

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4938708号
(P4938708)

(45) 発行日 平成24年5月23日 (2012. 5. 23)

(24) 登録日 平成24年3月2日 (2012. 3. 2)

(51) Int. Cl. F I
CO 7 D 211/60 (2006. 01) CO 7 D 211/60 C S P
CO 7 D 401/06 (2006. 01) CO 7 D 401/06

請求項の数 2 (全 60 頁)

(21) 出願番号	特願2008-62381 (P2008-62381)	(73) 特許権者	509091848
(22) 出願日	平成20年3月12日 (2008. 3. 12)		ノヴォ ノルディスク アー/エス
(62) 分割の表示	特願2000-548305 (P2000-548305) の分割		デンマーク、ハウスヴェア ディーケー
原出願日	平成11年5月10日 (1999. 5. 10)		2880, ノヴォ アレー
(65) 公開番号	特開2008-156372 (P2008-156372A)	(74) 代理人	100099759
(43) 公開日	平成20年7月10日 (2008. 7. 10)		弁理士 青木 篤
審査請求日	平成20年4月10日 (2008. 4. 10)	(74) 代理人	100077517
(31) 優先権主張番号	0636/98		弁理士 石田 敬
(32) 優先日	平成10年5月11日 (1998. 5. 11)	(74) 代理人	100087871
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		弁理士 福本 積
(31) 優先権主張番号	PA 1998 00875	(74) 代理人	100087413
(32) 優先日	平成10年7月1日 (1998. 7. 1)		弁理士 古賀 哲次
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)	(74) 代理人	100111903
			弁理士 永坂 友康

最終頁に続く

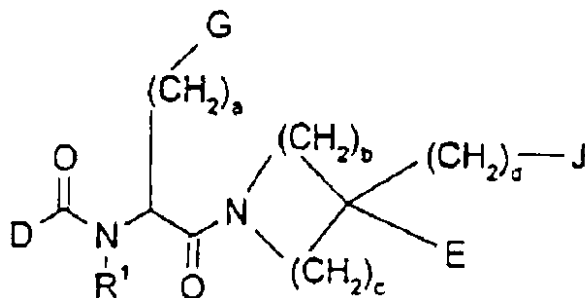
(54) 【発明の名称】 成長ホルモン放出特性を有する化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



式 I

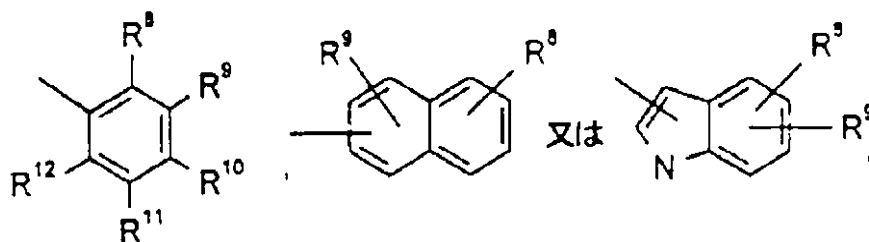
{ここで、

R¹ は水素、あるいは C₁ - 4 アルキルであり；a 及び d は 1 であり；b 及び c は独立して互いに 1, 2 又は 3 であり、但し b + c は 4 であり；

D は

$R^2-NH-(CR^3R^4)_e-(CH_2)_f-M-(CHR^5)_g-(CH_2)_h-$
 (ここで、 R^2 及び R^5 は水素であり； R^3 及び R^4 は C_{1-6} アルキルであり； h は 0 であり； f は 0 又は 1 であり； g は 0 であり； e は 1 であり； M は原子価結合又は $-CR^6=C R^7-$ であり； R^6 及び R^7 は水素である) であり；

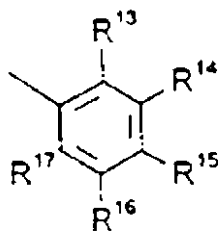
G は
 【化 2】



10

(ここで、 R^8 、 R^9 、 R^{11} 及び R^{12} は水素であり； R^{10} はフェニルである) であり；

J は
 【化 3】



20

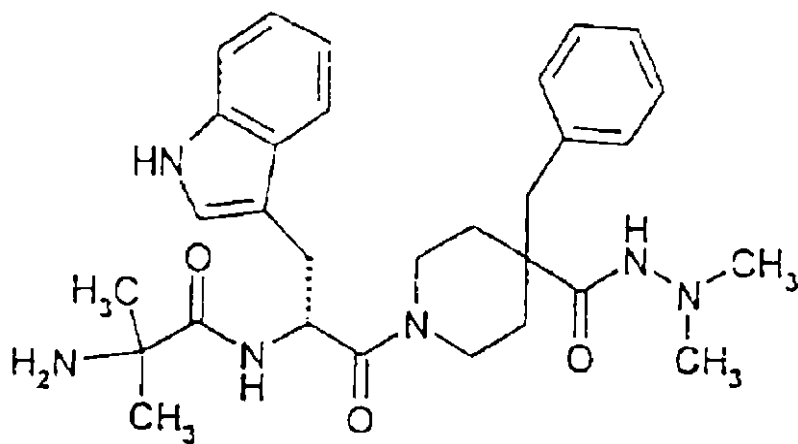
(ここで、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は水素である) であり；

E は $-CONR^{22}NR^{23}R^{24}$ (ここで、 R^{22} は水素、 C_{1-4} アルキルであり； R^{23} は C_{1-4} アルキルであり； R^{24} は水素、 C_{1-4} アルキルであり；あるいは、 R^{23} 及び R^{24} は、それらに結合している窒素原子と一緒に、ピロリジンを形成してもよい) である} の化合物又は医薬として許容されるその塩 (但し、式中、 1 又は複数のキラル炭素原子が存在するときは、 R 又は S 配置、あるいは R 及び S の混合物を表し、または、前記化合物からは以下の化合物が除かれる：

30

2-アミノ-N-[(1R)-2-[4-ベンジル-4-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-((1H-インドール-3-イル)メチル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド

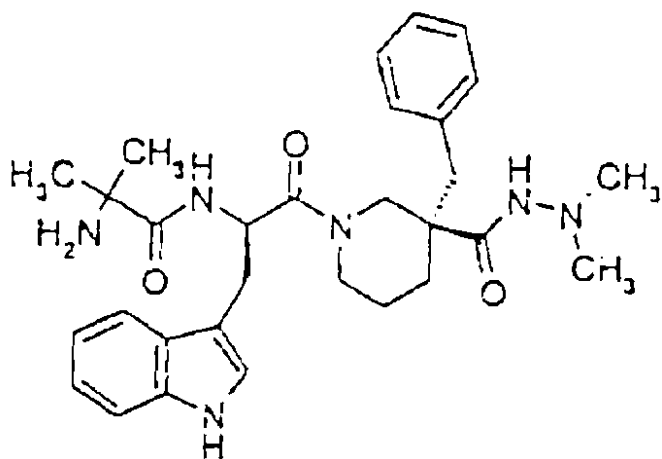
【化 4】



10

2-アミノ-N-〔(1R)-2-〔(3R)-3-ベンジル-3-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-ピペリジン-1-イル〕-1-((1H-インドール-3-イル)メチル)-2-オキソエチル〕-2-メチルプロピオンアミド
【化 5】

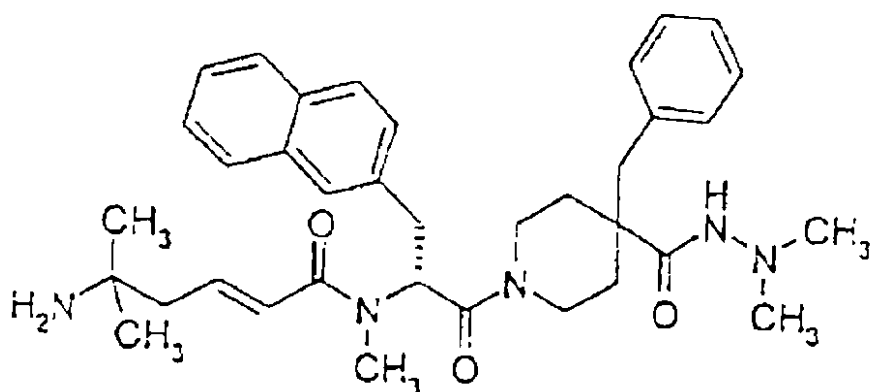
20



30

(2E)-5-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸 N-〔(1R)-2-〔4-ベンジル-4-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-イル〕-1-((2-ナフチル)メチル)-2-オキソエチル〕-N-メチルアミド

【化 6】



10

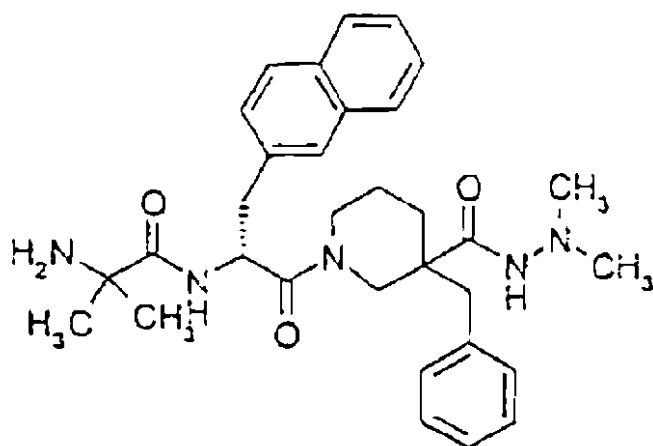
(2E)-5-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸 N-[(1R)-2-[3-ベンジル-3-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-ピペリジン-1-イル]-1-((1H-インドール-3-イル)メチル)-2-オキシエチル]アミド、

(2E)-5-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸 N-{(1R)-2-[3-ベンジル-3-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-ピペリジン-1-イル]-1-((2-ナフチル)メチル)-2-オキシエチル}-N-メチルアミド、

20

2-アミノ-N-{2-[3-ベンジル-3-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-((2-ナフチル)メチル)-2-オキシエチル}-2-メチルプロピオンアミド

【化 7】

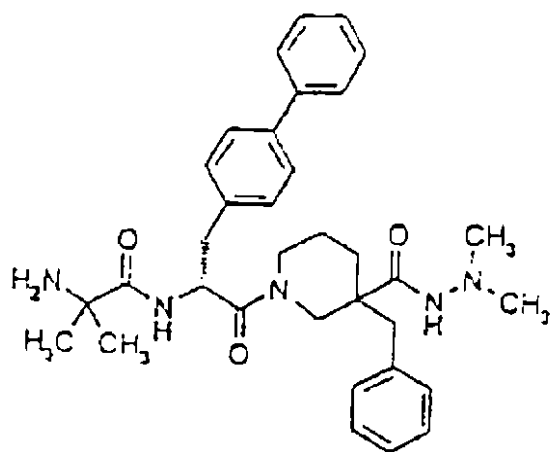


30

2-アミノ-N-{(1R)-2-[3-ベンジル-3-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-((ビフェニル-4-イル)メチル)-2-オキシエチル}-2-メチルプロピオンアミド

40

【化 8】

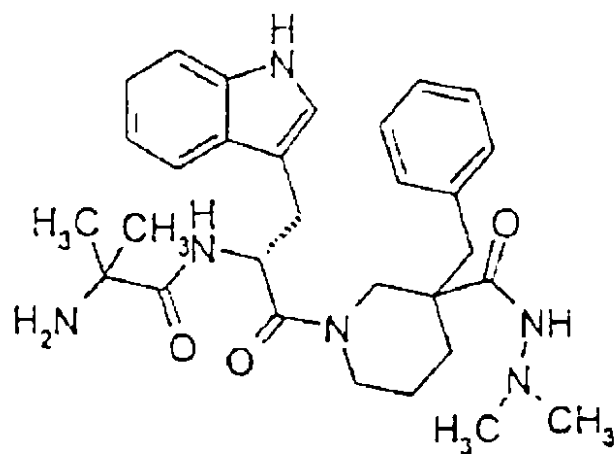


10

2-アミノ-N- { (1R) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - (N', N' - ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - ((1H - インドール - 3 - イル) メチル) - 2 - オキソエチル } - 2 - メチルプロピオンアミド

【化 9】

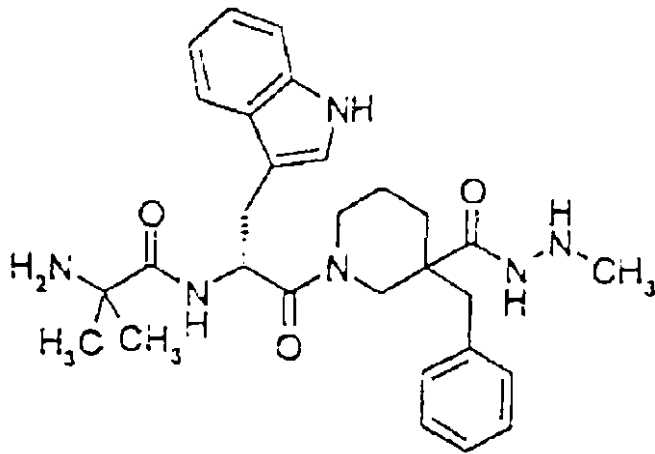
20



30

2-アミノ-N- { (1R) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - (N' - メチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - ((1H - インドール - 3 - イル) メチル) - 2 - オキソエチル } - 2 - メチルプロピオンアミド

【化 1 0】

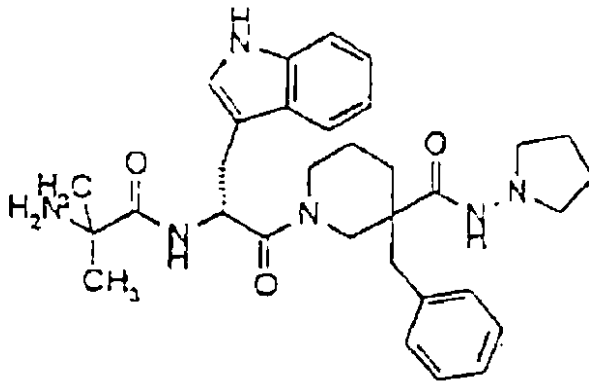


10

1-[(2R)-2-[(2S)-2-amino-2-methylpropanoyl]-1H-indol-3-yl]propan-1-one-3-benzylpiperidine-3-carboxamide (ピロリジン-1-イル) アミド

【化 1 1】

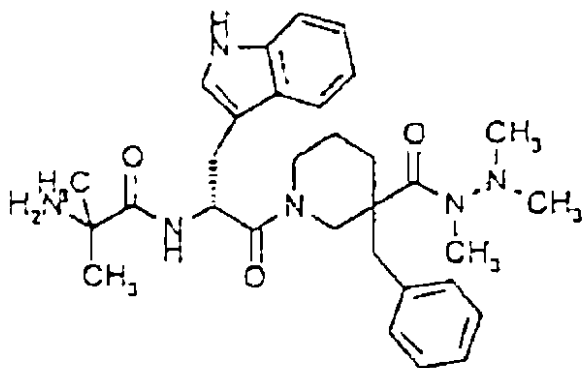
20



30

2-amino-N-{(1R)-2-[(3-benzyl-3-(N,N',N'-trimethylhydrazinyl)pyrrolidin-1-yl)]-1-[(1H-indol-3-yl)methyl]-2-oxoethyl}-2-methylpropanamide

【化 1 2】



40

)。

【請求項 2】

50

Gが、2-ナフチル又は1H-インドールである請求項1記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は新規化合物、特に4, 4位で二置換され、そして3, 3位で二置換されたピペリジン化合物、それらを含む組成物、及び成長ホルモンにおける欠乏に起因する医学的異常を治療するためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

成長ホルモンは、全ての成長することが可能な組織の成長を刺激するホルモンである。更に、成長ホルモンは代謝の過程でのたくさんの効果、例えばタンパク質合成の刺激及び遊離脂肪酸の流動化を行うこと、並びに炭水化物から脂肪酸の代謝への、エネルギー代謝における切り換えを引き起こすことが知られている。成長ホルモンにおける欠乏は多くの深刻な医学的異常、例えば小人症を招くことがある。

【0003】

成長ホルモンは下垂体から放出される。その放出は、直接的にか又は間接的にかのどちらかによる、多くのホルモン及び神経伝達物質の厳密な調節下にある。成長ホルモンの放出を、成長ホルモン放出ホルモン（GHRH）によって刺激することができ、そしてソマトスタチンによって阻害することができる。両方の場合において、前記ホルモンは視床下部から放出されるが、それらの作用は主に下垂体に位置する特定の受容体を経由して媒介される。下垂体からの成長ホルモンの放出を刺激する他の化合物もまた記述されてきた。例えばアルギニン、L-3, 4ジヒドロキシフェニルアラニン（L-ドーパ）、グルカゴン、バソプレッシン、PACAP（下垂体アデニルシクラーゼ活性ペプチド）、ムスカリン受容体作用薬及び合成ヘキサペプチド、GHRP（成長ホルモン放出ペプチド）は、下垂体への直接的な効果によってか、あるいは視床下部からのGHRH及び／又はソマトスタチンの放出に作用することによってかのどちらかにより、内因性の成長ホルモンを放出させる。

【0004】

増大した成長ホルモンのレベルが望まれる場合の疾病及び状態において、成長ホルモンのタンパク質の性質は、非経口投与以外を実行可能にしない。更に、他の直接作用する天然の分泌促進物質、例えばGHRH及びPACAPは、非経口投与が好まれるという理由で、更に長いポリペプチドである。

哺乳類における成長ホルモンのレベルを増大させるためのある化合物の使用は、例えばEP 18 072, EP 83 864, WO 89/07110, WO 89/01711, WO 89/10933, WO 88/9780, WO 83/02272, WO 91/18016, WO 92/01711, WO 93/04081, WO 9517422, WO 9517423, WO 9514666, WO 9419367, WO 9534311, WO 9602530, WO 9615148, WO 9613265, WO 9622997, WO 9635713, WO 9638471, WO 9632943, WO 9700894, WO 9706803, WO 9709060, WO 9707117, WO 9711697, WO 9722620, WO 9723508, WO 9724369、及びWO 9734604において既に提案されてきた。

【0005】

成長ホルモン放出化合物の組成物は、それらの成長ホルモン放出能力及びそれらの生物学的利用能のために重要である。従って、成長ホルモン放出特性を有する新規化合物を提供することが、本発明の目的である。更に、特異的及び／又は選択的であり、そして例えばLH, FSH, TSH, ACTH、バソプレッシン、オキシトシン、コルチゾール及び／又はプロラクチンの放出の様な副作用を全くあるいは本質的に持たない、新規の成長ホルモン放出化合物（成長ホルモン分泌促進物質）を提供することが目的である。経口での優良な生物学的利用能を有する化合物を提供することもまた目的である。

【0006】

発明の要約

本発明に従い、下垂体細胞から成長ホルモンを放出させるための、*in vitro*での通常の実験の条件下での、それらに直接作用する新規化合物の提供がある。

これらの成長ホルモン放出化合物を、特に、どの様に成長ホルモンの分泌が下垂体レベルで制御されているかを理解するための独特な研究手段として利用することが出来る。

【0007】

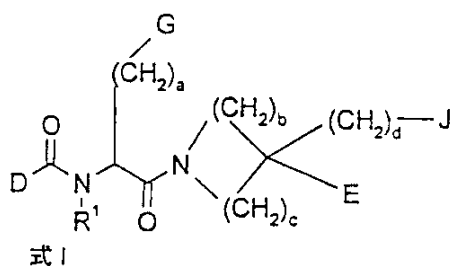
更に、本発明の成長ホルモン放出化合物はまた、内因性の成長ホルモンの放出を増大させるために *in vivo* で投与することが出来る。

発明の詳細

従って、幅広い観点において、本発明は一般式 I

【0008】

【化1】



【0009】

{ここで、

R^1 は水素、あるいは C_{1-6} アルキルであり、このアルキルは1又は複数のアリール又はヘタリールで任意に置換され；

a 及び d は独立して互いに 0, 1, 2 又は 3 であり；

b 及び c は独立して互いに 0, 1, 2, 3, 4 又は 5 であり、但し $b + c$ は 3, 4 又は 5 であり、

D は

$R^2 - NH - (CR^3 R^4)_e - (CH_2)_f - M - (CHR^5)_g - (CH_2)_h -$
 [ここで、 R^2 , R^3 , R^4 及び R^5 は独立して水素あるいは C_{1-6} アルキルであり、このアルキルは1又は複数のハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換され；あるいは、

R^2 と R^3 又は R^2 と R^4 又は R^3 と R^4 は任意に $-(CH_2)_i - U - (CH_2)_j -$ (ここで、i 及び j は独立して 1 又は 2 であり、そして U は $-O-$ 、 $-S-$ 又は原子価結合である) を形成してもよく；

h 及び f は独立して 0, 1, 2、又は 3 であり；

g 及び e は独立して 0 又は 1 であり；

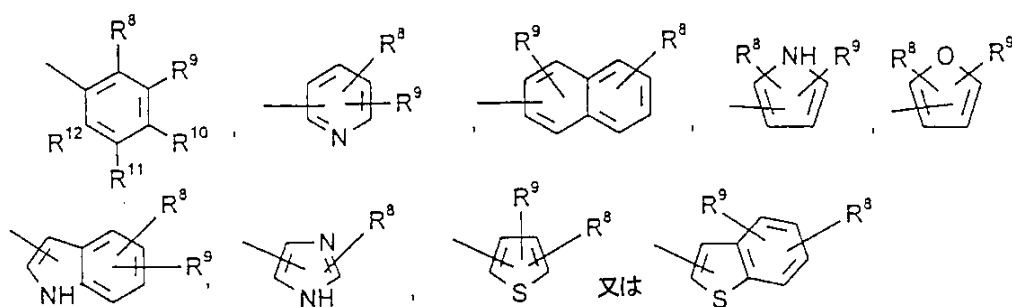
M は原子価結合、 $-CR^6 = CR^7 -$ 、アリーレン、ヘタリーレン、 $-O-$ 又は $-S-$ であり；

R^6 及び R^7 は独立して水素、あるいは 1 又は複数のアリール又はヘタリールで任意に置換される C_{1-6} アルキルである] であり；

G は $-O - (CH_2)_k - R^8$ 、

【0010】

【化 2】



10

【0011】

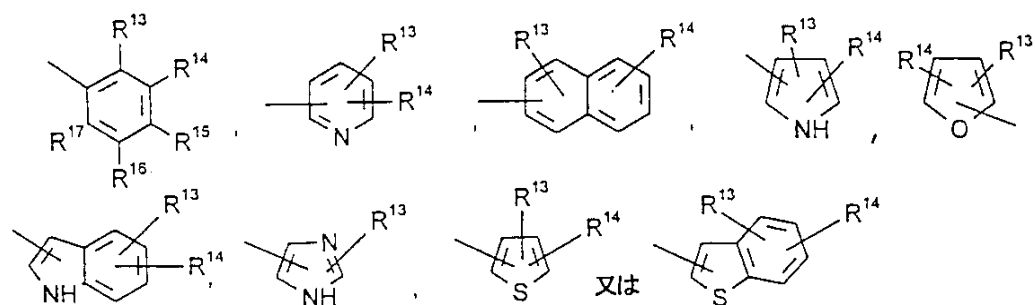
であり；

Jは $-O-(CH_2)_1-R^{13}$ 、

【0012】

【化 3】

20



30

【0013】

であり；

ここで R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は独立して互いに水素、ハロゲン、アリール、ヘタリール、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり；

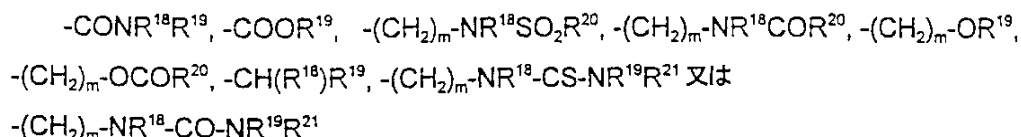
k及びlは独立して0、1又は2であり；

Eは

【0014】

40

【化 4】



10

【0015】

であり；あるいは、

E は $-\text{CONR}^{22}\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ (ここで R^{22} は水素、1 又は複数のアリール又はヘタリールで任意に置換される C_{1-6} アルキル、あるいは 1 又は複数の C_{1-6} アルキルで任意に置換されるアリール又はヘタリールであり； R^{23} は 1 又は複数のアリール又はヘタリールで任意に置換される C_{1-6} アルキル、あるいは C_{1-7} アシルであり；そして R^{24} は水素、1 又は複数のアリール又はヘタリールで任意に置換される C_{1-6} アルキルであり；あるいは 1 又は複数の C_{1-6} アルキルで任意に置換されるアリール又はヘタリールであり；あるいは、

20

R^{22} 及び R^{23} は、それらに結合している窒素原子と一緒に、1 又は複数の C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換されるヘテロ環系を形成してもよく；あるいは、

R^{22} 及び R^{24} は、それらに結合している窒素原子と一緒に、1 又は複数の C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換されるヘテロ環系を形成してもよく；あるいは、

R^{23} 及び R^{24} は、それらに結合している窒素原子と一緒に、1 又は複数の C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換されるヘテロ環系を形成してもよく；

ここで m は 0, 1, 2、又は 3 であり、

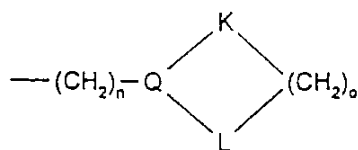
30

R^{18} , R^{19} 及び R^{21} は独立して水素、あるいはハロゲン、 $-\text{N}(\text{R}^{25})\text{R}^{26}$ (ここで R^{25} 及び R^{26} は独立して水素又は C_{1-6} アルキルである)；ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ又はアリールで任意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

あるいは R^{19} は、

【0016】

【化 5】



40

【0017】

(ここで Q は $-\text{CH}<$ 又は $-\text{N}<$ であり、

K 及び L は独立して $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{27}-$ 又は原子価結

50

合であり、ここで R^{27} は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

n 及び o は独立して 0, 1, 2, 3 又は 4 であり；

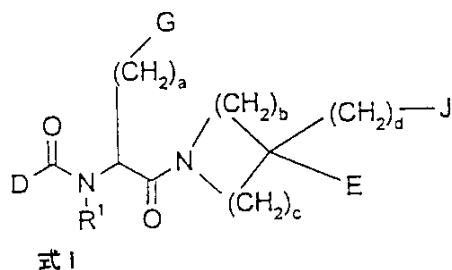
R^{20} は C_{1-6} アルキル、アリール又はヘタリールである} の化合物又は医薬として許容されるその塩に関する（但し、 M が原子価結合であるならば、 E は $-CONR^{22}NR^{23}R^{24}$ である）。

【0018】

更に狭い観点において、本発明は一般式 I

【0019】

【化6】



10

20

【0020】

{ここで、

R^1 は水素、あるいは C_{1-6} アルキルであり、このアルキルは 1 又は複数のアリール又はヘタリールで任意に置換され；

a 及び d は独立して互いに 0, 1, 2 又は 3 であり；

b 及び c は独立して互いに 0, 1, 2, 3, 4 又は 5 であり、但し $b + c$ は 3, 4 又は 5 であり、

D は

$R^2 - NH - (CR^3 R^4)_e - (CH_2)_f - M - (CHR^5)_g - (CH_2)_h -$
 [ここで、 R^2 , R^3 , R^4 及び R^5 は独立して水素あるいは C_{1-6} アルキルであり、このアルキルは 1 又は複数のハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換され；あるいは、

R^2 と R^3 又は R^2 と R^4 又は R^3 と R^4 は任意に $-(CH_2)_i - U - (CH_2)_j -$ (ここで、 i 及び j は独立して 1 又は 2 であり、そして U は $-O-$ 、 $-S-$ 又は原子価結合である) を形成してもよく；

h 及び f は独立して 0, 1, 2、又は 3 であり；

g 及び e は独立して 0 又は 1 であり；

M は $-CR^6 = CR^7 -$ 、アリーレン、ヘタリーレン、 $-O-$ 又は $-S-$ であり；

R^6 及び R^7 は独立して水素、あるいは C_{1-6} アルキルであり、このアルキルは 1 又は複数のアリール又はヘタリールで任意に置換される] であり；

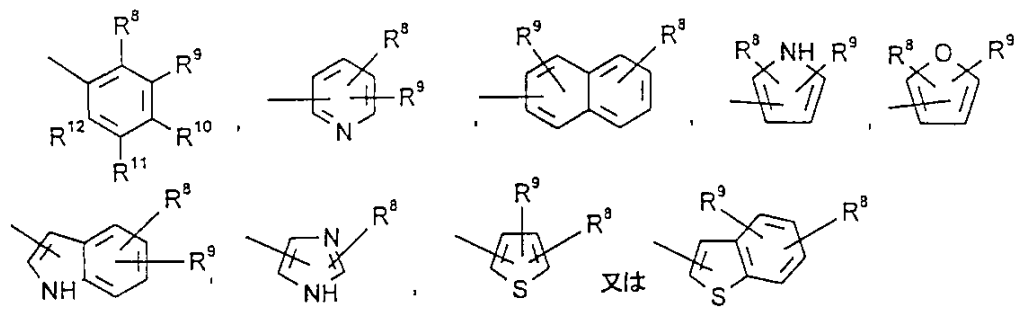
G は $-O - (CH_2)_k - R^8$ 、

【0021】

30

40

【化 7】



10

【0022】

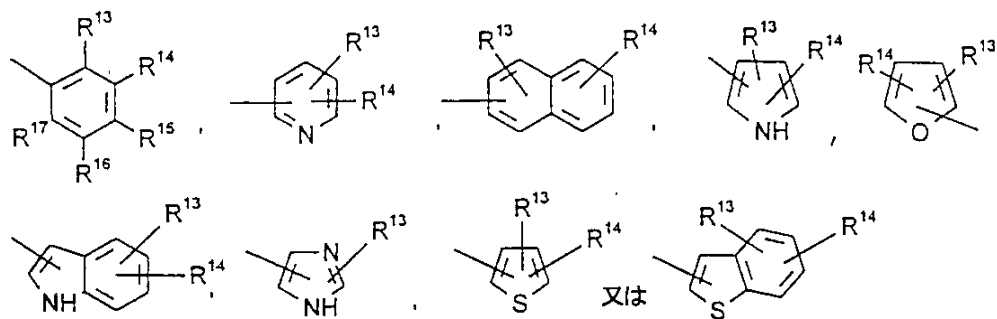
であり；

Jは $-\text{O}-(\text{CH}_2)_1-\text{R}^{13}$ 、

【0023】

【化 8】

20



30

【0024】

であり；

ここで R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は独立して互いに水素、ハロゲン、アリール、ヘタリール、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり；

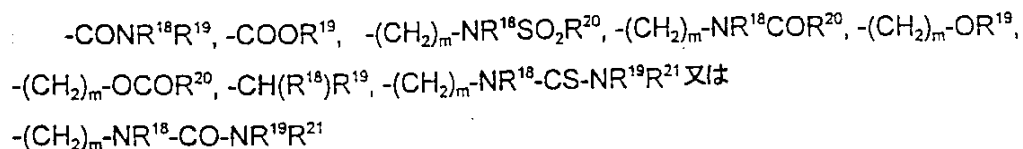
k及びlは独立して0、1又は2であり；

40

Eは

【0025】

【化 9】



10

【0026】

であり；あるいは、

Eは $-\text{CONR}^{22}\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ （ここで R^{22} は水素、1又は複数のアリール又はヘタリールで任意に置換される C_{1-6} アルキル、あるいは1又は複数の C_{1-6} アルキルで任意に置換されるアリール又はヘタリールであり； R^{23} は1又は複数のアリール又はヘタリールで任意に置換される C_{1-6} アルキル、あるいは C_{1-7} アシルであり；そして R^{24} は水素、1又は複数のアリール又はヘタリールで任意に置換される C_{1-6} アルキルであり；あるいは1又は複数の C_{1-6} アルキルで任意に置換されるアリール又はヘタリールであり；あるいは、

R^{22} 及び R^{23} は、それらに結合している窒素原子と一緒に、1又は複数の C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換されるヘテロ環系を形成してもよく；あるいは、

20

R^{22} 及び R^{24} は、それらに結合している窒素原子と一緒に、1又は複数の C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換されるヘテロ環系を形成してもよく；あるいは、

R^{23} 及び R^{24} は、それらに結合している窒素原子と一緒に、1又は複数の C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換されるヘテロ環系を形成してもよく；

ここで m は0, 1, 2、又は3であり、

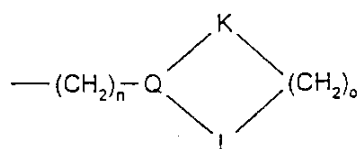
R^{18} , R^{19} 及び R^{21} は独立して水素、あるいはハロゲン、 $-\text{N}(\text{R}^{25})\text{R}^{26}$ （ここで R^{25} 及び R^{26} は独立して水素又は C_{1-6} アルキルである）；ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ又はアリールで任意に置換される C_{1-6} アルキルであり；

30

あるいは R^{19} は、

【0027】

【化10】



40

【0028】

（ここでQは $-\text{CH}<$ 又は $-\text{N}<$ であり、

K及びLは独立して $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{27}-$ 又は原子価結合であり、ここで R^{27} は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

50

n及びoは独立して0, 1, 2, 3又は4であり;

R²⁰はC₁₋₆ アルキル、アリール又はヘタリールである)である}の化合物又は医薬として許容されるその塩に関する。

【0029】

更に、式Iの化合物は、いずれかの光学異性体を、分離させ、純粋であるか又は部分的に精製された光学異性体あるいはそのラセミ混合物の形態で含んで成ることもある。1又は複数のキラル炭素原子が存在するときはいつでも、その様な1又は複数の中心はR及び/又はS配置、あるいはR及びSの混合物中に存在することができる。

【0030】

更に、式Iの化合物は、幾何異性の可能性を有する1又は複数の炭素一炭素二重結合を持つことがあり、それは特別な幾何異性体が記載されなくても、可能な立体異性体(E又はZ異性体)が本発明の範囲内に含まれることを意図する。

式Iの化合物の1つの態様において、R¹は水素である。式Iの化合物の別の態様において、R¹はC₁₋₆ アルキル、例えばC₁₋₄ アルキル、特にメチルである。

【0031】

式Iの化合物の更なる態様において、aは1である。

式Iの化合物のより更なる態様において、dは1である。

式Iの化合物の更なる態様において、bは1である。

式Iの化合物のより更なる態様において、bは2である。

式Iの化合物の更なる態様において、bは3である。

【0032】

式Iの化合物のより更なる態様において、cは1である。

式Iの化合物の更なる態様において、cは2である。

式Iの化合物のより更なる態様において、cは3である。

式Iの化合物の特定の態様において、b+cは4である。

式Iの化合物の更なる態様において、Dは、

$R^2 - NH - (CR^3 R^4)_e - (CH_2)_f - M - (CHR^5)_g - (CH_2)_h -$
[ここで、R², R³, R⁴及びR⁵は独立して水素あるいはC₁₋₆ アルキルであり、このアルキルは1又は複数のハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換され;あるいは、

R²とR³又はR²とR⁴又はR³とR⁴が任意に $-(CH_2)_i - U - (CH_2)_j -$ (ここで、i及びjは独立して1又は2であり、そしてUは-O-、-S-又は原子価結合であり)を形成してもよく;

h及びfは独立して0, 1, 2、又は3であり;

g及びeは独立して0又は1であり;

Mは $-CR^6 = CR^7 -$ 、アリーレン、ヘタリーレン、-O-又は-S-であり;

R⁶及びR⁷は独立して水素、又はC₁₋₆ アルキルである]である。1つの態様において、R²は水素である。第2の態様において、R³は水素である。第3の態様において、R³はC₁₋₆ アルキルであり、特にメチルである。更なる態様において、R⁴は水素である。より更なる態様において、R⁴はC₁₋₆ アルキルであり、特にメチルである。更なる態様において、R³及びR⁴は $-(CH_2)_i - U - (CH_2)_j -$ を形成する。より更なる態様において、iは1である。更なる態様において、iは2である。より更なる態様において、jは1である。更なる態様において、jは2である。より更なる態様において、Uは原子価結合である。更なる態様において、R³及びR⁴は $-(CH_2)_3 -$ を形成する。更なる態様において、hは0である。より更なる態様において、fは0である。更なる態様において、fは1である。更なる態様において、gは0である。より更なる態様において、eは0である。更なる態様において、eは1である。より更なる態様において、Mは $-CR^6 = CR^7 -$ 、アリーレン、-O-、又は-S-である。更なる態様において、R⁶及びR⁷は共に水素であり、あるいはR⁶及びR⁷のうち1つはメチルであり、そして一方は水素である。より更なる態様において、Mは $-CR^6 = CR^7 -$ のE異性体

10

20

30

40

50

である。更なる態様において、Mは $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。より更なる態様において、Mは $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ である。更なる態様において、Mはアリーレンであり、特にフェニレンである。

【0033】

より更なる態様における、式Iの化合物の更なる態様において、Dは、

$\text{R}^2 - \text{NH} - (\text{C}\text{R}^3\text{R}^4)_e - (\text{CH}_2)_f - \text{M} - (\text{CH}\text{R}^5)_g - (\text{CH}_2)_h -$
(ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は、独立して水素、あるいは C_{1-6} アルキルであり、このアルキルは1又は複数のハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換され；あるいは

R^2 と R^3 又は R^2 と R^4 又は R^3 と R^4 は、任意に $-(\text{CH}_2)_i-\text{U}-(\text{CH}_2)_j-$ を形成してもよく、ここで、 i 及び j は独立して1又は2であり、そしてUは $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は原子価結合であり、

h 及び f は独立して0、1、2、又は3であり；

g 及び e は独立して0又は1であり；

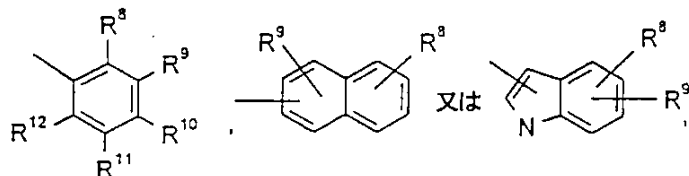
Mは原子価結合である)である。1つの態様において、 R^2 は水素である。第2の態様において、 R^3 は水素である。第3の態様において、 R^3 は C_{1-6} アルキルであり、特にメチルである。更なる態様において、 R^4 は水素である。より更なる態様において、 R^4 は C_{1-6} アルキルであり、特にメチルである。更なる態様において、 R^3 及び R^4 は $-(\text{CH}_2)_i-\text{U}-(\text{CH}_2)_j-$ を形成する。より更なる態様において、 i は1である。更なる態様において、 i は2である。より更なる態様において、 j は1である。更なる態様において、 j は2である。より更なる態様において、Uは原子価結合である。更なる態様において、 R^3 及び R^4 は $-(\text{CH}_2)_3-$ を形成する。更なる態様において、 h は0である。より更なる態様において、 f は0である。更なる態様において、 f は1である。更なる態様において、 g は0である。より更なる態様において、 e は0である。更なる態様において、 e は1である。式Iの化合物の好ましい態様において、Dは(1E)-4-アミノ-4-メチルペンター1-エニル、(1E)-4-アミノ-2,4-ジメチルペンター1-エニル、(1E)-3-(1-アミノシクロブチル)プロパー1-エニル、1-アミノ-1-メチルエチル、又は3-アミノメチルフェニルである。

【0034】

式Iの化合物のより更なる態様において、Gは、

【0035】

【化11】



【0036】

(ここで R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、独立して互いに水素、ハロゲン、アリール、ヘタリール、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシであり； k は0、1又は2である)である。更なる態様において、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} のうち1つがフェニルであり、そして残りは水素であり、特に R^{10} がフェニルである。更なる態様において、 R^8 はフェニルである。より更なる態様において、Kは1である。より更なる態様において、Gはフェニル、1-ナフチル又は2-ナフチルであり、好ましくはフェニル又は2-ナフチルである。更なる態様において、Gはベンジルオキシである。より更なる態様において

、Gは1H-インドールである。更なる態様において、Gはビフェニル-4-イルである。

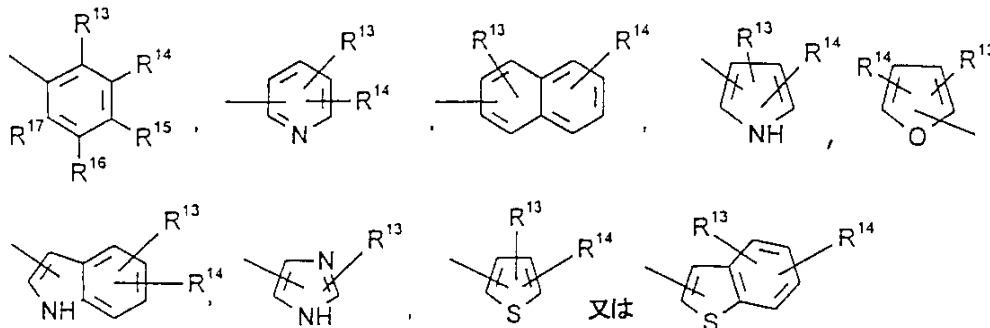
【0037】

式Iの上述の化合物において、Gは好ましくは、2-ナフチル、ベンジルオキシ、1H-インドール又はビフェニル-4-イルである。

式Iの化合物の更なる態様において、Jは

【0038】

【化12】



10

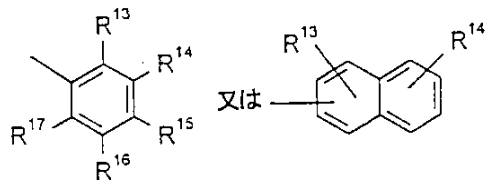
20

【0039】

であり；ここで、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 及び R^{17} は、独立して互いに水素、ハロゲン、アリール、ヘタリール、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-6} アルコキシである。更なる態様において、Jは、

【0040】

【化13】



30

40

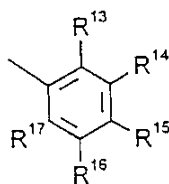
【0041】

である。

特定の態様において、Jは

【0042】

【化 1 4】



10

【0043】

である。

好ましい態様において、 R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} 及び R^{17} は全て水素である。式 I の化合物のより更なる態様において、E は $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $-\text{COOR}^{19}$ 又は $-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}^{19}$ であり、ここで m は 0, 1, 2 又は 3 であり、 R^{18} 及び R^{19} は独立して水素、あるいはハロゲン、 $-\text{N}(\text{R}^{25})\text{R}^{26}$ (ここで R^{25} 及び R^{26} は独立して水素又は C_{1-6} アルキルである) ; ヒドロキシル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ又はアリールで任意に置換される C_{1-6} アルキルである。特定の態様において、E は $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$ である。更なる態様において、 R^{18} 及び R^{19} は独立して水素又は C_{1-6} アルキルである。特定の態様において、 R^{18} 及び R^{19} のうち 1 つは水素であり、そして残りはメチルである。更なる態様において、E は $-\text{COOR}^{19}$ である。特定の態様において、 R^{19} は C_{1-6} アルキル、特にエチルである。

20

【0044】

別の態様において、E は $-\text{CONR}^{22}\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$ であり、ここで R^{22} は水素、1 又は複数のアリール又はヘタリールで任意に置換される C_{1-6} アルキル、あるいは 1 又は複数の C_{1-6} アルキルで任意に置換されるアリール又はヘタリールであり ; R^{23} は 1 又は複数のアリール又はヘタリールで任意に置換される C_{1-6} アルキル、あるいは C_{1-7} アシルであり ; そして R^{24} は水素、1 又は複数のアリール又はヘタリールで任意に置換される C_{1-6} アルキル ; あるいは 1 又は複数の C_{1-6} アルキルで任意に置換されるアリール又はヘタリールであり ; あるいは、

30

R^{22} 及び R^{23} は、それらに結合している窒素原子と一緒に、1 又は複数の C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換されるヘテロ環系を形成してもよく ; あるいは、

R^{22} 及び R^{24} は、それらに結合している窒素原子と一緒に、1 又は複数の C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換されるヘテロ環系を形成してもよく ; あるいは

R^{23} 及び R^{24} は、それらに結合している窒素原子と一緒に、1 又は複数の C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換されるヘテロ環系を形成してもよい。より更なる態様において、 R^{22} は水素である。別の態様において、 R^{22} は C_{1-6} アルキル、例えば C_{1-4} アルキルであり、特にメチルである。更なる態様において、 R^{23} は C_{1-6} アルキル、例えば C_{1-4} アルキルであり、特にメチルである。別の態様において、 R^{23} は C_{1-7} アシル、例えば C_{2-4} アシルであり、特にアセチルである。式 I の化合物のより更なる態様において、 R^{24} は水素である。式 I の化合物の別の態様において、 R^{24} は C_{1-6} アルキル、例えば C_{1-4} アルキルであり、特にメチルである。特別な態様において、 R^{22} は水素であり、そして R^{23} 及び R^{24} は C_{1-6} アルキル、例えば C_{1-4} アルキルであり、特にメチルである。更なる態様において、 R^{22} 及び R^{23} はそれらに結合している窒素原子と一緒に、1 又は複数の C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒ

40

50

ドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換されるヘテロ環系を形成してもよい。 R^{22} 及び R^{23} を含む、その様なヘテロ環系は芳香族又は非芳香族であってよく、そして例えばピラゾール、ピリダジン、トリアジン、インダゾール、フタラジン、シンノリン、ピラゾリジン、又はピラゾリンから選択されてもよい。より更なる態様において、 R^{22} 及び R^{24} は、それらに結合している窒素原子と一緒に、1又は複数の C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換されるヘテロ環系を形成する。 R^{22} 及び R^{24} を含む、その様なヘテロ環系は芳香族又は非芳香族であってもよく、そして例えばピラゾール、ピリダジン、トリアジン、インダゾール、フタラジン、シンノリン、ピラゾリジン、又はピラゾリンから選択されてもよい。式 I の化合物の更なる態様において、 R^{23} 及び R^{24} は、それらに結合している窒素原子と一緒に、1又は複数の C_{1-6} アルキル、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシル、アリール又はヘタリールで任意に置換されるヘテロ環系を形成する。 R^{22} 及び R^{23} を含む、その様なヘテロ環系は芳香族又は非芳香族であってもよく、そして例えばアジリジン、ジチアジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、イソインドリン、又はモルホリンから選択されてもよい。特定の態様において、 R^{23} 及び R^{24} は、それらに結合している窒素原子と一緒に、ピロリジンを形成する。

10

【0045】

R^{22} 及び R^{23} がヘテロ環系を形成する場合、 R^{23} 及び R^{24} は同時にヘテロ環系を形成するか、あるいは R^{24} は水素、1若しくは複数のアリール若しくはヘタリールで任意に置換される C_{1-6} アルキル、又は1若しくは複数の C_{1-6} アルキルで任意に置換されるアリール若しくはヘタリールであってもよい。

20

R^{22} 及び R^{24} がヘテロ環系を形成する場合、 R^{23} 及び R^{24} は同時にヘテロ環系を形成するか、あるいは R^{23} は1若しくは複数のアリール若しくはヘタリールで任意に置換される C_{1-6} アルキル、又は C_{1-7} アシルであってもよい。

【0046】

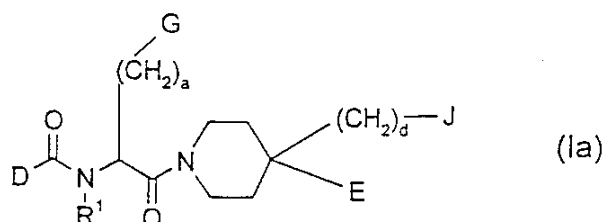
式 I の上述の化合物において、Eは好ましくは(メチルアミノ)カルボニル、N、N-ジメチルヒドラジノカルボニル、エトキシカルボニル、又は(ピロリジン-1-イル)アミノカルボニルである。

30

式 I の化合物の特に好ましい群は、式 I a

【0047】

【化15】



40

【0048】

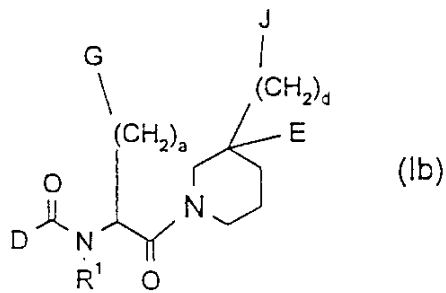
(ここで、 R^1 , D, G, E, J, a及びdは上文で定義したものと同様である)を有する様なものである。

式 I の化合物の別の、特に好ましい群は、式 I b

【0049】

50

【化 1 6】



10

【0050】

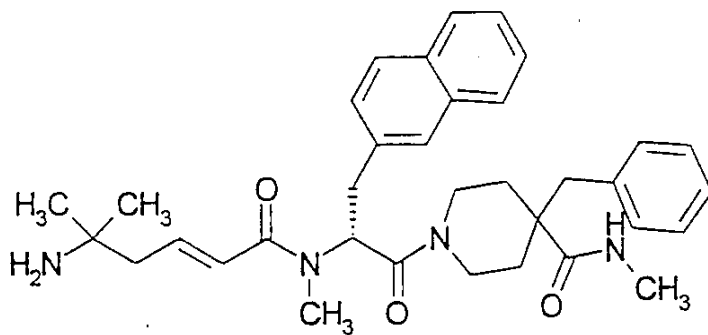
(ここで、 R^1 、D、G、E、J、a及びdは上文で定義したものと同様である)を有する様なものである。

本発明の式 I の好ましい化合物は：1- { (2R)-2- [N- ((2E)-5-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エノイル) -N-メチルアミノ] -3- (2-ナフチル) プロピオニル } -4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド

20

【0051】

【化 1 7】



30

【0052】

1- { (1R)-2- [N- ((2E)-5-アミノ-3, 5-ジメチルヘキサ-2-エノイル) -N-メチルアミノ] -3- (2-ナフチル) プロピオニル } -4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド

40

【0053】

CN(C)C(=O)C=C(C)C(C)(C)N.CN(C)C(=O)C1CCN(C1Cc2ccc3ccccc23)C(=O)N4CCCCC4Cc5ccccc5

10

1- { (2 R) - 2 - [N - ((2 E) - 5 - アミノ - 5 - メチルヘキサ - 2 - エノイル) - N - メチルアミノ] - 3 - (ビフェニル - 4 - イル) プロピオニル} - 4 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボン酸メチルアミド

20

CN(C)C(=O)C1(CCN(C1)C(=O)C[C@H](C1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2)C(=O)N(C)C)C(=O)C/C=C/C(C)(C)N

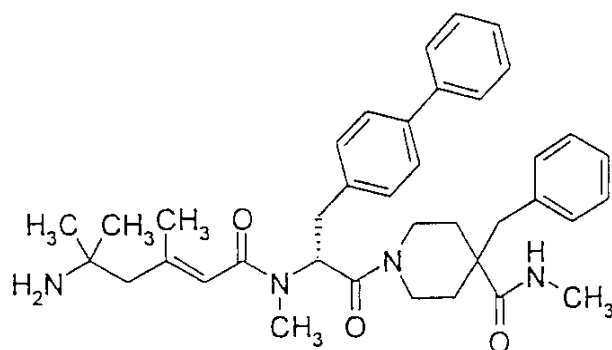
30

1-[(2R)-2-{N-[(2E)-5-アミノ-3,5-ジメチルヘキサ-2-エノイル]-N-メチルアミノ}-3-(ピフェニル-4-イル)プロピオニル]-4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド

40

【 0 0 5 7 】

【化 2 0】



10

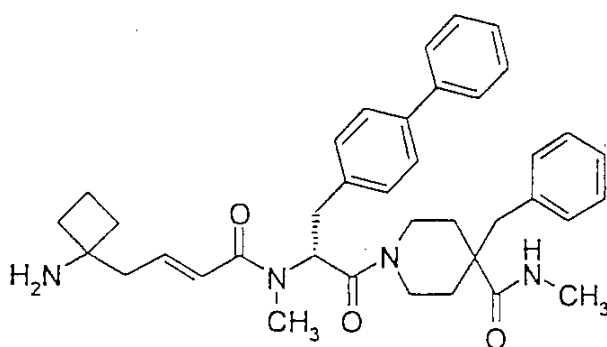
【0058】

1 - ((2R) - 2 - {N - [(2E) - 4 - (1-アミノシクロブチル) ブター 2 - エノイル] - N-メチルアミノ} - 3 - (ビフェニル-4-イル) プロピオニル) - 4 - ベンジルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド

20

【0059】

【化 2 1】



30

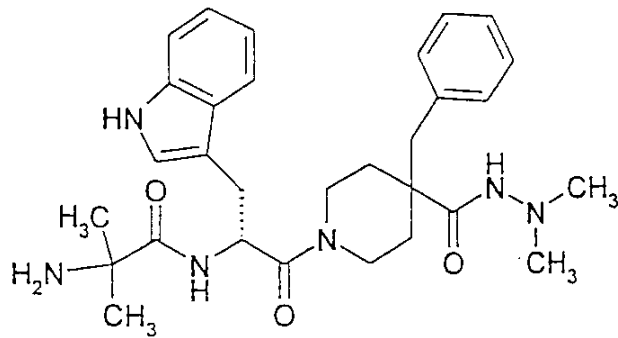
【0060】

2-アミノ-N - [(1R) - 2 - [4-ベンジル-4- (N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル) - ピペリジン-1-イル] - 1 - ((1H-インドール-3-イル) メチル) - 2-オキソエチル] - 2-メチルプロピオンアミド

40

【0061】

【化 2 2】



10

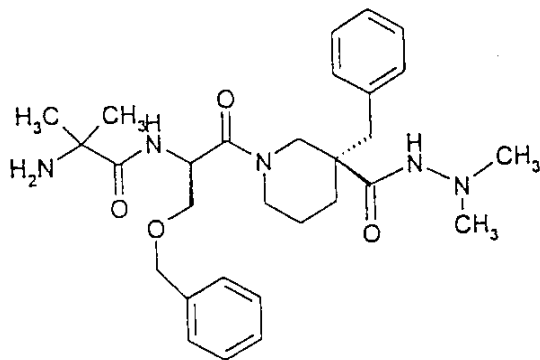
【0062】

2-アミノ-N- { (1R) - 2 - [(3R) - 3 - ベンジル - 3 - (N', N' - ジメチル - ヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - ベンジルオキシメチル - 2 - オキソ - エチル } - 2 - メチル - プロピオンアミド

20

【0063】

【化 2 3】



30

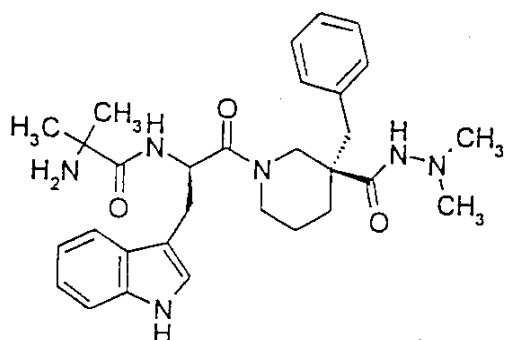
【0064】

2-アミノ-N- [(1R) - 2 - [(3R) - 3 - ベンジル - 3 - (N', N' - ジメチルヒドラジノカルボニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - ((1H-インドール-3-イル) メチル) - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルプロピオンアミド

40

【0065】

【化 2 4】



10

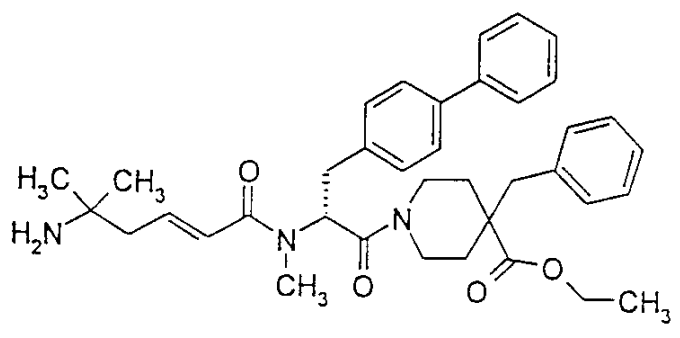
【0066】

1 - { (2R) - 2 - [N - ((2E) - 5 - アミノ - 5 - メチルヘキサ - 2 - エノイル) - N - メチルアミノ] - 3 - (ビフェニル - 4 - イル) プロピオニル} - 4 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

20

【0067】

【化 2 5】



30

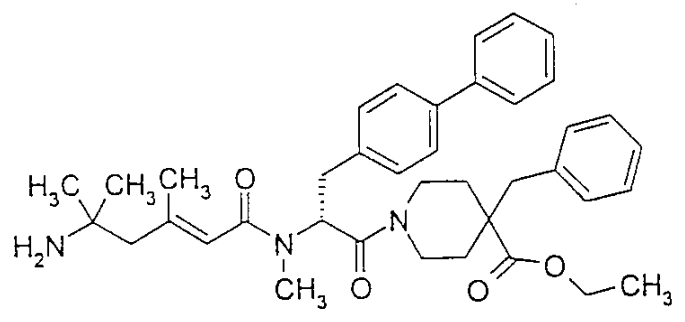
【0068】

1 - { (2R) - 2 - [N - ((2E) - 5 - アミノ - 3, 5 - ジメチルヘキサ - 2 - エノイル) - N - メチルアミノ] - 3 - (ビフェニル - 4 - イル) プロピオニル} - 4 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

40

【0069】

【化 2 6】



10

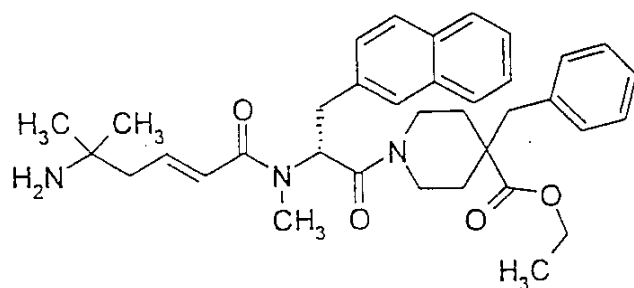
【0070】

1 - { (2R) - 2 - [N - ((2E) - 5 - アミノ - 5 - メチルヘキサ - 2 - エノイル) - N - メチルアミノ] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオニル} - 4 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

【0071】

【化 2 7】

20



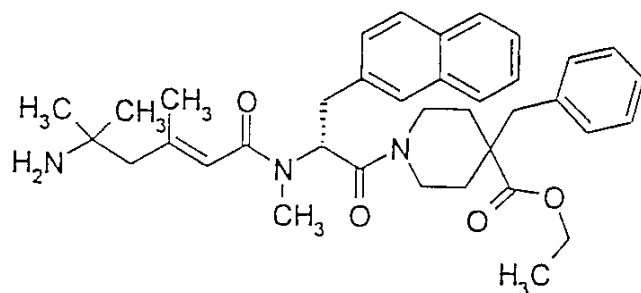
30

【0072】

1 - { (2R) - 2 - [N - ((2E) - 5 - アミノ - 3, 5 - ジメチルヘキサ - 2 - エノイル) - N - メチルアミノ] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオニル} - 4 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

【0073】

【化 2 8】



10

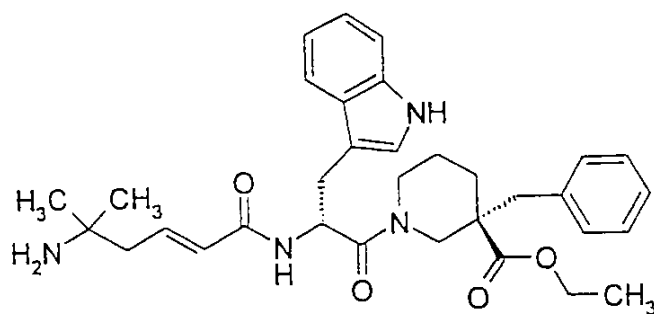
【0074】

(3S)-1-[(2R)-2-((2E)-5-amino-5-methylhex-2-en-1-ylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate]-3-benzylpiperidine-3-carboxylic acid ethyl ester

【0075】

【化 2 9】

20



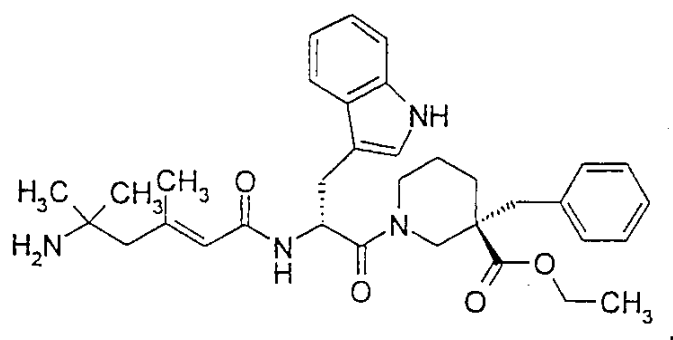
30

【0076】

(3S)-1-[(2R)-2-((2E)-5-amino-3,5-dimethylhex-2-en-1-ylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate]-3-benzylpiperidine-3-carboxylic acid ethyl ester

【0077】

【化 3 0】



10

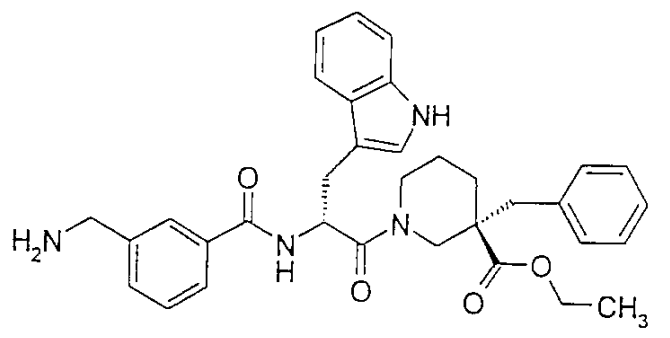
【0078】

(3S) - 1 - [(2R) - 2 - (3 - (アミノエチル) ベンゾイルアミノ) - 3 - (1H-インドール-3-イル) プロピオニル] - 3 - ベンジルピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

【0079】

【化 3 1】

20



30

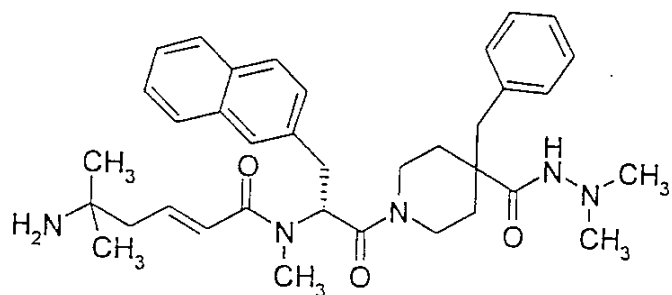
【0080】

(2E) - 5 - アミノ - 5 - メチルヘキサ - 2 - エン酸 N - { (1R) - 2 - [4 - ベンジル - 4 - (N', N' - ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - ((2 - ナフチル) メチル) - 2 - オキシエチル } - N - メチルアミド

【0081】

40

【化 3 2】



10

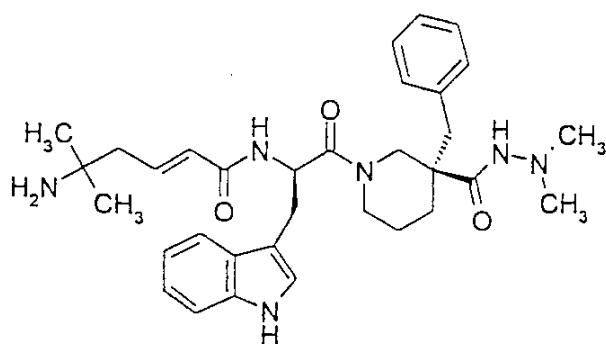
【0082】

(2E) - 5 - アミノ - 5 - メチルヘキサ - 2 - エン酸 N - [(1 R) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - (N ' , N ' - ジメチルヒドラジノカルボニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - ((1 H - インドール - 3 - イル) メチル) - 2 - オキソエチル] アミド

【0083】

【化 3 3】

20



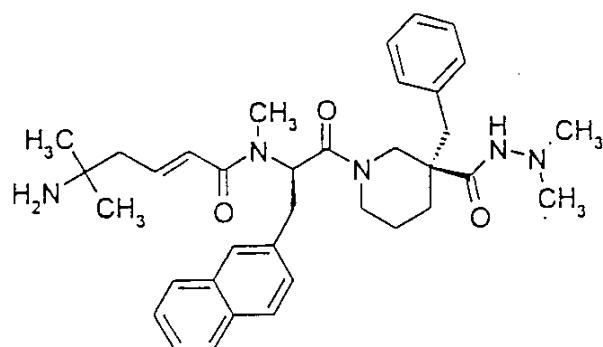
30

【0084】

(2E) - 5 - アミノ - 5 - メチルヘキサ - 2 - エン酸 N - { (1 R) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - (N ' , N ' - ジメチルヒドラジノカルボニル) - ピペリジン - 1 - イル] - 1 - ((2 - ナフチル) メチル) - 2 - オキソエチル } - N - メチル - アミド

【0085】

【化 3 4】



10

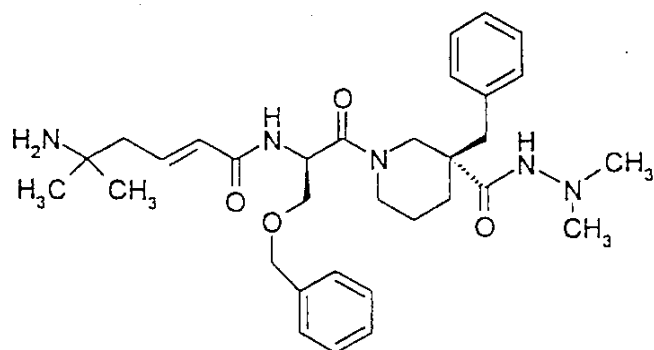
【0086】

(2E) - 5-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸 { (1R) - 2- [3-ベンジル-3- (N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-イル] - 1- (ベンジロキシメチル) - 2-オキソエチル } アミド

【0087】

【化 3 5】

20



30

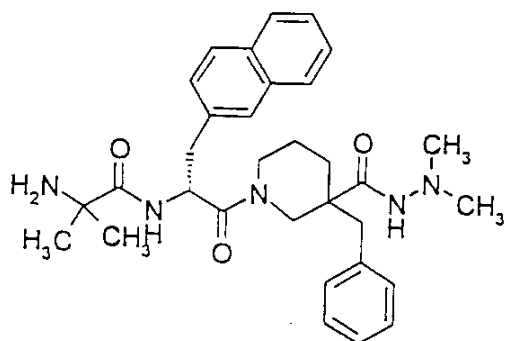
【0088】

2-アミノ-N- { 2- [3-ベンジル-3- (N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-イル] - 1- ((2-ナフチル) メチル) - 2-オキソエチル } - 2-メチルプロピオンアミド

【0089】

40

【化 3 6】



10

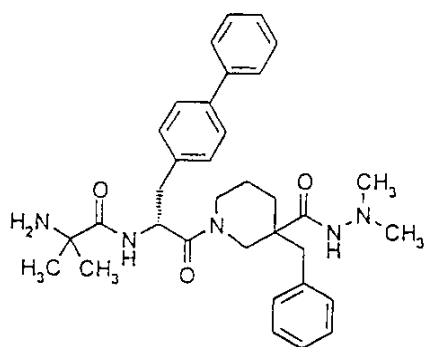
【0090】

2-アミノ-N- { (1R) - 2 - [3-ベンジル-3-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-イル] - 1 - ((1H-インドール-3-イル) メチル) - 2-オキソエチル } - 2-メチルプロピオンアミド

20

【0091】

【化 3 7】



30

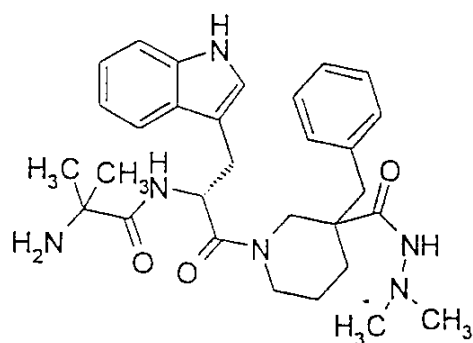
【0092】

2-アミノ-N- { (1R) - 2 - [3-ベンジル-3-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-イル] - 1 - ((1H-インドール-3-イル) メチル) - 2-オキソエチル } - 2-メチルプロピオンアミド

40

【0093】

【化 3 8】



10

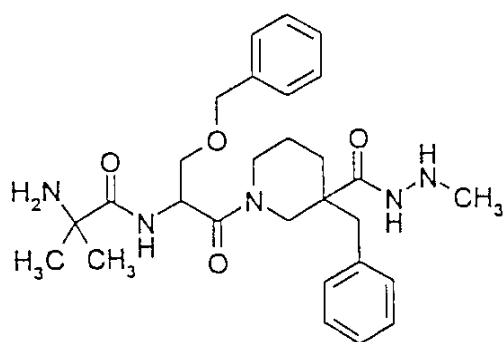
【0094】

2-アミノ-N- { 2 - [3 - ベンジル - 3 - (N ' - ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - (ベンジルオキシメチル) - 2 - オキソエチル } - 2 - メチルプロピオンアミド

20

【0095】

【化 3 9】



30

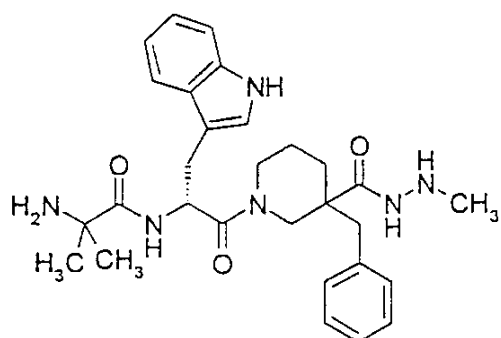
【0096】

2-アミノ-N- { (1 R) - 2 - [3 - ベンジル - 3 - (N ' , N ' - ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - (ベンジルオキシメチル) - 2 - オキソエチル } - 2 - メチルプロピオンアミド

40

【0097】

【化 4 0】



10

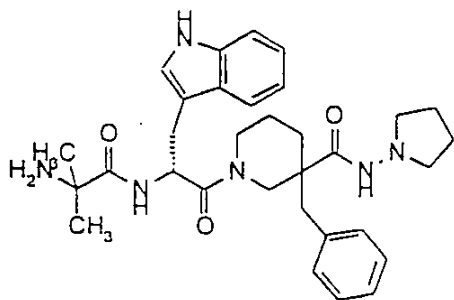
【0098】

1-[(2R)-2-(2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ)-3-(1-H-インドール-3-イル)プロピオニル]-3-ベンジルピペリジン-3-カルボン酸 (ピロリジン-1-イル) アミド

【0099】

20

【化 4 1】



30

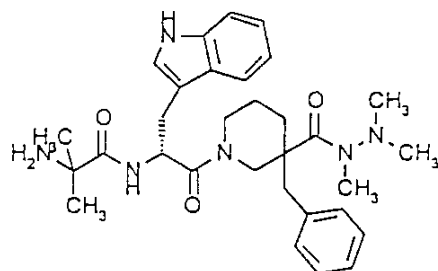
【0100】

2-アミノ-N-{(1R)-2-[3-ベンジル-3-(N,N',N'-トリメチルヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-(ベンジルオキシメチル)-2-オキシエチル}-2-メチルプロピオンアミド

【0101】

40

【化 4 2】



10

【0102】

及び医薬として許容されるその塩である。

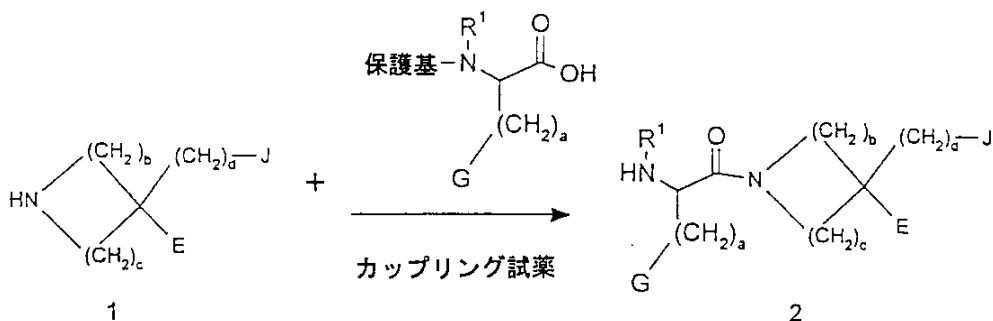
一般的方法

【0103】

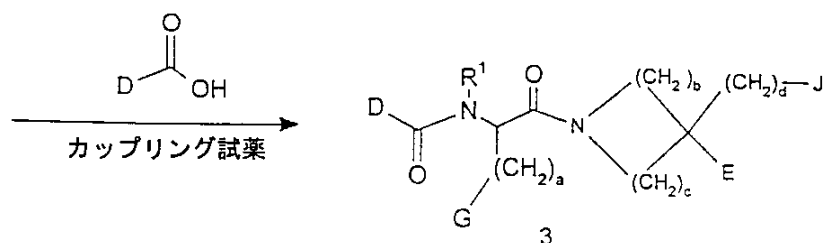
【化 4 3】

20

スキーム I



30



40

【0104】

この特許において使用し、そして上文のスキーム I において図示した方法は、当業界で公知のペプチドのカップリングに基づいており、そしてあらゆる方法において、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。第 1 段階において、アミン (1) 及びカルボン酸は、カップリング試薬、例えばカルボジイミド及びヒドロキシアザベンゾエトリアゾール (HOAt) によってアミドにカップリングする。次のカップリングの前に、適当な保護基、例えば tert-ブチルオキシカルボニル (Boc) を、当業者に公知の方法によって除去することによって、化合物 (2) を生成することができる。保護基の使用を避けることも可能である。この後、(2) は式 $D-COOH$ のカルボン酸に、カップリング試

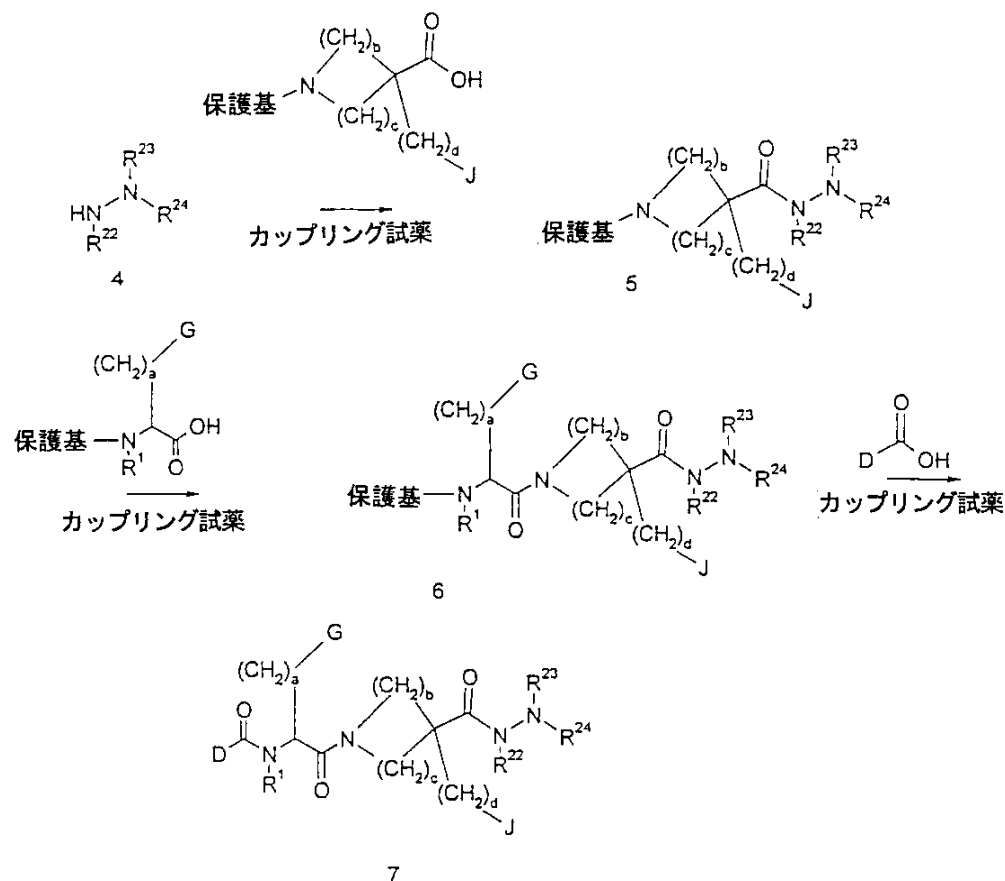
50

薬によってカップリングすることによって、化合物（３）を生成する。

【０１０５】

【化４４】

スキームII



【０１０６】

C末端においてヒドラジンを含む一般構造Iの化合物を、上文のスキームIIに図示した様に製造することができる。この特許において使用し、そして上文のスキームIIに図示した方法は、当業界で公知のペプチドのカップリングに基づいており、そして、あらゆる方法において、本発明を限定するものとして解釈されるべきではない。第1段階において、一、二又は三置換のヒドラジン又はヒドラゾン（４）及び適当な保護アミノ酸は、適当なカップリング試薬、例えば1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール又はペプチドのカップリングの、当業界で知られている別のカップリング試薬を用いて、適当な溶媒、例えばジメチルホルムアミド又はジクロロメタン中でカップリングし、化合物（５）を形成する。この後、前記のアミド（５）及びカルボン酸はカップリング試薬によってカップリングし、それによって化合物（６）を生成する。この後、（６）はカップリング試薬によって、式D-COOHのカルボン酸にカップリングし、それによって化合物（７）を生成する。前記の手順において、次のカップリングの前に、適当な保護基、例えばtert-ブチルオキシカルボニル（Boc）を、当業者に公知の方法で除去することができる。保護基の使用を避けることも可能である。適当なアミノ酸を、当業界で知られ、そして例えばT.W. Green (Protective Groups in Organic Synthesis, 2. Ed., John Wiley and Sons, New York 1991)に記載されている方法によって保護及び脱保護してもよい。

【0107】

式 I の化合物は、それらが非天然であるので、特に天然のアミド結合が非天然のアミド結合模倣物によって置き換えられているので、酵素によるタンパク質的減成に対して向上した耐性を示すことが信じられている。知られているホルモン放出ペプチドとの比較において、本発明の化合物のタンパク質的減成に対して増大した耐性は、先行の文献において示唆されたペプチドのものと比較して、それらの生物学的利用能が向上したことが预期される。

【0108】

上記の構造式において、そして本明細書を通じて、以下の語は指示された意味を有する：

上述の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン、 C_{1-4} アルキル又は C_{1-4} アルキレン基は、直鎖又は分枝鎖又は環状の、いずれかの配置において、表記した長さのそれらのアルキル又はアルキレン基を含むことを意味する。直鎖アルキルの例はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、及びヘキシル並びにそれらの 2 価に相当するもの、例えばエチレンである。分枝鎖アルキルの例はイソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、及びイソヘキシル並びにそれらの 2 価に相当するもの、例えばイソプロピレンである。環状アルキルの例は、 C_{3-6} シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシル並びにそれらの 2 価に相当するもの、例えばシクロプロピレンである。

【0109】

上述の C_{1-6} アルコキシ基は、直鎖又は分枝鎖又は環状のいずれかの配置において、表記した長さのそれらのアルコキシ基を含むことを意味する。直鎖アルコキシの例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、及びヘキソキシである。分枝鎖アルコキシの例は、イソプロポキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、イソペントキシ、及びイソヘキソキシである。環状アルコキシの例は、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ及びシクロヘキシルオキシである。

【0110】

上述の C_{1-7} アシル基は、直鎖又は分枝鎖又は環状の、いずれかの配置において、表記した長さのそれらのアシル基を含むことを意味する。直鎖アシルの例は、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリルなどである。分枝鎖の例は、イソブチリル、イソバレリル、ピバロイルなどである。環状の例はシクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなどである。

【0111】

本文脈において、“アリアル”の語は一価の炭素環状芳香環部分を含むことを意味し、これは単環、二環又は多環のいずれかであり、例えば 1 又は複数の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、アミノ又はアリアルで任意に置換された、フェニル及びナフチルから成る群から選択される。

本文脈において、“アリーレン”の語は二価の炭素環状芳香環部分を含むことを意図し、これは単環、二環又は多環のいずれかであり、例えば 1 又は複数の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、アミノ又はアリアルで任意に置換されたフェニレン及びナフチレンから成る群から選択される。

【0112】

本文脈において、“ヘタリール”の語は一価の炭素環状芳香環部分を含むことを意味し、これは単環、二環又は多環のいずれかであり、例えば 1 又は複数の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、アミノ又はアリアルで任意に置換された、ピリジル、1-H-テトラゾルー5-イル、チアゾリル、イミダゾリル、インドリル、ピリミジニル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、キノリニル、ピラジニル、又はイソチアゾリルから成る群から選択される。

【0113】

本文脈において、“ヘタリーレン”の語は二価の炭素環状芳香環部分を含むことを意図

10

20

30

40

50

し、これは単環、二環又は多環のいずれかであり、例えば 1 又は複数の C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン、アミノ又はアリールで任意に置換された、ピリジンジイル、1-H-テトラゾールジイル、チアゾールジイル、イミダゾールジイル、インドールジイル、ピリミジンジイル、チアジアゾールジイル、ピラゾールジイル、オキサゾールジイル、イソキサゾールジイル、オキサジアゾールジイル、チオフェンジイル、キノリンジイル、ピラジンジイル、又はイソチアゾールジイルから成る群から選択される。

【0114】

本文脈において、“ヘテロ環系”の語は、芳香及び非芳香環部分を含むことを意味し、これは単環、二環又は多環であってもよく、そしてそれらの環状構造内に、少なくとも、例えば 1, 2 又は 3 つの窒素原子、及び任意に 1 又は複数、例えば 1 又は 2 つの他のヘテロ原子、例えば硫黄又は酸素原子を含むことがある。ヘテロ環系はピラゾール、ピリダジン、トリアジン、インダゾール、フタラジン、シンノリン、ピラゾリジン、ピラズリン、アジリジン、ジチアジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダズリン、ピラゾリジン、ピラズリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、イソインドリン、又はモルホリンから好ましくは選択される。

10

【0115】

“ハロゲン”の語は、塩素 (Cl)、フッ素 (F)、臭素 (Br) 及びヨウ素 (I) を含むことを意味する。

本発明の化合物は、1 又は複数の不斉中心 (キラル炭素原子) を有することがあり、そして分離され、純粋又は部分的に精製された立体異性体又はそのラセミ混合物としての立体異性体が、本発明の範囲内に含まれることを意味する。

20

【0116】

本発明の化合物は、医薬として許容される塩型であることがあり、例えば式 I の化合物の医薬として許容される酸付加塩であり、これは無機又は有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、酢酸、リン酸、乳酸、マレイン酸、マンデル酸、フタル酸、クエン酸、グルタル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、サリチル酸、コハク酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、スルファミン酸、フマル酸及び／又は水と、式 I の化合物とを反応させることによって調製されたそれらを含む。

【0117】

式 I の化合物は医薬として許容される酸付加塩の形態において、あるいは適当な場合、アルカリ金属若しくはアルカリ土類金属又は低アルキルアンモニウムの塩として投与されることがある。その様な塩の形態は、本化合物の遊離塩基の形態とほぼ同じ活性の程度を示すことが信じられている。

30

別の観点において、本発明は医薬として許容される担体又は希釈剤と一緒に、活性成分として一般式 I の化合物又は医薬として許容のその塩を含んで成る医薬組成物に関する。

【0118】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、従来の技術によって、例えば Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985 又は Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition (1995) に記載された様に調製されることがある。前記組成物は、常用の形態、例えばカプセル、錠剤、エアロゾル、溶液、懸濁液又は局所的適用において提示されてもよい。

40

【0119】

適用される医薬担体又は希釈剤は常用の固体又は液体の担体であることができる。固体担体の例は、ラクトース、白土、スクロース、シクロデキストリン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はセルロースの低アルキルエーテルである。液体担体の例は、シロップ、落花生油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレン又は水である。

【0120】

同様に、前記担体又は希釈剤は、当業界で知られたいずれかの除放剤、例えばモノステ

50

アリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルを、単独又はロウとの混合で含んでいてもよい。

固体担体が経口投与で使用するならば、前記調製物は錠剤化され、粉末又は小丸薬形態において硬ゼラチンカプセル内に据えられることがあり、あるいはそれはトローチ又はロゼンジの形態であることがある。固体担体の量は、広く変化するであろうが、通常約25mg～約1gであろう。液体担体を使用されるならば、前記調製物はシロップ、乳化剤、軟ゼラチンカプセル又は滅菌注射可能溶液、例えば水性若しくは非水性の液状懸濁液又は溶液の形態であることがある。

【0121】

従来の錠剤化技術によって製造されうる典型的な錠剤は：

10

コア：

活性化合物（独立した化合物又はその塩として）	100mg
コロイドシリコンジオキサイド（Aerosil）	1.5mg
セルロース、マイクロクリスト（Avicel）	70mg
修飾セルロースガム（Ac-Di-Sol）	7.5mg
ステアリン酸マグネシウム	

コーティング：

HPMC	約9mg
* Mywacett 9-40	約0.9mg

を含む。

20

* フィルムコーティングのための可塑剤として使用されるアシル化したモノグリセリド。

【0122】

経鼻投与のために、前記調製物は液体担体、特に噴霧適用のための水性担体中に溶解又は懸濁された式Iの化合物を含むことがある。前記担体は溶解剤、例えばプロピレングリコール、界面活性剤、吸着強化剤、例えばレシチン（ホスファチジルコリン）若しくはシクロデキストリン、又は保存剤、例えばパラベンの様な添加剤を含むことがある。

【0123】

通常、本発明の化合物は、50～200mgの活性成分を含んで成る単位投与量形態において、単位投与量当たりの医薬として許容される担体と一緒に調製される。

この発明に従う化合物の投与量は、患者に、例えばヒトに薬剤として投与される場合、0.01～500mg/日が適当であり、例えば投与当たり約10mgの様に、約5～約50mgである。

30

【0124】

更なる観点において、本発明は単位投与量形態において、活性成分として約10～約200mgの一般式Iの化合物又は医薬として許容されるその塩を含んで成る医薬組成物に関する。

一般式Iの化合物が、*in vivo*で内因性の成長ホルモンを放出する能力を有することが証明されてきた。従って、前記化合物は、血漿の成長ホルモン濃度の増大を要求する状態の治療において、例えば成長ホルモン欠乏のヒトにおいて又は初老の患者若しくは家畜において使用されることがある。

40

【0125】

従って、特定の観点において、本発明は、下垂体からの成長ホルモンの放出を刺激するための医薬組成物に関し、前記組成物は医薬として許容される担体又は希釈剤と一緒に、活性成分として一般式Iの化合物又は医薬として許容されるその塩を含んで成る。

更なる観点において、本発明は下垂体からの成長ホルモンの放出を刺激する方法に関し、この方法は一般式Iの化合物又は医薬として許容されるその塩の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含んで成る。

【0126】

より更なる観点において、本発明は下垂体からの成長ホルモンの放出を刺激するための薬剤の調製のための、一般式Iの化合物又は医薬として許容されるその塩の使用に関する

50

。

当業者にとって、ヒトにおける成長ホルモンの最新の及び有効な使用が様々であり、そして多いことは公知である。従って、式 I の化合物は、下垂体からの成長ホルモンの放出を刺激する目的のために投与されることがあり、よって成長ホルモンそのものとして類似の効果又は使用法を有するであろう。式 I の化合物は、初老のものにおける成長ホルモン放出の刺激；糖質コルチコイドの異化的副作用の予防、骨粗鬆症の予防及び治療、慢性疲労症候群（C F S）の治療、急性疲労症候群（C F S）及び選別外科手術による筋肉の損失の治療、免疫系の刺激、創傷治癒の加速、骨折の修復の加速、複雑骨折の修復の加速、例えば骨形成不全の延展、消耗性の二次的骨折の治療、成長遅延の治療、腎不全又は機能不全に由来する成長遅延の治療、心筋病の治療、慢性肝臓病の治療、血小板減少の治療、クローン病の治療、短腸症候群の治療、慢性閉塞性肺病（C O P D）の治療、移植に係る合併症の治療、生理学的低身長で成長ホルモンを欠乏している子供及び慢性的な病気に係る低身長の治療、肥満及び肥満に係る成長遅延の治療、食欲不振の治療、プラダー・ヴィリ症候群及びターナー症候群に係る成長遅延の治療；部分的な成長ホルモン不感受性症候群を有する患者の成長速度の増大；火傷の患者の、回復の加速及び入院の減少；子宮内成長遅延、骨格異形成、高コルチコイド症及びクッシング症候群の治療；拍動性成長ホルモン放出の誘導；ストレスを受けた患者における成長ホルモンの補充、骨軟骨異形成症、ヌーナン症候群、精神分裂病、うつ病、アルツハイマー病、遅れた創傷治癒及び心理的欠損の治療、肺機能障害及びベンチレーター依存症の治療、心不全又は関連の血管機能障害の治療、欠陥のある心機能の治療、心筋梗塞、低血圧の治療及び予防、心室機能障害に対する保護又は逆流発生の予防、慢性的な透析における成体の治療、大手術の後のタンパク質異化反応の減衰、慢性的な病気、例えばガン又は A I D S による悪液質及びタンパク質損失の減少；膵臓島細胞症を含む高インスリン症の治療、排卵誘導の佐剤治療；胸腺発育の刺激及び胸腺機能の年齢に係る減衰の予防、免疫抑制された患者の治療、筋肉欠乏の治療、A I D S に関連する消耗性の治療、筋肉の強度、移動性における改良、虚弱な初老のものにおける皮膚の厚さ、代謝的恒常性、腎臓の恒常性の維持、骨芽細胞、骨再生及び軟骨成長の刺激、食物摂取の制御、ペット動物における免疫系の刺激及びペット動物における加齢異常の治療、家畜における成長促進及び羊における羊毛成長の刺激、代謝性症候群（X 症候群）の治療、哺乳類、例えばヒトにおける N I D D M を含む、インスリン耐性の治療、R E M 睡眠の大きな増大及び R E M 潜伏期の減少による、睡眠の質の向上、及び関連する老年期の低ソマトロピン症の矯正、並びに低体温症の治療に有用である。治療はまた、予防のための治療を含むことを意味する。

【0127】

上記の指示のために、投与量は適用される式 I の化合物、投与方法及び所望の治療に依存して変化するだろう。しかしながら、通常 1 日当たり 0.0001～100mg/kg 体重の投与量レベルが、内因性の成長ホルモンの効果的放出を得るために患者及び動物に投与される。更に、式 I の化合物は、上記の投与量レベルで投与される場合、全く又は本質的に副作用を持たず、この様な副作用は、例えば L H, F S H, T S H, A C T、バソプレッシン、オキシトシン、コルチゾル及び／又はプロラクチンの放出である。通常、経口、経鼻、経肺又は経皮投与に適当な投与量形態は、式 I の化合物を約 0.0001mg～約 100mg、好ましくは約 0.001mg～約 50mg、医薬として許容される担体又は希釈剤と混ぜられて含んで成る。

【0128】

本発明の医薬組成物は、1 又は複数の異なる活性を示す化合物、例えば抗生作用の又は他の薬理的に活性な材料と組合わせた式 I の化合物を任意に含んで成ることがある。

前記投与経路は、適当な又は所望の作用部位に活性化化合物を効果的に輸送するあらゆる経路であることがあり、例えば経口、経鼻、経肺、経皮又は非経口であり、経口の経路が好まれる。

【0129】

式 I の化合物の医薬としての使用を別にして、それらは成長ホルモン放出の制御を研究

するための *in vitro* での手段に有用であることがある。

また、式 I の化合物は下垂体の成長ホルモン放出能力を評価するための *in vivo* での手段に有用である。例えば、ヒトに対するこれらの化合物の投与前及び後に採取した血清試料を、成長ホルモンのためにアッセイすることができる。各々の血清試料における成長ホルモンの比較は、成長ホルモンを放出する、患者の下垂体の能力を直接的に決定するだろう。

【0130】

式 I の化合物は、商業的に重要な動物に投与されることがあり、これはそれらの成長速度及び程度を増大するためであり、そしてミルクの生産を増大するためである。

式 I の成長ホルモン分泌促進化合物の更なる使用は、他の分泌促進物質、例えば GHRP (2 又は 6)、GHRH 及びその類似物質、成長ホルモン及びその類似物質又は IGF-1 及び IGF-2 を含むソマトメジンとの組合わせである。

薬理的方法

式 I の化合物は、ラット下垂体の初代培養において、成長ホルモンを放出するそれらの効力及び能力を、*in vitro* で評価されることがあり、そしてその様な評価は後述した様に行われることがある。

【0131】

本件のラット下垂体細胞の単離は、O. Sartor 等の、Endocrinology 116, 1985, pp. 952-957 の改良である。雄の、アルビノの Sparague-Dawley ラット (250 + / - 25 グラム) を Mollegaard, Lille Skensved, Denmark から購入した。前記ラットを集団かご (4 匹の動物 / かご) の中で飼育し、そして 12 時間の光周期で室内に放置した。室温は 19 ~ 24 °C、湿度は 30 ~ 60 % で変化した。

【0132】

前記ラットを断頭し、そして下垂体を解剖した。神経中葉を除去し、そして残っている組織を、氷冷の単離緩衝液 (0.25 % D-グルコース、2 % 非必須アミノ酸 (Gibco 043-01140) 及び 1 % 牛血清アルブミン (BSA) (Sigma A-4503) を添加した。Gey の培地 (Gibco 041-04030)) 中に、直ちに据えた。前記組織を小片に切り分け、そして 3.8 mg/ml のトリプシン (Worthington #3707 TRL-3) 及び 330 mg/ml の DNアーゼ (Sigma D-4527) を添加した単離緩衝液に移した。この混合物を O₂ / CO₂ の 95 / 5 % 環境において、37 °C で 35 分間、70 回転 / 分でインキュベートした。次に前記組織を上記緩衝液中で 3 回洗浄した。次に、標準的なパストールピペットを用いて、前記組織を吸引して単一の細胞にした。分散の後、消化されなかった組織を除去するために、ナイロンフィルター (160 nm) を通じて、細胞を濾過した。細胞懸濁液をトリプシン阻害剤 (0.75 mg/ml, Worthington #2829) を添加した単離緩衝液で 3 回洗浄し、そして最終的に培養培地; 25 mM HEPES (Sigma H-3375)、4 mM グルタミン (Gibco 043-05030H)、0.075 % 重炭酸ナトリウム (Sigma S-8875)、0.1 % 非必須アミノ酸、2.5 % 牛胎児血清 (FCS, Gibco 011-06290)、3 % 馬血清 (Gibco 034-06050)、10 % 新鮮ラット血清、1 nM T₃ (Sigma T-2752) 及び 40 mg/l デキサメタゾン (Sigma D-4902) を添加した、pH 7.3 の DMEM (Gibco 041-01965) 中に、2 × 10⁵ 細胞 / ml の密度になるよう再懸濁した。前記細胞を、200 ml / 穴でマイクロタイタープレート (Nunc, Denmark) に接種し、そして 37 °C 及び 8 % CO₂ で 3 日間培養した。

化合物試験

培養後、前記細胞を刺激緩衝液 (1 % BSA (Sigma A-4503)、0.25 % D-グルコース (Sigma G-5250) 及び pH 7.3 の 25 mM HEPES (Sigma H-3375) を添加したハンクスの平衡塩溶液 (Gibco 041-04020)) で 2 回洗浄し、そして 37 °C で 1 時間プレインキュベートした。前記緩衝液を 90 ml の刺激緩衝液 (37 °C) に交換した。10 ml の試験化合物溶液を加え、そして前記

プレートを 37℃及び 5%CO₂ で 15 分間インキュベートした。前記培地をデカントし、そして rGH SPA 試験系において GH 含有量を解析した。

【0133】

全ての化合物を 10pM~100mM の範囲にわたる投与量において試験した。投与量-応答の関係を、上記の Hill の方程式 (FigP, Biosoft) を用いて構築した。効果 (放出された最大の GH, E_{max}) を GH RP-6 の E_{max} の % で表した。効能 (IC₅₀) を GH 放出の最大の刺激の半分を誘導する濃度として決定した。

【0134】

式 I の化合物は、後述の手順を用いて、それらの代謝安定性のために評価されることがある：

化合物を 1mg/ml の濃度で水に溶解する。この溶液の 25ml を 175ml の各々の酵素溶液 (約 1:5 の酵素:基質の比 (w/w) を生じる) に加える。前記溶液を 37℃で一晩放置する。10ml の様々な減成溶液を、相当するゼロ試料に対して解析し、これは分子のイオンを監視する、選択したイオンによるフローインジェクション電子スプレー質量分析計 (ESMS) を用いて行う。ゼロ試料と比べて 20% 以上シグナルが減少するならば、前記溶液の残りを、減成の程度及び部位を正確に同定するために、HPLC 及び質量分析計で解析する。

【0135】

いくつかのスタンダードペプチド (ACTH 4-10、アンジオテンシン 1-14 及びグルカゴン) を、ペプチドを減成する様々な溶液の能力を確かめるために安定試験に含めた。

スタンダードペプチド (アンジオテンシン 1-14、ACTH 4-10 及びグルカゴン) を、Sigma (MO, USA) から購入した。

【0136】

酵素 (トリプシン、キモトリプシン、エラスターゼ、アミノペプチダーゼ M 並びにカルボキシペプチダーゼ Y 及び B) は、全て Boehringer Mannheim GmbH (Mannheim, Germany) から購入した。

膵臓の酵素混合液: トリプシン、キモトリプシン及びエラスターゼ/pH 8.0 の 100mM 重炭酸アンモニウム (全て濃度は 0.025mg/ml)。

【0137】

カルボキシペプチダーゼ混合液: カルボキシペプチダーゼ Y 及び B/pH 4.5 の 50mM 酢酸アンモニウム (全て濃度は 0.025mg/ml)。

アミノペプチダーゼ M 溶液: アミノペプチダーゼ/pH 8.0 の 100mM 重炭酸アンモニウム (0.025mg/ml)。

質量分析解析を、2つの異なる質量分析計を用いて行った。電子スプレーイオン供給源を備えた Sciex API III 三重四極子 LC-MCS 装置 (Sciex instruments, Thornhill, Ontario) 及び Bio-Ion 20 飛行時間プラズマ吸着装置 (Bio-Ion Nordic AB, Uppsala, Sweden)。

【0138】

前記化合物の定量 (減成前及び後) を、検体のフローインジェクションによる問題の分子イオンを監視する単一イオンを用いる、API III 装置上で行った。100ml/分の液流 (MeOH:水 1:1) を ABI 140B HPLC 装置 (Perkin-Elmer Applied Biosystems Divisions, Foster City, CA) によって調節した。装置のパラメーターを標準的な運転条件に調整し、そして SIM 監視を、最も強力な分子イオン (多くの場合、これは二重に荷電した分子イオンに相当した) を用いて行った。

【0139】

更に、減成生成物の同定は、標的で覆われたニトロセルロース及び標準的な装置設定への試料適用によるプラズマ吸着質量分析計 (PDMS) の使用を含んだ。これによって決定した質量の精度は、通常 0.1% より良い。

減成生成物の分離及び単離を HY-TACH C-18 逆層 4.6x105mm HPL

10

20

30

40

50

Cカラム (Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA) を用いて、標準的なアセトニトリル：T F Aの分離勾配により行った。使用したH P L CシステムはH P 1 0 9 0 M (Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA) であった。

【0140】

【表1】

ペプチド誘導体	MW/SIM イオン (amu)	カルボキシ ペプチダーゼ 混合液	脾臓の酵素 混合液
スタンダード			
ACTH 4-10	1124.5/562.8	+	—
グルカゴン	3483/871.8	—	—
インスリン (B23-29)	859.1/430.6		
アンジオテンシン 1-14	1760.1/881.0	—	—
GHRP-2	817.4/409.6	—	—
GHRP-6	872.6/437.4	—	—

10

【0141】

＋：安定（減成溶液における、24時間後のSIMシグナルの減少が20%以下）

－：不安定（減成溶液における、24時間後のSIMシグナルの減少が20%以上）

本明細書に記載のあらゆる新規の特徴又は特徴の組み合わせが、この発明に必須であると考えられる。

実験

更に、式Iの化合物及びそれらを含む調製物の製造方法を以下の例において例示するが、これは限定しているとして解釈されるべきではない。

【0142】

前記化合物の構造を、高性能液体クロマトグラフィー (HPLC)、核磁気共鳴 (NMR, Bruker 400MHz) 又は液体クロマトグラフィー質量分析計 (LC-MS) のいずれかによって確認した。NMRシフト (d) を100万当たりの部分 (ppm) で与え、そして選択したピークのみを与える。mpは融解点であり、そして℃で与えられる。カラムクロマトグラフィーを、W.C. Still等のJ. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925に記載の技術を用いて、Merckのシリカゲル60 (Art 9385) 上で行った。出発材料として使用した化合物は、知られている化合物か又は本質的に知られている方法によって容易に調製することの出来る化合物のいずれかである。使用したメタノール/アンモニア溶液は10%アンモニア/メタノール溶液である。

HPLC解析：

方法A1.

本件のRP解析は、214、254、276、及び301nmでのUV検出を用いて、218TP54 4.6mm×250mm 5m C-18シリカカラム (The Separations Group, Hesperia) 上で、これを1mL/分で42℃で溶出して行った。前記カラムを0.1M硫酸アンモニウムから成り、4M硫酸でpH2.5に調節した緩衝液中の5%アセトニトリルで平衡化した。インジェクションの後、前記試料を前記の同一の緩衝液中の5%～60%のアセトニトリルの勾配によって、50分間溶出した。

方法B1.

本件のRP解析は、214、254、276、及び301nmでのUV検出を用いて、218TP54 4.6mm×250mm 5m C-18シリカカラム (The Separations Group, Hesperia) 上で、これを1mL/分で42℃で溶出して行った。前記カラムを5% (

20

30

40

50

アセトニトリル+0.1% TFA) / TFA水溶液 / 水 (0.1%) で平衡化した。インジェクション後、前記試料を5%~60%の勾配の(アセトニトリル+0.1% TFA) / 前記と同一の水性緩衝液によって、50分間溶出した。

LC-MS-解析

本件のLC-MS解析は、PE Sciex API 100 LC/MSシステム上で、Waters (商標) 3mm×150mm 3.5μm C-18対称カラム及び20ml/分の流速による陽イオンスプレーを用いて行った。前記カラムを5~90%アセトニトリル、85~0%の水及び10%のトリフルオロ酢酸(0.1%) / 水の直線勾配で、15分以内に1ml/分の流速で溶出した。

略語：

TLC：薄層クロマトグラフィー

DMSO：ジメチルスルホキシド

min：分

h：時間

Boc-tertブチルオキシカルボニル

DMF：ジメチルホルムアミド

THF：テトラヒドロフラン

EDAC：N-エチル-N'-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩

HOAt：1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール

DEA：ジイソプロピルエチルアミン

TFA：トリフルオロ酢酸

構成単位：

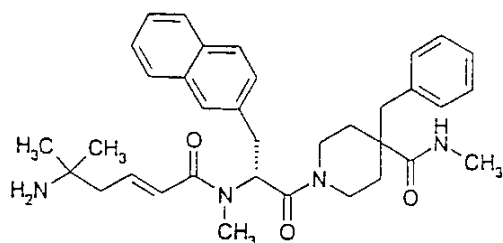
以下の例において使用したN-メチル化アミノ酸は、Can. J. Chem. 1977, 55, 906 の様に調製した。

例 1

1-{(2R)-2-[N-(2E)-5-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エノイル)-N-メチルアミノ]-3-(2-ナフチル)プロピオニル}-4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド

【0143】

【化45】



【0144】

段階 A

N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸

N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル (Gillgan et al J. Med. Chem. 1994, 364-370 の様に、臭化ベンジルをアルキル化試薬として用い調製した) (11.0g; 32mmol) を、エタノール (190ml) 及び水酸化ナトリウム溶液 (18% 190ml) の混合液中で7時間還流した。体積を真空中で1/3に減らし、そしてpHを3に硫酸水素ナトリウムを用いて調節した。水 (3

10

20

30

40

50

00ml)を加え、そして混合液を酢酸エチル(2×250ml)で抽出した。一緒の有機層を蒸発させ、8.6gのN-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸を得た。

【0145】

¹H-NMR: d(CDCl₃) 1.45 (s, 9H); 1.5 (m (br); 2H); 2.08 (m (br); 2H); 2.88 (m (br); 2H); 2.89 (s, 2H); 3.95 (m (br); 2H); 7.09-7.30 (5 arom. H)。

段階B

4-ベンジル-4-メチルカルバモイルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

N-tert-ブチルオキシカルボニル-4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸(3.0g; 9.0mmol)を、塩化メチレン(25ml)中に溶解し、そしてEDAC(1.8g; 9.0mmol)及びHOAt(1.3g; 9.0mmol)を加えた。前記混合物を、15分間攪拌し、次にメチルアミン(エタノール中で33%; 2.3ml; 18mmol)及びDIEA(1.6ml; 9.0mmol)を加え、そして混合物を一晩攪拌した。塩化メチレン(100ml)を加え、混合物を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(50ml)及び硫酸水素ナトリウムの水溶液(10%, 50ml)で洗浄し、脱水(MgSO₄)し、そして真空中で蒸発させた。残渣をシリカ(90g)上で、アンモニア水/エタノール/塩化メチレン(1:7:92)を溶離液として用いてクロマトグラフィーし、2.8gの4-ベンジル-4-メチルカルバモイルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。

【0146】

¹H-NMR: d(CDCl₃) 1.44 (s, 9H); 1.55 (m (br); 2H); 1.98 (m (br); 2H); 2.70 (d, 3H); 2.98 (m (br); 2H); 2.89 (s, 2H); 3.87 (m (br); 2H); 5.15 (q (br); 1H); 7.01-7.32 (5 arom. H)。

段階C

4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド

4-ベンジル-4-メチルカルバモイルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(2.8g)を、TFA及び塩化メチレンの混合液中に溶解し、40分間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、そして残渣を水(30ml)に溶解し、そしてpHを13に水酸化ナトリウム水溶液(1N)で調節した。水層を塩化メチレン(3×75ml)で抽出し、そして一緒の有機層を脱水(MgSO₄)し、そして真空中で蒸発させ、1.50gの4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミドを与えた。

【0147】

¹H-NMR: d(CDCl₃) 1.80 (td; 2H); 2.14 (d (br), 2H); 2.70 (d, 3H); 2.81 (s, 2H); 2.85 (dt; 2H); 3.21 (dt, 2H); 5.25 (t, 1H); 7.00-7.35 (5 arom. H)。

段階D

4-ベンジル-1-((2R)-2-メチルアミノ-3-(2-ナフチル)プロピオニル)ピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド

((2R)-2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-N-メチル-3-(2-ナフチル)プロピオン酸(709mg; 2.15mmol)、HOAt(293mg; 2.25mmol)及びEDAC(412mg; 2.25mmol)を、塩化メチレン(5ml)に溶解し、そして15分間攪拌した。4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド(500mg; 2.25mmol)及びDIEA(0.35ml)を加え、そして混合物を一晩攪拌した。塩化メチレン(30ml)を加え、そして混合物を、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液(20ml)及び硫酸水素ナトリウムの水溶液(10%, 20ml)で洗浄し、脱水(MgSO₄)し、そして真空中で蒸発させた。残渣をシリカ(40g)上で、酢酸エチルを溶離液として用いてクロマトグラフィーし、810mgの4-ベンジル-1-((2R)-2-(N-メチル-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-3-(2-ナフチル)プロピオニル

）ピペリジン-4-カルボン酸メチルアミドを与え、これをTFA／塩化メチレン（8＋8ml）中に溶解し、そして40分間室温で攪拌した。溶媒を真空中で除き、そして残査を炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で中和し、そして酢酸エチル（50ml）で抽出した。有機層を脱水（MgSO₄）し、そして蒸発させて729mgの4-ベンジル-1-（（2R）-2-メチルアミノ-3-（2-ナフチル）プロピオニル）ピペリジン-4-カルボン酸メチルアミドを与えた。

段階E

4-ベンジル-1-（（2R）-2-メチルアミノ-3-（2-ナフチル）プロピオニル）ピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド（360mg；0.82mmole）を、（2E）-5-（tert-ブチルオキシカルボニルアミノ）-5-メチル-2-ヘキセン酸に、段階Dと同一のカップリング方法を用いてカップリングした。N末端のBoc基の除去を、段階Dの様に、しかし-10℃で行った。粗製生成物を、RP-18-Sep-pak（商標）（5g；Waters）上で、水／アセトニトリル（100／0）中の0.1％TFAから60／40の水／アセトニトリル中の0.1％TFAの勾配を用いて精製し、306mgの表題の化合物を、トリフルオロ酢酸塩として与えた。

【0148】

¹H-NMR：δ（MeOH）（回転異性体の選択ピーク）1.30（s，3H）；1.31（a；3H）；2.10（AB-system，2H）；2.55（s，3H）；5.81（m，1H）。

HPLC：r_t = 31.88min（A1）

r_t = 33.30min（B1）

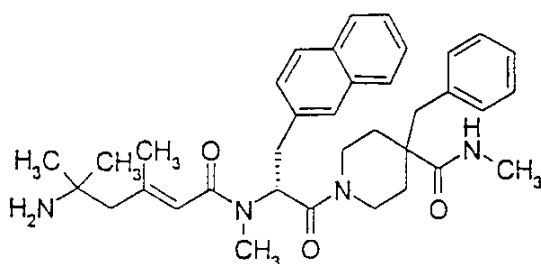
ESMS：m/z：569.4（M+H）⁺。

例2

1- {（1R）-2- [N-（（2E）-5-アミノ-3,5-ジメチルヘキサ-2-エノイル）-N-メチルアミノ] -3-（2-ナフチル）プロピオニル} -4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド

【0149】

【化46】



【0150】

前記化合物は、例1の様に、（2E）-5-（tert-ブチルオキシカルボニルアミノ）-5,3-ジメチル-2-ヘキセン酸を段階Eの（2E）-5-（tert-ブチルオキシカルボニルアミノ）-5-メチル-2-ヘキセン酸の代わりに用いて製造した。

HPLC：r_t = 33.70min（A1）

r_t = 34.22min（B1）

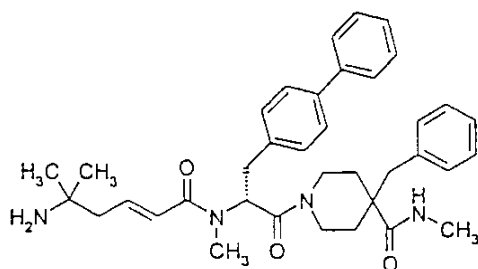
ESMS：m/z：583.4（M+H）⁺。

例3

1- {（2R）-2- [N-（（2E）-5-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エノイル）-N-メチルアミノ] -3-（ビフェニル-4-イル）プロピオニル} -4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド

【0151】

【化47】



10

【0152】

この化合物は、例1の様に、(2R)-2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-N-メチル-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸を段階Dの(2R)-2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-N-メチル-3-(2-ナフチル)プロピオン酸の代わりに用いて製造した。

HPLC: $r_t = 34.53 \text{ min}$ (A1)

$r_t = 36.15 \text{ min}$ (B1)

ESMS: $m/z : 595.4 (M+H)^+$ 。

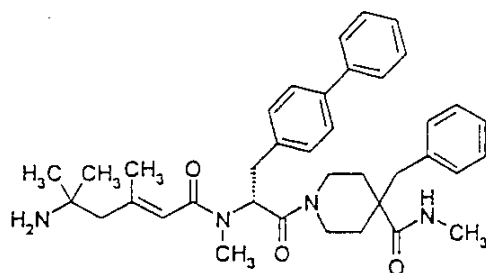
20

例4

1- { (2R)-2- [N- ((2E)-5-アミノ-3,5-ジメチルヘキサ-2-エノイル) -N-メチルアミノ] -3-(ビフェニル-4-イル)プロピオニル} -4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸メチルアミド

【0153】

【化48】



30

【0154】

この化合物は、例1の様に、(2R)-2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-N-メチル-3-(4-ビフェニル)プロピオン酸を、段階Dの(2R)-2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ-N-メチル-3-(2-ナフチル)プロピオン酸の代わりに用いて、そして(2E)-5-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5,3-ジメチル-2-ヘキセン酸を、段階Eの(2E)-5-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-メチル-2-ヘキセン酸の代わりに用いて製造した。

HPLC: $r_t = 35.15 \text{ min}$ (A1)

$r_t = 36.83 \text{ min}$ (B1)

ESMS: $m/z : 609.4 (M+H)^+$ 。

40

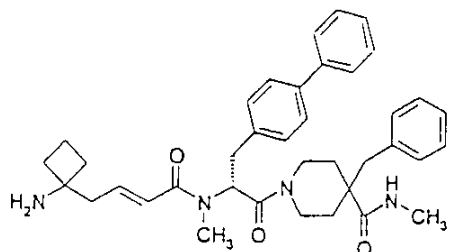
50

例 5

1 - ((2 R) - 2 - { N - [(2 E) - 4 - (1 - アミノシクロブチル) ブター 2 - エノイル] - N - メチルアミノ } - 3 - (ビフェニル - 4 - イル) プロピオニル) - 4 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボン酸メチルアミド

【 0 1 5 5 】

【 化 4 9 】



10

【 0 1 5 6 】

この化合物は、例 1 の様に、(2 R) - 2 - t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ - N - メチル - 3 - (4 - ビフェニルイル) プロピオン酸を、段階 D の (2 R) - 2 - t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ - N - メチル - 3 - (2 - ナフチル) プロピオン酸の代わりに用いて、そして (2 E) - 4 - (1 - (t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ) シクロブチル) ブター 2 - エン酸を、段階 E の (2 E) - 5 - (t e r t - ブチルオキシカルボニルアミノ) - 5 - メチル - 2 - ヘキセン酸の代わりに用いて製造した。

H P L C : $r_t = 35.15 \text{ min}$ (A 1) $r_t = 36.68 \text{ min}$ (B 1)E S M S : $m/z : 607.4$ (M + H) $^+$ 。

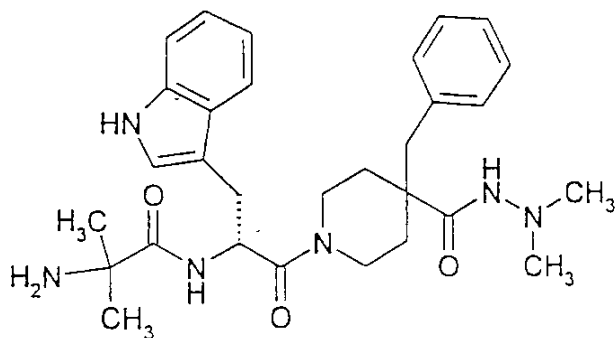
20

例 6

2 - アミノ - N - [(1 R) - 2 - [4 - ベンジル - 4 - (N ' , N ' - ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - ((1 H - インドール - 3 - イル) メチル) - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルプロピオンアミド

【 0 1 5 7 】

【 化 5 0 】



40

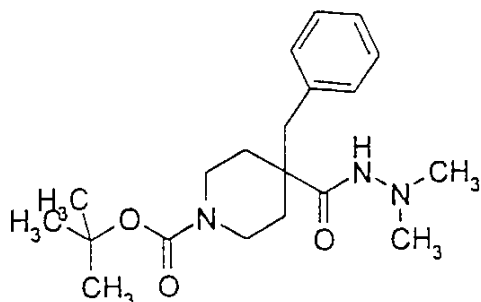
【 0 1 5 8 】

4 - ベンジル - 4 - (N ' , N ' - ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル

50

【0159】

【化51】



10

【0160】

4-ベンジルピペリジン-1, 4-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (0.75 g, 2.35 mmol) (Gilligan et al J. Med. Chem. 1994, 364-370の様に調製) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (0.32 mg, 2.35 mmol) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.45 g, 2.35 mmol) を加え、そして混合物を 30 分間攪拌した。次に、N', N'-ジメチルヒドラジン (0.27 ml, 3.53 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.52 ml, 3.06 mmol) を加え、そして混合物を 2 日間攪拌した。塩化メチレン (100 ml) を加え、そして混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml)、水 (20 ml) を用いて洗浄し、脱水 (MgSO₄) し、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた油を、シリカ (40 g) 上で、ヘプタン/酢酸エチル (1:2) を用いてクロマトグラフィーし、0.76 g の 4-ベンジル-4-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを無色の油として与えた。

20

HPLC: R_t = 9.66 min (H8)

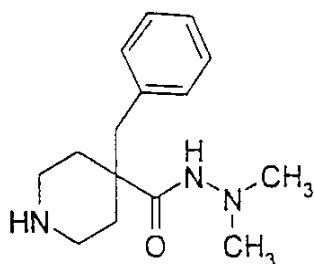
30

LC-MS: R_t = 9.29 min, m/z = 362.0 (m+1)

4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸-N', N'-ジメチルヒドラジド

【0161】

【化52】



40

【0162】

4-ベンジル-4-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.76 g, 2.02 mmol) の塩化メチレン (2 ml) の溶液に、0℃でトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、そして混合物を 60 分間攪拌し

50

た。混合物をエタノール（20ml）で急冷し、真空中で濃縮し、塩化メチレンで3回ストリッピングし、4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸N', N'-ジメチルヒドラジンを定量的な収率で与えた。

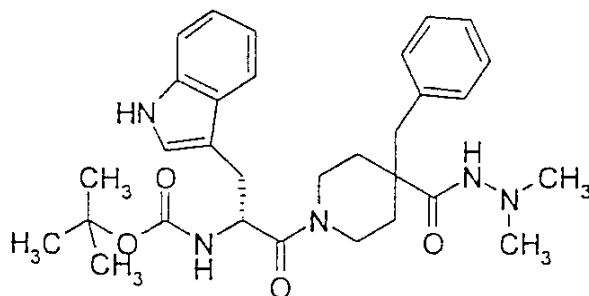
LC-MS: $R_t = 5.64 \text{ min}$, $m/z = 262.0 (m+1)$

(2-(4-ベンジル-4-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-イル)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0163】

【化53】

10



20

【0164】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロピオン酸(0.37g, 1.2mmol)の、塩化メチレン(15ml)及びジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(0.16mg, 1.20mmol)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.23g, 1.20mmol)を加え、そして混合物を30分間攪拌した。次に、4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸N', N'-ジメチルヒドラジド(0.26g, 1.0mmol)及びジイソプロピルエチルアミン(0.69ml, 4.0mmol)を加え、そして混合物を一晩攪拌した。塩化メチレン(100ml)を加え、そして混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20ml)、水(20ml)で洗浄し、脱水(MgSO_4)し、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた油をシリカ(40g)上で、塩化メチレン/(メタノール中の10%アンモニア)(9:1)を用いてクロマトグラフィーし、0.43gの(2-(4-ベンジル-4-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-イル)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキソエチル)カルバミン酸tert-ブチルエステルを無色の油として与えた。

30

HPLC: $R_t = 10.45 \text{ min}$ (H8)

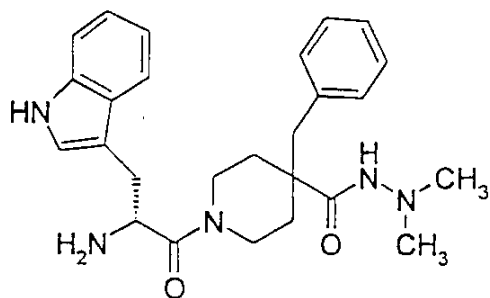
LC-MS: $R_t = 9.92 \text{ min}$, $m/z = 548.2 (m+1)$

1-(2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロピオンイル)-4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸N', N'-ジメチルヒドラジド

40

【0165】

【化 5 4】



10

【0166】

0℃の(2-(4-ベンジル-4-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-イル)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.40g, 0.73mmol)の塩化メチレン(3ml)溶液に、トルフルオロ酢酸(3ml)を加え、そして混合物を30分間攪拌した。混合物をエタノール(20ml)で急冷し、真空中で濃縮し、そして塩化メチレンで3回ストリッピングし、0.63gの1-(2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロピオニル)-4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸N', N'-ジメチルヒドラジドを無色の油として与えた。

20

HPLC: $R_t = 7.52 \text{ min}$ (H8)

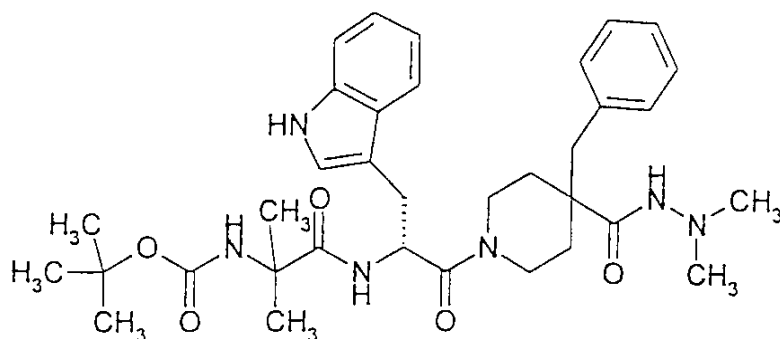
LC-MS: $R_t = 7.61 \text{ min}$, $m/z = 448.4$ ($m+1$)

(1-(2-(4-ベンジル-4-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-イル)-1-(1H-インドール-3-イルメチル)-2-オキシエチルカルバモイル)-1-メチルエチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

【0167】

【化 5 5】

30



40

【0168】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸(0.18g, 0.88mmol)の塩化メチレン(10ml)溶液に、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(0.12mg, 0.88mmol)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.12g, 0.88mmol)を加え、そして混合物を30分間攪拌した。次に、1-(2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)プロピオニ

50

ル) - 4 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボン酸 N', N' - ジメチルヒドラジド (0.46 g, 0.73 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.50 ml, 2.92 mmol) を加え、そして混合物を一晩攪拌した。塩化メチレン (100 ml) を加え、混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 ml)、水 (20 ml) で洗浄し、脱水 (MgSO₄) し、濾過し、そして真空中で濃縮した。得られた油をシリカ (40 g) 上で、塩化メチレン / (メタノール中の 10% アンモニア) (9 : 1) を用いてクロマトグラフィーし、0.31 g の (1 - (2 - (4 - ベンジル - 4 - (N', N' - ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - オキシエチルカルバモイル) - 1 - メチルエチル) カルバミン酸 tert - ブチルエステルを無色の油として与えた。

10

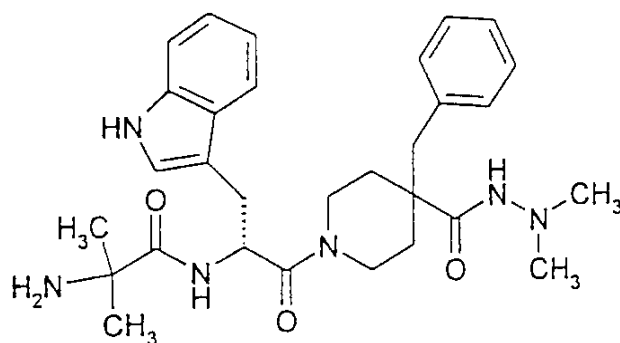
HPLC: R_t = 10.25 min (H8)

LC-MS: R_t = 9.66 min, m/z = 633.2 (m+1)

2 - アミノ - N - { (1R) - 2 - [4 - ベンジル - 4 - (N', N' - ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - (1H - インドール - 3 - イル) メチル} - 2 - オキシエチル} - 2 - メチルプロピオンアミド

【0169】

【化56】



20

【0170】

0℃で (1 - (2 - (4 - ベンジル - 4 - (N', N' - ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - イル) - 1 - (1H - インドール - 3 - イルメチル) - 2 - オキシエチルカルバモイル) - 1 - メチルエチル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル (0.29 g, 0.46 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 溶液に、トルフルオロ酢酸 (3 ml) を加え、そして混合物を 30 分間攪拌した。混合物をエタノール (20 ml) で急冷し、真空中で濃縮し、そして塩化メチレンで 3 回ストリッピングし、0.25 g の 2 - アミノ - N - { (1R) - 2 - [4 - ベンジル - 4 - (N', N' - ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - (1H - インドール - 3 - イル) メチル} - 2 - オキシエチル} - 2 - メチルプロピオンアミドを白色不定型粉末として与えた。

40

HPLC: R_t = 24.56 min (A1), R_t = 24.95 min (B1), R_t = 7.73 min (H8)

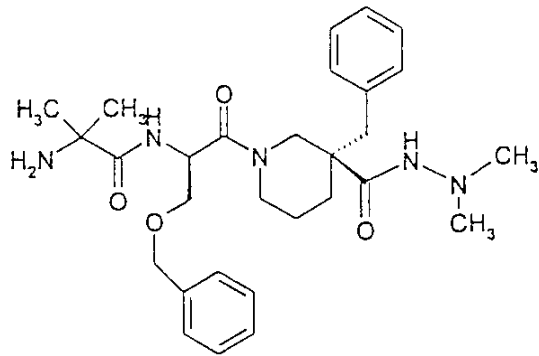
LC-MS: R_t = 7.74 min, m/z = 533.4 (m+1)

例 7

2 - アミノ - N - { (1R) - 2 - [(3R) - 3 - ベンジル - 3 - (N', N' - ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン - 1 - イル] - 1 - ベンジルオキシメチル - 2 - オキシエチル} - 2 - メチルプロピオンアミド

【0171】

【化 5 7】



10

【0172】

この化合物は、例 6 の方法を用いて製造した。

E S M S : m/z : 524.4 (M+H)⁺

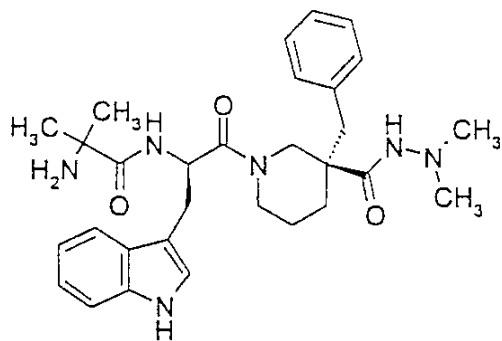
例 8

2-アミノ-N-[(1R)-2-[(3R)-3-ベンジル-3-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-ピペリジン-1-イル]-1-((1H-インドール-3-イル)メチル)-2-オキソエチル]-2-メチルプロピオンアミド

20

【0173】

【化 5 8】



30

【0174】

この化合物は、例 6 の方法を用いて製造した。

E S M S : m/z : 533.4 (M+H)⁺H P L C : r_t : 27.60 min (A1)H P L C : r_t : 26.84 min (B1)

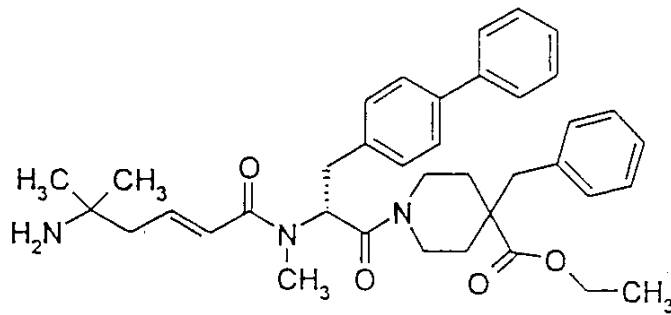
例 9

1-{(2R)-2-[N-((2E)-5-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エノイル)-N-メチルアミノ]-3-(ビフェニル-4-イル)プロピオニル}-4-ベンジルピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル

【0175】

40

【化 5 9】



10

【0176】

LC-MS : $R_t = 12.11 \text{ min}$, $m/z : 610.4 (M+H)$ HPLC : $R_t : 42.075 \text{ min (A1)}$ HPLC : $R_t : 44.383 \text{ min (B1)}$

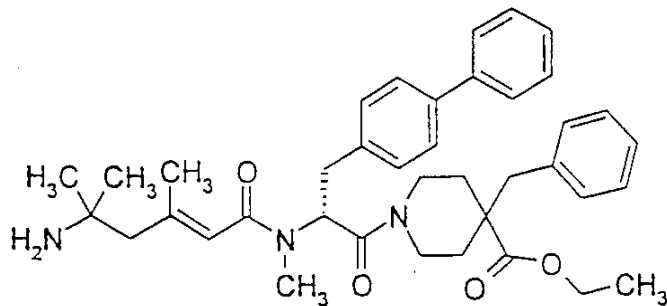
例 10

1 - { (2R) - 2 - [N - ((2E) - 5 - アミノ - 3, 5 - ジメチルヘキサ - 2 - エノイル) - N - メチルアミノ] - 3 - (ビフェニル - 4 - イル) プロピオニル} - 4 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

20

【0177】

【化 6 0】



30

【0178】

LC-MS : $R_t = 12.36 \text{ min}$, $m/z : 624.4 (M+H)$ HPLC : $R_t : 42.785 \text{ min (A1)}$ HPLC : $R_t : 45.148 \text{ min (B1)}$

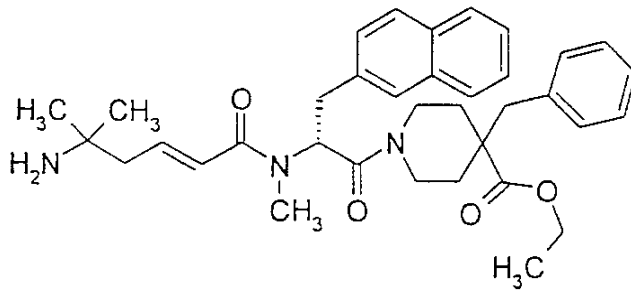
例 11

1 - { (2R) - 2 - [N - ((2E) - 5 - アミノ - 5 - メチルヘキサ - 2 - エノイル) - N - メチルアミノ] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオニル} - 4 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

40

【0179】

【化 6 1】



10

【0180】

LC-MS: $R_t = 11.92 \text{ min}$, $m/z : 584.4 (M+H)$ HPLC: $R_t : 39.893 \text{ min (A1)}$ HPLC: $R_t : 42.046 \text{ min (B1)}$

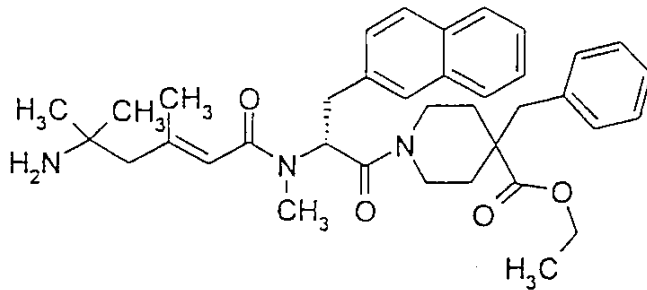
例 1 2

1 - { (2R) - 2 - [N - ((2E) - 5 - アミノ - 3, 5 - ジメチルヘキサ - 2 - エノイル) - N - メチルアミノ] - 3 - (2 - ナフチル) プロピオニル} - 4 - ベンジルピペリジン - 4 - カルボン酸エチルエステル

20

【0181】

【化 6 2】



30

【0182】

LC-MS: $R_t = 12.21 \text{ min}$, $m/z : 598.2 (M+H)$ HPLC: $R_t : 40.541 \text{ min (A1)}$ HPLC: $R_t : 42.780 \text{ min (B1)}$

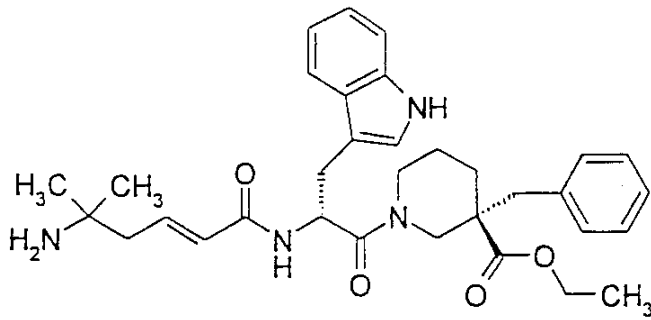
例 1 3

(3S) - 1 - [(2R) - 2 - ((2E) - 5 - アミノ - 5 - メチルヘキサ - 2 - エノイルアミノ) - 3 - (1H - インドール - 3 - イル) プロピオニル] - 3 - ベンジルピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

40

【0183】

【化 6 3】



10

【0184】

LC-MS: $R_t = 10.07 \text{ min}$, $m/z : 559.4 (M+H)$ HPLC: $R_t : 35.585 \text{ min (A1)}$ HPLC: $R_t : 37.441 \text{ min (B1)}$

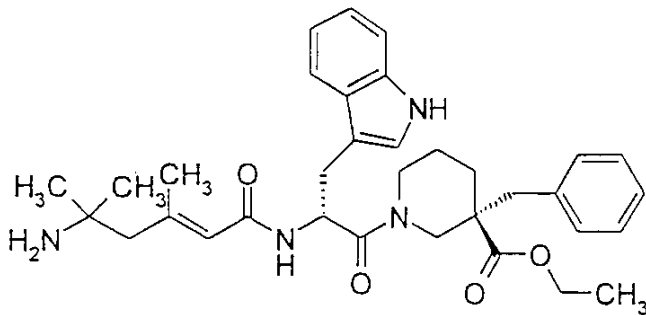
例 1 4

(3S)-1-[(2R)-2-((2E)-5-amino-3,5-dimethylhex-2-en-1-ylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate]-3-benzylpiperidine-3-carboxylic acid ethyl ester

20

【0185】

【化 6 4】



30

【0186】

LC-MS: $R_t = 10.42 \text{ min}$, $m/z : 573.2 (M+H)$ HPLC: $R_t : 36.680 \text{ min (A1)}$ HPLC: $R_t : 38.563 \text{ min (B1)}$

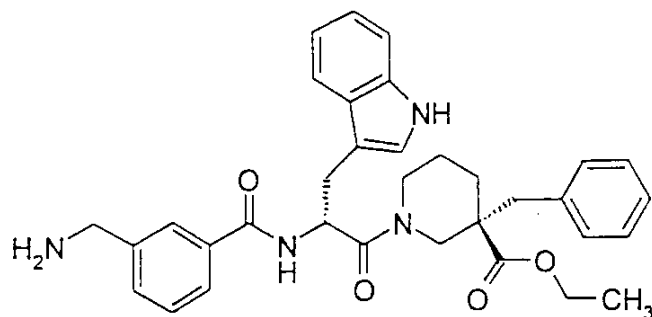
例 1 5

(3S)-1-[(2R)-2-(3-(aminoethyl)benzoylamino)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate]-3-benzylpiperidine-3-carboxylic acid ethyl ester

40

【0187】

【化 6 5】



10

【0188】

LC-MS: $R_t = 10.24 \text{ min}$, $m/z : 567.4 (M+H)$ HPLC: $R_t : 36.118 \text{ min (A1)}$ HPLC: $R_t : 38.052 \text{ min (B1)}$

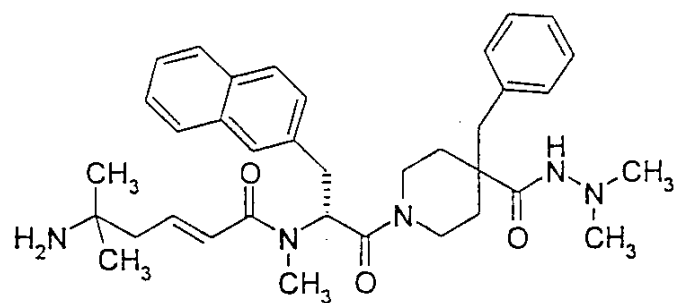
例 16

20

(2E)-5-amino-5-methylhexa-2-enoic acid N-{(1R)-2-[(4-benzyl-4-(N',N'-dimethylhydrazinyl)carbamoyl]phenyl]-1-((2-naphthyl)methyl)-2-oxoethyl}-N-methylamide

【0189】

【化 6 6】



30

【0190】

LC-MS: $R_t = 8.82 \text{ min}$, $m/z : 598.4 (M+H)$ HPLC: $R_t : 30.858 \text{ min (A1)}$ HPLC: $R_t : 31.198 \text{ min (B1)}$

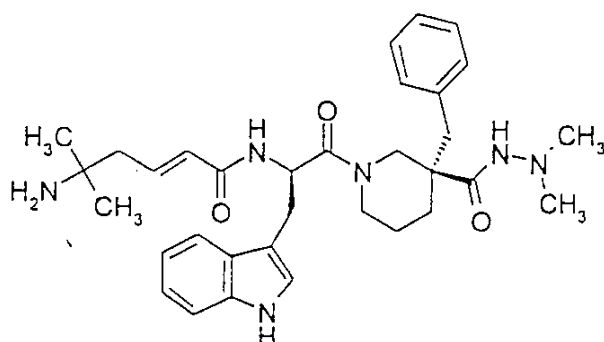
例 17

40

(2E)-5-amino-5-methylhexa-2-enoic acid N-[(1R)-2-[(3-benzyl-3-(N',N'-dimethylhydrazinyl)carbamoyl]phenyl)-1-((1H-indol-3-yl)methyl)-2-oxoethyl]-amide

【0191】

【化 6 7】



10

【0192】

ESMS : m/z : 573.2 (M+H)⁺

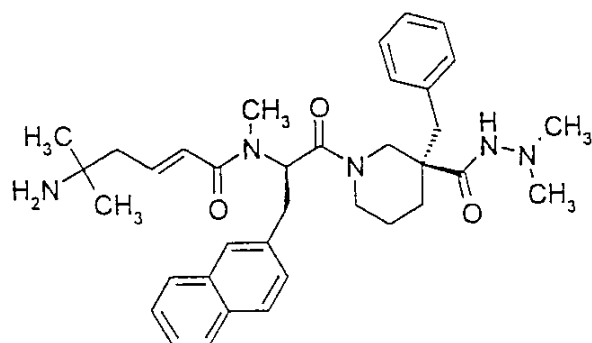
例 18

(2E)-5-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸N-{(1R)-2-[3-ベンジル-3-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)-ピペリジン-1-イル]-1-((2-ナフチル)メチル)-2-オキソエチル}-N-メチルアミド

20

【0193】

【化 6 8】



30

【0194】

ESMS : m/z : 598.4 (M+H)⁺

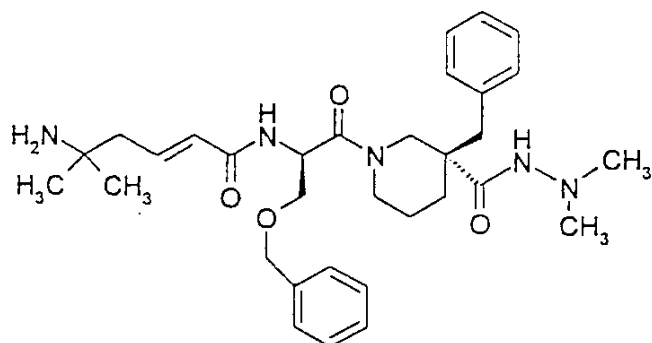
例 19

(2E)-5-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸{(1R)-2-[3-ベンジル-3-(N',N'-ジメチルヒドラジノカルボニル)ピペリジン-1-イル]-1-(ベンジロキシメチル)-2-オキソエチル}アミド

40

【0195】

【化 6 9】



10

【0196】

LC-MS : $R_t = 8.77 \text{ min}$, $m/z : 564.2 (M+H)$ HPLC : $R_t : 29.829 \text{ min (A1)}$ HPLC : $R_t : 29.250 \text{ min (B1)}$

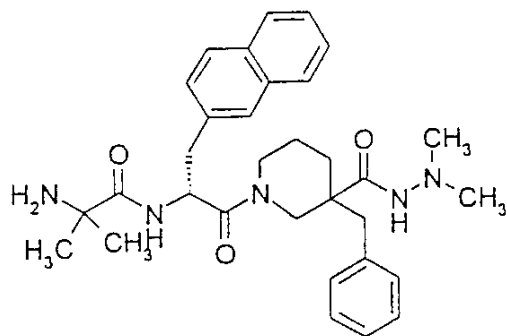
例 20

2-アミノ-N- { 2- [3-ベンジル-3- (N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-イル] -1- ((2-ナフチル) メチル) -2-オキソエチル } -2-メチルプロピオンアミド

20

【0197】

【化 7 0】



30

【0198】

LC-MS : $R_t = 4.77 \text{ min}$, $m/z : 544.4 (M+H)$ HPLC : $R_t : 30.900 / 31.586 \text{ min (A1)}$ HPLC : $R_t : 30.188 / 30.727 \text{ min (B1)}$

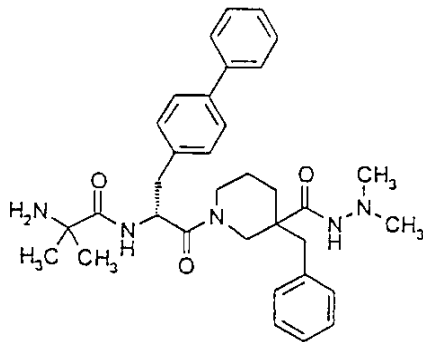
例 21

2-アミノ-N- { (1R) - 2- [3-ベンジル-3- (N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-イル] -1- ((ビフェニル-4-イル) メチル) -2-オキソエチル } -2-メチルプロピオンアミド

40

【0199】

【化 7 1】



10

【0200】

LC-MS: $R_t = 4.98 \text{ min}$, $m/z : 570.4 (M+H)$ HPLC: $R_t : 33.839 / 34.313 \text{ min (A1)}$ HPLC: $R_t : 33.297 / 33.640 \text{ min (B1)}$

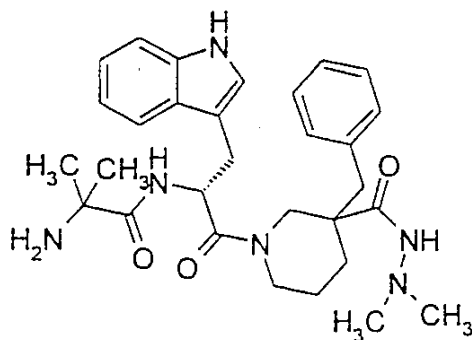
例 2 2

20

2-アミノ-N- { (1R) - 2 - [3-ベンジル-3 - (N', N' -ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-イル] - 1 - ((1H-インドール-3-イル) メチル) - 2-オキソエチル } - 2-メチルプロピオンアミド

【0201】

【化 7 2】



30

【0202】

40

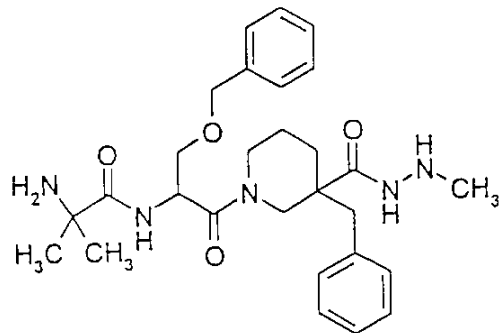
LC-MS: $R_t = 4.32 \text{ min}$, $m/z : 533.4 (M+H)$ HPLC: $R_t : 25.946 / 27.231 \text{ min (A1)}$ HPLC: $R_t : 25.822 / 26.685 \text{ min (B1)}$

例 2 3

2-アミノ-N- { 2 - [3-ベンジル-3 - (N' -ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-イル] - 1 - (ベンジルオキシメチル) - 2-オキソエチル } - 2-メチルプロピオンアミド

【0203】

【化 7 3】



10

【0204】

LC-MS: $R_t = 4.33 / 4.75 \text{ min}$, $m/z : 510.4 (M+H)$ HPLC: $R_t : 30.737 / 30.945 (A1)$ HPLC: $R_t : 26.809 / 27.307 (B1)$

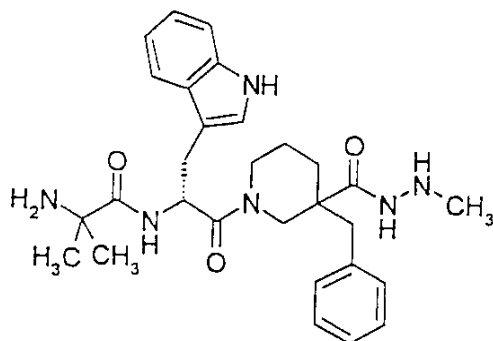
例 2 4

20

2-アミノ-N- { (1R) - 2 - [3-ベンジル-3-(N', N'-ジメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-イル] - 1 - (ベンジルオキシメチル) - 2-オキソエチル } - 2-メチルプロピオンアミド

【0205】

【化 7 4】



30

【0206】

40

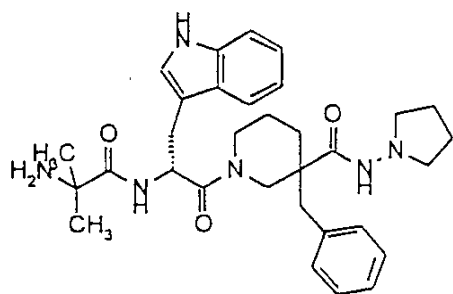
LC-MS: $R_t = 4.25 / 5.27 \text{ min}$, $m/z : 519.4 (M+H)$ HPLC: $R_t : 24.994 \text{ min} (A1)$ HPLC: $R_t : 25.742 \text{ min} (B1)$

例 2 5

1 - [(2R) - 2 - (2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ) - 3 - (1-H-インドール-3-イル) プロピオニル] - 3-ベンジルピペリジン-3-カルボン酸 (ピロリジン-1-イル) アミド

【0207】

【化 7 5】



10

【0208】

ジアステレオマーの混合物

ジアステレオマー I :

LC-MS : $R_t = 4.40 \text{ min}$, $m/z : 559.4$ (M+H)HPLC : $R_t : 26.04 \text{ min}$ (A1)HPLC : $R_t : 25.79 \text{ min}$ (B1)

20

ジアステレオマー II :

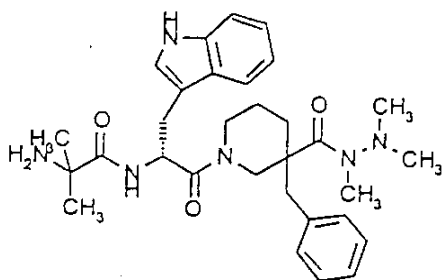
HPLC : $R_t : 27.38 \text{ min}$ (A1)

例 26

2-アミノ-N- { (1R) - 2 - [3-ベンジル-3-(N, N', N'-トリメチルヒドラジノカルボニル) ピペリジン-1-イル] - 1 - (ベンジルオキシメチル) - 2-オキソエチル } - 2-メチルプロピオンアミド

【0209】

【化 7 6】



30

【0210】

ジアステレオマーの混合物

ジアステレオマー I :

LC-MS : $R_t = 5.07 \text{ min}$, $m/z : 547.4$ (M+H)HPLC : $R_t : 32.16 \text{ min}$ (A1)

ジアステレオマー II :

LC-MS : $R_t = 5.24 \text{ min}$, $m/z : 547.4$ (M+H)HPLC : $R_t : 33.60 \text{ min}$ (A1)

40

例 9 ~ 26 の化合物は、例 1 ~ 6 の方法を用いて製造した。

フロントページの続き

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100108903

弁理士 中村 和広

(72)発明者 ハンセン, トマス クルセ

デンマーク国, デーコー 2730 ヘルレウ, ティベバンゲン 78

(72)発明者 アンケルセン, ミケル

デンマーク国, デーコー 2000 フレデリクスベルウ, 1. テーホー ダルガス ハベ, 34

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第95/013069 (WO, A1)

国際公開第98/003473 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE (STN)