

(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2015-535832  
(P2015-535832A)

(43) 公表日 平成27年12月17日(2015.12.17)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07C 235/06 (2006.01)	C07C 235/06	C S P	4 C023
C07D 333/20 (2006.01)	C07D 333/20		4 C037
C07D 307/14 (2006.01)	C07D 307/14		4 C054
C07D 295/22 (2006.01)	C07D 295/22	Z	4 C055
C07D 211/96 (2006.01)	C07D 211/96		4 C056

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 137 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-533473 (P2015-533473)  
 (86) (22) 出願日 平成25年9月10日 (2013.9.10)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年5月25日 (2015.5.25)  
 (86) 國際出願番号 PCT/EP2013/002716  
 (87) 國際公開番号 WO2014/048547  
 (87) 國際公開日 平成26年4月3日 (2014.4.3)  
 (31) 優先権主張番号 12185835.1  
 (32) 優先日 平成24年9月25日 (2012.9.25)  
 (33) 優先権主張國 歐州特許庁 (EP)

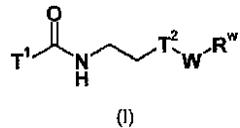
(71) 出願人 591032596  
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミック  
 ト ベシュレンクテル ハフツング  
 Merck Patent Gesell  
 schaft mit beschrae  
 nker Haftung  
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ  
 ルムシュタット フランクフルター シュ  
 トラーセ 250  
 Frankfurter Str. 25  
 O, D-64293 Darmstadt  
 , Federal Republic o  
 f Germany  
 (74) 代理人 100102842  
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アルファヒドロキシアミド

## (57) 【要約】

本発明は、式Iで表される化合物および関連化合物を含むアルファヒドロキシアミド、ならびに、炎症性の障害および疾患の予防および処置におけるそれらの使用に關し、式中T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、WおよびR<sup>w</sup>は請求項1に与えられた意味を有する。

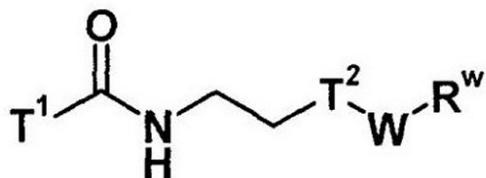


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式(I) :

## 【化 1】

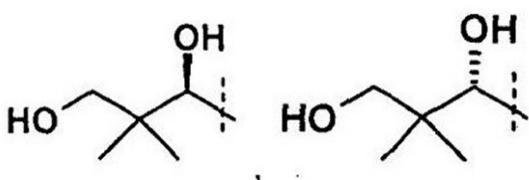


(I)

式中、

 $T^1$  が、以下の基 :

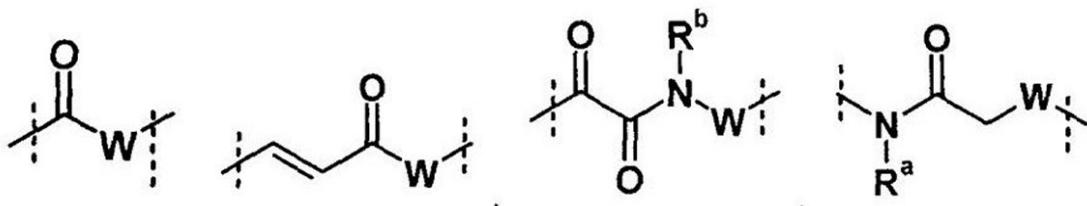
## 【化 2】



の 1 個を示し、

 $T^2 - W$  が、以下の基 :

## 【化 3】

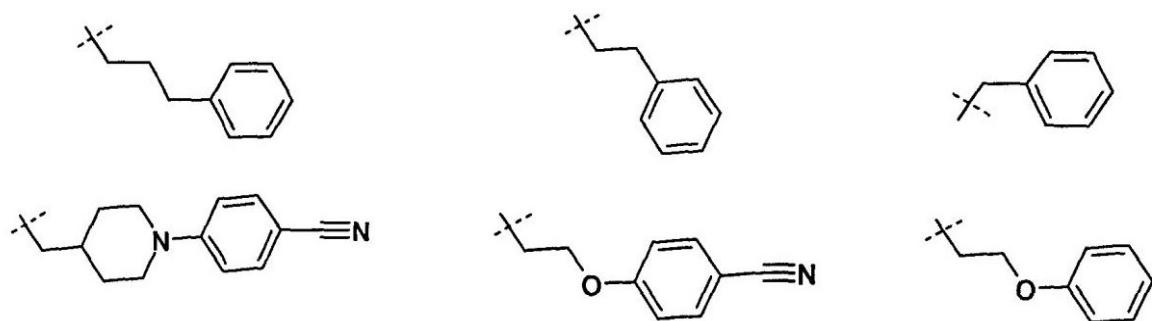


の 1 個を示し、

$W$  が、単結合、または、 $-CHR^c$  および  $-CH=CH-$  から選択される基を示し、  
 $R^w$  が、H、Hal、直鎖または分岐のアルキル、Ar、Het、Cyc、 $-(CH_2)_nAr$ 、 $-(CH_2)_nHet$ 、 $-(CH_2)_nCyc$ 、 $-(CH_2)_nOAr$ 、 $-(CH_2)_nOHet$ 、 $-(CH_2)_nOCyc$ 、A から選択される基を示し、  
 $R^b$  が、H または直鎖もしくは分岐のアルキルを示すか、あるいは代わりに、  
 $R^b$  および  $R^w$  が、それらが連結された窒素原子とともに、Het 基を形成し、  
 $R^c$  が、H、Ar またはアルキルを示し、  
 $R^a$  が、H または以下の基 :

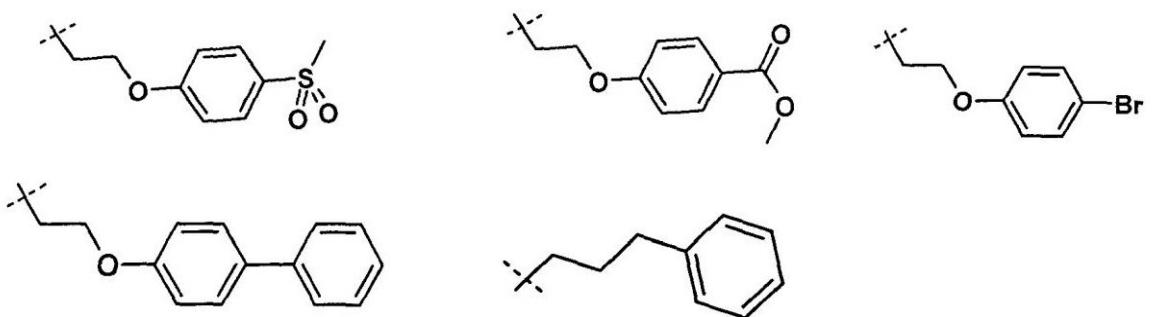
40

## 【化4】



10

## 【化5】

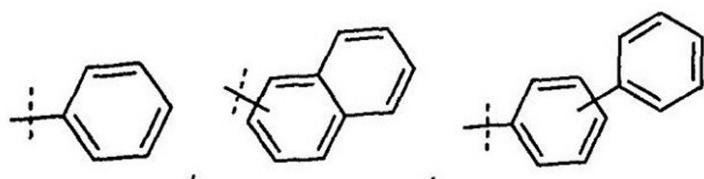


20

から選択される基を示し、

*A<sub>r</sub>*が、Hal、CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、O-アルキル、SO<sub>2</sub>-アルキル、COOR<sup>b</sup>、-CO-アルキル、O-フェニル、SO<sub>2</sub>-フェニル、SO<sub>2</sub>-Het、O-Het、Het、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het、SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アルキル、Aから独立して選択される1個から5個までの基で任意に置換され得る以下の基

## 【化6】



30

の1個を示し、

Hetが、N、OおよびSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子および/または基COを含有し、かつ、Hal、CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、O-アルキル、SO<sub>2</sub>-アルキル、COOR<sup>b</sup>、-CO-アルキル、O-フェニル、SO<sub>2</sub>-フェニル、SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>A<sub>r</sub>、A<sub>r</sub>、Aから独立して選択される1個から5個までの基で任意に置換され得る、飽和、不飽和または芳香族の単環式の5~8員環を示し、

Cycが、3~8個の炭素原子を有し、かつ、Hal、CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、O-アルキル、SO<sub>2</sub>-アルキル、COOR<sup>b</sup>、-CO-アルキル、O-フェニル、SO<sub>2</sub>-フェニル、SO<sub>2</sub>-Het、O-Het、Het、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het、SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アルキル、Aから独立して選択される1個から5個までの基で任意に置換された、単環式の飽和炭素環を示し、

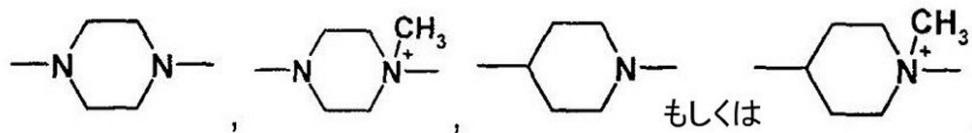
Aが、1~12個のC原子を有する分岐または直鎖のアルキルであり、ここで、1個または2個以上、例えば1~7個等のH原子が、A<sub>r</sub>、Het、Hal、OR<sup>b</sup>、COOR<sup>b</sup>、CNまたはN(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>で置き換えられていてもよく、1個または2個以上、好ましくは1~5個のCH<sub>2</sub>基が、O、CO、NR<sup>b</sup>もしくはS、SO、SO<sub>2</sub>、フェニレン、

40

50

例えば 1 , 4 - フェニレン等、 - C H = C H - もしくは - C C - で、および / または、  
対イオンとして H a 1 もしくはメシラートを有する以下の基：

## 【化 7】



の 1 個で置き換えられてもよく、

H a 1 が、 F 、 C l 、 B r 、 I を示し、

n が、 1 、 2 または 3 である、

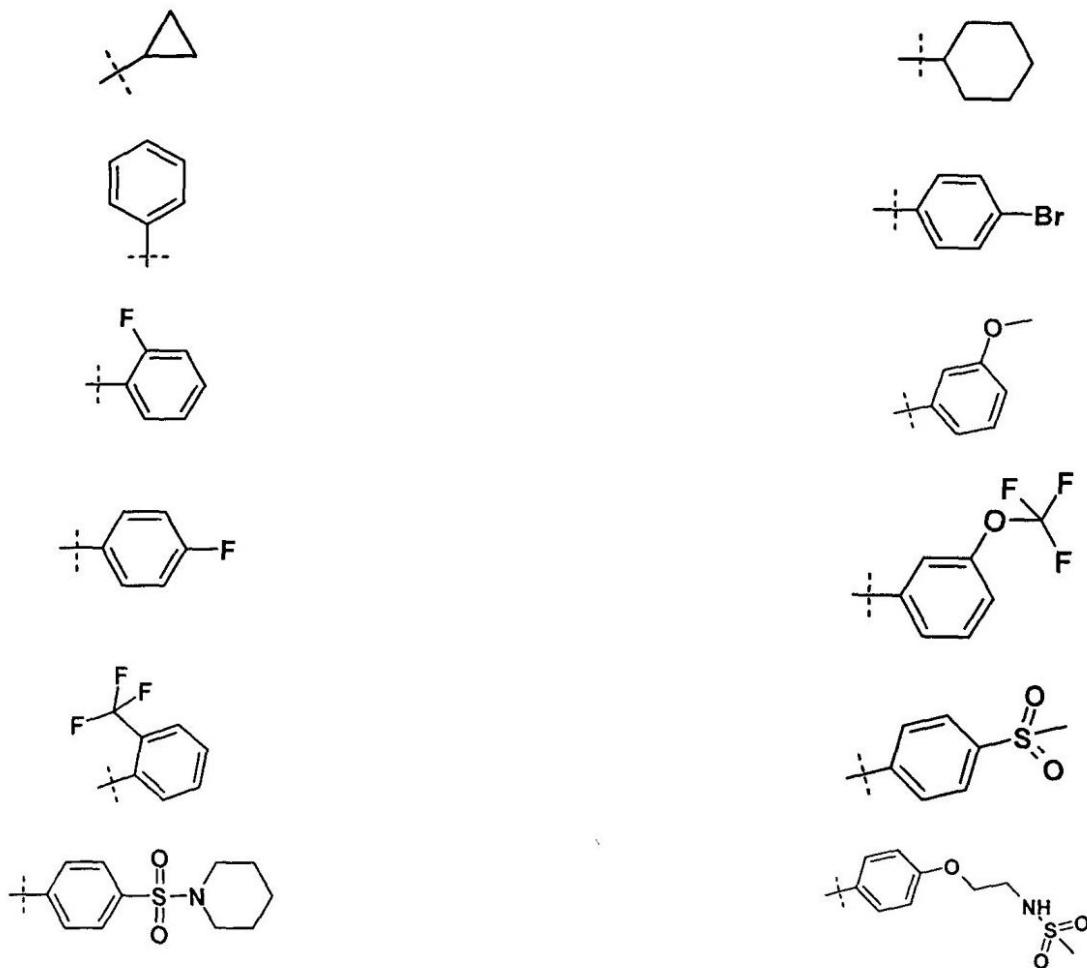
10

で表される化合物、または、その薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物、塩もしくは立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

## 【請求項 2】

式 ( I ) 、式中 R <sup>w</sup> が、 H 、 H a 1 、直鎖もしくは分岐のアルキルまたは以下の基：

## 【化 8】

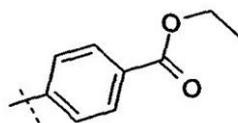
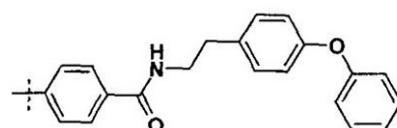
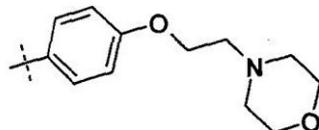
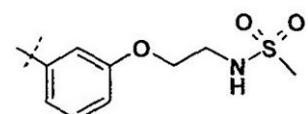
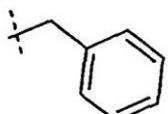
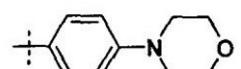
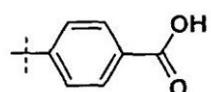
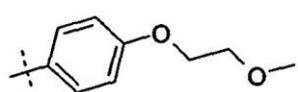
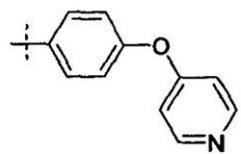
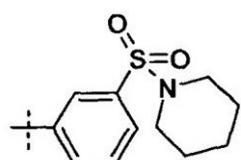


20

30

40

【化 9】

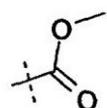
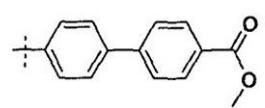
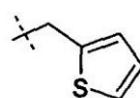
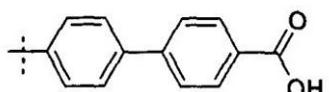
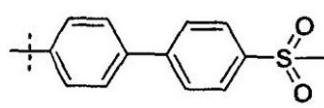
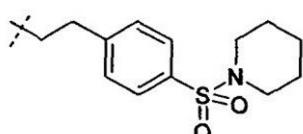
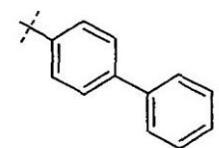
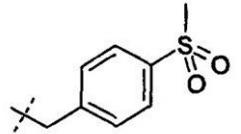


10

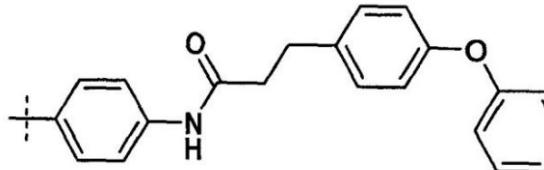
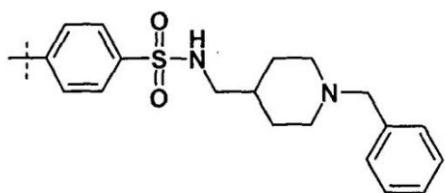
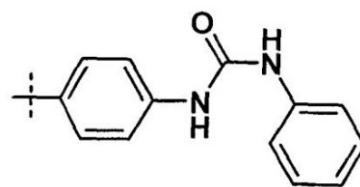
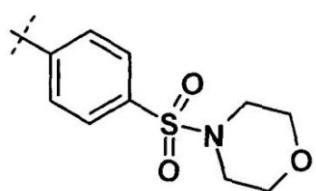
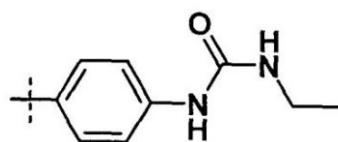
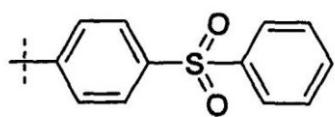
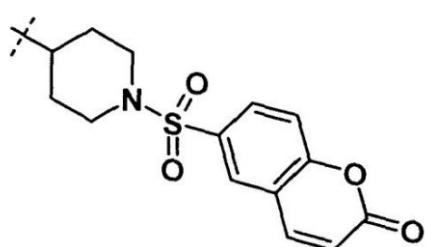
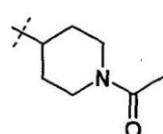
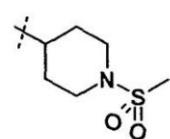
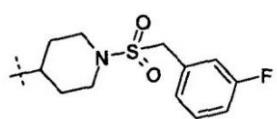
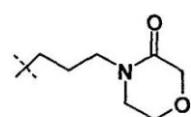
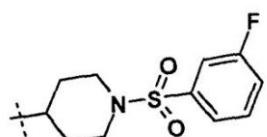
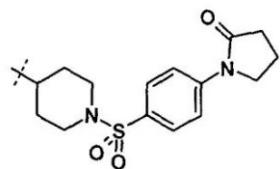
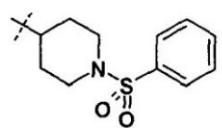
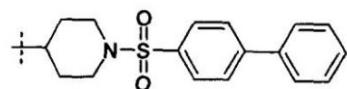
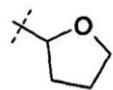
20

30

40



【化 10】



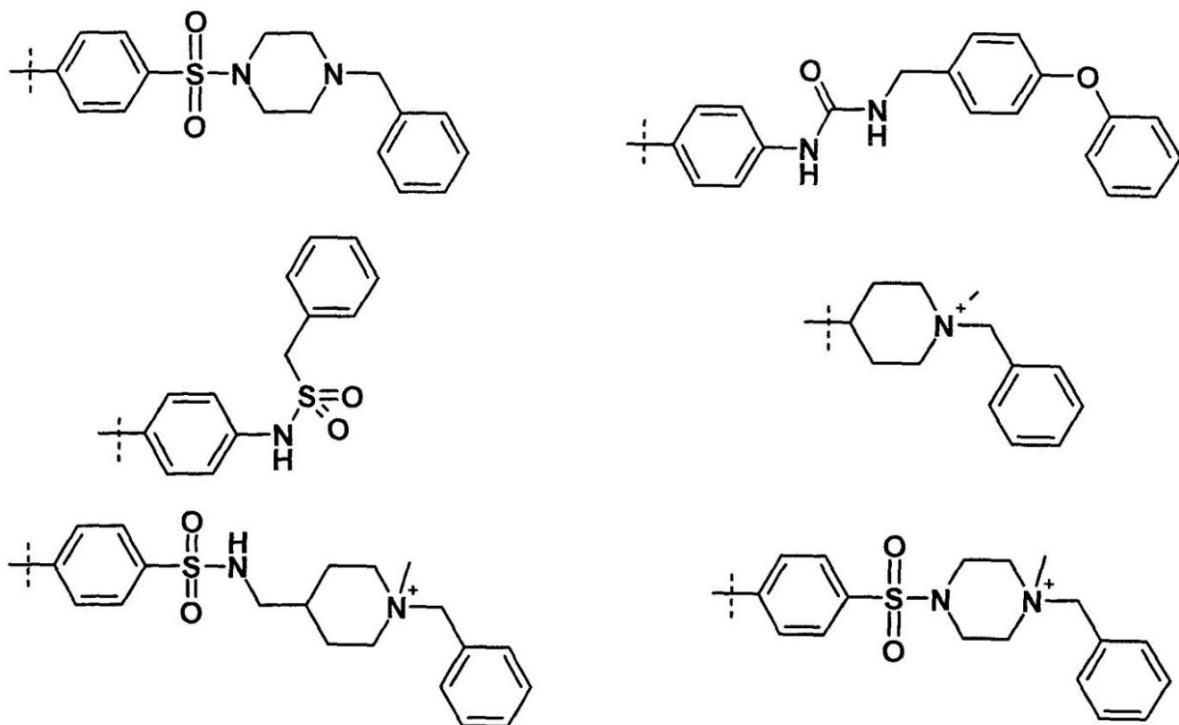
10

20

30

40

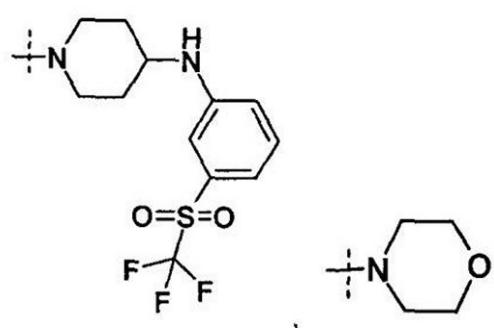
【化11】



の1個を示すか、

あるいは、式中 R<sup>b</sup> および R<sup>w</sup> が、それらが連結された窒素原子とともに、以下の基：

【化12】



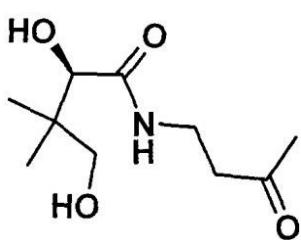
の1個を形成する、で表される化合物。

【請求項3】

以下の群：

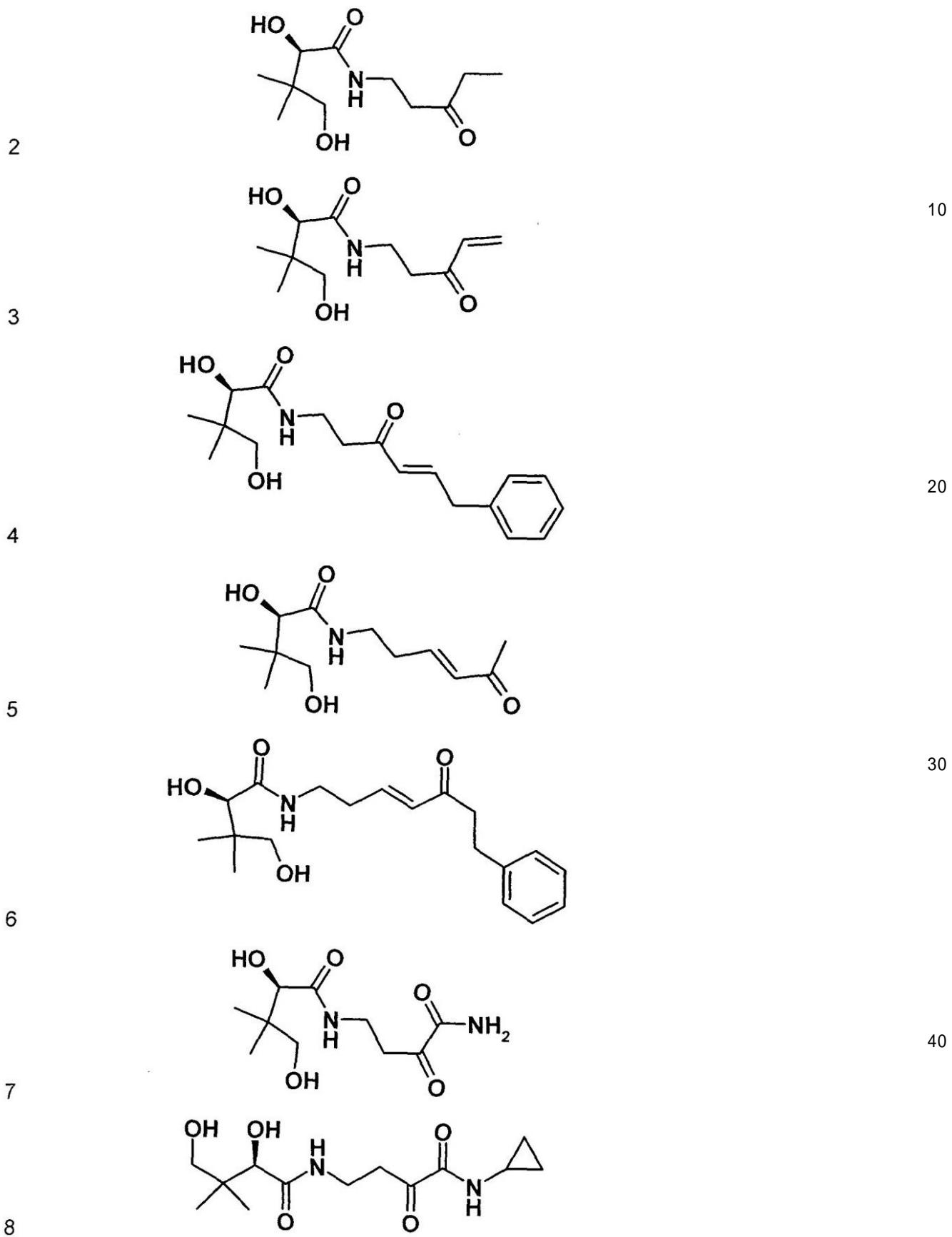
【表1】

1

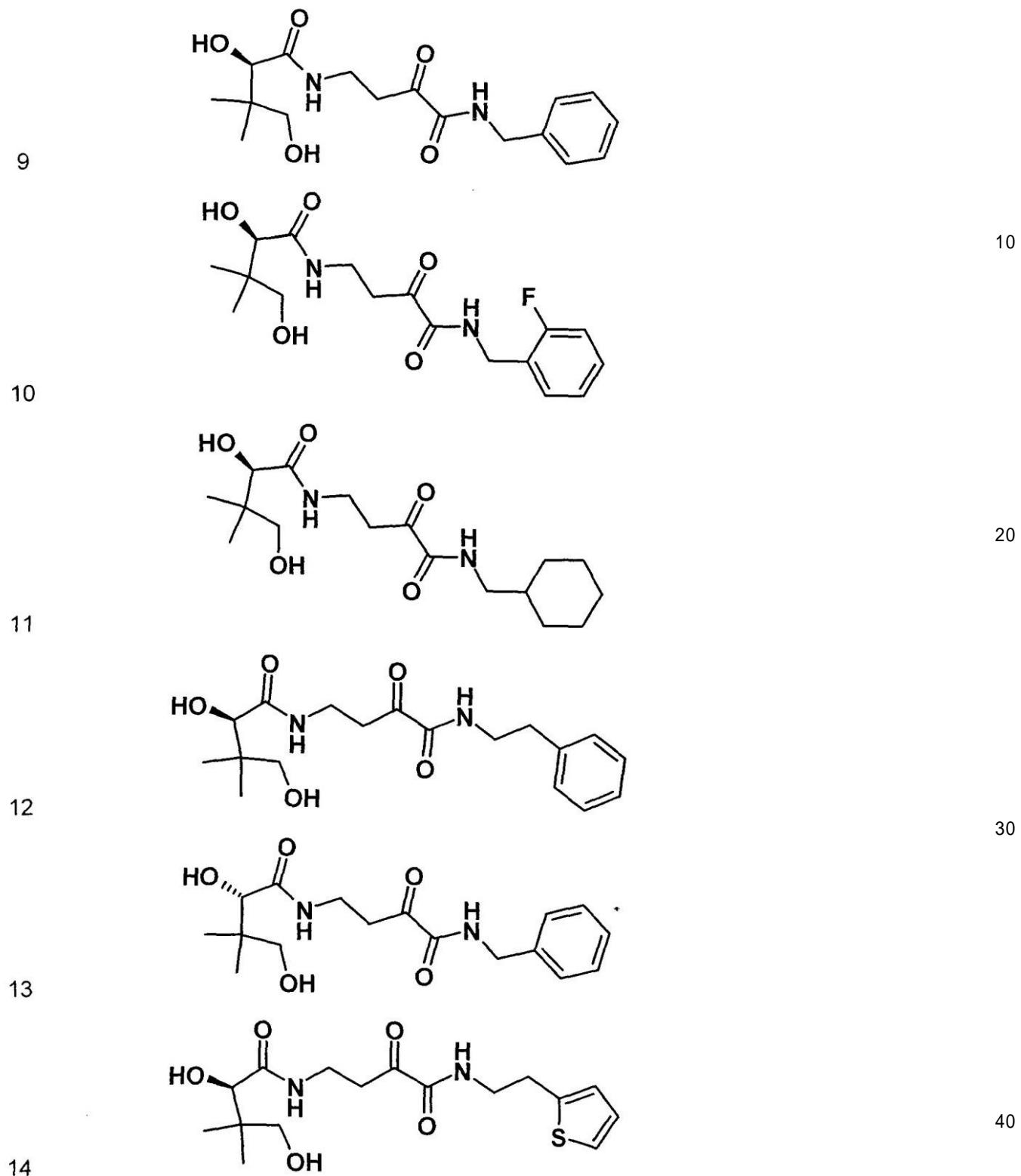


40

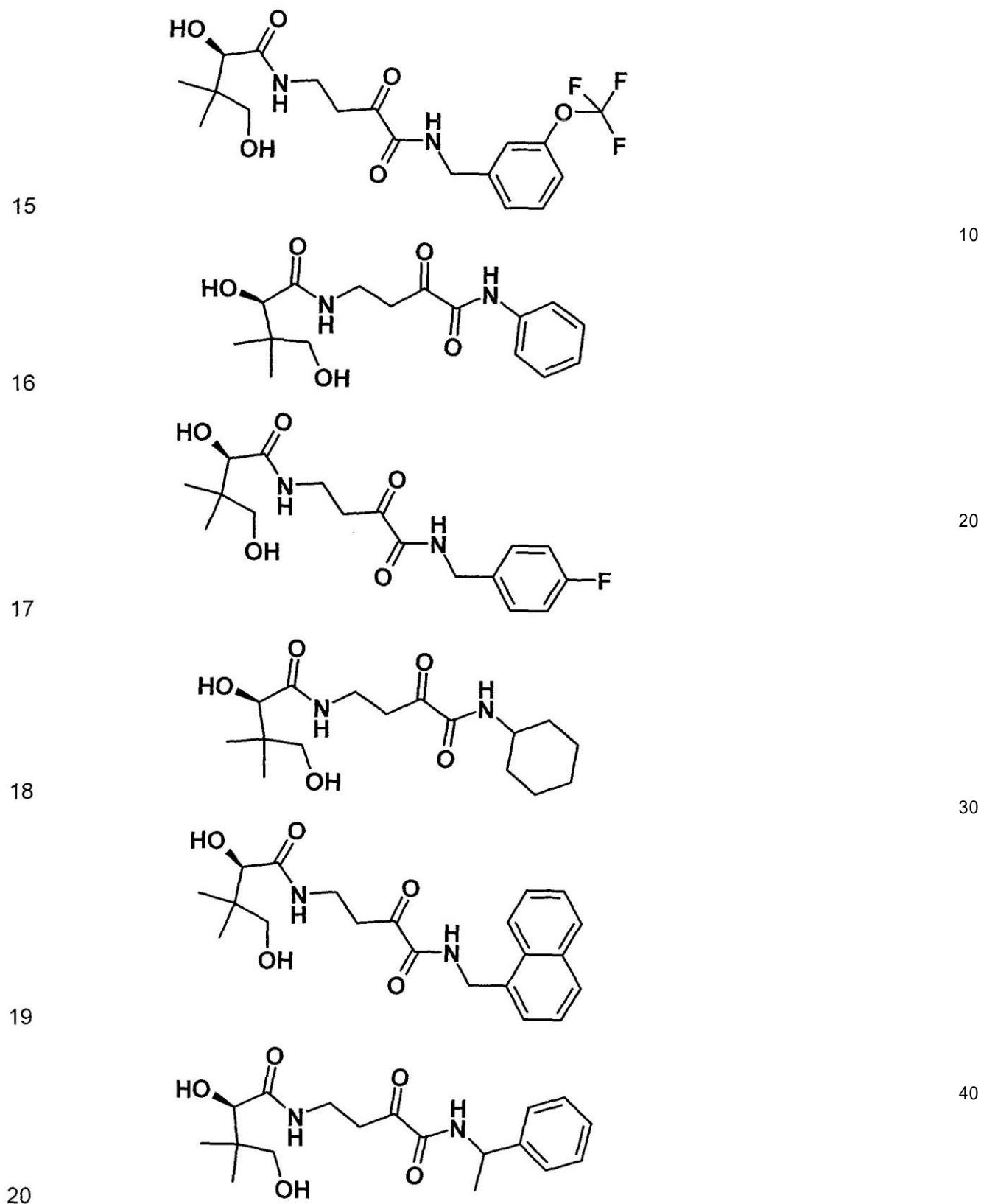
【表 2】



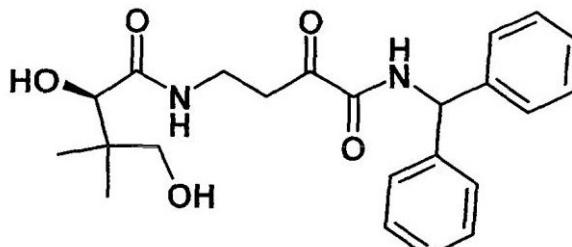
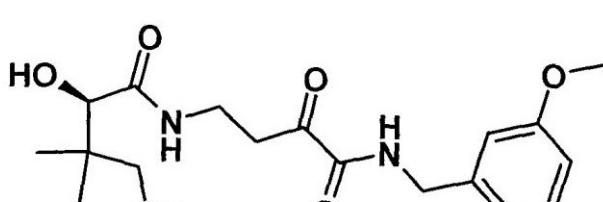
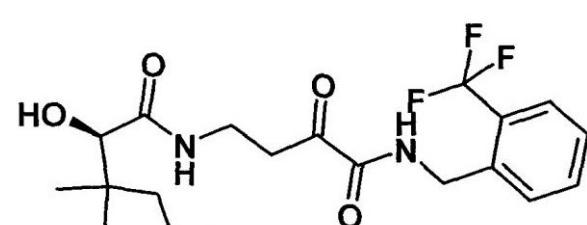
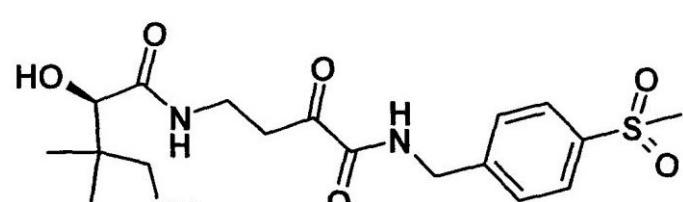
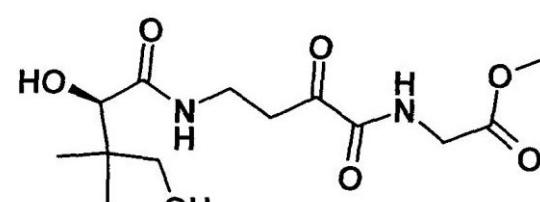
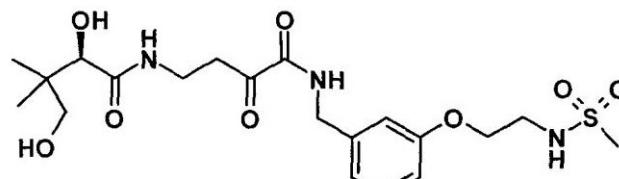
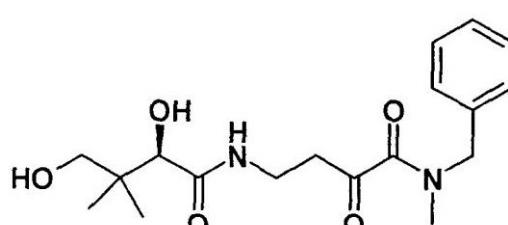
【表 3】



【表 4】



【表 5】

		
21		10
22		
23		20
24		
25		30
26		40
27		

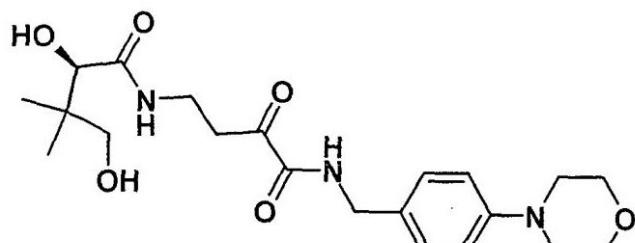
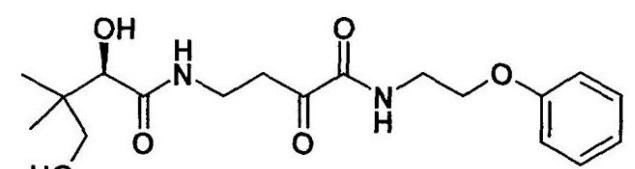
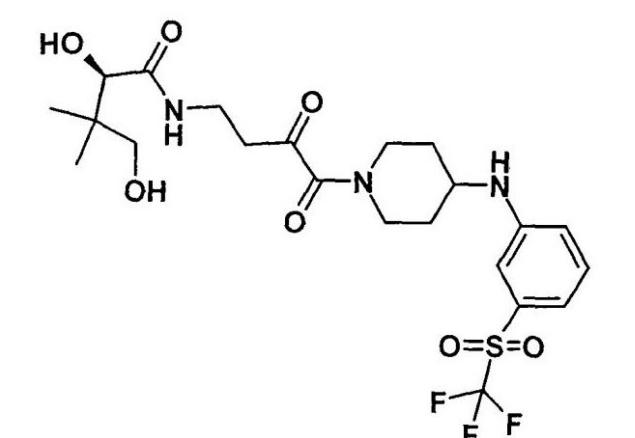
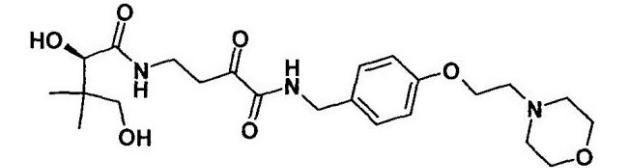
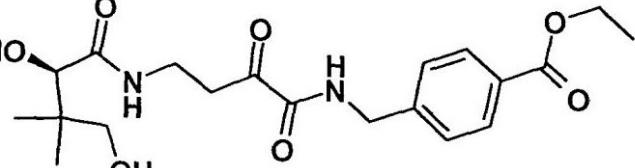
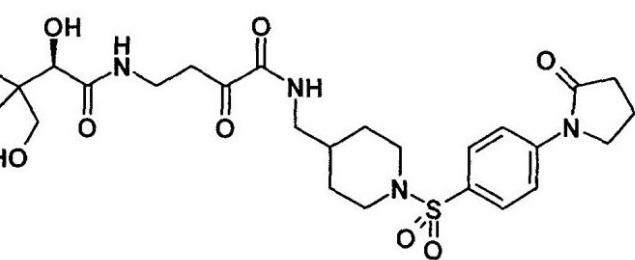
【表 6】

28		10
29		
		20
30		
		30
31		
32		
		40
33		

【表 7】

34		
35		10
36		
37		20
38		30
39		
40		40

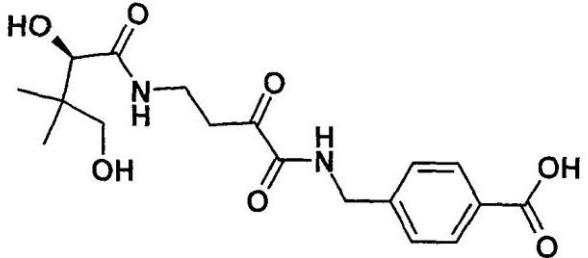
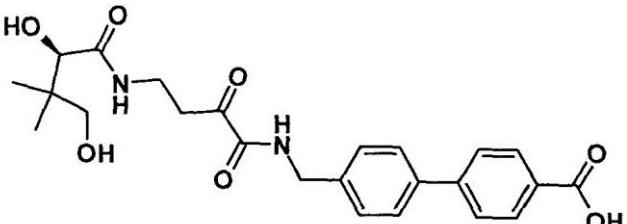
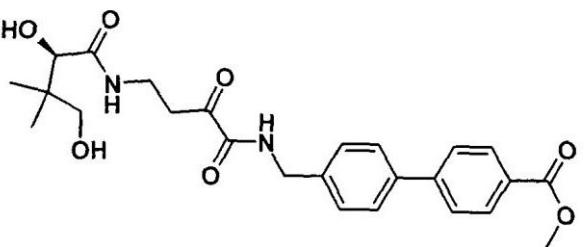
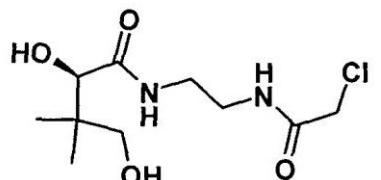
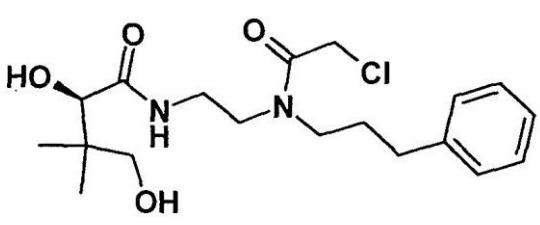
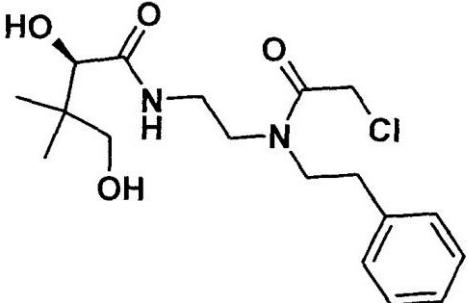
【表 8】

		
41		
		10
42		
		20
43		
		30
44		
		
45		
		40
46		

【表 9】

47		10
48		
49		20
50		
51		30
52		40
53		

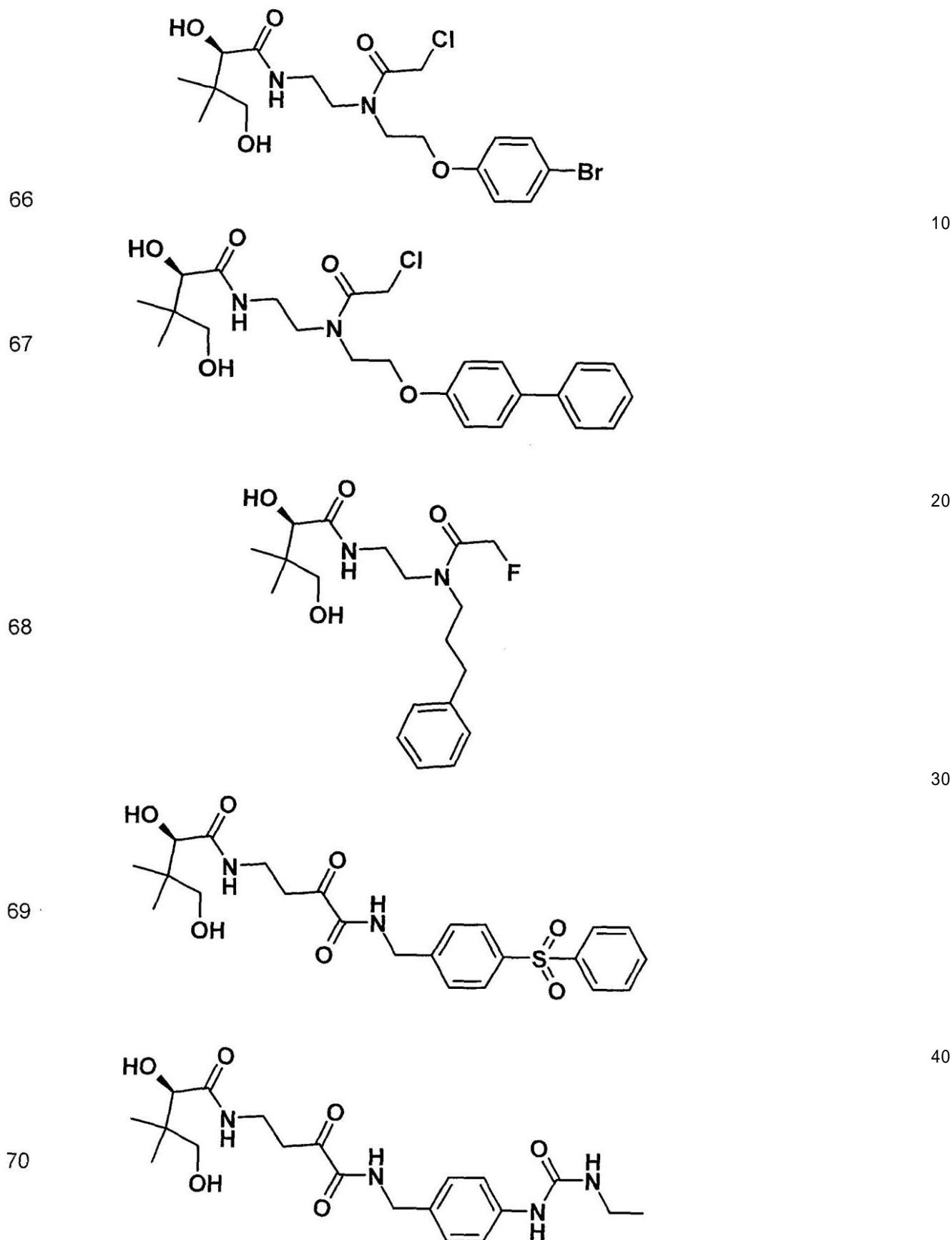
【表 10】

		
54		10
55		
56		20
57		
58		30
59		40

【表 11】

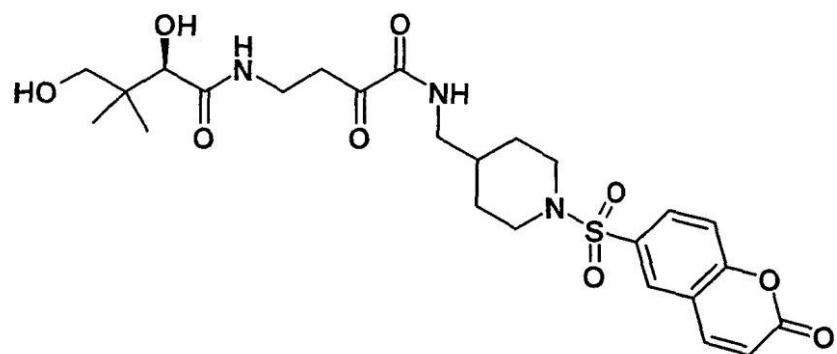
60		10
61		
		20
62		
		30
63		
64		
		40
65		

【表 1 2】



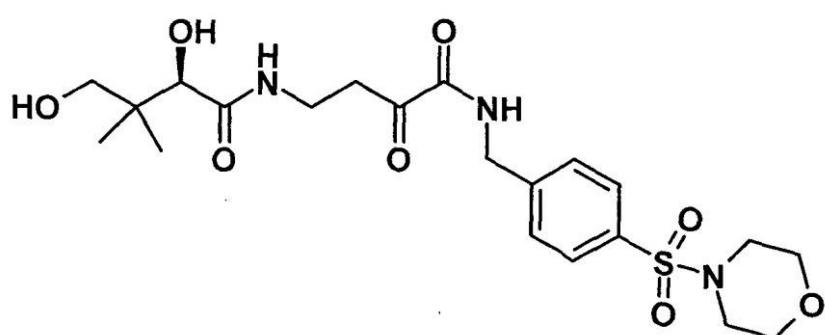
【表 1 3】

71



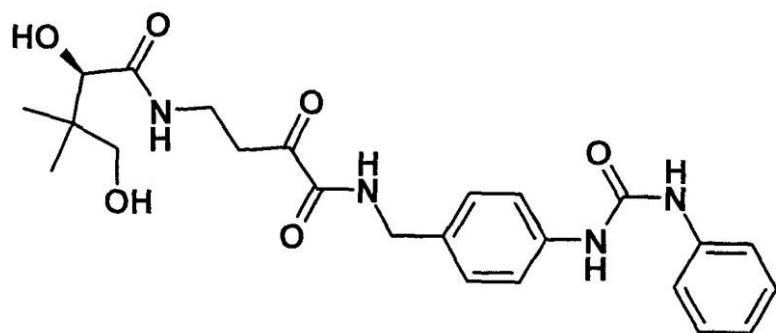
10

72



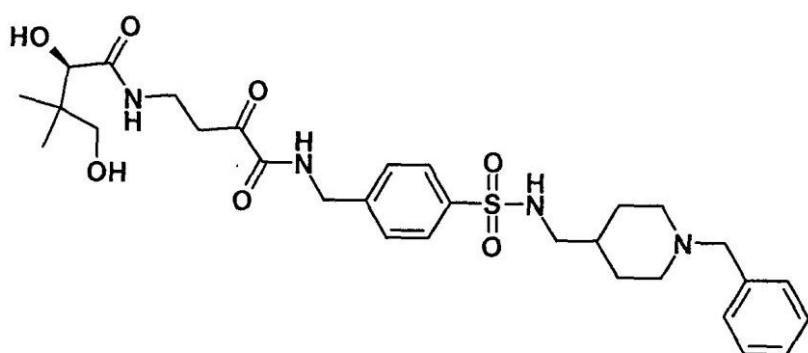
20

73

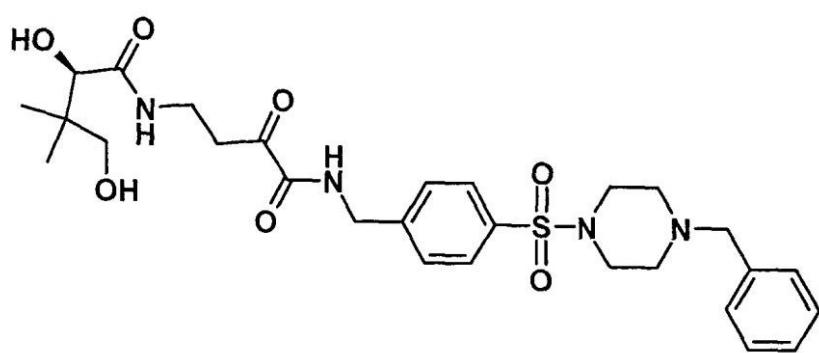


30

74

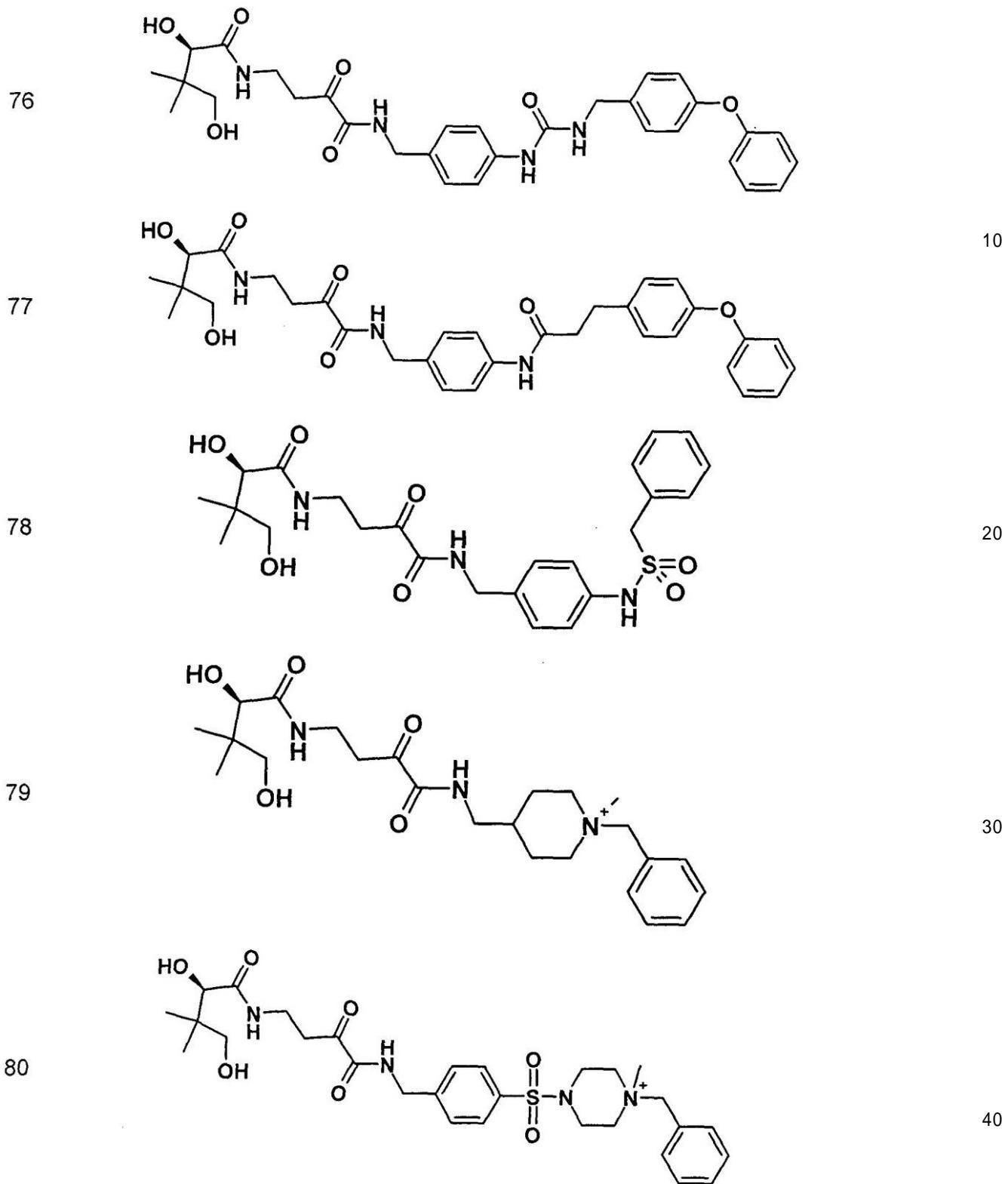


75

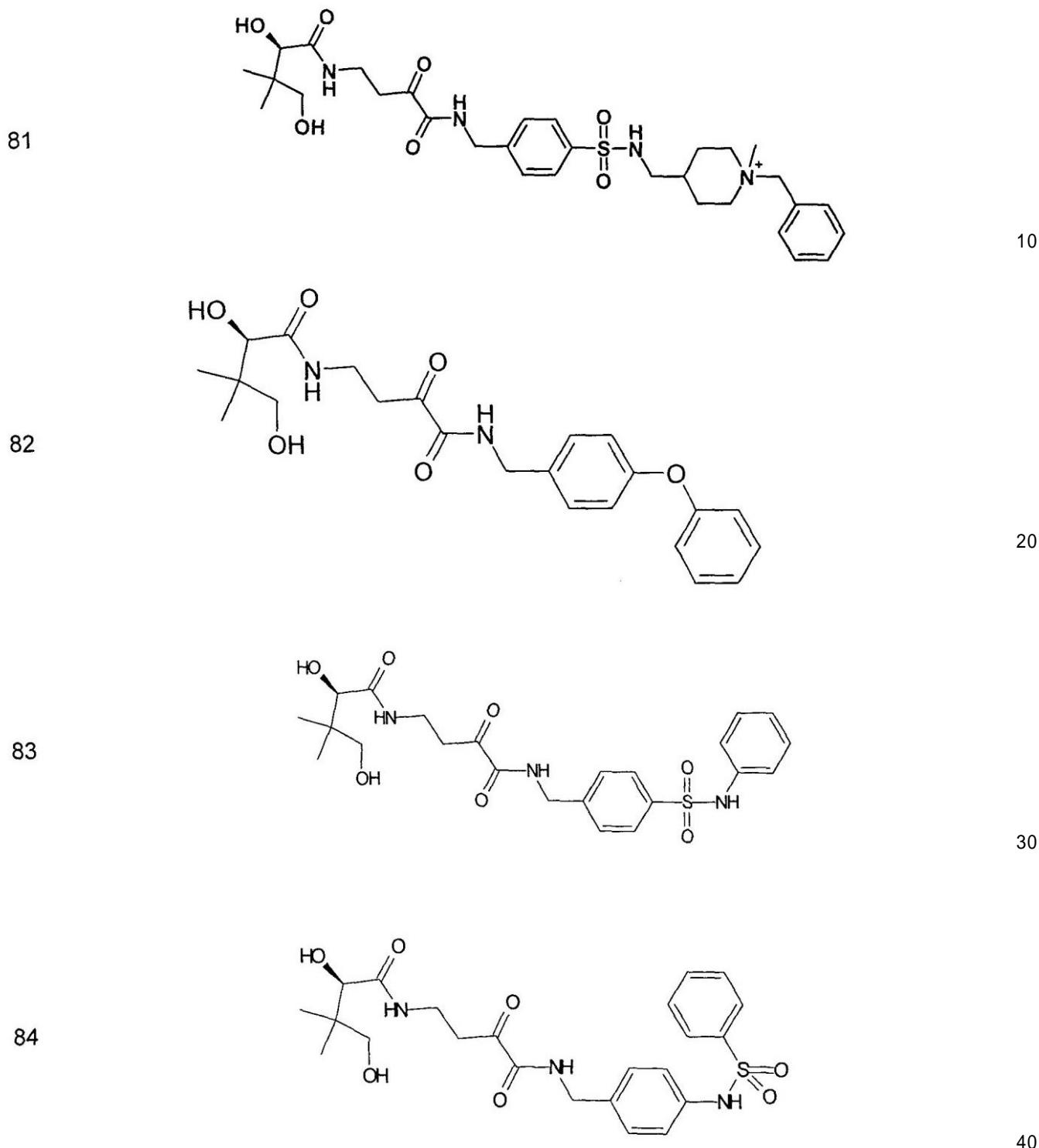


40

【表 14】



【表 15】



から選択される、式(I)で表される化合物。

【請求項4】

医薬としての使用のための、請求項1～3のいずれか一項に記載の式(I)で表される化合物、または、その薬学的に許容し得る誘導体、溶媒和物、互変異性体、塩、水和物もしくは立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物。

【請求項5】

炎症性疾患の処置または予防における使用のための、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

炎症性疾患が、炎症性腸疾患である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎である、請求項 6 に記載の化合物。

**【請求項 8】**

炎症性疾患が、リウマチ性関節炎、若年性リウマチ性関節炎、乾癬性関節炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、強直性脊椎炎、乾癬、アミロイドーシス、全身性硬化症、サルコイドーシス、骨関節炎、骨粗鬆症／骨吸收、敗血症性ショック、アテローム性動脈硬化症、虚血再灌流傷害、冠動脈性心疾患、血管炎、多発性硬化症、敗血症、ぶどう膜炎、子宮内膜症、ベーチェット病、ウェゲナー肉芽腫症、特発性血小板減少性紫斑病、免疫不全、慢性移植片対宿主病、移植拒絶、成人呼吸促迫症候群、肺線維症、慢性閉塞性肺疾患、がん、リンパ増殖性疾患、骨髄増殖性疾患、糖尿病、髄膜炎、皮膚遅延型過敏性障害およびアレルギー性喘息からなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。 10

**【請求項 9】**

vain過剰発現に関連する疾患の予防および／または処置のための、請求項 1 に記載の式 (I) で表される化合物。

**【請求項 10】**

(a) 式 (I) で表される化合物および／またはその薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物、塩、水和物もしくは立体異性体あるいはあらゆる比率でのそれらの混合物の有効量、ならびに、

(b) さらなる医薬活性成分の有効量  
の別個のパックからなるキット。

**【請求項 11】**

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の式 (I) で表される化合物の少なくとも 1 種を含有する医薬組成物。 20

**【請求項 12】**

炎症性疾患剤の処置において使用される少なくとも 1 種のさらなる医薬を、追加的に含有する、請求項 11 に記載の医薬組成物。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

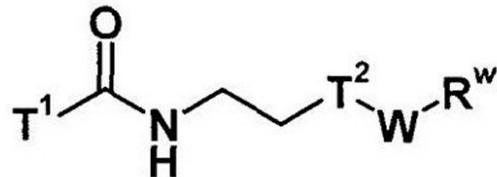
**【0001】**

本発明は、式 I で表される化合物および関連化合物を含むアルファヒドロキシアミド、ならびに、炎症性の障害および疾患の予防および処置におけるそれらの使用に関する。 30

**【0002】**

具体的に、本発明は、式 (I) :

**【化1】**



(I)

**【0003】**

式中、

T¹ が、以下の基 :

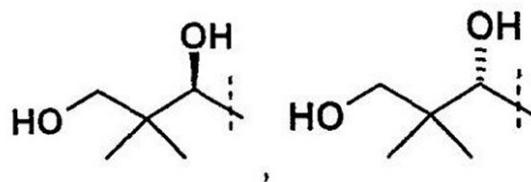
10

20

30

40

【化 2】

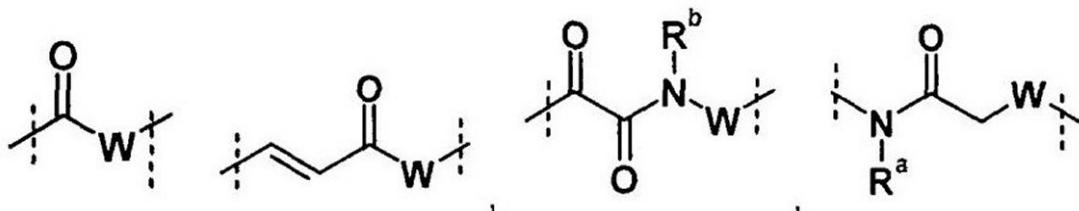


の 1 個を示し、

T<sup>2</sup> - W が、以下の基：

【化 3】

10



の 1 個を示し、

【0 0 0 4】

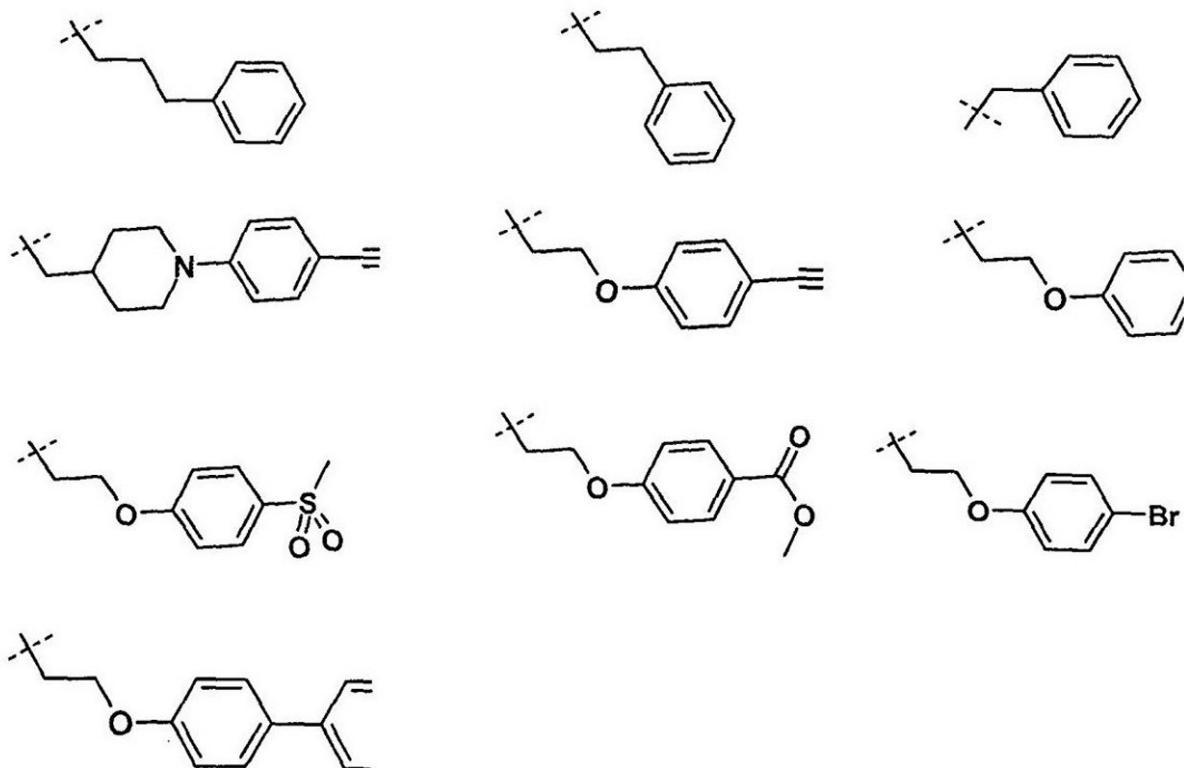
20

W が、単結合、または、 - C H R<sup>c</sup> - および - C H = C H - から選択される基を示し、R<sup>w</sup> が、H、H a l、直鎖または分岐のアルキル、A r、H e t、C y c、- (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> A r、- (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> H e t、- (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> C y c、- (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> O A r、- (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> O H e t、- (C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub> O C y c、A から選択される基を示し、R<sup>b</sup> が、H または直鎖もしくは分岐のアルキルを示すか、あるいは代わりに、R<sup>b</sup> および R<sup>w</sup> が、それらが連結された窒素原子とともに、H e t 基、好ましくは飽和 H e t 基、例えばピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル等を形成し、R<sup>c</sup> が、H、A r またはアルキルを示し、

【0 0 0 5】

R<sup>a</sup> が、H または以下の基：

【化4】



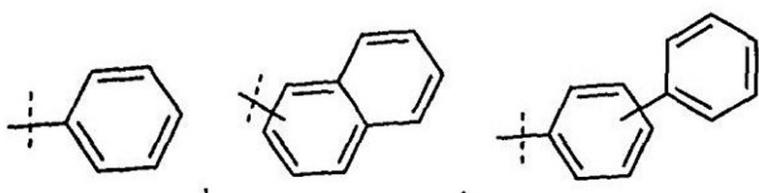
から選択される基を示し、

【0006】

A<sub>r</sub>が、Hal、CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、O-アルキル、SO<sub>2</sub>-アルキル、COOR<sup>b</sup>、-CO-アルキル、O-フェニル、SO<sub>2</sub>-フェニル、SO<sub>2</sub>-Het、O-Het、Het、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het、SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アルキル、Aから独立して選択される1個から5個までの基で任意に置換され得る以下の基

30

【化5】



の1個を示し、

【0007】

Hetが、N、OおよびSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子および/または基COを含有し、Hal、CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、O-アルキル、SO<sub>2</sub>-アルキル、COOR<sup>b</sup>、-CO-アルキル、O-フェニル、SO<sub>2</sub>-フェニル、SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アルキル、SO<sub>2</sub>A<sub>r</sub>、A<sub>r</sub>、Aから独立して選択される1個から5個までの基で任意に置換され得る、飽和、不飽和または芳香族の単環式の5~8員環を示し、

40

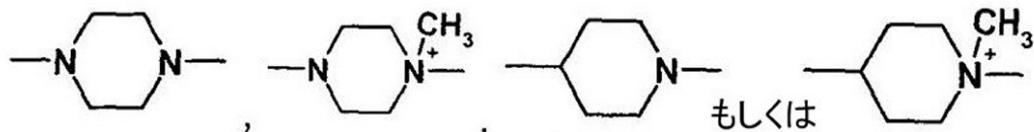
Cycが、3~8個の炭素原子を有し、Hal、CN、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、O-アルキル、SO<sub>2</sub>-アルキル、COOR<sup>b</sup>、-CO-アルキル、O-フェニル、SO<sub>2</sub>-フェニル、SO<sub>2</sub>-Het、O-Het、Het、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het、SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Het、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-アルキル、Aから独立して選択される1個から5個までの基で任意に置換され得る、単環式の飽和炭素環を示し、

50

## 【0008】

Aが、1～12個のC原子を有する分岐または直鎖のアルキルであり、ここで、1個または2個以上、例えば1～7個等のH原子が、Ar、Het、Hal、OR<sup>b</sup>、COOR<sup>b</sup>、CNまたはN(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>で置き換えられていてもよく、1個または2個以上、好ましくは1～5個のCH<sub>2</sub>基が、O、CO、NR<sup>b</sup>もしくはS、SO、SO<sub>2</sub>、フェニレン、例えば1,4-フェニレン等、-CH=CH-または-C=C-で、および/または、対イオンとしてHalもしくはメシラートを有する以下の基：

## 【化6】



10

の1個で置き換えられていてもよく、

## 【0009】

Halが、F、Cl、Br、Iを示し、  
ならびに

nが、1、2または3である、

で表される化合物、または、その薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物、塩もしくは立体異性体、あるいは、あらゆる比率でのそれらの混合物に関する。

20

好ましくは、式Iで表される化合物が、vaninインヒビターとしての活性を示す。

## 【背景技術】

## 【0010】

本発明の背景：

用語「vaninインヒビター」は、好ましくは、in vitroおよび/またはin vivoで、(i) Vanin-1の活性および/または発現を阻害する；および/または(ii)パンテテインの、システアミンおよびパントテン酸へのプロセシングをブロックする；および/または(iii)システアミンおよび/またはシスタミン(システアミンの酸化型)の細胞内合成をブロックする、化合物として本明細書中に定義される。阻害およびブロッキングは、全体的であっても、部分的であってもよい。

30

## 【0011】

Vanin-1およびVanin-3は、上皮細胞および骨髄細胞の夫々で優先的に発現される(Martin, 2001)。ヒトおよびショウジョウバエにおいて、この酵素は、3つの遺伝子(VNN-1、VNN-2、VNN-3)にコードされている。マウスおよびヒトにおいて、Vanin-1およびVNN1の夫々は、細胞膜へ GPIアンカーされており、腸の腸上皮細胞、腎臓の尿細管細胞、肝細胞、膵腺房細胞、胸腺髓質上皮細胞を含む様々な上皮細胞の刷子縁で高発現される(Galland, 1998; Aurrand-Lions, 1996; Pitari, 2000; Martin, 2001)。ショウジョウバエにおいて、哺乳動物のVanin配列と相同な4遺伝子が同定されており、予備研究はショウジョウバエがパンテティナーゼ活性を有することを示す(Granjeaud et al, 1999)。

40

## 【0012】

Vanin-1欠損マウスは正常に発達するが、Vanin-3が存在するにもかかわらず、腎臓および肝臓から検出可能な遊離シスタミン(システアミン)を有さない(Pitari, 2000)。

## 【0013】

Vanin-1遺伝子の不活性化は、急性および慢性の炎症を予防する。なぜなら、両ケースにおいて、Vanin-1欠損マウスにおける腸傷害が、対照と比較して中程度であったからである。その保護は、炎症性分子の発現、骨髄細胞の動員および腸内の粘膜損傷の低下と関連した。さらに、グルタチオンの合成および貯蔵が、肝臓および腸において増加した(US 2004/0247524)。これらの事象は、Vanin-1欠損マウスから検出不

50

可能である遊離シテアミン / シスタミンの欠如と関連することがさらに示された。なぜなら、経口で与えられたシスタミンが、炎症の表現型を回復に向かわせたからである。この逆転効果は、*in vivo*でのグルタチオン合成の阻害と相關した。よって、vaninイソヒビターとしての顕著な活性を示す式 I で表される化合物は、炎症性の障害の処置に有用である。

#### 【0014】

本明細書で使用される「炎症性の障害」は、組織が、ウイルス、細菌、外傷、化学物質、熱、冷たさまたは他の有害な刺激のいずれかにより傷つけられたときに生じる持続性または慢性の炎症の状態を示す。好ましくは、本発明に従う炎症性の障害は、例えば過敏性腸症候群 (IBS)、潰瘍性大腸炎およびクローン病等の炎症性腸疾患 (IBD)、例えば消化性潰瘍（すなわち胃または十二指腸の内側で形成するただれ）等の非ステロイド性の抗炎症薬の投与に起因する潰瘍、ならびに、寄生虫であるマンソン住血吸虫による炎症に関連する炎症性の障害からなる群から選択されてもよい胃腸の炎症性の障害である。用語「処置する」または「処置」は、障害の予防的または治癒的な処置、すなわち、該障害もしくはかかる用語が適用される状態またはかかる障害もしくは状態の1種もしくは2種以上の症状を予防すること、あるいはその進行を食い止めること、緩和すること、阻害すること、が意味される。処置は、既存の処置の有効性を改善するために、該既存の他の処置と関連させてよい。

10

#### 【発明の概要】

#### 【0015】

20

本発明の好ましい態様およびそこで使用される好ましい定義を以下に説明する：

#### 【0016】

アルキルは、1～12個の炭素原子、好ましくは1～8個の炭素原子、最も好ましくは1～6個の炭素原子を有する炭素鎖を示す。アルキルは、極めて好ましくはメチル、さらにはエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチルまたはtert-ブチル、さらにまたペンチル、1、2もしくは3メチルブチル、1,1,1,2-もしくは2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシリル、1,2,3もしくは4メチルペンチル、1,1,1,2,1,3,2,2,2,3-もしくは3,3-ジメチルブチル、1もしくは2エチルブチル、1エチル-1-メチルプロピル、1エチル-2-メチルプロピル、1,1,2-もしくは1,2,2-トリメチルプロピルをも示す。

30

#### 【0017】

基Oアルキルは、好ましくはメトキシおよびエトキシを示す。

Arは、好ましくは、非置換であっても、Arの定義下で言及された基から選択される置換基により単置換、二置換もしくは三置換されていてよい、フェニルまたはビフェニルを示す。

#### 【0018】

Hetは、好ましくは、非置換であっても、Hetの定義下で言及された基から選択される置換基により単置換、二置換もしくは三置換されていてよい、1～3個のN原子、O原子またはS原子を有する、単環式もしくは二環式の、飽和、不飽和または芳香族のヘテロ環を示す。

40

#### 【0019】

Hetは、より好ましくは6～14員環系であり、さらなる置換を無視して、例えば2もしくは3フリル、2もしくは3チエニル、1,2もしくは3ピロリル、1,2,4もしくは5イミダゾリル、1,3,4もしくは5ピラゾリル、2,4もしくは5オキサゾリル、3,4もしくは5イソキサゾリル、2,4もしくは5チアゾリル、3,4もしくは5イソチアゾリル、2,3もしくは4-ピリジル、2,4,5もしくは6ピリミジニル等、さらに好ましくは、1,2,3-トリアゾール-1,4-もしくは5-イル、1,2,4-トリアゾール-1,3-もしくは5イル、1もしくは5テトラゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-もしくは5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-もしくは5-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-もしくは5-イル、1,2,4-チアジアゾ

50

ール - 3 - もしくは 5 - イル、 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 4 - もしくは 5 イル、 3 もしくは 4 ピリダジニル、 ピラジニル、 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 もしくは 7 インドリル、 インダゾリル、 4 もしくは 5 イソインドリル、 1 , 2 , 4 もしくは 5 - ベンズイミダゾリル、 1 , 3 , 4 , 5 , 6 もしくは 7 ベンゾピラゾリル、 2 , 4 , 5 , 6 もしくは 7 - ベンズオキサゾリル、 3 , 4 , 5 , 6 もしくは 7 ベンズイソキサゾリル、 2 , 4 , 5 , 6 もしくは 7 ベンゾチアゾリル、 2 , 4 , 5 , 6 もしくは 7 ベンズイソチアゾリル、 4 , 5 , 6 もしくは 7 ベンズ - 2 , 1 , 3 - オキサジアゾーリル、 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 もしくは 8 キノリル、 1 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 もしくは 8 イソキノリル、 3 , 4 , 5 , 6 , 7 もしくは 8 シンノリニル、 2 , 4 , 5 , 6 , 7 もしくは 8 キナゾリニル、 5 もしくは 6 キノキサリニル、 2 , 3 , 5 , 6 , 7 もしくは 8 2 H - ベンゾ - 1 , 4 - オキサジニル、 さらに好ましくは、 1 , 3 - ベンゾジオキソ 1 - 5 - イル、 1 , 4 - ベンゾジオキサン - 6 - イル、 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 4 - もしくは 5 - イルまたは 2 , 1 , 3 - ベンズオキサジアゾール - 5 - イルを示す。

10

## 【0020】

ヘテロ環のラジカルはまた、部分的には全体的に水素化されていてもよい。

よって、 H e t はまた、例えば 2 , 3 - ジヒドロ - 2 , 3 , 4 - もしくは 5 - フリル、 2 , 5 - ジヒドロ - 2 , 3 , 4 - もしくは 5 フリル、 テトラヒドロ - 2 - もしくは 3 - フリル、 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル、 テトラヒドロ - 2 - もしくは 3 - チエニル、 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 2 , 3 , 4 - もしくは 5 - ピロリル、 2 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 3 , 4 - もしくは 5 - ピロリル、 1 , 2 もしくは 3 ピロリジニル、 テトラヒドロ - 1 , 2 - もしくは 4 - イミダゾリル、 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 2 , 3 , 4 - もしくは 5 - ピラゾリル、 テトラヒドロ - 1 , 3 - もしくは 4 - ピラゾリル、 1 , 4 - ジヒドロ - 1 , 2 , 3 - もしくは 4 - ピリジル、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 - もしくは 6 - ピリジル、 1 , 2 , 3 もしくは 4 ピペリジニル、 2 , 3 もしくは 4 モルホリニル、 テトラヒドロ - 2 , 3 - もしくは 4 - ピラニル、 1 , 4 - ジオキサンニル、 1 , 3 - ジオキサン - 2 , 4 - もしくは 5 - イル、 ヘキサヒドロ - 1 , 3 - もしくは 4 - ピリダジニル、 ヘキサヒドロ - 1 , 2 , 4 - もしくは 5 - ピリミジニル、 1 , 2 もしくは 3 ピペラジニル、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - もしくは 8 - キノリル、 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 , 2 , 3 , 4 , 5 , 6 , 7 - もしくは 8 - イソキノリル、 2 , 3 , 5 , 6 , 7 もしくは 8 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ - 1 , 4 - オキサジニル等、 さらに好ましくは、 2 , 3 - メチレンジオキシフェニル、 3 , 4 - メチレンジオキシフェニル、 2 , 3 - エチレンジオキシフェニル、 3 , 4 - エチレンジオキシフェニル、 3 , 4 - (ジフルオロメチレンジオキシ) フェニル、 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニル - 5 - もしくは 6 イル、 2 , 3 - (2 - オキソメチレンジオキシ) フェニル、 あるいはまた、 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 5 - ベンゾジオキセピン - 6 - もしくは 7 - イル、 さらに好ましくは、 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラニルまたは 2 , 3 - ジヒドロ - 2 - オキソフラニルを示す。

20

30

30

## 【0021】

C y c は、 好ましくは、 シクロアルキル、 例えばシクロプロピル、 シクロブチル、 シクロペンチル、 シクロヘキシリルまたはシクロヘプチル等を示す。

40

以上以下、 全ラジカルおよび添え字、 例えば T <sup>1</sup> 、 T <sup>2</sup> 、 W 、 R <sup>w</sup> 、 R <sup>a</sup> 、 R <sup>b</sup> 、 R <sup>c</sup> 、 A r 、 H e t 、 H a l および n 等は、 明示的に別段の定めをした場合を除き、 式( I ) の下で示された意味を有する。

## 【0022】

一般に、 式 I で表される化合物は、 それらがより好ましい置換基を持つときにより好ましい。

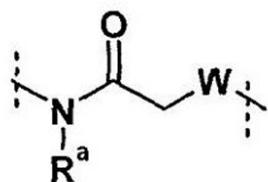
W は、 好ましくは、 単結合、 C H <sub>2</sub> または - C H = C H - を示す。

## 【0023】

R <sup>w</sup> は、 好ましくは、 H 、 アルキル、 ( C H <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> A r 、 例えばフェニル等を、 T <sup>2</sup> - W が

50

## 【化7】



であるケースにおいてはまたH a 1を、より好ましくはC 1およびFを示す。

R<sup>a</sup>は、好ましくは、H、ベンジル、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>フェニル、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>フェニルまたは(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Oフェニルであり、10

R<sup>b</sup>は、好ましくはHである。

R<sup>c</sup>は、好ましくはHである。

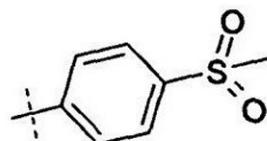
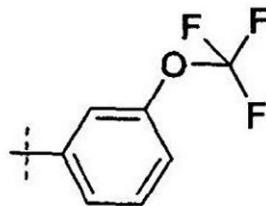
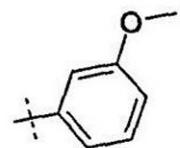
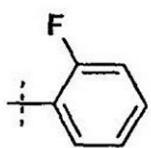
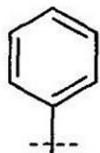
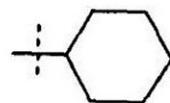
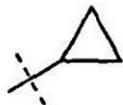
nは、好ましくは1である。

## 【0024】

式(I)、式中R<sup>w</sup>が、H、H a 1、直鎖または分岐のアルキルを示す、で表される化合物が好ましい。

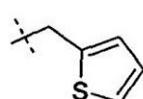
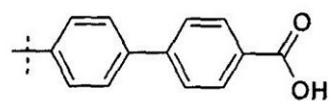
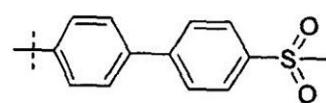
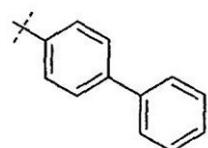
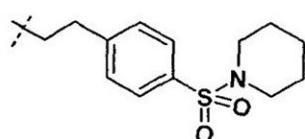
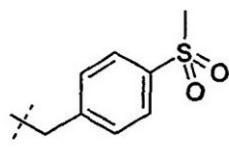
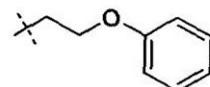
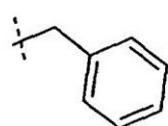
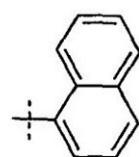
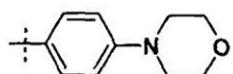
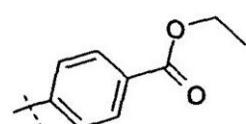
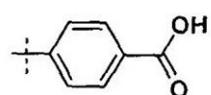
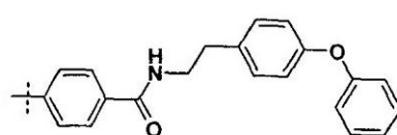
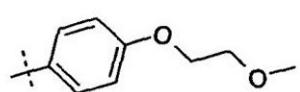
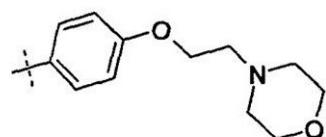
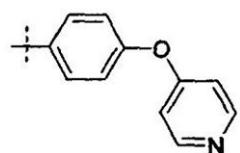
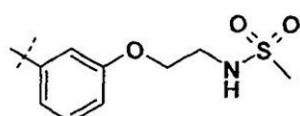
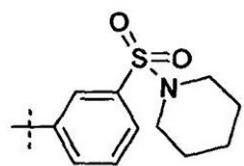
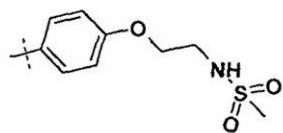
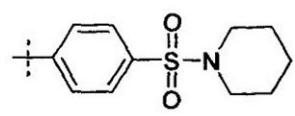
式(I)、式中R<sup>w</sup>が、以下の基の1個を示す、で表される化合物もまた好ましい：

## 【化8】



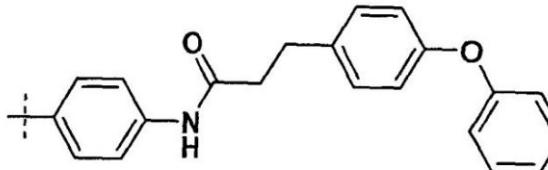
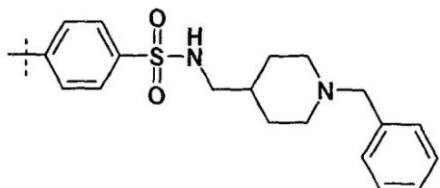
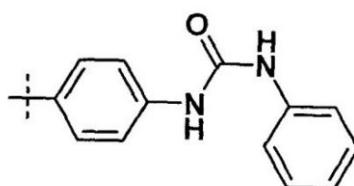
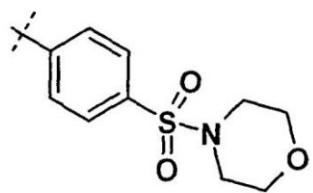
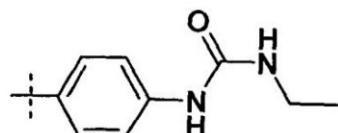
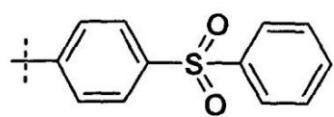
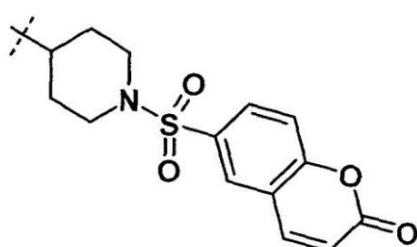
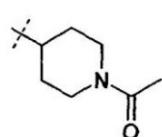
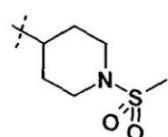
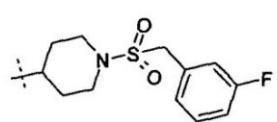
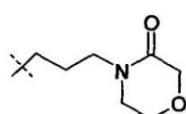
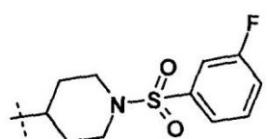
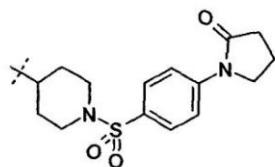
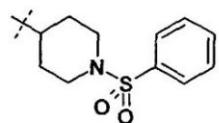
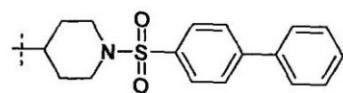
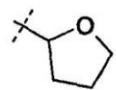
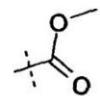
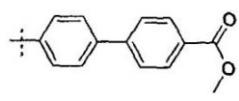
## 【0025】

【化 9】



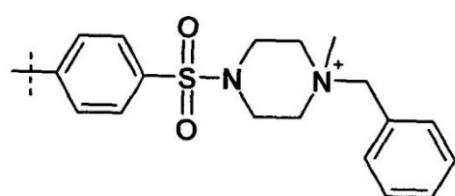
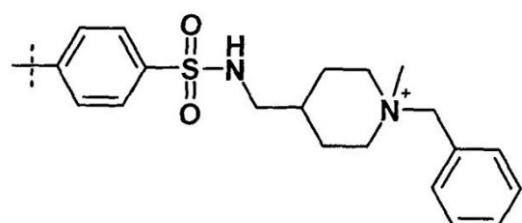
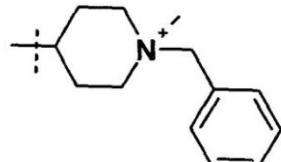
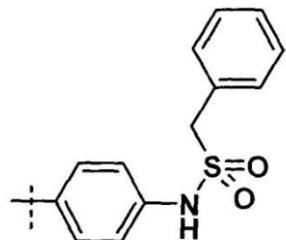
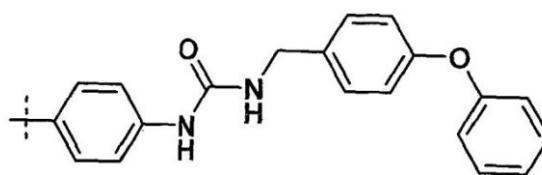
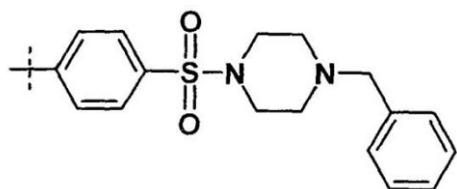
【 0 0 2 6 】

【化 1 0】



【 0 0 2 7 】

【化11】



10

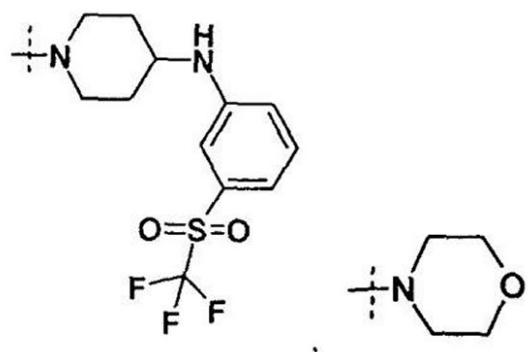
20

式中、アンモニウムイオンは、対イオンとして  $\text{H}^+$  またはメシラートを有する。

【0028】

さらに、式Iで表される化合物は、好ましくは、式中  $\text{R}^{\text{b}}$  および  $\text{R}^{\text{w}}$  が、それらが連結された窒素原子とともに、以下の基：

【化12】



30

の1個を形成する。

【0029】

本発明の極めて好ましい態様は、それらの夫々の活性とともに以下で同定される化合物1～84である：

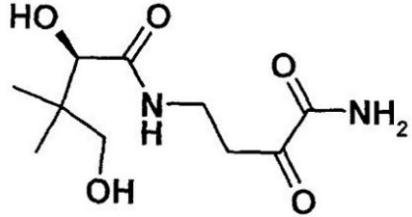
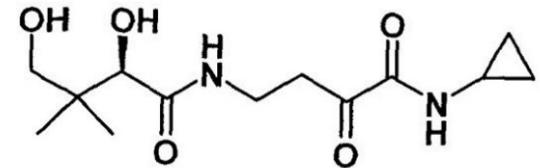
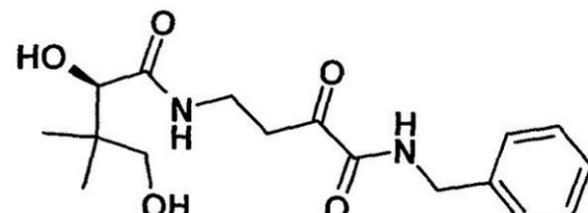
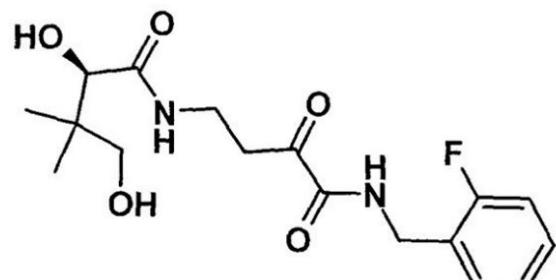
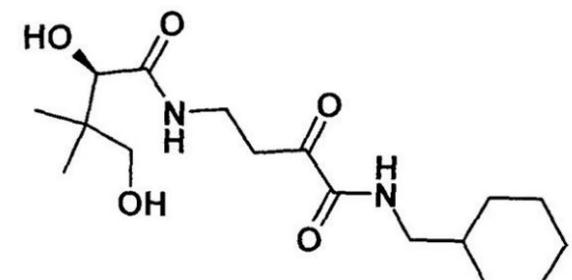
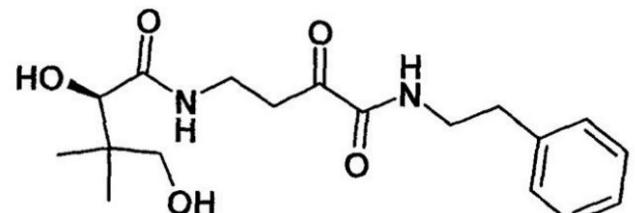
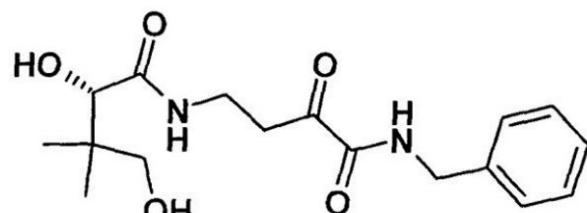
40

【表 1 - 1】

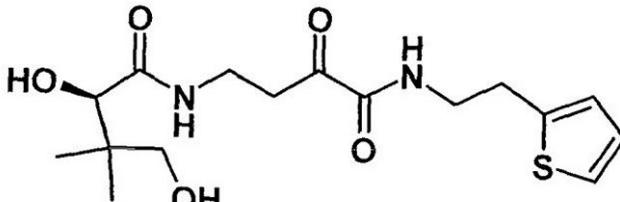
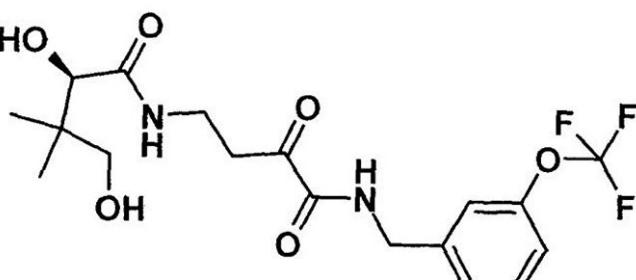
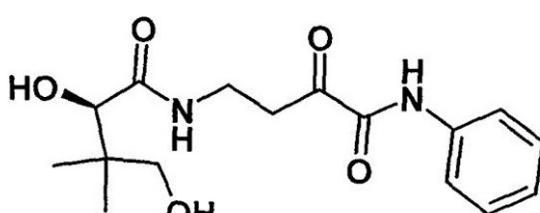
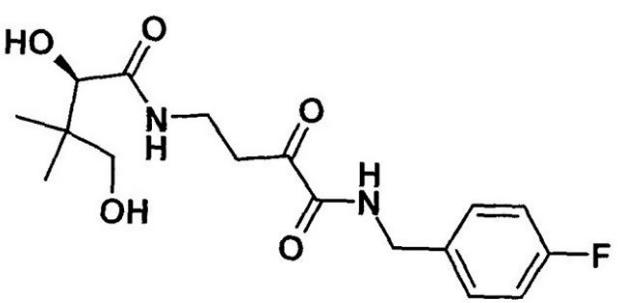
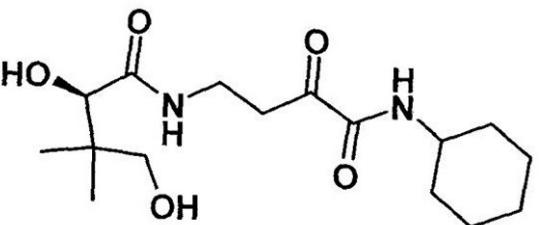
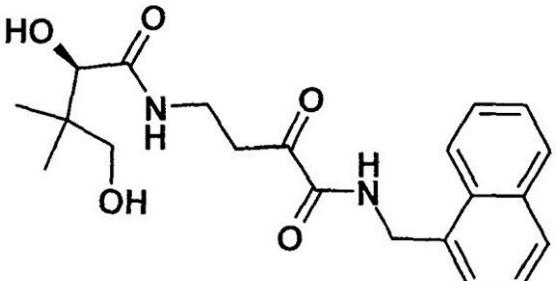
例	ケミストリー	IC50 VNN1 (μM)	IC50 細胞 (μM)
1		5.37	10
2		20.50	
3		9.25	20 1.27
4		2.01	1.19 30
5		3.31	3.20
6		5.79	40 0.67

【0030】

【表 1 - 2】

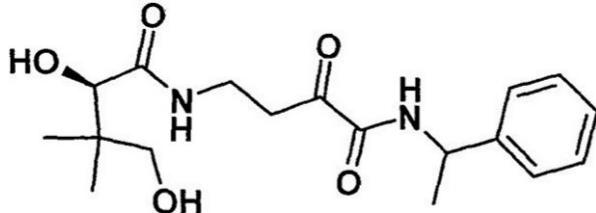
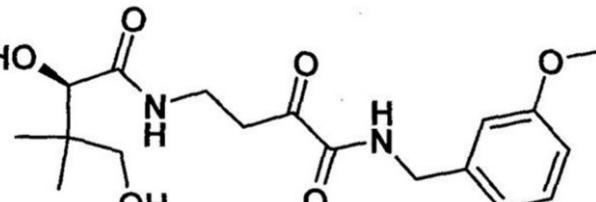
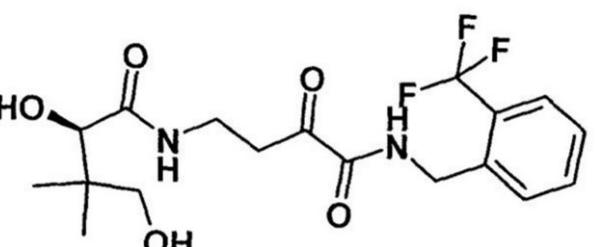
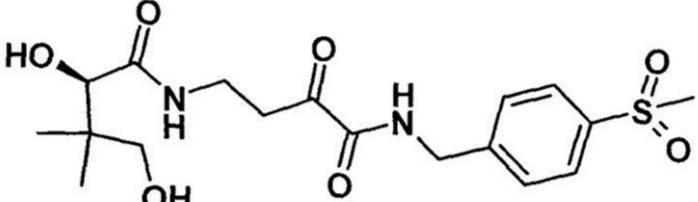
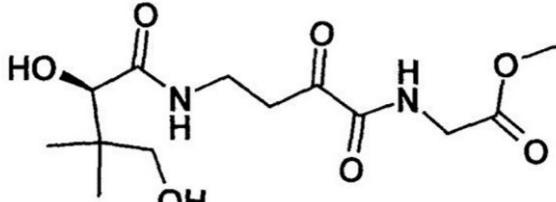
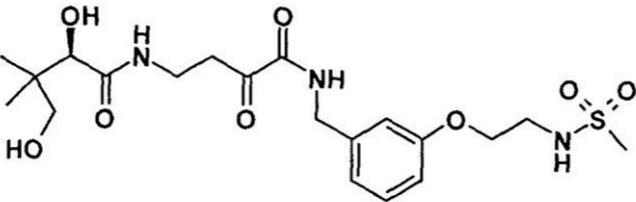
7		0.83	1.49	
8		1.68	3.54	10
9		0.04	0.03	
10		0.03	0.025	20
11		0.03	0.073	30
12		0.09		40
13		0.46		

【表 1 - 3】

14		0.05	0.09	
15		0.05	0.14	10
16		8.32		20
17		0.03	0.02	
18		3.35		
19		0.03	0.05	40

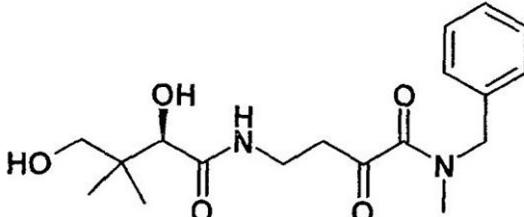
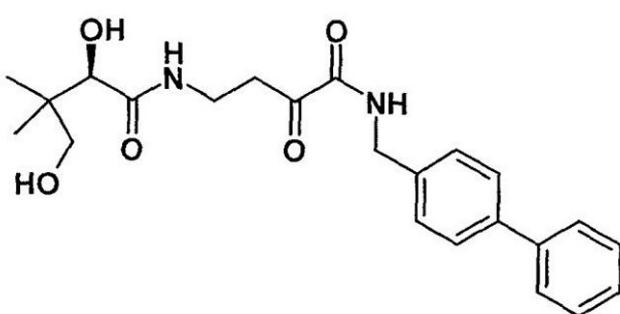
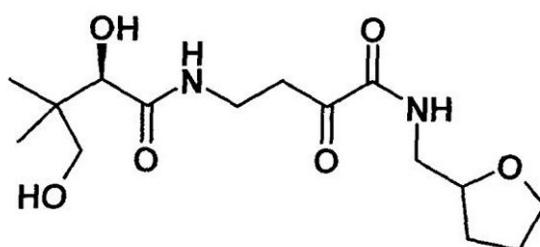
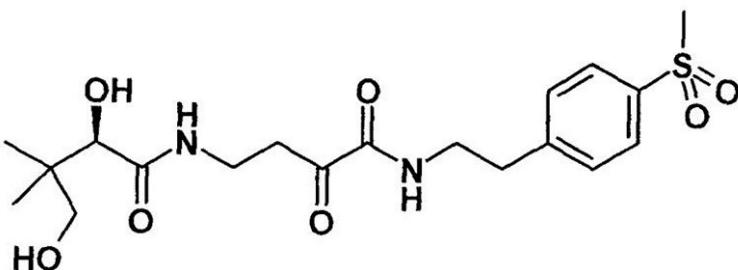
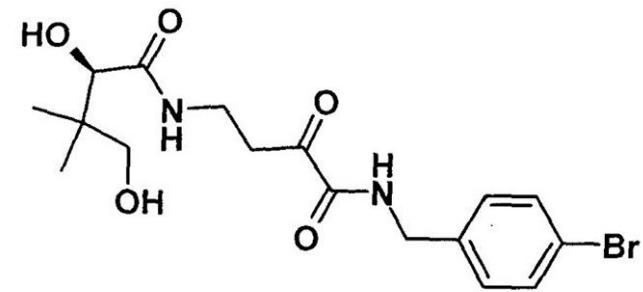
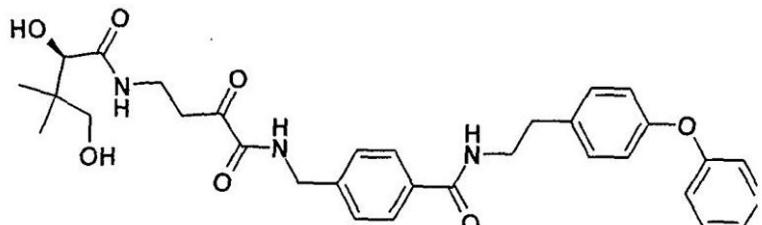
【0032】

【表 1 - 4】

20		3.03			
21		11.50	10		
22		0.06	0.03	20	
23		0.07	0.05		30
24		0.01	<0.01		
25		2.32		40	
26		0.38	0.26		

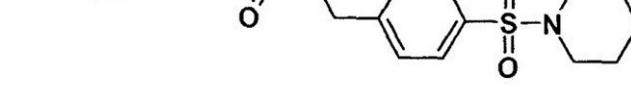
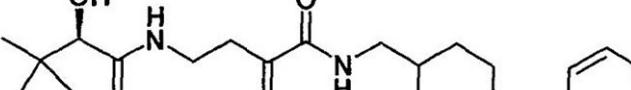
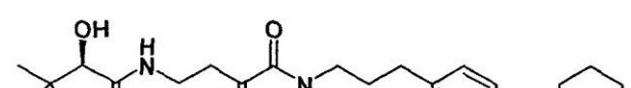
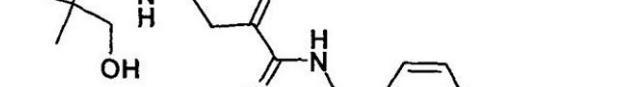
【0 0 3 3】

【表 1 - 5】

27		9.73		
28		0.02	0.10	10
29		0.70		20
30		0.03		30
31		<0.01	0.01	40
32		<0.01	<0.01	

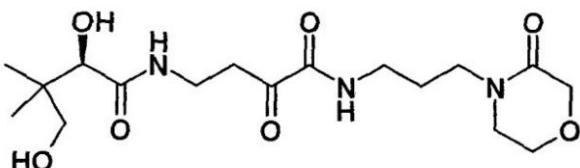
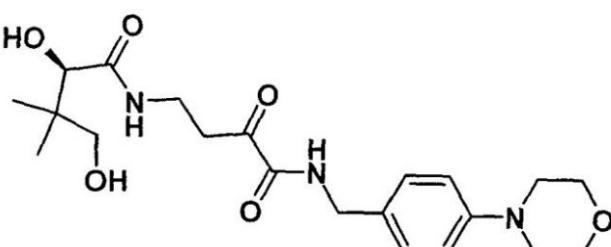
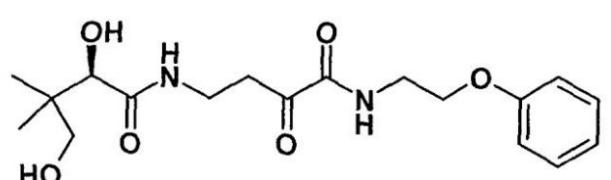
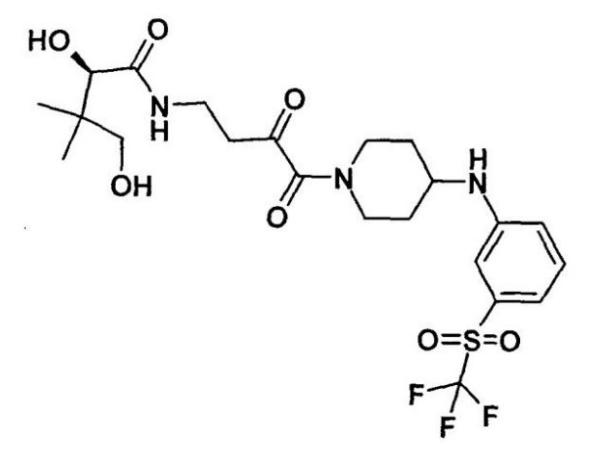
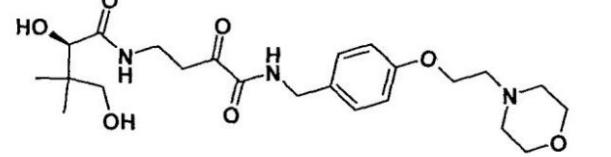
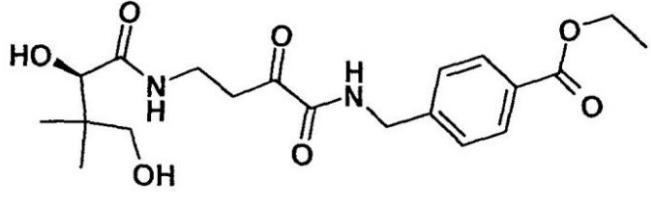
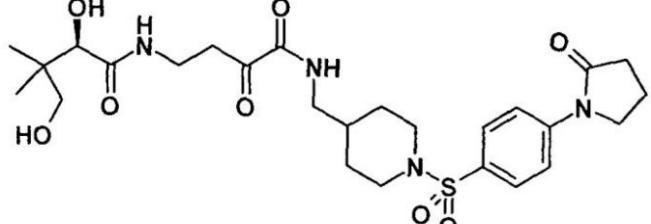
【0 0 3 4】

【表 1 - 6】

33		<0.01	<0.01
34		0.02	10
35		0.07	20
36		0.17	30
37		0.01	40
38		<0.01	40
39		0.02	<0.01

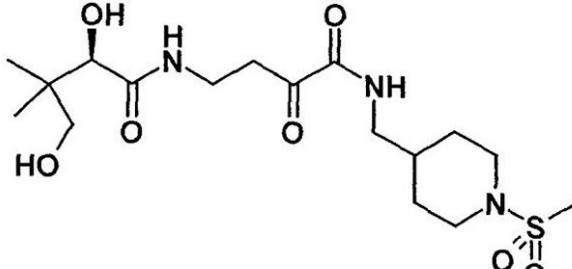
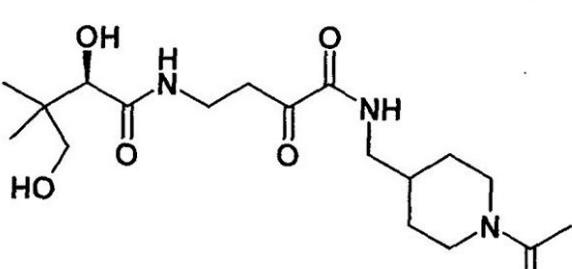
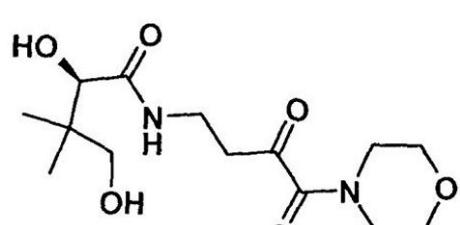
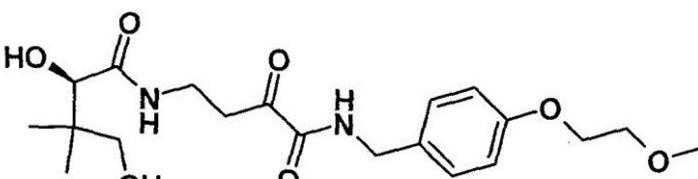
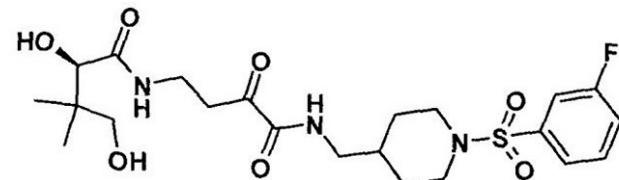
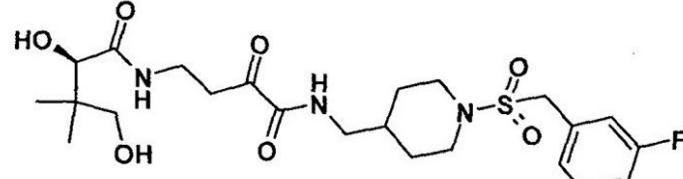
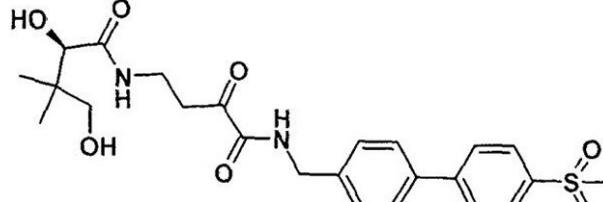
【 0 0 3 5 】

【表 1 - 7】

40		0.40
41		10 0.01
42		0.34
43		20 12.60 30
44		0.05
45		40 0.02
46		<0.01

【0 0 3 6】

【表 1 - 8】

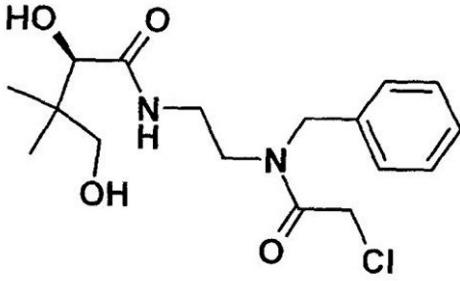
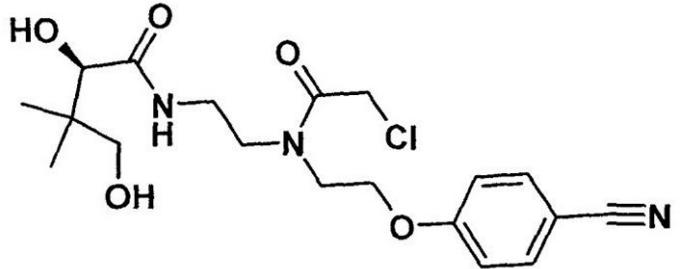
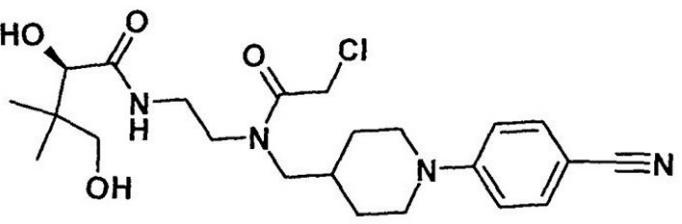
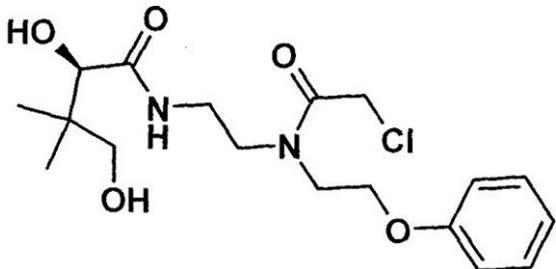
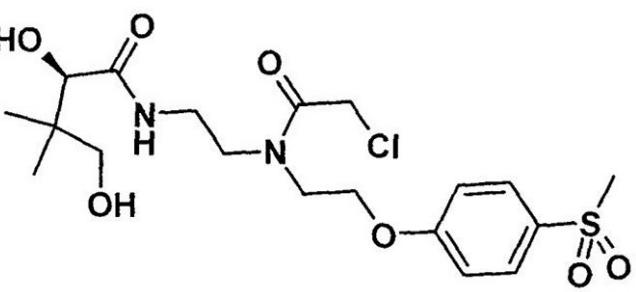
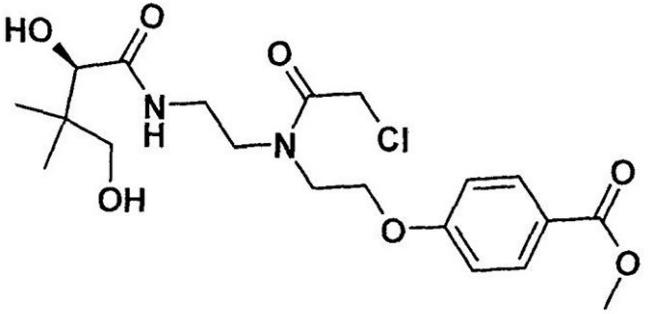
47		0.02	10
48		0.11	
49		23.00	20
50		0.03	30
51		0.02	
52		0.05	40
53		0.01	

【表 1 - 9】

54		0.09	10
55		<0.01	
56		0.01	20
57		2.54	1.11
58		2.48	30 0.22
59		4.04	1.20 40

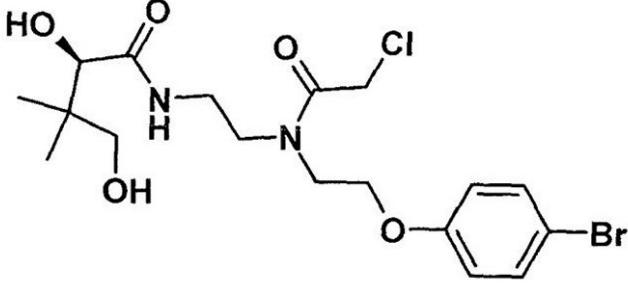
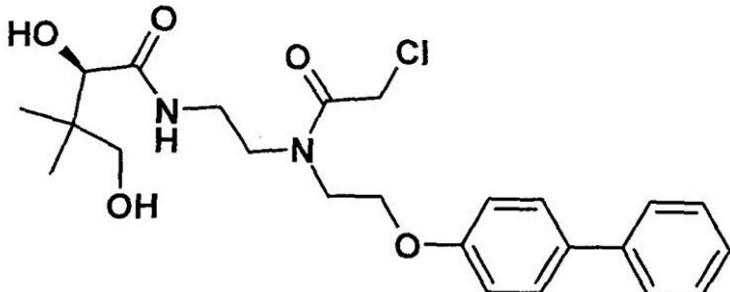
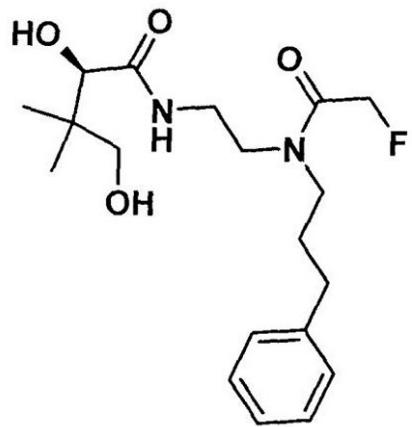
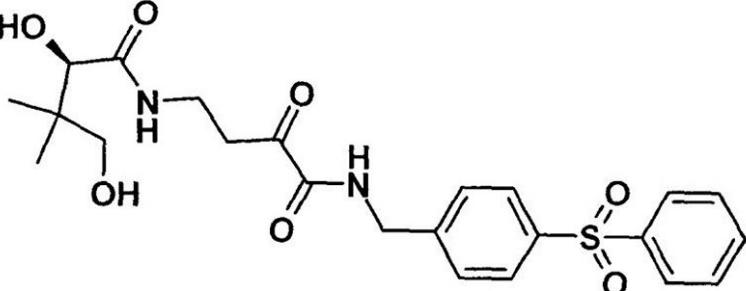
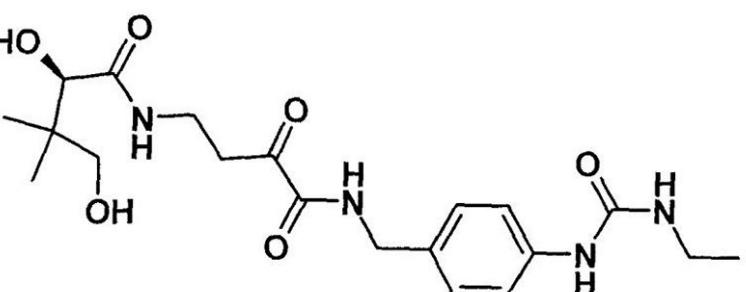
【0038】

【表 1 - 10】

60		3.57	0.60	10
61		3.28	0.22	
62		1.36	0.21	20
63		3.55		30
64		3.44		
65		3.99		40

【0039】

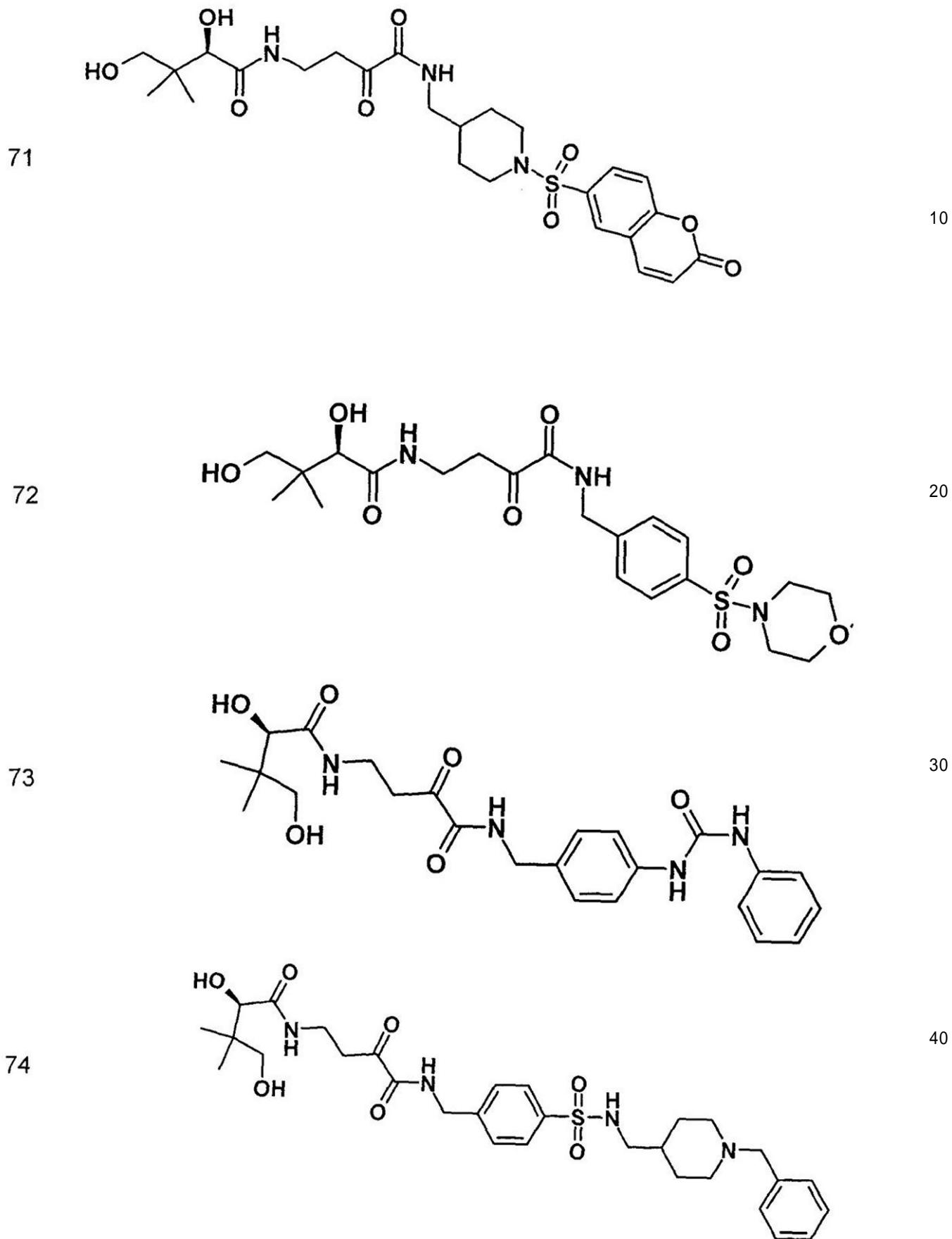
【表 1 - 11】

		2.87
66		10
		
67		
		20
68		30
		
69		40
		
70		

【0040】

50

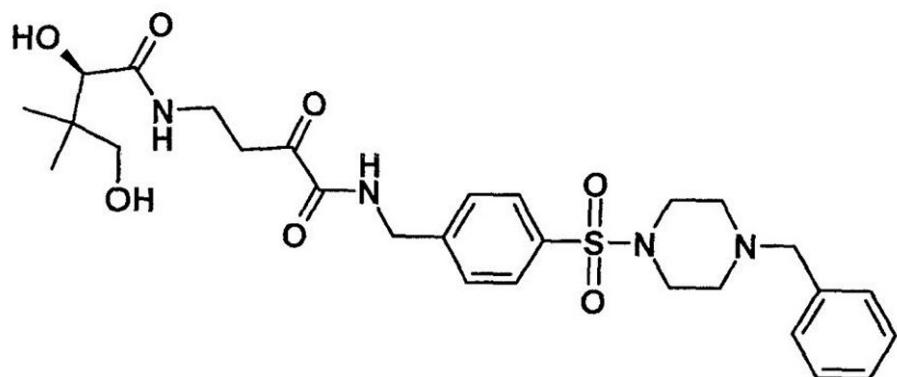
【表 1 - 1 2】



【0 0 4 1】

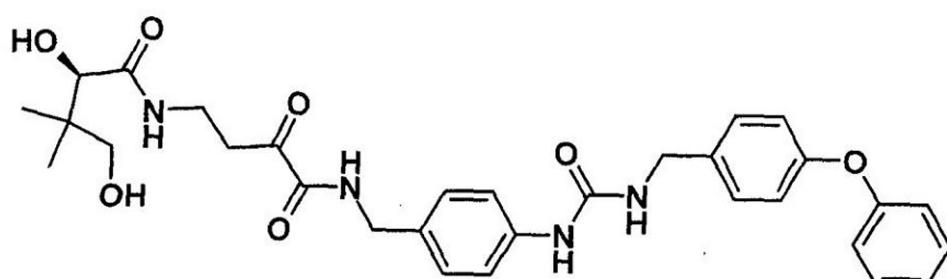
【表 1 - 1 3】

75



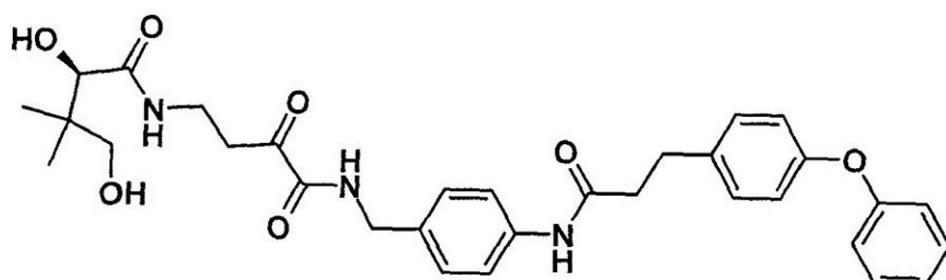
10

76



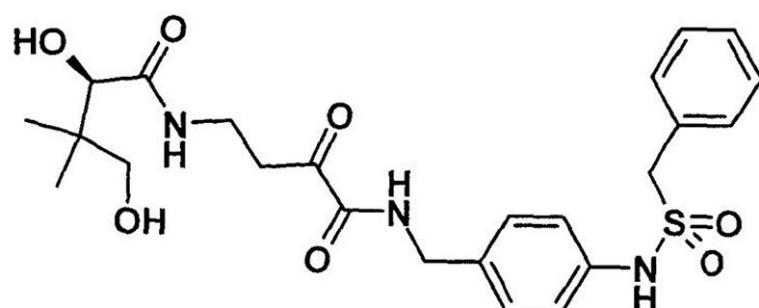
20

77



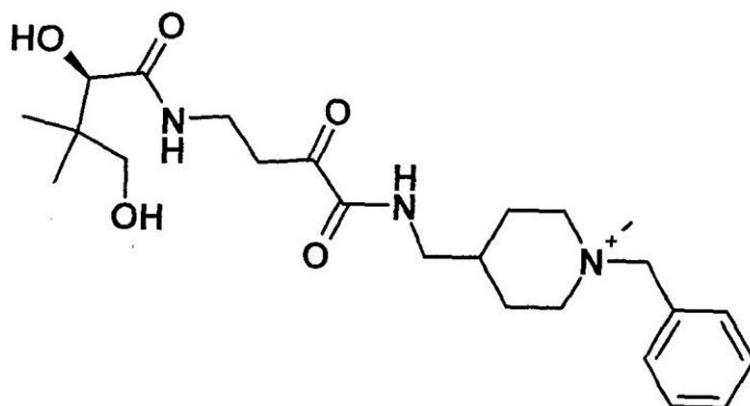
30

78



40

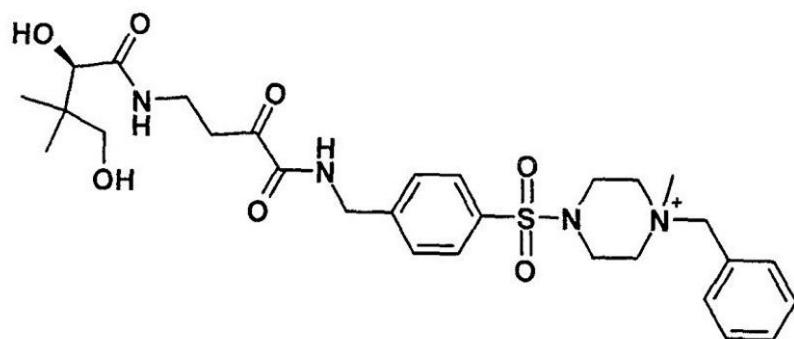
79



【0 0 4 2】

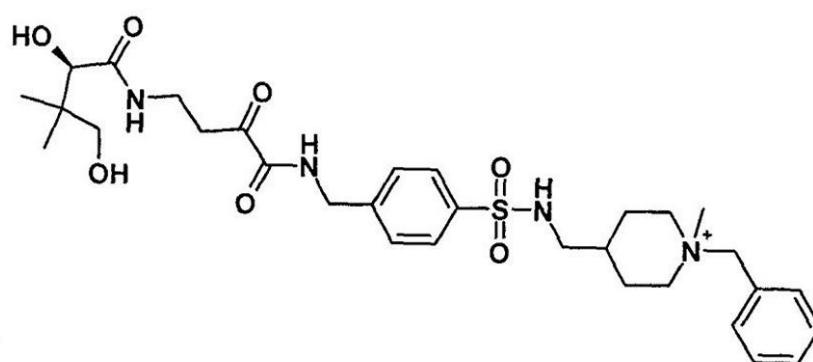
【表 1 - 1 4】

80



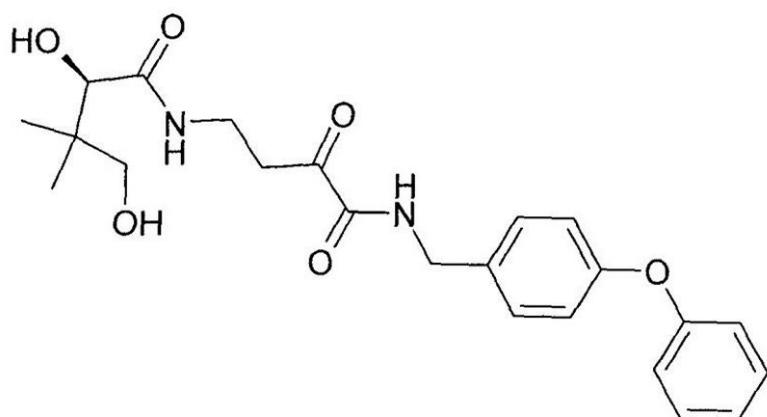
10

81



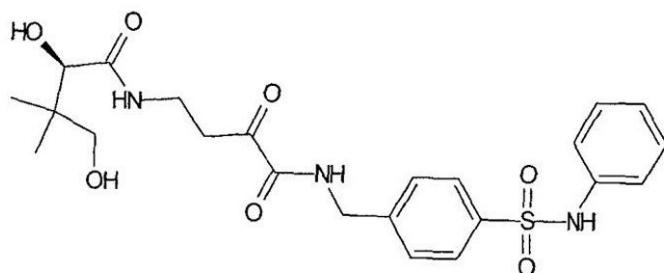
20

82



30

83

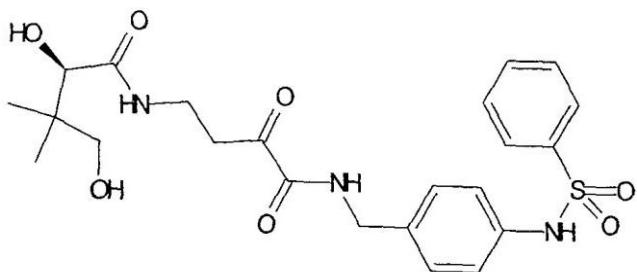


40

【0 0 4 3】

## 【表 1 - 15】

84



10

式中、アンモニウムイオンは、対イオンとして H<sub>a</sub>1 またはメシラートを有する。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0044】

本発明の化合物の合成：

例において後述する以下の一般的な方法および手順は、式(I)および関連式で表される化合物を調製するために使用されてもよい。

## 【0045】

式(I)に従う化合物は、以下の一般的な方法および手順を使用して、容易に入手可能な出発材料から調製されてもよい。かかる出発材料が市販されていない場合、それらは、標準的な合成技術によって調製されてもよい。典型的なまたは好ましい実験条件(すなわち反応温度、時間、試薬の化学量論比、溶媒など)が与えられている場合、特に明記しない限り、他の実験条件もまた使用され得ることが理解されるであろう。一般に、一般式(I)に従う化合物は、溶液相および/または固体相の化学プロトコールの両方を使用するいくつかの過程によって得られてもよい。一般式(I)に従う化合物の調製のための合成経路の例は以下に記載される。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒とともに変動してもよいが、かかる条件は、ルーチン的な最適化手順を使用して当業者によって決定され得る。

## 【0046】

以下、全置換基、例えば T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、W、R<sup>w</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>a</sup> または n 等は、明示的に別段の定めをした場合を除き、式(I)の下で示された意味を有する。

## 【0047】

T<sup>1</sup>、T<sup>2</sup>、W、R<sup>w</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>a</sup> または n の性質に応じて、異なる合成ストラテジーが、式(I)で表される化合物の合成のために選択されてもよい。一般に、いずれか個々の式(I)で表される化合物のための合成経路は、各分子の具体的な置換基および中間体の利用可能性に依存するであろう；重ねて、かかる因子は当業者に理解される。全ての保護および脱保護の方法については、Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 and, Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3<sup>rd</sup> Edition 1999を参照。

## 【0048】

以下の構造物は、式(VI)で表される D - パントラクトンから出発する(R)立体化学の化合物について描かれる。L - パントラクトンから出発して(S)誘導体を得るために、同じ反応および手順に従うことができる。

## 【0049】

代表的な例として、式(I)に従う化合物は、一般的なスキーム 1 に記載の合成経路に従い調製されてもよい。好ましい合成経路に従い、式(Ia)で表される化合物は、酸化ステップ、続くアセトニド保護基の切断によって、式(I1a)(ここで好ましくは、W が単結合または基 - C H = C H - を表し、R<sup>w</sup> がアルキル基を表す)で表される対応する誘導体から調製されてもよい。好ましい条件は、例えば、これらに限定されないが、室温で数時間(例えば 2 h 等)、溶媒(例えば乾燥 DCM 等)中のデス・マーチン・ペルヨー

20

30

40

50

ジナン(Dess Martin Periodinane)等の酸化剤による式(I I a)で表される化合物の処置、続く、室温で数時間(例えば3 h等)、好ましくは水中80%酢酸溶液による処置である。

#### 【0050】

式(I I a)で表される化合物は、式(I I b)(式中、WおよびR<sup>w</sup>が、先に定義されたとおりであるが、好ましくはアルキル基を表し、Wが、単結合または基-C H=C H-を表す)で表される対応する誘導体から、式(I I I)で表される臭化マグネシウム誘導体と、式(I I b)で表される化合物とを、溶媒(例えば乾燥T H F等)中0度1 h、続いてR Tで1 h反応させることによって、調製されてもよい。アルコール(I I c)から出発して、式(I I b)で表される化合物は、デス・マーチン酸化条件またはスワーン酸化条件を使用する第1級アルコールのアルデヒドへの酸化のための通常の条件を使用して得られ得る。好ましい条件は、溶媒(例えばD C M等)中0度数時間(例えば6 h等)、デス・マーチン・ペルヨージナンによる、式(I I c)で表される化合物の処置である。10

#### 【0051】

対応するアルコール誘導体は、室温で数日間(例えば3日間等)、酸(例えばこれに限定されないが、パラ-トルエンスルホン酸等)およびモレキュラーシープの存在下、式(I V a)で表される化合物のアセトンによる処置による、式(I V a)で表される化合物のアセトニド基への保護の後、得られ得る。化合物(I V a)は、式(V a)で表されるアミンによる、式(V I)で表されるパントラクトンの開環(opening)によって調製されてもよい。好ましい条件は、塩基(例えばトリエチルアミン等)の存在下、好適な溶媒(例えば乾燥E t O H等)中、100と160との間の温度で、式(V I)で表される化合物のアミンによる処置である。20

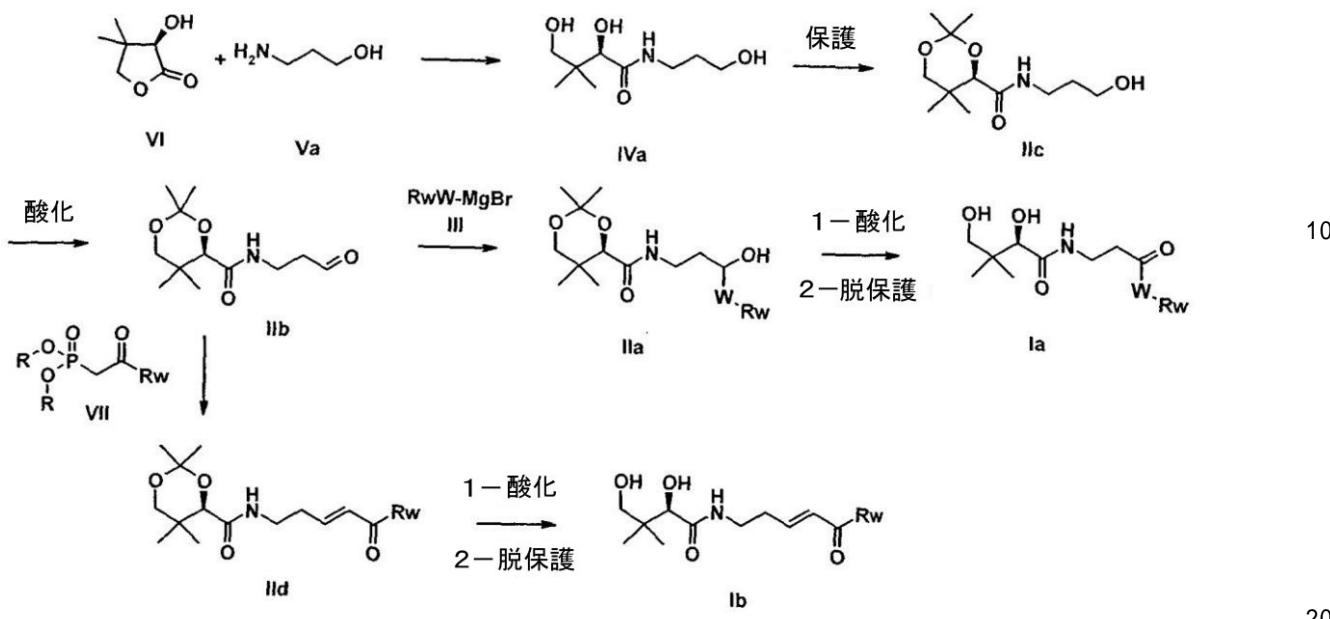
#### 【0052】

式(I b)(ここでR<sup>w</sup>が先に記載のとおりである)で表される化合物は、第2級アルコールのケトンへの酸化、続くアセトニド脱保護である、式(I I a)で表される化合物から式(I a)で表される化合物を変換するための先に記載の条件に従い、式(I I d)で表される化合物から調製されてもよい。式(I I d)で表される化合物は、ホーナー・ワズワース・エモンズ反応を行うための古典的な試薬(例えば式(V I I)で表されるホスホナート誘導体等)による処置によって、式(I I b)で表される化合物から得られ得る。好ましい条件は、好適な溶媒(例えば乾燥T H F等)中、0度数分間(例えば15分間等)、式(V I I)で表されるホスホナートのN a Hによる処置、続く、0度1 h、その後R Tでもう1時間の式(I I b)で表される化合物の付加である。30

#### 【0053】

## 【化13】

スキーム1



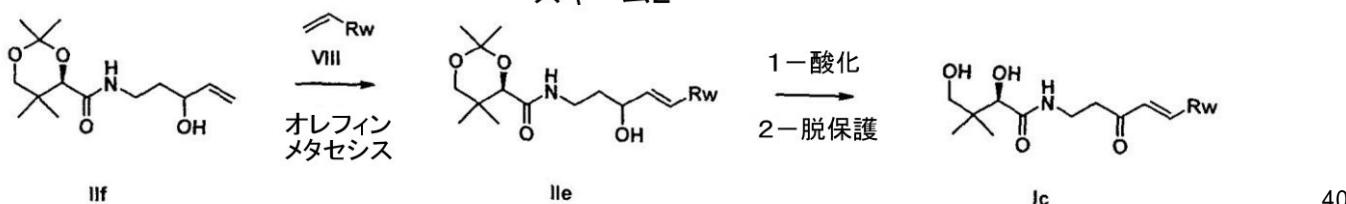
## 【0054】

T<sup>2</sup>が、例えばスキーム2（ここでR<sup>w</sup>が先に定義されたとおりである）等において表される-CO-CH=CH-基を示すとき、一般式(Ic)で表される化合物は、第2級アルコールのケトンへの酸化、続くアセトニド脱保護である。式(Ia)で表される化合物を式(IIa)で表される化合物から変換するための先に記載の条件に従い、式(IIe)で表される化合物から調製されてもよい。式(IIe)で表される化合物は、グラブス触媒の存在下、式(VIII)（ここでR<sup>w</sup>が先に定義されたとおりである）で表されるアリル誘導体による処置によって、式(IIf)で表される化合物から得られる。好ましい条件は、式(IIf)で表される化合物の、好適な溶媒（例えば乾燥DCM等）中、第二世代グラブス触媒の存在下、終夜（例えば16h等）、還流で、式(VIII)で表されるアリル誘導体による処置である。

## 【0055】

## 【化14】

スキーム2



## 【0056】

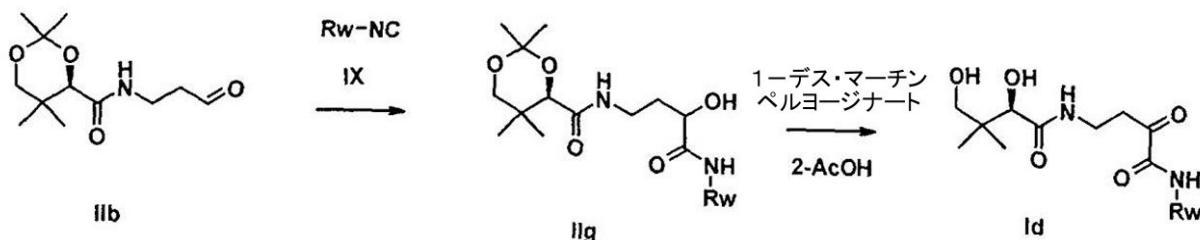
T<sup>2</sup>が、例えばスキーム3（ここでWが、単結合を表し、R<sup>w</sup>が、先に定義されたとおりである）等において表される-CO-CO-NH-基を示すとき、一般式(Id)で表される化合物は、第2級アルコールのケトンへの酸化、続くアセトニド脱保護である。式(Ia)で表される化合物を式(IIa)で表される化合物から変換するための先に記載の条件に従い、式(IX)で表される化合物から調製されてもよい。式(IX)で表される化合物は、式(VIII)（ここでR<sup>w</sup>が先に定義されたとおりである）で表されるイソシアニド誘導体による処置によって、式(IIf)で表される化合物から得られる。好ましい条件は、式(IIf)で表される化合物の、好適な溶媒（例えばDCM等）中、

例えば室温等の温度での、クロロ酢酸および式(IX)で表されるイソシアニド誘導体による、処置である。その後、中間体は、数時間(例えば5h等)、例えばRT等の温度で、MeOH:H<sub>2</sub>O混合物中、塩基(例えばK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>等)により処置される。

【0057】

【化15】

### スキーム3



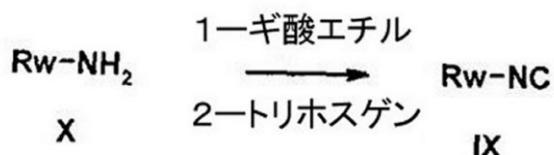
【0058】

式(IX)(ここでR<sup>w</sup>が先に定義されたとおりである)で表されるイソシアニドは、ギ酸エチルによる処置、続く、スキーム4で示されるとおり、ホルムアミド中間体の脱水によって、式(X)で表される化合物から得られ得る。好ましい条件は、室温で数時間(例えば12h等)、式(X)で表されるアミンのギ酸エチルによる処置である。その後、中間体は、好適な溶媒(例えばDCM等)中、例えば0等の温度で、続くRTで、さらなる30min、塩基(例えばトリエチルアミン等)の存在下、トリスホスゲンの添加によって脱水される。

【0059】

【化16】

### スキーム4



【0060】

代わりの例として、式(Id)に従う化合物は、スキーム5に記載の合成経路に従い調製されてもよい。好ましい合成経路に従い、式(Id)で表される化合物は、酸化ステップによって、続くアセタール保護基(ここでWおよびR<sup>w</sup>が先に定義されたとおりである)の切断によって、式(XIa)で表される対応する誘導体から調製されてもよい。好ましい条件は、溶媒(例えば乾燥DCM等)中、室温で数時間(例えば2h等)、酸化剤(例えば、これに限定されないが、デスマーチンペルヨージナン等)による、式(XIa)で表される化合物の処置、続いて、好ましくは、室温で数時間(例えば3h等)、水中80%酢酸溶液による処置である。式(XIa)で表される化合物は、式(XII)(式中、WおよびR<sup>w</sup>が、先に定義されたとおりであり、Wは好ましくは単結合を表す)で表されるアミン誘導体とのカップリングによって、式(XIb)で表される対応する酸誘導体から調製されてもよい。

【0061】

酸(XIb)から出発すると、式(XIa)で表される化合物は、例えばDCC、DIC、EDC、HATU等のカップリング剤を使用することによってか、または酸塩化物もしくは活性化エカルボン酸の形成を介して、カルボン酸およびアミンから出発するアミドの形成のための通常の条件を使用して得られ得る。好ましい条件は、溶媒(例えばDMF等)中、例えば100等の温度で、塩基(例えば、これに限定されないが、N-メチルモル

10

20

30

40

50

ホリン等)の存在下、式(XIb)で表される化合物のHATUによる処置である。式(XIb)で表される対応するカルボン酸は、溶媒(例えば水、アルコール、THF、ジオキサンまたはこれらの混合物等)中、試薬(例えば、これらに限定されないが、LiOH、NaOHまたはKOH等)を使用して、式(XIc)で表される対応するエステルの加水分解によって得られ得る。

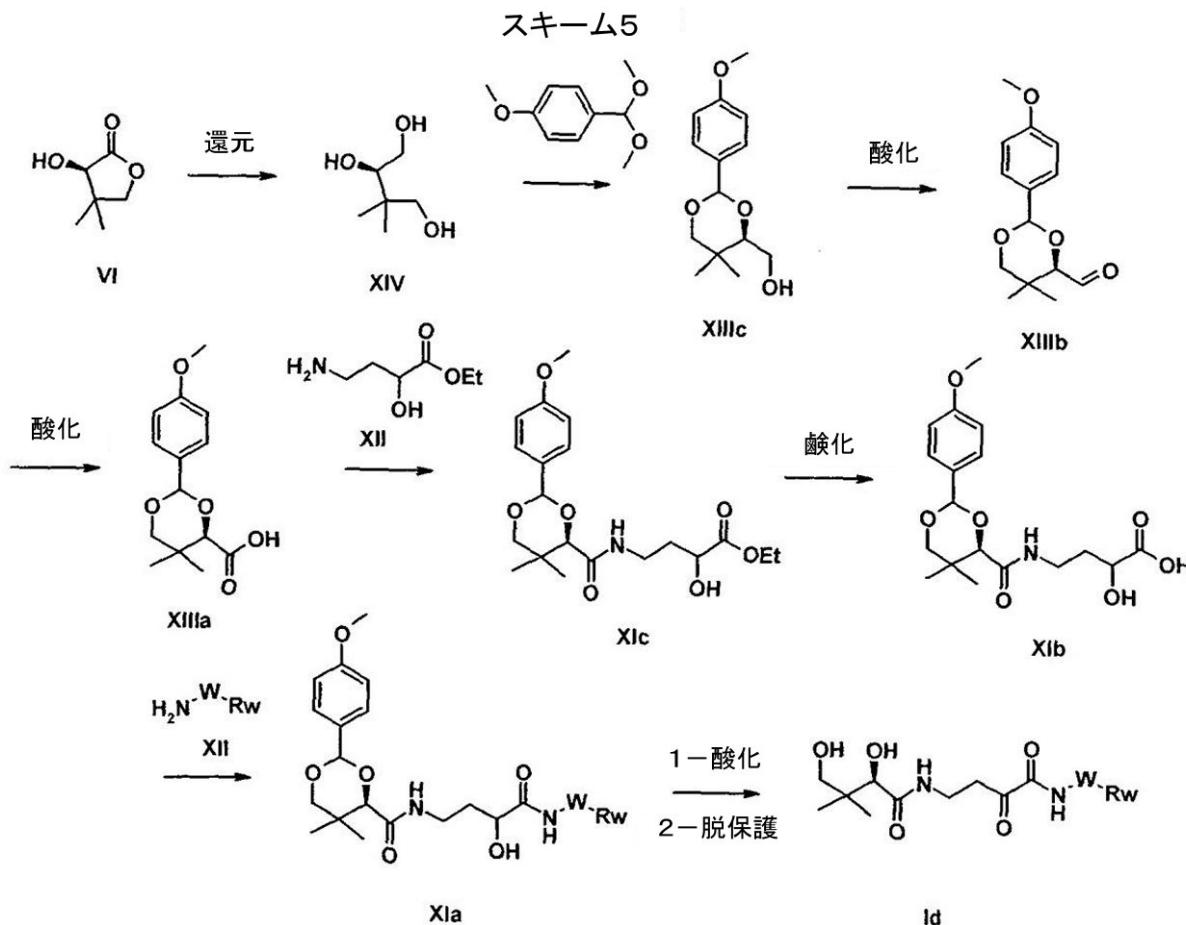
## 【0062】

式(XIIIfa)で表される化合物は、商業的供給源またはJournal Organic Letters, 6(26), 4801-4803; 2004に記載の以下の手順のいずれかから得られてもよい。

## 【0063】

## 【化17】

10



## 【0064】

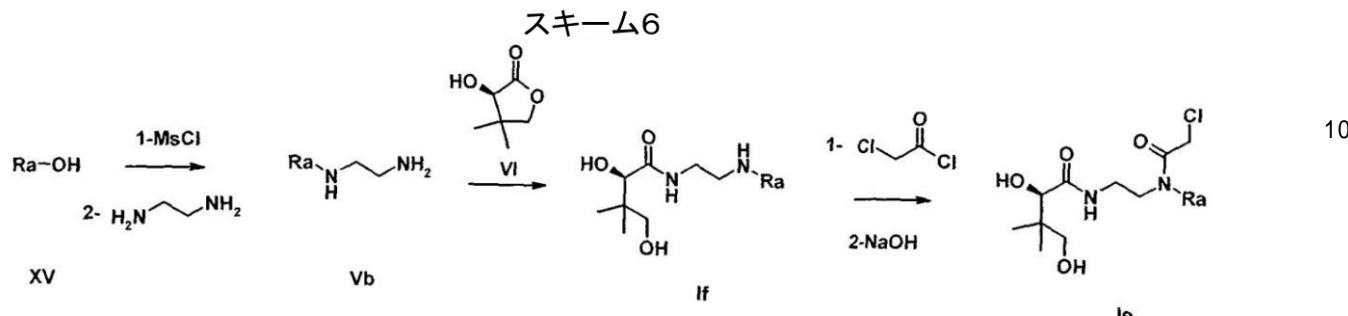
式(Ie)(ここで、T<sup>2</sup>が、N(Ra)-CO-CH<sub>2</sub>-であり、Raが、先に定義されたとおりである)で表される化合物は、塩化クロロアセチルによる処置によって、続いて、スキーム6に示されるとおり、塩基(例えばNaOH等)による処置によって、式(IF)で表される化合物から得られ得る。好ましい条件は、塩基(例えばトリエチルアミン等)の存在下、好適な溶媒(例えば乾燥DCM等)中、例えば0等の温度で1時間、式(IF)で表されるアミンの塩化クロロアセチルによる処置である。その後、化合物は、好適な溶媒(例えばTHF:H<sub>2</sub>O混合物等)中、塩基(例えばNaOHの10%水溶液等)で処置される。式(IF)(ここでRaが先に定義されたとおりである)で表される化合物は、式(IVa)で表される化合物を、式(VI)で表される化合物および式(Va)で表されるアミンから合成するための、アミンによるパントラクトンの開環である先に記載の条件に従い、式(Vb)で表される化合物から調製されてもよい。式(Vb)で表される化合物は、式(XV)で表される化合物の塩化スルホニル(例えばメタンスルホニルクロリド等)による処置、続くエチレンジアミンとの反応によって、得られ得る。好ましい条件は、塩基(例えば、これに限定されないが、トリエチルアミン等)の存在

50

下、好適な溶媒（例えば乾燥 D C M 等）中、例えば 0 ℃ の温度で、アルコール誘導体（X V）のメタンスルホニルクロリドによる処置である。その後、メタンスルホン酸誘導体は、好適な溶媒（例えば Me OH 等）中、例えば RT 等の温度で数時間（例えば 16 h 等）、エチレンジアミンにより処置される。

【0065】

【化18】



【0066】

実験の部：

本発明の化合物は、AutoNom (v1.0.1.1) というプログラムに使用される基準に従い命名された。

【0067】

式 (I) に従う化合物は、溶液相および固体相の両方の化学プロトコールまたは溶液相と固体相との混合プロトコールを使用して、いくつかの合成アプローチにより、容易に入手可能な出発材料から調製され得る。合成経路の例は、以下、例中に記載されている。

【0068】

例

以下の実験の説明において使用された市販の出発材料は、特段の報告がない限り、Aldrich、Sigma、ACROS または ABCR から購入した。

【0069】

<sup>1</sup>H NMR 分析を、BRUKER NMR, 400 MHz FT-NMR を使用して行った。重溶媒の残留信号を、内部基準として使用した。化学シフト (δ) を、多重度、結合定数および水素原子数とともに、残留溶媒信号 (DMSO-d<sub>6</sub>) における <sup>1</sup>H NMR では δ = 2.50 および CDCl<sub>3</sub> において δ = 7.26 に対する ppm で報告する。多重度を、以下： s (一重項)、d (二重項)、t (三重項)、q (四重項)、br (ブロード)、m (多重項) のように省略する。

【0070】

以下に記載の例において提供された MS データは、以下：質量スペクトル : LC/MS Water ZMD (ESI) として得た。

方法 A :

方法 : A - H<sub>2</sub>O 中 0.1% TFA、B - ACN 中 0.1% TFA : フロー - 2.0 mL/min。

カラム : XBridge C8 (50 × 4.6mm, 3.5 μm)、ポジティブモード。

【0071】

HPLC 分析は、以下の UV 検出 (maxplot) によって得た。

方法 A :

方法 : A - H<sub>2</sub>O 中 0.1% TFA、B - ACN 中 0.1% TFA : フロー - 2.0 mL/min。

カラム : XBridge C8 (50 × 4.6mm, 3.5 μm)。

マイクロ波化学を、シングルモードのマイクロ波反応器 Emrys™ Optimiser または Initiator™ Sixty (Biotage から) で実行した。

【0072】

10

20

30

40

50

## 略語：

以下の略語は夫々、以下の定義を指す：

a q (水性)、h (時間)、g (グラム)、L (リットル)、mg (ミリグラム)、M H z (メガヘルツ)、 $\mu$ M (マイクロモラー)、min. (分)、mm (ミリメートル)、mmol (ミリモル)、mM (ミリモラー)、eq (当量の)、mL (ミリリットル)、 $\mu$ L (マイクロリットル)、AcOH (酢酸)、ACN (アセトニトリル)、AMC (7-アミノ-4-メチルクマリン)、DCM (ジクロロメタン)、DIEA (ジイソプロピルエチル-アミン)、DMF (ジメチルホルムアミド)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMSO-d<sub>6</sub> (重水素化ジメチルスルホキシド)、ESI (エレクトロスプレイイオン化)、EtOAc (酢酸エチル)、Et<sub>2</sub>O (ジエチルエーテル)、Et<sub>3</sub>N (トリエチルアミン)、EtOH (エタノール)、HATU (ジメチルアミノ-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ]-メチレン]-ジメチル-アンモニウムヘキサフルオロホスファート)、HPLC (高速液体クロマトグラフィ)、LC (液体クロマトグラフィ)、MeOH (メタノール)、MS (質量分析)、MTBE (メチルtert-ブチルエーテル)、MW (マイクロ波)、NMR (核磁気共鳴)、PTSA (パラトルエンスルホン酸)、RT (室温)、Rt (保持時間)、TEA (トリエチルアミン)、THF (テトラヒドロフラン)、TLC (薄層クロマトグラフィ)、UV (紫外)、vol (体積)。

10

20

30

40

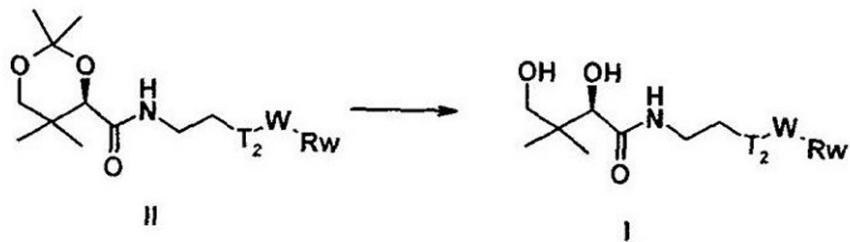
50

## 【0073】

一般的な手順：

一般的な手順A：アセトニド脱保護

## 【化19】

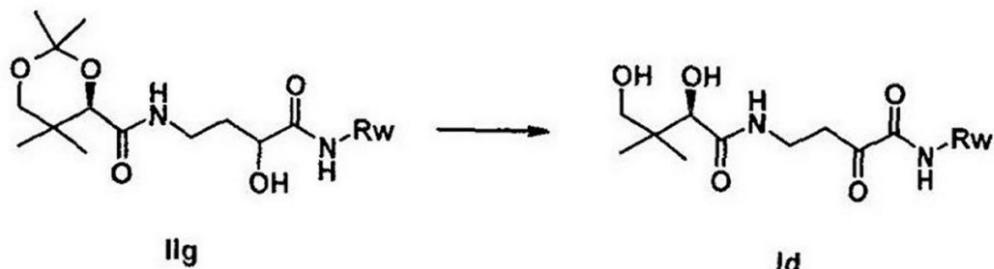


式(II)で表される化合物(1eq)を、水(5mL)中の80%AcOHに溶解し、RTで3h攪拌した。反応完了後、溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することによって、表題の化合物が得られた。

## 【0074】

一般的な手順B：酸化および脱保護

## 【化20】

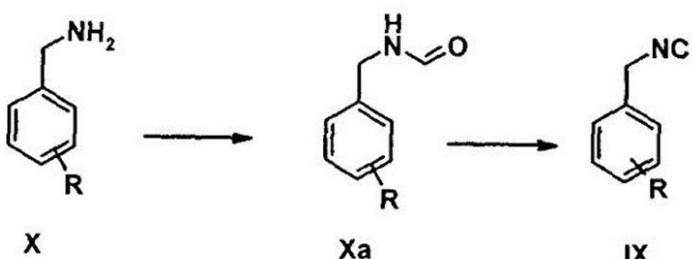


乾燥DCM中の式(IIg)で表される化合物(1eq)の溶液へ、デス・マーチンペルヨージナン(1.5eq)を加え、RTで2h攪拌した。反応完了後、固体を濾過し、濾過物を真空中で濃縮した。無色油を、水(5mL)中の80%AcOHに溶解し、RTで3h攪拌した。この時間の後、溶媒を減圧下で除去し、未精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製した。

【0075】

一般的な手順C：イソシアニド合成

【化21】



10

ステップ1：

式(X)で表される化合物(1eq)およびギ酸エチル(2eq)の溶液をRTで12h攪拌した。反応完了後、混合物を減圧下で濃縮し、次のステップにそのまま持ち込んだ。

【0076】

ステップ2：

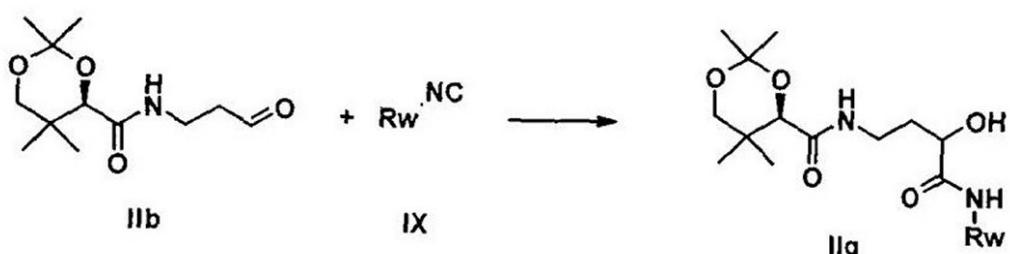
0℃で冷却されたDCM(50vol)中の式(Xa)で表される化合物(1eq)、NEt<sub>3</sub>(3eq)の溶液へ、DCM(15vol)中のトリホスゲン(0.5eq)の溶液を滴加した。反応混合物をRTで30min攪拌した。この時間の後、反応混合物を氷でクエンチし、DCMで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、その後、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、次のステップのためにそのまま持ち込んだ。

20

【0077】

一般的な手順D：アルファ-ヒドロキシアミド合成

【化22】



30

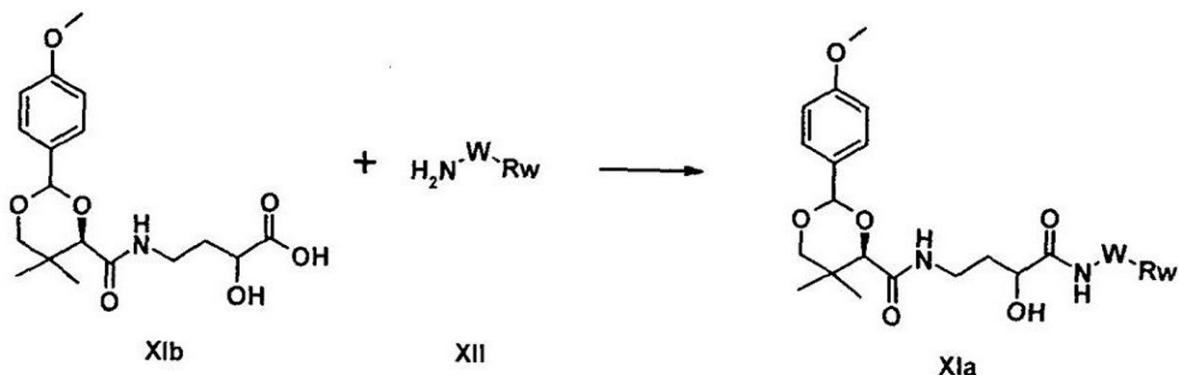
DCM(20vol)中の式(IIb)で表される化合物(1eq)の攪拌溶液へ、クロロ酢酸(1.1eq)およびイソシアニド誘導体(IX)(1.1eq)を0℃で加えた。反応混合物をRTで12h攪拌し、その後、溶媒を真空中で除去した。固体残渣を、MeOH:H<sub>2</sub>O(1:1)(20vol)に溶解し、続いてK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.5eq)を加え、RTで5h攪拌した。反応完了後、溶媒を真空中で除去し、残渣をEtOAcで抽出した。有機層を水で、続いてブラインで洗浄し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、真空中で濃縮した。未精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することによって、表題の化合物が得られた。

40

【0078】

一般的な手順E：酸-アミンカップリング

## 【化23】



10

D M F ( 1 5 v o l ) 中の式 ( X I b ) で表される化合物 ( 1 e q ) の溶液へ、式 ( X I I ) で表されるアミン ( 1 e q ) 、 N - メチルモルホリン ( 3 e q ) および H A T U ( 1 . 1 e q ) を加え、マイクロ波放射下 1 0 0 で 1 h 加熱した。この時間の後、反応混合物を水で希釈し、 E t O A c で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、  $N a_2 S O_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、未精製物を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することによって、表題の化合物が得られた。

## 【0079】

一般的な手順F：エチレンジアミン誘導体の合成

## 【化24】



## ステップ1：

乾燥 D S M ( 5 0 v o l ) 中の式 ( X V ) で表される化合物 ( 1 e q ) の溶液へ、 0 で、  $E t_3 N$  ( 1 . 2 e q ) を、 続いてメタンスルホニルクロリド ( 1 . 1 e q ) を加え、 0 で 1 h 搅拌した。反応完了後、それを水で希釈し、 D C M で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、  $N a_2 S O_4$  上で乾燥させ、減圧下で濃縮することによって、表題の化合物が得られ、それを次のステップへそのまま持ち込んだ。

## 【0080】

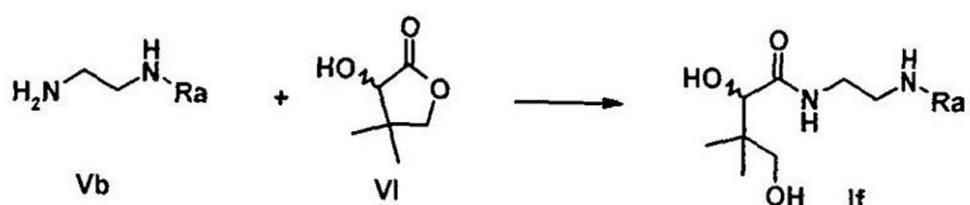
## ステップ2：

$M e O H$  ( 5 v o l ) 中の式 ( X V a ) で表される化合物 ( 1 e q ) の溶液へ、エチレンジアミン ( 3 . 6 v o l ) を加え、室温で 1 6 h 搅拌した。反応完了後、溶媒を減圧下で除去し、粗化合物を得て、それをシリカゲルカラムで精製することによって、表題の化合物が得られた。

## 【0081】

一般的な手順G：パントラクトンの開環

## 【化25】



マイクロ波バイアルに、式 ( V b ) で表される化合物 ( 1 e q ) 、 D または L - パントラクトン ( 1 . 5 e q ) および  $E t O H$  ( 2 0 v o l ) を充填し、マイクロ波放射下 1 2 0 で 2 h 加熱した。反応完了後、溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルカラムクロマトグ

30

40

50

ラフィで精製することによって、表題の化合物が得られた。

**【0082】**

一般的な手順H：クロロアミド合成

**【化26】**



乾燥 DCM (25 v o l) 中の式 (If) で表される化合物 (1 e q) の溶液へ、0で、Et<sub>3</sub>N (3.5 e q) を、続いて塩化クロロアセチル (3.5 e q) を加え、同じ温度で 1 h 搅拌した。反応完了後、それを水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。固体残渣を、THF : H<sub>2</sub>O (20 v o l) に溶解し、10% NaOH (5 e q) を 0°で滴加し、RTまでゆっくり昇温した。反応完了後、溶媒を真空下で除去し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することによって、表題の化合物が得られた。

20

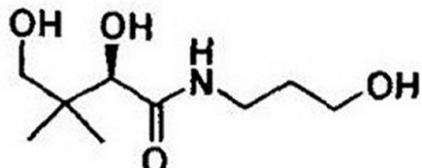
**【0083】**

中間体の調製：

中間体A1：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド

ステップ1：(R)-2,4-ジヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシ-プロピル)-3,3-ジメチル-ブチルアミド

**【化27】**



30

マイクロ波バイアル中の乾燥 EtOH (5 mL) 中 D - パントラクトン (0.5 g、1 e q) の溶液へ、3 - アミノ - プロパン - 1 - オール (0.53 mL、1.5 e q)、Et<sub>3</sub>N (0.54 mL、1 e q) を加え、MW 放射線により 160°で 3 h 照射した。この時間の後、反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することによって、生成物が白色固体 (800 mg、95%) として得られた。

**【0084】**

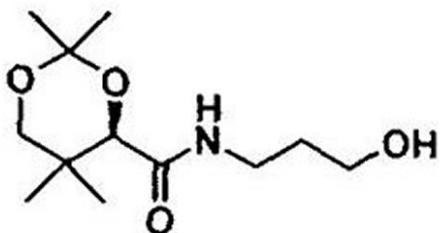
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>): 7.70 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 2H), 3.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 2H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 3H), 2.56-2.52 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

40

**【0085】**

ステップ2：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド

## 【化28】



乾燥アセトン（20volum）中（R）-2,4-ジヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシ-プロピル)-3,3-ジメチル-ブチルアミド（1eq）の溶液へ、4モレキュラーシーブ（200wt%）を加え、続いて0でPTSA（0.05eq）をゆっくり加え、その後、それをRTで3日間攪拌した。反応完了後、溶媒を真空中で除去し、粗生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィ（CHCl<sub>3</sub>/MeOH）で精製することによって、表題の化合物が得られ、それを次のステップへ進めた。

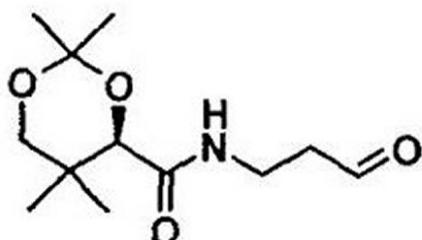
LCMS（方法A、ELSD）：246.2（M+H）

## 【0086】

ステップ3：（R）-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸（3-オキソ-プロピル）-アミド

## 【化29】

20



DCM（250mL、10volum）中（R）-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸（3-ヒドロキシ-プロピル）-アミド（1eq）の溶液へ、デス・マーチン・ペルヨージナン（1.5eq）を0で加え、反応混合物をRTで6h攪拌した。この時間の後、溶媒を真空中で除去し、固体残渣をMTBEで洗浄し、濾過した。濾過物をEtOAcとNaHCO<sub>3</sub>の飽和水溶液との間で分配した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（石油エーテル：EtOAc）で精製することによって、表題の化合物が白色固体（1.5g、55%）として得られた。

30

## 【0087】

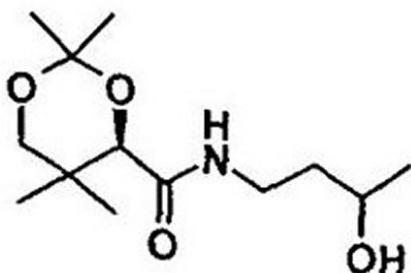
LCMS（方法A）：244.2（M+H）。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.63 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.63-3.44 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.58-2.48 (m, 2H), 1.40-1.42 (m, 6H), 0.90-0.94 (m, 6H).

40

## 【0088】

中間体A2：（R）-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸（3-ヒドロキシ-ブチル）-アミド

## 【化 3 0】



10

乾燥 THF (10 mL) 中 (R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸 (3-オキソ-プロピル)-アミド (244 mg、1 mmol) の溶液へ、MeMgBr (1.2 mL、THF 中 1 M 溶液) を 0°で加え、同じ温度で 1 h 換拌し、その後、それを RT まで戻し、もう 1 時間換拌した。この時間の後、それを NH<sub>4</sub>C1 の飽和水溶液でクエンチし、減圧下で濃縮した。水相を EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製することによって、表題の化合物が無色ゴム (130 mg、50%) として得られた。

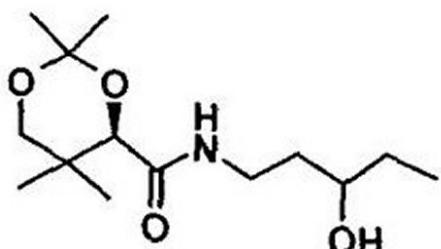
LCMS (方法 A) : 260.2 (M + H)。

## 【0089】

20

中間体 A 3 : (R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-ペンチル)-アミド

## 【化 3 1】



30

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-ペンチル)-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸 (3-オキソ-プロピル)-アミド (242 mg、1 mmol) および EtMgBr (1.2 mL、THF 中 1 M 溶液) から、中間体 A 2 について記載した手順に従い、無色液体 (120 mg、45%) として調製した。

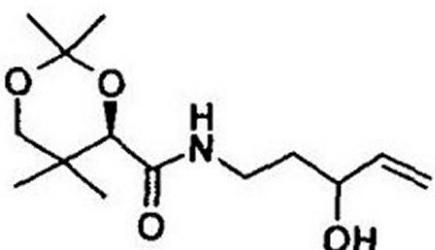
LCMS (方法 A、ELSD) : 274.3 (M + H)。

## 【0090】

40

中間体 A 4 : (R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-ペンタ-4-エニル)-アミド

## 【化 3 2】



50

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-ペンタ-4-エニル)-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(244mg、1mmol)および臭化ビニルマグネシウム(1.2mL、THF中1M溶液)から、中間体A2について記載した手順に従い、無色液体(142mg、52%)として調製した。

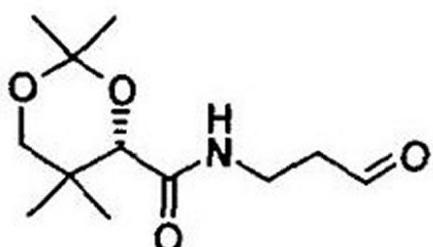
LCMS(方法A、ELSD) : 272.3(M+H)。

**【0091】**

中間体A5 : (S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド

10

**【化33】**



(S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミドを、L-パントラクトン(0.5g、1eq)から出発し、中間体A1と同じ手順に従い合成することによって、表題の化合物が白色固体(0.67g、72%)として得られた。

20

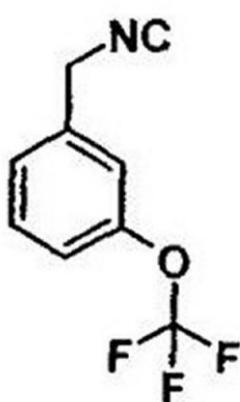
LCMS(方法A) : 244.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.63(t, J = 1.7Hz, 1H), 7.53(t, J = 5.7Hz, 1H), 4.01(s, 1H), 3.63-3.44(m, 1H), 3.42-3.36(m, 1H), 3.33-3.27(m, 1H), 3.17(d, J = 4.4Hz, 1H), 2.58-2.48(m, 2H), 1.40-1.42(m, 6H), 0.90-0.94(m, 6H).

**【0092】**

中間体B1 : 1-イソシアノメチル-3-トリフルオロメトキシ-ベンゼン

30

**【化34】**



1-イソシアノメチル-3-トリフルオロメトキシ-ベンゼンを、3-トリフルオロメトキシ-ベンジルアミン(382mg、2mmol)から、一般的な手順に従い、淡黄色液体として調製した。

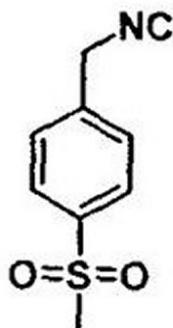
40

LCMS(方法A、ELSD) : 202.2(M+H)。

**【0093】**

中間体B2 : 1-イソシアノメチル-4-メタンスルホニル-ベンゼン

## 【化35】



10

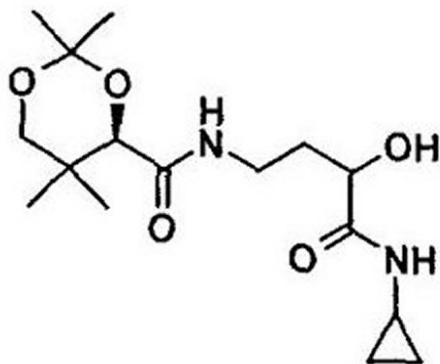
1 - イソシアノメチル - 4 - メタンスルホニル - ベンゼンを、4 - メチルスルホニルベンジルアミン (2 mmol) から、一般的な手順 C に従い、淡黄色液体として調製した。

L C M S (方法 A、E L S D) : 196.2 (M + H)。

## 【0094】

中間体 C 1 : (R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-シクロプロピルカルバモイル-3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド

## 【化36】



20

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-シクロプロピルカルバモイル-3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド (243 mg、1 mmol) およびシクロプロピルイソシアニド (74 mg、1.1 mmol) から、一般的な手順 D に従い、無色液体 (267 mg、81%) として調製した。

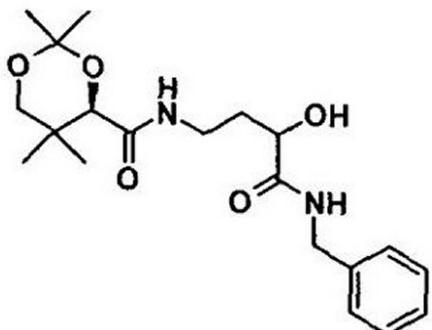
30

L C M S (方法 A) : 329.2 (M + H)。

## 【0095】

中間体 C 2 : (R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ベンジルカルバモイル-3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド

## 【化37】



40

50

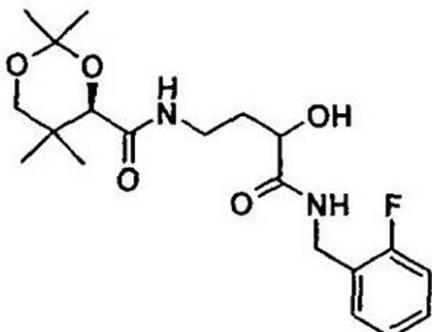
(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ベンジルカルバモイル-3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)およびベンジルイソシアニド(129mg、1.1mmol)から、一般的な手順Dに従い、無色液体(242mg、64%)として調製した。

LCMS(方法A、ELSD) : 379.2(M+H)。

**【0096】**

中間体C3 : (R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-(2-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミド

**【化38】**



10

20

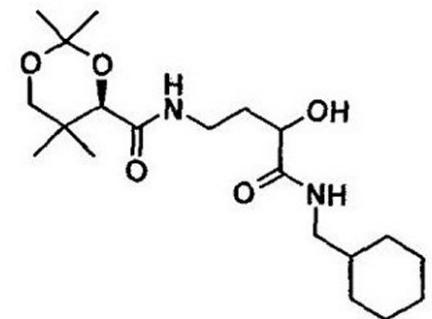
(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-(2-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)および2-フルオロベンジルイソシアニド(148mg、1.1mmol)から、一般的な手順Dに従い、無色液体(253mg、63%)として調製した。

LCMS(方法A、ELSD) : 397.2(M+H)。

**【0097】**

中間体C4 : (R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-(シクロヘキシルメチル-カルバモイル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミド

**【化39】**



30

40

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-(シクロヘキシルメチル-カルバモイル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)およびイソシアノメチル-シクロヘキサン(135mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(278mg、72%)として調製した。

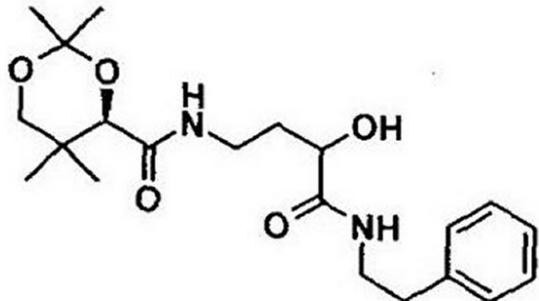
50

L C M S (方法A、E L S D) : 385.2 (M + H)。

**【0098】**

中間体C5：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-3-フェネチルカルバモイル-プロピル)-アミド

**【化40】**



10

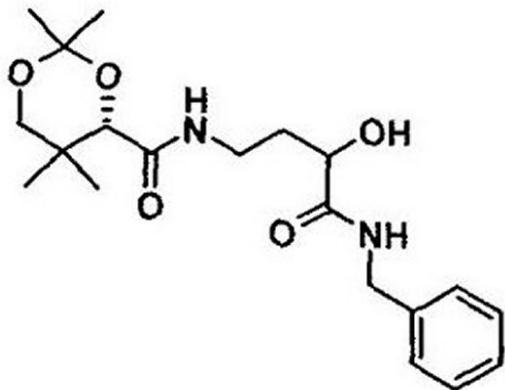
(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-3-フェネチルカルバモイル-プロピル)-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)およびフェニルエチルイソシアニド(144mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(267mg、68%)として調製した。 20

L C M S (方法A、E L S D) : 393.3 (M + H)。

**【0099】**

中間体C6：(S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ベンジルカルバモイル-3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド

**【化41】**



30

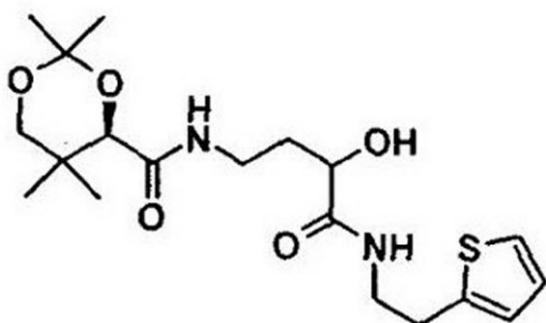
(S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ベンジルカルバモイル-3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドを、(S)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)およびベンジルイソシアニド(129mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(242mg、64%)として調製した。 40

L C M S (方法A、E L S D) : 379.2 (M + H)。

**【0100】**

中間体C7：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(2-チオフェン-2-イル-エチルカルバモイル)-プロピル]-アミド

## 【化42】



10

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(2-チオフェン-2-イル-エチルカルバモイル)-プロピル]-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)および2-(チエン-2-イル)エチルイソシアニド(150mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(191mg、48%)として調製した。

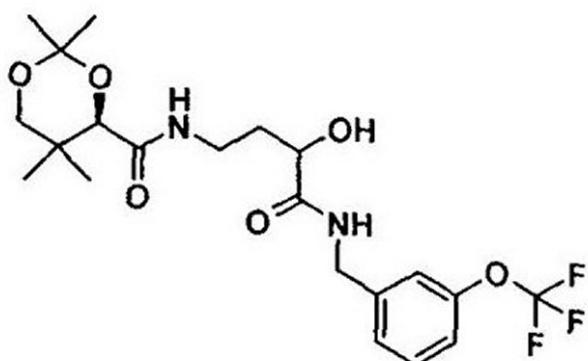
LCMS(方法A)：399.2(M+H)。

## 【0101】

中間体C8：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミド

20

## 【化43】



30

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)および1-イソシアノメチル-3-トリフルオロメトキシ-ベンゼン(220mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(311mg、67%)として調製した。

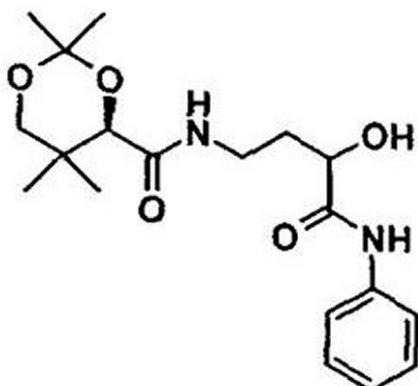
40

LCMS(方法A、ELSD)：463.3(M+H)。

## 【0102】

中間体C9：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-3-フェニルカルバモイル-プロピル)-アミド

## 【化44】



10

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-3-フェニルカルバモイル-プロピル)-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)およびフェニルイソシアナート(113mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(212mg、58%)として調製した。

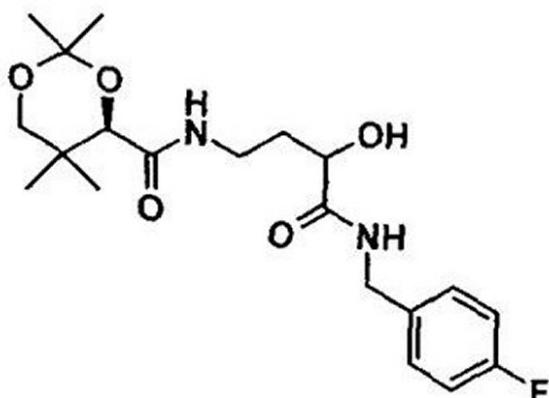
L C M S (方法A) : 365.3 (M + H)。

## 【0103】

中間体C10：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミド

20

## 【化45】



30

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)および4-フルオロベンジルイソシアニド(148mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(254mg、64%)として調製した。

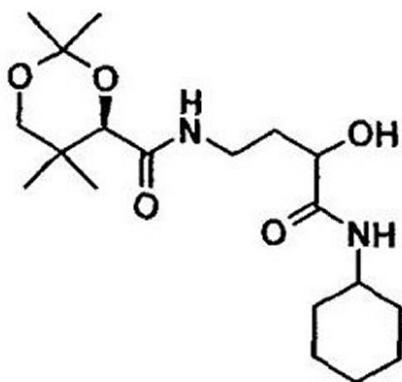
40

L C M S (方法A、E L S D) : 397.2 (M + H)。

## 【0104】

中間体C11：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-シクロヘキシリカルバモイル-3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド

## 【化46】



10

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-シクロヘキシリカルバモイル-3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)およびシクロヘキシリイソシアニド(119mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(215mg、54%)として調製した。

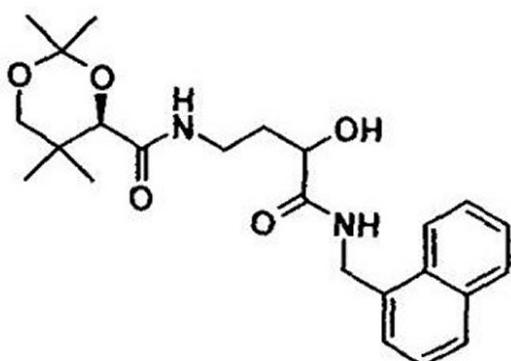
L C M S (方法A、E L S D) : 397.2 (M + H)。

## 【0105】

20

中間体C12：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-[（ナフタレン-1-イルメチル）-カルバモイル]-プロピル}-アミド

## 【化47】



30

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-[（ナフタレン-1-イルメチル）-カルバモイル]-プロピル}-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)および1-ナフタレンメチルイソシアニド(184mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(295mg、68%)として調製した。

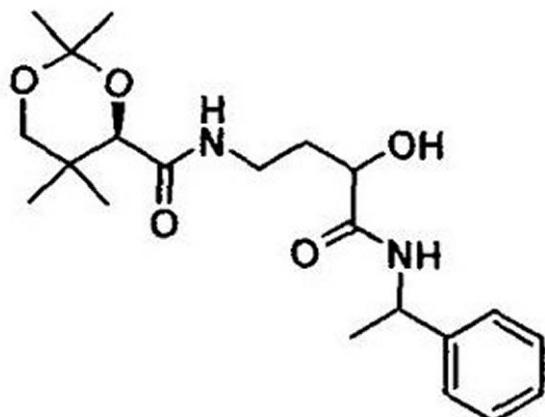
40

L C M S (方法A、E L S D) : 429.2 (M + H)。

## 【0106】

中間体C13：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-プロピル]-アミド

## 【化48】



10

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-プロピル]-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)およびアルファメチルベンジルイソシアニド(144mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(224mg、57%)として調製した。

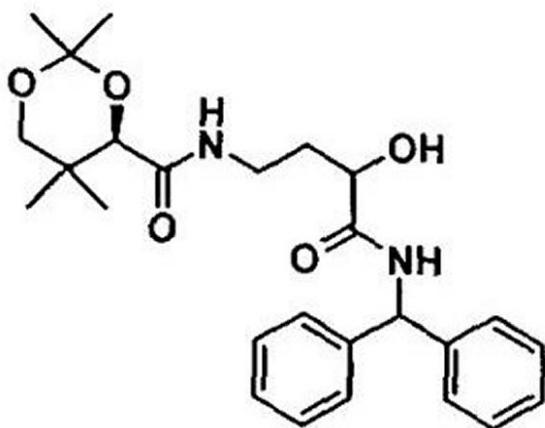
20

L C M S (方法A、E L S D) : 393.2 (M + H)。

## 【0107】

中間体C14：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-(ベンズヒドリル-カルバモイル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミド

## 【化49】



30

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-(ベンズヒドリル-カルバモイル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)およびジフェニルメチルイソシアニド(212mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(308mg、68%)として調製した。

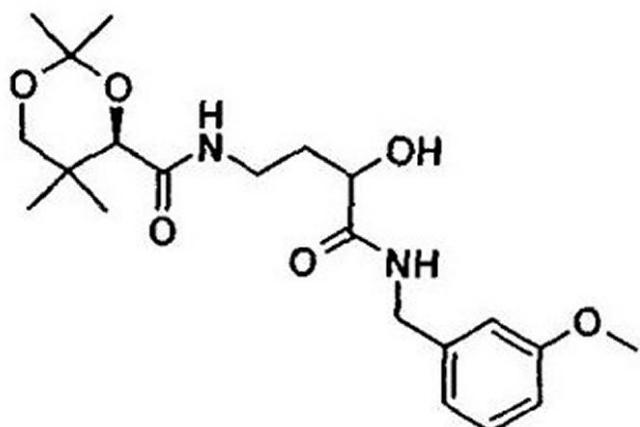
40

L C M S (方法A、E L S D) : 454.2 (M + H)。

## 【0108】

中間体C15：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(3-メトキシ-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミド

## 【化 5 0】



10

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(3-メトキシベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)および3-メトキシベンジルイソシアニド(161mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(196mg、48%)として調製した。

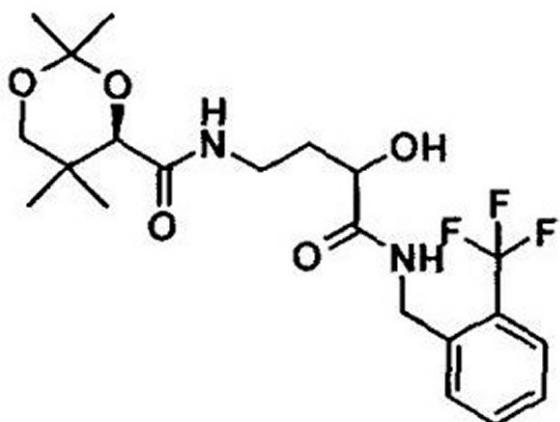
20

L C M S (方法A、E L S D) : 408.2 (M + H)。

## 【0109】

中間体C16：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミド

## 【化 5 1】



30

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)および2-トリフルオロメチルベンジルイソシアニド(203mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(219mg、48%)として調製した。

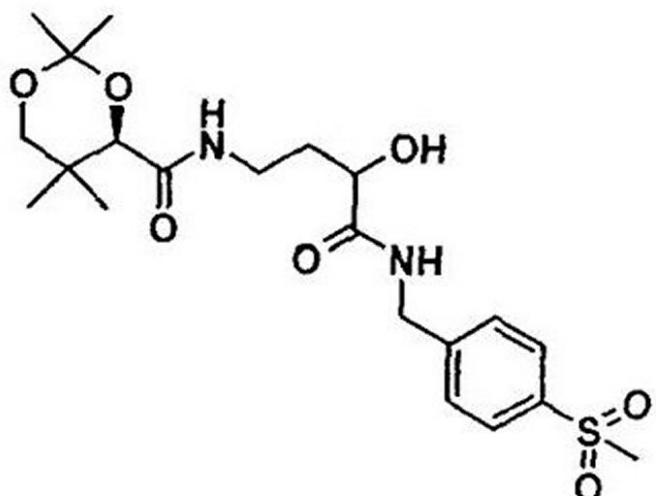
40

L C M S (方法A、E L S D) : 447.2 (M + H)。

## 【0110】

中間体C17：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(4-メタンスルホニルベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミド

## 【化 5 2】



10

(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(4-メタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)および1-イソシアノメチル-4-メタンスルホニル-ベンゼン(214mg、1.1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(206mg、45%)として調製した。

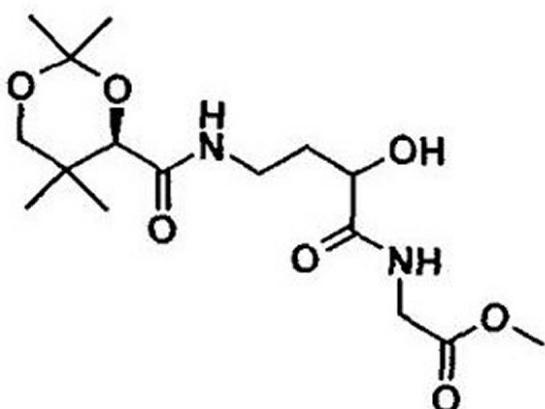
20

LCMS(方法A) : 457.2(M+H)。

## 【0111】

中間体C18 : {2-ヒドロキシ-4-[((R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル)-アミノ]ブチリルアミノ}-酢酸メチルエステル

## 【化53】



30

{2-ヒドロキシ-4-[((R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル)-アミノ]-ブチリルアミノ}-酢酸メチルエステルを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(243mg、1mmol)およびイソシアノ-酢酸メチルエステル(110mg、1mmol)から、手順Dに従い、無色液体(185mg、51%)として調製した。

40

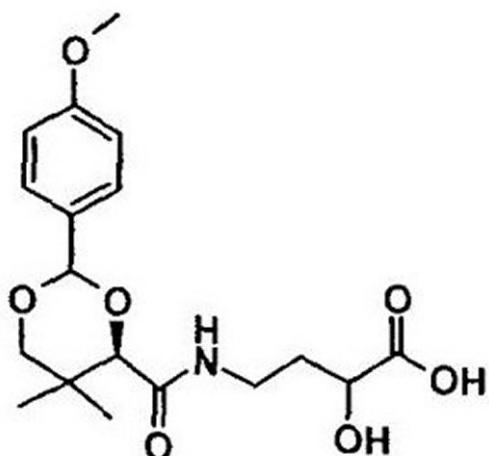
LCMS(方法A) : 361.3(M+H)。

## 【0112】

中間体D1 : 2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシフェニル)-5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酢酸

50

## 【化54】



10

ステップ1：2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸エチルエステル

乾燥 D C M ( 2 0 0 m L ) 中の、Journal Organic Letters, 6(26), 4801-4803; 2004 に記載の手順に従い得られた ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 ( 1 2 g, 4 5 . 1 m m o l ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 7 8 . 6 m L, 0 . 3 7 5 m o l ) の溶液へ、 0 °C で、 H O B t ( 2 1 . 9 g, 0 . 1 6 2 m o l ) 、 E D C . H C l ( 2 5 . 8 g, 0 . 1 3 5 m o l ) を、 続いてエチル 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシブタン酸 . H C l ( 9 g, 4 9 . 6 m m o l ) を、 加えた。反応混合物を 0 °C で 2 h 、 R T でもう 1 h 、 搅拌した。完了後、それを D C M で抽出し、 N a 2 S O 4 上で乾燥させ、 減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ ( D C M : M e O H 、 8 : 1 ) で精製することによって、無色液体 ( 1 2 g, 6 7 % ) が得られた。

L C M S ( 方法 A 、 E L S D ) : 3 9 6 . 3 ( M + H ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 7.52 ( t, J = 5.9 Hz, 1H ), 7.41 ( d, J = 6.6 Hz, 2H ), 6.91 ( d, J = 4.8 Hz, 2H ), 5.50 ( s, 1H ), 5.46 ( d, J = 5.6 Hz, 1H ), 4.09-4.01 ( m, 4H ), 3.81 ( s, 3H ), 3.66-3.59 ( m, 2H ), 3.27-3.12 ( m, 2H ), 1.81-1.69 ( m, 1H ), 1.63-1.60 ( m, 1H ), 1.21 ( t, J = 7.1 Hz, 3H ), 1.04 ( s, 3H ), 0.91 ( s, 3H ).

20

30

## 【0113】

ステップ2：2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸 TH F : H<sub>2</sub>O ( 1 : 1 、 8 0 m L ) 中の 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸エチルエステル ( 1 0 g, 2 5 . 3 m m o l ) の溶液へ、 L i O H . H<sub>2</sub>O ( 3 g, 7 5 . 9 m m o l ) を加え、 0 °C で 2 h 、 R T でもう 1 h 、 搅拌した。反応完了後、溶媒を真空下で除去し、残渣を水および E t O A c で希釈した。その後、水層を pH = 6 まで酸性化し、 E t O A c で抽出した。合わせた有機層を N a 2 S O 4 上で乾燥させ、 減圧下で濃縮することによって、表題の化合物が無色ゴム ( 9 g, 9 9 % ) として得られた。

40

L C M S ( 方法 A ) : 3 6 8 . 3 ( M + H ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 7.51 ( t, J = 4.0 Hz, 1H ), 7.44 ( d, J = 6.9 Hz, 2H ), 6.92 ( d, J = 6.8 Hz, 2H ), 5.51 ( s, 1H ), 4.07 ( s, 1H ), 3.95-3.94 ( m, 1H ), 3.75 ( s, 3H ), 3.65-3.61 ( m, 2H ), 3.33-3.13 ( m, 2H ), 1.90-1.82 ( m, 1H ), 1.61-1.53 ( m, 1H ), 1.01 ( s, 3H ), 0.94 ( s, 3H ).

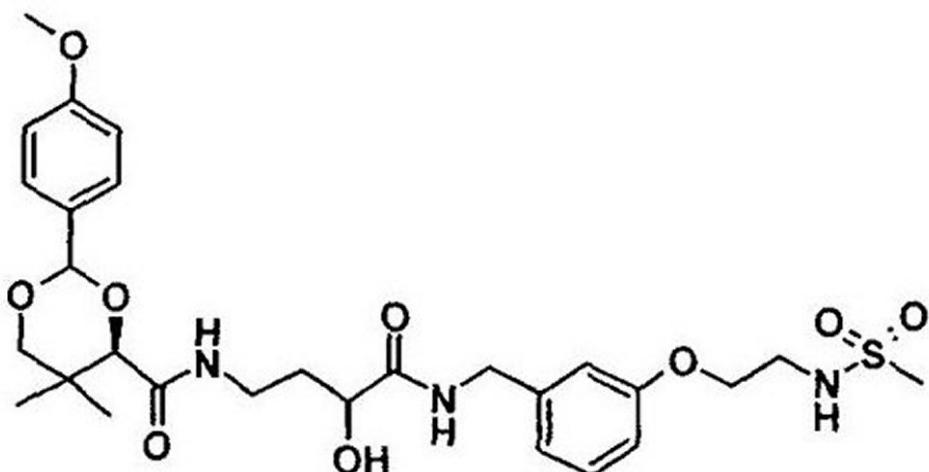
## 【0114】

中間体 E 1 : ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ]

50

ジオキサン - 4 - カルボン酸 { 3 - ヒドロキシ - 3 - 3 - 2 - メタンスルホニルアミノ - エトキシ ) - ベンジルカルバモイル ] - プロピル } - アミド

【化 5 5】



10

( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 { 3 - ヒドロキシ - 3 - 3 - 2 - メタンスルホニルアミノ - エトキシ ) - ベンジルカルバモイル ] - プロピル } - アミドを、2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸 ( 367 mg, 1 mmol ) および N - [ 2 - ( 3 - アミノメチル - フエノキシ ) - エチル ] - メタンスルホンアミド ( 243 mg, 1 mmol ) から、一般的な手順 E に従い、無色液体 ( 225 mg, 38 % ) として合成した。

20

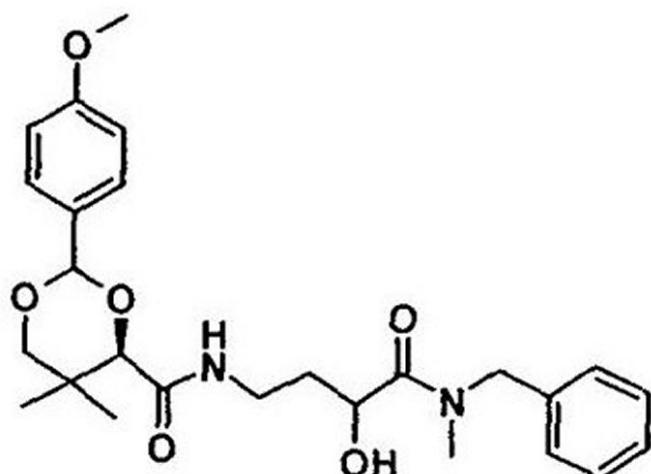
L C M S ( 方法 A ) : 594.3 ( M + H ) 。

【 0115 】

中間体 E 2 : ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 [ 3 - ( ベンジル - エチル - カルバモイル ) - 3 - ヒドロキシ - プロピル ] - アミド

30

【化 5 6】



40

( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 [ 3 - ( ベンジル - エチル - カルバモイル ) - 3 - ヒドロキシ - プロピル ] - アミドを、2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸 ( 367 mg, 1 mmol ) から、一般的な手順 E に従い、無色液体 ( 225 mg, 38 % ) として合成した。

50

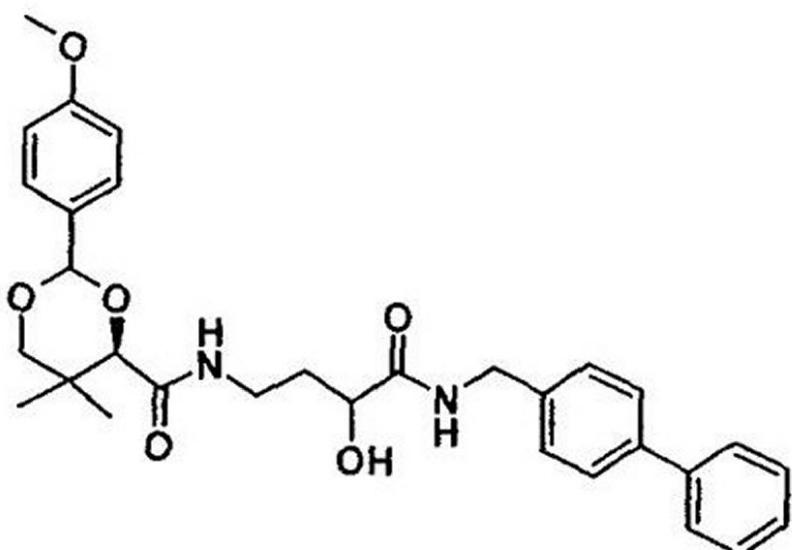
m g、1 mmol) およびベンジル-メチル-アミン(120 mg、1 mmol)から、一般的な手順Eに従い、淡黄色液体(198 mg、42%)として合成した。

L C M S (方法A) : 470.2 (M+H)。

**【0116】**

中間体E3 : (R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-[ビフェニル-4-1メチル]-カルバモイル]-3-ヒドロキシ-プロピル}-アミド

**【化57】**



10

20

30

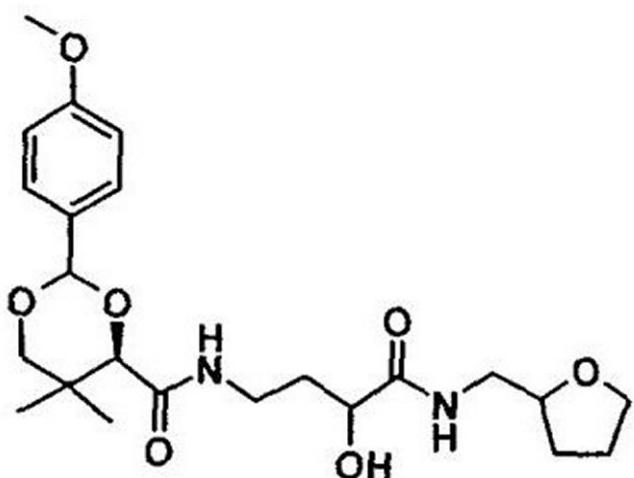
(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-[ビフェニル-4-1メチル]-カルバモイル]-3-ヒドロキシ-プロピル}-アミドを、(2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酪酸(367 mg、1 mmol)およびビフェニル-4-イル-メチルアミン(182 mg、1 mmol)から、一般的な手順Eに従い、淡黄色液体(290 mg、54%)として合成した。

L C M S (方法A) : 553.3 (M+H)。

**【0117】**

中間体E4 : (R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-カルバモイル}-プロピル}-アミド

【化58】



10

(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-カルバモイル]-プロピル}-アミドを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酪酸(367mg、1mmol)および(テトラヒドロ-フラン-2-イル)-メチルアミン(100mg、1mmol)から、一般的な手順Eに従い、淡黄色液体(215mg、48%)として調製した。

20

L C M S (方法A) : 451.2 (M + H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.7 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.5 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.4 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.9 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.7 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.5 (s, 1H), 4.1 (s, 1H), 3.8 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.73-3.58 (m, 4H), 3.15-3.10 (m, 4H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.60-1.42 (m, 2H), 1.0 (s, 3H), 0.9 (s, 3H)。

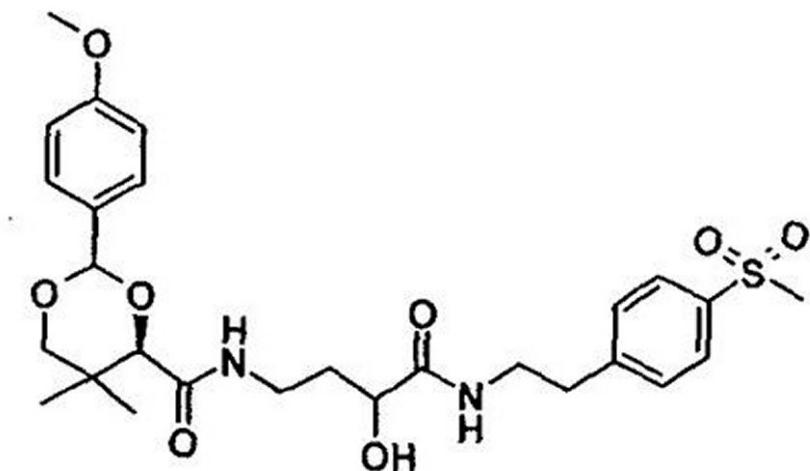
20

【0118】

中間体E5 : (R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-2-4-メタンスルホニル-フェニル}-エチルカルバモイル]-プロピル}-アミド

30

【化59】



40

(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-2-4-メタンスルホニル-フェニル}-エチルカルバモイル]-プロピル}-アミドを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]

50

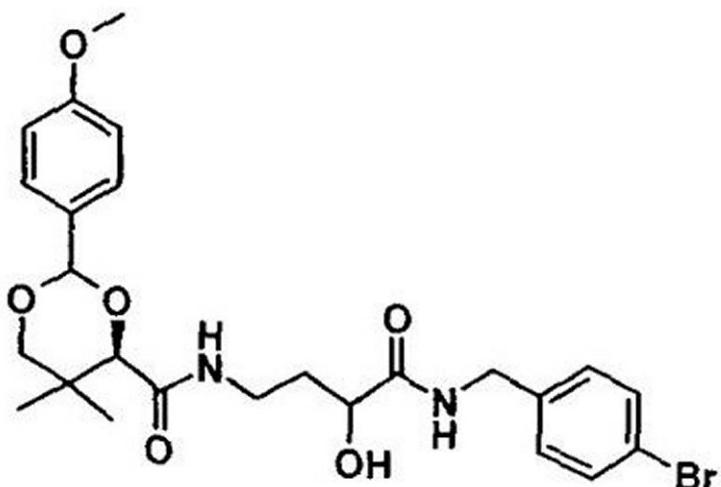
- アミノ } - 酪酸 (367 mg、1 mmol) および 2 - (4 - メタンスルホニル - フェニル) - エチルアミン (198 mg、1 mmol) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色液体 (310 mg、57%) として合成した。

L C M S (方法 A) : 549.3 (M + H)。

【0119】

中間体 E 6 : (R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 - カルボン酸 [3 - (4 - ブロモ - ベンジルカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - プロピル] - アミド

【化60】



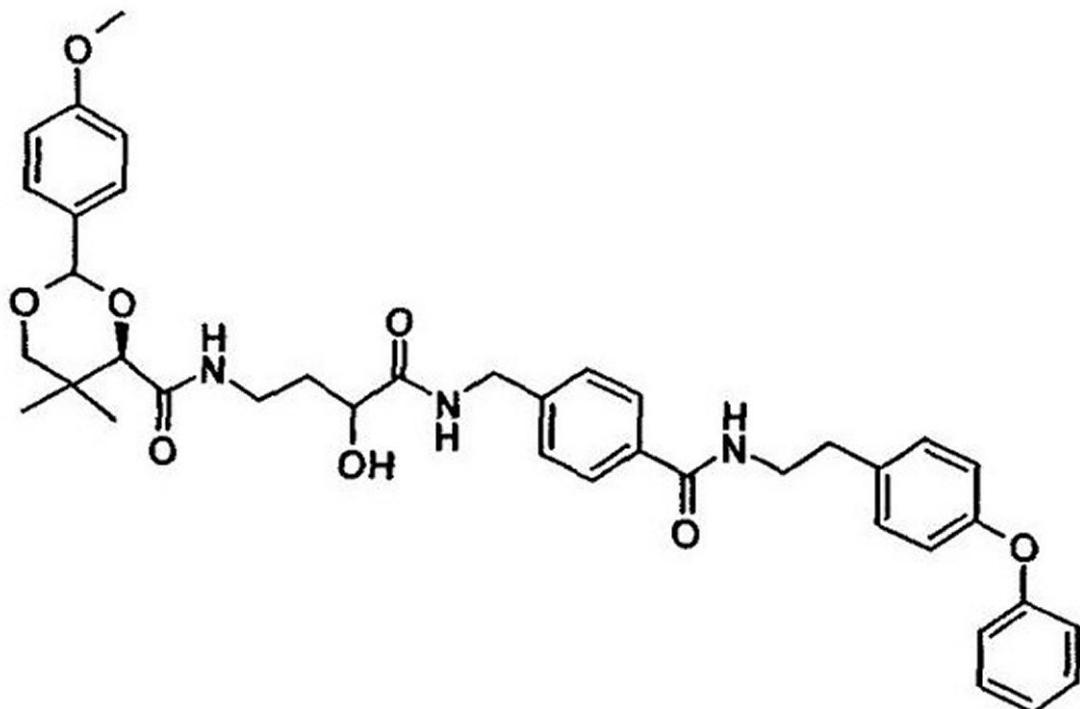
(R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 - カルボン酸 [3 - (4 - ブロモ - ベンジルカルバモイル) - 3 - ヒドロキシ - プロピル] - アミドを、2 - ヒドロキシ - 4 - { [(R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 - カルボニル] - アミノ } - 酪酸 (367 mg、1 mmol) および 4 - ブロモ - ベンジルアミン (185 mg、1 mmol) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色ゴム状液体 (285 mg、62%) として合成した。

L C M S (方法 A) : 536.0 (M + H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.4 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.2 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 5.7 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.2 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 4.0 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.9 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.6 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.19-3.16 (m, 4H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.4 (s, 6H), 1.0 (s, 3H), 0.8 (s, 3H).

【0120】

中間体 E 7 : (R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 - カルボン酸 (3 - ヒドロキシ - 3 - 4 - 2 - (4 - フェノキシ - フェニル) - エチルカルバモイル] - ベンジルカルバモイル} - プロピル] - アミド

## 【化61】



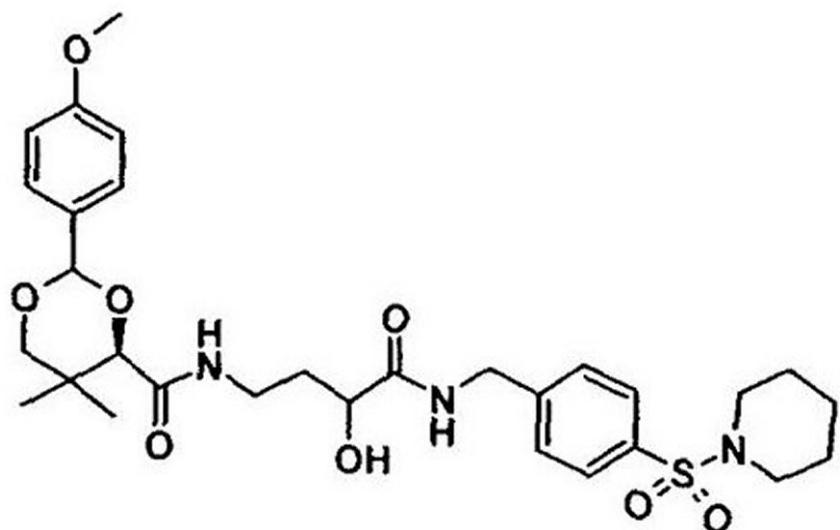
(R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 (3 - ヒドロキシ - 3 - 4 - 2 - (4 - フエノキシ - フェニル) - エチルカルバモイル] - ベンジルカルバモイル} - プロピル) - アミドを、2 - ヒドロキシ - 4 - { [ (R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル] - アミノ} - 酪酸 (367 mg、1 mmol) および 2 - (4 - フエノキシ - フェニル) - エチルアミン (12 mg、1 mmol) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色液体 (375 mg、67%) として合成した。

L C M S (方法 A) : 563.3 (M + H)。

## 【0121】

中間体 E8 : (R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 {3 - ヒドロキシ - 3 - 4 - ピペリジン - 1 - スルホニル) - ベンジルカルバモイル} - プロピル} - アミド

## 【化62】



(R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン

50

- 4 - カルボン酸 { 3 - ヒドロキシ - 3 - 4 - ピペリジン - 1 - スルホニル ) - ベンジルカルバモイル ] - プロピル } - アミドを、2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸 ( 367 mg, 1 mmol ) および 4 - ( ピペリジン - 1 - スルホニル ) - ベンジルアミン ( 253 mg, 1 mmol ) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色液体 ( 320 mg, 53 % ) として合成した。

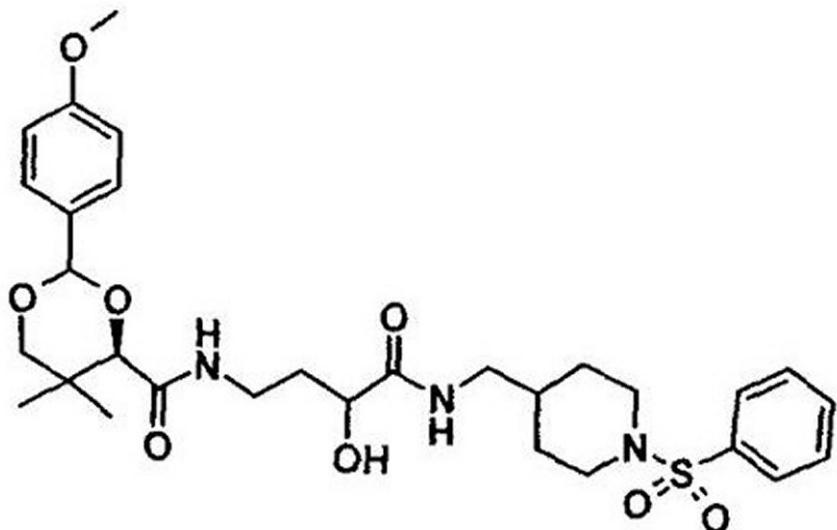
L C M S ( 方法 A ) : 604.2 ( M + H ) 。

**【 0122 】**

中間体 E 9 : ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 { 3 - [ ( 1 - ベンゼンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 3 - ヒドロキシ - プロピル } - アミド

10

**【 化 63 】**



20

( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 { 3 - ( 1 - ベンゼンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 3 - ヒドロキシ - プロピル } - アミドを、2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸 ( 300 mg, 1 mmol ) および ( 4 - ベンゼンスルホニル - ピペリジニル ) - メチルアミン ( 243 mg, 1 mmol ) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色液体 ( 280 mg, 53 % ) として合成した。

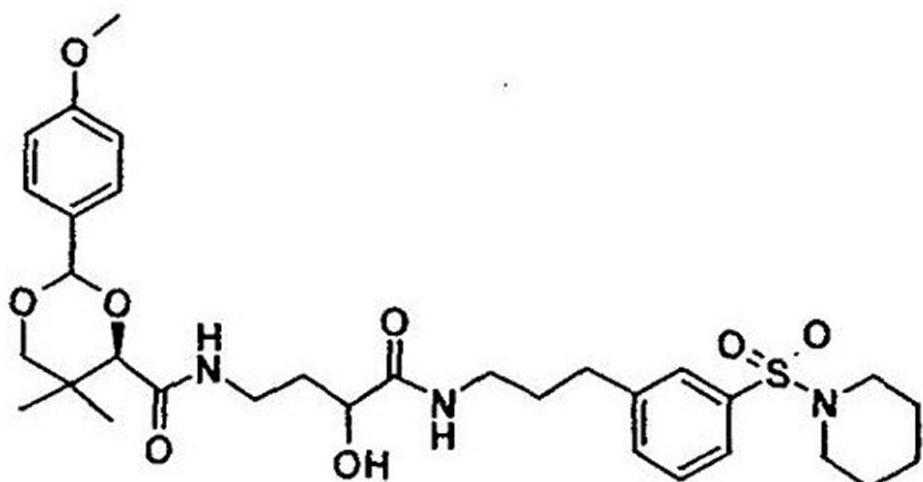
30

L C M S ( 方法 A ) : 604.2 ( M + H ) 。

**【 0123 】**

中間体 E 10 : ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 { 3 - ヒドロキシ - 3 - 3 - 3 - ( ピペリジン - 1 - スルホニル ) - フェニル ] - プロピルカルバモイル } - プロピル } - アミド

## 【化 6 4】



10

(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-3-3-3-(ピペリジン-1-スルホニル)-フェニル]-プロピルカルバモイル}-プロピル)-アミドを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酪酸(367mg、1mmol)および3-[3-(ピペリジン-1-スルホニル)-フェニル]-プロピルアミン(281mg、1mmol)から、一般的な手順Eに従い、淡黄色液体(285mg、45%)として合成した。

20

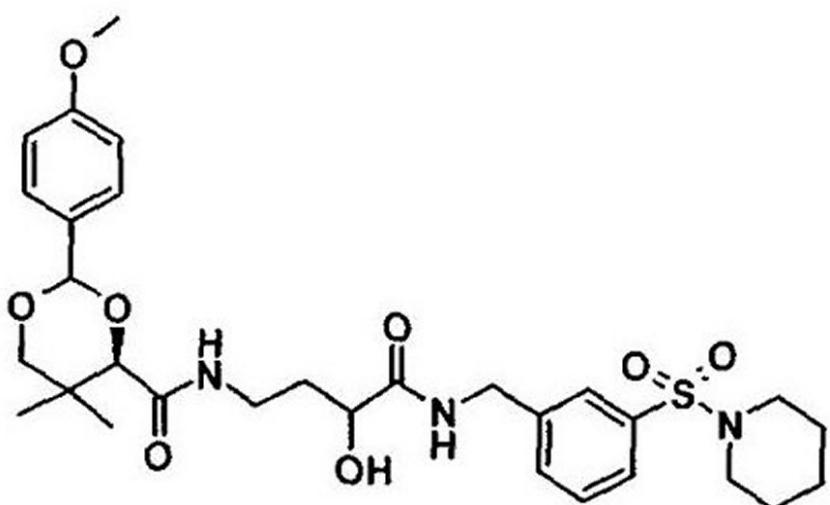
L C M S (方法A) : 632.2 (M+H)。

## 【0124】

中間体E11：(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-3-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミド

20

## 【化 6 5】



30

40

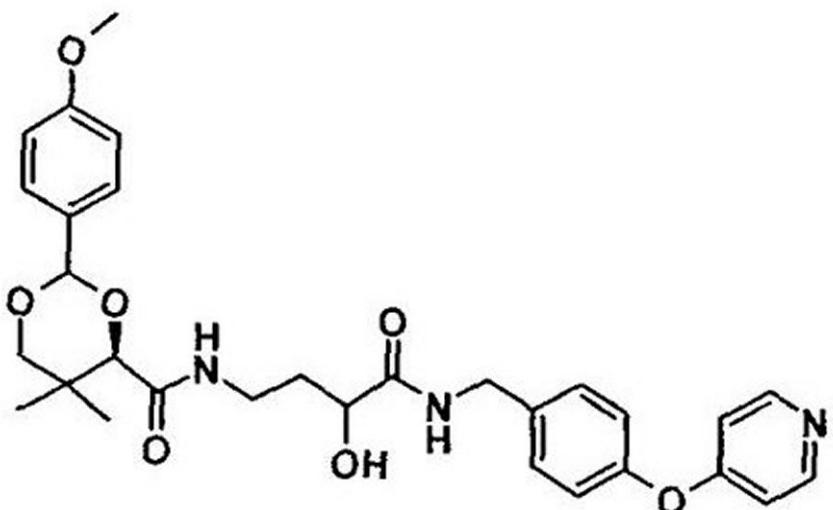
(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-3-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミドを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酪酸(367mg、1mmol)および3-[3-(ピペリジン-1-スルホニル)-フェニル]-ベンジルアミン(253mg、1mmol)から、一般的な手順Eに従い、淡黄色液体(315mg、52%)として合成した。

50

L C M S (方法A) : 604.2 (M + H)。

【0125】

中間体E12 : (R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-4-ピリジン-4-イルオキシ)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミド  
【化66】



10

20

30

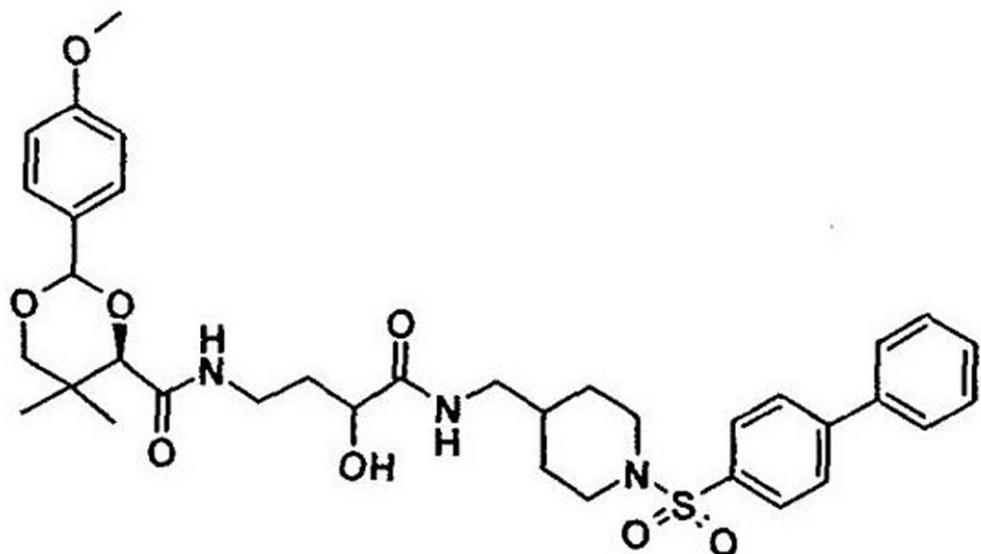
(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-4-ピリジン-4-イルオキシ)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミドを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酪酸(367mg、1mmol)および4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンジルアミン(199mg、1mmol)から、一般的な手順Eに従い、淡黄色ゴム状液体(258mg、47%)として合成した。

L C M S (方法A) : 550.2 (M + H)。

【0126】

中間体E13 : (R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-{[1-(ビフェニル-4-スルホニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバモイル}-3-ヒドロキシ-プロピル}-アミド

## 【化67】



(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-{[1-(ビフェニル-4-スルホニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバモイル}-3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酪酸(367mg、1mmol)および4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンジルアミン(329mg、1mmol)から、一般的な手順Eに従い、淡黄色液体(320mg、47%)として合成した。

L C M S (方法A) : 680.2 (M+H)。

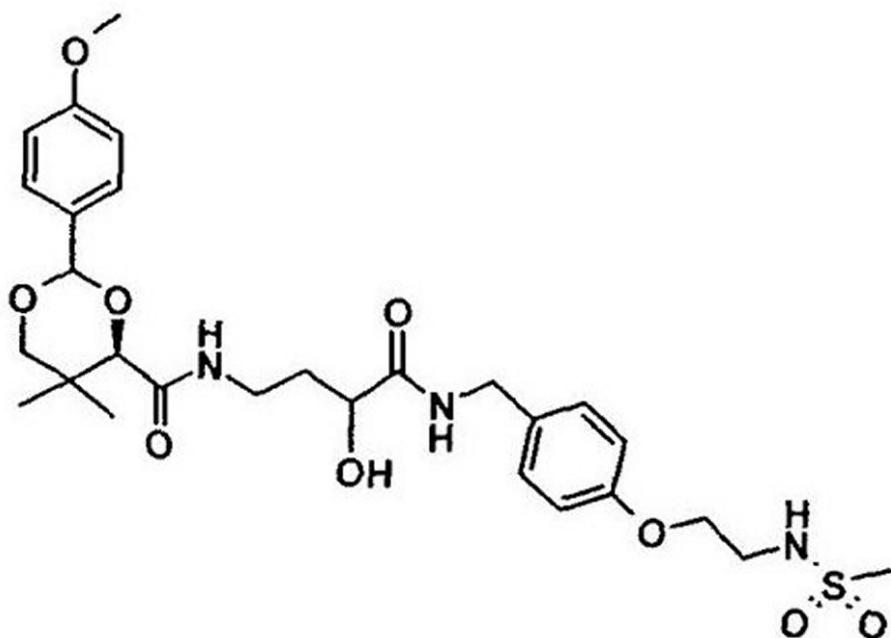
## 【0127】

中間体E14:(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-[4-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミド

20

30

## 【化68】



50

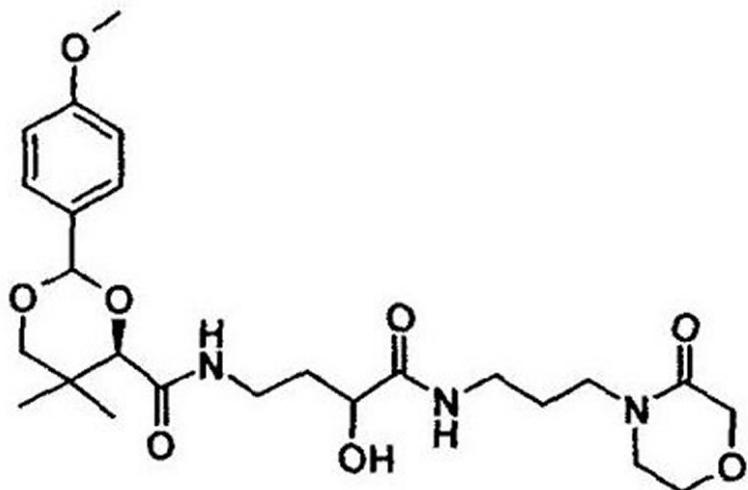
(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-[4-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミドを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酪酸(367mg、1mmol)および4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンジルアミン(243mg、1mmol)から、一般的な手順Eに従い、淡黄色液体(290mg、49%)として合成した。

LCMS(方法A): 593.0(M+H)。

#### 【0128】

中間体E15:(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-[3-3-3-オキソ-モルホリン-4-イル]-プロピルカルバモイル]-プロピル}-アミド

#### 【化69】



10

20

30

40

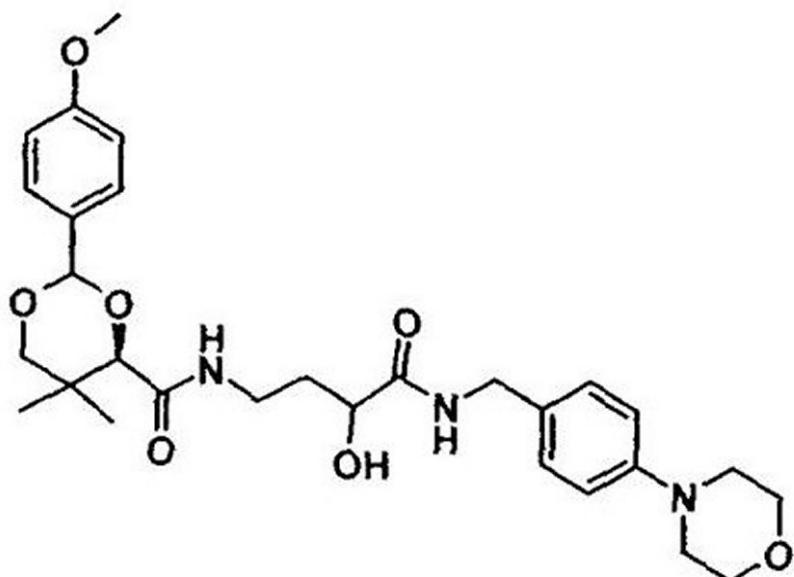
(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-3-3-オキソ-モルホリン-4-イル}-プロピルカルバモイル]-プロピル}-アミドを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酪酸(367mg、1mmol)および4-(3-アミノ-プロピル)-モルホリン-3-オン(157mg、1mmol)から、一般的な手順Eに従い、淡黄色液体(282mg、55%)として合成した。

LCMS(方法A): 508.3(M+H)。

#### 【0129】

中間体E16:(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(4-モルホリン-4-イル-ベンジルカルバモイル]-プロピル]-アミド

【化70】



10

20

30

40

50

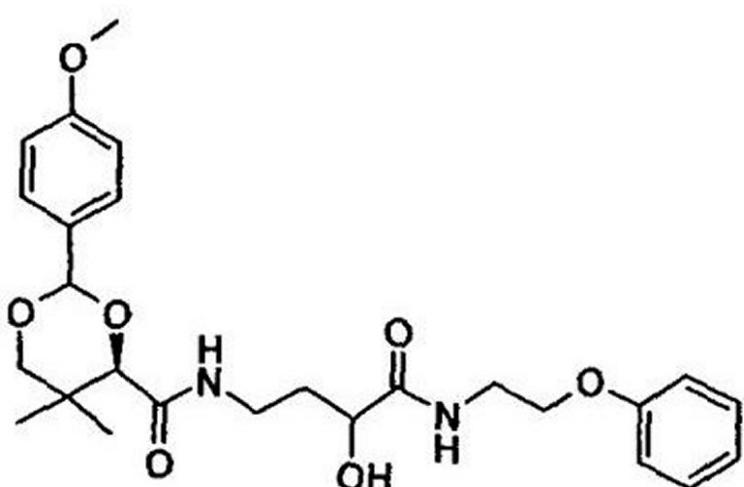
(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(4-モルホリン-4-イル-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミドを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酪酸(367mg、1mmol)および4-(3-アミノ-プロピル)-モルホリン-3-オン(191mg、1mmol)から、一般的な手順Eに従い、淡黄色液体(265mg、49%)として合成した。

L C M S (方法A) : 542.3 (M + H)。

【0130】

中間体E17：(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(2-フェノキシ-エチルカルバモイル)-プロピル]-アミド

【化71】



(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(2-フェノキシ-エチルカルバモイル)-プロピル]-アミドを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酪酸(367mg、1mmol)および2-フェノキシ-エチルアミン(136mg、1mmol)

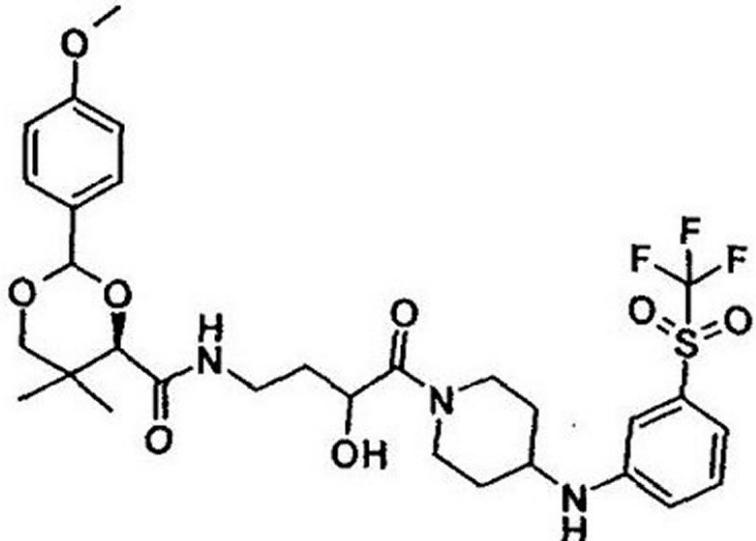
) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色液体 (228 mg、47%) として合成した。

L C M S (方法 A) : 487.2 (M + H)。

**【0131】**

中間体 E 18 : (R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸 {3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-[4-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド

**【化72】**



(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸 {3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-[4-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミドを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酪酸 (367 mg、1 mmol) およびピペリジン-4-イル-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニル)-アミン (307 mg、1 mmol) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色液体 (415 mg、63%) として合成した。

L C M S (方法 A) : 659.2 (M + H)。

**【0132】**

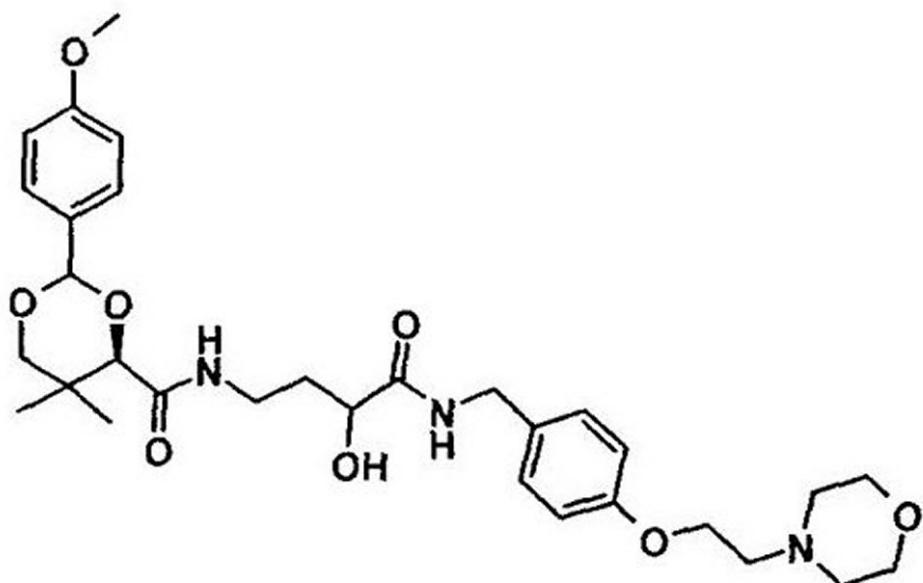
中間体 E 19 : (R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸 {3-ヒドロキシ-3-4-2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミド

10

20

30

## 【化73】



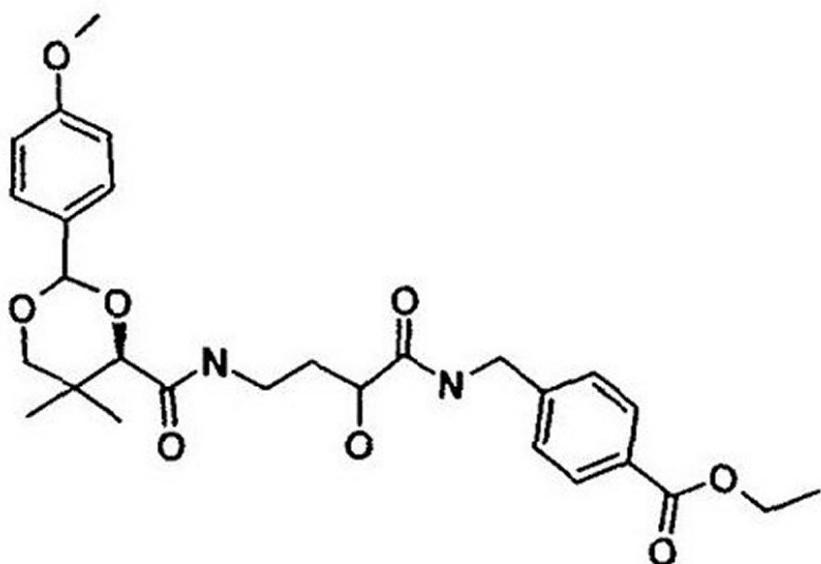
(R)-2-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-4-2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミドを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酪酸(367mg、1mmol)および4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンジルアミン(235mg、1mmol)から、一般的な手順Eに従い、淡黄色液体(340mg、58%)として合成した。

L C M S (方法A) : 584.2 (M + H)。

## 【0133】

中間体E20: 4-[2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-ブチリルアミノ]-メチル]-安息香酸エチルエステル

## 【化74】



4-[2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-ブチリルアミノ]-メチル]-安息香酸エチルエステルを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-ア

ミノ} - 酪酸 (350 mg、1 mmol) および 4 - アミノメチル - 安息香酸エチルエステル (362 mg、1 mmol) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色液体 (412 mg、45%) として合成した。

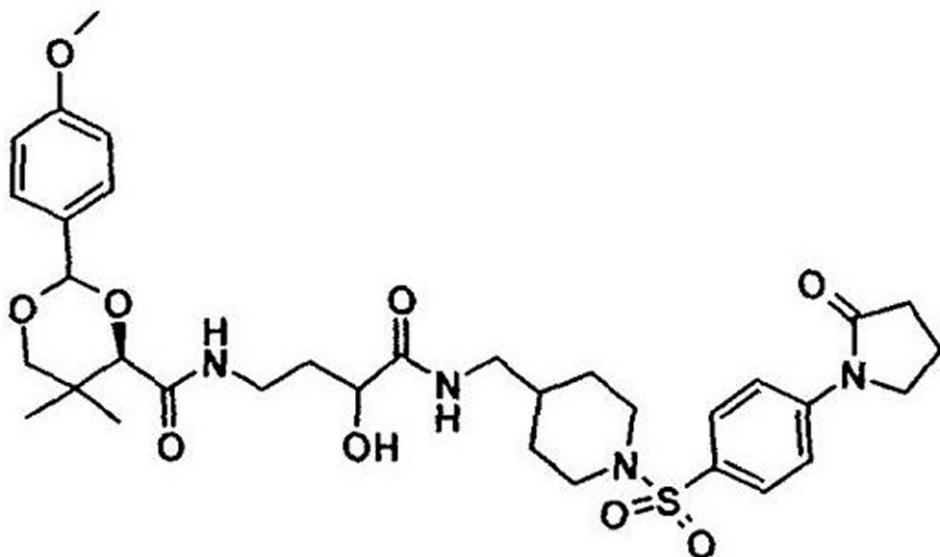
L C M S (方法 A) : 529.3 (M + H)。

**【0134】**

中間体 E 21 : (R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 - カルボン酸 [3 - ヒドロキシ - 3 - ({1 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゼンスルホニル] - ピペリジン - 4 - イルメチル} - カルバモイル) - プロピル] - アミド

**【化75】**

10



20

(R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 - カルボン酸 [3 - ヒドロキシ - 3 - ({1 - [4 - (2 - オキソ - ピロリジン - 1 - イル) - ベンゼンスルホニル] - ピペリジン - 4 - イルメチル} - カルバモイル) - プロピル] - アミドを、2 - ヒドロキシ - 4 - {[(R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 - カルボニル] - アミノ} - 酪酸 (367 mg、1 mmol) および 1 - [4 - (4 - アミノメチル - ピペリジン - 1 - スルホニル) - フェニル] - ピロリジン - 2 - オン (336 mg、1 mmol) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色液体 (415 mg、60%) として合成した。

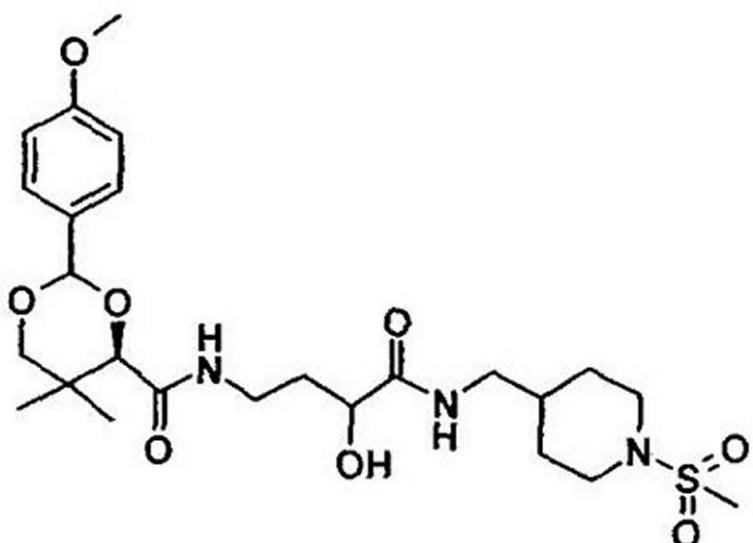
30

L C M S (方法 A) : 688.2 (M + H)。

**【0135】**

中間体 E 22 : (R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 - カルボン酸 {3 - ヒドロキシ - 3 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - カルバモイル} - プロピル] - アミド

## 【化76】



10

(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-[[(1-メタンスルホニル)プロピル]アミド]を、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]アミノ}-酪酸(367mg、1mmol)および(1-メタンスルホニル-ビペリジン-4-イル)-メチルアミン(191mg、1mmol)から、一般的な手順Eに従い、淡黄色液体(325mg、60%)として合成した。

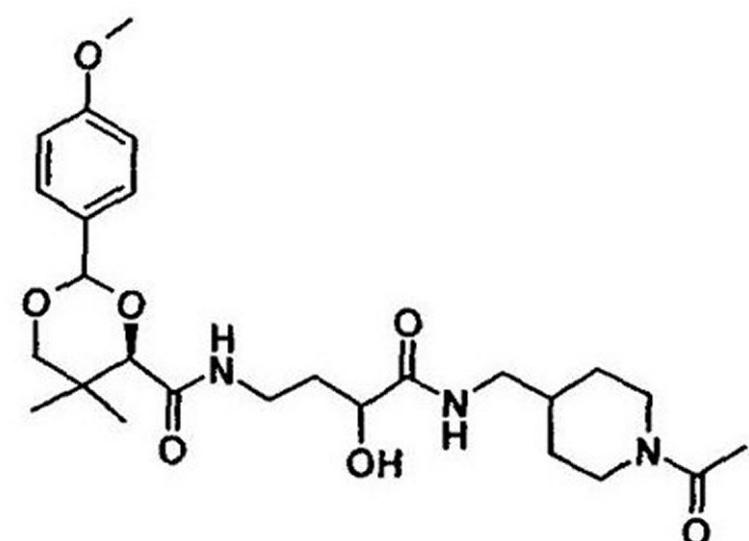
20

LCMS(方法A): 542.3(M+H)。

## 【0136】

中間体E23:(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-[[(1-アセチル-ビペリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-3-ヒドロキシ-プロピル]アミド}

30



40

(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-[[(1-アセチル-ビペリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-3-ヒドロキシ-プロピル]アミド]を、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]アミノ}-酪酸(365mg、1mmol)および1-(4-アミノメチル-ビペリジン-1-イル)-エタノン(350mg、1mmol)から、一般的な手順Eに従い

50

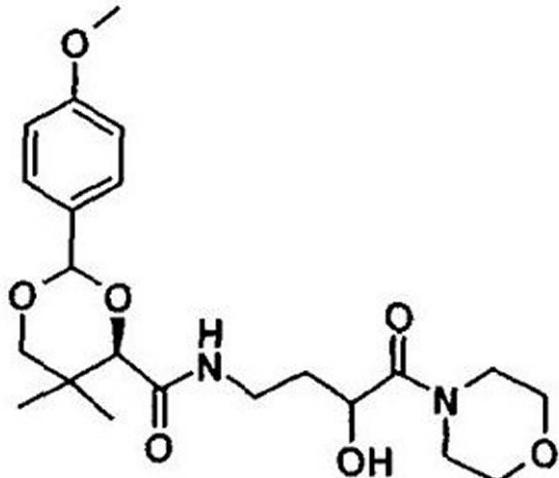
、淡黄色液体(285mg、56%)として合成した。

L C M S (方法A) : 506.2 (M + H)。

【0137】

中間体E24 : (R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチル)-アミド

【化78】



10

20

(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチル)-アミドを、2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-酪酸(367mg、1mmol)およびモルホリン(86mg、1mmol)から、一般的な手順Eに従い、淡黄色ゴム状液体(230mg、53%)として合成した。

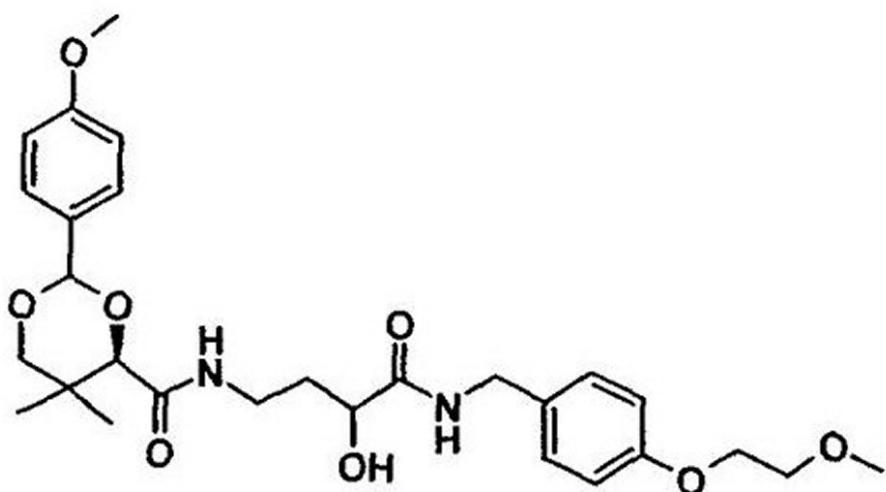
L C M S (方法A) : 438.3 (M + H)。

【0138】

30

中間体E25 : (R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミド

【化79】



40

(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン

50

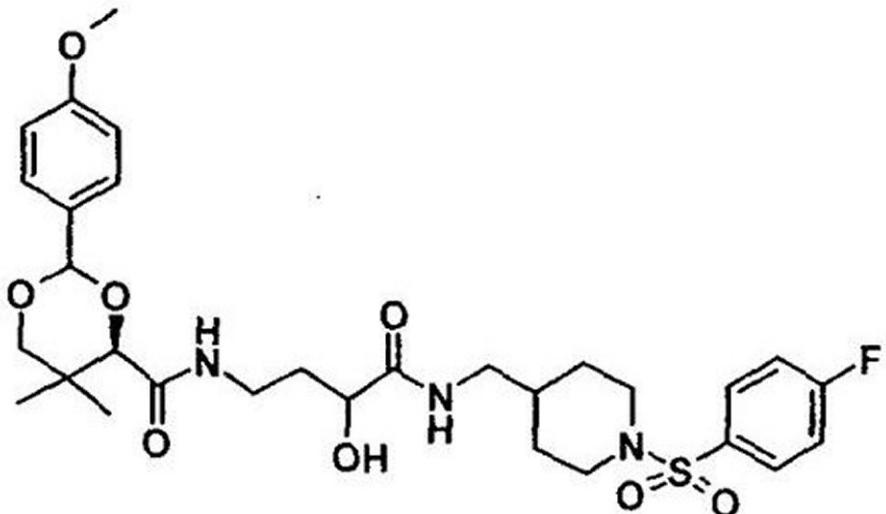
- 4 - カルボン酸 { 3 - ヒドロキシ - 3 - [ 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンジルカルバモイル ] - プロピル } - アミドを、2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸 ( 367 mg, 1 mmol ) および 4 - ( 2 - メトキシ - エトキシ ) - ベンジルアミン ( 180 mg, 1 mmol ) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色液体 ( 375 mg, 70 % ) として合成した。

L C M S ( 方法 A ) : 531.3 ( M + H ) 。

**【 0139 】**

中間体 E 26 : ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 ( 3 - { [ 1 - ( 4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - 3 - ヒドロキシ - プロピル ) - アミド

**【 化 80 】**



( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 ( 3 - { [ 1 - ( 4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - 3 - ヒドロキシ - プロピル ) - アミドを、2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸 ( 367 mg, 1 mmol ) および ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) スルホニル ) ピペリジン - 4 - イル ( 271 mg, 1 mmol ) から、一般的な手順に従い、淡黄色ゴム状液体 ( 360 mg, 58 % ) として合成した。

L C M S ( 方法 A ) : 623.2 ( M + H ) 。

**【 0140 】**

中間体 E 27 : ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 ( 3 - { [ 1 - ( 3 - フルオロ - ベンゼンスルホニル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - 3 - ヒドロキシ - プロピル ) - アミド

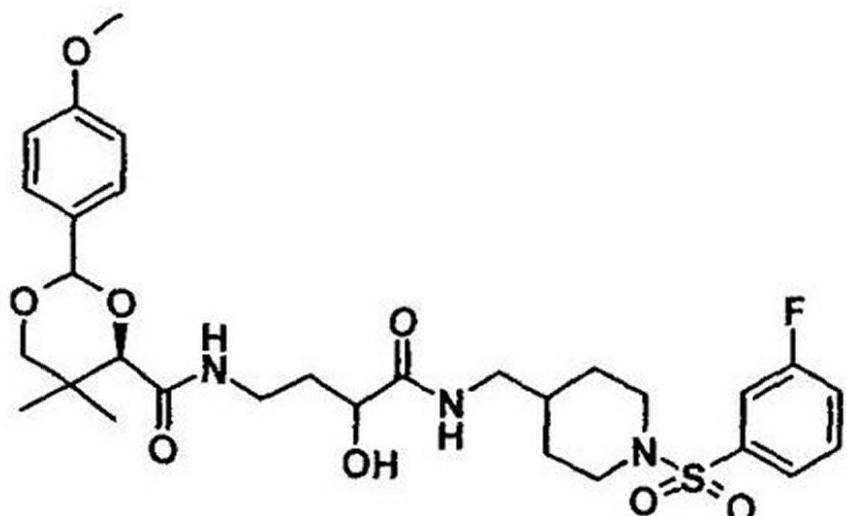
10

20

30

40

## 【化 8 1】



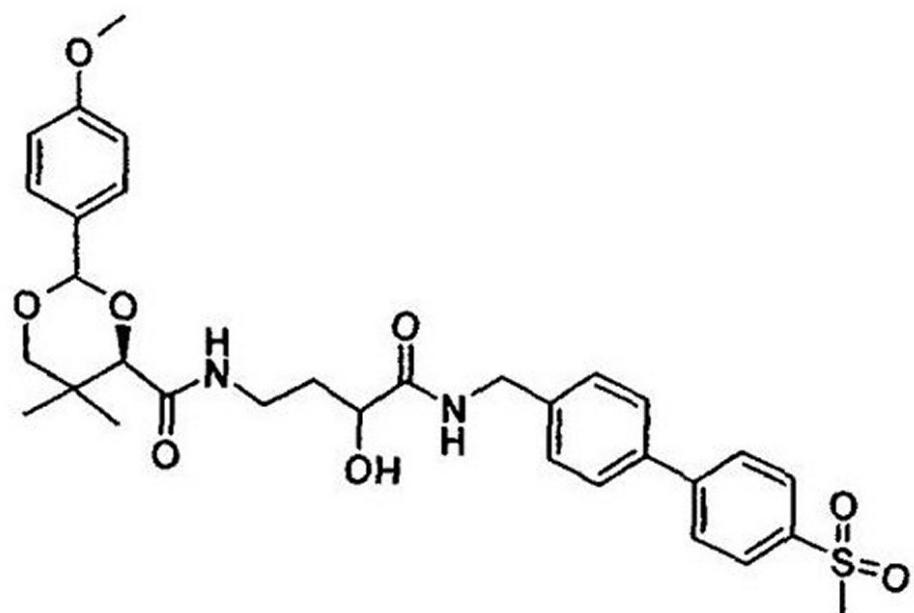
(R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 - カルボン酸 (3 - { [1 - (3 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - カルバモイル} - 3 - ヒドロキシ - プロピル) - アミドを、2 - ヒドロキシ - 4 - { [(R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 - カルボニル] - アミノ} - 酪酸 (367 mg, 1 mmol) および [1 - (3 - フルオロ - ベンゼンスルホニル) - ピペリジン - 4 - イル] - メチルアミン (271 mg, 1 mmol) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色液体 (280 mg, 45%) として合成した。

L C M S (方法 A) : 623.0 (M + H)。

## 【0141】

中間体 E28 : (R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 - カルボン酸 { 3 - ヒドロキシ - 3 - (4' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - カルバモイル } - プロピル } - アミド

## 【化 8 2】



(R) - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - 5 , 5 - ジメチル - [1 , 3] ジオキサン - 4 - カルボン酸 { 3 - ヒドロキシ - 3 - (4' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イルメチル) - カルバモイル } - プロピル } - アミドを、2 - ヒドロキシ - 4 - { [(R)

50

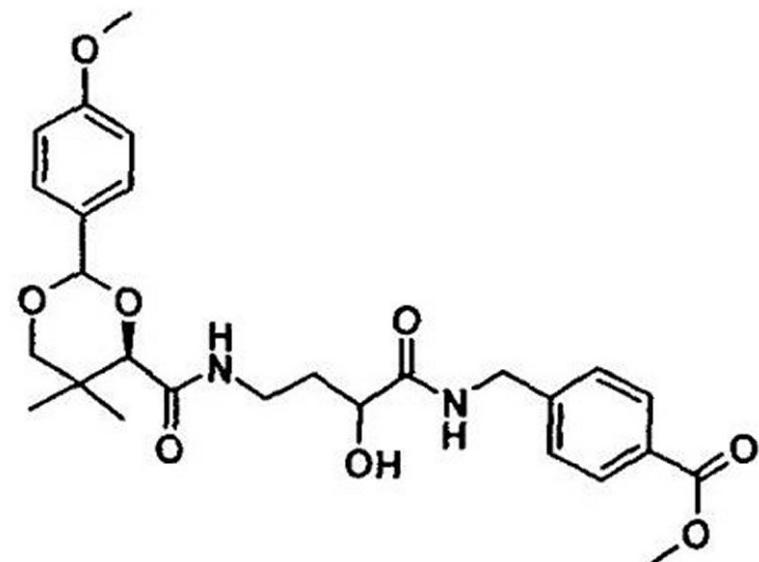
) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸 ( 367 mg, 1 mmol ) および ( 4 ' - メタンスルホニル - ビフェニル - 4 - イル ) - メチルアミン ( 260 mg, 1 mmol ) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色液体 ( 325 mg, 53 % ) として合成した。

L C M S ( 方法 A ) : 611.2 ( M + H ) 。

**【 0142】**

中間体 E 29 : 4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ブチリルアミノ ) - メチル ] - 安息香酸メチルエステル

**【 化 83】**



4 - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ブチリルアミノ ) - メチル ] - 安息香酸メチルエステルを、 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸 ( 367 mg, 1 mmol ) および 4 - アミノメチル - 安息香酸メチルエステル ( 167 mg, 1 mmol ) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色液体 ( 250 mg, 49 % ) として合成した。

L C M S ( 方法 A ) : 515.3 ( M + H ) 。

**【 0143】**

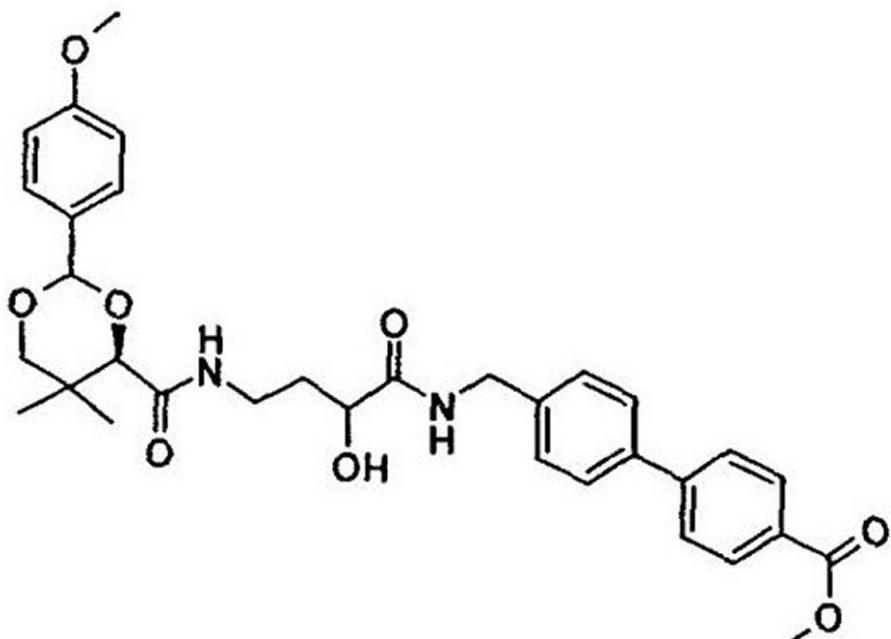
中間体 E 30 : 4 ' - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ブチリルアミノ ) - メチル ] - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル

10

20

30

## 【化 8 4】



10

20

30

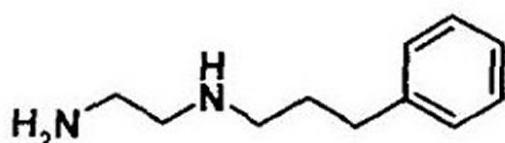
4' - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - ブチリルアミノ ) - メチル ] - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステルを、 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - 酪酸 ( 367 mg, 1 mmol ) および 4' - アミノメチル - ビフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステル ( 240 mg, 1 mmol ) から、一般的な手順 E に従い、淡黄色液体 ( 215 mg, 36 % ) として合成した。

L C M S ( 方法 A ) : 591.2 ( M + H ) 。

## 【 0144】

中間体 F 1 : N' - ( 3 - フェニル - プロピル ) - エタン - 1 , 2 - ジアミン

## 【化 8 5】



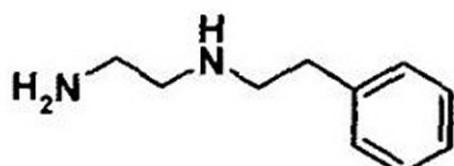
N' - ( 3 - フェニル - プロピル ) - エタン - 1 , 2 - ジアミンを、メタンスルホン酸 3 - フェニル - プロピルエステル ( 1.92 g, 9 mmol ) から、一般的な手順 F に従い、無色液体 ( 1.15 g, 72 % ) として調製した。

L C M S ( 方法 A ) : 179.2 ( M + H ) 。

## 【 0145】

中間体 F 2 : N' - フェネチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン

## 【化 8 6】



40

50

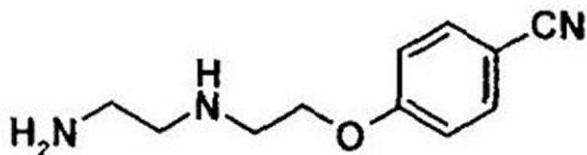
N' - フェネチル - エタン - 1 , 2 - ジアミンを、メタンスルホン酸フェネチルエステル ( 2 . 5 g 、 1 2 . 5 m m o l ) から、一般的な手順 F に従い、無色液体 ( 1 . 6 5 g 、 8 0 % ) として調製した。

L C M S ( 方法 A ) : 1 6 5 . 3 ( M + H ) 。

【 0 1 4 6 】

中間体 F 3 : 4 - [ 2 - ( 2 - アミノ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - ベンゾニトリル

【 化 8 7 】



10

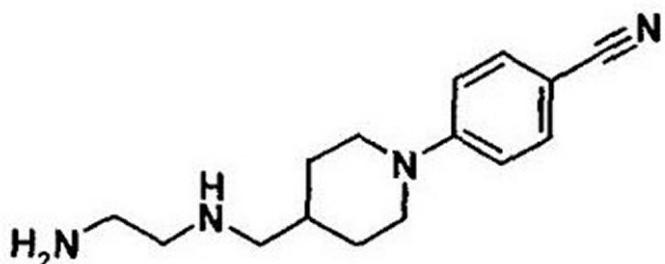
4 - [ 2 - ( 2 - アミノ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - ベンゾニトリルを、メタンスルホン酸 2 - ( 4 - シアノ - フェノキシ ) - エチルエステル ( 1 . 5 6 g 、 7 . 5 m m o l ) から、一般的な手順 F に従い、無色液体 ( 9 2 0 m g 、 6 0 % ) として調製した。

L C M S ( 方法 A ) : 2 0 6 . 3 ( M + H ) 。

【 0 1 4 7 】

中間体 F 4 : 4 - { 4 - [ ( 2 - アミノ - エチルアミノ ) - メチル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンゾニトリル

【 化 8 8 】



20

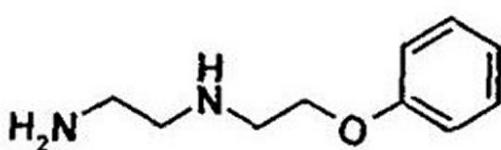
4 - { 4 - [ ( 2 - アミノ - エチルアミノ ) - メチル ] - ピペリジン - 1 - イル } - ベンゾニトリルを、メタンスルホン酸 4 - ( 4 - シアノ - フェニル ) - シクロヘキシリルメチルエステル ( 2 . 0 2 g 、 6 m m o l ) から、一般的な手順 F に従い、淡黄色液体 ( 9 2 0 m g 、 6 0 % ) として調製した。

L C M S ( 方法 A ) : 2 5 9 . 3 ( M + H ) 。

【 0 1 4 8 】

中間体 F 5 : N' - ( 2 - フェノキシ - エチル ) - エタン - 1 , 2 - ジアミン

【 化 8 9 】



30

N' - ( 2 - フェノキシ - エチル ) - エタン - 1 , 2 - ジアミンを、メタンスルホン酸 2 - フェノキシ - エチルエステル ( 1 . 5 6 g 、 7 . 2 m m o l ) から、一般的な手順 F に従い、無色液体 ( 8 2 0 m g 、 6 3 % ) として調製した。

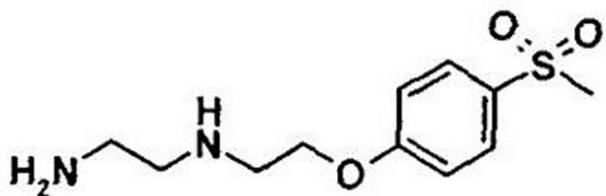
L C M S ( 方法 A ) : 1 8 1 . 2 ( M + H ) 。

【 0 1 4 9 】

40

50

中間体 F 6 : N' - (2 - (4 - (メチルスルホニル)フェノキシ)エチル)エタン - 1  
, 2 - ジアミン  
【化 9 0】



10

N' - (2 - (4 - (メチルスルホニル)フェノキシ)エチル)エタン - 1 , 2 - ジアミンを、メタンスルホン酸 2 - (4 - メタンスルホニル - フェノキシ) - エチルエステル (1 . 1 g、3 . 7 mmol) から、一般的な手順 F に従い、無色液体 (750 mg、78 %) として調製した。

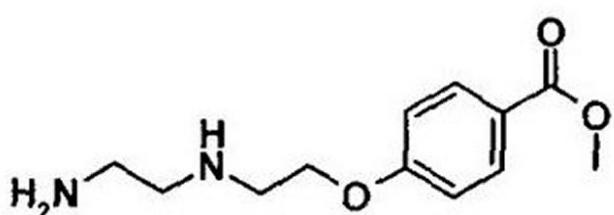
L C M S (方法 A、E L S D) : 259 . 3 (M + H)。

## 【0150】

中間体 F 7 : 4 - [2 - (2 - アミノ - エチルアミノ) - エトキシ] - 安息香酸メチルエステル

## 【化 9 1】

20



4 - [2 - (2 - アミノ - エチルアミノ) - エトキシ] - 安息香酸メチルエステルを、4 - (2 - メタンスルホニルホニルオキシ - エトキシ) - 安息香酸メチルエステル (1 . 6 g、5 . 8 mmol) から、一般的な手順 F に従い、無色液体 (650 mg、47 %) として調製した。

30

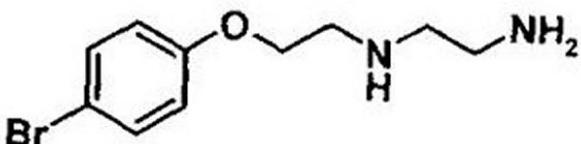
L C M S (方法 A、E L S D) : 239 . 3 (M + H)。

## 【0151】

中間体 F 8 : N' - (2 - (4 - プロモフェノキシ)エチル)エタン - 1 , 2 - ジアミン

## 【化 9 2】

40



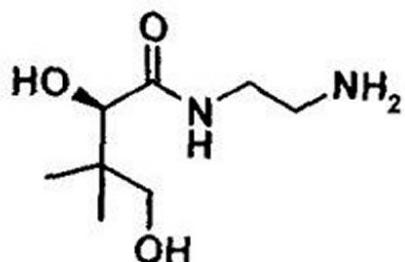
N' - (2 - (4 - プロモフェノキシ)エチル)エタン - 1 , 2 - ジアミンを、2 - (4 - プロモフェノキシ)エタノール (4 . 34 g、20 mmol) から、一般的な手順 F に従い、無色液体として調製することによって、表題の化合物 (3 . 86 g、72 %) が得られた。

L C M S (方法 A) : 261 . 2 (M + H)。

## 【0152】

中間体 G 1 : (R) - N - (2 - アミノ - エチル) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド

## 【化93】



10

(R)-N-(2-アミノエチル)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミドを、エタン-1,2-ジアミン(150mg、2mmol)およびD-パントラクトン(390mg、3mmol)から、一般的な手順Gに従い、淡黄色液体(150mg、37%)として調製した。

LCMS(方法A、ELSD) : 191.0 (M+H)。

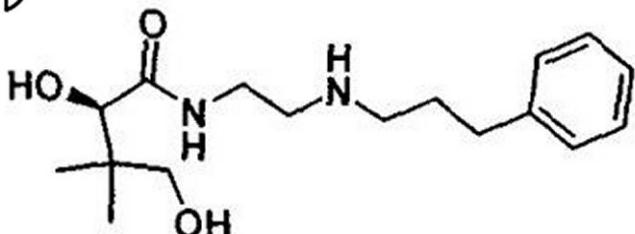
## 【0153】

中間体G2 : (R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-エチル]-ブチルアミド

## 【化94】

20

キラル



(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-エチル]-ブチルアミドを、N'--(3-フェニル-プロピル)-エタン-1,2-ジアミン(445mg、2.5mmol)およびD-パントラクトン(487mg、3.75mmol)から、一般的な手順Gに従い、無色液体(200mg、26%)として調製した。

30

LCMS(方法A) : 309.2 (M+H)。

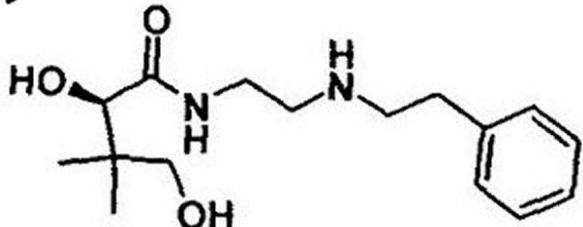
## 【0154】

中間体G3 : (R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(2-フェネチルアミノ-エチル)-ブチルアミド

## 【化95】

40

キラル



(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(2-フェネチルアミノ-エチル)-ブチルアミドを、N'-フェネチル-エタン-1,2-ジアミン(489mg、3mmol)およびD-パントラクトン(585mg、4.5mmol)から、一般的な

50

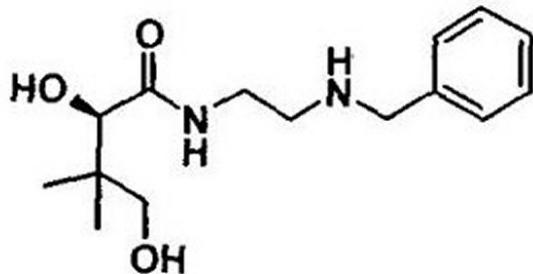
手順 G に従い、淡黄色液体（510 mg、58%）として調製した。

L C M S (方法 A) : 295.2 (M + H)。

**【0155】**

中間体 G 4 : (R)-N-(2-ベンジルアミノ-エチル)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

**【化96】**



10

(R)-N-(2-ベンジルアミノ-エチル)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、N'-ベンジル-エタン-1,3-ジアミン（656 mg、4 mmol）およびD-パントラクトン（640 mg、6 mmol）を使用する一般的な手順 G に従い、無色液体（305 mg、26%）として調製した。

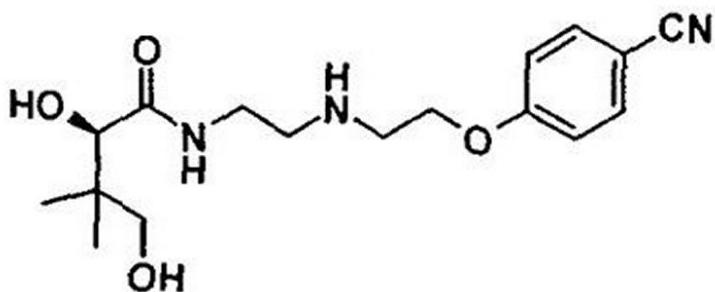
L C M S (方法 A、E L S D) : 281.0 (M + H)。

20

**【0156】**

中間体 G 5 : (R)-N-{2-[2-(4-シアノフェノキシ)-エチルアミノ]-エチル}-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

**【化97】**



30

(R)-N-{2-[2-(4-シアノフェノキシ)-エチルアミノ]-エチル}-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、4-(2-((2-アミノエチル)アミノ)エトキシ)ベンゾニトリル（717 mg、3.5 mmol）およびD-パントラクトン（682 mg、5.25 mmol）から、一般的な手順 G に従い、無色液体（520 mg、44%）として調製した。

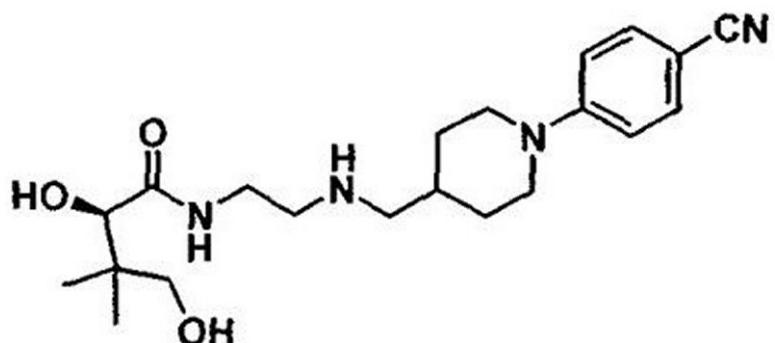
L C M S (方法 A) : 336.3 (M + H)。

40

**【0157】**

中間体 G 6 : (R)-N-(2-{[1-(4-シアノフェニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ}-エチル)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

## 【化98】



10

(R)-N-(2-{[1-(4-シアノフェニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-アミノ}-エチル)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、4-{4-[2-アミノエチルアミノ]-メチル}-ピペリジン-1-イル]-ベンゾニトリル(600mg、2.33mmol)およびD-パントラクトン(453mg、3.49mmol)から、一般的な手順Gに従い、淡黄色液体(560mg、62%)として調製した。

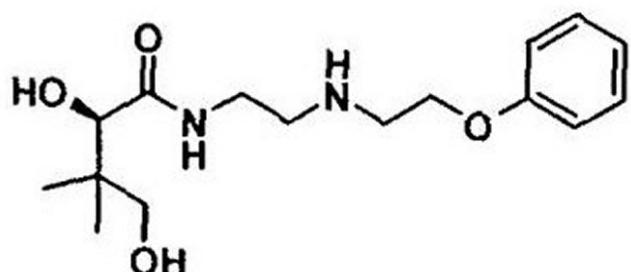
LCMS(方法A): 389.3(M+H)。

## 【0158】

20

中間体G7: (R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[2-(2-フェノキシ-エチルアミノ)-エチル]-ブチルアミド

## 【化99】



30

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[2-(2-フェノキシ-エチルアミノ)-エチル]-ブチルアミドを、N'-(2-フェノキシエチル)エタン-1,2-ジアミン(1.56g、8.7mmol)およびD-パントラクトン(1.51mmol、13mmol)から、一般的な手順Gに従い、無色液体(820mg、29%)として調製した。

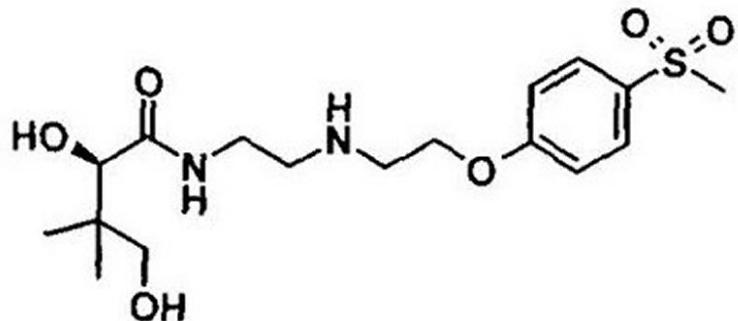
LCMS(方法A): 312.3(M+H)。

## 【0159】

40

中間体G8: (R)-2,4-ジヒドロキシ-N-[2-[2-(4-メタンスルホニル-フェノキシ)-エチルアミノ]-エチル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド

## 【化100】



10

(R)-2-[2-[(4-hydroxybutyryl)amino]ethyl]amino)-3,3-dimethylbutyl 4-methoxybenzenesulfonate (4 mmol) を、N,N'-[(2-(4-methoxybenzylidene)dipropyl)amino]dipropylamine (1.1 g, 4.2 mmol) および D-パントラクトン (744 mg, 6.4 mmol) から、一般的な手順 G に従い、無色液体 (750 mg, 46%) として調製した。

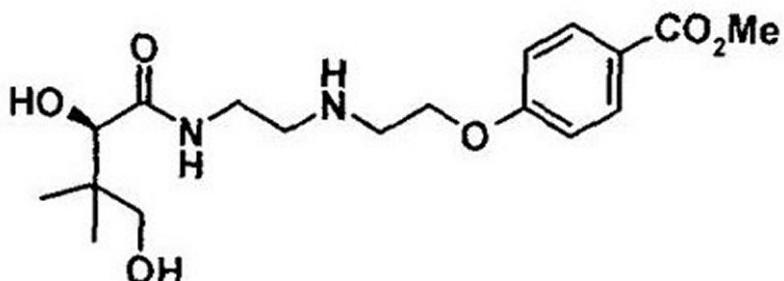
LCMS (方法 A) : 389.2 (M + H)。

## 【0160】

中間体 G 9 : 4 - { 2 - [ 2 - ( ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - エチルアミノ ] - エトキシ } - 安息香酸メチルエステル

20

## 【化101】



30

4 - { 2 - [ 2 - ( ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - エチルアミノ ] - エトキシ } - 安息香酸メチルエステルを、4 - [ 2 - ( 2 - アミノ - エチルアミノ ) - エトキシ ] - 安息香酸メチルエステル (1.6 g, 6.7 mmol) および D-パントラクトン (1.16 g, 10 mmol) から、一般的な手順 G に従い、無色液体 (650 mg, 26%) として調製した。

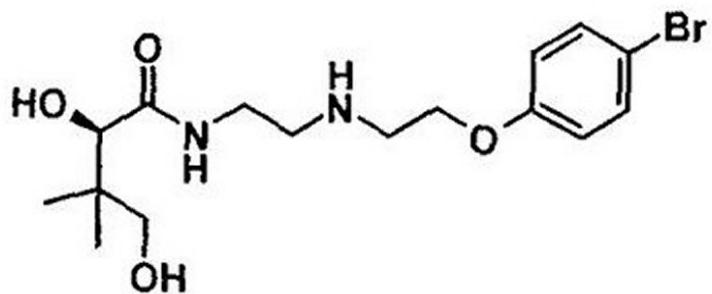
LCMS (方法 A) : 369.2 (M + H)。

## 【0161】

中間体 G 10 : ( ( R ) - N - { 2 - [ 2 - ( 4 - プロモ - フェノキシ ) - エチルアミノ ] - エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド

40

## 【化102】



10

(R)-N-{2-[2-(4-ブロモ-フェノキシ)-エチルアミノ]-エチル}-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、N'-(2-(4-ブロモフェノキシ)エチル)エタン-1,2-ジアミン(520mg、2mmol)およびD-パントラクトンから、淡黄色油(410mg、52%)として調製した。

L C M S (方法A) : 391.0 (M+H)。

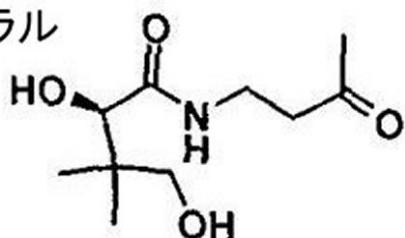
## 【0162】

例1：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(3-オキソ-ブチル)-ブチルアミド

## 【化103】

20

キラル



(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(3-オキソ-ブチル)-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-ブチル)-アミド(180mg、0.7mmol)から、一般的な手順Bに従い、無色ゴム状液体(8mg、4%)として合成した。

30

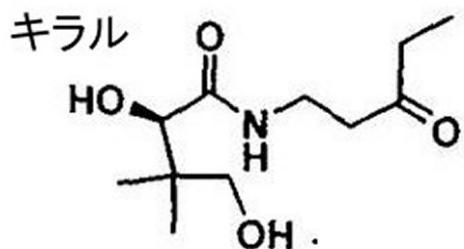
H P L C (方法A、E L S D) : R t 2.4 min、(純度99.2%)。L C M S (方法A、E L S D) : 218 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.71 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.32-3.14 (m, 4H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

## 【0163】

例2：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(3-オキソ-ペンチル)-ブチルアミド

40

## 【化104】



10

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(3-オキソ-ペンチル)-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-ペンチル)-アミド(118mg、0.43mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、淡黄色油(65mg、65%)として合成した。

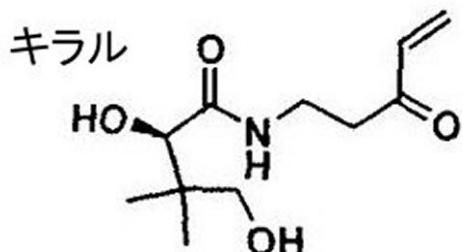
HPLC(方法B)：Rt 2.93min、(純度87.93%)。LCMS(方法A、ELSD)：232(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：7.71(t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.32(d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.52(t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.71(d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.32-3.14(m, 4H), 2.60-2.57(m, 2H), 2.49-2.41(m, 2H), 1.98-1.94(m, 3H), 0.80(s, 3H), 0.78(s, 3H).

## 【0164】

20

例3：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(3-オキソ-ペンタ-4-エニル)-ブチルアミド

## 【化105】



30

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(3-オキソ-ペンタ-4-エニル)-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-ペンタ-4-エニル)-アミド(118mg、0.43mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、淡黄色固体(22mg、22%)として合成した。

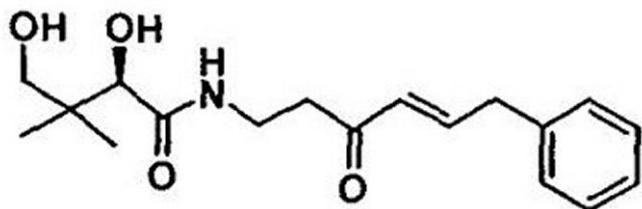
HPLC(方法A、ELSD)：Rt 1.64min、(純度89.55%)。LCMS(方法A、ELSD)：230(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：7.82(t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.36-6.21(m, 1H), 5.94-5.91(m, 1H), 5.30(dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 4.41(t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.72(d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.36-3.24(m, 2H), 3.17-3.13(m, 3H), 2.81(dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 2H), 0.80(s, 3H), 0.78(s, 3H).

## 【0165】

40

例4：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-((E)-3-オキソ-6-フェニル-ヘキサ-4-エニル)-ブチルアミド

## 【化106】



ステップ1：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸((E)-3-ヒドロキシ-6-フェニル-ヘキサ-4-エニル)-アミド 10

乾燥DCM(10mL)中の(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-ペンタ-4-エニル)-アミド(448mg、1.84mmol)の溶液へ、アリルベンゼン(424mg、3.6mmol)を、続いてグラブス第二世代触媒(75mg、0.088mmol)を加え、16h還流加熱した。反応完了後、溶媒を除去し、未精製物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(石油エーテル:EtOAc、9:1)で精製することによって、無色ゴム(260mg、39%)が得られた。

L CMS(方法A) : 362.3(M+H)。

## 【0166】

ステップ2：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-((E)-3-オキソ-6-フェニル-ヘキサ-4-エニル)-ブチルアミド

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-((E)-3-オキソ-6-フェニル-ヘキサ-4-エニル)-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-ペンタ-4-エニル)-アミド(250mg、0.7mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、無色ゴム(6mg、10%)として合成した。

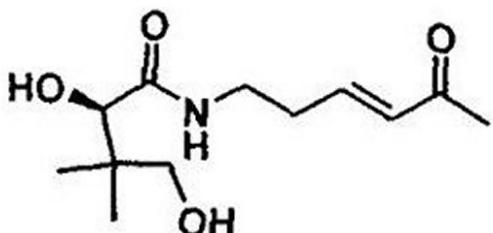
HPLC(方法A) : Rt 3.53、(純度91.77%)。L CMS(方法A) : 320.2(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.61(t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.24-7.20(m, 3H), 6.97-6.92(m, 1H), 6.08-6.04(m, 1H), 5.32(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.41(t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.72(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.51(d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.32-3.26(m, 3H), 3.25-3.16(m, 1H), 2.76-2.73(m, 2H), 0.80(s, 3H), 0.76(s, 3H)。 30

## 【0167】

例5：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-((E)-5-オキソ-ヘキサ-3-エニル)-ブチルアミド

## 【化107】

## キラル



ステップ1：(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸((E)-5-オキソ-ヘキサ-3-エニル)-アミド

乾燥THF(10mL)中(2-オキソ-プロピル)-ホスホン酸ジエチルエステル(388mg、2mmol)の溶液へ、鉛油(80mg、2mmol)中60%NaHを0

10

20

30

40

50

で加え、15 min 搅拌した。THF(10 mL)中(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(485 mg, 2 mmol)の溶液を滴加し、0°で1 h、RTでもう1 h、搅拌した。反応完了後、NH<sub>4</sub>Clの飽和水溶液を加え、EtOAcで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗化合物を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィ(石油エーテル:EtOAc、9:1)で精製することによって、白色固体(345 mg, 61%)が得られた。

## 【0168】

ステップ2:(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(E)-5-オキソ-ヘキサ-3-エニル)-ブチルアミド

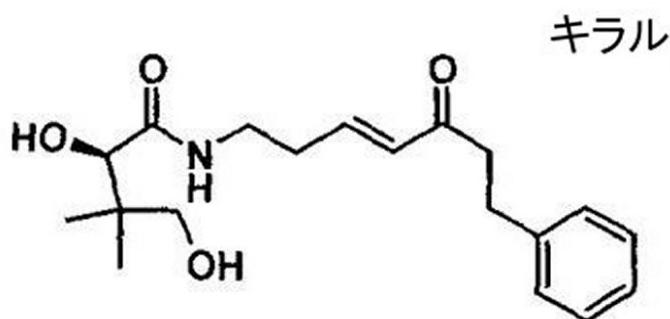
(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(E)-5-オキソ-ヘキサ-3-エニル)-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸((E)-5-オキソ-ヘキサ-3-エニル)-アミドから出発して、一般的な手順Aに従い、黄色ゴム(61 mg, 54%)として合成した。

HPLC(方法A): Rt 1.64 min、(純度99.16%)。LCMS(方法A): 244.3(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.92(t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.82-6.81(m, 1H), 6.02(d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.41(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.52(t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.72(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.32-3.25(m, 2H), 3.18-3.13(m, 2H), 2.38-2.32(m, 2H), 2.22(s, 3H), 0.80(s, 3H), 0.78(s, 3H).

## 【0169】

例6:(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(E)-5-オキソ-7-フェニル-ヘプタ-3-エニル)-ブチルアミド

## 【化108】



ステップ1:(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸((E)-5-オキソ-7-フェニル-ヘプタ-3-エニル)-アミド

乾燥THF(20 mL)中ジエチル(2-オキソ-3-フェニルプロピル)ホスホナート(1.08 g, 4 mmol)の溶液へ、鉛油(160 mg, 4 mmol)中60%NaHを加え、15 min 搅拌した。THF(20 mL)中(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-オキソ-プロピル)-アミド(970 mg, 4 mmol)の溶液を滴加し、0°で1 h、RTでもう1 h、搅拌した。反応完了後、NH<sub>4</sub>Clの飽和水溶液を加え、EtOAcで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗化合物を得て、それをシリカゲルカラム黒トマトグラフィ(石油エーテル:EtOAc、9:1)で精製することによって、表題の化合物が無色液体(746 mg, 52%)として得られた。

LCMS(方法A): 374.2(M+H)<sup>+</sup>.

## 【0170】

ステップ2:(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(E)-5-オキソ-7-フェニル-ヘプタ-3-エニル)-ブチルアミド

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(E)-5-オキソ-7-フェニル-ヘプタ-3-エニル)-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチ

10

20

30

40

50

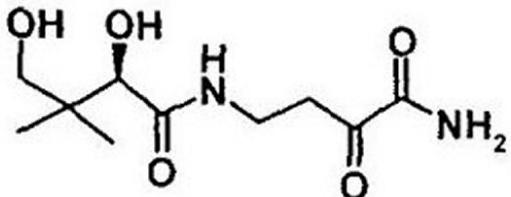
ル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 ((E) - 5 - オキソ - 7 - フェニル - ヘプタ - 3 - エニル) - アミドから出発して、一般的な手順 A に従い、無色ゴム (15 mg、87%) として合成した。

HPLC (方法 A) : R<sub>t</sub> 3.46 min. (純度 98.4%)。LCMS (方法 A) : 334.2 (M + H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.81 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 5H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.11-6.07 (m, 1H), 5.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.31-3.12 (m, 4H), 2.88-2.76 (m, 4H), 2.36-2.31 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

## 【0171】

例 7 : (R) - N - (3 - カルバモイル - 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド

## 【化109】



10

20

ステップ 1 : (R) - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 (3 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシ - プロピル) - アミド

H<sub>2</sub>O : Et<sub>2</sub>O (1 : 1、10 mL) 中の (R) - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 (3 - オキソ - プロピル) - アミド (500 mg、2.05 mmol) の溶液へ、NaHSO<sub>3</sub> (442 mg、4.1 mmol) を加え、0まで 30 min 冷却した。この反応混合物へ、KCN (382 mg、5.8 mmol) を加え、RT で 2 h 搅拌した。反応完了後、反応を次亜塩素酸ナトリウムによりクエンチし、Et<sub>2</sub>O で抽出し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、真空下で蒸発させた。固体残渣を MeOH (10 mL) に溶解し、それへ LiOH · H<sub>2</sub>O (164 mg、4 mmol) および H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.52 mL) を加え、RT で 12 h 搅拌した。反応完了後、反応混合物を Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> の飽和水溶液で希釈し、DCM で抽出した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、粗生成物を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル : EtOAc, 7 : 3) で精製することによって、表題の化合物が白色固体 (237 mg、40%) として得られた。

30

LCMS (方法 A、ELSD) : 229.2 (M + H)<sup>+</sup>

## 【0172】

ステップ 2 : (R) - N - (3 - カルバモイル - 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド

(R) - N - (3 - カルバモイル - 3 - オキソ - プロピル) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミドを、(R) - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 (3 - カルバモイル - 3 - ヒドロキシ - プロピル) - アミド (230 mg、1 mmol) から出発し、一般的な手順 B に従い、無色ゴム (120 mg、45%) として合成した。

40

HPLC (方法 B) : R<sub>t</sub> 5.25. (純度 98.05%)。LCMS (方法 A、ELSD) : 247.2 (M + H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.93 (s, 1H), 7.72 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.37-3.25 (m, 3H), 3.11 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 2.95-2.91 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

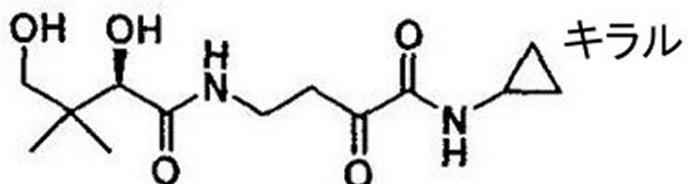
## 【0173】

例 8 : (R) - N - (3 - シクロプロピルカルバモイル - 3 - オキソ - プロピル) - 2 ,

50

4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - プチルアミド

【化110】



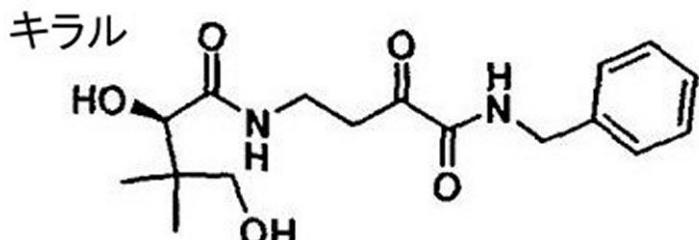
(R)-N-(3-シクロプロピルカルバモイル-3-オキソ-プロピル)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-シクロプロピルカルバモイル-3-ヒドロキシ-プロピル)-アミドから出発して、一般的な手順Bに従い、無色ゴム(23mg、31%)として合成した。

HPLC(方法A、ELSD)：Rt 1.72min、(純度94.2%)。LCMS(方法A、ELSD)：287.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：8.81(t, J = 4.0Hz, 1H), 7.72(t, J = 4.0Hz, 1H), 5.33(d, J = 8.0Hz, 1H), 4.41(t, J = 4.0Hz, 1H), 3.72(d, J = 4.0Hz, 1H), 3.31-3.12(m, 4H), 2.97-2.95(m, 2H), 2.72-2.70(m, 1H), 0.80(s, 3H), 0.78(s, 3H), 0.64-0.56(m, 4H).

【0174】

例9：(R)-N-(3-ベンジルカルバモイル-3-オキソ-プロピル)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

【化111】



(R)-N-(3-ベンジルカルバモイル-3-オキソ-プロピル)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ベンジルカルバモイル-3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド(137mg、0.36mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、白色固体(83mg、68%)として合成した。

HPLC(方法A、ELSD)：Rt 2.85min、(純度97.9%)。LCMS(方法A、ELSD)：337.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.10(t, J = 4.0Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.31-7.22(m, 5H), 5.33(d, J = 8.0Hz, 1H), 4.43(t, J = 4.0Hz, 1H), 4.30-3.68(m, 2H), 3.67-3.36(m, 1H), 3.37-3.29(m, 1H), 3.28-3.25(m, 2H), 3.17-3.13(m, 1H), 3.01-2.97(m, 2H), 0.80(s, 3H), 0.75(s, 3H).

【0175】

例10：(R)-N-[3-(2-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

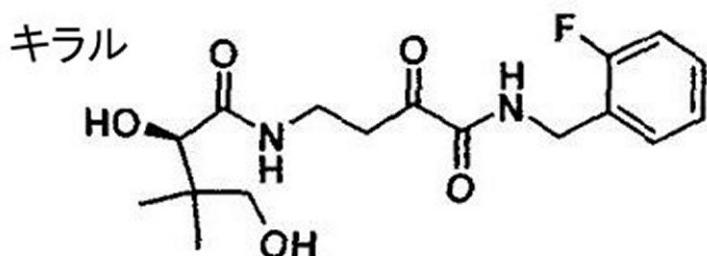
10

20

30

40

## 【化112】



10

(R)-N-[3-(2-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-(2-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミド(90mg、0.23mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、白色固体(32mg、40%)として合成した。

HPLC(方法A、ELSD)：Rt 2.8 min、(純度98.8%)。LCMS(方法A、ELSD)：355.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.10(t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.32-7.28(m, 2H), 7.18-7.12(m, 2H), 5.34(d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.74(t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.35(d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.68(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.38-3.28(m, 1H), 3.27-3.25(m, 2H), 3.17-3.13(m, 1H), 3.00-2.96(m, 2H), 0.78(s, 3H), 0.76(s, 3H).

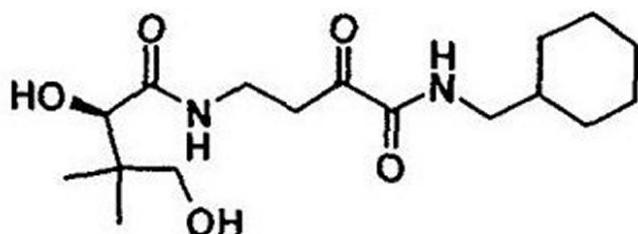
20

## 【0176】

例11：(R)-N-[3-(シクロヘキシリメチル-カルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

## 【化113】

## キラル



30

(R)-N-[3-(シクロヘキシリメチル-カルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-(シクロヘキシリメチル-カルバモイル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミド(136mg、0.35mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、白色固体(96mg、79%)として合成した。

40

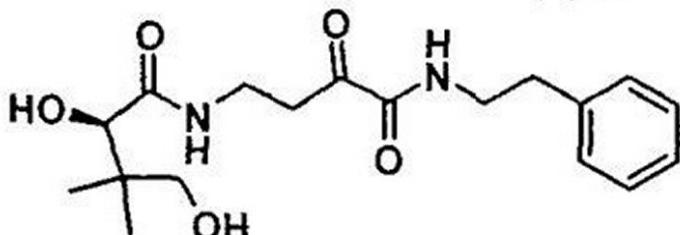
HPLC(方法A)：Rt 3.3 min、(純度99.4%)。LCMS(方法A、ELSD)：343.3(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：8.51(d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.73(t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.33(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43(t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.67(d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.33-3.27(m, 1H), 3.26-3.14(m, 2H), 3.13-2.96(m, 1H), 2.96-2.92(m, 4H), 1.61(d, J = 13.4 Hz, 5H), 1.46(s, 1H), 1.16-1.10(m, 3H), 0.84(d, J = 9.8 Hz, 2H), 0.78(s, 3H), 0.76(s, 3H).

50

## 【0177】

例 1 2 : ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - N - ( 3 - オキソ - 3 - フェネチルカルバモイル - プロピル ) - ブチルアミド  
【化 1 1 4】

キラル



10

( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - N - ( 3 - オキソ - 3 - フェネチルカルバモイル - プロピル ) - ブチルアミドを、( R ) - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 ( 3 - ヒドロキシ - 3 - フェネチルカルバモイル - プロピル ) - アミド ( 102 mg 、 0 . 26 mmol ) から出発して、一般的な手順 B に従い、白色固体 ( 60 mg 、 66 % ) として合成した。

HPLC ( 方法 A 、 E L S D ) : R t 3 . 08 min 、 ( 純度 98 . 2 % ) 。 LCMS ( 方法 A 、 E L S D ) : 351 . 3 ( M + H ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.60 ( t, J = 4.2 Hz, 1H ), 7.73 ( t, J = 4.2 Hz, 1H ), 7.30-7.26 ( m, 2H ), 7.20-7.17 ( m, 3H ), 5.33 ( d, J = 5.6 Hz, 1H ), 4.44 ( t, J = 5.6 Hz, 1H ), 3.67 ( d, J = 5.5 Hz, 1H ), 3.36-3.30 ( m, 2H ), 3.29-3.17 ( m, 3H ), 3.16-3.13 ( m, 1H ), 2.97-2.93 ( m, 2H ), 2.76 ( t, J = 7.1 Hz, 2H ), 0.78 ( s, 3H ), 0.76 ( s, 3H ).

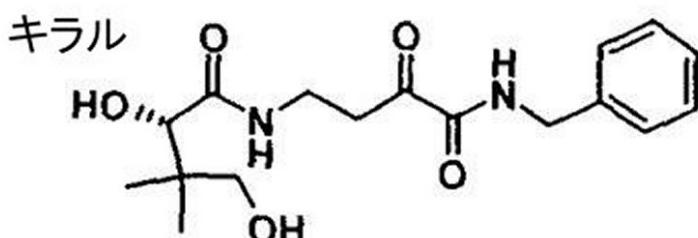
20

【 0178 】

例 1 3 : ( S ) - N - ( 3 - ベンジルカルバモイル - 3 - オキソ - プロピル ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド

30

【化 1 1 5】



( S ) - N - ( 3 - ベンジルカルバモイル - 3 - オキソ - プロピル ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミドを、( S ) - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 ( 3 - ベンジルカルバモイル - 3 - ヒドロキシ - プロピル ) - アミド ( 73 mg 、 0 . 19 mmol ) から出発して、一般的な手順 B に従い、白色固体 ( 31 mg 、 48 % ) として合成した。

40

HPLC ( 方法 A 、 E L S D ) : R t 2 . 8 min 、 ( 純度 94 . 4 % ) 。 LCMS ( 方法 A 、 E L S D ) : 337 . 2 ( M + H ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.10 ( t, J = 4.2 Hz, 1H ), 7.76 ( s, 1H ), 7.31-7.22 ( m, 5H ), 5.33 ( d, J = 5.6 Hz, 1H ), 4.44 ( t, J = 5.6 Hz, 1H ), 4.30 ( d, J = 6.4 Hz, 2H ), 3.68 ( d, J = 5.6 Hz, 1H ), 3.36-3.27 ( m, 1H ), 3.26-3.16 ( m, 1H ), 3.15-3.13 ( m, 2H ), 3.01-2.97 ( m, 2H ), 0.78 ( s, 3H ), 0.76 ( s, 3H ).

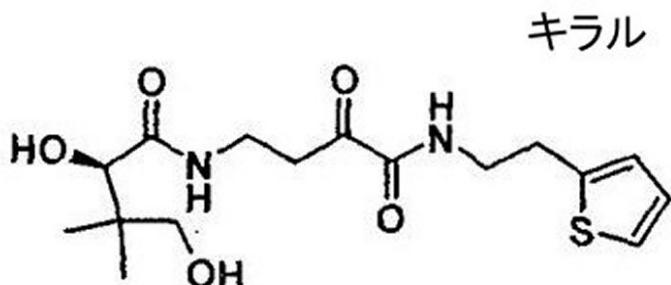
50

【 0179 】

例 1 4 : ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - N - [ 3 - オキソ - 3 - (

50

2 - チオフェン - 2 - イル - エチルカルバモイル) - プロピル] - ブチルアミド  
【化116】



10

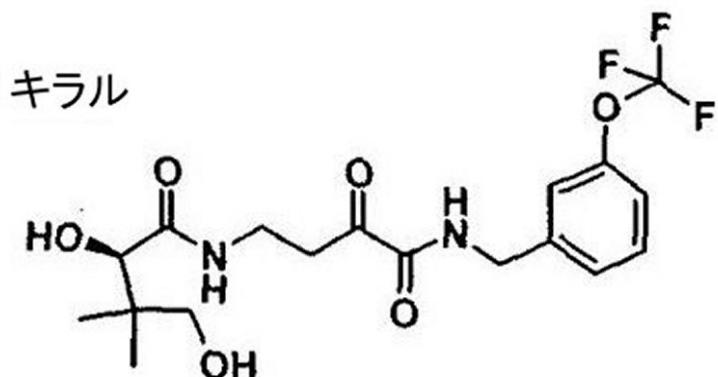
(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-(2-チオフェン-2-イル-エチルカルバモイル)-プロピル]-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(2-チオフェン-2-イル-エチルカルバモイル)-プロピル]-アミド(69mg、0.17mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、灰白色固体(19mg、31%)として合成した。

HPLC(方法A、ELSD) : Rt 2.9 min、(純度99.1%)。LCMS(方法A、ELSD) : 357.3、(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.81(t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.72(t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.31(dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 6.94-6.86(m, 2H), 5.31(dd, J = 6.0, 4.0 Hz, 1H), 4.4(t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.71(dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.37-3.25(m, 5H), 3.22(dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 2.99-2.94(m, 4H), 0.78(s, 3H), 0.76(s, 3H).

【0180】

例15 : (R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-ブチルアミド

【化117】



30

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(3-トリフルオロメトキシ-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミド(166mg、0.36mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、灰白色固体(130mg、86%)として合成した。

HPLC(方法B) : Rt 5.04 min、(純度99.6%)。LCMS(方法A、ELSD) : 421.3(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.11(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81(t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.42(t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.31-7.21(m, 3H), 5.31(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42(t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.31(d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.71(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.39-3.25(m, 3H), 3.23(t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.00-2.96

50

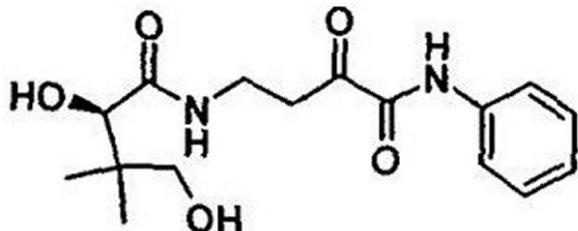
(m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

【0181】

例16：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(3-オキソ-3-フェニルカルバモイル-プロピル)-ブチルアミド

【化118】

キラル



10

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(3-オキソ-3-フェニルカルバモイル-プロピル)-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-3-フェニルカルバモイル-プロピル)-アミド(31mg、0.09mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、白色固体(3mg、11%)として合成した。

20

HPLC(方法A、ELSD)：Rt 2.85min、(純度99.4%)。LCMS(方法A、ELSD)：323.3(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：10.41(s, 1H), 7.83-7.80(m, 3H), 7.35-7.31(m, 2H), 7.13(t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.31(d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.51(t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.7(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.41-3.26(m, 3H), 3.17-3.03(m, 3H), 0.78(s, 3H), 0.76(s, 3H).

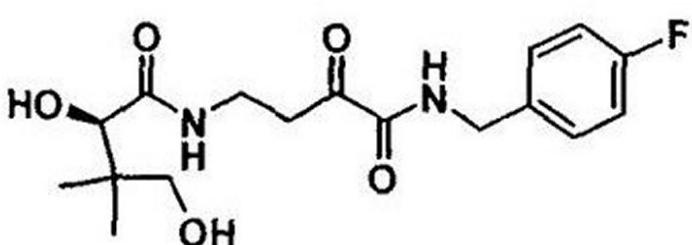
【0182】

例17：(R)-N-[3-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

【化119】

30

キラル



(R)-N-[3-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-(4-フルオロ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミド(154mg、0.39mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、灰白色固体(91mg、66%)として合成した。

40

HPLC(方法A、ELSD)：Rt 2.97min、(純度95.6%)。LCMS(方法A、ELSD)：355.3(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.11(t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.81(t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.32-7.28(m, 2H), 7.13-7.09(m, 2H), 5.33(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.43(t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.31(d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.73(d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.67-3.25(m, 3H), 3.13(dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 2

50

.99-2.95 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

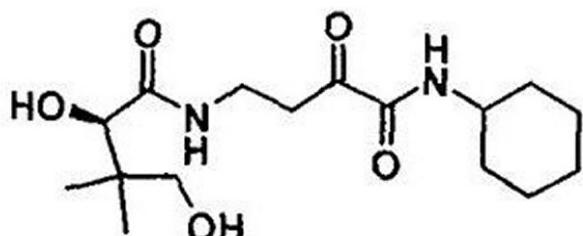
【0183】

例18：(R)-N-(3-シクロヘキシリカルバモイル-3-オキソ-プロピル)-2-

,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミド

【化120】

## キラル



10

(R)-N-(3-シクロヘキシリカルバモイル-3-オキソ-プロピル)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチルブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-シクロヘキシリカルバモイル-3-ヒドロキシ-プロピル)-アミド(61mg、0.17mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、白色固体(17mg、31%)として合成した。

20

HPLC(方法A、ELSD)：Rt 2.98min、(純度99.1%)。LCMS(方法A、ELSD)：329.3(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：8.33(t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.73(d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.32(d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.43(t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.71(d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.54-3.51(m, 1H), 3.34-3.24(m, 3H), 3.1(dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 2.97-2.93(m, 2H), 1.68-1.54(m, 5H), 1.30-1.22(m, 4H), 1.07-1.05(m, 1H), 0.78(s, 3H), 0.76(s, 3H).

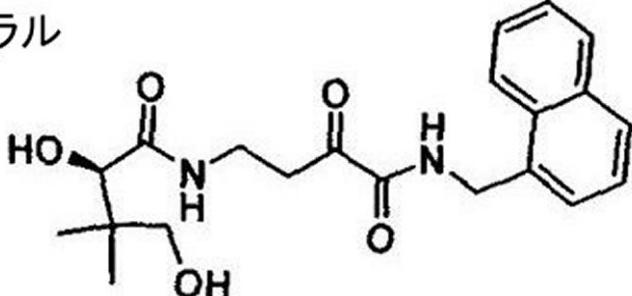
【0184】

例19：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-{3-[（ナフタレン-1-イルメチル）-カルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-ブチルアミド

30

【化121】

## キラル



40

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-{3-[（ナフタレン-1-イルメチル）-カルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-[（ナフタレン-1-イルメチル）-カルバモイル]-プロピル}-アミド(131mg、0.36mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、白色ゴム(96mg、81%)として合成した。

HPLC(方法A)：Rt 3.52min、(純度91%)。LCMS(方法A)：387.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.21(t, J = 4.0 Hz, 1H), 8.12(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91(t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82-7.77(m, 2H), 7.56-7.52(m,

50

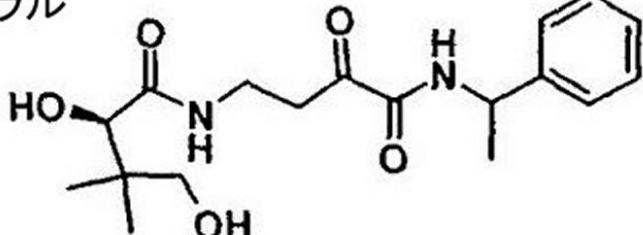
2H), 7.42 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 5.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.31-3.25 (m, 2H), 3.21 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.02-3.00 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

## 【0185】

例20：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(3-オキソ-3-フェネチルカルバモイル-プロピル)-ブチルアミド

## 【化122】

キラル



10

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(3-オキソ-3-フェネチルカルバモイル-プロピル)-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(1-フェニル-エチルカルバモイル)-プロピル]-アミド(133mg、0.34mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、白色固体(19mg、16%)として合成した。

20

HPLC(方法A)：Rt 3.02min、(純度94.7%)。LCMS(方法A、ELSD)：351.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 5.32 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.42 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.35-3.24 (m, 3H), 3.12 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

20

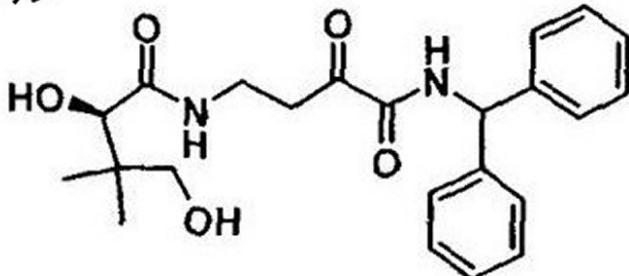
## 【0186】

例21：(R)-N-[3-(ベンズヒドリル-カルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

30

## 【化123】

キラル



40

(R)-N-[3-(ベンズヒドリル-カルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-(ベンズヒドリル-カルバモイル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミド(87mg、0.20mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、淡黄色ゴム(25mg、31%)として合成した。

40

HPLC(方法A、ELSD)：Rt 3.59min、(純度98.5%)。LCMS(方法A)：413.3(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.32 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 10H), 6.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

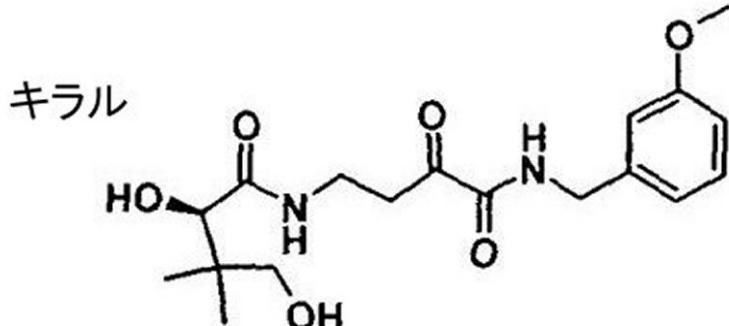
50

3.33-3.25 (m, 3H), 3.21 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.00-2.97 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H)

## 【0187】

例 22 : (R)-2,4-ジヒドロキシ-N-[3-(3-メトキシ-ベンジルカルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド

## 【化124】



10

(R)-2,4-ジヒドロキシ-N-[3-(3-メトキシ-ベンジルカルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(3-メトキシ-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミド(17mg、0.04mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、淡黄色ゴム(12mg、79%)として合成した。

20

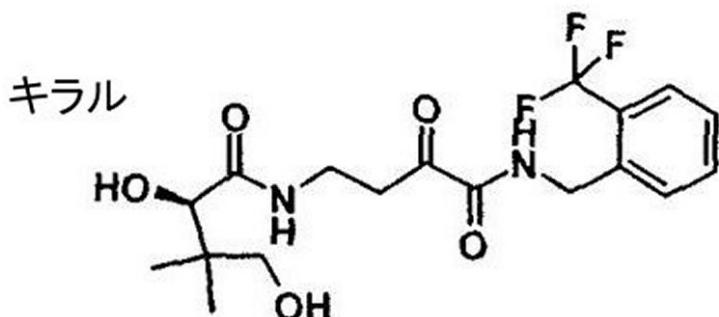
HPLC(方法B) : R t 4.01 min、(純度99.3%)。LCMS(方法A、ELSD) : 367.3(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.13 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.83-6.77 (m, 3H), 5.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.71-3.66 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 3H), 3.23 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.00-2.96 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

## 【0188】

例 23 : (R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-ブチルアミド

## 【化125】

30



40

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチル-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミド(200mg、0.5mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、無色ゴム(138mg、76%)として合成した。

HPLC(方法A、ELSD) : R t 3.59 min、(純度98%)。LCMS(方法A、ELSD) : 405.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.24 (d, J

50

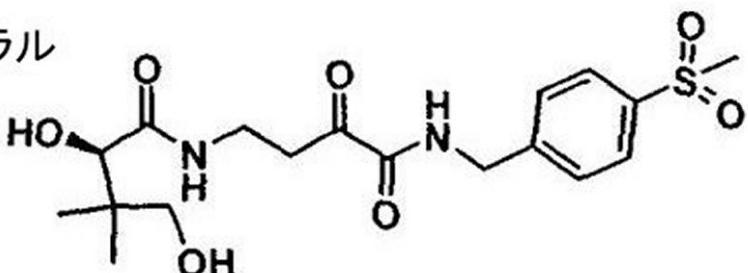
= 8.0 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.44 (m, 2H), 5.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 3H), 3.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

【0189】

例24：(R)-2,4-ジヒドロキシ-N-[3-(4-メタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド

【化126】

キラル



10

(R)-2,4-ジヒドロキシ-N-[3-(4-メタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(4-メタンスルホニル-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミド(32mg、0.07mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、淡黄色ゴム(4mg、14%)として合成した。

20

HPLC(方法B)：Rt 3.33min、(純度90.12%)。LCMS(方法B)：415.0(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.24(t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.86-7.78(m, 3H), 7.53(d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.34(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.45-4.39(m, 3H), 3.72(d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.31-3.27(m, 3H), 3.17-3.15(m, 4H), 2.99-2.96(m, 2H), 0.80(s, 3H), 0.78(s, 3H).

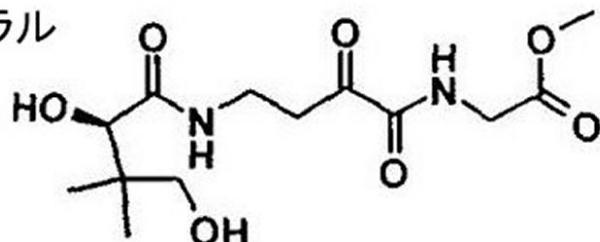
【0190】

30

例25：[4-((R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-2-オキソ-ブチリルアミノ]-酢酸メチルエステル

【化127】

キラル



40

[4-((R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-2-オキソ-ブチリルアミノ]-酢酸メチルエステルを、{2-ヒドロキシ-4-[((R)-2,2,5,5-テトラメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル)-アミノ]ブチリルアミノ}-酢酸メチルエステル(93mg、0.26mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、無色ゴム(33mg、40%)として合成した。

HPLC(方法B)：Rt 2.56min、(純度95%)。LCMS(方法B)：319.0(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：8.93(t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.84(t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.33(d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.54(t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.92(

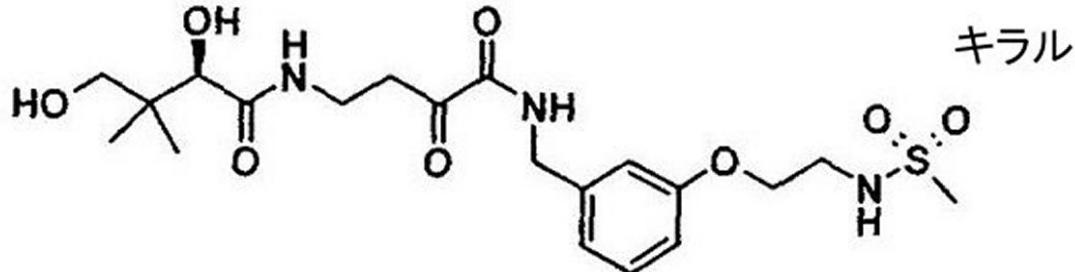
50

d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.68-3.61 (m, 4H), 3.39-3.24 (m, 3H), 3.17-3.12 (m, 1H), 2.90-2.50 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

## 【0191】

例 2 6 : ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - N - { 3 - [ 3 - ( 2 - メタンスルホニルアミノ - エトキシ ) - ベンジルカルバモイル ] - 3 - オキソ - プロピル } - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド

## 【化 128】



10

( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - N - { 3 - [ 3 - ( 2 - メタンスルホニルアミノ - エトキシ ) - ベンジルカルバモイル ] - 3 - オキソ - プロピル } - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミドを、( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 { 3 - ヒドロキシ - 3 - 3 - 2 - メタンスルホニルアミノ - エトキシ ) - ベンジルカルバモイル ] - プロピル } - アミド ( 149 mg, 0.25 mmol ) から出発して、一般的な手順 B に従い、灰白色固体 ( 22 mg, 19 % ) として合成した。

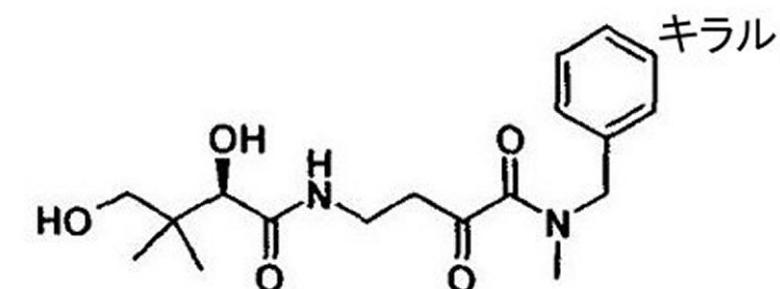
HPLC ( 方法 A 、 E L S D ) : R t 2 . 5 2 m i n 、 ( 純度 98 . 9 % ) 。 LCMS ( 方法 A 、 E L S D ) : 474 . 3 ( M + H ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 9.33 ( t, J = 4.0 Hz, 1H ), 7.83 ( t, J = 4.0 Hz, 1H ), 7.27-7.19 ( m, 2H ), 6.85-6.80 ( m, 3H ), 5.33 ( d, J = 8.0 Hz, 1H ), 4.42 ( t, J = 4.0 Hz, 1H ), 4.3 ( d, J = 8.0 Hz, 2H ), 3.72 ( d, J = 8.0 Hz, 2H ), 3.36-3.25 ( m, 6H ), 3.02 ( dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 3H ), 2.92 ( s, 3H ), 0.79 ( m, 3H ), 0.76 ( m, 3H ).

## 【0192】

20

例 2 7 : ( R ) - N - [ 3 - ( ベンジル - メチル - カルバモイル ) - 3 - オキソ - プロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド

## 【化 129】



30

( R ) - N - [ 3 - ( ベンジル - メチル - カルバモイル ) - 3 - オキソ - プロピル ] - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミドを、( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 [ 3 - ( ベンジル - エチル - カルバモイル ) - 3 - ヒドロキシ - プロピル ] - アミド ( 108 mg, 0.23 mmol ) から出発して、一般的な手順 B に従い、灰白色ゴム ( 26 mg, 32 % ) として合成した。

HPLC ( 方法 A ) : R t 3 . 1 3 m i n 、 ( 純度 92 . 1 % ) 。 LCMS ( 方法 A ) : 351 . 0 ( M + H ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 7.80-7.76 ( m, 1H ), 7.39-7.

40

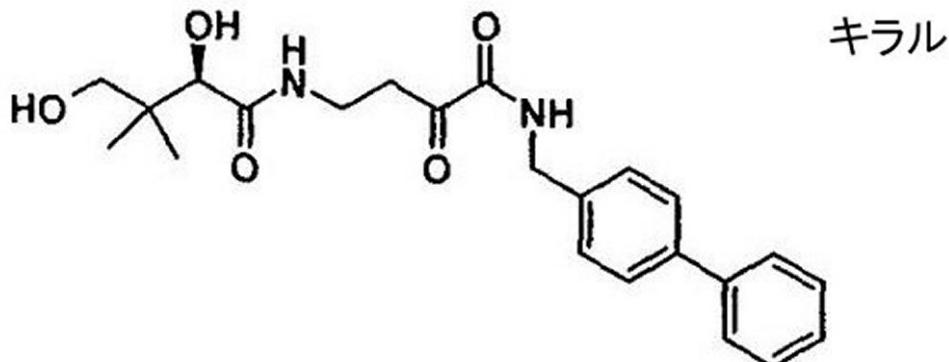
50

24 (m, 5H), 5.42 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.43 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.17-3.13 (m, 1H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.75-2.50 (m, 3H), 0.79 (m, 3H), 0.75 (m, 3H).

## 【0193】

例28：(R)-N-{3-[（ビフェニル-4-イルメチル）-カルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

## 【化130】



10

(R)-N-{3-[（ビフェニル-4-イルメチル）-カルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-[（ビフェニル-4-イルメチル）-カルバモイル]-3-ヒドロキシ-プロピル}-アミド(75mg、0.14mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、淡黄色固体(9mg、16%)として合成した。

20

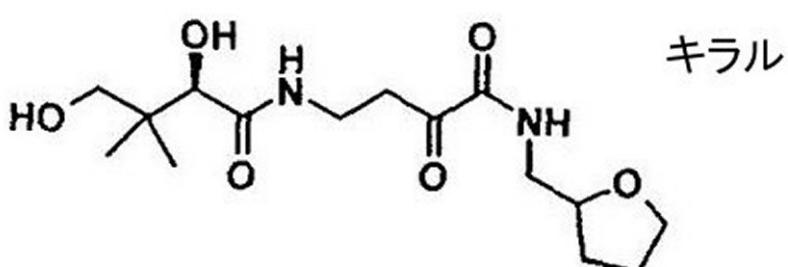
HPLC(方法A)：Rt 3.94min、(純度96.5%)。LCMS(方法A)：413.3(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.32-9.18(m, 1H), 7.73(t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.63-7.58(m, 4H), 7.46-7.42(m, 2H), 7.36-7.32(m, 3H), 5.34(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.53(t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.32(d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.73(d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.37-3.25(m, 3H), 3.12(dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 3.01-2.98(m, 2H), 0.78(m, 3H), 0.76(m, 3H).

30

## 【0194】

例29：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-{3-オキソ-3-[（テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル）-カルバモイル]-プロピル}-ブチルアミド

## 【化131】



40

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-{3-オキソ-3-[（テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル）-カルバモイル]-プロピル}-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-[（テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル）-カルバモイル]-プロピル}-アミド(132mg、0.29mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、灰白色ゴム(37mg、38%)として合成した。

50

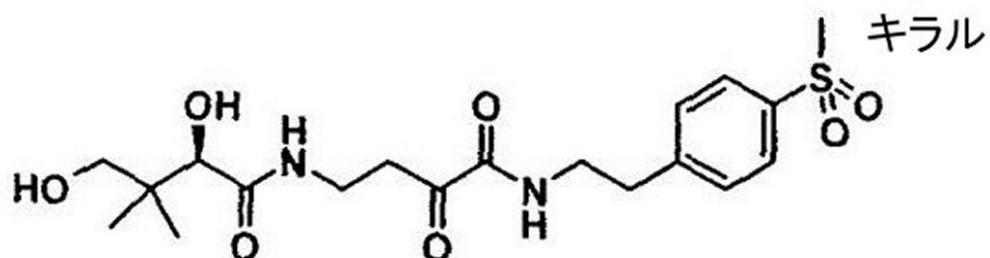
HPLC(方法A、ELSD) : R<sub>t</sub> 1.95 min、(純度99%)。LCMS(方法A、ELSD) : 331.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.65-8.55 (m, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 5.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.73-3.72 (m, 3H), 3.67-3.57 (m, 3H), 3.31-3.12 (m, 3H), 2.97-2.94 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 3H), 1.65-1.62 (m, 1H), 0.79 (m, 3H), 0.77 (m, 3H).

## 【0195】

例30 : (R)-2,4-ジヒドロキシ-N-[3-[2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-エチルカルバモイル]-3-オキソ-プロピル]-3,3-ジメチル-ブチルアミド

10

## 【化132】



(R)-2,4-ジヒドロキシ-N-[3-[2-(4-メタンスルホニル-フェニル)-エチルカルバモイル]-3-オキソ-プロピル]-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-2-4-メタンスルホニル-フェニル)-エチルカルバモイル]-プロピル}-アミド(64mg、0.12mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、無色ゴム(11mg、22%)として合成した。

20

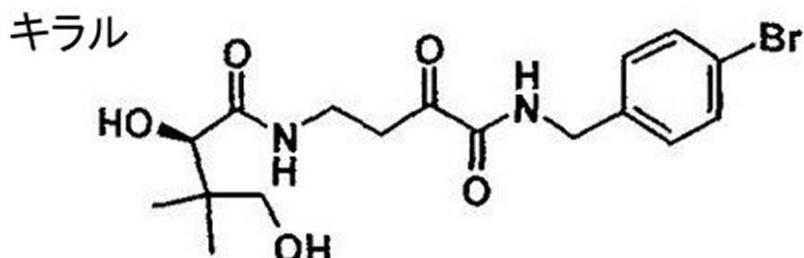
HPLC(方法A) : R<sub>t</sub> 3.46 min、(純度94.7%)。LCMS(方法A) : 429.0 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.74 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.38-3.25 (m, 4H), 3.16-3.12 (m, 4H), 2.96-2.86 (m, 3H), 2.50-2.49 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

30

## 【0196】

例31 : (R)-N-[3-(4-ブロモ-ベンジルカルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

## 【化133】



40

(R)-N-[3-(4-ブロモ-ベンジルカルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-(4-ブロモ-ベンジルカルバモイル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミド(44mg、0.08mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、淡黄色固体(11mg、32%)として合成した。

HPLC(方法B) : R<sub>t</sub> 4.64 min、(純度92.55%)。LCMS(方法B)

50

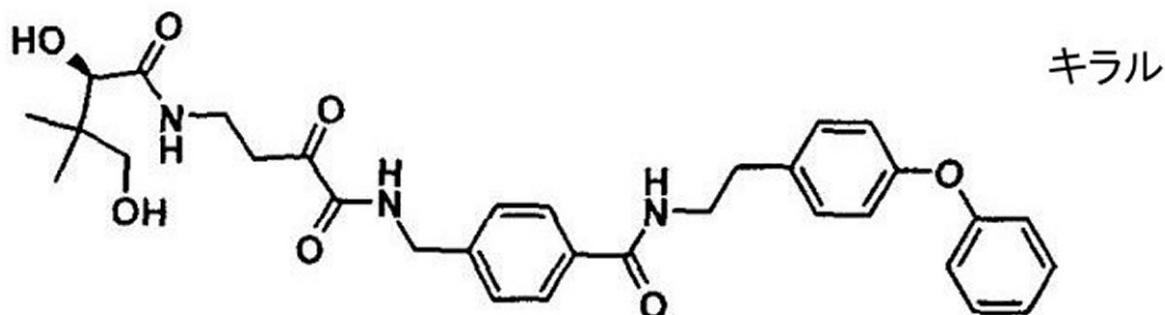
) : 417.0 (M + H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.14 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 4.0, 6.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.33-3.25 (m, 3H), 3.23 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.99-2.97 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

## 【0197】

例32：4-{[4-((R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-2-オキソ-ブチリルアミノ]-メチル}-N-[2-(4-フェノキシ-フェニル)-エチル]-ベンズアミド

## 【化134】

10



20

4-{[4-((R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-2-オキソ-ブチリルアミノ]-メチル}-N-[2-(4-フェノキシ-フェニル)-エチル]-ベンズアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-3-4-2-(4-フェノキシ-フェニル)-エチルカルバモイル]-ベンジルカルバモイル} - プロピル) - アミド(159mg、0.28mmol)から出発して、一般的な手順Bに従い、白色固体(40mg、38%)として合成した。

HPLC(方法B)：Rt 5.49min、(純度92.11%)。LCMS(方法B)：576.2 (M + H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.14-9.10 (m, 1H), 8.50-8.45 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.97-6.92 (m, 4H), 5.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.47-3.37 (m, 7H), 3.00 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

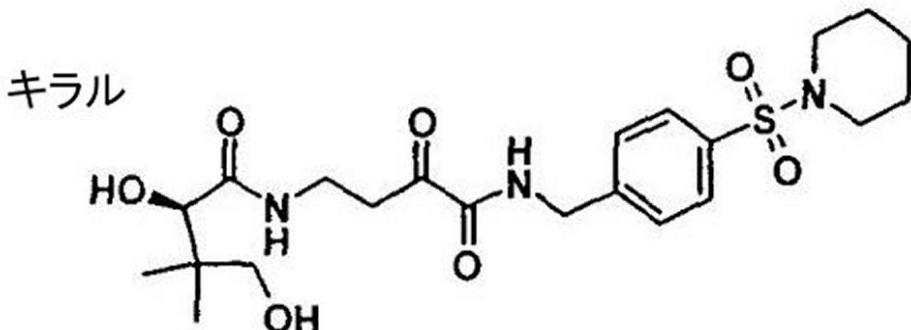
30

## 【0198】

例33：((R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-{3-オキソ-3-[4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-ブチルアミド

## 【化135】

30



40

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-{3-オキソ-3-[4-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-ブチルアミドを

50

、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-4-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミド(125mg、0.21mmol)から、一般的な手順Bに従い、白色固体(58mg、50%)として合成した。

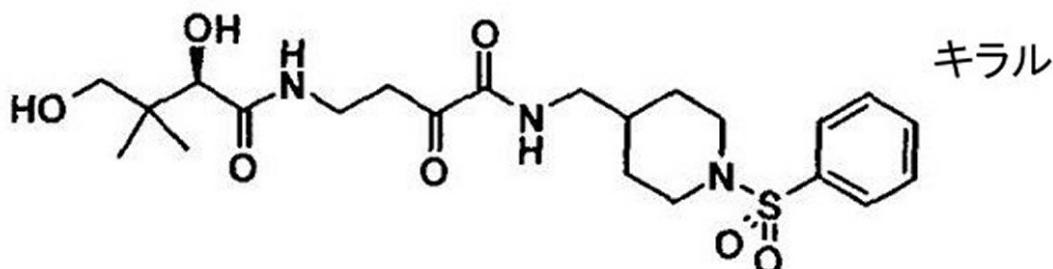
HPLC(方法B)：R<sub>t</sub> 4.65min、(純度97.48%)。LCMS(方法B)：484.0(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.20-9.19(m, 1H), 7.85-7.82(m, 1H), 7.65(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.51(d, J = 8.3Hz, 2H), 5.35(d, J = 5.6Hz, 1H), 4.45-4.40(m, 3H), 3.68(d, J = 5.6Hz, 1H), 3.36-3.17(m, 4H), 2.99(t, J = 4.0Hz, 2H), 2.84(t, J = 5.0Hz, 4H), 1.52(t, J = 5.0Hz, 6H), 0.78(s, 3H), 0.77(s, 3H).

10

## 【0199】

例34：(R)-N-{3-[[(1-ベンゼンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

## 【化136】



20

(R)-N-{3-[[(1-ベンゼンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-[(1-ベンゼンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-3-ヒドロキシ-プロピル}-アミド(260mg、0.43mmol)から、一般的な手順Bに従い、白色固体(184mg、88%)として合成した。

30

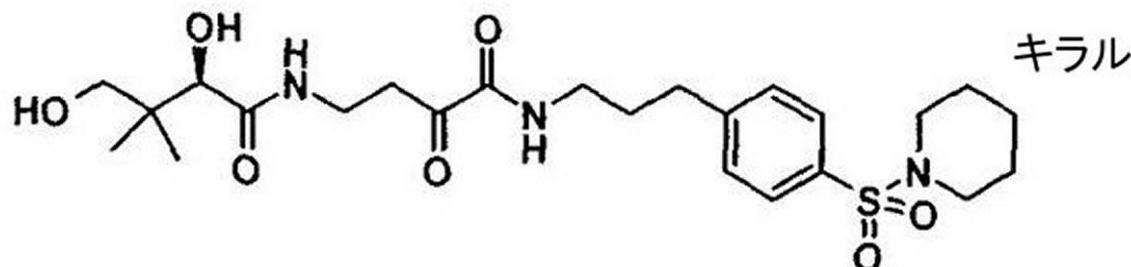
HPLC(方法B)：R<sub>t</sub> 4.46min、(純度96.97%)。LCMS(方法B)：484.0(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：8.54-8.52(m, 1H), 7.74-7.61(m, 6H), 6.67(d, J = 5.6Hz, 1H), 4.43(t, J = 5.6Hz, 1H), 3.67-3.57(m, 3H), 3.57-3.48(m, 4H), 2.96-2.91(m, 4H), 2.18(d, J = 2.4Hz, 2H), 1.66-1.63(m, 2H), 1.51-1.42(m, 1H), 1.21-1.01(m, 2H), 0.77(s, 3H), 0.76(s, 3H).

30

## 【0200】

例35：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(3-オキソ-3-[(4-(ピペリジン-1-スルホニル)フェニル)-プロピルカルバモイル]-ブチル)-ブチルアミド

## 【化137】



40

50

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-[3-[4-(ピペリジン-1-スルホニル)-フェニル]-プロピルカルバモイル]-プロピル]-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-3-3-(ピペリジン-1-スルホニル)-フェニル]-プロピルカルバモイル]-プロピル)-アミド(111mg、0.18mmol)から、一般的な手順Bに従い、無色ゴム(19mg、21%)として合成した。

HPLC(方法B)：Rt 5.01min、(純度86.53%)。LCMS(方法B)：512.3(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：8.63-8.61(m, 1H), 7.62(d, J = 8.3Hz, 3H), 7.46(d, J = 8.3Hz, 2H), 5.34(d, J = 5.5Hz, 1H), 4.45(d, J = 5.60Hz, 1H), 3.67(d, J = 5.5Hz, 1H), 3.32-3.11(m, 5H), 2.98-2.94(m, 2H), 2.85-2.83(m, 4H), 2.67-2.65(m, 2H), 2.50-2.46(m, 1H), 1.78(t, J = 7.1Hz, 2H), 1.51(t, J = 5.6Hz, 4H), 1.34(d, J = 4.4Hz, 2H), 0.77(s, 3H), 0.76(s, 3H).

## 【0201】

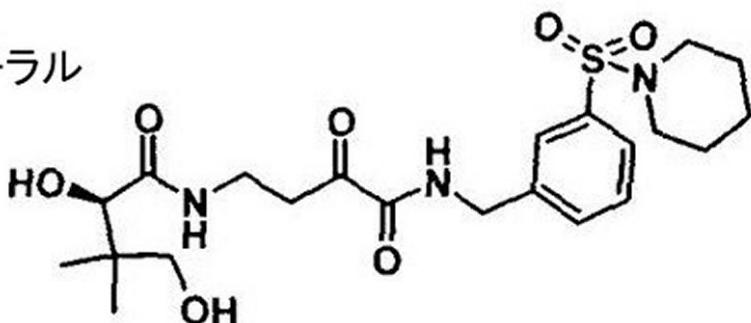
例36：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-[3-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルカルバモイル]-プロピル]-ブチルアミド

## 【化138】

10

20

キラル



(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-[3-(ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルカルバモイル]-プロピル]-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-3-ピペリジン-1-スルホニル)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミド(107mg、0.18mmol)から、一般的な手順Bに従い、白色固体(60mg、70%)として合成した。

30

HPLC(方法B)：Rt 4.27min、(純度98.5%)。LCMS(方法B)：484.0(M+H)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.22-9.21(m, 1H), 7.64-7.58(m, 5H), 5.33(d, J = 5.2Hz, 1H), 4.45-4.40(m, 3H), 3.67(d, J = 5.6Hz, 1H), 3.68-3.58(m, 4H), 2.99-2.96(m, 2H), 2.86-2.84(m, 4H), 1.53-1.43(m, 4H), 1.32-1.30(m, 2H), 0.77(s, 3H), 0.76(s, 3H).

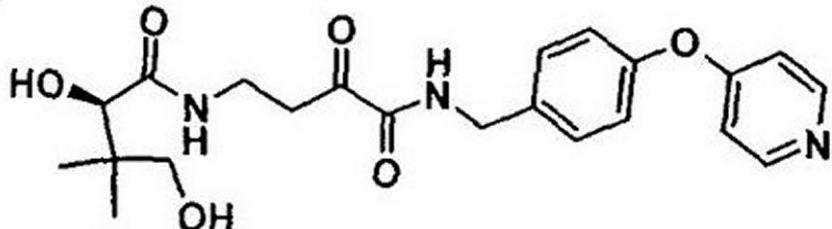
40

## 【0202】

例37：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンジルカルバモイル]-プロピル]-ブチルアミド

【化139】

キラル



10

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)-ベンジルカルバモイル]-プロピル]-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-4-ピリジン-4-イルオキシ)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミド(146mg、0.26mmol)から、一般的な手順Bに従い、白色固体(86mg、75%)として合成した。

HPLC(方法B)：Rt 4.17min、(純度96.38%)。LCMS(方法B)：430.0(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.14-9.12(m, 1H), 8.44-8.43(m, 2H), 7.38(d, J = 8.4Hz, 3H), 7.13-7.11(m, 2H), 6.89-6.87(m, 2H), 5.34(d, J = 5.6Hz, 1H), 4.45(d, J = 5.6Hz, 1H), 4.34(d, J = 6.4Hz, 2H), 4.03(t, J = 4.0Hz, 2H), 3.32-3.13(m, 3H), 3.02-2.98(m, 2H), 0.77(s, 3H), 0.76(s, 3H).

20

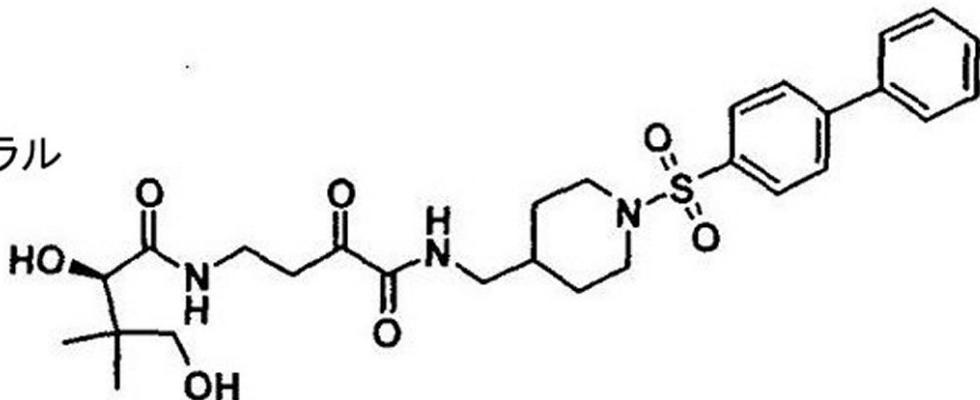
【0203】

例38：(R)-N-[3-{[1-(ビフェニル-4-スルホニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバモイル}-3-オキソ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

【化140】

30

キラル



40

(R)-N-[3-{[1-(ビフェニル-4-スルホニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバモイル}-3-オキソ-プロピル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-{[1-(ビフェニル-4-スルホニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバモイル}-3-ヒドロキシ-プロピル}-アミド(124mg、0.18mmol)から、一般的な手順Bに従い、白色固体(99mg、97%)として合成した。37

37

HPLC(方法B)：Rt 5.54min、(純度97.27%)。LCMS(方法B)：560.3(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：8.55-8.52(m, 1H), 7.93-7.91(m, 2H), 7.80-7.74(m, 5H), 7.54-7.44(m, 3H), 5.32(d, J = 5.5Hz, 1H), 4.4

50

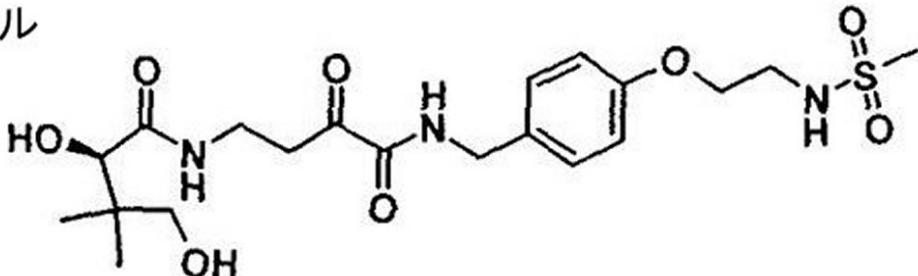
3 (s, 1H), 3.66-3.61 (m, 4H), 3.32-3.23 (m, 4H), 2.98-2.92 (m, 3H), 2.24 (d, J = 1.92 Hz, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.18-1.15 (m, 2H), 0.76 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

## 【0204】

例39：(R)-2,4-ジヒドロキシ-N-{3-[4-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)-ベンジルカルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-3,3-ジメチル-ブチルアミド

## 【化141】

キラル



10

(R)-2,4-ジヒドロキシ-N-{3-[4-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)-ベンジルカルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-[4-(2-メタンスルホニルアミノ-エトキシ)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミド(97mg、0.16mmol)から、一般的な手順Bに従い、無色液体(14mg、18%)として合成した。

20

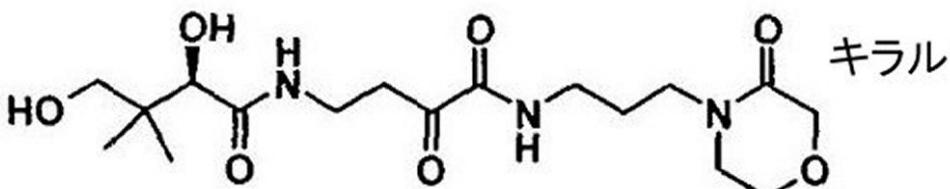
HPLC(方法B)：Rt 3.63min、(純度99.18%)。LCMS(方法B)：474.0(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.12-9.10(m, 1H), 7.78-7.76(m, 1H), 7.18(d, J = 4.0Hz, 3H), 6.87(d, J = 4.8Hz, 2H), 5.34(d, J = 5.2Hz, 1H), 4.44(t, J = 4.0Hz, 1H), 4.22(d, J = 6.2Hz, 2H), 3.98(t, J = 5.7Hz, 2H), 3.67(d, J = 5.6Hz, 2H), 3.36-3.15(m, 5H), 2.98(d, J = 5.00Hz, 2H), 2.93(s, 3H), 0.77(s, 3H), 0.76(s, 3H).

30

## 【0205】

例40：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-{3-オキソ-3-[3-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-プロピルカルバモイル]-プロピル}-ブチルアミド

## 【化142】



40

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-{3-オキソ-3-[3-(3-オキソ-モルホリン-4-イル)-プロピルカルバモイル]-プロピル}-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-[3-3-オキソ-モルホリン-4-イル)-プロピルカルバモイル]-プロピル}-アミド(94mg、0.18mmol)から、一般的な手順Bに従い、茶色ゴム(28mg、39%)として合成した。

50

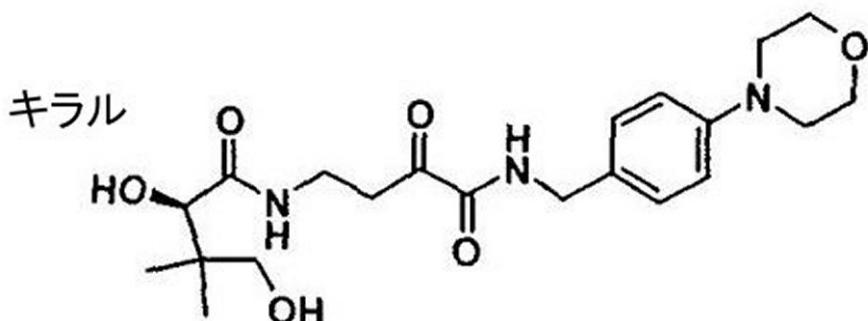
HPLC(方法B)：Rt 2.71min、(純度95.79%)。LCMS(方法B)：388.3(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：8.65-8.64(m, 1H), 7.85-7.83(m, 1H), 5.34(d, J = 5.5Hz, 1H), 4.44(t, J = 5.6Hz, 1H), 4.00(s, 2H),

3.80 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 7H), 3.17-2.94 (m, 5H), 1.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

## 【0206】

例41：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-(4-モルホリン-4-イル-ベンジルカルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-ブチルアミド

## 【化143】



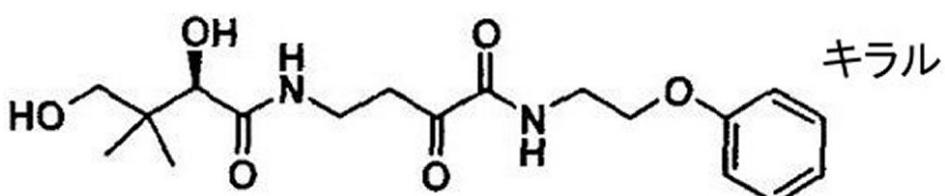
(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-(4-モルホリン-4-イル-ベンジルカルバモイル)-3-オキソ-プロピル]-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(4-モルホリン-4-イル-ベンジルカルバモイル)-プロピル]-アミド(95mg、0.18mmol)から、一般的な手順Bに従い、茶色ゴム(29mg、39%)として合成した。

HPLC(方法B)：Rt 3.75min、(純度95.51%)。LCMS(方法B)：422.2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.01-8.98(m, 1H), 7.76-7.75(m, 1H), 7.13(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.33(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44(t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.19(d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.72-3.66(m, 5H), 3.32-3.25(m, 3H), 3.17-3.13(m, 1H), 3.05-2.86(m, 6H), 0.77(s, 3H), 0.76(s, 3H)。

## 【0207】

例42：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-(2-フェノキシ-エチルカルバモイル)-プロピル]-ブチルアミド

## 【化144】



(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-(2-フェノキシ-エチルカルバモイル)-プロピル]-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-(2-フェノキシ-エチルカルバモイル)-プロピル]-アミド(81mg、0.17mmol)から、一般的な手順Bに従い、無色液体(11mg、18%)として合成した。

HPLC(方法B)：Rt 4.29min、(純度95.56%)。LCMS(方法B)：367.3(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：8.75-8.70(m, 1H), 7.75-7.70(m, 1H), 7.29-7.25(m, 2H), 6.94-6.91(m, 3H), 5.34(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.

10

20

30

40

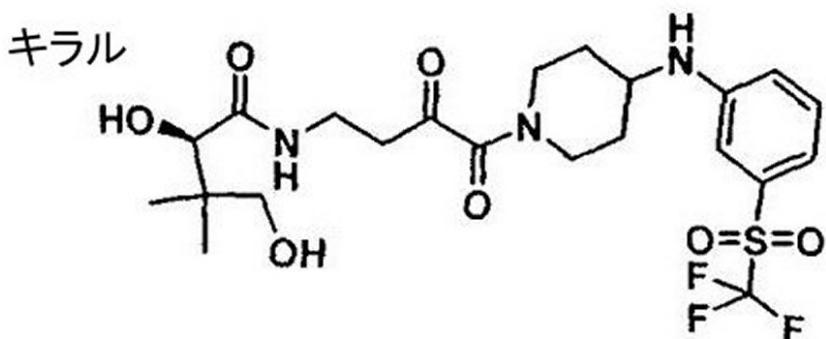
50

44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.50-3.25 (m, 5H), 3.15 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.00-2.96 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

[ 0 2 0 8 ]

例 4 3 : ( R ) - N - { 3 , 4 - ジオキソ - 4 - [ 4 - ( 3 - トリフルオロメタンスルホニル - フェニルアミノ ) - ピペリジン - 1 -イル ] - ブチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド

【化 1 4 5 】



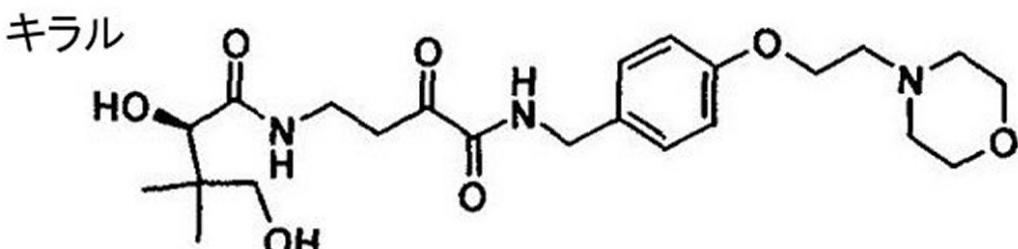
(R)-N-[3,4-ジオキソ-4-[4-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-4-オキソ-4-[4-(3-トリフルオロメタンスルホニル-フェニルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-ブチル}-アミド(143mg、0.26mmol)から、一般的な手順Bに従い、灰白色固体(77mg、66%)として合成した。

HPLC (方法B) : R<sub>t</sub> 5.55 min. (純度 97.61%)。LCMS (方法A) : 538.0 (M + H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 3H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 4.30-4.29 (m, 1H), 4.10-4.09 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 3H), 3.40-3.24 (m, 6H), 2.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.41-1.11 (m, 2H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H)。

[ 0 2 0 9 ]

例 4-4 : ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - N - { 3 - [ 4 - ( 2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ ) - ベンジルカルバモイル ] - 3 - オキソ - プロピル } - ブチルアミド

【化 1 4 6】



(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンジルカルバモイル]-3-オキソ-プロピル]-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-4-2-モルホリン-4-イル-エト

キシ) - ベンジルカルバモイル] - プロピル} - アミド (54 mg、0.1 mmol) から、一般的な手順Bに従い、無色ゴム (27 mg、63%) として合成した。

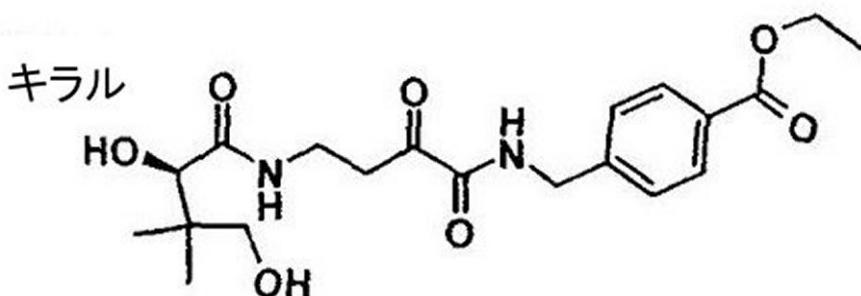
HPLC (方法B) : R<sub>t</sub> 3.79 min、(純度93.47%)。LCMS (方法B) : 466.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.10-9.02 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.17 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62-3.61 (m, 1H), 3.56 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.38-3.13 (m, 4H), 3.00-2.96 (m, 2H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.50-2.44 (m, 4H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

## 【0210】

10

例45: 4-{[4-((R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-2-オキソ-ブチリルアミノ]-メチル}-安息香酸エチルエステル

## 【化147】



20

4-{[4-((R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-2-オキソ-ブチリルアミノ]-メチル}-安息香酸エチルエステルを、4-[[(2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]アミノ}-ブチリルアミノ]-メチル]-安息香酸エチルエステル (49 mg、0.1 mmol) から、一般的な手順Bに従い、白色固体 (17 mg、45%) として合成した。

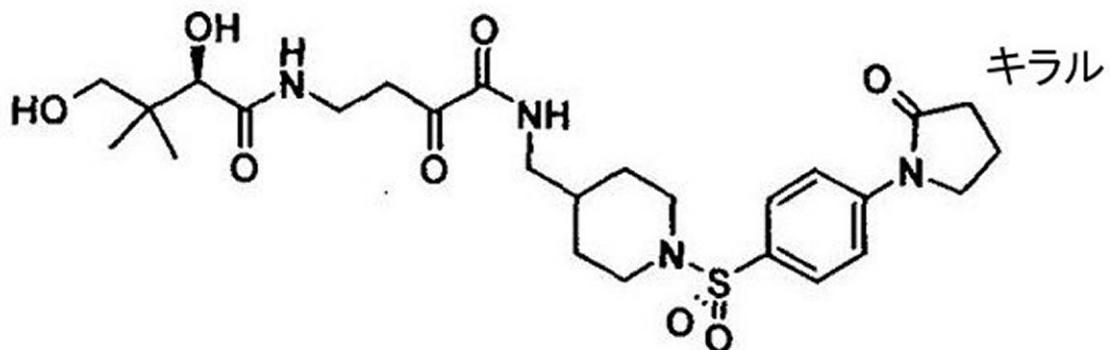
HPLC (方法B) : R<sub>t</sub> 4.40 min、(純度95.88%)。LCMS (方法B) : 409.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.28-9.26 (m, 1H), 7.89 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.37-3.25 (m, 3H), 3.16 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.00-2.97 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

## 【0211】

30

例46: (R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-({1-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ベンゼンスルホニル]ピペリジン-4-イルメチル}-カルバモイル)-プロピル]-ブチルアミド

【化148】



10

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[3-オキソ-3-( {1-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ベンゼンスルホニル]-ピペリジン-4-イルメチル}-カルバモイル)-プロピル]-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸[3-ヒドロキシ-3-{1-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-ベンゼンスルホニル]-ピペリジン-4-イルメチル}-カルバモイル]-プロピル]-アミド(200mg、0.29mmol)から、一般的な手順Bに従い、白色固体(33mg、20%)として合成した。

20

HPLC(方法B)：Rt 4.21min、(純度98.52%)。LCMS(方法B)：567.0(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：8.65-8.62(m, 1H), 7.91(d, J = 5.2Hz, 2H), 7.90-7.69(m, 3H), 5.33(d, J = 5.5Hz, 1H), 3.87(t, J = 7.2Hz, 2H), 3.66(d, J = 5.5Hz, 1H), 3.56(d, J = 8.0Hz, 2H), 3.32-3.14(m, 4H), 2.97-2.92(m, 4H), 2.56-2.51(m, 3H), 2.15-2.05(m, 4H), 1.71-1.62(m, 2H), 1.49-1.32(m, 1H), 1.17-1.05(m, 2H), 0.76(s, 3H), 0.75(s, 3H).

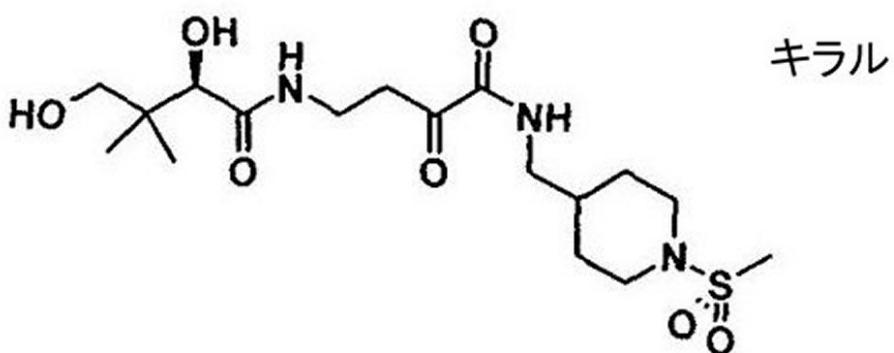
20

【0212】

例47：(R)-2,4-ジヒドロキシ-N-{3-[{(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-3,3-ジメチル-ブチルアミド

30

【化149】



40

(R)-2,4-ジヒドロキシ-N-{3-[{(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-プロピル}-アミド(128mg、0.24mmol)から、一般的な手順Bに従い、灰白色ゴム(50mg、50%)として合成した。

50

HPLC(方法B)：Rt 3.21min、(純度98.08%)。LCMS(方法B)

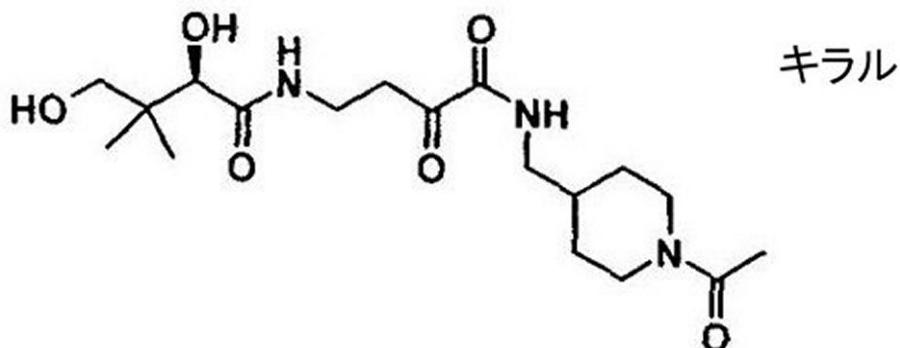
) : 422.2 (M + H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.80-8.76 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 5.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.37-3.25 (m, 3H), 3.16-3.12 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.69-2.59 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 3H), 1.15-1.12 (m, 2H), 0.78 (d, 3H), 0.77 (d, 3H).

## 【0213】

例48：(R)-N-{3-[[(1-アセチル-ピペリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

## 【化150】

10



20

(R)-N-{3-[[(1-アセチル-ピペリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-[[(1-アセチル-ピペリジン-4-イルメチル)-カルバモイル]-3-ヒドロキシ-プロピル}-アミド(139mg、0.26mmol)から、一般的な手順Bに従い、黄色ゴム(72mg、68%)として合成した。

HPLC(方法B)：Rt 2.92min、(純度97.15%)。LCMS(方法B)：386.3 (M + H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.60-8.58 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 5.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.37-2.93 (m, 8H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.56-1.60 (m, 3H), 1.06-0.88 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).

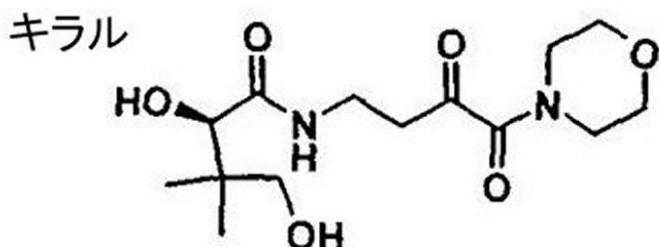
30

## 【0214】

例49：(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(4-モルホリン-4-イル-3,4-ジオキソ-ブチル)-ブチルアミド

## 【化151】

30



40

(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-(4-モルホリン-4-イル-3,4-ジオキソ-ブチル)-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸(3-ヒドロキシ-4-モルホリン-4-イル-4-オキソ-ブチル)-アミド(116mg、0.26mmol)

50

1) から、一般的な手順 B に従い、灰白色固体 (59 mg、70%) として合成した。

HPLC (方法 B) : Rt 2.91 min、(純度 98.15%)。LCMS (方法 B) : 317.3 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.79 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.59-3.53 (m, 4H), 3.48-3.26 (m, 7H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.93 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

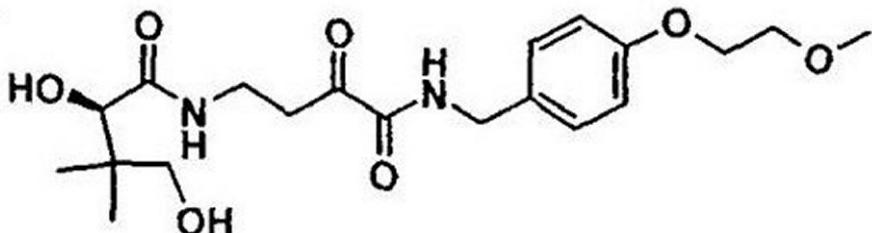
【0215】

例 50 : (R)-2,4-ジヒドロキシ-N-{3-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンジルカルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-3,3-ジメチル-ブチルアミド

【化152】

10

キラル



(R)-2,4-ジヒドロキシ-N-{3-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンジルカルバモイル]-3-オキソ-プロピル}-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-ベンジルカルバモイル]-プロピル}-アミド (67 mg、0.13 mmol) から、一般的な手順 B に従い、白色固体 (36 mg、69%) として合成した。

HPLC (方法 B) : Rt 3.93 min、(純度 93.74%)。LCMS (方法 B) : 411.0 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.15-9.13 (m, 1H), 7.75 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.68-3.61 (m, 3H), 3.32-3.13 (m, 7H), 3.00-2.96 (m, 2H), 0.77 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

20

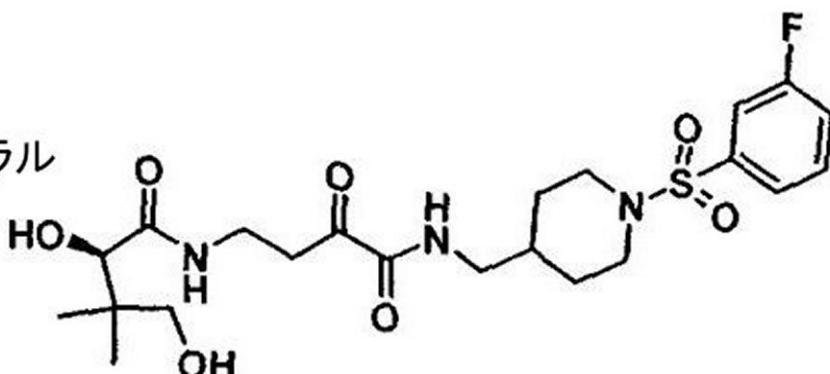
【0216】

例 51 : (R)-N-{[1-(3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバモイル}-3-オキソ-プロピル)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

【化153】

30

キラル



40

(R)-N-{[1-(3-フルオロ-ベンゼンスルホニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバモイル}-3-オキソ-プロピル)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-

50

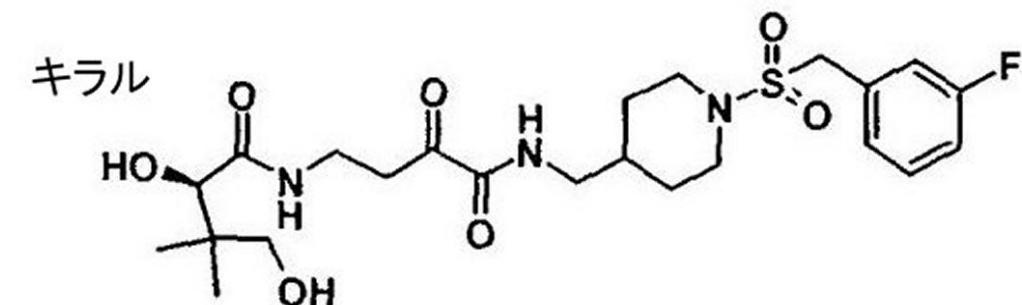
ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 ( 3 - { [ 1 - ( 4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - 3 - ヒドロキシ - プロピル ) - アミド ( 9.9 mg, 0.16 mmol ) から、一般的な手順 B に従い、白色固体 ( 3.6 mg, 45% ) として合成した。

HPLC ( 方法 B ) : R<sub>t</sub> 4.69 min. ( 純度 99.15% )。LCMS ( 方法 B ) : 502.0 ( M + H )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 8.56 ( s, 1H ), 7.74-7.53 ( m, 5H ), 5.33 ( d, J = 5.6 Hz, 1H ), 4.45-4.44 ( m, 1H ), 3.67-3.59 ( m, 3H ), 3.32-3.12 ( m, 3H ), 2.97-2.93 ( m, 4H ), 2.32-2.22 ( m, 2H ), 1.65 ( m, 2H ), 1.45-1.42 ( m, 2H ), 1.19-1.05 ( m, 2H ), 0.76 ( s, 3H ), 0.75 ( s, 3H ).

【 0217 】

例 52 : ( R ) - N - ( 3 - { [ 1 - ( 3 - フルオロ - フェニルメタンスルホニル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - 3 - オキソ - プロピル ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - プチルアミド

【 化 154 】



( R ) - N - ( 3 - { [ 1 - ( 3 - フルオロ - フェニルメタンスルホニル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - 3 - オキソ - プロピル ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - プチルアミドを、( R ) - 5 , 5 - ジメチル - 2 - フェニル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボン酸 ( 3 - { [ 1 - ( 3 - フルオロ - フェニルメタンスルホニル ) - ピペリジン - 4 - イルメチル ] - カルバモイル } - 3 - オキソ - プロピル ) - アミド ( 9.8 mg, 0.12 mmol ) から、一般的な手順 B に従い、白色固体 ( 2.8 mg, 44% ) として合成した。

HPLC ( 方法 B ) : R<sub>t</sub> 4.67 min. ( 純度 97.86% )。LCMS ( 方法 B ) : 516.0 ( M + H )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 8.75-8.72 ( m, 1H ), 7.75-7.73 ( m, 1H ), 7.41 ( t, J = 4.0 Hz, 1H ), 7.25-7.19 ( m, 3H ), 5.34 ( d, J = 5.6 Hz, 1H ), 4.46-4.41 ( m, 3H ), 3.67 ( d, J = 5.4 Hz, 1H ), 3.52 ( m, 2H ), 3.32-3.14 ( m, 4H ), 2.99-2.94 ( m, 4H ), 2.66 ( m, 2H ), 1.63-1.62 ( m, 3H ), 1.05-1.03 ( m, 2H ), 0.78 ( s, 3H ), 0.77 ( s, 3H ).

【 0218 】

例 53 : ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - N - { 3 - [ ( 4 ' - メタンスルホニル - ピフェニル - 4 - イルメチル ) - カルバモイル ] - 3 - オキソ - プロピル } - 3 , 3 - ジメチル - プチルアミド

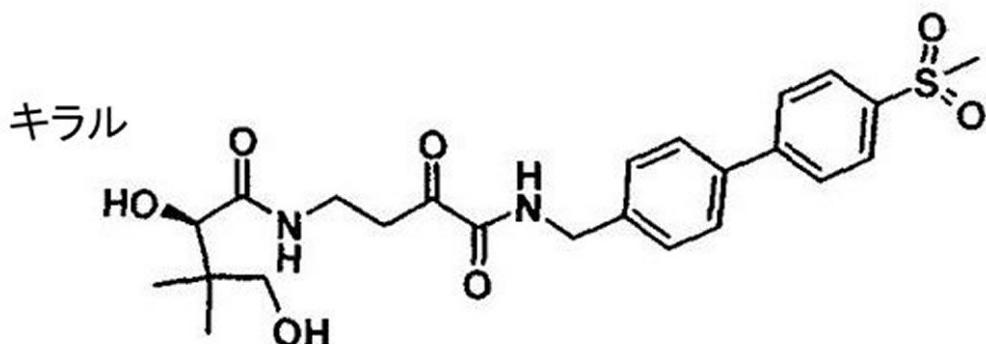
10

20

30

40

## 【化155】



10

(R)-2,4-ジヒドロキシ-N-[3-[4'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-イルメチル]-カルバモイル]-3-オキソ-プロピル]-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボン酸{3-ヒドロキシ-3-(4'-メタンスルホニル-ビフェニル-4-イルメチル)-カルバモイル]-プロピル}-アミド(71mg、0.11mmol)から、一般的な手順Bに従い、灰白色固体(16mg、28%)として合成した。

HPLC(方法B)：Rt 4.31min、(純度98.94%)。LCMS(方法B)：491.0(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.17(t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.99-7.90(m, 4H), 7.72(t, J = 8.2 Hz, 3H), 7.41(d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.35(d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.45(t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.37(d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.68(d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.37-2.98(m, 9H), 0.8(s, 3H), 0.78(s, 3H).

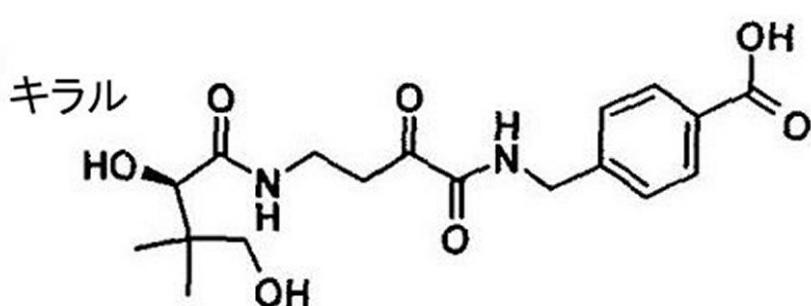
20

## 【0219】

例54：4-{[4-((R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-2-オキソ-ブチリルアミノ]-メチル}-安息香酸

## 【化156】

30



4-{[4-((R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチリルアミノ)-2-オキソ-ブチリルアミノ]-メチル}-安息香酸を、4-[2-ヒドロキシ-4-{[(R)-2-(4-メトキシ-フェニル)-5,5-ジメチル-[1,3]ジオキサン-4-カルボニル]-アミノ}-ブチリルアミノ]-メチル]-安息香酸メチルエステルから出発する一般的な手順Bに従い、続いてLiOH·H<sub>2</sub>O(2eq)を使用する加水分解により合成することによって、白色固体(17mg、24%)が得られた。

40

HPLC(方法B)：Rt 2.16min、(純度94.12%)。LCMS(方法B)：381.0(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：12.88(bs, 1H), 9.17(t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.87(d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.78(t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.37(d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.35(d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.45(t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.37(d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.68(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.37-2.97(m, 6H), 0.8(s, 3H), 0.78(s, 3H).

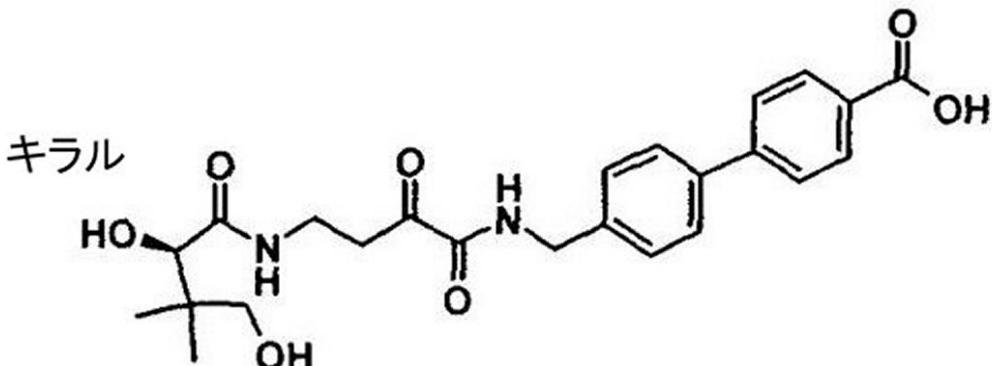
50

【0220】

例 55 : 4' - { [ 4 - ( ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - プチリル

アミノ ) - 2 - オキソ - プチリルアミノ ] - メチル } - ピフェニル - 4 - カルボン酸

【化 157】



10

4' - { [ 4 - ( ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - プチリルアミノ ) - 2 - オキソ - プチリルアミノ ] - メチル } - ピフェニル - 4 - カルボン酸を、4' - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プチリルアミノ ) - メチル ] - ピフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステルから出発する一般的な手順 B に従い合成し、続いて、LiOH·H<sub>2</sub>O (2 eq) を使用する加水分解によって、淡黄色固体 (35mg、50%) が得られた。

20

HPLC (方法 B) : R t 3.08 min. (純度 95.35%). LCMS (方法 B) : 457.0 (M + H). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 13.12 (s, 1H), 9.16 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.36 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.39-3.15 (m, 6H), 0.8 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

20

【0221】

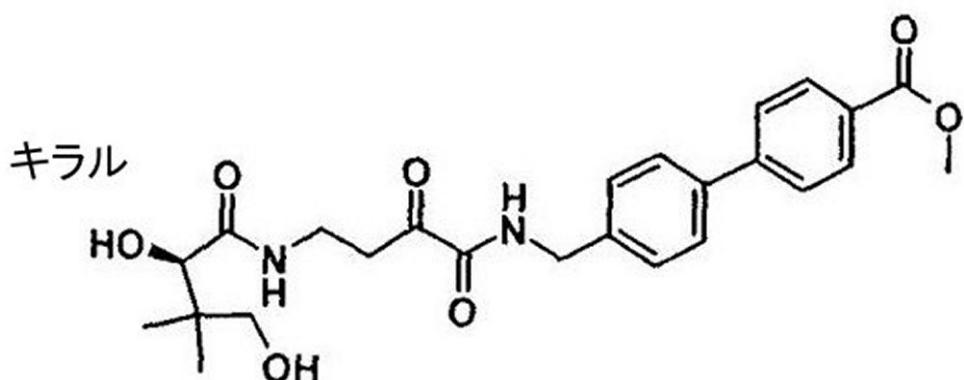
例 56 : 4' - { [ 4 - ( ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - プチリル

30

アミノ ) - 2 - オキソ - プチリルアミノ ] - メチル } - ピフェニル - 4 - カルボン酸メチ

ルエステル

【化 158】



40

4' - { [ 4 - ( ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - プチリルアミノ ) - 2 - オキソ - プチリルアミノ ] - メチル } - ピフェニル - 4 - カルボン酸メチルエス

50

テルを、4' - [ ( 2 - ヒドロキシ - 4 - { [ ( R ) - 2 - ( 4 - メトキシ - フェニル ) - 5 , 5 - ジメチル - [ 1 , 3 ] ジオキサン - 4 - カルボニル ] - アミノ } - プチリルアミノ ) - メチル ] - ピフェニル - 4 - カルボン酸メチルエステルから出発して、一般的な

手順 E に従い、白色固体（14mg、32%）として合成した。

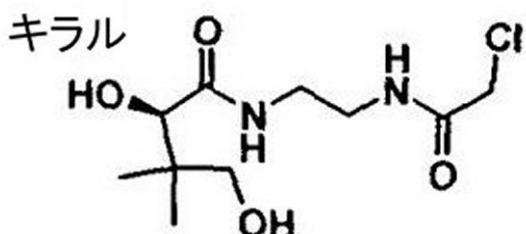
HPLC（方法B）：Rt 5.08min、（純度96.85%）。LCMS（方法B）：471.3 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：9.16 (t, J = 4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.37-3.13 (m, 3H), 3.02-2.98 (m, 3H), 0.8 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

【0222】

例57：(R)-N-[2-(2-クロロ-アセチルアミノ)-エチル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

10

【化159】



20

(R)-N-[2-(2-クロロ-アセチルアミノ)-エチル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-N-(2-アミノ-エチル)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド（148mg、0.72mmol）から出発して、一般的な手順Hに従い、無色ゴム（147mg、76%）として合成した。

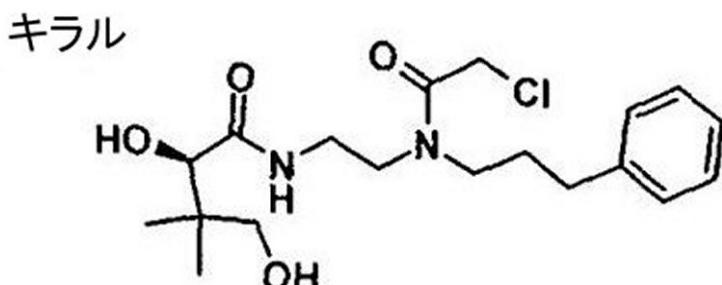
HPLC（方法A、ELSD）：Rt 1.35min、（純度99.62%）。LCMS（方法A）：267.3 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：8.20 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.70 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.32-3.19 (m, 5H), 0.8 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

【0223】

例58：(R)-N-{2-[{(2-クロロ-アセチル)-(3-フェニル-プロピル)-アミノ}-エチル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミド

30

【化160】



40

(R)-N-{2-[{(2-クロロ-アセチル)-(3-フェニル-プロピル)-アミノ}-エチル]-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-ブチルアミドを、(R)-2,4-ジヒドロキシ-3,3-ジメチル-N-[2-(3-フェニル-プロピルアミノ)-エチル]-ブチルアミド（34mg、0.11mmol）から出発して、一般的な手順Hに従い、無色ゴム（13mg、30%）として合成した。

HPLC（方法A、ELSD）：Rt 3.57min、（純度98.28%）。LCMS（方法A）：385.3 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)：7.93 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 5H), 5.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.72-3.

50

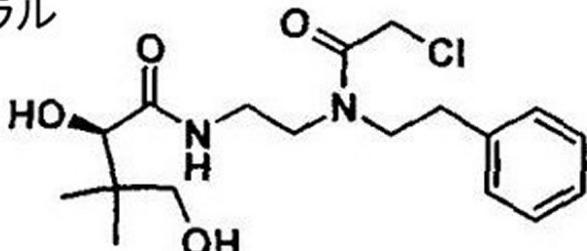
71 (m, 3H), 3.32-3.14 (m, 4H), 2.55-2.44 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 3H), 0.8 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

## 【0224】

例 59 : (R) - N - { 2 - [ (2 - クロロ - アセチル) - フェネチル - アミノ ] - エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - プチルアミド

## 【化161】

キラル



10

(R) - N - { 2 - [ (2 - クロロ - アセチル) - フェネチル - アミノ ] - エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - プチルアミドを、(R) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - N - (2 - フェネチルアミノ - エチル) - プチルアミド (16 2 m g、0 . 55 m m o l ) から出発して、一般的な手順 H に従い、灰白色ゴム (34 m g、36 %) として合成した。

20

HPLC (方法 A) : R t 3 . 24 m i n 、 (純度 99 . 49 %)。LCMS (方法 A) : 371 . 2 (M + H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.92-7.72 (m, 1H), 7.29-7.20 (m, 5H), 5.47-5.35 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.50-3.24 (m, 8H), 2.85-2.75 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

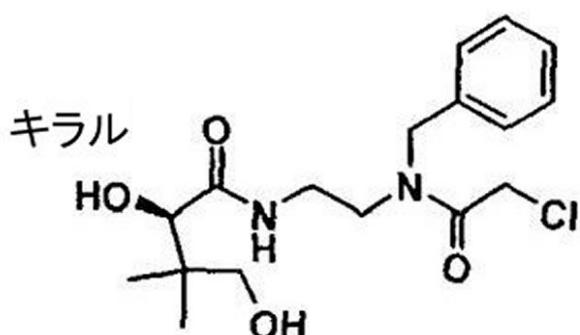
## 【0225】

例 60 : (R) - N - { 2 - [ ベンジル - (2 - クロロ - アセチル) - アミノ ] - エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - プチルアミド

## 【化162】

30

キラル



30

(R) - N - { 2 - [ ベンジル - (2 - クロロ - アセチル) - アミノ ] - エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - プチルアミドを、(R) - N - (2 - ベンジルアミノ - エチル) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - プチルアミド (77 m g、0 . 26 m m o l ) から出発して、一般的な手順 H に従い、無色ゴム (71 m g、76 %) として合成した。

40

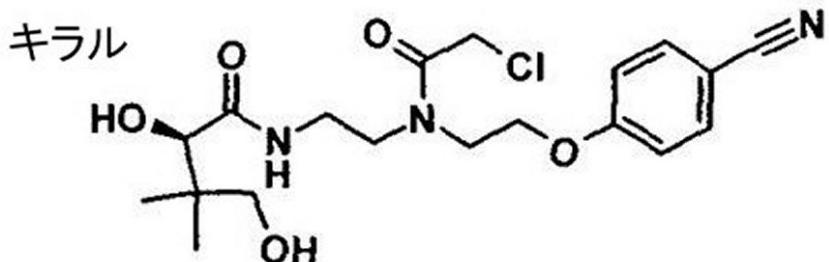
HPLC (方法 A) : R t 3 . 10 m i n 、 (純度 99 . 75 %)。LCMS (方法 A) : 357 . 2 (M + H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.94 (s, 1H), 7.39-7.20 (m, 5H), 5.47 (s, 1H), 4.61-4.37 (m, 5H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.32-3.13 (m, 6H), 0.80 (s, 3H), 0.78 (s, 3H)。

## 【0226】

例 61 : (R) - N - (2 - { (2 - クロロ - アセチル) - [ 2 - (4 - シアノ - フエノ

50

キシ) - エチル] - アミノ} - エチル) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド  
【化 1 6 3】



10

(R) - N - (2 - { (2 - クロロ - アセチル) - [2 - (4 - シアノ - フェノキシ) - エチル] - アミノ} - エチル) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミドを、(R) - N - { 2 - [ 2 - (4 - シアノ - フェノキシ) - エチルアミノ] - エチル} - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド (332 mg、0.99 mmol) から出発して、一般的な手順 H に従い、灰白色固体 (98 mg、24%) として合成した。

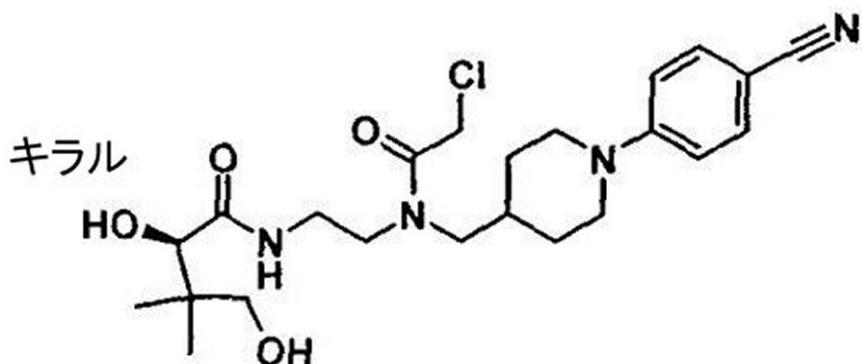
HPLC (方法 A) : R t 3.05 min、(純度 99.75%)。LCMS (方法 A) : 412.3 (M + H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.79-7.75 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.49-5.34 (m, 1H), 4.48-4.42 (m, 3H), 4.25-4.16 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 3H), 3.44-3.24 (m, 6H), 0.80 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

20

## 【0227】

例 62 : (R) - N - (2 - { (2 - クロロ - アセチル) - [1 - (4 - シアノ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - アミノ} - エチル) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド

## 【化 1 6 4】



30

(R) - N - (2 - { (2 - クロロ - アセチル) - [1 - (4 - シアノ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - アミノ} - エチル) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミドを、(R) - N - { [1 - (4 - シアノ - フェニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - アミノ} - エチル) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド (25 mg、0.06 mmol) から出発して、一般的な手順 H に従い、灰白色固体 (10 mg、33%) として合成した。

40

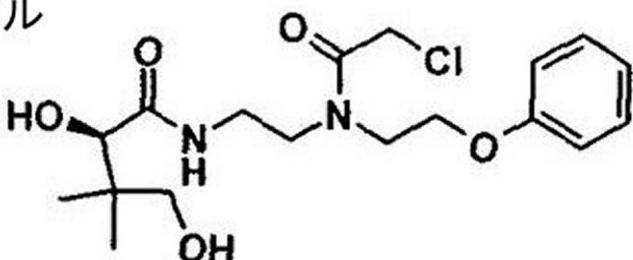
HPLC (方法 A) : R t 3.38 min、(純度 90.54%)。LCMS (方法 A) : 465.2 (M + H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.92 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.48-4.35 (m, 4H), 3.94-3.90 (m, 3H), 3.71 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.25-3.23 (m, 4H), 2.86-2.75 (m, 3H), 1.91 (bs, 1H), 1.60-1.58 (m, 2H), 1.23-1.12 (m, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

50

## 【0228】

例 6 3 : ( R ) - N - { 2 - [ ( 2 - クロロ - アセチル ) - ( 2 - フェノキシ - エチル ) - アミノ ] - エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド  
【化 165】

キラル



10

( R ) - N - { 2 - [ ( 2 - クロロ - アセチル ) - ( 2 - フェノキシ - エチル ) - アミノ ] - エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミドを、( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - N - [ 2 - ( 2 - フェノキシ - エチルアミノ ) - エチル ] - ブチルアミド ( 396 mg, 1.27 mmol ) から出発して、一般的な手順 H に従い、ベージュ色ゴム ( 74 mg, 15 % ) として合成した。

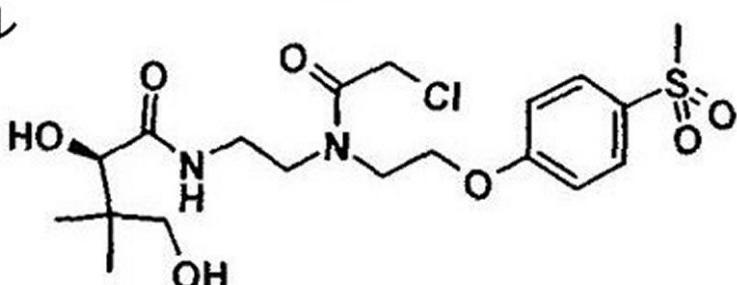
HPLC ( 方法 A ) : R t 3.29 min. ( 純度 98.05 % )。LCMS ( 方法 A ) : 387.0 ( M + H )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 8.02-7.79 ( m, 1H ), 7.31-7.25 ( m, 2H ), 6.94-6.92 ( m, 3H ), 5.75-5.33 ( m, 1H ), 4.48-4.42 ( m, 3H ), 4.13-4.04 ( m, 2H ), 3.74-3.62 ( m, 3H ), 3.44-3.23 ( m, 6H ), 0.80 ( s, 3H ), 0.78 ( s, 3H ).

20

## 【0229】

例 6 4 : ( R ) - N - ( 2 - { ( 2 - クロロ - アセチル ) - [ 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - エチル ] - アミノ } - エチル ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド  
【化 166】

キラル



30

( R ) - N - ( 2 - { ( 2 - クロロ - アセチル ) - [ 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - エチル ] - アミノ } - エチル ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミドを、( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - N - { 2 - [ 2 - ( 4 - メタンスルホニル - フェノキシ ) - エチルアミノ ] - エチル } - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド ( 38 mg, 0.11 mmol ) から出発して、一般的な手順 H に従い、茶色ゴム ( 20 mg, 44 % ) として合成した。

40

HPLC ( 方法 B ) : R t 3.81 min. ( 純度 95.91 % )。LCMS ( 方法 A ) : 465.0 ( M + H )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 7.97 ( s, J = 4.0 Hz 1H ), 7.85 ( d, J = 8.8 Hz, 2H ), 7.17 ( d, J = 8.8 Hz, 2H ), 5.50-5.35 ( m, 2H ), 4.49-4.42 ( m, 3H ), 4.26-4.12 ( m, 3H ), 3.77-3.66 ( m, 4H ), 3.32-3.30 ( m, 3H ), 3.14 ( s, 3H ), 0.80 ( s, 3H ), 0.78 ( s, 3H ).

40

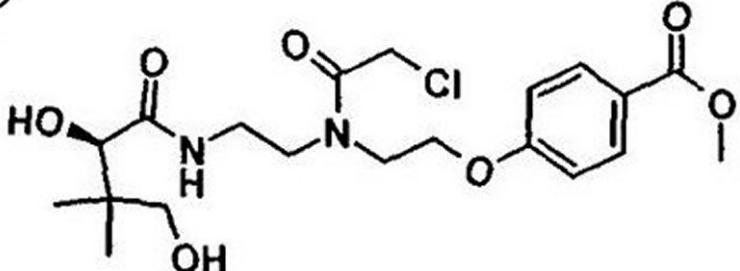
## 【0230】

例 6 5 : 4 - ( 2 - { ( 2 - クロロ - アセチル ) - [ 2 - ( ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - エチル ] - アミノ } - エトキシ ) - 安息香酸

50

メチルエステル  
【化167】

キラル



10

4 - ( 2 - { ( 2 - クロロ - アセチル ) - [ 2 - ( ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - エチル ] - アミノ } - エトキシ ) - 安息香酸メチルエステルを、4 - { 2 - [ 2 - ( ( R ) - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチリルアミノ ) - エチルアミノ ] - エトキシ } - 安息香酸メチルエステル ( 33 mg, 0.09 mmol ) から出発して、一般的な手順 H に従い、黄色ゴム ( 4 mg, 10 % ) として合成した。

HPLC ( 方法 A ) : R t 3 . 21 min 、 ( 純度 96.01 % ) 。 LCMS ( 方法 A ) : 445.0 ( M + H ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 7.92-7.88 ( m, 3H ), 6.52 ( d, J = 8.0 Hz, 2H ), 5.49-5.35 ( m, 1H ), 4.48-4.46 ( m, 3H ), 4.42-4.25 ( m, 4H ), 3.80 ( s, 3H ), 3.76-3.66 ( m, 3H ), 3.43-3.18 ( m, 4H ), 0.80 ( s, 3H ), 0.78 ( s, 3H ) .

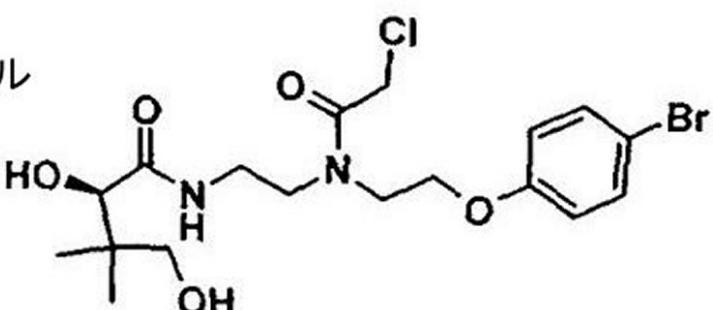
20

【0231】

例 66 : ( R ) - N - { 2 - [ [ 2 - ( 4 - プロモ - フェノキシ ) - エチル ] - ( 2 - クロロ - アセチル ) - アミノ ] - エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド

【化168】

キラル



30

( R ) - N - { 2 - [ [ 2 - ( 4 - プロモ - フェノキシ ) - エチル ] - ( 2 - クロロ - アセチル ) - アミノ ] - エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミドを、( R ) - N - { 2 - [ 2 - ( 4 - プロモ - フェノキシ ) - エチルアミノ ] - エチル } - 2 , 4 - ジヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチル - ブチルアミド ( 577 mg, 1.55 mmol ) から出発して、一般的な手順 H に従い、黄色ゴム ( 190 mg, 18 % ) として合成した。

40

HPLC ( 方法 A ) : R t 3 . 86 min 、 ( 純度 98.1 % ) 。 LCMS ( 方法 A ) : 465.0 ( M + H ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 7.95 ( t, J = 4.0 Hz, 1H ), 7.46-7.42 ( m, 2H ), 6.93-6.91 ( m, 2H ), 5.49-5.34 ( m, 1H ), 4.47-4.42 ( m, 4H ), 4.13-4.05 ( m, 2H ), 3.73-3.63 ( m, 3H ), 3.42-3.18 ( m, 5H ), 0.8 ( s, 3H ), 0.78 ( s, 3H ) .

【0232】

Vanin-1 酵素アッセイ :

ヒト組換え Vanin-1 ( VNN1 ) を、Sino Biological Inc. から購入した ( Cata

50

Log Number: 11662-H08H)。

VNN1阻害の測定を、蛍光強度アッセイに基づく384ウェル形式で実行する。精製した組換えヒトVanin-1(0.5nM)と、3倍に段階希釈した3%DMSO中の化合物(30μMから1.524nMまでの濃度範囲)または対照(3.0%DMSO)とを、100mMリン酸カリウム緩衝液(KPi)(pH7.5)、0.001%ウシ血清アルブミン(BSA)、0.5mMジチオスレイトール(DTT)および0.0025%Brrij-35を含有するアッセイ緩衝液中、緩やかにかき混ぜながら、30で30分間インキュベートする。反応を、蛍光発生基質パントテナート-AMCを30μMの濃度で加えることによって開始する。緩やかな攪拌とともに30で60分間のインキュベーション後、蛍光強度を、蛍光読取り装置(BMG Pherastar readerまたはその等価物)により $\epsilon_x = 350\text{ nm}$ および $\epsilon_m = 450\text{ nm}$ で測定する。  
10

### 【0233】

Vanin-1の細胞をベースとした機構的なアッセイ：  
例の細胞活性を、SUIT-S2細胞株(ATCC # CRL1596)を使用する蛍光強度アッセイに基づき、96ウェル形式で測定した。

細胞を、80~90%のコンフルエンスまで37で5%CO<sub>2</sub>により培養し、その後、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)で1回洗浄する。接着細胞を、PBS-EDTAで剥離し、1回懸濁させ、40000個の細胞を、底面が透明な96ウェル黒色プレート中、90μlのPBSに分散させる。試験化合物の3倍段階希釈を、DMSOおよびPBS中に可溶化したものから、希釈範囲1:30で作製する。細胞と、段階希釈した試験化合物(終濃度10μM~4.6nM)または対照(PBS/0.3%DMSO)とを、37で2時間、5%CO<sub>2</sub>によりインキュベートする。反応を、蛍光発生基質パントテナート-AMCを30μMの濃度で加えることによって開始する。緩やかな攪拌とともに30で30分間インキュベーション後、蛍光強度を、蛍光読取り装置(BMG Pherastar readerまたはその等価物)により $\epsilon_x = 350\text{ nm}$ および $\epsilon_m = 450\text{ nm}$ で測定する。  
20

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2013/002716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C235/12 C07C235/80 C07C237/22 C07C255/54 C07C275/28
C07D211/26 C07D211/58 C07D211/96 C07D213/68 C07D265/32
C07D307/14 C07D333/20 C07D401/12 A61K31/16 A61P29/00

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

## B. FIELDS SEARCHED

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

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/152720 A1 (UMC ST RADBOUD [NL]; STICHTING KATHOLIEKE UNIV [NL]; STICHTING KATHOLI) 8 December 2011 (2011-12-08) page 6, line 1 - page 11, line 20; claims 8-14; compounds 6,10,12,14 -----	1-12
X	LUTZ ROBERT E ET AL: "Antimalarials. Amides related to phenylpantothenone", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, ACS, US, vol. 12, no. 1, 1 January 1947 (1947-01-01), pages 96-107, XP009133785, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/J001165A014 Formulae I, VII, XII; page 98, paragraph 3; table I ----- -/-	1,2,4,11

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 application or patent 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

5 November 2013

14/11/2013

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

Ginoux, Claude

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/EP2013/002716
---

**C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2 692 895 A (JOSEF OPFERMANN ADOLF CHRISTIA) 26 October 1954 (1954-10-26) example 1 -----	1,2
X	US 2007/128683 A1 (BURKART MICHAEL D [US] ET AL) 7 June 2007 (2007-06-07) compound 12 -----	1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/EP2013/002716

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011152720 A1	08-12-2011	WO 2011152720 A1	08-12-2011
		WO 2011152721 A1	08-12-2011
US 2692895 A	26-10-1954	NONE	
US 2007128683 A1	07-06-2007	US 2007128683 A1	07-06-2007
		US 2010304430 A1	02-12-2010

---

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 213/68 (2006.01)	C 0 7 D 213/68	4 C 0 6 3
C 0 7 D 265/32 (2006.01)	C 0 7 D 265/32	4 C 0 8 4
C 0 7 D 295/12 (2006.01)	C 0 7 D 295/12	Z 4 C 0 8 6
C 0 7 D 295/08 (2006.01)	C 0 7 D 295/08	Z 4 C 2 0 6
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	4 H 0 0 6
C 0 7 D 211/58 (2006.01)	C 0 7 D 211/58	
C 0 7 D 211/26 (2006.01)	C 0 7 D 211/26	
C 0 7 D 295/18 (2006.01)	C 0 7 D 295/18	Z
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 295/22	A
A 6 1 K 31/16 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/16	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/18	
A 6 1 K 31/341 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/4453 (2006.01)	A 6 1 K 31/341	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/4453	
A 6 1 K 31/4409 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4409	
A 6 1 K 31/4468 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375	
A 6 1 K 31/495 (2006.01)	A 6 1 K 31/4468	
A 6 1 K 31/453 (2006.01)	A 6 1 K 31/495	
A 6 1 K 31/223 (2006.01)	A 6 1 K 31/453	
A 6 1 K 31/24 (2006.01)	A 6 1 K 31/223	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/24	
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/277 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	
A 6 1 K 31/235 (2006.01)	A 6 1 K 31/277	
A 6 1 K 31/17 (2006.01)	A 6 1 K 31/235	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/17	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	

A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
C 0 7 C	317/32	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
C 0 7 C	311/04	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 C	237/22	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 C	237/42	(2006.01)	C 0 7 C	317/32	
C 0 7 C	235/10	(2006.01)	C 0 7 C	311/04	
C 0 7 C	255/54	(2006.01)	C 0 7 C	237/22	
C 0 7 C	317/22	(2006.01)	C 0 7 C	237/42	
C 0 7 C	237/12	(2006.01)	C 0 7 C	235/10	
			C 0 7 C	255/54	
			C 0 7 C	317/22	
			C 0 7 C	237/12	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,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,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,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,H,R,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ

(72)発明者 ミュゼリー , マティルデ

フランス国 エフ - 7 4 2 4 0 ガイヤール、アレ ドウ セードル 1

(72)発明者 スウィネン , ドミニク

ベルギー王国 ピー - 1 4 2 0 ブレン ラルー、シュマン ドウ ポスケ デル ヴォ 6 2

(72)発明者 シーニサミー , ジャヤプラカシュナラヤナン

インド国 バンガロール 5 6 0 1 0 2 、エイチエスアール レイアウト、セクター 1 、トエ  
ンティセカンド シー メイン、フォーティーンス クロス 2 0 2 7

F ターム(参考) 4C023 CA05

4C037	CA12									
4C054 AA02	CC04	CC08	DD01	EE01	FF04	FF16	FF30			
4C055 AA01	BA01	CA01	DA42	DB04	DB10					
4C056 AA02	AB01	AC03	AD01	AE02	EA01	EB03	EC12	ED01		
4C063 AA01	BB08	CC10	CC79	DD04	DD10	EE01				
4C084 AA19	MA52	MA55	NA05	NA14	ZA021	ZA022	ZA151	ZA152	ZA161	
	ZA162	ZA331	ZA332	ZA361	ZA362	ZA451	ZA452	ZA511	ZA512	ZA531
	ZA532	ZA591	ZA592	ZA661	ZA662	ZA681	ZA682	ZA811	ZA812	ZA891
	ZA892	ZA961	ZA962	ZA971	ZA972	ZB051	ZB052	ZB081	ZB082	ZB111
	ZB112	ZB131	ZB132	ZB151	ZB152	ZB261	ZB262	ZB271	ZB272	ZB351
	ZB352	ZC201	ZC202	ZC351	ZC352	ZC751	ZC752			
4C086 AA01	AA02	AA03	BA03	BB02	BC17	BC21	BC50	BC73	GA02	
	GA07	GA16	MA01	MA02	MA04	MA10	NA05	NA14	ZA02	ZA15
	ZA16	ZA33	ZA36	ZA45	ZA51	ZA53	ZA59	ZA66	ZA68	ZA81
	ZA89	ZA96	ZA97	ZB05	ZB08	ZB11	ZB13	ZB15	ZB26	ZB27
	ZB35	ZC20	ZC35	ZC75						

