

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-528378  
(P2009-528378A)

(43) 公表日 平成21年8月6日(2009.8.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 213/30 (2006.01)</b>	C O 7 D 213/30	4 C O 2 3
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 3 3
<b>A61P 37/06 (2006.01)</b>	A 6 1 P 37/06	4 C O 5 5
<b>A61P 31/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/04	4 C O 5 6
<b>A61P 31/18 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/18	4 C O 6 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-557470 (P2008-557470)  
 (86) (22) 出願日 平成19年2月27日 (2007.2.27)  
 (85) 翻訳文提出日 平成20年10月28日 (2008.10.28)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/062906  
 (87) 国際公開番号 W02007/103670  
 (87) 国際公開日 平成19年9月13日 (2007.9.13)  
 (31) 優先権主張番号 11/366,172  
 (32) 優先日 平成18年3月2日 (2006.3.2)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

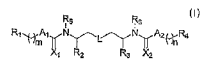
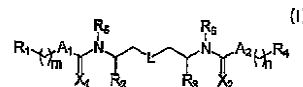
(71) 出願人 391008788  
 アボット・ラボラトリーズ  
 ABBOTT LABORATORIES  
 アメリカ合衆国 イリノイ州 アボット  
 パーク アボット パーク ロード 100  
 O  
 (74) 代理人 100062007  
 弁理士 川口 義雄  
 (74) 代理人 100114188  
 弁理士 小野 誠  
 (74) 代理人 100140523  
 弁理士 渡邊 千尋  
 (74) 代理人 100119253  
 弁理士 金山 賢教

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物動態を改善する上で有用な新規化合物

(57) 【要約】

式 I の新規な化合物またはその製薬上許容される塩は、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する。

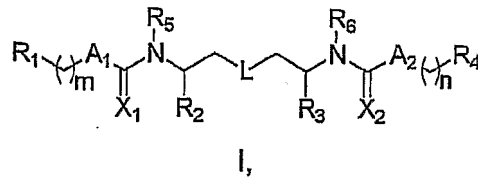


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式 I の化合物またはその製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

## 【化 1】



10

[式中、

R<sub>1</sub> は、アリール、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択され；

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> はそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アリールアルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールチオアルコキシアルキル、アリールチオアルキル、カルボキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールチオアルコキシアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、複素環アルコキシアルキル、複素環アルコキシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オキシカルボニル、複素環チオアルコキシアルキル、複素環チオアルキル、ヒドロキシアルキルおよび(NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)アルキルからなる群から選択され；

20

R<sub>4</sub> は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され；

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> はそれぞれ独立に、水素、低級アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択され；

m は 0 - 3 であり；

30

n は 0 - 3 であり；

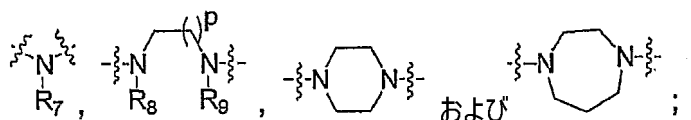
A<sub>1</sub> は非存在であるか O および NR<sub>A1</sub> からなる群から選択され、R<sub>A1</sub> は水素および低級アルキルからなる群から選択され；

A<sub>2</sub> は非存在であるか、O および NR<sub>A2</sub> からなる群から選択され、R<sub>A2</sub> は水素および低級アルキルからなる群から選択され；

X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> はそれぞれ独立に、O および S からなる群から選択され；

L は、

## 【化 2】



40

からなる群から選択され；

p は 1 - 5 であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> はそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルケニルカルボニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アルキニルカルボニル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシアルキル、アリールチオアルコキシアルキル、アリールチオアルキル、カルボキシアルキル、シアノア

50

ルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールチオアルコキシアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、複素環アルコキシアルキル、複素環アルコキシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環チオアルコキシアルキル、複素環チオアルキル、ヒドロキシアルキル、(NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)アルキルおよび

【化3】



10

からなる群から選択され；

R<sub>10</sub>は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アリールアルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールチオアルコキシアルキル、アリールチオアルキル、カルボキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールチオアルコキシアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、複素環アルコキシアルキル、複素環アルコキシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オキシカルボニル、複素環チオアルコキシアルキル、複素環チオアルキル、ヒドロキシアルキルおよび(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルキルからなる群から選択され；

20

R<sub>11</sub>は、水素、低級アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択され；

R<sub>12</sub>は、アリール、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択され；

30

qは0 - 3であり；

X<sub>3</sub>は、OおよびSからなる群から選択され；

A<sub>3</sub>は非存在であるか、OおよびNR<sub>A3</sub>からなる群から選択され、R<sub>A3</sub>は水素および低級アルキルからなる群から選択され；

R<sub>C</sub>およびR<sub>D</sub>はそれぞれ独立に、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールアルコキシカルボニル、アリールスルホニル、ホルミル、(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)カルボニルおよび(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)スルホニルからなる群から選択され；

R<sub>E</sub>およびR<sub>F</sub>はそれぞれ独立に、水素および低級アルキルからなる群から選択され；

前記アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリールアルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールチオアルコキシアルキルおよびアリールチオアルキルのアリール部分、前記ヘテロアリールアルコキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールチオアルコキシアルキルおよびヘテロアリールチオアルキルのヘテロアリール部分、および前記複素環アルコキシアルキル、複素環アルコキシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オキシカルボニル、複素環チオアルコキシアルキルおよび複素環チオア

40

50

ルキルの複素環部分のいずれかが一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており；

$R_A$  および  $R_B$  は独立に水素および低級アルキルからなる群から選択される。]

10

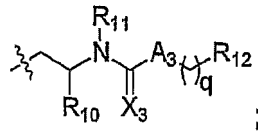
【請求項2】

$R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され；

$R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  がそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、アリールカルボニル、カルボシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコシカルボニル、複素環アルコシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $(NR_C R_D)$ アルキルおよび

【化4】

20



からなる群から選択され；

$R_{10}$  が、水素、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコシアルキル、アリールアルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され；

$R_C$  および  $R_D$  がそれぞれ独立に、水素、アルキルおよびアルコシカルボニルからなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

30

$R_1$  がヘテロアリールであり；

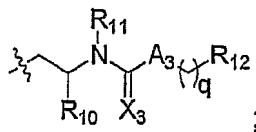
$R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され；

$R_4$  がヘテロアリールであり；

$R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  がそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、アリールカルボニル、カルボシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコシカルボニル、複素環アルコシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $(NR_C R_D)$ アルキルおよび

40

【化5】



からなる群から選択され；

$R_{10}$  が、水素、アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択され； $R_{12}$  がヘテロアリールであり；

$R_C$  および  $R_D$  がそれぞれ独立に、水素、アルキルおよびアルコシカルボニルからな

50

る群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

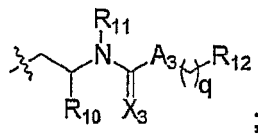
R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され；

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され；

R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され；

R<sub>7</sub> が水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、カルボキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキル、ヘテロアリアルアルコキシカルボニル、複素環アルコキシカルボニル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルキル、(NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)アルキルおよび

【化 6】



からなる群から選択され；

R<sub>C</sub> および R<sub>D</sub> が独立に水素、アルキルおよびアルコキシカルボニルからなる群から選択され；

R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> が独立に、水素、アルキル、ヘテロアリアルアルコキシカルボニルおよび複素環アルコキシカルボニルからなる群から選択され；

R<sub>10</sub> が、水素およびアリアルアルキルからなる群から選択され；

R<sub>12</sub> がヘテロアリアルである請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

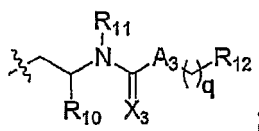
R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され；

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル(アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。)、アリアルアルキル(アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。)、およびシクロアルキルアルキル(シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分は、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る。)からなる群から選択され；

R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され；

R<sub>7</sub> が、水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアルアルキル(アリアルアルキルのアリアル部分は、フェニルおよびナフチルからなる群から選択される。)、アリアルカルボニル(アリアルカルボニルのアリアル部分は、フェニルおよびナフチルからなる群から選択される。)、カルボキシアルキル、シクロアルキルアルキル(シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される。

)、ジ(アルコシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコシカルボニル(ヘテロアリールアルコシカルボニルのヘテロアリール部分はチアゾリルである。)、ヘテロアリールアルキル(ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、イミダゾリル、ピリジニル、ピロリルおよびキノリニルからなる群から選択される。)、複素環アルキル(複素環アルキルの複素環部分はテトラヒドロフラニルである。)、(NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)アルキルおよび  
 【化7】



10

からなる群から選択され；

R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>が独立に水素、アルキルおよびアルコシカルボニルからなる群から選択され；

R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>が独立に水素、アルキルおよびヘテロアリールアルコシカルボニルからなる群から選択され、ヘテロアリールアルコシカルボニルのヘテロアリール部分はイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され；

R<sub>10</sub>が水素およびアリールアルキルからなる群から選択され、アリールアルキルがフェニルメチルであり；

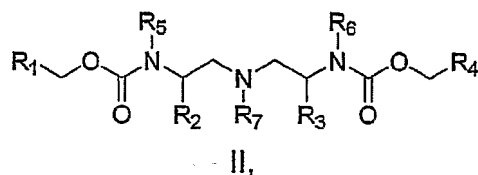
20

R<sub>12</sub>がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

下記式IIの請求項1に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

【化8】



30

[式中、

R<sub>1</sub>は、アリール、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択され；

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>はそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アリールアルコシアルキル、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールチオアルコシアルキル、アリールチオアルキル、カルボキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコシアルキル、ヘテロアリールアルコシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールチオアルコシアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、複素環アルコシアルキル、複素環アルコシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オキシカルボニル、複素環チオアルコシアルキル、複素環チオアルキル、ヒドロキシアルキルおよび(NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)アルキルからなる群から選択され；

40

R<sub>4</sub>は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され；

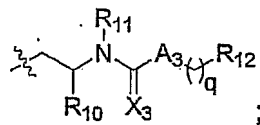
50

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> はそれぞれ独立に、水素、低級アルキルおよびアリアルキルからなる群から選択され；

R<sub>7</sub> は、水素、アルケニル、アルケニルカルボニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アルキニルカルボニル、アリアルコキシカルボニル、アリアルキル、アリアルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アリアルオキシアルキル、アリアルチオアルコキシアルキル、アリアルチオアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ（アルコキシカルボニル）アルキル、ヘテロアリアルコキシアルキル、ヘテロアリアルコキシカルボニル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキルカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、ヘテロアリアルオキシアルキル、ヘテロアリアルチオアルコキシアルキル、ヘテロアリアルチオアルキル、複素環アルコキシアルキル、複素環アルコシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環チオアルコキシアルキル、複素環チオアルキル、ヒドロキシアルキル、(NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)アルキルおよび

10

【化 9】



20

からなる群から選択され；

R<sub>10</sub> は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アリアルコキシアルキル、アリアルコキシカルボニル、アリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アリアルオキシアルキル、アリアルオキシカルボニル、アリアルチオアルコキシアルキル、アリアルチオアルキル、カルボキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ（アルコキシカルボニル）アルキル、ヘテロアリアルコキシアルキル、ヘテロアリアルコキシカルボニル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキルカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、ヘテロアリアルオキシアルキル、ヘテロアリアルオキシカルボニル、ヘテロアリアルチオアルコキシアルキル、ヘテロアリアルチオアルキル、複素環アルコキシアルキル、複素環アルコシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オキシカルボニル、複素環チオアルコキシアルキル、複素環チオアルキル、ヒドロキシアルキルおよび (NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルキルからなる群から選択され；

30

R<sub>11</sub> は、水素、低級アルキルおよびアリアルキルからなる群から選択され；

R<sub>12</sub> は、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環からなる群から選択され；

q は 0 - 3 であり；

X<sub>3</sub> は、O および S からなる群から選択され；

A<sub>3</sub> は非存在であるか、O および NR<sub>A3</sub> からなる群から選択され、R<sub>A3</sub> は水素および低級アルキルからなる群から選択され；

40

R<sub>C</sub> および R<sub>D</sub> はそれぞれ独立に、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリアルコキシカルボニル、アリアルスルホニル、ホルミル、(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)カルボニルおよび (NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)スルホニルからなる群から選択され；

R<sub>E</sub> および R<sub>F</sub> はそれぞれ独立に、水素および低級アルキルからなる群から選択され；

前記アリアル、ヘテロアリアル、複素環、シクロアルキル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリアルコキシアルキル、アリアルコキシカルボニル、アリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アリアルオキシアルキル、アリアルオキシカルボニル、アリアルチオアルコキシアルキルおよびア

50

リールチオアルキルのアリール部分、前記ヘテロアリールアルコキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールチオアルコキシアルキルおよびヘテロアリールチオアルキルのヘテロアリール部分、および前記複素環アルコキシアルキル、複素環アルコキシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オキシカルボニル、複素環チオアルコキシアルキルおよび複素環チオアルキルの複素環部分のいずれかが一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており；

$R_A$  および  $R_B$  は独立に水素および低級アルキルからなる群から選択される。]

【請求項7】

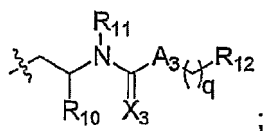
$R_1$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され；

$R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され；

$R_4$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され；

$R_7$  が、水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、アリールカルボニル、カルボキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、複素環アルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル複素環アルキル、 $(NR_C R_D)$ アルキルおよび

【化10】



からなる群から選択され；

$R_C$  および  $R_D$  が独立に水素、アルキルおよびアルコキシカルボニルからなる群から選択され；

$R_{10}$  が、水素およびアリールアルキルからなる群から選択され；

$R_{12}$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択される請求項6に記載の化合物。

10

20

30

40

50



## 【請求項 8】

R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され；

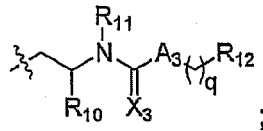
R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル（アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）、アリアルアルキル（アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）およびシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。）からなる群から独立に選択され；

R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリル、およびチエニルからなる群から選択され；

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> がそれぞれ独立に、水素、低級アルキルおよびアリアルアルキルからなる群から選択され、前記アリアルアルキルがフェニルメチルであり；

R<sub>7</sub> が、水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアルアルキル（アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルおよびナフチルからなる群から選択される。）、アリアルカルボニル（アリアルカルボニルのアリアル部分は、フェニルおよびナフチルからなる群から選択される。）、カルボキシアルキル、シクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される。）、ジ（アルコキシカルボニル）アルキル、ヘテロアリアルアルコキシカルボニル（ヘテロアリアルアルコキシカルボニルのヘテロアリアル部分はチアゾリルである。）、ヘテロアリアルアルキル（ヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分は、イミダゾリル、ピリジニル、ピロリルおよびキノリニルからなる群から選択される。）、複素環アルキル（複素環アルキルの複素環部分はテトラヒドロフラニルである。）、(N<sub>R<sub>C</sub></sub>R<sub>D</sub>)アルキルおよび

## 【化 1 1】



からなる群から選択され；

R<sub>C</sub> および R<sub>D</sub> が独立に水素、アルキル、アルコキシカルボニルからなる群から選択され；

R<sub>10</sub> が水素およびアリアルアルキルからなる群から選択され；前記アリアルアルキルがフェニルメチルであり；

R<sub>12</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択される請求項 6 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり；

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル（アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）、アリアルアルキル（アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）ならびにシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。）からなる群から選択され；

R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり；

R<sub>5</sub> が水素であり；

R<sub>6</sub> が水素であり；

R<sub>7</sub> が水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボ

ニル、カルボキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキルおよび(NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)アルキルからなる群から選択され；

R<sub>C</sub>およびR<sub>D</sub>が独立に水素およびアルコキシカルボニルからなる群から選択される請求項6に記載の化合物。

【請求項10】

N-エチル-N, N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン；

N-(2,2-ジメチルプロピル)-N, N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン；

N-(2,2-ジメチルプロピル)-N, N-ビス[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン；

N-(2,2-ジメチルプロピル)-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン；

N, N-ビス[2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン；

N-エチル-N, N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンチル]アミン；

N-エチル-N, N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)プロピル]アミン；

N-エチル-N, N-ビス[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)プロピル]アミン；

N-エチル-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)プロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)プロピル]アミン；

N-エチル-N, N-ビス[2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)エチル]アミン；

N-エチル-N, N-ビス[2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-シクロヘキシルプロピル]アミン；

N-エチル-N, N-ビス[2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-(メトキシカルボニル)プロピル]アミン；

N-エチル-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-(フェニルメトキシ)プロピル]-N-[2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-(フェニルメトキシ)プロピル]アミン；

N-エチル-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]プロピル]-N-[2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]プロピル]アミン；

N-エチル-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]-N-[2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]アミン；

N-エチル-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]-N-[2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-(4-メトキシフェニル)プロピル]アミン；

N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン；

N-(2-メチルプロピル)-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン；

10

20

30

40

50

N - ( 3 - メチルブチル ) - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N , N - ビス - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 2 - メチルプロピル ) - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 3 - メチルブチル ) - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - アセチル - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 2 - メチルプロピル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 2 - エチルブチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 4 - ペンテニル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 3 - カルボキシプロピル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ブチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - オクチル - N ) N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( シクロプロピルメチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 3 , 5 , 5 - トリメチルヘキシル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 2 , 2 - ジメチル - 4 - ペンテニル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - [ 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) エチル ] - N , N - ビス - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 6 - メトキシ - 6 - オキソヘキシル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - [ 4 - エトキシ - 2 - ( エトキシカルボニル ) - 4 - オキソブチル ] - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 3 - メチルブチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( シクロヘキシルメチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - エチル - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ; および

N - エチル - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

からなる群から選択される請求項 9 に記載の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、

10

20

30

40

50

プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

【請求項 1 1】

R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり；

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル（アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）、アリアルアルキル（アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）およびシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。）からなる群から選択され；

R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり；

R<sub>5</sub> が水素であり；

R<sub>6</sub> が水素であり；

R<sub>7</sub> がアリアルアルキル（アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルおよびナフチルからなる群から選択される。）およびアリアルカルボニル（アリアルカルボニルのアリアル部分はフェニルおよびナフチルからなる群から選択される。）からなる群から選択される請求項 6 に記載の化合物。

10

【請求項 1 2】

N - ベンジル - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

20

N - ベンジル - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

N - ベンゾイル - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

N - ( 2 - フェニルエチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

N - [ 3 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 2 - メチルプロピル ] - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

30

N - ( 3 , 5 - ジ t e r t - ブチル - 2 - ヒドロキシベンジル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

N - ( 2 - ナフチルメチル ) - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

N - ( 3 - フェノキシベンジル ) - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) ] アミン；

N - ( 3 - メトキシベンジル ) - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

40

N - ( 3 , 4 - ジメトキシベンジル ) - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

N - [ 4 - ( 3 - ( ジメチルアミノ ) プロポキシ ) ベンジル ] - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

N - ( 4 - ジメチルアミノベンジル ) - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イル

50

メトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - [(6 - メトキシ - 2 - ナフチル)メチル] - N - [(2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;  
および

N - ベンジル - N, N - ビス[(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン

からなる群から選択される請求項 1 1 に記載の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

10

【請求項 1 3】

R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり;

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル(アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。)、アリアルアルキル(アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。)およびシクロアルキルアルキル(シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。)からなる群から選択され;

R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり;

R<sub>5</sub> が水素であり;

R<sub>6</sub> が水素であり;

R<sub>7</sub> が、ヘテロアリアルアルコキシカルボニル(ヘテロアリアルアルコキシカルボニルのヘテロアリアル部分はチアゾールである。)およびヘテロアリアルアルキル(ヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分はイミダゾール、ピリジニル、ピロリルおよびキノリニルからなる群から選択される。)および複素環アルキル(複素環アルキルの複素環部分はテトラヒドロフラニルである。)からなる群から選択される請求項 6 に記載の化合物。

20

【請求項 1 4】

N - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニル) - N, N - ビス[(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

30

N - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - N, N - ビス[(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - (3 - ピリジニルメチル) - N, N - ビス[(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ)] - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - (4 - ピリジニルメチル) - N, N - ビス[(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - (1H - ピロール - 2 - イルメチル) - N, N - ビス[(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - [(2, 5 - ジメトキシテトラヒドロ - 3 - フラニル)メチル] - N, N - ビス[(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン; および

40

N - (3 - キノリニルメチル) - N - [(2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

からなる群から選択される請求項 1 3 に記載の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

【請求項 1 5】

R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり;

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル(アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチ

50

ルである。) 、アリアルアルキル (アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。) およびシクロアルキルアルキル (シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。) からなる群から選択され ;

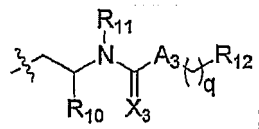
R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり ;

R<sub>5</sub> が水素であり ;

R<sub>6</sub> が水素であり ;

R<sub>7</sub> が

【化 1 2】



10

であり ;

R<sub>10</sub> が、水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル (アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルである。) 、アリアルアルキル (アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルである。) およびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され ;

R<sub>12</sub> がヘテロアリアルである請求項 6 に記載の化合物。

20

【請求項 1 6】

R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり ;

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル (アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。) 、アリアルアルキル (アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。) およびシクロアルキルアルキル (シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。) からなる群から選択され ;

R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり ;

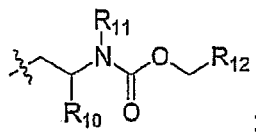
R<sub>5</sub> が水素であり ;

R<sub>6</sub> が水素であり ;

R<sub>7</sub> が

30

【化 1 3】



であり ;

R<sub>10</sub> がアリアルアルキルであり、前記アリアルアルキルがフェニルメチルであり ;

R<sub>12</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルである請求項 6 に記載の化合物。

40

【請求項 1 7】

トリス - N - [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミンである請求項 1 6 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくはは組み合わせ。

【請求項 1 8】

R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがオキサゾール - 5 - イルであり ;

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル (アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。) 、アリアルアルキル (アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナ

50

フチルである。)およびシクロアルキルアルキル(シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。)

からなる群から選択され;

R<sub>4</sub>がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがオキサゾール-5-イルであり;

R<sub>5</sub>が水素であり;

R<sub>6</sub>が水素であり;

R<sub>7</sub>がアルキルである請求項6に記載の化合物。

【請求項19】

N-エチル-N,N-ビス[(2S)-2-(オキサゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミンである請求項18に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

10

【請求項20】

R<sub>1</sub>がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチエン-2-イルであり;

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル(アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。)、アリアルアルキル(アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。)およびシクロアルキルアルキル(シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。)

からなる群から選択され;

R<sub>4</sub>がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチエン-2-イルであり;

R<sub>5</sub>が水素であり;

R<sub>6</sub>が水素であり;

R<sub>7</sub>がアルキルである請求項6に記載の化合物。

20

【請求項21】

N-エチル-N,N-ビス[(2S)-2-(チエン-2-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミンである請求項20に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

【請求項22】

R<sub>1</sub>がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがピリジン-3-イルであり;

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル(アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。)、アリアルアルキル(アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。)およびシクロアルキルアルキル(シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。)

からなる群から選択され;

R<sub>4</sub>がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがピリジン-3-イルであり;

R<sub>5</sub>が水素であり;

R<sub>6</sub>が水素であり;

R<sub>7</sub>がアルキルである請求項6に記載の化合物。

30

【請求項23】

N-エチル-N,N-ビス[(2S)-2-(ピリジン-3-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミンである請求項22に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

40

【請求項24】

R<sub>1</sub>がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾール-4-イルであり;

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル(アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。)、アリアルアルキル(アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。)およびシクロアルキルアルキル(シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。)

50

。 ) からなる群から選択され；

R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾール - 4 - イルであり；

R<sub>5</sub> が水素であり；

R<sub>6</sub> が水素であり；

R<sub>7</sub> がアルキルである請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 25】

N - エチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミンである請求項 24 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

【請求項 26】

R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがピラゾール - 5 - イルであり； R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル (アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。 )、アリアルアルキル (アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。 ) およびシクロアルキルアルキル (シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。 ) からなる群から選択され；

R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがピラゾール - 5 - イルであり；

R<sub>5</sub> が水素であり；

R<sub>6</sub> が水素であり；

R<sub>7</sub> がアルキルである請求項 6 に記載の化合物。

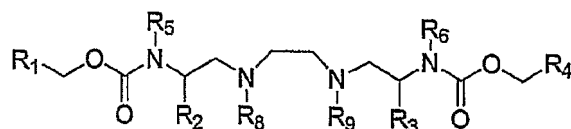
【請求項 27】

N - エチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( ピラゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミンである請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

下記式 III の請求項 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

【化 14】



III,

[ 式中、

R<sub>1</sub> は、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環からなる群から選択され；

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> はそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アリアルアルコキシアルキル、アリアルアルコキシカルボニル、アリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アリアルオキシアルキル、アリアルオキシカルボニル、アリアルチオアルコキシアルキル、アリアルチオアルキル、カルボキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ (アルコキシカルボニル) アルキル、ヘテロアリアルアルコキシアルキル、ヘテロアリアルアルコキシカルボニル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキルカルボニル、ヘテロアリアルカルボニル、ヘテロアリアルオキシアルキル、ヘテロアリアルオキシカルボニル、ヘテロアリアルチオアルコキシアルキル、ヘテロアリアルチオアルキル、複素環アルコキシアルキル、複素環アルコキシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オキシカルボニル、複素環チオアルコキシアルキル、複素環チオアルキル、ヒドロキシアルキルおよび ( N R<sub>c</sub> R<sub>d</sub> ) アルキルからなる群から選択され；



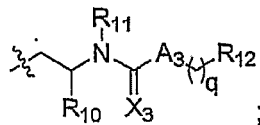
R<sub>4</sub> は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され；

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> はそれぞれ独立に、水素、低級アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択され；

R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> はそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルケニルカルボニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アルキニルカルボニル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシアルキル、アリールチオアルコキシアルキル、アリールチオアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ（アルコキシカルボニル）アルキル、ヘテロアリールアルコキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールチオアルコキシアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、複素環アルコキシアルキル、複素環アルコキシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環チオアルコキシアルキル、複素環チオアルキル、ヒドロキシアルキル、(NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)アルキルおよび

10

【化 15】



20

からなる群から選択され；

R<sub>10</sub> は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アリールアルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールチオアルコキシアルキル、アリールチオアルキル、カルボキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ（アルコキシカルボニル）アルキル、ヘテロアリールアルコキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールチオアルコキシアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、複素環アルコキシアルキル、複素環アルコキシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オキシカルボニル、複素環チオアルコキシアルキル、複素環チオアルキル、ヒドロキシアルキルおよび (NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルキルからなる群から選択され；

30

R<sub>11</sub> は、水素、低級アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択され；

R<sub>12</sub> は、アリール、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択され；

q は 0 - 3 であり；

40

X<sub>3</sub> は、O および S からなる群から選択され；

A<sub>3</sub> は非存在であるか、O および NR<sub>A3</sub> からなる群から選択され、R<sub>A3</sub> は水素および低級アルキルからなる群から選択され；

R<sub>C</sub> および R<sub>D</sub> はそれぞれ独立に、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールアルコキシカルボニル、アリールスルホニル、ホルミル、(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)カルボニルおよび (NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)スルホニルからなる群から選択され；

R<sub>E</sub> および R<sub>F</sub> はそれぞれ独立に、水素および低級アルキルからなる群から選択され；

前記アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリールアルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボ

50

ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールチオアルコキシアルキルおよびアリールチオアルキルのアリール部分、前記ヘテロアリールアルコキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールチオアルコキシアルキルおよびヘテロアリールチオアルキルのヘテロアリール部分、および前記複素環アルコキシアルキル、複素環アルコキシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オキシカルボニル、複素環チオアルコキシアルキルおよび複素環チオアルキルの複素環部分のいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており；

$R_A$  および  $R_B$  は独立に水素および低級アルキルからなる群から選択される。]

【請求項 29】

$R_1$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され；

$R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され；

$R_4$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され；

$R_8$  および  $R_9$  が独立に水素、アルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニルおよび複素環アルコキシカルボニルからなる群から選択される請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

$R_1$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され；

$R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアルキル（アリールアルコキシアルキルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。）、アリールアルキル（アリールアルキルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。）およびシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。）からなる群から選択され；

$R_4$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され；

$R_8$  および  $R_9$  が独立に水素、アルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニルおよび複素環アルコキシカルボニルからなる群から選択される請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 31】

$R_1$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール - 5 - イルであり；

R<sub>2</sub> がアリアルアルキルであり、アリアルアルキルのアリアル部分がフェニルまたはナフチルであり；

R<sub>3</sub> がアリアルアルキルであり、アリアルアルキルのアリアル部分がフェニルまたはナフチルであり；

R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり；

R<sub>5</sub> が水素であり；

R<sub>6</sub> が水素であり；

R<sub>8</sub> がアルキルであり；

R<sub>9</sub> がアルキルである請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 32】

10

N, N - ジエチル - N, N - ビス [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] エチレンジアミン；および

N, N - ジイソプロピル - N, N - ビス [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] エチレンジアミン

からなる群から選択される請求項 31 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

【請求項 33】

R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり；

R<sub>2</sub> がアリアルアルキルであり、アリアルアルキルのアリアル部分がフェニルまたはナフチルであり；

20

R<sub>3</sub> がアリアルアルキルであり、アリアルアルキルのアリアル部分がフェニルまたはナフチルであり；

R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり；

R<sub>5</sub> が水素であり；

R<sub>6</sub> が水素であり；

R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> が独立に水素およびヘテロアリアルアルコキシカルボニルからなる群から選択され、ヘテロアリアルアルコキシカルボニルのヘテロアリアル部分がチアゾール - 5 - イルである請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 34】

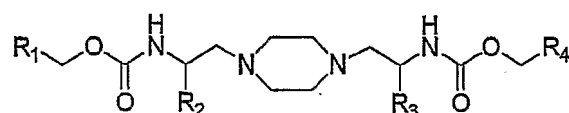
N, N - ビス - [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニル) エチレンジアミンである請求項 33 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

30

【請求項 35】

下記式 IV の請求項 1 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

【化 16】



40

IV,

[ 式中、

R<sub>1</sub> は、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環からなる群から選択され；

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> はそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオシアルキル、アルキニル、アリアルアルコシアルキル、アリアルアルコシカルボニル、アリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アリアルオシアルキル、アリアルオシカルボニル、アリアルチオアルコシアルキル、アリアルチオアルキル、カルボシアルキル、シク

50

ロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコシアルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールチオアルコシアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、複素環アルコシアルキル、複素環アルコキシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オキシカルボニル、複素環チオアルコシアルキル、複素環チオアルキル、ヒドロキシアルキルおよび(NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)アルキルからなる群から選択され；

R<sub>4</sub>は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され；

R<sub>C</sub>およびR<sub>D</sub>はそれぞれ独立に、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールアルコキシカルボニル、アリールスルホニル、ホルミル、(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)カルボニルおよび(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)スルホニルからなる群から選択され；

R<sub>E</sub>およびR<sub>F</sub>はそれぞれ独立に、水素および低級アルキルからなる群から選択され；

前記アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリールアルコシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールチオアルコシアルキルおよびアリールチオアルキルのアリール部分、前記ヘテロアリールアルコシアルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールチオアルコシアルキルおよびヘテロアリールチオアルキルのヘテロアリール部分、および前記複素環アルコシアルキル、複素環アルコキシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オキシカルボニル、複素環チオアルコシアルキルおよび複素環チオアルキルの複素環部分のいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコシアルキル、-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>、(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルコキシおよび(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており；

R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>は独立に水素および低級アルキルからなる群から選択される。]

【請求項36】

R<sub>1</sub>がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され；

R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され；

R<sub>4</sub>がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択される請求項35に記載の化合物。

【請求項37】

10

20

30

40

50

R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され；

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル（アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）、アリアルアルキル（アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）およびシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。）からなる群から選択され；

R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択される請求項 35 に記載の化合物。

10

【請求項 38】

R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルであり；

R<sub>2</sub> がアリアルアルキルであり、アリアルアルキルのアリアル部分がフェニルまたはナフチルであり；

R<sub>3</sub> がアリアルアルキルであり、アリアルアルキルのアリアル部分がフェニルまたはナフチルであり；

R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール - 5 - イルである請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 39】

20

N, N - ビス [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - (フェニル) プロピル ] ピペラジンである請求項 38 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

【請求項 40】

処置を必要とするヒトに対して、治療上有効量の薬剤もしくはその製薬上許容される塩と、シトクロム P 450 モノオキシゲナーゼを阻害する上で有効な量の式 I の化合物もしくは化合物の組み合わせまたはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせとの組み合わせとを同時投与する段階を有する、シトクロム P 450 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬剤の薬物動態を改善する方法。

【請求項 41】

30

前記式 I の化合物が、

N - エチル - N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

N - (2, 2 - ジメチルプロピル) - N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミンおよび N - (2, 2 - ジメチルプロピル) - N, N - ビス [ (2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - フェニルプロピル ] アミン；

N - (2, 2 - ジメチルプロピル) - N - [ (2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

40

N, N - ビス [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

N - (3 - メチルブチル) - N, N - ビス [ (2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

N - ベンジル - N, N - ビス [ (2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

N - (4 - ピリジニルメチル) - N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

N - (シクロプロピルメチル) - N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン；

50

N - ( 3 - メトキシベンジル ) - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ; および

N - エチル - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

からなる群から選択される請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

処置を必要とするヒトに対して、治療上有効量の薬剤もしくはその製薬上許容される塩と、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する上で有効な量の式 I の化合物もしくは化合物の組み合わせまたはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせとの組み合わせを同時投与する段階を有する、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬剤のヒト血中レベルを高める方法。

10

【請求項 4 3】

前記式 I の化合物が、

N - エチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミンおよび N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

20

N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N , N - ビス [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 3 - メチルブチル ) - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ベンジル - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

30

N - ( 4 - ピリジニルメチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( シクロプロピルメチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 3 - メトキシベンジル ) - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ; および

N - エチル - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

40

からなる群から選択される請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

処置を必要とするヒトに対して、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する上で有効な量の式 I の化合物もしくは化合物の組み合わせまたはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを投与する段階を有する、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する方法。

【請求項 4 5】

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する上で有効な量の式 I の化合物もしくは化合物の組み合わせまたはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせと接触させる段階を

50

有する、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼの阻害方法。

【請求項 4 6】

N - エチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミンおよび N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N , N - ビス [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 3 - メチルブチル ) - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ベンジル - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 4 - ピリジニルメチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( シクロプロピルメチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 3 - メトキシベンジル ) - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ; および

N - エチル - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

からなる群から選択される化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、式 I の新規化合物、式 I の化合物を含む医薬組成物およびシトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬剤の薬物動態を改善する方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

一部の薬剤は、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝され、好ましくない薬物動態を生じ、最も望ましいものより高頻度で高用量が必要となる。シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによる代謝を阻害する薬剤とともにそのような薬剤を投与することで、その薬剤の薬物動態が改善される（すなわち、半減期の増加、ピーク血漿濃度までの時間の増加、血液レベルの増加）。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ、特に P 4 5 0 3 A 4 アイソザイムによって代謝される薬剤とともに式 I の化合物を同時投与することで、そのような薬剤の薬物動態に改善が生じることが発見されている。

【課題を解決するための手段】

【0004】

10

20

30

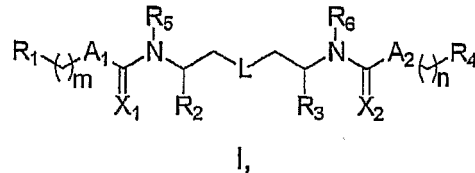
40

50

本発明によれば、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼ、特に P 4 5 0 3 A 4 アイソザイムを阻害する新規な式 I の化合物、哺乳動物においてシトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼが代謝する薬剤（またはその製薬上許容される塩）の薬物動態を改善する方法、ならびに式 I の化合物を含む医薬組成物が開示される。詳細には本発明は、下記式 I の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせに関するものである。

【 0 0 0 5 】

【 化 1 7 】



10

式中、

R<sub>1</sub> は、アリール、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択され；

R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> はそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アリールアルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシアルキル、アリールオキシカルボニル、アリールチオアルコキシアルキル、アリールチオアルキル、カルボキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ（アルコキシカルボニル）アルキル、ヘテロアリールアルコキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールチオアルコキシアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、複素環アルコキシアルキル、複素環アルコキシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オキシカルボニル、複素環チオアルコキシアルキル、複素環チオアルキル、ヒドロキシアルキルおよび（NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>）アルキルからなる群から選択され；

20

30

R<sub>4</sub> は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され；

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> はそれぞれ独立に、水素、低級アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択され；

m は 0 - 3 であり；

n は 0 - 3 であり；

A<sub>1</sub> は非存在であるか O および NR<sub>A1</sub> からなる群から選択され、R<sub>A1</sub> は水素および低級アルキルからなる群から選択され；

A<sub>2</sub> は非存在であるか、O および NR<sub>A2</sub> からなる群から選択され、R<sub>A2</sub> は水素および低級アルキルからなる群から選択され；

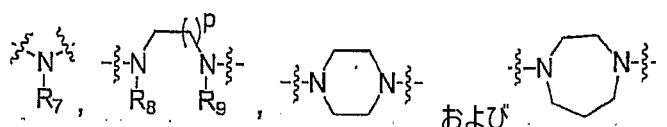
X<sub>1</sub> および X<sub>2</sub> はそれぞれ独立に、O および S からなる群から選択され；

40

L は、

【 0 0 0 6 】

【 化 1 8 】



からなる群から選択され；

p は 1 - 5 であり；

R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> はそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルケニルカルボニル、

50



アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アルキニルカルボニル、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシアルキル、アリールチオアルコシアルキル、アリールチオアルキル、カルボキシアルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコシアルキル、ヘテロアリールアルコシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールチオアルコシアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、複素環アルコシアルキル、複素環アルコシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環チオアルコシアルキル、複素環チオアルキル、ヒドロキシアルキル、(NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)アルキルおよび

10

【0007】

【化19】



20

からなる群から選択され；

R<sub>10</sub>は、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アリールアルコシアルキル、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシアルキル、アリールオシカルボニル、アリールチオアルコシアルキル、アリールチオアルキル、カルボキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコシアルキル、ヘテロアリールアルコシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールオシカルボニル、ヘテロアリールチオアルコシアルキル、ヘテロアリールチオアルキル、複素環アルコシアルキル、複素環アルコシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オシカルボニル、複素環チオアルコシアルキル、複素環チオアルキル、ヒドロキシアルキルおよび(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルキルからなる群から選択され；

30

R<sub>11</sub>は、水素、低級アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択され；

R<sub>12</sub>は、アリール、ヘテロアリールおよび複素環からなる群から選択され；

qは0-3であり；

X<sub>3</sub>は、OおよびSからなる群から選択され；

A<sub>3</sub>は非存在であるか、OおよびNR<sub>A3</sub>からなる群から選択され、R<sub>A3</sub>は水素および低級アルキルからなる群から選択され；

40

R<sub>C</sub>およびR<sub>D</sub>はそれぞれ独立に、水素、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールアルコシカルボニル、アリールスルホニル、ホルミル、(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)カルボニルおよび(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)スルホニルからなる群から選択され；

R<sub>E</sub>およびR<sub>F</sub>はそれぞれ独立に、水素および低級アルキルからなる群から選択され；

前記アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリールアルコシアルキル、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシアルキル、アリールオシカルボニル、アリールチオアルコシアルキルおよびア

50

リールチオアルキルのアリール部分、前記ヘテロアリールアルコキシアルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルキルカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、ヘテロアリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシカルボニル、ヘテロアリールチオアルコキシアルキルおよびヘテロアリールチオアルキルのヘテロアリール部分、および前記複素環アルコキシアルキル、複素環アルコキシカルボニル、複素環アルキル、複素環アルキルカルボニル、複素環カルボニル、複素環オキシアルキル、複素環オキシカルボニル、複素環チオアルコキシアルキルおよび複素環チオアルキルの複素環部分のいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており；

10

$R_A$  および  $R_B$  は独立に水素および低級アルキルからなる群から選択される。

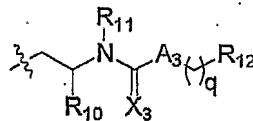
【0008】

別の実施形態において、本発明は、 $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  がそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、アリールカルボニル、カルボキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、複素環アルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $(NR_C R_D)$ アルキルおよび

20

【0009】

【化20】



30

からなる群から選択され； $R_{10}$  が、水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアルキル、アリールアルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $R_C$  および  $R_D$  がそれぞれ独立に、水素、アルキルおよびアルコキシカルボニルからなる群から選択され；

前記シクロアルキルアルキルの前記シクロアルキル部分、前記アリールアルコキシアルキル、アリールアルキルおよびアリールカルボニルのアリール部分、前記ヘテロアリールアルコキシカルボニルおよびヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分、および前記複素環アルコキシカルボニルおよび複素環アルキルの複素環部分のうちのいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$  および  $q$  が式Iで定義の通りである

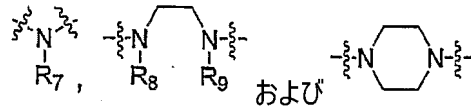
40

50

別の実施形態において、本発明は、 $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $L$  が、

【0010】

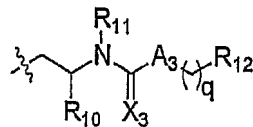
【化21】



からなる群から選択され； $R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  がそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、アリールカルボニル、カルボシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、複素環アルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、( $NR_C R_D$ )アルキルおよび

【0011】

【化22】



からなる群から選択され； $R_{10}$  が、水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコシアルキル、アリールアルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $R_C$  および  $R_D$  がそれぞれ独立に、水素、アルキルおよびアルコキシカルボニルからなる群から選択され；

前記シクロアルキルアルキルの前記シクロアルキル部分、前記アリールアルコシアルキル、アリールアルキルおよびアリールカルボニルのアリール部分、前記ヘテロアリールアルコキシカルボニルおよびヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分ならびに前記複素環アルコキシカルボニルおよび複素環アルキルの複素環部分のうちのいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、( $NR_A R_B$ )アルコキシおよび( $NR_A R_B$ )アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_1$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $m$ 、 $n$  および  $q$  が式Iで定義の通りである、式Iの化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

【0012】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリールであり； $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $R_4$  がヘテロアリールであり；

$R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  がそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、アリールカルボニル、カルボシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコキシカルボニル、複素環アルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、( $NR_C R_D$ )アルキルおよび

【0013】

10

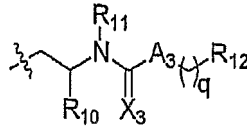
20

30

40

50

## 【化 2 3】



からなる群から選択され； $R_{10}$ が、水素、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコシアルキル、アリールアルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $R_{12}$ がヘテロアリールであり； $R_C$ および $R_D$ がそれぞれ独立に、水素、アルキルおよびアルコシカルボニルからなる群から選択され；前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリールアルコシアルキル、アリールアルキルおよびアリールカルボニルのアリール部分、前記ヘテロアリールアルコシカルボニルおよびヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分ならびに前記複素環アルコシカルボニルおよび複素環アルキルの複素環部分のうちのいずれかが一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコシ、チオアルコシアルキル、 $-NR_A$ 、 $R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ および $q$ が式Iで定義の通りである、式Iの化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

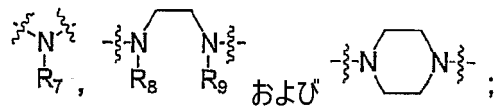
## 【0014】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$ がヘテロアリールであり； $R_2$ および $R_3$ が独立に水素、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $R_4$ がヘテロアリールであり；

Lが、

## 【0015】

## 【化 2 4】

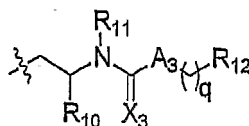


からなる群から選択され；

$R_7$ 、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ独立に、水素、アルケニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル、アリールカルボニル、カルボシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコシカルボニル)アルキル、ヘテロアリールアルコシカルボニル、複素環アルコシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキル、 $(NR_C R_D)$ アルキルおよび

## 【0016】

## 【化 2 5】



からなる群から選択され； $R_{10}$ が、水素、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコシアルキル、アリールアルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる

群から選択され； $R_{12}$ がヘテロアリアルであり； $R_C$ および $R_D$ がそれぞれ独立に、水素、アルキルおよびアルコシカルボニルからなる群から選択され；前記ヘテロアリアル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリアルアルコシアルキル、アリアルアルキルおよびアリアルカルボニルのアリアル部分、前記ヘテロアリアルアルコシカルボニルおよびヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分ならびに前記複素環アルコシカルボニルおよび複素環アルキルの複素環部分のうちのいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $m$ 、 $n$ および $q$ が式Iで定義の通りである、式Iの化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

10

## 【0017】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$ がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され； $R_2$ および $R_3$ が独立に水素、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコシアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $R_4$ がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され；

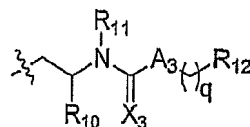
20

30

$R_7$ が水素、アルケニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、カルボシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコシカルボニル)アルキル、ヘテロアリアルアルコシカルボニル、複素環アルコシカルボニル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルキル、 $(NR_C R_D)$ アルキルおよび

## 【0018】

## 【化26】



40

からなる群から選択され； $R_C$ および $R_D$ が独立に水素、アルキルおよびアルコシカルボニルからなる群から選択され、 $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ独立に、水素、アルキル、ヘテロアリアルアルコシカルボニルおよび複素環アルコシカルボニルからなる群から選択され； $R_{10}$ が、水素およびアリアルアルキルからなる群から選択され； $R_{12}$ がヘテロアリアルであり；前記ヘテロアリアル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリアルアルコシアルキル、アリアルアルキルおよびアリアルカルボニルのアリアル部分、前記ヘテロアリアルアルコシカルボニルおよびヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分ならびに前記複素環アルコシカルボニルおよび複素環アルキルの複素環部分のうちのいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル

50

、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ および $q$ が式Iで定義の通りである、式Iの化合物または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

10

## 【0019】

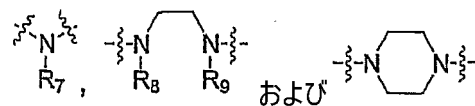
別の実施形態において、本発明は、 $R_1$ がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され； $R_2$ および $R_3$ が独立に水素、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコシアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $R_4$ がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラ

20

ゾリル、

## 【0020】

## 【化27】



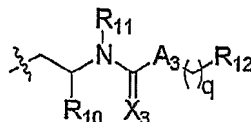
からなる群から選択され；

30

$R_7$ が、水素、アルケニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、カルボキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコシカルボニル)アルキル、ヘテロアリアルアルコシカルボニル、複素環アルコシカルボニル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルキル、 $(NR_C R_D)$ アルキルおよび

## 【0021】

## 【化28】



40

からなる群から選択され； $R_8$ および $R_9$ がそれぞれ独立に、水素、アルキル、ヘテロアリアルアルコシカルボニルおよび複素環アルコシカルボニルからなる群から選択され； $R_{10}$ が、水素およびアリアルアルキルからなる群から選択され； $R_{12}$ がヘテロアリアルであり；前記ヘテロアリアル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリアルアルコシアルキル、アリアルアルキルおよびアリアルカルボニルのアリアル部分、前記ヘテロアリアルアルコシカルボニルおよびヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分ならびに前記複素環アルコシカルボニルおよび複素環アルキルの複素環部分のうちいずれかが一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、

50

アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_C$ 、 $R_D$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $m$ 、 $n$ および $q$ が式Iで定義の通りである式Iの化合物、または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

## 【0022】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$ がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され； $R_2$ および $R_3$ が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル（アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）、アリアルアルキル（アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）、およびシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分は、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る。）からなる群から選択され； $R_4$ がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され； $R_7$ が、水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアルアルキル（アリアルアルキルのアリアル部分は、フェニルおよびナフチルからなる群から選択される。）、アリアルカルボニル（アリアルカルボニルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）、カルボキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ（アルコキシカルボニル）アルキル、ヘテロアリアルアルコキシカルボニル（ヘテロアリアルアルコキシカルボニルのヘテロアリアル部分はチアゾリルである。）、ヘテロアリアルアルキル（ヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分は、イミダゾリル、ピリジニル、ピロリルおよびキノリニルからなる群から選択される。）、複素環アルキル（複素環アルキルの複素環部分はテトラヒドロフラニルである。）、 $(NR_C R_D)$ アルキルおよび

## 【0023】

## 【化29】



からなる群から選択され； $R_C$ および $R_D$ が独立に水素、アルキルおよびアルコキシカルボニルからなる群から選択され； $R_8$ および $R_9$ が独立に水素、アルキルおよびヘテロアリアルアルコキシカルボニルからなる群から選択され、ヘテロアリアルアルコキシカルボニルのヘテロアリアル部分はイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され； $R_{10}$ が水素およびアリアルアルキルからなる群から選択され、アリアルアルキルがフェニルメチルであり； $R_{12}$ がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され；前記ヘテロアリアル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリアルアルコキシアルキル、アリアルアルキルおよびアリアルカルボニルのアリアル部分、前記ヘテロアリアルアルコキシカルボニルおよびヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分ならびに前記複素環アルキルの複素環部分のうちの一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ

、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており；および $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ および $q$ が式Iで定義の通りである式Iの化合物、または製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

## 【0024】

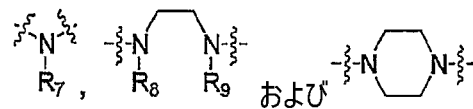
別の実施形態において、本発明は、 $R_1$ がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリル、およびチエニルからなる群から選択され； $R_2$ および $R_3$ が水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル（アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）、アリアルアルキル（アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）およびシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。）独立にからなる群から選択され； $R_4$ がヘテロアリアルであり。前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され； $L$ が

10

## 【0025】

## 【化30】

20

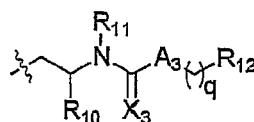


からなる群から選択され； $R_7$ が水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアルアルキル（アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルおよびナフチルからなる群から選択される。）、アリアルカルボニル（アリアルカルボニルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）、カルボキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ（アルコキシカルボニル）アルキル、ヘテロアリアルアルコキシカルボニル（ヘテロアリアルアルコキシカルボニルのヘテロアリアル部分はチアゾリルである。）、ヘテロアリアルアルキル（ヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分はイミダゾリル、ピリジニル、ピラニルおよびキノリニルからなる群から選択される。）、複素環アルキル（複素環アルキルの複素環部分はテトラヒドロフランニルである。）、 $NR_C R_D$ アルキルおよび

30

## 【0026】

## 【化31】



40

からなる群から選択され； $R_C$ および $R_D$ が独立に水素、アルキルおよびアルコキシカルボニルからなる群から選択され； $R_8$ および $R_9$ が独立に水素、アルキルおよびヘテロアリアルアルコキシカルボニルからなる群から選択され、ヘテロアリアルアルコキシカルボニルのヘテロアリアル部分がイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され； $R_{10}$ が水素およびアリアルアルキルからなる群から選択され、前記アリアルアルキルがフェニルメチルであり； $R_{12}$ がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリル、およびチエニルからなる群から選択され；前記ヘテロアリアル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリアルアルコキシアルキル、アリアルアルキルおよびアリアルカルボニルのアリアル部分、前記ヘテロアリアルアルコ

50



キシカルボニルおよびヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分ならびに前記複素環アルキルの複素環部分のうちのいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $m$ 、 $n$ および $q$ が式Iで定義の通りである式Iの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

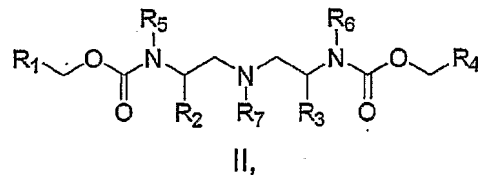
10

## 【0027】

別の実施形態において、本発明は、下記式IIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

## 【0028】

## 【化32】



20

式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  および  $R_7$  は式Iで定義の通りである。

## 【0029】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリールまたは複素環であり、 $R_4$  がヘテロアリールまたは複素環であり、前記ヘテロアリールおよび複素環のうちのいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_A$ 、 $R_B$  および  $R_7$  が式Iで定義の通りである式IIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

30

## 【0030】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリールまたは複素環であり、 $R_4$  がヘテロアリールまたは複素環であり、 $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され；前記ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル部分またはシクロアルキルアルキル、前記アリールアルコキシアルキルおよびアリールアルキルのアリール部分、ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分ならびに複素環アルキルの複素環部分のうちのいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-N$

40

50

$R_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$  アルコキシおよび  $(NR_A R_B)$  アルキルからなる群から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており； $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_5$ 、 $R_6$  および  $R_7$  が式 I で定義の通りである式 I I の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

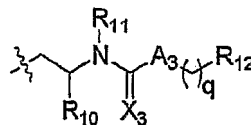
【0031】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリアルまたは複素環であり、 $R_4$  がヘテロアリアルまたは複素環であり、 $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコシアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $R_7$  が、水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、カルボシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキル、ヘテロアリアルアルコシカルボニル、複素環アルコシカルボニル、ヘテロアリアルアルキル複素環アルキル、 $(NR_C R_D)$  アルキルおよび

10

【0032】

【化33】



20

からなる群から選択され；前記ヘテロアリアル、複素環、シクロアルキル部分またはシクロアルキルアルキル、前記アリアルアルコシアルキル、アリアルアルキルおよびアリアルカルボニルのアリアル部分、ヘテロアリアルアルコシカルボニルおよびヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分ならびに複素環アルコシカルボニルおよび複素環アルキルの複素環部分のうちいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$  アルコキシおよび  $(NR_A R_B)$  アルキルからなる群から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており； $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_C$ 、 $R_D$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 、 $A_3$ 、 $X_3$  および  $q$  が式 I で定義の通りである式 I I の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

30

【0033】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され； $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコシアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $R_4$  がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され； $R_7$  が、水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、カルボシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコシカルボニル)アルキル、ヘテロアリアルアル

40

50

コキシカルボニル、複素環アルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル複素環アルキル、(NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)アルキルおよび

【0034】

【化34】



からなる群から選択され；

R<sub>C</sub> および R<sub>D</sub> が独立に水素、アルキルおよびアルコキシカルボニルからなる群から選択され；

10

R<sub>10</sub> が、水素およびアリールアルキルからなる群から選択され；

R<sub>12</sub> がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールが、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され；前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリールアルコシアルキル、アリールアルキルおよびアリールカルボニルのアリール部分、前記ヘテロアリールアルコキシカルボニルおよびヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分ならびに前記複素環アルコキシカルボニルおよび複素環アルキルの複素環部分のうちいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコシアルキル、-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>、(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルコキシおよび(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており；R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub>、A<sub>3</sub>、X<sub>3</sub> および q が式 I で定義の通りである式 I I の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

20

30

【0035】

別の実施形態において、本発明は、R<sub>1</sub> がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され；R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコシアルキル（アリールアルコシアルキルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。）、アリールアルキル（アリールアルキルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。）およびシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。）独立にからなる群から選択され；R<sub>4</sub> がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリル、およびチエニルからなる群から選択され；R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> がそれぞれ独立に、水素、低級アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択され、前記アリールアルキルがフェニルメチルであり；R<sub>7</sub> が、水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アリールアルキル（アリールアルキルのアリール部分はフェニルおよびナフチルからなる群から選択される。）、アリールカルボニル（アリールカルボニルのアリール部分は、フェニルおよびナフチルからなる群から選択される。）、カルボキシアルキル、シクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群から選択される。）、ジ（アルコキシカルボニル）アルキル、ヘテロアリールアルコシカ

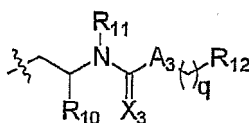
40

50

ルボニル（ヘテロアリアルアルコキシカルボニルのヘテロアリアル部分はチアゾリルである。）、ヘテロアリアルアルキル（ヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分は、イミダゾリル、ピリジニル、ピロリルおよびキノリニルからなる群から選択される。）、複素環アルキル（複素環アルキルの複素環部分はテトラヒドロフラニルである。）、(NR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)アルキルおよび

【0036】

【化35】



10

からなる群から選択され；

R<sub>c</sub> および R<sub>d</sub> が独立に水素、アルキル、アルコキシカルボニルからなる群から選択され；

R<sub>10</sub> が水素およびアリアルアルキルからなる群から選択され；前記アリアルアルキルがフェニルメチルであり；

R<sub>12</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され；前記ヘテロアリアル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリアルアルコキシアルキル、アリアルアルキルおよびアリアルカルボニルのアリアル部分、前記ヘテロアリアルアルコキシカルボニルおよびヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分ならびに前記複素環アルキルの複素環部分のうちのいずれかが一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>、(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルコキシおよび(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており；R<sub>11</sub>、R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub>、A<sub>3</sub>、X<sub>3</sub> および q が式 I で定義の通りである式 I I の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

20

30

【0037】

別の実施形態において、本発明は、R<sub>1</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され；R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が独立に水素、2-メトキシ-2-オキソエチル、メチル、2-メチルプロピル、フェニルメトキシメチル、フェニルメチルおよびシクロヘキシルメチルからなる群から選択され；R<sub>4</sub> がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリル、およびチエニルからなる群から選択され；R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> が水素であり；R<sub>7</sub> が水素、4-ペンテニル、2,2-ジメチル-4-ペンテニル、6-メトキシ-6-オキソヘキシル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、2-メチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、3-メチルブチル、2-エチルブチル、ペンチル、ヘキシル、3-メチルヘキシル、3,5,5-トリメチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、ヘプチル、オクチル、アセチル、フェニルメチル、フェニルエチル、ナフチルメチル、ベンゾイル、3-カルボキシプロピル、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、4-エトキシ-2-(エトキシカルボニル)-4-オキソブチル、2-(1,3-チアゾール-5-イルメトキシ)カルボニル、1H-イミダゾリルメチル、ピリジニルメチル、ピロリルメチルおよびキノリニルメチル、テトラヒドロフラニルメチル、(NR<sub>c</sub>R

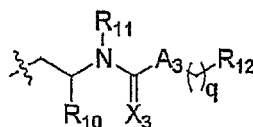
40

50

D) エチルおよび

【0038】

【化36】



からなる群から選択され； $X_3$ がOであり、 $A_3$ がOであり、 $q$ が1であり； $R_{11}$ が水素であり； $R_C$ および $R_D$ が独立に水素、tert-ブトキシカルボニルからなる群から選択される； $R_{10}$ が水素およびフェニルメチルからなる群から選択され； $R_{12}$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され；前記ヘテロアリール、前記フェニルメトキシメチル、フェニルメチル、フェニルエチルおよびベンゾイルのフェニル部分、ナフチルメチルのナフチル部分、2-(1,3-チアゾール-5-イルメトキシ)カルボニルのチアゾリル部分、1H-イミダゾリルメチルのイミダゾリル部分、ピリジニルメチルのピリジニル部分、ピロリルメチルのピロリル部分、キノリニルメチルのキノリニル部分ならびにテトラヒドロフラニルメチルのテトラヒドロフラニル部分のうちいずれかが一つが、独立に未置換であるか独立にメトキシ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ベンジルオキシ、ヒドロキシ、メチレンジオキシ、フェノキシ、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)(C_{1-3}$ アルキル)および $(NR_A R_B)(C_{1-3}$ アルキル)からなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_A$ および $R_B$ が独立に水素およびメチルからなる群から選択される式Iの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

10

20

【0039】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール-5-イルであり； $R_2$ および $R_3$ が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $R_4$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール-5-イルであり； $R_7$ が水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、カルボキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキルおよび $(NR_C R_D)$ アルキルからなる群から選択され；前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリールアルコキシアルキルおよびアリールアルキルのアリール部分、前記ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分ならびに前記複素環アルキルの複素環部分のうちいずれかが一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_A$ および $R_B$ が式Iで定義の通りである式IIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

30

40

【0040】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール-5-イルであり； $R_2$ および $R_3$ が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアルキル(アリールアルコキシアルキルのアリー

50

ル部分はフェニルまたはナフチルである。) 、アリアルアルキル(アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。) ならびにシクロアルキルアルキル(シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。) からなる群から選択され;  $R_4$  がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール-5-イルであり;  $R_5$  が水素であり;  $R_6$  が水素であり;  $R_7$  が水素、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、カルボキシアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキルおよび( $NR_C R_D$ )アルキルからなる群から選択され;  $R_C$  および  $R_D$  が独立に水素およびアルコキシカルボニルからなる群から選択され; 前記ヘテロアリアル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分ならびに前記アリアルアルコキシアルキルおよびアリアルアルキルのアリアル部分のうちのいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、( $NR_A R_B$ )アルコキシおよび( $NR_A R_B$ )アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており;  $R_A$  および  $R_B$  が式Iで定義の通りである式IIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

10

20

## 【0041】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール-5-イルであり;  $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル(アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。) 、アリアルアルキル(アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。) およびシクロアルキルアルキル(シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。) からなる群から選択され;  $R_4$  がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール-5-イルであり;  $R_5$  が水素であり;  $R_6$  が水素であり;  $R_7$  がアリアルアルキル(アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルおよびナフチルからなる群から選択される。) およびアリアルカルボニル(アリアルカルボニルのアリアル部分はフェニルおよびナフチルからなる群から選択される。) からなる群から選択され; 前記ヘテロアリアル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分および前記アリアルアルコキシアルキル、アリアルアルキルおよびアリアルカルボニルのアリアル部分のうちのいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、( $NR_A R_B$ )アルコキシおよび( $NR_A R_B$ )アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており;  $R_A$  および  $R_B$  が式Iで定義の通りである式IIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

30

40

## 【0042】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール-5-イルであり;  $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル(アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。) 、アリアルアルキル(アリアルアルキルのア

50

リール部分はフェニルまたはナフチルである。)およびシクロアルキルアルキル(シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。)からなる群から選択され; R<sub>4</sub>がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール-5-イルであり; R<sub>5</sub>が水素であり; R<sub>6</sub>が水素であり; R<sub>7</sub>が、ヘテロアリールアルコキシカルボニル(ヘテロアリールアルコキシカルボニルのヘテロアリール部分はチアゾリルである。)およびヘテロアリールアルキル(ヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分はイミダゾリル、ピリジニル、ピロリルおよびキノリニルからなる群から選択される。)および複素環アルキル(複素環アルキルの複素環部分はテトラヒドロフラニルである。)からなる群から選択され; 前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリールアルコキシアルキルおよびアリールアルキルのアリール部分、前記ヘテロアリールアルコキシカルボニルおよびヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分ならびにおよび前記複素環アルキルの複素環部分のうちいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>、(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルコキシおよび(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基によって置換されており; R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>が式Iで定義の通りである式Iの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

10  
20

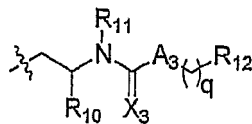
【0043】

別の実施形態において、本発明は、R<sub>1</sub>がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール-5-イルであり; R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアルキル(アリールアルコキシアルキルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。)、アリールアルキル(アリールアルキルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。)およびシクロアルキルアルキル(シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。)からなる群から選択され; R<sub>4</sub>がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール-5-イルであり; R<sub>5</sub>が水素であり; R<sub>6</sub>が水素であり; R<sub>7</sub>が

30

【0044】

【化37】



であり; R<sub>10</sub>が、水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアルキル(アリールアルコキシアルキルのアリール部分はフェニルである。)、アリールアルキル(アリールアルキルのアリール部分はフェニルである。)およびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され; R<sub>12</sub>がヘテロアリールであり; 前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、および前記アリールアルコキシアルキルおよびアリールアルキルのアリール部分のうちいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>、(N

40  
50

$R_A R_B$ ) アルコキシおよび ( $N R_A R_B$ ) アルキルからなる群から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており;  $R_{11}$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $A_3$ 、 $X_3$  および  $q$  が式 I で定義の通りである式 I I の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

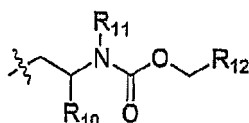
【0045】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール - 5 - イルであり;  $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアルキル (アリールアルコキシアルキルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。)、アリールアルキル (アリールアルキルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。) およびシクロアルキルアルキル (シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。) からなる群から選択され;  $R_4$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール - 5 - イルであり;  $R_5$  が水素であり;  $R_6$  が水素であり;  $R_7$  が

10

【0046】

【化38】



20

であり;  $R_{10}$  がアリールアルキルであり、前記アリールアルキルがフェニルメチルであり;  $R_{12}$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール - 5 - イルであり; 前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分および前記アリールアルコキシアルキルおよびアリールアルキルのアリール部分のうちの一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、  
-  $N R_A R_B$ 、( $N R_A R_B$ ) アルコキシおよび ( $N R_A R_B$ ) アルキルからなる群から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており;  $R_{11}$ 、 $R_A$  および  $R_B$  が式 I で定義の通りである式 I I の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

30

【0047】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがオキサゾール - 5 - イルであり;  $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアルキル (アリールアルコキシアルキルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。)、アリールアルキル (アリールアルキルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。) およびシクロアルキルアルキル (シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。) からなる群から選択され;  $R_4$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがオキサゾール - 5 - イルであり;  $R_5$  が水素であり;  $R_6$  が水素であり;  $R_7$  がアルキルであり; 前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分ならびに前記アリールアルコキシアルキルおよびアリールアルキルのアリール部分のうちの一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ

40

50



、ヒドロキシアシル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアシル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_A$ および $R_B$ が式Iで定義の通りである式IIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

【0048】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチエン-2-イルであり； $R_2$ および $R_3$ が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアシル（アリールアルコキシアシルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。）およびシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。）からなる群から選択され； $R_4$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチエン-2-イルであり； $R_5$ が水素であり； $R_6$ が水素であり； $R_7$ がアルキルであり；前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分ならびに前記アリールアルコキシアシルおよびアリールアルキルのアリール部分のうちいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアシル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアシル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアシル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアシル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_A$ および $R_B$ が式Iで定義の通りである式IIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

【0049】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがピリジン-3-イルであり； $R_2$ および $R_3$ が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアシル（アリールアルコキシアシルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。）およびシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。）からなる群から選択され； $R_4$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがピリジン-3-イルであり； $R_5$ が水素であり； $R_6$ が水素であり； $R_7$ がアルキルであり；前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分および前記アリールアルコキシアシルおよびアリールアルキルのアリール部分のうちいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアシル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアシル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアシル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアシル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_A$ および $R_B$ が式Iで定義の通りである式IIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

【0050】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがイミダゾール-4-イルであり； $R_2$ および $R_3$ が独立に水素、アルコキシカルボニル

10

20

30

40

50

アルキル、アルキル、アリールアルコキシアリール（アリールアルコキシアリールのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。）、アリールアルキル（アリールアルキルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。）およびシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。）からなる群から選択され； $R_4$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがイミダゾール-4-イルであり； $R_5$ が水素であり； $R_6$ が水素であり； $R_7$ がアルキルであり；前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分および前記アリールアルコキシアリールおよびアリールアルキルのアリール部分のうちのいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアリール、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアリール、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアリール、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアリール、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_A$ および $R_B$ が式Iで定義の通りである式IIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

10

20

30

40

## 【0051】

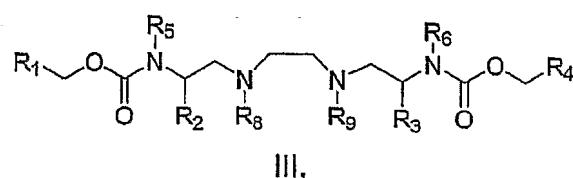
別の実施形態において、本発明は、 $R_1$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがピラゾール-5-イルであり； $R_2$ および $R_3$ が独立に水素、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アリールアルコキシアリール（アリールアルコキシアリールのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。）、アリールアルキル（アリールアルキルのアリール部分はフェニルまたはナフチルである。）およびシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシルである。）からなる群から選択され； $R_4$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがピラゾール-5-イルであり； $R_5$ が水素であり； $R_6$ が水素であり； $R_7$ がアルキルであり；前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分および前記アリールアルコキシアリールおよびアリールアルキルのアリール部分のうちのいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアリール、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアリール、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアリール、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアリール、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_A$ および $R_B$ が式Iで定義の通りである式IIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

## 【0052】

別の実施形態において、本発明は、下記式IIIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

## 【0053】

## 【化39】



50

式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_8$  および  $R_9$  は式 I で定義の通りである。

【0054】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され； $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $R_4$  がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され； $R_8$  および  $R_9$  が独立に水素、アルキル、ヘテロアリアルアルコキシカルボニルおよび複素環アルコキシカルボニルからなる群から選択され；前記ヘテロアリアル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリアルアルコキシアルキルおよびアリアルアルキルのアリアル部分、前記ヘテロアリアルアルキルおよびヘテロアリアルアルコキシカルボニルのヘテロアリアル部分ならびに前記複素環アルコキシカルボニルおよび複素環アルキルの複素環部分のうちのいずれかが一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$  アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_A$  および  $R_B$  が式 I で定義の通りである式 I I I の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

10

20

30

【0055】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され； $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル（アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）、アリアルアルキル（アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）およびシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。）からなる群から選択され； $R_4$  がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され； $R_8$  および  $R_9$  が独立に水素、アルキル、ヘテロアリアルアルコキシカルボニルおよび複素環アルコキシカルボニルからなる群から選択され；前記ヘテロアリアル、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリアルアルコキシアルキルおよびアリアルアルキルのアリアル部分、前記ヘテロアリアルアルコキシカルボニルのヘテロアリアル部分および前記複素環アルコキシカルボニルの複素環部分のうちのいずれかが一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロ

40

50

キシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_A$ および $R_B$ が式Iで定義の通りである式IIIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

【0056】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール-5-イルであり； $R_2$ がアリールアルキルであり、アリールアルキルのアリール部分がフェニルまたはナフチルであり； $R_3$ がアリールアルキルであり、アリールアルキルのアリール部分がフェニルまたはナフチルであり； $R_4$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール-5-イルであり； $R_5$ が水素であり； $R_6$ が水素であり； $R_8$ がアルキルであり； $R_9$ がアルキルであり；前記ヘテロアリールおよび前記アリールアルキルのアリール部分のうちいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_A$ および $R_B$ が式Iで定義の通りである式IIIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

10

20

【0057】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール-5-イルであり； $R_2$ がアリールアルキルであり、アリールアルキルのアリール部分がフェニルまたはナフチルであり； $R_3$ がアリールアルキルであり、アリールアルキルのアリール部分がフェニルまたはナフチルであり； $R_4$ がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがチアゾール-5-イルであり； $R_5$ が水素であり； $R_6$ が水素であり； $R_8$ および $R_9$ が独立に水素およびヘテロアリールアルコキシカルボニルからなる群から選択され、ヘテロアリールアルコキシカルボニルのヘテロアリール部分がチアゾール-5-イルであり；前記ヘテロアリール、アリールアルキルのアリール部分および前記ヘテロアリールアルコキシカルボニルのヘテロアリール部分のうちいずれか一つが、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$ アルコキシおよび $(NR_A R_B)$ アルキルからなる群から選択される1、2、3もしくは4個の置換基で置換されており； $R_A$ および $R_B$ が式Iで定義の通りである式IIIの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

30

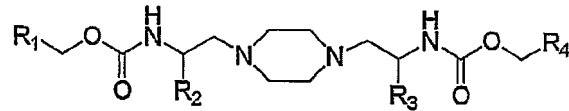
40

【0058】

別の実施形態において、本発明は、下記式IVの化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

【0059】

## 【化 4 0】



式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  および  $R_4$  は式 I で定義の通りである。

## 【0060】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され； $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、複素環アルキルおよびシクロアルキルアルキルからなる群から選択され； $R_4$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがフリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、テトラジニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアジニルおよびトリアゾリルからなる群から選択され；前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分、前記アリアルアルコキシアルキルおよびアリアルアルキルのアリアル部分、前記ヘテロアリアルアルキルのヘテロアリアル部分ならびに前記複素環アルキルの複素環部分のうちいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$  アルコキシおよび  $(NR_A R_B)$  アルキルからなる群から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており； $R_A$  および  $R_B$  が式 I で定義の通りである式 IV の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

## 【0061】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され； $R_2$  および  $R_3$  が独立に水素、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アリアルアルコキシアルキル（アリアルアルコキシアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）、アリアルアルキル（アリアルアルキルのアリアル部分はフェニルまたはナフチルである。）およびシクロアルキルアルキル（シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分はシクロプロピル、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る。）からなる群から選択され； $R_4$  がヘテロアリールであり、前記ヘテロアリールがイミダゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、チアゾリルおよびチエニルからなる群から選択され；前記ヘテロアリール、前記シクロアルキルアルキルのシクロアルキル部分および前記アリアルアルコキシアルキルおよびアリアルアルキルのアリアル部分のうちいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるか独立にアルケニル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコキシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$  アルコキシおよび  $(NR_A R_B)$  アルキルからなる群から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており； $R_A$  および  $R_B$  が式 I で定義の通りである式 IV の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

$R_A R_B$ ) アルキルからなる群から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており;  $R_A$  および  $R_B$  が式 I で定義の通りである式 IV の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

【0062】

別の実施形態において、本発明は、 $R_1$  がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール-5-イルであり;  $R_2$  がアリアルアルキルであり、アリアルアルキルのアリアル部分がフェニルまたはナフチルであり;  $R_3$  がアリアルアルキルであり、アリアルアルキルのアリアル部分がフェニルまたはナフチルであり;  $R_4$  がヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルがチアゾール-5-イルであり; 前記ヘテロアリアルおよび前記アリアルアルキルのアリアル部分のうちいずれか一つが、各場合で、独立に未置換であるが独立にアルケニル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルアルキル、アルキルカルボニルオキシ、アルキニル、ベンジルオキシ、カルボキシ、カルボシアルキル、シアノ、シアノアルキル、エチレンジオキシ、ホルミル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、メチレンジオキシ、メルカプト、ニトロ、フェノキシ、チオアルコキシ、チオアルコシアルキル、 $-NR_A R_B$ 、 $(NR_A R_B)$  アルコキシおよび  $(NR_A R_B)$  アルキルからなる群から選択される 1、2、3 もしくは 4 個の置換基で置換されており;  $R_A$  および  $R_B$  が式 I で定義の通りである式 IV の化合物またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを開示する。

10

20

【0063】

本発明の代表例には、下記のもの:

N-エチル-N, N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン;

N-エチル-N, N-ビス[(2S)-2-(オキサゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン;

N-エチル-N, N-ビス[(2S)-2-(チエン-2-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン;

N-エチル-N, N-ビス[(2S)-2-(ピリジン-3-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン;

30

N-エチル-N, N-ビス[(2S)-2-(1H-イミダゾール-4-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン;

N-エチル-N, N-ビス[(2S)-2-(ピラゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン;

N-(2,2-ジメチルプロピル)-N, N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミンおよび N-(2,2-ジメチルプロピル)-N, N-ビス[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン;

N-(2,2-ジメチルプロピル)-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン;

40

N, N-ビス[2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン;

N-エチル-N, N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンチル]アミン;

N-エチル-N, N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)プロピル]アミン;

N-エチル-N, N-ビス[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)プロピル]アミン;

N-エチル-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)

50

) プロピル] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ )  
 ) プロピル] アミン ;

N - エチル - N , N - ビス - N - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルア  
 ミノ ) エチル ] アミン ;

N - エチル - N , N - ビス [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ )  
 - 3 - シクロヘキシルプロピル ] アミン ;

N - エチル - N , N - ビス [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ )  
 - 3 - ( メトキシカルボニル ) プロピル ] アミン ;

N - エチル - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ )  
 ) - 3 - ( フェニルメトキシ ) プロピル ] - N - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシ  
 カルボニルアミノ ) - 3 - ( フェニルメトキシ ) プロピル ] アミン ;

N - エチル - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ )  
 ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロピル ] - N - [ 2 - ( チアゾール -  
 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロ  
 ピル ] アミン ;

N - エチル - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ )  
 ) - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロピル ] - N - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメ  
 トキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロピル ] アミン ;

N - エチル - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ )  
 ) - 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) プロピル ] - N - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメ  
 トキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) プロピル ] アミン ;

N , N - ビス [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( フェ  
 ニル ) プロピル ] ピペラジン ;

N , N - ジエチル - N , N - ビス [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボ  
 ニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] エチレンジアミン ;

N , N - ジイソプロピル - N , N - ビス [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカ  
 ルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] エチレンジアミン ;

N , N - ビス - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェ  
 ニルプロピル ] - N - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニル ) エチレンジアミン  
 ;

トリス - N - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェ  
 ニルプロピル ] アミン ;

N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェ  
 ニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルア  
 ミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 2 - メチルプロピル ) - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシ  
 カルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5  
 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 3 - メチルブチル ) - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカ  
 ルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 -  
 イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ベンジル - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルア  
 ミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシ  
 カルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N , N - ビス - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ )  
 - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 2 - メチルプロピル ) - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イル  
 メトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

N - ( 3 - メチルブチル ) - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメ  
 トキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;

10

20

30

40

50

- N - ベンジル - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - アセチル - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ベンゾイル - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( 2 - メチルプロピル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( 2 - フェニルエチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( 2 - エチルブチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( 4 - ペンテニル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( 3 - カルボキシプロピル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( 3 - ピリジニルメチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( 4 - ピリジニルメチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( 1 H - ピロール - 2 - イルメチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ブチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - オクチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - [ ( 2 , 5 - ジメトキシテトラヒドロ - 3 - フラニル ) メチル ] - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( シクロプロピルメチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( 3 , 5 , 5 - トリメチルヘキシル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( 2 , 2 - ジメチル - 4 - ペンテニル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - [ 2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) エチル ] - N , N - ビス - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - [ 3 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 2 - メチルプロピル ] - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;
- N - ( 6 - メトキシ - 6 - オキソヘキシル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン ;



ール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;  
 N - [ 4 - エトキシ - 2 - (エトキシカルボニル) - 4 - オキソブチル] - N, N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - ( 3, 5 - ジ tert - ブチル - 2 - ヒドロキシベンジル) - N, N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - ( 2 - ナフチルメチル) - N - [ ( 2 R ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - ( 3 - フェノキシベンジル) - N - [ ( 2 R ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) ]アミン;

N - ( 3 - キノリニルメチル) - N - [ ( 2 R ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - ( 3 - メトキシベンジル) - N - [ ( 2 R ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - ( 3, 4 - ジメトキシベンジル) - N - [ ( 2 R ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - [ 4 - ( 3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ)ベンジル] - N - [ ( 2 R ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - ( 4 - ジメチルアミノベンジル) - N - [ ( 2 R ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - [ ( 6 - メトキシ - 2 - ナフチル)メチル] - N - [ ( 2 R ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - ( 3 - メチルブチル) - N, N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - ベンジル - N, N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - (シクロヘキシルメチル) - N, N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - エチル - N, N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン;

N - エチル - N - [ ( 2 R ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [ ( 2 S ) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン; またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【 0 0 6 4 】

1 実施形態において、本発明は、処置を必要とするヒトに対して、治療上有効量の薬剤もしくはその製薬上許容される塩と、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する上で有効な量の本発明の化合物もしくは化合物の組み合わせまたはそれらの製薬上許容

10

20

30

40

50

される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせとの組み合わせとを同時投与する段階を有する、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬剤の薬物動態を改善する方法を開示する。

【 0 0 6 5 】

別の実施形態において、本発明は、処置を必要とするヒトに対して、治療上有効量の薬剤もしくはその製薬上許容される塩と、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する上で有効な量の本発明の化合物もしくは化合物の組み合わせまたはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせとの組み合わせを同時投与する段階を有する、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬剤のヒト血中レベルを高める方法を開示する。

10

【 0 0 6 6 】

別の実施形態において、本発明は、処置を必要とするヒトに対して、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する上で有効な量の本発明の化合物もしくは化合物の組み合わせまたはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせを投与する段階を有する、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する方法を開示する。

【 0 0 6 7 】

別の実施形態において、本発明は、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼを阻害する上で有効な量の本発明の化合物もしくは化合物の組み合わせまたはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせと接触させる段階を有する、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼの阻害方法を開示する。

20

【 0 0 6 8 】

シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝され、式 ( I )、( I I ) または ( I I I ) の化合物と同時投与することが有効である薬剤の例には、免疫抑制であるシクロスポリン、F K - 5 0 6、F K - 5 6 5 およびラバマイシン、化学療法薬 ( 例 : タキソールおよびタキソテル )、抗生物質であるクラリスロマイシン、ロピナビル、サクイナビル、アンプレナビル、ホスアンプレナビル、ネルフィナビル、チプラナビル、インジナビル、アタザナビル、T M C - 1 2 6、T M C - 1 1 4、モゼナビル ( D M P - 4 5 0 )、J E - 2 1 4 7 ( A G 1 7 7 6 )、L - 7 5 6 4 2 3、R O 0 3 3 4 6 4 9、K N I - 2 7 2、D P C - 6 8 1、D P C - 6 8 4 および G W 6 4 0 3 8 5 X、S C - 5 2 1 5 1、B M S 1 8 6、3 1 8、S C - 5 5 3 8 9 a、B I L A 1 0 9 6 B S、D M P - 3 2 3、K N I - 2 2 7 などの H I V プロテアーゼ阻害薬、ならびにカブラピリン、カラノライド、シルデナフィル、バルデナフィルおよびタダラフィルなどの他の薬剤などがある。

30

【 0 0 6 9 】

従って、本発明の別の実施形態は、式 I、I I または I I I の化合物または化合物の組み合わせ ( またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ ) を同時投与する段階を有する、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される H I V プロテアーゼ阻害薬 ( またはその製薬上許容される塩 ) の薬物動態を改善する方法を開示する。式 I、I I または I I I の化合物もしくは組み合わせ ( またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ ) とシトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される H I V プロテアーゼ阻害薬もしくはその製薬上許容される塩のそのような組み合わせは、ヒトでの H I V プロテアーゼの阻害に有用であり、さらにはヒトでの H I V 感染または A I D S ( 後天性免疫不全症候群 ) の阻害、治療もしくは予防においても有用である。

40

【 0 0 7 0 】

併用で投与される場合、シトクロム P 4 5 0 モノオキシゲナーゼによって代謝される薬剤 ( またはその製薬上許容される塩 ) および本発明の化合物もしくは化合物の組み合わせ ( またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせ ) は、同時もしくは異なる時点で投与される別個の医薬組成物として製剤すること

50

ができるか、単一の医薬組成物として投与することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0071】

本明細書で使用される場合の「処置する」という用語は、障害もしくは状態またはそのような用語が適用されるそのような障害もしくは状態の1以上の症状の改善、軽減、進行阻止または予防を指す。本明細書で使用される場合の「処置」という用語は、「処置する」を直前で定義したように、処置する行為を指す。

【0072】

本明細書および添付の特許請求の範囲を通じて使用される場合に、下記の実語は次の意味を有する。

10

【0073】

本明細書で使用される場合の「アルケニル」という用語は、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素を含み、かつ炭素-炭素二重結合を少なくとも一つ含む直鎖または分岐鎖炭化水素を指す。アルケニルの代表例には、エテニル、2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、2,2-ジメチル-4-ペンテニル、5-ヘキセニル、2-ヘプテニル、2-メチル-1-ヘプテニル、3-デセニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0074】

本明細書で使用される場合の「アルケニルカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルケニル基を指す。アルケニルカルボニルの代表例には、アクリロイル、ブト-3-エノイル、ペント-3-エノイルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0075】

本明細書で使用される場合の「アルコキシ」という用語は、本明細書で定義のオキシ部分を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキル基を指す。アルコキシの代表例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0076】

本明細書で使用される場合の「アルコキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレンを介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルコキシ基を指す。アルコキシアルキルの代表例には、tert-ブトキシメチル、2-エトキシエチル、2-メトキシエチル、メトキシメチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0077】

本明細書で使用される場合の「アルコキシカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルコキシ基を指す。アルコキシカルボニルの代表例には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0078】

本明細書で使用される場合の「アルコキシカルボニルアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルコキシカルボニル基を指す。アルコキシカルボニルアルキルの代表例には、2-メトキシ-2-オキソエチル、2-エトキシ-2-オキソエチル、3-メトキシ-3-オキソプロピル、3-エトキシ-3-オキソプロピル、4-エトキシ-2-(エトキシカルボニル)-4-オキソブチル、5-メトキシ-5-オキソペンチル、6-メトキシ-6-オキソヘキシルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0079】

本明細書で使用される場合の「アルキル」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素を指す。アルキルの代表例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、2-メチルプロピル

50

、 2, 2 - ジメチルプロピル、 3 - メチルブチル、 2 - エチルブチル、 ペンチル、 ヘキシル、 3 - メチルヘキシル、 3, 5, 5 - トリメチルヘキシル、 2, 2 - ジメチルペンチル、 2, 3 - ジメチルペンチル、 ヘブチル、 オクチル、 ノニル、 デシルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 8 0 】

本明細書で使用される場合の「アルキルカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキル基を指す。アルキルカルボニルの代表例には、アセチル、 1 - オキソプロピル、 2, 2 - ジメチル - 1 - オキソプロピル、 1 - オキソブチル、 1 - オキソペンチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【 0 0 8 1 】

本明細書で使用される場合の「アルキルカルボニルアルキル」という用語は、アルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキルカルボニル基を指す。アルキルカルボニルアルキルの代表例には、 2 - オキソプロピル、 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソプロピル、 3 - オキソブチル、 3 - オキソペンチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 8 2 】

本明細書で使用される場合の「アルキルカルボニルオキシ」という用語は、本明細書で定義のオキシ部分を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキルカルボニル基を指す。アルキルカルボニルオキシの代表例には、アセチルオキシ、エチルカルボニルオキシ、tert - ブチルカルボニルオキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【 0 0 8 3 】

本明細書で使用される場合の「アルキルカルボニルオキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン部分を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキルカルボニルオキシ基を指す。アルキルカルボニルオキシアルキルの代表例には、 2 - (アセチルオキシ)エチル、 3 - (アセチルオキシ)プロピル、 3 - (プロピオニルオキシ)プロピルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 8 4 】

「アルキレン」という用語は、 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9 または 10 個の炭素原子の直鎖もしくは分岐の炭化水素鎖から誘導される 2 価の基を意味する。アルキレンの代表例には、 - CH<sub>2</sub> -、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -、 - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub> - などがあるがこれらに限定されるものではない。

30

【 0 0 8 5 】

本明細書で使用される場合の「アルキニル」という用語は、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9 または 10 個の炭素原子を含み、少なくとも 1 個の炭素 - 炭素三重結合を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素基を指す。アルキニルの代表例には、エチニル、 1 - プロピニル、 2 - プロピニル、 3 - ブチニル、 2 - ペンチニル、 1 - ブチニルなどがあるがこれらに限定されるものではない。

40

【 0 0 8 6 】

本明細書で使用される場合の「アルキニルカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキニル基を指す。アルキニルカルボニルの代表例には、プロプ - 2 - インオイル、プト - 2 - インオイル、ペント - 3 - インオイルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【 0 0 8 7 】

本明細書で使用される場合の「アリール」という用語は、フェニル基、二環式炭化水素縮合環系または三環式炭化水素縮合環系であって、 1 以上の環がフェニル基であるものを指す。「アリール」という用語は、フェニル基が単環式 5 員もしくは 6 員の明細書で定義のシクロアルケニル基、 5 員もしくは 6 員の明細書で定義の単環式シクロアルキル基

50

または別のフェニル基に縮合した二環式炭化水素縮合環系をも含む。「アリール」という用語は、上記二環式アリール基のうちのいずれかが5員もしくは6員の本明細書で定義の単環式シクロアルキル基、または5員もしくは6員の本明細書で定義の単環式シクロアルケニル基、または別のフェニル基に縮合した三環式炭化水素縮合環系をも含む。アリール基の代表例には、アントラセニル、フルオレニル、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニルおよびテトラヒドロナフチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。本発明のアリール基は、置換されているか未置換であることができ、その基のいずれか置換可能な炭素原子を介して親分子部分に連結している。

【0088】

本明細書で使用される場合の「アリールアルコキシ」という用語は、本明細書で定義のアリール基が結合している本明細書で定義のアルコキシ基を指す。アリールアルコキシの代表例には、2-フェニルエトキシ、3-ナフト-2-イルプロポキシ、5-フェニルペンチルオキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0089】

本明細書で使用される場合の「アリールアルコキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアリールアルコキシ基を指す。アリールアルコキシアルキルの代表例には、ベンジルオキシメチル、2-(ベンジルオキシ)エチル、(2-フェニルエトキシ)メチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0090】

本明細書で使用される場合の「アリールアルコキシカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアリールアルコキシ基を指す。アリールアルコキシカルボニルの代表例には、ベンジルオキシカルボニル、ナフト-2-イルメトキシカルボニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0091】

本明細書で使用される場合の「アリールアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアリール基を指す。アリールアルキルの代表例には、ベンジル、4-(ベンジルオキシ)ベンジル、4-メトキシベンジル、4-ヒドロキシベンジル、3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-2-メチルプロピル、3-(フェノキシ)ベンジル、3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)プロピル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-ナフチルメチル、3,5-ジ tert-ブチル-2-ヒドロキシベンジル、3-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、4-(ジメチルアミノ)ベンジル、4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]ベンジル、(6-メトキシ-2-ナフチル)メチル、2-ナフト-2-イルエチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0092】

本明細書で使用される場合の「アリールアルキルカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアリールアルキル基を指す。アリールアルキルカルボニルの代表例には、2-ナフチルアセチル、フェニルアセチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0093】

本明細書で使用される場合の「アリールカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアリール基を指す。アリールカルボニルの代表例には、ベンゾイル、ナフトイルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0094】

本明細書で使用される場合の「アリールオキシ」という用語は、本明細書で定義のオキシ部分を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアリール基を指す。アリールオキシの代表例には、フェノキシ、ナフチルオキシ、3-プロモフェノキシ、4-クロロフェ

50

ノキシ、4 - メチルフェノキシ、3 , 5 - ジメトキシフェノキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0095】

本明細書で使用される場合の「アリーロキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアリーロキシ基を指す。アリーロキシアルキルの代表例には、2 - フェノキシエチル、3 - ナフト - 2 - イルオキシプロピル、3 - プロモフェノキシメチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0096】

本明細書で使用される場合の「アリーロキシカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアリーロキシ基を指す。

10

【0097】

本明細書で使用される場合の「アリールチオ」という用語は、硫黄原子を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアリール基を指す。アリールチオの代表例には、フェニルチオ、ナフタレン - 1 - イルチオ、ナフタレン - 2 - イルチオなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0098】

本明細書で使用される場合の「アリールチオアルコキシ」という用語は、本明細書で定義のアリール基が結合している本明細書で定義のチオアルコキシ基を指す。アリールチオアルコキシの代表例には、(フェニルメチル)チオ、(2 - フェニルエチル)チオ、(ナフタレン - 1 - イルメチル)チオなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0099】

本明細書で使用される場合の「アリールチオアルコキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアリールチオアルコキシ基を指す。アリールチオアルコキシの代表例には、(フェニルメチル)チオメチル、(2 - フェニルエチル)チオメチル、(ナフタレン - 1 - イルメチル)チオメチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0100】

本明細書で使用される場合の「アリールチオアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアリールチオ基を指す。アリールチオアルキルの代表例には、(フェニルチオ)メチル、2 - (フェニルチオ)エチル、3 - (フェニルチオ)プロピルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0101】

本明細書で使用される場合の「カルボニル」という用語は、- C ( O ) - 基を指す。

【0102】

本明細書で使用される場合の「カルボキシ」という用語は、- C O<sub>2</sub> H 基を指す。

【0103】

本明細書で使用される場合の「カルボキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のカルボキシ基を指す。カルボキシアルキルの代表例には、カルボキシメチル、2 - カルボキシエチル、3 - カルボキシプロピルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0104】

本明細書で使用される場合の「シアノ」という用語は、- C N 基を指す。

【0105】

本明細書で使用される場合の「シアノアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のシアノ基を指す。シアノアルキルの代表例には、シアノメチル、2 - シアノエチル、3 - シアノプロピルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0106】

50

本明細書で使用される場合の「シクロアルケニル」という用語は、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子および0個のヘテロ原子を有する非芳香族で部分不飽和の単環式炭化水素環系を指す。シクロアルケニル基の代表例には、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、およびオクタヒドロナフタレニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。本発明のシクロアルケニル基は、未置換であるか置換されていることができ、その基のいずれかが置換可能な炭素原子を介して親分子部分に結合している。

【0107】

本明細書で使用される場合の「シクロアルキル」という用語は、3、4、5、6、7または8個の炭素原子および0個のヘテロ原子を含む飽和の単環式または二環式炭化水素基を指す。本発明のシクロアルキル基は、置換であるか置換されていることができ、その基のいずれかが1以上の置換可能な原子を介して親分子部分に連結している。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがある。

10

【0108】

本明細書で使用される場合の「シクロアルキルアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のシクロアルキル基を指す。シクロアルキルアルキルの代表例には、シクロプロピルメチル、2-シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、4-シクロヘプチルブチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0109】

本明細書で使用される場合の「シクロアルキルカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のシクロアルキル基を指す。シクロアルキルカルボニルの代表例には、シクロプロピルカルボニル、2-シクロブチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0110】

本明細書で使用される場合の「ジ(アルコキシカルボニル)アルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の2つの独立のアルコキシカルボニル基を指す。ジ(アルコキシカルボニル)アルキルの代表例には、4-エチルオキシ-2-(エチルオキシカルボニル)-4-オキソブチル、4-(エチルオキシ)-2-(メチルオキシ)カルボニル)-4-オキソブチル、5-(エチルオキシ)-3-(エチルオキシ)カルボニル)-5-オキソペンチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0111】

本明細書で使用される場合の「エチレンジオキシ」という用語は、 $-O(CH_2)_2O-$ 基を指し、エチレンジオキシ基の酸素原子は親分子部分の2つの隣接する炭素原子を介して親分子部分に結合していることで、6員環を形成している。

【0112】

本明細書で使用される場合の「ホルミル」という用語は、 $-C(O)H$ 基を指す。

40

【0113】

本明細書で使用される場合の「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ または $-F$ を指す。

【0114】

本明細書で使用される場合の「ハロアルコキシ」という用語は、1以上の水素原子が本明細書で定義のハロゲンで置き換わっている本明細書で定義のアルコキシ基を指す。ハロアルコキシの代表例には、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、2-フルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0115】

50

本明細書で使用される場合の「ハロアルキル」という用語は、1以上の水素原子が本明細書で定義のハロゲンで置き換わっている本明細書で定義のアルキル基を指す。ハロアルキルの代表例には、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、2-フルオロエチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、2-クロロ-3-フルオロペンチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0116】

本明細書で使用される場合の「複素環」または「複素環系」または「複素環式」という用語は、単環式、二環式または三環式の非芳香族で飽和または部分不飽和の環系を指す。単環式環系の例としては、独立に酸素、窒素および硫黄から選択されるヘテロ原子を含む3員もしくは4員の環；または1、2もしくは3個のヘテロ原子を含む5、6、7もしくは8員の環であって、ヘテロ原子が独立に窒素、酸素および硫黄から選択されるものがある。5員環は、0個もしくは1個の二重結合を有する。6員環は、0、1または2個の二重結合を有する。7員または8員環は、0、1、2または3個の二重結合を有する。単環式環系の代表例には、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、アゼピニル、ジアゼピニル、1,3-ジオキサニル、ジオキサニル、ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、3-オキソ-モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、2-オキソ-オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル(チオモルホリンスルホン)、チオピラニル、1,4-ジアゼパニル、トリチアニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。「複素環」という用語には、上記複素環のいずれかがフェニル基、本明細書で定義の5員もしくは6員の単環式シクロアルケニル基、本明細書で定義の5員もしくは6員の単環式シクロアルキル基または本明細書で定義の別の単環式複素環基に縮合している二環式複素環系も含まれる。二環式複素環系の代表例には、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、2,3-ジヒドロインドリル、インドリジニル、ピラノピリジニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。「複素環」という用語には、上記二環式複素環系の中のいずれか一つがフェニル環、本明細書で定義の5員もしくは6員のシクロアルキル基、本明細書で定義の5員もしくは6員のシクロアルケニル基または本明細書で定義の別の単環式複素環基に縮合している三環式複素環系も含まれる。三環式複素環系の代表例には、フェナジニル、チオアントレニル、チオキサンテニル、キサンテニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。本発明の複素環は、独立に置換されているか未置換であり、その基におけるいずれか置換可能な炭素または窒素原子を介して親分子部分に連結している。窒素ヘテロ原子は、4級化されていてもされていなくても良く、酸化されてN-オキサイドとなっていていてもなっていないとしても良い。さらに、窒素含有複素環は、N-保護されていてもされていなくても良い。

【0117】

本明細書で使用される場合の「複素環アルコキシ」という用語は、本明細書で定義の複素環が結合している本明細書で定義のアルコキシ基を指す。複素環アルコキシの代表例には、2-ピペリジニルエトキシなどがあるが、これに限定されるものではない。

【0118】

本明細書で使用される場合の「複素環アルコキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の複素環アルコキシ基を指す。複素環アルコキシアルキルの代表例には、(2-ピペリジニルエトキシ)メチルなどがあるが、これに限定されるものではない。

【0119】

本明細書で使用される場合の「複素環アルコシカルボニル」という用語は、本明細書

10

20

30

40

50



で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の複素環アルコキシ基を指す。複素環アルコシカルボニルの代表例には、(2-ピペリジニルエトキシ)カルボニル、(3-ピペラジニルプロポキシ)カルボニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

**【0120】**

本明細書で使用される場合の「複素環アルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の複素環を指す。複素環アルキルの代表例には、(2,5-ジメトキシテトラヒドロ-3-フラニル)メチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

**【0121】**

本明細書で使用される場合の「複素環アルキルカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の複素環アルキル基を指す。複素環アルキルカルボニルの代表例には、((2,5-ジメトキシテトラヒドロ-3-フラニル)メチル)カルボニルなどがあるが、これに限定されるものではない。

10

**【0122】**

本明細書で使用される場合の「複素環カルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の複素環を指す。複素環カルボニルの代表例には、2,3-ジヒドロチエニルカルボニルなどがあるが、これに限定されるものではない。

**【0123】**

本明細書で使用される場合の「複素環オキシ」という用語は、本明細書で定義のオキシ部分を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の複素環基を指す。複素環オキシの代表例には、2,3-ジヒドロチエニルオキシなどがあるが、これに限定されるものではない。

20

**【0124】**

本明細書で使用される場合の「複素環オキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の複素環オキシ基を指す。複素環オキシアルキルの代表例には、2,3-ジヒドロチエニルオキシメチルなどがあるが、これに限定されるものではない。

**【0125】**

本明細書で使用される場合の「複素環オシカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の複素環オキシ基を指す。

30

**【0126】**

本明細書で使用される場合の「複素環チオ」という用語は、硫黄原子を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の複素環を指す。

**【0127】**

本明細書で使用される場合の「複素環チオアルコキシ」という用語は、本明細書で定義の複素環が結合している本明細書で定義のチオアルコキシ基を指す。

**【0128】**

本明細書で使用される場合の「複素環チオアルコシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の複素環チオアルコキシ基を指す。

40

**【0129】**

本明細書で使用される場合の「複素環チオアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の複素環チオ基を指す。

**【0130】**

本明細書で使用される場合の「ヒドロキシ」という用語は、-OH基を指す。

**【0131】**

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアル」という用語は、少なくとも1個の原子

50

がN、OおよびSからなる群から選択され、残りの原子が炭素である芳香族の5員もしくは6員環を指す。5員環は2個の二重結合を有し、6員間は3個の二重結合を有する。単環式ヘテロアリアル基の代表例には、フリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、1, 3, 5 - トリアジニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。「ヘテロアリアル」という用語には、ヘテロアリアル環がフェニル基、本明細書で定義の5員もしくは6員の単環式シクロアルケニル基、本明細書で定義の5員もしくは6員の単環式シクロアルキル基、本明細書で定義の5員もしくは6員の単環式複素環基または別のヘテロアリアル基に縮合している二環式縮合環系も含まれる。ヘテロアリアル基の代表例には、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサジアゾリル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジニル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリドイミダゾリル、キノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、チエノピリジニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。「ヘテロアリアル」という用語には、上記で定義の上記二環式ヘテロアリアル環系のうちのいずれかが、フェニル基、本明細書で定義の5員もしくは6員の単環式シクロアルキル基、本明細書で定義の5員もしくは6員の単環式シクロアルケニル基、5員もしくは6員の単環式複素環基または本明細書で定義の別の5員もしくは6員の単環式ヘテロアリアル基に縮合している三環式縮合環系も含まれる。三環式ヘテロアリアル基の代表例には、ジベンゾチエニル、ジベンゾフラニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。本発明のヘテロアリアル基は、独立に置換されているか未置換であることができ、その基におけるいずれか置換可能な炭素または窒素原子を介して親分子部分に連結している。さらに、窒素ヘテロ原子は、4級化されていてもされていなくても良く、酸化されてN - オキサイドとなっていてはならない。さらに、窒素含有環は、N - 保護されていてもされていなくても良い。

#### 【0132】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアルアルコキシ」という用語は、本明細書で定義のヘテロアリアル基が結合している本明細書で定義のアルコキシ基を指す。ヘテロアリアルアルコキシの代表例には、2 - ピリジン - 3 - イルエトキシ、1, 3 - チアゾール - 5 - イルメトキシ、3 - キノリン - 3 - イルプロボキシ、5 - ピリジン - 4 - イルペンチルオキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0133】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアルアルコキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のヘテロアリアルアルコキシ基を指す。ヘテロアリアルアルコキシアルキルの代表例には、(2 - ピリジン - 3 - イルエトキシ)メチル、(3 - キノリン - 3 - イルプロボキシ)メチル、(1, 3 - チアゾール - 5 - イルメトキシ)メチル、2 - (5 - ピリジン - 4 - イルペンチルオキシ)エチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0134】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアルアルコシカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のヘテロアリアルアルコキシ基を指す。ヘテロアリアルアルコシカルボニルの代表例には、(2 - ピリジン - 3 - イルエトキシ)カルボニル、(3 - キノリン - 3 - イルプロボキシ)カルボニル、2 - (1, 3 - チアゾール - 5 - イルメトキシ)カルボニル、(5 - ピリジン - 4 - イルペンチルオキシ)カルボニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0135】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアルアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のヘテロアリアル基を指す。ヘテロアリアルアルキルの代表例には、3 - キノリニルメチル、3 - ピリジニルメチ

10

20

30

40

50

ル、4 - ピリジニルメチル、1H - イミダゾール - 4 - イルメチル、1H - ピロール - 2 - イルメチル、ピリジン - 3 - イルメチル、2 - ピリミジン - 2 - イルプロピルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0136】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアルアルキルカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のヘテロアリアルアルキル基を指す。ヘテロアリアルアルキルカルボニルの代表例には、(2, 5 - ジメトキシテトラヒドロ - 3 - フラニル)メチル)カルボニル、(3 - キノリニルメチル)カルボニル、(3 - ピリジニルメチル)カルボニル、(4 - ピリジニルメチル)カルボニル、(1H - イミダゾール - 4 - イルメチル)カルボニル、(1H - ピロール - 2 - イルメチル)カルボニル、(ピリジン - 3 - イルメチル)カルボニル、(2 - ピリミジン - 2 - イルプロピル)カルボニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0137】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアルカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のヘテロアリアル基を指す。ヘテロアリアルカルボニルの代表例には、ピリジン - 3 - イルカルボニル、(1, 3 - チアゾール - 5 - イル)カルボニル、キノリン - 3 - イルカルボニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0138】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアルオキシ」という用語は、本明細書で定義のオキシ部分を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のヘテロアリアル基を指す。ヘテロアリアルオキシの代表例には、ピリジン - 3 - イルオキシ、キノリン - 3 - イルオキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0139】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアルオキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のヘテロアリアルオキシ基を指す。ヘテロアリアルオキシアルキルの代表例には、ピリジン - 3 - イルオキシメチル、2 - キノリン - 3 - イルオキシエチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0140】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアルオキシカルボニル」という用語は、本明細書で定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のヘテロアリアルオキシ基を指す。

30

【0141】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアルチオ」という用語は、硫黄原子を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のヘテロアリアル基を指す。ヘテロアリアルチオの代表例には、(3 - キノリニル)チオ、(3 - ピリジニル)チオ、(4 - ピリジニル)チオなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0142】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアルチオアルコキシ」という用語は、本明細書で定義のヘテロアリアル基が結合している本明細書で定義のチオアルコキシ基を指す。ヘテロアリアルチオアルコキシの代表例には、2 - ピリジン - 3 - イルエチルチオ、1, 3 - チアゾール - 5 - イルメチルチオ、3 - キノリン - 3 - イルプロピルチオ、5 - ピリジン - 4 - イルペンチルイルチオなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0143】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアルチオアルコキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のヘテロアリアルチオアルコキシ基を指す。ヘテロアリアルチオアルコキシアルキルの代表例には、(2 - ピリジン - 3 - イルエチルチオ)メチル、(3 - キノリン - 3 - イルプロピルチオ)メチル、(1, 3 - チアゾール - 5 - イルメチルチオ)メチル、2 - (5 - ピリジン

50

- 4 - イルペンチルチオ)エチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0144】

本明細書で使用される場合の「ヘテロアリアルチオアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のヘテロアリアルチオ基を指す。の代表例ヘテロアリアルチオアルキルには、(3-キノリニル)チオメチル、(3-ピリジニル)チオメチル、(4-ピリジニル)チオメチル、2-(4-ピリジニル)チオ)エチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0145】

本明細書で使用される「N-保護基」または「N-保護」という用語は、アミノ酸もしくはペプチドのN末端を保護したり、あるいは合成手順中の望ましくない反応に対してアミノ基を保護するための基を指す。一般的に使用されるN-保護基は、グリーンらの著作(T. H. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991))に開示されている。N-保護基には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブromoアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブromoベンゾイル、4-ニトロベンゾイルなどのアシル基；ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなどのスルホニル基；フェニルスルフェニル(フェニル-S-)、トリフェニルメチルスルフェニル(トリチル-S-)などのスルフェニル基；p-メチルスルフェニル(p-メチルスルフェニル-S(O)-)、t-ブチルスルフェニル(t-Bu-S(O)-)などのスルフィニル基；ベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブromoベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ピフェニル)-1-メチルエトキシカルボニル、ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロ-エトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロ-フェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなどのカーバメート形成基；ベンジル、p-メトキシベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなどのアルキル基；p-メトキシフェニルなど；トリメチルシリルなどのシリル基が含まれる。好ましいN-保護基には、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)およびベンジルオキシカルボニル(Cbz)などがある。

【0146】

本明細書で使用される場合の「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のヒドロキシ基を指す。ヒドロキシアルキルの代表例には、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2-エチル-4-ヒドロキシヘブチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0147】

本明細書で使用される場合の「低級アルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキルの1下位集合であり、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐の炭化水素基を指す。低級アルキルの代表例には、メチル、エチル、n-プロピル、イ

10

20

30

40

50

ソ - プロピル、n - ブチル、イソ - ブチル、sec - ブチル、tert - ブチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0148】

本明細書で使用される場合の「メルカプト」という用語は、-SH基を指す。

【0149】

本明細書で使用される場合の「メチレンジオキシ」という用語は、-OCH<sub>2</sub>O-基を指し、メチレンジオキシの酸素原子は、親分子部分の2つの隣接する炭素原子を介して親分子部分に結合していることで、5員環を形成している。

【0150】

本明細書で使用される場合の「ニトロ」という用語は、-NO<sub>2</sub>基を指す。

10

【0151】

本明細書で使用される場合の「-NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>」という用語は、窒素原子を介して親分子部分に結合した2個のR<sub>C</sub>およびR<sub>D</sub>を指す。R<sub>C</sub>およびR<sub>D</sub>は独立に、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールアルコキシカルボニル、アリールスルホニル、ホルミル、(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)カルボニルおよび(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)スルホニルから選択される。-NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>の代表例には、アミノ、メチルアミノ、アセチルアミノ、アセチル(メチル)アミノ、(tert-ブトキシカルボニル)アミノ、(ベンジルオキシカルボニル)アミノ、ホルミルアミノ、(アミノスルホニル)アミノ、(ジメチルアミノスルホニル)アミノ、(フェニルスルホニル)アミノ、(メチルスルホニル)アミノ、(アミノカルボニル)アミノ、(ジメチルアミノカルボニル)アミノ

20

【0152】

本明細書で使用される場合の「(NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)アルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の-NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>基を指す。(NR<sub>C</sub>R<sub>D</sub>)アルキルの代表例には、2-(ジメチルアミノ)エチル、2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル、2-(アセチルアミノ)エチル、2-(ベンジルオキシカルボニル)アミノ)エチル、2-(ジメチルアミノカルボニル)エチル、2-(ジメチルアミノスルホニル)アミノ)エチル、2-(メチルスルホニル)アミノ)エチル、2-(フェニルスルホニル)アミノ)エチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0153】

本明細書で使用される場合の「-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>」という用語は、窒素原子を介して親分子部分に結合した2個のR<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>を指す。R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>は独立に、水素および低級アルキルから選択される。-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>の代表例には、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチル(メチル)アミノなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0154】

本明細書で使用される場合の「(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルコキシ」という用語は、本明細書で定義の-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>基が結合している本明細書で定義のアルコキシ基を指す。(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルコキシの代表例には、アミノメトキシ、2-(アミノ)エトキシ、2-(ジメチルアミノ)エトキシ、3-(アミノ)プロポキシ、3-(ジメチルアミノ)プロポキシ、4-(ジメチルアミノ)ブトキシなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0155】

本明細書で使用される場合の「(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルキル」という用語は、本明細書で定義のアルキレン基を介して親分子部分に結合した本明細書で定義の-NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>基を指す。(NR<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)アルキルの代表例には、アミノメチル、2-(アミノ)エチル、2-(ジメチルアミノ)エチル、3-(アミノ)プロピル、3-(ジメチルアミノ)プロピル、4-(ジメチルアミノ)ブチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0156】

本明細書で使用される場合の「(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)カルボニル」という用語は、本明細書で

50

定義のカルボニル基を介して親分子部分に結合した -NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub> 基を指し、R<sub>E</sub> および R<sub>F</sub> は独立に水素および低級アルキルから選択される。(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)カルボニルの代表例には、アミノカルボニル、(メチルアミノ)カルボニル、(ジメチルアミノ)カルボニル、(ジエチルアミノ)カルボニル、(エチル(メチル)アミノ)カルボニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0157】

本明細書で使用される場合の「(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)スルホニル」という用語は、本明細書で定義のスルホニル基を介して親分子部分に結合した -NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub> 基を指し、R<sub>E</sub> および R<sub>F</sub> は独立に水素および低級アルキルから選択される。(NR<sub>E</sub>R<sub>F</sub>)スルホニルの代表例には、アミノスルホニル、(メチルアミノ)スルホニル、(ジメチルアミノ)スルホニル、(ジエチルアミノ)スルホニル、(エチル(メチル)アミノ)スルホニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0158】

本明細書で使用される場合の「オキソ」という用語は、=O 部分を指す。

【0159】

本明細書で使用される場合の「オキシ」という用語は、-O- 部分を指す。

【0160】

本明細書で使用される場合の「スルホニル」という用語は、-S(O)<sub>2</sub>- 基を指す。

【0161】

本明細書で使用される場合の「チオアルコキシ」という用語は、硫黄原子を介して親分子部分に結合した本明細書で定義のアルキル基を指す。チオアルコキシの代表例には、メチルチオ、エチルチオ、ブチルチオなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0162】

「プロドラッグ」という用語は、過度の毒性、刺激およびアレルギー応答を生じることなく患者の組織と接触しての使用に好適で、妥当な利益/リスク比を有し、所期の使用に効果的であるプロドラッグまたは両性イオンを指す。「プロドラッグ」は、共有結合的に結合した担体であると考えられ、イン・ビボで代謝的にまたはそのようなプロドラッグを哺乳動物対象者に投与した時に加溶媒分解することで、式 I、II または III の活性親化合物を放出する。式 I、II または III の化合物のプロドラッグは、通常は操作またはイン・ビボで修飾部が開裂して、それぞれ親化合物を与えるような形で、化合物に存在する官能基を修飾することで製造することができる。そのような修飾の例には、アミノ、アミドまたはヒドロキシル部分を含む式 I、II または III の化合物の好適な誘導体化剤、例えばカルボン酸ハライドまたは酸無水物による処理、カルボキシル部分を含む式 I、II または III の化合物の処理によるエステルまたはアミド形成ならびにカルボン酸エステル部分を含む式 I、II または III の化合物の処理によるエノール-エステルの形成などがあるが、これらに限定されるものではない。プロドラッグには、ヒドロキシ、アミン、カルボキシ、またはスルフヒドリル基を、哺乳動物対象者に投与した時に、生理条件下で開裂して、それぞれ遊離のヒドロキシル、アミノ、カルボキシまたはスルフヒドリル基を形成する基に結合させた化合物が含まれる。プロドラッグの例には、式 I、II または III の化合物におけるヒドロキシ、カルボキシおよびアミン官能基の酢酸、ギ酸、リン酸および安息香酸誘導体などがあるが、これらに限定されるものではない。

30

40

【0163】

本発明の化合物は、キラル中心として知られる不斉置換炭素原子を有することができる。これらのキラル中心は、キラル炭素原子周囲の置換基の立体配置に応じて「R」または「S」と称される。本明細書で使用される「R」および「S」という用語は、IUPAC (IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30) で定義の立体配置である。本発明の化合物は、単一の立体異性体(例: 単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマー)、立体異性体の混合物(例: エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物)ま

50

たはラセミ混合物として存在することができる。そのような単一の立体異性体、混合物およびラセミ体はいずれも、本発明の範囲に包含されるものである。本明細書で単一の立体異性体として識別される化合物は、それらのエナンチオマーまたは他のジアステレオマーを実質的に含まない形態で存在する化合物を説明するものである。「実質的に含まない」とは、その化合物の他のエナンチオマーまたはジアステレオマーを約80%強で含まないこと、より好ましくはその化合物の他のエナンチオマーまたはジアステレオマーを約90%強で含まないこと、さらにより好ましくはその化合物の他のエナンチオマーまたはジアステレオマーを約95%強で含まないこと、さらに非常に好ましくはその化合物の他のエナンチオマーまたはジアステレオマーを約98%強で含まないこと、最も好ましくはその化合物の他のエナンチオマーまたはジアステレオマーを約99%強で含まないことを意味する。本明細書に記載の化学構造中に存在するキラル炭素の立体化学について具体的に記載されていない場合、その化学構造は、その化合物中に存在する各キラル中心のいずれの立体異性体も含む化合物を包含するものである。

10

**【0164】**

本発明の化合物の個々の立体異性体は、当業者の知識の範囲内である多くの方法のいずれかによって製造することができる。これらの方法には、立体特異的合成、ジアステレオマーのクロマトグラフィー分離、エナンチオマーのクロマトグラフィー分割、エナンチオマー混合物中のエナンチオマーのジアステレオマーへの変換とそれに続くジアステレオマーのクロマトグラフィー分離および個々のエナンチオマーの再生、酵素分割などがある。

20

**【0165】**

立体特異的合成では、適切な光学的に純粋な（エナンチオマー的に純粋）または実質的に光学的に純粋な材料ならびにキラル中心での立体化学のラセミ化や反転を引き起こさない合成反応の使用が関与する。

**【0166】**

合成反応の結果生じるラセミ混合物などの化合物の立体異性体の混合物は多くの場合、当業者には公知であるクロマトグラフィー技術によって分離できる場合が多い。

**【0167】**

エナンチオマーのクロマトグラフィー分割は、キラルクロマトグラフィー樹脂で行うことができる。キラル樹脂を含むクロマトグラフィーカラムは市販されている。実際には、ラセミ体を溶液の状態とし、キラル固定相の入ったカラムに乗せる。次に、HPLCによってエナンチオマーを分離する。

30

**【0168】**

エナンチオマーの分割は、キラル補助部との反応によって、混合物中のエナンチオマーをジアステレオマーに変換することで行うこともできる。次に、得られたジアステレオマーを、カラムクロマトグラフィーまたは結晶化/再結晶によって分離することができる。この技術は、分離対象の化合物がキラル補助部と塩もしくは共有結合を形成するカルボキシル基、アミノ基もしくはヒドロキシル基を含む場合には特に有用である。キラル的に純粋なアミノ酸、有機カルボン酸または有機スルホン酸は、キラル補助部として特に有用である。ジアステレオマーをクロマトグラフィーによって分離したら、個々のエナンチオマーを再生させることができる。非常に多くの場合、キラル補助部を回収し、再度用いることができる。エステラーゼ、ホスファターゼおよびリパーゼなどの酵素は、エナンチオマー混合物中のエナンチオマーの誘導体の分割に有用となり得る。例えば、分離対象の化合物中のカルボキシル基のエステル誘導体を製造することができる。ある種の酵素は、混合物中のエナンチオマーのうちの1種類のみを選択的に加水分解する。次に、得られたエナンチオマー的に純粋な酸を、加水分解されていないエステルから分離することができる。

40

**【0169】**

別の方法として、混合物中のエナンチオマーの塩は、アルカロイド類およびフェネチルアミンなどの（これらに限定されるものではない）の好適な光学的に純粋な塩基によるカルボン酸の処理と、それに続くエナンチオマー的に純粋な塩の沈澱または結晶化/再結晶のような、当業界で公知の好適な方法によって製造することができる。本明細書で前述し

50

た方法およびラセミ混合物などの立体異性体の混合物の分割/分離の他の有用な方法については、文献に記載がある(Enantiomers, Racemates, and Resolutions, J. Jacques et al., 1981, John Wiley and Sons, New York, NY)。

#### 【0170】

本発明の化合物は、1以上の不飽和炭素-炭素二重結合を有することができる。全ての二重結合異性体、シス(Z)およびトランス(E)異性体の両方ならびおにそれらの混合物が、本発明の範囲に含まれるものである。化合物が各種互変異体で存在する場合、言及されている化合物は、いずれか一つの具体的な互変異体に限定されるものではなく、全ての互変異体を包含するものである。

10

#### 【0171】

##### シトクロムP450の阻害

化合物がシトクロムP450モノオキシゲナーゼ活性を阻害する能力を、プローブ基質としてテルフェナジンを用いて調べた(Yun, et al., Drug Metabolism & Disposition, Vol. 21 403-407 (1993))。式Iの化合物は、ヒト肝臓に存在するシトクロムP450の最も豊富に存在する形態(CYP3A4)を代表するテルフェナジンヒドロキシラーゼ活性を、約0.05 μMから約3.0 μMの範囲のIC<sub>50</sub>で阻害した。

#### 【0172】

##### 薬物動態の改善

式I、IIまたはIIIの化合物が、シトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される化合物の薬物動態を改善する能力は、ロピナビルを1例として用いる下記の試験方法によって示すことができる。

20

#### 【0173】

ロピナビルは、単独でまたは本発明の代表的化合物と組み合わせて、それぞれ、可溶化を支援するための適切なモル当量のメタンスルホン酸を含む20%エタノール、30%プロピレングリコールおよびD5Wの媒体中にて5 mg/mLの濃度で製剤した。ビーグル犬(雄および雌; 8から12 kg; n=3)に、強制経口投与により、5 mg/kgの用量を、等用量の本発明の化合物とともにまたはそれを存在させずに投与した。投与後の時間の関数として得られた血漿検体(12時間にわたり12の時間点)を、酢酸エチルおよびヘキサンの混合物で抽出し、濃縮し、逆相HPLC-MSによって分析した(Kempf, et al., Antimicrob. Agents Chemother., Vol. 41 654-660 (1997))。単独で投与した場合、ロピナビルは最大血漿レベル(C<sub>max</sub>)および血漿濃度曲線(AUC)ゼロを与えた。ロピナビルを本発明の化合物とともに投与すると、C<sub>max</sub>値は0.95 mcg/mLから5.07 mcg/mLの範囲であり、AUC値は3.09 mcg·hr/mLから22.95 mcg·hr/mLの範囲であった。ロピナビルの最大血漿レベルに相当する時間(T<sub>max</sub>)は、1.3時間から3.2時間であった。

30

#### 【0174】

##### 略称

下記の図式および実施例の説明で使用した略称は次の通りである。AcOH: 酢酸; atm: 気圧; Boc: tert-ブトキシカルボニル; CDI: 1,1-カルボニルジイミダゾール; DCE: 1,2-ジクロロエタン; DEAD: ジエチルアゾジカルボキシレート; DMF: N,N-ジメチルホルムアミド; DMSO: ジメチルスルホキシド; EtOAc: 酢酸エチル; EtOH: エタノール; IPA: イソプロピルアルコール; MeOH: メタノール; MsCl: メタンスルホニルクロライド; TFA: トリフルオロ酢酸; THF: テトラヒドロフラン; およびTLC: 薄層クロマトグラフィー。

40

#### 【0175】

##### 本発明の化合物の製造

本発明の化合物を製造することができる方法を説明する下記の合成図式との関連で、本

50



発明の化合物および方法についての理解が深まるであろう。原料は商業的入手先から得ることができるか、当業者には公知の確立された文献法によって製造することができる。下記で別段の断りがない限り、基  $R_1$ 、 $R_4$  および  $R_5$  は上記で定義の通りである。

## 【0176】

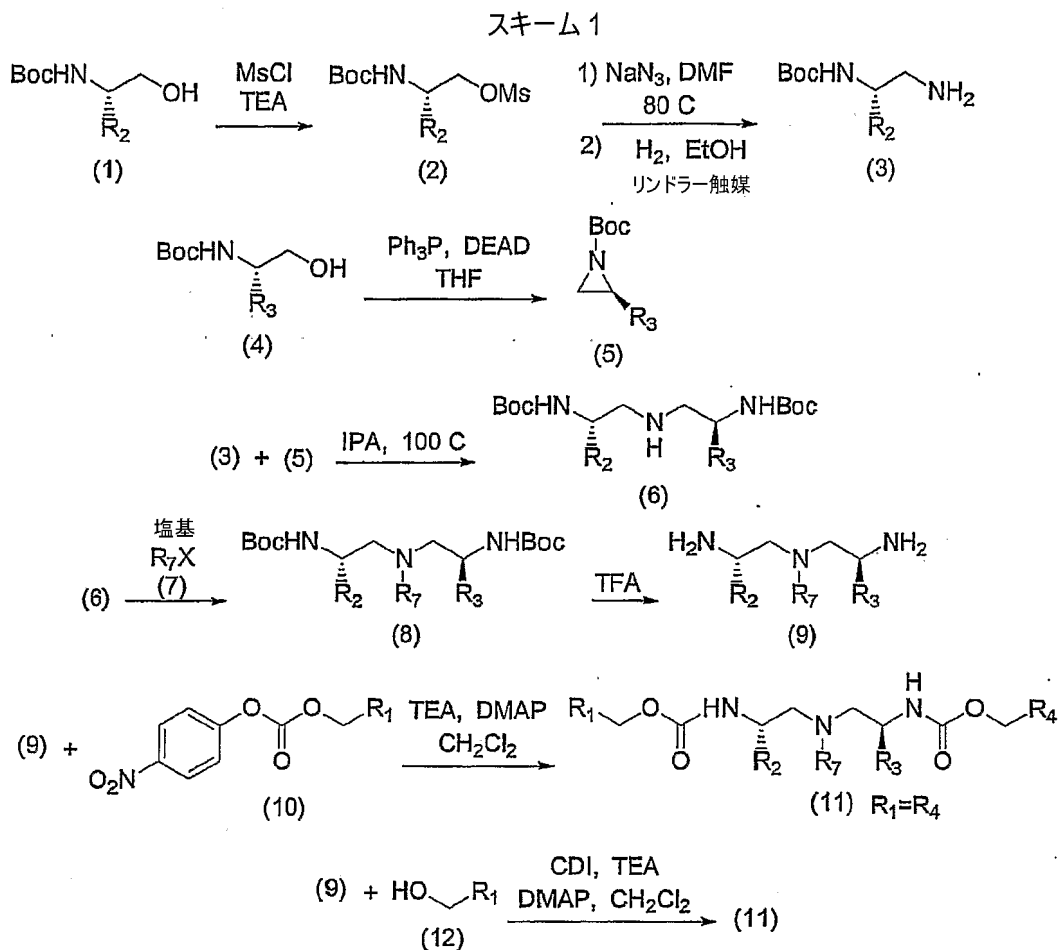
本発明は、合成的方法または代謝的方法によって製造した場合の式 I、II または III を有する化合物を包含するものである。代謝的方法による本発明の化合物の製造には、ヒトもしくは動物の身体（イン・ビボ）で生じるものまたはイン・ビトロで生じるプロセスなどがある。

## 【0177】

本明細書に記載の置換基が本発明の合成方法と適合しない場合、その置換基はそれらの方法で用いられる反応条件に対して安定である好適な保護基で保護することができる。その保護基は、方法の反応手順における好適な時点で脱離させて、所望の中間体または標的化合物を得ることができる。好適な保護基およびそのような好適な保護基を用いた各種置換基の保護および脱保護の方法は、当業者には公知であり、その例は文献に記載されている（T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3<sup>rd</sup> ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)）。

## 【0178】

## 【化41】



## 【0179】

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_7$  が式 I で定義の通りであり、 $R_1 = R_4$  である一般式 (11) の化合物は、図式 1 に記載の方法に従って製造することができる。一般式 (1) のアルコールをメタンスルホニルクロライドまたは p-トルエンスルホニルクロライドなどのスルホニルクロライドおよびトリエチルアミンなどの塩基で処理して、一般式 (2) のスルホネートを得ることができる。一般式 (2) のスルホネートを DMF 中約 80

の温度でアジ化ナトリウムで処理することでアジドを得ることができ、それを次に水素雰囲気下にエタノールなどの溶媒中にてパラジウム触媒で処理して、一般式(3)のアミンを得ることができる。一般式(4)のアルコールを、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどのホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートなどのアゾ試薬で処理して、一般式(5)のアジリジンを得ることができる。一般式(3)のアミンを、イソプロピルアルコールなどの溶媒中約100の温度で一般式(5)のアジリジンで処理して、一般式(6)のトリアミンを得ることができる。一般式(6)のトリアミンを、トリエチルアミンなどの塩基および一般式(7)の求電子剤(XはCl、BrまたはIである。)で処理して、一般式(8)のトリアミンを得ることができる。一般式(7)のトリアミンを、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下にアルデヒドまたはケトンで処理して、一般式(8)のトリアミンを得ることもできる。一般式(8)のトリアミンを、TFAまたは4N HCl/1,4-ジオキサンもしくは濃HCl/酢酸エチルなどのHClで処理して、一般式(9)のトリアミンを得ることができる。一般式(9)のトリアミンを、一般式(10)のカーボネートおよびトリエチルアミンなどの塩基で処理して、一般式(11)の化合物を得ることができる。あるいは、一般式(9)のトリアミンを一般式(12)のアルコール、CDIおよびトリエチルアミンなどの塩基で処理して、一般式(11)の化合物を得ることができる。

10

20

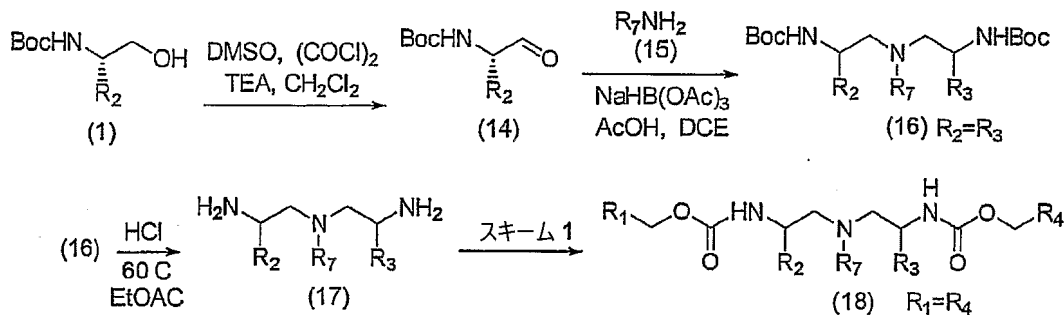
30

40

【0180】

【化42】

スキーム2

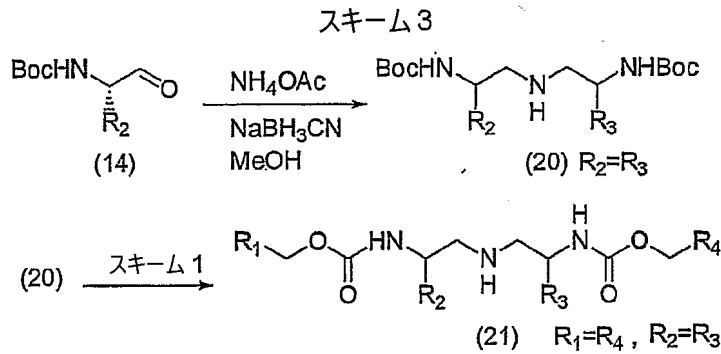


【0181】

一般式(18)の化合物( $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$ および $\text{R}_7$ は式Iで定義の通りである。)は、図式2に記載の方法に従って製造することができる。一般式(1)のアルコールを、例えばスウェルン条件を用いて酸化して、一般式(14)のアルデヒドを得ることができる。一般式(14)のアルデヒドを、酢酸および水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下に、0.5当量の一般式(15)のアミン( $\text{R}_7$ は、アルケニルアルコキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、アリールチオアルコキシアルキル、アリールチオアルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコキシカルボニル)アルキル、複素環アルコキシアルキル、複素環アルキル、複素環オキシアルキル、複素環チオアルコキシアルキルまたは複素環チオアルキルである。)で処理して、一般式(16)のトリアミンを得ることができる。一般式(16)のトリアミンを、TFAまたは4N HCl/1,4-ジオキサンまたは濃HCl/酢酸エチルなどのHClで処理して、一般式(17)のトリアミンを得ることができる。一般式(17)のトリアミンを、図式1に記載の方法に従って処理して、一般式(18)の化合物を得ることができる。

【0182】

## 【化43】



10

## 【0183】

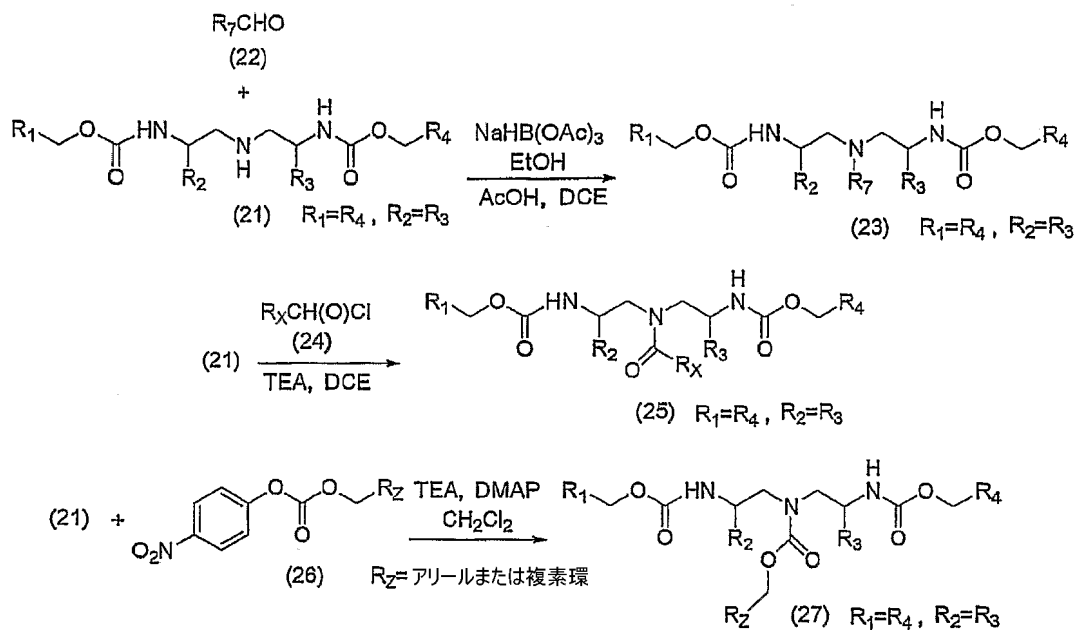
一般式(21)の化合物( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は式Iで定義の通りである。)は、図式3に記載の方法に従って製造することができる。一般式(14)のアルデヒドを、メタノールなどの溶媒中にて酢酸アンモニウムおよび水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で処理して、一般式(20)のトリアミンを得ることができる。一般式(20)のトリアミンを図式1に記載の方法に従って処理して、一般式(21)の化合物を得ることができる。

## 【0184】

## 【化44】

20

## スキーム4



30

## 【0185】

一般式(23)の化合物( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ および $R_7$ は式Iで定義の通りである。)は、図式4に記載の方法に従って製造することができる。一般式(21)の化合物を、1,2-ジクロロエタンなどの溶媒中にて一般式(22)のアルデヒド( $R_7$ はアルケニルアルコキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルキニル、アリアルアルキル、アリアルオキシアルキル、アリアルチオアルコキシアルキル、アリアルチオアルキル、シアノアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ジ(アルコシカルボニル)アルキル、複素環アルコキシアルキル、複素環アルキル、複素環オキシアルキル、複素環チオアルコキシアルキルまたは複素環チオアルキルである。)および水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で処理して、一般式(23)の化合物を得ることができる。

40

50

## 【0186】

一般式(25)の化合物( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は式Iで定義の通りであり、 $R_x$ はアルケニル、アルコキシ、アルキル、アルキニル、アリーラルコキシ、アリーラルキル、アリール、複素環アルコキシ、複素環または複素環アルキルであり、 $R_1 = R_4$ であり、 $R_2 = R_3$ である。)は、図式4に記載の方法に従って製造することができる。一般式(21)の化合物を1,2-ジクロロエタンなどの溶媒中にて一般式(24)のクロライドおよびトリエチルアミンなどの塩基で処理して、一般式(25)の化合物を得ることができる。

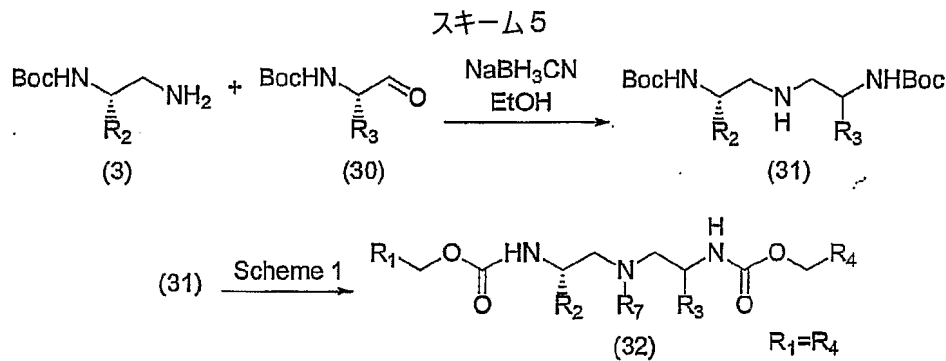
## 【0187】

一般式(27)の化合物( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は式Iで定義の通りであり、 $R_z$ はアリールまたは複素環である。)は、図式4に記載の方法に従って製造することができる。一般式(21)の化合物を、一般式(26)のカーボネートおよびトリエチルアミンなどの塩基で処理して、一般式(27)の化合物を得ることができる。

10

## 【0188】

## 【化45】



20

## 【0189】

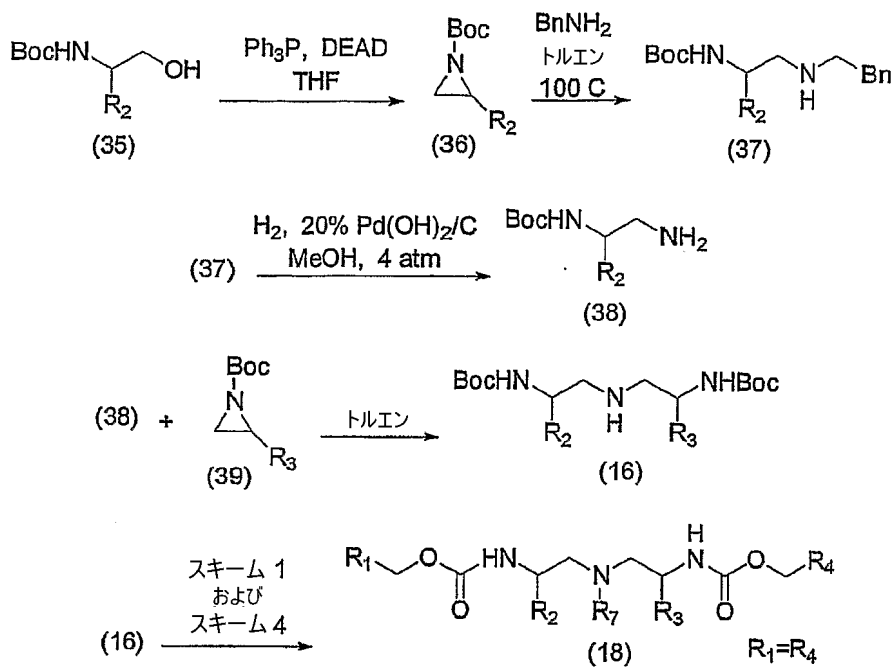
一般式(32)の化合物( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ および $R_7$ は式Iで定義の通りであり、 $R_1 = R_4$ である。)は、図式5に記載の方法に従って製造することができる。一般式(30)のアルデヒドを、エタノールなどの溶媒中にて水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下に一般式(3)のアミンで処理して、一般式(31)のトリアミンを得ることができる。一般式(31)のトリアミンを図式1に記載の方法に従って処理して、一般式(32)の化合物を得ることができる。

30

## 【0190】

【化 4 6】

スキーム 6



10

20

【 0 1 9 1】

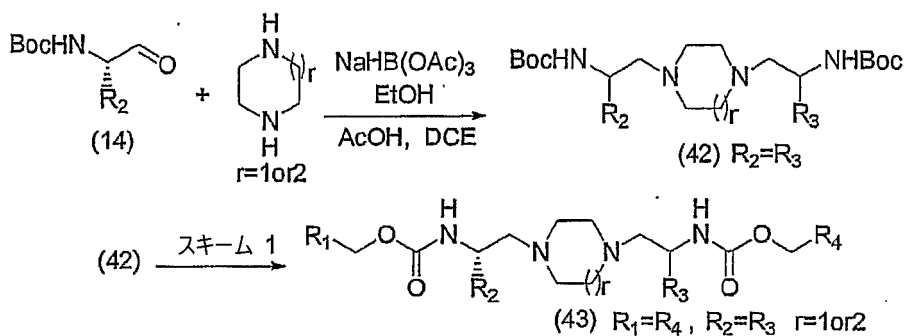
一般式 (18) の化合物 (R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub> および R<sub>7</sub> は式 I で定義の通りであり、R<sub>1</sub> = R<sub>4</sub> である。) の別途合成を、図式 6 に記載の方法に従って行うことができる。一般式 (35) のアルコールを、トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどのホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレートまたはジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートなどのアゾ試薬で処理して、一般式 (36) のアジリジンを得ることができる。一般式 (36) のアジリジンを、トルエンなどの溶媒中にて加熱しながらベンジルアミンで処理することで、一般式 (37) のアミンを得ることができる。一般式 (37) のアミンを、メタノールなどの溶媒中にて 4 気圧の水素下に 20% 水酸化パラジウム / 炭素などのパラジウム触媒で処理して、一般式 (38) のアミンを得ることができる。一般式 (38) のアミンを、一般式 (39) のアジリジンで処理して、一般式 (16) のトリアミンを得ることができる。一般式 (16) のトリアミンを、図式 1 および 4 に記載の方法に従って処理して、一般式 (18) の化合物を得ることができる。

30

【 0 1 9 2】

【化 4 7】

スキーム 7



40

【 0 1 9 3】

一般式 (43) の化合物 (R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は式 I で定義の通りであり、r

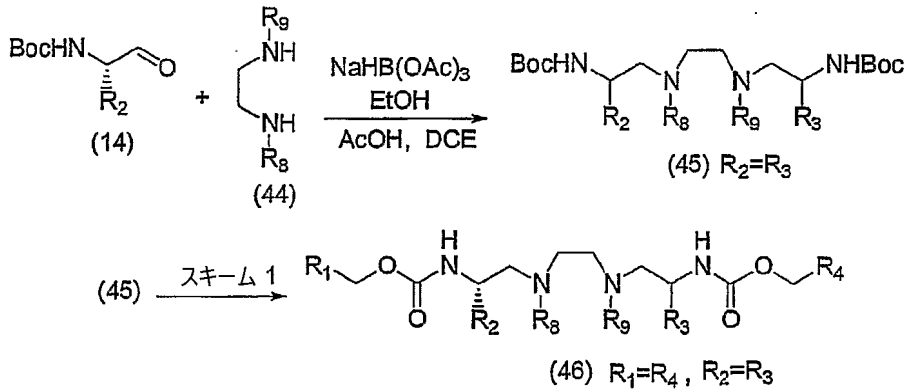
50

は 1 または 2 である。) は、図式 7 に記載の方法に従って製造することができる。一般式 (14) のアルデヒドを、1, 2 - ジクロロエタンなどの溶媒中にてピペラジンまたはヘキサヒドロ - 1H - 1, 4 - ジアゼピン、酢酸および水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で処理して、一般式 (42) のピペラジンまたはホモピペラジンを得ることができる。一般式 (42) のピペラジンまたはホモピペラジンを、図式 1 に記載の方法に従って処理して、一般式 (43) の化合物を得ることができる。

【0194】

【化48】

スキーム 8



10

20

【0195】

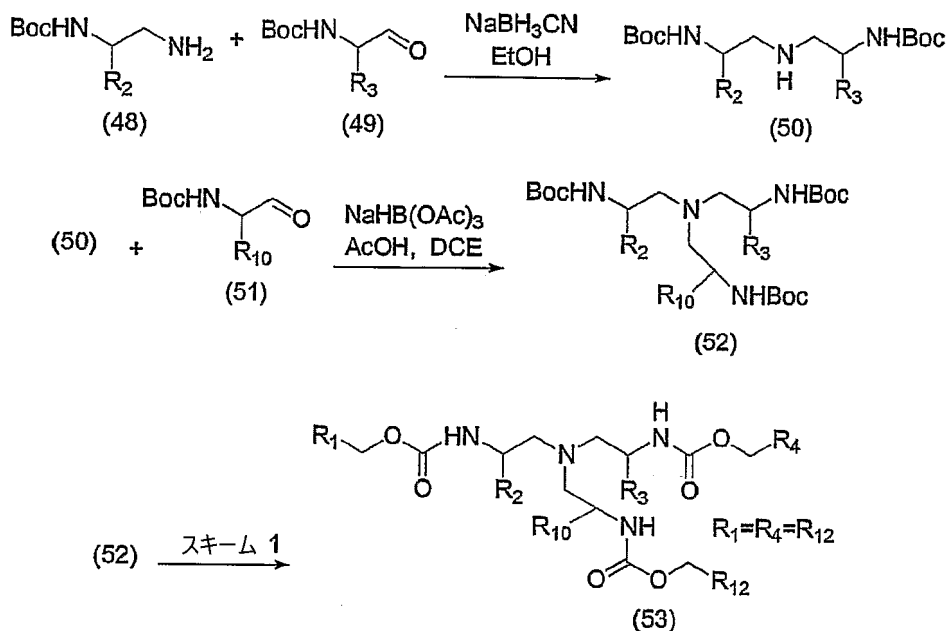
一般式 (46) の化合物 (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は式 I で定義の通りである。) は、図式 8 に記載の方法に従って製造することができる。一般式 (14) のアルデヒドを、1, 2 - ジクロロエタンなどの溶媒中にて一般式 (44) のジアミン、酢酸および水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で処理して、一般式 (45) のテトラアミンを得ることができる。一般式 (45) のテトラアミンを、図式 1 に記載の方法に従って処理することで、一般式 (46) の化合物を得ることができる。

30

【0196】

【化49】

スキーム 9



40

50

## 【0197】

一般式(53)の化合物( $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{10}$ および $R_{12}$ は式Iで定義の通りであり、 $R_1 = R_4 = R_{12}$ である。)は、図式9に記載の方法に従って製造することができる。一般式(48)のアミンおよび一般式(49)のアルデヒドを、1,2-ジクロロエタンなどの溶媒中にて酢酸および水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で処理して、一般式(50)のトリアミンを得ることができる。一般式(50)のトリアミンを1,2-ジクロロエタンなどの溶媒中にて一般式(51)のアルデヒド、酢酸および水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウムなどの還元剤で処理して、一般式(52)のテトラアミンを得ることができる。一般式(52)のテトラアミンを図式1に記載の方法に従って処理して、一般式(53)の化合物を得ることができる。

10

## 【0198】

下記の実施例は、添付の特許請求の範囲で定義の発明を説明するためのものであって、その発明の範囲を制限するものではない。

## 【0199】

(実施例1)

N-エチル-N,N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

(実施例1A)

メタンスルホン酸(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-フェニルプロピル

20

(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニル-1-プロパノール(3.0g、11.9mmol)の脱水 $CH_2Cl_2$ (120mL)溶液を0で乾燥 $N_2$ 雰囲気下に、トリエチルアミン(3.5mL、25.1mmol)で処理し、次にメタンスルホンクロライド(1.0mL、13.1mmol)を滴下した。0で2時間攪拌後、溶液をブライン(100mL)で洗浄し、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して減量した(20mL)。混合物をヘキサン(100mL)で希釈し、室温で終夜放置した。無色結晶を濾過によって回収し、減圧下に乾燥させて、標題化合物を得た(3.60g、92%)。 $R_f = 0.26$ (ヘキサン:酢酸エチル、2:1);  $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ) 7.36-7.18(m、5H)、4.71(br s、1H)、4.28-4.05(m、3H)、2.99-2.81(m、2H)、1.40(s、9H); MS(APCI+) m/z 254(M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0200】

(実施例1B)

(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピルアミン

実施例1Aからの生成物(1.0g、3.0mmol)の脱水DMF(10mL)溶液を乾燥 $N_2$ 雰囲気下に、アジ化ナトリウム(0.9g、13.8mmol)で処理した。懸濁液を80で2時間攪拌し、放冷して室温とし、水(50mL)と酢酸エチル(50mLで2回)との間で分配した。有機層を合わせ、 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して油状物を得て、それをエタノール(10mL)に溶かした。その溶液をリンドラー触媒(0.2g)で処理し、得られた懸濁液を $H_2$ 下に(1気圧)3時間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濃縮して、標題化合物を油状物として得た(0.62g、82%)。

40

## 【0201】

(実施例1C)

(2S)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-フェニルメチルアジリジン

(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニル-1-プロパノール(2.0g、8.0mmol)の脱水THF(50mL)を0で乾燥 $N_2$ 雰囲気

50

下に、トリフェニルホスフィン (2.5 g、9.5 mmol) およびジエチルアゾジカルボキシレート (1.66 g、9.5 mmol) で処理した。混合物を 0 で 1 時間攪拌し、昇温させて室温とし、終夜攪拌した。混合物を水 (50 mL) と酢酸エチル (50 mL で 2 回) との間で分配した。有機層を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、1:1) によって精製して、標題化合物を無色油状物として得た (1.4 g、76%)。 $R_f = 0.54$  (ヘキサン: 酢酸エチル、2:1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.32 - 7.19 (m、5H)、3.01 - 2.90 (m、1H)、2.70 - 2.56 (m、2H)、2.30 (m、1H)、2.03 (m、1H)、1.44 (s、9H)。

10

## 【0202】

(実施例 1D)

N, N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例 1B からの生成物 (0.54 g、2.16 mmol) および実施例 1C からの生成物 (0.50 g、2.14 mmol) のイソプロパノール (5 mL) 溶液を封管に入れ、100 で 18 時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して (24:1  $\text{CHCl}_3$ :メタノール)、標題化合物を無色固体として得た (0.44 g、42%)。 $R_f = 0.55$  ( $\text{CHCl}_3$ :メタノール、9:1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.30 - 7.14 (m、10H)、4.61 (brs、2H)、3.87 (m、2H)、2.87 - 2.77 (m、2H)、2.72 (dd、 $J = 7.4, 13.6$  Hz、2H)、2.57 (d、 $J = 5.8$  Hz、4H)、1.41 (s、18H); MS (APCI+)  $m/z$  484 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0203】

(実施例 1E)

N, N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - エチルアミン

実施例 1D からの生成物 (1.20 g、2.5 mmol) のメタノール (12 mL) 溶液を水素化シアノホウ素ナトリウム (0.25 g、4.0 mmol)、次にアセトアルデヒド (0.30 mL、5.4 mmol) および酢酸 (0.10 mL、1.7 mmol) で処理した。混合物を室温で 3 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を、水 (100 mL) と酢酸エチル (100 mL で 2 回) との間で分配した。有機層を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン: 酢酸エチル、2:1)、標題化合物を無色固体として得た (1.10 g、87%)。 $R_f = 0.35$  (ヘキサン: 酢酸エチル、1:1);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.30 - 7.14 (m、10H)、4.71 (brs、2H)、3.84 (m、 $J = 6.5, 7.3$  Hz、2H)、2.81 (d、 $J = 6.4$  Hz、4H)、2.62 - 2.19 (m、6H)、1.41 (s、18H)、0.87 (t、 $J = 7.1$  Hz、3H); MS (APCI+)  $m/z$  512 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0204】

(実施例 1F)

N - エチル - N, N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例 1E からの生成物 (0.25 g、0.49 mmol) の TFA:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:2、3 mL) 溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を減圧下に乾燥させた。残留物の脱水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 溶液を 0 で乾燥  $\text{N}_2$  雰囲気下に、トリエチルアミン (0.5 mL、3.6 mmol)、炭酸 4 - ニトロフェニル 1,3 - チアゾール - 5 - イルメチル塩酸塩 (0.30 g、1.11 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (0.12 g、0.98 mmol) で処理した。混合物を昇温させて室温とし、3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) と飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (

40

50



20 mLで3回)との間で分配した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して(ヘキサン・酢酸エチル、1:2)、標題化合物を無色固体として得た(0.24 g、83%)。 $R_f = 0.57$  (CHCl<sub>3</sub>:メタノール、9:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (s、2H)、7.78 (s、2H)、7.30 - 7.11 (m、10H)、5.30 - 5.09 (m、6H)、3.94 (m、2H)、2.89 - 2.77 (m、2H)、2.73 (dd、J = 6.8、13.6 Hz、2H)、2.56 - 2.27 (m、6H)、0.78 (t、J = 7.1 Hz、3H); MS (ESI+) m/z 594 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0205】

10

(実施例2)

N-エチル-N,N-ビス[(2S)-2-(オキサゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

(実施例2A)

1H-イミダゾール-1-カルボン酸オキサゾール-5-イルメチル

オキサゾール-5-イルメタノール(0.15 g、1.51 mmol)の脱水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL)溶液を乾燥 $\text{N}_2$ 雰囲気下に、室温にて1,1-カルボニルジイミダゾール(0.20 g、1.23 mmol)で処理し、2時間攪拌して標題化合物の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液を得て、それをそれ以上操作せずに次の実施例で用いた。

## 【0206】

20

(実施例2B)

N-エチル-N,N-ビス[(2S)-2-(オキサゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

実施例1Eからの生成物(0.25 g、0.49 mmol)のTFA: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:2、3 mL)溶液を、室温で2時間攪拌し、濃縮し、減圧下に乾燥させた。残留物の1 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1 mL)溶液を0 で乾燥 $\text{N}_2$ 雰囲気下に、実施例2Aからの生成物(5 mL)、トリエチルアミン(0.35 mL、2.5 mmol)およびN,N-ジメチルアミノピリジン(0.12 g、1.0 mmol)で処理した。混合物を室温で終夜攪拌し、水(10 mL)と $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10 mLで3回)との間で分配した。有機層を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :イソプロパノール、9:1)、標題化合物を無色固体として得た(0.23 g、84%)。 $R_f = 0.57$  (CHCl<sub>3</sub>:メタノール、9:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.79 (s、2H)、7.31 - 7.11 (m、10H)、7.05 (s、2H)、5.21 (br s、2H)、5.09 (d、J = 13.6 Hz、2H)、5.01 (d、J = 13.6 Hz、2H)、3.94 (m、2H)、2.90 - 2.80 (m、2H)、2.72 (dd、J = 7.0、13.7 Hz、2H)、2.55 - 2.26 (m、6H)、0.77 (t、J = 7.1 Hz、3H); MS (ESI+) m/z 562 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0207】

(実施例3)

40

N-エチル-N,N-ビス[(2S)-2-(チエン-2-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

2-チエニルメタノールを、実施例2Aおよび2Bに記載の方法に従って処理した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して(CHCl<sub>3</sub>)、標題化合物を無色非晶質固体として得た。 $R_f = 0.38$  (ヘキサン:酢酸エチル、1:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.29 - 7.11 (m、12H)、6.99 - 6.89 (m、4H)、5.76 - 5.06 (m、6H)、3.94 (m、2H)、2.90 - 2.79 (m、2H)、2.72 (dd、J = 7.1、13.9 Hz、2H)、2.56 - 2.27 (m、6H)、0.77 (t、J = 7.1 Hz、3H); MS (ESI+) m/z 592 (M+H)<sup>+</sup>。

50

## 【0208】

(実施例4)

N - エチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( ピリジン - 3 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

3 - ピリジニルメタノールを、実施例2Aおよび2Bに記載の方法に従って処理した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して( CHCl<sub>3</sub> : メタノール、19 : 1 )、標題化合物を無色非晶質固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.21 ( CHCl<sub>3</sub> : メタノール、9 : 1 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.52 - 8.45 ( m、4H )、7.50 ( d、J = 7.8 Hz、2H )、7.30 - 7.10 ( m、12H )、5.24 ( br s、2H )、5.04 ( d、J = 12.6 Hz、2H )、4.94 ( d、J = 12.6 Hz、2H )、3.96 ( m、2H )、2.89 - 2.78 ( m、2H )、2.74 ( dd、J = 6.8、13.6 Hz、2H )、2.59 - 2.28 ( m、6H )、0.80 ( t、J = 6.8 Hz、3H ) ; MS ( ESI+ ) m / z 582 ( M + H )<sup>+</sup>。

10

## 【0209】

(実施例5)

N - エチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

(実施例5A)

N - エチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( 1 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

20

( 1 - [ ( 4 - メチルフェニル ) スルホニル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) メタノールを、実施例2Aおよび2Bに記載の方法に従って処理した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して( CHCl<sub>3</sub> : メタノール、49 : 1 )、標題化合物を無色固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.45 ( CHCl<sub>3</sub> : メタノール、19 : 1 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.89 ( d、J = 1.0 Hz、2H )、7.79 ( m、J = 1.7、2.0、8.5 Hz、4H )、7.42 - 7.11 ( m、16H )、5.22 ( br s、2H )、4.93 ( d、J = 13.2 Hz、2H )、4.89 ( d、J = 13.2 Hz、2H )、3.92 ( m、2H )、2.81 ( dd、J = 5.4、13.6 Hz、2H )、2.69 ( dd、J = 6.8、13.9 Hz、2H )、2.41 ( s、6H )、2.40 - 2.25 ( m、6H )、0.70 ( t、J = 6.9 Hz、3H ) ; MS ( ESI+ ) m / z 868 ( M + H )<sup>+</sup>。

30

## 【0210】

(実施例5B)

N - エチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例5Aからの生成物( 0.12 g、0.14 mmol )および1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール( 50 mg、0.37 mmol )のTHF( 2 mL )溶液を室温で3日間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して( CHCl<sub>3</sub> : メタノール : NH<sub>4</sub>OH、90 : 10 : 1 )、標題化合物を無色固体として得た( 36 mg、47% )。R<sub>f</sub> = 0.10 ( CHCl<sub>3</sub> : メタノール : NH<sub>4</sub>OH、90 : 10 : 1 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 7.59 ( s、2H )、7.29 - 7.10 ( m、10H )、7.07 ( s、2H )、5.32 - 5.06 ( m、4H )、4.99 - 4.90 ( m、2H )、3.94 ( m、2H )、2.87 - 2.78 ( m、2H )、2.67 ( dd、J = 7.1、13.6 Hz、2H )、2.45 - 2.15 ( m、6H )、0.64 ( t、J = 6.8 Hz、3H ) ; MS ( ESI+ ) m / z 560 ( M + H )<sup>+</sup>。

40

## 【0211】

(実施例6)

50

N - エチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( ピラゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

( 実施例 6 A )

N - エチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( プロピン - 2 - イルオキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

プロパルギルアルコールを、実施例 2 A および 2 B に記載の方法に従って処理した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して ( ヘキサン : 酢酸エチル、1 : 1 )、標題化合物を無色固体として得た。R<sub>f</sub> = 0 . 42 ( ヘキサン : 酢酸エチル、1 : 1 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 32 - 7 . 13 ( m、10 H )、5 . 23 ( br s、2 H )、4 . 70 ( s、2 H )、4 . 69 ( s、2 H )、3 . 94 ( m、2 H )、2 . 87 ( dd、J = 5 . 9、13 . 7 Hz、2 H )、2 . 72 ( dd、J = 7 . 1、13 . 9 Hz、2 H )、2 . 57 - 2 . 27 ( m、8 H )、0 . 79 ( t、J = 7 . 1 Hz、3 H ) ; MS ( ESI+ ) m / z 476 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0 2 1 2 】

( 実施例 6 B )

N - エチル - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( ピラゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例 6 A からの生成物 ( 0 . 12 g、0 . 25 mmol ) のジエチルエーテル溶液をジアゾメタンのジエチルエーテル溶液 ( 約 0 . 4 M、3 mL ) で処理し、室温で N<sub>2</sub> 雰囲気下に 3 日間攪拌したところ、その間に黄色が徐々に消失した。溶媒を減圧下に除去し、残留物についてシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った ( CHCl<sub>3</sub> : メタノール : NH<sub>4</sub>OH、90 : 10 : 1 )。取得物について、HPLC ( RP - 18、30 - 70% CH<sub>3</sub>CN / 0 . 1% TFA 水溶液 ) を行って、標題化合物を無色固体として得た ( 14 mg、10% )。R<sub>f</sub> = 0 . 28 ( CHCl<sub>3</sub> : メタノール : NH<sub>4</sub>OH、90 : 10 : 1 ) ; <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 51 ( d、J = 1 . 0 Hz、2 H )、7 . 30 - 7 . 09 ( m、10 H )、6 . 29 ( d、J = 1 . 6 Hz、2 H )、5 . 40 - 4 . 90 ( m、6 H )、3 . 94 ( m、2 H )、2 . 92 - 2 . 80 ( m、2 H )、2 . 74 - 2 . 65 ( m、2 H )、2 . 48 - 2 . 23 ( m、6 H )、0 . 67 ( m、3 H ) ; MS ( ESI+ ) m / z 560 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0 2 1 3 】

( 実施例 7 )

N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミンおよび N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - N , N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

( 実施例 7 A )

( 2 S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニル - 1 - プロパノール

オキサリルクロライドの脱水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 ( 2 . 0 M、6 . 0 mL、12 . 0 mmol ) に、- 78 で乾燥 N<sub>2</sub> 雰囲気下に、ジメチルスルホキシド ( 1 . 0 mL、14 . 1 mmol ) の脱水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 3 mL ) 溶液を 5 分間かけて滴下した。混合物を - 78 で 15 分間攪拌し、( 2 S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニル - 1 - プロパノール ( 2 . 0 g、8 . 0 mmol ) の脱水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 6 mL ) を 10 分間かけて滴下した。混合物を - 78 で 30 分間攪拌し、トリエチルアミン ( 4 . 4 mL、31 . 7 mmol ) の脱水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 6 mL ) 溶液を 10 分間かけて滴下した。混合物を徐々に昇温させて室温とし、1 時間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 100 mL ) で希釈し、10% クエン酸水溶液 ( 50 mL )、水 ( 50 mL )、飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 50 mL ) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物をオフホワイト結晶固体として得た ( 2 . 0 g )。

【 0 2 1 4 】

10

20

30

40

50

(実施例7B)

N, N - ビス [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) アミン

実施例7Aからの生成物(2.0g、8.0mmol)のジクロロエタン(40mL)溶液を2,2-ジメチルプロピルアミン(0.47mL、4.0mmol)で処理した。混合物を20分間攪拌し、酢酸(0.23mL、4.0mmol)および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(0.85g、4.0mmol)で処理した。混合物を90分間攪拌し、追加の酢酸(0.32mL、5.6mmol)および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(1.19g、5.6mmol)を加え、攪拌を終夜続けた。混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>(100mL)に投入し、酢酸エチルで抽出した(100mLで2回)。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:メタノール、39:1)、標題化合物を無色固体として得た(1.20g)。この取得物の一部を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル、9:1)によって再精製して、標題化合物を無色固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.32(ヘキサン:酢酸エチル、4:1); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 7.28-7.10(m、10H)、5.02(brs、1H)、4.56(brs、1H)、3.85-3.72(m、2H)、2.95-2.64(m、4H)、2.47-1.88(m、6H)、1.42(s、9H)、1.36(s、9H)、0.84(s、4.5H)、0.80(s、4.5H); MS(ESI+) m/z 554(M+H)<sup>+</sup>。

10

20

【0215】

(実施例7C)

N, N - ビス [ 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル ] - N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) アミン

実施例7Bからの生成物(0.50g、0.90mmol)の酢酸エチル(15mL)溶液を濃HCl(0.6mL)で処理し、30分間還流した。冷却した混合物を減圧下に濃縮して明黄褐色固体を得て、それを水5mLに溶かし、高攪拌しながら0.25M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(7mL)を滴下した。混合物を酢酸エチルで抽出し(20mLで3回)、有機層を合わせ、水(50mL)およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を無色ガム状物として得た(0.34g)。

30

【0216】

(実施例7D)

N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - N, N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミンおよび N - ( 2 , 2 - ジメチルプロピル ) - N, N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例7Cからの生成物(0.34g)を、4-ニトロフェニル1,3-チアゾール-5-イルメチルカーボネート[NaHCO<sub>3</sub>水溶液での抽出によって4-ニトロフェニル1,3-チアゾール-5-イルメチルカーボネート塩酸塩(0.63g、1.99mmol)から製造]の酢酸エチル(10mL)溶液で処理した。混合物を60℃でN<sub>2</sub>雰囲気下に終夜攪拌した。混合物を酢酸エチル(50mL)で希釈し、10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で抽出し(20mLで3回)、水(20mL)およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物について、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン、2:1)を行って、2つの標題化合物の混合したものと第3の分離された生成物を得た。(S,S)および(R,R)エナンチオマーの混合物を、無色非晶質固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.32(酢酸エチル); <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.73(s、2H)、7.75(s、2H)、7.30-7.11(m、10H)、5.53(brs、2H)、5.23(d、J = 12.9Hz、2H)、5.16(d、J = 13.2Hz、2H)、3.91(m、2H)、2.90-2.79(m、2H)、2.68(dd、J = 7.5、13.6Hz、2H)、2.42(t、J = 12H

40

50

z、2H)、2.26 (dd、J = 1、12 Hz、2H)、1.99 (d、J = 13.9 Hz、1H)、1.87 (d、J = 14.2 Hz、1H)、0.71 (s、9H); MS (ESI+) m/z 636 (M+H)<sup>+</sup>。

【0217】

(実施例8)

N-(2,2-ジメチルプロピル)-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

標題化合物を、実施例7Dに記載のフラッシュクロマトグラフィーから無色非晶質固体として得た。R<sub>f</sub> = 0.41 (酢酸エチル); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.72 (s、2H)、7.79 (s、2H)、7.28 - 7.04 (m、10H)、5.20 (s、4H)、4.80 (brs、2H)、3.85 (m、2H)、2.87 (dd、J = 6.1、13.9 Hz、2H)、2.73 - 2.62 (m、2H)、2.47 (d、J = 7.1 Hz、4H)、2.17 (s、2H)、0.78 (s、9H); MS (ESI+) m/z 636 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0218】

(実施例9)

N,N-ビス[2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

(実施例9A)

N,N-ビス[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

20

実施例7Aからの生成物(3.0g、11.9mmol)のメタノール(100mL)溶液を酢酸アンモニウム(0.47g、6.1mmol)および水素化シアノホウ素ナトリウム(1.13g、18.0mmol)で処理した。混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を水(50mL)とCHCl<sub>3</sub>(50mLで3回)との間で分配した。有機層を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン、4:1)によって精製して、標題化合物を無色固体として得た(0.56g、19%)。R<sub>f</sub> = 0.55 (CHCl<sub>3</sub>:メタノール、9:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.32 - 7.14 (m、10H)、4.73 - 4.58 (2brs、2H)、3.88 (m、2H)、2.89 - 2.77 (m、2H)、2.77 - 2.67 (m、2H)、2.64 - 2.48 (m、4H)、1.41 (2s、18H)。

30

【0219】

(実施例9B)

N,N-ビス[2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

実施例9Aからの生成物(0.20g、0.41mmol)を、アシル化段階を0で3時間攪拌した以外は実施例1Fに記載の方法に従って処理した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して(CHCl<sub>3</sub>:メタノール、19:1)、標題化合物を無色結晶固体として得た(0.20g、85%)。R<sub>f</sub> = 0.33 (CHCl<sub>3</sub>:メタノール、9:1); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.77 (2s、2H)、7.84 (s、1H)、7.82 (s、1H)、7.29 - 7.08 (m、10H)、5.31 - 5.17 (m、4H)、4.93 (brs、2H)、3.93 (m、2H)、2.88 - 2.66 (m、4H)、2.65 - 2.52 (m、4H); MS (ESI+) m/z 566 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0220】

(実施例10)

N-エチル-N,N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンチル]アミン

50

(2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチル - 1 - ペンタノールを、実施例 1 A - 1 F に記載の方法に従って処理した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : メタノール、49 : 1)、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.75 (s、2H)、7.80 (s、2H)、5.32 - 4.90 (m、6H)、3.76 (m、2H)、2.56 - 2.26 (m、6H)、1.72 - 1.60 (m、2H)、1.30 - 1.19 (m、4H)、0.91 (d、J = 6.5 Hz、12H)、0.88 (t、J = 7.1 Hz、3H) ; MS (APCI+) m/z 526 (M+H)<sup>+</sup>。

【0221】

(実施例 11)

N - エチル - N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) プロピル ] アミン塩酸塩

(2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - プロパノールを、実施例 1 A - 1 F に記載の方法に従って処理した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して (49 : 1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : メタノール)、標題化合物を遊離塩基として得た。その遊離塩基 (60 mg、0.136 mmol) の酢酸エチル (1 mL) 溶液を、1 N HCl / ジエチルエーテル (0.136 mL) で処理し、得られた沈澱を濾過によって回収し、減圧下に乾燥させて、塩酸塩を無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 9.10 (s、2H)、7.95 (brs、2H)、7.61 (d、J = 7.8 Hz、1H)、7.49 (d、J = 8.1 Hz、1H)、5.35 - 5.22 (m、4H)、3.98 (m、2H)、3.29 - 3.00 (m、6H)、1.30 - 1.07 (m、9H) ; MS (APCI+) m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>。

【0222】

(実施例 12)

N - エチル - N, N - ビス [ (2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) プロピル ] アミン塩酸塩

(2R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - プロパノールを、実施例 1 A - 1 F に記載の方法に従って処理した。残留物を、(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : メタノール、49 : 1) シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を遊離塩基として得た。その遊離塩基を、実施例 11 に記載の方法に従って 1 N HCl / ジエチルエーテルで処理して、塩酸塩を無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.81 (brs、2H)、7.90 (brs、2H)、6.65 (brd、1H)、6.03 (brd、1H)、5.40 - 5.25 (m、4H)、4.13 (m、2H)、3.52 - 3.15 (m、4H)、3.05 - 2.83 (m、2H)、1.36 - 1.22 (m、9H) ; MS (APCI+) m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>。

【0223】

(実施例 13)

N - エチル - N - [ (2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) プロピル ] - N - [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) プロピル ] アミン塩酸塩

(実施例 13 A)

(2R) - N - tert - ブトキシカルボニル - 2 - メチル - アジリジン

(2R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - プロパノールを、実施例 1 C に記載の方法に従って処理して標題化合物を得た。

【0224】

(実施例 13 B)

(S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) プロピルアミン

(2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - プロパノールを、実施例 1 A および 1 B に記載の方法に従って処理して標題化合物を得た。

【0225】

10

20

30

40

50

(実施例 13C)

N - エチル - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) プロピル ] - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) プロピル ] アミン塩酸塩

実施例 13A からの生成物および実施例 13B からの生成物を、実施例 1D - 1F に記載の方法に従って処理した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : メタノール、49 : 1)、標題化合物の遊離塩基を得た。遊離塩基を実施例 11 に記載の方法に従って 1N HCl / ジエチルエーテルで処理して、標題化合物を無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 9.10 (s、2H)、7.95 (brs、2H)、7.58 (brd、2H)、5.38 - 5.22 (m、4H)、3.99 (m、2H)、3.25 - 3.00 (m、6H)、1.30 - 1.05 (m、9H); MS (APCI+) m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>。

【0226】

(実施例 14)

N - エチル - N, N - ビス - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) エチル ] アミン塩酸塩

(実施例 14A)

2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) アセトアルデヒド

2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) エタノールを、実施例 7A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

【0227】

(実施例 14B)

N - エチル - N, N - ビス [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) エチル ] アミン

実施例 14A からの生成物およびエチルアミンを実施例 7B に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

【0228】

(実施例 14C)

N - エチル - N, N - ビス [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) エチル ] アミン塩酸塩

実施例 14B からの生成物を、実施例 7C および 7D に記載の方法に従って処理した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : メタノール、19 : 1)、標題化合物の遊離塩基を得た。遊離塩基を実施例 11 に記載の方法に従って 1N HCl / ジエチルエーテルで処理して、標題化合物をガラス状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 9.53 (brs、2H)、8.18 (brs、2H)、5.53 - 5.33 (m、6H)、3.61 - 3.50 (m、4H)、3.45 - 3.34 (m、6H)、1.34 (t、J = 7.3 Hz、3H); MS (ESI+) m/z 414. (M+H)<sup>+</sup>。

【0229】

(実施例 15)

N - エチル - N, N - ビス [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - シクロヘキシルプロピル ] アミン

(実施例 15A)

( 2 S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - シクロヘキシル - 1 - プロパナール

( 2 S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニル ) アミノ - 3 - シクロヘキシル - 1 - プロパノールを、実施例 7A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

【0230】

(実施例 15B)

N - エチル - N, N - ビス [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - シク

ロヘキシルプロピル]アミン

実施例 15 A からの生成物およびエチルアミンを実施例 7 B に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

【0231】

(実施例 15 C)

N - エチル - N, N - ビス [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - シクロヘキシルプロピル]アミン

実施例 15 B からの生成物を、実施例 7 C および 7 D に記載の方法に従って処理した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して (ヘキサン : 酢酸エチル、2 : 1)、標題化合物を無色非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.76 (s、2H)、7.81 (s、2H)、5.36 - 4.92 (m、6H)、3.75 (m、2H)、2.62 - 2.25 (m、6H)、1.80 - 1.50 (m、10H)、1.40 - 1.10 (m、12H)、1.05 - 0.78 (m、7H); MS (ESI+) m/z 606 (M+H)<sup>+</sup>。

【0232】

(実施例 16)

N - エチル - N, N - ビス [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - (メトキシカルボニル)プロピル]アミン

(実施例 16 A)

(S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソブタン酸メチル  
(S) - 3 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - ブタン酸メチルを、実施例 7 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

【0233】

(実施例 16 B)

N - エチル - N, N - ビス [ 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (メトキシカルボニル)プロピルアミン

実施例 16 A からの生成物およびエチルアミンを実施例 7 B に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

【0234】

(実施例 16 C)

N - エチル - N, N - ビス [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - (メトキシカルボニル)プロピル]アミン

実施例 16 B からの生成物を、実施例 7 C および 7 D に記載の方法に従って処理した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : メタノール、49 : 1)、標題化合物を無色非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.79 (s、0.65H)、8.76 (s、1.35H)、7.86 (s、1.35H)、7.82 (s、0.65H)、5.67 (brs、1H)、5.45 - 5.17 (m、5H)、4.02 (m、1.35H)、3.95 (m、0.65H)、3.67 (s、4H)、3.66 (s、2H)、2.66 - 2.44 (m、10H)、0.95 - 0.90 (m、3H); MS (APCI+) m/z 558 (M+H)<sup>+</sup>。

【0235】

(実施例 17)

N - エチル - N - [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - (フェニルメトキシ)プロピル] - N - [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - (フェニルメトキシ)プロピル]アミン

(実施例 17 A)

(2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルメトキシプロパノール

(2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルメトキシ - 1 - プロパノールを、実施例 7 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

10

20

30

40

50



## 【0236】

(実施例17B)

(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(フェニルメトキシ)プロピルアミン

(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルメトキシ-1-プロパノールを、実施例1Aおよび1Bに記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

## 【0237】

(実施例17C)

N-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(フェニルメトキシ)プロピル]-N-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(フェニルメトキシ)プロピル]アミン

実施例17Bからの生成物(0.35g、1.25mmol)および実施例17Aからの生成物(0.36g、1.29mmol)の純粋エタノール(12mL)溶液を、水素化シアノホウ素ナトリウム(94mg、1.50mmol)および触媒量の酢酸で処理した。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を水(40mL)と酢酸エチル(40mLで3回)との間で分配した。有機層を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物についてシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル、1：1)を行って、標題化合物を得た(0.15g、22%)。

## 【0238】

(実施例17D)

N-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(フェニルメトキシ)プロピル]-N-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(フェニルメトキシ)プロピル]-N-エチルアミン

実施例17Cからの生成物(0.15g)のジクロロエタン(5mL)溶液をアセトアルデヒド(20 $\mu\text{L}$ 、0.36mmol)で処理した。室温で10分間攪拌後、混合物を水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(0.10g、0.47mmol)および酢酸(20 $\mu\text{L}$ 、0.35mmol)で処理した。室温で終夜攪拌後、混合物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20mL)で希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(20mLで2回)およびブラインで洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して(ヘキサン：酢酸エチル、1：1)、標題化合物を得た(75mg、44%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  7.36-7.24(m、10H)、4.93(brs、2H)、4.54-4.41(m、4H)、3.77-3.63(m、2H)、3.61(dd、 $J=3.4$ 、9.2Hz、2H)、3.5-3.38(m、2H)、2.66-2.42(m、6H)、1.44(s、9H)、1.43(s、9H)、0.98(t、 $J=7.1$ Hz、1.5H)、0.96(t、 $J=7.1$ Hz、1.5H)；MS(APCI+)  $m/z$  572(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0239】

(実施例17E)

N-エチル-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-(フェニルメトキシ)プロピル]-N-[2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-(フェニルメトキシ)プロピル]アミン

実施例17Dからの生成物(67mg、0.12mmol)の1：1TFA： $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1mL)溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を減圧下に乾燥させた。残留物の酢酸エチル(2mL)溶液を、トリエチルアミン(50 $\mu\text{L}$ 、0.36mmol)、4-ニトロフェニル1,3-チアゾール-5-イルメチルカーボネート[ $\text{NaHCO}_3$ 水溶液での抽出によって4-ニトロフェニル1,3-チアゾール-5-イルメチルカーボネート塩酸塩(82mg、0.26mmol)から製造]の酢酸エチル(1mL)溶液および4-ジメチルアミノピリジン(29mg、0.24mmol)で処理した。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、酢酸エチル(10mL)で希釈し、飽和 $\text{NaHCO}_3$

10

20

30

40

50

3 水溶液で抽出し(10 mLで3回)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して(酢酸エチル)、標題化合物を得た(35 mg、46%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.76(s、2H)、7.84(s、1H)、7.82(s、1H)、7.34-7.26(m、10H)、5.45-5.15(m、6H)、4.50-4.40(m、4H)、3.78(m、2H)、3.58-3.53(m、2H)、3.47-3.39(m、2H)、2.59-2.47(m、6H)、0.96-0.88(m、3H); MS(APCI+) m/z 654 (M+H)<sup>+</sup>。(実施例18)

【0240】

N - エチル - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロピル ] - N - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロピル ] アミン

(実施例18A)

( 2 S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロパノール

(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-プロパノールを、実施例7Aに記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

【0241】

(実施例18B)

( S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロピルアミンおよび ( S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( ヒドロキシ ) フェニル ] プロピルアミン

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[4-(フェニルメトキシ)フェニル]-1-プロパノールを、実施例1Aおよび1Bに記載の方法に従って処理して、標題生成物を約(1:1)の比率で得た。

【0242】

(実施例18C)

N - [ ( 2 S ) - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロピル ] - N - [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロピル ] アミンおよび N - [ ( 2 S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( ヒドロキシ ) フェニル ] プロピル ] - N - [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロピル ] アミン

実施例18Aからの生成物(0.21g)、実施例18Bからの生成物混合物(0.19g)、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.18g)および触媒量の酢酸(36 μL)の1,2-ジクロロエタン(5 mL)溶液を、実施例17Cに記載の方法に従って処理した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、ジベンジル生成物(0.15g)およびモノベンジル生成物(0.13g)を得た。ジベンジル生成物: MS(APCI+) m/z 696 (M+H)<sup>+</sup>。;モノベンジル生成物: MS(APCI+) m/z 606 (M+H)<sup>+</sup>。

【0243】

(実施例18D)

N - [ ( 2 S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロピル ] - N - [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロピル ] - N - エチルアミン

実施例18Cからのジベンジル生成物を、実施例17Dに記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

10

20

30

40

50

## 【0244】

(実施例18E)

N - エチル - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロピル ] - N - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロピル ] アミン

実施例18Dからの生成物を、実施例17Eに記載の方法に従って処理した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して(酢酸エチル)、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.82 - 8.72 (m, 2H)、7.88 - 7.78 (m, 2H)、7.44 - 7.30 (m, 10H)、7.10 - 6.97 (m, 4H)、7.89 - 7.83 (m, 4H)、5.37 - 5.12 (m, 5H)、5.03 (s, 4H)、4.80 (brs, 1H)、3.90 (m, 1H)、3.82 (m, 1H)、3.05 - 2.28 (m, 10H)、0.88 (t, J = 6.9 Hz, 1.5H)、0.77 (t, J = 7.1 Hz, 1.5H); MS (ESI+) m/z 806 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0245】

(実施例19)

N - エチル - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロピル ] - N - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロピル ] アミン

20

(実施例19A)

N - [ ( 2 S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( ヒドロキシ ) フェニル ] プロピル ] - N - [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - [ 4 - ( フェニルメトキシ ) フェニル ] プロピル ] - N - エチルアミン

実施例18Cからのモノベンジル生成物を実施例17Dに記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

## 【0246】

(実施例19B)

N - [ ( 2 S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロピル ] - N - [ 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロピル ] - N - エチルアミン

30

実施例19Aからの生成物(82mg、0.13mmol)の純粋エタノール(2mL)溶液を、H<sub>2</sub>雰囲気(1気圧)下に室温で2時間にわたり、10%パラジウム/炭素(25mg)で処理した。混合物をセライトで濾過し、溶液を濃縮して、標題化合物を無色非晶質固体として得た(64mg、91%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 4H)、6.73 (d, J = 8.5 Hz, 4H)、4.71 (brs, 1.3H)、4.58 (brs, 0.7H)、3.82 - 3.71 (m, 2H)、2.82 - 2.65 (m, 4H)、2.59 - 2.28 (m, 6H)、1.42 (s, 12H)、1.38 (s, 6H)、0.95 - 0.84 (m, 3H); MS (APCI+) m/z 544 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0247】

(実施例19C)

N - エチル - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロピル ] - N - [ 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) プロピル ] アミン

実施例19Bからの生成物を、実施例17Eに記載の方法に従って処理した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:メタノール、19:1)、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.76 (s, 2H)、7.78 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.00 - 6.90 (m, 4H)、6.72 - 6.67 (m, 4H)、5.32 - 5.05 (m, 6H)、3.93 - 3.78

50

(m, 2H)、2.81 - 2.29 (m, 10H)、0.92 - 0.78 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 626 (M+H)<sup>+</sup>。

【0248】

(実施例20)

N - エチル - N - [(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] - N - [2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] アミン

(実施例20A)

N - [(2S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] - N - [2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] - N - エチルアミン

10

実施例19Aからの生成物(21mg、38μmol)を、室温にてジアゾメタンのジエチルエーテル溶液(約0.4M、1mL)で処理した。2日間攪拌後、溶媒を減圧下に除去した。残留物を新鮮なジアゾメタン溶液に溶かし、室温でさらに2日間攪拌した。このプロセスを、TLC(CHCl<sub>3</sub>:メタノール、19:1)で反応完結が示されるまで繰り返した。残留物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:メタノール、99:1)によって精製して、標題化合物を無色非晶質固体として得た(17mg、77%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 7.09(d、J=8.9Hz、4H)、6.82(d、J=8.5Hz、4H)、4.70(brs、1.3H)、4.53(brs、0.7H)、3.83 - 3.78(m、2H)、3.78(s、6H)、2.85 - 2.68(m、4H)、2.60 - 2.27(m、6H)、1.41(s、12H)、1.38(s、6H)、0.94 - 0.84(m、3H); MS(APCI+) m/z 572 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0249】

(実施例20B)

N - エチル - N - [(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] - N - [2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロピル] アミン

実施例20Aからの生成物を、実施例17Eに記載の方法に従って処理した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して(酢酸エチル)、標題化合物を非晶質固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.74(s、2H)、7.81(s、0.7H)、7.79(s、1.3H)、7.07 - 6.99(m、4H)、6.81 - 6.77(m、4H)、5.29 - 5.10(m、5H)、4.78(brs、1H)、3.89(m、2H)、3.78(s、6H)、2.82 - 2.28(m、10H)、0.88(t、J=7.1Hz、1H)、0.78(t、J=7.0Hz、2H); MS(APCI+) m/z 654 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0250】

(実施例21)

N, N - ビス[2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - (フェニル) プロピル] ピペラジン

40

(実施例21A)

N, N - ビス[2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] ピペラジン

実施例7Aからの生成物(1.98g、7.9mmol)の1,2 - ジクロロエタン(32mL)溶液を室温にてピペラジン(0.29g、3.4mmol)で処理した。10分間攪拌後、混合物を酢酸(0.45mL、7.8mmol、2.3当量)および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(2.15g、10.1mmol、3.0当量)で処理した。室温で18時間攪拌後、混合物を酢酸エチル:10%NaHCO<sub>3</sub>(1:1、50mL)で処理した。相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した(50mLで2回)。全ての酢酸エチル抽出液を合わせ、10%NaHCO<sub>3</sub>(50mL)、飽和ブライン(50m

50

L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を (クロロホルム : メタノール、98 : 2) で溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。R<sub>f</sub> = 0.39 (95 : 5 CHCl<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>OH) ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.32 - 7.14 (m、10H)、4.58 (m、2H)、3.90 (m、2H)、2.86 (m、4H)、2.52 - 2.17 (m、12H)、1.42 (s、18H) ; MS (ESI+) m/z 553 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0251】

(実施例21B)

N, N - ビス [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - (フェニル) プロピル ] ピペラジン

実施例21Aからの生成物 (359 mg、0.65 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を、室温にてトリフルオロ酢酸 (5 mL) で処理した。1時間攪拌後、混合物を濃縮し、10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液 (25 mL) を加え、水系混合物をクロロホルムで抽出した (25 mL で3回)。クロロホルム抽出液を合わせ、濃縮した。残留物を酢酸エチル (10 mL) に浸漬し、4 - ニトロフェニル 1, 3 - チアゾール - 5 - イルメチルカーボネート [ NaHCO<sub>3</sub> 水溶液での抽出によって4 - ニトロフェニル 1, 3 - チアゾール - 5 - イルメチルカーボネート塩酸塩 (453 mg、1.43 mmol) から製造 ] の酢酸エチル (20 mL) 溶液で処理した。室温で1.5時間攪拌後、反応混合物を10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で洗浄した (30 mL で5回)。水系洗浄液を合わせ、クロロホルムで抽出した (100 mL で1回)。クロロホルム抽出液を酢酸エチル層と合わせ、飽和ブライン (75 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、(クロロホルム : メタノール、98 : 2) で溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (280 mg、68%)。R<sub>f</sub> = 0.32 (CHCl<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>OH、95 : 5) ; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.78 (s、2H)、7.85 (s、2H)、7.30 - 7.00 (m、10H)、5.27 (s、4H)、4.89 (m、2H)、3.93 (m、2H)、2.93 (dd、2H)、2.81 (dd、2H)、2.50 - 2.20 (m、12H) ; MS (ESI+) m/z 635 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0252】

(実施例22)

N, N - ジエチル - N, N - ビス [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] エチレンジアミン

N, N - ジエチルエチレンジアミンおよび実施例7Aからの生成物を、実施例21Aおよび21Bに記載の方法に従って処理した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : メタノール、19 : 1) によって精製して、標題化合物を明黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 9.05 (s、2H)、7.85 (s、2H)、7.25 - 7.11 (m、10H)、5.16 (s、4H)、3.68 (m、2H)、2.86 (dd、J = 4.6、13.8 Hz、2H)、2.58 - 2.26 (m、14H)、0.89 (t、J = 6.9 Hz、6H) ; MS (ESI+) m/z 665 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0253】

(実施例23)

N, N - ジイソプロピル - N, N - ビス [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] エチレンジアミン

N, N - ジイソプロピルエチレンジアミンおよびからの生成物実施例7Aをに記載の方法に従って処理して実施例21Aおよび21B。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : メタノール、19 : 1)、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 9.04 (s、2H)、7.85 (s、2H)、7.25 - 7.11 (m、10H)、7.07 (d、J = 8.8 Hz、2H)、5.2

10

20

30

40

50

2.5.12 (m, 4H)、3.63 (m, 2H)、2.97 - 2.79 (m, 4H)、  
2.48 - 2.26 (m, 10H)、0.93 - 0.84 (m, 12H); MS (ESI+)  
m/z 693 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0254】

(実施例24)

N, N - ビス - [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニル) エチレンジアミン

エチレンジアミンおよびからの生成物実施例7Aを記載の方法に従って処理して実施例21Aおよび21B. 残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:メタノール、9:1)、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.08 - 9.01 (m, 3H)、7.91 (s, 1H)、7.86 (s, 2H)、7.83 (s, 1H)、7.31 - 7.04 (m, 10H)、5.27 - 5.12 (m, 6H)、3.94 (m, 1H)、3.69 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 750 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0255】

(実施例25)

トリス - N - [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

(実施例25A)

トリス - N - [ 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例7Aからの生成物(0.63g、2.5mmol)および実施例9Aからの生成物(1.00g、2.1mmol)のジクロロエタン(30mL)溶液を、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(0.70g、3.3mmol)および酢酸(0.14mL、2.4mmol)で処理した。室温で3日間攪拌後、混合物を酢酸エチル(100mL)に投入し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mLで2回)、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して(ヘキサン:酢酸エチル、3:1)、標題化合物を無色固体として得た(1.13g、76%)。MS (ESI+) m/z 717 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0256】

(実施例25B)

トリス - N - [ 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例25Aからの生成物(1.10g、1.52mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(16mL)溶液を、室温にてTFA(8mL)で処理した。2時間攪拌後、混合物を減圧下に濃縮した。残留物を、20%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液とクロロホルムとの間で分配した。相を分離し、水相をクロロホルムで抽出した(50mLで3回)。有機相を合わせ、濃縮し、得られた油状物を減圧下に乾燥させた。得られた油状物を4-ニトロフェニル1,3-チアゾール-5-イルメチルカーボネート[NaHCO<sub>3</sub>水溶液での抽出によって4-ニトロフェニル1,3-チアゾール-5-イルメチルカーボネート塩酸塩(1.59g、5.0mmol)から製造]の酢酸エチル(50mL)溶液に溶かした。60℃でN<sub>2</sub>雰囲気下に終夜攪拌後、混合物を放冷して室温とし、10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(50mLで3回)、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して(酢酸エチル)、標題化合物を無色固体として得た(1.01g、79%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 8.93 (s, 2H)、8.92 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.71 (s, 2H)、7.26 - 7.11 (m, 15H)、5.14 (d, J = 12.9Hz, 2H)、5.08 (s, 2H)、4.99 (d, J = 13.2Hz, 2H)、3.84 - 3.72 (m, 3H); MS (ESI+) m/z 840 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0257】

10

20

30

40

50

(実施例 26)

N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

(実施例 26A)

( 2 R ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピルアミン

( 2 R ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニル - 1 - プロパノールを、実施例 1 A および 1 B に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

【 0 2 5 8 】

(実施例 26B)

N - [ ( 2 R ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例 26 A からの生成物および実施例 1 C からの生成物を実施例 1 D に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

【 0 2 5 9 】

(実施例 26C)

N - [ ( 2 R ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ 9 - フルオレニルメトキシカルボニル ] アミン

実施例 26 B からの生成物 ( 1 . 2 8 g 、 2 . 6 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 1 1 m L ) 溶液を、室温にてトリエチルアミン ( 0 . 3 9 m L 、 2 . 8 m m o l ) およびクロルギ酸 9 - フルオレニルメチル ( 0 . 7 2 g 、 2 . 8 m m o l ) で処理した。1時間攪拌後、混合物を濃縮し、残留物を酢酸エチル ( 1 0 m L ) に溶かし、10% NaHCO<sub>3</sub> ( 1 0 m L で 2 回 ) 、 1 0 % クエン酸 ( で 2 回 1 0 m L ) 、 ブライン ( 1 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をクロロホルムで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した ( 1 . 6 8 g 、 9 0 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 8 2 - 6 . 9 4 ( m 、 1 8 H ) 、 4 . 9 3 ( b r s 、 1 H ) 、 4 . 6 6 - 4 . 4 3 ( m 、 2 H ) 、 4 . 2 0 ( t 、 1 H ) 、 3 . 8 7 - 3 . 3 5 ( m 、 4 H ) 、 3 . 0 0 - 2 . 2 0 ( m 、 7 H ) 、 1 . 3 8 - 1 . 2 3 ( m 、 1 8 H ) ; MS ( ESI+ ) m / z 7 0 6 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

【 0 2 6 0 】

(実施例 26D)

N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例 26 C からの生成物 ( 9 5 2 m g 、 1 . 3 5 m m o l ) のジクロロメタン ( 2 0 m L ) 溶液を、室温にてトリフルオロ酢酸 ( 1 0 m L ) で処理した。1時間攪拌後、混合物を濃縮した。残留物を 1 0 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 m L ) に浸漬し、酢酸エチルで抽出した ( 1 0 m L で 3 回 ) 。有機相を合わせ、室温にて 4 - ニトロフェニル 1 , 3 - チアゾール - 5 - イルメチルカーボネート [ NaHCO<sub>3</sub> 水溶液での抽出によって 4 - ニトロフェニル 1 , 3 - チアゾール - 5 - イルメチルカーボネート塩酸塩 ( 8 5 7 m g 、 2 . 7 1 m m o l 、 2 . 0 当量 ) から製造 ] の酢酸エチル ( 5 m L ) 溶液で処理した。1時間攪拌後、混合物を 1 0 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 ( 2 5 m L で 5 回 ) 、 ブライン ( 2 5 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を ( クロロホルム : メタノール、 9 8 : 2 ) で溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た ( 0 . 3 9 、 3 0 % ) 。 <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8 . 7 8 ( s 、 2 H ) 、 7 . 8 4 ( s 、 2 H ) 、 7 . 3 3 - 7 . 0 4 ( m 、 1 0 H ) 、 5 . 0 0 - 4 . 8 6 ( m 、 4 H ) 、 3 . 9 8 - 3 . 8 3 ( m 、 4 H ) 、 2 . 9 0 - 2 .

10

20

30

40

50

50 (m, 9H); MS (ESI+) m/z 566 (M+H)<sup>+</sup>。

【0261】

(実施例27)

N-(2,2-ジメチルプロピル)-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

実施例26Dからの生成物(87.5mg, 0.155mmol)の1,2-ジクロロエタン(3.0mL)溶液を室温にてトリメチルアセトアルデヒド(21μL, 0.186mmol)で処理した。15分間攪拌後、混合物を酢酸(11μL, 0.181mmol)と、次に水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(53mg, 0.248mmol)で処理した。室温で24時間攪拌後、混合物を10%NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5.0mL)で処理し、酢酸エチルで抽出した(10mLで3回)。酢酸エチル抽出液を合わせ、ブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、クロロホルムで溶離を行うシリカゲルカートリッジで精製して、標題化合物を得た(12.5mg, 13%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.73(s, 2H)、7.79(s, 2H)、7.28-7.05(m, 10H)、5.20(s, 4H)、4.88-4.76(brs, 2H)、3.90-3.66(m, 2H)、2.87(dd, 2H)、2.75-2.60(m, 2H)、2.47(d, 4H)、2.17(s, 2H)、0.78(s, 9H); MS(ESI+) m/z 636 (M+H)<sup>+</sup>。

【0262】

(実施例28)

N-(2-メチルプロピル)-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

実施例26Dからの生成物(87.5mg, 0.155mmol)、2-メチルプロパナール(17μL, 0.186mmol)、酢酸(11μL, 0.181mmol)および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(53mg, 0.248mmol)を、実施例27に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た(50mg, 52%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.72(s, 2H)、7.78(s, 2H)、7.29-7.06(m, 10H)、5.20(s, 4H)、4.77(brs, 2H)、3.83(brs, 2H)、2.88(dd, 2H)、2.70(m, 2H)、2.42(m, 4H)、2.15(d, 2H)、0.83(d, 6H); MS(ESI+) m/z 622 (M+H)<sup>+</sup>。

【0263】

(実施例29)

N-(3-メチルブチル)-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

実施例26Dからの生成物(87.5mg, 0.155mmol)、3-メチルブタナール(20μL, 0.186mmol)、酢酸(11μL, 0.181mmol)および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(53mg, 0.248mmol)を実施例27に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た(23mg, 23%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.73(s, 2H)、7.79(s, 2H)、7.29-7.07(m, 10H)、5.20(s, 4H)、4.79(brs, 2H)、3.85(m, 2H)、2.83(dd, 2H)、2.73(m, 2H)、2.43(m, 5H)、1.46(m, 2H)、1.17(m, 2H)、0.82(d, 6H); MS(ESI+) m/z 636 (M+H)<sup>+</sup>。

【0264】

(実施例30)

N-ベンジル-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミ



ノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン

実施例 26D からの生成物 (87.5 mg、0.155 mmol)、ベンズアルデヒド (19  $\mu$ L、0.186 mmol)、酢酸 (11  $\mu$ L、0.181 mmol) および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (53 mg、0.248 mmol) を実施例 27 に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (40 mg、39%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.72 (s、2H)、7.80 (s、2H)、7.32 - 6.95 (m、15H)、5.21 (s、4H)、4.65 (brs、2H)、3.93 (brs、2H)、3.56 (s、2H)、2.78 (dd、2H)、2.66 (brs、2H)、2.45 (d、4H); MS (ESI+) m/z 656 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0265】

(実施例 31)

N, N - ビス - [(2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン

(実施例 31A)

(2R) - N - tert - ブトキシカルボニル - 2 - フェニルメチルアジリジン

(2R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニル - 1 - プロパノールを、実施例 1C に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

【0266】

(実施例 31B)

N, N - ビス - [(2R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン

実施例 31A からの生成物および実施例 26A からの生成物を実施例 1D に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

20

【0267】

(実施例 31C)

N, N - ビス [(2R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [9 - フルオレニルメトキシカルボニル]アミン

31B からの生成物を実施例 26C に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

30

【0268】

(実施例 31D)

N, N - ビス - [(2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン

実施例 31C からの生成物 (1.68 g、2.4 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液を、室温にてトリフルオロ酢酸 (10 mL) で処理した。1時間攪拌後、混合物を濃縮し、10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (10 mL) を加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した (10 mL で3回)。酢酸エチル抽出液を合わせ、4 - ニトロフェニル 1, 3 - チアゾール - 5 - イルメチルカーボネート [NaHCO<sub>3</sub> 水溶液での抽出によって4 - ニトロフェニル 1, 3 - チアゾール - 5 - イルメチルカーボネート塩酸塩 (1.52 g、4.8 mmol) から製造] の酢酸エチル (10 mL)、トリエチルアミン (0.67 mL、4.8 mmol) 溶液および N, N - ジメチルアミノピリジン (0.58 g、4.8 mmol、2.0 当量) で処理した。室温で2時間攪拌後、混合物を10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (25 mL で5回)、ブライン (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、(クロロホルム:メタノール 99:1) で溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (0.49 g、37%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.78 (s、2H)、7.82 (s、2H)、7.33 - 7.07 (m、10H)、5.02 - 4.85 (m、4H)、4.02 - 3.84 (m、4H)、2.92 - 2.66 (m、9H); MS (ESI+) m/z 566 (M+H)<sup>+</sup>。

40

50

## 【0269】

(実施例32)

N - (2 - メチルプロピル) - N, N - ビス [ (2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例31Dからの生成物(80mg、0.141mmol)、2-メチルプロパノール(15μL、0.170mmol)、酢酸(10μL、0.166mmol)および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(48mg、0.226mmol)を実施例27に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た(40mg、44%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (s, 2H)、7.76 (s, 2H)、7.32 - 7.12 (m, 10H)、5.35 (brs, 2H)、5.18 (q, 4H)、3.97 (brs, 2H)、2.83 (brs, 2H)、2.70 (dd, 2H)、2.41 (t, 2H)、2.21 (dd, 2H)、2.00 (m, 1H)、1.87 (dd, 1H)、0.72 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 622 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0270】

(実施例33)

N - (3 - メチルブチル) - N, N - ビス [ (2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例31Dからの生成物(80mg、0.141mmol)、3-メチルブタノール(18μL、0.170mmol)、酢酸(10μL、0.166mmol)および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(48mg、0.226mmol)を実施例27に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た(40mg、45%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (s, 2H)、7.78 (s, 2H)、7.32 - 7.11 (m, 10H)、5.32 - 5.08 (m, 6H)、3.95 (brs, 2H)、2.83 (brs, 2H)、2.71 (dd, 2H)、2.48 - 2.23 (m, 4H)、1.43 (m, 2H)、1.08 (m, 2H)、0.76 (t, 6H); MS (ESI+) m/z 636 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0271】

(実施例34)

N - ベンジル - N, N - ビス [ (2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例31Dからの生成物(80mg、0.141mmol)、ベンズアルデヒド(17μL、0.170mmol)、酢酸(10μL、0.166mmol)および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(48mg、0.226mmol)を実施例27に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た(17mg、18%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (s, 2H)、7.78 (s, 2H)、7.32 - 7.08 (m, 15H)、5.12 (brs, 2H)、4.84 (brs, 2H)、4.12 (s, 2H)、3.13 (dd, 2H)、3.05 - 2.87 (m, 6H)、2.80 - 2.70 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 656 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0272】

(実施例35)

N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例1Dからの生成物(2.40g、5mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液を、室温にてトリフルオロ酢酸(10mL)で処理した。2時間攪拌後、混合物を濃縮し、室温にて酢酸エチル(10mL)、4-ニトロフェニル1,3-チアゾール-5-イルメチルカーボネート[NaHCO<sub>3</sub>水溶液での抽出によって4-ニトロフェニル1,3-チアゾール-5-イルメチルカーボネート塩酸塩(3.46g、10.9mmol)から製造]溶液、トリエチルアミン(1.52mL、10.9mmol)、およびN,N-ジメチルアミノピリジン(1.21g、9.9mmol)で処理した。18時間攪拌後、混合物を10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(50mLで5回)、ブライン(50mL)で洗浄し、

40

50

硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、(クロロホルム：メタノール、98：2)で溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(1.18g、42%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) 8.75(s、2H)、7.83(s、2H)、7.32-6.93(m、10H)、5.33-5.03(m、5H)、4.93(brs、2H)、3.92(brs、2H)、2.89-2.62(m、6H)、2.58(dd、2H); MS(ESI+) m/z 566(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0273】

(実施例36)

N-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニル)-N,N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

実施例35からの生成物(30mg、0.053mmol)の酢酸エチル(2mL)溶液を、室温にて4-ニトロフェニル1,3-チアゾール-5-イルメチルカーボネート溶液[NaHCO<sub>3</sub>水溶液での抽出によって4-ニトロフェニル1,3-チアゾール-5-イルメチルカーボネート塩酸塩(18mg、0.058mmol)から製造]、トリエチルアミン(15μL、0.106mmol)およびN,N-ジメチルアミノピリジン(6mg、0.053mmol)で処理した。18時間攪拌後、混合物を10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2mLで5回)、ブライン(2mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、(クロロホルム：メタノール、99：1)で溶離を行うシリカゲルカートリッジで精製して、標題化合物を得た(13.4mg、36%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) 8.80-8.68(m、3H)、7.81(m、3H)、7.31-6.96(m、10H)、5.27-5.05(m、6H)、4.04-3.25(m、5H)、3.11-2.98(m、2H)、2.89-2.56(m、5H); MS(ESI+) m/z 707(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0274】

(実施例37)

N-アセチル-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

実施例26Dからの生成物(50mg、0.088mmol)の1,2-ジクロロエタン(2mL)溶液を室温にてトリエチルアミン(14μL、0.097mmol)およびアセチルクロライド(6.3μL、0.088mmol)で処理した。2時間攪拌後、混合物を酢酸エチル(8mL)で処理し、10%NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mLで2回)、ブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、(クロロホルム：メタノール、99：1)で溶離を行うシリカゲルカートリッジで精製して、標題化合物を得た(32.1mg、60%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) 8.78(d、2H)、7.83(d、2H)、7.32-7.01(m、10H)、5.42(d、1H)、5.21(d、4H)、4.71(brs、1H)、4.01(brs、1H)、3.85(m、2H)、3.35(m、1H)、3.22(dd、1H)、3.00-2.55(m、5H)、1.57(s、3H); MS(ESI+) m/z 608(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0275】

(実施例38)

N-ベンゾイル-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

実施例26Dからの生成物(50mg、0.088mmol)の1,2-ジクロロエタン(2mL)溶液を、室温にてトリエチルアミン(14μL、0.097mmol)およびベンゾイルクロライド(10.3μL、0.088mmol)で処理した。2時間攪拌後、混合物を酢酸エチル(8mL)で処理し、10%NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mLで2

10

20

30

40

50

回)、ブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、(クロロホルム:メタノール、99:1)で溶離を行うシリカゲルカートリッジで精製して、標題化合物を得た(28.4 mg、48%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) 8.78(d、2H)、7.83(s、2H)、7.40-6.75(m、15H)、5.24(s、4H)、4.27(brs、2H)、3.88(brs、2H)、3.28(m、3H)、2.91(brs、1H)、2.78(brs、1H)、2.45(brs、2H); MS(ESI+) m/z 670(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0276】

(実施例39)

N-(2-メチルプロピル)-N,N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

実施例35からの生成物(180 mg、0.32 mmol)の1,2-ジクロロエタン(2.0 mL)溶液を室温にて2-メチルプロパノール(36 μL、0.38 mmol)で処理した。15分間攪拌後、混合物を室温にて酢酸(22 μL、0.38 mmol)および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(108 mg、0.51 mmol)で処理した。2時間攪拌後、混合物を10%重炭酸ナトリウム水溶液(2.0 mL)で処理し、酢酸エチルで抽出した(5 mLで3回)。酢酸エチル抽出液を合わせ、ブライン(5 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物を、(クロロホルム:メタノール、99:1)で溶離を行うシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(155 mg、78%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) 8.73(s、2H)、7.75(s、2H)、7.31-7.11(m、10H)、5.33(brs、2H)、5.18(q、4H)、3.96(brs、2H)、2.83(m、2H)、2.71(dd、2H)、2.42(t、2H)、2.21(dd、2H)、2.05-1.83(m、2H)、1.46(m、1H)、0.72(dd、6H); MS(ESI+) m/z 622(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0277】

一般手順A

実施例40から実施例58(両端を含む)を、クエスト(Quest)210合成装置(Argonaut Technologies)で同時に製造した。

## 【0278】

19個の容器をそれぞれ、室温にて1,2-ジクロロエタン(1.0 mL)、実施例35からの生成物(50 mg、0.088 mmol)および実施例40から58で下記にて挙げたアルデヒドで処理した。15分間攪拌後、各容器を室温にて酢酸(6 μL、0.106 mmol)および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(30 mg、0.141 mmol)で処理した。2時間攪拌後、各容器を10%重炭酸ナトリウム水溶液(1.0 mL)で処理し、酢酸エチルで抽出した(2.0 mLで3回)。酢酸エチル抽出液を合わせ、濃縮し、各残留物を、(クロロホルム:メタノール、99:1)で溶離を行うシリカゲルカートリッジで精製した。

## 【0279】

(実施例40)

N-(2-フェニルエチル)-N,N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

フェニルアセトアルデヒド(13 μL、0.106 mmol)を、一般手順Aに記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た(26.8 mg、収率45%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) 8.72(s、2H)、7.78(s、2H)、7.32-6.94(m、15H)、5.37-5.02(m、6H)、3.95(brs、2H)、2.90-2.59(m、5H)、2.59-2.32(m、7H); MS(ESI+) m/z 670(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0280】

(実施例41)

10

20

30

40

50

N - ( 2 - エチルブチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

2 - エチルブタナール ( 13  $\mu$ L、0.106 mmol ) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た ( 24.0 mg、収率 42% )。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.74 ( s、2H)、7.76 ( s、2H)、7.32 - 7.08 ( m、10H)、5.39 ( brs、2H)、5.18 ( q、4H)、3.95 ( brs、2H)、2.86 ( brs、2H)、2.68 ( dd、2H)、2.40 ( t、2H)、2.25 - 2.07 ( m、3H)、1.85 ( d、1H)、1.40 - 1.14 ( m、2H)、1.14 - 0.92 ( m、3H)、0.75 ( t、3H)、0.64 ( t、3H) ; MS ( ESI+ ) m/z 650 ( M+H )<sup>+</sup>。

【 0281 】

( 実施例 42 )

N - ( 4 - ペンテニル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

4 - ペンタナール ( 12  $\mu$ L、0.106 mmol ) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た ( 13.7 mg、収率 24% )。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.73 ( s、2H)、7.78 ( s、2H)、7.32 - 7.08 ( m、10H)、5.77 - 5.60 ( m、1H)、5.35 - 5.05 ( m、6H)、4.95 - 4.85 ( m、2H)、3.95 ( brs、2H)、2.84 ( brs、2H)、2.70 ( dd、2H)、2.48 - 2.23 ( m、4H)、2.23 - 2.11 ( m、1H)、2.05 - 1.77 ( m、2H)、1.37 - 1.21 ( m、3H) ; MS ( ESI+ ) m/z 634 ( M+H )<sup>+</sup>。

【 0282 】

( 実施例 43 )

N - ( 3 - カルボキシプロピル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

4 - オキソブタン酸 ( 67  $\mu$ L、0.106 mmol ) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た ( 6.6 mg、収率 11% )。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.71 ( s、2H)、7.75 ( s、2H)、7.32 - 7.06 ( m、10H)、5.73 ( d、2H)、5.14 ( q、4H)、4.05 ( brs、2H)、2.92 - 2.78 ( m、2H)、2.72 - 2.32 ( m、6H)、2.32 - 2.07 ( m、4H)、1.75 - 1.46 ( m、2H) ; MS ( ESI+ ) m/z 652 ( M+H )<sup>+</sup>。

【 0283 】

( 実施例 44 )

N - ( 1 H - イミダゾール - 4 - イルメチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

1 H - イミダゾール - 4 - カルボアルデヒド ( 11 mg、0.106 mmol ) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た ( 7.8 mg、収率 14% )。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.74 ( s、2H)、7.78 ( s、2H)、7.46 ( s、1H)、7.31 - 7.04 ( m、11H)、5.19 ( q、4H)、4.02 ( brs、2H)、3.70 ( d、1H)、3.32 ( d、1H)、2.78 - 2.62 ( m、4H)、2.52 - 2.31 ( m、4H) ; MS ( ESI+ ) m/z 646 ( M+H )<sup>+</sup>。

【 0284 】

( 実施例 45 )

N - ( 3 - ピリジニルメチル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

ニコチンアルデヒド ( 10  $\mu$ L、0.106 mmol ) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た ( 20.6 mg、収率 35% )。<sup>1</sup>H NMR ( CD

10

20

30

40

50

C1<sub>3</sub>) 8.78 - 8.37 (m, 4H)、7.83 - 7.77 (m, 2H)、7.32 - 6.98 (m, 12H)、5.35 - 5.08 (m, 6H)、4.08 (brs, 2H)、3.74 (d, 1H)、3.06 (d, 1H)、2.78 (m, 2H)、2.65 (dd, 2H)、2.44 (m, 2H)、2.30 (d, 2H); MS (ESI+) m/z 657 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0285】

(実施例46)

N - (4 - ピリジニルメチル) - N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

イソニコチンアルデヒド (10 μL、0.106 mmol) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (13.1 mg、収率 23%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.78 - 8.52 (m, 2H)、7.84 - 7.69 (m, 2H)、7.38 - 6.99 (m, 12H)、5.38 - 5.08 (m, 6H)、4.08 (brs, 2H)、3.74 (d, 1H)、3.08 (d, 1H)、2.78 (m, 2H)、2.65 (dd, 2H)、2.45 (m, 2H)、2.29 (d, 2H); MS (ESI+) m/z 657 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0286】

(実施例47)

N - (1H - ピロール - 2 - イルメチル) - N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

1H - ピロール - 2 - カルボアルデヒド (10 mg、0.106 mmol) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (14.1 mg、25% 収率)。MS (ESI+) m/z 566 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0287】

(実施例48)

N - ブチル - N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

ブタナール (10 μL、0.106 mmol) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (21.6 mg、収率 39%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (s, 2H)、7.78 (s, 2H)、7.32 - 7.08 (m, 10H)、5.33 - 5.07 (m, 6H)、3.94 (brs, 2H)、3.72 (m, 1H)、2.84 (brs, 2H)、2.70 (dd, 2H)、2.48 - 2.22 (m, 4H)、2.14 (m, 1H)、1.23 - 1.05 (m, 4H)、0.78 (t, 3H); MS (ESI+) m/z 622 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0288】

(実施例49)

N - オクチル - N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

オクタナール (17 μL、0.106 mmol) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (19.2 mg、収率 32%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (s, 2H)、7.78 (s, 2H)、7.32 - 7.08 (m, 10H)、5.34 - 5.05 (m, 6H)、3.95 (brs, 2H)、2.83 (brs, 2H)、2.71 (dd, 2H)、2.48 - 2.33 (m, 4H)、2.18 (m, 1H)、1.37 - 1.02 (m, 12H)、0.88 (t, 3H); MS (ESI+) m/z 678 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0289】

(実施例50)

N - [ (2, 5 - ジメトキシテトラヒドロ - 3 - フラニル) メチル ] - N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

50

2, 5 - ジメトキシテトラヒドロ - 3 - フランカルボキシアルデヒド (17  $\mu$ L, 0.106 mmol) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (16.2 mg、収率 26%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (s, 2H)、7.78 (s, 2H)、7.32 - 7.08 (m, 10H)、5.45 - 4.88 (m, 7H)、4.67 (m, 1H)、3.93 (brs, 2H)、3.45 - 3.14 (m, 6H)、2.88 - 1.93 (m, 12H); MS (ESI+) m/z 710 (M+H)<sup>+</sup>。

【0290】

(実施例 51)

N - (シクロプロピルメチル) - N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

シクロプロパンカルボアルデヒド (8  $\mu$ L, 0.106 mmol) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (22.9 mg、収率 42%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (s, 2H)、7.78 (s, 2H)、7.32 - 7.08 (m, 10H)、5.32 - 5.07 (m, 6H)、3.95 (brs, 2H)、2.85 (brs, 2H)、2.72 (dd, 2H)、2.58 - 2.38 (m, 6H)、2.15 - 2.02 (m, 1H)、0.58 (m, 1H)、0.30 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 620 (M+H)<sup>+</sup>。

【0291】

(実施例 52)

N - (3, 5, 5 - トリメチルヘキシル) - N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

3, 5, 5 - トリメチルヘキサナール (19  $\mu$ L, 0.106 mmol) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (23.6 mg、収率 39%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (s, 2H)、7.78 (s, 2H)、7.32 - 7.10 (m, 10H)、5.34 - 5.05 (m, 5H)、3.95 (brs, 2H)、2.83 (brs, 2H)、2.78 - 2.65 (m, 2H)、2.48 - 2.12 (m, 6H)、1.39 - 0.92 (m, 5H)、0.92 - 0.74 (m, 7H)、0.85 (s, 3H)、0.82 (s, 3H); MS (ESI+) m/z 692 (M+H)<sup>+</sup>。

【0292】

(実施例 53)

N - (2, 2 - ジメチル - 4 - ペンテニル) - N, N - ビス [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

2, 2 - ジメチル - 4 - ペンテナール (15  $\mu$ L, 0.106 mmol) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (7.6 mg、収率 13%)。MS (ESI+) m/z 662 (M+H)<sup>+</sup>。

【0293】

(実施例 54)

N - [ 2 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ ] エチル ] - N, N - ビス - [ (2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

tert - ブチル 2 - オキソエチルカーバメート (17  $\mu$ L, 0.106 mmol) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (19.6 mg、収率 31%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (s, 2H)、7.78 (s, 2H)、7.30 - 7.08 (m, 10H)、5.43 - 5.19 (m, 4H)、5.07 (d, 2H)、4.91 (brs, 1H)、3.96 (brs, 2H)、3.71 (m, 1H)、3.29 (m, 1H)、3.04 (m, 2H)、2.82 (dd, 2H)、2.73 - 2.18 (m, 5H)、1.49 (s, 1H)、1.42 (d, 9H); MS (ESI+) m/z 709 (M+H)<sup>+</sup>。

【0294】

10

20

30

40

50

(実施例 55)

N - [ 3 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 2 - メチルプロピル ] - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

3 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル ) - 2 - メチルプロパノール ( 25  $\mu$ L、0.106 mmol ) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た ( 28.5 mg、収率 43% )。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.67 ( d、2H )、7.68 ( d、2H )、7.33 - 7.08 ( m、10H )、6.68 ( m、1H )、6.55 - 6.40 ( m、2H )、5.93 ( s、2H )、5.53 - 4.90 ( m、6H )、3.99 ( br s、2H )、2.93 - 2.61 ( m、4H )、2.53 - 1.72 ( m、7H )、1.25 ( t、1H )、0.65 ( m、3H ) ; MS ( ESI+ ) m/z 742 ( M+H )<sup>+</sup>。

【 0295 】

(実施例 56)

N - ( 6 - メトキシ - 6 - オキソヘキシル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

6 - オキソヘキサン酸メチル ( 15  $\mu$ L、0.106 mmol ) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た ( 16.9 mg、収率 28% )。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.75 ( s、2H )、7.78 ( s、2H )、7.32 - 7.10 ( m、10H )、5.41 - 5.04 ( m、6H )、3.95 ( br s、2H )、2.84 ( br s、2H )、2.69 ( dd、2H )、2.49 - 2.08 ( m、8H )、1.62 - 1.43 ( m、5H )、1.33 - 1.05 ( m、4H ) ; MS ( ESI+ ) m/z 694 ( M+H )<sup>+</sup>。

【 0296 】

(実施例 57)

N - [ 4 - エトキシ - 2 - ( エトキシカルボニル ) - 4 - オキソブチル ] - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

2 - ホルミルコハク酸ジエチル ( 30  $\mu$ L、0.106 mmol ) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た ( 15.4 mg、収率 23% )。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 8.73 ( s、2H )、7.78 ( m、2H )、7.32 - 7.06 ( m、10H )、5.45 - 4.94 ( m、6H )、4.25 - 3.80 ( m、5H )、2.95 - 2.20 ( m、11H )、1.32 - 1.11 ( m、6H ) ; MS ( ESI+ ) m/z 752 ( M+H )<sup>+</sup>。

【 0297 】

(実施例 58)

N - ( 3 , 5 - ジ tert - ブチル - 2 - ヒドロキシベンジル ) - N , N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

3 , 5 - ジ tert - ブチル - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド ( 25 mg、0.106 mmol ) を、一般手順 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た ( 7.8 mg、収率 11% )。<sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) 9.82 ( s、1H )、8.72 ( s、2H )、7.75 ( s、2H )、7.32 - 7.08 ( m、11H )、6.72 ( d、1H )、5.36 ( d、2H )、4.98 ( d、2H )、4.25 ( br s、2H )、4.15 ( d、2H )、2.98 - 2.59 ( m、5H )、2.18 ( dd、2H )、1.58 - 1.23 ( m、21H ) ; MS ( ESI+ ) m/z 784 ( M+H )<sup>+</sup>。

【 0298 】

一般手順 B

実施例 59 から実施例 66 ( 両端を含む ) を、クエスト 210 合成装置 ( Argonaut Technologies ) で同時に製造した。

10

20

30

40

50



## 【0299】

8個の容器をそれぞれ、室温にて1, 2-ジクロロエタン(1.0 mL)、実施例26からの生成物(50 mg、0.088 mmol)および実施例59から66で下記にて挙げたアルデヒドで処理した。15分間攪拌後、各容器を室温にて酢酸(6 μL、0.106 mmol)および水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム(30 mg、0.141 mmol)で処理した。2時間攪拌後、各容器を10%重炭酸ナトリウム水溶液(1.0 mL)で処理し、酢酸エチルで抽出した(2.0 mLで3回)。酢酸エチル抽出液を合わせ、濃縮し、各残留物を、(クロロホルム:メタノール、99:1)で溶離を行うシリカゲルカートリッジで精製した。

## 【0300】

(実施例59)

N-(2-ナフチルメチル)-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

2-ナフトアルデヒド(17 mg、0.106 mmol)を、一般手順Bに記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た(36.5 mg、収率59%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) 8.71(s, 2H)、7.81(s, 2H)、7.86-6.93(m, 17H)、5.21(s, 4H)、4.66(brs, 2H)、3.98(brs, 2H)、3.71(s, 2H)、2.78(dd, 2H)、2.66(brs, 2H)、2.49(m, 4H); MS(ESI+) m/z 706 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0301】

(実施例60)

N-(3-フェノキシベンジル)-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)]アミン

3-フェノキシベンズアルデヒド(19 μL、0.106 mmol)を、一般手順Bに記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た(29.7 mg、収率45%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) 8.69(s, 2H)、7.78(s, 2H)、7.48-6.84(m, 19H)、5.21(s, 4H)、4.65(brs, 2H)、3.93(brs, 2H)、3.52(s, 2H)、2.78(dd, 2H)、2.67(brs, 2H)、2.45(m, 4H); MS(ESI+) m/z 748 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0302】

(実施例61)

N-(3-キノリニルメチル)-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

3-キノリンカルボアルデヒド(17 mg、0.106 mmol)を、一般手順Bに記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た(15.0 mg、収率24%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) 8.95-6.97(m, 18H)、5.21(s, 4H)、4.94(d, 2H)、4.67(brs, 2H)、4.02(brs, 2H)、3.78(s, 2H)、2.80(dd, 2H)、2.63(brs, 2H)、2.52(d, 4H); MS(ESI+) m/z 707 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0303】

(実施例62)

N-(3-メトキシベンジル)-N-[(2R)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-N-[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

3-メトキシベンズアルデヒド(13 μL、0.106 mmol)を、一般手順Bに記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た(24.9 mg、収率41%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) 8.72(s, 2H)、7.79(s, 2H)、7.28-6.9

10

20

30

40

50

9 (m, 1H), 6.85 - 6.75 (m, 3H), 5.20 (s, 4H), 4.66 (brs, 2H), 3.92 (brs, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.79 (dd, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.45 (d, 4H); MS (ESI+) m/z 686 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0304】

(実施例63)

N - (3, 4 - ジメトキシベンジル) - N - [(2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン

3, 4 - ジメトキシベンズアルデヒド (18 mg, 0.106 mmol) を、一般手順 B に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (24.2 mg, 収率 38%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.71 (s, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.28 - 6.99 (m, 10H), 6.87 - 6.67 (m, 3H), 5.19 (s, 4H), 4.66 (brs, 2H), 3.93 (brs, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.80 (dd, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.44 (d, 4H); MS (ESI+) m/z 716 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0305】

(実施例64)

N - [4 - (3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ)ベンジル] - N - [(2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン

20

4 - [3 - (ジメチルアミノ)プロポキシ]ベンズアルデヒド (22 μL, 0.106 mmol) を、一般手順 B に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (13.0 mg, 収率 19%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.72 (s, 2H), 7.86 - 7.78 (m, 4H), 7.24 - 6.73 (m, 10H), 5.21 (s, 4H), 4.65 (brs, 2H), 4.05 (dt, 3H), 3.92 (brs, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.77 (dd, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 5H), 2.25 (s, 6H), 1.97 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 757 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0306】

(実施例65)

N - (4 - ジメチルアミノベンジル) - N - [(2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン

4 - ジメチルアミノベンズアルデヒド (16 mg, 0.106 mmol) を、一般手順 B に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (15.0 mg, 収率 24%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.72 (s, 2H), 7.80 (s, 2H), 7.28 - 6.98 (m, 12H), 6.61 (d, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.68 (brs, 2H), 3.92 (brs, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.78 (dd, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.42 (d, 4H); MS (ESI+) m/z 699 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0307】

(実施例66)

N - [(6 - メトキシ - 2 - ナフチル)メチル] - N - [(2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル] - N - [(2S) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン

6 - メトキシ - 2 - ナフトアルデヒド (20 mg, 0.106 mmol) を、一般手順 B に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (32.5 mg, 収率 50%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.71 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.65 -

50

6.95 (m, 16H)、5.21 (s, 4H)、4.66 (brs, 2H)、3.97 (brs, 2H)、3.93 (s, 3H)、3.67 (S, 2H)、2.78 (dd, 2H)、2.68 (m, 2H)、2.48 (m, 4H); MS (ESI+) m/z 736 (M+H)<sup>+</sup>。

【0308】

一般手順 C

実施例 67 から実施例 69 を、クエスト 210 合成装置 (Argonaut Technologies) で同時に製造した。

【0309】

3 個の容器をそれぞれ、メタノール (1.0 mL)、実施例 1D からの生成物 (50 mg、0.103 mmol、1.0 当量) および実施例 67 から 69 で下記にて挙げたアルデヒドで処理した。15 分間攪拌後、各容器を室温にて酢酸 (1 滴) および水素化シアノホウ素ナトリウム (14 mg、0.227 mmol、2.2 当量) で処理した。18 時間攪拌後、各容器を濃縮し、残留物を酢酸エチル (3 mL) で処理した。酢酸エチルを水で洗浄し (3 mL で 2 回)、濃縮した。各残留物をメチレンクロライド (1.5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) で処理した。室温で 1 時間攪拌後、各混合物を濃縮し、酢酸エチル (3 mL) で処理し、5% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄した (3 mL で 2 回)。酢酸エチル混合物を、室温にて 4-ニトロフェニル 1,3-チアゾール-5-イルメチルカーボネート [NaHCO<sub>3</sub> 水溶液での抽出によって 4-ニトロフェニル 1,3-チアゾール-5-イルメチルカーボネート塩酸塩 (72 mg、0.227 mmol、2.2 当量) から製造]、トリエチルアミン (32 μL、0.227 mmol、2.2 当量) および N,N-ジメチルアミノピリジン (25 mg、0.206 mmol、2.0 当量) で処理した。18 時間攪拌後、各混合物を 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し (5 mL で 6 回)、濃縮した。各残留物を、クロロホルムで溶離を行うシリカゲルカートリッジを用いて精製した。

【0310】

(実施例 67)

N-(3-メチルブチル)-N,N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

3-メチルブタナール (11 μL、0.103 mmol) を、一般手順 C に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (19 mg、収率 29%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (s, 2H)、7.78 (s, 2H)、7.32-7.08 (m, 10H)、5.32-5.06 (m, 4H)、3.95 (brs, 2H)、2.92-2.58 (m, 4H)、2.48-2.23 (m, 4H)、2.23-2.09 (m, 1H)、1.49-0.81 (m, 6H)、0.77 (t, 6H); MS (ESI+) m/z 636 (M+H)<sup>+</sup>。

【0311】

(実施例 68)

N-ベンジル-N,N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イルメトキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミン

ベンズアルデヒド (11 μL、0.103 mmol) を、一般手順 C に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (14 mg、収率 21%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.74 (s, 2H)、7.78 (s, 2H)、7.30-7.01 (m, 15H)、5.39 (s, 2H)、5.34-5.12 (m, 4H)、4.06 (brs, 2H)、3.74 (d, 1H)、3.04 (d, 1H)、2.94-2.72 (m, 2H)、2.64 (dd, 2H)、2.53-2.37 (m, 2H)、2.28 (dd, 2H); MS (ESI+) m/z 656 (M+H)<sup>+</sup>。

【0312】

(実施例 69)

N-(シクロヘキシルメチル)-N,N-ビス[(2S)-2-(チアゾール-5-イ

10

20

30

40

50

ルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン

シクロヘキシルアルデヒド (13  $\mu$ L、0.103 mmol) を、一般手順 C に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た (26 mg、収率 38%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.73 (s、2H)、7.76 (s、2H)、7.32 - 7.11 (m、10H)、5.39 (s、2H)、5.34 (brs、2H)、5.28 - 5.04 (m、4H)、3.95 (brs、2H)、2.85 (brs、2H)、2.68 (dd、2H)、2.38 (t、2H)、2.22 (dd、2H)、2.08 (dd、1H)、1.91 - 1.81 (m、1H)、1.75 - 1.57 (m、2H)、1.50 - 1.37 (m、2H)、1.21 - 0.95 (m、4H); MS (ESI+) m/z 662 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0313】

(実施例 70)

N - エチル - N, N - ビス [ (2R) - 2 - (チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン

## 【0314】

(実施例 70A)

(2R) - N - tert - ブトキシカルボニル - 2 - フェニルメチルアジリジン

(2R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニル - 1 - プロパノールを、実施例 1C に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

## 【0315】

(実施例 70B)

tert - ブチル (1R) - 1 - ベンジル - 2 - (ベンジルアミノ) エチルカーバメート

実施例 70A からの生成物 (1.77 g、7.6 mmol) のトルエン (15 mL) 溶液を、封管中、ベンジルアミン (8.4 mL、76 mmol) で処理した。100 °C で 4 日間加熱後、混合物を放冷して室温とし、濃縮した。残留物を酢酸エチル (50 mL) に溶かし、酢酸エチルを 10% クエン酸 (50 mL で 2 回) およびブライン (50 mL) で洗浄した。沈澱がブラインから析出した。ブライン洗浄液を濾過し、フィルターケーキを酢酸エチルに溶かした。全ての酢酸エチル溶液を合わせ、10% NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (100 mL で 2 回)、ブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮して、標題化合物を白色固体として得た (2.58 g)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.49 - 7.12 (m、10H)、4.98 (m、1H)、4.00 (brs、1H)、3.87 (q、2H)、2.94 - 2.73 (m、5H); MS (ESI+) m/z 341 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0316】

(実施例 70C)

tert - ブチル (1R) - 2 - アミノ - 1 - ベンジルエチルカーバメート

実施例 70B からの生成物 (3.36 g、9.9 mmol) のメタノール (10 mL) を、水素雰囲気 (4 気圧) 下に 50 °C にて 20% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (湿潤品) (335 mg) で処理した。3.25 時間後、溶液を濾過し、濾液を濃縮した。残留物を減圧下に乾燥させて、標題化合物を白色固体として得た (2.46 g)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) 7.32 - 7.12 (m、5H)、6.54 (d、1H)、3.53 (m、1H)、2.79 - 2.69 (dd、2H)、2.66 - 2.50 (m、4H)、1.31 (s、9H); MS (ESI+) m/z 251 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0317】

(実施例 70D)

N, N - ビス [ (2R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - フェニルプロピル]アミン

実施例 70C からの生成物および実施例 70A からの生成物を実施例 1D に記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

10

20

30

40

50

## 【0318】

(実施例70E)

N, N - ビス [ ( 2 R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - エチルアミン

実施例70Dからの生成物を、実施例1Eに記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

## 【0319】

(実施例70F)

N - エチル - N, N - ビス [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例70Eからの生成物(87mg、0.17mmol)のジクロロメタン(1.8mL)溶液を室温にてトリフルオロ酢酸(1.0mL)で処理した。2時間攪拌後、混合物を濃縮し、10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2.4mL)で処理した。水溶液を酢酸エチルで抽出した(3mLで3回)。酢酸エチル抽出液を合わせ、炭酸4-ニトロフェニル1,3-チアゾール-5-イルメチル[NaHCO<sub>3</sub>水溶液での抽出によって炭酸4-ニトロフェニル1,3-チアゾール-5-イルメチル塩酸塩(100mg、0.36mmol)から製造]の酢酸エチル(6mL)溶液で処理した。60℃で18時間加熱後、混合物を放冷して室温とし、濃縮した。残留物を(クロロホルム:メタノール、98:2)で溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(33.5mg、31%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.76(s、2H)、7.85(s、2H)、7.32-7.09(m、10H)、5.37-5.17(m、6H)、4.15(brs、2H)、3.61-2.65(m、10H)、1.24(t、3H); MS(ESI+) m/z 594(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0320】

(実施例71)

N - エチル - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

(実施例71A)

N - [ ( 2 R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例70Cからの生成物および実施例1Cからの生成物を、実施例1Dに記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

## 【0321】

(実施例71B)

N - [ ( 2 R ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - エチルアミン

実施例71Aからの生成物を、実施例1Eに記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。

## 【0322】

(実施例71C)

N - エチル - N - [ ( 2 R ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] - N - [ ( 2 S ) - 2 - ( チアゾール - 5 - イルメトキシカルボニルアミノ ) - 3 - フェニルプロピル ] アミン

実施例71Bからの生成物(86mg、0.17mmol)のジクロロメタン(1.8mL)溶液を、室温にてトリフルオロ酢酸(1.0mL)で処理した。2時間攪拌後、混合物を濃縮し、10%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2.4mL)で処理した。水系混合物を酢酸エチルで抽出した(3mLで3回)。酢酸エチル抽出液を合わせ、炭酸4-ニトロフェニル

10

20

30

40

50

1,3-チアゾール-5-イルメチル[NaHCO<sub>3</sub>水溶液での抽出によって炭酸4-ニトロフェニル1,3-チアゾール-5-イルメチル塩酸塩(99mg、0.35mmol)から製造]の酢酸エチル(6mL)溶液で処理した。60で18時間加熱後、混合物を放冷して室温とし、濃縮した。残留物を(クロロホルム:メタノール、98:2)で溶離を行うシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(34.1mg、32%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 8.78(s、2H)、7.85(s、2H)、7.32-7.05(m、10H)、5.40-5.17(m、6H)、4.20(br s、2H)、3.49-2.55(m、10H)、0.85(t、3H); MS(ESI+) m/z 594(M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0323】

「治療上許容される塩」または「製薬上許容される塩」という用語は、製薬上許容される無機および有機酸および塩基から誘導される両性イオンまたは塩を説明するものであり、過度の毒性、刺激およびアレルギー応答を生じることなく具体的に記載された化合物の遊離酸または塩基の生物学的有効性を保持し、妥当な利益/リスク比を有し、所期の使用に効果的であり、生理的にも他の形でも望ましくないものではなく、本明細書で使用される場合に、「治療上許容される塩」または「製薬上許容される塩」という用語は、当業界で公知の塩を指す。例えばバージラ(S. M. Berge et al.)は、製薬上許容される塩について詳細に説明している(J. Pharmaceutical Sciences, 66: p1-19, 1977)。

#### 【0324】

従って本発明の化合物は、無機または有機酸から誘導される塩の形で用いることができる。これらの塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンズルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンズルホン酸塩(イセチオン酸塩)、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンズルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンズルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンズルホン酸塩およびウンデカン酸塩などがあるが、これらに限定されるものではない。さらに、塩基性窒素含有基は、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、プロピルおよびブチルなどの低級アルキルハライド; 硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルなどのジアルキル硫酸塩、塩化、臭化およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルなどの長鎖ハライド、臭化ベンジルおよびフェネチルなどのアラルキルハライド等の薬剤で4級化することができる。そうして、水もしくは油溶解性もしくは分散性の製造物が得られる。製薬上許容される酸付加塩を形成するのに用いることができる酸の例には、塩酸、硫酸およびリン酸などの無機酸ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸およびクエン酸などの有機酸などがある。他の塩には、ナトリウム、カリウム、カルシウムもしくはマグネシウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属または有機塩基との塩などがある。

#### 【0325】

本発明の化合物もしくは化合物の組み合わせ、それらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩もしくは組み合わせならびに化合物またはシトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝されるそれらの製薬上許容される塩の投与は、ヒトにおいてシトクロムP450モノオキシゲナーゼによって代謝される化合物の薬物動態(すなわち、半減期延長、ピーク血漿濃度に至る時間の増加、血中レベルの上昇)を改善する上で有用である。

#### 【0326】

併用投与する場合、本発明の化合物もしくは化合物の組み合わせ(またはそれらの製薬上許容される塩、プロドラッグ、プロドラッグの塩または組み合わせ)ならびにシトクロ

10

20

30

40

50

ム P 4 5 0 モ ノ オ キ シ ゲ ナ ー ゼ に よ っ て 代 謝 さ れ る 化 合 物 ( も し く は そ れ の 製 薬 上 許 容 さ れ る 塩 ) は 、 同 時 ま た は 異 な る 時 点 で 投 与 さ れ る 別 個 の 医 薬 組 成 物 と し て 製 剤 す る こ と が で き る か 、 単 一 の 医 薬 組 成 物 と し て 投 与 す る こ と が で き る 。

【 0 3 2 7 】

単一もしくは分割用量でヒトその他の哺乳動物宿主に投与される式 I、II または III の化合物の総 1 日用量は、例えば 0.001 から 300 mg / kg / 日、より普通には 0.1 から 50 mg / kg、さらにより普通には 0.1 から 25 mg / kg の量とすることができる。用量単位医薬組成物は、1 日用量を構成するその約数量を含むことができる。

【 0 3 2 8 】

ヒトその他の哺乳動物に投与されるシトクロム P 4 5 0 モ ノ オ キ シ ゲ ナ ー ゼ に よ っ て 代 謝 さ れ る 薬 剤 の 総 1 日 用 量 は 公 知 で あり、当業者が容易に決定することができる。用量単位医薬組成物は、1 日用量を構成するその約数量を含むことができる。

10

【 0 3 2 9 】

担体材料と組み合わせて、個別または組み合わせて各医薬の単一製剤を与えることができる有効成分の量は、処置を受ける宿主および特定の投与形態によって決まる。

【 0 3 3 0 】

しかしながら、特定の患者についての具体的な用量レベルは、使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時刻、投与経路、排泄速度、併用薬剤および治療対象となる特定の疾患の重度などの各種要素によって決まることは明らかであろう。

20

【 0 3 3 1 】

シトクロム P 4 5 0 モ ノ オ キ シ ゲ ナ ー ゼ に よ っ て 代 謝 さ れ る 医 薬 ( ま た は 製 薬 上 許 容 さ れ る 塩 ) お よ び 本 発 明 の 化 合 物 も し く は 化 合 物 の 組 み 合 わ せ ( ま た は そ れ ら の 製 薬 上 許 容 さ れ る 塩 、 プ ロ ド ラ ッ グ 、 プ ロ ド ラ ッ グ の 塩 も し く は 組 み 合 わ せ ) の 組 み 合 わ せ ( 個 々 の 医 薬 組 成 物 と し て 、 ま た は 単 一 の 医 薬 組 成 物 と し て ) は 、 単 独 で 投 与 す る こ と が で き る か 、 そ れ ら の 薬 剤 ( 個 々 の 医 薬 組 成 物 と し て 、 ま た は 単 一 の 医 薬 組 成 物 と し て ) が 製 薬 上 許 容 さ れ る 担 体 、 補 助 剤 、 希 釈 剤 、 媒 体 も し く は そ れ ら の 組 み 合 わ せ と 組 み 合 わ せ て 投 与 さ れ る 医 薬 組 成 物 の 形 態 で 投 与 で き る こ と は 明 ら か で あ る 。

【 0 3 3 2 】

本明細書で使用される「製薬上許容される担体、補助剤、希釈剤もしくは媒体」という用語は、無毒性で不活性の固体、半固体もしくは液体の充填剤、希釈剤、封入材料またはあらゆる種類の製剤補助剤を意味する。製薬上許容される担体として役立つ得る材料の例をいくつか挙げると、乳糖、グルコースおよびショ糖などの糖類；コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン類；セルロースならびにナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのその誘導体；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；カカオバターおよび坐剤ロウなどの賦形剤；落花生油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油および大豆油などの油類；プロピレングリコールなどのグリコール類；オレイン酸エチルおよびラウリル酸エチルなどのエステル類；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張性生理食塩水；リンゲル液；エチルアルコールおよびリン酸緩衝液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の無毒性で適合性の潤滑剤があり、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および酸化防止剤を、製剤者の判断に従って医薬組成物中に存在させることもできる。

30

40

【 0 3 3 3 】

本発明の医薬組成物は、1 以上の上記製薬上許容される担体を用いて、従来の方法で製剤することができる。

【 0 3 3 4 】

そのような本発明の医薬組成物（個々の医薬組成物として、または単一の医薬組成物と

50

して)は、所望に応じて従来の無毒性で製薬上許容される担体、補助剤および媒体を含む単位用量製剤で、経口投与、非経口投与、舌下投与、吸入噴霧、直腸投与または局所投与することができる。局所投与では、経皮貼付剤またはイオン泳動装置などの経皮投与を用いることもできる。本明細書で使用される非経口という用語は、皮下注射、静脈注射、筋肉注射、組織内注射または注入法を含むものである。

【0335】

注射製剤、例えば無菌の注射用の水系もしくは油系懸濁液を、好適な分散剤または湿展剤ならびに懸濁剤を用いて、公知の技術に従って製剤することができる。無菌の注射製剤は、無毒性で非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中の無菌注射溶液もしくは懸濁液、例えば1,3-プロパンジオール溶液であることもできる。使用可能な許容される媒体および溶媒の中には、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌の固定油を溶媒または懸濁媒体として用いる。これに関しては、あらゆる商品名の固定油も用いることが可能であり、合成のモノもしくはジグリセリドなどがある。さらには、オレイン酸などの脂肪酸を、注射剤の製造において用いることができる。

10

【0336】

薬剤の直腸投与用の坐剤は、常温では固体であるが直腸温度では液体であることから、直腸で融解して薬剤を放出するカカオバターおよびポリエチレングリコール類などの好適な非刺激性の賦形剤と薬剤を混和することで製造することができる。

【0337】

経口投与用の固体製剤は、カプセル、錠剤、丸薬、粉剤および粒剤などがあり得る。そのような固体製剤では、活性化合物は、ショ糖、乳糖もしくはデンプンなどの少なくとも1種類の不活性希釈剤と混合することができる。そのような製剤は、通常の実務として、例えばステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤のような不活性希釈剤以外の別の物質を含むこともできる。カプセル、錠剤および丸薬の場合、製剤は緩衝剤を含むこともできる。錠剤および丸薬はさらに、腸溶コーティングを用いて製造することができる。

20

【0338】

経口投与用の液体製剤には、製薬上許容される乳濁液、液剤、懸濁液、シロップおよび水のような当業界で一般に使用される希釈剤を含むエリキシル剤などがあり得る。そのような医薬組成物も、湿展剤、乳化剤および懸濁剤などの補助剤ならびに甘味剤、香味剤および芳香剤を含むこともできる。

30

【0339】

本発明の治療剤の組み合わせ(個々の医薬組成物として、または単一の医薬組成物)は、リポソームの形態で投与することもできる。当業界では公知のように、リポソームはリン脂質その他の液体物質から誘導される。リポソームは、水系媒体中に分散した単ラメラもしくは多ラメラの水和液晶によって形成される。リポソームを形成する能力を有し、無毒性で生理的に許容され、代謝可能な脂質を用いることができる。リポソーム形態での本発明の医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存剤、賦形剤などを含むことができる。好ましい脂質は、リン脂質およびホスファチジルコリン類(レシチン類)であり、天然品および合成品の両方を含む。

【0340】

リポソームを形成する方法は当業界では公知である。例えば、プレスコットの編著(Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p. 33 et seq.)を参照する。

40

【0341】

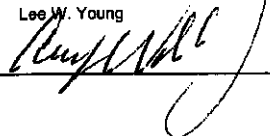
上記の内容は、本発明を説明するものに過ぎず、本発明を開示の化合物に限定するものではない。当業者には公知である変形形態および変更は、添付の特許請求の範囲で定義される本発明の範囲および性質の範囲に包含されるものである。



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 07/62906

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - B29D 31/00; D01D 5/00 (2007.01) USPC - 431/297 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 431/297 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 435/89.2; 514/314 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST(USPT,PGPB,EPAB,JPAB); DialogPRO Search Terms: thiazol, pyridine, oxazol, imidazol, cytochrome		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 6,017,928 A (KEMPF et al.) 25 January 2000 (25.01.2000) entire document, especially col 5, ln 65-68; col 3, ln 1-7; col 6, ln 30; col 31, ln 58	1-11, 28-30 12-27, 31-46
Y	US 5,142,056 A (KEMPE et al.) 25 August 1992 (25.08.1992) entire document, especially col 6, ln 9, ln 49, ln 60-62; col 10, ln 68; col 11, ln 19-24; col 96, ln 36; col 101-102	12-27 and 31-39
Y	US 2004/0039029 A1 to (ASKEW et al.) 26 February 2004 (26.02.2004) para [0013] and para[0040]	20-21 and 24-25
Y	US 6,703,403 B2 (NORBECK et al.) 9 March 2004 (09.03.2004) entire document, especially col 1, ln 15-20 and col 2, ln 10-20	40-46
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 25 August 2007 (25.08.2007)	Date of mailing of the international search report <b>28 SEP 2007</b>	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 671-272-4300 PCT OSP: 671-272-7774 	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 277/24 (2006.01)	C 0 7 D 277/24 C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
C 0 7 D 263/32 (2006.01)	C 0 7 D 263/32	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
C 0 7 D 333/16 (2006.01)	C 0 7 D 333/16	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
C 0 7 D 231/12 (2006.01)	C 0 7 D 231/12 B	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 233/64 (2006.01)	C 0 7 D 233/64 1 0 3	

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

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ケンプ, デイル・ジエイ

アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、タイラー・コート・256

(72)発明者 フレンツ, チャールズ・エイ

アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53168、セーラム、トウハンドレットトウエンティファイフス・アベニュー・8628

(72)発明者 ランドルフ, ジョン・ティー

アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、ブロードウェイ・アベニュー・304

(72)発明者 ホワン, ベギー

アメリカ合衆国、イリノイ・60045、レイク・ブラフ、ウエスト・メドウ・サークル・12560

(72)発明者 クライン, ラリー・エル

アメリカ合衆国、イリノイ・60045、レイク・フォレスト、ノース・ワシントン・ロード・26

Fターム(参考) 4C023 BA03

4C033 AD03 AD17 AD20

4C055 AA01 BA01 CA02 CA06 CA17 CB10 CB17 DA01 EA01 FA01

4C056 AA01 AB01 AC02 AD01 AE03 AF01 BA07 BB01 BC01

4C063 AA03 CC62 DD23 EE01

4C086 AA01 AA02 BB02 BC17 BC36 BC38 BC69 BC82 GA02 GA07

GA08 GA10 MA01 MA04 NA14 ZB08 ZB26 ZC20 ZC55