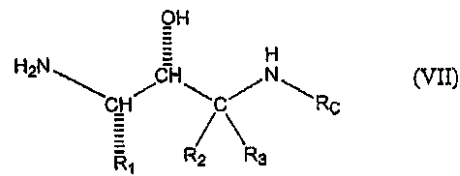
40

【 0 5 6 6 】

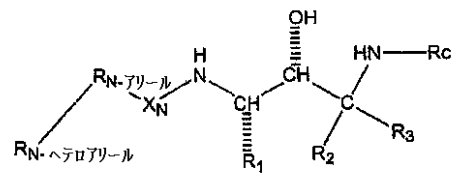
50

【化 2 7】

チャート S



(X,
RN = RN-アリール-RN-アリール-XN)



(X,
RN = RN-ヘテロアリール-RN-アリール-XN)

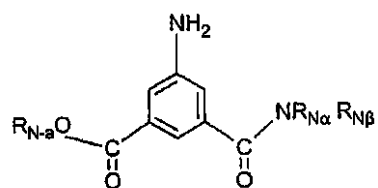
【 0 5 6 7 】

10

20

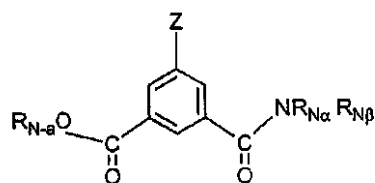
30

【化 2 8】

チャート I

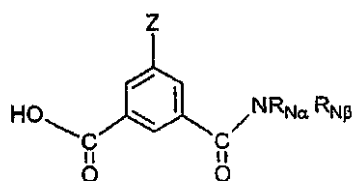
(XXXI)

10



(LXXVIII)

20



(IX - LXXIX)

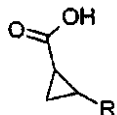
30

【 0 5 6 8 】

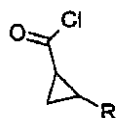
【化 2 9】

チャート U

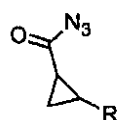
(LXXX)



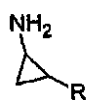
(LXXXI)



(LXXXII)



(LXXXIII)



(LXXXIV)

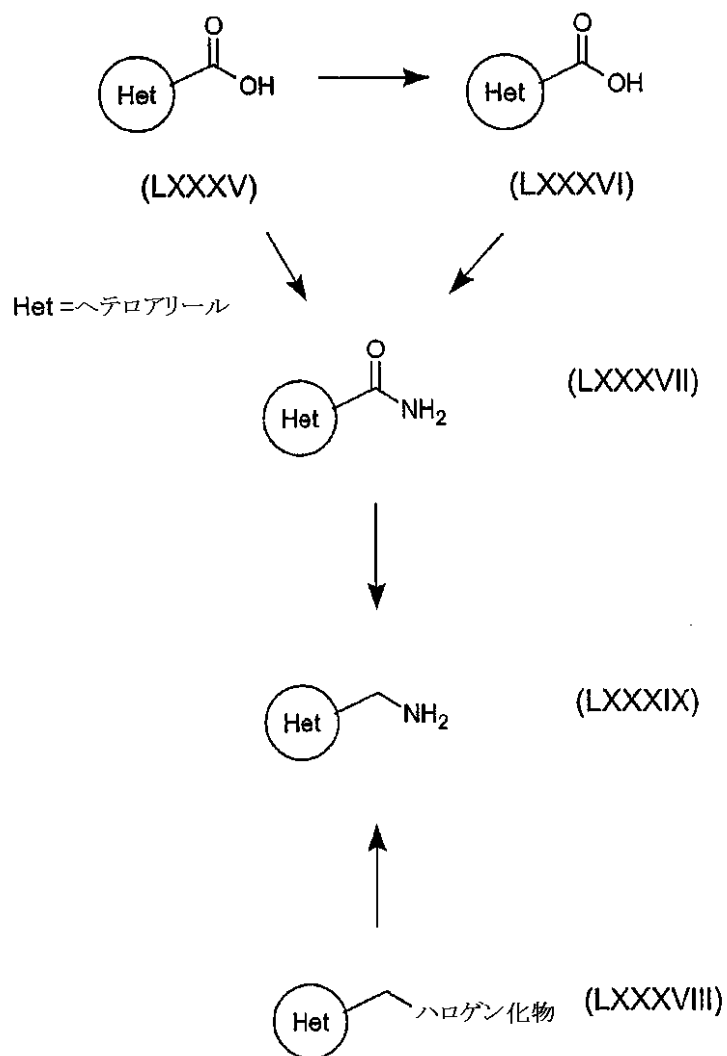
10

20

30

【 0 5 6 9 】

【化 3 0】

チャート V

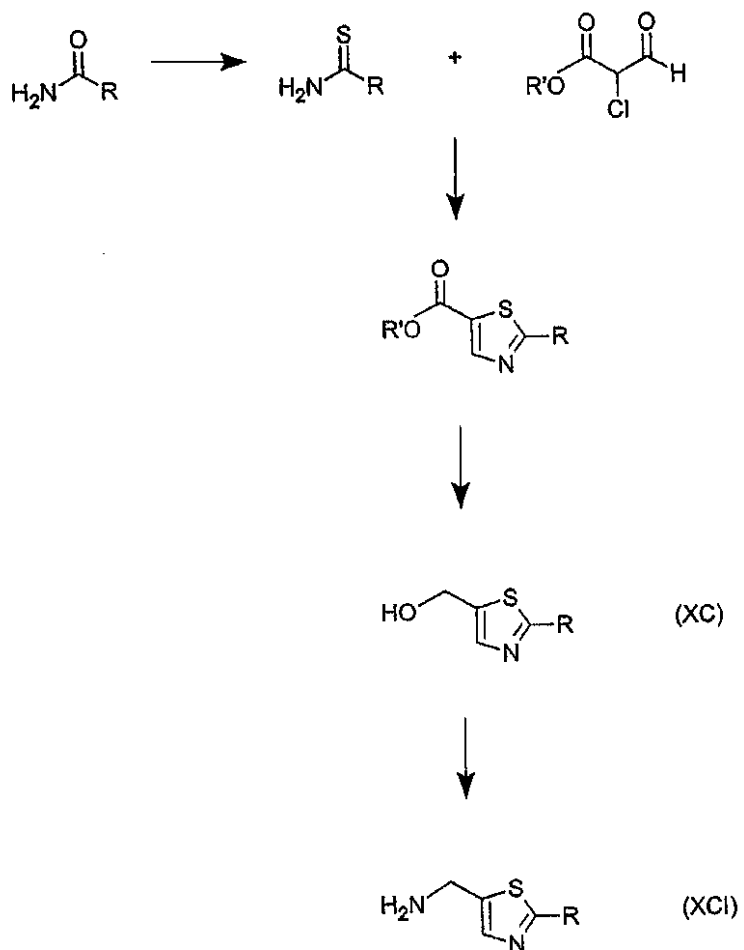
10

20

30

【 0 5 7 0 】

【化 3 1】

チャート W

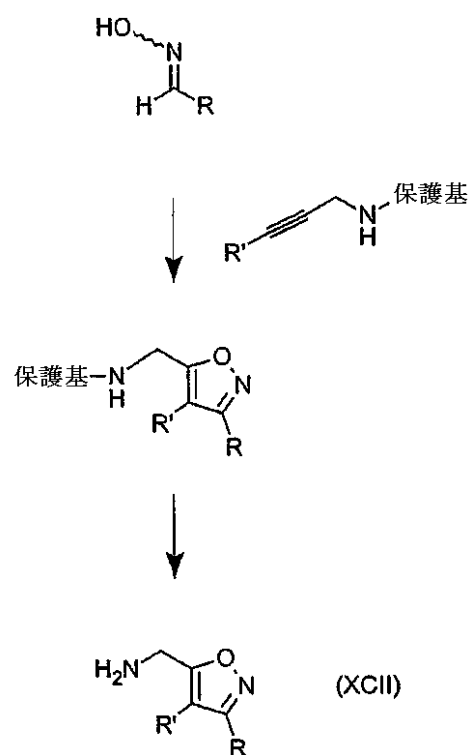
10

20

30

【 0 5 7 1】

【化 3 2】

チャート X

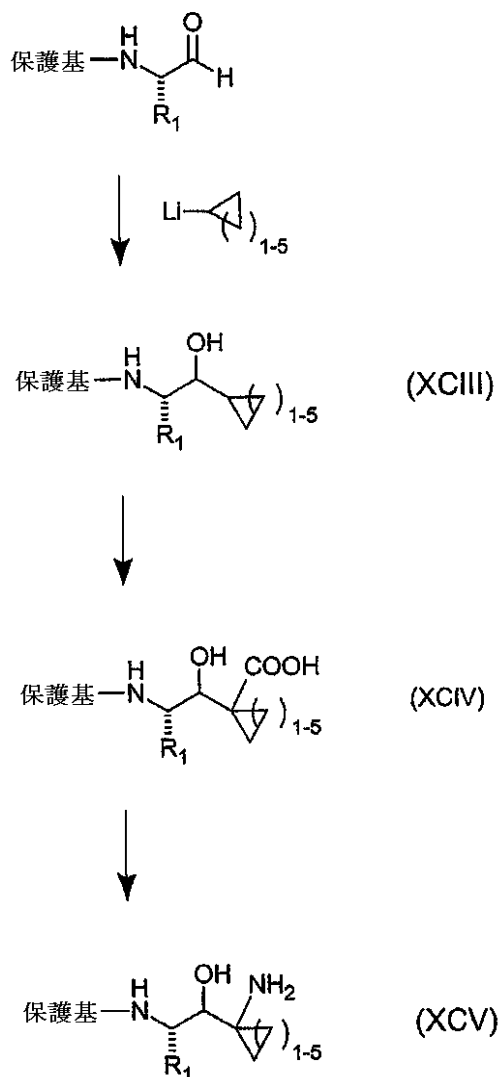
10

20

【 0 5 7 2 】

【化 3 3】

チャート Y



10

20

30

【0573】

生物学的実施例

(実施例 A)

酵素阻害アッセイ

MBP-C125アッセイを利用して、本発明の化合物の阻害活性を分析する。このアッセイでは、 β -セクレターゼによるモデルAPP基質MBP-C125SWの切断について、未処理対照と比べ、化合物による相対的阻害を決定する。アッセイパラメータの詳細な説明は、例えば、米国特許第5,942,400号に出ている。簡単に述べれば、基質は、マルトース結合タンパク質(MBP)とスウェーデン変異体APP-SWのカルボキシ末端側アミノ酸125個とから形成される融合タンパク質である。 β -セクレターゼ酵素は、Sinha等、1999年、Nature、40、537~540で記載されているように、ヒト脳組織から取り出す、或いは全長酵素(アミノ酸1~501)として組換えによって作製され、例えば、WO00/47618に記載されているように、組換え型cDNAを発現する293細胞から調製できる。

40

【0574】

酵素の阻害は、例えば酵素切断産物のイムノアッセイによって分析する。ELISAの

50

一例では、抗MBP捕捉抗体が使用され、予めコートし、ブロックした96ウェルの高結合プレートにこの抗体を付着させてから、希釈した酵素を、反応上清と共にインキュベートし、特定のレポーター抗体、例えばビオチン標識抗SW192レポーター抗体と共にインキュベートし、更にストレプトアビジン／アルカリホスファターゼと共にインキュベートする。このアッセイでは、無傷のMBP-C125SW融合タンパク質が切断されると、切断されたアミノ末端断片が生じ、カルボキシ末端に新しいSW-192抗体陽性エピトープが露出する。ホスファターゼによる切断の蛍光基質シグナルによって検出を行う。ELISAは、基質のAPP-SW751変異部位のLeu596に続く切断だけを検出する。

【0575】

具体的なアッセイ手順

1 試験化合物につき96プレートの1列において、化合物を1:1で連続希釈して6段階の濃度勾配（1濃度につき2ウェル）で希釈した。各々の試験化合物をDMSO中に調製して、10ミリモルの保存溶液を作製した。この保存溶液をDMSOで連続的に希釈して、最終化合物濃度を6段階希釈曲線の高位置にある200mMにする。52mMのNaOAc、7.9%のDMSO、pH4.5各190マイクロリットルを予め加えておいた対応するV底プレートの列C上の、各々の2ウェルに各希釈物10マイクロリットルを加える。NaOAcで希釈した化合物を遠心沈殿させて、沈殿物をペレット状にし、20マイクロリットル／ウェルを平底プレートに移し、これに30マイクロリットルの氷冷酵素-基質混合物（30マイクロリットル当たり2.5マイクロリットルのMBP-C125SW基質、0.03マイクロリットルの酵素、及び24.5マイクロリットルの氷冷0.09%TX100）を加える。曲線最高点である200mMの化合物の最終反応混合物は、5%のDMSO、20mMのNaAc、0.06%のTX100、pH4.5に含まれる。

【0576】

プレートを37℃に温めて、酵素反応を開始させた。90分後、37℃で、200マイクロリットル／ウェルの冷試料希釈物を加えて、反応を停止し、80マイクロリットル／ウェルの試料希釈物を含む、対応する抗MBP抗体でコートした捕捉用のELISAプレートに、20マイクロリットル／ウェルを移した。この反応物を終夜4℃でインキュベートし、翌日、抗192SW抗体、次いでストレプトアビジン-Ap接合物及び蛍光物質と共に2時間インキュベートした後ELISAを展開する。信号を蛍光プレートリーダーで読み取る。

【0577】

化合物を加えていない対照ウェルでの酵素反応シグナルと比べ、検出されたシグナルが50%低下した化合物濃度（IC₅₀）を算出することによって、化合物の相対的阻害効力を決定する。このアッセイでは、本発明の化合物は50マイクロモル未満のIC₅₀を示した。

【0578】

（実施例B）

合成APP基質を使用する細胞未使用の阻害アッセイ

β-セクレターゼによって切断でき、N末端ビオチンを有し、Cys残基にオレゴングリーンを共有結合させたために蛍光を発することのできる、合成APP基質を使用して、本発明の阻害化合物の存在下又は不在下でのβ-セクレターゼ活性を検定した。有用な基質には、以下のもの、即ち、

ビオチン-SEVNL-DAEFRCK [オレゴングリーン] KK
[配列番号1]

ビオチン-SEVKM-DAEFRCK [オレゴングリーン] KK
[配列番号2]

ビオチン-GLNIKTEEISEISY-EVEFRCK [オレゴングリーン] KK
[配列番号3]

10

20

30

40

50

ビオチン-ADRG LTTRPG SGLTN IKT EE ISEVN L-DAEFRC [オレゴングリーン] KK [配列番号4]

ビオチン-FVNQH LCo xGSH LVEALY-LVCo xGERGFF YTPK AC [オレゴングリーン] KK [配列番号5]

が含まれる。

【0579】

予めブロックした、融和性の低い、黒色プレート（384ウェル）中、37°で、酵素（0.1nM）及び試験化合物（0.001~100mM）を30分間インキュベートする。150mMの基質を加えてウェル当たり30マイクロリットルの最終体積にすることによって、反応を開始する。最終のアッセイ条件は、0.001~100mMの化合物阻害剤、0.1Mの酢酸ナトリウム（pH4.5）、150nMの基質、0.1nMの可溶性β-セクレターゼ、0.001%のTween20、及び2%のDMSOである。アッセイ混合物を37℃で3時間インキュベートし、飽和濃度の免疫的に純粋な（immuno pure）ストレプトアビジンを加えて反応を停止した。ストレプトアビジンと共に室温で15分間インキュベートした後、例えば、LJL Acquest（Ex485nm/Em530nm）を使用して、蛍光偏光を測定する。β-セクレターゼ酵素の活性は、酵素によって基質が切断されたときに起こる蛍光偏光の変化によって検出する。化合物阻害剤の存在下又は不在下でインキュベートすることによって、合成APP基質のβ-セクレターゼ酵素による切断が特異的に阻害されることが実証される。このアッセイでは、本発明の好ましい化合物は50マイクロモル未満のIC₅₀を示す。

10

20

【0580】

（実施例C）

β-セクレターゼ阻害：P26-P4' SWアッセイ

APPのβ-セクレターゼ切断部位を含む合成基質を使用して、例えば、公告されたPCT出願WO00/47618に記載されている方法を用いる、β-セクレターゼ活性のアッセイを行う。P26-P4' SW基質は、配列（ビオチン）CGGADRG LTTRPG SGLTN IKT EE ISEVN LDAEF [配列番号6]のペプチドである。P26-P1標準体は、配列（ビオチン）CGGADRG LTTRPG SGLTN IKT EE ISEVN L [配列番号7]を有する。

【0581】

簡潔に述べれば、このアッセイでは、ビオチン結合合成基質を約0~約200mMの濃度でインキュベートする。阻害化合物を試験する場合、約1.0mMの濃度の基質が好ましい。5%の最終DMSO濃度の反応混合物に、DMSOで希釈した化合物を加える。対照も、最終DMSO濃度の5%を含有している。反応物中のβ-セクレターゼ酵素の濃度を変えて、ELISAアッセイの段階的な範囲、即ち希釈後約125~2000ピコモルを有する生成物濃度を得る。

30

【0582】

反応混合物は、20mMの酢酸ナトリウム、pH4.5、0.06%のトリトンX100も含んでおり、37℃で約1~3時間インキュベートされる。次いで、試料をアッセイ緩衝液（例えば、145.4nMの塩化ナトリウム、9.51mMのリン酸ナトリウム、7.7mMのアジ化ナトリウム、0.05%のトリトンX405、6g/リットルのウシ血清アルブミン、pH7.4）で希釈して、反応を失活させ、次いで切断産物のイムノアッセイに向けて更に希釈する。

40

【0583】

切断産物は、ELISAによって検定できる。捕捉抗体、例えば、SW192をコートしたアッセイプレート中で、希釈した試料及び標準物質を4℃で24時間インキュベートする。TTBS緩衝液（150mMの塩化ナトリウム、25mMのトリス、0.05%のTween20、pH7.5）で洗浄後、製造者の指示に従って、試料をストレプトアビジンAPと共にインキュベートする。室温で1時間インキュベートした後、サンプルをTTBSで洗浄し、蛍光物質溶液A（31.2g/リットルの2-アミノ-2-メチルー1

50

ープロパノール、30 mg / リットル、pH 9.5) と共にインキュベートする。ストレプトアビジンアルカリリン酸と反応させると、蛍光法での検出が可能になる。β-セクレターゼ活性の有効な阻害剤である化合物では、基質の切断が対照に比べて減少している。

【0584】

(実施例D)

合成オリゴペプチド基質を使用するアッセイ

知られているβ-セクレターゼ切断部位、及び任意選択で、蛍光性若しくは色素生産性部分など、検出可能なタグを含む合成オリゴペプチドを調製する。このようなペプチドの例、並びにその製造方法及び検出方法は、米国特許第5,942,400号に記載されており、これを参照により本明細書に組み込む。切断産物は、当技術分野でよく知られている方法に従って、検出するペプチドに適する高速液体クロマトグラフィー又は蛍光若しくは色素生産検出法を使用して検出できる。

10

【0585】

例として、あるそのようなペプチドは、配列ビオチン-SEVNLD AEF [配列番号8] を有し、切断部位が残基5と6の間にある。別の好ましい基質は、配列ADRG LTT R P G S G L T N I K T E E I S E V N L - D A E F [配列番号9] を有し、切断部位が残基26と27の間にある。

【0586】

β-セクレターゼを媒介とする基質の切断をもたらすのに十分な条件下、β-セクレターゼの存在下でこのような合成APP基質をインキュベートする。化合物阻害剤が存在下での切断結果を対照の結果と比較すると、その化合物の阻害活性の大きさが明らかとなる。

20

【0587】

(実施例E)

β-セクレターゼ活性の阻害-細胞アッセイ

米国特許第5,604,102号に記載されているように、β-セクレターゼ活性の阻害を分析するアッセイの例は、天然発生の二重突然変異体Lys651Met52~Asn651Leu652 (APP751の番号) を含むAPP751を形質移入した、ヒト胎児腎細胞系HEKp293 (ATCC受入れ番号CRL-1573) を利用しているが、これは一般にスウェーデン変異体と呼ばれ、Aβを過剰産生することが示されている (Citron等、Nature、360、672~674、1992年)。

30

【0588】

所望の濃度、一般に最高で10マイクログラム/mlの(DMSOで希釈した)阻害剤化合物の存在下/不在下で、細胞をインキュベートする。処理の終わりに、例えば、切断断片の分析によって、条件を整えた培地のβ-セクレターゼ活性を分析する。Aβは、特定の検出抗体を使用するイムノアッセイによって分析できる。化合物阻害剤の存在下及び不在下で酵素活性を測定すると、β-セクレターゼを媒介とするAPP基質の切断が特異的に阻害されることが実証される。

【0589】

(実施例F)

AD動物モデルでのβ-セクレターゼの阻害

β-セクレターゼ活性のスクリーニングには、様々な動物モデルが使用できる。本発明で使用する動物モデルの例には、それだけに限らないが、マウス、モルモット、イヌなどが含まれる。使用する動物は、野生型モデル、トランスジェニックモデル、又はノックアウトモデルでよい。更に、哺乳動物モデルも、本明細書に記載のAPP695-SWなど、APPの変異体を発現できる。ヒトでない哺乳動物のトランスジェニックモデルの例は、米国特許第5,604,102号、同第5,912,410号、及び同第5,811,633号に記載されている。

40

【0590】

推定上の阻害剤化合物の存在下、in vivoでAβ遊離の抑制を分析するには、G

50

ames 等、Nature、373、523～527、1995年に記載されているとおりに準備したPDAPPマウスが有用である。米国特許第6,191,166号に記載されているように、生後4カ月のPDAPPマウスに、トウモロコシ油などの溶剤中に処方した化合物を投与する。マウスは化合物(1～30mg/ml、好ましくは1～10mg/ml)を投与される。時間経過後、例えば3～10時間後、動物を屠殺し、分析用に脳を取り出す。

【0591】

トランスジェニック動物には、選択した投与方式に適する担体中に処方された、ある量の化合物阻害剤を投与する。対照動物は、未処置とする、担体で処置する、又は不活性化化合物で処置する。投与は、急性向け、即ち1回投与又は複数回投与を1日で行うことも、
10
或いは、慢性向け、即ち数日間毎日投与を繰り返すこともできる。0時間から始め、選択した動物から脳組織又は脳脊髄液を得、例えば、A β 検出用の特定の抗体を使用するイムノアッセイを利用して、A β を含む、APP切断ペプチドの存在を分析する。試験期間の終わりに動物を屠殺し、脳組織又は脳脊髄液のA β 及び/又は β アミロイド斑の存在を分析する。組織の壊死についても分析する。

【0592】

本発明の化合物阻害剤を投与した動物では、未処置対象に比べ、脳組織又は脳脊髄液中のA β が減少し、脳組織中の β アミロイド斑が縮小することが予想される。

【0593】

(実施例G)

20

ヒト患者でのA β 産生の阻害

アルツハイマー病(AD)に罹患した患者は、脳のA β 量の増加を示す。AD患者に、選択した投与方式に適する担体中に処方した、ある量の阻害剤を投与する。試験期間中、投与を毎日繰り返す。0日から始め、例えば1カ月に1度、認知及び記憶能力の試験を実施する。

【0594】

化合物阻害剤を投与した患者では、1種又は複数の以下の疾患パラメータ、即ち、CSF又は血漿中に存在するA β 、脳又は海馬の体積、脳でのA β 沈着、脳の β アミロイド斑、認知及び記憶機能についての成績の変化を分析した場合、対照の未処置の対象と比べ、疾患の進行が緩慢化又は安定化することが予想される。
30

【0595】

(実施例H)

ADのリスクのある患者でのA β 産生の予防

家族性の遺伝パターン、例えば、スウェーデン変異の存在を見分ける、かつ/又は診断パラメータをモニタすることによって、AD発生の素因又はリスクのある患者を識別する。AD発生の素因又はリスクがあると識別された患者に、選択した投与方式に適する担体中に処方した、ある量の化合物阻害剤を投与する。試験期間中、投与を毎日繰り返す。0日から始め、例えば1カ月に1度、認知及び記憶能力の試験を実施する。

【0596】

化合物阻害剤を投与した患者では、1種又は複数の以下の疾患パラメータ、即ち、CSF又は血漿中に存在するA β 、脳又は海馬の体積、脳の β アミロイド斑、認知及び記憶機能についての成績の変化を分析した場合、対照の未処置の対象と比べ、疾患の進行が緩慢化又は安定化することが予想される。
40

【0597】

本発明を、様々な個々の実施例及び実施形態に関して記載したが、これらによって本発明は制限されず、添付の請求項の範囲の解釈によってのみ、本発明は解釈されるべきであることは理解されるはずである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/215
 A 6 1 K 31/325
 A 6 1 K 31/341
 A 6 1 K 31/36
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/4045
 A 6 1 K 31/41
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/417
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/421
 A 6 1 K 31/423
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/429
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/4406
 A 6 1 K 31/4409
 A 6 1 K 31/455
 A 6 1 K 31/495
 A 6 1 K 31/4965
 A 6 1 K 31/50
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 C 0 7 C 271/20
 C 0 7 D 207/09
 C 0 7 D 207/335
 C 0 7 D 207/48
 C 0 7 D 209/14
 C 0 7 D 211/58
 C 0 7 D 213/36
 C 0 7 D 213/71
 C 0 7 D 213/81
 C 0 7 D 213/82
 C 0 7 D 213/89
 C 0 7 D 231/12
 C 0 7 D 231/16
 C 0 7 D 233/64
 C 0 7 D 233/84
 C 0 7 D 237/08
 C 0 7 D 239/26
 C 0 7 D 241/12

A 6 1 K 31/215
 A 6 1 K 31/325
 A 6 1 K 31/341
 A 6 1 K 31/36
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/4045
 A 6 1 K 31/41
 A 6 1 K 31/415
 A 6 1 K 31/417
 A 6 1 K 31/42
 A 6 1 K 31/421
 A 6 1 K 31/423
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/426
 A 6 1 K 31/429
 A 6 1 K 31/433
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/4402
 A 6 1 K 31/4406
 A 6 1 K 31/4409
 A 6 1 K 31/455
 A 6 1 K 31/495
 A 6 1 K 31/4965
 A 6 1 K 31/50
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/5375
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/28
 C 0 7 C 271/20
 C 0 7 D 207/09
 C 0 7 D 207/335
 C 0 7 D 207/48
 C 0 7 D 209/14
 C 0 7 D 211/58
 C 0 7 D 213/36
 C 0 7 D 213/71
 C 0 7 D 213/81
 C 0 7 D 213/82
 C 0 7 D 213/89
 C 0 7 D 231/12
 C 0 7 D 231/16
 C 0 7 D 233/64
 C 0 7 D 233/84
 C 0 7 D 237/08
 C 0 7 D 239/26
 C 0 7 D 241/12

4 C 0 5 4
 4 C 0 5 5
 4 C 0 5 6
 4 C 0 6 9
 4 C 0 7 2
 4 C 0 8 6
 4 C 2 0 4
 4 C 2 0 6
 4 H 0 0 6

A

1 0 5

C O 7 D 257/04	C O 7 D 257/04	C
C O 7 D 261/10	C O 7 D 261/10	
C O 7 D 261/18	C O 7 D 261/18	
C O 7 D 263/32	C O 7 D 263/32	
C O 7 D 263/46	C O 7 D 263/46	
C O 7 D 263/48	C O 7 D 263/48	
C O 7 D 263/58	C O 7 D 263/58	
C O 7 D 271/06	C O 7 D 271/06	
C O 7 D 271/10	C O 7 D 271/10	
C O 7 D 277/20	C O 7 D 277/28	
C O 7 D 277/28	C O 7 D 285/08	
C O 7 D 277/36	C O 7 D 295/12	Z
C O 7 D 285/08	C O 7 D 295/20	A
C O 7 D 285/12	C O 7 D 307/14	
C O 7 D 295/12	C O 7 D 307/52	
C O 7 D 295/20	C O 7 D 307/64	
C O 7 D 307/14	C O 7 D 317/58	
C O 7 D 307/52	C O 7 D 333/20	
C O 7 D 307/64	C O 7 D 333/28	
C O 7 D 317/58	C O 7 D 333/34	
C O 7 D 333/20	C O 7 D 333/38	
C O 7 D 333/28	C O 7 D 333/40	
C O 7 D 333/34	C O 7 D 513/04	3 3 1
C O 7 D 333/38	C O 7 D 285/12	
C O 7 D 333/40	C O 7 D 277/36	
C O 7 D 513/04		

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

(74)代理人 100072040

弁理士 浅村 肇

(74)代理人 100088926

弁理士 長沼 暉夫

(74)代理人 100102897

弁理士 池田 幸弘

(72)発明者 ヴァルゲセ、ジョン

アメリカ合衆国、カリフォルニア、サンフランシスコ、 エイティーンズ アヴェニュー 1 7 2
2

(72)発明者 ジャゴドジンスカ、バーバラ

アメリカ合衆国、カリフォルニア、レッドウッド シティ、 ケントフィールド アヴェニュー
1 4 8 5

(72)発明者 メイラード、マイケル

アメリカ合衆国、カリフォルニア、レッドウッド ショアーズ、ショアバード サークル 2 1 9

(72)発明者 ベック、ジェームズ、ピー.

アメリカ合衆国、インディアナ、ザイオンズヴィル、 ウィンダミア ドライブ 6 8 3 9

(72)発明者 テンブリンク、ルース、イー.

アメリカ合衆国、ミズーリ、ラバディ、 スカイビュー レーン 1 2 5

(72)発明者 ゲットマン、ダニエル

アメリカ合衆国、ミズーリ、チェスターフィールド、 サニー ヒル コート 6 6

F ターム(参考) 4C022 CA01

4C023 CA01 HA07

4C033 AD06 AD12 AD17 AD20

4C036 AD05 AD08 AD17 AD27 AD30

4C037 CA10 HA23

4C054 AA02 CC04 DD01 EE01 FF04 FF28

4C055 AA01 BA01 BA02 BA27 BA58 BB10 CA01 CA03 CA58 DA01
DA58

4C056 AA01 AB02 AC01 AC02 AC05 AC07 AD01 AE03 BA01 BA11
BB14 BC01 CA18 CC01 CD03 FA12 FA14

4C069 AA06 AC02 BB34 BB39

4C072 AA01 BB02 CC02 CC16 EE13 FF05 GG01 GG06 HH02

4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BA13 BB02 BC05 BC07 BC13 BC17
BC21 BC36 BC38 BC41 BC42 BC48 BC50 BC62 BC67 BC69
BC71 BC73 BC79 BC82 BC85 BC86 MA01 NA14 ZA15 ZA16

4C204 CB03 DB13 EB02 FB01 FB03 GB01 GB21

4C206 AA01 AA02 AA03 FA02 GA08 GA14 GA17 GA23 GA28 HA22
MA01 NA14 ZA15 ZA16

4H006 AA01 AA03 AB20 AB21 BJ50 BM30 BM71 BT40 BU26 BU36
BU38 BV72 RA14