

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第4238029号
(P4238029)

(45) 発行日 平成21年3月11日 (2009. 3. 11)

(24) 登録日 平成20年12月26日 (2008. 12. 26)

(51) Int. Cl. F I

C O 7 C 235/50 (2006. 01)

A 6 1 K 31/166 (2006. 01)

A 6 1 K 31/167 (2006. 01)

A 6 1 K 31/18 (2006. 01)

A 6 1 K 31/277 (2006. 01)

C O 7 C 235/50

A 6 1 K 31/166

A 6 1 K 31/167

A 6 1 K 31/18

A 6 1 K 31/277

請求項の数 6 (全 158 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-552926 (P2002-552926)	(73) 特許権者	397056695
(86) (22) 出願日	平成13年12月15日 (2001. 12. 15)		サノフィーアベンティス・ドイツュラント
(65) 公表番号	特表2004-516320 (P2004-516320A)		・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
(43) 公表日	平成16年6月3日 (2004. 6. 3)		テル・ハフツング
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/014842		ドイツ連邦共和国デー65929フラン
(87) 国際公開番号	W02002/051831		クフルト・アム・マイン・ブリュニングシ
(87) 国際公開日	平成14年7月4日 (2002. 7. 4)		ユトラーセ50
審査請求日	平成16年12月10日 (2004. 12. 10)	(74) 代理人	100091731
(31) 優先権主張番号	00128477.7		弁理士 高木 千嘉
(32) 優先日	平成12年12月23日 (2000. 12. 23)	(74) 代理人	100080355
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 西村 公佑
		(74) 代理人	100110593
			弁理士 杉本 博司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 X a 因子阻害剤としてのオキシベンズアミド誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I :



[式中、R⁰はフェニル、ここでフェニルは未置換であるか、または、R²により相互に独立して一もしくは二置換されているもの、または、

ピリジル、ここでピリジルは未置換であるか、または、R²により相互に独立して一もしくは二置換されているものであり、

R²は、ハロゲン、-CN、-NH₂、-C(O)-NH-(C₁-C₈)-アルキル、-(C₁-C₈)-アルキル、または(C₁-C₈)-アルキルオキシ、ただしここでアルキルオキシは未置換であるか、ハロゲンにより一、二または三置換されているものであり、

Qは直接結合であり、

Q'は-O-であり、

Xはエチレンであり、

Wはフェニルまたはピリジルであり、ここでWは未置換であるか、または、R¹により相互に独立して一、二または三置換されているものであるが、

ただし、Q'およびUは相互に1,3-置換の関係にあり、そしてその2位は未置換であり、

R¹はハロゲン、-NO₂、-CN、-NH₂、(C₁-C₄)-アルキルアミノ-、ここで、アルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換さ

10

20

れているもの、

—OH、—SO₂NH₂、(C₁—C₄)—アルキルオキシ、ここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

(C₁—C₄)—アルキル—、ここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

(C₁—C₄)—アルキルスルホニル—、ここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

ビス [(C₁—C₆)—アルキル] アミノ、ここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

—C(O)—NH₂、—C(O)—OH、—C(O)—(C₁—C₄)—アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

—C(O)—NH—(C₁—C₄)—アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

—C(O)—N[(C₁—C₄)—アルキル]₂、ここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

—C(NH)—NH₂、ウレイド、—(C₁—C₄)—アルキルチオ、ここでアルキルチオは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

、

—NH—C(O)、—NH—C(O)—(C₁—C₈)—アルキルであるか、または、R¹残基2個はそれらが縮合する炭素原子と一緒にあって隣接する環の炭素原子に結合したジオキソラン環を形成し、

R¹³はハロゲン、—CN、—(C₁—C₄)—アルキル、—(C₁—C₄)—アルキルオキシ、—CF₃、—C(O)—NH₂、—NH₂または残基V—G—Mであり、

R¹⁰は水素原子またはメチルであり、

Uは—(CH₂)_m—C(O)—NR¹⁰—(CH₂)_n—であり、ここでnは0、1または2であり、mは0または1であり、

R⁴およびR⁵は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子、—(C₁—C₆)—アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

Gは直接結合、—(CH₂)_m、—(CH₂)_m—C(O)—NR¹⁰—(CH₂)_n—、または—(CH₂)_m—SO₂—(CH₂)_nであり、

ここでn、mおよびR¹⁰は上述の通り定義され、

Vは未置換テトラヒドロピリジン、ピペリジン、フェニル、またはピペラジンであり、

R¹⁴はハロゲン、—OH、—NR⁴R⁵、=O、—(C₁—C₄)—アルキル、—(C₁—C₄)—アルコキシ、—C(O)—OH、—CN、—C(O)—O—(C₁—C₄)—アルキル、—C(O)—NR⁴R⁵、—(C₁—C₈)—アルキルスルホニル、—C(O)—NH₂、—SO₂—NR⁴R⁵、—C(O)—NH—(C₁—C₈)—アルキル、—C(O)—NH—[(C₁—C₈)—アルキル]₂であり、ここでR⁴またはR⁵は上述の通り定義され、そして、

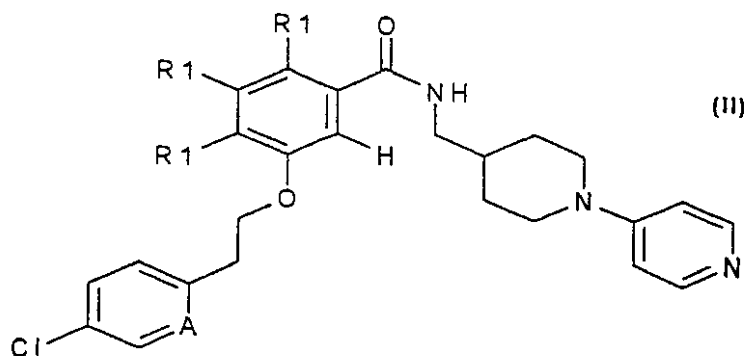
Mは水素原子、—(C₁—C₄)—アルキル、ここでアルキルは未置換であるか、または、R¹⁴により相互に独立して一、二または三置換されており、—C(O)—NR⁴R⁵、またはピリジン、フェニル、ピラジン、ピリミジン、ピラン、トリアゾール、シクロヘキシル、テトラヒドロピリジン、ピロリジン、テトラゾール、イミダゾール、イミダゾリン、フロピリジン、環状グアニジニウム、ピロロピリジン、チオフェンおよびモルホリンよりなる群から選択される残基であり、ここで該残基は未置換であるか、またはR¹⁴により相互に独立して一、二または三置換されているものである]

の化合物(ただし、化合物3—ベンジルオキシ—4—メチル—2—ニトロ—N—[2—(4—フェニル—ピペラジン—1—イル)—エチル]—ベンズアミドを除く)、その全ての立体異性型、若しくは何れかの比率におけるその混合物、多形型、若しくは何れかの比率におけるその混合物、または生理学的に許容性のあるその塩。

【請求項2】

式II:

【化1】



10

[式中、Aは炭素原子または窒素原子であり、ここで炭素原子は未置換であるか、またはCl、FもしくはBrで置換されており、

R^1 、は相互に独立して水素原子、F、Cl、 $-O-CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(O)-N(CH_2-CH_3)_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ または $-C(O)-NH-CH_2$ -ピペリジン-ピリジンである]

で表される請求項1記載の化合物、その全ての立体異性型、若しくは何れかの比率におけるその混合物、多形型、若しくは何れかの比率におけるその混合物、または生理学的に許容性のあるその塩。

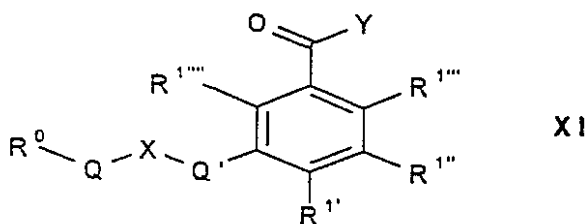
20

【請求項3】

請求項1に記載の式Iの化合物の調製方法であって、下記工程:

a) Wがフェニルであり、Uが $-(CH_2)_0-C(O)NR^{10}-(CH_2)_1-$ である場合は、下記式XI:

【化2】



30

[式中、 R^0 、Q、Q'およびXは請求項1の通り定義されるか、または、式XIの官能基は前駆体基であるか、保護基により保護されており、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 $R^{1'''}$ および $R^{1''''}$ は相互に独立して水素原子、式Iで定義した R^1 、前駆体基であるか、または、保護基により保護されていることができ、そして、Yは親核置換可能な脱離基またはヒドロキシル基であり、これはポリスチレン樹脂に結合していてもよい]

の化合物を下記式XII:

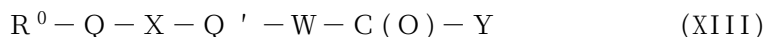


40

[式中、 R^{10} 、V、GおよびMは請求項1の通り定義されるか、または式XIIの官能基は前駆体基であるか、保護基により保護されている]

の化合物と連結すること、または、

b) 式XIIの化合物を下記式XIII:



[式中、 R^0 、Q、Q'、X、WおよびYは請求項1の通り定義されるか、または式XIIIの官能基は前駆体基であるか、保護基により保護されており、Yは親核脱離基であるか、または、ヒドロキシル基であり、これはまたポリスチレン樹脂に結合していてもよい]の化合物と反応させることを包含する上記方法。

50

【請求項 4】

請求項 1 に記載の式 I の化合物少なくとも 1 種および／または生理学的に許容性のあるその塩および製薬上許容しうる担体を含む医薬調製物。

【請求項 5】

X a 因子および／またはVII a 因子の阻害のため、または、血液凝固またはフィブリン溶解に影響を与えるための医薬の製造のための請求項 1 に記載の式 I の化合物および／または生理学的に許容性のあるその塩の使用。

【請求項 6】

血液凝固、炎症性応答、フィブリン溶解、心臓血管障害、血栓塞栓疾患、再狭窄、異常血栓形成、急性心筋梗塞、不安定狭心症、血栓溶解療法に伴う急性血管閉塞、血栓塞栓、腹部、膝部および臀部の手術や経管冠動脈血管形成術の後の下肢の静脈に生じる経皮的病学的な血栓の形成、一過性の虚血発作、卒中、敗血症性ショックの間に血管系に生じる播種性全身性血管内凝固症、肺血栓塞栓症の危険性、特定のウィルス感染症または癌、敗血症性ショックの間に血管系に生じる血管内凝固症、冠動脈心疾患、心筋梗塞、狭心症、血管再狭窄、P T C A 血管形成術の後の再狭窄、成人呼吸窮迫症候群、多臓器不全、卒中および播種性血管内凝固障害、手術後に生じる深静脈および近位静脈の血栓のような血栓症に影響を与えるための請求項 5 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は式中 R^0 ; Q; X; Q'; W; U; V; G および M が後に記載する意味を有する式 I、即ち、 $R^0-Q-X-Q'-W-U-V-G-M$ (I) の化合物に関する。式 I の化合物は価値ある薬理活性化化合物である。これらは強力な抗血栓作用を示し、例えば血栓塞栓症または再狭窄のような心臓血管障害の治療および予防に適している。これらは血液凝固酵素因子 X a (FX a) および／または因子 VII a (FVII a) の可逆阻害剤であり、一般的に因子 X a および／または因子 VII a の望ましくない活性が存在するか、または、その治療または防止のためには因子 X a および／または因子 VII a が意図される症状に適用することができる。本発明は更に、式 I の化合物の調製方法、特に医薬中の活性成分としてのその使用、および、それらを含む医薬調製物にも関する。

【0002】

正常な止血過程は血塊の開始、形成および血塊の溶解の過程の間の複雑な均衡の結果である。血球、特定の血漿蛋白および血管表面の間の複雑な相互作用が傷害や血液の損失が生じる以前は血液の流動性を維持している (E P - A - 9 8 7 2 7 4)。多くの重大な疾患状態は異常な止血に関わっている。例えば、アテローム性動脈硬化症プラークの破壊による局所的な血栓の形成は急性心筋梗塞および不安定狭心症の主要な原因である。血栓溶解剤療法または経皮血管形成術による閉塞性冠動脈血栓の治療は罹患血管の急性血栓溶解性再閉塞を伴う場合がある。

【0003】

血栓の形成を制限ないしは防止する安全で有効な治療用抗凝固剤がなお求められている。トロンبینを直接阻害しないが X a 因子および／またはVII a 因子の活性のような凝固カスケードの他の段階を阻害することにより凝固を抑制する薬剤の開発が最も望まれている。現在では X a 因子の阻害剤はトロンبین阻害剤よりも低い出血の危険性を有すると考えられている (A. E. P. Adang & J. B. M. Rewinkel, Drugs of THE Future 2000, 25, 369-383)。

【0004】

有効であるが望ましくない副作用を起こさない低分子量の X a 因子特異的血液凝固阻害剤は例えば WO - A - 9 5 / 2 9 1 8 9 に記載されている。しかしながら、有効な X a 因子特異的血液凝固阻害剤であるほかに、このような阻害剤は別の好都合な特性、例えば血漿中および肝での安定性、および、阻害を意図しない他のセリンプロテアーゼ、例えばトロンبینと比較した場合の選択性を有することが望ましい。有効であり上記した好都合な点を有する更に低い分子量の X a 因子特異的血液凝固阻害剤がなお望まれている。

【0005】

VIIa 因子／組織因子触媒複合体のモノクローナル抗体（WO-A-92/06711）またはクロロメチルケトン不活性化VIIa 因子のような蛋白（WO-A-96/12800、WO-A-97/47651）を用いた特異的阻害は急性動脈傷害または細菌性敗血症に関わる血栓性合併症により生じる血栓の形成を抑制する極めて有効な手段である。VIIa 因子／組織因子活性を阻害することで、バルーン血管形成術の後の再狭窄を抑制できることを示す実験的証拠も存在する。ヒトにおいて出血試験が行われた結果、VIIa 因子／組織因子複合体の抑制は、トロンビン、血小板およびXa 因子の阻害を含む試験した何れの抗凝固剤使用法のうちでも、治療有効性および出血の危険性に関してもっとも安全範囲が広いことがわかった。VIIa 因子の特定の阻害剤は既に報告されている、例えばE

10

【0006】

本発明はXa 因子および／またはVIIa 因子の阻害活性を示し、望ましくない血液凝固および血栓の形成を抑制するための良好な薬剤である式Iの新しい化合物を提供することにより上記した必要性を満足する。

【0007】

I) 即ち、本発明は下記式I:



20

[式中、

R^0 は

1. 単環または2環の5～14員のアリールであり、ここでアリールは未置換であるか、 R^2 により相互に独立して一、二または三置換されているか、または、
2. 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子0、1、2、3または4個を含む単環または2環の5～14員のヘテロアリールであり、ここで、ヘテロアリールは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一、二または三置換されており、 R^2 はハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C(O)$ 、 $-NH-C(O)-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-NH-C(O)-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-(C_1-C_8)$ -アルキル、ただしここでアルキルは各々の場合、未置換であるか、ハロゲン

30

【0008】

QおよびQ'は相互に独立して同じかまたは異なっていて、直接結合、 $-(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$ 、ただしここでrおよびsは相互に独立して0、1、2または3の整数であるもの、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-C(O)-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $NR^{10}-SO_2-$ 、 $-SO_2-NR^{10}-$ 、 $-(C_1-C_6)$ -アルキレン、ただしここでアルキレンは未置換であるか、ハロゲン、 NH_2 または $-OH$ により相互に独立して一、二または三置換されているもの；または、 $-(C_3-C_6)$ -シクロアルキレン、ただしここでシクロアルキレンは未置換であるか、またはハロゲン、 NH_2 または $-OH$ により相互に独立して一、二または三置換されているものであり；

40

Xは直接結合、3～7員のヘテロアリール、 $-(C_1-C_6)$ -アルキレン、ただしここでアルキレンは未置換であるか、ハロゲン、 $-NH_2$ または $-OH$ により相互に独立して一、二または三置換されているもの；または、 $-(C_3-C_6)$ -シクロアルキレン、ただしここでシクロアルキレンは未置換であるか、またはハロゲン、 $-NH_2$ または $-OH$ により相互に独立して一、二または三置換されているものであるが；

ただし、QまたはQ'が $-(C_1-C_6)$ -アルキレンである場合は、Xは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{10}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO$

50

$_2-$ 、 $-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-$ または $-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-$ であるが；ただし、Xが直接結合である場合は、フラグメント $-Q-X-Q'$ は $\text{O}-\text{O}$ 、 $\text{O}-\text{S}$ 、 $\text{S}-\text{O}$ 、 $\text{S}-\text{S}$ 、 SO_2-S 、 $\text{SO}-\text{SO}$ 、 $\text{SO}-\text{SO}_2$ 、 SO_2-SO 、 SO_2-S 、 $\text{S}-\text{SO}_2$ 、 $\text{SO}-\text{S}$ 、 $\text{S}-\text{SO}$ ではないが；ただし、Xが酸素原子またはイオウ原子である場合は、QおよびQ'は酸素原子またはイオウ原子ではなく；さらに、Xが $\text{S}(\text{O})$ または SO_2 である場合は、QおよびQ'は酸素原子またはイオウ原子ではなく；

【0009】

Wは

1. 5～14員のアリールであり、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^1 により相互に独立して一、二または三置換されており、
 2. 5～14員のヘテロアリールであり、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^1 により相互に独立して一、二または三置換されており、
 3. 4～15員の単環または多環の基であり、ただしここで該単環または多環の基は未置換であるか、または、 R^1 により相互に独立して一、二または三置換されており、或いは、
 4. 窒素、イオウまたは酸素のようなヘテロ原子1、2、3または4個を含む4～15員の単環または多環の基であり、ただしここで該単環または多環の基は未置換であるか、または、 R^1 により相互に独立して一、二または三置換されているが、
- ただし、Wが6員のアリールまたはヘテロアリール基である場合は、Q'およびUは相互にオルト位ではなく；

【0010】

R^1 は

1. ハロゲン、
2. $-\text{NO}_2$ 、
3. $-\text{CN}$ 、
4. $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、ただし R^4 および R^5 は後に定義するもの、
5. $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ アルキル、ただし、アルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
6. $-\text{OH}$ 、
7. $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、
8. $(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ アルキルオキシ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
9. $(\text{C}_6-\text{C}_{14})-$ アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

【0011】

10. $(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
11. ヒドロキシカルボニル $-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ アルキルウレイドー、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
12. $(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ アルキルカルボニル $-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ アルキルウレイドー、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
13. $(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ アルキルスルホニル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
14. $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ 、
15. $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ アルキル、
16. $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ アルキル、
17. $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、ただし R^4 および R^5 は後に定義するもの、
18. $-\text{COOOH}$ ；

19. $-C(O)-(C_1-C_6)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

【0012】

20. $-C(O)-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

21. $-C(O)-NR^{11}R^{12}$ 、

22. $-C(NH)-NH_2$ 、

23. $-NH-C(O)-NH_2$ 、

24. $-S-(C_1-C_8)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

25. $-(C_1-C_8)$ -アルキルチオ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであるか、または、

26. $R^{11}R^{12}N-$ であるか、または、

R^1 残基2個はそれらが結合する炭素原子と一緒にになって隣接する環の炭素原子に結合してWに縮合したジオキサラン環または芳香族環を形成し、その場合、 R^1 残基2個により形成された環は未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

【0013】

R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子といっしょになって、飽和または不飽和の5～6員の単環の複素環を形成し、これは R^{11} および R^{12} を担持している窒素原子のほか、酸素、イオウおよび窒素から選択される同じかまたは異なっている環ヘテロ原子1または2個を含むことができ、そして、ここで環炭素原子の1個または2個はオキソにより置換されて $-C(O)-$ 残基を形成することができ、

R^{13} はハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-(C_1-C_8)$ -アルコキシ、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-NH_2$ または残基V-G-Mであり、ただしここでV、GおよびMは後に定義するものであり、

R^{10} は水素原子または $-(C_1-C_4)$ -アルキルであり、

UおよびGは相互に独立して同じかまたは異なっていて、直接結合、

$-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ または $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$ であり、

nおよびmは相互に独立して同じかまたは異なっていて、0、1、2、3、4、5または6の整数であり、ここで $-(CH_2)_m-$ または $-(CH_2)_n-$ により形成されるアルキレン残基は未置換であるか、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル； $-C(O)-OH$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-C(O)-NR^4R^5$ 、 $-SO_2$ 、 $-NR^4R^5$ または $-(C_1-C_8)$ -アルキルスルホニルにより相互に独立して一、二または三置換されており、

【0014】

R^4 および R^5 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子、 $-(C_1-C_8)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -アリール、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール、ただしここでヘテロアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、または、 $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしアルキルおよびヘテロ

10

20

30

40

50

アリールは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているものであるか、または、

R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、飽和の5～7員の単環の複素環を形成し、これは R^4 および R^5 を担持している窒素原子のほかに、酸素、イオウおよび窒素から選択される同じかまたは異なっている環ヘテロ原子1または2個を含むことができ；そして、該複素環は未置換であるか、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されており、

【0015】

Vは

1. 直接結合、
2. $-(C_1-C_6)$ -アルキレン、ただしこれは分枝鎖または未分枝鎖であり未置換であるか、または、ハロゲン、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-SO_2-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-NR^4R^5$ または $-(C_1-C_6)$ -アルキルスルホニルにより相互に独立して一、二または三置換されているもの、
3. 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む3～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
4. 6～14員のアリール、ただしアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであるか、または、
5. ヘテロアリール、ただしヘテロアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、 R^{14} は R^1 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-C(O)-NR^4R^5$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキルスルホニル、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-アルキル]_2$ 、 $-SO_2-NR^4R^5$ 、 $-SR^4$ または $-SO_2$ であり、ここで R^4 、 R^5 および R^{10} は上述の通り定義され、そして、

【0016】

Mは

1. 水素原子、
2. $-(C_1-C_8)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されており、
3. $-C(O)-NR^4R^5$ 、
4. $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
5. $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
6. 3～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
7. 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む3～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、ここで R^{14} は前述の通り定義されるもの、
8. $-NH-CH(NA^1)(NA^2)$ 、ただしここで A^1 および A^2 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子または $-(C_1-C_8)$ -アルキルであるか、または A^1 と A^2 はそれら各々が結合している窒素原子と一緒にあって、飽和の5または6員の単環の複素環を形成し、これは飽和しているか芳香族であるもの、或いは、
9. $-NH-CH(NA^1)(NA^2)$ 、ただしここで A^1 および A^2 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子または $-(C_1-C_8)$ -アルキルであるか、または A^2 はそれが結合している窒素原子と一緒にあって、飽和の5または6員の単環の複素環を形成し、これは窒素原子2個を含み、飽和しているか芳香族であるものである]の化合物、その

10

20

30

40

50

全ての立体異性型、および何れかの比率におけるその混合物、多形型、および何れかの比率におけるその混合物、および生理学的に忍容性のあるその塩に関する。

【0017】

II) 好ましいものは、式 I の化合物であって、

R^0 がフェニル、ただしここでフェニルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

ピリジル、ただしここでピリジルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

ピリミジル、ただしここでピリミジルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一、二または三置換されているもの、または、

ナフチル、ただしここでナフチルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

R^2 は前述の通り定義され、ここでアルキルまたはあるキルオキシ残基は未置換であるか、または、アミノ残基またはメトキシ残基により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

Q および Q' は前述の通り定義され、そしてここでアルキレンまたはシクロアルキレン残基は未置換であるか、または、 $-NH_2$ または $-OH$ により相互に独立して一、二または三置換されており、

X は前述の通り定義され、

W はフェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾキサゾール、ベンズチアゾール、インドール、ベンゾ[1,3]ジオキサゾールまたはナフチルであり、ここで W は未置換であるか、または、 R^1 により相互に独立して一、二または三置換されているものであるが、

ただし、W が 6 員のアリールまたはヘテロアリール基である場合は、Q' および U は相互にオルト位ではなく；

R^1 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} および R^{13} は前述の通り定義され、

U および G は相互に独立して同じかまたは異なっていて、直接結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ または $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ であり、

ここで n、m、 R^4 および R^5 は前述の通り定義され、

V および M は前述の通り定義される上記化合物、

その全ての立体異性型、および何れかの比率におけるその混合物、および生理学的に忍容性のあるその塩である。

【0018】

III) 特に好ましいものは、式 I の化合物であって、

R^0 がフェニル、ただしここでフェニルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

ピリジル、ただしここでピリジルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

ピリミジル、ただしここでピリミジルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一、二または三置換されているもの、または、

ナフチル、ただしここでナフチルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

R^2 はハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルキルまたは $-(C_1-C_4)$ -アルキルオキシであり、ここでアルキルまたはあるキルオキシ残基は未置換であるか、または、アミノ残基またはメトキシ残基により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

Q および Q' は相互に独立して同じかまたは異なっていて、直接結合、 $-C(O)-$ ； $-O$

10

20

30

40

50

一、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ アルキレン、ただしここでアルキレンは未置換であるか、ハロゲンより相互に独立して一、二または三置換されているもの；または、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)-$ シクロアルキレン、ただしここでシクロアルキレンは未置換であるか、またはハロゲンにより相互に独立して一、二または三置換されているものであり；

【0019】

Xは直接結合、 $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ アルキレン、ただしここでアルキレンは未置換であるか、ハロゲンにより相互に独立して一、二または三置換されているもの；または、 $-(\text{C}_3-\text{C}_6)-$ シクロアルキレン、ただしここでシクロアルキレンは未置換であるか、またはハロゲンにより相互に独立して一、二または三置換されているものであるが；

ただし、QまたはQ'が $-(\text{C}_1-\text{C}_3)-$ アルキレンである場合は、Xは $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-$ または $-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-$ であるが；ただし、Xが直接結合である場合は、フラグメント $-\text{Q}-\text{X}-\text{Q}'$ は $\text{O}-\text{O}$ 、 SO_2-SO_2 または $\text{SO}-\text{SO}_2$ ではなく；そして、Xが酸素原子である場合は、QおよびQ'は酸素原子またはイオウ原子ではなく；そして、

さらに、Xが SO_2 である場合は、QおよびQ'は酸素原子またはイオウ原子ではなく；Wはフェニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾキサゾール、ベンズチアゾール、インドール、ベンゾ[1,3]ジオキサソールまたはナフチルであり、ここでWは未置換であるか、または、 R^1 により相互に独立して一、二または三置換されているものであるが、

【0020】

ただし、Wが6員のアリールまたはヘテロアリール基である場合は、Q'およびUは相互にオルト位ではなく；

R^1 は

1. ハロゲン、
2. $-\text{NO}_2$ 、
3. $-\text{CN}$ 、
4. $-\text{NH}_2$ 、
5. $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ アルキルアミノ、ただし、アルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
6. $-\text{OH}$ 、
7. $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、
8. $(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ アルキルオキシ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
9. $(\text{C}_6-\text{C}_{14})-$ アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
10. $(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

【0021】

11. ヒドロキシカルボニル $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ アルキルウレイドー、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

12. $(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ アルキルカルボニル $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ アルキルウレイドー、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

13. $(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ アルキルスルホニル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

14. ビス $[(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ アルキル]アミノ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

15. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、

16. $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、
 17. $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 18. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 19. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}]_2$ 、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

【0022】

20. $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ 、
 21. ウレイド、
 22. $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキルチオ}$ 、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであるか、または、
 23. $\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{N}-$ であるか、または、

R^1 残基2個はそれらが結合する炭素原子と一緒にになって隣接する環の炭素原子に結合してWに縮合した芳香族環を形成し、その場合、 R^1 残基2個により形成された環は未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子といっしょになって、飽和または不飽和の5～6員の単環の複素環を形成し、これは R^{11} および R^{12} を担持している窒素原子のほかに、酸素、イオウおよび窒素から選択される同じかまたは異なっている環ヘテロ原子1または2個を含むことができ、そして、ここで環炭素原子の1個または2個はオキソにより置換されて $-\text{C}(\text{O})-$ 残基を形成することができ、

R^{13} はハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキルオキシ}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ または $-\text{NH}_2$ であり、

【0023】

R^{10} は水素原子または $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{アルキル}$ であり、

UおよびGは相互に独立して同じかまたは異なっていて、直接結合、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$ または $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ であり、

nおよびmは相互に独立して同じかまたは異なっていて、0、1、2または3の整数であり、ここでアルキレン残基は未置換であるか、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{アルキル}$ ； $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ または $-(\text{C}_1-\text{C}_8)-\text{アルキルスルホニル}$ により相互に独立して一、二または三置換されており、

【0024】

R^4 および R^5 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{アルキル}$ 、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})-\text{アリール}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{アルキル}$ 、ただしここでアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているもの、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})-\text{アリール}$ 、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})-\text{ヘテロアリール}$ 、ただしここでヘテロアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、または、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})-\text{ヘテロアリール}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{アルキル}$ 、ただしアルキルおよびヘテロアリールは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているものであるか、または、

R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、飽和の5～7員の単環の

10

20

30

40

50

複素環を形成し、これは R^4 および R^5 を担持している窒素原子のほかに、酸素、イオウおよび窒素から選択される同じかまたは異なっている環ヘテロ原子1または2個を含むことができ；そして、該複素環は未置換であるか、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されており、

【0025】

Vは

1. 直接結合、
2. $-(C_1-C_4)$ -アルキレン、ただしこれは分枝鎖または未分枝鎖であり未置換であるか、または、ハロゲン、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-SO_2-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-NR^4R^5$ または $-(C_1-C_6)$ -アルキルスルホニルにより相互に独立して一、二または三置換されているもの、
3. 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む5～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

4. 6～14員のアリール、ただしアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであるか、または、

5. ヘテロアリール、ただしヘテロアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

R^{14} はハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-C(O)-NR^4R^5$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキルスルホニル、 $-C(O)-NR^4R^5$ 、 $-SO_2-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -アルキル]₂、 $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-NH_2$ または $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -アルキル]₂であり、ここで R^4 、 R^5 および R^{10} は上述の通り定義され、そして、

【0026】

Mは

1. 水素原子、
2. $-(C_1-C_8)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されており、
3. $-C(O)-NR^4R^5$ 、
4. $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
5. $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
6. 3～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
7. 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む5～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、ここで R^{14} は前述の通り定義されるもの、

である上記化合物、
その全ての立体異性型、および何れかの比率におけるその混合物、および生理学的に忍容性のあるその塩である。

【0027】

IV) 更に好ましいものは、式Iの化合物であって、

R^0 がフェニル、ただしここでフェニルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

ピリジル、ただしここでピリジルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

R^2 はハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルキルまたは $-($

C_1-C_4)-アルキルオキシであり、ここでアルキルまたはあるキルオキシ残基は未置換であるか、または、アミノ残基またはメトキシ残基により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

QおよびQ'は相互に独立して同じかまたは異なっていて、直接結合、 $-C(O)-$; $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-C(O)-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $NR^{10}-SO_2-$ 、 $-SO_2-NR^{10}-$ または $-(C_1-C_4)$ -アルキレンであり、

Xは直接結合または $-(C_1-C_3)$ -アルキレンであるが;

ただし、QまたはQ'が $-(C_1-C_3)$ -アルキレンである場合は、Xは $-O-$ 、 $-NR^{10}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{10}-SO_2-$ または $-SO_2-NR^{10}-$ であるが; ただし、Xが直接結合である場合は、フラグメント 10
 $-Q-X-Q'$ は $O-O$ または SO_2-SO_2 ではなく; そして、Xが酸素原子である場合は、QおよびQ'は酸素原子またはイオウ原子ではなく; そして、

さらに、Xが SO_2 である場合は、QおよびQ'は酸素原子またはイオウ原子ではなく; Wはフェニル、ピリジルまたはピリミジルであり、ここでWは未置換であるか、または、 R^1 により相互に独立して一、二または三置換されているものであるが、

ただし、Q'およびUは相互にオルト位ではなく;

【0028】

R^1 は

1. ハロゲン、
2. $-NO_2$ 、
3. $-CN$ 、
4. $-NH_2$ 、
5. $-(C_1-C_4)$ -アルキルアミノ、ただし、アルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
6. $-OH$ 、
7. $-SO_2NH_2$ 、
8. (C_1-C_4) -アルキルオキシ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
9. (C_6-C_{14}) -アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
10. (C_1-C_4) -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

【0029】

11. ヒドロキシカルボニル $-(C_1-C_4)$ -アルキルウレイド、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
12. (C_1-C_4) -アルキルカルボニル $-(C_1-C_4)$ -アルキルウレイド、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
13. (C_1-C_4) -アルキルスルホニル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
14. ビス $[(C_1-C_6)$ -アルキル]アミノ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
15. $-C(O)-NH_2$ 、
16. $-C(O)-OH$ 、
17. $-C(O)-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
18. $-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
19. $-C(O)-NH-[(C_1-C_4)$ -アルキル] $_2$ 、ただしここでアルキルは未置換

10

20

30

40

50

であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

20. $-C(NH)-NH_2$ 、

21. ウレイド、

22. $-(C_1-C_4)$ -アルキルチオ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであるか、または、

【0030】

23. $R^{11}R^{12}N-$ であるか、または、

R^1 残基2個はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって隣接する環の炭素原子に結合してWに縮合した芳香族環を形成し、その場合、 R^1 残基2個により形成された環は未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり

10

、 R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子といっしょになって、飽和または不飽和の5～6員の単環の複素環を形成し、これは R^{11} および R^{12} を担持している窒素原子のほかに、酸素、イオウおよび窒素から選択される同じかまたは異なっている環ヘテロ原子1または2個を含むことができ、

R^{13} はハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_1-C_4)$ -アルキルオキシ、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ または $-NH_2$ であり、

R^{10} は水素原子または $-(C_1-C_4)$ -アルキルであり、

UおよびGは相互に独立して同じかまたは異なっていて、直接結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ または $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ であり、

20

【0031】

nおよびmは相互に独立して同じかまたは異なっていて、0、1、2または3の整数であり、ここでアルキレン残基は未置換であるか、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル； $-C(O)-OH$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキルまたは $-C(O)-NR^4R^5$ により相互に独立して一、二または三置換されており、

R^4 および R^5 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -アリール、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール、ただしここでヘテロアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、または、 $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしアルキルおよびヘテロアリールは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているものであるか、または、

30

R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、飽和の5～7員の単環の複素環を形成し、これは R^4 および R^5 を担持している窒素原子のほかに、酸素、イオウおよび窒素から選択される同じかまたは異なっている環ヘテロ原子1または2個を含むことができ；そして、該複素環は未置換であるか、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されており、

40

【0032】

Vは

1. 直接結合、

2. $-(C_1-C_4)$ -アルキレン、ただしこれは分枝鎖または未分枝鎖であり未置換であるか、または、ハロゲン、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-SO_2-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-NR^4R^5$ または $-(C_1$

50

—C₄)—アルキルスルホニルにより相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 3. 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む5～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、R¹⁴により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 4. 6～14員のアリール、ただしアリールは未置換であるか、または、R¹⁴により相互に独立して一、二または三置換されているものであるか、または、
 5. 6～14員のヘテロアリール、ただしヘテロアリールは未置換であるか、または、R¹⁴により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、
 R¹⁴はハロゲン、—OH、—NR⁴R⁵、=O、—(C₁—C₄)—アルキル、—(C₁—C₄)—アルコキシ、—NO₂、—C(O)—OH、—CN、—C(O)—O—(C₁—C₄)—アルキル、
 —C(O)—NR⁴R⁵、—(C₁—C₈)—アルキルスルホニル、—C(O)—NR⁴R⁵、—SO₂—NR⁴R⁵、—C(O)—NH—(C₁—C₈)—アルキル、—C(O)—NH—[(C₁—C₈)—アルキル]₂、—NR¹⁰—C(O)—NH—(C₁—C₈)—アルキル、—C(O)—NH₂または—NR¹⁰—C(O)—NH—[(C₁—C₈)—アルキル]₂であり、ここでR⁴、R⁵およびR¹⁰は上述の通り定義され、そして、

【0033】

Mは

1. 水素原子、
 2. —(C₁—C₈)—アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、R¹⁴により相互に独立して一、二または三置換されており、
 3. —C(O)—NR⁴R⁵、
 4. —(C₆—C₁₄)—アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、R¹⁴により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 5. —(C₆—C₁₄)—アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、R¹⁴により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 6. 3～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、または、R¹⁴により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 7. 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む5～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、R¹⁴により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、ここでR¹⁴は前述の通り定義されるもの、
 である上記化合物、
 その全ての立体異性型、および何れかの比率におけるその混合物、および生理学的に忍容性のあるその塩である。

【0034】

V) 更に特に好ましいものは、式Iの化合物であって、

R⁰がフェニル、ただしここでフェニルは未置換であるか、または、R²により相互に独立して一または二置換されているもの、

ピリジル、ただしここでピリジルは未置換であるか、または、R²により相互に独立して一または二置換されているものであり、

R²はハロゲン、—CN、—C(O)—NH₂、—(C₁—C₃)—アルキルまたは—(C₁—C₃)—アルキルオキシであり、ここでアルキルまたはアルキルオキシ残基は未置換であるか、または、アミノ残基またはメトキシ残基により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

QおよびQ'は相互に独立して同じかまたは異なっていて、直接結合、—C(O)—；—O—、—NR¹⁰—、—C(O)—NR¹⁰—、—NR¹⁰—C(O)—、—SO₂—、NR¹⁰—SO₂—、—SO₂—NR¹⁰—または—(C₁—C₄)—アルキレンであり、

Xは直接結合または—(C₁—C₃)—アルキレンであるが；

ただし、QまたはQ'が—(C₁—C₃)—アルキレンである場合は、Xは—O—、—NR¹⁰—、—C(O)—、—C(O)—NR¹⁰—、—NR¹⁰—C(O)—、—SO₂—、—NR¹⁰—SO₂—または—SO₂—NR¹⁰—であるが；ただし、Xが直接結合である場合は、フラグメント

10

20

30

40

50

—Q—X—Q' はO—O、SO₂—SO₂ではなく；そして、Xが酸素原子である場合は、QおよびQ'は酸素原子またはイオウ原子ではなく；そして、さらに、XがSO₂である場合は、QおよびQ'は酸素原子またはイオウ原子ではなく；Wはフェニル、ピリジルまたはピリミジルであり、ここでWは未置換であるか、または、R¹により相互に独立して一、二または三置換されているものであるが、ただし、Q'およびUは相互にオルト位ではなく；

【0035】

R¹は

1. ハロゲン、
2. —NO₂、
3. —CN、
4. —NH₂、
5. —(C₁—C₄)—アルキルアミノ、ただし、アルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
6. —OH、
7. —SO₂NH₂、
8. (C₁—C₄)—アルキルオキシ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
9. (C₆—C₁₄)—アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
10. (C₁—C₄)—アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

10

20

【0036】

11. (C₁—C₄)—アルキルスルホニル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
12. ビス[(C₁—C₆)—アルキル]アミノ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
13. —C(O)—NH₂、
14. —C(O)—OH、
15. —C(O)—(C₁—C₄)—アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
16. —C(O)—NH—(C₁—C₄)—アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
17. —C(O)—NH—[(C₁—C₄)—アルキル]₂、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
18. —C(NH)—NH₂、
19. ウレイド、
20. —(C₁—C₄)—アルキルチオ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているものであるか、または、
21. R¹¹R¹²N—であるか、または、

30

40

R¹残基2個はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって隣接する環の炭素原子に結合してWに縮合した芳香族環を形成し、その場合、R¹残基2個により形成された環は未置換であるか、または、R¹³により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

【0037】

R¹¹およびR¹²はそれらが結合している窒素原子といっしょになって、飽和または不飽和の5～6員の単環の複素環を形成し、これはR¹¹およびR¹²を担持している窒素原子のほかに、酸素または窒素から選択される同じかまたは異なっている環ヘテロ原子1または2個を含むことができ、

R¹³はハロゲン、—CN、—(C₁—C₄)—アルキル、—(C₁—C₄)—アルキルオキシ、—

50

CF_3 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ または $-\text{NH}_2$ であり、
 R^{10} は水素原子または $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ アルキルであり、
 U は直接結合、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ または $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$ であり、
 n および m は相互に独立して同じかまたは異なっていて、0、1、2または3の整数であり、ここでアルキレン残基は未置換であるか、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ アルキル； $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ アルキルまたは $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$ により相互に独立して一、二または三置換されており、

【0038】

10

R^4 および R^5 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)-$ アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})-$ アリール $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ アルキル、ただしここでアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているもの、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})-$ アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})-$ ヘテロアリール、ただしここでヘテロアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、または、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})-$ ヘテロアリール $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ アルキル、ただしアルキルおよびヘテロアリールは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているものであるか、または、

20

R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、飽和の5～7員の単環の複素環を形成し、これは R^4 および R^5 を担持している窒素原子のほかに、酸素、イオウおよび窒素から選択される同じかまたは異なっている環ヘテロ原子1または2個を含むことができ；そして、該複素環は未置換であるか、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されており、

G は直接結合、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ または $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$ であり、

30

ここで n 、 m および R^{10} は前述の通り定義され、

【0039】

V は

1. 直接結合、
2. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ アルキレン、ただしこれは分枝鎖または未分枝鎖であり未置換であるか、または、ハロゲン、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$ または $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ アルキルスルホニルにより相互に独立して一、二または三置換されているもの、
3. 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む5～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
4. 6～14員のアリール、ただしアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであるか、または、
5. 6～14員のヘテロアリール、ただしヘテロアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

40

R^{14} はハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ アルコキシ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)-$ アルキルスルホニル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{S}$

50

$O_2-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -アルキル] $_2$ 、 $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-NH_2$ または $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -アルキル] $_2$ であり、ここで R^4 、 R^5 および R^{10} は上述の通り定義され、そして、

【0040】

Mは

1. 水素原子、
 2. $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されており、
 3. $-C(O)-NR^4R^5$ 、
 4. $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 5. $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 6. 3～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 7. 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む5～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、ここで R^{14} は前述の通り定義されるもの、
- である上記化合物、
- その全ての立体異性型、および何れかの比率におけるその混合物、および生理学的に忍容性のあるその塩である。

【0041】

VI) 更に特に好ましいものは、式Iの化合物であって、

R^0 がフェニル、ただしここでフェニルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一または二置換されているもの、

ピリジル、ただしここでピリジルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一または二置換されているものであり、

R^2 はハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_3)$ -アルキルまたは $-(C_1-C_3)$ -アルキルオキシであり、ここでアルキルまたはアルキルオキシ残基は未置換であるか、または、アミノ残基またはメトキシ残基により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

QおよびQ'は相互に独立して同じかまたは異なっていて、直接結合、 $-C(O)-$ ； $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-C(O)-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $NR^{10}-SO_2-$ 、 $-SO_2-NR^{10}-$ または $-(C_1-C_4)$ -アルキレンであり、

Xは直接結合または $-(C_1-C_3)$ -アルキレンであるが；

ただし、QまたはQ'が $-(C_1-C_3)$ -アルキレンである場合は、Xは $-O-$ 、 $-NR^{10}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^{10}-SO_2-$ または $-SO_2-NR^{10}$ であるが；ただし、Xが直接結合である場合は、フラグメント $-Q-X-Q'$ は $O-O$ 、 SO_2-SO_2 ではなく；そして、Xが酸素原子である場合は、QおよびQ'は酸素原子またはイオウ原子ではなく；そして、

さらに、Xが SO_2 である場合は、QおよびQ'は酸素原子またはイオウ原子ではなく；Wはフェニルまたはピリジルであり、ここでWは未置換であるか、または、 R^1 により相互に独立して一、二または三置換されているものであるが、ただし、Q'およびUは相互にオルト位ではなく；

【0042】

R^1 は

1. ハロゲン、
2. $-NO_2$ 、
3. $-CN$ 、

4. $-\text{NH}_2$ 、
5. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキルアミノ、ただし、アルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
6. $-\text{OH}$ 、
7. $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、
8. (C_1-C_4) -アルキルオキシ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
9. $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
10. (C_1-C_4) -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

【0043】

11. (C_1-C_4) -アルキルスルホニル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 12. ビス $[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -アルキル] アミノ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 13. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、
 14. $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、
 15. $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 16. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 17. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル] $_2$ 、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 18. $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ 、
 19. ウレイド、
 20. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキルチオ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであるか、または、
 21. $\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{N}$ -であるか、または、
- R^1 残基2個はそれらが結合する炭素原子と一緒にあって隣接する環の炭素原子に結合してWに縮合した芳香族環を形成し、その場合、 R^1 残基2個により形成された環は未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

【0044】

R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子といっしょになって、飽和または不飽和の5～6員の単環の複素環を形成し、これは R^{11} および R^{12} を担持している窒素原子のほかに、酸素または窒素から選択される同じかまたは異なっている環ヘテロ原子1または2個を含むことができ、

R^{13} はハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキルオキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ または $-\text{NH}_2$ であり、

R^{10} は水素原子または $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキルであり、

Uは直接結合、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ または $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$ であり、

nおよびmは相互に独立して同じかまたは異なっていて、0、1、2または3の整数であり、ここでアルキレン残基は未置換であるか、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル； $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキルまたは $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4\text{R}^5$ により相互に独立して一、二または三置換されており、

【0045】

R^4 および R^5 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -ア

ルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -アリール- (C_1-C_4) -アルキル-、ただしここでアルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール、ただしここでヘテロアリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、または、 $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール- (C_1-C_4) -アルキル-、ただしアルキルおよびヘテロアリールは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているものであるか、または、

10

R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、飽和の5～7員の単環の複素環を形成し、これは R^4 および R^5 を担持している窒素原子のほかに、酸素、イオウおよび窒素から選択される同じかまたは異なっている環ヘテロ原子1または2個を含むことができ；そして、該複素環は未置換であるか、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されており、

Gは直接結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ または $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$ であり、

20

ここでn、mおよび R^{10} は前述の通り定義され、

【0046】

Vは

1. 直接結合、
 2. $-(C_1-C_4)$ -アルキレン、ただしこれは分枝鎖または未分枝鎖であり未置換であるか、または、ハロゲン、 $=O$ 、 $-CN$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-SO_2-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-NR^4R^5$ または $-(C_1-C_4)$ -アルキルスルホニルにより相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 3. 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む5～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 4. 6～14員のアリール、ただしアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであるか、または、
 5. 6～14員のヘテロアリール、ただしヘテロアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、
- R^{14} はハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-C(O)-NR^4R^5$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキルスルホニル、 $-C(O)-NR^4R^5$ 、 $-SO_2-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -アルキル] $_2$ 、 $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-NH_2$ または $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -アルキル] $_2$ であり、ここで R^4 、 R^5 および R^{10} は上述の通り定義され、そして、

30

40

【0047】

Mは

1. 水素原子、
2. $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されており、
3. $-C(O)-NR^4R^5$ 、
4. $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{14}

50

⁴により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

5. $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

6. 3～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

7. 窒素、イオウまたは酸素から選択されるヘテロ原子1、2、3または4個を含む5～7員の環状の基、ただし該環状の基は未置換であるか、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、ここで R^{14} は前述の通り定義されるもの、
である上記化合物、

その全ての立体異性型、および何れかの比率におけるその混合物、および生理学的に忍容性のあるその塩である。

10

【0048】

VII) 更に特に好ましいものは、式Iの化合物であって、

R^0 は $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールはフェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオレニルおよびアントラセニルよりなる群から選択され、そして未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一または二置換されているもの、または、

$-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール、ただしここでヘテロアリールはアジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフエン、ジオキソール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラン、チオフエン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、1,3-ベンゾジオキソール、インダゾール、クロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、イソクロマン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、プテリジン、ピリジル、ピリドピリジン、ピリドイミダゾール、ピリドピリミジンおよびプリンよりなる群から選択され、そして未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一または二置換されているものであり、

20

30

【0049】

R^2 はハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-(C_1-C_3)$ -アルキルまたは $-(C_1-C_3)$ -アルキルオキシであり、ここでアルキルまたはあるキルオキシ残基は未置換であるか、または、アミノ残基またはメトキシ残基により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

Qは直接結合であり、

Q'は $-O-$ であり、

Xは $-(C_1-C_3)$ -アルキレンであり、

Wは $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールはフェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオレニルおよびアントラセニルよりなる群から選択されるものであるか、または、

40

$-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール、ただしここでヘテロアリールはアジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフエン、ジオキソール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラン、チオフエン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、1,3-ベンゾジオキソール、インダゾール、クロマン、ベンズイミダゾ

50

ール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、イソクロマン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、プテリジン、ピリジル、ピリドピリジン、ピリドイミダゾール、ピリドピリミジンおよびプリンよりなる群から選択され、ここでWは未置換であるか、または、 R^1 により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

ただし、Q'およびUは相互に1,2-または1,3-置換の関係にあり；そして更に、Q'およびUが1,3-置換の関係にある場合は、2位は未置換であり、

【0050】

R^1 は

1. ハロゲン、
2. $-\text{NO}_2$ 、
3. $-\text{CN}$ 、
4. $-\text{NH}_2$ 、
5. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキルアミノ、ただし、アルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
6. $-\text{OH}$ 、
7. $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、
8. (C_1-C_4) -アルキルオキシ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
9. $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -アリール、ただしここでアリールはフェニル、ナフチル、ビフェニリル、フルオレニルおよびアントラセニルよりなる群から選択され、そして、未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
10. (C_1-C_4) -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

【0051】

11. (C_1-C_4) -アルキルスルホニル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
12. ビス $[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -アルキル] アミノ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
13. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、
14. $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、
15. $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
16. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
17. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル]₂、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
18. $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ 、
19. ウレイド、
20. $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキルチオ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであるか、または、
21. $R^{11}R^{12}\text{N}-$ であるか、または、
 R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子といっしょになって、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン、ピロリジン、ピロリジノンおよびケトピペラジンよりなる群から選択される残基を形成し、

【0052】

R^{13} はハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキルオキシ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ または $-\text{NH}_2$ であり、
 R^{10} は水素原子または $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -アルキルであり、
 U は $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ であり、ここでnおよびmは相互に独立し

10

20

30

40

50

て同じかまたは異なっていて0、1または2の整数であり、
 R^4 および R^5 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -アリール- (C_1-C_4) -アルキル-、ただしここでアリールはWの場合と同様に定義され、そして、アルキルおよびアリールは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールはWの場合と同様に定義され、そして、アリールは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール、ただしここでヘテロアリールはWの場合と同様に定義され、そして、未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、または、 $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール- (C_1-C_4) -アルキル-、ただしヘテロアリールはWの場合と同様に定義され、そして、アルキルおよびヘテロアリールは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているものであるか、または、

【0053】

R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、アジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフエン、ジオキサソール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラン、チオフエン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピンおよび1,4-ジアゼピンよりなる群から選択される残基を形成し；ここで該残基は未置換であるか、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されており、
 G は直接結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$ または $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ であり、
 ここで n 、 m および R^{10} は前述の通り定義され、

【0054】

Vは

1. 5～7員の環状の基であって、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、1,3-ジオキサラン、2-イミダゾリン、イミダゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール、1,3-オキサゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール、1,3-チアゾリジン、ペルヒドロ-1,4-ジオキサン、ピペラジン、ペルヒドロ-1,4-オキサジン(=モルホリン)、ペルヒドロ-1,4-チアジン(=チオモルホリン)、ペルヒドロアゼピン、インドリン、イソインドリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンおよび1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンよりなる群から選択されるものであり、ここで該環状の基は未置換であるか、または R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、
 2. $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールはフェニル、ナフチル、ピフェニル、フルオレニルおよびアントラセニルよりなる群から選択され、そして未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、または、

【0055】

3. $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール、ただしここでヘテロアリールはアジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフエン、ジオキサソール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラン、チオフエン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-

10

20

30

40

50

ーオキサジン、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、1,3-ベンゾジオキサール、インダゾール、クロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、イソクロマン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、プテリジン、ピリジル、ピリドピリジン、ピリドイミダゾール、ピリドピリミジンおよびプリンよりなる群から選択され、ここで該ヘテロアリアルは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

【0056】

R^{14} はハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-C(O)-NR^4R^5$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキルスルホニル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-SO_2-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -アルキル] $_2$ 、 $-NR^{10}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-NH_2$ または $-NR^{10}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -アルキル] $_2$ であり、ここで R^4 、 R^5 および R^{10} は上述の通り定義され、そして、

【0057】

Mは

1. 水素原子、
2. $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されており、
3. $-C(O)-NR^4R^5$ 、
4. 5～7員の環状の基であって、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、1,3-ジオキサラン、2-イミダゾリン、イミダゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール、1,3-オキサゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール、1,3-チアゾリジン、ペルヒドロ-1,4-ジオキサン、ピペラジン、ペルヒドロ-1,4-オキサジン、ペルヒドロ-1,4-チアジン、ペルヒドロアゼピン、インドリン、イソインドリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンおよび1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンよりなる群から選択されるものであり、ここで該環状の基は未置換であるか、または R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

【0058】

5. $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールはフェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオレニルおよびアントラセニルよりなる群から選択され、そして未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、または、
6. $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール、ただしここでヘテロアリールはアグリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、ジオキサール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラン、チオフェン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、1,3-ベンゾジオキサール、インダゾール、クロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、イソクロマン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、プテリジン、ピリジル、ピリドピリジン、ピリドイミダゾール、ピリドピリミジンおよびプリンよりなる群から選択され、ここで該ヘテロアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものである上記化合物、その全ての立体異性型、および何れ

10

20

30

40

50

かの比率におけるその混合物、および生理学的に忍容性のあるその塩である。

【0059】

VIII) より特に好ましいものは、式 I の化合物であって、

R^0 がフェニル、ただしここでフェニルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一または二置換されているもの、

ピリジル、ただしここでピリジルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一または二置換されているものであり、

R^2 はハロゲンまたは $-CN$ であり、

Q は直接結合であり、

Q' は $-O-$ であり、

X はエチレンであり、

W はフェニルまたはピリジルであり、ここで W は未置換であるか、または、 R^1 により相互に独立して一、二または三置換されているものであるが、

ただし、Q' および U は相互に 1, 2-または 1, 3-置換の関係にあり、そして 2 位は未置換であり、

【0060】

R^1 はハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルキルアミノ、ただし、アルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 (C_6-C_{14}) -アリール、ただしここでアリールはフェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオレニルおよびアントラセニルよりなる群から選択され、そして、未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 (C_1-C_4) -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 (C_1-C_4) -アルキルスルホニル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、ビス $[(C_1-C_6)$ -アルキル] アミノ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

【0061】

$-C(O)-NH-[(C_1-C_4)$ -アルキル]₂、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-C(NH)-NH_2$ 、ウレイド、 $-(C_1-C_4)$ -アルキルチオ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであるか、または、 $R^{11}R^{12}N-$ であり、

R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子といっしょになって、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン、ピロリジン、ピロリジノンおよびケトピペラジンよりなる群から選択される残基を形成し、

R^{13} はハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_1-C_4)$ -アルキルオキシ、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ または $-NH_2$ であり、

R^{10} は水素原子またはメチルであり、

U は $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ であり、ここで n は 0、1 または 2 であり、m は 0 または 1 であり、

【0062】

R^4 および R^5 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -フェニル- (C_1-C_4) -アルキル-

10

20

30

40

50

、ただしここでアルキルおよびフェニルは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -フェニル、ただしここでフェニルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール、ただしここでヘテロアリールはアジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、ジオキサール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラン、チオフェン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピンおよび1,4-ジアゼピンよりなる群から選択され、そして未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、または、 $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール- (C_1-C_4) -アルキル、ただしアルキルおよびヘテロアリールは前述したものであり、そして相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているものであるか、または、

【0063】

R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、アジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、ジオキサール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラン、チオフェン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピンおよび1,4-ジアゼピンよりなる群から選択される残基を形成し；ここで該残基は未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

Gは直接結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ または $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ であり、

ここでn、mおよび R^{10} は前述の通り定義され、

【0064】

Vは

1. 5～7員の環状の基であって、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、1,3-ジオキサラン、2-イミダゾリン、イミダゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール、1,3-オキサゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール、1,3-チアゾリジン、ペルヒドロ-1,4-ジオキサン、ピペラジン、ペルヒドロ-1,4-オキサジン(=モルホリン)、ペルヒドロ-1,4-チアジン(=チオモルホリン)、ペルヒドロアゼピン、インドリン、イソインドリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンおよび1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンよりなる群から選択されるものであり、ここで該環状の基は未置換であるか、または R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

2. $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールはフェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオレニルおよびアントラセニルよりなる群から選択され、そして未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、または、

【0065】

3. $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール、ただしここでヘテロアリールはアジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、ジオキサール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラン、チオフェン

10

20

30

40

50

、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、1,3-ベンゾジオキサール、インダゾール、クロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、イソクロマン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、プテリジン、ピリジル、ピリドピリジン、ピリドイミダゾール、ピリドピリミジンおよびプリンよりなる群から選択され、ここで該ヘテロアリアルは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

R^{14} はハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-C(O)-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-C(O)-NR^4R^5$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキルスルホニル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-SO_2-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)$ -アルキル] $_2$ であり、ここで R^4 または R^5 は前述の通り定義され、そして、

【0066】

Mは

1. 水素原子、
2. $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されており、
3. $-C(O)-NR^4R^5$ 、
4. 5～7員の環状の基であって、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、1,3-ジオキサラン、2-イミダゾリン、イミダゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール、1,3-オキサゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール、1,3-チアゾリジン、ペルヒドロ-1,4-ジオキサン、ピペラジン、ペルヒドロ-1,4-オキサジン、ペルヒドロ-1,4-チアジン、ペルヒドロアゼピン、インドリン、イソインドリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリンおよび1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンよりなる群から選択されるものであり、ここで該環状の基は未置換であるか、または R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

【0067】

5. $-(C_6-C_{14})$ -アリール、ただしここでアリールはフェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオレニルおよびアントラセニルよりなる群から選択され、そして未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、または、
6. $-(C_6-C_{14})$ -ヘテロアリール、ただしここでヘテロアリールはアジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、ジオキサール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラン、チオフェン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、1,3-ベンゾジオキサール、インダゾール、クロマン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、イソクロマン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、プテリジン、ピリジル、ピリドピリジン、ピリドイミダゾール、ピリドピリミジンおよびプリンよりなる群から選択され、ここで該ヘテロアリールは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものである上記化合物、
その全ての立体異性型、および何れかの比率におけるその混合物、および生理学的に忍容性のあるその塩である。

10

20

30

40

50

【0068】

IX) 本発明の更に別の目的は、式 I の化合物であって、

R^0 はフェニル、ただしここでフェニルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一または二置換されているもの、または、

ピリジル、ただしここでピリジルは未置換であるか、または、 R^2 により相互に独立して一または二置換されているものであり、

R^2 は塩素であり、

Q は直接結合であり、

Q' は $-O-$ であり、

X はエチレンであり、

W はフェニルまたはピリジルであり、ここで W は未置換であるか、または、 R^1 により相互に独立して一、二または三置換されているものであるが、

ただし、Q' および U は相互に 1, 2- または 1, 3- 置換の関係にあり、そして 2 位は未置換であり、

【0069】

R^1 はハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルキルアミノ、ただし、アルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-OH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、フェニル、ただしここでフェニルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

(C_1-C_4) -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 (C_1-C_4) -アルキルスルホニル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

ビス $[(C_1-C_6)$ -アルキル] アミノ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-C(O)-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-C(O)-NH-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、

【0070】

$-C(O)-NH-[(C_1-C_4)$ -アルキル] $_2$ 、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-C(NH)-NH_2$ 、ウレイド、 $-(C_1-C_4)$ -アルキルチオ、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであるか、または、 $R^{11}R^{12}N-$ であり、

R^{11} および R^{12} はそれらが結合している窒素原子と一しょになって、ピリジン、フェニル、ピラジン、ピリミジン、ピラン、トリアゾール、テトラヒドロピリジン、ピロリジン、テトラゾール、イミダゾール、イミダゾリン、フロピリジン、環状グアニジン、ピロロピリジンおよびオキサジアゾールよりなる群から選択される残基を形成し、

R^{13} はハロゲン、 $-CN$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_1-C_4)$ -アルキルオキシ、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-NH_2$ または $-NH_2$ であり、

R^{10} は水素原子またはメチルであり、

U は $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ であり、ここで n は 0、1 または 2 であり、m は 0 または 1 であり、

【0071】

R^4 および R^5 は相互に独立して同じかまたは異なっていて、水素原子、 $-(C_1-C_6)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -フェニル- (C_1-C_4) -アルキル-

10

20

30

40

50

、ただしここでアルキルおよびフェニルは相互に独立して未置換であるか、または、 R^{13} により一、二または三置換されているもの、 $-(C_6-C_{14})$ -フェニル、ただしここでフェニルは未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているもの、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピラン、トリアゾール、テトラヒドロピリジン、ピロリジン、テトラゾール、イミダゾール、イミダゾリン、フロピリジン、環状グアニジン、ピロロピリジンおよびオキサジアゾールよりなる群から選択されるヘテロアリアル、ただしここでヘテロアリアルは未置換であるか、または R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

R^4 および R^5 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、アジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、ジオキソール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラン、チオフェン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピンおよび1,4-ジアゼピンよりなる群から選択される残基を形成し；ここで該残基は未置換であるか、または、 R^{13} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

【0072】

Gは直接結合、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n$ または $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ であり、

ここでn、mおよび R^{10} は前述の通り定義され、

Vはテトラヒドロピリジン、ピペリジン、フェニル、ピペラジンであるか、または、該基は未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されているものであり、

R^{14} はハロゲン、 $-OH$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-(C_1-C_4)$ -アルコキシ、 $-C(O)-OH$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -アルキル、 $-C(O)-NR^4R^5$ 、 $-(C_1-C_8)$ -アルキルスルホニル、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-SO_2-NR^4R^5$ 、 $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -アルキル、 $-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-アルキル]_2$ であり、ここで R^4 または R^5 は前述の通り定義され、そして、

Mは水素原子、 $-(C_1-C_4)$ -アルキル、ただしここでアルキルは未置換であるか、または、 R^{14} により相互に独立して一、二または三置換されており、 $-C(O)-NR^4R^5$ またはピリジン、フェニル、ピラジン、ピリミジン、ピラン、トリアゾール、シクロヘキシル、テトラヒドロピリジン、ピロリジン、テトラゾール、イミダゾール、イミダゾリン、フロピリジン、環状グアニジン、ピロロピリジンおよびオキサジアゾールよりなる群から選択される残基である上記化合物、その全ての立体異性型、および何れかの比率におけるその混合物、多形型、および何れかの比率におけるその混合物、および生理学的に忍容性のあるその塩である。

【0073】

X) 本発明の更に別の目的は、下記式II：

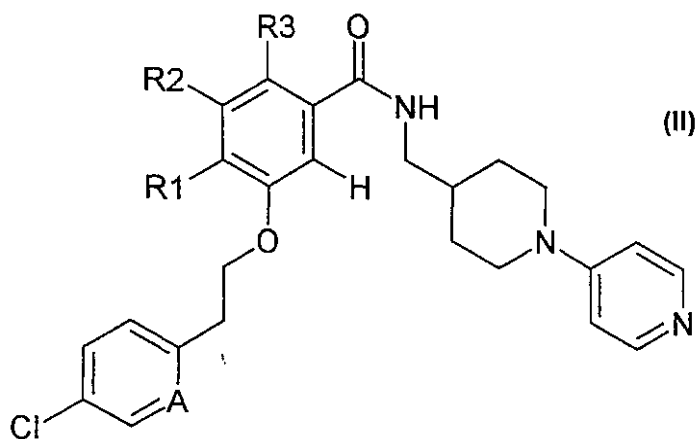
【化3】

10

20

30

40



10

[式中、Aは炭素原子または窒素原子であり、ここで炭素原子は未置換であるか、またはCl、FまたはBrで置換されており、R1、R2およびR3は相互に独立して水素原子、F、Cl、 $-O-CH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(O)-N(CH_2-CH_3)-$ 、 $-C(O)-NH_2$ または $-C(O)-NH-CH_2-$ ピペリジン-ピリジンである]の化合物、その全ての立体異性型、および何れかの比率におけるその混合物、多形型、および何れかの比率におけるその混合物、および生理学的に忍容性のあるその塩である。

【0074】

20

一般的に、式Iの化合物において1つより多く存在する何れかの基、残基、ヘテロ原子、数等の意味は、何れかの別の存在におけるその基、残基、ヘテロ原子、数等の意味とは独立している。式Iの化合物において1つより多く存在する全ての基、残基、ヘテロ原子、数等は同じかまたは異なることができる。

【0075】

本明細書においては、アルキルという用語は、線状、即ち直鎖、または分枝鎖であることができ、非環状または環状の残基であることができ、または、非環状および環状のサブユニットの組み合わせであることができる炭化水素残基を意味するものとして広範な意味において理解するべきである。更にまた、アルキルという用語は本明細書においては、飽和の基並びに不飽和の基を包含するものであり、後者の基は1個以上、例えば1、2または3個の二重結合および／または三重結合を含むが、ただし、二重結合は芳香族系が生じるような状態で環状アルキル基内に位置することは無い。全てのこれらの説明は、アルキル基が置換基として他の残基上、例えばアルキルオキシ残基、アルキルオキシカルボニル残基またはアリールアルキル残基中に存在する場合にも適用する。炭素原子1、2、3、4、5、6または8個を含むアルキル残基の例は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルまたはオクチル、これら全ての残基のn-異性体、イソプロピル、イソブチル、1-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2,2-ジメチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、イソヘキシル、s-ブチル、tBu、t-ペンチル、s-ブチル、t-ブチルまたはt-ペンチルである。

30

【0076】

40

不飽和のアルキル残基は例えば、アルケニル残基、例えばビニル、2-プロペニル、2-プロペニル(=アリル)、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニルまたは1,3-ペンタジエニル、またはアルキニル残基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル(=プロパルギル)または2-ブチニルである。アルキル残基はまたそれらが置換されている場合は不飽和であることもできる。

【0077】

環状アルキル残基の例は、環炭素原子3、4、5または6個を含むシクロアルキル残基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルであり、これらはまた置換および／または未置換であることができる。不飽和の環状アルキル基お

50

よび不飽和のシクロアルキル基、例えばシクロペンチルまたはシクロヘキシルは何れかの炭素原子を介して結合されることができる。

【0078】

当然ながら、環状アルキル基は炭素原子少なくとも3個を含まなければならず、そして、不飽和のアルキル基は炭素原子少なくとも2個を含まなければならない。即ち、 (C_1-C_8) -アルキルのような基は特に飽和非環状 (C_1-C_8) -アルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキルおよび不飽和の (C_2-C_8) アルキル、例えば (C_2-C_8) アルケニルまたは (C_2-C_8) アルキニルを包含するものとする。同様に、 (C_1-C_4) -アルキルのような基は特に、飽和非環状 (C_1-C_4) -アルキル、および不飽和の (C_2-C_4) -アルキル、例えば (C_2-C_4) -アルケニルまたは (C_2-C_4) -アルキニルを包含するものとする。

10

【0079】

特段の記載が無い限りアルキルという用語は好ましくは、炭素原子1~6個を有し直鎖または分枝鎖であることができる非環状の飽和炭化水素残基を包含する。飽和非環状アルキル残基の特定の基は (C_1-C_4) -アルキル残基、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*s*-ブチルおよび*t*Buにより形成される。

【0080】

特段の記載が無い限り、そして、式Iの化合物の定義において示されたアルキル基に結合した如何なる特定の置換基とも無関係に、アルキル基は一般的に未置換であるか、または、例えば同じかまたは異なる置換基1、2または3個により置換されていることができる。置換されたアルキル残基中に存在する置換基の如何なる種類のものも、置換により不安定な分子が形成されない限り、如何なる所望の位置に存在することもできる。置換されたアルキル残基の例は、水素原子1個以上、例えば1、2または3個がハロゲン原子、特にフッ素原子で置き換えられたアルキル残基である。

20

【0081】

単環または2環の5~14員のアリール基という用語は、例えばフェニル、ビフェニルまたはナフチルを指す。

単環または2環の5~14員のヘテロアリール基という用語は、炭素原子5~10個の1個以上が窒素、酸素またはイオウのようなヘテロ原子で置き換えられている (C_5-C_{14}) -アリールを指す。例としては、ピリジル；例えば2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジル；ピロリル；例えば2-ピロリルおよび3-ピロリル；フリル；例えば2-フリルおよび3-フリル；チエニル；例えば2-チエニルおよび3-チエニル；イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、フタラジニル、キノリル、イソキノリルまたはキノキサリニルまたはフェニルピリジルが挙げられる。

30

【0082】

R^{11} および R^{12} がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5~6員の単環の複素環を形成するという表現は、ピロール、ピペリジン、ピロリジン、モルホリン、ピペラジン、ピリジン、ピリミジン、イミダゾールまたはチオモルホリンを指す。

40

アリールという用語は共役パイ電子系を有する炭素環少なくとも1つが存在する単環または多環の炭化水素残基を指す。 (C_6-C_{14}) -アリール残基においては、炭素原子6~14個が存在する。 (C_6-C_{14}) -アリール残基の例は、フェニル、ナフチル、ビフェニル、フルオレニルまたはアントラセニルである。特段の記載が無い限り、そして、式Iの化合物の定義において示されたアリール基に結合した如何なる特定の置換基とも無関係に、アリール残基、例えばフェニル、ナフチルまたはフルオレニルは一般的に未置換であるか、または、1つ以上、例えば1、2または3個の同じかまたは異なる置換基で置換されていることができる。アリール残基は何れかの所望の位置を介して結合することができ、そして、置換されたアリール残基においては、置換基は如何なる所望の位置にあることもできる。

50

【0083】

特段の記載が無い限り、そして、式 I の化合物の定義において示されたアリール基に結合した如何なる特定の置換基とも無関係に、置換されたアリール基内に存在することができる置換基は例えば、 (C_1-C_8) -アルキル、特に (C_1-C_4) -アルキル、例えば、メチル、エチルまたは *t* Bu、ヒドロキシル、 (C_1-C_8) -アルキルオキシ、特に (C_1-C_4) -アルキルオキシ、例えばメトキシ、エトキシまたは *t*-ブトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、F、Cl、Br、I、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシメチル、ホルミル、アセチル、アミノ、モノまたはジ- (C_1-C_4) -アルキルアミノ、 $((C_1-C_4)$ -アルキル)カルボニルアミノ、例えばアセチルアミノ、ヒドロキシカルボニル、 $((C_1-C_4)$ -アルキルオキシ)カルボニル、カルバモイル、フェニル基において場合により置換されたベンジル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェノキシまたはフェニル基において場合により置換されたベンジロキシである。式 I の化合物の特定の位置に存在する置換されたアリール基は他のアリール基とは独立して、前述の置換基の何れかの所望のサブグループから選択される、および／または、その基の特定の定義における置換基により置換されていることができる。例えば、置換されたアリール基は (C_1-C_4) -アルキル、ヒドロキシル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシ、F、Cl、Br、I、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アミノ、フェニル、ベンジル、フェノキシおよびベンジロキシから選択される同じかまたは異なる 1 つ以上の基により置換されていてよい。一般的に、好ましくはニトロ基 2 個以下が式 I の化合物内に存在する。

【0084】

一置換されたフェニル残基において、置換基は 2 位、3 位または 4 位に位置することができる、3 位および 4 位が好ましい。フェニル基が置換基 2 個を有する場合は、それらは 2, 3-位、2, 4-位、2, 5-位、2, 6-位、3, 4-位または 3, 5-位に存在することができる。置換基 3 個を有するフェニル残基においては、置換基は 2, 3, 4-位、2, 3, 5-位、2, 3, 6-位、2, 4, 5-位、2, 4, 6-位、または 3, 4, 5-位に位置することができる。ナフチル残基は 1-ナフチルおよび 2-ナフチルであることができる。置換されたナフチル残基において、置換基は如何なる位置にあることもでき、例えば、一置換された 1-ナフチル残基においては 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または 8 位に、そして、一置換された 2-ナフチル残基においては 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または 8 位にあることができる。ビフェニル残基は 2-ビフェニル、3-ビフェニルおよび 4-ビフェニルであることができる。フルオレニル残基は 1-, 2-, 3-, 4-または 9-フルオレニルであることができる。9 位を介して結合した一置換されたフルオレニル残基に置いては、置換基は好ましくは 1-, 2-, 3-または 4 位に存在する。

【0085】

窒素、イオウまたは酸素のようなヘテロ原子、0、1、2、3 または 4 個を含有することができる 4~5 員の単環または多環の基は、親の単環または 2 環の炭素環または複素環系内に環原子 4~15 個を含む基を有する。単環の基においては、炭素環または複素環は好ましくは 5 員、6 員または 7 員の環、特に好ましくは 5 員または 6 員の環である。2 環の基においては、好ましくは縮合環 2 個が存在し、そのうち 1 個は 5 員環または 6 員環の炭素環または複素環であり、もう 1 個は 5 員または 6 員の複素環または炭素環であり、即ち、2 環は好ましくは環原子 8、9 または 10 個を含み、特に好ましくは環原子 9 または 10 子を含む。これは環内に 2 重結合を含まない飽和の炭素環または複素環系、並びに、環内に 2 重結合 1 個以上、例えば 1、2、3、4 または 5 個を含むモノ不飽和およびポリ不飽和の炭素環または複素環系を有するが、ただし、形成される環系が安定なものでなければならぬ。不飽和の環は非芳香族または芳香族のものであることができ、即ち、この基の環内の 2 重結合は共役パイ電子系が生じるような状態で配列することができる。基内の芳香環は 5 員または 6 員環であってよく、即ち、基の芳香環は環原子 5~10 個を含む。即ちこの基の芳香環は 5 員および 6 員の単環の炭素環またはヘテロ環、および、5 員環 2

個、5員環1個と6員環1個、または、6員環2個を有する2環の炭素環またはヘテロ環を含む。2環の芳香族基において、一方または両方の環がヘテロ原子を含んでいてよい。芳香族基はまた慣用的な用語によりアリールまたはヘテロアリールとも呼称してよく、その場合、上記および後述する定義および説明の全てを相応に適用するものとする。

【0086】

炭素環基の例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル、デカヒドロナフタリン、ツイスタン(=トリシクロ [4.4.0.0^{3,8}] デカン)、アダマンタン(=トリシクロ [3.3.1.1^{3,7}] デカン)、ノルアダマンタン(=トリシクロ [3.3.1.0^{3,7}] ノナン)、トリシクロ [2.2.1.0^{2,6}] ヘプタン、トリシクロ [5.3.2.0^{4,9}] ドデカン、トリシクロ [5.4.0.0^{2,9}] ウンデカンまたはトリシクロ [5.5.1.0^{3,11}] トリデカンである。

10

【0087】

複素環基においては、好ましくは窒素、酸素およびイオウから選択される同じかまたは異なる環ヘテロ原子1、2、3または4個が存在する。特に好ましくは、これらの基において、窒素、酸素およびイオウから選択される同じかまたは異なるヘテロ原子1個または2個が存在する。環ヘテロ原子は形成される複素環が当該分野で知られており薬剤中のサブグループとして安定で適当である限り、如何なる所望の個数で、そして、如何なる相互の位置関係において存在することもできる。4～15員の単環または多環の基を誘導することができる複素環の親構造の例は、アジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、ジオキソール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラン、チオフェン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、1,3-ベンゾジオキソール、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、イソキノリン、クロマン、イソクロマン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ピリドイミダゾール、ピリドピリジン、ピリドピリミジン、プリン、プテリジン等、並びに炭素環の縮合により上記した複素環から生じる環系、例えばこれらの複素環のベンゾ縮合、シクロペンタ縮合、シクロヘキサ縮合またはシクロヘプタ縮合誘導体である。

20

30

【0088】

上記した複素環名の多くは不飽和または芳香族環系の化学名であるという事実は、4～15員の単環または多環の基が対応する不飽和の環系から誘導されるのみであるという事を意味するわけではない。本明細書に記載した名称は環の大きさおよびヘテロ原子の数およびそれぞれの位置に関して環系を説明する事のみを目的としている。前述した通り、4～15員の単環または多環の基は飽和または部分不飽和または芳香族であることができ、そしてすなわち、前記した複素環自体から誘導できるのみならず、その部分または完全水素化類縁体から、そして、あり得る場合は更に高度に不飽和なその類縁体からも誘導できる。この基を誘導してよい前記複素環の完全または部分水素化類縁体の例は、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、1,3-ジオキソラン、2-イミダゾリン、イミダゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール、1,3-オキサゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール、1,3-チアゾリジン、ペルドロー-1,4-ジオキソラン、ピペラジン、ペルヒドロ-1,4-オキサジン(=モルホリン)、ペルヒドロ-1,4-チアジン(=チオモリホリン)、ペルヒドロアゼピン、インドリン、イソインドリン、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン等である。4～5員の単環または多環の基は何れかの環炭素原子を介して結合してよく、窒素複素環の場合は何れかの適当な環窒素原子を介してよい。即ち、例えば、ピロリル残基は1-ピロリル、

40

50

2-ピロリルまたは3-ピロリルであることができ、ピロリジニル残基はピロリジン-1-イル(=ピロリジノ)、ピロリジン-2-イルまたはピロリジン-3-イルであることができ、ピリジニル残基はピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたはピリジン-4-イルであることができ、ピペリジニル残基はピペリジン-1-イル(=ピペリジノ)、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イルまたはピペリジン-4-イルであることができる。フリルは2-フリルまたは3-フリルであることができ、チエニルは2-チエニルまたは3-チエニルであることができ、イミダゾリルはイミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イルであることができ、1,3-オキサゾリルは1,3-オキサゾール-2-イル、1,3-オキサゾール-4-イルまたは1,3-オキサゾール-5-イルであることができ、1,3-チアゾリルは1,3-チアゾール-2-イル、1,3-チアゾール-4-イルまたは1,3-チアゾール-5-イルであることができ、ピリミジニルはピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル(=6-ピリミジニル)または5-ピリミジニルであることができ、ピペラジニルはピペラジン-1-イル(=ピペラジン-4-イル=ピペラジノ)またはピペラジン-2-イルであることができる。インドリルはインドール-1-イル、インドール-2-イル、インドール-3-イル、インドール-4-イル、インドール-5-イル、インドール-6-イルまたはインドール-7-イルであることができる。同様に、ベンズイミダゾリル、ベンズキサゾリルおよびベンズチアゾール残基は2位および4、5、6および7位の何れかを介して結合できる。キノリニルはキノリン-2-イル、キノリン-3-イル、キノリン-4-イル、キノリン-5-イル、キノリン-6-イル、キノリン-7-イルまたはキノリン-8-イルであることができ、イソキノリニルはイソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、イソキノリン-4-イル、イソキノリン-5-イル、イソキノリン-6-イル、イソキノリン-7-イルまたはイソキノリン-8-イルであることができる。キノリニルおよびイソキノリニルに関して示した位置の何れかを介して結合することのほかに、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニルおよび1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニルもまたそれぞれ1位および2位における窒素原子を介して結合することもできる。

【0089】

特段の記載が無い限り、そして、式Iの化合物の定義において示された4~5員の単環または多環の基または他のいずれかの複素環基に結合した如何なる特定の置換基とも無関係に、4~5員の単環または多環系は未置換であるか、または、(C₁-C₈)-アルキル、特に(C₁-C₄)-アルキル、(C₁-C₈)-アルキルオキシ、特に(C₁-C₄)-アルキルオキシ、(C₁-C₄)-アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、((C₁-C₄)-アルキル)カルボニルアミノ、例えばアセチルアミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、オキソ、ヒドロキシ-(C₁-C₄)-アルキル、例えばヒドロキシメチルまたは1-ヒドロキシエチルまたは2-ヒドロキシエチル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ホルミル、アセチル、シアノ、アミノスルホニル、メチルスルホニル、ヒドロシカルボニル、アミノカルボニル、(C₁-C₄)-アルキルオキシカルボニル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェノキシ、フェニル基において場合により置換されたベンジル、フェニル基において場合により置換されたベンジルオキシ等のような同じかまたは異なる置換基1個以上、例えば1、2、3、4または5個で環炭素原子上で置換されていることができる。置換基は安定な分子が形成される限り、如何なる所望の位置に存在することもできる。当然ながら、オキソ基は芳香族環内に存在し得ない。4~5員の単環または多環の基内の各々の適当な環窒素原子は相互に独立して未置換、即ち、水素原子を担持するか、または置換、即ち(C₁-C₈)-アルキル、例えば(C₁-C₄)-アルキル、例えばメチルまたはエチル、場合により置換されたフェニル、フェニル-(C₁-C₄)-アルキル、例えばフェニル基において場合により置換されたベンジル、ヒドロキシ-(C₂-C₄)-アルキル、例えば2-ヒドロキシエチル、アセチルまたは他のアシル基、メチルスルホニルまたは他のスルホニル基、アミノカルボニル、(C₁-C₄)-アルキルオキシカルボニル等のような置換基を担持することができる。一般的に式Iの化合物において、式Iの化合物において、窒素複素環はまたNオキシドまたは第四級塩としても存在で

10

20

30

40

50

きる。環イオウ原子は酸化されてスルホキシドまたはスルホンとなることもできる。即ち、例えば、テトラヒドロチエニル残基はS, S-ジオキソテトラヒドロチエニル残基として存在してもよく、或いは、チオモルホリニル残基、例えばチオモルホリン-4-イルは1-オキソ-チオモルホリン-4-イルまたは1,1-ジオキソ-チオモルホリン-4-イルとして存在してもよい。式Iの化合物の特定の位置に存在できる置換された4~15員の単環または多環の基は相互に独立して前述の置換基の何れかの所望のサブグループから選択される、および/または、その基の特定の定義における置換基により置換されていることができる。

【0090】

窒素原子少なくとも1個を含み、そして場合によりオキソで置換されている5~7員の単環の複素環の例はピペリジン、モルホリン、ピペラジン、チオモルホリン、ピロリジン、ピロリジノンおよびケトピペラジンである。

10

【0091】

窒素、イオウまたは酸素のようなヘテロ原子1、2、3または4個を含むことができる3~7員の単環の基は親の単環の炭素環または複素環系内に環原子3~7個を含む基を有する。炭素環または複素環は好ましくは5員または6員の環である。

【0092】

これは、結果として生じる系が安定である限り、環内に2重結合を含まない飽和の炭素環または複素環系、並びに、環内に2重結合1個以上、例えば1、2または3個を含むモノ不飽和またはポリ不飽和の炭素環または複素環系を包含する。不飽和の環は非芳香族または芳香族であってよく、即ち、この基内の環内部の2重結合は共役パイ電子系が形成されるような状態で配列していてよい。即ち、この基内の芳香族環は5員および6員の単環の炭素環またはヘテロ環を包含する。芳香族基はまた慣用的な用語によりアリールまたはヘテロアリールとも呼称してよく、その場合、上記および後述する定義および説明の全てを相応に適用するものとする。

20

【0093】

炭素環の例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルである。

複素環基においては、好ましくは窒素、酸素およびイオウから選択される同じかまたは異なるヘテロ原子1、2、3または4個が存在する。特に好ましくは、これらの基には窒素、酸素およびイオウから選択される同じかまたは異なるヘテロ原子1または2個が存在する。環ヘテロ原子は形成される複素環が当該分野で知られており薬剤中のサブグループとして安定で適当である限り、如何なる所望の個数で、そして、如何なる相互の位置関係において存在することもできる。3~7員の単環の基を誘導することのできる複素環の親構造の例は、アジリジン、オキシラン、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフエン、ジオキサール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラン、チオピラン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、1,2-オキサジン、1,3-オキサジン、1,4-オキサジン、1,2-チアジン、1,3-チアジン、1,4-チアジン、1,2,3-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,3,5-トリアジン、アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピン等である。

30

40

【0094】

上記した複素環名の多くは不飽和または芳香族環系の化学名であるという事実は、3~7員の単環の基が対応する不飽和の環系から誘導されるのみであるという事を意味するわけではない。本明細書に記載した名称は環の大きさおよびヘテロ原子の数およびそれぞれの位置に関して環系を説明する事のみを目的としている。前述した通り、3~7員の単環の基は、飽和または部分不飽和または芳香族であることができ、そしてすなわち、前記した複素環自体から誘導できるのみならず、その部分または完全水素化類縁体から、そして、あり得る場合は更に高度に不飽和なその類縁体からも誘導できる。この基を誘導してよい前記複素環の完全または部分水素化類縁体の例は、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロ

50

フラン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、1,3-ジオキサラン、2-イミダゾリン、イミダゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール、1,3-オキサゾリジン、4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール、1,3-チアゾリジン、ペルヒドロ-1,4-ジオキサラン、ピペラジン、ペルヒドロ-1,4-オキサジン(=モルホリン)、ペルヒドロ-1,4-チアジン(=チオモリホリン)、ペルヒドロアゼピン等が挙げられる。

【0095】

3～7員の単環の基は何れかの環炭素原子を介して結合してよく、窒素複素環の場合は何れかの適当な環窒素原子を介してよい。即ち、例えば、ピロリル残基は1-ピロリル、2-ピロリルまたは3-ピロリルであることができ、ピロリジニル残基はピロリジン-1-イル(=ピロリジノ)、ピロリジン-2-イルまたはピロリジン-3-イルであることができ、プリジニル残基はプリジン-2-イル、プリジン-3-イルまたはプリジン-4-イルであることができ、ピペリジニル残基はピペリジン-1-イル(=ピペリジノ)、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イルまたはピペリジン-4-イルであることができる。フリルは2-フリルまたは3-フリルであることができ、チエニルは2-チエニルまたは3-チエニルであることができ、イミダゾリルはイミダゾール-1-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルまたはイミダゾール-5-イルであることができ、1,3-オキサゾリルは1,3-オキサゾール-2-イル、1,3-オキサゾール-4-イルまたは1,3-オキサゾール-5-イルであることができ、1,3-チアゾリルは1,3-チアゾール-2-イル、1,3-チアゾール-4-イルまたは1,3-チアゾール-5-イルであることができ、プリミジニルはプリミジン-2-イル、プリミジン-4-イル(=6-プリミジニル)または5-プリミジニルであることができ、ピペラジニルはピペラジン-1-イル(=ピペラジン-4-イル=ピペラジノ)またはピペラジン-2-イルであることができる。特段の記載が無い限り、そして、式Iの化合物の定義において示された3～7員の単環の基または他のいずれかの複素環基に結合した如何なる特定の置換基とも無関係に、未置換であるか、または、 (C_1-C_8) -アルキル、特に (C_1-C_4) -アルキル、 (C_1-C_8) -アルキルオキシ、特に (C_1-C_4) -アルキルオキシ、 (C_1-C_4) -アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 $((C_1-C_4)$ -アルキル)カルボニルアミノ、例えばアセチルアミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ヒドロキシ、オキソ、ヒドロキシ- (C_1-C_4) -アルキル、例えばヒドロキシメチルまたは1-ヒドロキシエチルまたは2-ヒドロキシエチル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、ホルミル、アセチル、シアノ、アミノスルホニル、メチルスルホニル、ヒドロキシカルボニル、アミノカルボニル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシカルボニル、場合により置換されたフェニル、場合により置換されたフェノキシ、フェニル基において場合により置換されたベンジル、フェニル基において場合により置換されたベンジロキシ等のような同じかまたは異なる置換基1個以上、例えば1、2、3、4または5個で環炭素原子上で置換されていることができる。置換基は安定な分子が形成される限り、如何なる所望の位置に存在することもできる。当然ながら、オキソ基は芳香族環内に存在し得ない。3～7員の単環の基内の各々の適当な環窒素原子は相互に独立して未置換、即ち、水素原子を担持するか、または置換、即ち (C_1-C_8) -アルキル、例えば (C_1-C_4) -アルキル、例えばメチルまたはエチル、場合により置換されたフェニル、フェニル- (C_1-C_4) -アルキル、例えばフェニル基において場合により置換されたベンジル、ヒドロキシ- (C_2-C_4) -アルキル、例えば2-ヒドロキシエチル、アセチルまたは他のアシル基、メチルスルホニルまたは他のスルホニル基、アミノカルボニル、 (C_1-C_4) -アルキルオキシカルボニル等のような置換基を担持することができる。一般的に式Iの化合物において、式Iの化合物において、窒素複素環はまたNオキシドまたは第四級塩としても存在できる。環イオウ原子は酸化されてスルホキシドまたはスルホンとなることもできる。即ち、例えば、テトラヒドロチエニル残基はS,S-ジオキソテトラヒドロチエニル残基として存在してもよく、或いは、チオモルホニル残基、例えばチオモルホリン-4-イルは1-オキソチオモルホリン-4-イルまたは1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イルとして存在してもよい。式I

10

20

30

40

50

の化合物の特定の位置に存在できる置換された3～7員の単環の基は相互に独立して前述の置換基の何れかの所望のサブグループから選択される、および／または、その基の特定の定義における置換基により置換されていることができる。

【0096】

ハロゲンはフッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくはフッ素、塩素または臭素、特に好ましくは塩素または臭素である。

【0097】

式Iの化合物中に存在する光学活性炭素原子は相互に独立してR配置またはS配置を有することができる。式Iの化合物は、純粋なエナンチオマーまたは純粋なジアステレオマーの形態、または、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーの混合物の形態、例えばラセミ混合物の形態で存在することができる。本発明は純粋なエナンチオマーおよびエナンチオマーの混合物並びに純粋なジアステレオマーおよびジアステレオマーの混合物に関する。本発明は式Iの立体異性体2種または2種以上の混合物を包含し、そして、これは、混合物における立体異性体の全ての比率を包含する。式Iの化合物がE型異性体またはZ型異性体(またはシス異性体またはトランス異性体)として存在することができる場合は、本発明は純粋なE型異性体および純粋なZ型異性体、および、全ての比率におけるE/Z混合物の双方に関する。本発明はまた式Iの化合物の全ての互変異体を包含する。

【0098】

E/Z異性体を含むジアステレオマーは例えばクロマトグラフィーにより個々の異性体に分離できる。ラセミ混合物は、慣用的な方法、例えばキラル相上のクロマトグラフィーにより、または、光学活性の酸または塩基を用いて得られたジアステレオマー塩の結晶化等による分割により2種のエナンチオマーに分離することができる。式Iの立体化学的に均一な化合物はまた、立体化学的に均一な出発物質を用いることにより、または、立体選択的な反応を用いることにより得ることもできる。

【0099】

R配置またはS配置の構成単位の式Iの化合物への取り込み、または、式Iの化合物中に存在するアミノ酸単位の場合はDアミノ酸またはLアミノ酸として示される構成単位への取り込みの選択は、例えば式Iの化合物の所望の特性により異なる。例えばDアミノ酸構成単位への取り込みはインビトロまたはインビボの安定性を増大させる。Dアミノ酸構成単位への取り込みはまた、化合物の薬理学的活性の所望の増大または低減を達成することができる。場合により化合物を短時間のみ活性状態のままとすることが望ましい場合がある。そのような場合は、Lアミノ酸構成単位への取り込みにより、個体内の内因性ペプチダーゼが化合物をインビボで消化し、これにより活性化化合物への個体の曝露が制限される場合がある。同様の作用は、S配置からR配置へ、またはその逆に、別の構成単位中の配置を変えることによって、本発明の化合物において観察される。医療上の必要性を考慮しながら、当業者は所望の本発明の化合物の望ましい特性、例えば良好な立体化学を決定することができる。

【0100】

式Iの化合物の生理学的に忍容性のある塩は生理学的に許容される、特に薬学的に利用可能な塩である非毒性の塩である。酸性の基、例えばカルボキシル基COOHを含む式Iの化合物のこのような塩は、例えば、アルカリ金属塩、またはアルカリ土類金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩およびカルシウム塩、および、テトラメチルアンモニウムまたはテトラエチルアンモニウムのような生理学的に忍容性のある第四級アンモニウムイオンとの塩、および、アンモニアとメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、エタノールアミンまたはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンのような生理学的に忍容性のある有機アミンとの酸付加塩である。式Iの化合物中に含まれる塩基性の基、例えばアミノ基またはグアニジノ基は、例えば無機塩、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸と、または、有機カルボン酸およびスルホン酸、例えばギ酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、マロン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、メタンスルホン酸またはp-

トルエンスルホン酸と酸付加塩を形成する。塩基性の基および酸性の基、例えばグアニジノ基およびカルボキシル基を同時に含んでいる式 I の化合物はまた両性イオン(ベタイン)としても存在でき、これも本発明に包含される。

【0101】

式 I の化合物の塩は当業者の知る慣用的な方法、例えば式 I の化合物を無機または有機の酸と溶媒または分散体中で混合することにより、または、他の塩から陽イオン交換または陰イオン交換により得ることができる。本発明はまた生理学的忍容性が低いために直接は医薬中で用いるのに適さないが例えば式 I の化合物を更に化学修飾するための中間体として、または、生理学的に忍容性のある塩の調製のための出発物質として適する式 I の化合物の塩も包含する。本発明は更に、式 I の化合物の全ての溶媒和物、例えば水和物またはアルコール付加物も包含する。

10

【0102】

本発明はまた式 I の化合物の誘導体および修飾体、例えば、プロドラッグ、保護された形態および他の生理学的に忍容性のある誘導体、ならびに式 I の化合物の活性代謝産物も包含する。本発明は特に、生理学的条件下で式 I の化合物に変換される式 I の化合物のプロドラッグおよび保護された形態に関する。式 I の化合物の適当なプロドラッグ、即ち、溶解度、生体利用性または作用持続時間に関して所望の状態に改善された特性を有する式 I の化合物の化学的に修飾された誘導体は、当業者の知るとおりである。プロドラッグに関するより詳細な情報は、標準的な文献、例えば参考のために本明細書に組み込まれる、Design of Prodrugs, H.Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985, Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; または H.Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443 に記載されている。式 I の化合物の適当なプロドラッグは特に、アシル化可能な窒素含有基、例えばアミノ基およびグアニジノ基のアシルプロドラッグおよびカーバメートプロドラッグ、および、式 I の化合物に存在してよいカルボン酸基のエステルプロドラッグおよびアミドプロドラッグである。アシルプロドラッグおよびカーバメートプロドラッグにおいて、このような基の窒素原子上の水素原子の 1 個以上、例えば 1 または 2 個はアシル基、またはカーバメート、好ましくは (C_1-C_6) -アルキルオキシカルボニル基により置き換えられる。アシルプロドラッグおよびカーバメートプロドラッグのための適当なアシル基およびカーバメート基は、例えば基 $R^{P1}-CO-$ および $R^{P2}O-CO-$ 、ただし式中 R^{P1} は水素、 (C_1-C_{18}) -アルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキル、 (C_3-C_8) -シクロアルキル- (C_1-C_4) -アルキル、 (C_6-C_{14}) -アリール、Het-、 (C_6-C_{14}) -アリール- (C_1-C_4) -アルキルまたは Het- (C_1-C_4) -アルキルであり、そして R^{P2} は水素を除いて R^{P1} に関して示した意味を有する。

20

30

【0103】

X) 本発明はまた、それにより式 I の化合物が得られ、そして以下に記載する合成工程の 1 つ以上を実施することを包含する製造方法にも関する。式 I の化合物は一般的に有機成分野の当業者の知る合成方法(例えば J. March, Advanced Organic Chemistry, Fourth Edition, John Wiley & Sons, 1992 参照)と共に以下に記載する操作法を用いて、または、例えば集約合成の過程における当業者の知る変法により、式 I から逆合成で誘導できるフラグメント 2 種以上を連結することにより製造でき、そして、これらのフラグメントの合成は当業者の知るとおりである。式 I の化合物の製造の過程において、一般的に、後に所望の官能基に変換される前駆体基の形態で対応する合成工程における望ましくない反応または副反応をもたらす可能性のある官能基を導入すること、または、合成の問題に適する保護基の用法により一次的に官能基をブロックすることが好都合または必要な場合がある。このような用法は当業者の知るとおりである(例えば Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991 または P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994 参照)。前駆体基の例としてはニトロ基およびシアノ基が例示され、これらは後に、還元、例えば接触還元により、それぞれアミノ基およびアミノメチル基に変換できる。保護基はまた、固相の意味を有することもでき、固相からの脱離は保護基の除去の意味を有する。このような方法の使用は当業者の知るとおりである (Burgess K(Ed.), So

40

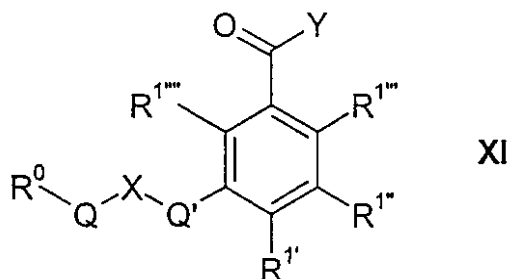
50

lid Phase Organic Synthesis, New York: Wiley, 2000)。例えば、フェノール性ヒドロキシル基をトリチルポリスチレン樹脂に連結することができ、これが保護基として機能し、そして、分子は合成のより遅い段階においてTFAで処理することによりこの樹脂から脱離される。

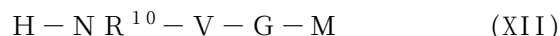
【0104】

例えば、WがフェニルでありUが $-(CH_2)_0C(O)NR^{10}(CH_2)_1-$ である式Iの化合物の1つを製造するためには、下記式XI：

【化4】



〔式中、 R^0 、Q、Q'およびXは式Iの化合物に関して前述した通り定義されるが、式Iの官能基は場合により前駆体基として存在するか、または、当業者の知る保護基により保護されていることができ、例えば、アミノ基はトープチルオキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基で保護されることができ、 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 $R^{1'''}$ および $R^{1''''}$ は水素原子として、または式Iの場合と同様の意味を有する R^1 として定義されるが、場合により前駆体基として存在でき、または、当業者の知る保護基により保護されていることができ、例えば、ヒドロキシル基はポリスチレン樹脂に連結されていてよく、そして、Yは親核置換可能な脱離基またはヒドロキシル基であり、これはポリスチレン樹脂に結合していてもよい〕の構成単位を下記式XII：



〔式中、 R^{10} 、V、GおよびMは式Iの化合物に関して前述した通り定義されるが、式XIの官能基は場合により前駆体基として存在できるか、または、保護基により保護されていることができる〕のフラグメントと反応させる。

【0105】

式XIにおける基COYは好ましくは、カルボン酸基COOH、または活性化カルボン酸誘導体である。即ちYは例えばヒドロキシル、ハロゲン、特に塩素または臭素、アルコキシル、特にメトキシまたはエトキシ、アリールオキシ、例えばフェノキシまたはペンタフルオロフェノキシ、フェニルチオ、メチルチオ、2-ピリジルチオまたは窒素原子を介して結合した窒素複素環の残基、特に、アゾールの残基、例えば1-イミダゾリルであることができる。更にYは例えば、 $((C_1-C_4)-アルキル)-O-CO-O-$ またはトリルスルホンルオキシであることができ、そして、活性化酸誘導体はすなわち、混合無水物であることができる。

【0106】

Yがヒドロキシル基である場合は、カルボン酸は先ず例えば当業者のよく知るペプチドカップリングのために用いられる種々の方法の1つにより活性化するのが好都合である。適当な活性化剤の例は、 $O-((シアノ(エトキシカルボニル)メチレン)アミノ)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TOTU)$ ；(Konig et al., Proc. 21st Europ. Peptide Symp. 1990 (Eds. Giralt, Andreu), Escom, Leiden 1991, p.143)、 $O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,4,4-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)$ 、 $O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)$ (L. A. Carpinno, J. Am. Chem. Soc. 115 (1993) 4397)、ジエチルホスホリルシアニド(DEPC)；ビス-(2-オキソ-2-オキサゾリジニル)-ホスホリルクロリド(BOC-Cl)またはカルボジイミド、例えばジシクロヘキシルカルボジイミドまたはジイソプロピルカルボジイ

ミドであるであるであるカルボン酸官能基の活性化はまた、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびペンタフルオロフェノールを用いたペンタフルオロフェニルエステルへのカルボン酸の変換により好都合に実施することができる。別の好都合な方法はN,N-カルボニルジイミダゾール(CDI)によるカルボニルイミダゾリドとしてのカルボン酸基の活性化である。活性化カルボン酸誘導体の製造のための適当な方法の多くがJ. March, Advanced Organic Chemistry, Fourth Edition, John Wiley & Sons, 1992の原典に詳細に記載されている。活性化およびその後の式IIIの化合物との反応は通常は不活性溶媒または希釈剤、例えばDCM、クロロホルム、THF、ジエチルエーテル、n-ヘプタン、n-ヘキサン、n-ペンタン、シクロヘキサン、ジイソプロピルエーテル、メチルトBuエーテル、アセトニトリル、DMF、DMSO、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、酢酸エチルまたはこれらの溶媒の混合物の存在下、適宜、塩基、例えば、カリウムtブトキシドまたはトリブチルアミンまたはトリエチルアミノまたはジイソプロピルエチルアミンを添加しながら行なう。

【0107】

得られた生成物は官能基が前駆体の形態で存在することもでき、または、保護基により保護されていることができる式Iの化合物である。何れかの保護基または前駆体基がなお存在する場合は、次にそれらを、それぞれ、知られた方法(Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991 または P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme 1994)で除去するか、または、所望の最終的な基に変換する。例えば、カルボン酸がtBuエステルとして保護されており、そして遊離のカルボン酸を最終化合物として製造すべきである場合、保護基はトリフルオロ酢酸または塩酸との反応により除去することができ、そして、tブチルオキシカルボニル保護基はトリフルオロ酢酸または塩酸で処理することにより除去することができる。所望により、得られた化合物を用いて、その後更に標準的な方法、例えば、アシル化反応またはエステル化反応により反応を行なうことができ、或いは、化合物を当業者の知る標準的な方法で生理学的に忍容性のある塩またはプロドラッグに変換することができる。特に、式XIの化合物中に存在する基を種々の反応により修飾することができ、即ち、所望の残基 $R^{1'}$ 、 $R^{1''}$ 、 $R^{1'''}お$ よび $R^{1''''}$ を得ることができる。例えば、ニトロ基をスルフィド、ジチオナイトおよび複合体水素化物のような種々の還元剤を用いるか、または接触還元により還元してアミノ基とすることができる。ニトロ基の還元はまた式Iの化合物の合成のより遅い段階において行なってもよく、そして、ニトロ基からアミノ基への還元はまた他の官能基上で行なわれる反応と同時に、例えば、シアノ基のような基を硫化水素と反応させる際に、または、基を水素化する際に行ってもよい。ベンゼン核内に存在するエステル基を加水分解して相当するカルボン酸とし、これを活性化後にアミンまたはアルコールと標準的な条件下に反応させることができる。ベンゼン核に存在するエーテル基、例えばベンジルオキシ基または他の容易に脱離できるエーテル基を脱離させてヒドロキシル基とし、次にこれを種々の試薬、例えば、エーテル化剤または活性化剤と反応させることにより、ヒドロキシル基と他の基を置き換えることができる。イオウ含有基も相応に反応させることができる。式XIの化合物に結合した残基を導入するためには、次にアミノ基をアルキル化のための標準的な操作法に従って、例えば、(置換)アルキルハロゲン化物との反応により、または、カルボニル化合物の還元的アミノ化により、アシル化のための標準的な操作法に従って、例えば活性化カルボン酸誘導体、例えば酸クロリド、無水物、活性化エステルその他との反応により、または活性化剤の存在下でのカルボン酸との反応により、あるいは、スルホニル化のための標準的な操作法に従って、例えばスルホニルクロリドとの反応により、修飾することができる。ハロゲンまたはヒドロキシル基はトリフレートまたはノナフレートを紹介し、または、第一級アミンはそのジアゾニウム塩を紹介して、または相当するスズ酸塩への変換後に、または、式Iの構造中に存在するボロン酸は、後に引用する文献に記載の通り遷移金属、例えばパラジウムまたはニッケルの触媒または同塩および試薬を紹介して、種々の他の官能基、例えばCN、 CF_3 、エーテル、酸、アミド、アミン、アルキルまたはアリール基に変換することができる(F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley

10

20

30

40

50

y-VCH, 1998; or M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. 110(1998) 2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 576(1999)125; S. Wagaw, S. Buchwald J. Org. Chem. 61(1996)7240; J. Wolfe, S. Buchwald J. Org. Chem. 65(2000)1144; D. Old, J. Wolfe, S. Buchwald J. Am. Chem. Soc. 120(1998)9722; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauck, K. Shaughnessy L. Alcazar-Roman, J. Org. Chem. 64(1999)5575, J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadighi, J. Yin, S. Buchwald, J. Org. Chem. 65(2000)1158; T. Sakamoto, K. Ohsawa, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, (1999)2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash, J. Med. Chem, 37(1994)4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett., 39, (1998)2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett., 39,(1998)2933; D. Su, J. Duan, Q. Chen, Tetrahedron Lett. 32(1991)7689; F. Qing, J. Fan, H. Sun, X. Yue, J. Chem. Perkin Trans. 1(1997)3053; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994)。

10

【0108】

式XI中のWに基 $R^0-Q-X-Q'$ を結合させるためには、有機合成分野の当業者の知る数種類の標準的な方法が用いられる（例えば J. March, Advanced Organic Chemistry, Fourth Edition, John Wiley & Sons, 1992参照）。しかしながら、特にMitsunobu反応が有効な反応（O.Mitsunobu, Synthesis 1981, 1）であり、そして更に変法とした操作法が極めて有用である（A. Tunoori, D. Dutta, G. Gunda, Tetrahedron Lett. 39(1998)8751; J. Pelletier, S. Kincaid, Tetrahedron Lett. 41(2000)797; D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, J. Am. Chem. Soc. 110(1998)6487; D. J. Camp, I. D. Jenkins, J. Org. Chem. 54(1989)3045; D. Crich, H. Dyker, R. J. Harris, J. Org. Chem. 54(1989)257)。

20

【0109】

合成の過程において修飾するか、または、パラレル合成法の適用によりベンゼン核に結合した $R^0-Q-X-Q'$ またはYを製造するためには、種々の知られた反応のほかに、パラジウム触媒反応が極めて有用である。Suzukiカップリング、Stille反応、Heck反応、SonogashiraカップリングまたはBuchwald-Hartwigアミノ化のような上記反応は当業者の知るとおりである（F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; or M. Beller, C. Bolm, Transition Metals for Organic Synthesis, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysts, Wiley, 1996; J. Hartwig, Angew. Chem. 110(1998)2154; B. Yang, S. Buchwald, J. Organomet. Chem. 576(1999)125; J. Wolfe, S. Buchwald J. Org. Chem. 65(2000)1144; D. Old, J. Wolfe, S. Buchwald J. Am. Chem. Soc. 120(1998)9722; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauck, K. Shaughnessy L. Alcazar-Roman, J. Org. Chem. 64(1999)5575, J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadighi, J. Yin, S. Buchwald, J. Org. Chem. 65(2000)1185; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. 39(1998)2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39(1998)2933; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadighi, J. Yin, S. Buchwald, J. Org. Chem. 65(2000)1158; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994)。

30

40

【0110】

式Iの化合物中の残基Yが第1位または第2の窒素原子を含み、残基Y内の官能基が、保護された形態で、または前工程の間に既に導入されているものではない前駆体基の形態で存在する場合、これらの残基は例えば窒素原子のN-アルキル化、還元的アミノ化、N-アリール化、N-アシル化またはN-スルホニル化に関する当該分野でよく知られた従来の文献既知の操作法により窒素の位置に導入することができる。このような反応において用いられるべき原料化合物は窒素の位置に水素原子を担持している。窒素原子のN-アルキル化は、例えば標準的な条件下、好ましくは塩基の存在下、脱離基、例えば塩素、臭素

50

またはヨウ素のようなハロゲン、または、トシルオキシ、メシルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシのようなスルホニルオキシ基を含むアルキル化化合物を用いて行なうことができる。脱離基は例えば、アルキル化反応を達成するために従来の活性化剤で活性化されるヒドロキシル基であってもよい。Gが直接結合であり芳香族基がY内の窒素原子に直接結合している式Iの化合物の製造のためには、従来のアリール化操作法を使用することができる。例えば、フルオロ安息香酸アルキルまたは4-フルオロフェニルメチルスルホンのようなアリールフロリドをアリール化剤として用いることができる。更にまた、式Iの化合物における複素環による窒素のアリール化は相当するヘテロアリールの塩素化物またはトリフレートのよく知られた標準的な置換反応により容易に達成される。或いは、広範な種類の置換されたアリールクロリド、アリールブロミド、アリールヨウダイドまたはアリールトリフレートをアリール化剤として作用させながら、銅塩および／またはパラジウムを介した反応を、R. Sarges, H. Howard, K. Koe, A. Weissmann, J. Med. Chem., 32(1989)437; P. Unangst, D. Connor, R. Stabler, R. Weikert, J. Heterocycl. Chem., 24(1987)811; G. Tokmakov, I. Grandberg, Tetrahedron, 51(1995)2091; D. Old, M. Harris, S. Buchwald, Org. Lett. 2(2000)1403, G. Mann, J. Hartwig, M. Driver, C. Fernandez-Rivas, J. Am. Chem. Soc. 120 (1998)827; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauk, K. Shaughnessy, L. J. Org. Chem. 64(1999)5575. に従って行なうことができる。更にまた、このようなアリール化は広範な種類の置換されたアリールボロン酸の反応により、例えば W. Mederski, M. Lefort, M. Germann, D. Kux, Tetrahedron 55(1999)12757; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett. 39(1998)2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 39(1998)2933. に記載されるとおり行なうこともできる。

10

20

【0111】

式Iの他の化合物は、上記した方法と同様にして下記式XIII:



[式中、 R^0 、Q、 Q' 、X、WおよびYは式Iの化合物に関して前述した通り定義されるが、官能基は場合により前駆体基として存在するか、または、当業者の知る保護基により保護されていることができ、例えば、アミノ基はト-ブチルオキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基で保護されることができ、または、ヒドロキシル基はポリスチレン樹脂に結合してよい]の化合物を式XIIの化合物とカップリングさせることにより製造することができる。

30

【0112】

官能基の変換のための前述した反応は更に、一般的には M. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-VCH, 2001 and in treatises like Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), George Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, or "Organic Reactions", John Wiley & Sons, New York, or R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH, 2nd ed(1999), B. Trost, I. Fleming(eds.) Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon, 1991 のような有機化学のテキストブックにより詳細に記載されており、これらには反応に関する詳細および主な引用原典文献が記載されている。実際、式XI、XIIおよびXIIIの化合物は、種々の標準的な操作法を適用することにより、当業者のよく知る方法で製造される。この場合官能基は高度に官能性を付与された系に連結しているという事実のため、特定の場 40
合においては、特に反応条件を採用するか、または、変換反応で原則として使用できる種々の試薬から特定の試薬を選択するか、或いは、所望の変換を達成するために特定の手段をとる、例えば保護基技術を使用することが必要となる場合がある。しかしながら、このような場合の適当な反応パラメーターおよび反応条件の発見は当業者に何ら問題をもたさない。

好ましい方法は実施例に記載した方法を包含するがこれらに限定されない。

【0113】

本発明の化合物はセリンプロテアーゼ阻害剤であり、これは血液凝固酵素であるXa因子

50

および／またはVII a 因子の活性を阻害する。特に、これらはX a 因子の高活性阻害剤である。これらは阻害を望まない他のプロテアーゼの活性を実質的に阻害しない、特定のセリンプロテアーゼの阻害剤である。式 I の化合物の活性は例えば以下に記載する試験法または当業者の知る他の試験法により測定することができる。X a 因子の阻害に関しては、本発明の好ましい実施態様は後に記載する試験法で測定した場合に、共存因子VII a の存在下または非存在下で $K_i \leq 1$ のX a 因子阻害を有し、そして、好ましくは、（同じ濃度の阻害剤を用いた場合に）阻害を望まない凝固およびフィブリン溶解に関与する他のプロテアーゼの活性を実質的に阻害しない化合物を包含する。本発明の化合物はプロトロンビナーゼ複合体内で、または可溶性サブユニットとして、直接、または、X a 因子のプロトロンビナーゼ複合体への組込みを抑制することにより間接的にX a 因子の触媒活性を阻害する。

10

【0114】

XI) 本発明はまた、医薬（または薬剤）としての使用のための式 I の化合物および／または生理学的に忍容性のあるその塩および／またはそのプロドラッグ、X a 因子および／またはVII a 因子の阻害のため、または、血液凝固、炎症性応答またはフィブリン溶解に影響するため、または、上記および後述する疾患の治療または予防のための医薬の製造のため、例えば、心臓血管障害、血栓塞栓疾患または再狭窄の治療および予防のための医薬の製造のための式 I の化合物および／または生理学的に忍容性のあるその塩および／またはそのプロドラッグの使用に関する。本発明はまた、X a 因子および／またはVII a 因子の阻害のため、または、血液凝固またはフィブリン溶解に影響するため、または、上記および後述する疾患の治療または予防のための医薬の製造のため、例えば、心臓血管障害、血栓塞栓疾患または再狭窄の治療および予防のために使用するための、式 I の化合物および／または生理学的に忍容性のあるその塩および／またはそのプロドラッグの使用、および、該治療および予防のための方法を包含する上記目的に添った治療方法に関する。本発明はまた、式 I の化合物および／または生理学的に忍容性のあるその塩および／またはそのプロドラッグ少なくとも1種の有効量と、慣用的な製薬上許容しうる担体、即ち、製薬上許容しうる担体物質または賦形剤および／または補助物質または添加剤とを含有する医薬調製物（または医薬組成物）に関する。

20

【0115】

XII) 好ましいものは、異常血栓形成、急性心筋梗塞、不安定狭心症、血栓塞栓症、血栓溶解療法または経皮経管冠動脈血管形成術に伴う急性血管閉塞、一過性の虚血発作、卒中、腹部、膝部および臀部の手術の後の下肢の静脈に生じる病理学的な血栓の形成、肺塞栓の危険性、または、敗血症性ショック、特定のウィルス感染症または癌の過程で血管系に生じる播種性全身性血管内凝固症の治療である。

30

【0116】

式 I の化合物および生理学的に忍容性のあるその塩およびそのプロドラッグは動物、好ましくは哺乳類、特にヒトに対し、治療または予防のための医薬として投与することができる。これらはそのまま、または、相互に混合して、または、経腸または非経腸投与を可能にする医薬調製物の形態で投与することができる。

【0117】

医薬は経口で、例えば丸薬、錠剤、ラッカー掛け錠剤、コーティング錠剤、顆粒、ハードおよびソフトゼラチンカプセル、溶液、シロップ剤、乳液、懸濁液またはエアロゾル混合物の形態で投与することができる。しかしながら投与は、例えば座剤の形態で直腸投与するか、または注射溶液または注入溶液、マイクロカプセル、移植片またはロッド材の形態で非経口、例えば静脈内、筋肉内または皮下投与するか、または、例えば軟膏、溶液またはチンキ剤の形態で経皮または局所投与するか、またはエアロゾルまたは鼻スプレーの形態で他の経路で投与することができる。

40

【0118】

本発明の医薬調製物は、自体公知の当業者の知る方法で調製され、式 I の化合物および／または生理学的に忍容性のあるその塩および／またはそのプロドラッグのほかに製薬上許

50

容しうる不活性無機および／または有機の担体を用いる。丸薬、錠剤、コーティング錠剤、およびハードゼラチンカプセルの製造のためには、例えば乳糖、コーンスターチまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などを使用することができる。ソフトゼラチンカプセル用の担体は例えば、脂肪、ワックス、半固体および液体のポリオール類、天然または硬化油等である。溶液、例えば注射用溶液または乳液またはシロップ剤の製造のための適当な担体は、例えば、水、食塩水、アルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油等である。マイクロカプセル、移植片またはロッド材のための適当な担体は例えば、グリコール酸および乳酸の共重合体である。医薬調製物は通常は式 I の化合物および／または生理学的に忍容性のあるその塩および／またはそのプロドラッグ約 0.5～90 重量%を含有する。医薬調製物中の式 I の活性成分およ

10

【0119】

式 I の活性成分および／または生理学的に忍容性のあるその塩および／またはそのプロドラッグのほか、そして担体物質のほかに、医薬調製物は、添加剤、例えば充填剤、錠剤崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定化剤、乳化剤、保存料、甘味料、着色料、着香剤、芳香剤、濃厚化剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒、可溶化剤、デポ効果を得るための物質、浸透圧を変えるための塩類、コーティング剤または抗酸化剤を含有することができる。それらはまた式 I の化合物および／または生理学的に忍容性のあるその塩および／またはそのプロドラッグ 2 種以上を含有できる。医薬調製物が 2 種以上の式 I の化合物を含有する場合

20

【0120】

X a 因子および／またはVII a 因子の阻害剤として、式 I の化合物および生理学的に忍容性のあるその塩およびそのプロドラッグは、一般的に、X a 因子および／またはVII a 因子の活性が関与しているかまたは望ましくない水準となっている、または、X a 因子および／またはVII a 因子の阻害またはその活性の低減により望ましい方向に影響することができるか、または、その防止、緩解または治療のためにはX a 因子および／またはVII a 因子の阻害またはその活性の低減が医師により望まれる症状の治療および予防に適している。X a 因子および／またはVII a 因子の阻害が、血液の凝固およびフィブリン溶解に影響するため、式 I の化合物および生理学的に忍容性のあるその塩およびそのプロドラッグは一般的に、血液の凝固の低減のため、または、血液凝固系の活性が関与するか、望ましくない水準となっているか、または、血液凝固を低減させる事により望ましい方向に影響

30

40

【0121】

式 I の化合物が望ましく使用される症状は、例えば、心臓血管障害、血栓塞栓疾患または例えば感染症または手術に伴う合併症を包含する。本発明の化合物はまた炎症性応答を低減するためにも使用できる。治療または予防のために式 I の化合物を使用できる特定の障害の例は冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、血管再狭窄、例えばPTCAのような血管形成術の後の再狭窄、成人呼吸窮迫症候群、多臓器不全、卒中および播種性血管内凝固障害で

50

ある。手術に伴う関連合併症の例は、手術後に起こり得る深静脈および末梢静脈の血栓のような血栓症である。その薬理学的活性に鑑み、本発明の化合物はヘパリンのような他の抗凝固剤を代替または補強することができる。本発明の化合物の使用は例えば他の抗凝固剤と比較して経費節減を可能とする。

【0122】

式Iの化合物を用いる場合、その用量は広範に変動し、そして、慣用的に、また医師の知るとおり、各々の症例において個体の症状に適合させなければならない。例えば使用する特定の化合物、治療すべき疾患の性質および重症度、投与の様式および日程、または、急性または慢性の症状を治療するのか、または、予防を行なうのかなどにより変動する。適切な用量は医療分野でよく知られている臨床的方法を用いて確立される。一般的に、体重75kgの成人において所望の結果を達成するための一日当たり用量は、0.01mg/kg～100mg/kg、好ましくは0.1mg/kg～50mg/kg、特に0.10mg/kg～10mg/kgである（各々、kg体重当たりのmg数である）。一日当たり用量は特に比較的大量を投与する場合には数回、例えば2、3または4回の投与に分割することができる。通常どおり、個体の挙動に応じて、記載した一日当たり用量を上方または下方に変更する必要がある。

10

【0123】

式Iの化合物はまた個体の外部において抗凝固剤として好都合に使用することができる。例えば、本発明の化合物の有効量を新鮮採血された試料と接触させることにより血液試料の凝固を防止できる。更にまた、式Iの化合物およびその塩は診断目的、例えばインビトロの診断において、そして、生化学的研究における補助物質として使用することができる。例えば式Iの化合物はXa因子および／またはVIIa因子の存在を同定するための試験において、または実質的に純粋な形態でXa因子および／またはVIIa因子を単離するために使用することができる。本発明の化合物は、例えば放射性同位体で標識でき、そして、次にXa因子および／またはVIIa因子に結合した標識化合物を、特定の標識を検出するために使用される通常の方法を用いて検出する。即ち、式Iの化合物またはその塩はインビボ、インビトロまたはエクスビボでXa因子および／またはVIIa因子の局在または量を検出するためのプローブとして使用することができる。

20

【0124】

更にまた、式Iの化合物は、例えば置換基の導入または官能基の修飾により式Iの化合物から得られる他の化合物、特に他の薬学的に活性のある成分の製造のための合成中間体として使用することができる。

30

【0125】

本発明において有用な化合物を製造するための一般的な合成経路を以下に記載する実施例において概説する。本発明の種々の特徴の説明および実際の操作法の両方とも適宜記載する。以下の実施例は本発明を説明することのみを意図しており、本発明の範囲および精神を限定するものではない。当業者の知るとおり、実施例に記載した条件および方法の知られた変法は、本発明の化合物の合成のために使用できる。

【0126】

本発明の種々の実施態様の活性に実質的に影響しない変更は本明細書に開示した本発明に包含されるものとする。即ち以下の実施例は本発明を説明するものであり、これを限定する意図はない。

40

【0127】

【実施例】

使用略記法

t e r t -ブチル：t B u

2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ-1,1'-ビナフチル：B i n a p

ビス-(オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスホリルクロリド：B O P - C l

ジベンジリデンアセトン：d b a

ジクロロメタン：D C M

ジエチルアゾジカルボキシレート：D E A D

50

4-ジメチルアミノピリジン：DMA P

N,N-ジメチルホルミアミド：DMF

ジメチルスルホキシド：DMSO

O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム-ヘキサフルオロホスフェート：HATU

N-エチルモルホリン：NEM

メタノール：MeOH

テトラヒドロフラン：THF

トリフルオロ酢酸：TFA

O-((エトキシカルボニル)シアノメチレンアミノ)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート：TOTU

10

【0128】

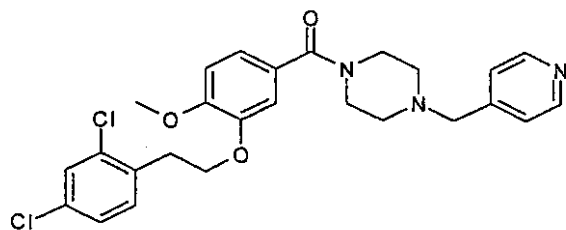
化合物の合成の最終段階において、トリフルオロ酢酸または酢酸のような酸を使用した場合、例えば、tBu基を除去するためにトリフルオロ酢酸を使用した場合、または、このような酸を含有する溶離剤を用いたクロマトグラフィーにより化合物を精製した場合、一部の 경우에는後処理操作、例えば凍結乾燥工程の細部において、化合物は部分的または完全に使用した酸の塩の形態、例えば酢酸塩、またはトリフルオロ酢酸塩または塩酸塩の形態で得られた。

【0129】

実施例1：{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-メトキシーフェニル}- (4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

20

【化5】



3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシー安息香酸0.100g(0.29ミリモル)をDMF 2mlに溶解し、N-NEM 0.146ml(1.16ミリモル)および1-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン 51mg(0.29ミリモル)およびTOTU 0.098g(0.3ミリモル)で処理した。溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をDCM中に溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で3回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をn-ヘプタン/酢酸エチル(1/1)、酢酸エチルおよび酢酸エチル/MeOH(10/1)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

30

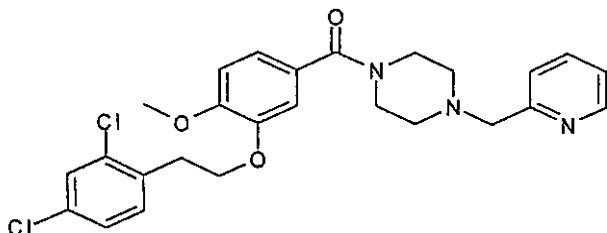
収量：102mg MS(E^{S+}):m/e=500(M⁺)

【0130】

実施例2：{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシーフェニル}- (4-ピリジン-2-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

40

【化6】



3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシー安息香酸0.10

50

0 g (0.29 ミリモル) を DMF 2 ml に溶解し、N-NEM 0.146 ml (1.16 ミリモル) および 1-ピリジン-2-イルメチル-ピペラジン 51 mg (0.29 ミリモル) および TOTU 0.098 g (0.3 ミリモル) で処理した。溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を DCM に溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で 3 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を n-ヘプタン/酢酸エチル (1/1)、酢酸エチル および 酢酸エチル/MeOH (10/1) を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

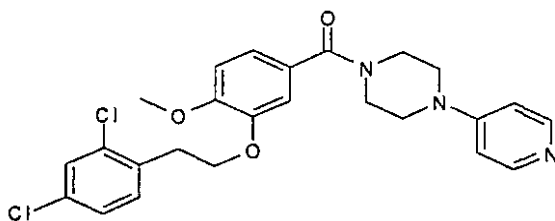
収量: 93 mg MS (ES⁺): m/e = 500 (M⁺)

【0131】

実施例 3: {3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシフェニル}-(4-ピリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

10

【化 7】



3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸 0.100 g (0.29 ミリモル) を DMF 2 ml に溶解し、N-NEM 0.146 ml (1.16 ミリモル) および 1-ピリジン-4-イル-ピペラジン 47 mg (0.29 ミリモル) および TOTU 0.098 g (0.3 ミリモル) で処理した。溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を DCM に溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で 3 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を n-ヘプタン/酢酸エチル (1/1)、酢酸エチル および 酢酸エチル/MeOH (10/1) を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

20

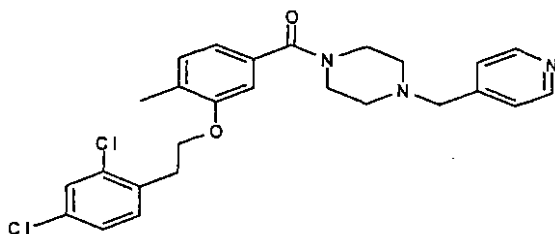
収量: 40 mg MS (ES⁺): m/e = 486 (M⁺)

【0132】

実施例 4: {3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルフェニル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

30

【化 8】



3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチル安息香酸 0.094 g (0.29 ミリモル) を DMF 2 ml に溶解し、N-NEM 0.146 ml (1.16 ミリモル) および 1-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン 51 mg (0.29 ミリモル) および TOTU 0.098 g (0.3 ミリモル) で処理した。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を DCM に溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で 3 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を DCM および DCM/MeOH (20/1) を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

40

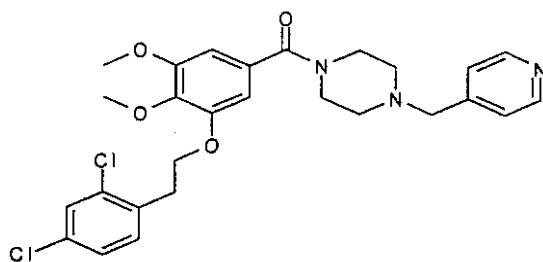
収量: 82 mg MS (ES⁺): m/e = 484 (M⁺)

【0133】

実施例 5: {3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4,5-ジメトキシ

50

ーフェニル}ー(4ーピリジンー4ーイルメチルーピペラジンー1ーイル)ーメタノン
【化9】



10

【0134】

(i) 3ーヒドロキシー4,5ージメトキシー安息香酸メチルエステル

3ーヒドロキシー4,5ージメトキシー安息香酸 5 g (27.2 ミリモル) を 0℃ で MeOH 中の HCl 飽和溶液 100 ml に添加した。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル／nーヘプタン(2／1)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量：4.66 g MS(Cl⁺)：m/e = 212.2 (M⁺)

【0135】

(ii) 3ー〔2ー(2,4ージクロロフェニル)ーエトキシ〕ー4,5ージメトキシー安息香酸

20

3ーヒドロキシー4,5ージメトキシー安息香酸メチルエステル 2 g (9.42 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン 100 ml に溶解した。この溶液に 2ー(2,4ージクロロフェニル)ーエタノール 1.98 g (10.37 ミリモル)、トリフェニルホスフィン誘導ポリスチレン 9.415 g (PPH₃ 28.27 ミリモル当量) および DEAD 4.924 g (28.27 ミリモル) を添加した。溶液を室温で 16 時間振とうした。重合体を濾去し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を水で 3 回、塩化ナトリウム飽和水溶液で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をジオキサン 20 ml に溶解した。溶液に水 1 ml、次いで 2 N NaOH 水溶液を添加して pH を 13 にした。反応溶液を 60℃ で 10 時間加熱した。溶液を 0℃ に冷却し、水 5 ml、次いで濃塩酸を添加して pH を 1～2 としたところ、溶液から生成物が沈殿した。生成物を濾過し、減圧下に乾燥した。

30

収量：3.3 g MS(ES⁻)：m/e = 369 (M-H)⁻

【0136】

(iii) {3ー〔2ー(2,4ージクロロフェニル)ーエトキシ〕ー4,5ージメトキシーフェニル}ー(4ーピリジンー4ーイルメチルーピペラジンー1ーイル)ーメタノン

3ー〔2ー(2,4ージクロロフェニル)ーエトキシ〕ー4,5ージメトキシー安息香酸 0.100 g (0.269 ミリモル) を DMF 2 ml に溶解し、N-NEM 0.124 g (1.08 ミリモル) および 1ーピリジンー4ーイルメチルーピペラジン 0.0477 g (0.27 ミリモル) および TOTU 0.088 g (0.269 ミリモル) で処理した。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で 2 回、塩化ナトリウム飽和水溶液で 1 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を DCM 中 0～17% MeOH 勾配溶離によるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

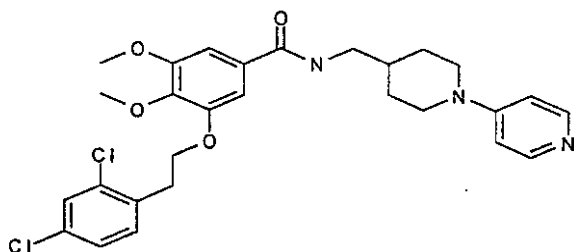
40

収量：23.8 mg MS(ES⁺)：m/e = 530 (M⁺)

【0137】

実施例 6：3ー〔2ー(2,4ージクロロフェニル)ーエトキシ〕ー4,5ージメトキシーNー(3,4,5,6ーテトラヒドロー2Hー〔1,4'〕ビピリジニルー4ーイルメチル)ーベンズアミド

【化10】



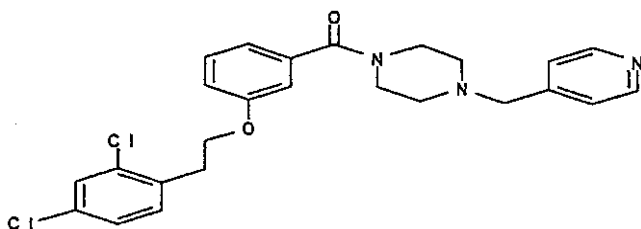
3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4,5-ジメトキシ安息香酸 0.100 g (0.269 ミリモル) を DMF 2 ml に溶解し、N-NEM 0.372 g (3.23 ミリモル) および C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリス-トリフルオロ酢酸塩 0.144 g (0.27 ミリモル) および TOTU 0.088 g (0.269 ミリモル) で処理した。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で 2 回、塩化ナトリウム飽和水溶液で 1 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を DCM 中 0~17% MeOH 勾配溶離によるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量: 19.2 mg MS (ES⁺): m/e = 544 (M⁺)

【0138】

実施例 7: {3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-フェニル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

【化 11】



【0139】

(i) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル 3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル 2 g (13.1 ミリモル) およびトリフェニルホスフィン 4.75 g (18.1 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン 48 ml に溶解した。溶液を 0℃ に冷却し、無水テトラヒドロフラン 7 ml 中の DEAD 3.04 g (17.5 ミリモル) の溶液を 20 分間かけて滴加した。溶液を室温で 45 分間攪拌し、無水テトラヒドロフラン 3 ml 中の 2-(2,4-ジクロロフェニル)-エタノール 2.76 g (14.5 ミリモル) の溶液を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン(4/1)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量: 2.6 g MS (CI⁺): m/e = 325 (M⁺)

【0140】

(ii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル 1 g (3.07 ミリモル) をジオキサン 20 ml に溶解した。2N NaOH 水溶液を溶液に添加し、pH を 13 にした。反応溶液を 3 時間 50℃ で加熱し、室温で 16 時間攪拌した。水 5 ml、次いで濃塩酸を添加して pH を 1~2 としたところ、生成物が溶液から沈殿した。懸濁液を 30 分間攪拌し、次に生成物を濾過し、減圧下に乾燥した。

収量: 0.92 g MS (CI⁺): m/e = 311 (M⁺)

【0141】

(iii) {3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-フェニル}-(4-ピリ

ジーン-4-イルメチルーピペラジン-1-イル)-メタノン

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸0.100g(0.321ミリモル)をDMF 2mlに溶解し、N-NEM0.148g(1.28ミリモル)およびTOTU0.105g(0.321ミリモル)および1-ピリジン-4-イルメチルーピペラジン0.0569g(0.32ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で2回、塩化ナトリウム飽和水溶液で1回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をDCM中0~17%MeOH勾配溶離によるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

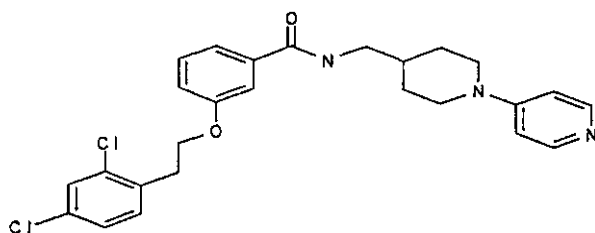
収量：84mg MS(E^{S+}):m/e=470(M⁺)

10

【0142】

実施例8：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化12】



20

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸0.100g(0.321ミリモル)をDMF 2mlに溶解し、N-NEM0.148g(1.28ミリモル)およびTOTU0.105g(0.321ミリモル)およびC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミン0.123g(0.64ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で2回、塩化ナトリウム飽和水溶液で1回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をDCM中0~17%MeOH勾配溶離によるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

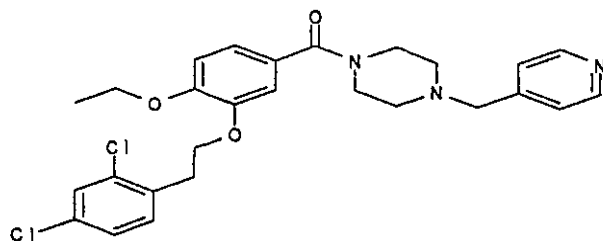
収量：73mg MS(E^{S+}):m/e=484(M⁺)

30

【0143】

実施例9：{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-エトキシフェニル}-N-(4-ピリジン-4-イルメチルーピペラジン-1-イル)-メタノン

【化13】



40

【0144】

(i) 4-エトキシ-3-ヒドロキシー安息香酸エチルエステル

3,4-ジヒドロキシー安息香酸エチルエステル5g(27.2ミリモル)をDMF 100mlに溶解し、炭酸カリウム3.75g(27.2ミリモル)を添加した。溶液を0℃に冷却し、DMF 10ml中の臭化エチル2.96g(27.2ミリモル)の溶液を滴加した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を水で3回、塩化ナトリウム飽和水溶液で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン(1/4)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

50

収量：1.84 g MS(Cl⁺): m/e = 211.1 (M+H)⁺

【0145】

(ii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-エトキシ安息香酸エチルエステル

4-エトキシ-3-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル0.5 g (2.38ミリモル)を無水テトラヒドロフラン10mlに溶解した。この溶液に2-(2,4-ジクロロフェニル)-エタノール0.5 g (2.62ミリモル)、トリフェニルホスフィン誘導ポリスチレン2.38 g (PPh₃ 7.13ミリモル当量)およびDEAD 1.24 g (7.13ミリモル)を添加した。溶液を室温で16時間振とうした。重合体を濾去し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を水で3回、塩化ナトリウム飽和水溶液で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン(1/4)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

10

収量：300 mg LC-MS(ES⁺): m/e = 383 (M)⁺

【0146】

(iii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-エトキシ安息香酸3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-エトキシ安息香酸エチルエステル0.300 g (0.78ミリモル)をジオキサン10mlに溶解した。2NNaOH水溶液を溶液に添加し、pHを13にした。反応溶液を60℃で10時間加熱した。水5ml、次いで濃塩酸を添加してpHを1~2としたところ、生成物が溶液から沈殿した。懸濁液を30分間攪拌し、次に生成物を濾去し減圧下に乾燥した。

20

収量：0.205 g MS(Cl⁺): m/e = 355 (M⁺)

【0147】

(iv) {3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-エトキシフェニル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-エトキシ安息香酸0.050 g (0.141ミリモル)をDMF 2mlに溶解し、N-NEM 0.065 g (0.564ミリモル)およびTOTU 0.046 g (0.141ミリモル)および1-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン0.025 g (0.141ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で2回、塩化ナトリウム飽和水溶液で1回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を水中0-100%アセトニトリル(+0.01%トリフルオロ酢酸)勾配溶離による分取RP-HPLCによって精製した。凍結乾燥後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

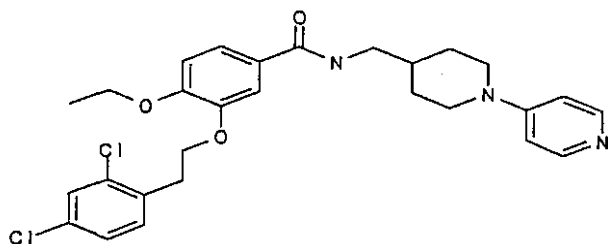
収量：28.6 mg MS(ES⁺): m/e = 514 (M⁺)

【0148】

実施例10: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-エトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化14】

40



3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-エトキシ安息香酸0.050 g (0.141ミリモル)をDMF 2mlに溶解し、N-NEM 0.163 g (1.41ミリモル)およびTOTU 0.046 g (0.141ミリモル)およびC-(3,4,5,6-テトラヒ

50

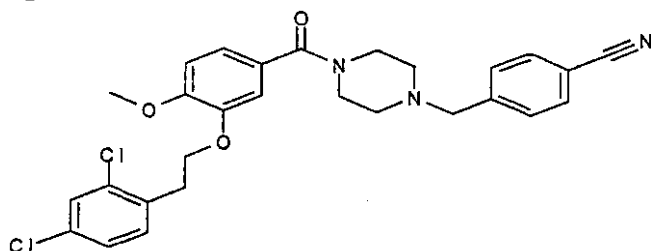
ドロー 2 H- [1, 4'] ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリス-トリフルオロ酢酸塩 0.075 g (0.141 ミリモル) で処理した。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で 2 回、塩化ナトリウム飽和水溶液で 1 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を水中 0 から 100% アセトニトリル (+0.01% トリフルオロ酢酸) 勾配溶離による分取 R P-H P L C により精製した。凍結乾燥後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 26.1 mg MS (ES⁺): m/e = 528 (M⁺)

【0149】

実施例 11: 4-(4-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイル}-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンゾニトリル

【化 15】



【0150】

(i) 4-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイル}-ピペラジン-1-カルボン酸 t Bu エステル

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸 3 g (9 ミリモル) を DMF 30 ml に溶解し、N-NEM 4.6 ml (36 ミリモル) および TOTU 3.2 g (9.9 ミリモル) および ピペラジン-1-カルボン酸 t Bu エステル 1.67 g (9 ミリモル) で処理した。溶液を室温で 40 分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を DCM に溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で 3 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を n-ヘプタン/酢酸エチル (1/1) を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量: 4.2 g MS (ES⁺): m/e = 509 (M⁺)

【0151】

(ii) {3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシフェニル}-ピペラジン-1-イル-メタノン, 塩酸塩

4-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイル}-ピペラジン-1-カルボン酸 t Bu エステル 4.2 g (8.2 ミリモル) を MeOH 25 ml に溶解した。この溶液に MeOH 中の HCl 飽和溶液 100 ml を添加した。溶液を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をトルエンで 2 回処理し、減圧下に除去した。

収量: 3.8 g MS (ES⁺): m/e = 409 (M⁺)

【0152】

(iii) 4-(4-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイル}-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンゾニトリル

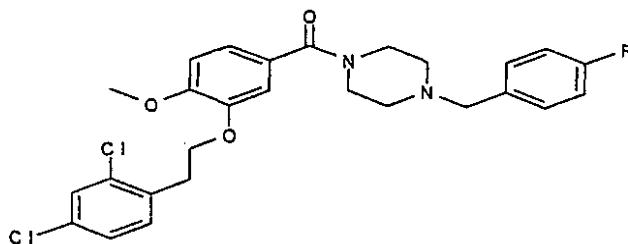
{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシフェニル}-ピペラジン-1-イル-メタノン, 塩酸塩 0.050 g (0.112 ミリモル) を DMF 3 ml に溶解した。溶液に炭酸カリウム 61.9 mg (0.448 ミリモル)、次いで 4-ブロモメチルベンゾニトリル 0.022 g (0.11 ミリモル) を添加した。反応溶液を室温で 16 時間振とうした。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を水で 2 回、塩化ナトリウム飽和水溶液で 1 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を n-ヘプタン/酢酸エチル (1/1) および DCM/MeOH (10/1) を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量：33mg MS(E⁺S⁺):m/e=524(M⁺)

【0153】

実施例12：{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシフェニル}-[4-(4-フルオロベンジル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【化16】



10

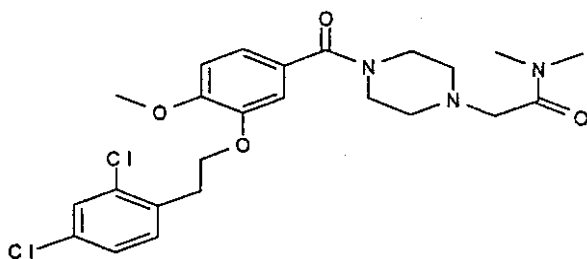
{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシフェニル}-ピペラジン-1-イル-メタノン, 塩酸塩0.050g(0.112ミリモル)をDMF 3mlに溶解した。溶液に炭酸カリウム61.9mg(0.448ミリモル)、次いで1-ブロモメチル-4-フルオロベンゼン0.021g(0.11ミリモル)を添加した。反応溶液を室温で16時間振とうした。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を水で2回、塩化ナトリウム飽和水溶液で1回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をn-ヘプタン/酢酸エチル(1/1)およびDCM/MeOH(10/1)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。収量：42.5mg MS(E⁺S⁺):m/e=517(M⁺)

20

【0154】

実施例13：2-(4-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイル}-ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド

【化17】



30

{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシフェニル}-ピペラジン-1-イル-メタノン, 塩酸塩0.050g(0.112ミリモル)をDMF 3mlに溶解した。溶液に炭酸カリウム61.9mg(0.448ミリモル)、次いで2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド0.016g(0.13ミリモル)を添加した。反応溶液を室温で32時間振とうした。溶媒を減圧下に除去した。残留物をDCM中0~17%MeOH勾配溶離によるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、次いで水中0から100%アセトニトリル(+0.01%トリフルオロ酢酸)勾配溶離による分取RP-HPLCによりさらに精製した。凍結乾燥後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

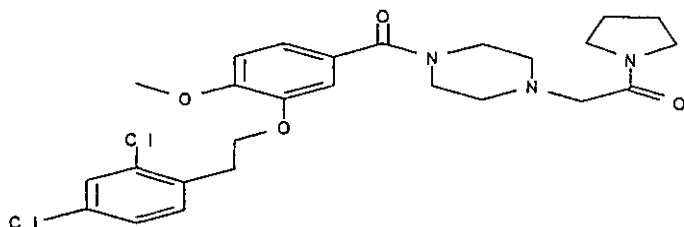
40

収量：20.5mg MS(E⁺S⁺):m/e=494(M⁺)

【0155】

実施例14：2-(4-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイル}-ピペラジン-1-イル)-1-ピロリジン-1-イル-エタノン

【化18】



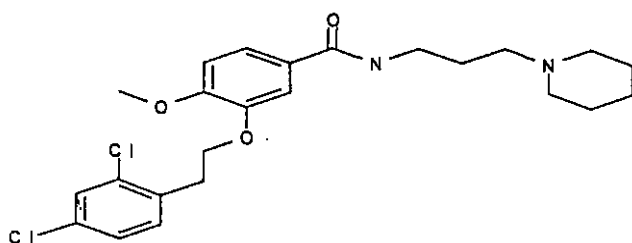
3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸 0.102 g (0.3 ミリモル) を DMF 3 ml に溶解した。溶液に N-NEM 138.2 mg (1.2 ミリモル) および TOTU 0.098 g (0.3 ミリモル)、次いで 2-ピペラジシン-1-イル-1-ピロリジン-1-イル-エタノン 0.059 g (0.3 ミリモル) を添加した。反応溶液を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で 3 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を水中 0-100% アセトニトリル (+0.01% トリフルオロ酢酸) 勾配溶離による分取 RP-HPLC により精製した。凍結乾燥後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 74 mg MS (ES⁺): m/e = 520 (M⁺)

【0156】

実施例 15: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(3-ピペラジシン-1-イル-プロピル)-ベンズアミド

【化 19】



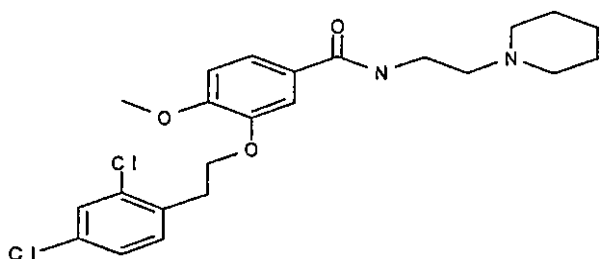
3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸 0.075 g (0.22 ミリモル) を DMF 3 ml に溶解した。溶液に N-NEM 101.3 mg (0.88 ミリモル) および TOTU 0.072 g (0.22 ミリモル)、次いで 3-ピペリジン-1-イル-プロピルアミン 0.031 g (0.22 ミリモル) を添加した。反応溶液を室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で 3 回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を水中 0-100% アセトニトリル (+0.01% トリフルオロ酢酸) 勾配溶離による分取 RP-HPLC により精製した。凍結乾燥後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 50 mg MS (ES⁺): m/e = 465 (M⁺)

【0157】

実施例 16: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ベンズアミド

【化 20】



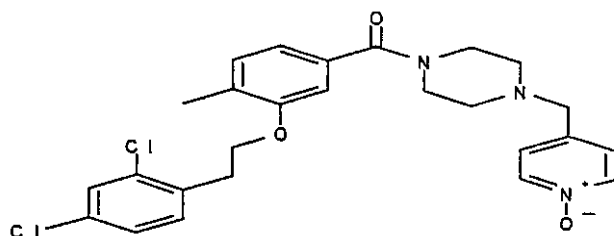
3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸0.075 g(0.22ミリモル)をDMF 3mlに溶解した。溶液にN-NEM 101.3mg(0.88ミリモル)およびTOTU 0.072 g(0.22ミリモル)、次いで2-ピペリジン-1-イル-エチルアミン0.028 g(0.22ミリモル)を添加した。反応溶液を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和水溶液で3回洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を水中0から100%アセトニトリル(+0.01%トリフルオロ酢酸)勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：50mg MS(ES⁺): m/e = 451(M⁺)

【0158】

実施例17: {3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルフェニル}-[4-(1-オキシピリジン-4-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【化21】



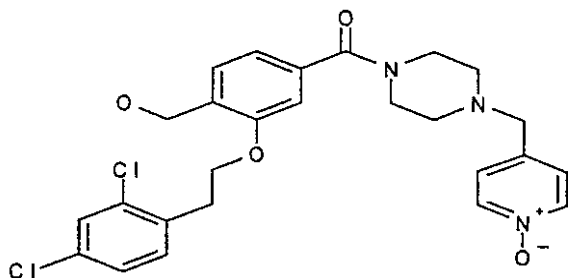
{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルフェニル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン0.020 g(0.04ミリモル)をDCM 1mlに溶解した。この溶液にメタクロロ過安息香酸15.2mg(0.06ミリモル)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次に溶媒を減圧下に除去した。残留物をDCM中0から17%MeOH勾配溶離によるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量：5mg MS(ES⁺): m/e = 500(M⁺)

【0159】

実施例18: {3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-ヒドロキシメチルフェニル}-[4-(1-オキシピリジン-4-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

【化22】



10

20

30

40

50

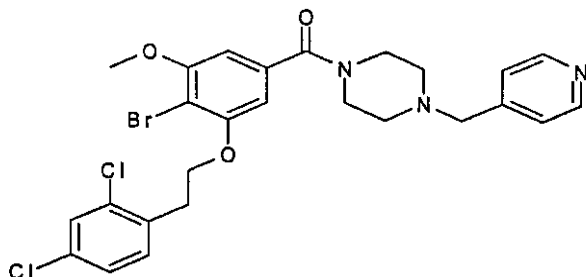
この化合物は実施例 17 の合成で記載された反応混合物からクロマトグラフィーにより単離された。

収量：2 mg MS (ES⁺) : m/e = 516 (M⁺)

【0160】

実施例 19 : {4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシフェニル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

【化23】



10

【0161】

(i) 4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ安息香酸

4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-ヒドロキシ安息香酸 0.2 g (0.49 ミリモル) を DMF 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 0.272 mg (1.97 ミリモル) を添加した。溶液を 0℃ に冷却し、臭化メチル 0.699 g (4.9 ミリモル) を添加した。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン(1/1)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。得られた化合物をジオキサン 10 ml および水 1 ml に溶解した。溶液に 2 N NaOH 水溶液を添加し、pH を 13 にした。反応溶液を 60℃ で 4 時間加熱した。水 5 ml、次いで濃塩酸を添加して、pH を 1-2 にし、これにより生成物を溶液から沈殿させた。懸濁液を 30 分間攪拌し、次に生成物を濾過し、減圧下に乾燥した。

20

収量：120 mg MS (ES⁻) : m/e = 416.9 (M-H)⁻

【0162】

(ii) {4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシフェニル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ安息香酸 0.05 g (0.119 ミリモル) を DMF 2 ml に溶解し、N-NEM 0.055 g (0.476 ミリモル) および TOTU 0.039 g (0.119 ミリモル) および 1-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン 0.021 g (0.12 ミリモル) で処理した。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をアセトニトリルに溶解し、残留物を水中 0 から 100% アセトニトリル(+0.01% トリフルオロ酢酸) 勾配溶離による分取 RP-HPLC により精製した。凍結乾燥後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

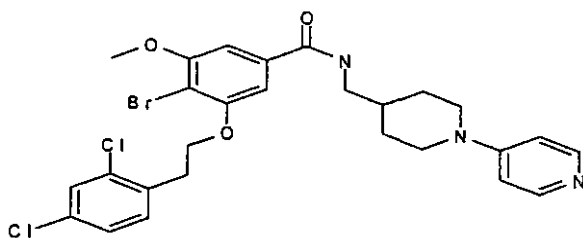
40

収量：35.5 mg MS (ES⁺) : m/e = 578 (M+H)⁺

【0163】

実施例 20 : 4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化24】



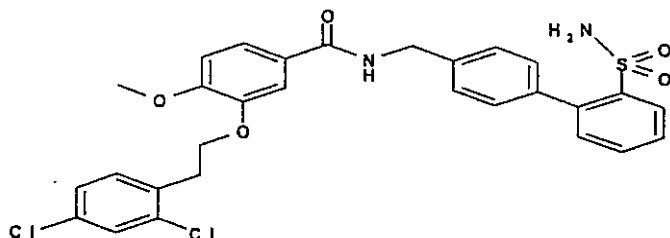
4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ安息香酸0.05g(0.119ミリモル)をDMF 2mlに溶解し、N-NEM 0.055g(0.476ミリモル)およびTOTU 0.039g(0.119ミリモル)およびC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリストリフルオロ酢酸塩0.063g(0.12ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をアセトニトリルに溶解し、残留物を水中0から100%アセトニトリル(+0.01%トリフルオロ酢酸)勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：34.3mg MS(ES⁺):m/e=592(M+H)⁺

【0164】

実施例21：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(2'-スルファモイル-ビフェニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化25】



【0165】

(i) 4'-アミノメチル-ビフェニル-2-スルホン酸ジメチルアミノメチレンアミド MeOH 15ml中のH. Jendrallaら(Liebigs Ann. 1995, 1253-7)に従って調製された4'-ホルミル-ビフェニル-2-スルホン酸ジメチルアミノメチレンアミド1.5gをNaCNBH₃ 208.6mgで処理し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。pHを4.0に調整し、反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下に除去し、残留物をDCM中10-20% MeOH勾配溶離によるシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量：912mg MS(ES⁺):m/e=318(M+H)⁺

【0166】

(ii) 4'-アミノメチル-ビフェニル-2-スルホン酸アミド塩酸塩

4'-アミノメチル-ビフェニル-2-スルホン酸ジメチルアミノメチレンアミド400mgをMeOH 10mlおよび濃HCl 4mlで処理し、1時間還流した。溶媒およびHClを蒸発させ、生成物は精製することなく使用した。

【0167】

(iii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(2'-スルファモイル-ビフェニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

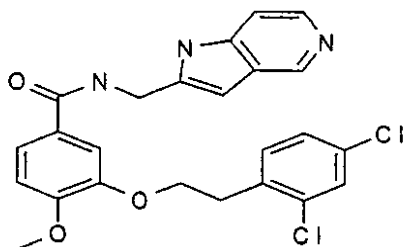
4'-アミノメチル-ビフェニル-2-スルホン酸アミド塩酸塩77mgをDMF 3ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸100mg、HATU 111mgおよびDIPEA 0.2mlと室温で1時間反応させた。pHを4.0に調整し、溶媒を蒸発させ残留物をDCMに溶解し、塩水で抽出した。溶媒を蒸発させた後、生成物を水中0-100%アセトニトリル(+0.01%トリフルオロ酢酸)勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：33 mg MS (ES⁺) : m/e = 585.1 ; 587.0 (M+H⁺)

【0168】

実施例 22 : 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-ベンズアミド

【化26】



10

【0169】

(i) 3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチルエステル

塩化チオニル 10 ml を 0℃ で MeOH 250 ml に添加した。溶液を 10 分間攪拌し、3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸 25 g を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に 50℃ に 3 時間加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を直接次反応に使用した。

【0170】

(ii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸メチルエステル

トリフェニルホスフィン 20 g および 3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチルエステル 10 g を無水 THF 200 ml に溶解した。溶液を 0℃ から 10℃ に冷却し、無水 THF 30 ml 中の DEAD 11.4 ml の溶液を 20 分間かけて滴加した。反応混合物を室温に戻し、45 分間攪拌した。無水 THF 10 ml 中の 2-(2,4-ジクロロフェニル)-エタノール 11.3 ml の溶液を冷却しながら添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に溶媒を減圧下に除去した。残留物を n-ヘプタン：酢酸エチル／1：1 で処理した。濾液を減圧下に乾燥した。生成物を n-ヘプタン：酢酸エチル／4：1 次に n-ヘプタン：酢酸エチル／3：1 を溶離剤とするシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

30

収量：17 g

【0171】

(iii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸メチルエステル 17 g を MeOH：水／3：1 200 ml に溶解した。水酸化リチウム一水和物を溶液に添加し、反応混合物を室温で 16 時間、次に 90℃ で 2 時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、次に半濃塩酸で酸性化した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を温水で 2 回洗浄し、塩を除去した。得られた酸をさらに精製することなく次の反応に使用した。

【0172】

(iv) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル)-ベンズアミド

40

DMF 1 ml 中の 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸 100 mg の溶液にカルボニルジイミダゾール 53 mg を添加した。室温で 2 時間攪拌後、C-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-メチルアミントリスートリフルオロ酢酸塩 [F. Ujjainwalla, D. Warner ; Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5355 および L. Xu, I. Lewis, S. Davidsen, J. Summers, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5159 に記載された操作法を適用することにより調製] を添加し、DMA P 5 mg を添加した後、一夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を分取 HPLC (C₁₈ 逆相カラム、0.5% TFA を用いた H₂O / MeCN 勾配溶離) により精製した。生成物を含む画分を蒸発させ、凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

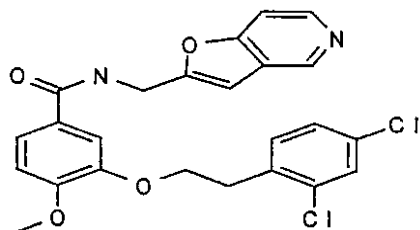
50

収量：48 mg MS (ESI+)：470、クロロパターン

【0173】

実施例 23：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イルメチル-4-メトキシベンズアミド

【化27】



10

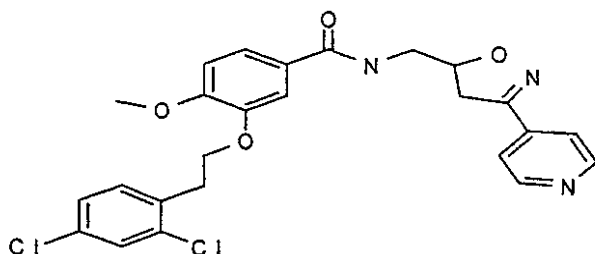
表題化合物をC-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-メチルアミンの代わりにC-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-メチルアミン[F. Ujjainwalla, D. Warner; Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5355 および L. Xu, I. Lewis, S. Davidsen, J. Summers, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5159 に記載された操作法を適用することにより調製]を使用した以外は実施例 22 と同様の方法で調製した。

MS (ESI+)：471、クロロパターン

【0174】

実施例 24：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(3-ピリジン-4-イル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イルメチル)-ベンズアミド

【化28】



30

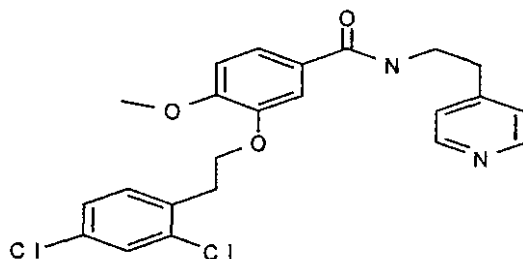
表題化合物をC-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-メチルアミンの代わりにC-(3-ピリジン-4-イル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)-メチルアミンを使用した以外は実施例 22 と同様の方法で調製した。

MS (ESI+)：500、クロロパターン

【0175】

実施例 25：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(2-ピリジン-4-イル-エチル)-ベンズアミド

【化29】



40

表題化合物をC-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-メチルアミンの代わりに2-ピリジン-4-イル-エチルアミンを使用した以外は実施例 22 と同様の方法で調製した。

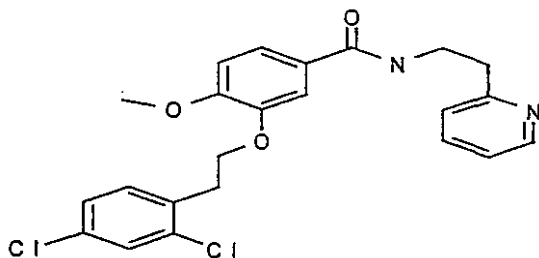
50

MS(ESI+): 445、クロロパターン

【0176】

実施例26: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-ベンズアミド

【化30】



10

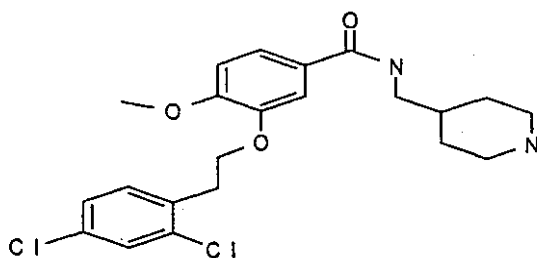
表題化合物をC-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-メチルアミンの代わりに2-ピリジン-2-イル-エチルアミンを使用した以外は実施例22と同様の方法で調製した。

MS(ESI+): 445、クロロパターン

【0177】

実施例27: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド

【化31】



20

CH₂Cl₂ 20ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-安息香酸3gの溶液にN-NEM 4.5ml、次いでTOTU 2.9gを添加した。室温で1時間攪拌後、CH₂Cl₂ 10ml中の4-アミノメチル-ピペリジン-1-カルボン酸tBuエステル2.8gを添加し、混合物を2時間攪拌した。反応混合物を次にCH₂Cl₂ 50mlで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上に乾燥した。溶媒を除去した後、白色の残留物を酢酸エチルから再結晶し、BOC-保護誘導体4.8gを得た。この結晶性の白色固体を室温でEtOH/HClに懸濁した。3時間後透明な溶液が得られた。減圧下に溶媒を除去し、白色泡状物が得られた。

30

収量: 3.7g MS(ESI+): 437、クロロパターン

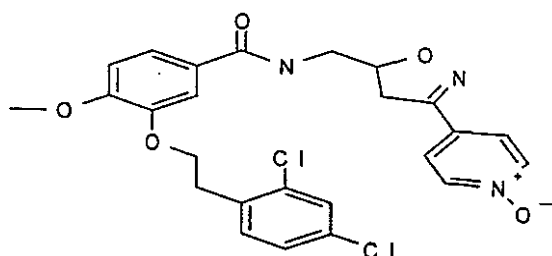
あるいは、カルボニルイミダゾールで活性化させ、次いで活性化した中間体とC-ピペリジン-4-イル-メチルアミンを反応させることにより化合物を得ることもできる。

40

【0178】

実施例28: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-[3-(1-ヒドロキシ-ピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-イソキサゾール-5-イルメチル]-4-メトキシ-ベンズアミド

【化32】



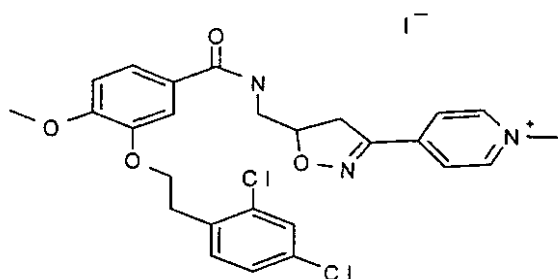
CH₂Cl₂ 5ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(3-ピリジン-4-イル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イルメチル)-ベンズアミド100mgの溶液にMC PBA 70mgを室温で添加し、一夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した。生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：50mg MS(ESI+)：516、クロロパターン

【0179】

実施例29：ヨウ化3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-[3-(1-メチル-ピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イルメチル]-4-メトキシベンズアミジル

【化33】



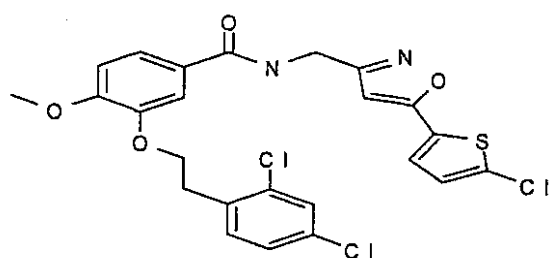
アセトン5ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(3-ピリジン-4-イル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イルメチル)-ベンズアミド30mg(0.06ミリモル)の溶液にMeI 0.3mlを室温で添加し、2日間攪拌した。生成物を黄色固体として溶液から沈殿させ、濾過により単離した。

収量：25mg MS(ESI+)：515、クロロパターン

【0180】

実施例30：N-[5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-イソキサゾール-3-イルメチル]-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンズアミド

【化34】



CHCl₃ 8ml中のヘキサメチレンテトラアミン250mg(1.8ミリモル)の溶液に3-ブロモメチル-5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-イソキサゾール500mg(1.8ミリモル) [Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.;

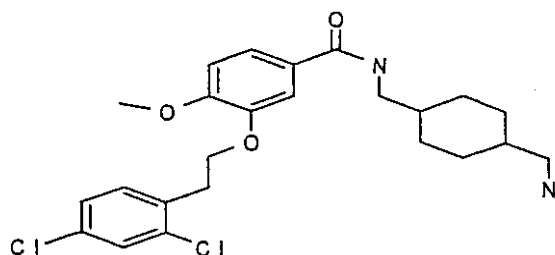
Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B.; PCT Int. Appl.(2001), 460 pp. WO 0107436 A2] を添加し、反応混合物を 50℃で 1 時間攪拌し、室温でさらに 3 時間保持した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を EtOH 5ml および濃 HCl 2ml に溶解した。この溶液を 50℃で 5 時間加熱し、濾過により沈殿物を収集した。次に得られたアミンの一部 (68mg) を CH₂Cl₂ 2ml 中の TOTU 95mg および N-NEM 150mg を添加することによりあらかじめ活性化した 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸 100mg と次いで結合させた。室温で一夜攪拌後、溶媒を減圧下に除去し、NaHCO₃ 飽和溶液 3ml に溶解し、酢酸エチルを溶離剤として chem elut^(R) カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取 HPLC (C₁₈ 逆相カラム、0.5 % TFA を用いた H₂O/MeCN 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 10mg MS (ESI+): 537、クロロパターン

【0181】

実施例 31: N-(4-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンズアミド

【化 35】



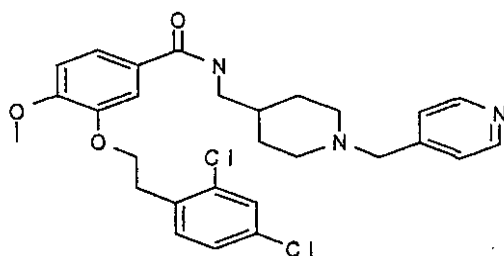
CH₂Cl₂ 2ml 中の 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸 100mg の溶液に N-NEM 150 μl 次いで TOTU 96mg を添加した。室温で 1 時間攪拌後、CH₂Cl₂ 1ml 中の C-(4-アミノメチル-シクロヘキシル)-メチルアミン 83mg を添加し、混合物をさらに 2 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物を NaHCO₃ 飽和溶液 3ml に溶解し、酢酸エチルを溶離剤として chem elut^(R) カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取 HPLC (C₁₈ 逆相カラム、0.5 % TFA を用いた H₂O/MeCN 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 32mg MS (ESI+): 465、クロロパターン

【0182】

実施例 32: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(1-ピリジン-4-イルメチル-ピペリジン-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化 36】



DMF 2ml 中の 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド 120mg、塩酸塩化 4-ピコリル 50mg および Cs₂CO₃ 110mg の懸濁液を室温で一夜攪拌した。反応混合物を水 2ml で希釈し、酢酸エチルを溶離剤として chem elut^(R) カートリッジを通して濾過した。減

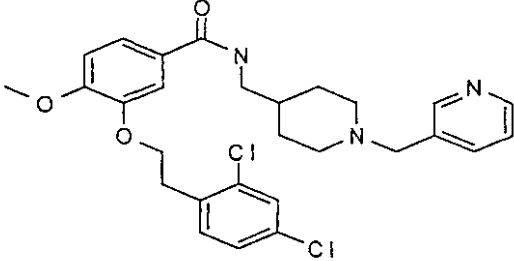
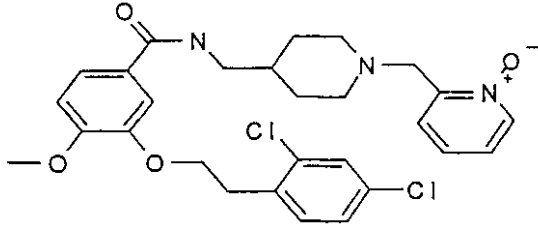
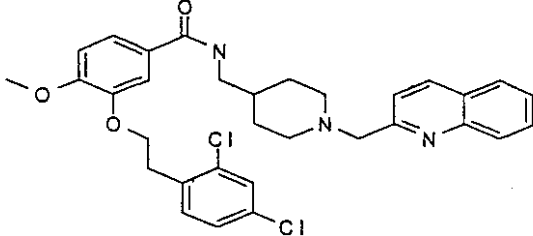
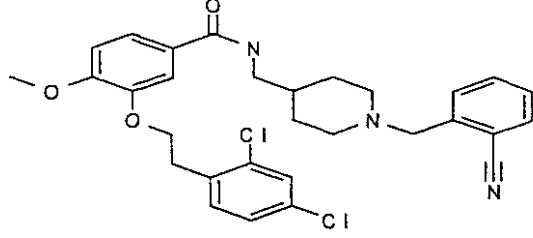
圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：22 mg MS(ESI+)：528、クロロパターン

【0183】

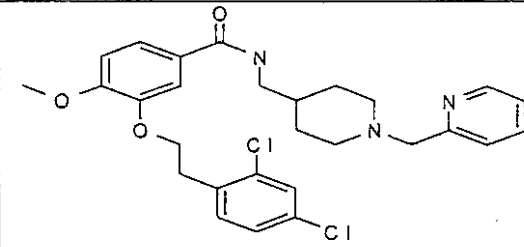
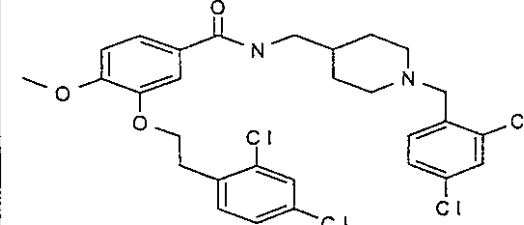
実施例32と同様に、以下の化合物を同様の操作法で調製した。

【表1】

実施例	構造	MS (ESI+)
33		527, クロロパターン
34		544, クロロパターン
35		578, クロロパターン
36		552, クロロパターン

【0184】

【表2】

37		527, クロロパターン
38		595, クロロパターン

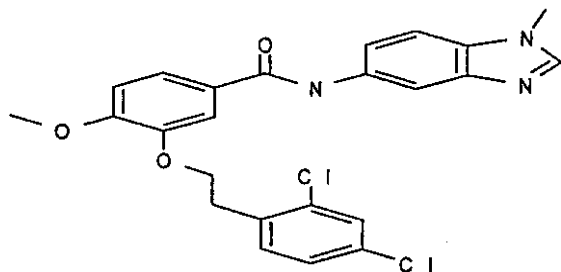
10

【0185】

実施例 39：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-ベンズアミド

【化37】

20



この化合物はアミン成分として1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルアミンを使用して実施例31と同様に調製された。

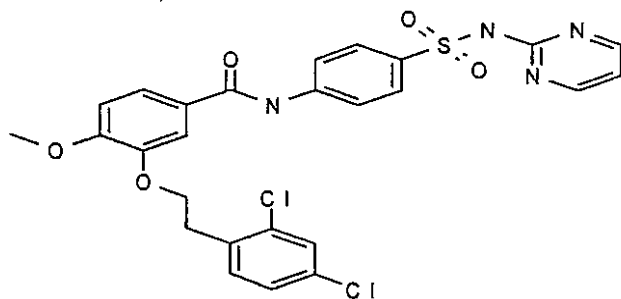
MS(ESI+): 470、クロロパターン

30

【0186】

実施例 40：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-[4-(ピリミジン-2-イルスルファモイル)-フェニル]-ベンズアミド

【化38】



40

CH₂Cl₂ 2ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸100mgの溶液にTEA 150 μl次いでTFFH 77mgを添加した。室温で1時間攪拌後、CH₂Cl₂ 1ml中の4-アミノ-N-ピリミジン-2-イル-ベンゼンスルホンアミド87mgを添加し、混合物を一夜攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物をNaHCO₃飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む

50

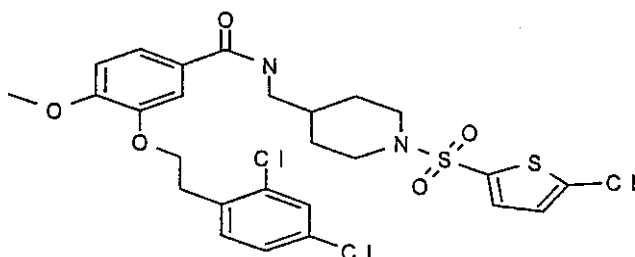
画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：11mg MS(ESI+)：573、クロロパターン

【0187】

実施例41：N-[1-(5-クロロチオフエン-2-スルホニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンズアミド

【化39】



10

DMF/CH₂Cl₂ 1：2 3ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルメチルベンズアミド50mg(0.14ミリモル)およびTEA200μlの溶液に塩化5-クロロチオフエン-2-スルホニル73mgを室温で添加した。反応混合物を一夜攪拌し、次いで減圧下に濃縮した。残留物をNaOH溶液1ml(0.5M)に溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5%TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

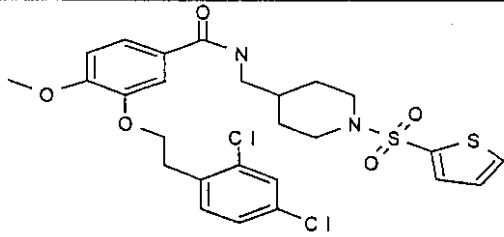
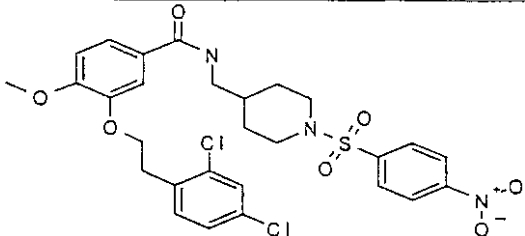
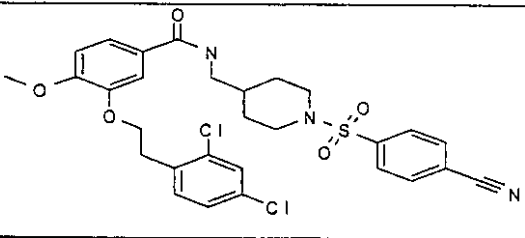
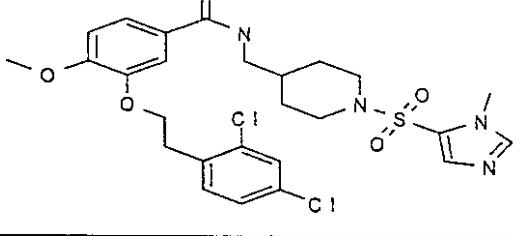
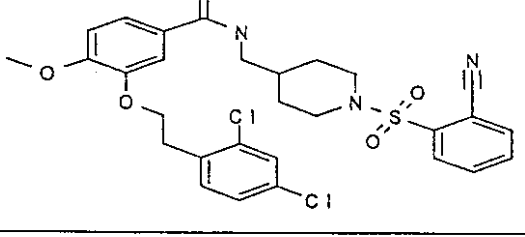
20

収量：15mg MS(ESI+)：617、クロロパターン

【0188】

実施例42と同様に、以下の化合物を同様に操作法により調製した。

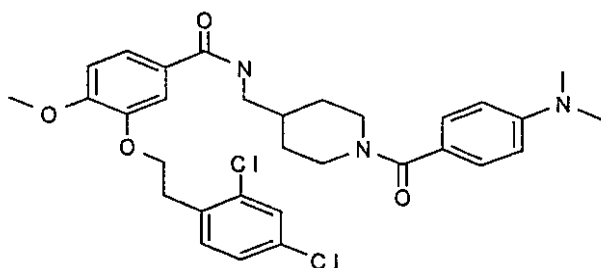
【表3】

実施例	構造	MS (ESI+)
43		583, クロハ ^o ターン
44		624, クロハ ^o ターン
45		602, クロハ ^o ターン
46		581, クロハ ^o ターン
47		602, クロハ ^o ターン

【0189】

実施例48: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-[1-(4-ジメチルアミノベンゾイル)-ピペリジン-4-イルメチル]-4-メトキシベンズアミド

【化40】



DMF/CH₂Cl₂ 1:2 3ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]

10

20

30

40

50

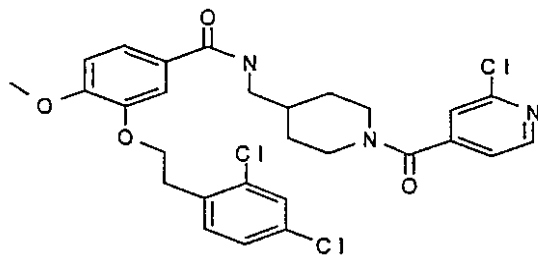
シ] - 4 - メトキシ - N - ピペリジン - 4 - イルメチル - ベンズアミド 50 mg (0.14 ミリモル) および TEA 200 μ l の溶液に塩酸塩化 4 - ジメチルアミノ - ベンゾイル 61 mg を室温で添加した。反応混合物を一夜攪拌し、次いで減圧下に濃縮した。残留物を NaOH 溶液 1 ml (0.5 M) に溶解し、酢酸エチルを溶離剤として chem elut^(R) カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取 HPLC (C₁₈ 逆相カラム、0.5% TFA を用いた H₂O / MeCN 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 10 mg MS (ESI⁺): 584、クロロパターン

【0190】

実施例 49: N - [1 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - カルボニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 3 - [2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - エトキシ] - 4 - メトキシ - ベンズアミド

【化 41】



20

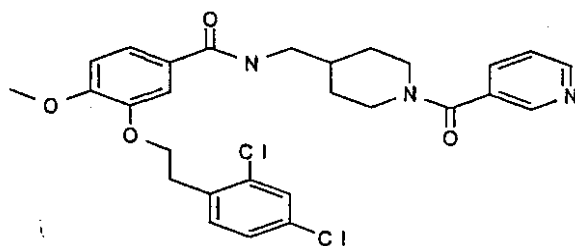
表題化合物をアシル化成分として塩酸塩化 2 - クロロ - イソニコチノイルを使用し実施例 48 と同様に調製した。

MS (ESI⁺): 576、クロロパターン

【0191】

実施例 50: 3 - [2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - エトキシ] - 4 - メトキシ - N - [1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - ベンズアミド

【化 42】



30

表題化合物をアシル化成分として塩酸塩化ニコチノイルを使用し実施例 48 と同様に調製した。

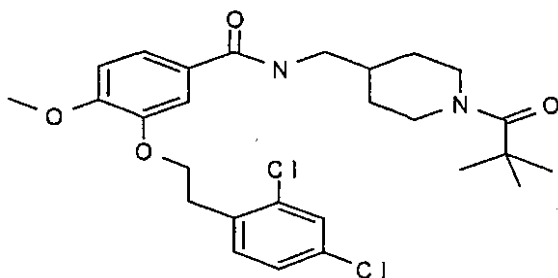
MS (ESI⁺): 542、クロロパターン

【0192】

実施例 51: 3 - [2 - (2, 4 - ジクロロ - フェニル) - エトキシ] - N - [1 - (2, 2 - ジメチル - プロピオニル) - ピペリジン - 4 - イルメチル] - 4 - メトキシ - ベンズアミド

【化 43】

40



この化合物をアシル化成分として無水ピバル酸を使用し実施例 48 と同様に調製した。

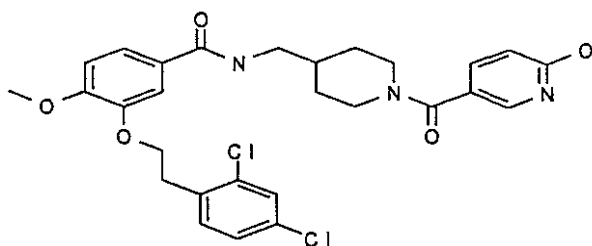
MS (ESI⁺): 521、クロロパターン

10

【0193】

実施例 52: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-[1-(6-ヒドロキシピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-4-メトキシベンズアミド

【化 44】



20

CH₂Cl₂ 2ml 中の 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド 100mg の溶液に N-NEM 150 μl 次いで TOTU 150mg を添加した。室温で 1 時間攪拌後、CH₂Cl₂ 1ml 中の 6-ヒドロキシニコチン酸 70mg を添加し、混合物をさらに 2 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物を NaHCO₃ 飽和溶液 3ml に溶解し、酢酸エチルを溶離剤として chem elut^(R) カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取 HPLC (C₁₈ 逆相カラム、0.5% TFA を用いた H₂O/MeCN 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

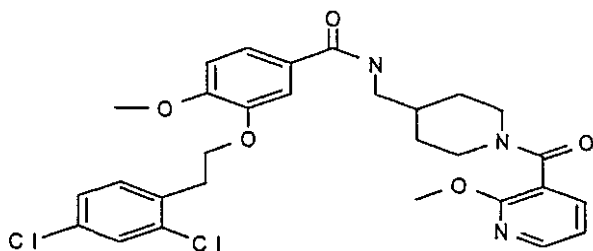
30

収量: 45mg MS (ESI⁺): 558、クロロパターン

【0194】

実施例 53: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-[1-(2-メトキシピリジン-3-カルボニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-ベンズアミド

【化 45】



40

表題化合物をアシル化成分として 2-メトキシニコチン酸を使用し実施例 52 と同様に調製した。

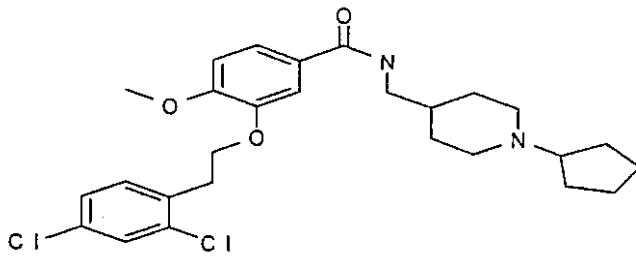
MS (ESI⁺): 572、クロロパターン

【0195】

実施例 54: N-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルメチル)-3-[2-(2,

50

4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド
 【化46】



10

アセトニトリル 2 ml 中の 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド 100 mg および シクロペンタノン 35 mg の溶液に $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 27 mg を導入した。室温で一夜攪拌後、反応混合物を 4 時間 80 °C に加熱した。溶媒を減圧下に除去し、分取 HPLC (C_{18} 逆相カラム、0.5 % TFA を用いた $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

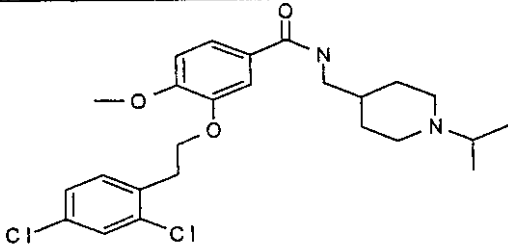
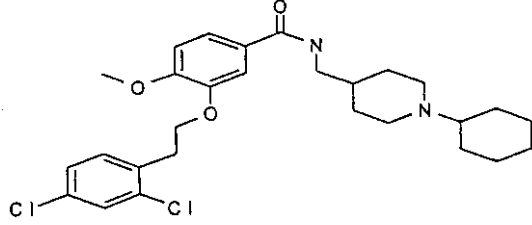
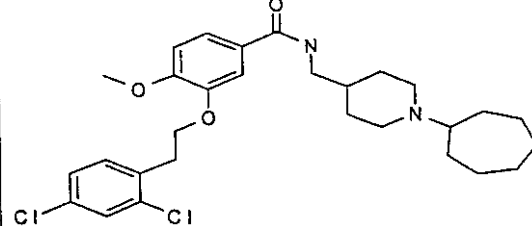
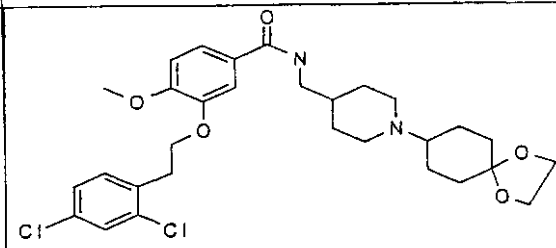
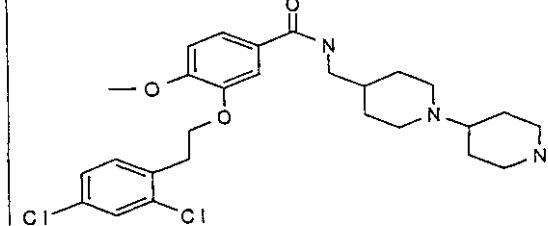
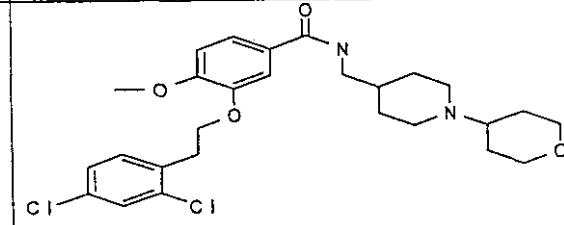
収量：47 mg MS (ESI+)：505、クロロパターン

【0196】

実施例 54 と同様に、以下の化合物を同様の操作法により調製した。

【表4】

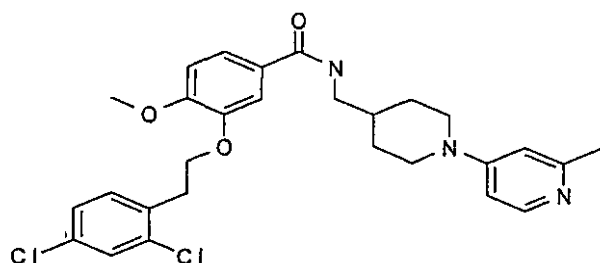
20

実施例	構造	MS (ESI+)
55		479, クロハ ^o ターン
56		519, クロハ ^o ターン
57		533, クロハ ^o ターン
58		577, クロハ ^o ターン
59		520, クロハ ^o ターン
60		521, クロハ ^o ターン

【0197】

実施例 61 : 3- [2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(2'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化47】



n-BuOH/NEt₃ 5 : 1 6 ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルメチルベンズアミド 100 mgおよび 4-クロロ-2-ピコリン 60 mgの溶液を一夜還流した。次いで溶媒を減圧下に除去し、分取HPLC (C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

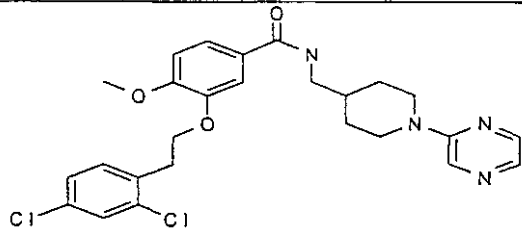
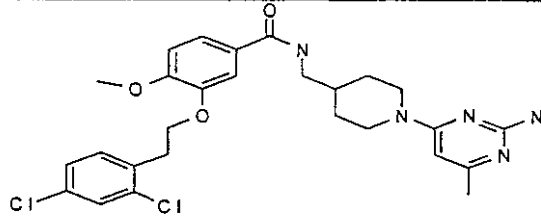
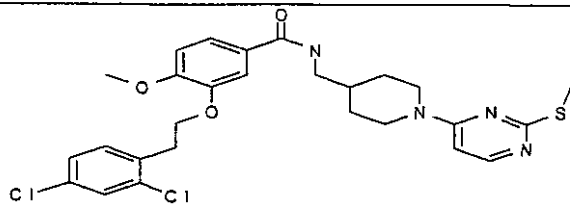
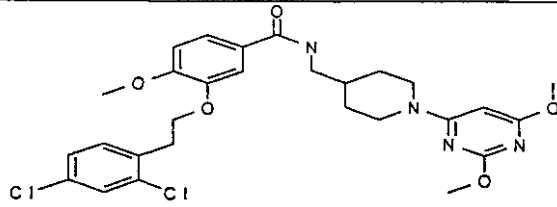
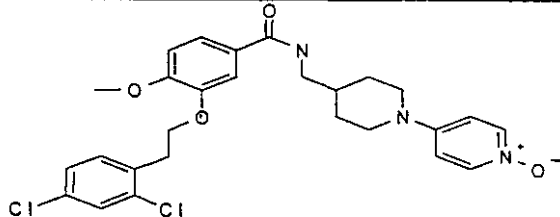
10

収量：67 mg MS (ESI+) : 528、クロロパターン

【0198】

実施例61と同様に、以下の化合物を同様の操作法により調製した。

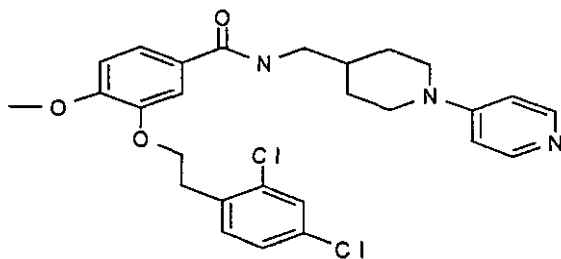
【表5】

実施例	構造	MS (ESI+)
62		515, クロハ ^o タン
63		544, クロハ ^o タン
64		561, クロハ ^o タン
65		575, クロハ ^o タン
66		530, クロハ ^o タン

【0199】

実施例67：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化48】



THF 5ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド110mg(0.25ミリモル)、塩酸4-ブロモピリジン49mg(0.49ミリモル)、ナトリウム-t-ブトキシド57mgの混合物をアルゴンで10分間パージした。次に(+)-R-Binap15mgおよびPd(OAc)

10

20

30

40

50

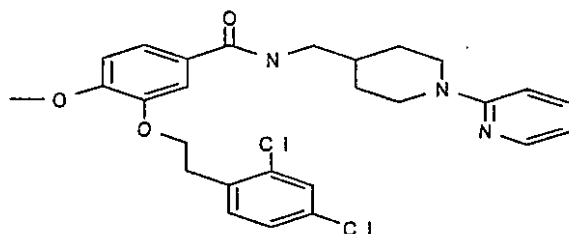
215mgをアルゴン下に添加し、混合物を一夜還流した。残留物を NaHCO_3 飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。次いで溶媒を減圧下に除去し、分取HPLC(C_{18} 逆相カラム、0.5%TFAを用いた $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：35mg MS(ESI+): 514、クロロパターン

【0200】

実施例68：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化49】



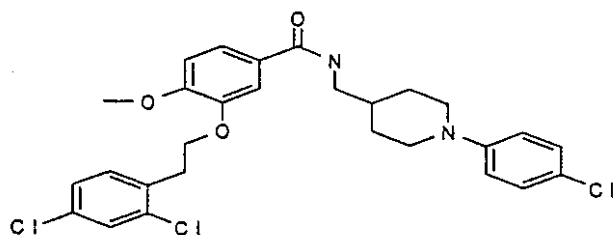
この化合物を塩酸2-ブロモピリジンカップリング成分を使用し、実施例67と同様に調製した。

MS(ESI+): 514、クロロパターン

【0201】

実施例69：N-[1-(4-クロロフェニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンズアミド

【化50】



THF 5ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド100mg(0.2ミリモル)、4-ブロモクロロベンゼン66mg(0.34ミリモル)、ナトリウム-t-ブトキシド33mgの混合物をアルゴンで10分間パージした。次にdppf 37mgおよび $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 5mgをアルゴン下に添加し、混合物を一夜還流した。残留物を NaHCO_3 飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。次いで溶媒を減圧下に除去し、分取HPLC(C_{18} 逆相カラム、0.5%TFAを用いた $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：47mg MS(ESI+): 547、クロロパターン

【0202】

実施例69と同様に以下の化合物を同様の操作法で調製した。

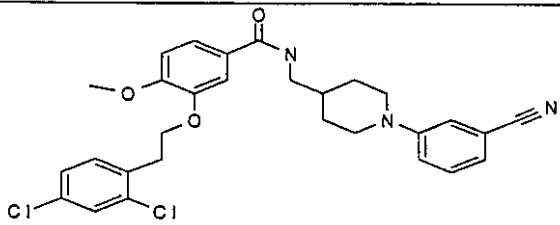
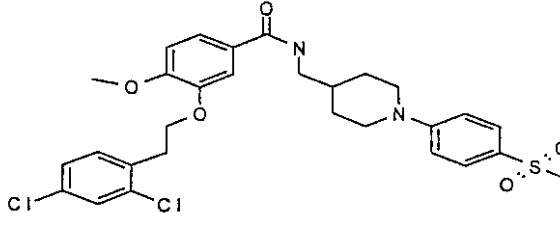
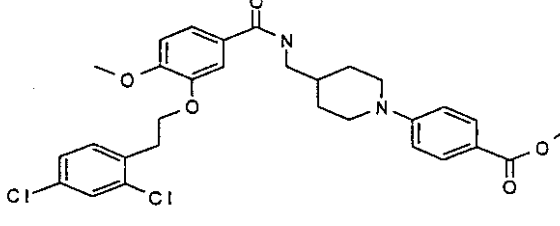
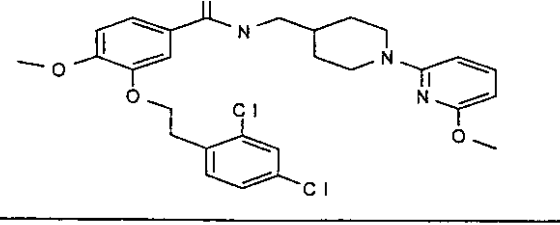
【表6】

10

20

30

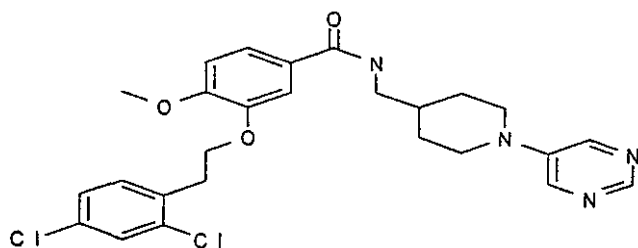
40

実施例	構造	MS (ESI+)
70		538, クロマトン
71		591, クロマトン
72		585, クロマトン
73		544, クロマトン

【0203】

実施例74：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エトキシ]-4-メトキシ-N-(1-ピリミジン-5-イル-ピペリジン-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化51】



ジオキサン5ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド100mg(0.2ミリモル)、4-ブロムピリミジン50mg(0.32ミリモル)、ナトリウム-t-ブトキシド70mgの混合物をアルゴンで10分間パージした。次に2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル37mgおよびPd₂(dba)₃20mgをアルゴン下に添加し、混合物を一夜還流した。残留物をNaHCO₃飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。次いで溶媒を減圧下に除去し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5%TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：21mg MS(ESI+)：515、クロマトン

【0204】

10

20

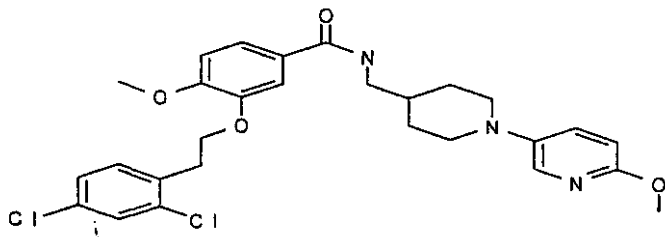
30

40

50

実施例 75：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(6'-メトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,3']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化 5 2】



10

ジオキサン 5ml 中の 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド 100mg (0.2 ミリモル)、5-ブロム-2-メトキシピリジン 55mg (0.32 ミリモル)、ナトリウム-tert-ブトキシド 70mg の混合物をアルゴンで 10 分間パージした。次に 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル 37mg および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 20mg をアルゴン下に添加し、混合物を一夜還流した。残留物を NaHCO_3 飽和溶液 3ml に溶解し、酢酸エチルを溶離剤として $\text{chem elut}^{(R)}$ カートリッジを通して濾過した。次いで溶媒を減圧下に除去し、分取 HPLC (C_{18} 逆相カラム、0.5% TFA を用いた $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として

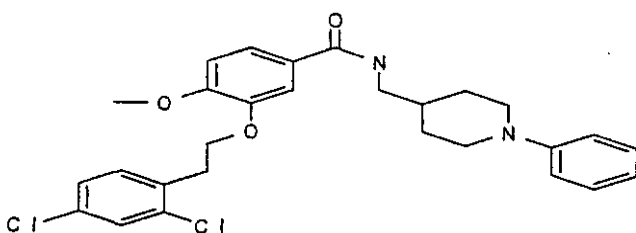
20

収量：52mg MS(ESI+)：544、クロロパターン

【0205】

実施例 76：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(1-フェニル-ピペリジン-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化 5 3】



30

ジオキサン 5ml 中の 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド 100mg (0.2 ミリモル)、ブロモベンゼン 50mg (0.32 ミリモル)、ナトリウム-tert-ブトキシド 70mg の混合物をアルゴンで 10 分間パージした。次に 2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル 37mg および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 20mg をアルゴン下に添加し、混合物を一夜還流した。残留物を NaHCO_3 飽和溶液 3ml に溶解し、酢酸エチルを溶離剤として $\text{chem elut}^{(R)}$ カートリッジを通して濾過した。次いで溶媒を減圧下に除去し、分取 HPLC (C_{18} 逆相カラム、0.5% TFA を用いた $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。

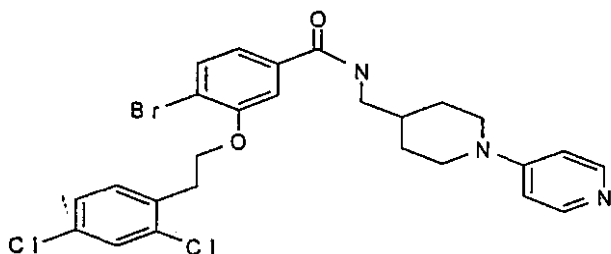
40

収量：14mg MS(ESI+)：513、クロロパターン

【0206】

実施例 77：4-ブromo-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化 5 4】

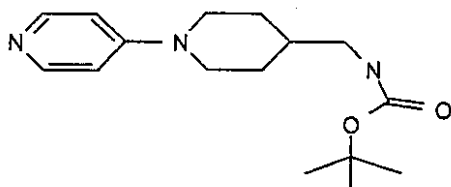


【0207】

(i) (3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-カルバミン酸 t Bu エステル

10

【化55】



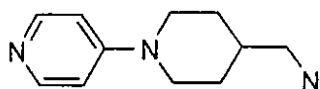
n-BuOH/H₂O/NEt₃ 1:1:1 15ml中のピペリジン-4-イルメチル-カルバミン酸 t Bu エステル 5 g (23.3ミリモル)、塩酸4-クロロピリジン 3.85 g (25.7ミリモル)の懸濁液を3日間還流した。溶媒を減圧下に除去した後、残留物をCH₂Cl₂/MeOH 100:1→50:1→10:1~5:1を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製し、白色固体を得た。

20

【0208】

(ii) C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリストリフルオロ酢酸塩

【化56】



30

CH₂Cl₂ 12ml中の(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-カルバミン酸 t Bu エステル 4.58 gの溶液にTFA 12mlを室温で添加した。30分間攪拌後、溶液をトルエン 20mlで希釈し、減圧下に蒸発させた。残留物をトルエンで2回共蒸留し、その後、さらに精製することなく次の反応に使用した。

【0209】

(iii) 4-ブロモ-3-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル

塩化チオニル 1.5mlを0℃でMeOH 40mlに添加した。溶液を10分間攪拌し、4-ブロモ-3-ヒドロキシ-安息香酸 5 gを添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次に3時間50℃に加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を直接次工程に使用した。

40

収量: 5.92 g

【0210】

(iv) 4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル

トリフェニルホスフィン 1.6 gおよび4-ブロモ-3-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル 1 gを無水THF 15mlに溶解した。溶液を0℃から10℃に冷却し、無水THF 5ml中のDEAD 0.88mlの溶液を20分間かけて滴加した。反応混合物を室温に戻し、45分間攪拌した。無水THF 2ml中の2-(2,4-ジクロロフェニル)-エタノール 0.69mlの溶液を冷却しながら添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次に溶媒を減圧下に除去した。残留物をn-ヘプタン:酢酸エチル/1:1で処理した。濾液を減

50

圧下に乾燥した。生成物を n -ヘプタン：酢酸エチル／4：1 から n -ヘプタン：酢酸エチル／1：1 を溶離剤とするシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。

収量：2 g

【0211】

(v) 4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸
4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル 2 g を MeOH：水／3：1 10 ml に溶解した。水酸化リチウム水和物 230 mg を溶液に添加し、反応混合物を室温で 16 時間、次に 50 °C で 2 時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、次に半濃塩酸で酸性化した。懸濁液を減圧下に濃縮し、次に酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去し、白色固体を得た。

10

収量：2.2 g

【0212】

(vi) 4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

CH_2Cl_2 4 ml 中の 4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸 200 mg の溶液に N-NEM 259 μl 、次いで TOTU 168 mg を添加した。室温で 1 時間攪拌後、 CH_2Cl_2 1 ml 中の C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリストリフルオロ酢酸塩 272 mg を添加し、混合物をさらに 2 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物を NaHCO_3 飽和溶液 3 ml に溶解し、酢酸エチルを溶離剤として chem elut^(R) カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取 HPLC (C_{18} 逆相カラム、0.5% TFA を用いた $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

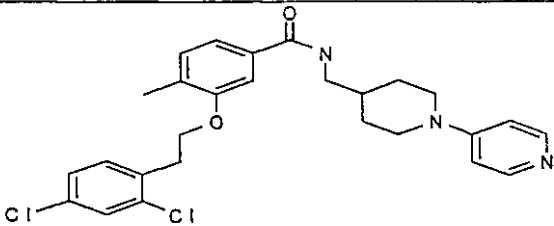
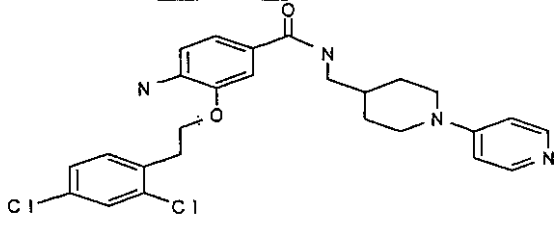
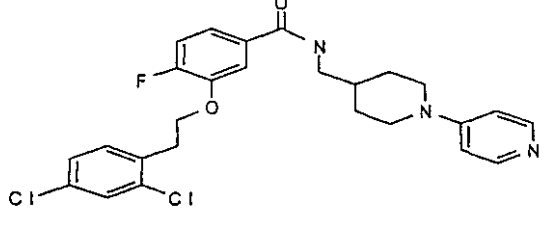
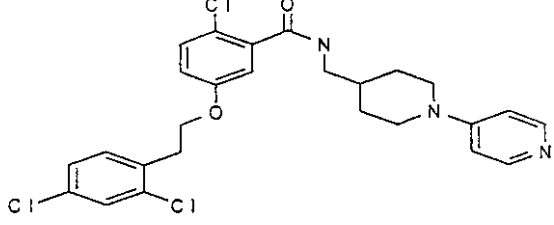
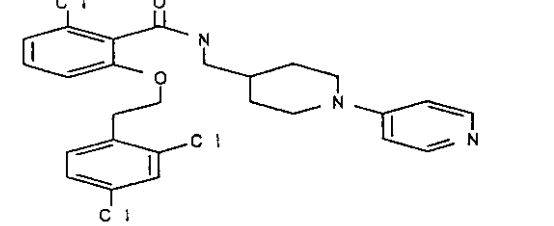
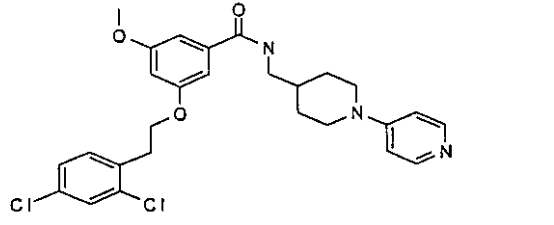
20

収量：178 mg MS (ESI+)：563、クロロパターン

【0213】

実施例 77 と同様に以下の化合物を同様の操作法で調製した。

【表 7】

実施例	構造	MS (ESI+)
78		498, クロハ ⁺ ター
79		499, クロハ ⁺ ター
80		502, クロハ ⁺ ター
81		518, クロハ ⁺ ター
82		518, クロハ ⁺ ター
83		514, クロハ ⁺ ター

【0214】

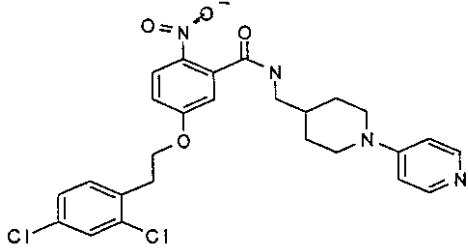
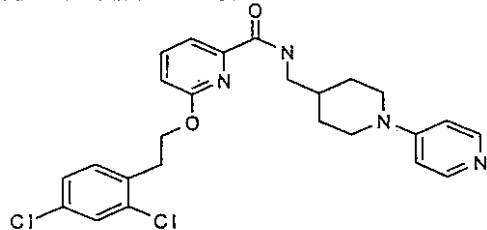
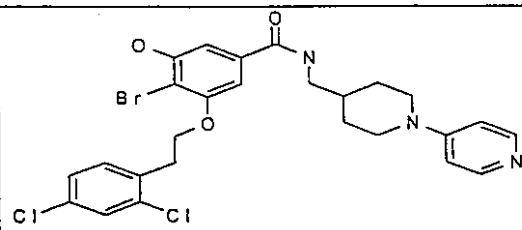
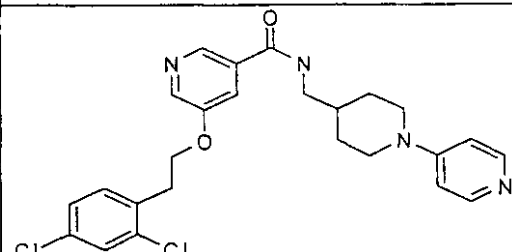
【表8】

10

20

30

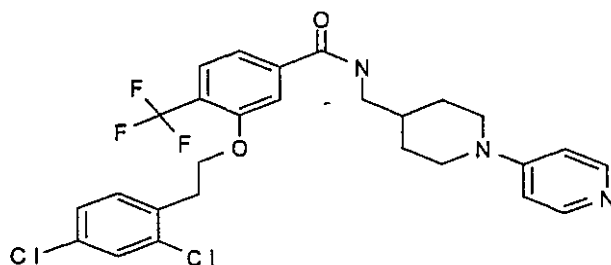
40

84		529, クロハ [®] ターン
85		485, クロハ [®] ターン
86		579, クロハ [®] ターン
87		485, クロハ [®] ターン

【0215】

実施例 88 : 3- [2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ] -N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4'] ビピリジニル-4-イルメチル)-4-トリフルオロメチルベンズアミド

【化57】



【0216】

(i) 3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸

H₂O 45mg中の3-ヒドロキシ安息香酸 26gおよびNa₂CO₃ 43gの溶液に100℃でH₂O 135ml中のKI 48gおよびヨウ素 48gの溶液を滴加した。さらに3時間加熱後、混合物を室温に冷却し、濃HClで酸性化した。白色固体として沈殿した標題化合物を濾過により収集した。

収量 : 20g

【0217】

10

20

30

40

50

(ii) 3-ヒドロキシ-4-ヨード-安息香酸メチルエステル

塩化チオニル 5 ml を 0 °C で MeOH 120 ml に添加した。溶液を 10 分間攪拌し、4-ヨード-3-ヒドロキシ安息香酸 20 g を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に 3 時間 50 °C に加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を直接次工程に使用した。

収量：21 g

【0218】

(iii) 4-ヨード-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル

トリフェニルホスフィン 6.6 g および 4-ヨード-3-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル 5 g を無水 THF 65 ml に溶解した。溶液を 0 °C から 10 °C に冷却し、無水 THF 7.5 ml 中の DEAD 3.7 ml の溶液を 20 分間かけて滴加した。反応混合物を室温に戻し、45 分間攪拌した。無水 THF 3 ml 中の 2-(2,4-ジクロロフェニル)-エタノール 2.8 ml の溶液を冷却しながら添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に溶媒を減圧下に除去した。残留物を n-ヘプタン：酢酸エチル／1：1 で処理した。濾液を減圧下に乾燥した。生成物を n-ヘプタン：酢酸エチル／4：1 から n-ヘプタン：酢酸エチル／1：1 を溶離剤とするシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

収量：8 g

【0219】

(iv) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-トリフルオロメチル-安息香酸メチルエステル

DMF 5 ml 中の 4-ヨード-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル 800 mg、CuI 520 mg および KF 160 mg の懸濁液にクロロジフルオロ酢酸メチルエステル 0.57 ml を 120 °C で滴加し、次に一夜攪拌した。NH₄Cl 飽和水溶液 5 ml を添加した後、懸濁液を酢酸エチルを溶離剤として chem elut^(R) カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取 HPLC (C₁₈ 逆相カラム、0.5% TFA を用いた H₂O / MeCN 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：720 mg MS (ESI⁺): 451、クロロパターン

【0220】

(v) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-トリフルオロメチル-安息香酸

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-トリフルオロメチル-安息香酸メチルエステルを MeOH：水／3：1 10 ml に溶解した。水酸化リチウム-水和物 230 mg を溶液に添加し、反応混合物を室温で 16 時間、次に 50 °C で 2 時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、次に半濃塩酸で酸性化した。溶液を減圧下に濃縮し、次に酢酸エチルで抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去し、白色固体を得た。

収量：480 mg

【0221】

(vi) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イルメチル)-4-トリフルオロメチル-ベンズアミド

CH₂Cl₂ 4 ml 中の 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-トリフルオロメチル-安息香酸 200 mg の溶液に N-NEM 1 ml、次いで TOTU 237 mg を添加した。室温で 1 時間攪拌後、CH₂Cl₂ 1 ml 中の C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロ酢酸塩 282 mg を添加し、混合物をさらに 2 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物を NaHCO₃ 飽和溶液 3 ml に溶解し、酢酸エチルを溶離剤として chem elut^(R) カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取 HPLC (C₁₈ 逆相カラム、0.5

10

20

30

40

50

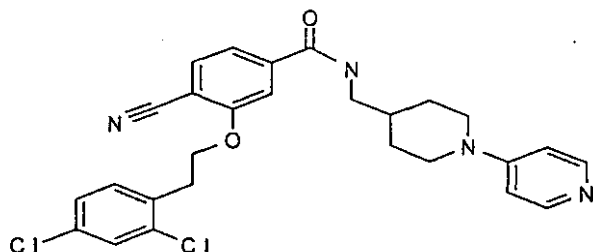
% T F Aを用いた $H_2O/MeCN$ 勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：180mg MS(E S I+)：552、クロロパターン

【0222】

実施例89：4-シアノ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化58】



10

【0223】

(i) 4-シアノ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル

ジオキサン8ml中の4-ヨード-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル800mg、 $CuCN$ 180mg、 Et_4NCN 312mgの懸濁液をアルゴンで10分間パージした。次に、 $Pd_2(dba)_3$ 91mgおよびdppf111mgを添加し、混合物を一夜還流した。 NH_4Cl 飽和水溶液5mlを添加した後、懸濁液を酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C_{18} 逆相カラム、0.5% TFAを用いた $H_2O/MeCN$ 勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。

収量：500mg MS(E S I+)：350、クロロパターン

【0224】

(ii) 4-シアノ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸4-シアノ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル500mgをMeOH：水／3：1 50mlに溶解した。水酸化リチウム一水和物1gを溶液に添加し、反応混合物を室温で16時間、50℃で2時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、次に半濃塩酸で酸性化した。懸濁液を減圧下に濃縮し、次に酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去し、白色固体を得た。

収量：480mg

【0225】

(iii) 4-シアノ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

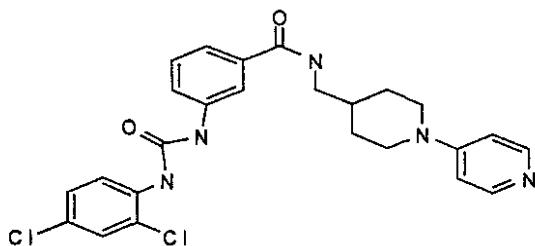
CH_2Cl_2 4ml中の4-シアノ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸200mgの溶液にN-NEM1ml、次いでTOTU237mgを添加した。室温で1時間攪拌後、 CH_2Cl_2 1ml中のC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロ酢酸塩282mgを添加し、混合物をさらに2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物を $NaHCO_3$ 飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C_{18} 逆相カラム、0.5% TFAを用いた $H_2O/MeCN$ 勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：124mg MS(E S I+)：509、クロロパターン

【0226】

50

実施例 90 : 3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-ウレイド]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド
【化 59】



10

【0227】

(i) 3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-ウレイド]-安息香酸

酢酸エチル 2ml 中の 3-イソシアナト-安息香酸メチルエステル 200mg の溶液に酢酸エチル 1ml 中の 2,4-ジクロロアニリン 162mg の溶液を滴加した。室温で 5 時間後、溶媒を減圧下に除去し、残留物を MeOH/THF/H₂O 2:2:1 5ml に溶解した。水酸化リチウム-水和物 100mg を添加し、混合物を室温で一夜攪拌した。溶媒を除去した後、残留物を半濃 HCl 5ml を添加して酸性化した。沈殿した酸を濾去し乾燥した。

【0228】

(ii) 3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-ウレイド]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

20

酢酸エチル 5ml 中の 3-[3-(2,4-ジクロロフェニル)-ウレイド]-安息香酸 100mg の溶液に NEt₃ 0.5ml および BOP-Cl 102mg を添加した。10 分後、CH₂Cl₂ 1ml 中の C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミノトリフルオロ酢酸塩 100mg を添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物を NaHCO₃ 飽和溶液 3ml に溶解し、酢酸エチルを溶離剤として chem elut^(R) カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取 HPLC (C₁₈ 逆相カラム、0.5% TFA を用いた H₂O/MeCN 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

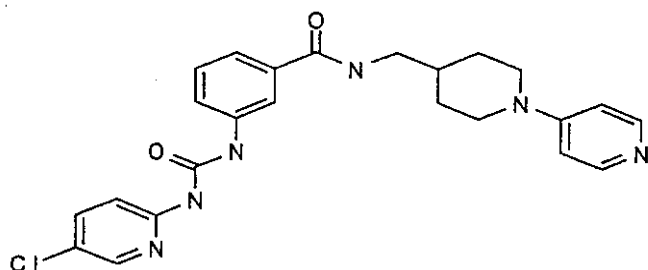
収量: 73mg MS(ESI+): 498、クロロパターン

30

【0229】

実施例 91 : 3-[3-(5-クロロピリジン-2-イル)-ウレイド]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化 60】



40

この化合物はアミン成分として 5-クロロピリジン-2-イルアミンを使用し、実施例 90 と同様に調製された。

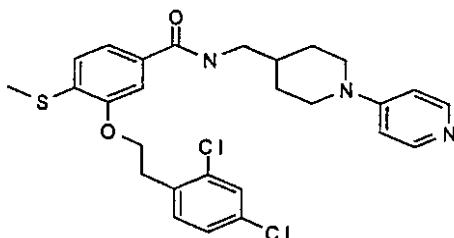
MS(ESI+): 465、クロロパターン

【0230】

実施例 92 : 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルスルファニル-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

50

【化 6 1】



【0231】

10

(i) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)ーエトキシ]ー4-メチルスルファニルー安息香酸

DMSO 0.5ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)ーエトキシ]ー4-フルオロー安息香酸メチルエステル300mgの溶液にNaSMe 70mgを添加し、一夜攪拌した。H₂O 0.3mlおよび水酸化リチウム一水和物20mgを添加した後、溶液を5時間攪拌し、次に希HClで酸性化した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層をNa₂SO₄上に乾燥した。溶媒を除去し、黄色固体として酸を得た。

【0232】

20

(ii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)ーエトキシ]ー4-メチルスルファニルーN-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イルメチル)ーベンズアミド

酢酸エチル5ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)ーエトキシ]ー4-メチルスルファニルー安息香酸120mgの溶液にNEt₃ 0.5mlおよびBOP-Cl 1102mgを添加した。10分後、CH₂Cl₂ 1ml中のC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イル)ーメチルアミントリストリフルオロ酢酸塩100mgを添加し、混合物を室温で10時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物をNaHCO₃飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

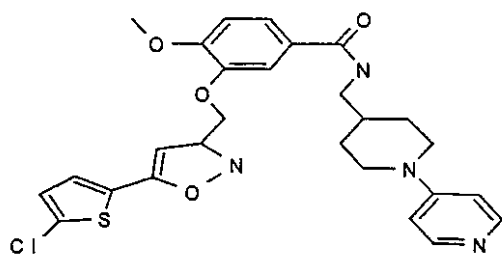
30

収量：57mg MS(ESI+)：530、クロロパターン

【0233】

実施例93：3-[5-(5-クロロチオフェン-2-イル)ーイソキサゾール-3-イルメトキシ]ー4-メトキシーN-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イルメチル)ーベンズアミド

【化 6 2】



40

【0234】

(i) 3-[5-(5-クロロチオフェン-2-イル)ーイソキサゾール-3-イルメトキシ]ー4-メトキシー安息香酸

DMF 2ml中の3-ヒドロキシ-4-メトキシー安息香酸メチルエステル145mgの溶液に3-ブロモメチル-5-(5-クロロチオフェン-2-イル)ーイソキサゾール〔実施例30に記載された通り調製〕200mgおよびCs₂CO₃ 325mgを添加した。混合物を

50

室温で3時間攪拌し、次にH₂O 1mlおよびEtOH 1mlで希釈した。水酸化リチウム水和物500mgを添加した後、懸濁液を一夜攪拌した。次いで溶媒を減圧下に除去し、希HClを添加して白色沈殿物として得られた酸を濾過により収集した。

【0235】

(ii) 3-[5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-イソキサゾール-3-イルメトキシ]-4-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

酢酸エチル5ml中の3-[5-(5-クロロチオフェン-2-イル)-イソキサゾール-3-イルメトキシ]-4-メトキシ安息香酸180mgの溶液にNEt₃0.5mlおよびBOP-Cl 250mgを添加した。30分後、CH₂Cl₂ 1ml中のC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリス(トリフルオロ酢酸塩)200mgを添加し、混合物を室温で10時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物をNaHCO₃飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 157mg MS(ESI+): 539、クロロパターン

【0236】

実施例93と同様に以下の化合物を同様の操作法で調製した。

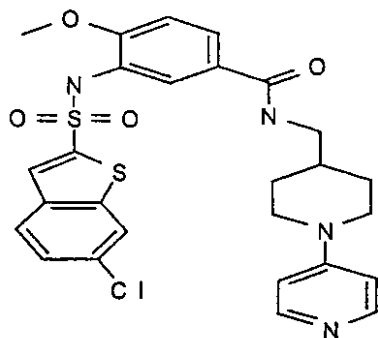
【表9】

実施例	構造	MS (ESI+)
94		509, クロパターン
95		558
96		543, クロパターン

【0237】

実施例97: 3-(6-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホニルアミノ)-4-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化 6 3】



10

【0238】

(i) 3-(6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-4-メトキシ安息香酸

アセトニトリル 1ml 中の 3-アミノ-4-メトキシ安息香酸メチルエステル 36mg の溶液に NEt_3 0.1ml および Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanne y, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwe n; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B., PCT Int. Appl.(1999), 300 p p.WO 99/373041 に記載の操作法により調製した塩化 6-クロロベンゾ [b] チオフェン 20-スルホニル 50mg を室温で添加した。混合物を室温で 5 時間攪拌し、次に $\text{MeOH} / \text{THF} / \text{H}_2\text{O}$ 2:2:1 2ml で希釈した。水酸化リチウム一水和物 100mg を添加した後、懸濁液を一夜攪拌した。次いで溶媒を除去し、希 HCl を添加して白色沈殿物として得られた酸を濾去した。

20

【0239】

(ii) 3-(6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-4-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

酢酸エチル 5ml 中の 3-(6-クロロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホニルアミノ)-4-メトキシ安息香酸 80mg の溶液に NEt_3 0.1ml および BOP-Cl 100mg を添加した。30 分後、 CH_2Cl_2 1ml 中の C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロ酢酸塩 200mg を添加し、混合物を室温で 10 時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物を NaHCO_3 飽和溶液 3ml に溶解し、酢酸エチルを溶離剤として $\text{chem elut}^{(R)}$ カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取 HPLC (C_{18} 逆相カラム、0.5% TFA を用いた $\text{H}_2\text{O} / \text{MeCN}$ 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

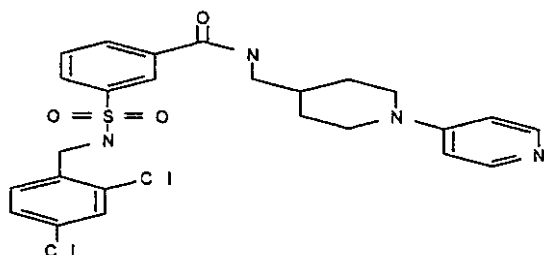
収量: 44mg MS (ESI+): 571、クロロパターン

【0240】

実施例 98: 3-(2,4-ジクロロベンジルスルファモイル)-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

40

【化 6 4】



50

【0241】

(i) 3-(2,4-ジクロロベンジルスルファモイル)-安息香酸

ピリジン10ml中の2,4-ジクロロベンジルアミン1.3gおよびDMA P 5mgの溶液に酢酸エチル10ml中の3-クロロスルホニル-安息香酸1gを滴加した。一夜攪拌後、溶媒を減圧下に除去し、残留物を希HCl 110mlに溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、濃縮して黄色固体として酸を得た。

【0242】

(ii) 3-(2,4-ジクロロベンジルスルファモイル)-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

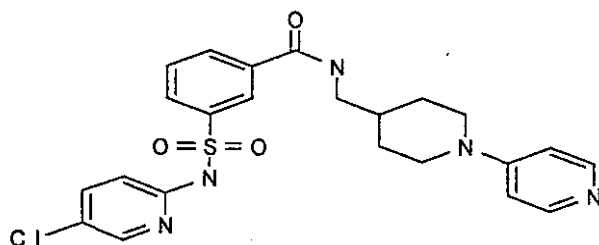
CH₂Cl₂ 4ml中の3-(2,4-ジクロロベンジルスルファモイル)-安息香酸100mgの溶液にN-NEM 259μl次いでTOTU 47mgを添加した。室温で1時間攪拌後、CH₂Cl₂ 1ml中のC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリス(トリフルオロ酢酸塩) 172mgを添加し、混合物をさらに2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物をNaHCO₃飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 32mg MS(ESI+): 533、クロロパターン

【0243】

実施例99: 3-(5-クロロピリジン-2-イルスルファモイル)-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化65】



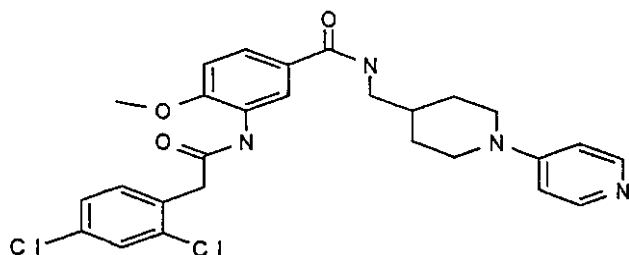
この化合物をアミン成分として5-クロロピリジン-2-イルアミンを使用し実施例95と同様に調製した。

MS(ESI+): 486、クロロパターン

【0244】

実施例100: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-アセチルアミノ]-4-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化66】



【0245】

(i) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-アセチルアミノ]-4-メトキシ安息香酸メチルエステル

10

20

30

40

50

CH_2Cl_2 15ml中の3-アミノ-4-メトキシ-安息香酸メチルエステル1.1gおよび(2,4-ジクロロフェニル)-酢酸1gの溶液に NEt_3 2.7mlおよびBOP-Cl 1.24gおよびDMAPI 10mgを添加した。一夜攪拌後、溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチル／ヘプタン1：5→1：1を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーにより直接精製し、黄色油状物としてエステルを得た。

【0246】

(ii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-アセチルアミノ]-4-メトキシ-安息香酸

$\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 2：1 5ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-アセチルアミノ]-4-メトキシ-安息香酸メチルエステル400mgの溶液に水酸化リチウム-水和物56mgを添加し、混合物を一夜攪拌した。懸濁液を濃 HCl 5mlで希釈し酸を沈殿させた。濾過後、フィルターケーキを水で2回洗浄し、次に乾燥して白色粉末として酸を得た。

【0247】

(iii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-アセチルアミノ]-4-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

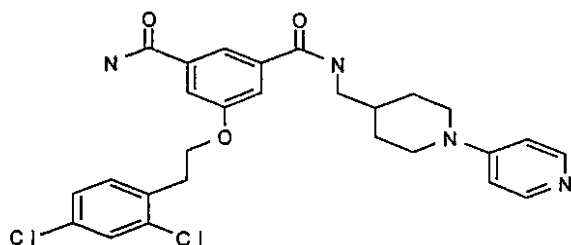
CH_2Cl_2 4ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-アセチルアミノ]-4-メトキシ-安息香酸150mgの溶液にN-NEM 259 μl 次いでTOTU 70mgを添加した。室温で1時間攪拌後、 CH_2Cl_2 1ml中のC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ピピリジニル-4-イル)-メチルアミノトリストリフルオロ酢酸塩268mgを添加し、混合物をさらに2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物を NaHCO_3 飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C_{18} 逆相カラム、0.5% TFAを用いた $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：97mg MS(ESI+)：527、クロロパターン

【0248】

実施例101：5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ピピリジニル-4-イルメチル)-イソフタルアミド

【化67】



【0249】

(i) 5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-イソフタル酸ジメチルエステル

トリフェニルホスフィン1.75gおよび5-ヒドロキシーイソフタル酸ジメチルエステル1gを無水THF 17mlに溶解した。溶液を0-10℃に冷却し、無水THF 1ml中のDEAD 1mlの溶液を20分間かけて滴加した。反応混合物を室温に戻し、45分間攪拌した。無水THF 1ml中の2-(2,4-ジクロロフェニル)-エタノール11.3mlの溶液を冷却しながら添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次に溶媒を減圧下に除去した。残留物をn-ヘプタン：酢酸エチル／1：1で処理した。濾液を減圧下に乾燥し、生成物をn-ヘプタン：酢酸エチル／4：1からn-ヘプタン：酢酸エチル／3：1を溶離剤とするシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

【0250】

(ii) 5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-イソフタル酸
 5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-イソフタル酸ジメチルエステル
 500mgをMeOH：水／3：1 50mlに溶解した。次に水酸化リチウム一水和物を溶液に添加し、反応混合物を室温で16時間、50℃で2時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、次に半濃塩酸で酸性化した。懸濁液を減圧下に濃縮し、次に酢酸エチルで抽出した。有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去し白色固体を得た。

【0251】

(iii) 5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-イソフタルアミン酸
 THF 3ml中の5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-イソフタル酸 1000mgの溶液に室温でN,N-カルボニルジイミダゾール 46mgを添加した。1時間後、濃NH₃水溶液 0.5mlを添加し、反応混合物をさらに4時間攪拌した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O／MeCN勾配溶離)により精製し、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥し、白色固体を得た。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

10

【0252】

(iv) 5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イルメチル)-イソフタルアミド
 CH₂Cl₂ 2ml中の5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-イソフタルアミン酸 40mgの溶液にN-EM 59 μl、次いでTOTU 37mgを添加した。室温で1時間攪拌後、CH₂Cl₂ 1ml中のC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリトリフルオロ酢酸塩 43mgを添加し、混合物をさらに2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物をNaHCO₃飽和溶液 3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O／MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

20

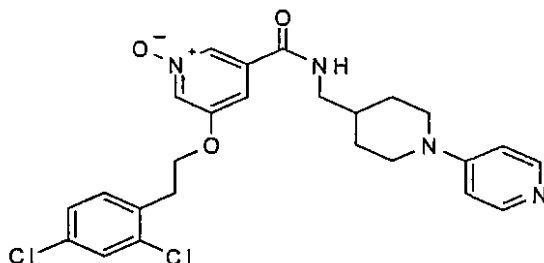
収量：12mg MS(ESI+)：527、クロロパターン

【0253】

実施例102：5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-1-オキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イルメチル)-ニコチンアミド

30

【化68】



40

【0254】

(i) 5-ヒドロキシ-1-オキシニコチン酸メチルエステル
 CH₂Cl₂ 8ml中の5-ヒドロキシニコチン酸メチルエステル 600mgの溶液にMCPBA 880mgを0℃で添加した。室温で一夜攪拌後、溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル／ヘプタン 1：1で抽出した。濾過後、生成物を白色固体として単離し、さらに精製することなく次の反応に使用した。

収量：600mg

【0255】

(ii) 5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-1-オキシニコチン酸メ

50

チルエステル

ジフェニル-2-ピリジルホスフィン1.4 gおよび5-ヒドロキシ-1-オキシニコチン酸メチルエステル600 mgおよび2-(2,4-ジクロロフェニル)-エタノール0.5 mlを無水THF16 mlに溶解した。溶液を0-10℃に冷却し、無水THF1 ml中のジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート1.22 gの溶液を20分間かけて滴加した。反応混合物を室温に戻し、一夜攪拌した。飽和メタノール性HCl14 mlを添加した後、反応混合物を1時間攪拌し、次に溶媒を減圧下に除去した。残留物をCH₂Cl₂に溶解し、半濃塩酸で抽出した。有機層を蒸発させ、残留物をさらに精製することなく次反応に付した。
収量：1.2 g

【0256】

(iii) 5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-1-オキシニコチン酸5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-1-オキシニコチン酸メチルエステル1.2 gをMeOH/水3:1 15 mlに溶解した。次に水酸化リチウム-水和物200 mgを溶液に添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶液を半濃塩酸で生成物を沈殿させながら酸性化した。濾過後、白色固体を得た。

収量：900 mg

【0257】

(iv) 5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-1-オキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ニコチンアミド

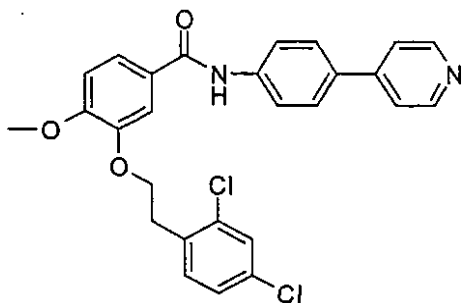
CH₂Cl₂4 ml中の5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-1-オキシニコチン酸100 mgの溶液にN-NEM150 μl次いでTOTU50 mgを添加した。室温で1時間攪拌後、CH₂Cl₂1 ml中のC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリストリフルオロ酢酸塩223 mgを添加し、混合物を一夜攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物をNaHCO₃飽和溶液3 mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：55 mg MS(ESI+): 501、クロロパターン

【0258】

実施例103: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(4-ピリジン-4-イルフェニル)-ベンズアミド

【化69】



【0259】

(i) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンズアミドイル-4-フェニル-ボロン酸

CH₂Cl₂20 ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸3.8 gの溶液にN-NEM5.6 ml次いでTOTU3.6 gを添加した。室温で1時間攪拌後、CH₂Cl₂10 ml中の4-アミノフェニルボロン酸を添加し、混合物を一夜後、溶媒を減圧下に除去した。残留物をNaHCO₃飽和溶液10 mlに溶解し、

10

20

30

40

50

酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R) カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、残留物をさらに精製することなく次の反応に付した。

【0260】

(ii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(4-ピリジン-4-イルフェニル)-ベンズアミド

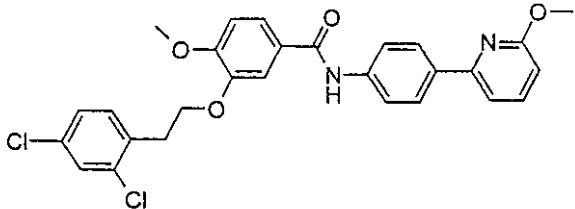
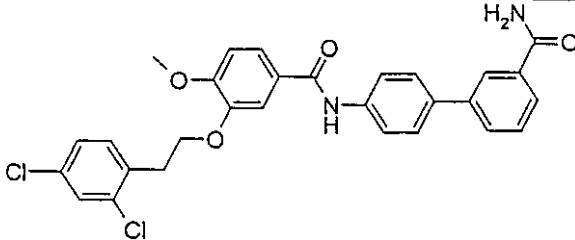
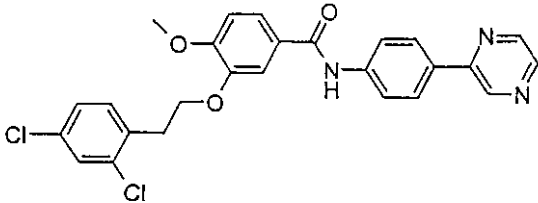
dme 5ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンズアミドイル-4-フェニル-ボロン酸100mg、塩酸4-ブロムピリジン64mg、Na₂CO₃水溶液(10M)0.2mlの混合物を10分間アルゴンでパージした。次にPd(PPh₃)₃5mgをアルゴン下に添加し、混合物を一夜還流した。残留物をNaHCO₃飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R) カートリッジを通して濾過した。次いで溶媒を減圧下に除去し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：8mg MS(ESI-)：493、クロロパターン

【0261】

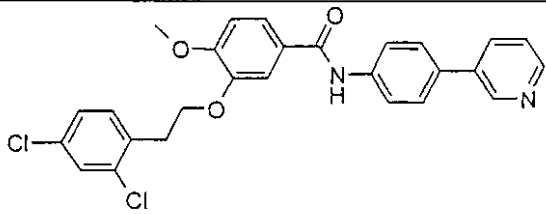
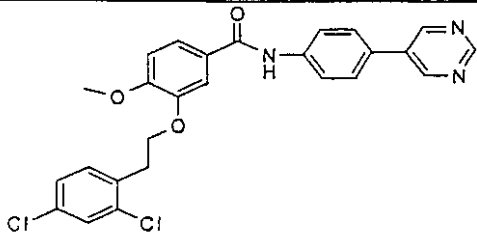
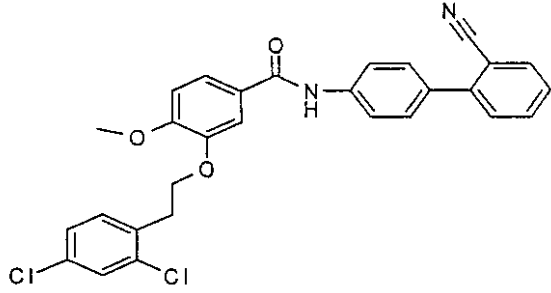
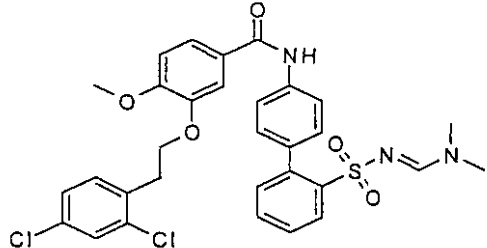
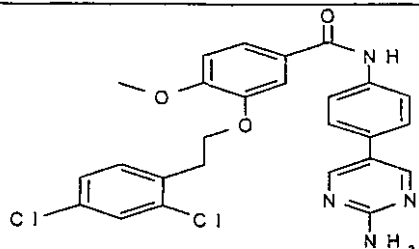
実施例103と同様に以下の化合物を同様の操作法で調製した。

【表10】

実施例	構造	MS (ESI+)
104		523, クロパターン
105		535, クロパターン
106		494, クロパターン

【0262】

【表11】

107		493, クロハ [®] ター
108		494, クロハ [®] ター
109		517, クロハ [®] ター
110		626, クロハ [®] ター
111		508 クロハ [®] ター

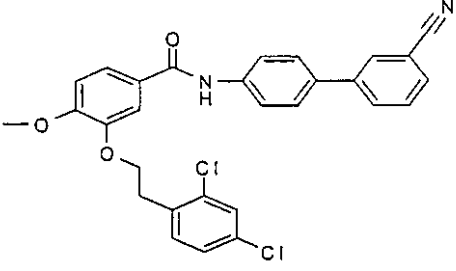
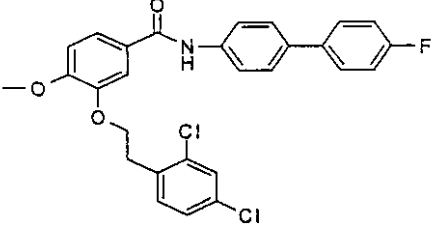
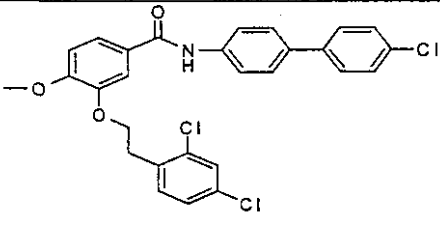
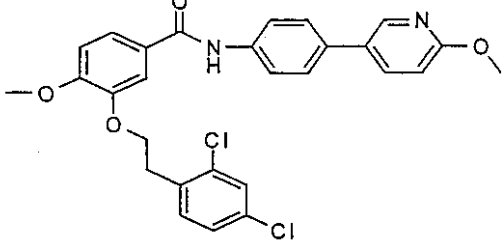
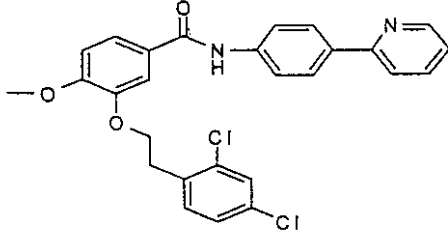
【 0 2 6 3 】

【表 1 2】

10

20

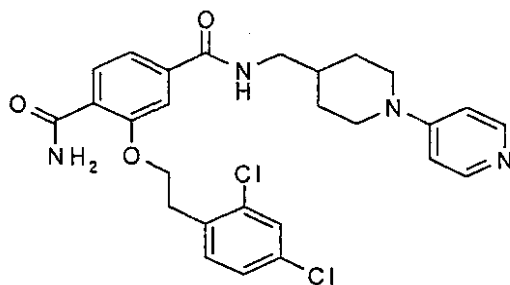
30

112		517, クロロハーターン
113		510, クロロハーターン
114		528, クロロハーターン
115		523, クロロハーターン
116		493, クロロハーターン

【0264】

実施例 117: 2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N4-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-テレフタルアミド

【化70】



【0265】

(i) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-テレフタルアミン酸メチルエステル

DMSO 2ml中の4-シアノ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル 100mgの溶液に K_2CO_3 93mgおよび H_2O_2 (35%) 68 μ lを室温で添加した。反応混合物を一夜攪拌後、混合物を酢酸エチル 5mlと水 3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤として *chem elut*^(R) カートリッジを通して濾過した。溶媒を除去した後、粗生成物を次の反応に付した。

収量: 103mg

【0266】

(ii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-テレフタルアミン酸 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-テレフタルアミン酸メチルエステル 103mgを MeOH/水 3:1 1.2mlに溶解した。水酸化リチウム一水和物 14mgを溶液に添加し、反応混合物を室温で16時間、50℃で2時間攪拌した。溶液を室温に冷却し、次に半濃塩酸で酸性化した。懸濁液を減圧下に濃縮し、次に酢酸エチルで抽出した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去し、白色固体を得た。

収量: 50mg

【0267】

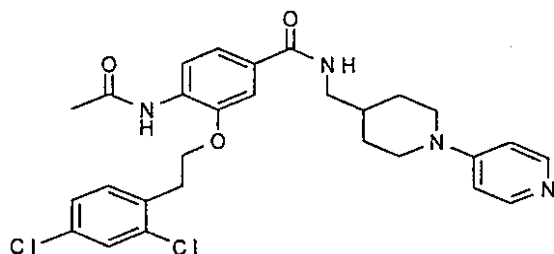
(iii) 2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N4-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-テレフタルアミド CH_2Cl_2 2ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-テレフタルアミン酸 50mgの溶液に N-EM 100 μ l 次いで TOTU 27mgを添加した。室温で1時間攪拌後、 CH_2Cl_2 1ml中の C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリス(トリフルオロ酢酸塩) 82mgを添加し、混合物をさらに2時間攪拌し、次いで溶媒を減圧下に除去した。残留物を $NaHCO_3$ 飽和溶液 3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤として *chem elut*^(R) カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C_{18} 逆相カラム、0.5% TFAを用いた $H_2O/MeCN$ 勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 8mg MS(ESI+): 527、クロロパターン

【0268】

実施例 118: 4-アセチルアミノ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化71】



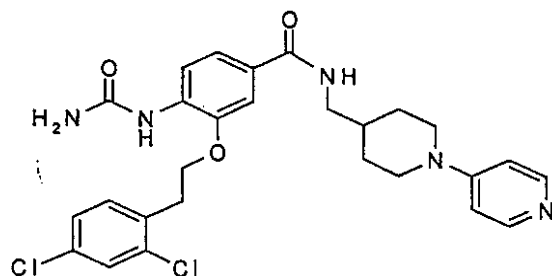
アセトニトリル 1ml中の4-アミノ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド 50mgおよび NEt_3 42 μ lの溶液に無水酢酸 30 μ lを室温で添加した。反応混合物を一夜攪拌後、混合物を $NaHCO_3$ 飽和溶液 3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤として *chem elut*^(R) カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C_{18} 逆相カラム、0.5% TFAを用いた $H_2O/MeCN$ 勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：15 mg MS (ESI+)：541、クロロパターン

【0269】

実施例119：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-4-ウレイドーベンズアミド

【化72】



10

酢酸4ml中の4-アミノ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド50mgおよびKCNO13mgの溶液を室温で一夜攪拌反応させた。混合物をNaHCO₃飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

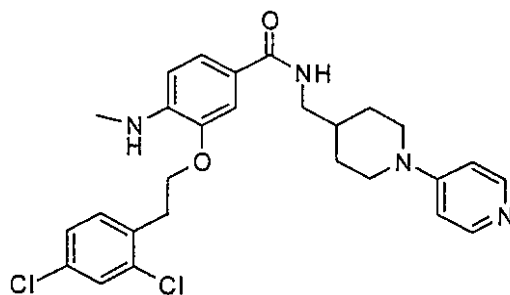
20

収量：8 mg MS (ESI+)：541、クロロパターン

【0270】

実施例120：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルアミノ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化73】



30

【0271】

(i) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルアミノ-安息香酸メチルエステル

アセトニトリル2.5ml中の4-アミノ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル500mgの溶液にMe10.5mlを添加し、室温で一夜攪拌した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

【0272】

(ii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルアミノ-安息香酸

MeOH：水(3：1)3ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルアミノ-安息香酸メチルエステル100mgの溶液に、水酸化リチウム1水和物14mgを添加し、反応混合物を16時間室温で攪拌した。溶液を半濃塩酸で酸性化し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を更に精製することなく次のアミドカップリングに付し

50

た。

【0273】

(iii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルアミノ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)ベンズアミド

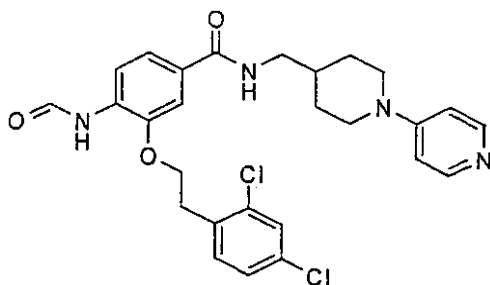
CH₂Cl₂ 1ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルアミノ-安息香酸 60mgの溶液にN-NEM 100 μl次いでTOTU 30mgを添加した。室温で1時間攪拌した後、CH₂Cl₂ 1ml中のC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロアセテート 106mgを添加し、混合物を一夜攪拌した後、溶媒を減圧下に除去した。残留物をNaHCO₃飽和溶液 3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 12mg MS(ESI+): 513、クロロパターン

【0274】

実施例121: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-ホルミルアミノ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化74】



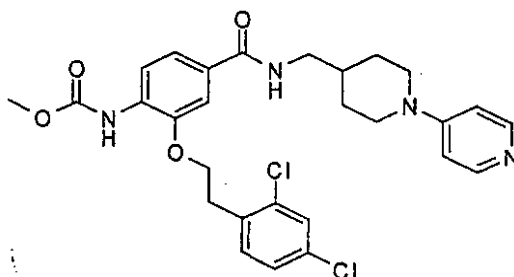
ギ酸 0.2ml中の4-アミノ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド 50mgの溶液を1時間100℃で加熱した。混合物を分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製し、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 25mg MS(ESI+): 527、クロロパターン

【0275】

実施例122: {2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-[(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-カルバモイル]-フェニル}-カルバミン酸メチルエステル

【化75】



CH₂Cl₂ 1ml中の4-アミノ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド 50mg、NEt₃ 20 μlの溶液に、クロロギ酸メチルエステル 10 μlを

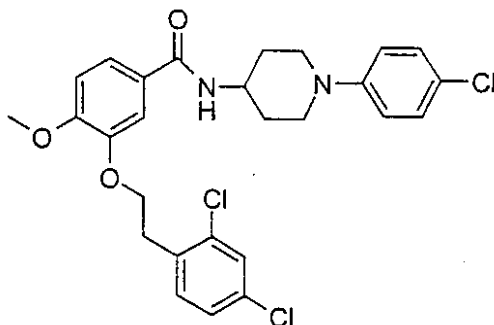
室温で添加した。一夜攪拌した後、混合物を濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製し、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：25mg MS(ESI+)：557、クロロパターン

【0276】

実施例123：N-[1-(4-クロロフェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンズアミド

【化76】



10

【0277】

(i) 4-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

20

CH₂Cl₂ 15ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸1gの溶液に、N-NEM 1.5ml次いでTOTU 962mgを添加した。室温で1時間攪拌した後、CH₂Cl₂ 15ml中のBoc-(4-アミノ)ピペリジン881mgを添加し、混合物を更に2時間攪拌し、次にNaHCO₃飽和溶液20mlを添加した。有機層を分離し、Na₂SO₄上に乾燥し、溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチル/ヘプタンから再結晶し白色粉末を得た。

収量：1.4g

【0278】

(ii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルベンズアミド

30

4-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイルアミノ}-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1.4gを室温のエタノール中のHCl 20ml中に懸濁した。2時間後、透明な溶液が得られた。トルエン50mlを添加し、ついて溶媒を蒸発させ、そして残留物をトルエンと共に反復して共蒸発し、白色泡状物として生成物を得た。

収量：1g

【0279】

(iii) N-[1-(4-クロロフェニル)-ピペリジン-4-イル]-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンズアミド

40

ジオキサン5ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルベンズアミド塩酸塩100mg(0.2ミリモル)、4-ブロモクロロベンゼン62mg(0.33ミリモル)、ナトリウム t-ブトキシド73mgの混合物を10分間アルゴンパージした。次に、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル37mgおよびPd2(dba)₃ 20mgをアルゴン下に添加し、混合物を一夜還流した。残留物をNaHCO₃飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。その後減圧下に溶媒を除去し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製し、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

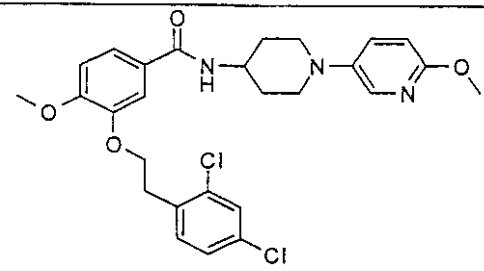
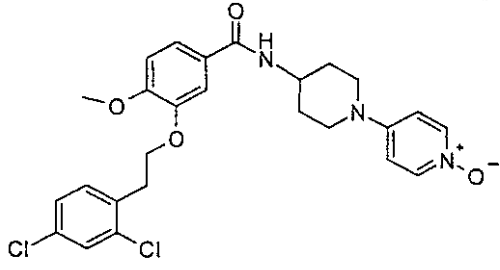
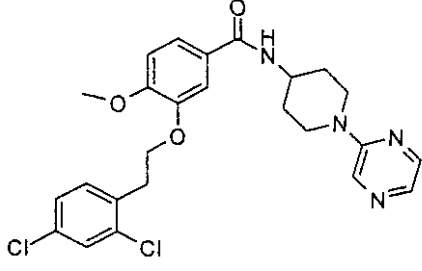
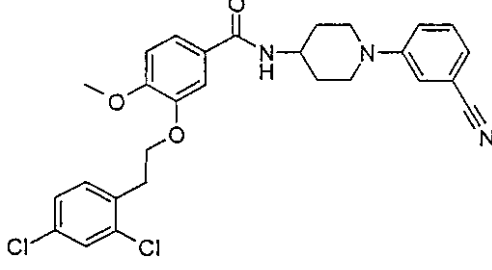
収量：3mg MS(ESI+)：533、クロロパターン

【0280】

50

実施例 1 2 3 と同様にして以下の化合物を同様の操作法により調製した。

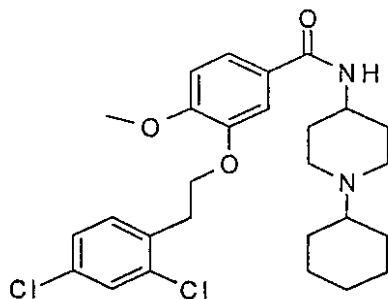
【表 1 3】

実施例	構造	MS (ESI+)
124		530, カブパター
125		516, カブパター
126		501, カブパター
127		524, カブパター

【0 2 8 1】

実施例 1 2 8 : N-(1-シクロヘキシル-ピペリジン-4-イル)-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンズアミド

【化 7 7】



アセトニトリル 2 ml 中の 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イル-ベンズアミド 100 mg およびシクロヘキサノン 43

10

20

30

40

50

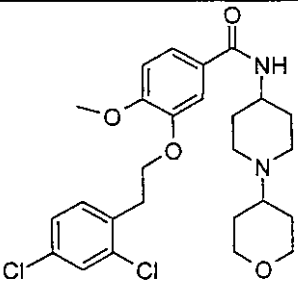
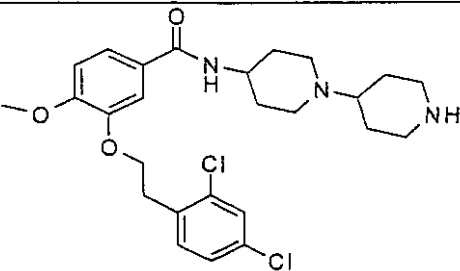
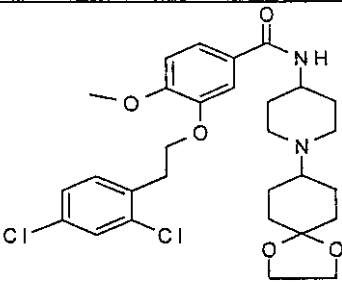
mgの溶液に、 $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 27mgを導入した。室温で一夜攪拌した後、反応混合物を4時間80℃に加熱した。減圧下に溶媒を除去し、分取HPLC(C_{18} 逆相カラム、0.5% TFAを用いた $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：26mg MS(ESI+)：505、クロロパターン

【0282】

実施例128と同様にして以下の化合物を同様の操作法により調製した。

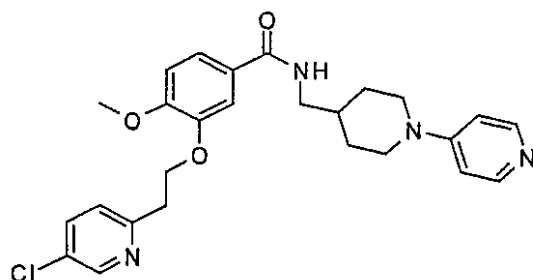
【表14】

実施例	構造	MS (ESI+)
129		507, クロロパターン
130		506, クロロパターン
131		563, クロロパターン

【0283】

実施例132：3-[2-(5-クロロピリジン-2-イル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化78】



【0284】

(i) 5-クロロ-2-ビニルピリジン

10

20

30

40

50

トルエン 20 ml 中の 2,5-ジクロロピリジン 2 g およびトリブチルビニルスタネート 4.3 g の溶液を 15 分間アルゴンパージした。Pd(PPh₃)₄ 50 mg をアルゴン下に添加し、反応混合物を 3 時間還流した。減圧下に溶媒を除去した後、残留物を酢酸エチルおよび K F 飽和水溶液に溶解した。酢酸エチルを溶離剤として chem elut^(R) カートリッジを通して濾過し、溶媒を蒸発させて僅かに茶色の油状物を得た。

収量：2 g

【0285】

(ii) 2-(5-クロロピリジン-2-イル)-エタノール

THF 10 ml 中の 5-クロロ-2-ビニルピリジン 2 g の溶液に、室温の THF 中の 9-BBN の溶液 (0.5 M) 86 ml を滴加した。1 時間後、NaOH 水溶液 (10%) を慎重に添加し、その後、H₂O₂ (35%) 25 ml を添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。Na₂SO₃ 飽和溶液および酢酸エチル 20 ml を添加し、有機層を分離した。溶媒を減圧下に除去し、分取 HPLC (C₁₈ 逆相カラム、0.5% TFA を用いた H₂O/MeCN 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：1.5 g

【0286】

(iii) 3-[2-(5-クロロピリジン-2-イル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸メチルエステル

3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチルエステル 400 mg の溶液に 2-(5-クロロピリジン-2-イル)-エタノール 346 mg、重合体結合トリフェニルホスフィン (Fluka, 3 ミリモルトリフェニルホスフィン/g 樹脂) 1800 mg および DEAD 1015 μl を導入し、混合物を室温で一晩振とうした。濾過し、溶媒を除去した後、残留物を分取 HPLC (C₁₈ 逆相カラム、0.5% TFA を用いた H₂O/MeCN 勾配溶離) により精製し、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：530 mg

【0287】

(iv) 3-[2-(5-クロロピリジン-2-イル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸

3-[2-(5-クロロピリジン-2-イル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸メチルエステル 85 g を MeOH：水 (3：1) 1.2 ml 中に溶解した。水素化リチウム 1 水和物 30 mg を溶液に添加し、反応混合物を 16 時間室温で攪拌した。反応混合物を半濃塩酸で酸性化した。懸濁液を減圧下に濃縮し、トルエン (2 × 10 ml) と共に 2 回共蒸発し、そして次のアミドカップリングに直接付した。

収量：50 mg

【0288】

3-[2-(5-クロロピリジン-2-イル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

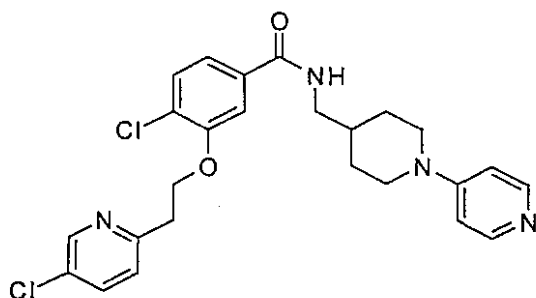
酢酸エチル 5 ml 中の 3-[2-(5-クロロピリジン-2-イル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸 50 mg の溶液に、NEt₃ 0.1 ml および BOP-Cl 1100 mg を添加した。30 分の後、CH₂Cl₂ 1 ml 中の C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリストリフルオロアセテート 200 mg を添加し、反応混合物を室温で 10 時間攪拌し、次に減圧下に溶媒を除去した。残留物を NaHCO₃ 飽和溶液 3 ml に溶解し、酢酸エチルを溶離剤として chem elut^(R) カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取 HPLC (C₁₈ 逆相カラム、0.5% TFA を用いた H₂O/MeCN 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：16 mg MS (ESI+)：480、クロロパターン

【0289】

実施例133：4-クロロ-3-[2-(5-クロロピリジン-2-イル)-エトキシ]-
-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-
-ベンズアミド

【化79】



10

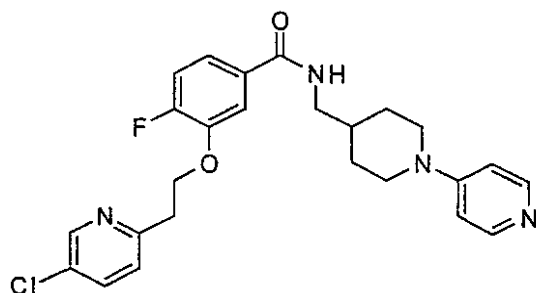
この化合物は4-クロロ-3-ヒドロキシ-安息香酸エチルエステルカップリング成分を用いて実施例132と同様にして調製した。MS(E SI+): 485、クロロパターン

【0290】

実施例134：3-[2-(5-クロロピリジン-2-イル)-エトキシ]-フルオロ-
N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-
-ベンズアミド

20

【化80】



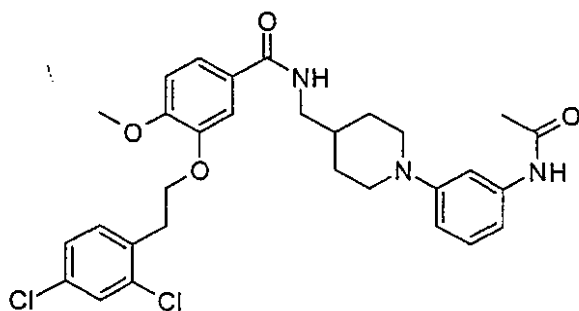
この化合物は4-クロロ-3-ヒドロキシ-安息香酸エチルエステルカップリング成分を用いて実施例132と同様にして調製した。MS(E SI+): 569、クロロパターン

30

【0291】

実施例135：N-[-(3-アセチルアミノフェニル)-ピペリジン-4-イルメチル]-
-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンズアミド

【化81】



40

CH₂Cl₂ 1 ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-
N-ピペリジン-4-イルメチル-ベンズアミド塩酸塩0.5mg、3-アセトアミドボ
ロン酸3.8mgの溶液に、モルシブ3 Å 100mg、Cu(OAc)₂ 38.5mgおよびピリジ
ン25 μlを添加した。懸濁液を3時間攪拌し、次にNaHCO₃飽和溶液3mlを添加し、
混合物を酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R) カートリッジを通して濾過し

50

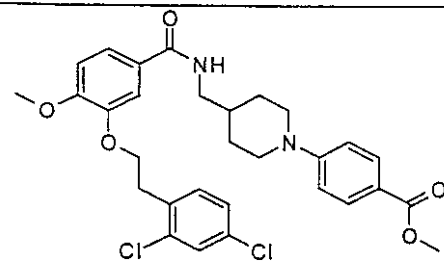
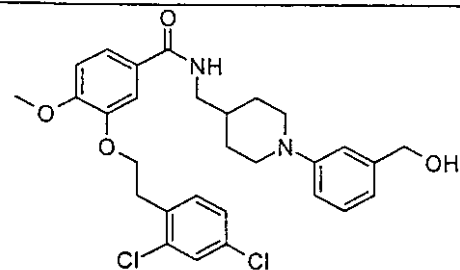
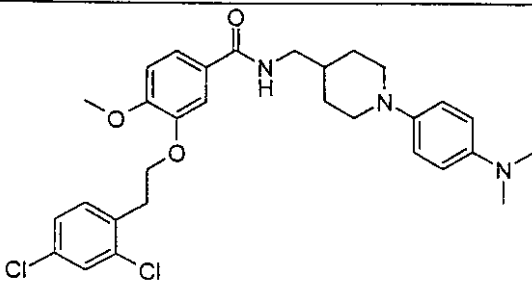
た。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/M e C N勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：2 mg MS(E S I +)：クロロパターン

【0292】

実施例135と同様にして以下の化合物を同様の操作法により調製した。

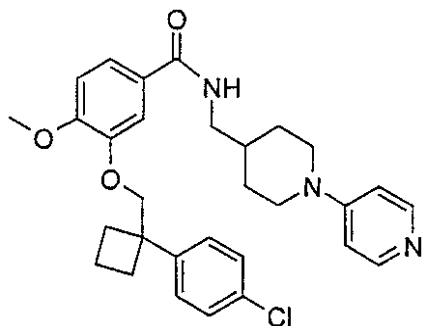
【表15】

実施例	構造	MS (ESI+)
136		571, クロロパターン
137		543, クロロパターン
138		556, クロロパターン

【0293】

実施例139：3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチルメトキシ]-4-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化82】



【0294】

(i) 1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-メタノール

THF 15 ml中の1-(4-クロロフェニル)シクロブタンカルボン酸 1 gの溶液にTHF中のBH₃・THF(1 M) 9.5 mlを0℃で滴加した。次に反応混合物を2時間還流下に

10

20

30

40

50

加熱し、次いで再度0℃に冷却し、その後メタノール30mlを慎重に添加した。溶媒を蒸発させた後、残留物をトルエンと共に2回共蒸留した。粗生成物を更に精製することなく次の反応に付した。

【0295】

(ii) 3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチルメトキシ]-4-メトキシ安息香酸

3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸300mgの溶液に、[1-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-メタノール388mg、重合体結合トリフェニルホスフィン(F l u k a, 3ミリモルトリフェニルホスフィン/g樹脂)1645mgおよびDEAD762μlを導入し、混合物を室温で一夜振とうした。濾過し、溶媒を蒸発した後、残留物をMeOH:水(3:1)5ml中に溶解し、LiOH1水和物20mgを添加した。2時間60℃で混合物を加熱した後、混合物を半濃塩酸で酸性化し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、粗生成物を更に精製することなくその後のアミドカップリングに付した。

10

【0296】

(iii) 3-[1-(4-クロロフェニル)シクロブチルメトキシ]-4-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

酢酸エチル5ml中の酸50mgの溶液に、NEt₃0.1ml およびBOP-Cl100mgを添加した。30分の後、CH₂Cl₂1ml中のC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリスートリフルオロ酢酸塩111mgを添加し、混合物を室温で10時間攪拌し、その後、減圧下に溶媒を除去した。残留物をNaHCO₃飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

20

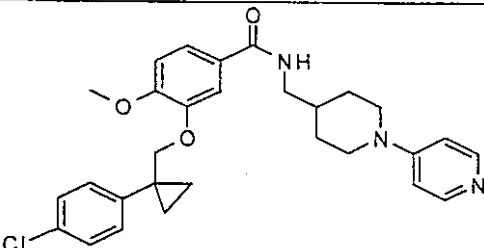
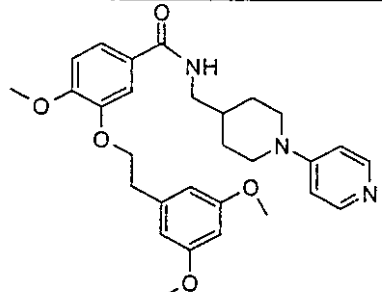
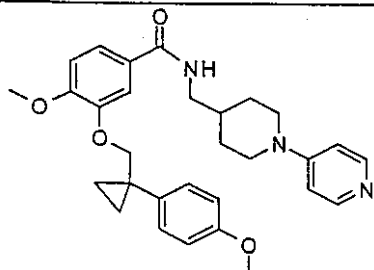
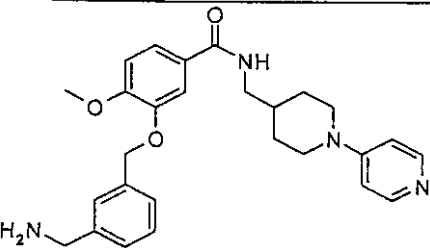
収量: 10mg MS(ESI+): 520、クロロパターン

【0297】

実施例139と同様にして以下の化合物を同様の操作法により調製した。

【表16】

30

実施例	構造	MS (ESI+)
140		506, カブパター
141		505, カブパター
142		502, カブパター
143		460, カブパター

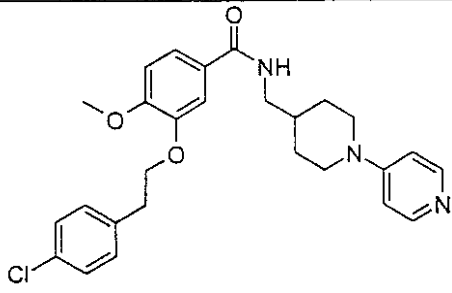
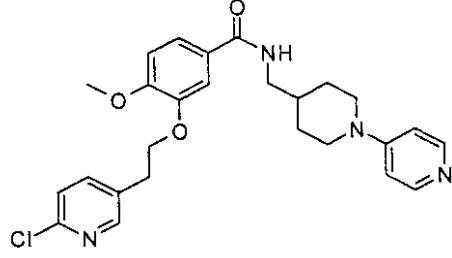
【0298】

【表17】

10

20

30

144		480, 加水パターン
145		480, 加水パターン

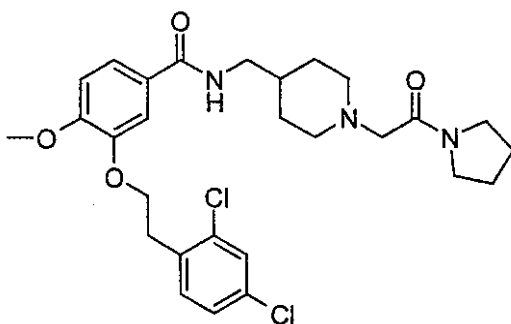
10

【0299】

実施例146: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-[1-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピペリジン-4-イルメチル]-ベンズアミド

20

【化83】



30

【0300】

(i) [4-({3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-ベンゾイルアミノ} -メチル)-ピペリジン-1-イル]-酢酸

EtOH/水(1:1)50ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イルメチルベンズアミド塩酸塩1gおよびNaOH400mgにプロモ酢酸0.35gを室温で添加した。一夜攪拌した後、反応混合物を半濃塩酸で酸性化した。溶媒を蒸発させた後、残留物をトルエンと共蒸発させた。ワックス状の茶色固体を更に精製することなく次反応に付した。

収量: 1.1 g

40

【0301】

(ii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-[1-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピペリジン-4-イルメチル]-ベンズアミド

THF 2ml中の[4-({3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-ベンゾイルアミノ} -メチル)-ピペリジン-1-イル]-酢酸60mgおよびNEt₃100μlの溶液にCDI30mgを添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。次にピロリジン18mgを添加し、反応混合物を更に16時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物を直接分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5%TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した。生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリ

50

フルオロ酢酸塩として得た。

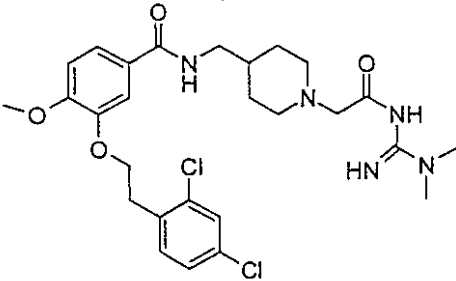
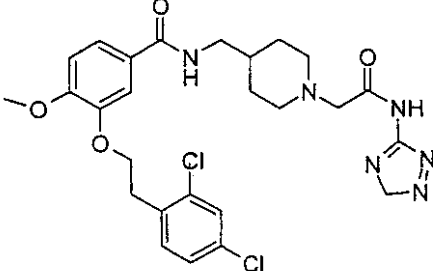
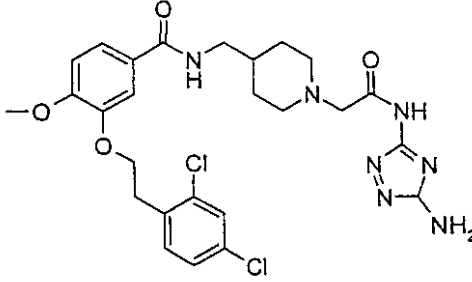
収量：12 mg

MS (ESI+)：547、クロロパターン

【0302】

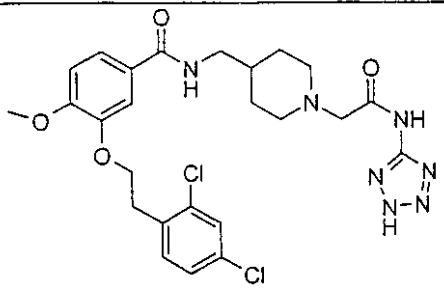
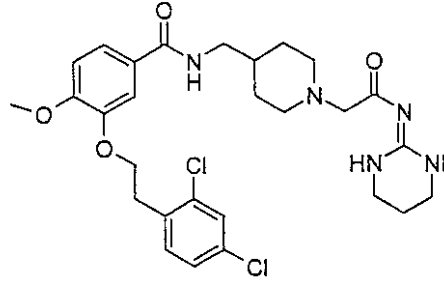
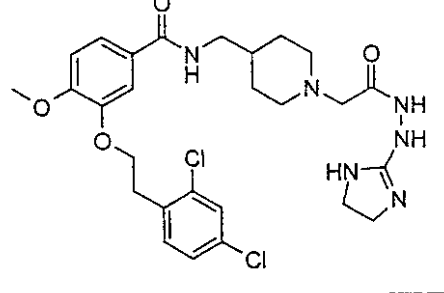
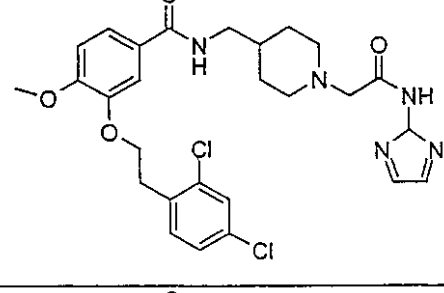
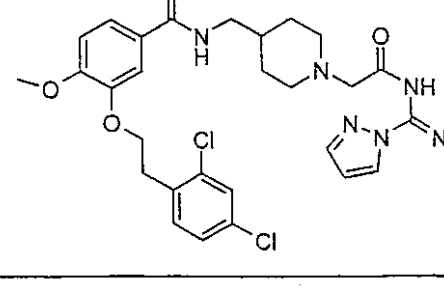
実施例146と同様にして以下の化合物を同様の操作法により調製した。

【表18】

実施例	構造	MS (ESI+)
147		564, クロロパターン
148		564, クロロパターン
149		576, クロロパターン

【0303】

【表19】

150		562, クロハ°ター
151		576, クロハ°ター
152		577, クロハ°ター
153		560, クロハ°ター
154		587, クロハ°ター

10

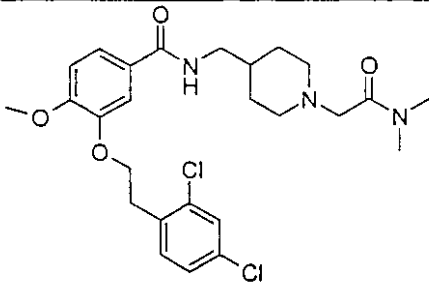
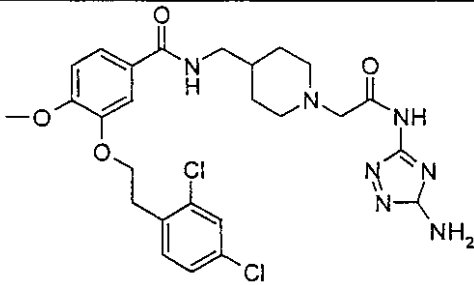
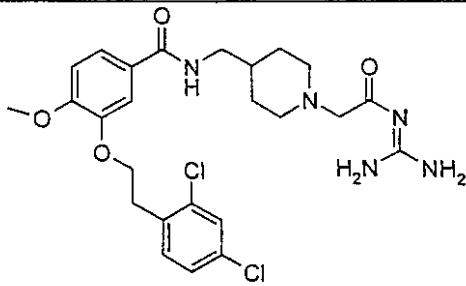
20

30

40

【0304】

【表20】

155		522, クロハーター
156		576, クロハーター
157		536, クロハーター

10

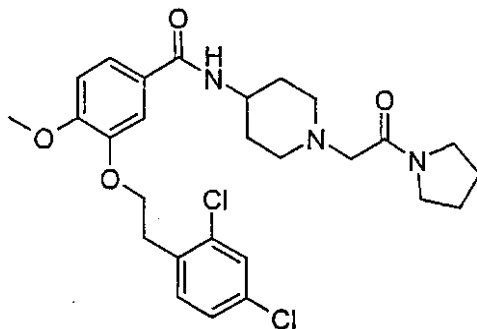
20

【0305】

実施例158：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-[1-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-ベンズアミド

【化84】

30



40

【0306】

(i) [4-({3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-ベンゾイルアミノ} -ピペリジン-1-イル)-酢酸

EtOH/水(1:1)20ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-ピペリジン-4-イル-ベンズアミド塩酸塩360mgおよびNaOH162mgにブromo酢酸142mgを室温で添加した。一夜攪拌した後、反応混合物を半濃塩酸で酸性化した。溶媒を蒸発させた後、残留物をトルエンと共蒸発させた。ワックス状の茶色固体を更に精製することなく次反応に付した。

収量：330mg

【0307】

50

(iii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-[1-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-ベンズアミド

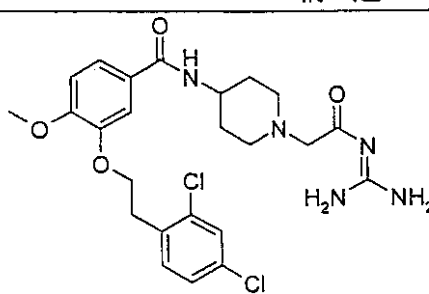
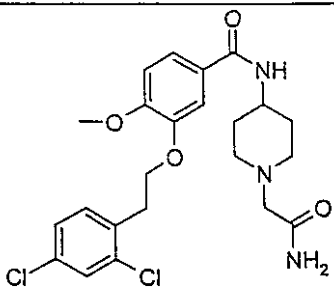
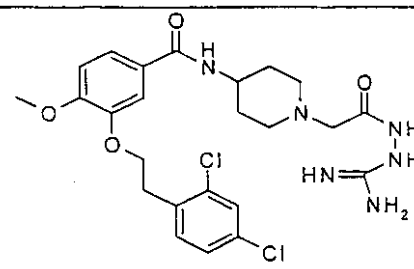
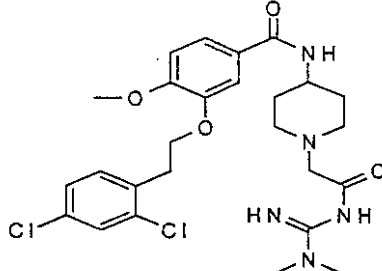
DMF 2ml中の[4-({3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-ベンゾイルアミノ} -ピペリジン-1-イル)-酢酸 60mgおよびNEt₃ 100 μlの溶液にCDI 30mgを添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。次にピロリジン 18mgを添加し、反応混合物を更に16時間攪拌した。溶媒を除去した後、残留物を直接分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した。生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 22mg MS(ESI+): 534、クロロパターン

【0308】

実施例158と同様にして以下の化合物を同様の操作法により調製した。

【表21】

実施例	構造	MS (ESI+)
159		522, クロロパターン
160		563, クロロパターン
161		537, クロロパターン
162		550, クロロパターン

【0309】

実施例163: 2-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メト

10

20

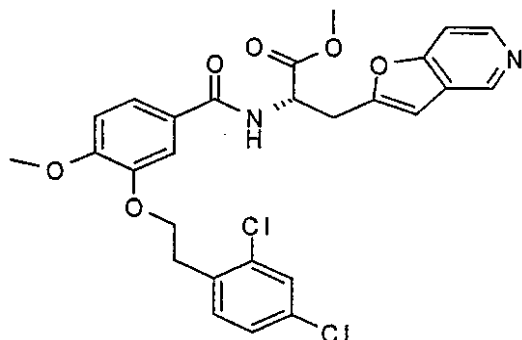
30

40

50

キシベンゾイルアミノ}-3-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル

【化85】



10

【0310】

(i) 3-ヨード-ピリジン-4-オール

水50ml中の4-ヒドロキシピリジン20gおよび Na_2SO_4 13gの溶液を100℃に加熱した。この混合物に I_2 27g、KI28gの溶液を滴加した。3時間後、混合物を酢酸エチルで洗浄した。水層を濃縮し、得られた生成物の沈殿を濾過して単離した。

収量：12.5g

【0311】

(ii) 2-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイルアミノ}-ペンテン-4-イン酸メチルエステル

CH_2Cl_2 15ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸1gおよびN-NEM15mlの溶液にTOTU1.1gを添加した。室温で1時間攪拌した後、 CH_2Cl_2 15ml中の塩酸2-アミノ-ペンテン-4-イン酸メチルエステル500mgを添加し、混合物を一夜攪拌した後、 NaHCO_3 飽和溶液20mlを添加した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 上に乾燥し、溶媒を蒸発させた。残留物を分取HPLC(C_{18} 逆相カラム、0.5%TFAを用いた $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 勾配溶離)により精製し、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

20

収量：1.4g

【0312】

(iii) 2-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイルアミノ}-3-フロ[3,2-c]ピリジン-2-イル-プロピオン酸メチルエステル

DMF3ml中の2-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイルアミノ}-ペンテン-4-イン酸メチルエステル100mg、3-ヨード-ピリジン-4-オール74mg、 NEt_3 123 μl 位置づけCuI1mgの溶液を15分間アルゴンパージした。次に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ 8mgをアルゴン下に添加し、混合物を2時間100℃に加熱した。50℃に冷却した後、DBU66 μl を添加し、次にこの温度で2時間攪拌した。残留物を NaHCO_3 飽和溶液3mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。次いで溶媒を減圧下に除去し、分取HPLC(C_{18} 逆相カラム、0.5%TFAを用いた $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

収量：6mg

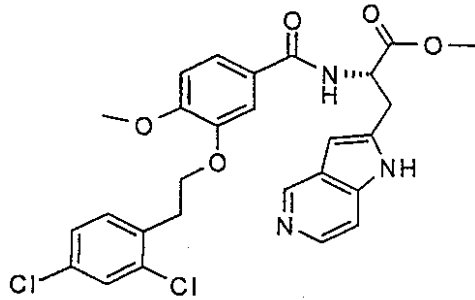
【0313】

実施例164：2-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイルアミノ}-3-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル

40

50

【化 8 6】



10

【0314】

(i) (3-ヨードピリジン-4-イル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル
水 50 ml 中の 4-アミノピリジン 20 g の溶液に I c I 46 g を室温で添加した。反応混合物を 4 時間 100 °C に加熱し、次に水 100 ml でクエンチングした。Na₂CO₃ 溶液を添加して pH を 9 とし、その後 Na₂SO₃ を添加した。水溶液の抽出は酢酸エチルで行なった。有機層を Na₂SO₃ 上に乾燥し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を CH₂Cl₂ 70 ml および NEt₃ 15 ml に溶解した。次に Boc₂O 20 g を室温で添加し、反応混合物を一夜攪拌した。溶媒を除去した後、残留物をヘプタン/酢酸エチルを用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーに付し、茶色固体を得た。

収量：20 g

20

【0315】

(ii) 2-(2-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイルアミノ}-2-メトキシカルボニル-エチル)-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

DMF 3 ml 中の 2-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイルアミノ}-ペンテン-4-イン酸メチルエステル 100 g、(3-ヨードピリジン-4-イル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル 106 mg、NEt₃ 123 μl、CuI 1 mg の溶液を 15 分間アルゴンパージした。次に Pd(PPh₃)₃Cl₂ 8 mg をアルゴン下に添加し、混合物を 2 時間 100 °C に加熱した。50 °C に冷却した後、DBU 66 μl を添加し、次にこの温度で 2 時間攪拌した。残留物を NaHCO₃ 飽和溶液 3 ml に溶解し、酢酸エチルを溶離剤として chem elut^(R) カートリッジを通して濾過した。次いで溶媒を減圧下に除去し、分取 HPLC (C₁₈ 逆相カラム、0.5% TFA を用いた H₂O/MeCN 勾配溶離) により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：9 mg

30

【0316】

(iii) 2-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイルアミノ}-3-(1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-プロピオン酸メチルエステル

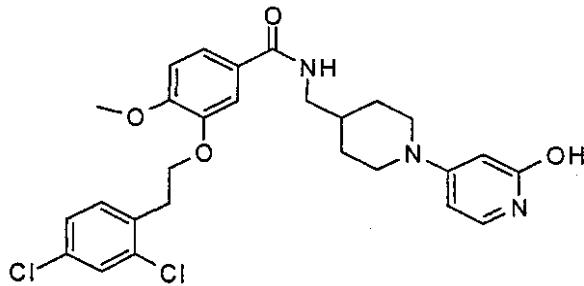
CH₂Cl₂ 1 ml 中の 2-(2-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシベンゾイルアミノ}-2-メトキシカルボニル-エチル)-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 9 mg の溶液に TFA 0.5 ml を 0 °C で滴加した。1 時間後、トルエン 5 ml を添加し、溶媒を減圧下に除去し、茶色の泡状物を得た。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。 収量：5 mg

40

【0317】

実施例 165：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(2'-ヒドロキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-4-メトキシベンズアミド

【化 8 7】



【0318】

(i) (2'-ヒドロキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-カルバミン酸t-ブチルエステル

10

DMF中の2,4-ジヒドロキシピリジン500mgの溶液にNaH(鉱物油中60%)216mgを室温で添加した。30分後、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンアミドを添加し、混合物を1時間攪拌した。(boc-アミノメチル)ピペリジン960mgを添加し、反応混合物を一夜攪拌した。水を添加し酢酸エチルで抽出した後、有機層をNa₂SO₄上に乾燥した。その後減圧下に溶媒を除去し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：1.2 g

【0319】

20

(ii) 4-アミノメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-2'-オール

CH₂Cl₂ 5ml中の(2'-ヒドロキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-カルバミン酸t-ブチルエステル500mgの溶液に、THF 3mlを0℃で滴加した。16時間後、トルエン20mlを添加し溶媒を減圧下に除去し、茶色の泡状物を得た。

収量：503mg

【0320】

(iii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(2'-ヒドロキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-4-メトキシベンズアミド

30

CH₂Cl₂ 5ml中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸200mgの溶液をN-NEM 300μl次いでTOTU 192mgを添加した。室温で1時間攪拌した後、CH₂Cl₂ 1ml中の4-アミノメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-2'-オール243mgを添加し、混合物を一夜攪拌し、その後減圧下に溶媒を除去した。残留物をNaHCO₃飽和溶液5mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5% TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

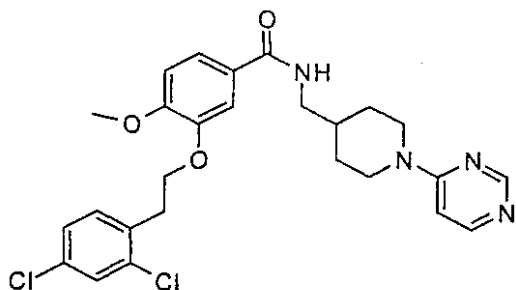
40

収量：85mg MS(ESI+): 530、クロロパターン

【0321】

実施例166: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(1-ピリジン-4-イル-ピペリジン-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化88】

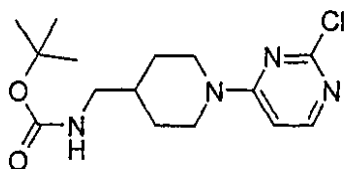


【0322】

10

(i) [1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル

【化89】



ピペリジン-4-イルメチル-カルバミン酸 t-ブチルエステル (2 g、9.33 ミリモル)、2,4-ジクロロピリミジン (1.67 g、11.2 ミリモル) およびエチルジイソプロピルアミン (2.41 g、18.66 ミリモル) を 4 時間エタノール 100 ml 中で還流下に加熱した。反応混合物を蒸発させ、酢酸エチルに溶解し、水溶液 (pH 4) で抽出した。有機層を $MgSO_4$ 上に乾燥し、蒸発させて主要異性体である [1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバミン酸 t-ブチルエステルと痕跡量の [1-(4-クロロピリミジン-2-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバミン酸 t-ブチルエステルの混合物を得た。

20

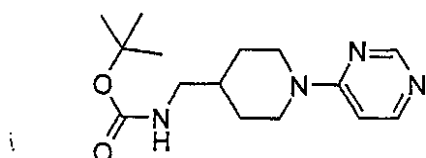
収量: 2.67 g (87%) MS: 327.1 / 329.1 (M+H)⁺

【0323】

(ii) (1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-イルメチル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル

30

【化90】



[1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル (400 mg) をメタノール 100 ml に溶解した。Pd/C (10%) 50 mg を添加した後、3 時間振とう装置内に水素を導入した。触媒を濾過した後、溶液を蒸発させた。

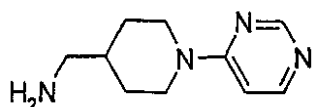
40

収量: 350 mg MS: 293.2 (M+H)⁺

【0324】

(iii) C-(1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミン

【化91】



(1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-イルメチル)-カルバミン酸 t-ブチルエ

50

ステル(400mg)および50%水性トリフルオロ酢酸(5ml)を室温で24時間攪拌した。混合物を蒸発させ、凍結乾燥させた。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：519mg MS：193.2(M+H)⁺

【0325】

(iv) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-イルメチル)-ベンズアミド CH₂Cl₂ 3ml 中の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸70mgの溶液に、N-NEM200μl次いでTOTU120mgを添加した。室温で1時間攪拌した後、CH₂Cl₂ 1ml中のC-(1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミントリストリフルオロアセテート120mgを添加し、混合物を一夜攪拌し、次に減圧下に溶媒を除去した。残留物をNaHCO₃飽和溶液5mlに溶解し、酢酸エチルを溶離剤としてchem elut^(R)カートリッジを通して濾過した。減圧下に濃縮し、分取HPLC(C₁₈逆相カラム、0.5%TFAを用いたH₂O/MeCN勾配溶離)により精製した後、生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

10

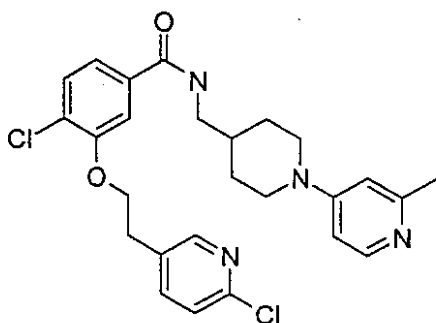
収量：8mg MS(ESI⁺)：515、クロロパターン

【0326】

実施例167：4-クロロ-3-[2-(6-クロロピリジン-3-イル)-エトキシ]-N-(2'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジンル-4-イルメチル)-ベンズアミド

20

【化92】

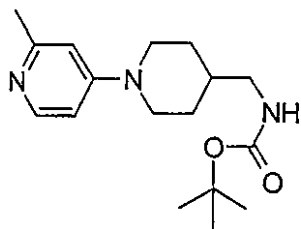


30

【0327】

(i) (2'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジンル-4-イルメチル)-カルバミン酸t-ブチルエステル

【化93】



40

nBuOH/H₂O/NEt₃(1:1:1)5ml中のピペリジン-4-イルメチル-カルバミン酸tBuエステル1gおよび4-クロロピコリン0.65gの懸濁液を3日間還流した。減圧下に溶媒を除去した後、残留物をCH₂Cl₂/MeOH(100:1→50:1→5:1)を用いたシリカ上のクロマトグラフィーにより精製し、白色固体を得た。

【0328】

(ii) C-(2'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジンル-4-イル)-メチルアミントリストリフルオロアセテート

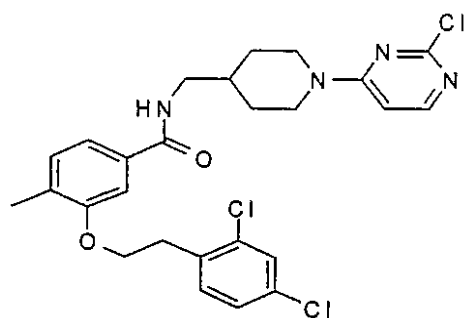
【化94】

実施例	構造	MS (ESI+)
168		562, クロパター
169		484, クロパター
170		499, クロパター
171		494, クロパター

【0331】

実施例 172 : N-[1-(2-クロロピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルベンズアミド

【化95】

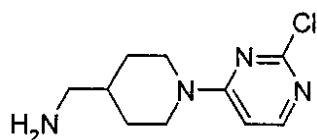


【0332】

(i) C-[1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-メチ

ルアミン

【化 9 6】



[1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル(200mg)を室温で24時間50%水性トリフルオロ酢酸(5ml)と共に攪拌した。混合物を乾燥し、凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

10

収量：300mg MS：227.2 / 229.2 (M+H)⁺

【0333】

(ii) N-[1-(2-クロロピリジン-4-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルベンズアミド 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチル安息香酸(50mg、0.15ミリモル)およびトリエチルアミン(46.7mg、0.46ミリモル)をジクロロメタン5ml中に溶解した。-15℃に冷却した後、ジクロロメタン5ml中のエチルクロロホルメート(18.4g、0.17ミリモル)を添加し、24時間室温で攪拌した。混合物を蒸発させ、固体を重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄し、乾燥した。

20

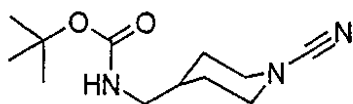
収量：37mg(37%) MS：533.1 / 535.1 (M+H)⁺

【0334】

実施例173：N-[1-(5-アミノ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルベンズアミド

(i) (1-シアノピペリジン-4-イルメチル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル

【化 9 7】



30

ピペリジン-4-イルメチル-カルバミン酸 t-ブチルエステル(4g、18.66ミリモル)をアセトニトリル120mlに懸濁した。乾燥炭酸カリウム(2.837g、20.53ミリモル)を添加した。プロモアセトニトリルの溶液(3.72ml、5ミリモル溶液、18.66ミリモル)を添加し(アルゴン雰囲気下)、混合物を3時間攪拌した。FeSO₄水溶液および酢酸エチルを添加した後、分離した固体を濾過し、有機層を分離し、乾燥し、蒸発させた。

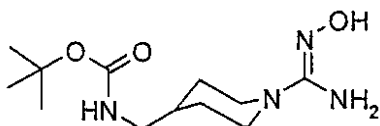
収量：4.04g(90%) MS：240.2 (M+H)⁺

【0335】

(ii) [1-(N-ヒドロキシカルバミドイル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル

40

【化 9 8】



(1-シアノピペリジン-4-イルメチル)-カルバミン酸 t-ブチルエステル(2g、8.36ミリモル)、塩酸ヒドロキシルアミン(3.48g、50.14ミリモル)およびトリエチルアミン(5.92g、58.5ミリモル)を4時間室温でイソプロパノール30ml中で

50

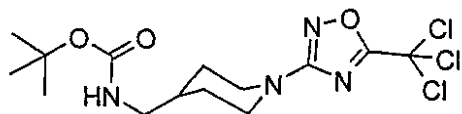
攪拌した。混合物を蒸発させた。水(pH4)および酢酸エチルを添加した後、有機層を分離し、蒸発させた。

収量：1.3 g (90%) MS：273.2 (M+H)⁺

【0336】

(iii) [1-(5-トリクロロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

【化99】



10

無水トリクロロ酢酸(1.24 g、4ミリモル)をテトラヒドロフラン80ml中の[1-(N-ヒドロキシカルバミドイル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(1 g、3.67ミリモル)の溶液に0℃で添加した。温度を室温まで上げ、3時間攪拌した。トリエチルアミン(0.74ml、7.34ミリモル)を添加した後、混合物を2時間70℃に加熱し、蒸発させた。残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(RP18、アセトニトリル/水)で精製した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

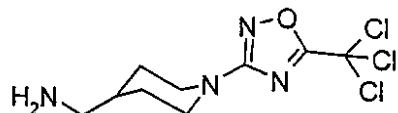
収量：1.07 g (73%) MS：399.0/401.1 (M+H)⁺

【0337】

20

(iv) C-[1-(5-トリクロロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-メチルアミン；トリフルオロ酢酸との化合物

【化100】



[1-(5-トリクロロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(500mg、1.25ミリモル)および30%水性トリフルオロ酢酸(5ml)を24時間室温で攪拌した。混合物を蒸発させ、凍結乾燥した。生成物は過剰なトリフルオロ酢酸を含有していた。

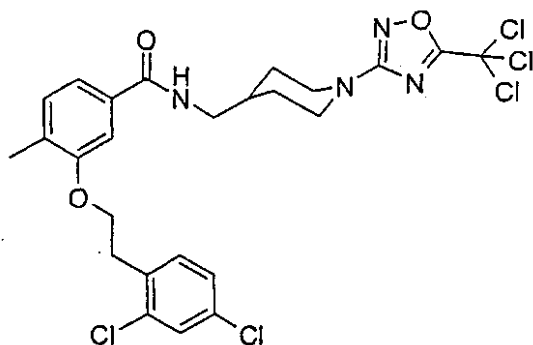
30

収量：577mg (73%) MS：298.9/300.9 (M+H)⁺

【0338】

(v) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチル-N-[1-(5-トリクロロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-ベンズアミド

【化101】



40

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチル-安息香酸(200mg、0.615ミリモル)をDMF 5mlに溶解した。-15℃に冷却した後、HATU(257.34mg、0.676ミリモル)およびN-エチルモルホリン(283.3mg、2.46ミリ

50

モル)を添加した。混合物を15分間0℃で、そして30分間室温で攪拌した。C-[1-(5-トリクロロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イル]-メチルアミン;トリフルオロ酢酸との化合物(254.4mg、0.615ミリモル)を添加し、混合物を1時間攪拌し、減圧下に蒸発した。残留物を重炭酸ナトリウム溶液に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発した。粗製の物質を更に精製することなく使用した。

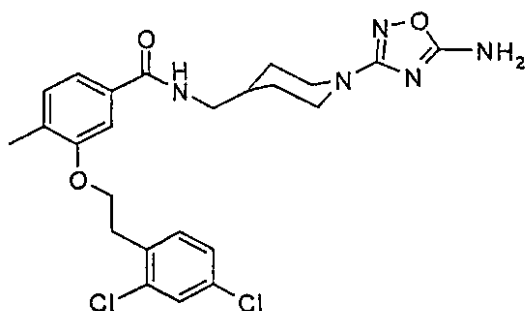
収量: 250mg

【0339】

(vi) N-[1-(5-アミノ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルベンズアミド;トリフルオロ酢酸との化合物

10

【化102】



20

粗製の3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチル-N-[1-(5-トリクロロメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-ピペリジン-4-イルメチル]-ベンズアミド(250mg)を24時間、50bar圧力50℃のオートクレーブ中メタノール60ml(アンモニア含有、7モル)に溶解した。混合物を濾液を減圧下に蒸発させ、RP18(5μm)上で精製した(勾配溶離、アセトニトリル/水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)90:10~0:100)。生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

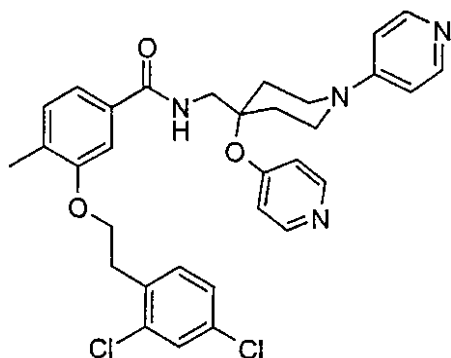
収量: 18mg MS: 504.3/506.3(M+H)⁺

【0340】

30

実施例174: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチル-N-[4-(ピリジン-4-イルオキシ)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル]-ベンズアミド

【化103】

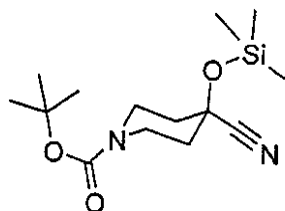


40

【0341】

(i) 4-シアノ-4-トリメチルシラニルオキシ-ピペラジン-1-カルボン酸t-ブチルエステル

【化104】



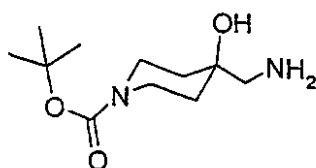
4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(6.48 g、32.52 ミリモル)をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解した。0 °C において、シアン化トリメチルシリル(5.08 g、51.38 ミリモル)およびヨウ化亜鉛(87 mg、0.27 ミリモル)を添加した。混合物を 0 °C で 3 時間、60 °C で 3 時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を蒸発し、粗生成物を更に精製することなく使用した。

収量：7.54 g MS：299.1 (M+H)⁺

【0342】

(ii) 4-アミノメチル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化105】

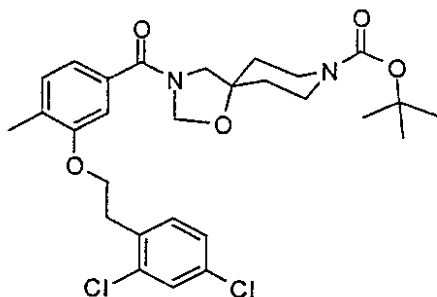


4-シアノ-4-トリメチルシリルオキシ-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(7.5 g)をアルゴン雰囲気下テトラヒドロフラン 100 ml に溶解した。テトラヒドロフラン中の水素化アルミニウムリチウムの溶液(30 ml、1 モル)を 0 °C で滴加した。室温で 15 時間攪拌した後、水素化ナトリウム溶液(20%)を冷却しながらゆっくり添加した。固体を酢酸エチルで希釈した後、濾過し、有機層を蒸発させた。粗生成物は所望の生成物(MS：231.2 (M+H)⁺)および相当するトリメチルシリルエーテル(MS：303.1 (M+H)⁺)の混合物であり、更に精製することなく使用した。

【0343】

(iii) 3-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルベンゾイル}-1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化106】



3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチル安息香酸(300 mg、0.922 ミリモル)および粗製の 4-アミノメチル-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル(212.5 mg、0.922 ミリモル)を DMF 5 ml に溶解した。-15 °C に冷却した後、HATU(386 mg、1 ミリモル)および N-エチルモルホリン(318.9 mg、2.77 ミリモル)を添加した。混合物を 0 °C で 2 時間、そして室温で 15 時間攪拌し、蒸発し、RP18 上で精製した(5 μm)(勾配アセトニトリル水(90：

10

20

30

40

50

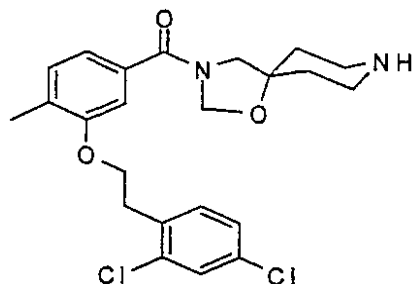
10～0：100))。生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：155mg(31%) MS：549.2(M+H)⁺

【0344】

(iv) {3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルフェニル}-
-(1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-メタノン

【化107】



10

3-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルベンゾイル}-
1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-カルボン酸t-ブチルエス
テル(41mg、0.075ミリモル)を80%水性トリフルオロ酢酸(2ml)と共に24時間
室温で攪拌した。混合物を蒸発し、凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

20

収量：42mg(100%) MS：449.1/451.1(M+H)⁺

【0345】

(v) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチル-N-[4-(
ピリジン-4-イルオキシ)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジ
ニル-4-イルメチル]-ベンズアミド

{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチルフェニル}-
(1-オキサ-3,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-イル)-メタノン；トリフルオロ
酢酸との化合物(42mg、0.075ミリモル)、4-クロロピリジン塩酸塩(33.5mg
、0.22ミリモル)およびトリエチルアミン(37.7mg、0.37ミリモル)を7日間還流
下n-ブタノール10ml中で加熱した。混合物を蒸発し、RP18上で精製した(5μm)(
勾配アセトニトリル水(0.1%トリフルオロ酢酸含有、90：10～0：100)。生成
物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

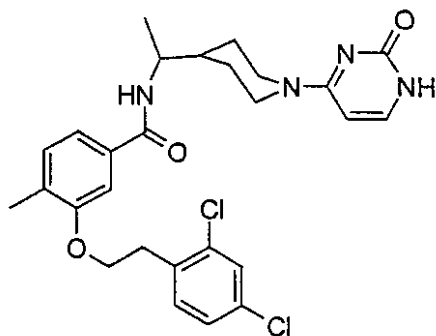
30

収量：14mg(23%) MS：591.3/593.3(M+H)⁺

【0346】

実施例175：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチル-N-
-{1-[1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)-ピペリジン-
4-イル]-エチル}-ベンズアミド

【化108】



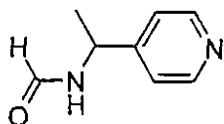
40

【0347】

(i) N-(1-ピリジン-4-イル-エチル)-ホルムアミド

50

【化 1 0 9】



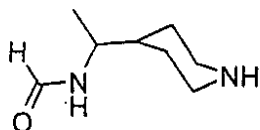
1-ピリジン-4-イル-エタノン(24.2 g、199.77ミリモル)およびギ酸10mlを180℃に加熱し、ギ酸10ml中のホルムアミド(126 g、2.797モル)を30分以内で添加した。混合物を90分攪拌し、冷却し、水100mlに注ぎ込んだ。pH13となるまで濃水酸化ナトリウム溶液を添加した後、生成物をジエチルエーテルで抽出した。有機層をMgSO₄上に乾燥し、蒸発させた。蒸留(165℃/4mmbar)により精製し、純粋な生成物を得た。

収量：17.9 g (60%) MS：151.1 (M+H)⁺

【0348】

(ii) N-(1-ピペリジン-4-イル-エチル)-ホルムアミド

【化 1 1 0】



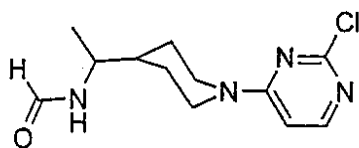
N-(1-ピリジン-4-イル-エチル)-ホルムアミド(1.86 mg、12.38ミリモル)を酢酸50mlに溶解した。Rh(Al₂O₃上5%、307 mg)を添加した後、混合物を10 barの水素および100℃で120時間水素添加した。混合物を蒸発し、凍結乾燥した。粗製の物質を更に精製することなく使用した。

収量：2.52 g MS：157.2 (M+H)⁺

【0349】

(iii) N-{1-[1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-エチル}-ホルムアミド

【化 1 1 1】



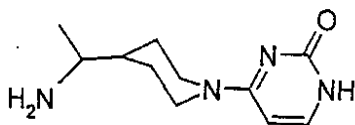
エタノール20ml中のN-(1-ピペリジン-4-イル-エチル)-ホルムアミド；酢酸との化合物(350 mg、1.61ミリモル)、2,4-ジクロロピリミジン(254 mg、1.78ミリモル)およびエチルジイソプロピルアミン(848 mg、6.56ミリモル)を5時間還流下に加熱した。混合物を蒸発させ、残留物を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、蒸発した。

収量：246 mg MS：269.2 (M+H)⁺

【0350】

(vi) 4-[4-(1-アミノエチル)-ピペリジン-1-イル]-1H-ピリミジン-2-オン

【化 1 1 2】



6N塩酸10ml中のN-{1-[1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-エチル}-ホルムアミド(240 mg、0.89ミリモル)を1時間還流下に

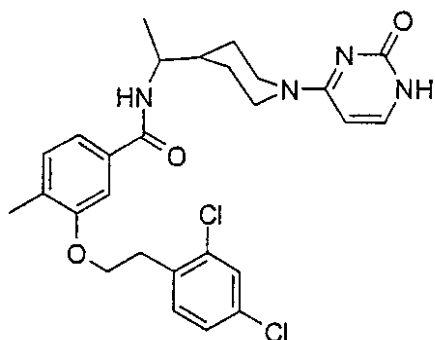
加熱した。混合物を蒸発させ、凍結乾燥した。

収量：200mg MS：223.3(M+H)⁺

【0351】

(v) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチル-N-{1-[1-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-エチル}-ベンズアミド

【化113】



10

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メチル安息香酸(50mg、0.15ミリモル)および4-[4-(1-アミノエチル)-ピペリジン-1-イル]-1H-ピリミジン-2-オン；塩酸塩(39.8mg、0.15ミリモル)をDMF 3mlに溶解した。-15℃に冷却した後、HATU(64mg、0.17ミリモル)およびN-エチルモルホリン(53.1mg、0.46ミリモル)を添加した。混合物を2時間0℃で、そして5時間室温で攪拌し、蒸発し、RP18上で精製した(5μm)(勾配アセトニトリル水(90:10~0:100))。生成物を含む画分を蒸発させ凍結乾燥した。生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

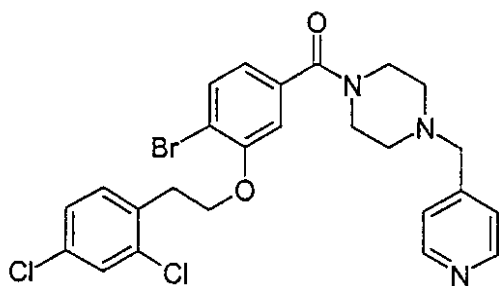
20

収量：33mg(40%) MS：529.3/531.3(M+H)⁺

【0352】

実施例176：{4-ブromo-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-フェニル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

【化114】



30

4-ブromo-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸0.05g(0.13ミリモル)をDMF 3mlに溶解し、NEM0.059g(0.51ミリモル)およびTOTU0.042g(0.13ミリモル)および1-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン0.023g(0.13ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をアセトニトリルに溶解し、残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

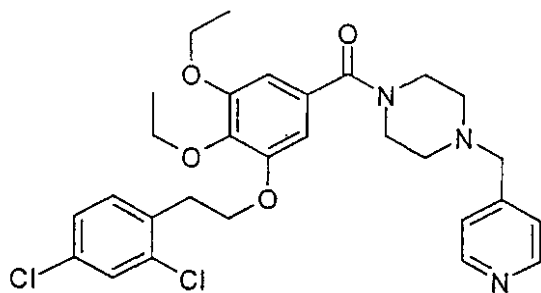
収量：44.4mg MS(ES⁺):m/e=550(M+H)⁺

【0353】

実施例177：{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4,5-ジエトキシフェニル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン(S0013313)

50

【化 1 1 5】



10

【0 3 5 4】

(i) 3,4-ジエトキシ-5-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル

3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸エチルエステル 5 g (25.5 ミリモル) を DMF 20 ml に溶解し、炭酸カリウム 13.95 g (100.9 ミリモル) および臭化エチル 6.185 g (56.7 ミリモル) で 0 °C で処理した。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を 3 回水で、そして、2 回塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を n-ヘプタン/酢酸エチル (5/1) を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量: 1.2 g MS (ES⁺): m/e = 255 (M+H)⁺

20

【0 3 5 5】

(ii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4,5-ジエトキシ安息香酸エチルエステル

3,4-ジエトキシ-5-ヒドロキシ安息香酸エチルエステル 1.0 g (3.93 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン 20 ml に溶解した。この溶液に 2-(2,4-ジクロロフェニル)-エタノール 0.83 g (4.33 ミリモル)、トリフェニルホスフィン誘導ポリスチレン 3.93 g (11.8 ミリモルの PPh₃ と等価) および DEAD 2.05 g (11.8 ミリモル) を添加した。重合体を濾去し酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を 3 回水で、そして、2 回塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン (1/5) を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した

30

収量: 660 mg LC-MS (ES⁺): m/e = 427 (M)⁺

【0 3 5 6】

(iii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4,5-ジエトキシ安息香酸

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4,5-ジエトキシ安息香酸エチルエステル 0.66 g (1.54 ミリモル) をジオキサン 6 ml に溶解した。水 5 ml および 2 N の水性 NaOH を溶液に添加して pH を 13 とした。反応溶液を 4 時間 60 °C に加熱し、16 時間室温で攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、濃塩酸を添加して pH を 1~2 としたところ、生成物が溶液から沈殿した。懸濁液を 30 分間攪拌し、次に生成物を濾過し減圧下に乾燥した。

40

収量: 0.57 g MS (ES⁺): m/e = 399 (M)⁺

【0 3 5 7】

(iv) {3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4,5-ジエトキシフェニル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4,5-ジエトキシ安息香酸 0.05 g (0.13 ミリモル) を DMF 2 ml に溶解し、NEM 0.059 g (0.51 ミリモル) および TOTU 0.041 g (0.13 ミリモル) および 1-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン 0.022 g (0.13 ミリモル) で処理した。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶

50

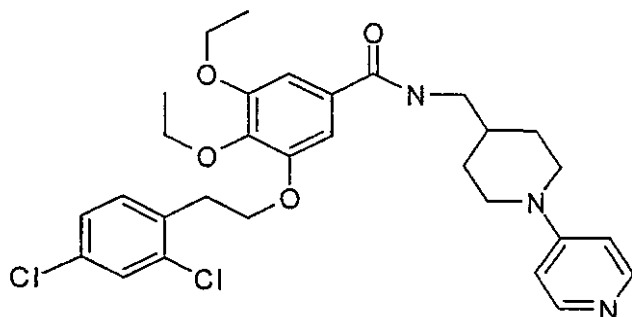
媒を減圧下に除去し、残留物をアセトニトリルに溶解し、残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：17.8mg MS(ES⁺):m/e=558(M+H)⁺

【0358】

実施例178：3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4,5-ジエトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化116】



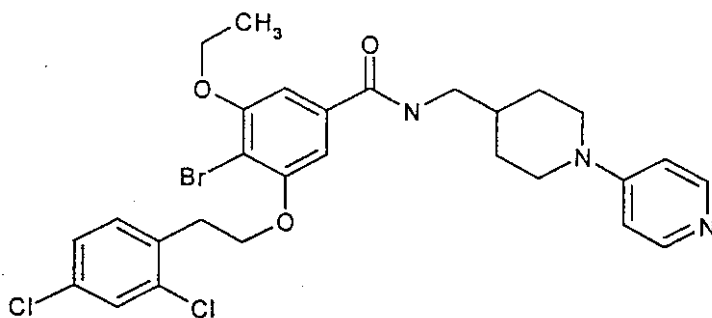
3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4,5-ジエトキシ-安息香酸0.050g(0.13ミリモル)をDMF 2mlに溶解し、NEM0.058g(0.51ミリモル)およびTOTU0.041g(0.13ミリモル)およびC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリストリフルオロアセテート塩0.067g(0.13ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を2回重炭酸ナトリウム飽和水溶液で、そして1回塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：35.3mg MS(ES⁺):m/e=572(M+H)⁺

【0359】

実施例179：4-ブromo-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-エトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド(S0013436)

【化117】



【0360】

(i) 4-ブromo-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-エトキシ-安息香酸エチルエステル

4-ブromo-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-ヒドロキシ-安息香酸200mg(0.49ミリモル)をDMF 5mlに溶解し、炭酸カリウム272mg(1.97ミリモル)および臭化エチル537mg(4.93ミリモル)で0℃で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、3回水で

10

20

30

40

50

、そして2回塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。

収量：219mg MS(E S⁺):m/e = 463(M+H)⁺

【0361】

(ii) 4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-エトキシ安息香酸

4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-エトキシ安息香酸エチルエステル0.21g(0.47ミリモル)をジオキサン6mlに溶解した。水6mlおよび2Nの水性NaOHを溶液に添加してpHを13にした。反応溶液を60℃で4時間加熱し、16時間室温で攪拌した。溶液を0℃に冷却し、濃塩酸を添加してpHを1~2としたところ、溶液から生成物が沈殿した。懸濁液を30分間攪拌し、生成物を濾過し、減圧下に乾燥した。

収量：175g MS(E S⁻):m/e = 434(M-H)⁻

【0362】

(iii) 4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-エトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

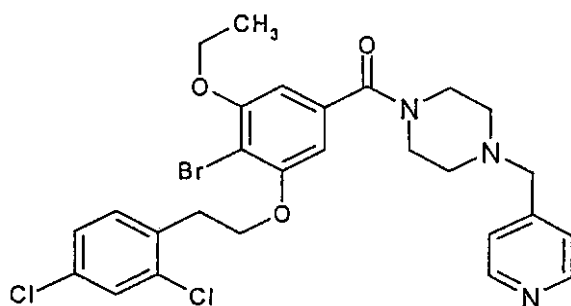
4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-エトキシ安息香酸0.050g(0.12ミリモル)をDMF 3mlに溶解し、NEM 0.053g(0.46ミリモル)およびTOTU 0.038g(0.12ミリモル)およびC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリストリフルオロアセテート塩0.061g(0.12ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：42mg MS(E S⁺):m/e = 608(M+H)⁺

【0363】

実施例180: {4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-エトキシフェニル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン(S0013437)

【化118】



4-ブロモ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-エトキシ安息香酸0.050g(0.12ミリモル)をDMF 3mlに溶解し、NEM 0.053g(0.46ミリモル)およびTOTU 0.038g(0.12ミリモル)および1-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン0.020g(0.12ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をアセトニトリルに溶解し、残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

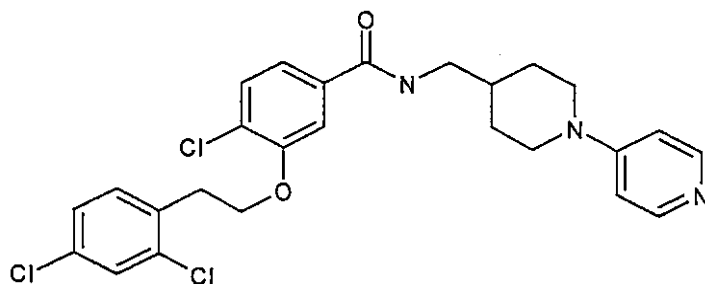
収量：17.8mg MS(E S⁺):m/e = 594(M+H)⁺

【0364】

実施例181: 4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N

-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド(S0013438)

【化119】



10

【0365】

(i) 4-クロロ-3-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル

4-クロロ-3-ヒドロキシ-安息香酸 5 g (29 ミリモル) を飽和メタノール性 HCl 30 ml に懸濁し、16 時間室温で攪拌した。飽和メタノール性 HCl 20 ml を添加し、更に 16 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を減圧下に乾燥した。

収量: 5.3 g MS(ES⁺): m/e = 187 (M+H)⁺

【0366】

(ii) 4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル

20

4-クロロ-ヒドロキシ-安息香酸メチルエステル 2.0 g (10.72 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン 20 に溶解した。この溶液に、2-(2,4-ジクロロフェニル)-エタノール 2.25 g (11.79 ミリモル)、トリフェニルホスフィン誘導ポリスチレン 10.71 g (32.2 ミリモルの PPh₃ と等価) および DEAD 5.6 g (32.2 ミリモル) を添加した。溶液を室温で 16 時間振とうした。重合体を濾去し酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を 3 回水で、そして 2 回塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン(1/6)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量: 3 g LC-MS(ES⁺): m/e = 359 (M)⁺

30

【0367】

(iii) 4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸

4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル 1.0 g (2.78 ミリモル) をジオキサン 10 ml に溶解した。水 5 ml および 2 N の水性 NaOH を溶液に添加し、pH 13 とした。反応溶液を 4 時間 60 °C に加熱し、16 時間室温で攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、濃塩酸を添加して pH を 1~2 としたところ、生成物が溶液から沈殿した。懸濁液を 30 分間攪拌し、次に生成物を濾過し減圧下に乾燥した。

収量: 0.910 g MS(ES⁺): m/e = 345 (M)⁺

【0368】

40

(iv) 4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸 0.050 g (0.15 ミリモル) を DMF 3 ml に溶解し、NEM 0.067 g (0.58 ミリモル) および TOTU 0.048 g (0.15 ミリモル) および C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリス(トリフルオロアセテート)塩 0.077 g (0.14 ミリモル) と反応させた。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中 0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取 RP-HP LC により精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのト

50

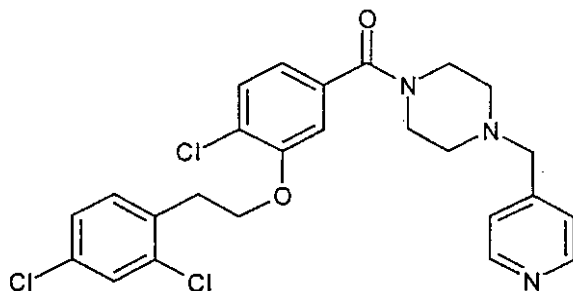
リフルオロ酢酸塩として得た。

収量：45.7mg MS(E S⁺): m/e = 518 (M+H)⁺

【0369】

実施例182: {4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-フェニル}- (4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン(S0013439)

【化120】



10

4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸0.050g (0.15ミリモル)をDMF 3mlに溶解し、NEM0.067g (0.58ミリモル)およびTOTU0.048g (0.15ミリモル)および1-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン0.026g (0.15ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

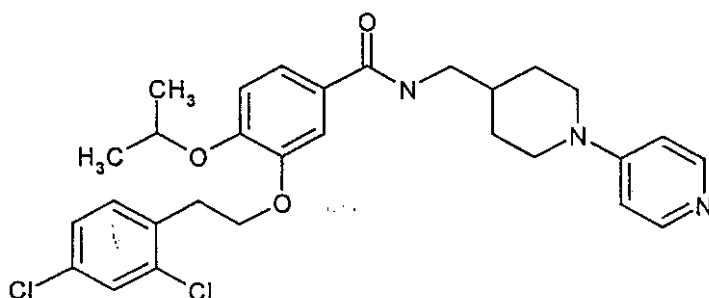
20

収量：62.6mg MS(E S⁺): m/e = 504 (M+H)⁺

【0370】

実施例183: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-イソプロポキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド(S0013552)

【化121】



30

【0371】

(i) 3-ヒドロキシ-4-イソプロポキシ-安息香酸エチルエステル

3,4-ジヒドロキシ-安息香酸5g (27.5ミリモル)をDMF 110mlに溶解し、炭酸カリウム3.8g (27.5ミリモル)および臭化イソプロピル3.38g (27.5ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌し、次に臭化イソプロピルを更に1.014g (8.3ミリモル)を添加した。反応溶液を50℃に3時間加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を水で3回、塩化ナトリウム飽和水溶液で2回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をn-ヘプタン/酢酸エチル(5/1)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

40

収量：2.45g MS(E S⁺): m/e = 225 (M+H)⁺

【0372】

(ii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-イソプロポキシ-安息

50

香酸エチルエステル

3-ヒドロキシ-4-イソプロポキシ-安息香酸エチルエステル1.5 g (6.69ミリモル)を無水テトラヒドロフラン20mlに溶解した。この溶液に2-(2,4-ジクロロフェニル)-エタノール1.4 g (7.36ミリモル)、トリフェニルホスフィン誘導ポリスチレン6.7 g (PPh₃20ミリモルと等価)およびDEAD3.5 g (20ミリモル)を添加した。溶液を室温で16時間振とうした。重合体を濾去し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を3回水で、2回塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン(1/6)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

10

収量: 0.77 g LC-MS(ES⁺): m/e = 397 (M)⁺

【0373】

(iii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-イソプロポキシ-安息香酸

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-イソプロポキシ-安息香酸エチルエステル0.75 g (1.89ミリモル)をジオキサン15mlに溶解した。水5mlおよび2N水性NaOHを溶液に添加してpHを13とした。反応溶液を4時間60℃に加熱し、16時間室温で攪拌した。反応溶液を0℃に冷却し、濃塩酸を添加してpHを1~2としたところ、生成物が溶液から沈殿した。懸濁液を30分間攪拌し、次に生成物を濾過し、減圧下に乾燥した。

20

収量: 0.630 g MS(ES⁺): m/e = 369 (M+H)⁺

【0374】

(iv) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-イソプロポキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-イソプロポキシ-安息香酸0.050 g (0.14ミリモル)をDMF 3mlに溶解し、NEM0.062 g (0.54ミリモル)およびTOTU0.044 g (0.14ミリモル)およびC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロアセテート塩0.072 g (0.14ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

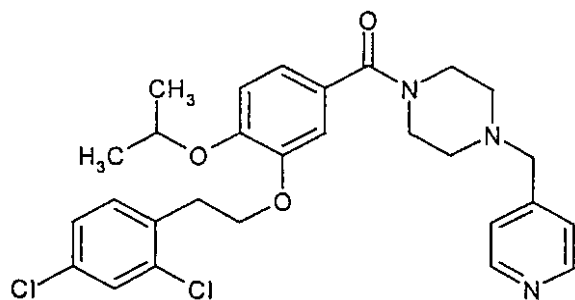
30

収量: 27.9 mg MS(ES⁺): m/e = 542 (M+H)⁺

【0375】

実施例184: {3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-イソプロポキシフェニル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

【化122】



40

3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-イソプロポキシ-安息香酸0.050 g (0.14ミリモル)をDMF 3mlに溶解し、NEM0.062 g (0.54ミリモル)

50

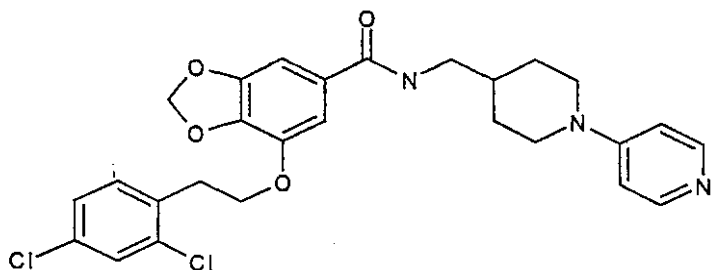
)およびTOTU 0.044 g (0.14ミリモル)および1-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン 0.024 g (0.14ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量: 44.3 mg MS(E^{S+}): m/e = 528 (M+H)⁺

【0376】

実施例185: 7-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-アミド

【化123】



【0377】

(i) 7-ヒドロキシ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸エチルエステル 3,4,5-トリヒドロキシ安息香酸エチルエステル 5 g (25.2ミリモル)をDMF 50mlに溶解し、炭酸カリウム 13.95 g (101ミリモル)およびジブロモメタン 4.39 g (25.2ミリモル)で0℃で処理した。反応溶液を3時間60℃に加熱した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を3回水で、そして2回塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をn-ヘプタン/酢酸エチル(3/1)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量: 0.45 g MS(E^{S+}): m/e = 211 (M+H)⁺

【0378】

(ii) 7-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸エチルエステル 7-ヒドロキシ-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸エチルエステル 410 mg (1.95ミリモル)を無水テトラヒドロフラン 20mlに溶解した。この溶液に、2-(2,4-ジクロロフェニル)-エタノール 410 mg (2.15ミリモル)、トリフェニルホスフィン誘導ポリスチレン 1.9 g (PPh₃ 5.85ミリモルと等価)およびDEAD 1.0 g (5.85ミリモル)を添加した。溶液を室温で16時間振とうした。重合体を濾去し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を3回水で、2回塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン(1/5)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量: 0.41 g LC-MS(E^{S+}): m/e = 383 (M)⁺

【0379】

(iii) 7-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸

7-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸エチルエステル 0.41 g (1.07ミリモル)をジオキサン 15mlに溶解した。水 5mlおよび2N水性NaOHを溶液に添加し、pHを13とした。反応溶液を4時間60℃に加熱し、16時間室温で攪拌した。反応溶液を0℃に冷却し、濃塩酸を添加してpHを1~2としたところ、生成物が溶液から沈殿した。懸濁液を30分間攪拌し、次

10

20

30

40

50

に、生成物を濾過し、減圧下に乾燥した。

収量：0.35 g MS(E S⁺): m/e = 355 (M+H)⁺

【0380】

(iv) 7-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-アミド

7-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸0.050 g(0.14ミリモル)をDMF 3mlに溶解し、NEM 0.065 g(0.56ミリモル)およびTOTU 0.046 g(0.14ミリモル)およびC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリステリフルオロアセテート塩0.075 g(0.14ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

10

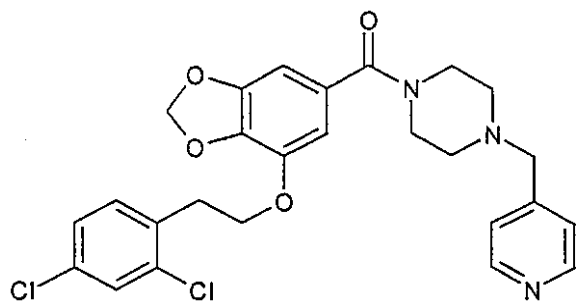
収量：47.4 mg MS(E S⁺): m/e = 542 (M)⁺

【0381】

実施例186: {7-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

【化124】

20



7-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-カルボン酸0.050 g(0.14ミリモル)をDMF 3mlに溶解し、NEM 0.065 g(0.56ミリモル)およびTOTU 0.046 g(0.14ミリモル)および1-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン0.025 g(0.14ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

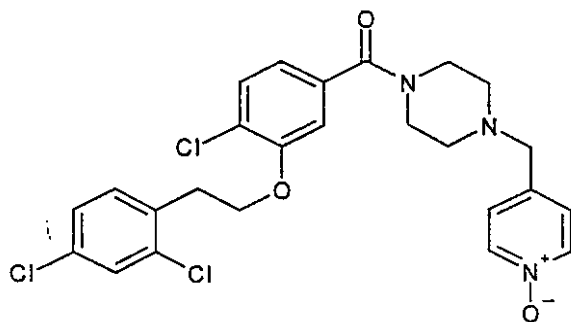
収量：74.9 mg MS(E S⁺): m/e = 514 (M+H)⁺

【0382】

実施例187: {4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-フェニル}-[4-(1-オキシ-ピリジン-4-イルメチル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン

40

【化125】

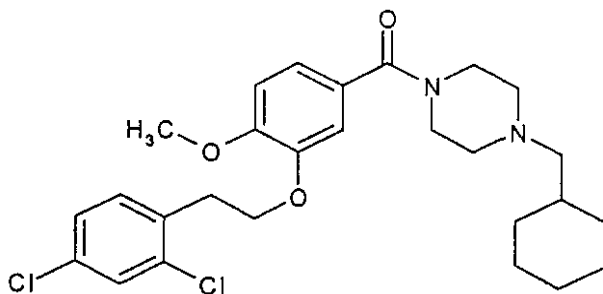


{4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-フェニル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)0メタノン 10mg(0.01ミリモル)をジクロロメタン0.5mlに溶解し、3-クロロ過安息香酸3.5mg(0.01ミリモル)を添加した。溶液を室温で1時間放置した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取R P-H P L Cにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。
収量：5.2mg MS(E S⁺): m/e = 520(M+H)⁺

【0383】

実施例188：(4-シクロヘキシルメチル-ピペラジン-1-イル)-{3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシフェニル}-メタノン

【化126】



【0384】

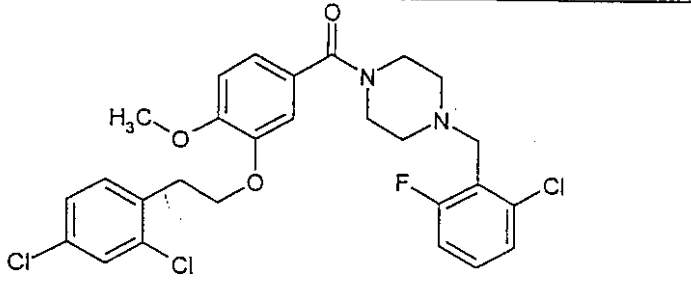
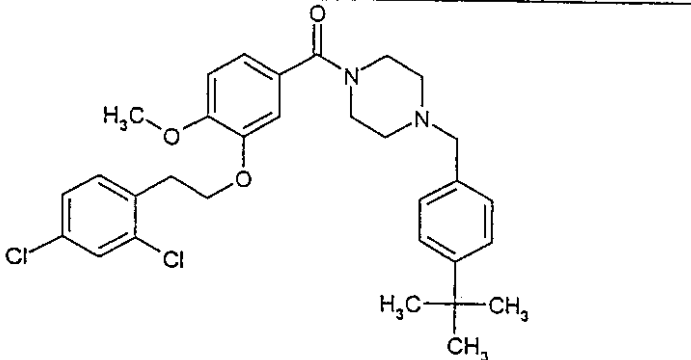
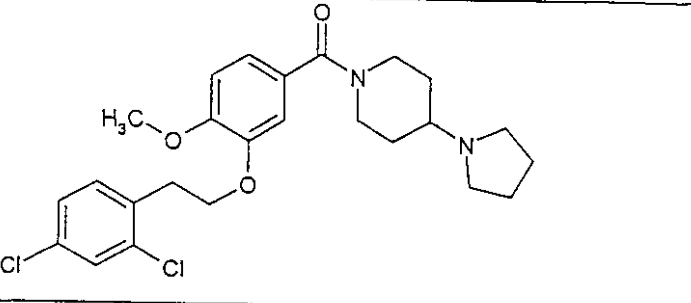
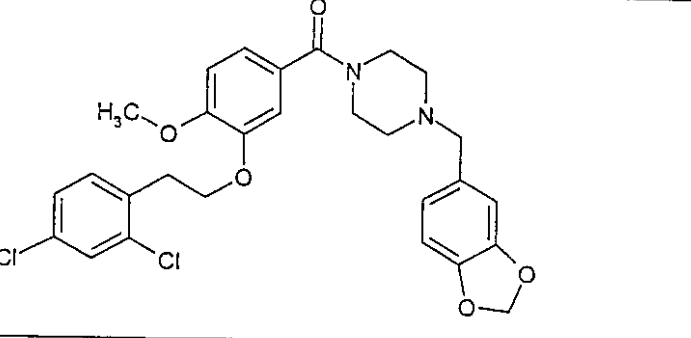
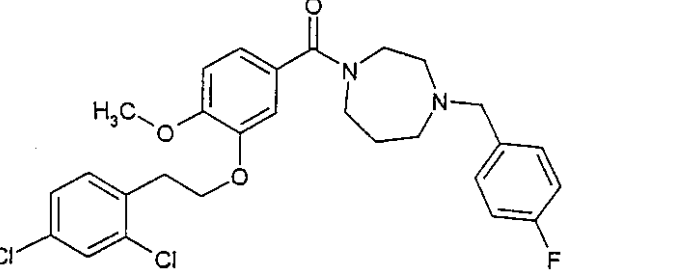
3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸
3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ安息香酸0.050g(0.15ミリモル)をDMF 3mlに溶解し、NEM 0.067g(0.59ミリモル)およびTOTU 0.048g(0.15ミリモル)および1-シクロヘキシルメチル-ピペラジン 0.027g(0.15ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取R P-H P L Cにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：66.7mg MS(E S⁺): m/e = 505(M+H)⁺

【0385】

実施例188と同様にして以下の実施例を調製した。

【表23】

実施例	構造	MS (ES ⁺)
189		551
190		555
191		477
192		543
193		531

【0386】

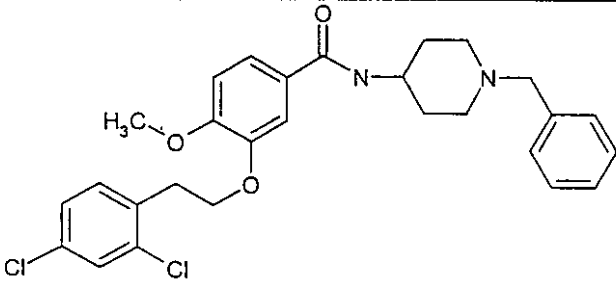
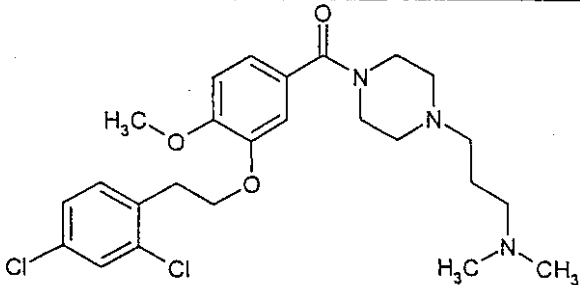
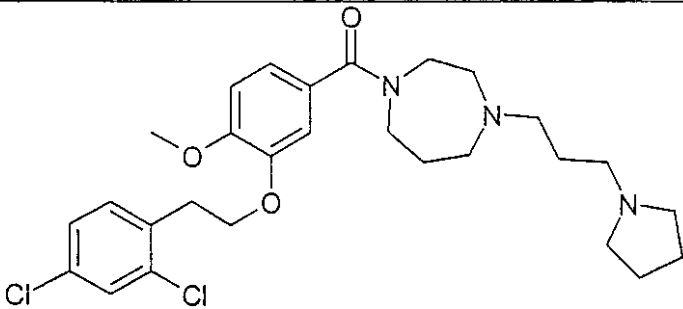
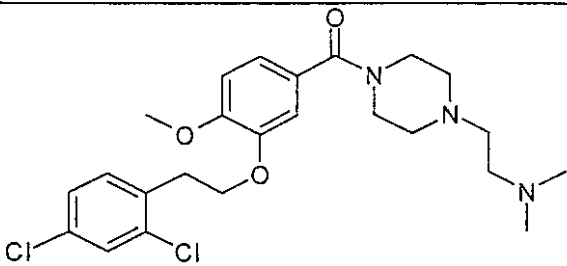
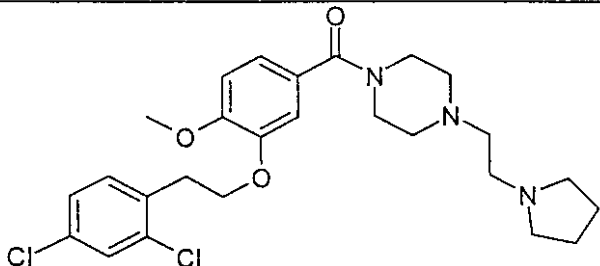
【表24】

10

20

30

40

194		513
195		494
196		534
197		480
198		506

10

20

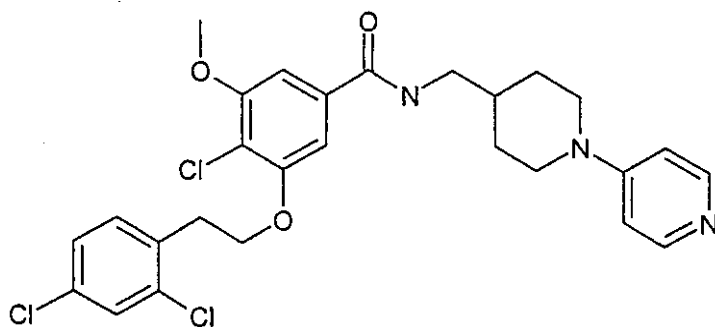
30

40

【0387】

実施例199：4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化127】



【0388】

10

(i) 4-クロロ-3,5-ジヒドロキシ安息香酸メチルエステル

4-ブロモ-3,5-ジヒドロキシ安息香酸 10 g (42.9 ミリモル) を NMP 40 ml に懸濁し、CuCl 6.37 g (64.3 ミリモル) で処理した。反応混合物を 2 時間 20 °C で加熱した。溶液を水 1 L に注ぎ込んだ。形成した沈殿を濾過した。得られた溶液から酢酸エチルで生成物を抽出した。有機層を 2 回塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を飽和メタノール性 HCl に溶解し、16 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をジクロロメタン/メタノール (10/1) を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量: 3.9 g MS (ES⁺): m/e = 203 (M+H)⁺

20

【0389】

(ii) 4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-メトキシ安息香酸メチルエステル

4-クロロ-3,5-ジヒドロキシ安息香酸メチルエステル 3.9 g (19.3 ミリモル) を DMF 250 ml に溶解し、炭酸カリウム 8.6 g (62 ミリモル および ヨードメタン 2.72 g (19.2 ミリモル) で 0 °C で処理した。反応溶液を 16 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、この溶液を 3 回水で、そして 2 回塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を n-ヘプタン/酢酸エチル (5/1) を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量: 1.2 g MS (ES⁺): m/e = 217 (M+H)⁺

30

【0390】

(iii) 4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ安息香酸メチルエステル

4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-メトキシ安息香酸メチルエステル 500 mg (2.31 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン 15 ml に溶解した。この溶液に 2-(2,4-ジクロロフェニル)-エタノール 485 mg (2.56 ミリモル)、トリフェニルホスフィン誘導ポリスチレン 2.3 g (6.92 ミリモルの PPh₃ と等価) および DEAD 1.2 g (6.92 ミリモル) を添加した。溶液を室温で 16 時間振とうした。重合体を濾去し酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン (1/5) を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した

収量: 0.66 g LC-MS (ES⁺): m/e = 389 (M)⁺

40

【0391】

(iii) 4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ安息香酸

4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ安息香酸メチルエステル 0.51 g (1.31 ミリモル) をジオキサン 15 ml に溶解した。水 5 ml および 2 N 水性 NaOH を溶液に添加して pH を 13 とした。反応溶液を 4 時間 60 °C に加熱し、16 時間室温で攪拌した。反応溶液を 0 °C に冷却し、濃塩酸を添加して pH を 1~2 としたところ、生成物が溶液から沈殿した。懸濁液を 30 分間攪拌し、次に生成物を濾過し、減圧下に乾燥した。

50

収量：0.46 g MS(E⁺) : m/e = 375 (M+H)⁺

【0392】

(iv) 4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ安息香酸0.050 g(0.13ミリモル)をDMF 3mlに溶解し、NEM0.061 g(0.53ミリモル)、TOTU0.043 g(0.13ミリモル)およびC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロアセテート塩0.071 g(0.13ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

10

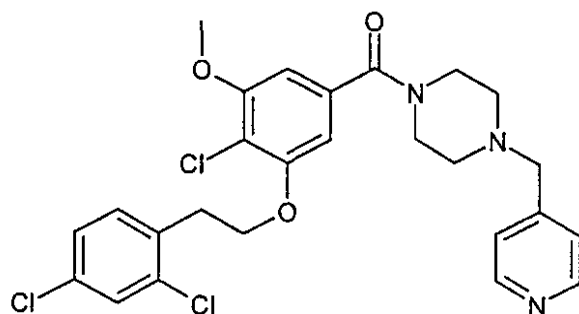
収量：24.8 mg MS(E⁺) : m/e = 550 (M)⁺

【0393】

実施例200：{4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシフェニル}-(4-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン-1-イル)-メタノン

【化128】

20



4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ安息香酸0.050 g(0.13ミリモル)をDMF 3mlに溶解し、NEM0.061 g(0.53ミリモル)およびTOTU0.043 g(0.13ミリモル)および1-ピリジン-4-イルメチル-ピペラジン0.024 g(0.13ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

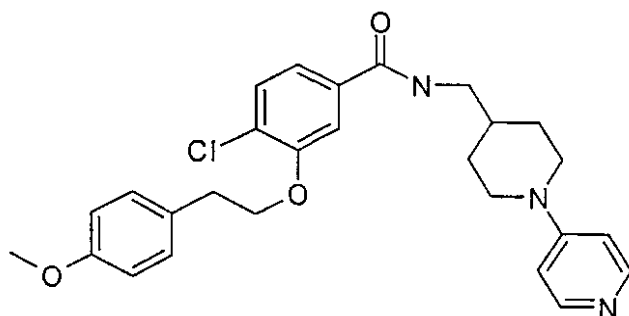
収量：56.8 mg MS(E⁺) : m/e = 536 (M+H)⁺

【0394】

実施例201：4-クロロ-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド(S0100717)

40

【化129】



50

【0395】

(i) 4-クロロ-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エトキシ]-安息香酸
4-クロロ-3-ヒドロキシ安息香酸1.0g(5.36ミリモル)を無水テトラヒドロフラン40mlに溶解した。この溶液に、2-(4-メトキシフェニル)-エタノール0.897g(5.9ミリモル)、トリフェニルホスフィン誘導ポリスチレン5.35g(PPh₃16.1ミリモルと等価)およびDEAD2.80g(16.1ミリモル)を添加した。溶液を室温で16時間振とうした。重合体を濾去し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を3回水で、2回塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン(1/5)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

10

収量：1.27g LC-MS(ES⁺):m/e=321(M)⁺

【0396】

(ii) 4-クロロ-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エトキシ]-安息香酸
4-クロロ-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル1.27g(3.96ミリモル)をジオキサン15mlに溶解した。水5mlおよび2N水性NaOHを溶液に添加してpHを13とした。反応溶液を2時間60℃に加熱し、16時間室温で攪拌した。反応溶液を0℃に冷却し、濃塩酸を添加してpHを1~2としたところ、生成物が溶液から沈殿した。懸濁液を30分間攪拌し、次に生成物を濾過し、減圧下に乾燥した。

20

収量：1.10g MS(ES⁺):m/e=307(M+H)⁺

【0397】

(iii) 4-クロロ-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド
4-クロロ-3-[2-(4-メトキシフェニル)-エトキシ]-安息香酸0.050g(0.16ミリモル)をDMF3mlに溶解し、NEM0.188g(1.63ミリモル)およびTOTU0.054g(0.16ミリモル)およびC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリストリフルオロアセテート塩0.087g(0.16ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HP LCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

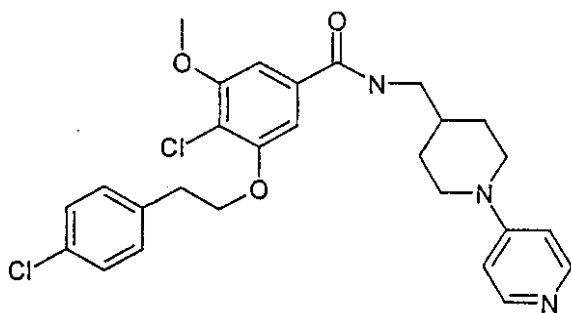
30

収量：40.1mg MS(ES⁺):m/e=480(M)⁺

【0398】

実施例202：4-クロロ-3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化130】



40

本化合物は実施例199と同様にして調製した。

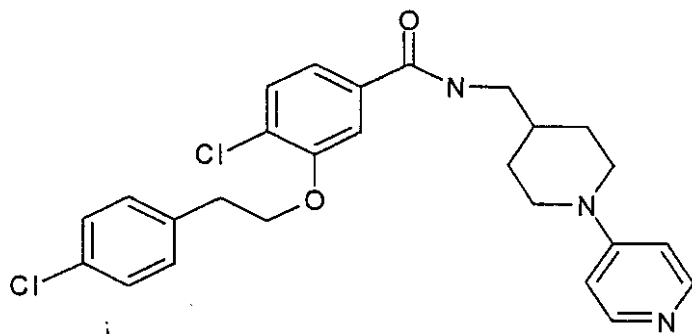
収量：44.4mg MS(ES⁺):m/e=514(M)⁺

【0399】

50

実施例 203: 4-クロロ-3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化 131】



10

【0400】

(i) 4-クロロ-3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル

4-クロロ-3-ヒドロキシ-安息香酸 1.0 g (5.36 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン 40 ml に溶解した。この溶液に 2-(4-クロロフェニル)-エタノール 0.923 g (5.9 ミリモル)、トリフェニルホスフィン誘導ポリスチレン 5.35 g (PPH₃ 16.1 ミリモルと等価) および DEAD 2.80 g (16.1 ミリモル) を添加した。溶液を室温で 16 時間振とうした。重合体を濾去し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を 3 回水で、2 回塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン(1/5)を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

20

収量: 1.6 g LC-MS (ES⁺): m/e = 325 (M)⁺

【0401】

(ii) 4-クロロ-3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸

4-クロロ-3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸メチルエステル 1/6 g (4.94 ミリモル) をジオキサン 15 ml に溶解した。水 5 ml および 2 N 水性 NaOH を溶液に添加して pH を 13 とした。反応溶液を 2 時間 60 °C に加熱した。反応溶液を 0 °C に冷却し、濃塩酸を添加して pH を 1~2 としたところ、生成物が溶液から沈殿した。懸濁液を 30 分間攪拌し、次に生成物を濾過し、減圧下に乾燥した。

30

収量: 1.21 g MS (ES⁺): m/e = 311 (M+H)⁺

【0402】

(iii) 4-クロロ-3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

4-クロロ-3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-安息香酸 0.050 g (0.16 ミリモル) を DMF 3 ml に溶解し、NEM 0.185 g (1.61 ミリモル)、TOTU 0.054 g (0.16 ミリモル) および C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリス(トリフルオロアセテート)塩 0.087 g (0.16 ミリモル) で処理した。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中 0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取 RP-HPLC により精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

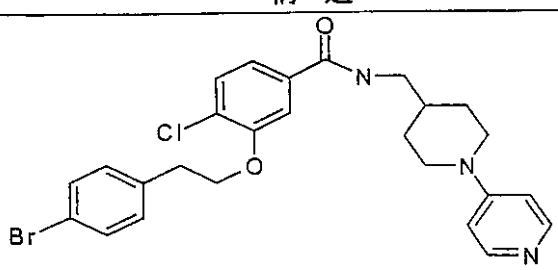
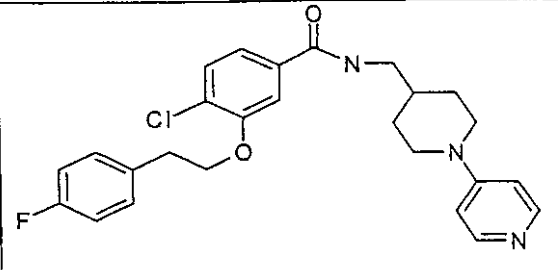
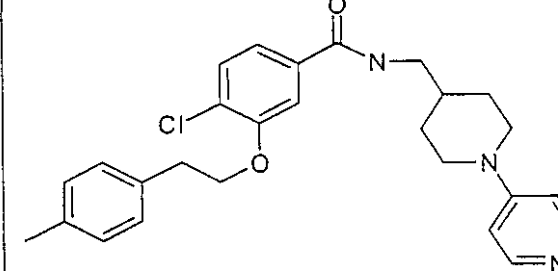
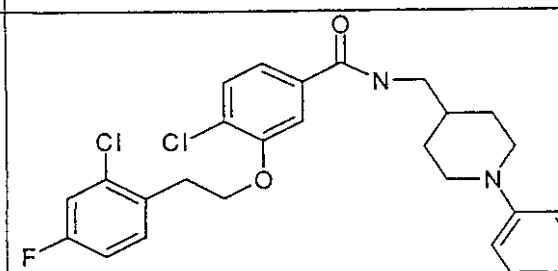
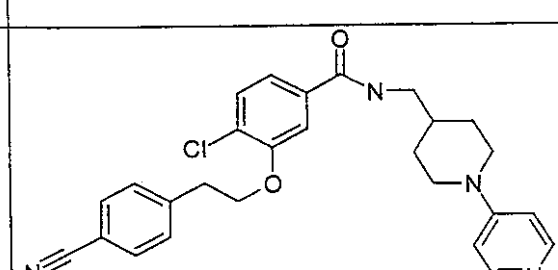
収量: 44 mg MS (ES⁺): m/e = 484 (M)⁺

【0403】

実施例 203 と同様にして以下の実施例を調製した。

【表 25】

50

実施例	構造	MS (ES+)
204		528
205		468
206		464
207		502
208		475

【 0 4 0 4 】

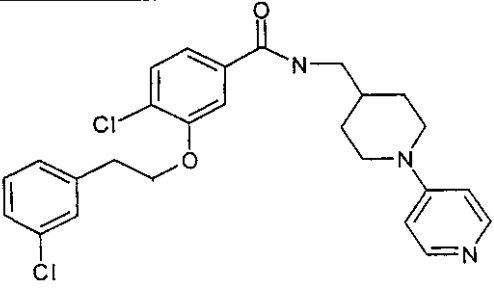
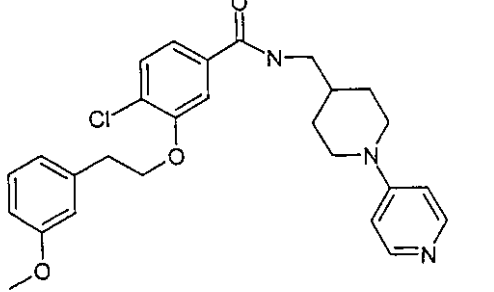
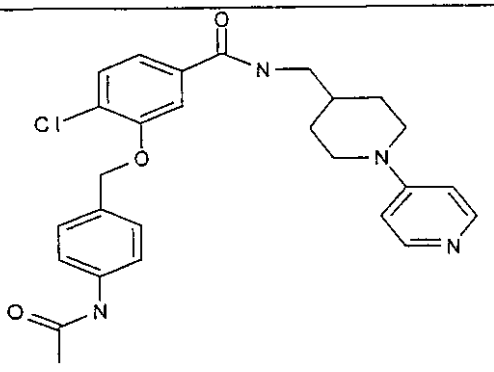
【表 2 6】

10

20

30

40

209		484
210		480
211		493

10

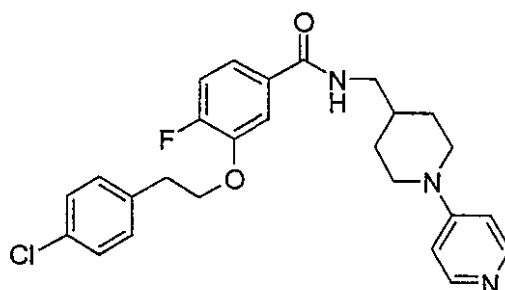
20

【0405】

実施例 212 : 3- [2-(4-クロロフェニル)-エトキシ] -4-フルオロ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']-ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

30

【化132】



40

【0406】

(i) 4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル

4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸 5.16 g (33ミリモル)を飽和メタノール性HCl 150mlに懸濁し、16時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を減圧下に乾燥した。

収量 : 5.5 g MS(ES⁺) : m/e = 171 (M+H)⁺

【0407】

(ii) 3- [2-(4-クロロフェニル)-エトキシ] -4-フルオロ-安息香酸メチル

50

エステル

4-フルオロ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル 0.5 g (2.94 ミリモル) を無水テトラヒドロフラン 30 ml に溶解した。この溶液に 2-(4-クロロフェニル)-エタノール 0.506 g (3.23 ミリモル)、トリフェニルホスフィン誘導ポリスチレン 2.93 g (PPh₃ 8.8 ミリモルと等価) および DEAD 1.53 g (8.8 ミリモル) を添加した。溶液を室温で 16 時間振とうした。重合体を濾去し、テトラヒドロフランで洗浄した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタンに溶解 (1/5) し、不溶性の残留物を濾去した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン (1/5) を溶離剤とするシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した。

収量: 0.75 g LC-MS (ES⁺): m/e = 309 (M+H)⁺

10

【0408】

(iii) 3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-4-フルオロ安息香酸
3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-4-フルオロ安息香酸メチルエステル 0.75 g (2.43 ミリモル) をジオキサン 25 ml に溶解した。水 5 ml および 2 N 水性 NaOH を溶液に添加して pH を 13 とした。反応溶液を 2 時間 60 °C に加熱した。反応溶液を 0 °C に冷却し、濃塩酸を添加して pH を 1~2 としたところ、生成物が溶液から沈殿した。懸濁液を 30 分間攪拌し、次に生成物を濾過し、減圧下に乾燥した。

収量: 0.64 g MS (ES⁺): m/e = 295 (M+H)⁺

【0409】

(iv) 3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-4-フルオロ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド
3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-4-フルオロ安息香酸 0.053 g (0.18 ミリモル) を DMF 2 ml に溶解し、NEM 0.206 g (1.8 ミリモル)、TOTU 0.059 g (0.18 ミリモル) および C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロアセテート塩 0.075 g (0.18 ミリモル) で処理した。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水 (+0.01% トリフルオロ酢酸) 中 0~100% アセトニトリルの勾配溶離による分取 RP-HPLC により精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

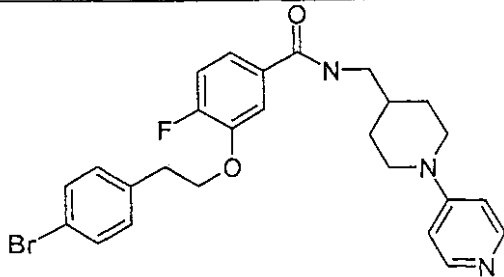
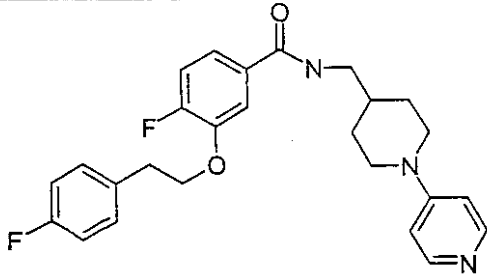
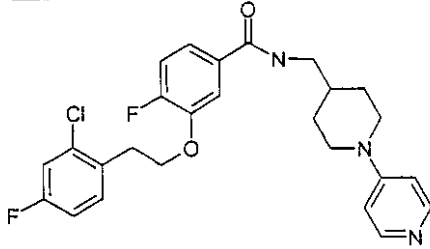
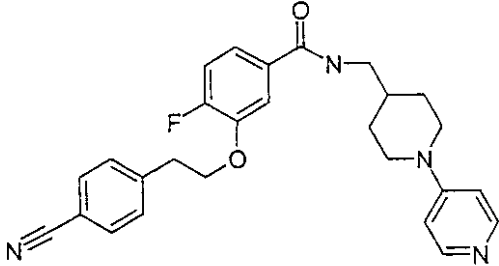
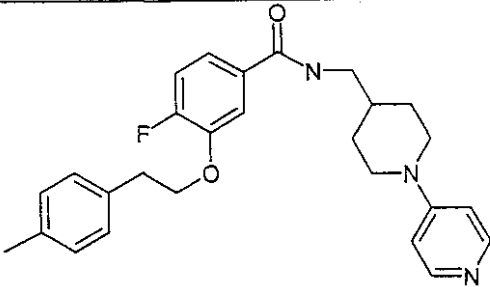
収量: 42 mg MS (ES⁺): m/e = 468 (M)⁺

30

【0410】

実施例 212 と同様にして以下の実施例を調製した。

【表 27】

実施例	構造	MS (ES+)
213		512
214		452
215		485
216		459
217		447

【0411】

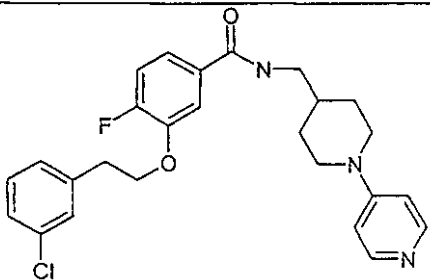
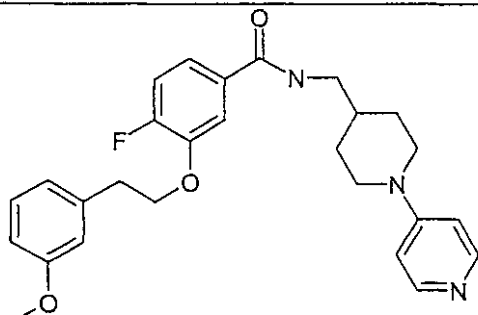
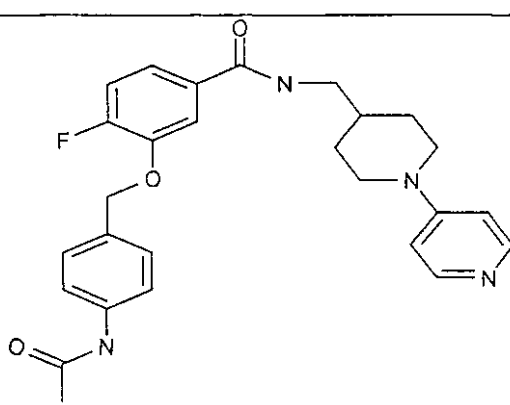
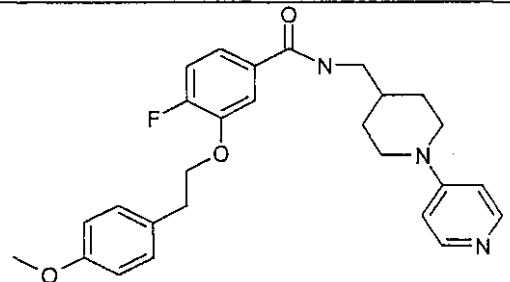
【表28】

10

20

30

40

218		468
219		464
220		477
221		448

10

20

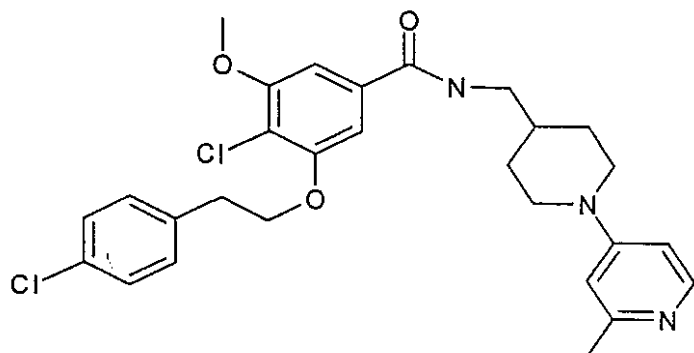
30

【0412】

実施例 222 : 4-クロロ-3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ-N-(2'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

40

【化133】



10

本化合物は実施例 202 と同様にして C-(2'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロ酢酸塩を用いて調製した。

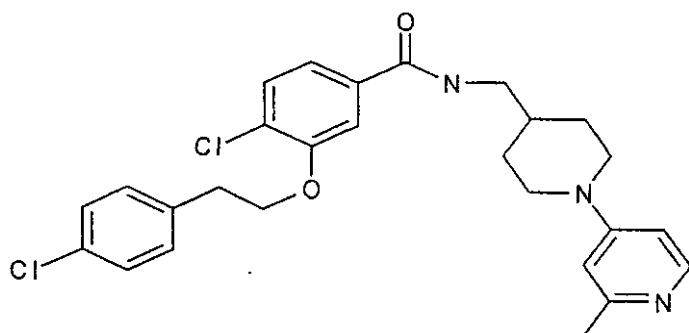
収量：62mg MS(ES⁺):m/e=528(M)⁺

【0413】

実施例 223：4-クロロ-3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-N-(2'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化134】

20



本化合物は実施例 203 と同様にして C-(2'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロ酢酸塩を用いて調製した。

30

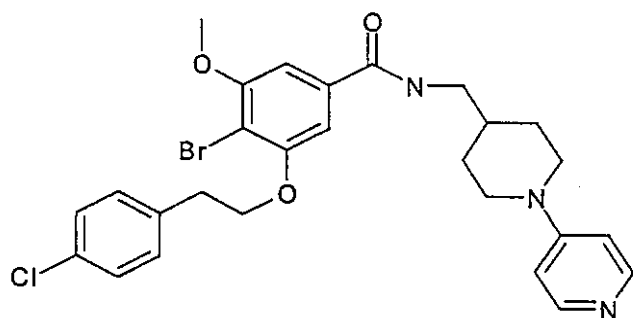
収量：106mg MS(ES⁺):m/e=498(M)⁺

【0414】

実施例 224：4-ブロモ-3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化135】

40



本化合物は実施例 20 と同様にして調製した。

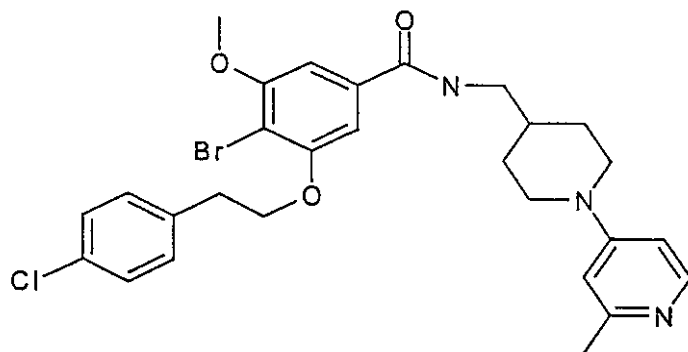
収量：88mg MS(ES⁺):m/e=558(M)⁺

【0415】

50

実施例 225: 4-ブロモ-3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ-N-(2'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化136】



10

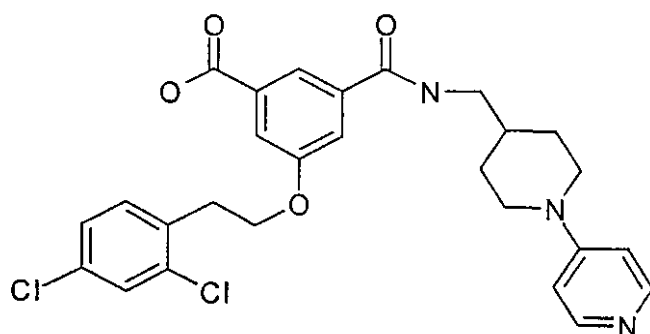
本化合物は実施例 224 と同様にして C-(2'-メチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミノトリフルオロ酢酸塩を用いて調製した。

収量: 86 mg MS (ES⁺): m/e = 572 (M)⁺

【0416】

実施例 226: 5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-イソフタル酸

【化137】



30

5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-イソフタル酸 0.2 g (0.56 ミリモル) を DMF 2 ml に溶解し、NEM 0.649 g (5.63 ミリモル)、TOTU 0.277 g (0.84 ミリモル) および C-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミン 0.215 g (1.13 ミリモル) で処理した。溶液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01% トリフルオロ酢酸) 中 0~100% アセトニトリルの勾配溶離による分取 RP-HPLC により精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

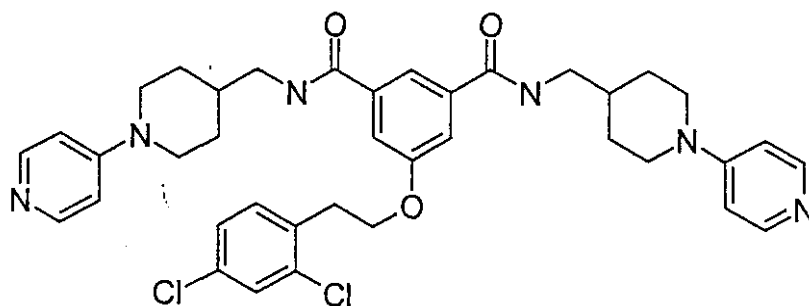
収量: 65 mg MS (ES⁺): m/e = 528 (M)⁺

【0417】

実施例 227: 5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N,N'-ビス-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-イソフタレート

【化138】

40



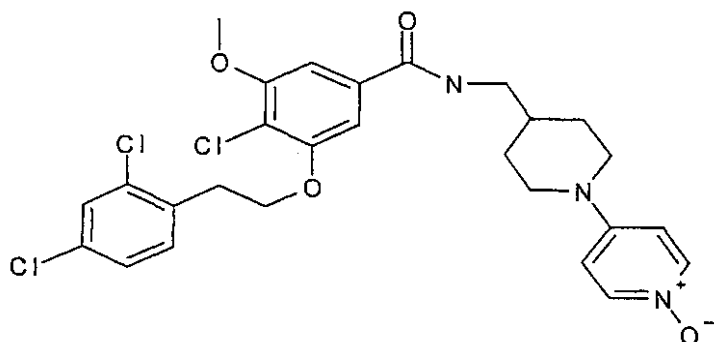
5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-イソフタル酸0.2 g(0.56ミリモル)をDMF 25mlに溶解し、NEM 0.649 g(5.63ミリモル)、TOTU 0.277 g(0.84ミリモル)およびC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミン0.215 g(1.13ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：4mg MS(ES⁺):m/e=701(M)⁺

【0418】

実施例228：4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ-N-(1'-オキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化139】



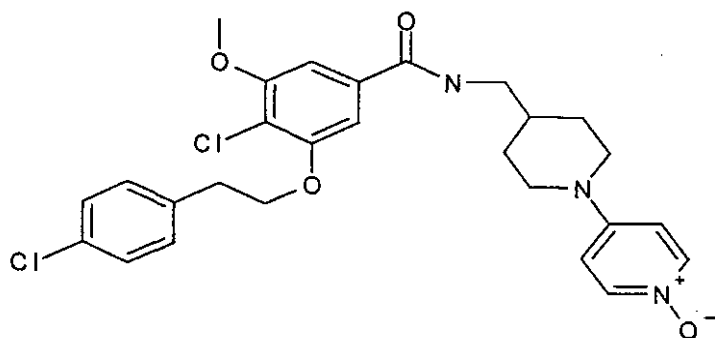
本化合物は実施例199と同様にしてC-(1'-オキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロ酢酸塩を用いて調製した。

収量：12mg MS(ES⁺):m/e=565(M)⁺

【0419】

実施例229：4-クロロ-3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ-N-(1'-オキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化140】



10

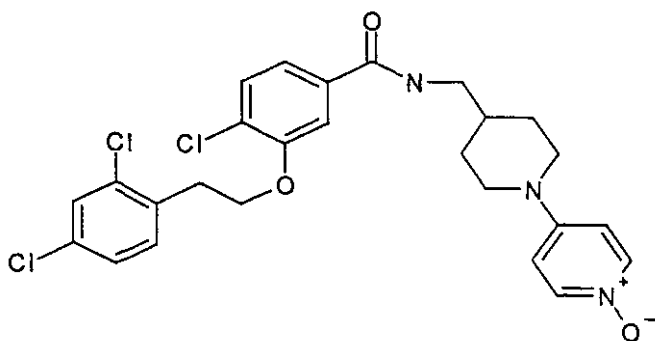
本化合物は実施例 202 と同様にして C-(1'-オキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロ酢酸塩を用いて調製した。

収量：8.7mg MS(ES⁺):m/e=530(M)⁺

【0420】

実施例 230：4-クロロ-3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N-(1'-オキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化141】



20

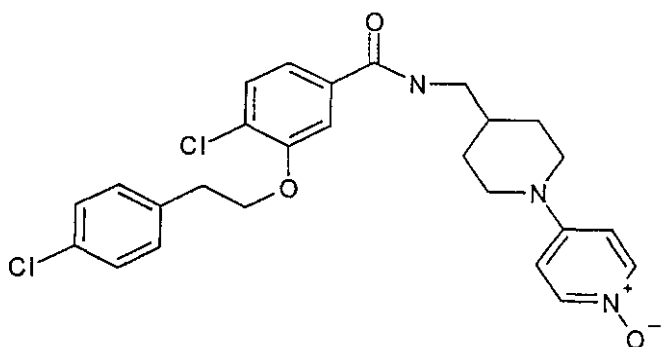
本化合物は実施例 281 と同様にして C-(1'-オキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロ酢酸塩を用いて調製した。

収量：11mg MS(ES⁺):m/e=535(M)⁺

【0421】

実施例 231：4-クロロ-3-[2-(4-クロロフェニル)-エトキシ]-N-(1'-オキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化142】



40

本化合物は実施例 203 と同様にして C-(1'-オキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロ酢酸塩を用いて

50

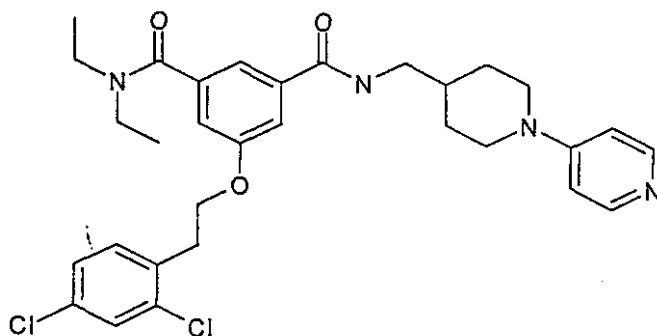
調製した。

収量：16mg MS(E^{S+}):m/e=500(M)⁺

【0422】

実施例232：5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N,N-ジエチル-N'-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-イソフタルアミド

【化143】



10

【0423】

(i) 5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N,N-ジエチル-イソフタルアミン酸

20

5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-イソフタル酸0.5g(1.41ミリモル)をDMF 5mlに溶解し、NEM0.648g(5.63ミリモル)およびTOTU0.461g(1.41ミリモル)およびジエチルアミン0.103g(1.41ミリモル)で処理した。溶液を16時間室温で攪拌した。化合物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：163mg MS(E^{S+}):m/e=410(M)⁺

【0424】

(ii) 5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N,N-ジエチル-N'-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-イソフタルアミド

30

5-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-N,N-ジエチル-イソフタルアミン酸0.05g(0.12ミリモル)をDMF 1mlに溶解し、NEM0.140g(1.22ミリモル)、TOTU0.04g(0.12ミリモル)およびC-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イル)-メチルアミン0.051g(0.12ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。化合物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

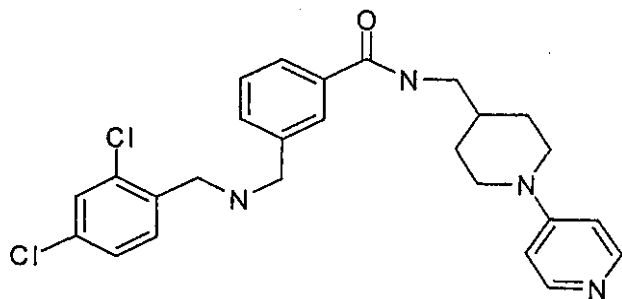
収量：20mg MS(E^{S+}):m/e=583(M)⁺

【0425】

40

実施例233：3-[(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-メチル]-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化144】



【0426】

10

(i) 3-[(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-メチル]-安息香酸メチルエステル
2,4-ジクロロベンジルアミン(5.68ミリモル)をジクロロメタン20mlに溶解し、ジ
イソプロピルエチルアミン2.94g(22.7ミリモル)および3-ブロモメチル安息香酸
メチルエステル1.43g(6.25ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した
。溶媒を減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン(1/4)を溶離剤とする
クロマトグラフィーに付した。

収量：990mg MS(E^{S+}):m/e=324(M)⁺

【0427】

(ii) 3-{[t-ブトキシカルボニル-(2,4-ジクロロベンジル)-アミノ]-メチル}-安息香酸メチルエステル

20

3-[(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-メチル]-安息香酸メチルエステル0.98
g(3.02ミリモル)をジオキサン20mlに溶解し、ジ-t-ブチルピロカーボネート0.
659g(3.02ミリモル)で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下
に除去した。

収量：1.35g MS(E^{S+}):m/e=324(M-tBu)⁺

【0428】

(iii) 3-{[t-ブトキシカルボニル-(2,4-ジクロロベンジル)-アミノ]-メチル}-安息香酸

30

3-{[t-ブトキシカルボニル-(2,4-ジクロロベンジル)-アミノ]-メチル}-
安息香酸メチルエステル0.85g(2.00ミリモル)をジオキサン20mlに溶解した。
水5mlおよび2Nの水性NaOHを溶液に添加してpHを13とした。反応溶液を5時間
攪拌し、水に注ぎ込んだ。得られた溶液を0℃に冷却し濃塩酸を添加してpHを3とした
。生成物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、
溶媒を減圧下に除去した。

収量：0.77g MS(E^{S+}):m/e=354(M-tBu)⁺

【0429】

(iv) (2,4-ジクロロベンジル)-{3-[(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']
ビピリジニル-4-イルメチル)-カルバモイル]-ベンジル}-カルバミン酸t-
ブチルエステル

40

3-{[t-ブトキシカルボニル-(2,4-ジクロロベンジル)-アミノ]-メチル}-
安息香酸0.15g(0.37ミリモル)をDMF2mlに溶解し、NEM0.42g(3.7
ミリモル)、TOTU0.12g(0.37ミリモル)およびC-(3,4,5,6-テトラヒド
ロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イル)-メチルアミントリフルオロアセテート
塩0.195g(0.37ミリモル)で処理した。溶液を室温で3時間攪拌した。化合物を水
(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取R
P-HPLCにより精製した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得
た。

収量：128mg MS(E^{S+}):m/e=583(M)⁺

【0430】

(v) 3-[(2,4-ジクロロベンジルアミノ)-メチル]-N-(3,4,5,6-テトラ

50

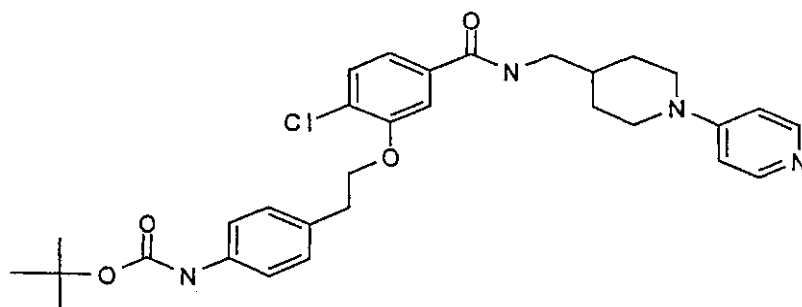
ヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド
(2,4-ジクロロ-ベンジル)-{3-[(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']
ピピリジニル-4-イルメチル)-カルバモイル]-ベンジル}-カルバミン酸t-ブ
チルエステル60mg(0.1ミリモル)をジクロロメタン/TF A(1/1)に溶解し、室温
で45分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をアセトニトリル/水中に溶解した。
凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

収量：44mg MS(E S⁺):m/e=483(M)⁺

【0431】

実施例234：[4-(2-{2-クロロ-5-[(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']
ピピリジニル-4-イルメチル)-カルバモイル]-フェノキシ}-エチル)-
フェニル]-カルバミン酸t-ブチルエステル(S0103893)

【化145】



【0432】

(i) [4-(2-ヒドロキシ-エチル)-フェニル]-カルバミン酸t-ブチルエステル
2-(4-アミノ-フェニル)-エタノール5g(36.4ミリモル)をジオキサン25mlに
溶解し、ジ-t-ブチルピロカーボネート7.95g(36.4ミリモル)で処理した。溶液
を16時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。

収量：8.5g MS(E S⁺):m/e=238(M)⁺

(ii) [4-(2-{2-クロロ-5-[(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']
ピピリジニル-4-イルメチル)-カルバモイル]-フェノキシ}-エチル)-フェニル]
-カルバミン酸t-ブチルエステル

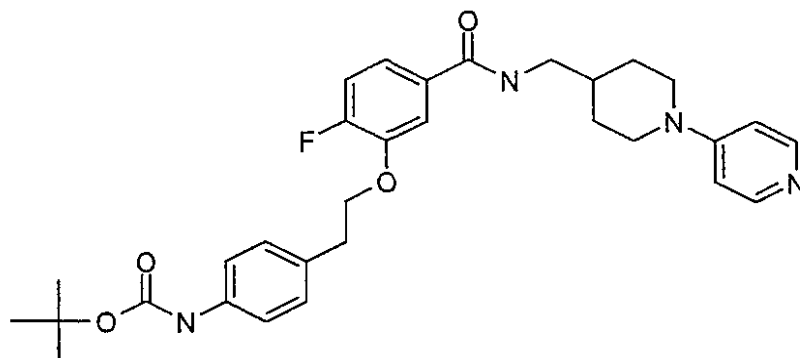
本化合物は実施例203と同様にして調製した。

収量：65mg MS(E S⁺):m/e=565(M)⁺

【0433】

実施例235：[4-(2-{2-フルオロ-5-[(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']
ピピリジニル-4-イルメチル)-カルバモイル]-フェノキシ}-エチル)-
フェニル]-カルバミン酸t-ブチルエステル

【化146】



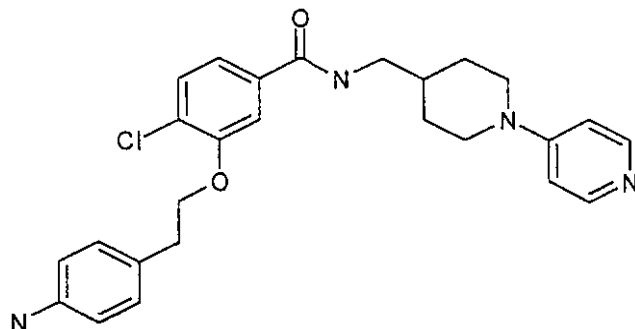
本化合物は実施例212と同様にして調製した。

収量：62mg MS(E S⁺):m/e=548(M)⁺

【0434】

実施例 236: 3-[2-(4-アミノフェニル)-エトキシ]-4-クロロ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化 147】



10

[4-(2-{2-クロロ-5-[(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-カルバモイル]-フェノキシ}-エチル)-フェニル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル 62 mg (0.1 ミリモル) をジクロロメタン/TFA (1/1) に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をアセトニトリル/水に溶解した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

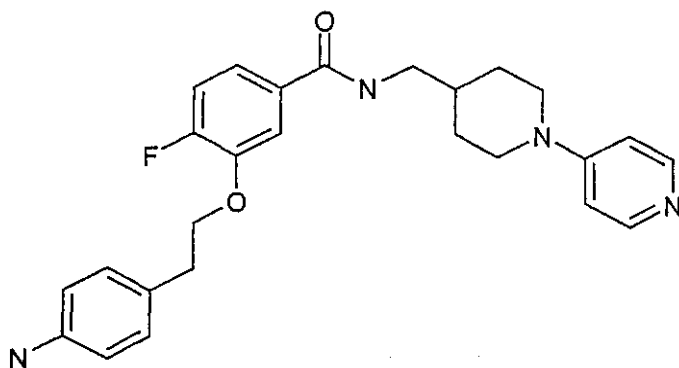
収量: 36 mg MS (ES⁺): m/e = 465 (M+H)⁺

20

【0435】

実施例 237: 3-[2-(4-アミノフェニル)-エトキシ]-4-フルオロ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化 148】



30

[4-(2-{2-フルオロ-5-[(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-カルバモイル]-フェノキシ}-エチル)-フェニル]-カルバミン酸 t-ブチルエステル 59 mg (0.1 ミリモル) をジクロロメタン/TFA (1/1) に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をアセトニトリル/水に溶解した。凍結乾燥の後、生成物をそのトリフルオロ酢酸塩として得た。

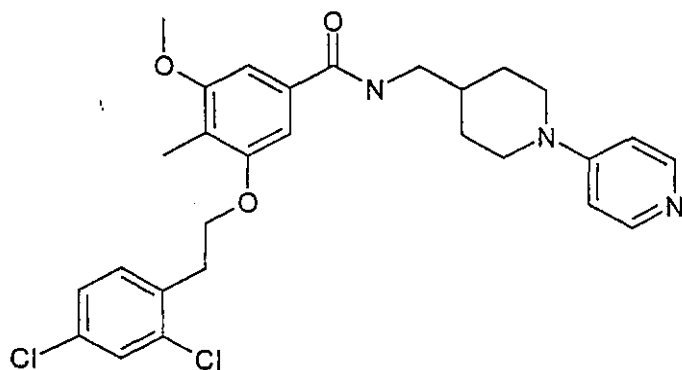
収量: 44 mg MS (ES⁺): m/e = 449 (M+H)⁺

40

【0436】

実施例 238: 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ-4-メチル-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

【化 149】



10

【0437】

(i) 3,5-ジヒドロキシ-4-メチル-安息香酸メチルエステル

3,5-ジヒドロキシ-4-メチル-安息香酸4.8g(28.6ミリモル)を飽和メタノール性HCl1100mlに溶解し、16時間室温で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を減圧下に乾燥した。

収量：5.1g MS(E⁺S⁺):m/e=181(M)⁺

(ii) 3-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-メチル-安息香酸メチルエステル

3,5-ジヒドロキシ-4-メチル-安息香酸メチルエステル5.1g(28.2ミリモル)をDMF100mlに溶解し、炭酸カリウム7.8g(56.4ミリモル)およびヨウ化メチル4.0g(28.2ミリモル)で0℃で処理した。溶液を室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、溶液を3回水で、そして2回塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下に除去した。化合物を水(+0.01%トリフルオロ酢酸)中0~100%アセトニトリルの勾配溶離による分取RP-HPLCにより精製した。

20

収量：0.3g MS(E⁺S⁺):m/e=194(M)⁺

【0438】

(iii) 3-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-エトキシ]-5-メトキシ-4-メチル-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ビピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

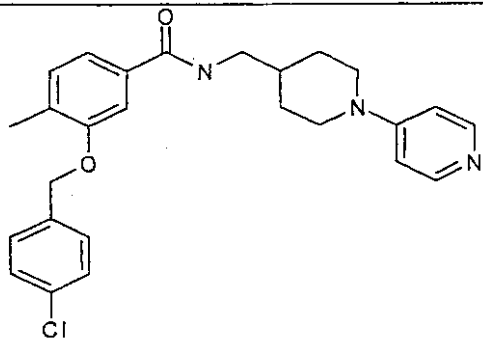
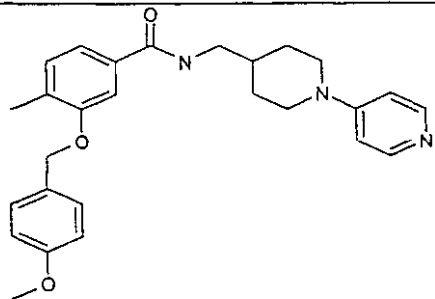
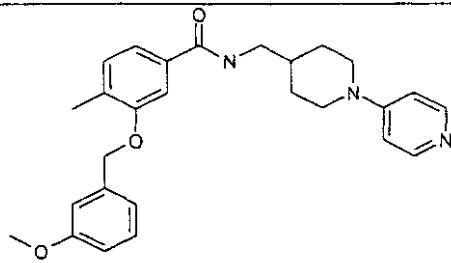
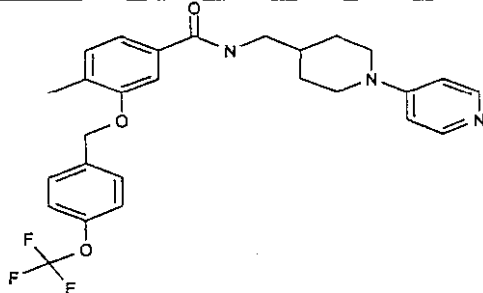
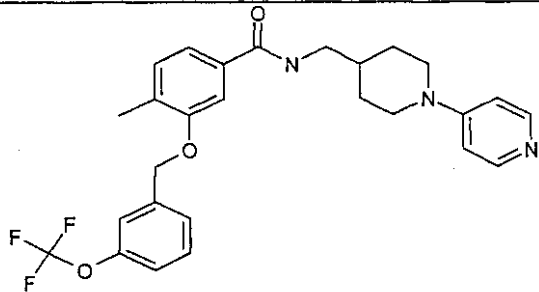
30

本化合物は実施例199と同様にして調製した。

収量：39mg MS(E⁺S⁺):m/e=528(M)⁺

【0439】

【表29】

実施例	構造	MS (ES+)
239		450
240		446
241		446
242		500
243		500

【0440】

実施例 224 : 3-[2-(4-シアノフェニル)-エトキシ]-4-メトキシ-N-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,4']ピピリジニル-4-イルメチル)-ベンズアミド

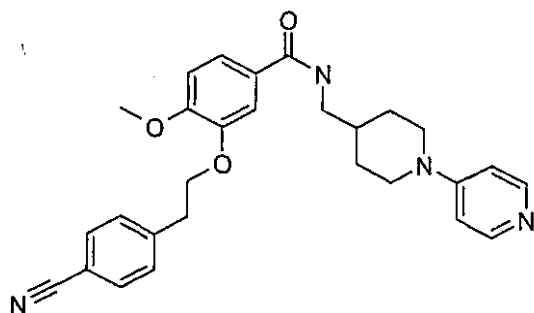
【化150】

10

20

30

40



本化合物は実施例 1 3 9 と同様にして調製した。

収量：1 2 mg MS (ES⁺): m/e = 4 7 1 (M)⁺

【0 4 4 1】

薬理学的試験

式 I の化合物が X a 因子または VII a 因子または他の酵素、例えばトロンビン、プラスミンまたはトリプシンを阻害する能力は、阻害定数 K_i に関連する酵素活性を 5 0 % 阻害する式 I の化合物の濃度、即ち I C₅₀ 値を測定することにより評価することができる。精製された酵素を発色試験に用いた。基質の加水分解の速度の 5 0 % 低下をもたらす阻害剤の濃度は、加水分解の相対速度(未阻害対照と比較)を式 I の化合物の濃度の対数に対してプロットしたものを直線回帰することにより求める。阻害定数 K_i を計算するには I C₅₀ 値

$$K_i = I C_{50} / \{ 1 + (\text{基質濃度} / K_m) \}$$

式中、K_m はミカエリス-メンテンの定数 (Chen and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 22 (1973), 3099-3108; I. H. Segal, Enzyme Kinetics, 1975, John Wiley & Sons, New York, 100-125; 参照により本明細書に組み込む) である。

【0 4 4 2】

a) X a 因子アッセイ

X a 因子の活性を測定するためのアッセイにおいては、TBS-PEG 緩衝液 (5 0 mM トリス塩酸、pH 7. 8、2 0 0 mM NaCl, 0. 0 5 % (w/v) PEG-8 0 0 0、0. 0 2 % (w/v) NaN₃) を用いる。I C₅₀ は Costar ハーフエリアマイクロプレート (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) の該当ウェル中で TBS-PEG 中のヒト X a 因子 2 5 μl (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) ; TBS-PEG 中の 1 0 % (v/v) DMSO 1 0 μl (未阻害対照) または TBS-PEG 中の 1 0 % (v/v) DMSO で希釈した種々の濃度の被験化合物; および TBS-PEG 中の基質 S-2 7 6 5 (N(α)-ベンジルオキシカルボニル-D-Arg-Gly-L-Arg-p-ニトロアニリド; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio) を混合することにより測定した。

アッセイに際しては式 I の化合物を酵素と共に 1 0 分間予備インキュベートした。次に基質を最終容量 1 0 0 μl となるように添加することによりアッセイを開始した。発色基質加水分解の初期速度は経時変化の直線部分の間 (通常は基質添加後 1. 5 分) 2 5 °C で Bio-tek Instruments のカイネティックプレートリーダー (Ceres UV900Hdi) を用いて 4 0 5 nm の吸光度の変化により測定した。酵素濃度は 0. 5 nM とし、基質濃度は 1 4 0 μM とした。

【0 4 4 3】

b) VII a 因子アッセイ

VII a 因子/組織因子活性に対する阻害活性は本質的に前述した発色試験を用いて測定した (J. A. Ostrem et al., Biochemistry 37(1998)1053-1059、参照により本明細書に組み込む)。カイネティックアッセイはカイネティックプレートリーダー (Molecular Devices Spectramax 250) を用いてハーフエリアマイクロプレート (Costar Corp., Cambridge, Massachusetts) 中で 2 5 °C で行なった。典型的なアッセイでは 2 5 μl のヒト VII a 因子および TF (5 nM および 1 0 nM、それぞれ最終濃度) を 1 0 % DMSO/TBS-PEG 緩衝液 (5 0 mM トリス、1 5 mM NaCl、5 mM CaCl₂、0. 0 5 %

PEG8000, pH8.15) 中の阻害剤希釈液 40 μ l を混合した。15 分間の予備インキュベート時間の後、発色基質 S-2288 (D-I l e - P r o - A r g - p - ニトロアニリド、Pharmacia Hepar Inc., 500 μ M 最終濃度) 35 μ l を添加することにより開始した。結果 (X a 因子の阻害に関する阻害定数 K_i (Fxa)) を表 1 に示す。

【0444】

【表 30】

表 1

実施例	K_i (Fxa) [μ M]	実施例	K_i (Fxa) [μ M]	実施例	K_i (Fxa) [μ M]
1	0.600	24	1.128	85	0.304
2	1.540	28	0.960	86	0.026
3	5.410	31	9.340	87	0.070
4	0.298	32	0.970	88	0.140
5	0.167	54	6.515	89	0.044
6	0.050	55	0.650	91	1.393
7	2.820	56	4.327	92	0.028
8	0.106	57	6.217	93	0.188
9	0.306	60	1.051	94	0.760
10	0.061	61	0.057	95	29.734
11	1.378	66	1.484	97	3.497
12	3.005	67	0.018	99	3.709
13	1.412	68	3.040	100	0.298
14	2.184	77	0.076	101	0.057
15	2.221	78	0.037	102	0.636
16	4.219	79	0.029	117	0.588
17	0.407	80	0.050	118	0.316
18	6.200	81	0.241	119	1763
19	0.095	83	0.125	120	0.048
20	0.020	84	4.883	121	0.075

【0445】

【表 31】

実施例	Ki(FXa) [μ M]	実施例	Ki(FXa) [μ M]	実施例	Ki(FXa) [μ M]
128	40.95	198	5.004	232	0.192
129	25.18	199	0.01	233	0.275
132	0.054	200	0.108	234	4.531
133	0.020	201	0.314	236	0.420
134	0.037	202	0.025	237	1.554
140	69.50	203	0.013	238	0.013
143	38.79	204	0.036	239	3.839
144	0.041	205	0.102	240	1.345
145	0.591	206	0.124	241	2.168
165	0.950	207	0.068	242	2.939
166	0.110	208	1.552		
167	0.277	209	1.931		
168	0.024	210	2.494		
169	0.277	212	0.040		
170	1.796	213	0.071		
171	0.130	214	0.203		
172	6.450	215	0.059		
176	0.365	216	4.605		
177	0.226	217	0.206		
178	0.263	218	0.712		
179	0.086	219	3.348		
180	0.255	221	0.307		
181	0.041	222	0.072		
182	0.312	223	0.044		
183	0.233	224	0.020		
184	0.617	225	0.065		
185	0.039	226	0.082		
186	0.401	227	0.058		
187	0.964	228	0.220		
195	6.737	229	0.285		
196	4.265	230	0.649		
197	6.028	231	0.227		

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)
 A 6 1 K 31/422 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4355 (2006.01)
 A 6 1 K 31/437 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4418 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4453 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4465 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4468 (2006.01)
 A 6 1 K 31/451 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4525 (2006.01)
 A 6 1 K 31/453 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4535 (2006.01)
 A 6 1 K 31/454 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4709 (2006.01)
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4965 (2006.01)
 A 6 1 K 31/497 (2006.01)
 A 6 1 K 31/505 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/551 (2006.01)
 A 6 1 K 31/635 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 7/02 (2006.01)
 A 6 1 P 7/04 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/08 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 C 237/42 (2006.01)
 C 0 7 C 255/60 (2006.01)
 C 0 7 C 311/46 (2006.01)
 C 0 7 C 311/51 (2006.01)
 C 0 7 D 211/26 (2006.01)
 C 0 7 D 211/58 (2006.01)
 C 0 7 D 211/96 (2006.01)
 C 0 7 D 213/38 (2006.01)
 C 0 7 D 213/40 (2006.01)
 C 0 7 D 213/64 (2006.01)
 C 0 7 D 213/89 (2006.01)
 C 0 7 D 235/08 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/4184
 A 6 1 K 31/422
 A 6 1 K 31/4355
 A 6 1 K 31/437
 A 6 1 K 31/44
 A 6 1 K 31/4418
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/445
 A 6 1 K 31/4453
 A 6 1 K 31/4465
 A 6 1 K 31/4468
 A 6 1 K 31/451
 A 6 1 K 31/4525
 A 6 1 K 31/453
 A 6 1 K 31/4535
 A 6 1 K 31/454
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/4709
 A 6 1 K 31/495
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 31/4965
 A 6 1 K 31/497
 A 6 1 K 31/505
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/551
 A 6 1 K 31/635
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 7/02
 A 6 1 P 7/04
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/08
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/10 1 0 3
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 C 237/42
 C 0 7 C 255/60
 C 0 7 C 311/46
 C 0 7 C 311/51
 C 0 7 D 211/26
 C 0 7 D 211/58
 C 0 7 D 211/96
 C 0 7 D 213/38
 C 0 7 D 213/40
 C 0 7 D 213/64
 C 0 7 D 213/89

C O 7 D 239/69	(2006.01)	C O 7 D 235/08	
C O 7 D 241/12	(2006.01)	C O 7 D 239/69	A
C O 7 D 243/08	(2006.01)	C O 7 D 241/12	
C O 7 D 295/12	(2006.01)	C O 7 D 243/08	5 0 5
C O 7 D 295/18	(2006.01)	C O 7 D 295/12	Z
C O 7 D 317/58	(2006.01)	C O 7 D 295/18	A
C O 7 D 401/04	(2006.01)	C O 7 D 295/18	Z
C O 7 D 401/06	(2006.01)	C O 7 D 317/58	
C O 7 D 401/12	(2006.01)	C O 7 D 401/04	
C O 7 D 401/14	(2006.01)	C O 7 D 401/06	
C O 7 D 405/04	(2006.01)	C O 7 D 401/12	
C O 7 D 405/12	(2006.01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 405/14	(2006.01)	C O 7 D 405/04	
C O 7 D 409/12	(2006.01)	C O 7 D 405/12	
C O 7 D 409/14	(2006.01)	C O 7 D 405/14	
C O 7 D 413/04	(2006.01)	C O 7 D 409/12	
C O 7 D 413/14	(2006.01)	C O 7 D 409/14	
C O 7 D 417/14	(2006.01)	C O 7 D 413/04	
C O 7 D 471/04	(2006.01)	C O 7 D 413/14	
C O 7 D 491/048	(2006.01)	C O 7 D 417/14	
		C O 7 D 471/04	1 0 4
		C O 7 D 471/04	1 0 4 Z
		C O 7 D 491/048	

- (72)発明者 マルク・ナザーレ
ドイツ連邦共和国 6 5 8 1 7 エプシュタイン, シュッツェンシュトラーセ 7
- (72)発明者 ダーフィット・ヴィリアム・ヴィル
ドイツ連邦共和国 6 5 8 3 0 クリフテル, キルヒシュトラーセ 2 1
- (72)発明者 アヌーシルヴァーン・パイマン
ドイツ連邦共和国 6 5 7 7 9 ケルクハイム, ツァイルスハイマーシュトラーセ 4 6
- (72)発明者 ハンス・マター
ドイツ連邦共和国 6 3 5 0 5 ランゲンゼンボルト, フェルトベルクリング 3 7
- (72)発明者 ゲーアハルト・ツォラー
ドイツ連邦共和国 6 1 1 3 7 シェーネック, ヘーエンシュトラーセ 8
- (72)発明者 ウーヴェ・ゲルラッハ
ドイツ連邦共和国 6 5 7 9 5 ハッテルスハイム, イム・ハイデック 3 0

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特開平 1 1 - 1 7 1 8 5 6 (J P, A)
特表平 0 6 - 5 1 1 2 3 8 (J P, A)
特開昭 5 9 - 0 2 9 6 7 7 (J P, A)
特開昭 5 7 - 1 4 9 2 5 4 (J P, A)
特表 2 0 0 4 - 5 1 5 4 9 2 (J P, A)
特開平 0 7 - 3 0 4 7 1 5 (J P, A)
国際公開第 0 0 / 0 6 6 1 2 0 (W O, A 1)
国際公開第 9 9 / 0 0 0 3 5 6 (W O, A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., D B名)
C07C 235/00

A61K 31/00
C07C 237/00
C07C 255/00
C07C 311/00
C07D 211/00
C07D 213/00
C07D 235/00
C07D 239/00
C07D 241/00
C07D 243/00
C07D 295/00
C07D 317/00
C07D 401/00
C07D 405/00
C07D 409/00
C07D 413/00
C07D 417/00
C07D 471/00
C07D 491/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)