(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2013-507374
(P2013-507374A)
(43)公表日　平成25年3月4日(2013.3.4)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07C 233/22	(2006.01)	C07C 233/22		4C033
A61K 31/165	(2006.01)	A61K 31/165		4C037
C07D 213/38	(2006.01)	C07D 213/38	CSP	4C055
A61K 31/4409	(2006.01)	A61K 31/4409		4C069
C07D 231/12	(2006.01)	C07D 231/12	A	4C086

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 69 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2012-533276 (P2012-533276)
(86)(22)出願日　平成22年10月6日 (2010.10.6)
(85)翻訳文提出日　平成24年5月24日 (2012.5.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2010/051614
(87)国際公開番号　WO2011/044225
(87)国際公開日　平成23年4月14日 (2011.4.14)
(31)優先権主張番号　61/250,229
(32)優先日　平成21年10月9日 (2009.10.9)
(33)優先権主張国　米国 (US)

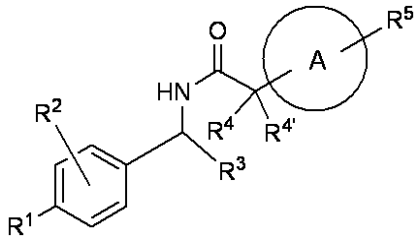
(71)出願人　391015708
ブリストル－マイヤーズ　スクイブ　カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ　ＳＱＵＩＢＢ　ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国ニューヨーク州　１０１５４　ニューヨーク　パーク　アベニュー　３４５
(71)出願人　508192566
レクシコン　ファーマシューティカルズ　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　７７３８１　テキサス州　ザ　ウッドランズ　テクノロジー　フォレスト　プレイス　８８００

最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｇタンパク質共役受容体８８の修飾因子

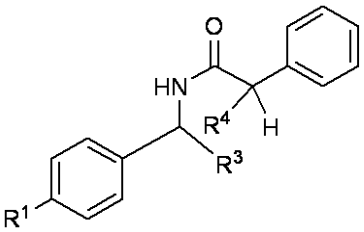
(57)【要約】
本開示は、一般に、Ｇタンパク質共役受容体８８を調節することができる化合物、かかる化合物を含む組成物およびＧタンパク質共役受容体８８の調節方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



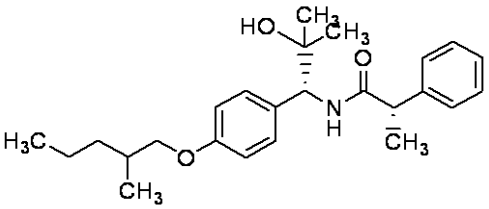
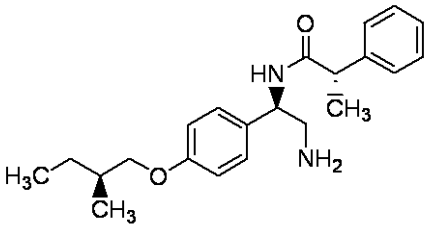
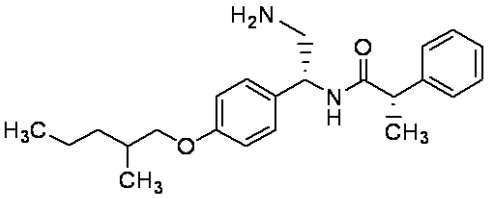
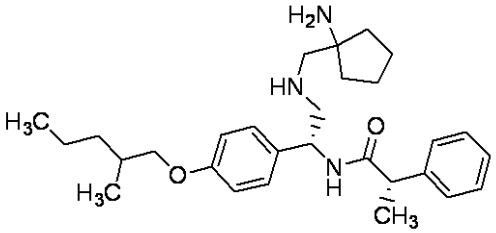
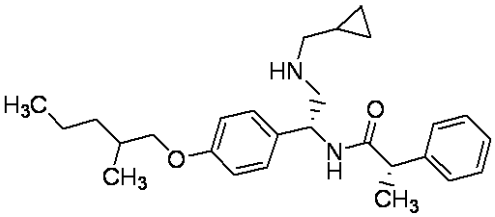
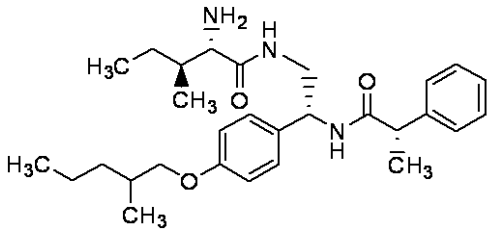
（Ｉ），
［式中、
Ａは、フェニルであり；
R^1は、C_4－C_6アルコキシであり；
R^2は、水素、C_1－C_3アルキルおよびハロから選択され；
R^3は、
C_1－C_3アルキル；
ヘテロサイクリル；
ヒドロキシ－C_1－C_3アルキル；および
（NR^aR^b）－C_1－C_3アルキルから選択されるものであって；
R^aおよびR^bは、
水素；
アミノ基で適宜置換されていてもよいC_2－C_6アルケニル；
アミノ基で適宜置換されていてもよいC_1－C_6アルキル；
シクロアルキルがアミノ基で適宜置換されていてもよいC_3－C_6シクロアルキル－C_1－C_3アルキル；
ヘテロサイクリル－C_1－C_3アルキル；
R^6－Ｃ（Ｏ）－；（式中、R^6は、
アルキルがC_1－C_3アルコキシまたはヒドロキシ基で適宜置換されていてもよいアミノ－C_1－C_6アルキル；
アミノ基で置換されているアリール；
アミノ基で置換されているC_3－C_6シクロアルキル基；
アルキル部分がアミノ基で置換されているC_3－C_6－シクロアルキル－C_1－C_3アルキル；
ヘテロサイクリル；および
アルキル部分がアミノ基で置換され、ヘテロサイクリル部分がC_1－C_3アルキル基で適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル－C_1－C_3アルキル
から選択される）；ならびに
R^7－Ｃ（Ｏ）－C_1－C_3アルキル；（式中、R^7は、$(CH_3)_2N$－$(CH_2)_2$－ＮＨ－である）；
から各々独立して選択されるか、
あるいは、R^aおよびR^bは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、モルホリニルまたはピペラジニル環がC_1－C_3アルキルで適宜置換されていてもよいピペラジニル環を形成するもの
から選択され；
R^4は、C_1－C_3アルキルおよびヒドロキシ－C_1－C_3アルキルから選択され；
$R^{4'}$は、水素およびC_1－C_3アルキルから選択されるか；または
R^4および$R^{4'}$は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、C_3－C_6シクロアルキル環を形成し；ならびに

R^5は、水素、C_1-C_3アルキルおよびハロから選択される］
の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項２】
R^3が、C_1-C_3アルキルである、請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項３】
R^3が、ヘテロサイクリルである、請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項４】
R^3が、ヒドロキシ－C_1-C_3アルキルである、請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項５】
R^3が、（NR^aR^b）－C_1-C_3アルキルである、請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項６】
式（ＩＩ）
【化２】

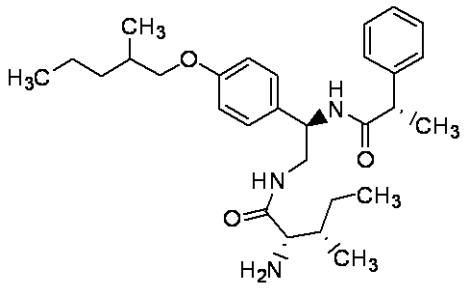
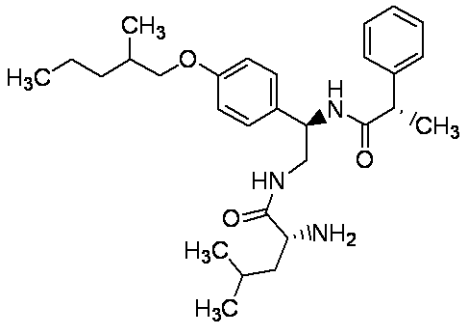
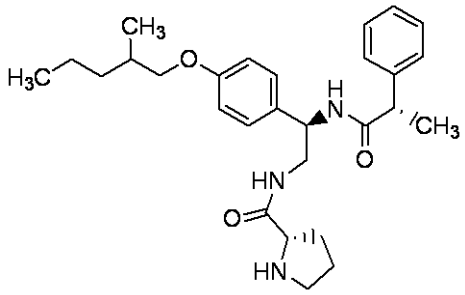
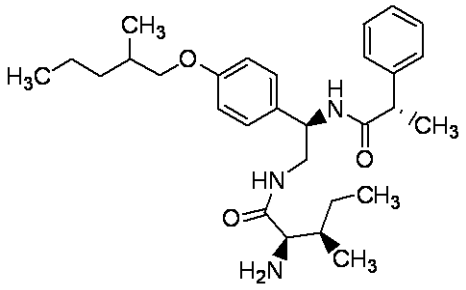
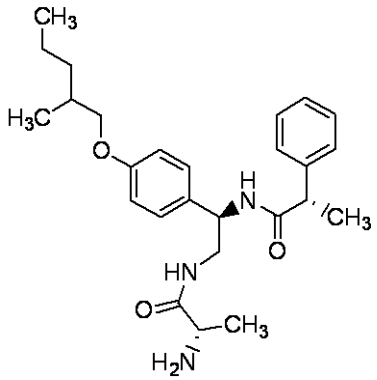
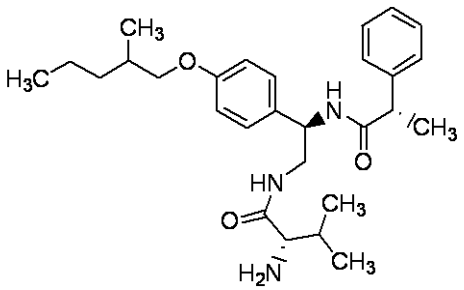


（II），
［式中、
R^1は、C_4-C_6アルコキシであり；
R^3は、
ヒドロキシ－C_1-C_3アルキル；および
（NR^aR^b）－C_1アルキルから選択されるものであって；
R^aおよびR^bは、
水素；
C_1-C_5アルキル；
シクロアルキルがアミノ基で適宜置換されていてもよいC_3-C_5シクロアルキル－C_1アルキル；
ヘテロサイクリル－C_1アルキル；
R^6－Ｃ（Ｏ）－；（式中、R^6は、
アルキルがC_1アルコキシ基で適宜置換されていてもよいアミノ－C_1-C_5アルキル；
アルキル部分がアミノ基で置換されているC_3シクロアルキル－C_2アルキル；
ヘテロサイクリル；および
アルキル部分がアミノ基で置換されているヘテロサイクリル－C_2アルキル
から選択される）；
から各々独立して選択されるか；
あるいは、R^aおよびR^bは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、モルホリニルまたはピペラジニル環がC_1-C_3アルキルで置換されているピペラジニル環を形成し；ならびに
R^4は、C_1-C_2アルキルおよびヒドロキシ－C_1アルキルから選択される］
の化合物またはその医薬的に許容される塩。
【請求項７】

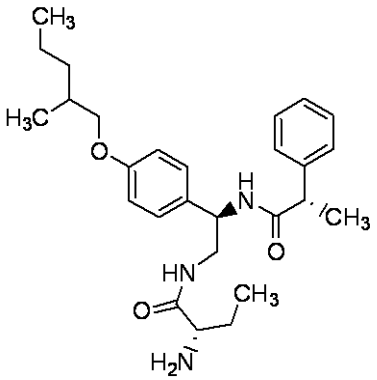
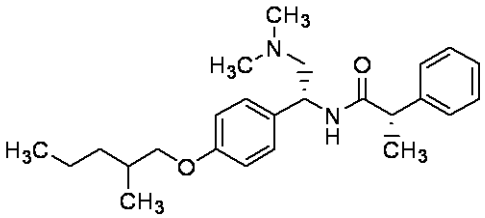
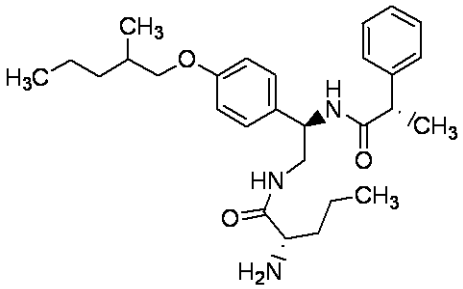
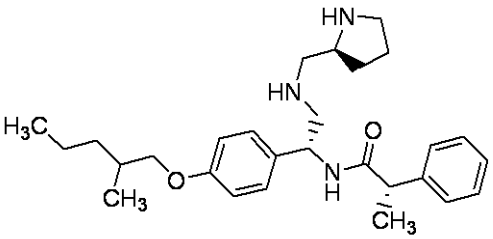
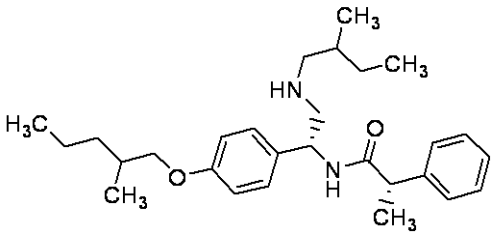
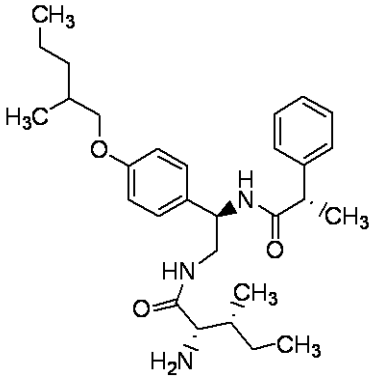
【化３】


;

;

;

;

;

;

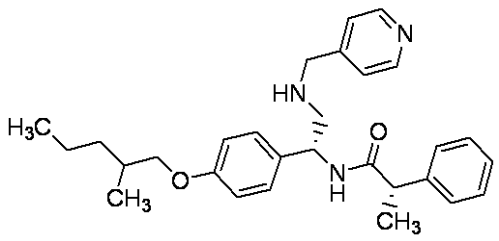
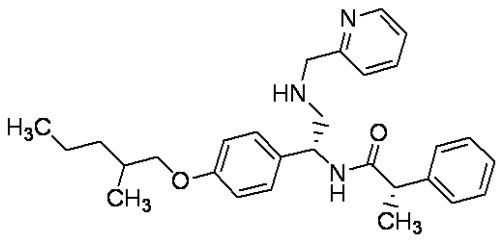
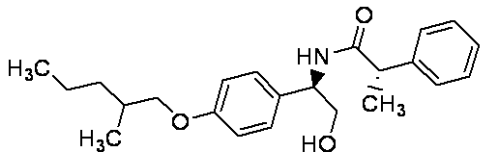
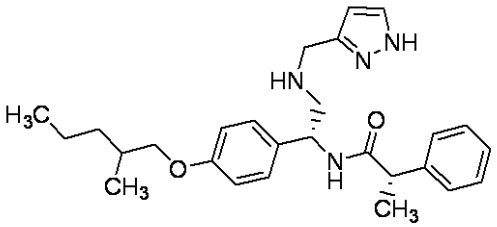
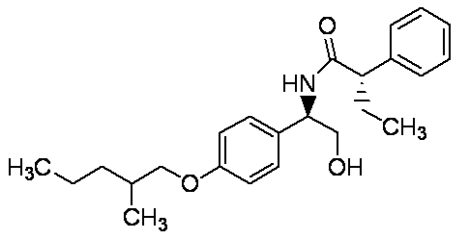
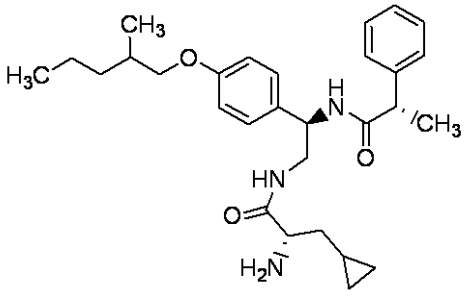
【化４】


;

;

;

;

;

;

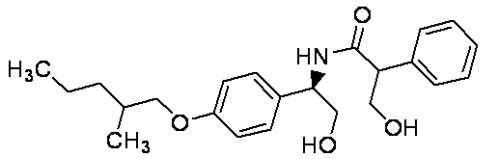
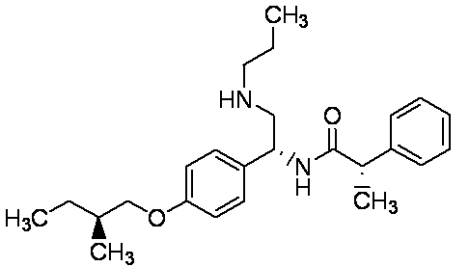
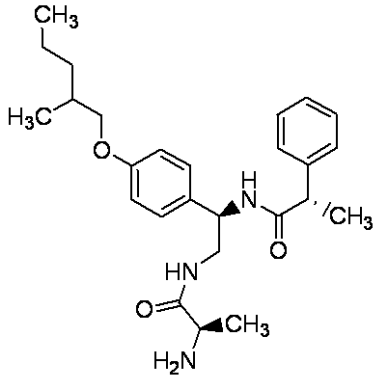
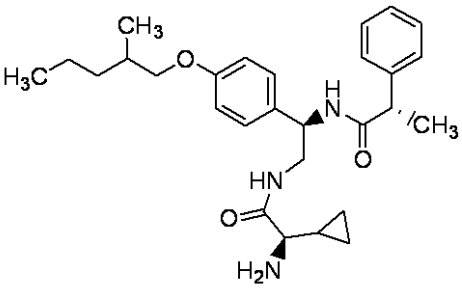
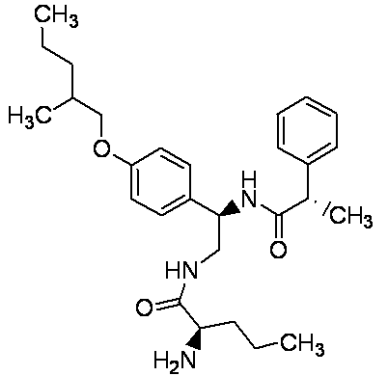
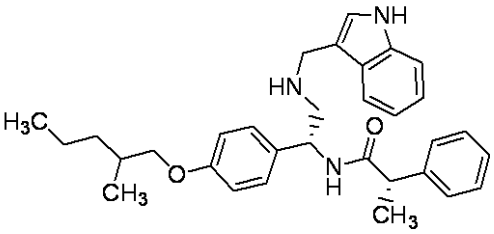
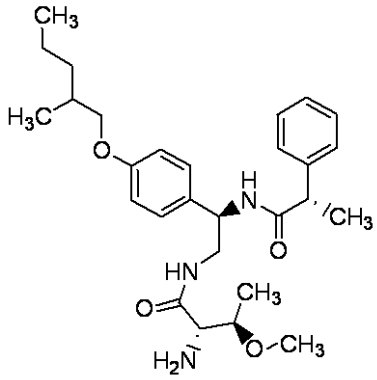
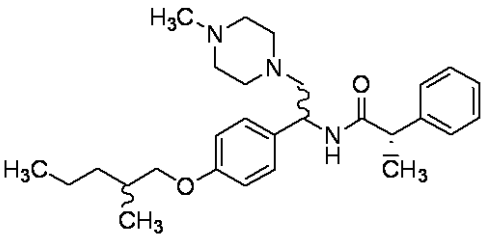
【化５】


;

;

;

;

;

;

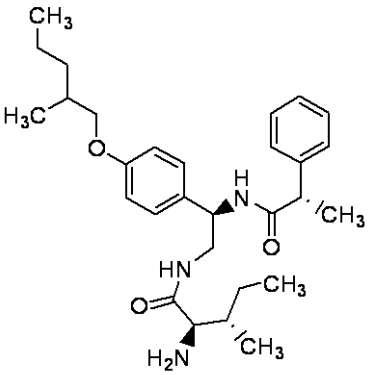
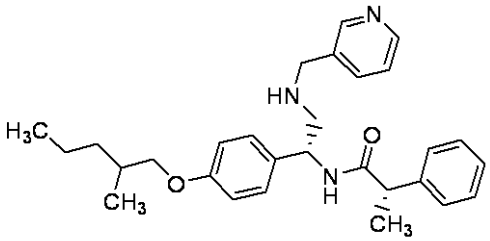
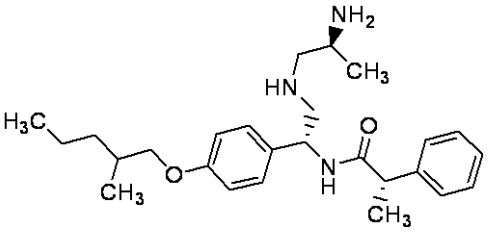
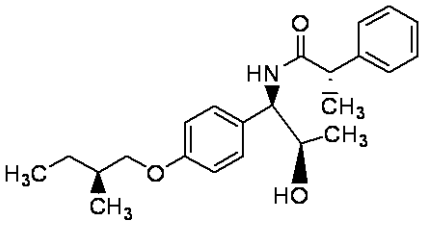
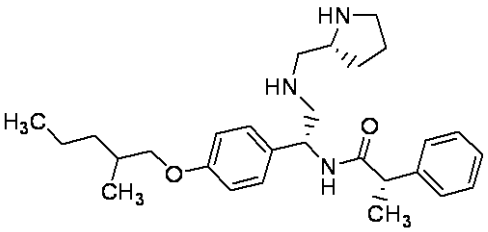
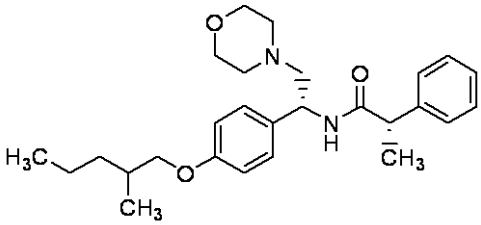
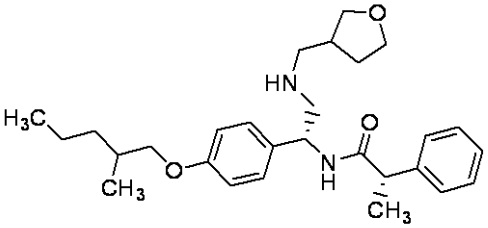
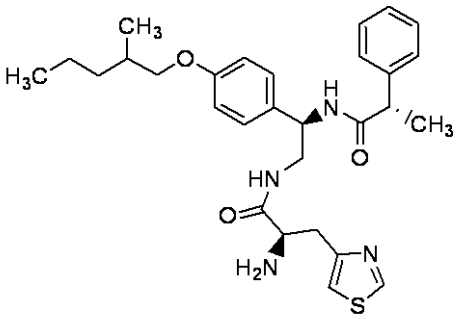
【化６】


;

;

;

;

;

;

【化７】


;

;

;

;

;

;

;

;

【化８】


;

;

;

;

;

;


；および

から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項８】

請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩および医薬的に許容される担体を含む、組成物。

【請求項９】

治療上有効量の請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を哺乳類に投与することを特徴とする、哺乳類における神経疾患または代謝性疾患から選択される疾患の治療方法。

【請求項１０】

前記哺乳類がヒトである、請求項９に記載の方法。

【請求項１１】

前記疾患が、精神病、統合失調症の失認、感情障害、注意欠陥多動障害、薬物依存、パーキンソン病およびアルツハイマー病から選択される神経疾患である、請求項９に記載の方法。

【請求項１２】

前記疾患が、肥満症および糖尿病から選択される代謝性疾患である、請求項９に記載の方法。
【請求項１３】
治療上有効量の請求項１に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を哺乳類に投与することを特徴とする、哺乳類におけるＧタンパク質共役受容体８８の調節方法。
【請求項１４】
前記哺乳類がヒトである、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記Ｇタンパク質共役受容体８８が、神経疾患または代謝性疾患を治療するために調節される、請求項１３に記載の方法。
【請求項１６】
前記Ｇタンパク質共役受容体８８が、精神病、統合失調症の失認、感情障害、注意欠陥多動障害、双極性障害、薬物依存、パーキンソン病およびアルツハイマー病から選択される神経疾患を治療するために調節される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
Ｇタンパク質共役受容体８８が、肥満症および糖尿病から選択される代謝性疾患を治療するために調節される、請求項１５に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の参照）
本出願は、２００９年１０月９日に提出した米国仮特許出願第６１／２５０，２２９号の利益を請求するものである。
【０００２】
本開示は、一般に、Ｇタンパク質共役受容体８８を調節することができる化合物、かかる化合物を含む組成物、およびＧタンパク質共役受容体８８の調節方法に関連する。
【背景技術】
【０００３】
ＧＰＲ８８は、Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）スーパーファミリーのオーファンメンバーである。ＧＰＲ８８は、ＧＴＰｇＳ結合、カルシウム流入およびｃＡＭＰ阻害アッセイを含むいくつかのアッセイでＧＰＣＲ活性を示す。当該受容体は、肝臓を含む末梢組織での測定可能な発現と共に、ＣＮＳで高度な発現を示す。ＣＮＳ発現は、線条体で特に強く、ドーパミンＤ２受容体のものと類似しており（非特許文献１）、これは、前記受容体がドーパミン作動活性を調節する際に役割を果たしうることを示唆している。これと一致して、ＧＰＲ８８発現を欠失する遺伝学的に改変されたマウスは、ドーパミン作動性アゴニストに対して高い反応を示し、統合失調症（プレパルス抑制実験、条件回避反応）および鬱病（強制水泳試験）に関するモデルにおいて行動が変化した。これらの結果は、ＣＮＳ疾患の治療におけるＧＰＲ８８による治療可能性を示す。また、転写プロファイリング研究により、ＧＰＲ８８発現は、双極性障害（非特許文献２および３）、統合失調症（非特許文献４）および鬱病（非特許文献５）に関する治療または状態によって変動することが明らかにされ、これは、精神疾患に関連するＣＮＳシグナル経路の必要な調節因子としてのＧＰＲ８８についてのさらなる証拠を提供する。
【０００４】
ＧＰＲ８８はまた、肝臓組織で発現されており、このことはＧＰＲ８８シグナル経路が代謝プロセスの調節に関与している可能性を示唆する。ＧＰＲ８８発現を欠失する遺伝学的に改変されたマウスの最初の表現形特性（レベル１データ）は、これらの動物がグルコースに対する反応、インスリンレベルおよびトリグリセリドに対する変化を示すことを示唆する。これらの結果から、ＧＰＲ８８活性を調節する化合物が代謝性疾患において有用性を有しうることが示唆される。
【０００５】

これらのデータに基づいて、ＧＰＲ８８活性を調節する化合物（アゴニスト、アンタゴニストまたは調節因子）は、精神病、統合失調症の失認、感情障害、注意欠陥多動障害、双極性障害、薬物依存、パーキンソン病、アルツハイマー病、肥満症および糖尿病の治療において治療上の有用性を有することが予測される。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００６】

【非特許文献１】Mizushima et. al, Genomics 69, 314-321 (2000)

【非特許文献２】Ogden et al., Mol Psychiatry 2004 Nov;9(11):1007-29

【非特許文献３】Brandish,et al. Neuron, Vol. 45, 861-872, March 24, 2005

【非特許文献４】Matsuoka, et al. Synapse 2008 Jan;62(1):1-7

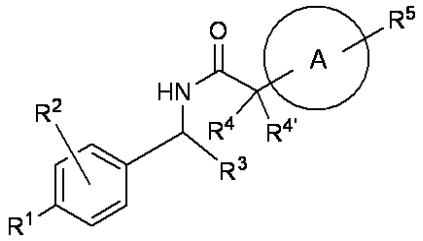
【非特許文献５】Conti et al., Mol Psychiatry. 2007 Feb;12(2):167-89

【発明の概要】

【０００７】

第１の態様において、本発明は、式（Ｉ）

【化１】



（Ｉ），

［式中、

Ａは、フェニルであり；

R^1は、C_4－C_6アルコキシであり；

R^2は、水素、C_1－C_3アルキルおよびハロから選択され；

R^3は、

C_1－C_3アルキル；

ヘテロサイクリル；

ヒドロキシ－C_1－C_3アルキル；および

（NR^aR^b）－C_1－C_3アルキルから選択されるものであって；

R^aおよびR^bは、

水素；

アミノ基で適宜置換されていてもよいC_2－C_6アルケニル；

アミノ基で適宜置換されていてもよいC_1－C_6アルキル；

シクロアルキルがアミノ基で適宜置換されていてもよいC_3－C_6シクロアルキル－C_1－C_3アルキル；

ヘテロサイクリル－C_1－C_3アルキル；

R^6－Ｃ（Ｏ）－；（式中、R^6は、

アルキルがC_1－C_3アルコキシまたはヒドロキシ基で適宜置換されていてもよいアミノ－C_1－C_6アルキル；

アミノ基で置換されているアリール；

アミノ基で置換されているC_3－C_6シクロアルキル；

アルキル部分がアミノ基で置換されているC_3－C_6－シクロアルキル－C_1－C_3アルキル；

ヘテロサイクリル；および

アルキル部分がアミノ基で置換され、ヘテロサイクリル部分がC_1－C_3アルキル基で適宜置換されていてもよいヘテロサイクリル－C_1－C_3アルキル

から選択される）；ならびに

R^7－Ｃ（Ｏ）－C_1－C_3アルキル；（式中、R^7は、$(CH_3)_2N$－$(CH_2)_2$－ＮＨ－である）；

から各々独立して選択されるか、

あるいは、R^aおよびR^bは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、モルホリニルまたはピペラジニル環がC_1－C_3アルキルで適宜置換されていてもよいピペラジニル環を形成するもの；

から選択され；

R^4は、C_1－C_3アルキルおよびヒドロキシ－C_1－C_3アルキルから選択され；

$R^{4'}$は、水素およびC_1－C_3アルキルから選択されるか；または

R^4および$R^{4'}$は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、C_3－C_6シクロアルキル環を形成し；ならびに

R^5は、水素、C_1－C_3アルキルおよびハロから選択される］

の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【０００８】

第１の態様の第１の実施態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供するものであって、式中、R^3は、C_1－C_3アルキルである。

【０００９】

第１の態様の第２の実施態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供するものであって、式中、R^3は、ヘテロサイクリルである。

【００１０】

第１の態様の第３の実施態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供するものであって、式中、R^3は、ヒドロキシ－C_1－C_3アルキルである。

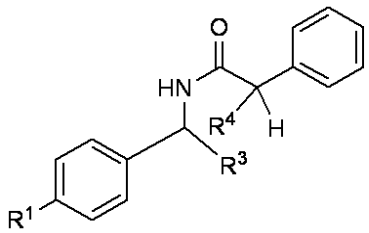
【００１１】

第１の態様の第４の実施態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供するものであって、式中、R^3は、（NR^aR^b）－C_1－C_3アルキルである。

【００１２】

第２の態様において、本発明は、式（ＩＩ）

【化２】



（II），

［式中、

R^1は、C_4－C_6アルコキシであり；

R^3は、

ヒドロキシ－C_1－C_3アルキル；および

（NR^aR^b）－C_1アルキルから選択されるものであって；

R^aおよびR^bは、

水素；

C_1－C_5アルキル；

シクロアルキルがアミノ基で適宜置換されていてもよいC_3－C_5シクロアルキル－C_1アルキル；

ヘテロサイクリル－C_1アルキル；

R^6－Ｃ（Ｏ）－；（式中、R^6は、
アルキルがC_1アルコキシ基で適宜置換されていてもよいアミノ－C_1－C_5アルキル；
アルキル部分がアミノ基で置換されているC_3シクロアルキル－C_2アルキル；
ヘテロサイクリル；および
アルキル部分がアミノ基で置換されているヘテロサイクリル－C_2アルキル
から選択される）；
から各々独立して選択されるか；
あるいは、R^aおよびR^bは、それらが結合している窒素原子と一緒になって、モルホリニルまたはピペラジニル環がC_1－C_3アルキルで置換されているピペラジニル環を形成し；ならびに
R^4は、C_1－C_2アルキルおよびヒドロキシ－C_1アルキルから選択される］
の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【００１３】
第３の態様において、本発明は、式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される塩および医薬的に許容される担体を含む組成物を提供する。

【００１４】
第４の態様において、本発明は、治療上有効量の式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される塩を哺乳類に投与することを特徴とする、哺乳類における神経疾患または代謝性疾患から選択される疾患の治療方法を提供する。

【００１５】
第４の態様の第１の実施態様において、前記哺乳類はヒトである。

【００１６】
第４の態様の第２の実施態様において、前記疾患は、精神病、統合失調症の失認、感情障害、注意欠陥多動障害、薬物依存、パーキンソン病およびアルツハイマー病から選択される神経疾患である。

【００１７】
第４の態様の第３の実施態様において、前記疾患は、肥満症および糖尿病から選択される代謝性疾患である。

【００１８】
第５の態様において、本発明は、治療上有効量の式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される塩を哺乳類に投与することを特徴とする、哺乳類におけるＧタンパク質共役受容体８８の調節方法を提供する。

【００１９】
第５の態様の第１の実施態様において、前記哺乳類はヒトである。

【００２０】
第５の態様の第２の実施態様において、前記Ｇタンパク質共役受容体８８は、神経疾患または代謝性疾患を治療するために調節される。

【００２１】
第５の態様の第３の実施態様において、前記Ｇタンパク質共役受容体８８は、精神病、統合失調症の失認、感情障害、注意欠陥多動障害、双極性障害、薬物依存、パーキンソン病およびアルツハイマー病から選択される神経疾患を治療するために調節される。

【００２２】
第５の態様の第４の実施態様において、Ｇタンパク質共役受容体８８は、肥満症および糖尿病から選択される代謝性疾患を治療するために調節される。

【００２３】
本発明の他の態様は、本明細書に記載の態様および／または態様の２つまたはそれ以上の適当な組み合わせを含みうる。

【発明を実施するための形態】

【００２４】
本発明のさらに他の実施態様および態様は、下記に提供される記載から明らかである。

【００２５】
本明細書の本発明の記載は、化学結合の法則および原理に従って解釈されるべきである。ある例において、所定の位置に置換基を導入するために水素原子を除くことが必要となることもある。
【００２６】
本発明に包含される化合物は、医薬品としての使用に適切に安定であるものと理解されるべきである。
【００２７】
本明細書で引用される全ての特許公報、特許出願公報および参考文献は、出典明示によりその全体が本明細書に取り込まれる。矛盾が生じる場合、定義を含む本開示が優先される。
【００２８】
本明細書で用いられるように、下記の用語は、示されている意味を有する。
【００２９】
本明細書で用いられるように、単数形「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」には、特に明示されていない限り、複数の対象が含まれる。
【００３０】
ある例において、ある特定の基中の炭素原子数は、その基の表記の前に表される。例えば、用語「C_{2-6}アルケニル」は、２から６個の炭素原子を含有するアルケニル基を表す。これらの表記が存在する場合、それらは、本明細書に含まれる全ての他の定義に優先する。
【００３１】
本明細書で用いられるように、用語「アルケニル」は、少なくとも１つの炭素－炭素の二重結合を含有する２から６個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の基を意味する。
【００３２】
本明細書で用いられるように、用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に結合しているアルキル基を意味する。
【００３３】
本明細書で用いられるように、用語「アルキル」は、１から６個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から派生した基を意味する。
【００３４】
本明細書で用いられるように、用語「アミノ」は、$-NH_2$を意味する。
【００３５】
本明細書で用いられるように、用語「アミノアルキル」は、１、２または３個のアミノ基で置換されたアルキル基を意味する。
【００３６】
本明細書で用いられるように、用語「アリール」は、１個または両方の基がフェニル基であるフェニル基または二環式縮合環基を意味する。二環式縮合環基は、４員から６員の芳香族または非芳香族炭素環に縮合したフェニル基からなる。本発明のアリール基は、基中で置換可能な炭素原子のいずれかを介して親分子部分に結合されうる。アリール基の代表的な例には、以下に限定されないが、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニルおよびテトラヒドロナフチルが含まれる。
【００３７】
本明細書で用いられるように、用語「シクロアルキル」は、３から７個の炭素原子および０個のヘテロ原子を有する飽和単環式炭化水素環基を意味する。シクロアルキル基の代表的な例としては、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。
【００３８】
本明細書で用いられるように、用語「（シクロアルキル）アルキル」は、１、２または３個のシクロアルキル基で置換されたアルキル基を意味する。

【００３９】
本明細書で用いられるように、用語「ハロ」および「ハロゲン」は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩを意味する。
【００４０】
本明細書で用いられるように、用語「ヘテロサイクリル」は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１、２、３または４個のヘテロ原子を含有する４、５、６または７員環を意味する。４員環は、０個の二重結合を有し、５員環は、０から２個の二重結合を有し、ならびに６および７員環は、０から３個の二重結合を有する。用語「ヘテロサイクリル」には、ヘテロサイクリル環が、別の単環式ヘテロサイクリル基または４から６員芳香族もしくは非芳香族炭素環；ならびに架橋二環式基、例えば７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプト－７－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オク－２－チルおよび２－アザビシクロ［２．２．２］オク－３－チルなどに縮合されている二環式基も含まれる。本発明のヘテロサイクリル基は、基中のいずれかの炭素原子または窒素原子を介して親分子部分に結合されうる。ヘテロサイクリル基の例には、以下に限定されないが、ベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピロロピリジニル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプト－７－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オク－２－チルおよび２－アザビシクロ［２．２．２］オク－３－チルが含まれる。
【００４１】
本明細書で用いられるように、用語「ヘテロサイクリルアルキル」は、１、２または３個のヘテロサイクリル基で置換されたアルキル基を意味する。
【００４２】
本明細書で用いられるように、用語「ヒドロキシ」は、－ＯＨを意味する。
【００４３】
本明細書で用いられるように、用語「ヒドロキシアルキル」は、１、２または３個のヒドロキシ基で置換されたアルキル基を意味する。
【００４４】
本明細書で用いられるように、用語「（NR^aR^b）アルキル」は、１、２または３個の－NR^aR^bアルキル基で置換されたアルキル基を意味する。
【００４５】
本明細書で用いられるように、用語「－NR^aR^b」は、窒素原子を介して親分子部分に結合している２つの基、R^aおよびR^bを意味する。
【００４６】
不斉中心は、本発明の化合物中に存在する。これらの中心は、キラル炭素原子の周囲の置換基の立体配置に応じて、記号「Ｒ」または「Ｓ］によって表記される。本発明には、Ｇタンパク質共役受容体８８を調節する能力を有する全ての立体化学異性体型またはその混合物が含まれると認識されるべきである。化合物の各立体異性体は、キラル中心を含有する市販品として入手可能な出発物質から合成するか、あるいはエナンチオマー生成物の混合物の製造、続いてジアステレオマー混合物への変換、次いで分離または再結晶などの分離、クロマトグラフィー技術、またはキラルクロマトグラフィーカラム上のエナンチオマーの直接的な分離によって製造することができる。特定の立体化学の出発化合物は、市販品として入手可能であるか、あるいは当該技術分野で公知の技術によって製造され、分割されうるかのいずれかである。
【００４７】
本発明の特定の化合物はまた、分離可能でありうる異なる安定な立体配座型で存在しうる。非対称単結合に関する回転の制限による、例えば、立体障害または環のひずみ（ring strain）によるねじり非対称は、異なる配座異性体の分離を可能にしうる。本発明には、これらの化合物の各構造異性体およびその混合物が含まれる。

【００４８】
用語「本発明の化合物」およびこれと同等の表現は、式（Ｉ）の化合物、ならびにその医薬的に許容されるエナンチオマー、ジアステレオマーおよび塩を包含するものとされる。同様に、中間体に関しても、文中で可能ならばそれらの塩を包含するものとされる。
【００４９】
本発明の化合物は、医薬的に許容される塩として存在しうる。用語「医薬的に許容される塩」は、本明細書で用いられるように、水もしくは油可溶性または分散性である本発明の化合物の塩または双性型を表し、妥当な医学的判断の範囲内において、合理的な利益／リスクの均整がとれ、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応、またはその他の問題もしくは合併症を伴うことなく患者の組織と接触して用いるのに適しており、それらの目的の用途に対して有効である。この塩は、本化合物の最終的な単離および精製時に、あるいは適当な窒素原子を適当な酸と反応させることによって別々に、製造することができる。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、カンホレート（camphorate）、カンフォースルホン酸塩（camphorsulfonate）；ジグルコン酸塩、二臭化水素酸塩、二塩酸塩、二ヨウ化水素酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルモエート（palmoate）、ペクチネート（pectinate）、過硫酸塩、３－フェニルプロプリオネート（proprionate）、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラトルエンスルホン酸塩およびウンデカン酸塩が含まれる。医薬的に許容される付加塩を生成するために用いることができる酸の例には、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸、ならびに有機酸、例えば、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸が含まれる。
【００５０】
塩基付加（Basic addition）塩は、そのカルボキシ基を、適当な塩基、例えば、金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩と、あるいはアンモニアまたは有機第一級、第二級もしくは第三級アミンと反応させることによって、その化合物の最終的な単離および精製時に製造することができる。医薬的に許容される塩のカチオンには、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムおよびアルミニウム、ならびに非毒性第四級アミンカチオン、例えば、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルフェネチルアミンおよびＮ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミンが含まれる。塩基付加塩の生成に有用な他の代表的な有機アミンには、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジンおよびピペラジンが含まれる。
【００５１】
治療上の用途において、治療上有効量の式（Ｉ）の化合物ならびにその医薬的に許容される塩がそのまま化学物質として投与されうることが可能である場合、その活性成分を医薬組成物として供することが可能である。よって、本発明は、さらに、治療上有効量の式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される塩および１つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物を提供する。本明細書で用いられるように、用語「治療上有効量」は、有効な患者の利益を示すために十分な各活性成分の総量を意味する。各活性成分が単独で投与される場合、この用語は、その成分単独のものを意味する。組み合わせて投与される場合、この用語は、組み合わせて、連続して、または同時のいずれかで投与されて治療効果を生じる活性成分の合計量を意味する。式（Ｉ）の

化合物およびその医薬的に許容される塩は、上記のとおりである。担体、希釈剤または賦形剤は、製剤のその他の成分と適合可能であり、その受容者に対して有毒ではないことが受け入れられなければならない。本発明の別の態様によれば、式（Ｉ）の化合物またはその医薬的に許容される塩を、１つまたはそれ以上の医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と混合させることを特徴とする医薬製剤の製造方法もまた提供される。本明細書で用いられるように、用語「医薬的に許容される」は、妥当な医学的判断の範囲内において、合理的な利益／リスクの均整がとれ、過度の毒性、刺激、アレルギー性反応、またはその他の問題もしくは合併症を伴うことなく患者の組織と接触して用いるのに適しており、それらの目的の用途に対して有効であるこれらの化合物、物質、組成物および／または製剤を意味する。

【００５２】

医薬製剤は、単位用量あたりの所定量の活性成分を含有する単位製剤で提示されうる。本発明の化合物の１日につき１キログラム体重あたり約０．０１および約２５０ミリグラム（「ｍｇ／ｋｇ」）の間、好ましくは、１日につき約０．０５および約１００ｍｇ／ｋｇ体重の間の用量レベルは、疾患の予防および治療のための単剤治療時に典型的である。典型的には、本発明の医薬組成物は、１日あたり約１から約５回で、あるいは連続吸入として投与される。かかる投与は、慢性期または急性期の治療として用いることができる。担体物質と組み合わせて単一製剤を製造しうる活性成分の量は、治療される病状、病状の重症度、投与時期、投与経路、用いられる化合物の排出速度、治療期間、患者の年齢、性別、体重および状態に応じて変動する。好ましい単位製剤は、活性成分を、本明細書の上記に記載されるような１日の用量または分割用量、あるいはその適当な分割用量で含有するものである。治療は、本化合物の最適な用量より実質的に少ない用量から開始されうる。その後、用量は、この状況下で最適な効果が達成されるまで少しずつ増加される。一般に、化合物は、最も望ましくは、有毒もしくは有害な副作用を全く生じることなく有益な効果を一般にもたらす濃度レベルで投与される。

【００５３】

本発明の組成物が本発明の化合物および１つまたはそれ以上のさらなる治療剤もしくは予防剤を含む場合、本化合物および前記さらなる薬剤は、通常、単剤投薬計画で通常投与される用量の約１０から１５０％の間、より好ましくは、約１０および８０％の間の用量レベルで存在する。

【００５４】

医薬製剤は、いずれかの適当な経路、例えば、経口（バッカルまたは舌下を含む）、直腸、経鼻、局所（バッカル、舌下または経皮）、膣または非経口（皮下、皮内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内、静脈内または皮内注射もしくは注入を含む）経路による投与で適用されうる。かかる製剤は、薬学の技術分野で公知の方法によって、例えば、活性成分を担体もしくは賦形剤と混合させること（bringing into association）によって製造されうる。経口投与または注射による投与が好ましい。

【００５５】

経口投与に用いられる医薬製剤は、カプセル剤または錠剤；散剤または顆粒剤；水性もしくは非水性液体中の溶液または懸濁液；食用フォームまたはホイップ；あるいは水中油型液体乳濁液もしくは油中水型乳濁液などの別々の単位として提示されうる。

【００５６】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与においては、活性薬物成分は、経口で非毒性の医薬的に許容される不活性担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと併用することができる。散剤は、本化合物を適当な細かいサイズに粉砕し、同様に粉砕した医薬的担体、例えば、デンプンまたはマンニトールのような食用の炭水化物などと混合することによって製造される。芳香剤、保存剤、分散剤および着色剤もまた存在しうる。

【００５７】

カプセル剤は、上記のように粉末混合物を調製し、成形ゼラチンシース（gelatin shea

th）に充填することによって製造される。流動促進剤および滑沢剤、例えば、コロイド状シリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、または固体のポリエチレングリコールが、充填工程前に粉末混合物に添加されうる。崩壊剤または可溶化剤、例えば、寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムはまた、カプセルが摂取された時の薬剤の有効性を向上させるために添加されうる。

【００５８】

さらに、所望もしくは必要とされる場合、適当な結合剤、滑沢剤、崩壊剤および着色剤もまた、混合物に取り込まれうる。適当な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはベータ乳糖などの天然糖、コーンシロップ、アカシア、トラガントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールなどが含まれる。これらの製剤で用いられる滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、以下に限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが含まれる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、造粒化もしくはスラッグし、滑沢剤および崩壊剤を添加し、そして錠剤に圧縮することによって製剤化される。粉末混合物は、適当に粉砕した本化合物を、上記に記載されるような希釈剤または塩基、適宜、結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート（aliginate）、ゼラチン（gelatining）またはポリビニルピロリドン）、溶解遅延剤（パラフィンなど）、吸収促進剤（第四級塩など）および／または吸収剤（ベントナイト、カオリンまたはリン酸水素カルシウムなど）と混合することによって調製される。粉末混合物は、結合剤（シロップ、デンプン糊、アカシア粘液（acadia mucilage）またはセルロース性物質もしくはポリマー性物質の溶液）で湿らせ、ふるいに押し通すことによって造粒化されうる。造粒化の代わりとして、粉末混合物は、該粉末混合物を打錠機に通して処理し、結果物は、不完全に成型されたスラグで、顆粒に粉砕することができる。顆粒物は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を加えることによって、錠剤形成臼にくっつくことを防ぐために滑沢化されうる。次いで、滑沢化された混合物は、錠剤に圧縮される。本発明の化合物はまた、自由流動性不活性担体と組み合わされ、造粒化またはスラッグ化工程を経ることなく直接的に錠剤に圧縮することもできる。シェラックのシールコーティング、糖またはポリマー性物質のコーティングおよびワックスの研磨コーティングからなる透明または不透明な保護コーティングが施されうる。染料は、異なる単位製剤を区別するためにこれらのコーティングに加えらうる。

【００５９】

経口流体、例えば、溶液、シロップ剤、エリキシル剤は、定められた量に所定量の化合物が含まれ得るように用量単位形態で調製されうる。シロップ剤は、化合物を適当に風味付けされた水溶液中に溶解させることによって調製することができ、エリキシル剤は、毒性のないビヒクルを使用することによって調製される。エトキシル化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルのような可溶化剤および乳濁剤、保存剤、ペパーミント油または天然甘味料のような風味添加剤、またはサッカリンもしくはその他の人工甘味料などもまた添加することができる。

【００６０】

可能ならば、経口投与用製剤は、マイクロカプセル化することができる。前記製剤はまた、例えば、ポリマー、ワックスなどの中で粒子状物質をコーティングまたは組み込むことによって、放出を延長もしくは持続させるように調製することができる。

【００６１】

式（Ｉ）の化合物およびその医薬的に許容される塩はまた、小型の単層ビシクル、大型の単層ビシクル、および多重層ビシクルのようなリポソーム送達系の形態で投与することができる。リポソームは、様々なリン脂質、例えば、コレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンから形成されうる。

【００６２】

式（Ｉ）の化合物およびその医薬的に許容される塩はまた、モノクローナル抗体を化合物分子がカップリングされる各担体として使用して送達されうる。化合物はまた、標的を

設定可能な薬物担体として可溶性ポリマーとカップリングされ得る。かかるポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール（polyhydroxyethylaspartamidephenol）、またはパルミトイル残基（palitoyl residue）で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンが含まれる。さらに、化合物は、薬物の放出制御を達成するのに有用な生物分解性ポリマーの一クラス、例えば、ポリ乳酸、ポリイプシロンカプロラクトン（polepsilon caprolactone）、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋もしくは両親媒性ブロックコポリマーにカップリングされうる。

【００６３】

経皮投与に用いられる医薬製剤は、レシピエントの上皮に長期間密接に接触させ続けるために別々のパッチとして提示されうる。例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research, 1986, 3(6), 318で一般的に記載されるように、イオン導入によりパッチから送達され得る。

【００６４】

局所投与に用いられる医薬製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁液、ローション剤、散剤、液剤、ペースト、ゲル、スプレー剤、エアロゾルまたは油として製剤化され得る。

【００６５】

直腸投与に用いられる医薬製剤は、座薬または浣腸として提示され得る。

【００６６】

担体が固体である経鼻投与に用いられる医薬製剤には、嗅ぎ薬の様式で、すなわち、鼻近くに固定した粉末の容器から鼻腔を通した急速な吸入で投与される、例えば、２０から５００ミクロンの範囲の粒径を有する粗末が含まれる。経鼻スプレーまたは点鼻薬としての投与のための、担体が液体である適当な製剤には、活性成分の水性または油性液剤が含まれる。

【００６７】

吸入による投与に用いられる医薬製剤には、微粒子ダストもしくはミストが含まれ、これらは、様々なタイプの定量加圧型エアロゾル、ネブライザーまたは吸入器によって作り出されうる。

【００６８】

膣投与に用いられる医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、泡またはスプレー製剤として提示されうる。

【００６９】

非経口投与に用いられる医薬製剤には、水性および非水性滅菌注射溶液（抗酸化剤、緩衝液、静菌薬、および製剤を対象のレシピエントの血液と等張にする溶質が含まれうる）；ならびに水性および非水性滅菌懸濁液（懸濁化剤および増粘剤が含まれうる）が含まれる。製剤は、単位用量または複数回投与量容器、例えば、密封アンプルおよびバイアル中で提示されてもよく、滅菌液体担体、例えば、注射用水を使用直前で添加することのみを必要とする凍結乾燥条件で保存されてもよい。即時注射溶液および懸濁液はまた、滅菌された散剤、顆粒剤および錠剤から調製されうる。

【００７０】

特に上記の成分に加えて、製剤には、当該製剤のタイプを考慮した当該技術分野で慣用的なその他の薬剤が含まれてもよく、例えば、経口投与に適当な製剤には、香味剤が含まれてもよいことが理解されるべきである。

【００７１】

用語「患者」には、ヒトおよびその他の哺乳類の両方が含まれる。

【００７２】

用語「治療する」は、：（ｉ）疾患、障害または状態が、当該疾患、障害および／または状態にかかりやすいが、まだそれにかかっていると診断されていない患者で生じることを予防し；（ｉｉ）疾患、障害または状態を抑え、すなわち、その進行を停止させ；なら

びに（ｉｉｉ）疾患、障害または状態を軽減し、すなわち、疾患、障害および／または状態の退縮を生じることを意味する。

【００７３】

本発明は、合成プロセスによって、あるいはヒトまたは動物の体内（インビボ）で生じるプロセスを含む代謝プロセスまたはインビトロで生じるプロセスによって調製される式（Ｉ）の化合物が包含されるものとされる。

【００７４】

特に下記の例示的なスキームおよび実施例に含まれる本出願で用いられる略語は、当業者に周知である。用いられる略語のいくつかは下記のとおりである：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルに対してＢＯＣまたはＢｏｃ；室温または保持時間に対してＲＴまたはｒｔまたはｒ．ｔ．（文脈で示される）；保持時間に対してt_R；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に対してＨＡＴＵ；ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートに対してＢＯＰ；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に対してＥＤＣまたはＥＤＣＩ；Ｏ－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テトラフルオロボラートに対してＴＢＴＵ；イソプロピルに対してｉ－ＰｒまたはｉＰｒ；テトラヒドロフランに対してＴＨＦ；エタノールに対してＥｔＯＨ；アセチルに対してＡｃ；Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンに対してＤＭＡＰ；トリエチルアミンに対してＴＥＡまたはEt_3N；ジイソプロピルエチルアミンに対してＤＩＥＡまたは$i-Pr_2NEt$；メチルに対してＭｅ；トリフルオロ酢酸に対してＴＦＡ；フェニルに対してＰｈ；Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドに対してＤＭＦ；アセトニトリルに対してＭｅＣＮ；過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムに対してＴＰＡＰ；アゾジカルボン酸ジイソプロピルに対してＤＩＡＤ；１－ヒドロキシベンゾトリアゾールに対してＨＯＢｔ；エチルに対してＥｔ；時間に対してｈまたはｈｒまたはｈｒｓ；分に対してｍｉｎまたはｍｉｎｓ；酢酸エチルに対してＥｔＯＡｃ；ジクロロメタンに対してＤＣＭ；メタノールに対してＭｅＯＨ；酢酸に対してＡｃＯＨ；ヒドロキニジン １，４－フタラジンジイルジエーテルに対して（ＤＨＱＤ）２ＰＨＡＬ；ジシクロヘキシルカルボジイミドに対してＤＣＣ；およびCD_3ODに対してＭｅＯＤ。

【実施例】

【００７５】

本開示は、その範囲を限定することが意図されていない特定の実施態様について説明される。一方で、本開示は、特許請求の範囲の範囲内に含まれうる全ての代替、改変および均等物を網羅する。よって、下記の実施例は、具体的な実施形態を含み、本開示の１つの実施を例示し、実施例がある態様の例示のためであって、最も有用であり、その手順および概念的な態様の記載を容易に理解されるものと考えられるものを提供するために提示されていることが理解される。

【００７６】

本発明の化合物は、この項目に記載される反応および技術、ならびに当業者に公知であるその他の合成方法を用いて製造されうる。これらの反応は、用いられる試薬および物質に適当であり、もたらされる変換に適切な溶媒中で行われる。また、下記に記載の合成方法の説明において、溶媒、反応温度、実験時間およびワークアップ手順の選択を含む全ての推奨される反応条件は、当業者によって容易に認識される反応の標準的な条件であるように選択されるものと考えられる。分子の様々な部分に存在する官能基が推奨される試薬および反応に適合すべきことは、有機合成の当業者によって理解される。かかる反応条件に適合する置換基の制限は、当業者によって容易に理解され、代替する方法も用いられるべきである。

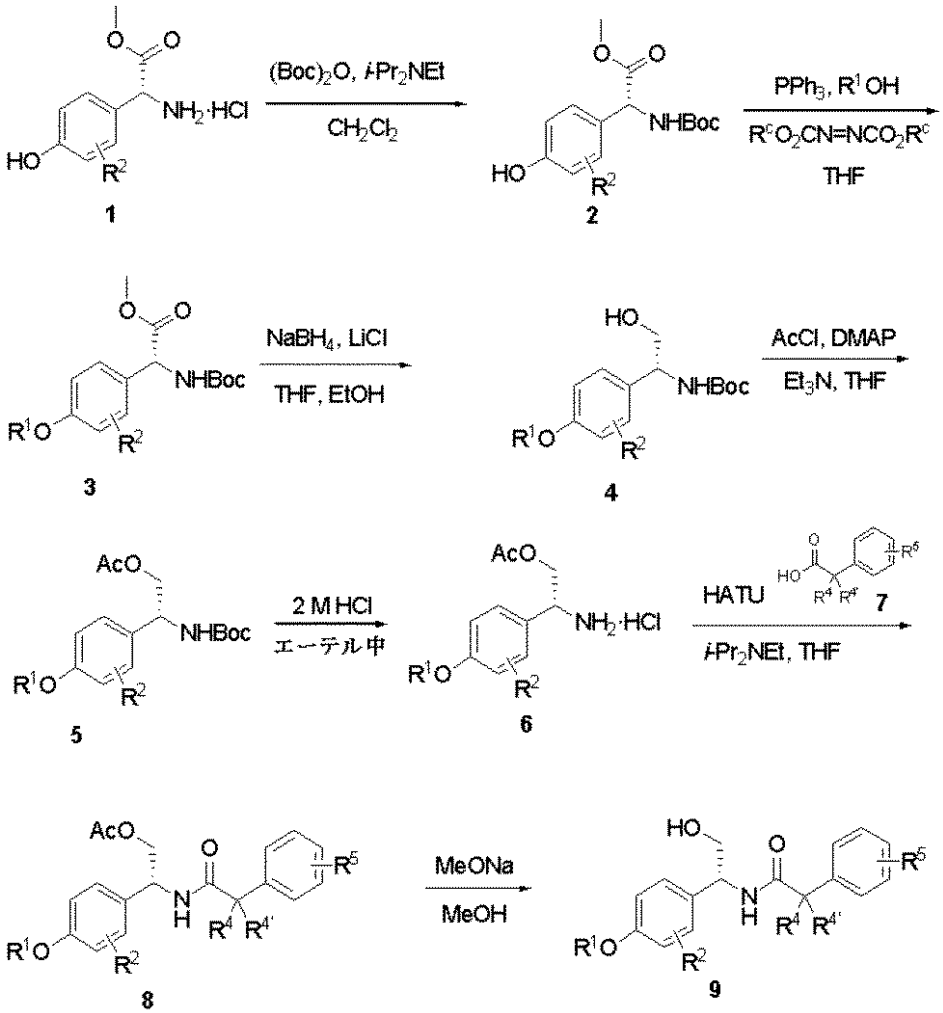
【００７７】

式９の化合物は、スキーム１に概略が示される方法によって調製される。式１のアミン化合物は、Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, J

ohn Wiley & Sons, Inc.)に記載されるような適当な保護基試薬、好ましくは、ｔ－ブチルカルバメートを用いて保護される。前記反応は、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンのような適当な塩基の存在下で行われて、Ｂｏｃ保護化合物（２）を生じる。化合物２におけるヒドロキシル基のアルキル化は、化合物２を、不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフランまたは塩化メチレン中で、アルコール（R^1OH）、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボキシレートエステル　$R^cO_2CN=NCO_2R^c$（ここで、R^cは低級アルキルである）を用いて０℃から１００℃の範囲の温度で処理することによって達成される。ホスフィン、溶媒またはアゾジカルボキシレートエステル化合物の選択は、Mitsunobu（Mitsunobu, O. Synthesis 1981, 1）に記載されるように有機化学の当業者によって公知である。化合物３におけるエステルの還元は、テトラヒドロフランおよびエタノールの混合液中の塩化リチウムの存在下において、水素化ホウ素リチウムまたは水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤の存在下で行われて、中間体化合物４を生じる。中間体化合物４のヒドロキシル基は、化合物４を、テトラヒドロフラン中のトリエチルアミンおよびＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジンの存在下において塩化アセチルで処理することによって、Protective Groups in Organic Synthesis（Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.）に記載されるような適当な保護基試薬、好ましくは、アセテートを用いて保護される。化合物６は、化合物５をエーテルまたはジオキサンのような溶媒中の塩酸で処理することによって調製される。次いで、中間体化合物６は、標準的なペプチドカップリング試薬、例えば、ＨＡＴＵ、ＢＯＰ、ＥＤＣ、ＴＢＴＵ、好ましくは、ＨＡＴＵを、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびテトラヒドロフランなどの溶媒の存在下で用いて、化合物７などのカルボン酸化合物７とカップリングされて、化合物８を生じる。アセテート保護基をナトリウムメトキシドで除去して、式９の化合物を得る。

スキーム１

【化３】

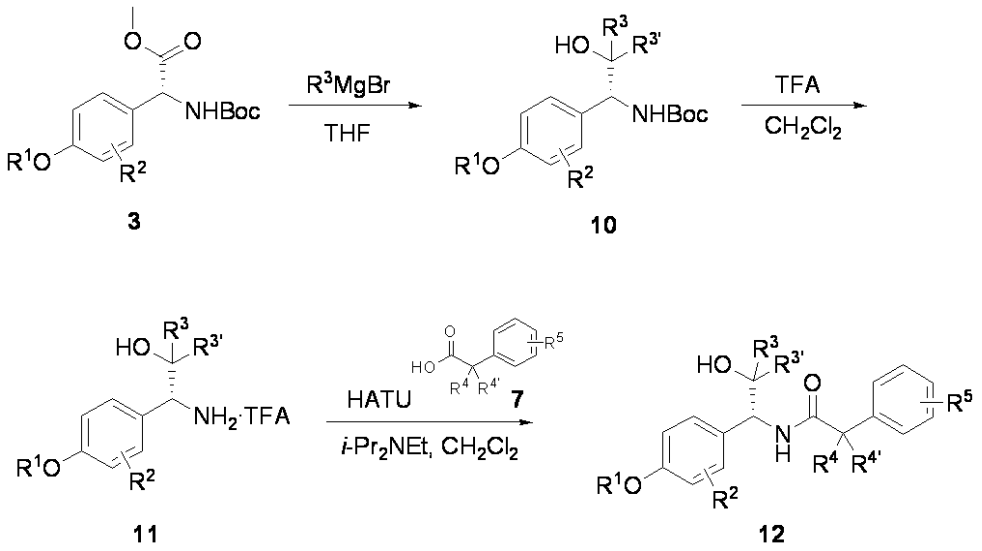


【００７８】

式１２の化合物は、スキーム２に概略が示される方法によって調製される。スキーム１に概略が示される方法で調製された化合物３は、臭化メチルマグネシウムなどのグリニャール試薬で処理されて、中間体化合物１０を生じる。化合物１０におけるＢｏｃ保護基を、Protective Groups in Organic Synthesis（Greene, Wuts; 3rd ed., 1999, John Wiley & Sons, Inc.）に記載されるようなトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）または塩酸などの酸で除去して、中間体化合物１１を得る。次いで、中間体化合物１１は、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基およびテトラヒドロフランなどの溶媒の存在下で標準的なペプチドカップリング試薬、例えば、ＨＡＴＵ、ＢＯＰ、ＥＤＣ、ＴＢＴＵ、好ましくは、ＨＡＴＵを用いて、化合物７のようなカルボン酸化合物とカップリングされて、式１２の化合物を生じる。

スキーム２

【化４】

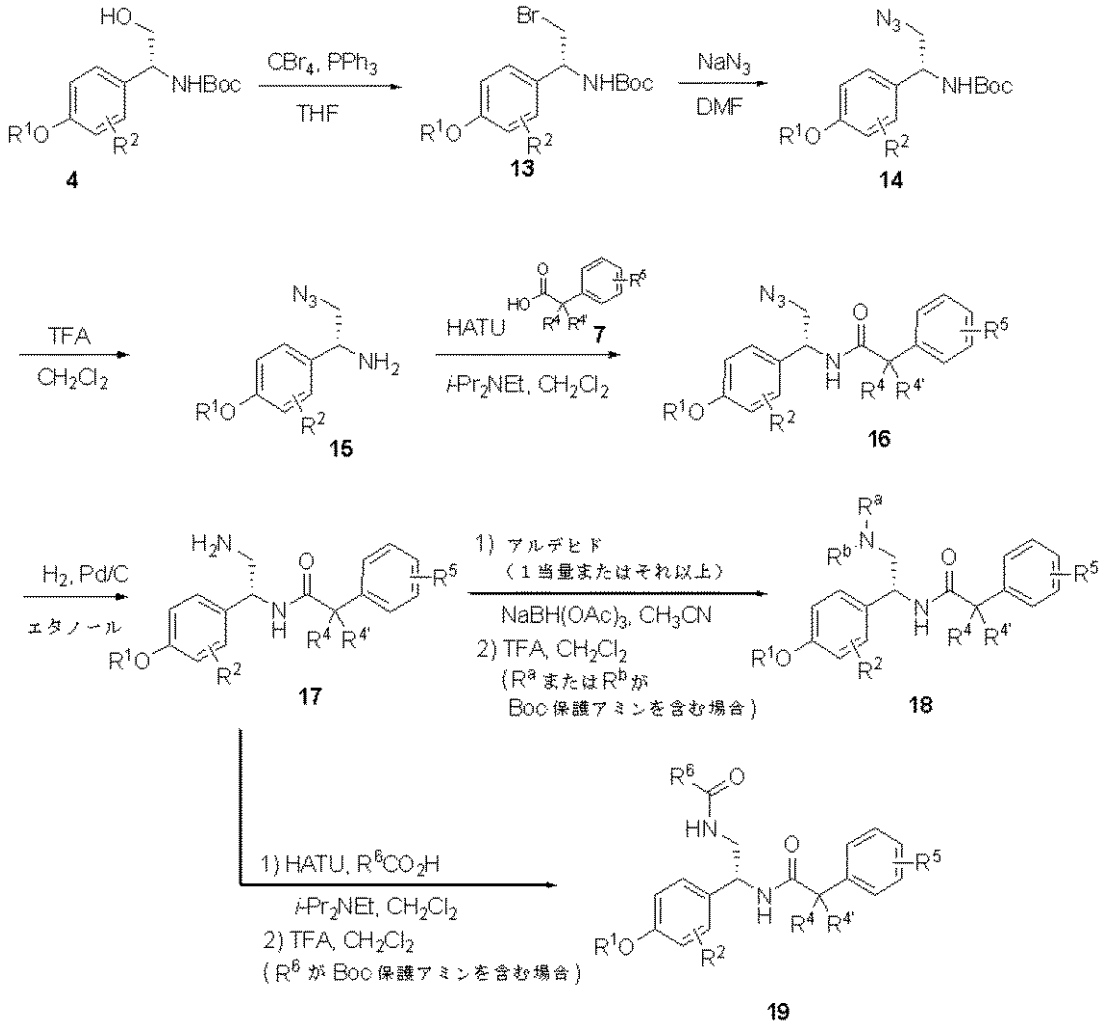


【００７９】

式１８および１９の化合物は、スキーム３に概略が示される方法によって調製される。スキーム１に概略が示される方法によって調製された化合物４は、四臭化炭素およびトリフェニルホスフィンで処理されて、化合物１３を供する。このブロミド化合物は、アジ化ナトリウムで処理することによってアジド化合物１４に変換される。次いで、Ｂｏｃ保護基は、トリフルオロ酢酸で取り除かれ、得られたアミン化合物は、上記に記載されるように（上記参照）、化合物７などのカルボン酸化合物とカップリングされて、化合物１６を供する。このアジド化合物は、水素の存在下でパラジウム炭素のような還元剤でアミン化合物に変換されて化合物１７を生じる。次いで、化合物１７は、極性非プロトン性溶媒中の三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在中においてアルデヒド化合物（１当量またはそれ以上）で処理されて、式１８の化合物を供する。あるいは、化合物１７は、上記に記載される条件を用いて、保護アミンを含有してもよく、または含有しなくてもよいカルボン酸化合物とカップリングされる。前記カルボン酸化合物がＢｏｃ基で保護されたアミンを含有する場合、Ｂｏｃ基がトリフルオロ酢酸などの酸で除去されて、式１９の化合物を生じる。

スキーム３

【化５】

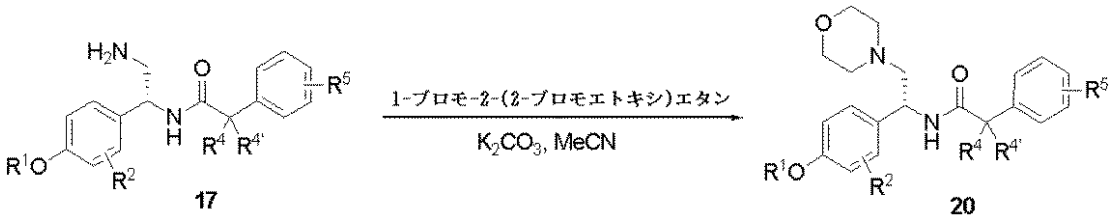


【００８０】

式２０の化合物は、化合物１７を、アセトニトリルなどの極性非プロトン性溶媒中の炭酸カリウムなどの塩基の存在中で１－ブロモ－２－（２－ブロモエトキシ）エタンで処理することによって、化合物１７から調製される（スキーム４）。

スキーム４

【化６】



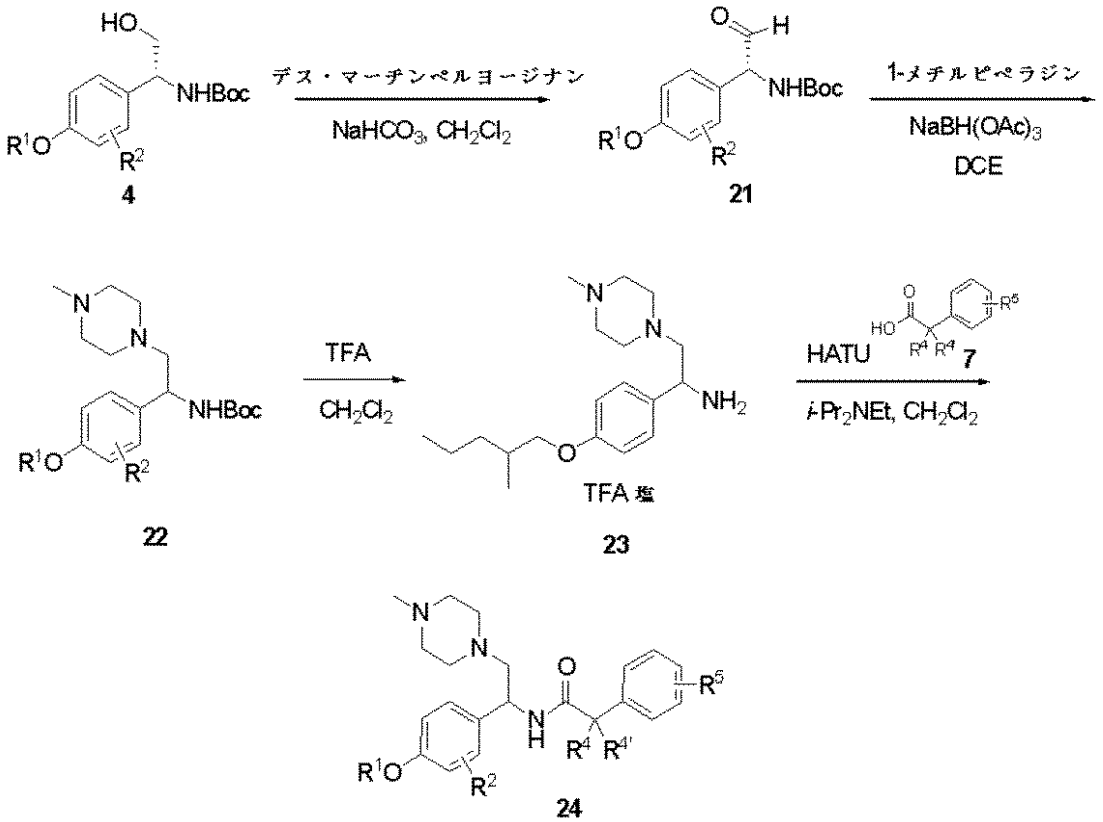
【００８１】

式２４の化合物は、スキーム５に概略が示される方法によって調製される。スキーム１に概略が示される方法によって調製された化合物４は、以下に限定されないが、デス・マーチンペルヨージナン、スワーン酸化条件またはＴＰＡＰ、好ましくは、デス・マーチンペルヨージナンなどの酸化剤で処理されて、化合物２１を生じる。次いで、化合物２１は、極性非プロトン性溶媒中の三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在中において１－メチルピペラジンで処理されて、中間体化合物２２を供する。次いで、化合物２２におけるＢｏｃ保護基が上記に記載されるようにトリフルオロ酢酸で除去されて、化合物２３を生じる。得られた化合物２３におけるアミンが、上記に記載されるように（上記参照）、化合物７のようなカルボン酸化合物と

カップリングされて、式２４の化合物を供する。

スキーム５

【化７】

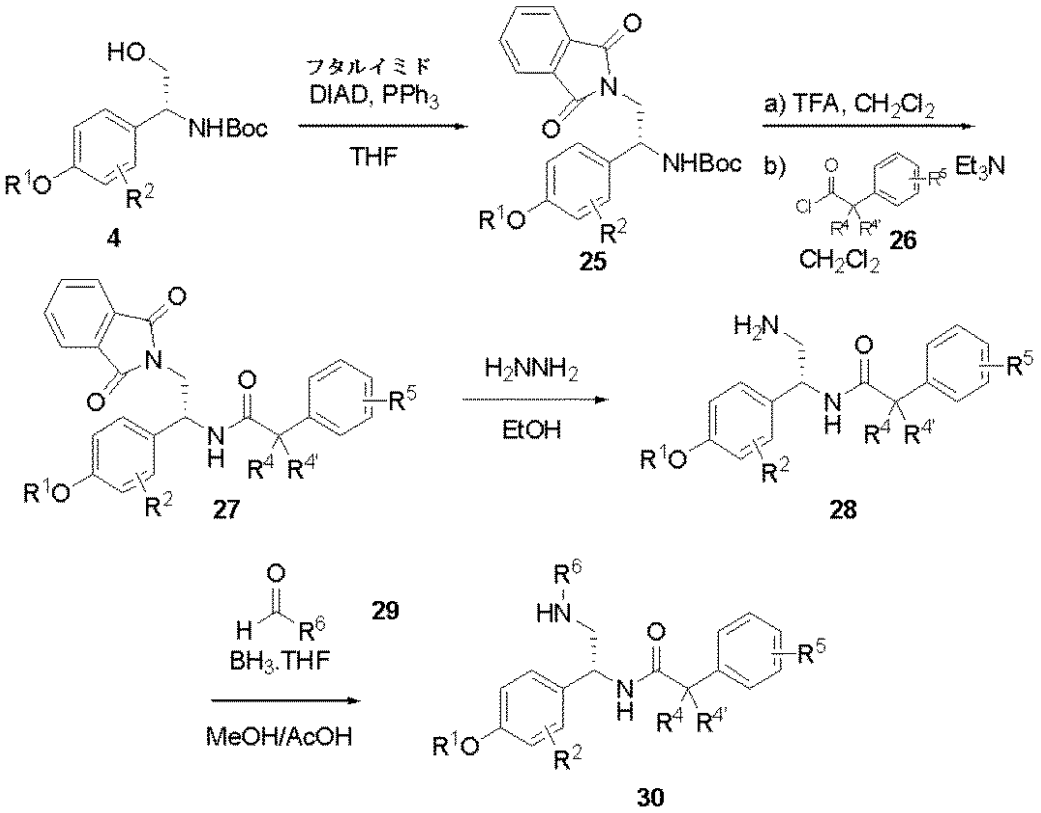


【００８２】

式２９の化合物は、スキーム６に概略が示される方法によって調製される。上記に記載されるように調製された化合物４（上記参照）は、ミツノブ条件下にてフタルイミドで処理されて、式２５の化合物を供する。化合物２５におけるＢｏｃ保護基が上記に記載されるようにトリフルオロ酢酸で除去され、式２６の酸塩化物を用いてアシル化されて、式２７の化合物を生じる。フタル酸基の除去が極性溶媒中のヒドラジンを用いて行われて、式２８の化合物を生じる。続いて、化合物２９は、極性溶媒中のボラン－ＴＨＦなどの還元剤の存在下においてアルデヒド化合物（１当量またはそれ以上）および酢酸で処理されて、式３０の化合物を供する。

スキーム６

【化８】

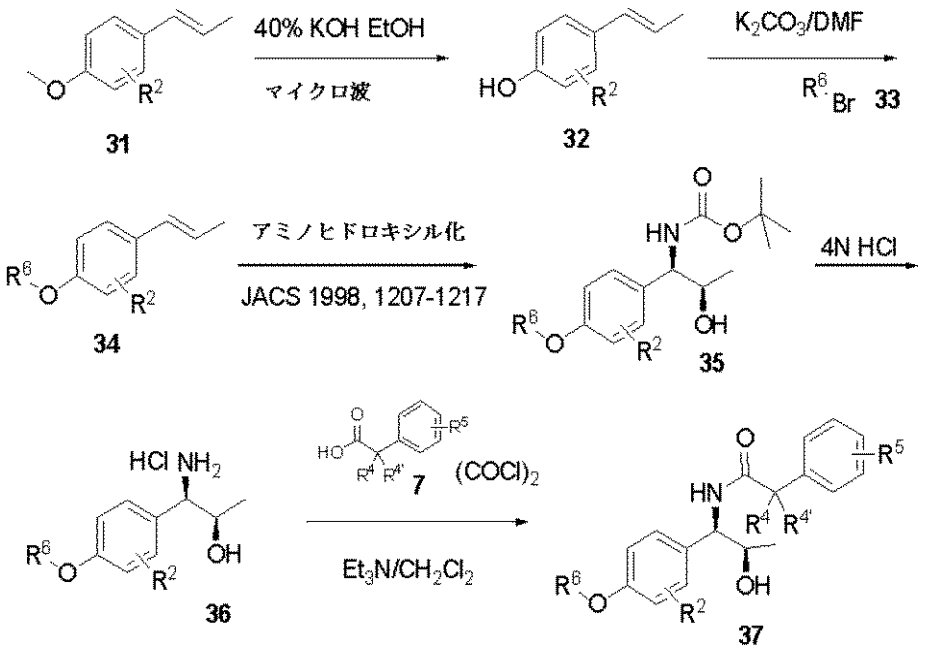


【００８３】

式３６の化合物は、スキーム７に概略が示される方法によって調製される。化合物３１は、メタノール中の炭酸カリウムで脱アルキル化されて、式３２の化合物を生じる。化合物３２は、アセトニトリル、ＤＭＦまたはジクロロメタンなどの極性非プロトン性溶媒中で式３３の臭化アルキル化合物および炭酸カリウムなどの塩基を用いてアルキル化されて、式３４の化合物を供する。続いて、化合物３４は、シャープレス不斉アミノヒドロキシル化条件下で処理されて（JACS 1998, 1207-1217）、中間体化合物３５を供する。次いで、化合物３５におけるＢｏｃ保護基が上記に記載されるように塩酸で除去されて、式３６の化合物を生じる。化合物３６は、式７の酸化合物でアシル化され、シュウ酸クロリドまたは塩化チオニルを用いて酸塩化物に変換されて、式３７の化合物を生じる。

スキーム７

【化９】

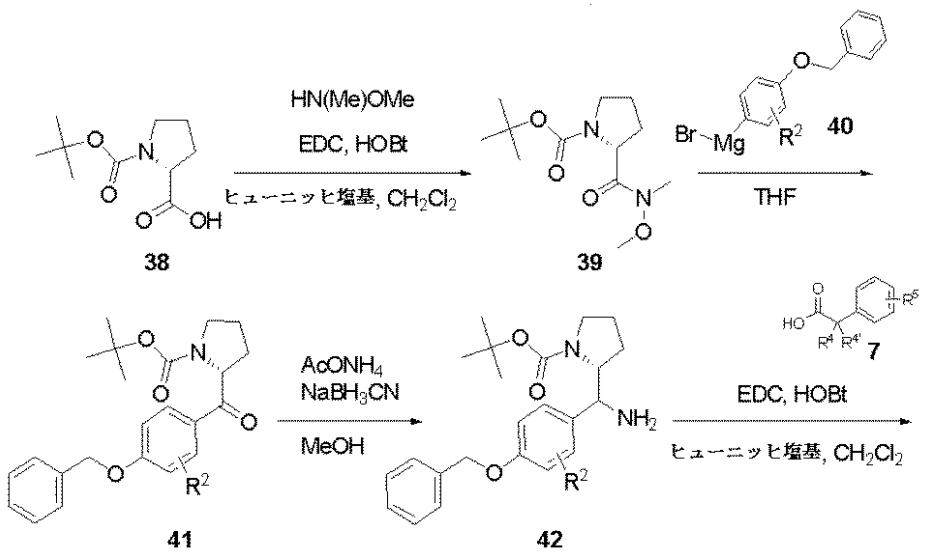


【００８４】

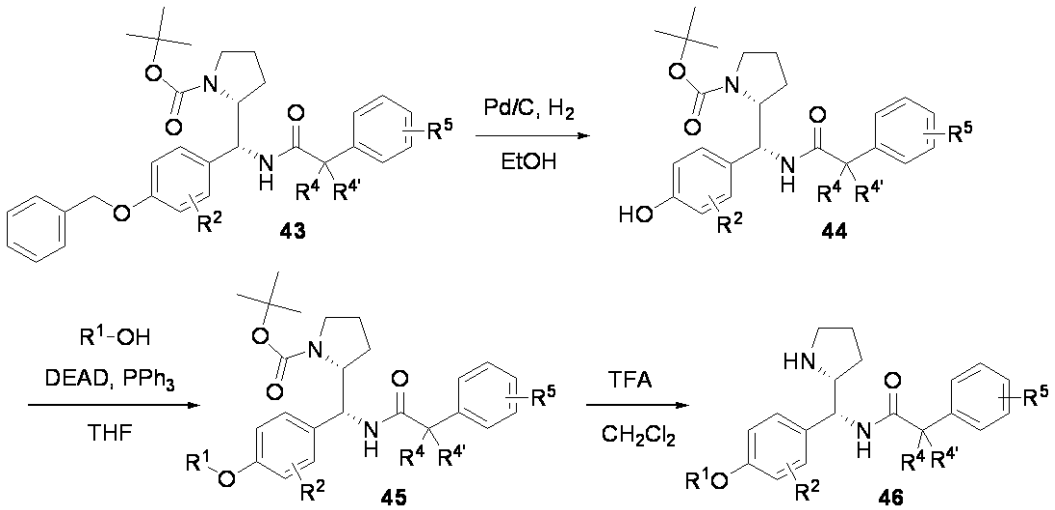
式４６の化合物は、スキーム８に概略が示される方法によって調製される。化合物３８は、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンのような塩基およびジクロロメタンのような溶媒の存在中で標準的なペプチドカップリング試薬、例えば、ＨＡＴＵ、ＢＯＰ、ＥＤＣ、ＴＢＴＵ、好ましくは、ＥＤＣを用いて、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミンとカップリングされて式３９の化合物を生じる。化合物３９は、化合物４０などのグリニャール試薬で処理されて、式４１の化合物を供する。次いで、化合物４１は、極性溶媒中の三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウムまたはシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在中において酢酸アンモニウムで処理されて、中間体化合物４２を供する。得られた化合物４２におけるアミンが上記に記載されるように（上記参照）化合物７などのカルボン酸化合物とカップリングされて、式４３の化合物を供する。化合物４３のジアステレオマーは、シリカゲルクロマトグラフィーにより分離可能である。次いで、化合物４３中のベンジル保護基がパラジウム炭素の存在下における水素化によって除去されて、化合物４４を生じる。化合物４４におけるヒドロキシル基のアルキル化が上記に記載されるように（上記参照）（R^1ＯＨ）で処理することによって達成されて、式４５の化合物を供する。次いで、化合物４５におけるＢｏｃ保護基が上記に記載されるようなトリフルオロ酢酸で除去されて、式４６の化合物を生じる。

スキーム８

【化１０】



【化１１】

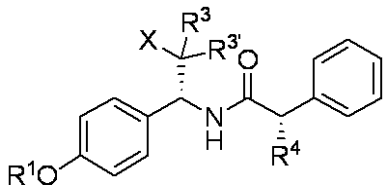


【００８５】

スキーム１～８を用いて合成した様々な類似体が表１に列挙される。

表１

【化１２】



(I)

【表１】

実施例	R^1	R^3	$R^{3'}$	R^4	X	$(M+H)^+$
1	２－メチルペンチル	H	H	Me	OH	370.2
2	２－メチルペンチル	H	H	Et	OH	384.2
3	２－メチルペンチル	H	H	CH_2 OH	OH	386.4
4	２－メチルペンチル	Me	Me	Me	OH	366.3
5	２－メチルペンチル	H	H	Me	NH_2	369.2
6	２－メチルペンチル	H	H	Me	NMe_2	398.3
7	２－メチルペンチル	H	H	Me	シクロプロピルメチルアミノ	423.4
8	２－メチルペンチル	H	H	Me	２－メチルブチルアミノ	439.1
9	２－メチルペンチル	H	H	Me	ピリジン－４－イルメチルアミノ	460.4
１０	２－メチルペンチル	H	H	Me	ピリジン－２－イルメチルアミノ	460.1
１１	２－メチルペンチル	H	H	Me	１Ｈ－ピラゾール－３－イルメチルアミノ	449.4
１２	２－メチルペンチル	H	H	Me	１Ｈ－インドール－３－イルメチルアミノ	498.5
１３	２－メチルペンチル	H	H	Me	ピリジン－３－イルメチルアミノ	460.4
１４	２－メチルペンチル	H	H	Me	テトラヒドロフラン－３－イルメチルアミノ	453.4
１５	２－メチルペンチル	H	H	Me	１－アミノシクロ－ペンチルメチルアミノ	466.5
１６	２－メチルペンチル	H	H	Me	Ｓ－ピロリジン－２－イルメチルアミノ	452.5
１７	２－メチルペンチル	H	H	Me	Ｓ－２－アミノプロピルアミノ	426.4
１８	２－メチルペンチル	H	H	Me	Ｒ－ピロリジン－２－イルメチルアミノ	452.5
１９	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｓ，３Ｓ）－２－アミノ－３－メチルペンタンアミド	482.5

２０	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｒ）－２－アミノ－４－メチルペンタンアミド	482.6
２１	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｓ）－ピロリジン－２－カルボキサミド	466.5
２２	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｒ，３Ｒ）－２－アミノ－３－メチル－ペンタンアミド	482.6
２３	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｓ）－２－アミノ－プロパンアミド	440.5
２４	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド	468.3
２５	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｓ）－２－アミノ－ブタンアミド	454.6
２６	２－メチルペンチル	H	― ―	Me	$R^{3'}$と共に；（Ｓ）－２－ピロリジン	468.3
２７	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－メチル－ペンタンアミド	482.6
２８	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｓ）－２－アミノ－３－シクロプロピルプロパンアミド	480.3
２９	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｒ）－２－アミノ－プロパンアミド	440.5
３０	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｓ）－２－アミノ－２－シクロプロピルアセトアミド	466.5
３１	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｒ）－２－アミノペンタンアミド	468.3
３２	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－メトキシブタンアミド	484.5

３３	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｒ，３Ｓ）－２－アミノ－３－メチルペンタンアミド	482.6
３４	２－メチルペンチル	H	H	Me	（２Ｒ）－２－アミノ－３－（チアゾール－４－イル）プロパンアミド	523.5
３５	２－メチルペンチル	H	H	Me	モルホリノ	439.3
３６	２－メチルペンチル	H	H	Me	４－メチルピペラジン－１－イル	452.3
３７	（Ｓ）－２－メチル－ブチル	H	H	Me	NH_2	355.1
３８	（Ｓ）－２－メチル－ブチル	H	H	Me	１－プロピルアミノ	397.3
３９	（Ｓ）－２－メチル－ブチル	H	Me	Me	OH	370.4
４０	２－メチルプロピル	－－	H	Me	R^3と共に（R）－ピロリジン－２－イル	381.30

【００８６】
具体的な実施態様の説明
　下記の実施例において、全ての温度は摂氏温度で示す。融点は、Ｍｅｌｔｅｍｐ　３．０　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｄｅｖｉｃｅ，Ｉｎｃ．キャピラリー融点装置（capillary melting point apparatus）で記録し、修正していない。陽子ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ　４００または５００ＭＨｚ　ＮＭＲ分光計のいずれかで記録した。化学シフトは、テトラメチルシランと比較したδ単位で示す。大気圧化学イオン化（ＡＰＣＩ）低分解能質量スペクトル（ＭＳ）は、Ｆｉｎｎｅｇａｎ　Ｎａｖｉｇａｔｏｒ　ＬＣ／ＭＳ単一四極子質量分光計で得た。低分解能質量スペクトル（ＭＳ）および見掛けの分子（Ｍ＋Ｈ）$^+$または（Ｍ－Ｈ）$^-$は、Ｆｉｎｎｅｇａｎ　ＳＳＱ７０００で決定した。エレクトロスプレーイオン化（ＥＳＩ）高分解能質量スペクトルは、Ｆｉｎｎｅｇａｎ　ＭＡＴ９５Ｓリバースジオメトリー検出装置（reverse geometry sector instrument）で決定した。液体クロマトグラフィー（ＬＣ）／質量スペクトルは、Ｗａｔｅｒｓ　Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱに接続した島津ＬＣで測定した。ＨＰＬＣ保持時間は、下記の４つの方法のうちの１つを用いて測定した：

方法Ａ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｔｅｒｒａ　Ｃ１８カラム、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、５μｍ；λ＝２２０ｎＭ；移動相：Ａ＝５：９５　アセトニトリル：水；Ｂ＝９５：５　アセトニトリル：水；改質剤＝１０ｍＭ　NH_4OAc；０％　Ｂ→１００％　Ｂ、４分；

方法Ｂ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８カラム、４．６ｍｍ×１５０ｍｍ　３．５μｍ；λ＝２２０ｎＭ、移動相：Ａ＝５：９５　アセトニトリル：水；Ｂ＝９５：５　アセトニトリル：水；改質剤＝１０ｍＭ　NH_4OAc；３０％　Ｂ→９５％　Ｂ、１２分；

方法Ｃ：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　Ｃ１８カラム、４．６ｍｍ×５００ｍｍ

、３．０μｍ；λ＝２２０ｎＭ、移動相：Ａ＝水；　Ｂ＝アセトニトリル；改質剤＝０．１％　ＴＦＡ；１０％　Ｂ→９５％　Ｂ、１０分；

方法Ｄ：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム、４．６ｍｍ×１５０ｍｍ　３．０μｍ；λ＝２２０ｎＭ、移動相：Ａ＝水；Ｂ＝アセトニトリル；改質剤＝０．１％　ＴＦＡ；４０％　Ｂ→９５％　Ｂ、１２分。

【００８７】

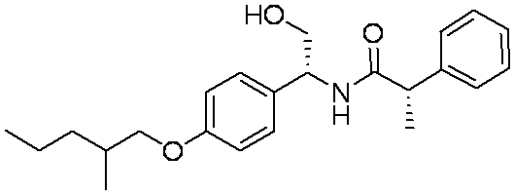
下記の略語を用いる：ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）、ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）、Ｂｏｃ（ｔ－ブトキシカルボニル）、ＨＰＬＣ（高速液体クロマトグラフィー）。

【００８８】

実施例１

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化１３】



パートＡ．（Ｒ）－メチル　２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）アセテート

０℃でジクロロメタン（７００ｍＬ）中の（Ｒ）－メチル　２－アミノ－２－（４－ヒドロキシフェニル）アセテートＨＣｌ（２０．０ｇ，９２ｍｍｏｌ）の懸濁液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４８．１ｍＬ，２７６ｍｍｏｌ）、続いて二炭酸ジ－ｔ－ブチル（２１．３４ｍＬ，９２ｍｍｏｌ）をシリンジにより加えた。冷却槽を取り外し、反応混合物を窒素下にて室温で終夜攪拌した。反応混合液を、飽和NH_4Cl水溶液（２００ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した（３ｘ２００ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し（２００ｍＬ）、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の２０％→４０％酢酸エチル）により精製して、（Ｒ）－メチル　２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）アセテート（２３．２２ｇ，収率８６％）を無色の固形物として得た：ｍｐ　１４０．５～１４１．７℃；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.05 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H); LRMS (ESI) m/e 282.3 [$(M + H)^+$, $C_{14}H_{20}NO_5$についての計算値 282.1].

【００８９】

パートＢ．（２Ｒ）－メチル　２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）－フェニル）アセテート

（Ｒ）－メチル　２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）アセテート（２３．００ｇ，８２ｍｍｏｌ）、２－メチルペンタン－１－オール（１６．７０ｇ，１６３ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（３６．４６ｇ，１３９ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（６００ｍＬ）中で合わせた。１０分攪拌し、ジエチルアゾジカルボキシレート（２１．９ｍＬ，１３８ｍｍｏｌ）をシリンジにより室温で加えた。反応液はわずかに発熱し、添加中に３０℃半ばまで温度が上昇した。水道水の入った槽での間欠冷却により反応混合液の温度がこれより上昇することを防止したが、添加中に室温まで冷まさなかった。添加完了後、混合液を室温で１８時間攪拌した。反応混合液を、水（４００ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層をエーテルで抽出した（３ｘ４００ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水（２５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をエーテル（約８００ｍＬ）中に入れ、３０分間攪拌

した。混合液を珪藻土（セライト（登録商標））のパッドに通して濾過して、大半のトリフェニルホスフィンオキシドを除去し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の２０％　酢酸エチル）により精製して、（２Ｒ）－メチル　２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）アセテート（２９．４３ｇ，収率９８％）を無色の油状物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20-7.29 (m, 2 H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.45 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 5.22 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 3.77 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.65-3.70 (m, 1 H), 1.85-1.96 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 1.14-1.50 (m, 4 H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 366.4 [$(M + H)^+$, $C_{20}H_{32}NO_5$についての計算値 366.2].

【００９０】

パートＣ．ｔ－ブチル　（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチルカルバメート

０℃でエタノール（５０ｍＬ）中の水素化ホウ素ナトリウム（１．３４６ｇ，３５．６ｍｍｏｌ）の懸濁液に、塩化リチウム（１．５０８ｇ，３５．６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１０分間攪拌した。次いで、テトラヒドロフラン（５０．０ｍＬ）中の（２Ｒ）－メチル　２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）アセテート（５．００ｇ，１３．６８ｍｍｏｌ）の溶液をカニューレにより加えた。反応混合液を室温まで温め、室温で３時間攪拌した。反応混合液を０℃に冷却し、飽和NH_4Cl水溶液（３０ｍＬ）をゆっくり加えてクエンチした。反応混合液を、水（５０ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（３ｘ１５０ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の３０％→４５％　酢酸エチル）により精製して、ｔ－ブチル　（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチルカルバメート（４．２４ｇ，収率９２％）を無色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.72 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.44 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.79 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1 H), 3.70 (dd, J = 9.3, 6.5 Hz, 1 H), 3.37-3.49 (m, 2 H), 1.80-1.92 (m, 1 H), 1.36 (s, 9 H), 1.23-1.47 (m, 3 H), 1.13-1.21 (m, 1 H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 338.2 [$(M + H)^+$, $C_{19}H_{32}NO_4$についての計算値 338.2].

【００９１】

パートＤ．（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）酢酸エチル

０℃でテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中の（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチルカルバメート（５．００ｇ，１４．８２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１０．３３ｍＬ，７４．１ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＭＡＰ（１．９９ｇ，１６．３０ｍｍｏｌ）を加えた。続いて、塩化アセチル（４．２１ｍＬ，５９．３ｍｍｏｌ）をシリンジによりゆっくり加えた。添加完了後、冷却槽を取り外し、混合液をN_2下にて室温で２時間攪拌した。反応混合液を、飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（３ｘ１００ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の１５％→２５％　酢酸エチル）により精製して、（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）酢酸エチル（５．５０ｇ，収率９８％）を無色のアモルファス固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.67-4.78 (m, 1 H), 4.10 (dd, J = 10.8, 5.3 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J = 10.6, 9.1 Hz, 1 H), 3.80 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1 H), 3.71 (dd, J = 9.3, 6.8 Hz, 1 H), 1.97 (s,

3 H), 1.86 (dq, J = 12.8, 6.5 Hz, 1 H), 1.37 (s, 9 H), 1.22-1.47 (m, 3 H), 1.11-1.22 (m, 1 H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 380.3 [(M + H)$^+$, $C_{21}H_{34}NO_5$についての計算値 380.3].

【００９２】

パートＥ．（２Ｒ）－２－アミノ－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）酢酸エチル

エーテル（７２．５ｍＬ，１４４．９ｍｍｏｌ）中の２Ｍ　ＨＣｌ中の（２Ｒ）－２－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）酢酸エチル（５．５０ｇ，１４．４９ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１２時間攪拌した。形成した沈殿物をブッフナー漏斗で収集し、エーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させて、（２Ｒ）－２－アミノ－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）酢酸エチル・ＨＣｌ（３．７０ｇ，収率８１％）を黄褐色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (br. s., 3 H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 4.43-4.55 (m, 1 H), 4.25-4.37 (m, 2 H), 3.84 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 9.6, 6.8 Hz, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.81-1.93 (m, 1 H), 1.25-1.49 (m, 3 H), 1.10-1.23 (m, 1 H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 280.4 [(M + H)$^+$, $C_{16}H_{26}NO_3$についての計算値 280.2].

【００９３】

パートＦ．（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）酢酸エチル

０℃でテトラヒドロフラン（８ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－アミノ－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）酢酸エチル・ＨＣｌ（４００ｍｇ，１．４３２ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－フェニルプロパン酸（３２３ｍｇ，２．１５ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．８７５ｍＬ，５．０１ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（８１７ｍｇ，２．１５ｍｍｏｌ）を加えた。冷却槽を取り外し、混合物をN_2下にて室温で終夜攪拌した。反応混合液を、飽和$NaHCO_3$水溶液（２５ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（３ｘ２５ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の３０％→４５％　酢酸エチル；４０ｇのカラム）により精製し、減圧下で乾燥させて、（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）酢酸エチル（４３０ｍｇ，収率７３．０％）を無色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22-7.37 (m, 5 H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.87 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.16 (td, J = 7.7, 4.5 Hz, 1 H), 4.25 (dd, J = 11.5, 7.4 Hz, 1 H), 4.14 (dd, J = 11.3, 4.5 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1 H), 3.59 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 1.95 (s, 3 H), 1.85-1.95 (m, 1 H), 1.49 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.24-1.47 (m, 3 H), 1.13-1.23 (m, 1 H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 412.2 [(M + H)$^+$, $C_{25}H_{34}NO_4$についての計算値 412.3].

【００９４】

パートＧ．（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニル－プロパンアミド

０℃でメタノール（５ｍＬ）中の（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）酢酸エチル（３５８ｍｇ，０．８７０ｍｍｏｌ）の溶液に、ナトリウムメトキシド（１４．０ｍＬ，７．００ｍｍｏｌ）を加えた。冷却槽を取り外し、混合物を室温で２０分間攪拌した。飽和NH_4CL溶液（５ｍＬ）を加え、メタノールをロータリーエバポレーターで除去した。混合液を、飽和NH_4Cl水溶液（２０ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（４ｘ２０ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン

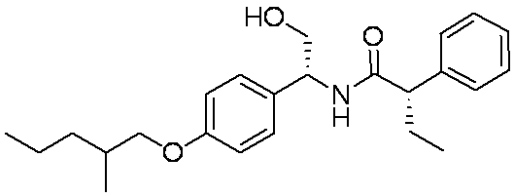
中の４０％→７５％　酢酸エチル；２５ｇのカラム）により精製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド（２６９ｍｇ，収率８４％）を無色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.29-7.36 (m, 2 H), 7.22-7.29 (m, 3 H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.01 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.89-4.97 (m, 1 H), 3.76 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.71-3.75 (m, 1 H), 3.59-3.68 (m, 2 H), 2.46 (br. s., 1 H), 1.84-1.95 (m, 1 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.25-1.48 (m, 3 H), 1.13-1.22 (m, 1 H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 370.2 [$(M + H)^+$, $C_{23}H_{32}NO_3$についての計算値 370.2].

【００９５】

実施例２

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルブタンアミド

【化１４】



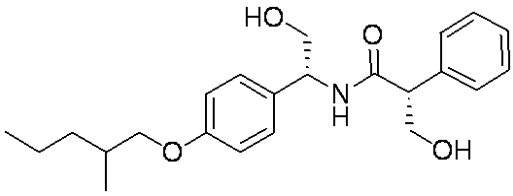
適当な出発物質を用いて実施例１に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルブタンアミドを無色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.21-7.34 (m, 4 H), 7.14-7.21 (m, 1 H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.83 (br. s., 1 H), 4.74-4.81 (m, 1 H), 3.74 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1 H), 3.65 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 1 H), 3.41-3.55 (m, 3 H), 1.90-2.04 (m, 1 H), 1.83 (dq, J = 12.4, 6.3 Hz, 1 H), 1.62 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1 H), 1.21-1.46 (m, 3 H), 1.05-1.20 (m, 1 H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 384.2 [$(M + H)^+$, $C_{24}H_{34}NO_3$についての計算値 384.3].

【００９６】

実施例３

（２Ｒ）－３－ヒドロキシ－Ｎ－（（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化１５】



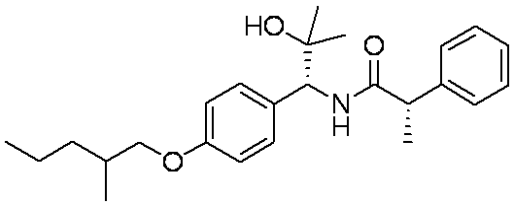
適当な出発物質を用いて実施例１に記載の方法により調製して、（２Ｒ）－３－ヒドロキシ－Ｎ－（（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミドを得た：ＨＰＬＣ　t_R＝７．５３分（方法Ｄ）、LRMS (ESI) m/e 386.4 [$(M + H)^+$, $C_{23}H_{32}NO_4$についての計算値 386.3].

【００９７】

実施例４

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチル－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）プロピル）－２－フェニルプロパンアミド

【化１６】



パートＡ．ｔ－ブチル （１Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチル－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－プロピルカルバメート

実施例１に記載の手順に従って調製した（２Ｒ）－メチル ２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）アセテート（５００ｍｇ，１．３６８ｍｍｏｌ）を、無水テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中に溶解させ、該溶液を０℃に冷却した。エーテル（１．４５９ｍＬ，４．３８ｍｍｏｌ）中の臭化メチルマグネシウムの３モル溶液を滴下して加えた。次いで、混合液を室温に温め、５時間攪拌した。反応液を飽和NH_4Cl溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、混合液を珪藻土（セライト（登録商標））のパッドに通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の３０→４０％ 酢酸エチル，４０ｇのカラム）により精製して、ｔ－ブチル （１Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチル－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）プロピルカルバメート（３４０ｍｇ，収率６８％）を黄色の油状物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (d, 2 H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.42 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.78 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1 H), 3.68 (dd, J = 8.9, 6.7 Hz, 1 H), 1.86-1.97 (m, 1 H), 1.64 (br. s., 1 H), 1.39 (br. s., 9 H), 1.29 (s, 3 H), 1.27-1.50 (m, 3 H), 1.14-1.24 (m, 1 H), 1.04 (s, 3 H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 366.3 [$(M + H)^+$, $C_{21}H_{36}NO_4$についての計算値 366.3].

【００９８】

パートＢ．（１Ｒ）－１－アミノ－２－メチル－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）プロパン－２－オール

ジクロロメタン（１ｍＬ）中のｔ－ブチル （１Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチル－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－プロピルカルバメート（３４０ｍｇ，０．９３０ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ，２６．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合液を室温で１時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、残渣を、飽和K_2CO_3水溶液を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（２ｘ１０ｍＬ）。有機層を合わせて、濃縮して、（１Ｒ）－１－アミノ－２－メチル－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）プロパン－２－オール ＴＦＡ（３５０ｍｇ，収率９９％）を無色の油状物として得て、次の工程で直接用いた：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.78 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1 H), 3.73 (s, 1 H), 3.68 (dd, J = 8.9, 6.7 Hz, 1 H), 1.86-1.97 (m, 1 H), 1.27-1.51 (m, 4 H), 1.17 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3 H).

【００９９】

パートＣ．（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチル－１－（４－（２－メチル－ペンチルオキシ）フェニル）プロピル）－２－フェニルプロパンアミド

ジクロロメタン（４ｍＬ）中の（１Ｒ）－１－アミノ－２－メチル－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）プロパン－２－オール ＴＦＡ（１００ｍｇ，０．２６４ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却した。この溶液に、（Ｓ）－２－フェニルプロパン酸（０．０４３ｍＬ，０．３１６ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２７６ｍＬ，１．５８１ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１２０ｍｇ，０．３１６ｍｍｏｌ）を加えた。氷水浴を取り外し、反応混合液を室温で３時間攪拌した。反応混合液を、飽和$NaHCO_3$水溶液（６０ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出

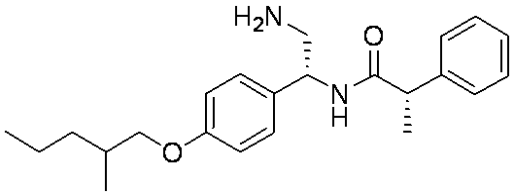
した（３ｘ５０ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の３０％→４０％　酢酸エチル）により精製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチル－１－（４－（２－メチル－ペンチルオキシ）フェニル）プロピル）－２－フェニルプロパンアミド（７３ｍｇ，収率７０％）を無色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 7.17-7.34 (m, 5 H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.29 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.68 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.75 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.59-3.68 (m, 2 H), 1.90 (dq, J = 12.9, 6.4 Hz, 1 H), 1.74 (s, 1 H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.26-1.51 (m, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.14-1.26 (m, 1 H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 398.2 [(M + H)$^+$, $C_{25}H_{36}NO_3$についての計算値 398.3].

【０１００】

実施例５

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アミノ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化１７】



パートＡ．ｔ－ブチル　（１Ｒ）－２－ブロモ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチルカルバメート

無水テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）中の、実施例１に記載の手順に従って調製したｔ－ブチル　（１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチルカルバメート（１５ｇ，４４．５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフェニルホスフィン（１７．４９ｇ，６６．７ｍｍｏｌ）および四臭化炭素（２２．１１ｇ，６６．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合液を室温で２時間攪拌した。混合液を珪藻土（セライト（登録商標））のパッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、黄色の残渣を得て、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の２０→３０％　酢酸エチル）により精製して、ｔ－ブチル　（１Ｒ）－２－ブロモ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチルカルバメート（１７．８ｇ，収率１００％）を無色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.05 (br. s., 1 H), 4.91 (br. s., 1 H), 3.78 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.68 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 1.86-1.97 (m, 1 H), 1.60 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 1.42 (s, 9 H), 1.14-1.51 (m, 4 H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 400.2 [(M + H)$^+$, $C_{19}H_{31}NO_3Br$についての計算値 400.1].

【０１０１】

パートＢ．ｔ－ブチル　（１Ｒ）－２－アジド－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチルカルバメート

ジメチルホルムアミド中のｔ－ブチル　（１Ｒ）－２－ブロモ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチルカルバメート（１７．８ｇ，４４．５ｍｍｏｌ）の溶液に、アジ化ナトリウム（１１．５６ｇ，１７８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応液に水（２５ｍＬ）を加えてクエンチし、混合液を分液漏斗に移し、水層をジクロロメタンで抽出した（３ｘ４０ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の３０→４０％　酢酸エチル）により精製して、ｔ－ブチル　（１Ｒ）－２－アジド－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）

エチルカルバメート（１４．２ｇ，収率８８％）を黄色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.01 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.78 (br. s., 1 H), 3.78 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1 H), 3.68 (dd, J = 8.8, 6.5 Hz, 1 H), 3.57 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 1.86-1.97 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H), 1.26-1.51 (m, 3 H), 1.14-1.24 (m, 1 H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 363.3 [$(M + H)^+$, $C_{19}H_{31}N_4O_3Br$についての計算値 363.2].

【０１０２】

パートＣ．（１Ｒ）－２－アジド－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エタナミン

ジクロロメタン（２ｍＬ）中のｔ－ブチル （１Ｒ）－２－アジド－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチルカルバメート（１４．２ｇ，３９．２ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１８．１ｍＬ，２３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合液を室温で１時間攪拌した。混合液を濃縮し、残渣を、飽和K_2CO_3水溶液を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（３ｘ５０ｍＬ）。有機層を合わせて、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、（１Ｒ）－２－アジド－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エタナミン（９ｇ，収率８８％）を黄色の油状物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.80 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1 H), 3.71 (dd, J = 9.2, 6.7 Hz, 1 H), 3.29-3.39 (m, 2 H), 2.59-2.75 (m, 2 H), 1.86 (dq, J = 12.8, 6.5 Hz, 1 H), 1.25-1.48 (m, 3 H), 1.12-1.22 (m, 1 H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS (ESI) m/e 263.1860 [$(M + H)^+$, $C_{14}H_{23}N_4O$についての計算値 263.1872].

【０１０３】

パートＤ．（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アジド－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニル－プロパンアミド

ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の（１Ｒ）－２－アジド－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エタナミン（９．０ｇ，３４．３ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却した。この溶液に、（Ｓ）－２－フェニルプロパン酸（７．０ｍＬ，５１．５ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３５．９ｍＬ，２０６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１９．５７ｇ，５１．５ｍｍｏｌ）を加えた。氷浴を取り外し、反応混合物を室温で３時間攪拌した。反応混合液を、飽和$NaHCO_3$水溶液（６０ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（３ｘ５０ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の３０→４０％　酢酸エチル）により精製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アジド－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド（１２．５ｇ，収率９２％）を無色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.34 (m, 5 H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.37 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.10 (ddd, J = 7.9, 5.8, 5.7 Hz, 1 H), 3.76 (dd, J = 9.1, 5.8 Hz, 1 H), 3.61-3.70 (m, 2 H), 3.46-3.56 (m, 2 H), 1.87-1.98 (m, 1 H), 1.52 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.26-1.51 (m, 3 H), 1.21 (dddd, J = 12.3, 7.6, 5.3, 5.0 Hz, 1 H), 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 395.3 [$(M + H)^+$, $C_{23}H_{31}N_4O_2$についての計算値 395.3].

【０１０４】

パートＥ．（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アミノ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニル－プロパンアミド

パール振盪ボトル内のエタノール（４０ｍＬ）中の（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アジド－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド（１２．０ｇ，３０．４ｍｍｏｌ）の溶液に、１０％　Ｐｄ／Ｃ（３．０ｇ，

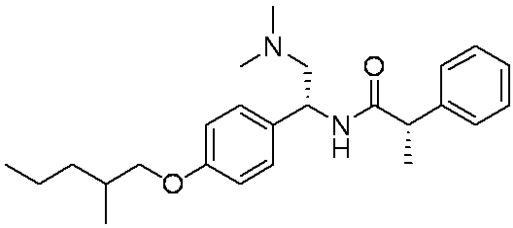
２．８２ｍｍｏｌ，デグサタイプ）を加えた。反応混合液を、H_2雰囲気下にて４０ｐｓｉで１時間置いた。次いで、混合液を珪土藻（セライト（登録商標））のパッドに通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中の１０％　メタノール）により精製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アミノ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド（７．０ｇ，収率６３％）をオフホワイト色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.22-7.31 (m, 4 H), 7.13-7.22 (m, 1 H), 6.99 (d, 2 H), 6.74 (d, 2 H), 4.56-4.70 (m, 1 H), 3.69-3.79 (m, 2 H), 3.65 (dd, J = 9.3, 6.5 Hz, 1 H), 3.34 (br. s., 2 H), 2.61-2.75 (m, 2 H), 1.83 (dddd, J = 12.5, 6.5, 6.4, 6.3 Hz, 1 H), 1.33-1.36 (m, 3 H), 1.24-1.48 (m, 3 H), 1.10-1.20 (m, 1 H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.87 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 369.2 [(M + H)$^+$, $C_{23}H_{33}N_2O_2$についての計算値 369.3].

【０１０５】

実施例６

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化１８】



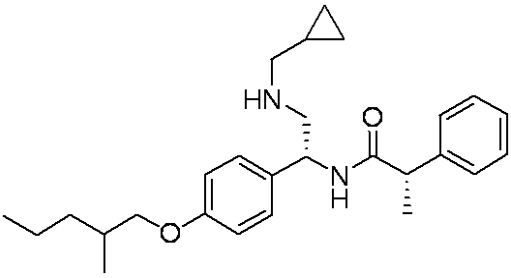
アセトニトリル（２ｍＬ）中の、実施例５に記載の手順に従って調製した（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アミノ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド（１００ｍｇ，０．２７１ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、ホルムアルデヒド（０．０４ｍＬ，０．５４３ｍｍｏｌ，３７％水溶液）を加えた。１５分攪拌し、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２３０ｍｇ，１．０８５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合液を室温で１時間攪拌した。反応混合液を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（２ｘ２０ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（０．１％　ＴＦＡを含有するアセトニトリル／水）により精製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（ジメチルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド・ＴＦＡ（７０ｍｇ，収率５１％）を無色の油状物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.34 (m, 2 H), 7.22-7.27 (m, 3 H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.29 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.79 (ddd, J = 10.3, 5.4, 5.2 Hz, 1 H), 3.73 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.58-3.66 (m, 2 H), 2.46 (dd, J = 12.6, 10.3 Hz, 1 H), 2.32 (dd, J = 12.6, 5.3 Hz, 1 H), 2.18 (s, 6 H), 1.83-1.93 (m, 1 H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.26-1.49 (m, 3 H), 1.12-1.22 (m, 1 H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 398.3 [(M + H)$^+$, $C_{25}H_{37}N_2O_2$についての計算値 398.3].

【０１０６】

実施例７

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（シクロプロピルメチルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化１９】



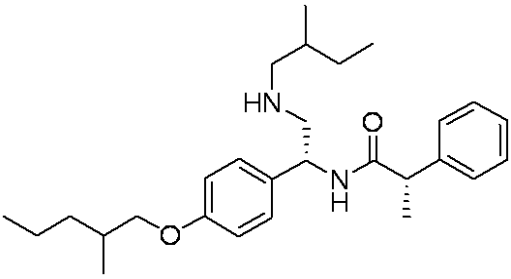
アセトニトリル（３ｍＬ）中の、実施例５に記載の手順に従って調製した（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アミノ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド（５０ｍｇ，０．１３６ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、シクロプロパンカルボキサルヒド（１０．２３μＬ，０．１３６ｍｍｏｌ）を加え、１５分間攪拌し続けた。この混合液に、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５７．５ｍｇ，０．２７１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合液を室温で１時間攪拌した。反応混合液を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（２ｘ２０ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＴＦＡを含有するアセトニトリル／水）で精製した。有機溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、混合液を凍結し、凍結乾燥機に置いた。生成物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（２ｘ２０ｍＬ）。有機層を合わせて、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（シクロプロピルメチルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド（２５ｍｇ，収率４３．６％）を無色の油状物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20-7.36 (m, 5 H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.50 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.99 (q, J = 6.3 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.59-3.68 (m, 2 H), 2.95 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 1 H), 2.82 (dd, J = 12.2, 4.9 Hz, 1 H), 2.33-2.47 (m, 2 H), 2.08-2.31 (m, 1 H), 1.83-1.95 (m, 1 H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.26-1.48 (m, 3 H), 1.13-1.25 (m, 1 H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.75-0.84 (m, 1 H), 0.37-0.46 (m, 2 H), -0.02-0.08 (m, 2 H); LRMS (ESI) m/e 423.4 [$(M + H)^+$, $C_{27}H_{39}N_2O_2$についての計算値 423.3].

【０１０７】

実施例８

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（２－メチルブチルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

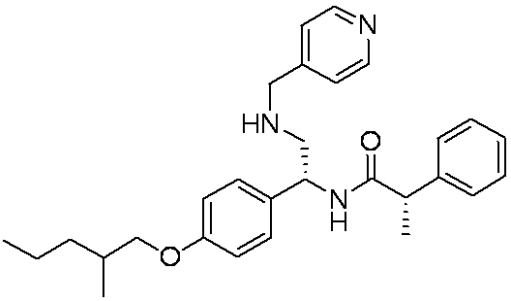
【化２０】



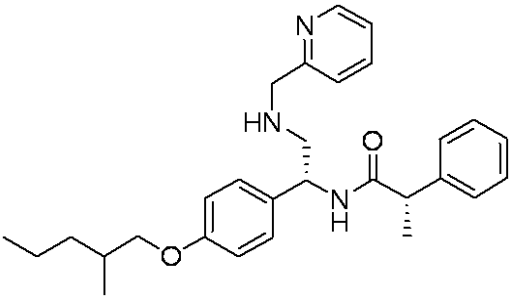
適当な出発物質を用いて実施例７に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（２－メチルブチルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミドを得た：t_R＝３．０９分（方法Ａ），LRMS (ESI) m/e 439.1 [$(M + H)^+$, $C_{28}H_{43}N_2O_2$についての計算値 439.3].

【０１０８】

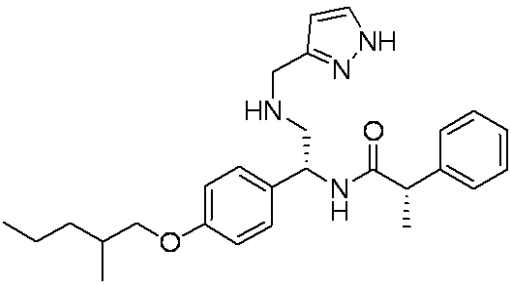
実施例９
（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（ピリジン－４－イルメチルアミノ）エチル）－２－フェニルプロパンアミド
【化２１】



適当な出発物質を用いて実施例７に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（ピリジン－４－イルメチルアミノ）エチル）－２－フェニルプロパンアミドを得た：t_R＝２．８７分（方法Ａ），LRMS (ESI) m/e 460.4 [$(M + H)^+$, $C_{29}H_{38}N_3O_2$についての計算値 460.3].
【０１０９】
実施例１０
（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（ピリジン－２－イルメチルアミノ）エチル）－２－フェニルプロパンアミド
【化２２】



適当な出発物質を用いて実施例７に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（ピリジン－２－イルメチルアミノ）エチル）－２－フェニルプロパンアミドを得た：t_R＝２．９０分（方法Ａ），LRMS (ESI) m/e 460.1 [$(M + H)^+$, $C_{29}H_{38}N_3O_2$についての計算値 460.3].
【０１１０】
実施例１１
（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド
【化２３】



適当な出発物質を用いて実施例７に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メチルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－エチル）－２－フェニルプロパンアミドを得た：t_R＝２

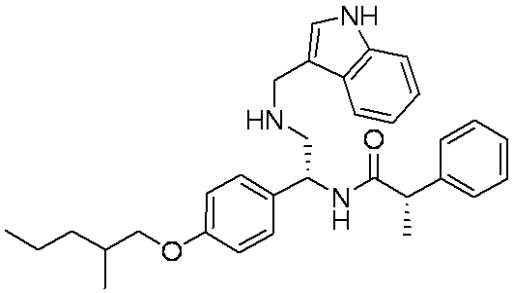
．６５分（方法Ａ），LRMS (ESI) m/e 449.4 [(M + H)$^+$, $C_{27}H_{37}N_4O_2$についての計算値 449.3].

【０１１１】

実施例１２

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（（１Ｈ－インドール－３－イル）メチルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化２４】



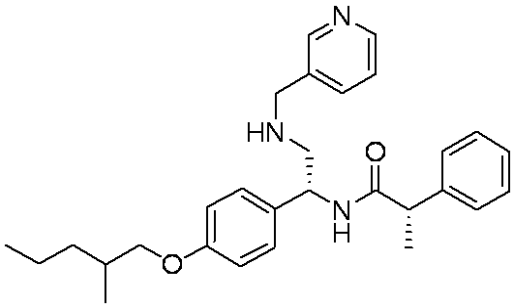
適当な出発物質を用いて実施例７に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（（１Ｈ－インドール－３－イル）メチルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－エチル）－２－フェニルプロパンアミドを得た：t_R＝２．９５分（方法Ａ），LRMS (ESI) m/e 498.5 [(M + H)$^+$, $C_{32}H_{40}N_3O_2$についての計算値 498.3].

【０１１２】

実施例１３

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（ピリジン－３－イルメチルアミノ）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化２５】



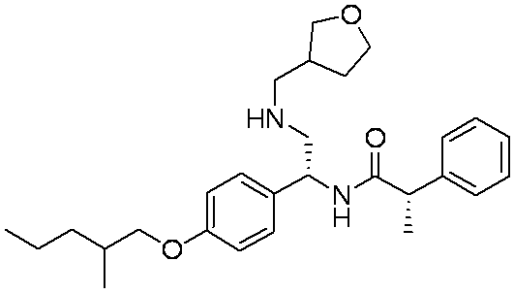
適当な出発物質を用いて実施例７に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（ピリジン－３－イルメチルアミノ）エチル）－２－フェニルプロパンアミドを得た：t_R＝２．９３分（方法Ａ），LRMS (ESI) m/e 460.4 [(M + H)$^+$, $C_{29}H_{38}N_3O_2$についての計算値 460.3].

【０１１３】

実施例１４

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチルアミノ）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化２６】



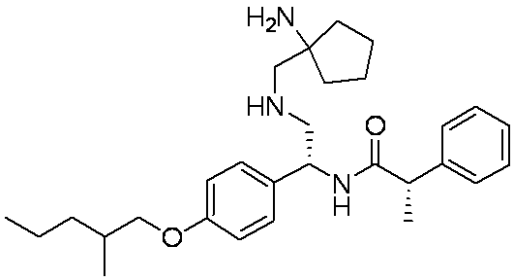
適当な出発物質を用いて実施例７に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）メチルアミノ）エチル）－２－フェニルプロパンアミドを得た：t_R＝２．７５分（方法Ａ），LRMS (ESI) m/e 453.4 [$(M + H)^+$, $C_{28}H_{41}N_2O_3$についての計算値 453.3].

【０１１４】

実施例１５

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（（１－アミノシクロペンチル）メチルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化２７】



パートＡ．ｔ－ブチル １－（（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチルアミノ）メチル）－シクロペンチルカルバメート

０℃でアセトニトリル（５ｍＬ）中の（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アミノ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド（２００ｍｇ，０．５４３ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、Ｎ－ｔ－Ｂｏｃ－シクロロイシナール（１１６ｍｇ，０．５４３ｍｍｏｌ）を加えた。１５分間攪拌し続けた。この混合液に、三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２３０ｍｇ，１．０８５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合液を室温で１時間攪拌した。反応混合液を、飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（２ｘ２０ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔ－ブチル １－（（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチルアミノ）メチル）－シクロペンチルカルバメート（３０５ｍｇ）を得た。粗生成物を次の工程に直接用いた：LRMS (ESI) m/e 566.5 [$(M + H)^+$, $C_{34}H_{52}N_3O_4$についての計算値 566.4].

【０１１５】

パートＢ．（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（（１－アミノシクロペンチル）メチルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

０℃でジクロロメタン（２ｍＬ）中の、パートＡからの粗ｔ－ブチル １－（（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチルアミノ）メチル）シクロペンチルカルバメート（１９５ｍｇ，０．３４５ｍｍｏｌ）溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ，１２．９８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合

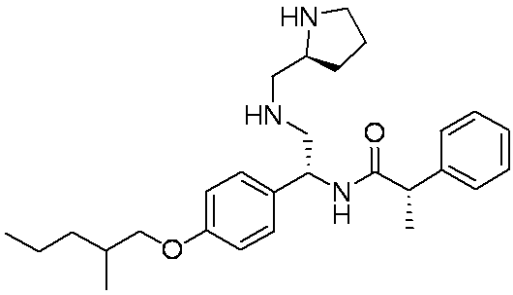
液を、室温に温めながら１．５時間撹拌した。混合液を濃縮し、生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＴＦＡを含有するアセトニトリル／水）で精製した。有機溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、混合液を凍結し、凍結乾燥機に置いて、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（（１－アミノシクロペンチル）メチルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド（１５４ｍｇ，６３％収率，２工程）を無色のアモルファス固形物として得た：^{1}H NMR (300 MHz, 100 ℃, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.16-7.34 (m, 5 H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.87 (br. s., 5 H), 4.94-5.06 (m, 1 H), 3.68-3.88 (m, 3 H), 2.96-3.13 (m, 2 H), 2.93 (s, 2 H), 1.59-1.95 (m, 9 H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.17-1.49 (m, 4 H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); ＨＰＬＣ　t_R＝２．６８分（方法Ａ）; LRMS (ESI) m/e 466.5 [$(M + H)^+$, $C_{29}H_{44}N_3O_2$についての計算値 466.4].

【０１１６】

実施例１６

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イルメチルアミノ）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化２８】



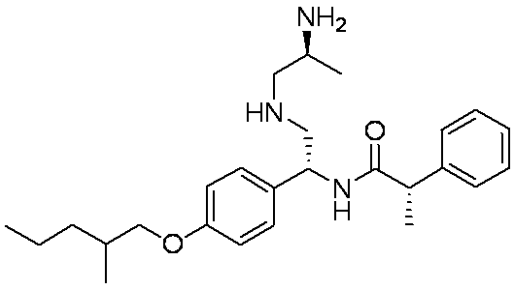
適当な出発物質を用いて実施例１５に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－ピロリジン－２－イルメチルアミノ）エチル）－２－フェニルプロパンアミドを得た：t_R＝２．６７分（方法Ａ），LRMS (ESI) m/e 452.5 [$(M + H)^+$, $C_{28}H_{42}N_3O_2$についての計算値 452.3].

【０１１７】

実施例１７

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（（Ｓ）－２－アミノプロピルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化２９】



適当な出発物質を用いて実施例１５に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（（Ｓ）－２－アミノプロピルアミノ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－エチル）－２－フェニルプロパンアミドを得た：t_R＝２．５５分（方法Ａ），LRMS (ESI) m/e 426.4 [$(M + H)^+$, $C_{26}H_{40}N_3O_2$についての計算値 426.3].

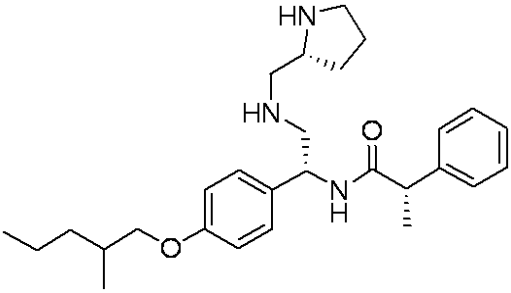
【０１１８】

実施例１８

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－

（（Ｒ）－ピロリジン－２－イルメチルアミノ）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化３０】



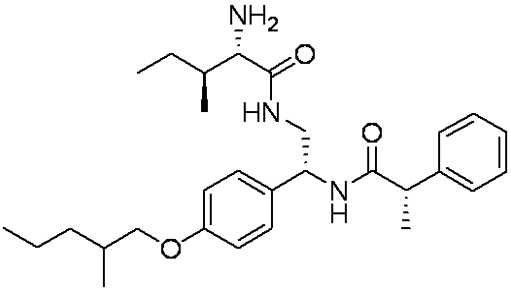
適当な出発物質を用いて実施例１５に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｒ）－ピロリジン－２－イルメチルアミノ）エチル）－２－フェニルプロパンアミドを得た：t_R＝２．６８分（方法Ａ），LRMS (ESI) m/e 452.5 [$(M + H)^+$, $C_{28}H_{42}N_3O_2$についての計算値 452.3].

【０１１９】

実施例１９

（２Ｓ，３Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミド

【化３１】



パートＡ．ｔ－ブチル （２Ｓ，３Ｓ）－３－メチル－１－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチルアミノ）－１－オキソペンタン－２－イルカルバメート

ジクロロメタン（４ｍＬ）中の、実施例５に記載の手順に従って調製した（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アミノ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド（２００ｍｇ，０．５４３ｍｍｏｌ）の攪拌溶液を０℃に冷却した。この溶液に、Ｂｏｃ－Ｌ－イソロイシン（１８８ｍｇ，０．８１４ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．５６９ｍＬ，３．２６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３１０ｍｇ，０．８１４ｍｍｏｌ）を加えた。氷水浴を取り外し、反応混合液を室温で３時間攪拌した。混合液を、飽和$NaHCO_3$水溶液（６０ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（３ｘ５０ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の３０→４０％　酢酸エチル）により精製して、ｔ－ブチル （２Ｓ，３Ｓ）－３－メチル－１－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチルアミノ）－１－オキソペンタン－２－イルカルバメート（１９０ｍｇ，収率６０％）を無色の固形物として得た：LRMS (ESI) m/e 582.4 [$(M + H)^+$, $C_{34}H_{52}N_3O_5$についての計算値 582.4].

【０１２０】

パートＢ．（２Ｓ，３Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミド

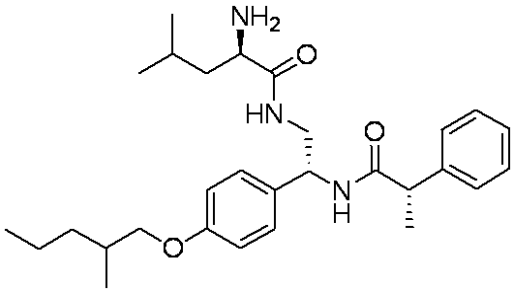
ジクロロメタン（２ｍＬ）中のｔ－ブチル （２Ｓ，３Ｓ）－３－メチル－１－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチルアミノ）－１－オキソペンタン－２－イルカルバメート（８０ｍｇ，０．１３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ，１２．９８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合液を室温で１時間攪拌した。混合液を濃縮し、残渣を、飽和K_2CO_3水溶液を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（２ｘ１０ｍＬ）。有機層を合わせて、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。^{1}Ｈ　ＮＭＲは、生成物がまだＴＦＡ塩であることを示した。生成物をメタノール中に溶解させ、陽イオン交換樹脂（メタノールおよび水で洗浄して酸を除去し、続いてメタノール中の２Ｍ　アンモニアで洗浄して、生成物を溶出した）に通して、（２Ｓ，３Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミド（５１ｍｇ，収率７７％）を遊離塩基の無色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.26-7.33 (m, 2 H), 7.19-7.26 (m, 3 H), 6.93 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.89 (ddd, J = 9.5, 6.4, 3.5 Hz, 1 H), 3.72 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.62 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1 H), 3.45-3.57 (m, 2 H), 3.35 (ddd, J = 14.0, 5.7, 3.9 Hz, 1 H), 3.23 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 1.93-2.04 (m, 1 H), 1.83-1.93 (m, 1 H), 1.42 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.23-1.54 (m, 6 H), 1.01-1.21 (m, 2 H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.94 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 482.5 [$(M + H)^+$, $C_{29}H_{44}N_3O_3$についての計算値 482.3].

【０１２１】

実施例２０

（２Ｒ）－２－アミノ－４－メチル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミド

【化３２】



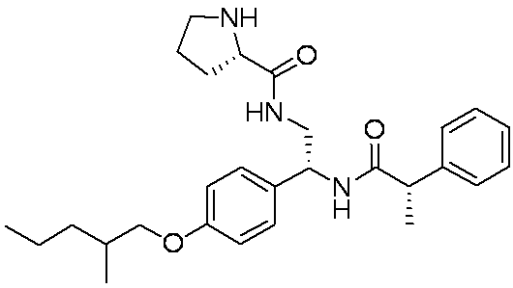
適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｒ）－２－アミノ－４－メチル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミドを得た：t_R＝１０．０８分（方法Ｂ），LRMS (ESI) m/e 482.6 [$(M + H)^+$, $C_{29}H_{44}N_3O_3$についての計算値 482.3].

【０１２２】

実施例２１

（２Ｓ）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

【化３３】



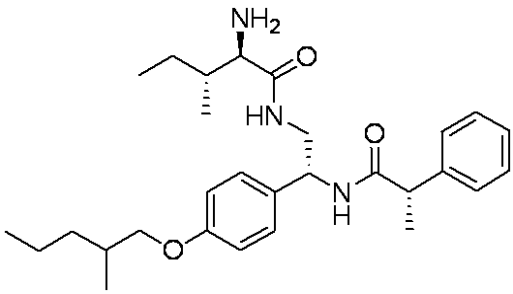
適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）－エチル）ピロリジン－２－カルボキサミドを得た：t_R＝８．１９分（方法Ｂ），LRMS (ESI) m/e 466.5 [$(M + H)^+$, $C_{28}H_{40}N_3O_3$についての計算値 466.3].

【０１２３】

実施例２２

（２Ｒ，３Ｒ）－２－アミノ－３－メチル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミド

【化３４】



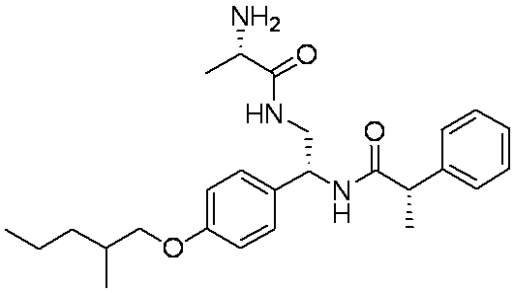
適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｒ，３Ｒ）－２－アミノ－３－メチル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミドを得た：t_R＝１０．００分（方法Ｂ），LRMS (ESI) m/e 482.6 [$(M + H)^+$, $C_{29}H_{44}N_3O_3$についての計算値 482.3].

【０１２４】

実施例２３

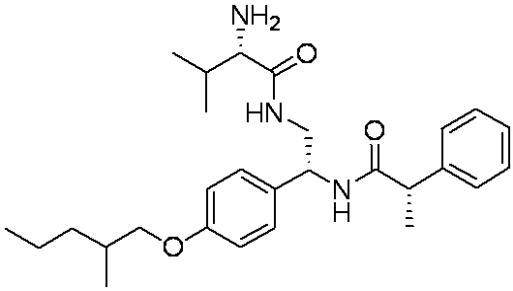
（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）プロパンアミド

【化３５】

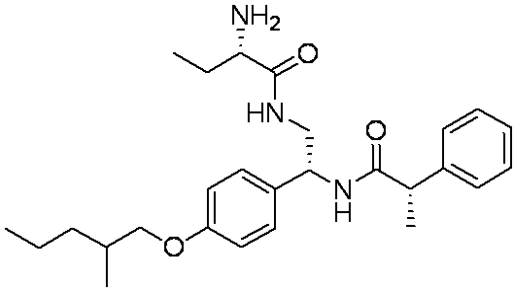


適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）プロパンアミドを得た：t_R＝７．９４分（方法Ｂ），LRMS (ESI) m/e 440.5 [$(M + H)^+$, $C_{26}H_{38}N_3O_3$についての計算値 440.3].

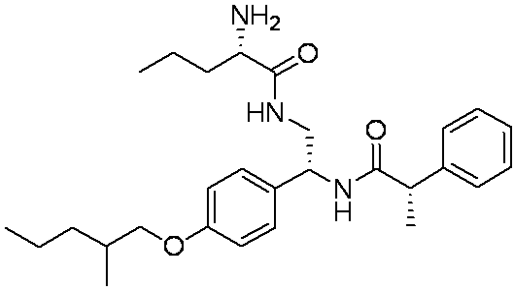
【０１２５】
実施例２４
（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ブタンアミド
【化３６】



適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ブタンアミドを得た：t_R＝５．４８分（方法Ｃ），LRMS (ESI) m/e 468.3 [$(M + H)^+$, $C_{28}H_{42}N_3O_3$についての計算値 468.3].
【０１２６】
実施例２５
（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ブタンアミド
【化３７】



適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ブタンアミドを得た：t_R＝８．４０分（方法Ｂ），LRMS (ESI) m/e 454.6 [$(M + H)^+$, $C_{27}H_{40}N_3O_3$についての計算値 454.3].
【０１２７】
実施例２６
（２Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミド
【化３８】



適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－２－アミ

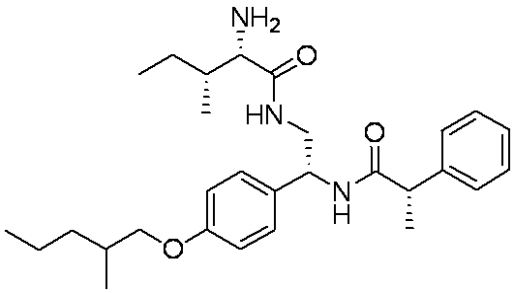
ノ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミドを得た：t_R＝５．５８分（方法Ｃ），LRMS (ESI) m/e 468.3 [$(M + H)^+$, $C_{28}H_{42}N_3O_3$についての計算値 468.3].

【０１２８】

実施例２７

（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－メチル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミド

【化３９】



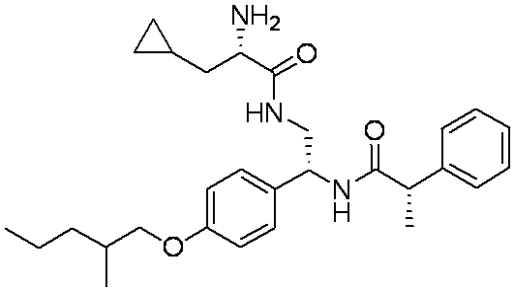
適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－メチル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミドを得た：t_R＝１０．１９分（方法Ｂ），LRMS (ESI) m/e 482.6 [$(M + H)^+$, $C_{29}H_{44}N_3O_3$についての計算値 482.3].

【０１２９】

実施例２８

（２Ｓ）－２－アミノ－３－シクロプロピル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）プロパンアミド

【化４０】



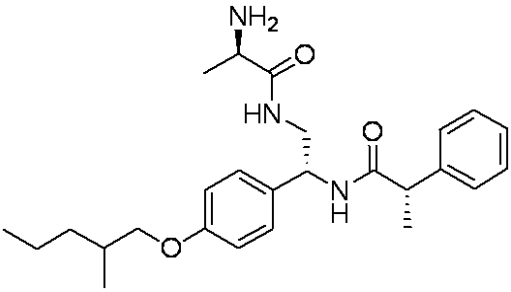
適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－２－アミノ－３－シクロプロピル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）プロパンアミドを得た：t_R＝５．６３分（方法Ｃ），LRMS (ESI) m/e 480.3 [$(M + H)^+$, $C_{29}H_{42}N_3O_3$についての計算値 480.3].

【０１３０】

実施例２９

（２Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）プロパンアミド

【化４１】



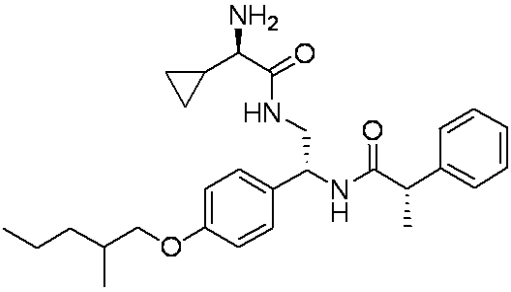
適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）プロパンアミドを得た：t_R＝７．９５分（方法Ｂ），LRMS (ESI) m/e 440.5 [$(M + H)^+$, $C_{26}H_{38}N_3O_3$についての計算値 440.3].

【０１３１】

実施例３０

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（（Ｒ）－２－アミノ－２－シクロプロピルアセトアミド）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化４２】



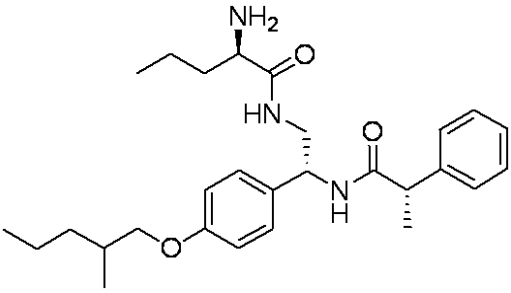
適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－（（Ｒ）－２－アミノ－２－シクロプロピルアセトアミド）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミドを得た：t_R＝８．５６分（方法Ｂ），LRMS (ESI) m/e 466.5 [$(M + H)^+$, $C_{28}H_{40}N_3O_3$についての計算値 466.3].

【０１３２】

実施例３１

（２Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミド

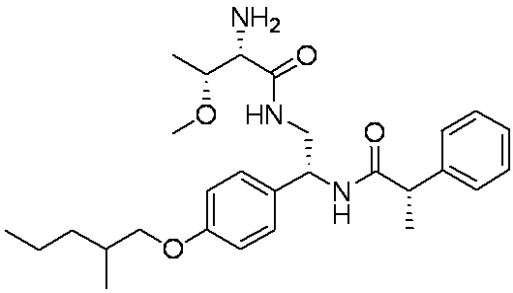
【化４３】



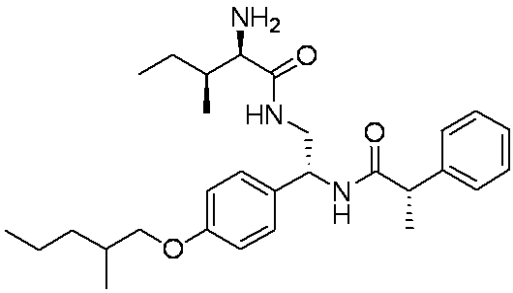
適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミドを得た：t_R＝５．７２分（方法Ｃ），LRMS (ESI) m/e 468.3 [$(M + H)^+$, $C_{28}H_{42}N_3O_3$についての計算値 468.3].

【０１３３】

実施例３２
（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－メトキシ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ブタンアミド
【化４４】

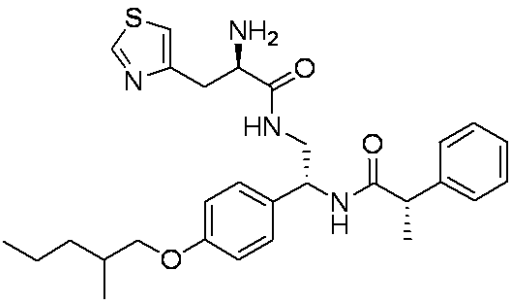


適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｓ，３Ｒ）－２－アミノ－３－メトキシ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ブタンアミドを得た：t_R＝９．８５分（方法Ｂ），LRMS (ESI) m/e 484.5 [$(M + H)^+$, $C_{28}H_{42}N_3O_4$についての計算値 484.3].
【０１３４】
実施例３３
（２Ｒ，３Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミド
【化４５】



適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｒ，３Ｓ）－２－アミノ－３－メチル－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）ペンタンアミドを得た：t_R＝１０．４３分（方法Ｂ），LRMS (ESI) m/e 482.6 [$(M + H)^+$, $C_{29}H_{44}N_3O_3$についての計算値 482.3].
【０１３５】
実施例３４
（２Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）－３－（チアゾール－４－イル）プロパンアミド

【化４６】



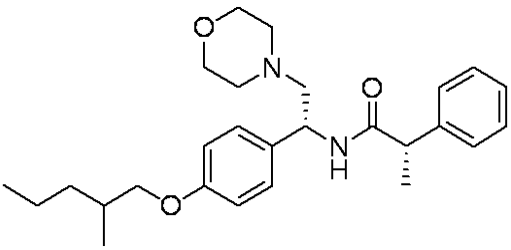
適当な出発物質を用いて実施例１９に記載の方法により調製して、（２Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（２Ｒ）－２－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）エチル）－３－（チアゾール－４－イル）プロパンアミドを得た：t_R＝９．６０分（方法Ｂ），LRMS (ESI) m/e 523.5 [(M + H)$^+$, $C_{29}H_{39}N_4O_3S$についての計算値 523.3].

【０１３６】

実施例３５

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－モルホリノエチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化４７】



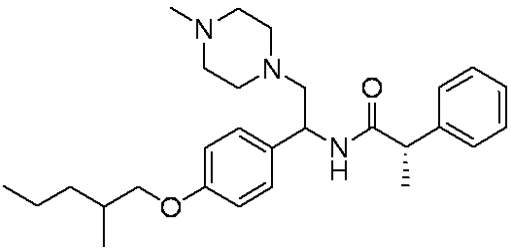
アセトニトリル（４ｍＬ）中の、実施例５に記載の手順に従って調製した（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アミノ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド（１００ｍｇ，０．２７１ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（７５ｍｇ，０．５４３ｍｍｏｌ）の混合液に、２－ブロモエチルエーテル（０．０３８ｍＬ，０．２７１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、反応混合液を１８時間加熱還流した。混合液を室温に冷まし、濾過し、濾液を濃縮した。続いて、残渣を、水（２０ｍＬ）を含有する分液漏斗に移し、水層を酢酸エチルで抽出した（２ｘ２０ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（０．１％　ＴＦＡを含有するアセトニトリル／水）で精製して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－モルホリノエチル）－２－フェニルプロパンアミド・ＴＦＡ（５５ｍｇ，収率３７％）を黄色の油状物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25-7.39 (m, 5 H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.36 (br. s., 1 H), 4.83 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.61-3.69 (m, 2 H), 3.49-3.61 (m, 4 H), 2.34-2.56 (m, 4 H), 2.23-2.30 (m, 2 H), 1.83-1.95 (m, 1 H), 1.52 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.26-1.50 (m, 3 H), 1.12-1.22 (m, 1 H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 439.3 [(M + H)$^+$, $C_{27}H_{39}N_2O_3$についての計算値 439.3].

【０１３７】

実施例３６

（２Ｓ）－Ｎ－（１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化４８】



パートＡ．ｔ－ブチル （１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－オキソエチルカルバメート

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中の、実施例１に記載の手順に従って調製したｔ－ブチル （１Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）エチルカルバメート（５００ｍｇ，１．４８ｍｍｏｌ）の溶液を、炭酸水素ナトリウム（６２２ｍｇ，７．４１ｍｍｏｌ）およびデス・マーチン・ペルヨージナン（１．２６ｇ，２．９６ｍｍｏｌ）で室温にて処理した。混合液をN_2下にて室温で１．５時間攪拌した。反応混合液を氷水浴中に置き、飽和$NaHCO_3$溶液および飽和$NaHSO_3$溶液の１：１混合液（４ｍＬ）を加え、冷却槽を取り外し、混合液を室温で５分間攪拌した。反応混合液を、飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（３ｘ２５ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の１０％→１５％ 酢酸エチル，２５ｇのカラム）により精製して、ｔ－ブチル （１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－オキソエチルカルバメート（３１８ｍｇ，収率６４％）を無色の油状物として得て、次の工程で使用するまでフリーザー内で保存した：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.48 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.11 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.82 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1 H), 3.73 (dd, J = 9.3, 6.5 Hz, 1 H), 1.82-1.92 (m, 1 H), 1.40 (s, 9 H), 1.25-1.49 (m, 3 H), 1.11-1.22 (m, 1 H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 279.2 [$(M-t-Bu)^+$, $C_{15}H_{21}NO_4$についての計算値 279.1].

【０１３８】

パートＢ．ｔ－ブチル （１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチルカルバメート

ジクロロエタン（１ｍＬ）中のｔ－ブチル （１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－オキソエチルカルバメート（８０ｍｇ，０．２３８ｍｍｏｌ）の溶液に、１－メチルピペラジン（０．０３２ｍＬ，０．２８６ｍｍｏｌ）を加え、続いて三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（７０．８ｍｇ，０．３３４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３時間攪拌した。さらなる量の１－メチルピペラジン（０．０６４ｍＬ，０．５７２ｍｍｏｌ）および三アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（７１ｍｇ，０．３３４ｍｍｏｌ）を加え、混合液を室温で１時間攪拌した。反応混合液を、飽和$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（３ｘ１０ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物であるｔ－ブチル １－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチルカルバメートを次の工程で直接使用した：LRMS (ESI) m/e 420.3 [$(M + H)^+$, $C_{24}H_{42}N_3O_3$についての計算値 420.3].

【０１３９】

パートＣ．（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタナミン

０℃でジクロロメタン（１ｍＬ）中のｔ－ブチル （１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチルカルバメート（８７ｍｇ，０．２０７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．２５ｍＬ，３

．２４ｍｍｏｌ）を加えた。冷却槽を取り外し、混合液を室温で２時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＴＦＡを含有するアセトニトリル／水）で精製した。有機溶媒をロータリーエバポレーターで徐去し、混合液を凍結し、凍結乾燥機に入れて、１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタナミン・３ＴＦＡ（８５．９ｍｇ，６３％収率，２工程）を無色のアモルファス半固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.84 (br. s., 1 H), 8.21 (br. s., 3 H), 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.41 (dt, J = 9.5, 4.7 Hz, 1 H), 3.83 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1 H), 3.75 (dd, J = 9.3, 6.5 Hz, 1 H), 3.41 (d, J = 11.8 Hz, 2 H), 3.13 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 2.94-3.07 (m, 3 H), 2.92 (d, J = 13.3 Hz, 1 H), 2.72-2.84 (m, 4 H), 2.58 (dd, J = 13.5, 4.7 Hz, 1 H), 2.35 (t, J = 11.1 Hz, 1 H), 1.87 (dq, J = 12.5, 6.3 Hz, 1 H), 1.23-1.48 (m, 3 H), 1.13-1.22 (m, 1 H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 320.3 [(M + H)$^+$, $C_{19}H_{34}N_3O$についての計算値 320.3].

【０１４０】

パートＤ．（２Ｓ）－Ｎ－（１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド

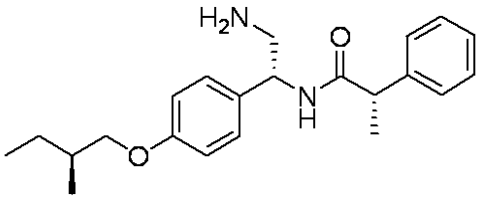
室温でジクロロメタン（２ｍＬ）中の（１Ｒ）－１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタナミン・３ＴＦＡ（７９ｍｇ，０．１１９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１２５ｍＬ，０．７１７ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（６８．１ｍｇ，０．１７９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下にて室温で終夜攪拌した。反応混合液を、飽和ＮａＨＣO_3水溶液（５０ｍＬ）を含有する分液漏斗に移した。水層を酢酸エチルで抽出した（３ｘ５０ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、ＭｇＳO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％　ＴＦＡを含有するアセトニトリル／水）で精製した。有機溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、混合液を凍結させ、凍結乾燥機に入れて、（２Ｓ）－Ｎ－（１－（４－（２－メチルペンチルオキシ）フェニル）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）－２－フェニルプロパンアミド（４１ｍｇ，収率６１％）を無色のアモルファス固形物として得た。ＬＣ／ＭＳおよびＨＰＬＣは、生成物がジアステレオマーの１：１混合物であることを示した。^{1}Ｈ　ＮＭＲにおけるプロトンの総数は二倍であり、両方のジアステレオマーの存在を示している。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (t, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.31-7.41 (m, 4 H), 7.22-7.29 (m, 7 H), 7.16-7.21 (m, 1 H), 7.11 (d, 2 H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.78 (d, 2 H), 4.88-4.99 (m, 2 H), 3.62-3.85 (m, 6 H), 3.37 (br. s., 4 H), 3.20 (br. s., 4 H), 2.98 (br. s., 8 H), 2.77 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H), 2.17-2.44 (m, 4 H), 1.85 (td, J = 13.0, 6.5 Hz, 2 H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.23-1.46 (m, 6 H), 1.11-1.22 (m, 2 H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.89 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.87 (t, J = 6.5 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 452.3 [(M + H)$^+$, $C_{28}H_{42}N_3O_2$についての計算値 452.3].

【０１４１】

実施例３７

（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アミノ－１－［４－（（Ｓ）－２－メチルブトキシ）フェニル］－エチル）－２－フェニルプロピオンアミド

【化４９】



パートＡ．（Ｒ）－メチル　２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－

ヒドロキシフェニル）アセテート

（Ｒ）－メチル ２－アミノ－２－（４－ヒドロキシフェニル）アセテートＨＣｌ（３２ｇ，１８０ｍｍｏｌ）、ジオキサン（３６０ｍＬ）および水（３６０ｍＬ）の室温混合物を、トリエチルアミン（１００ｍＬ，７２０ｍｍｏｌ）および二炭酸ジ－ｔ－ブチル（４７ｇ，２２０ｍｍｏｌ）で順次処理した。反応物を室温に３時間保ち、次いで水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ，４０ｍＬ）を加えてクエンチした。生じた混合物を濃縮して、ジオキサンを除去し、水層をEt_2Oで抽出した（３ｘ２００ｍＬ）。有機層を合わせて、水（１ｘ２００ｍＬ）、食塩水（１ｘ２００ｍＬ）で洗浄し、次いでNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、半固形物を得て、最少量の温かい酢酸エチルから再結晶化して、（Ｒ）－メチル ２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）アセテート（４０ｇ，収率７８％）を白色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 5.52 (br s, 1 H), 5.26 (br d, 1 H), 5.05 (s, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H); LRMS (ESI) m/e 280.0 [$(M - H)^-$, $C_{14}H_{18}NO_5$についての計算値 280.3].

【０１４２】

パートＢ．（２Ｒ）－メチル ２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－（４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル）アセテート

（Ｒ）－メチル ２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（４－ヒドロキシフェニル）アセテート（２．８ｇ，１０ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－２－メチル－１－ブタノール（１．１ｍＬ，１０ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２．６ｇ，１０ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）の０℃溶液を、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（１．９ｍＬ，１０ｍｍｏｌ）でシリンジにより滴下して処理した。生じた反応混合液を室温に温め、これを終夜保った。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の５％→１０％　酢酸エチル）により精製して、（２Ｒ）－メチル ２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－（４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル）アセテート（２．８ｇ，収率８０％）を清澄な無色の油状物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.49 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 5.26 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 3.81 (dd, J = 9.1, 6.1 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.69-3.76 (m, 1 H), 1.86 (dq, J = 13.1, 6.5 Hz, 1 H), 1.52-1.61 (m, 1 H), 1.45 (s, 9 H), 1.22-1.33 (m, 2 H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 352.2 [$(M + H)^+$, $C_{19}H_{30}NO_5$についての計算値 352.5].

【０１４３】

パートＣ．ｔ－ブチル （Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（（Ｓ）－２－メチルブトキシ）フェニル）エチルカルバメート

水素化アルミニウムリチウム（３２０ｍｇ，８．５ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）の室温懸濁液を、（２Ｒ）－メチル ２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－（４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル）アセテートおよびテトラヒドロフラン（４０ｍＬ）の溶液でゆっくり処理した。生じた反応混合液を３０分間保ち、次いで酢酸エチル（１２ｍＬ）および水酸化カリウム水溶液（１０％　重量／重量，２４ｍＬ）で処理した。混合物を１時間撹拌させ、次いで$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔ－ブチル （Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（（Ｓ）－２－メチルブトキシ）フェニル）エチルカルバメート（２．２ｇ，収率８８％）を黄色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.12 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.74 (br. s., 1 H), 3.80-3.87 (m, 3 H), 3.74 (dd, J = 9.1, 6.6 Hz, 1 H), 1.87 (dq, J = 13.0, 6.5 Hz, 1 H), 1.53-1.64 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.22-1.34 (m, 1 H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 324.1 [$(M + H)^+$, $C_{18}H_{30}NO_4$についての計算値 324.4].

【０１４４】

パートＤ．ｔ－ブチル （Ｒ）－２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロイソインド

ール－２－イル）－１－（４－（（Ｓ）－２－メチルブトキシ）フェニル）エチルカルバメート

ｔｅｒｔ－ブチル （Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－（４－（（Ｓ）－２－メチルブトキシ）フェニル）エチルカルバメート（１．３ｇ，４．０ｍｍｏｌ）、フタルイミド（６００ｍｇ，４．１ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（１．１ｇ，４．１ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（４０ｍＬ）の予冷（０℃）溶液を、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（０．８０ｍＬ，４．１ｍｍｏｌ）を用いてシリンジにより滴下して処理した。生じた反応混合液を室温で終夜保ち、次いで濃縮し、得られた油状物を、シリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の５％→２０％ 酢酸エチル）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル （Ｒ）－２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロイソインドール－２－イル）－１－（４－（（Ｓ）－２－メチルブトキシ）フェニル）エチルカルバメート（８００ｍｇ，収率４５％）を白色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 - 7.89 (m, 2 H), 7.70 - 7.75 (m, 2 H), 7.26 - 7.31 (m, 2 H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.16 - 5.24 (m, 1 H), 5.04 - 5.08 (m, 1 H), 3.90 - 3.95 (m, 1 H), 3.83 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1 H), 3.74 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1 H), 1.83 - 1.89 (m, 1 H), 1.51 - 1.61 (m, 2 H), 1.26 (s, 9 H), 1.25 - 1.30 (m, 1 H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.97 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 453.2 [$(M + H)^+$, $C_{26}H_{33}N_2O_5$についての計算値 453.6].

【０１４５】

パートＥ．（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロイソインドール－２－イル）－１－（４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル）－エチル）－２－フェニル－プロピオンアミド

ｔ－ブチル （Ｒ）－２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロイソインドール－２－イル）－１－（４－（（Ｓ）－２－メチルブトキシ）フェニル）エチルカルバメート（２５０ｍｇ，０．５５ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）の予冷（０℃）溶液を、トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）で滴下して処理した。生じた溶液を室温に１６時間保ち、次いで濃縮して、黄色の油状物を得て、これをジクロロメタン（５ｍＬ）中に溶解させ、２－チオフェン－２－イル－シクロプロパンカルボニルクロリド（１００ｍｇ，０．６０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．２０ｍＬ，１．４ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（４ｍＬ）の室温溶液に加えた。生じた反応物を終夜保ち、次いで、分液漏斗に移し、酢酸エチル（１５ｍＬ）および飽和炭酸水素ナトリウム溶液（１５ｍＬ）の間で分液処理した。層を分離し、水層を酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、水（１５ｍＬ）および食塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、次いで乾燥させ（$MgSO_4$）、濾過し、濃縮して、残渣を得て、これをシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の１０％→５０％ 酢酸エチル）により精製して、（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロイソインドール－２－イル）－１－（４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル）－エチル）－２－フェニル－プロピオンアミド（２２０ｍｇ，収率８１％）を白色の粉末として得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (dd, J = 5.6, 3.0 Hz, 2 H), 7.76 (dd, J = 5.4, 3.2 Hz, 2 H), 7.22-7.34 (m, 5 H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.27 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.26 (td, J = 8.3, 5.3 Hz, 1 H), 3.86-3.90 (m, 2 H), 3.79 (dd, J = 9.1, 6.1 Hz, 1 H), 3.70 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1 H), 3.50 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 1.80-1.90 (m, 1 H), 1.52-1.59 (m, 1 H), 1.39 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.23-1.32 (m, 1 H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 485.0 [$(M + H)^+$, $C_{30}H_{32}N_2O_4$についての計算値 485.6].

【０１４６】

パートＦ．（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アミノ－１－［４－（（Ｓ）－２－メチルブトキシ）フェニル］－エチル）－２－フェニルプロピオンアミド

（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロイソインドール－２－イル）－１－（４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル）－エチル）－２

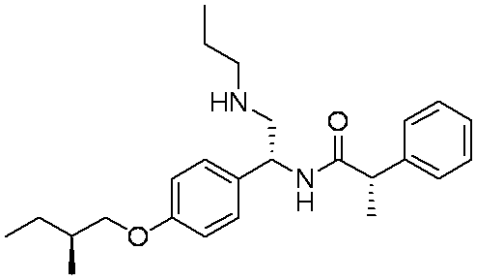
－フェニル－プロピオンアミド（３２０ｍｇ，０．６６ｍｍｏｌ）およびエタノール（２０ｍＬ）の混合物を、ヒドラジン一水和物（０．３２ｍＬ，６．６ｍｍｏｌ）を滴下して処理し、得られた反応物を６０℃で終夜保った。混合液を室温に冷まし、固形物を濾過により除去した。濾液を乾燥するまで濃縮し、酢酸エチル（１５ｍＬ）でトリチュレートし、混合液を濾過した。収集した固形物を空気乾燥させ、次いでジエチルエーテル（５ｍＬ）中に溶解させた。生じた溶液を濃ＨＣｌ（０．０５ｍＬ）で処理し、沈殿物を濾過により収集して、（２Ｓ）－Ｎ－（（１Ｒ）－２－アミノ－１－［４－（（Ｓ）－２－メチルブトキシ）フェニル］－エチル）－２－フェニルプロピオンアミド（１２０ｍｇ，収率５２％）を白色の固形物として得た：^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.21-7.31 (m, 5 H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.12 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.81 (dd, J = 9.3, 6.1 Hz, 1 H), 3.70-3.77 (m, 2 H), 3.23-3.30 (m, 2 H), 1.81 (s, 1 H), 1.57 (ddd, J = 13.4, 7.6, 5.8 Hz, 1 H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.24-1.33 (m, 1 H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 355.1 [(M + H)$^{+}$, $C_{22}H_{31}N_2O_2$についての計算値 355.5].

【０１４７】

実施例３８

（Ｓ）－Ｎ－｛（Ｒ）－１－［４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル］－２－プロピルアミノ－エチル｝－２－フェニルプロピオンアミド

【化５０】



パートＡ：（Ｓ）－Ｎ－｛（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－［４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル］－エチル｝－２－フェニル－プロピオンアミド

２０ｍＬのＴＨＦ中に溶解させた（Ｓ）－２－フェニル－プロピオン酸（１８０ｍｇ，１．２０ｍｍｏｌ）の溶液に、１，１－カルボニルジイミダゾール（２１４ｍｇ，１．３２ｍｍｏｌ）を加えた。生じた混合物を室温で２時間攪拌した。次いで、アミノアルコール化合物（３１１．４ｍｇ，１．２０ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリエチルアミン（０．３３ｍＬ，２．４ｍｍｏｌ）を加えた。生じた混合物を室温で３時間攪拌した。これをＥｔＯＡｃで希釈し、水でクエンチした。有機層を水および食塩水で洗浄し、続いてＭｇＳＯ$_4$で乾燥させた。これを濃縮し、１０－５０％　ＥｔＯＡｃ／ヘキサンを用いて４０ｇのカラム上で精製して、３２５ｍｇ（７６％）の生成物を得た。1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.40 (m, 5 H), 6.93-7.01 (m, 2 H), 6.77-6.83 (m, 2 H), 6.12 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.91-5.04 (m, 1 H), 3.74-3.88 (m, 3 H), 3.61-3.73 (m, 2 H), 1.85 (dq, J = 13.0, 6.5 Hz, 1 H), 1.56-1.66 (m, 1 H), 1.51-1.56 (m, 3 H), 1.19-1.33 (m, 1 H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); LCMS (ESI) m/e 計算値 356.2 [(M + H)$^{+}$, $C_{22}H_{30}NO_3$について 356.2].

【０１４８】

パートＢ：（Ｓ）－Ｎ－｛（Ｒ）－２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－１－［４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル］－エチル｝－２－フェニル－プロピオンアミド

０℃で１５ｍＬのＴＨＦ中に溶解させたアルコール化合物（２００ｍｇ，０．５６ｍｍｏｌ）、フタルイミド（９０ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）およびＰＰｈ$_3$（１６２ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＩＡＤ（１２５ｍｇ，０．６２ｍｍｏｌ）を加えた。１０分後、氷浴を取り外し、反応混合液を室温で３時間攪拌した。これを濃縮し、ヘキサン中

の２％→４０％　ＥｔＯＡｃを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、２４３ｍｇ（８９％）の生成物を得た。

【０１４９】

パートＣ：（Ｓ）－Ｎ－｛（Ｒ）－２－アミノ－１－［４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル］－エチル｝－２－フェニル－プロピオンアミド

１０ｍＬのＥｔＯＨ中に溶解させた（Ｓ）－Ｎ－｛（Ｒ）－２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－イソインドール－２－イル）－１－［４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル］－エチル｝－２－フェニル－プロピオンアミドの溶液に、無水ヒドラジンを加えた。生じた混合物を５５℃で１．５時間加熱した。これを室温に冷まし、ＥｔＯＡｃで希釈した。該固形物を濾過して取り除き、濾液を濃縮し、０％→１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、１０９ｍｇ（９６％）の所望生成物を得た。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.19-7.33 (m, 5 H), 7.05-7.12 (m, 2 H), 6.79-6.88 (m, 2 H), 5.12 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.77-3.86 (m, 1 H), 3.69-3.77 (m, 2 H), 3.21-3.29 (m, 2 H), 1.81 (s, 1 H), 1.57 (ddd, J = 13.4, 7.6, 5.8 Hz, 1 H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.22-1.35 (m, 1 H), 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); LCMS m/e 計算値 355.2 [$(M + H)^{+}$, for $C_{22}H_{31}N_2O_2$ 355.2].

【０１５０】

パートＤ：（Ｓ）－Ｎ－｛（Ｒ）－１－［４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル］－２－プロピルアミノ－エチル｝－２－フェニル－プロピオンアミド

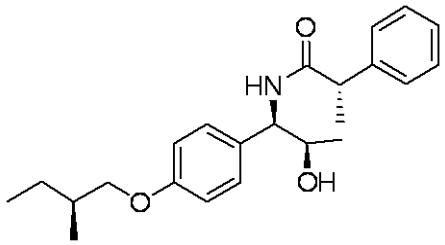
５ｍＬのＭｅＯＨおよび１ｍＬのＡｃＯＨ中のアミン化合物（２５ｍｇ，０．０７１ｍｍｏｌ）およびアルデヒド化合物（４．５ｍｇ，０．０７７ｍｍｏｌ）の溶液に、０．０７１ｍＬの１．０Ｍ　ボラン－ＴＨＦを０℃で加えた。０℃で４時間撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、K_2CO_3溶液でクエンチした。有機層を$NaHCO_3$溶液および食塩水で洗浄し、次いで$MgSO_4$で乾燥させた。これを濃縮し、中性ｐｒｅｐＨＰＬＣで精製して、９ｍｇ（３２％）の生成物を得た。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.31 (br. s., 1H), 7.22-7.30 (m, 5 H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 6.83 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 5.13 (t, J = 7.2 Hz 1 H), 3.71-3.84 (m, 2 H), 3.43 (q, J = 4.3 Hz, 1 H), 3.21-3.31 (m, 2 H), 2.54 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.12 - 2.24 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 4 H), 1.31 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.84-0.99 (m, 9 H); LCMS m/e 計算値 397.3 [$(M + H)^{+}$, $C_{25}H_{37}N_2O_2$について 397.2]; ＨＰＬＣ保持時間＝１．６１分.

【０１５１】

実施例３９

（Ｓ）－Ｎ－｛（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－［４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル］－プロピル｝－２－フェニル－プロピオンアミド

【化５１】



パートＡ．（（Ｅ）－４－プロペニル）－フェノール

トランス－アネトール（０．５ｍＬ，３．３４ｍｍｏｌ）、水酸化カリウム（４ｇ，７１ｍｍｏｌ）およびエタノール（６ｍＬ）を混合し、マイクロ波チューブの中に密封した。反応混合液を、マイクロ波オーブンで非常に高い設定にて１６０℃で３ｘ３０分間加熱した。反応物を飽和クエン酸でクエンチした。水層を酢酸エチルで抽出した（３ｘ１０ｍＬ）。有機層を合わせて、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の粗生成物を得た。粗生成物を、ヘキサン中の０％→５０％の酢酸エチルのグラジエントを用いてシリ

カゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物（０．１０ｇ，収率２２％）を得た：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (m, 2 H), 6.80 (m, 2 H), 6.36 (dd, J = 15.7, 1.8 Hz, 1 H), 6.11 (dq, J = 15.7, 6.6 Hz, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 1.89 (m, 3 H); LCMS (ESI) m/e 133.1 [(M - H)$^-$, $C_9H_{11}O$についての計算値 133.2].

【０１５２】

パートＢ．１－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－４－（（Ｅ）－プロペニル）－ベンゼン

（（Ｅ）－４－プロペニル）－フェノール（０．１０ｇ，０７４６ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－２－メチルブチルブロミド（０．２８ｍＬ，２．２３ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（０．５１ｇ，３．６８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（７ｍＬ）中で混合した。反応混合液を８０℃で２時間加熱した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加えて反応をクエンチした。水層を酢酸エチルで抽出した（３ｘ７ｍＬ）。有機層を合わせて、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の油状物を得た。粗生成物を、ヘキサン中で０％→５０％の酢酸エチルのグラジエントを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物（０．１０ｇ，収率６６％）を得た。

【０１５３】

パートＣ．｛（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－［４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル］－プロピル｝－カルバミン酸ｔ－ブチルエステル

ｎ－プロパノール（２．０ｍＬ）中のｔ－ブチル カルバメート（０．１８ｇ，１．５０ｍｍｏｌ）溶液に、水（３．７ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（０．０６２ｇ，１．５０ｍｍｏｌ）溶液を加え、次いで新たに調製した次亜塩素酸ｔ－ブチル（０．１８ｍＬ，１．５０ｍｍｏｌ）を加えた。該混合物を室温で５分間攪拌した。次いで、この反応混合液を氷浴内に置き、ｎ－プロパノール（２．０ｍＬ）中の$(DHQD)_2PHAL$（０．０２３ｇ，０．０２９ｍｍｏｌ）およびｎ－プロパノール（３．４ｍＬ）中の１－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－４－（（Ｅ）－プロペニル）－ベンゼン（０．１０ｇ，０．４９ｍｍｏｌ）を順次加え、６分間攪拌した。$K_2OSO_2 2H_2O$（０．００７ｇ，０．０２ｍｍｏｌ）を０℃で直接加えた。最終反応混合物を１．５時間攪拌して、淡黄色の清澄な溶液を調製した。亜硫酸ナトリウム（１０ｍＬ）の飽和溶液を加えて、反応を０℃でクエンチした。過剰量のｎ－プロパノールを高真空中で除去した。水層を酢酸エチルで抽出した（３ｘ１０ｍＬ）。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し（２ｘ１０ｍＬ）、次いで、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の粗固形物を得た。粗生成物を、ヘキサン中の０％→１００％　酢酸エチルのグラジエントを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物の白色固形物（０．１２６ｇ，収率７６％）を得た。

【０１５４】

パートＤ．（１Ｒ，２Ｒ）－１－アミノ－１－［４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル］－プロパン－２－オール ＨＣｌ

氷浴内のジクロロメタン（１０ｍＬ）中の｛（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－［４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル］－プロピル｝－カルバミン酸ｔ－ブチルエステル（０．１２６ｇ，０．３ｍｍｏｌ）溶液に、１，４－ジオキサン中のＨＣｌ（４Ｍ，１ｍＬ）を加えた。次いで、最終混合液を室温で１時間攪拌した。過剰な溶媒を減圧中で除去して、白色固形物を得て、そのまま次の工程に用いた。

【０１５５】

パートＥ．（Ｓ）－Ｎ－｛（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－［４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル］－プロピル｝－２－フェニル－プロピオンアミド

氷浴内のジクロロメタン（５ｍＬ）中の（Ｓ）－（＋）－２－フェニルプロピオン酸（０．０６７ｇ，０．４４９ｍｍｏｌ）溶液に、窒素下にて、シュウ酸クロリド（０．３９ｍＬ，４．４９ｍｍｏｌ）、続いてＤＭＦ（０．０２ｍＬ）を加えた。反応混合液を０℃で３０分間攪拌した。過剰な溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、高真空下で２時間乾燥させて、対応する酸塩化物を得た。別の５０ｍＬの丸底フラスコに、窒素下にて氷

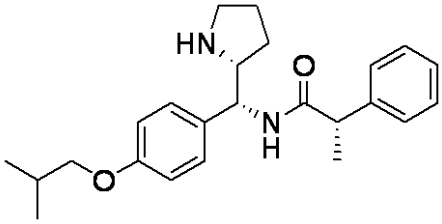
冷浴内で（１Ｒ，２Ｒ）－１－アミノ－１－［４－（（Ｓ）－２－メチル－ブトキシ）－フェニル］－プロパン－２－オール ＨＣｌ塩（０．３７ｍｍｏｌ）、ジクロロメタン（６ｍＬ）およびトリエチルアミン（０．３ｍＬ，１．８５ｍｍｏｌ）を入れた。ジクロロメタン（２ｍＬ）中の上記の酸塩化物を反応混合液中に滴下して加えた。最終反応混合液を室温で１．５時間撹拌した。最終的な反応液を水でクエンチした。有機層を食塩水で洗浄し（３ｘ１０ｍＬ）、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮し、ヘキサン中で０％→１００％の酢酸エチルのグラジエントを用いてシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色の固形物（０．０１３ｇ，収率１０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (m, 5 H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.80 (m, 2 H), 6.05 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.82 (dd, J = 8.2, 3.7 Hz, 1 H), 4.00 (br. s., 1 H), 3.74 (m, 3 H), 1.96 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 1.85 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 1.54 (m, 3 H), 1.27 (m, 2 H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.02 (m, 3 H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3 H); LCMS (ESI) m/e 370.4 [(M + H), $C_{23}H_{32}NO_3$についての計算値 370.5].

【０１５６】

実施例４０

（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－（４－イソブトキシフェニル）（（Ｒ）－ピロリジン－２－イル）メチル）－２－フェニルプロパンアミド

【化５２】



パートＡ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（メトキシ（メチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレート

ＤＣＭ（３１．８ｍＬ）中のＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｄ－プロリン（１．５０５ｇ，６．９９ｍｍｏｌ）、ＤＣＣ（１．４４３ｇ，６．９９ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．０７１ｇ，６．９９ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（２．７８ｍＬ，１５．８９ｍｍｏｌ）を室温で１時間撹拌した。Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（０．６２ｇ，６．３６ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（０．０７８ｇ，０．６３６ｍｍｏｌ）を加え、該溶液を室温で４時間撹拌した。該混合液を減圧中で濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の１０％→１００％　酢酸エチル）により精製した。（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（メトキシ（メチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレート（７９４ｍｇ，３．０７ｍｍｏｌ，収率４８．４％）を無色の油状物として得た。回転異性体（ａおよびｂ）がＮＭＲで観察された：^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.52-4.76 (m, 1 H), 3.77 (s, 1.5 Ha), 3.71 (s, 1.5 Hb), 3.51-3.64 (m, 1 H), 3.33-3.51 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 2.08-2.27 (m, 1 H), 1.74-2.04 (m, 3 H), 1.45 (s, 4.5 Ha), 1.40 (s, 4.5 Hb); LRMS (ESI) m/e 158.76.

【０１５７】

パートＢ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（４－（ベンジルオキシ）ベンゾイル）ピロリジン－１－カルボキシレート

０℃でＴＨＦ（２７．７００ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（メトキシ（メチル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシレート（７１６ｍｇ，２．７７ｍｍｏｌ）に、（４－（ベンジルオキシ）フェニル）マグネシウムブロミド（８．３２ｍＬ，１６．６３ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。添加完了後、該溶液を６５℃で１時間加熱した。反応液を０℃に冷却し、１Ｎ　ＨＣｌで慎重にクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した（３ｘ）。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の５％→６０％　酢酸エチ

ル）により精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（４－（ベンジルオキシ）ベンゾイル）ピロリジン－１－カルボキシレート（５３３ｍｇ，１．３９７ｍｍｏｌ，収率５０．４％）をアモルファスの黄色固形物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87-8.00 (m, 2 H), 7.29-7.47 (m, 5 H), 6.95-7.07 (m, 2 H), 5.13-5.31 (m, 1 H), 5.10-5.13 (m, J = 3.78 Hz, 2 H), 3.40-3.73 (m, 2 H), 2.19-2.35 (m, 1 H), 1.82-1.98 (m, 3 H), 1.21-1.30 (m, 9 H); LRMS (ESI) m/e 282.17 [$(M-Boc+H)^+$, $C_{18}H_{20}NO_2$についての計算値 282.15]; m/e 404.11 [$(M+Na)^+$, $C_{23}H_{27}NNaO_4$についての計算値 404.18].

【０１５８】

パートＣ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（アミノ（４－（ベンジルオキシ）フェニル）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

メタノール（１３．０ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（４－（ベンジルオキシ）ベンゾイル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２４７ｍｇ，０．６４８ｍｍｏｌ）および乾燥した酢酸アンモニウム（３９９ｍｇ，５．１８ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で３０分間攪拌した。これに、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム（８１ｍｇ，１．２９５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合液を６０℃で２４時間加熱した。さらなる量のシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム（８１ｍｇ，１．３０ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で４８時間加熱し続けた。反応溶液を室温に冷まし、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した（３ｘ）。有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中で５％→６０％　酢酸エチル）により精製した。（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（アミノ（４－（ベンジルオキシ）フェニル）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ，０．２６２ｍｍｏｌ，収率１００％）をわずかに黄色の油状物として得て、さらに精製することなく行った。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27-7.46 (m, 5 H), 6.90-7.15 (m, 4 H), 4.97-5.14 (m, 2 H), 4.10-4.53 (m, 1 H), 3.27-3.64 (m, 1 H), 2.55-2.78 (m, 1 H), 2.26-2.45 (m, 1 H), 1.54-2.11 (m, 4 H), 1.45-1.54 (m, 9 H); LRMS (ESI) m/e 383.13, 404.11 [$(M + H)^+$, $C_{23}H_{31}N_2O_3$についての計算値 383.23].

【０１５９】

パートＤ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（（Ｒ）－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレートおよび（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（（Ｓ）－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

ＤＣＭ（６４８０μＬ）中の（Ｓ）－２－フェニルプロパン酸（１０７ｍｇ，０．７１３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（１３７ｍｇ，０．７１３ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１０９ｍｇ，０．７１３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（２４９μＬ，１．４２６ｍｍｏｌ）を室温で１０分間攪拌した。（２Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（アミノ（４－（ベンジルオキシ）フェニル）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２４８ｍｇ，０．６４８ｍｍｏｌ）を加え、該溶液を室温で４時間攪拌した。反応液を１０％　クエン酸溶液でクエンチし、ＤＣＭで抽出した（３ｘ）。有機層を合わせて、１０％　クエン酸溶液（２ｘ）、飽和炭酸水素ナトリウム溶液（２ｘ）、食塩水（１ｘ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の１０％→６０％　酢酸エチル）により精製した。２種類のジアステレオマーを得た。（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（（Ｒ）－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（７８ｍｇ，０．１１４ｍｍｏｌ，１７．５４％収率）を無色の油状物として得た（ピーク１）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, J = 6.29 Hz, 1 H), 7.33-7.43 (m, 6 H), 7.11-7.23 (m, 4 H), 7.06 (d, J = 8.56 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 8.56 Hz, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 4.50 (dd, J = 10.83, 6.04 Hz, 1 H), 4.01-4.11 (m, 1 H), 3.28-3.49 (m, 3 H), 1.76-2.07 (m, 2 H), 1.53-1.68 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.40 (d, J = 7.05 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 515.40 [$(M + H)^+$, $C_{32}H_{39}N_2O_4$についての計算値 515.29]; m/e 513.60 [$(M - H)^-$, $C_{32}H_{37}N_2O_4$についての計算値 513.28].（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（

（Ｓ）－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１２２ｍｇ，０．１８３ｍｍｏｌ，収率２８．２％）を無色の油状物として得た（ピーク２）。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (d, J = 6.30 Hz, 1 H), 7.23-7.44 (m, 10 H), 7.02 (d, J = 8.56 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 8.56 Hz, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 4.68-4.76 (m, 1 H), 4.02-4.09 (m, 1 H), 3.54 (q, J = 7.13 Hz, 1 H), 3.09-3.22 (m, 1 H), 2.41-2.54 (m, 1 H), 1.94-2.07 (m, 1 H), 1.64-1.74 (m, 1 H), 1.49 (d, J = 7.05 Hz, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 1.30-1.40 (m, 2 H); LRMS (ESI) m/e 515.30 [$(M + H)^+$, $C_{32}H_{39}N_2O_4$についての計算値 515.29]; m/e 513.50 [$(M - H)^-$, $C_{32}H_{37}N_2O_4$についての計算値 513.28].

【０１６０】

パートＥ．（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）（（Ｒ）－ピロリジン－２－イル）メチル）－２－フェニルプロパンアミド

ＨＣｌ（ジエチルエーテル中で２Ｍ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（（Ｒ）－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３８６ｍｇ，０．７５０ｍｍｏｌ）の溶液（３．７５０ｍＬ，７．５０ｍｍｏｌ）を室温で４時間撹拌し、次いで減圧中で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（０．１％　ＴＦＡを含有する５０％　メタノール／水）で精製して、（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）（（Ｒ）－ピロリジン－２－イル）メチル）－２－フェニルプロパンアミド（１４．７ｍｇ，０．０３４ｍｍｏｌ，収率６１．９％）をわずかに黄色の油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23-7.43 (m, 11 H), 6.94 (d, J = 8.56 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 8.81 Hz, 2 H), 6.64 (d, J = 5.79 Hz, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.79 (dd, J = 8.18, 3.15 Hz, 1 H), 3.67 (q, J = 7.22 Hz, 1 H), 3.31 (td, J = 7.68, 3.27 Hz, 1 H), 2.72 (td, J = 6.67, 2.27 Hz, 1 H), 1.72-1.84 (m, 2 H), 1.60 (td, J = 13.28, 6.17 Hz, 2 H), 1.48-1.55 (m, 4 H), 1.33-1.45 (m, 1 H); LRMS (ESI) m/e 415.40 [$(M + H)^+$, $C_{27}H_{31}N_2O_2$についての計算値 415.24].

【０１６１】

パートＦ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（（Ｒ）－（４－ヒドロキシフェニル）（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

メタノール（３．０３１ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（（Ｒ）－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（７８ｍｇ，０．１５２ｍｍｏｌ）およびパラジウム炭素（１０重量％）（３６ｍｇ，０．０３４ｍｍｏｌ）を、６０ｐｓｉの水素ガス下にて４時間水素化させた。混合物を、ＥｔＯＡｃで溶出する珪藻土（セライト（登録商標））に通して濾過し、濾液を減圧中で濃縮した。（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（（Ｒ）－（４－ヒドロキシフェニル）（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２９．１ｍｇ，０．０６９ｍｍｏｌ，収率９８％）を無色の油状物として得て、さらに精製することなく次の工程を行った。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, J = 5.79 Hz, 1 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 7.13-7.23 (m, 4 H), 6.91 (d, J = 8.31 Hz, 2 H), 6.52 (d, J = 8.56 Hz, 2 H), 4.45 (dd, J = 10.83, 6.04 Hz, 1 H), 3.99-4.14 (m, 1 H), 3.27-3.57 (m, 3 H), 1.72-2.07 (m, 2 H), 1.59 (t, J = 11.46 Hz, 2 H), 1.51 (s, 9 H), 1.42 (d, J = 7.30 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 447.20 [$(M+Na)^+$, $C_{25}H_{32}N_2NaO_4$についての計算値 447.23].

【０１６２】

パートＧ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（（Ｒ）－（４－イソブトキシフェニル）（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

マイクロ波バイアル内のＴＨＦ（５２０μＬ）中の２－メチル－１－プロパノール（６．５２μＬ，０．０７１ｍｍｏｌ）、ＤＥＡＤ（１１．１９μＬ，０．０７１ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１８．５３ｍｇ，０．０７１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で１０分間撹拌した。（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（（Ｒ）－（４－ヒドロキシフェ

ニル）（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ，０．０７１ｍｍｏｌ）を加え、溶液をマイクロ波（Ｂｉｏｔａｇｅ）にて１４０℃で２０分間加熱した。粗混合液を、ヘキサン中の５０％　ＥｔＯＡｃで溶出してシリカゲルのプラグに通して濾過した。濾液を減圧中で濃縮し、次の反応で直接使用した。LRMS (ESI) m/e 481.50 [(M + H)$^+$, $C_{29}H_{41}N_2O_4$についての計算値 481.31].

【０１６３】

パートＨ．（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－（４－イソブトキシフェニル）（Ｒ）－ピロリジン－２－イル）メチル）－２－フェニルプロパンアミド

塩化水素（ジエチルエーテル中で２Ｍ）（３５５μＬ，０．７１０ｍｍｏｌ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル ２－（（Ｒ）－（４－イソブトキシフェニル）（（Ｓ）－２－フェニルプロパンアミド）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３４．１ｍｇ，０．０７１ｍｍｏｌ）を室温で６時間攪拌し、次いで該溶液を減圧中で濃縮した。残渣をＨＰＬＣ（０．１％　ＴＦＡを含有する２０％→１００％　アセトニトリル／水）で精製して、遊離塩基を調製し、（Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－（４－イソブトキシフェニル）（（Ｒ）－ピロリジン－２－イル）メチル）－２－フェニルプロパンアミド（４．６ｍｇ，０．０１２ｍｍｏｌ，２工程で１６．６９％の収率）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (br s, 1 H), 7.26-7.35 (m, 5 H), 6.98 (d, J = 8.56 Hz, 2 H), 6.74 (d, J = 8.81 Hz, 2 H), 4.93 (t, J = 7.18 Hz, 1 H), 3.77 (q, J = 7.05 Hz, 1 H), 3.64-3.67 (m, 1 H), 3.62 (d, J = 6.55 Hz, 2 H), 2.97-3.06 (m, 2 H), 2.87-2.96 (m, 1 H), 1.96-2.09 (m, 1 H), 1.67-1.83 (m, 3 H), 1.53-1.57 (m, 1 H), 1.50 (d, J = 7.05 Hz, 3 H), 0.97 (d, J = 6.80 Hz, 6 H); LRMS (ESI) m/e 381.30 [(M + H)$^+$, $C_{24}H_{33}N_2O_2$についての計算値 381.25].

【０１６４】

生物学的活性

材料：

９６ウェルＧＴＰγＳアッセイプレートをＰｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒから購入した。小麦胚細胞凝集素ＰＶＴ　ＳＰＡビーズおよび^{35}Ｓ－ＧＴＰγＳをＡｍｅｒｓｈａｍ　ＧＤＰから購入し、ＧＴＰγＳおよび全ての緩衝液試薬をＳｉｇｍａから購入した。３８４ウェルホワイトＮＢＳプレートをｃｏｒｎｉｎｇから購入した。百日咳毒素をＣａｌｂｉｏｃｈｅｍから購入した。全ての細胞培養試薬をインビトロジェンから購入した。フォルスコリンをＳｉｇｍａから購入した。ｃＡＭＰ　ＨＴＲＦキットをＣｉｓｂｉｏ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌから購入した。

【０１６５】

方法：

ＧＴＰγＳアッセイ

ＧＴＰγＳアッセイ緩衝液は、１０ｍＭ　$MgCl_2$、１８０ｍＭ　ＮａＣｌ、２００ｕＭ　ＧＤＰ、０．１６７ｍｇ／ｍｌ　ＤＴＴ、１ｍＭ　ＥＧＴＡおよび２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．４からなる。この緩衝液は、細胞膜、ビーズおよび^{35}Ｓ　ＧＴＰγＳ成分の希釈のために用いた。９６ウェルアッセイプレートの各ウェルに、４８μｌのアッセイ緩衝液、２μｌの１００ｘ化合物、５０μｌの膜溶液（０．２μｇ／μｌ）、５０μｌの^{35}Ｓ　ＧＴＰγＳ溶液（０．８ｎＭ）および５０μｌのＳＰＡビーズ（１０ｍｇ／ｍｌ）を加えた。非特異的な結合は、冷ＧＴＰγＳを対照ウェルに加えることによって調べた。プレートを透明な密封テープで密封し、室温で１時間インキュベートした。ＧＴＰγＳ活性は、Ｗａｌｌａｃ　Ｍｉｃｒｏ－Ｂｅｔａ　Ｔｒｉｌｕｘ液体シンチレーションカウンターを用いて検出した。非特異的な結合は、１０μＭの冷ＧＴＰγＳを用いて調べた。

【０１６６】

ｃＡｍｐ　ＨＴＲＦアッセイ

ｃＡＭＰ　ＨＴＲＦアッセイは、Ｃｉｓｂｉｏ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌキット手順６２ＡＭ４ＰＥＪを改良する。アッセイプレートは、０．１μｌのＤＭＳＯで希釈した１００ｘ化合物ストック溶液またはＤＭＳＯのみを３８４ウェルのＮＢＳプレートにスタ

ンプすることによって調製した。ｃＡＭＰ　ＨＴＲＦアッセイは、懸濁液中の細胞を用いて行った。ｃＡＭＰ　ＨＴＲＦアッセイ緩衝液は、ハンクス平衡塩溶液（ＨＢＳＳ）、２ｍＭ　$CaCl_2$、５ｍＭ　$MgCl_2$、２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳおよび１ｍＭ　３－イソブチル－１－メチルキサンチン（ＩＢＭＸ）（アッセイ時に作りたてを加えた）から構成される。百日咳毒素の処理においては、百日咳毒素（１００ｎｇ／ｍｌ）を、アッセイ１６時間前に培地に加えた。コンフルエントな細胞を細胞解離緩衝液で解離させ、細胞数をカウントし、次いで１０００ｘｇで５分間遠心分離させた。細胞沈殿物を、基底ｃＡＭＰ測定のためのアッセイ緩衝液のみで、あるいは全ての他のウェルに添加するための０．７５μＭ　フォルスコリン（ウェルへの添加直前に加えた）で、再懸濁した。Ｍｕｌｔｉｄｒｏｐ　３８４（Ｌａｂ　ｓｙｓｔｅｍｓ）を用いて、１０μｌの細胞懸濁液を、化合物またはＤＭＳＯを含有する各ウェルに加えた。プレートをカバーして室温で３０分間インキュベートした。この間、ｃＡＭＰ標準曲線を製造業者の説明書に従って調製した。インキュベーション終了時に、製造業者の溶解緩衝液で希釈した１０μｌの抗ｃＡＭＰクリプテートおよび１０μｌのｃＡＭＰ－ＸＬを各ウェルに加えた。該プレートをカバーして室温で６０分間インキュベートし、次いでＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ）で読み取り、６６５ｎｍ／６２０ｎｍの蛍光比を調べた。蛍光比の値を、Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｐｒｉｓｍプログラムを用いて標準曲線からモルｃＡＭＰ濃度に変換した。

【０１６７】

表２は、本開示の選択化合物についてのＥC_{50}値を示す：範囲は以下のとおりである：Ａ＝３９～９９ｎＭ；Ｂ＝１００～２００ｎＭ

表２

【表２】

実施例番号	範囲（ＥC_{50}）
１	Ｂ
２	Ｂ
３	Ｂ
４	Ａ
５	５４ｎＭ
６	Ａ
７	Ａ
８	Ｂ
９	Ｂ
１０	１１０ｎＭ
１１	Ｂ
１２	Ｂ
１３	Ｂ
１４	Ｂ
１５	Ａ
１６	１００ｎＭ
１７	Ｂ
１８	１５４ｎＭ
１９	Ａ
２０	Ａ

２１	８９ｎＭ
２２	Ａ
２３	Ａ
２４	Ａ
２５	Ａ
２６	Ａ
２７	Ｂ
２８	Ｂ
２９	Ｂ
３０	Ｂ
３１	Ｂ
３２	Ｂ
３３	Ｂ
３４	Ｂ
３５	Ｂ
３６	Ｂ
３７	Ａ
３８	Ｂ
３９	Ｂ
４０	２５４ｎＭ

【０１６８】
本開示は、前記の例示的な実施例に限定されるものではなく、その必須の特性から逸脱することなく他の具体的な形態で具体化できることは、当業者にとって明らかである。よって、例示されるあらゆる局面で考えられ、限定されるものではない例、前記実施例よりむしろ特許請求の範囲に対して調製される対象、ならびに特許請求の範囲の意味および均等の範囲内となる全ての変更が本明細書に包含されることが所望される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/051614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/40 C07D213/40 C07D231/12 C07D277/32 C07C233/05
A61K31/40 A61K31/415 A61K31/425 A61K31/4406
ADD. A61P3/00 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, PAJ, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/056745 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LINDERS JOANNES THEODORUS MARI [NL]; WI) 8 July 2004 (2004-07-08) Formula I;; page 32, lines 19-22; claims 1,11,12 page 33, lines 22-26 -----	1,2, 8-10, 12-15,17
A	WO 2008/022154 A2 (WYETH CORP [US]; BATES BRIAN [US]; LOGUE F SHEREE [US]; PAUSCH MARK [U) 21 February 2008 (2008-02-21) page 9, lines 1-8; claims 1,5,6 -----	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 January 2011	11/02/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Rudolf, Manfred

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/051614

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004056745 A2	08-07-2004	AU 2003299243 A1	14-07-2004
		BR 0317716 A	22-11-2005
		CA 2508621 A1	08-07-2004
		CN 1729158 A	01-02-2006
		CN 1915964 A	21-02-2007
		WO 2004056744 A1	08-07-2004
		EP 1581476 A2	05-10-2005
		HR 20050555 A2	30-06-2006
		JP 2006511570 T	06-04-2006
		KR 20050088170 A	02-09-2005
		MX PA05006852 A	16-08-2005
		NZ 541037 A	30-04-2008
		US 2006079506 A1	13-04-2006
		US 2008096869 A1	24-04-2008
WO 2008022154 A2	21-02-2008	US 2008040819 A1	14-02-2008
		US 2008039535 A1	14-02-2008
		WO 2008022155 A2	21-02-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/4402	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ　31/4402		４Ｃ２０４
Ａ６１Ｋ　31/415	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ　31/415		４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ　31/4045	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ　31/4045		４Ｈ００６
Ａ６１Ｋ　31/4406	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ　31/4406		
Ｃ０７Ｄ 209/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 209/14		
Ａ６１Ｋ　31/341	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ　31/341		
Ｃ０７Ｄ 307/14	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 307/14		
Ａ６１Ｋ　31/40	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ　31/40		
Ｃ０７Ｄ 207/09	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 207/09		
Ａ６１Ｋ　31/426	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ　31/426		
Ｃ０７Ｄ 277/20	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ 277/30		
Ｃ０７Ｄ 277/30	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ　31/5375		
Ａ６１Ｋ　31/5375	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ　31/495		
Ａ６１Ｋ　31/495	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　3/00		
Ａ６１Ｐ　3/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　25/00		
Ａ６１Ｐ　25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　25/30		
Ａ６１Ｐ　25/30	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　25/16		
Ａ６１Ｐ　25/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　25/28		
Ａ６１Ｐ　25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　3/10		
Ａ６１Ｐ　3/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　3/04		
Ａ６１Ｐ　3/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ　43/00	１１１	
Ａ６１Ｐ　43/00	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 235/34		
Ｃ０７Ｃ 235/34	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 233/40		
Ｃ０７Ｃ 233/40	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 237/10		
Ｃ０７Ｃ 237/10	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｃ 237/14		
Ｃ０７Ｃ 237/14	*(2006.01)*			

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

(74)代理人　100068526
弁理士　田村　恭生
(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100126778
弁理士　品川　永敏
(74)代理人　100150500
弁理士　森本　靖
(72)発明者　キャロリン・ダイアン・ジアーバ
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　リチャード・エイ・ハーツ

アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　インジ・ビ
アメリカ合衆国０８５３６ニュージャージー州プレインズボロー、マーション・レイン５番
(72)発明者　ビジャイ・ティ・アフジャ
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ジョアン・ジェイ・ブロンソン
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ケネス・カーソン
アメリカ合衆国０８５４０ニュージャージー州プリンストン、ヘロンタウン・ロード９６番
(72)発明者　ジョヴァンニ・チャンケッタ
アメリカ合衆国０８６４８ニュージャージー州ローレンスビル、ゴードン・アベニュー９１番
(72)発明者　マイケル・グリーン
アメリカ合衆国１８０４０ペンシルベニア州イーストン、デウォルト・ドライブ１１８４番
(72)発明者　デイビッド・キンボール
アメリカ合衆国０８５２０ニュージャージー州イースト・ウィンザー、チャード・オーク・レイン１３番
(72)発明者　エス・ロイ・キムラ
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　クウォン・スジン
アメリカ合衆国０７６４１ニュージャージー州ハワース、ホイットマン・ストリート７０番
(72)発明者　ジョン・イー・マコー
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　ジャン・ユリアン
アメリカ合衆国１９０６７ペンシルベニア州ヤードリー、アスペン・ウッズ・ドライブ５７１番
(72)発明者　グレッグ・ジップ
アメリカ合衆国０８６９１ニュージャージー州ロビンズビル、ヒルサイド・ドライブ５２番

Ｆターム(参考)
4C033 AD08
4C037 CA11
4C055 AA01 BA01 CA01 DA27 DB10
4C069 AA06
4C086 AA01 AA02 AA03 BA03 BC07 BC13 BC17 BC36 BC50 BC73
BC82 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA18 ZA70 ZC21 ZC35
ZC41
4C204 BB01 CB03 DB13 EB02 FB01 GB01
4C206 AA01 AA02 AA03 GA28 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16 ZA18
ZA70 ZC21 ZC35 ZC41
4H006 AA01 AA03 AB21 AB27 BJ20 BJ50 BN10 BP10 BP30 BU32
BU34 BU40 BU42 BV53