

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4214524号
(P4214524)

(45) 発行日 平成21年1月28日(2009. 1. 28)

(24) 登録日 平成20年11月14日(2008. 11. 14)

(51) Int.Cl.

F 1

C O 7 C 323/60 (2006. 01)

C O 7 C 323/60

A 6 1 K 31/27 (2006. 01)

A 6 1 K 31/27

A 6 1 K 31/40 (2006. 01)

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/426 (2006. 01)

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/445 (2006. 01)

A 6 1 K 31/445

請求項の数 5 (全 153 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-252307 (P2004-252307)
 (22) 出願日 平成16年8月31日(2004. 8. 31)
 (62) 分割の表示 特願2000-557231 (P2000-557231)
 の分割
 原出願日 平成11年6月25日(1999. 6. 25)
 (65) 公開番号 特開2005-68152 (P2005-68152A)
 (43) 公開日 平成17年3月17日(2005. 3. 17)
 審査請求日 平成17年6月28日(2005. 6. 28)
 (31) 優先権主張番号 特願平10-195125
 (32) 優先日 平成10年6月26日(1998. 6. 26)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000185983
 小野薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号
 (74) 代理人 100081086
 弁理士 大冢 邦久
 (74) 代理人 100121050
 弁理士 林 篤史
 (72) 発明者 世古 卓哉
 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号
 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所
 内
 (72) 発明者 加藤 仁
 大阪府三島郡島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号
 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所
 内

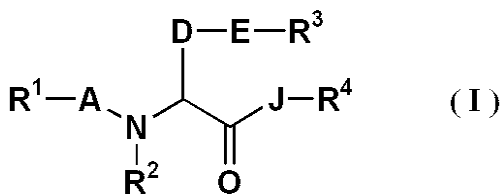
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミノ酸誘導体およびそれらを有効成分として含有する薬剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)



[式中、R¹は、フェニル基、C 3～8 シクロアルキル基、チアゾール、ピペリジン、ピロリジン、チオフェン、モルホリンまたはチオモルホリンを表わし、

上記 R¹基中のすべてのフェニル基、C 3～8 シクロアルキル基、チアゾール、ピペリジン、ピロリジン、チオフェン、モルホリンまたはチオモルホリンは、以下の(i)～(vii)から選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく：(i) C 1～4 アルキル基、

(ii) -S R⁵基(基中、R⁵は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、(iii) C 2～5 アシル基、(iv) ハロゲン原子、(v) C 1～4 アルコキシカルボニル基、(vi) フェニル基および(vii) フェノキシ基、

A は、単結合または-C O-基を表わし、

R²は、水素原子を表わし、

D は、C 1～4 アルキレン基を表わし、

10

20

Eは、 $-O-$ 基、 $-S-$ 基または $-SO-$ 基を表わし、

R^3 は、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基または $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基で置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わし、

Jは、 J^1 または J^2 を表わし、

J^1 は、 $-NR^{16}-$ 基（基中、 R^{16} は、水素原子または $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わす。）を表わし、

J^2 は、

1) $-NR^{17}-$ 基（基中、 R^{17} は、アミノ基、 $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-OH$ または $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-O-(C_2 \sim C_5 \text{アシル})$ 基を表わす。）、

2) $-NR^{20}-NR^{21}-$ 基（基中、 R^{20} および R^{21} は水素原子を表わす。）、

3) $-NR^{22}-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-NR^{23}-$ 基（基中、 R^{22} および R^{23} はそれぞれ独立して、水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わす。）を表わし、

R^4 は、 R^{4-1} 、 R^{4-2} または R^{4-3} を表わし、

R^{4-1} は、

1) フェニル基

2) 1～3個のフェニル基で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル基を表わし、ただし、Jが $-NR^{22}-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-NR^{23}-$ 基を表わすとき、 R^{4-1} と R^{23} はそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、ピペラジン基を表わしてもよく、

上記 R^{4-1} 基中のすべてのフェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基で置換されてもよく、

R^{4-2} は、

1) フェニル基

2) 1個のフェニル基で置換された $C_1 \sim C_8$ アルキル基を表わし、ただし、Jが $-NR^{22}-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-NR^{23}-$ 基を表わすとき、 R^{4-2} と R^{23} はそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、ピペラジン基を表わしてもよく、

上記 R^{4-2} 基中のフェニル基は1個の水酸基または1個の $-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-O-(C_1 \sim C_4 \text{アルキル})$ 基で置換されており、さらに1～2個の $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基で置換されてもよく、

R^{4-3} は、 $-L-M$ 基を表わし、

$-L-$ は、

1) $-(1 \sim 3 \text{個の置換基で置換されてもよいフェニル基})-$ 基、

2) $-(1 \sim 3 \text{個の置換基で置換されてもよいピペリジンまたはピロリジン})-$ 基、または

3) $-(C_1 \sim C_4 \text{アルキレン})-(1 \sim 3 \text{個の置換基で置換されてもよいフェニル基、ピペリジンまたはピロリジン})-$ 基を表わし、

Mは、

1) 1～3個の置換基で置換されてもよいフェニル基または1～3個の置換基で置換されてもよいモルホリンで置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル基、

2) $-NR^{38}-(1 \sim 3 \text{個の置換基で置換されてもよいフェニル基})$ 基（基中、 R^{38} は水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル基を表わす。）、または

3) $-CO-(1 \sim 3 \text{個の置換基で置換されてもよいフェニル基})$ 基を表わし、

上記LおよびM基中のフェニル基およびピペリジンまたはピロリジンは、(i) $C_1 \sim C_4$ アルキル基、(ii) 水酸基、(iii) $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、(iv) ハロゲン原子から選択される置換基を有していてもよい。ただし、Jが $-NR^{16}-$ 基の場合、 R^4 は R^{4-1} を取らない。]で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物（ただし、(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド、その酸付加塩、およびそれらの水和物は除く。）。]

10

20

30

40

50

【請求項 2】

化合物が、

- (1) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (2 - フェノキシベンゾイルアミノ) プロパンアミド、
- (2) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (3 - フェノキシベンゾイルアミノ) プロパンアミド、
- (3) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (4 - フェノキシベンゾイルアミノ) プロパンアミド、
- (4) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (2 - t - ブトキシカルボニルベンゾイルアミノ) プロパンアミド、
- (5) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (4 - t - ブトキシカルボニルベンゾイルアミノ) プロパンアミド、
- (6) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (3 - t - ブトキシカルボニルベンゾイルアミノ) プロパンアミドもしくは
- (7) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (1 - フェニルシクロヘキシルカルボニルアミノ) プロパンアミド、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求項 1 記載の化合物。

10

【請求項 3】

化合物が、

- (2) (2 R) - N - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2 R S) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (3) (2 R) - N - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (4) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルメチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (5) (2 R) - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (6) (2 R) - N - (1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イルメチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (7) (2 R) - N - メチル - N - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (8) (2 R) - N - (1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (9) (2 R) - N - (1 - (4 - メトキシベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (10) (2 S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (11) (2 R) - N - (2 - ベンジルアミノエチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (12) (4 R) - N - ((1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - ベンジル

20

30

40

50

ピペラジン-1-イルカルボニル) エチル) - 3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボキサミド、

(15) (2R)-N-(1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(16) (2R)-N-(1-(4-フルオロベンゾイル) ピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(19) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((3RS)-4-tert-ブトキシカルボニルチオモルホリン-3-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

10

(20) (2R)-N-(4-(モルホリン-4-イルメチル) フェニル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(22) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4RS)-3-tert-ブトキシカルボニル-1, 3-ペルヒドロチアジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(23) (2R)-N-(4-(N'-メチル-N'-フェニルアミノ) ベンジル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

20

(24) (2R)-N-((4-メトキシフェニル) アミノ) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(25) (2R)-N-アミノ-N-ベンジル-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(26) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4S)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(27) (2S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

30

(28) (2S)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4S)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(29) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロペンチルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(30) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘプチルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

40

(31) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニル-5, 5-ジメチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(32) (2R)-N-(2-アセトキシエチル)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

(33) (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-3-メチル-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) ブタンアミド、

50

- (35) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2 R S, 4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニル - 2 - メチルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (37) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2 R S) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (38) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (39) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルメチル) アミノ) プロパンアミド、
- (40) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2 - イルメチル) アミノ) プロパンアミド、
- (41) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (42) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イルメチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (43) (2 R) - N - (1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イルメチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (44) (2 R) - N - (1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (45) (2 R) - N - (3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (46) (2 R) - N - メチル - N - (1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (47) (2 S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (48) (2 R) - N - (2 - ベンジルアミノエチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (49) (4 R) - N - ((1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) チアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド、
- (51) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 5, 5 - ジメチルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (52) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 3 - メチル - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) ブタンアミド、
- (53) (2 R) - N - (1 - (4 - メトキシベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (55) (2 R) - N - (1 - (4 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、

10

20

30

40

50

- (56) (2 R) - N - (1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (60) (2 R) - N - (4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (61) (2 R) - N - (4 - (N' - メチル - N' - フェニルアミノ) ベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (62) (2 R) - N - アミノ - N - ベンジル - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、 10
- (63) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルメチル) アミノ) プロパンアミド、
- (64) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - イソプロピルオキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (65) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N - メチル - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (66) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 2, 2 - ジメチルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、 20
- (67) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2 S, 4 S) - 1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (68) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2 S) - 1 - t - ブトキシカルボニル - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (69) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - (2 - メチルプロポキシカルボニル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、 30
- (70) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - メトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (71) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - ピバロイルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (72) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - (3 - メチルブチル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、 40
- (73) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - (2 - メチルプロピオニル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (74) (2 R) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、もしくは
- (76) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - (3 - メチルブチル) チアゾリジン - 4 - イルメチル) アミノ) プロパンアミド、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求項 1 記載の化合物。 50

【請求項 4】

化合物が、

- (1) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2 S) - 1 - t - ブトキシカルボニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (2) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2 S) - 1 - t - ブトキシカルボニルピペリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (3) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 S) - 3 - t - ブトキシカルボニルオキサゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (4) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2 S) - 1 - t - ブトキシカルボニルピロリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (5) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2 S, 4 R S) - 1 - t - ブトキシカルボニル - 4 - メチルチオピロリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (6) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((3 S) - 4 - t - ブトキシカルボニルモルホリン - 3 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (7) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (3 - t - ブトキシカルボニルチオフエン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (8) (2 R) - N - (1 - (4 - メチルベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (9) (2 R S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 4 - シクロヘキシルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) ブタンアミド、
- (10) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルスルフィニル - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (11) (2 S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - ((4 S) - 3 - t - ブトキシカルボニルオキサゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (12) (2 R) - N - (2 - ベンジルアミノエチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - イソプロピルオキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (13) (2 R) - N - (2 - ベンジルアミノエチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - (3 - メチルブチル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、
- (14) (2 R) - N - (1 - (4 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、もしくは
- (17) (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (3 - メチルブチル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド、またはそれらの非毒性塩、またはそれらの水和物である請求項 1 記載の化合物

【請求項 5】

- (2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチ

10

20

30

40

50

オー２－（（４Ｒ）－３－ｔ－ブトキシカルボニルチアゾリジン－４－イルカルボニルアミノ）プロパンアミド、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有する痛みの治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

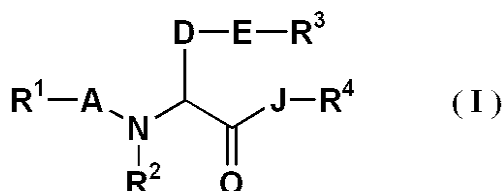
【０００１】

本発明は一般式（Ⅰ）で示されるアミノ酸誘導体、その製造方法、およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤に関する。

さらに詳しくは、一般式（Ⅰ）

【化１】

10



（式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。）で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩およびそれらの水和物、それらの製造方法、およびそれらを有効成分として含有するN型カルシウムチャンネル阻害剤に関する。

【背景技術】

20

【０００２】

カルシウムイオンは細胞内伝達物質の一つとして知られており、細胞内でのカルシウム濃度の変化が引き金となって、様々な生理機能が発現することが示唆されている。細胞内カルシウム濃度が上昇する要因として、細胞外からのカルシウムイオンの流入が挙げられる。その流入の入り口に相当するのが膜電位依存性カルシウムチャンネルである。膜電位依存性カルシウムチャンネルは、膜電位の脱分極により開き、電気化学的勾配に従って細胞外のカルシウムイオンを選択的に流入させる。膜電位依存性カルシウムチャンネルは、現在、N型、L型、P型、Q型、T型に分類されている。L型およびT型カルシウムチャンネルは多種多様の組織に存在しているが、L型は特に平滑筋および心筋細胞に多く存在することが知られている。一方、N型およびP型カルシウムチャンネルは主として、神経系に存在しており、種々の神経伝達物質の放出に関与している。この神経伝達物質は通常、神経終末のシナプス小胞に貯蔵されているが、情報伝達により神経の活動電位がシナプス前線維を伝導し神経終末に達すると、膜電位依存性カルシウムチャンネルが活性化され、神経終末にカルシウムイオンが流入する。これにより、シナプス小胞がシナプス前膜に融合し、神経伝達物質が放出される。放出された神経伝達物質はシナプス後膜の受容体に作用し、シナプス伝達に関与する。以上のことから、N型カルシウムチャンネル阻害剤は神経伝達物質の大量放出によって引き起こされる種々の疾患に有用であると考えられるため、例えば、脳梗塞（J. Cereb. Blood Flow Metab., 17, 421-429, 1997；非特許文献1）、一過性脳虚血発作、心臓手術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高血圧（Science., 239, 57-61, 1988；非特許文献2）、神経症、てんかん、喘息、頻尿等の予防および／または治療、または鎮痛剤（Pain., 60, 83-90, 1995；非特許文献3）としても有用であると考えられる。

30

40

【０００３】

N型カルシウムチャンネル阻害剤としては、イモ貝の毒から単離されたω-コノトキシンG I V A、ω-コノトキシンM V I I Aが知られている。

【０００４】

しかし、これらのω-コノトキシン類はペプチド化合物であるため、例えば、生体内への移行性等といった、種々の問題点が予想される。このため、これらの阻害剤を非ペプチド化、言い換えれば低分子化することが望まれており、以下に示すような低分子化合物の報告がいくつかされている。

50

【0005】

例えば、特開平8-217671号公報（特許文献1）には、一般式（A）

【化2】



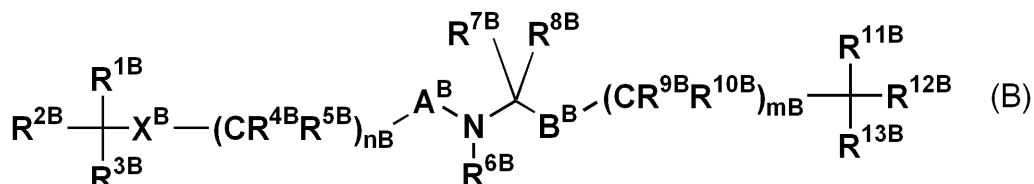
（式中、 R^{1A} および R^{2A} は同一もしくは異なって、炭素数1乃至19個を有する直鎖もしくは分岐鎖状のアルキル基または炭素数2乃至19個を有する直鎖状もしくは分岐鎖状のアルケニル基を示す。）で示されるグリシン誘導体およびその塩がN型カルシウムチャンネル阻害剤である旨の開示がある。

【0006】

10

欧州特許第805147号明細書（特許文献2）には、一般式（B）

【化3】



（式中、 R^{1B} はアルキルを表わし、 R^{2B} は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを表わし、 R^{3B} は水素原子、CNを表わし、 X^B は単結合または SO_2 を表わし、 R^{4B} 、 R^{5B} 、 R^{6B} 、 R^{8B} 、 R^{9B} および R^{10B} はそれぞれ水素原子またはアルキルを表わし、 A^B は CH_2 または Y^BCO （基中、 Y^B は単結合を表わす。）を表わし、 R^{7B} はアミノ酸のC- α 置換基またはそれらのエステルを表わし、 R^{6B} および R^{7B} は一緒になって、C1～4アルキルまたは水酸基で置換されていてもよいC3～5アルキレン、または $CH_2-Z^B-CH_2$ （基中、 Z^B はCO、S、SO、 SO_2 を表わす。）を表わし、 R^{7B} および R^{8B} は一緒になって、C1～4アルキルまたは水酸基で置換されていてもよいC3～5アルキレンを表わし、 B^B は $CON(R^{11B})$ を表わし、 mB は0～2を表わし、 R^{11B} は水素原子またはアルキルを表わし、 R^{12B} は水素原子、アルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを表わし、 R^{13B} はアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールを表わし、 R^{12B} および R^{13B} は一緒になってC3～8シクロアルキルを表わす。）で示される化合物、それらの塩またはそれらのエステルがカルシウムチャンネル調節作用を有していることが記載されている（式中の基の説明は必要な部分を抜粋した。）。

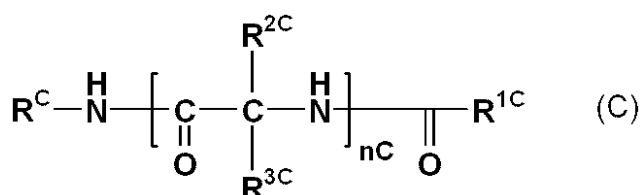
20

30

【0007】

また、特開昭61-200950号公報（特許文献3）には、一般式（C）

【化4】



40

（式中、 R^C および R^{1C} は、各々独立して少なくとも1つの電子吸引基もしくは少なくとも1つの電子供与基で置換された、または置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、 R^{2C} および R^{3C} は、各々独立して水素、または少なくとも1つの電子吸引基もしくは少なくとも1つの電子供与基で置換された、または置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、および nC は1～4を意味する）で示される化合物またはその医薬上許容される塩が抗痙攣剤である旨の開示がある。

【0008】

また、本発明者（出願人）はN型カルシウムチャンネル阻害剤について、すでに国際出願

50

(国際公開第99/02146号パンフレット；特許文献4)を行なっている。

さらに、N型カルシウムチャネル阻害剤についての出願として国際公開第98/54123号パンフレット(特許文献5)が挙げられる。

上記以外の出願として、国際公開第99/25686号パンフレット(特許文献6)(ケモカインの作用を阻害する環状アミン誘導体)が挙げられる。

【0009】

【特許文献1】特開平8-217671号公報

【特許文献2】欧州特許第805147号明細書

【特許文献3】特開昭61-200950号公報

【特許文献4】国際公開第99/02146号パンフレット

10

【特許文献5】国際公開第98/54123号パンフレット

【特許文献6】国際公開第99/25686号パンフレット

【非特許文献1】J. Cereb. Blood Flow Metab., 17, 421-429, 1997

【非特許文献2】Science., 239, 57-61, 1988

【非特許文献3】Pain., 60, 83-90, 1995

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明者らは、N型カルシウムチャネルに対して阻害作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、新規なアミノ酸誘導体が目的を達成することを見出した。

20

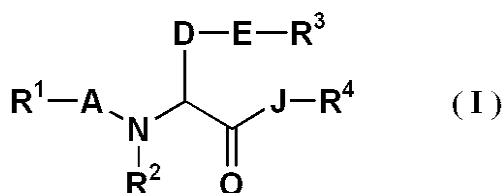
【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、

(1) 一般式(I)

【化5】



30

[式中、

R¹は、

1) C1～15アルキル基、

2) C1～8アルコキシ基、

3) フェニル基、

4) C3～8シクロアルキル基、

5) ヘテロ環基、

6) フェニル基、C3～8シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルキル基、

40

7) フェニル基、C3～8シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルコキシ基、または

8) フェニル基、C3～8シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC2～4アルケニル基を表わし、

上記R¹基中のすべてのフェニル基、C3～8シクロアルキル基、およびヘテロ環基は以下の(i)～(xi)から選択される1～3個の基で置換されてもよく：

(i) C1～4アルキル基、

(ii) C1～4アルコキシ基、

(iii) フェニル基、

(iv) フェノキシ基、

50

- (v) ベンジルオキシ基、
- (vi) $-SR^5$ 基（基中、 R^5 は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）、
- (vii) C 2～5アシル基、
- (viii) ハロゲン原子、
- (ix) C 1～4アルコキシカルボニル基、
- (x) ニトロ基、

(xi) $-NR^6R^7$ 基（基中、 R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、またはC 1～4アルコキシカルボニル基を表わすか、または R^6 と R^7 は結合している窒素原子と一緒にあって、別に1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～7員の飽和ヘテロ環を表わす。）、

10

Aは、単結合、 $-CO-$ 基または $-SO_2-$ 基を表わし、

R^2 は、水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC 1～4アルキル基を表わし、

Dは、C 1～4アルキレン基、またはC 2～4アルケニレン基を表わし、

Eは、

- 1) $-COO-$ 基、
- 2) $-OCO-$ 基、
- 3) $-CONR^8-$ 基（基中、 R^8 は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）、
- 4) $-NR^9CO-$ 基（基中、 R^9 は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）、
- 5) $-O-$ 基、
- 6) $-S-$ 基、
- 7) $-SO-$ 基、
- 8) $-SO_2-$ 基、
- 9) $-NR^{10}-$ 基（基中、 R^{10} は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）、
- 10) $-CO-$ 基、
- 11) $-SO_2NR^{11}-$ 基（基中、 R^{11} は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）、または
- 12) $-NR^{12}SO_2-$ 基（基中、 R^{12} は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）を表わし、

20

R^3 は、

30

- 1) 炭素環基、
- 2) ヘテロ環基、または
- 3) 炭素環基、またはヘテロ環基で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、

上記 R^3 基中のすべての炭素環基、およびヘテロ環基は以下の(i)～(xi)から選択される1～3個の基で置換されてもよく：

- (i) C 1～4アルキル基、
- (ii) C 1～4アルコキシ基、
- (iii) フェニル基、
- (iv) フェノキシ基、
- (v) ベンジルオキシ基、
- (vi) $-SR^{13}$ 基（基中、 R^{13} は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。）、
- (vii) C 2～5アシル基、
- (viii) ハロゲン原子、
- (ix) C 1～4アルコキシカルボニル基、
- (x) ニトロ基、

40

(xi) $-NR^{14}R^{15}$ 基（基中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、またはC 1～4アルコキシカルボニル基を表わすか、または R^{14} と R^{15} は結合している窒素原子と一緒にあって、別に1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～7員の飽和ヘテロ環を表わす。）、

Jは J^1 または J^2 を表わし、

50

J¹は、

1) -O-基、または

2) -NR¹⁶-基 (基中、R¹⁶は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。)を表わし、

J²は、

1) -NR¹⁷-基 (基中、R¹⁷は1個のフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基、NR¹⁸R¹⁹基 (基中、R¹⁸およびR¹⁹はそれぞれ独立して、水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。)、水酸基、C 1～4アルコキシ基、-(C 1～4アルキレン)-OH、-(C 1～4アルキレン)-O-(C 1～4アルキル)基、または-(C 1～4アルキレン)-O-(C 2～5アシル)基を表わす。)、

2) -NR²⁰-NR²¹-基 (基中、R²⁰およびR²¹はそれぞれ独立して、水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC 1～4アルキル基を表わす。)、

3) -NR²²-(C 1～4アルキレン)-NR²³-基 (基中、R²²およびR²³はそれぞれ独立して、水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC 1～4アルキル基を表わす。)、

4) -NR²⁴-(C 1～4アルキレン)-O-基 (基中、R²⁴は水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC 1～4アルキル基を表わす。)、または

5) -NR²⁵-(C 1～4アルキレン)-S-基 (基中、R²⁵は水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC 1～4アルキル基を表わす。))を表わし、

R⁴はR⁴⁻¹、R⁴⁻²またはR⁴⁻³を表わし、

R⁴⁻¹は、

1) C 1～8アルキル基、

2) 炭素環基、

3) ヘテロ環基、

4) 下記(i)～(v)から選択される1～3個の基で置換されたC 1～8アルキル基；

(i) 炭素環基、

(ii) ヘテロ環基、

(iii) COOR²⁶基 (基中、R²⁶は水素原子、または1個のフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基 (基中、フェニルはC 1～4アルコキシ基で置換されてもよい。))を表わす。)、

(iv) SR²⁷基 (基中、R²⁷は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。)、

(v) OR²⁸基 (基中、R²⁸は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。))を表わし、

また、Jが-NR¹⁷-基、-NR²⁰-NR²¹-基、または-NR²²-(C 1～4アルキレン)-NR²³-基を表わすとき、R⁴⁻¹とR¹⁷、R⁴⁻¹と

R²¹およびR⁴⁻¹とR²³はそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環基を表わしてもよく、

上記R⁴⁻¹基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、および、R⁴⁻¹と

R¹⁷、R⁴⁻¹とR²¹およびR⁴⁻¹とR²³が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基は以下の(i)～(xi)から選択される1～3個の基で置換されてもよく：

(i) C 1～4アルキル基、

(ii) C 1～4アルコキシ基、

(iii) フェニル基、

(iv) フェノキシ基、

(v) ベンジルオキシ基、

(vi) -SR²⁹基 (基中、R²⁹は水素原子、またはC 1～4アルキル基を表わす。)、

(vii) C 2～5アシル基、

(viii) ハロゲン原子、

(ix) C 1～4アルコシカルボニル基、

(x) ニトロ基、

10

20

30

40

50

(xi) $-NR^{30}R^{31}$ 基 (基中、 R^{30} および R^{31} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基、またはC 1～4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または R^{30} と R^{31} は結合している窒素原子と一緒にあって、別に1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～7員の飽和ヘテロ環を表わす。)、
 R^{4-2} は、

- 1) 炭素環基、
- 2) ヘテロ環基、
- 3) 下記(i)～(v)から選択される1～3個の基で置換されたC 1～8 アルキル基；

(i) 炭素環基、

(ii) ヘテロ環基、

(iii) $COOR^{32}$ 基 (基中、 R^{32} は水素原子、または1個のフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基 (基中、フェニルはC 1～4 アルコキシ基で置換されてもよい。)) を表わす。)、

(iv) SR^{33} 基 (基中、 R^{33} は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、

(v) OR^{34} 基 (基中、 R^{34} は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。)) を表わし、

また、Jが $-NR^{16}$ 基、 $-NR^{17}$ 基、 $-NR^{20}-NR^{21}$ 基、または $-NR^{22}-$ (C 1～4 アルキレン) $-NR^{23}$ 基を表わすとき、 R^{4-2} と

R^{16} 、 R^{4-2} と R^{17} 、 R^{4-2} と R^{21} および R^{4-2} と R^{23} はそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、ヘテロ環基を表わしてもよく、

上記 R^{4-2} 基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、および R^{4-2} と

R^{16} 、 R^{4-2} と R^{17} 、 R^{4-2} と R^{21} および R^{4-2} と R^{23} が結合している窒素原子と一緒にあって表わすヘテロ環基のうち、少なくとも1つの環は1個の水酸基または1個の $-O-$ (C 1～4 アルキレン) $-O-$ (C 1～4 アルキル)基で置換されており、さらに以下の(i)～(xiii)から選択される1～2個の基で置換されてもよく：

(i) C 1～4 アルキル基、

(ii) C 1～4 アルコキシ基、

(iii) フェニル基、

(iv) フェノキシ基、

(v) ベンジルオキシ基、

(vi) $-SR^{35}$ 基 (基中、 R^{35} は水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、

(vii) C 2～5 アシル基、

(viii) ハロゲン原子、

(ix) C 1～4 アルコキシカルボニル基、

(x) ニトロ基、

(xi) $-NR^{36}R^{37}$ 基 (基中、 R^{36} および R^{37} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基、またはC 1～4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または R^{36} と R^{37} は結合している窒素原子と一緒にあって、別に1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～7員の飽和ヘテロ環を表わす。)、

(xii) 水酸基、

(xiii) $-O-(C 1～4 アルキレン)-O-(C 1～4 アルキル)$ 基、
 R^{4-3} は $-L-M$ 基を表わし、

$-L-$ は、

- 1) $-(1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環)-$ 基、
- 2) $-(1～3個の置換基で置換されてもよいヘテロ環)-$ 基、または
- 3) $-(C 1～4 アルキレン)-(1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環)-$ 基を表わし、

また、Jが $-NR^{16}$ 基、 $-NR^{17}$ 基、 $-NR^{20}-NR^{21}$ 基、または $-NR^{22}-$ (C 1～4 アルキレン) $-NR^{23}$ 基を表わすとき、Lと R^{16} 、Lと R^{17} 、Lと R^{21} およびLと R^{23} はそれぞれ結合している窒素原子と一緒にあって、 $-(1～3個の置換基で置換$

10

20

30

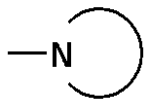
40

50

されてもよいヘテロ環) ー基を表わしてもよく、
Mは、

1) 1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環基またはヘテロ環基(ただし、炭素環基がフェニル基を表わすときは少なくとも1個の置換基で置換されているものとし、ヘテロ環基が

【化6】



で示されるように窒素原子からL基に結合し、かつ別に1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～7員の飽和ヘテロ環を表わすときは少なくとも1個の置換基で置換されているものとする)、

2) 以下の(i)～(ii)から選択される1～2個の基で置換されたC1～4アルキル基;

(i) 1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環基、

(ii) 1～3個の置換基で置換されてもよいヘテロ環基、

3) ーOー(1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環)基(ただし、炭素環がフェニル基を表わすときは少なくとも1個の置換基で置換されているものとする)、

4) ーSー(1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環)基、

5) ーNR³⁸ー(1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環)基(基中、R³⁸は水素原子、または1個のフェニル基で置換されてもよいC1～4アルキル基を表わす。)、

6) ーOーCH₂ー(1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環)基(ただし、炭素環がフェニル基を表わすときは少なくとも1個の置換基で置換されているものとする)、

7) ーOー(C2～4アルキレン)ー(1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環)基、

8) ーOー(C1～4アルキレン)ー(1～3個の置換基で置換されてもよいヘテロ環)基、

9) ーSー(C1～4アルキレン)ー(1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環)基、

10) ーNR³⁹ー(C1～4アルキレン)ー(1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環)基(基中、R³⁹は水素原子、1個のフェニル基で置換されてもよいC1～4アルキル基、または1～3個のハロゲン原子で置換されてもよいC2～5アシル基を表わす。)または

11) ーCOー(1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環)基を表わし、

上記LおよびM基中の炭素環基およびヘテロ環基、およびLとR¹⁶、LとR¹⁷、LとR²¹およびLとR²³が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基は以下の(i)～(xiv)から選択される;

(i) C1～4アルキル基、

(ii) C2～4アルケニル基、

(iii) 水酸基、

(iv) C1～4アルコキシ基、

(v) ー(C1～4アルキレン)ーOH基、

(vi) ーOー(C1～4アルキレン)ーOー(C1～4アルキル)基、

(vii) ハロゲン原子、

(viii) NR⁴⁰R⁴¹基(基中、R⁴⁰およびR⁴¹はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル基、またはC1～4アルコキシカルボニル基を表わすか、またはR⁴⁰とR⁴¹は結合している窒素原子と一緒に表わす、別に1個の窒素原子または1個の酸素原子を含ん

10

20

30

40

50

でもよい5～7員の飽和ヘテロ環を表わす。)、

(ix) SR^{42} 基(基中、 R^{42} は水素原子またはC1～4アルキル基を表わす。)、

(x) ニトロ基、

(xi) トリフルオロメチル基、

(xii) C1～4アルコキシカルボニル基、

(xiii) オキシ基

(xiv) C2～5アシル基。

ただし、Jが J^1 を表わすとき、 R^4 は R^{4-1} を表わさないものとする。]

で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物、

(2) 一般式(I)で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物を有効成分として含有するN型カルシウムチャネル阻害剤、および

(3) 一般式(I)で示されるアミノ酸誘導体、それらの非毒性塩、またはそれらの水和物の製造方法に関する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0012】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル基、アルキレン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。さらに二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学異性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフィー分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0013】

一般式(I)中、 R^1 によって表わされるC1～15アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基およびこれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、 R^{17} によって表わされるC1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、 R^1 によって表わされるC1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、 R^1 によって表わされるC3～8シクロアルキル基、 R^1 基中のC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基およびC2～4アルケニル基の置換基であるC3～8シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル基を意味する。

一般式(I)中、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} によって表わされるC1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

【0014】

一般式(I)中、 R^1 基中のフェニル基、C3～8シクロアルキル基およびヘテロ環基の置換基であるC1～4アルキル基、または R^3 、 R^4 、L、M基中の炭素環基およびヘテロ環基、および R^{4-1} と R^{17} 、 R^{4-1} と R^{21} 、 R^{4-1} と R^{23} 、 R^{4-2} と R^{16} 、 R^{4-2} と R^{17} 、 R^{4-2} と R^{21} 、 R^{4-2} と R^{23} 、Lと R^{16} 、Lと R^{17} 、Lと R^{21} およびLと R^{23} が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基であるC1～4アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式(I)中、 R^1 によって表わされるフェニル基、C3～8シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルキル基とは、フェニル基、C3～8シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの

10

20

30

40

50

異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^2 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{38} 、 R^{39} によって表わされる1個のフェニル基で置換されてもよいC1～4アルキル基とは、1個のフェニル基で置換されてもよいメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^{17} 、 R^{26} 、 R^{32} によって表わされる1個のフェニル基で置換されたC1～4アルキル基とは、1個のフェニル基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

【0015】

一般式 (I) 中、 R^3 によって表わされる炭素環基またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルキル基とは、炭素環基またはヘテロ環基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^{17} によって表わされる—(C1～4アルキレン)—O—(C1～4アルキル)基中のC1～4アルキル基、または R^{4-2} 、L、M基中の炭素環基、ヘテロ環基、および R^{4-2} と R^{16} 、 R^{4-2} と R^{17} 、 R^{4-2} と R^{21} 、 R^{4-2} と R^{23} 、Lと R^{16} 、Lと R^{17} 、Lと R^{21} およびLと R^{23} が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基である—O—(C1～4アルキレン)—O—(C1～4アルキル)基中のC1～4アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、Mによって表わされる(i)～(ii)から選択される1～2個の基で置換されたC1～4アルキル基とは、(i)～(ii)から選択される1～2個の基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^{4-1} によって表わされるC1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体を意味する。

【0016】

一般式 (I) 中、 R^{4-1} 、 R^{4-2} によって表わされる(i)～(v)から選択される1～3個の基で置換されたC1～8アルキル基とは、(i)～(v)から選択される1～3個の基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル、プロピル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^1 によって表わされるフェニル基、C3～8シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルコキシ基とは、フェニル基、C3～8シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^1 基中のフェニル基、C3～8シクロアルキル基およびヘテロ環基の置換基であるC1～4アルコキシ基、または R^3 、 R^4 、L、M基中の炭素環基、ヘテロ環基、および R^{4-1} と R^{17} 、 R^{4-1} と R^{21} 、 R^{4-1} と R^{23} 、 R^{4-2} と R^{16} 、 R^{4-2} と R^{17} 、 R^{4-2} と R^{21} 、 R^{4-2} と R^{23} 、Lと R^{16} 、Lと R^{17} 、Lと R^{21} およびLと R^{23} が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基であるC1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^{26} 、 R^{32} 基中の1個のフェニル基で置換されたC1～4アルキル基のフェニル基の置換基であるC1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびそれらの異性体を意味する。

【0017】

一般式 (I) 中、 R^1 によって表わされるフェニル基、シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたC2～4アルケニル基とは、フェニル基、シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたエテニル、プロペニル、ブテニル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、L、M基中の炭素環基、ヘテロ環基、およびLと R^{16} 、Lと R^{17} 、Lと R^{21} およびLと R^{23} が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基であるC2～4アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル基およびそれらの異

10

20

30

40

50

性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^{17} によって表わされる $-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-O-(C2 \sim 5 \text{ アシル})$ 基中の $C2 \sim 5$ アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル基およびこれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^{39} によって表わされる $1 \sim 3$ 個のハロゲン原子で置換されてもよい $C2 \sim 5$ アシル基とは、 $1 \sim 3$ 個のハロゲン原子で置換されてもよいアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル基およびこれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^1 基中のフェニル基、 $C3 \sim 8$ シクロアルキル基およびヘテロ環基の置換基である $C2 \sim 5$ アシル基、または R^3 、 R^4 、 L 、 M 基中の炭素環基、ヘテロ環基、および R^{4-1} と R^{17} 、 R^{4-1} と R^{21} 、 R^{4-1} と R^{23} 、 R^{4-2} と R^{16} 、 R^{4-2} と R^{17} 、 R^{4-2} と R^{21} 、 R^{4-2} と R^{23} 、 L と R^{16} 、 L と R^{17} 、 L と R^{21} および L と R^{23} が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基である $C2 \sim 5$ アシル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル基およびこれらの異性体を意味する。

【0018】

一般式 (I) 中、 R^{39} によって表わされる $C2 \sim 5$ アシル基の置換基であるハロゲン原子、または R^1 基中のフェニル基、 $C3 \sim 8$ シクロアルキル基およびヘテロ環基の置換基であるハロゲン原子、または R^3 、 R^4 、 L 、 M 基中の炭素環基、ヘテロ環基、および R^{4-1} と R^{17} 、 R^{4-1} と R^{21} 、 R^{4-1} と R^{23} 、 R^{4-2} と R^{16} 、 R^{4-2} と R^{17} 、 R^{4-2} と R^{21} 、 R^{4-2} と R^{23} 、 L と R^{16} 、 L と R^{17} 、 L と R^{21} および L と R^{23} が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基であるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子である。

一般式 (I) 中、 R^6 、 R^7 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{40} 、 R^{41} によって表わされる $C1 \sim 4$ アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^1 基中のフェニル基、 $C3 \sim 8$ シクロアルキル基およびヘテロ環基の置換基である $C1 \sim 4$ アルコキシカルボニル基、または R^3 、 R^4 、 L 、 M 基中の炭素環基、ヘテロ環基、および R^{4-1} と R^{17} 、 R^{4-1} と R^{21} 、 R^{4-1} と R^{23} 、 R^{4-2} と R^{16} 、 R^{4-2} と R^{17} 、 R^{4-2} と R^{21} 、 R^{4-2} と R^{23} 、 L と R^{16} 、 L と R^{17} 、 L と R^{21} および L と R^{23} が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基である $C1 \sim 4$ アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基およびそれらの異性体を意味する。

【0019】

一般式 (I) 中、 D によって表わされる $C1 \sim 4$ アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 J^2 によって表わされる $-NR^{22}-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-NR^{23}$ 基、 $-NR^{24}-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-O-$ 基および $-NR^{25}-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-S-$ 基中の $C1 \sim 4$ アルキレン基、または R^{17} によって表わされる $-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-OH$ 、 $-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-O-(C1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 基および $-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-O-(C2 \sim 5 \text{ アシル})$ 基中の $C1 \sim 4$ アルキレン基、または L によって表わされる $-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-(1 \sim 3 \text{ 個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環})$ 基中の $C1 \sim 4$ アルキレン基、または M によって表わされる $-O-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-(1 \sim 3 \text{ 個の置換基で置換されてもよいヘテロ環})$ 基、 $-S-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-(1 \sim 3 \text{ 個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環})$ 基および $-NR^{39}-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-(1 \sim 3 \text{ 個の置換基で置換されてもよい炭素環またはヘテロ環})$ 基中の $C1 \sim 4$ アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン基およびそれらの異性体を意味する。

【0020】

一般式 (I) 中、 M によって表わされる $-O-(C2 \sim 4 \text{ アルキレン})-(1 \sim 3 \text{ 個の置換基で置換されてもよい炭素環})$ 基中の $C2 \sim 4$ アルキレン基とは、エチレン、プロピ

10

20

30

40

50

レン、ブチレン基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^4 、L、M 基中の炭素環基、ヘテロ環基、および R^{4-2} と R^{16} 、 R^{4-2} と R^{17} 、 R^{4-2} と R^{21} 、 R^{4-2} と R^{23} 、L と R^{16} 、L と R^{17} 、L と R^{21} および L と R^{23} が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基である $-O-$ (C 1 ~ 4 アルキレン) $-O-$ (C 1 ~ 4 アルキル) 基中の C 1 ~ 4 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、L、M 基中の炭素環基、ヘテロ環基、および L と R^{16} 、L と R^{17} 、L と R^{21} および L と R^{23} が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基である $-(C 1 ~ 4 \text{ アルキレン})-OH$ 基中の C 1 ~ 4 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン基およびそれらの異性体を意味する。

10

一般式 (I) 中、D によって表わされる C 2 ~ 4 アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン基およびそれらの異性体を意味する。

一般式 (I) 中、 R^6 と R^7 、 R^{14} と R^{15} 、 R^{30} と R^{31} 、 R^{36} と R^{37} 、および R^{40} と R^{41} が結合している窒素原子と一緒に表わす、別に 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含んでもよい 5 ~ 7 員の飽和ヘテロ環とは、例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ペルヒドロアゼピンを意味する。

【0021】

一般式 (I) 中、 R^3 、 R^4 、L、M 基中の炭素環基とは、C 3 ~ 10 の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環を表わす。例えば、C 3 ~ 10 の単環、二環式炭素環および架橋式炭素環としてはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ペルヒドロナフタレン、インダン (ジヒドロインデン)、ペルヒドロインデン、ビスシクロペンタン、ビスシクロヘキサン、ビスシクロヘプタン (ビスシクロ [2. 2. 1] ヘプタン)、ビスシクロヘプテン (ビスシクロ [2. 2. 1] ヘプター 2 - エン)、ビスシクロオクタン、ビスシクロノナン、ビスシクロデカン、アダマンタン等が挙げられる。

20

【0022】

一般式 (I) 中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、L、M 基中のヘテロ環基とは、1 ~ 2 個の窒素原子、1 ~ 2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の 5 ~ 15 員の単環または二環式複素環基 (以下、定義 (A) で定義した複素環基と表示する。) を表わす。例えば、1 ~ 2 個の窒素原子、1 ~ 2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の 5 ~ 15 員の単環または二環式複素環基としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン (ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン (テトラヒドロチオピラン)、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトライソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール

30

40

50

、ペルヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサジン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、キヌクリジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、オキサテトラヒドロフラン等が挙げられる。

10

【0023】

一般式（I）中、 R^{4-1} と R^{17} 、 R^{4-1} と R^{21} 、 R^{4-1} と R^{23} 、 R^{4-2} と R^{16} 、 R^{4-2} と R^{17} 、 R^{4-2} と R^{21} 、 R^{4-2} と R^{23} 、Lと R^{16} 、Lと R^{17} 、Lと R^{21} およびLと R^{23} が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基とは、1個の窒素原子を必ず含み、さらに1個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含んでもよい不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基を表わす。例えば、1個の窒素原子を必ず含み、さらに1個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含んでもよい一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基としては、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロアゼピン、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、ペルヒドロベンゾイミダゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、インドール、イソインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール等が挙げられる。

20

30

【0024】

R^1 として好ましくは、C1～8アルコキシ基、フェニル基、C3～8シクロアルキル基、ヘテロ環基、またはフェニル基、C3～8シクロアルキル基またはヘテロ環基で置換されたC1～4アルキル基であり、より好ましくはヘテロ環基（ただし、前記したすべてのフェニル基、シクロアルキル基およびヘテロ環基は置換されていてもよい。）である。このようなヘテロ環基として、先述した定義（A）で定義した複素環基が挙げられるが、好ましくは1～2個の窒素原子、および1～2個の酸素原子または1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基（例えば、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトライソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、ペルヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ペルヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾオキサジン、オキサゼピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール等）

40

50

であり、より好ましくは、1個の窒素原子、および1個の酸素原子または1個の硫黄原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～7員の単環式複素環基（例えば、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトライソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、オキサゼピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジン、オキサゼピン、チアジン、チアゼピン等）であり、最も好ましくはテトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）である。

【0025】

Aとして好ましくは、単結合または—CO—基であり、より好ましくは—CO—基である。

10

Dとしていずれの基も好ましいが、より好ましくは、C1～4アルキレン基であり、最も好ましくはメチレン基である。

R²としていずれの基も好ましいが、より好ましくは、水素原子または1個のフェニル基で置換されたメチル基であり、最も好ましくは水素原子である。

Eとして好ましくは、—COO—基、—O—基、—S—基、—SO—基、または—SO₂—基であり、より好ましくは—O—基または—S—基であり、最も好ましくは—S—基である。

【0026】

R³基として好ましくは炭素環基または炭素環基で置換されたC1～4アルキル基（ただし、前記したすべての炭素環基は置換されてもよい。）であり、より好ましくは、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカンで表わされるC3～10シクロアルキル基またはC3～10シクロアルキル基で置換されたC1～4アルキル基（ただし、前記したすべてのシクロアルキル基は置換されてもよい。）である。さらに、好ましくはシクロペンチルまたはシクロヘキシル基、またはシクロペンチルまたはシクロヘキシル基で置換されたメチル基であり、最も好ましくはシクロヘキシル基で置換されたメチル基である。

20

Jとして好ましくは、—NR¹⁶—基（基中、R¹⁶は前記と同じ意味を表わす。）または—NR²²—（C1～4アルキレン）—NR²³—基（基中、R²²およびR²³は前記と同じ意味を表わす。）であり、より好ましくは—NR¹⁶—基である。

30

R⁴として好ましくは、R⁴⁻³で表わされる基（—L—M基）である。

【0027】

上記の場合、Lとしてはいずれの基も好ましいが、より好ましくは、1～3個の置換基で置換されてもよいヘテロ環基である。このようなヘテロ環基としては先述した定義（A）で定義した複素環基が挙げられるが、好ましくは1～2個の窒素原子を含む不飽和、一部または全部飽和の5～15員の単環または二環式複素環基（例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロアゼピン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、ペルヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、ペルヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、ペルヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、ペルヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、ペルヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、ペルヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、ペルヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、ペルヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ペルヒドロベンゾイミダゾール、キヌクリジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、インドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾイミダゾール等）であり、より好ましくは、1～2個の窒素原子

40

50

を含む不飽和、一部または全部飽和の5～7員の単環式複素環基（例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ペラジン、テトラヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサヒドロピリダジン、ヘキサヒドロアゼピン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン等）であり、最も好ましくは、ピペリジンである。

【0028】

また、Mとしてはいずれの基も好ましいが、より好ましくは、1～3個の置換基で置換されてもよい炭素環基およびヘテロ環基からなる群から選択される1～2個の基で置換されたC1～4アルキル基である。さらに好ましくは、1～3個の置換基で置換されてもよいフェニル基およびC3～10のシクロアルキル基からなる群から選択される1～2個の基で置換されたC1～4アルキル基あり、最も好ましくは、1個のフェニル基で置換されたメチル基である。

10

R¹中の各種の環は、無置換、置換基を有する場合のいずれも好ましいが、より好ましくは無置換であるか、C1～4アルキル基、ハロゲン原子、C1～4アルコキシカルボニル基で置換された環であり、最も好ましくはC1～4アルコキシカルボニル基で置換された環である。

R⁴中の各種の環の置換基、またはJとR⁴が一緒になってヘテロ環を表わす時にそのヘテロ環が有する置換基としては、いずれの置換基も好ましい（無置換の環が含まれる場合には、無置換の環も好ましい。）。

20

【0029】

R⁴のうち、R⁴⁻²基中のすべての炭素環基およびヘテロ環基、およびR⁴⁻²とR¹⁶、R⁴⁻²とR¹⁷、R⁴⁻²とR²¹およびR⁴⁻²とR²³が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基のうち、少なくとも1つの環が1個の水酸基で置換されており、さらに以下の(i)～(xii)から選択される1～2個の基で置換されてもよいヘテロ環基が好ましい：

- (i) C1～4アルキル基、
- (ii) C1～4アルコキシ基、
- (iii) フェニル基、
- (iv) フェノキシ基、
- (v) ベンジルオキシ基、
- (vi) -SR³⁵基（基中、R³⁵は水素原子、またはC1～4アルキル基を表わす。）、
- (vii) C2～5アシル基、
- (viii) ハロゲン原子、
- (ix) C1～4アルコキシカルボニル基、
- (x) ニトロ基、

30

(xi) -NR³⁶R³⁷基（基中、R³⁶およびR³⁷はそれぞれ独立して、水素原子、C1～4アルキル基、またはC1～4アルコキシカルボニル基を表わすか、またはR³⁶とR³⁷は結合している窒素原子と一緒に表わす、別に1個の窒素原子または1個の酸素原子を含んでもよい5～7員の飽和ヘテロ環を表わす。）、

- (xii) 水酸基。

40

【0030】

また、R⁴のうち、LおよびM基中の炭素環基およびヘテロ環基、およびLとR¹⁶、LとR¹⁷、LとR²¹およびLとR²³が結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基の置換基としては、以下の(i)～(v)および(vii)～(xiv)から選択される基が好ましい。

- (i) C1～4アルキル基、
- (ii) C2～4アルケニル基、
- (iii) 水酸基、
- (iv) C1～4アルコキシ基、
- (v) -(C1～4アルキレン)-OH基、

50

(vii) ハロゲン原子、

(viii) $\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$ 基（基中、 R^{40} および R^{41} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基、または C 1～4 アルコキシカルボニル基を表わすか、または R^{40} と R^{41} は結合している窒素原子と一緒にあって、別に 1 個の窒素原子または 1 個の酸素原子を含んでもよい 5～7 員の飽和ヘテロ環を表わす。）

(ix) SR^{42} 基（基中、 R^{42} は水素原子または C 1～4 アルキル基を表わす。）

(x) ニトロ基、

(xi) トリフルオロメチル基、

(xii) C 1～4 アルコキシカルボニル基、

(xiii) オキソ基

(xiv) C 2～5 アシル基。

10

【0031】

[塩]

本発明においてはすべての非毒性塩を包含する。

例えば、一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

20

【0032】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

30

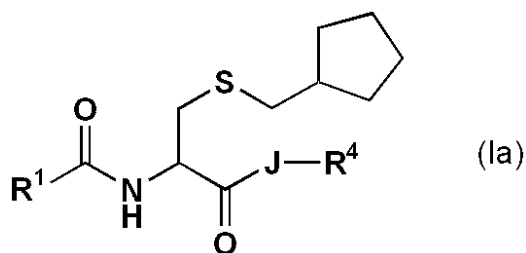
また、一般式 (I) で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

【0033】

一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、

一般式 (Ia)

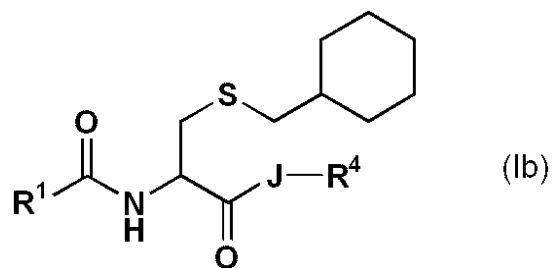
【化7】



40

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物、
一般式 (Ib)

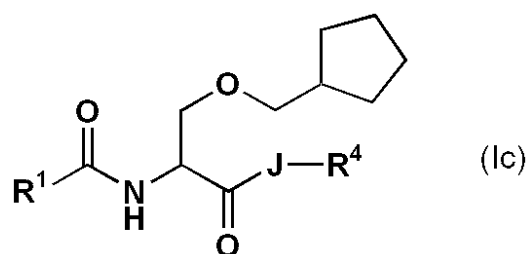
【化 8】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I c)

10

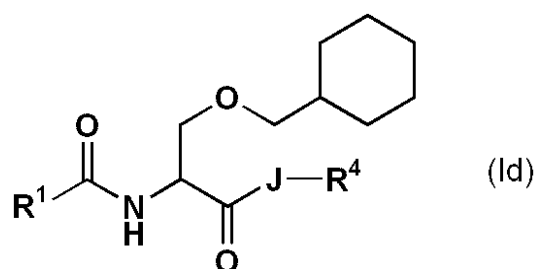
【化 9】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I d)

20

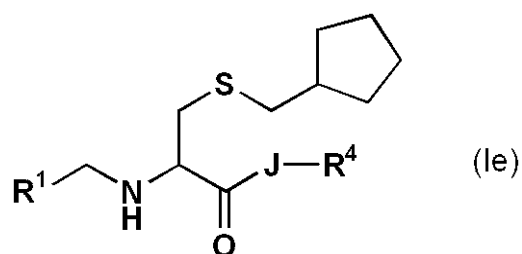
【化 10】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I e)

30

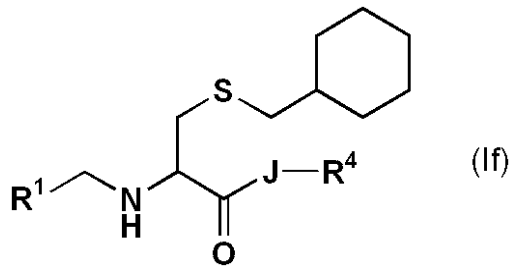
【化 11】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I f)

40

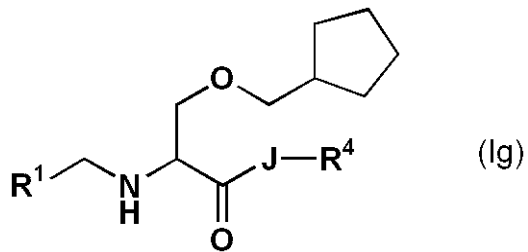
【化 1 2】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I g)

10

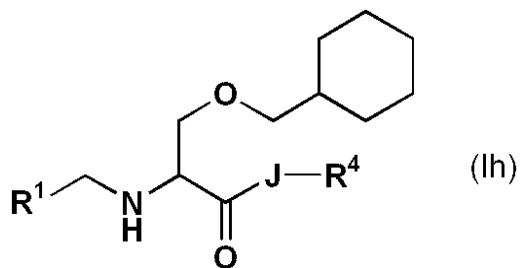
【化 1 3】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、
一般式 (I h)

20

【化 1 4】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性
塩またはそれらの水和物が挙げられる。より好ましくは、一般式 (I a) または (I b)

30

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの非毒性
塩またはそれらの水和物が挙げられる。

【 0 0 3 4】

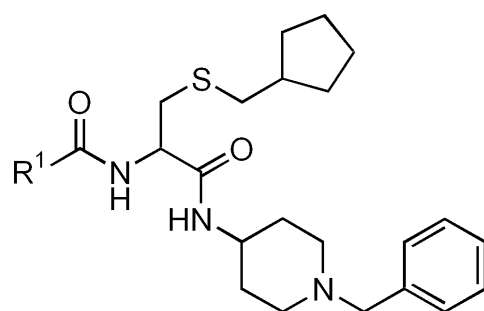
具体的な化合物としては、以下の表 1 から表 4 0 に記載した化合物、それらの非毒性塩
およびそれらの水和物、および実施例に記載した化合物が挙げられる。なお、以下に示す
具体的な化合物は、不斉炭素の存在によって生じる異性体、すなわち、R 体、S 体、およ
び R S 体も含むものとする。また、以下の各表中、Me はメチル基を表わし、B o c は t
ーブトキシカルボニル基を表わし、i - B u はイソブチル基を表わし、A c はアセチル基

40

【 0 0 3 5】

【表 1】

表 1



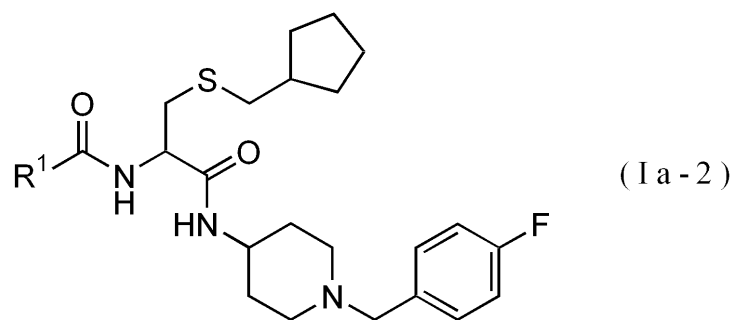
(Ia-1)

番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【 0 0 3 6 】

【表 2】

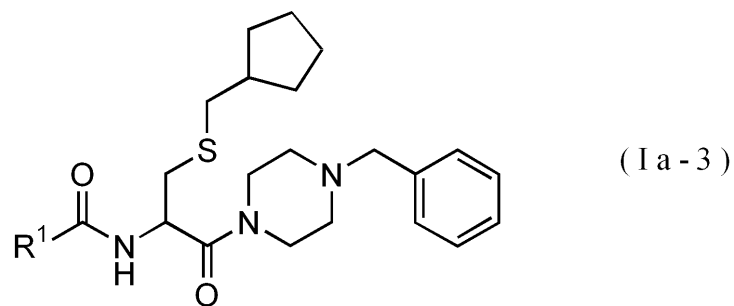
表 2



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 3】

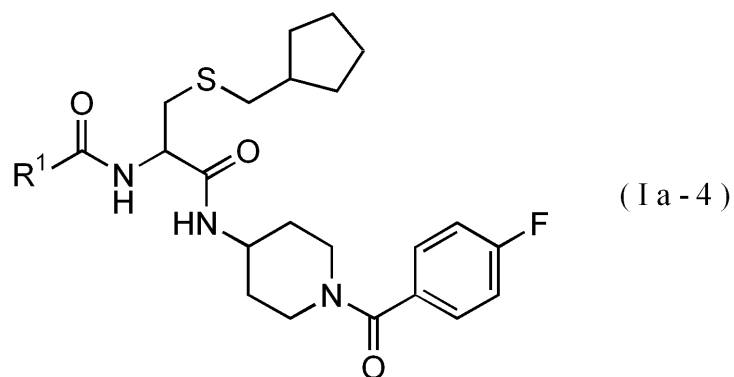
表 3



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 4】

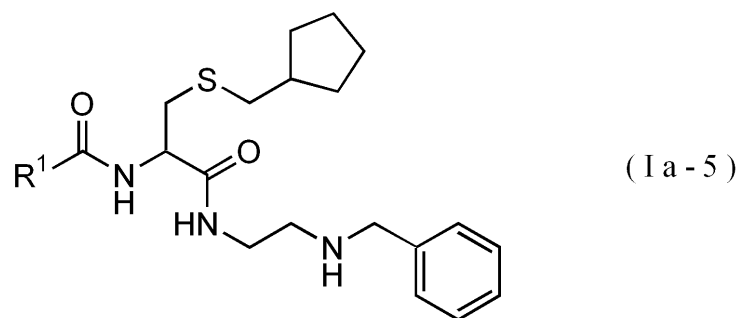
表 4



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 5】

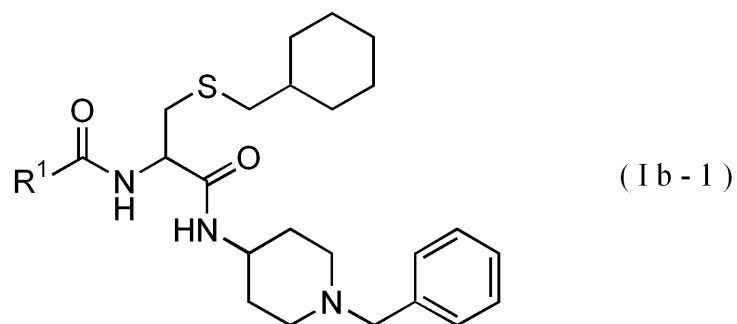
表 5



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 6】

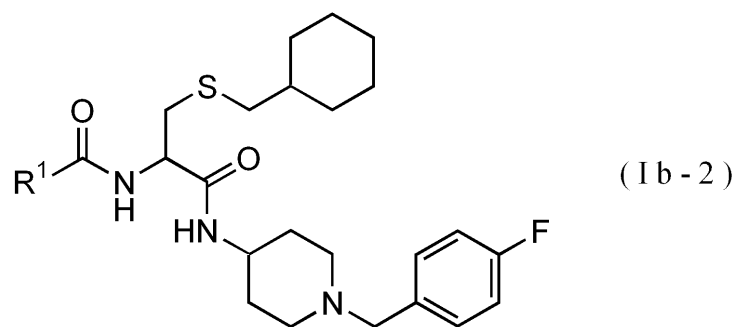
表 6



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 7】

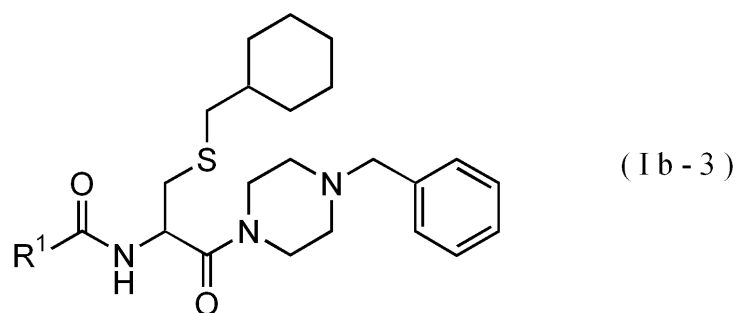
表 7



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 8】

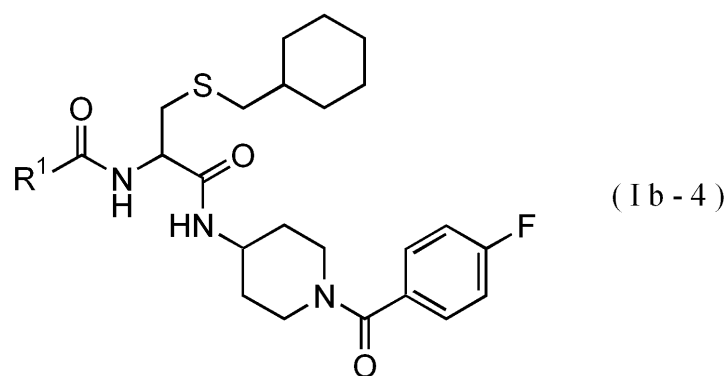
表 8



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 9】

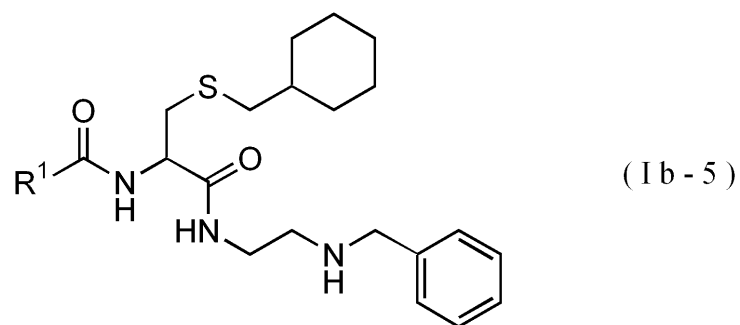
表 9



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 10】

表 10



10

番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

20

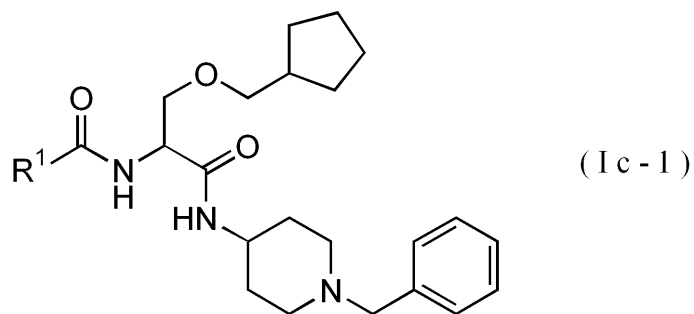
30

40

【0045】

【表 1 1】

表 1 1



10

番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

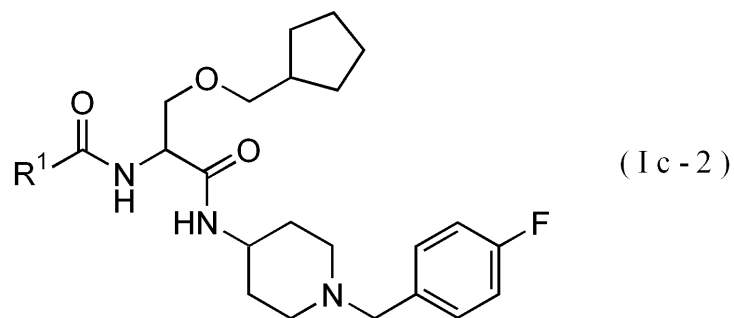
20

30

40

【表 1 2】

表 1 2

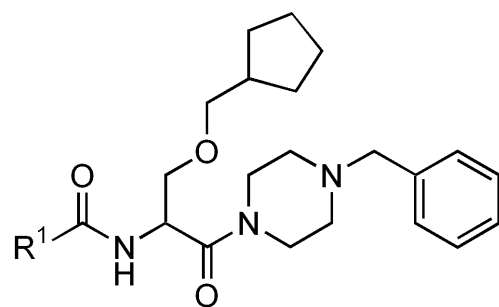


番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0047】

【表 1 3】

表 1 3



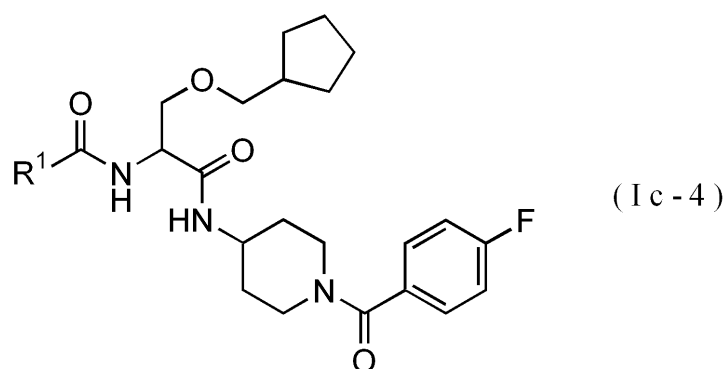
(Ic-3)

番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0048】

【表 1 4】

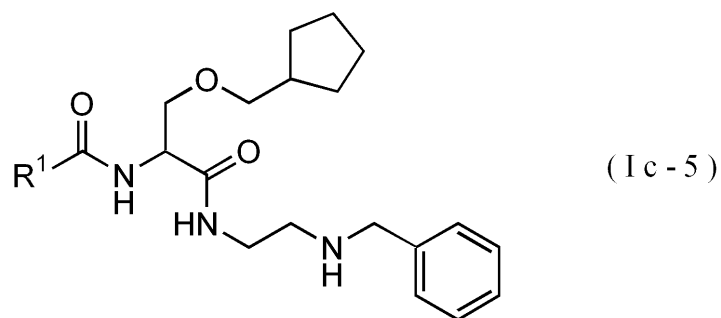
表 1 4



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 1 5】

表 1 5



10

番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

20

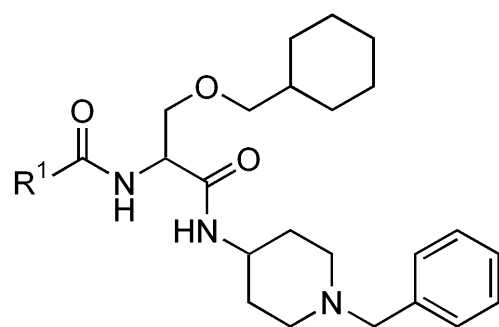
30

40

【0050】

【表 1 6】

表 1 6

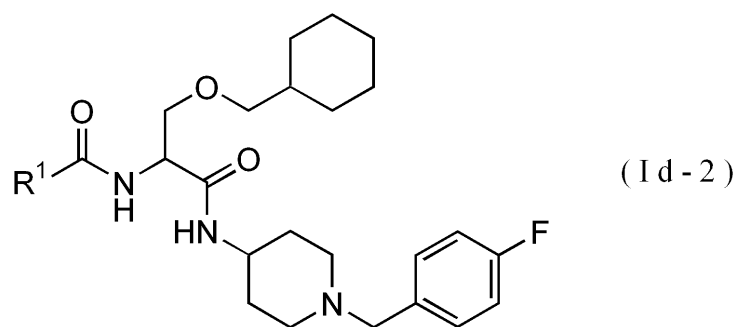


(Id-1)

番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 17】

表 17

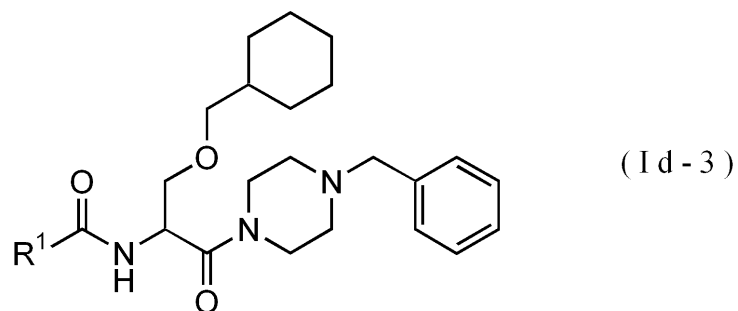


番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0052】

【表 18】

表 18

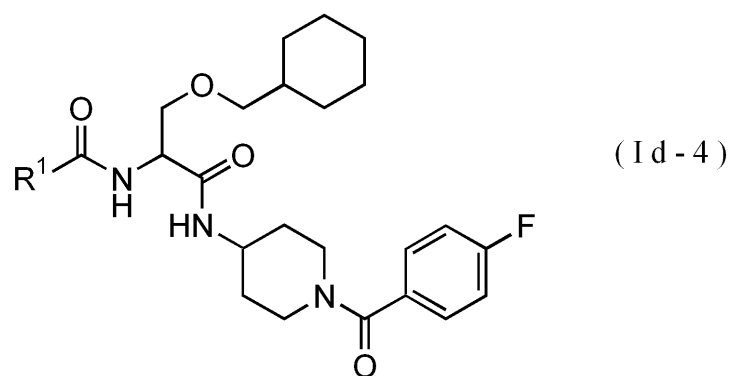


番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0053】

【表 1 9】

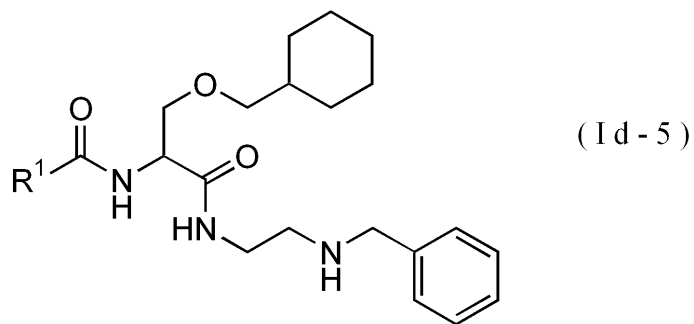
表 1 9



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 20】

表 20



10

番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

20

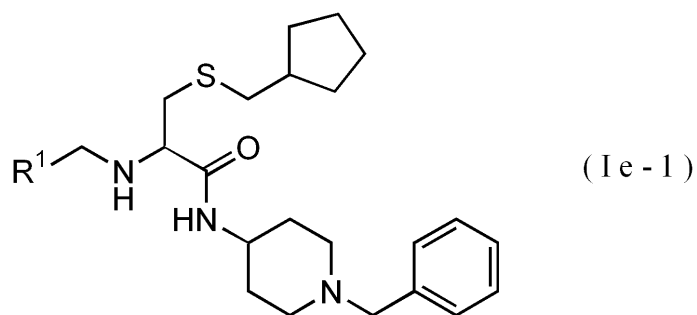
30

40

【0055】

【表 2 1】

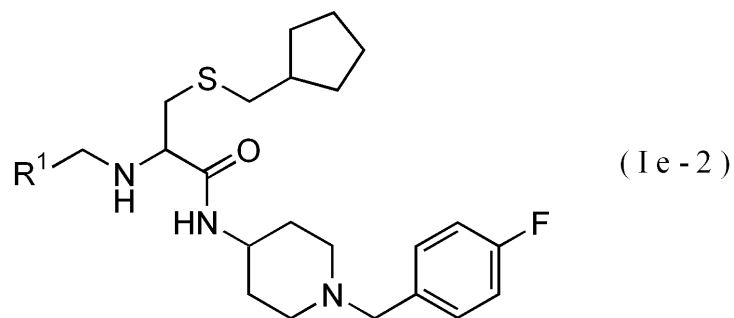
表 2 1



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 2 2】

表 2 2

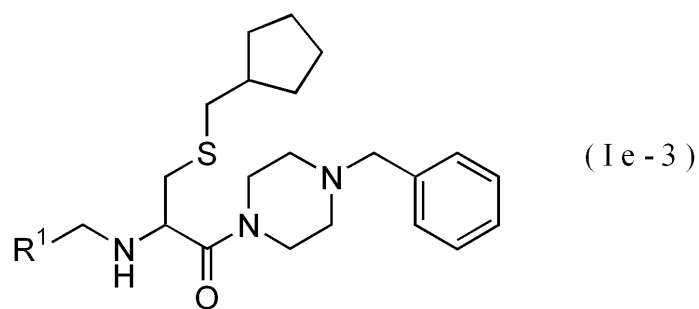


番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0057】

【表 2 3】

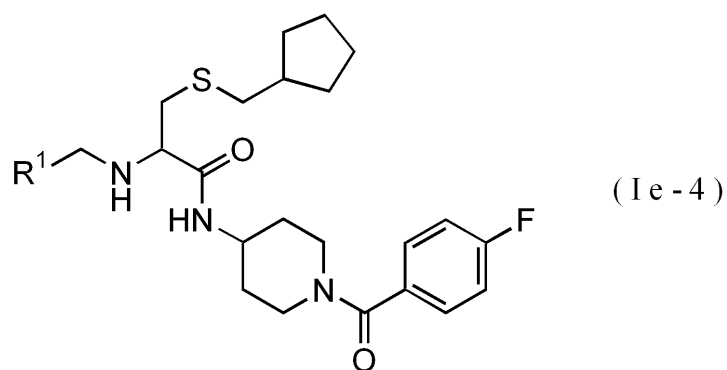
表 2 3



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 2 4】

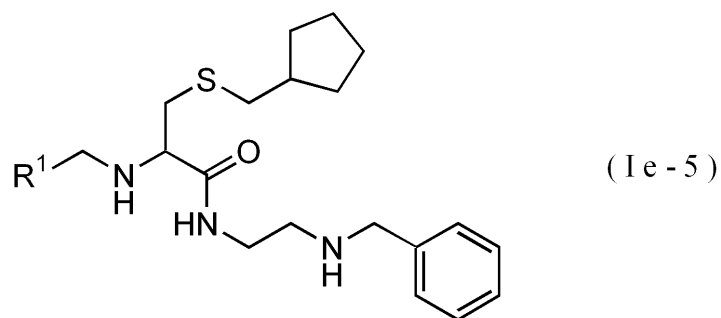
表 2 4



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 2 5】

表 2 5

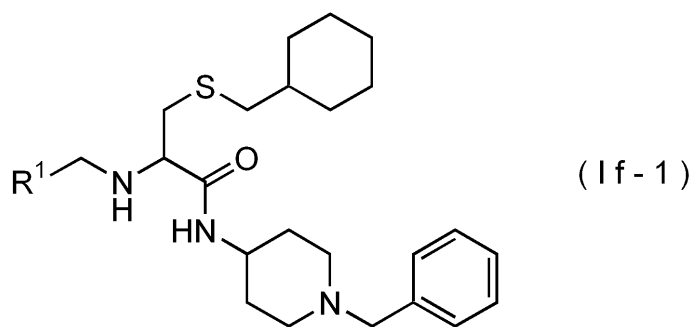


番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0060】

【表 2 6】

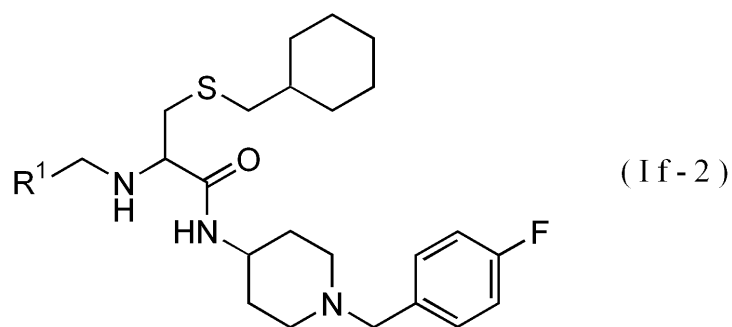
表 2 6



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 2 7】

表 2 7

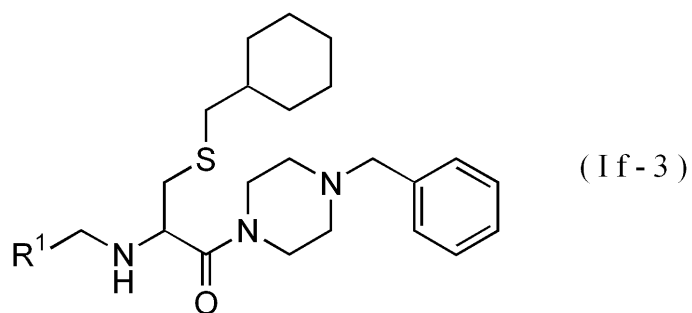


番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0062】

【表 2 8】

表 2 8



10

番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

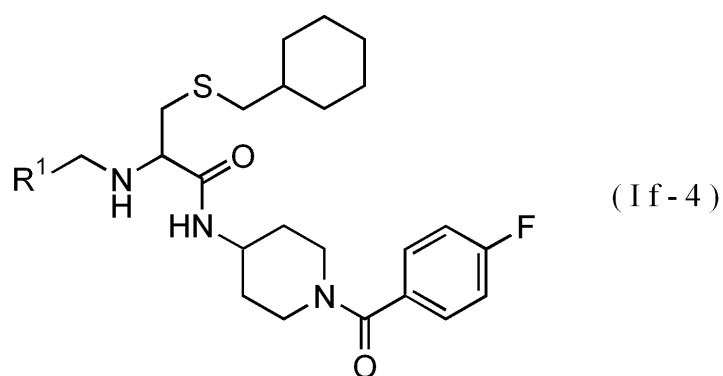
20

30

40

【表 2 9】

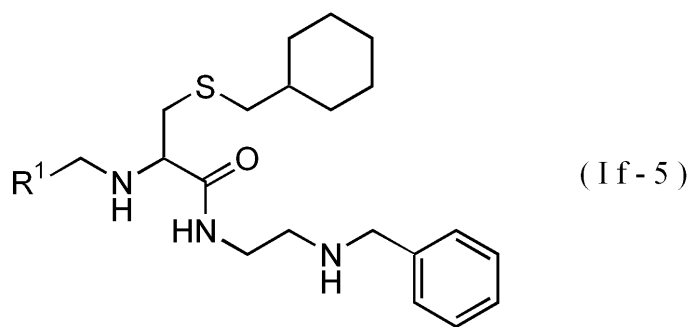
表 2 9



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 3 0】

表 3 0



10

番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

20

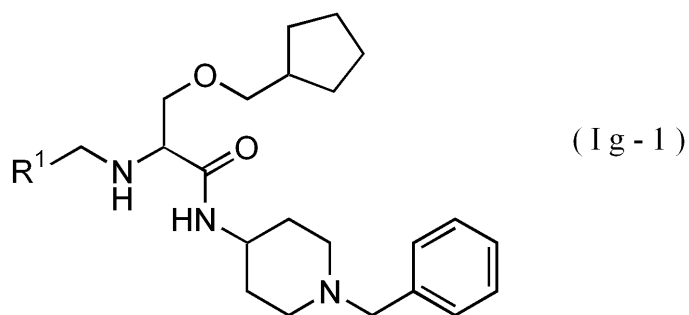
30

40

【 0 0 6 5 】

【表 3 1】

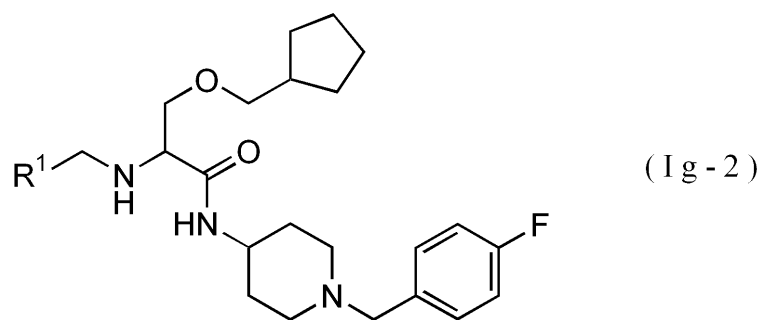
表 3 1



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 3 2】

表 3 2

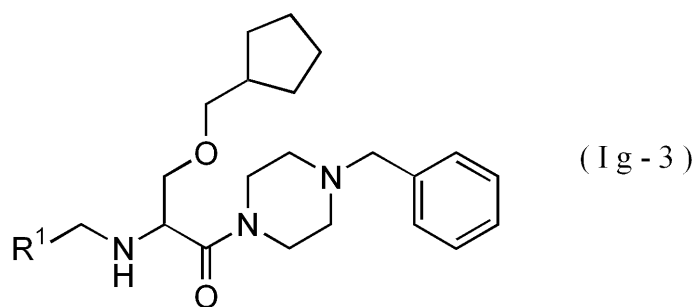


番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0067】

【表 3 3】

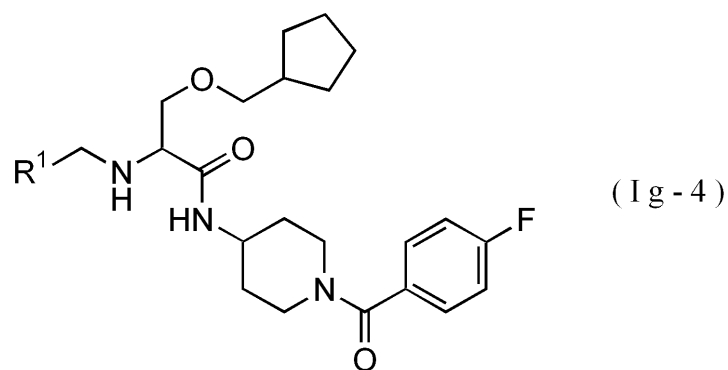
表 3 3



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 3 4】

表 3 4

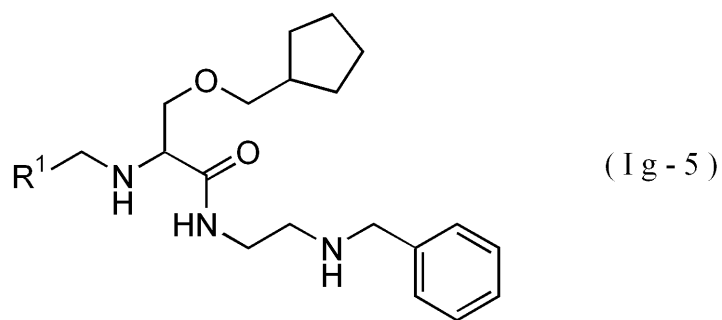


番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【 0 0 6 9 】

【表 3 5】

表 3 5



10

番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

20

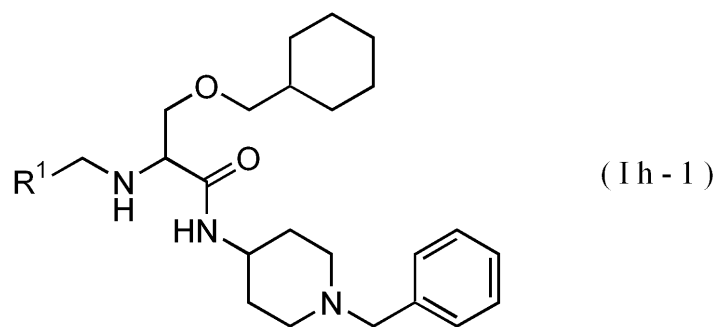
30

40

【 0 0 7 0 】

【表 3 6】

表 3 6



10

番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

20

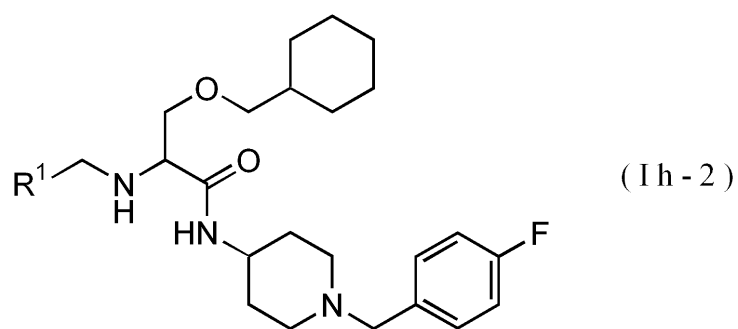
30

40

【0071】

【表 3 7】

表 3 7

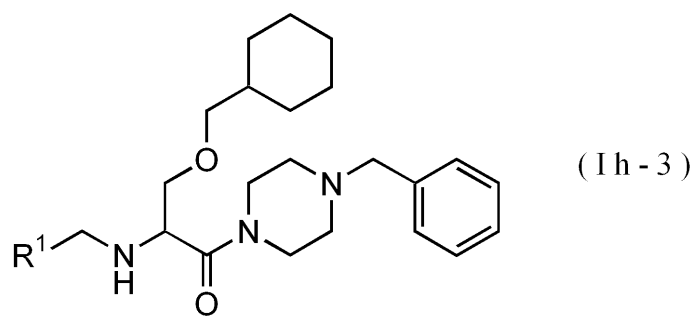


番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【0072】

【表 3 8】

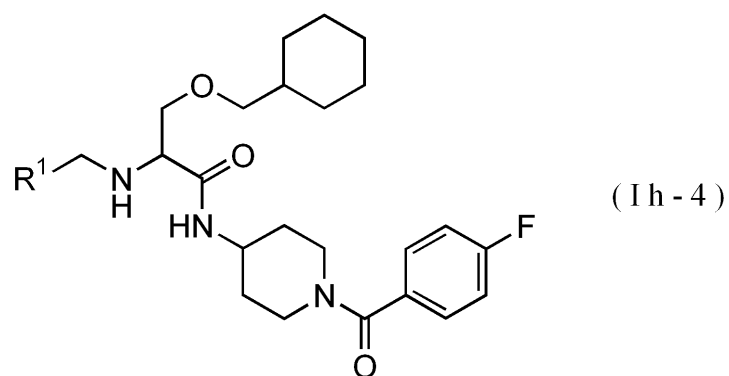
表 3 8



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 3 9】

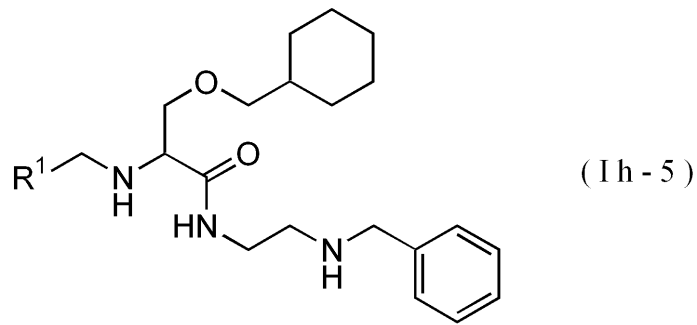
表 3 9



番号	R ¹	番号	R ¹	番号	R ¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

【表 4 0】

表 4 0



10

番号	R¹	番号	R¹	番号	R¹
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

20

30

40

【0075】

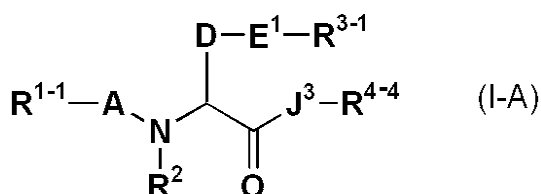
[本発明化合物の製造方法]

(a) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Eが-COO-基、-OCO-基、-CONR⁸-基、-NR⁹CO-基、-O-基、-S-基、または-CO-基である化合物、す

50

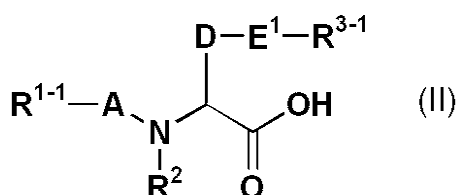
なわち一般式 (I-A)

【化 1 5】



(式中、 R^{1-1} は R^1 と同じ意味を表わすが、 R^{1-1} によって表わされる基に含まれるアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 R^{3-1} は R^3 と同じ意味を表わすが、 R^{3-1} によって表わされる基に含まれるアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 R^{4-4} は R^4 と同じ意味を表わすが、 R^{4-4} によって表わされる基に含まれる-COOH基、水酸基またはアミノ基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 J^3 は J と同じ意味を表わすが、 J^3 によって表わされる基に含まれるアミノ基または水酸基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 E^1 は-COO-基、-OCO-基、-CONR⁸-基、-NR⁹CO-基、-O-基、-S-基、または-CO-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式 (II)

【化 1 6】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (III)

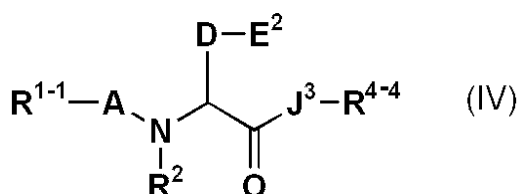
【化 1 7】



(式中、 J^4 は-OH基、-NHR¹⁶基、-NHR¹⁷基、-NR²¹-NHR²⁰基、-NR²³-(C1~4アルキレン)-NHR²²基、-O-(C1~4アルキレン)-NHR²⁴基、-S-(C1~4アルキレン)-NHR²⁵基またはNH基を有するヘテロ環基(このヘテロ環基は前記の R^{4-2} と R^{16} 、 L と R^{16} 、 R^{4-1} と R^{17} 、 R^{4-2} と R^{17} 、 L と R^{17} がそれぞれ結合している窒素原子と一緒に表わすヘテロ環基と同じ意味を表わす。))を表わし(各基中すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、 R^{4-4} は前記と同じ意味を表わす。)

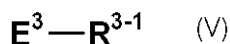
で示される化合物をアミド化またはエステル化反応に付すことにより、製造することができるか、または一般式 (IV)

【化 1 8】



(式中、 E^2 は-COOH基、-NHR⁹基(基中、 R^9 は前記と同じ意味を表わす。))、または-OH基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (V)

【化 1 9】



(式中、 E^3 は $-OH$ 基、 $-NHR^8$ 基(基中、 R^8 は前記と同じ意味を表わす。)、または $-COOH$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化またはエステル化反応に付すことにより製造することができる。

【0076】

前記アミド化反応は公知であり、例えば

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- (3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

10

【0077】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、酢酸エチル等)中または無溶媒で、酸ハライド(オキザリルクロリド、チオニルクロリド、クロロギ酸イソブチル等)と -20°C ～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、 N -メチルモルホリン等)の存在下、アミンと有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、 $0\sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

20

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、 N -メチルモルホリン等)の存在下、酸ハライド(ピバロイルクロリド、トシルクロリド、メシルクロリド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等)と、 $-20\sim 40^\circ\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、相当するアミンと $0\sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

(3) 縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)等)を混合して用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、または無溶媒で三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)を用いるか、または用いないで、縮合剤を用い、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HoBt)を用いるか用いないで、 $0\sim 40^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

30

【0078】

これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(アルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

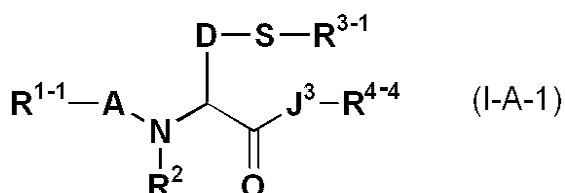
また、エステル化反応も上記アミド化反応と同様の方法により、行なうことができる。

40

【0079】

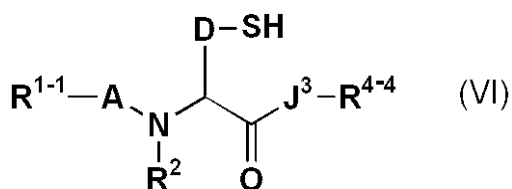
また、一般式(I-A)で示される化合物のうち、 E^1 が $-S-$ 基で示される化合物、すなわち一般式(I-A-1)

【化 2 0】



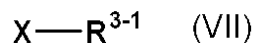
50

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式 (VI)
【化 2 1】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、
一般式 (VII)

【化 2 2】



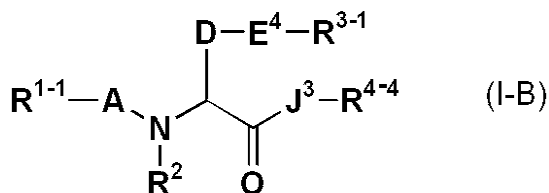
(式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させることにより、製造することもできる。

一般式 (VI) で示される化合物と一般式 (VII) で示される化合物の反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、アセトン等) 中、塩基 (炭酸カリウム等) 存在下、0 ~ 40 °C で反応させることにより行なわれる。

【0080】

(b) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Eが-SO-基、-SO₂-基である化合物、すなわち一般式 (I-B)

【化 2 3】



(式中、E⁴は-SO-基、または-SO₂-基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記一般式 (I-A) で示される化合物のうち、E¹が-S-基である化合物を酸化反応に付すことにより、製造することができる。

【0081】

前記酸化反応は公知であり、スルフィド基をスルホキシド基に酸化する場合には、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等) 中、1当量の酸化剤 (過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、亜硝酸アシル、過ホウ素酸ナトリウム、過酸 (m-クロロ過安息香酸、過酢酸等) 等) の存在下、数分間、-78 ~ 0 °C の温度で反応させることにより行なわれる。

また、スルフィド基をスルホン基に酸化する場合には、例えば、有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、ヘキサン、t-ブチルアルコール等) 中で、過剰の酸化剤 (過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過マンガン酸カリウム、過ホウ素酸ナトリウム、過硫酸水素カリウム、過酸 (m-クロロ過安息香酸、過酢酸等) 等) の存在下、数時間、-78 ~ 40 °C の温度で反応させることにより行なわれる。

【0082】

(c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Eが-NR¹⁰-基である化合物、すなわち一般式 (I-C)

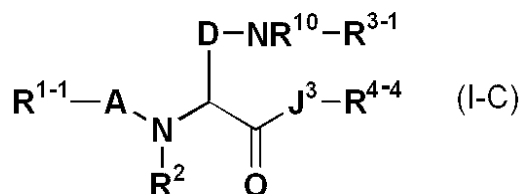
10

20

30

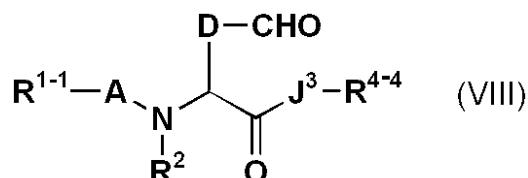
40

【化 2 4】



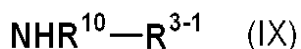
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、
一般式 (VIII)

【化 2 5】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、
一般式 (IX)

【化 2 6】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させること
により製造することができる。

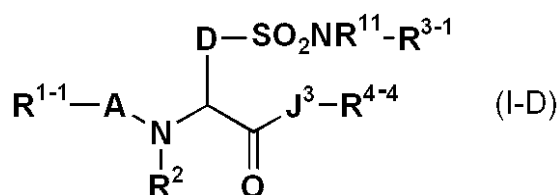
【0083】

一般式 (VIII) で示される化合物と一般式 (IX) で示される化合物との反応は公知であり、例えば、一般式 (VIII) で示される化合物を有機溶媒 (メタノール、エタノール等) 中、還元剤 (水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等)、または必要に応じて pH 調節剤 (酢酸等) を用いて、反応温度 0 °C ~ 40 °C で一般式 (IX) で示される化合物と反応させることにより行なうことができる。

【0084】

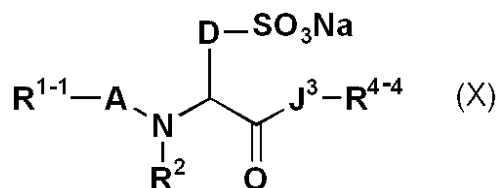
(d) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が $\text{-SO}_2\text{NR}^{11}\text{-}$ 基である化合物、す
なわち一般式 (I-D)

【化 2 7】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、
一般式 (X)

【化 2 8】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、
一般式 (XI)

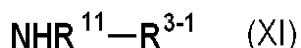
10

20

30

40

【化 2 9】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより製造することができる。

【0085】

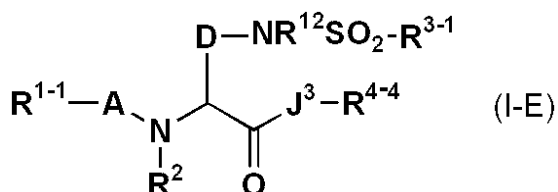
一般式 (X) で示される化合物と一般式 (XI) で示される化合物との反応は公知であり、例えば、一般式 (X) で示される化合物を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、塩基 (トリフェニルホスフィン等) および酸ハライド (オキザリルクロリド、チオニルクロリド等) と -20°C ~ 還流温度で反応させ、ついで、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、一般式 (XI) で示される化合物と有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

10

【0086】

(e) 一般式 (I) で示される化合物のうち、E が $-\text{NR}^{12}\text{SO}_2-$ 基である化合物、すなわち一般式 (I-E)

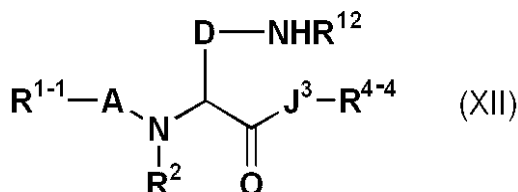
【化 3 0】



20

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (XII)

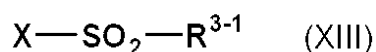
【化 3 1】



30

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (XIII)

【化 3 2】



(式中、X はハロゲン原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることにより、製造することができる。

40

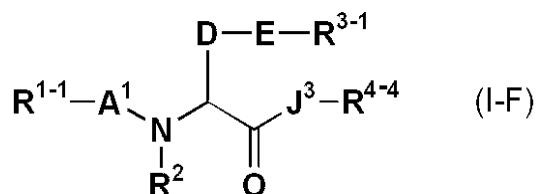
【0087】

一般式 (XII) で示される化合物と一般式 (XIII) で示される化合物の反応は、例えば、一般式 (XII) で示される化合物を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、反応温度 $0^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ で、一般式 (XIII) で示される化合物と反応させることにより、行なうことができる。

【0088】

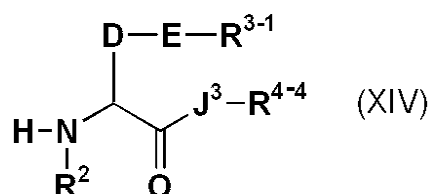
(f) 一般式 (I) で示される化合物のうち、A が $-\text{CO}-$ 基、または $-\text{SO}_2-$ 基である化合物、すなわち一般式 (I-F)

【化 3 3】



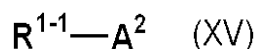
(式中、 A^1 は $-\text{CO}-$ 基または $-\text{SO}_2-$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式 (XIV)

【化 3 4】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (XV)

【化 3 5】



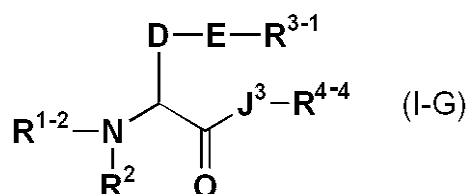
(式中、 A^2 は $-\text{COOH}$ 基または $-\text{SO}_3\text{H}$ 基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応またはスルホンアミド化反応に付すことにより、製造することができる。

アミド化反応およびスルホンアミド化反応は前記と同様の方法で行なうことができる。

【0089】

(g) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 A が単結合を表わし、 R^1 がフェニル基、 $\text{C}3 \sim 8$ シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された $\text{C}1 \sim 4$ アルキル基を表わす化合物、すなわち一般式 (I-G)

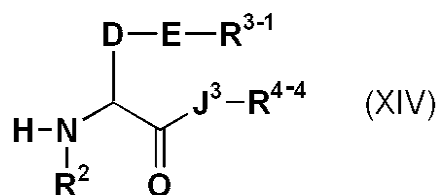
【化 3 6】



(式中、 R^{1-2} はフェニル基、 $\text{C}3 \sim 8$ シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換された $\text{C}1 \sim 4$ アルキル基(各環の置換基として、アミノ基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとする)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は、一般式 (XIV)

【化 3 7】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (XVI)

【化 3 8】



(式中、 R^{1-3} はフェニル基、C 3～8 シクロアルキル基、ヘテロ環基、またはフェニル基、C 3～8 シクロアルキル基、またはヘテロ環基で置換されたC 1～3 アルキル基（各環の置換基として、アミノ基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとする）を表わす。）を反応させることにより、製造することができる。

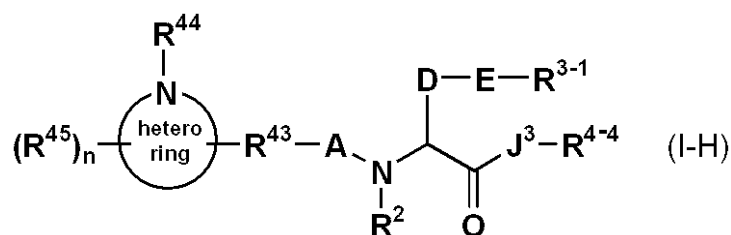
この反応は、前記の一般式 (VIII) で示される化合物と一般式 (IX) で示される化合物の反応と同様の方法で行なうことができる。

【0 0 9 0】

10

(h) 一般式 (I) で示される化合物のうち、 R^1 が少なくとも1個の窒素原子を含むヘテロ環基または少なくとも1個の窒素原子を含むヘテロ環基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、かつ当該ヘテロ環の置換基がC 2～5 アシル基またはC 1～4 アルコキシカルボニル基である化合物、すなわち一般式 (I-H)

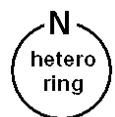
【化 3 9】



20

(式中、 R^{43} は単結合またはC 1～4 アルキレン基を表わし、 R^{44} はC 1～4 アルコキシカルボニル基またはC 2～5 アシル基を表わし、 R^{45} はC 1～4 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、フェニル基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、 $-SR^5$ 基、ハロゲン原子、ニトロ基または $-NR^6R^7$ 基を表わし、 n は0～2を表わし、

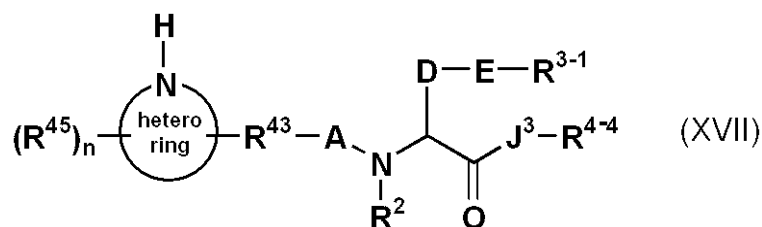
【化 4 0】



30

は R^1 基中のヘテロ環基と同じ意味を表わすが、少なくとも1個の窒素原子を含むヘテロ環基を意味する。また、 R^{45} で示される置換基にアミノ基が存在するとき、保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式 (XVII)

【化 4 1】



40

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (XVII I)

【化 4 2】



(式中、 R^{44} は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことにより、製造することができる。

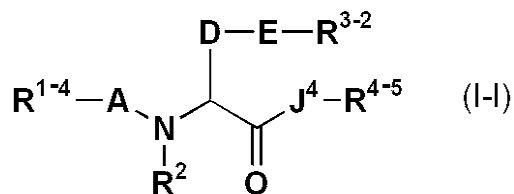
アミド化反応は前記と同様の方法で行なうことができる。

50

【0091】

(i) 一般式 (I) で示される化合物のうち、一般式 (I-I)

【化43】



(式中、 R^{1-4} 、 R^{3-2} 、 R^{4-5} 、 J^4 はそれぞれ R^1 、 R^3 、 R^4 、 J と同じ意味を表わすが、それらのうち少なくとも1個の基が $-\text{COOH}$ 基、水酸基またはアミノ基を含有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記一般式 (I-A)、一般式 (I-A-1)、一般式 (I-B)、一般式 (I-C)、一般式 (I-D)、一般式 (I-E)、一般式 (I-F)、一般式 (I-G) または一般式 (I-H) で示される化合物を、アルカリ加水分解における脱保護反応、酸条件下における脱保護反応および/または加水素分解反応に付すことにより製造することができる。

10

【0092】

アルカリ加水分解反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて $0 \sim 40^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。

20

酸性条件下での脱保護反応は公知であり、例えば有機溶媒 (塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中または無溶媒で、有機酸 (トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等)、または無機酸 (塩酸等) もしくはこれらの混合物 (臭化水素酢酸等) 中、 $0 \sim 90^\circ\text{C}$ の温度で行なわれる。

【0093】

加水素分解反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、メタノール、エタノール等) 中、水素雰囲気下、触媒 (パラジウム炭素、パラジウム、水酸化パラジウム、酢酸パラジウム、パラジウム黒、白金黒、ニッケル、ラネーニッケル等) を用いて、常圧または加圧下、 $0 \sim 80^\circ\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

30

当業者には容易に理解できることであるが、カルボキシル基、水酸基の保護基としては t -ブチル基、ベンジル基等が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。アミノ基の保護基としては、ベンジロキシカルボニル基、 t -ブトキシカルボニル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。またこれらの保護基を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

【0094】

40

一般式 (II)、一般式 (III)、一般式 (IV)、一般式 (V)、一般式 (VI)、一般式 (VII)、一般式 (VIII)、一般式 (IX)、一般式 (X)、一般式 (XI)、一般式 (XII)、一般式 (XIII)、一般式 (XIV)、一般式 (XV)、一般式 (XVI)、一般式 (XVII)、一般式 (XVIII) で示される化合物は、それ自体公知であるか、または公知の方法、または実施例に記載した方法により製造することができるが、特にこれらに限定されるものではない。

例えば、一般式 (X) で示される化合物は、Liebigs Ann. Chem, 776-783, 1979 記載の方法により、製造することができる。

例えば、一般式 (XII) で示される化合物は、J. Org. Chem., Vol. 44, No. 10, 1979 記載の方法により、製造することができる。

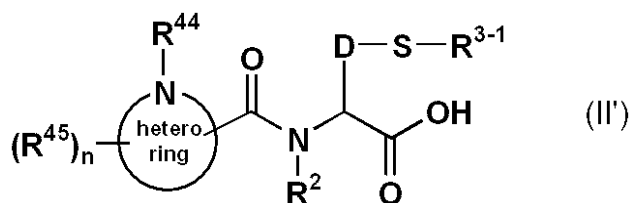
50

例えば、一般式 (XIV) で示される化合物のうち、E が $-O-$ 基、 $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基である化合物、すなわち一般式 (XIV') で示される化合物、および一般式 (XVII) で示される化合物のうち、E が $-O-$ 基、 $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、 $-SO_2-$ 基である化合物、すなわち一般式 (XVII') で示される化合物は以下の反応工程式 1 および反応工程式 2 によって示される方法により、製造することができる。

【0095】

また、一般式 (II) で示される化合物のうち、一般式 (II')

【化 4 4】



10

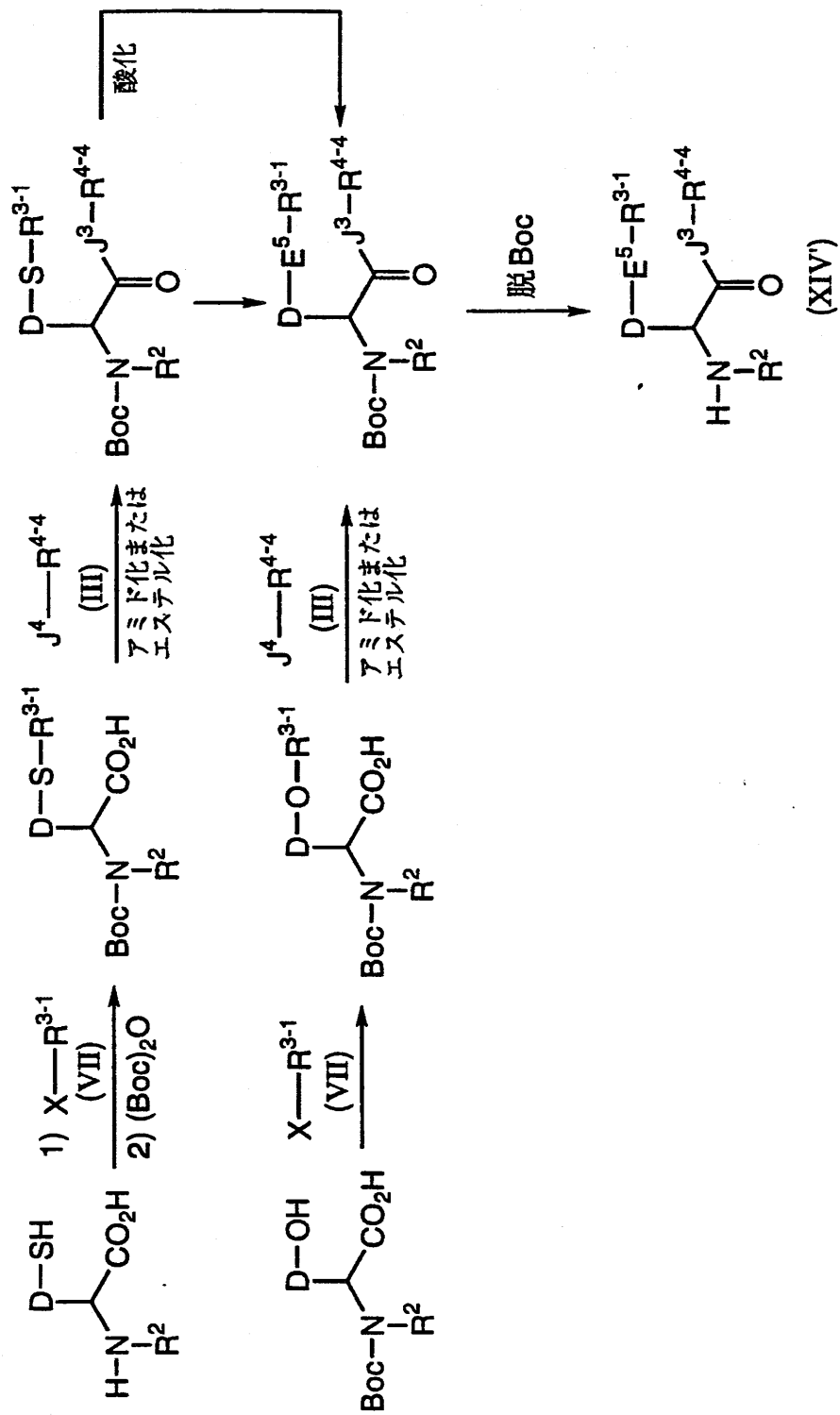
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物は以下の反応工程式 3 によって示される方法によっても製造することができる。

【0096】

【化 4 5】

反応工程 1



10

20

30

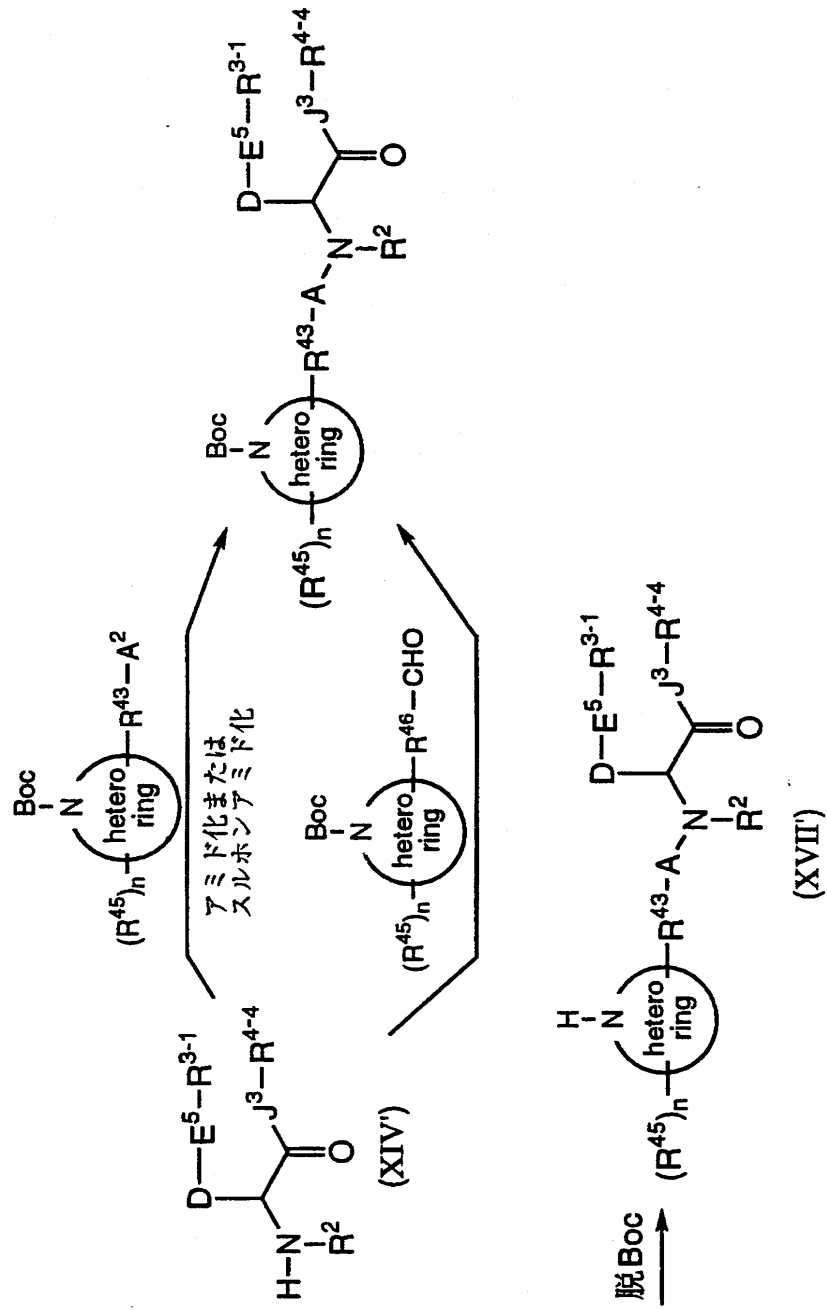
40

【 0 0 9 7 】

【化 4 6】

反応工程式 2

【0098】

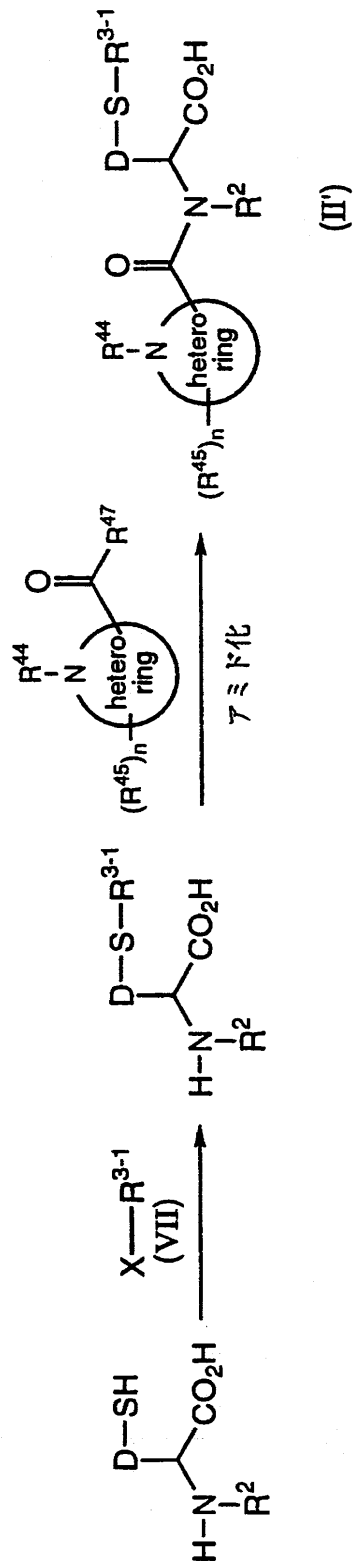


10

20

30

【化 4 7】

反応工程 3

【0099】

(各反応工程式中、 E^5 は $-O-$ 基、 $-S-$ 基、 $-SO-$ 基、または SO_2- 基を表わし、 Boc は t -ブトキシカルボニル基を表わし、 $(Boc)_2O$ はジ- t -ブチルジカーボネートを表わし、 R^{46} は単結合または $C1\sim3$ アルキレン基を表わし、 R^{47} は水酸基または2, 5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

【0100】

前記反応工程式中の反応は公知の方法により行なわれる。前記反応工程式において、出発物質として用いる化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

10

【0101】

[本発明化合物の薬理活性]

一般式 (I) で示される本発明化合物がN型カルシウムチャネル阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

N型カルシウムチャネル阻害活性：

FEBS Lett., (1988) 235, 178-182に記載の方法に準じて細胞を分化誘導し、蛍光試薬 Fura-2・AM (最終濃度 10 μ M) を 37℃ で 30 分間負荷した後、25mM HEPES を含むクレブス緩衝液で置換し、細胞懸濁液とした。細胞懸濁液とニフェジピンおよび本発明化合物を含む溶液あるいは本発明化合物を含まない溶液を 5 分間インキュベーションした。ついで塩化カリウム溶液 (最終濃度 80 mM) を加えて細胞を脱分極させた後、励起波長

20

340および380nmのUVを交互に照射した際の蛍光波長500nmの強度を、細胞内カルシウム測定装置 (日本分光、CAF-110) を用いて測定した。細胞内へのカルシウム流入に対する本発明化合物 (最終濃度 3 μ M) の阻害効果はピーク時の蛍光強度比変化量 (ΔR) から次式により算出した。

【0102】

【数1】

本発明化合物 (3 μ M) カルシウム流入阻害効果 (%) =

(1 - 本発明化合物を含む溶液を添加した群の ΔR の平均値 /

本発明化合物を含まない溶液を添加した群の ΔR の平均値) $\times$ 100

30

【0103】

結果を表41に示す。

【表41】

表 4 1

実施例番号	カルシウム流入 阻害効果 (%)
2	95

40

また、Pflugers Archives, (1981) 391, 85-100に記載されているパッチクランプ法を用いて、本発明化合物を測定した結果、本発明化合物は10 μ Mの濃度で、N型カルシウムチャネルを通過するバリウムイオンの移動 (カルシウム電流) を明らかに阻害した。なお、測定に用いた細胞はFEBS Lett., (1988) 235, 178-182に準じて培養した。

【0104】

[毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全であ

50

ると考えられる。

【0105】

〔医薬品への適用〕 一般式（I）で示される本発明化合物は、N型カルシウムチャネルを阻害することで、脳梗塞、一過性脳虚血発作、心臓手術後の脳脊髄障害、脊髄血管障害、ストレス性高血圧、神経症、てんかん、喘息、頻尿等の予防および／または治療薬、または鎮痛剤として有用である。

一般式（I）で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0106】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

【0107】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0108】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤・乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0109】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内

10

20

30

40

50

投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0110】

スプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号に詳しく記載されている。

【実施例】

【0111】

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

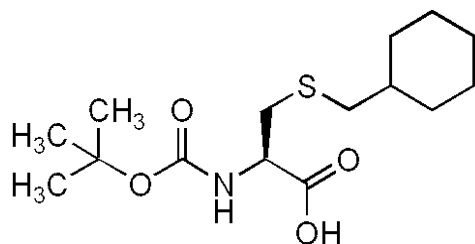
NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

【0112】

参考例 1

(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパン酸

【化48】



L-システイン (133mg) のエタノール (10ml) 溶液に2N-水酸化ナトリウム水溶液 (1.1ml)、(ブROMOメチル)シクロヘキサン (0.17ml) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応混合溶液に2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.6ml)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.28ml) を加え、1時間攪拌した。エタノールを留去後、1N-塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=19：1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (135mg) を得た。

TLC：Rf 0.21 (酢酸エチル：酢酸：水=9：1：1)；

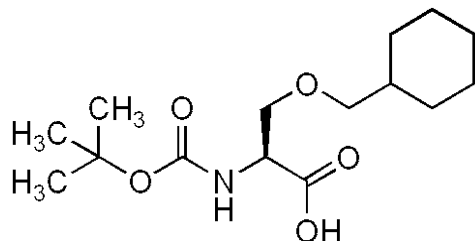
NMR (CDCl₃)：δ 4.42-4.28 (1H, m), 3.01 (1H, dd, J=14.2, 5.2Hz), 2.92 (1H, dd, J=14.2, 3.4Hz), 2.45 (2H, d, J=7.0Hz), 1.91-0.81 (20H, m)。

【0113】

参考例 2

(2S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメトキシプロパン酸

【化49】



(2S)-3-ヒドロキシ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸 (10.11g) のジメチルホルムアミド (200ml、以下DMFと略す) 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム (60%, 3.95g) を加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合溶液に氷冷下で、

(ブロモメチル)シクロヘキサン(9.0ml)を滴下し、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(910mg)を加え、室温で23時間攪拌した。さらに、反応混合溶液に(ブロモメチル)シクロヘキサン(2.1ml)を滴下後、4時間攪拌し、再度(ブロモメチル)シクロヘキサン(2.1ml)を滴下後、室温で25時間攪拌した。反応混合溶液を濃縮後、残留物を1N-塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール＝97：3)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(2.52g)を得た。

TLC：Rf 0.21(クロロホルム：メタノール＝9：1)；

NMR(CDCl₃)：δ 5.59-5.40(1H, m), 4.46-4.27(1H, m), 3.89-3.76(1H, m), 3.64(1H, dd, J=9.4, 4.6Hz), 3.27(2H, d, J=6.2Hz), 1.79-0.79(20H, m)。

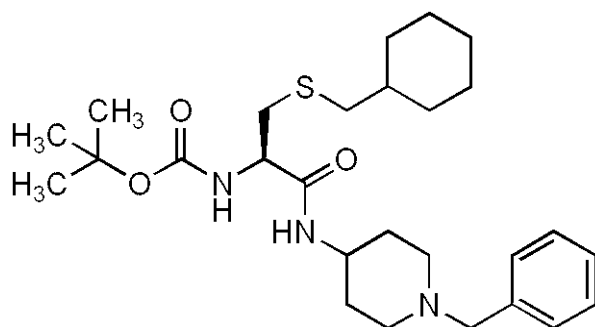
10

【0114】

実施例1

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化50】



20

参考例1で製造した化合物(726mg)および4-アミノ-1-ベンジルピペリジン(0.47ml)の塩化メチレン(12ml)溶液に、氷冷下、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(527mg)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(421mg)を順次加え、3時間攪拌した。反応混合溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：クロロホルム＝3：97)で精製し、下記物性値を有する本発明化合物(1.05g)を得た。

30

TLC：Rf 0.62(メタノール：クロロホルム＝1：9)；

NMR(CDCl₃)：δ 7.34-7.22(m, 5H), 6.31(d, J=7.8Hz, 1H), 5.37(d, J=6.0Hz, 1H), 4.17-4.11(m, 1H), 3.86-3.74(m, 1H), 3.49(s, 2H), 2.94(dd, J=13.5, 5.4Hz, 1H), 2.80-2.73(m, 3H), 2.47(dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.43(dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.19-2.10(m, 2H), 1.95-1.60(m, 8H), 1.58-1.38(m, 13H), 1.30-1.05(m, 3H), 1.00-0.85(m, 2H)。

【0115】

実施例1(1)～実施例1(30)

40

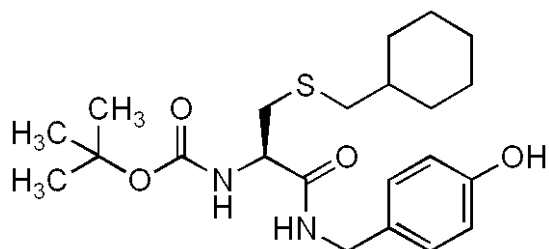
実施例1において、参考例1または参考例2で製造した化合物に、4-アミノ-1-ベンジルピペリジンまたはそれに相当するアミン誘導体を実施例1と同様の目的の操作で反応させることにより、以下の本発明化合物を得た。

【0116】

実施例1(1)

(2R)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化 5 1】



T L C : R f 0.52 (酢酸エチル : ヘキサシ = 1 : 1) ;

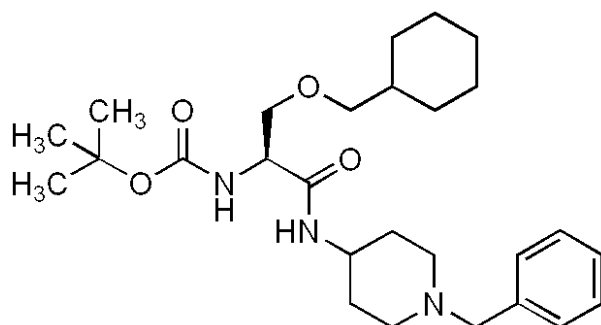
N M R (CDCl₃) : δ 7.13-7.06 (2H, m), 6.78-6.67 (3H, m), 6.20 (1H, s), 5.38 (1H, d, J=7.2Hz), 4.36 (2H, d, J=6.0Hz), 4.29-4.19 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J=14.0, 6.0Hz), 2.83 (1H, dd, J=14.0, 6.6Hz), 2.42 (2H, d, J=6.6Hz), 1.85-0.78 (20H, m)。

【 0 1 1 7】

実施例 1 (2)

(2S)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-tert-butoxycarbonyl-3-cyclohexylmethoxypropanamide

【化 5 2】



T L C : R f 0.23 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 19) ;

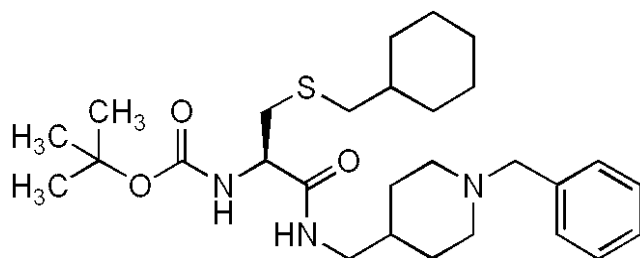
N M R (CDCl₃) : δ 7.37-7.23 (m, 5H), 6.47-6.35 (m, 1H), 5.45-5.32 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.26 (d, J=6Hz, 2H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 5H), 1.50-1.37 (m, 12H), 1.31-1.06 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 2H)。

【 0 1 1 8】

実施例 1 (3)

(2R)-N-(1-benzylpiperidin-4-yl)-2-tert-butoxycarbonyl-3-cyclohexylmethoxypropanamide

【化 5 3】



T L C : R f 0.41 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

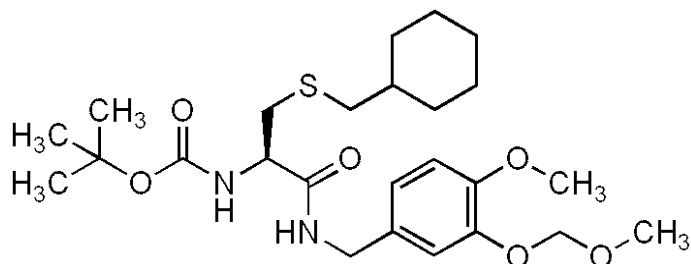
N M R (CDCl₃) : δ 7.31-7.20 (m, 5H), 6.47 (t, J=5.4Hz, 1H), 5.36 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.16 (dd, J=12.6, 7.5Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.23-3.09 (m, 2H), 2.95 (dd, J=14.1, 5.7Hz, 1H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.78 (dd, J=14.1, 7.2Hz, 1H), 2.47 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.42 (dd, J=12.6, 6.6Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 7H), 1.55-1.05 (m, 16H), 0.98-0.86 (m, 2H)。

【0119】

実施例1(4)

(2R)-N-(3-メトキシメトキシ-4-メトキシベンジル)-2-tert-ブトキシル
カルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化54】



10

TLC: Rf 0.36 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.07 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.65 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.37 (d, J=6.6Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.38 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.29-4.19 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.98 (dd, J=13.8, 5.4Hz, 1H), 2.82 (dd, J=13.8, 7.0Hz, 1H), 2.52-2.35 (m, 2H), 1.86-1.59 (m, 5H), 1.53-1.36 (m, 10H), 1.34-0.80 (m, 5H).

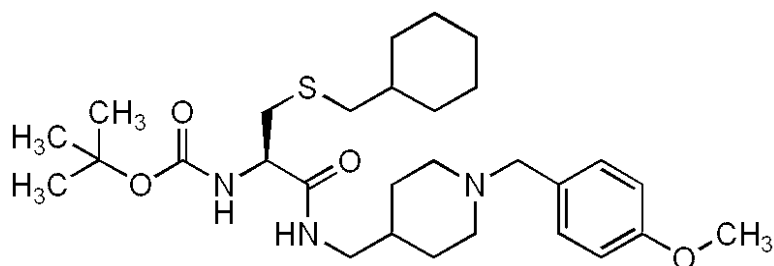
20

【0120】

実施例1(5)

(2R)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルメチル)-2-tert-ブトキシル
カルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化55】



30

TLC: Rf 0.39 (メタノール:クロロホルム=1:9);

NMR (CDCl₃): δ 7.25-7.19 (m, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.48 (t, J=5.8Hz, 1H), 5.35 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.19-3.11 (m, 2H), 3.00-2.72 (m, 4H), 2.44 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.04-0.79 (m, 27H).

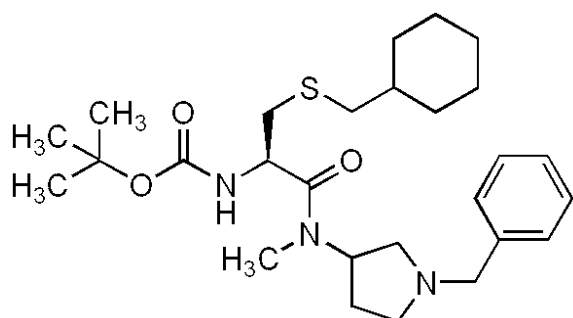
【0121】

実施例1(6)

(2R)-N-メチル-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-2-tert-ブトキシル
カルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

40

【化56】



50

T L C : R f 0.49 (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) ;

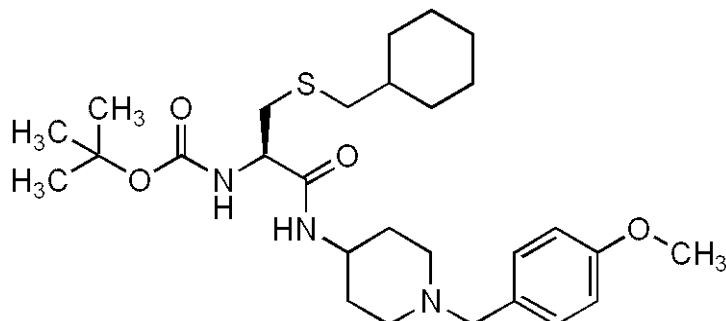
N M R (CD₃OD) : δ 7.33-7.20 (m, 5H), 5.17-4.68 (m, 2H), 3.73-3.49 (m, 2H), 3.16 and 2.91-2.03 (m, 12H), 1.98-1.59 (m, 6H), 1.48-0.80 (m, 15H)。

【 0 1 2 2 】

実施例 1 (7)

(2 R) - N - (1 - (4 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【 化 5 7 】



10

T L C : R f 0.37 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.25-7.18 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.36 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.91-3.70 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.94 (dd, J=13.6, 5.2Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 3H), 2.45 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.85-0.81 (m, 24H)

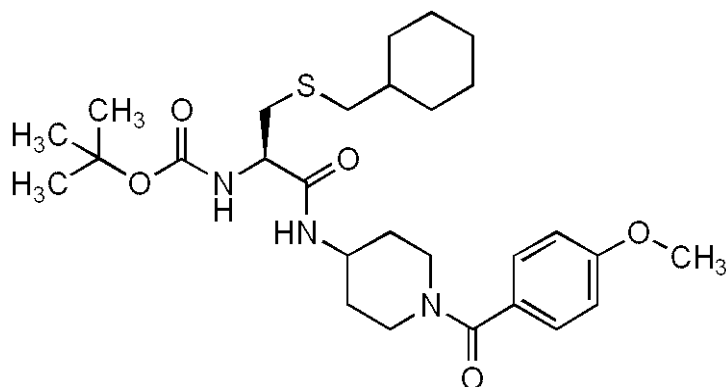
20

【 0 1 2 3 】

実施例 1 (8)

(2 R) - N - (1 - (4 - メトキシベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【 化 5 8 】



30

T L C : R f 0.17 (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.40-7.33 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.45 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.35 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.16 (dd, J=12.9, 7.2Hz), 4.09-3.93 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.14-3.04 (m, 2H), 2.95 (dd, J=13.8, 5.4Hz, 1H), 2.78 (dd, J=13.8, 7.2Hz, 1H), 2.47 (dd, J=13.8, 7.2Hz, 1H), 2.43 (dd, J=13.8, 6.9Hz, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.54-1.38 (m, 13H), 1.30-1.06 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 2H)。

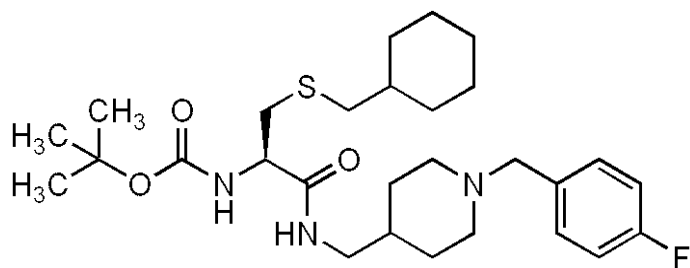
40

【 0 1 2 4 】

実施例 1 (9)

(2 R) - N - (1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イルメチル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化 5 9】



T L C : R f 0.28 (メタノール：クロロホルム = 1 : 19) ;

10

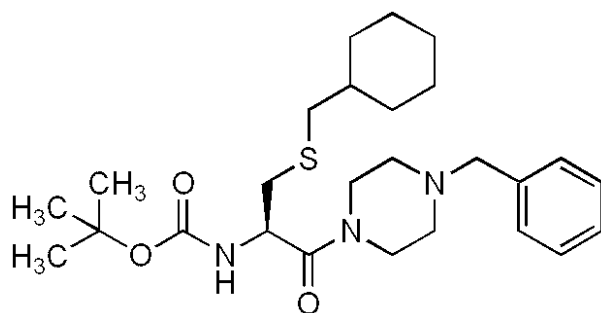
NMR (CDCl₃) : δ 7.31-7.20 (m, 2H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.48 (t, J=5.8Hz, 1H), 5.36 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.17 (td, J=7.0, 5.4Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 3.00-2.73 (m, 4H), 2.45 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.00-0.78 (m, 27H)。

【 0 1 2 5】

実施例 1 (10)

N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・テブチルエステル

【化 6 0】



20

T L C : R f 0.45 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.34-7.22 (m, 5H), 4.70 (t, J=6.9Hz, 1H), 3.74-3.44 (m, 6H), 2.83 (dd, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.63 (dd, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.57-2.41 (m, 6H), 1.86-1.64 (m, 5H), 1.50-1.36 (m, 10H), 1.33-1.09 (m, 3H), 1.01-0.87 (m, 2H)。

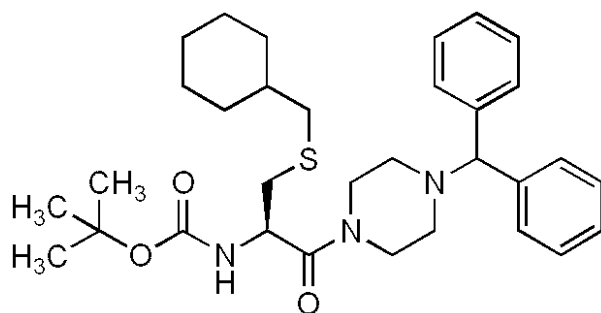
30

【 0 1 2 6】

実施例 1 (11)

N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・テブチルエステル

【化 6 1】



40

T L C : R f 0.22 (酢酸エチル：クロロホルム = 1 : 39) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.41 (d, J=7.5Hz, 4H), 7.28 (d, J=7.5Hz, 4H), 7.21-7.17 (m, 2H), 5.42 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.76-4.68 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.69-3.50 (m, 4H), 2.81 (dd, J=14.4, 9.0Hz, 1H), 2.68 (dd, J=14.4, 6.9Hz, 1H), 2.46-2.32 (m, 6H), 1.86-1.57 (m, 5H), 1.49-1.34 (m, 10H), 1.30-1.05 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

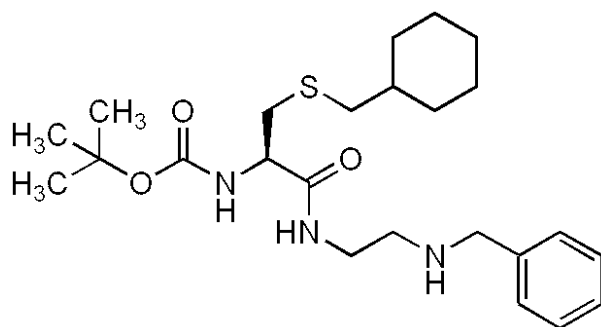
50

【0127】

実施例1(12)

(2R)-N-(2-ベンジルアミノエチル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化62】



10

TLC: R_f 0.49 (クロロホルム:メタノール=9:1);

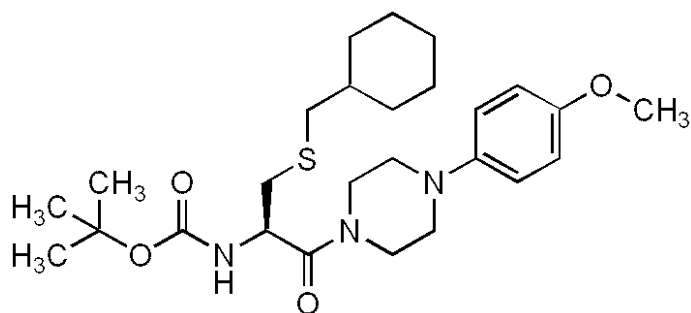
NMR (CDCl₃): δ 7.34-7.22 (m, 5H), 6.88-6.72 (br, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 2.94 (dd, J=13.6, 5.6Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.43 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.86-1.58 (m, 5H), 1.55-1.35 (m, 10H), 1.33-0.81 (m, 5H)。

【0128】

実施例1(13)

N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・tert-ブチルエステル

【化63】



30

TLC: R_f 0.33 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

NMR (CDCl₃): δ 6.92-6.83 (m, 4H), 5.43 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.82 (dd, J=15.0, 7.5Hz, 1H), 3.83-3.72 (m, 7H), 3.15-3.04 (m, 4H), 2.87 (dd, J=13.5, 7.2Hz, 1H), 2.75 (dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.88-0.85 (m, 20H)。

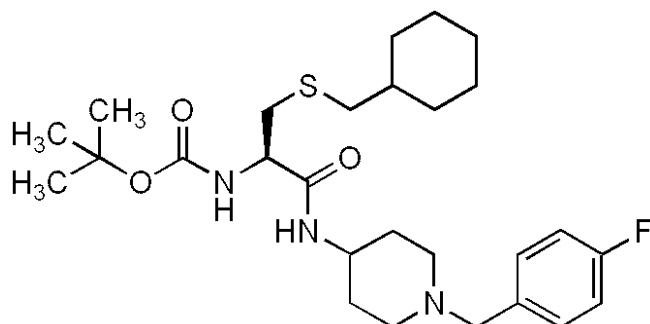
【0129】

実施例1(14)

(2R)-N-(1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

40

【化 6 4】



10

T L C : R f 0.33 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.31-7.23 (m, 2H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.32 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.37 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.14 (dd, J=12.9, 6.6Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.94 (dd, J=13.8, 5.4Hz, 1H), 2.80-2.73 (m, 3H), 2.47 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.43 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 7H), 1.55-1.38 (m, 12H), 1.30-1.05 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 2H)。

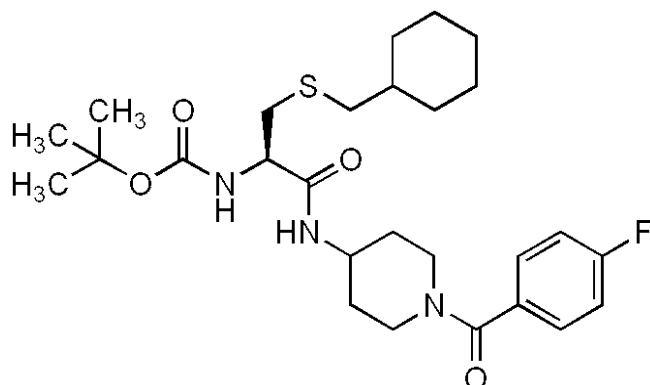
【 0 1 3 0 】

実施例 1 (1 5)

(2 R) - N - (1 - (4 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - テーブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

20

【化 6 5】



30

T L C : R f 0.33 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.44-7.37 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.46 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.35 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.52 (br.s, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.75 (br.s, 1H), 3.22-3.00 (m, 2H), 2.95 (dd, J=13.8, 5.4Hz, 1H), 2.78 (dd, J=13.8, 7.2Hz, 1H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.08-1.60 (m, 7H), 1.54-1.06 (m, 15H), 1.00-0.84 (m, 2H)。

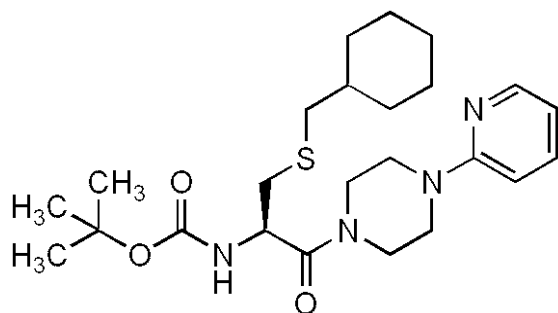
【 0 1 3 1 】

実施例 1 (1 6)

N - ((1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) カルバミド酸・テーブチルエステル

40

【化 6 6】



10

T L C : R f 0.73 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

N M R (CDCl₃) : δ 8.23-8.20 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 2H), 5.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.82 (dd, J=14.6, 6.6Hz, 1H), 3.83-3.52 (m, 8H), 2.88 (dd, J=13.4, 7.6Hz, 1H), 2.75 (dd, J=13.4, 5.8Hz, 1H), 2.44 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.89-0.80 (m, 20H)。

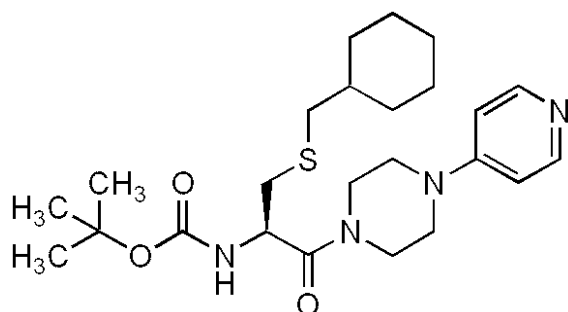
【 0 1 3 2】

実施例 1 (1 7)

N - ((1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) カルバミド酸・ t - ブチルエステル

【化 6 7】

20



T L C : R f 0.35 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 8.32 (dd, J=4.8, 1.8Hz, 1H), 6.67 (dd, J=4.8, 1.8Hz, 1H), 5.40 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.86-4.74 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 4H), 3.50-3.30 (m, 4H), 2.87 (dd, J=13.6, 7.8Hz, 1H), 2.76 (dd, J=13.6, 5.8Hz, 1H), 2.44 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.88-0.80 (m, 20H)。

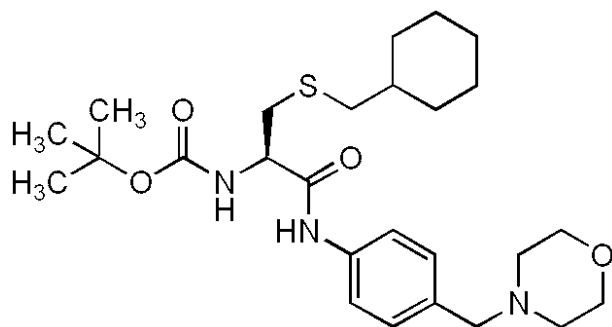
【 0 1 3 3】

実施例 1 (1 8)

(2 R) - N - (4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化 6 8】

40



T L C : R f 0.40 (メタノール : クロロホルム = 1 : 1 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 8.40 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 2H)

50

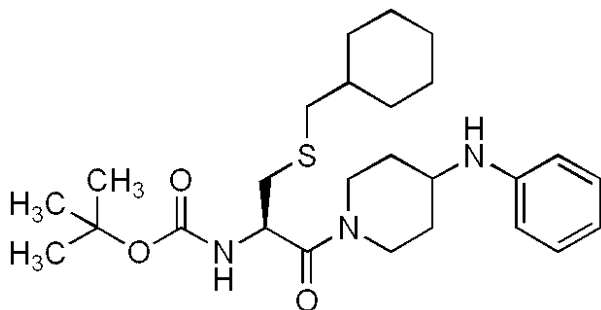
), 5.47 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.04 (dd, $J=13.8$, 5.7Hz, 1H), 2.88 (dd, $J=13.8$, 6.9Hz, 1H), 2.48 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.44-2.39 (m, 4H), 1.86-1.60 (m, 5H), 1.53-1.38 (m, 10H), 1.29-1.04 (m, 3H), 0.99-0.85 (m, 2H)。

【0134】

実施例1 (19)

N-((1R) - 2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-フェニルアミノピペリジン-1-イルカルボニル) エチル) カルバミド酸・*t*-ブチルエステル

【化69】



10

TLC: Rf 0.40 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl_3) : δ 7.19 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.72 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.43 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.84-4.77 (m, 1H), 4.52-4.42 (br, 1H), 4.07-3.95 (br, 1H), 3.66-3.44 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.00-2.82 (m, 2H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.87-1.07 (m, 20H), 0.99-0.86 (m, 2H)。

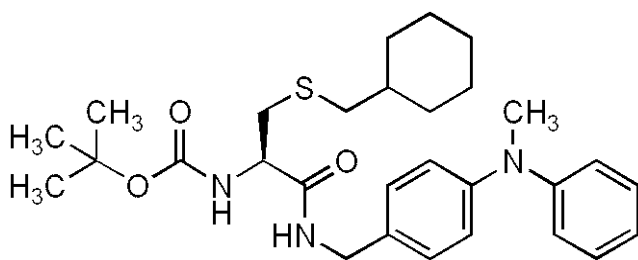
20

【0135】

実施例1 (20)

(2R) - N-(4-(N'-メチル-N'-フェニルアミノ)ベンジル)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化70】



30

TLC: Rf 0.55 (酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR (CDCl_3) : δ 7.31-7.24 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.04-6.93 (m, 5H), 6.64 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 5.36 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 4.24 (dd, $J=12.9$, 6.6Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.99 (dd, $J=14.1$, 5.7Hz, 1H), 2.82 (dd, $J=14.1$, 6.9Hz, 1H), 2.46 (dd, $J=12.6$, 6.9Hz, 1H), 2.41 (dd, $J=12.6$, 6.9Hz, 1H), 1.85-0.83 (m, 20H)。

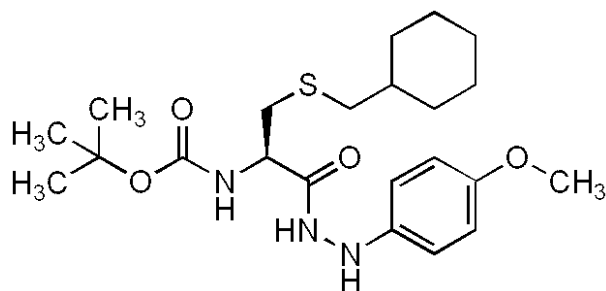
40

【0136】

実施例1 (21)

(2R) - N-(4-(4-メトキシフェニル)アミノ)-2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化 7 1】



T L C : R f 0.26 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

10

N M R (CDCl₃) : δ 8.22 (s, 1H), 6.86-6.76 (m, 4H), 6.05-5.90 (b, 1H), 5.36 (d, J=8Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.95 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.84 (dd, J=14, 8Hz, 1H), 2.45 (d, J=8Hz, 2H), 1.85-1.55 (m, 5H), 1.55-1.35 (m, 10H), 1.32-1.03 (m, 3H), 1.00-0.84 (m, 2H)。

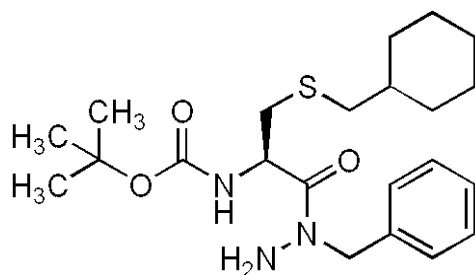
【0 1 3 7】

実施例 1 (2 2)

(2 R) - N - アミノ - N - ベンジル - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化 7 2】

20



T L C : R f 0.28 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.77 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 5H), 5.32-5.22 (d, J=8Hz, 1H), 5.00-4.75 (b, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.91 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.78 (dd, J=14, 8Hz, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 1.85-1.55 (m, 5H), 1.50-1.35 (m, 10H), 1.35-1.04 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 2H)。

30

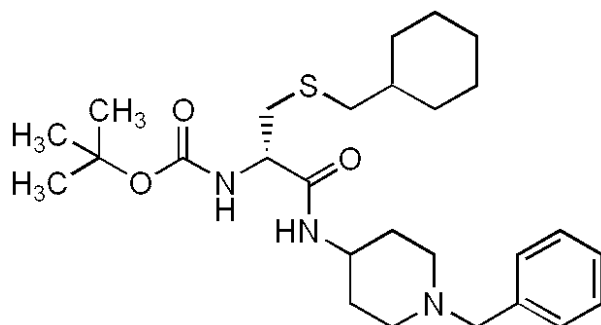
【0 1 3 8】

実施例 1 (2 3)

(2 S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化 7 3】

40



T L C : R f 0.40 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.34-7.20 (m, 5H), 6.32 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.37 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.90-3.71 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.94 (dd, J=13.6, 5.6Hz, 1H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.45 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.95-0.79

50

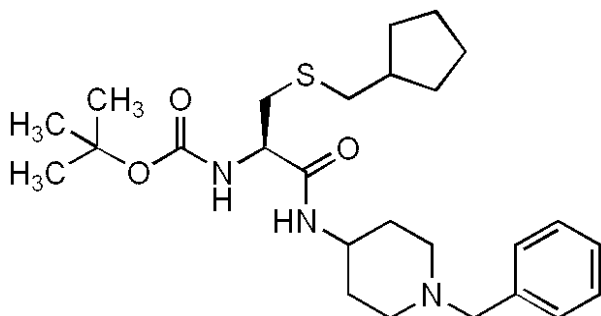
(m, 24H)。

【0139】

実施例1(24)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロペンチルメチルチオプロパンアミド

【化74】



10

TLC: R_f 0.54 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.32-7.20 (m, 5H), 6.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.37 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.90-3.71 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.96 (dd, J=13.8, 5.4Hz, 1H), 2.83-2.73 (m, 3H), 2.57 (d, J=6.4Hz, 2H), 2.21-1.68 (m, 7H), 1.66-1.40 (m, 15H), 1.28-1.13 (m, 2H)。

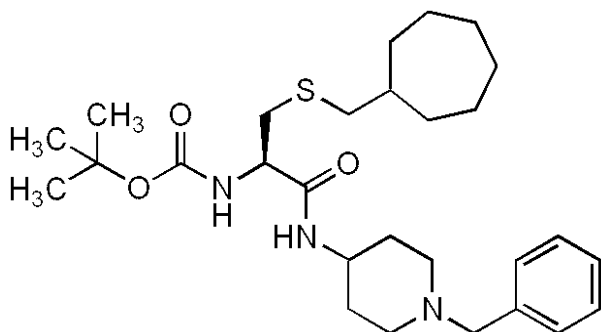
20

【0140】

実施例1(25)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘプチルメチルチオプロパンアミド

【化75】



30

TLC: R_f 0.32 (塩化メチレン:メタノール=19:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.20 (m, 5H), 6.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.36 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.89-3.70 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.94 (dd, J=13.4, 5.4Hz, 1H), 2.81-2.71 (m, 3H), 2.48 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.92-1.13 (m, 26H)。

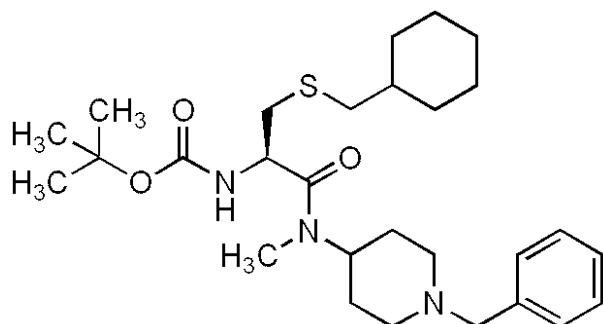
【0141】

実施例1(26)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-N-メチル-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

40

【化 7 6】



10

T L C : R f 0.46 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

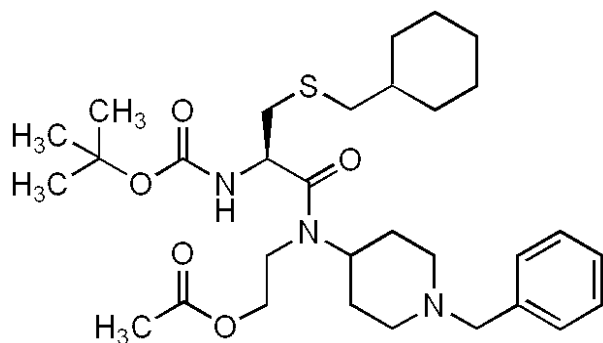
N M R (CDCl₃) : δ 7.36-7.20 (m, 5H), 5.39 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.83-4.72 (m, 1H), 4.51-4.40 and 3.87-3.73 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.04-2.66 (m, 7H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.16-0.84 (m, 26H)。

【 0 1 4 2】

実施例 1 (2 7)

(2 R) - N - (2 - アセトキシエチル) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド
【化 7 7】

20



T L C : R f 0.42 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

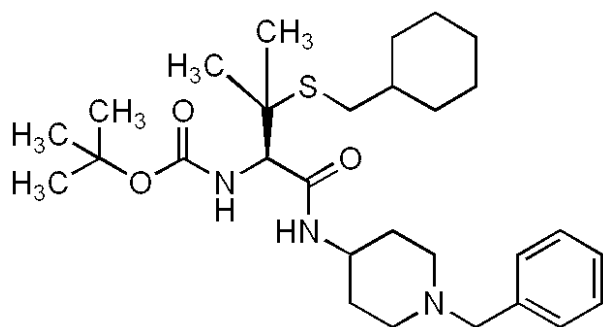
N M R (CDCl₃) : δ 7.38-7.20 (m, 5H), 5.36-5.26 (m, 1H), 4.38-4.09 (m, 2H), 3.87-3.24 (m, 5H), 3.06-2.65 (m, 4H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.16-0.80 (m, 29H)。

30

【 0 1 4 3】

実施例 1 (2 8)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 3 - メチルブタンアミド
【化 7 8】



40

T L C : R f 0.34 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 19) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.38-7.20 (m, 5H), 6.65-6.55 (m, 1H), 5.66-5.57 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.89-3.75 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.49 (d, J=7Hz, 2H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.98-1.60 (m, 7H), 1.60-1.33 (m, 15H), 1.33-1.10 (m, 6H), 1.05-0.88 (m, 2H)。

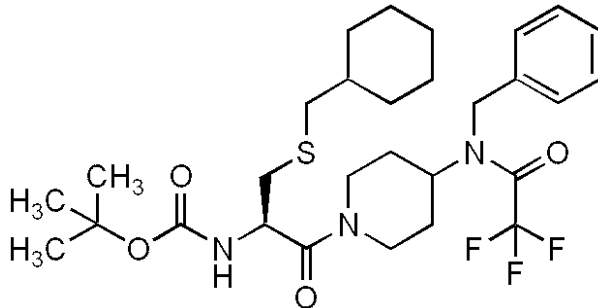
50

【0144】

実施例1(29)

N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(N'-ベンジル-N'-トリフルオロアセチルアミノ)ピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・t-ブチルエステル

【化79】



10

TLC: Rf 0.60 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2);

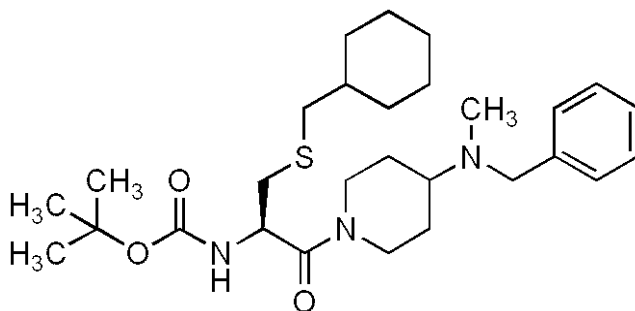
NMR (CDCl₃): δ 7.41-7.11 (m, 6H), 5.39-5.23 (m, 1H), 4.84-4.48 (m, 4H), 4.34-3.93 (m, 2H), 3.21-2.23 (m, 6H), 1.98-0.75 (m, 23H).

【0145】

実施例1(30)

N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(N'-ベンジル-N'-メチルアミノ)ピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)カルバミド酸・t-ブチルエステル

【化80】



30

TLC: Rf 0.26 (メタノール:クロロホルム=1:49);

NMR (CDCl₃): δ 7.40-7.20 (m, 5H), 5.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.86-4.56 (m, 2H), 4.16-3.99 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.16-2.40 (m, 7H), 2.19 (s, 3H), 2.00-0.80 (m, 24H).

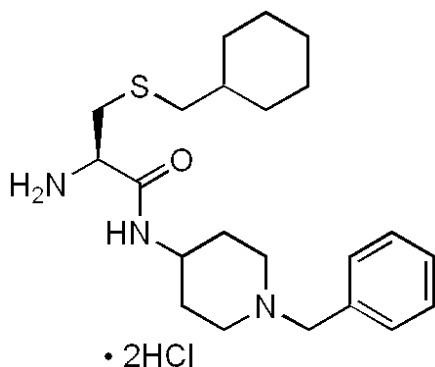
【0146】

参考例3

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-アミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド・2塩酸塩

40

【化 8 1】



10

実施例 1 で製造した化合物 (933 mg) のジオキサン (2 ml) 溶液に 4 N-塩酸-ジオキサン (10 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合溶液を濃縮し、粗製の標題化合物 (916 mg) を得た。この化合物は精製することなく次の反応に用いた。

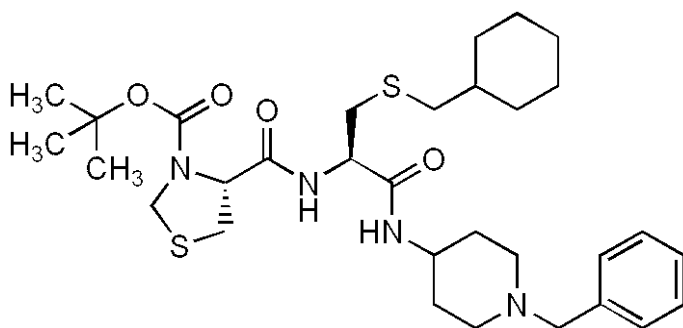
【0147】

実施例 2

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 8 2】

20



参考例 3 で製造した化合物 (916 mg) および (4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボン酸 (0.30 ml) の塩化メチレン (11 ml) 溶液に、氷冷下、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 (495 mg) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (396 mg) を順次加え、3 時間攪拌した。反応混合溶液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：クロロホルム = 3 : 97) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (1.17 g) を得た。

30

TLC : Rf 0.44 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.34-7.21 (5H, m), 7.15 (1H, d, J=6.6Hz), 6.77 (1H, br.s), 4.67-4.40 (4H, m), 3.81-3.69 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.35-3.12 (3H, m), 2.82-2.69 (3H, m), 2.49-2.37 (2H, m), 2.16-2.09 (2H, m), 1.93-1.36 (19H, m), 1.30-1.05 (3H, m), 0.96-0.85 (2H, m)。

40

【0148】

実施例 3 ~ 実施例 3 (36)

実施例 1 ~ 実施例 1 (30) で製造した化合物を、参考例 3 → 実施例 2 (実施例 2 においては、(4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボン酸または相当する誘導体を用いた) と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。なお、実施例 3 (36) の化合物を製造するにおいて、(+)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボン酸を用いた。

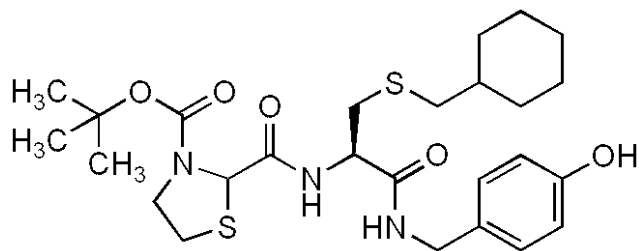
【0149】

50

実施例 3

(2R)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2R,S)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 8 3】



10

TLC: Rf 0.36 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.12 (2H, d, J=8.4Hz), 6.71 (2H, d, J=8.4Hz), 5.22 (1H, br.s), 4.53-4.44 (1H, m), 4.34 (1H, d, J=14.8Hz), 4.23 (1H, d, J=14.8Hz), 3.98-3.86 (1H, m), 3.77-3.64 (1H, m), 3.34-2.69 (4H, m), 2.42 (2H, d, J=7.0Hz), 1.90-0.83 (20H, m)。

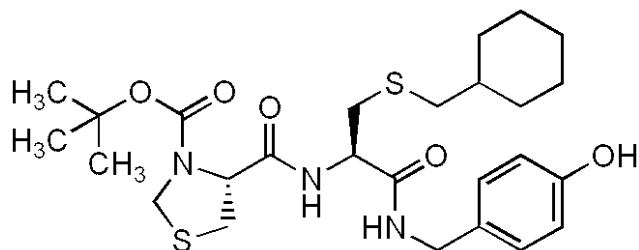
【0150】

実施例 3 (1)

(2R)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

20

【化 8 4】



30

TLC: Rf 0.44 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (CD₃OD): δ 7.12 (2H, d, J=8.4Hz), 6.74-6.68 (2H, m), 4.65-4.44 (4H, m), 4.31 (1H, d, J=14.8Hz), 4.23 (1H, d, J=14.8Hz), 3.35 (1H, dd, J=12.2, 7.4Hz), 3.12 (1H, dd, J=12.2, 4.8Hz), 2.99-2.68 (2H, m), 2.41 (2H, d, J=7.0Hz), 1.88-0.81 (20H, m)。

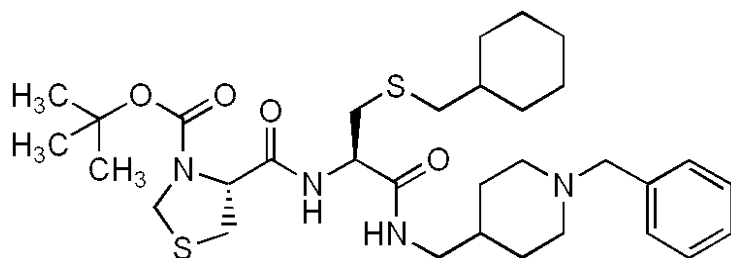
【0151】

実施例 3 (2)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イルメチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

40

【化 8 5】



TLC: Rf 0.28 (メタノール:クロロホルム=1:19);

NMR (CDCl₃): δ 7.32-7.20 (5H, m), 7.11 (1H, d, J=8.1Hz), 6.96 (1H, br.s)

50

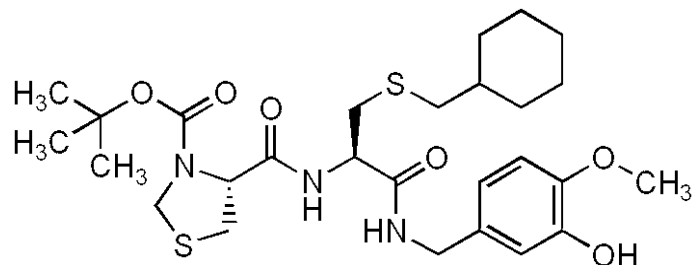
, 4.65-4.44 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.30-3.20 (4H, m), 3.08-2.93 (1H, m), 2.91-2.81 (2H, m), 2.74 (1H, dd, J=13.8, 6.6Hz), 2.49-2.32 (2H, m), 1.98-1.88 (2H, m), 1.84-1.04 (23H, m), 0.98-0.82 (2H, m)。

【0152】

実施例3(3)

(2R)-N-(3-ヒドロキシ-4-メトキシベンジル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化86】



10

TLC: Rf 0.38 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 6.86-6.70 (3H, m), 4.65-4.45 (4H, m), 4.25 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.35 (1H, dd, J=7.2, 12.0Hz), 3.12 (1H, dd, J=4.8, 12.0Hz), 3.03-2.67 (2H, br), 2.41 (2H, d, J=7.0Hz), 1.84-1.58 (5H, m), 1.53-1.34 (10H, m), 1.32-0.83 (5H, m)。

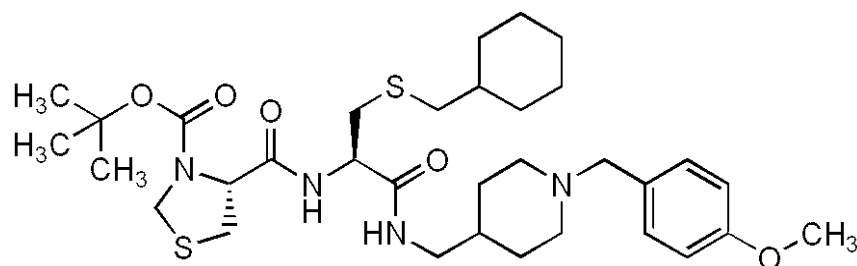
20

【0153】

実施例3(4)

(2R)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルメチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化87】



30

TLC: Rf 0.44 (メタノール:クロロホルム=1:9) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.22 (2H, d, J=8.7Hz), 7.11 (1H, d, J=8.1Hz), 6.97 (1H, br.s), 6.87-6.82 (2H, m), 4.65-4.45 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.30-3.21 (4H, m), 3.04-2.86 (3H, m), 2.74 (1H, dd, J=13.8, 6.3Hz), 2.48-2.34 (2H, m), 1.98-0.82 (27H, m)。

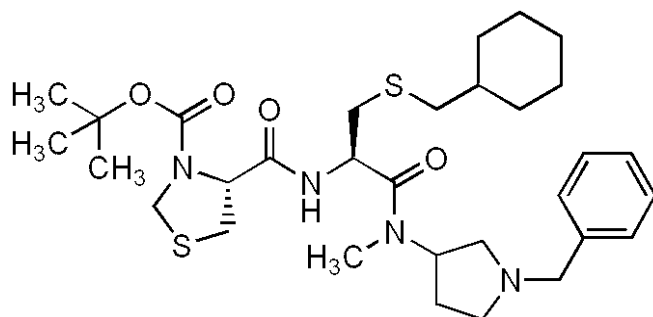
40

【0154】

実施例3(5)

(2R)-N-メチル-N-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 8 8】



10

T L C : R f 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.33-7.22 (m, 5H), 7.19-6.79 (br, 1H), 5.24-4.97 (br, 1.5H), 4.83-4.52 (br, 2.5H), 4.38 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.50 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.37-3.16 (m, 3.5H), 2.96-2.11 (m, 10.5H), 1.93-1.64 (m, 6H), 1.48-1.33 (m, 10H), 1.28-0.81 (m, 5H)。

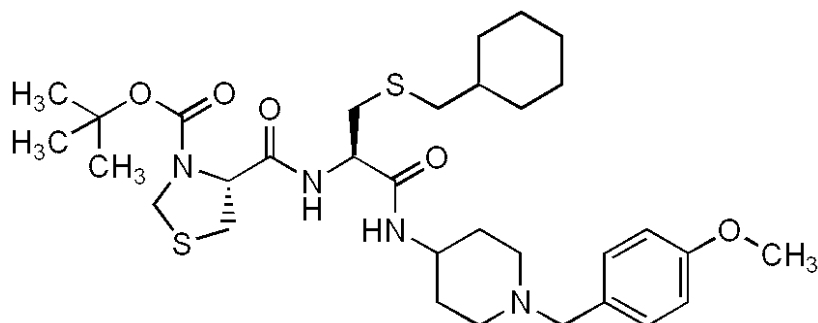
【 0 1 5 5】

実施例 3 (6)

(2R)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

20

【化 8 9】



30

T L C : R f 0.34 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.25-7.21 (m, 2H), 7.14 (d, J=6.6Hz, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.72 (br.s, 1H), 4.66-4.43 (m, 4H), 3.81-3.67 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.35-3.14 (m, 3H), 2.81-2.69 (m, 3H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.94-1.35 (m, 19H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

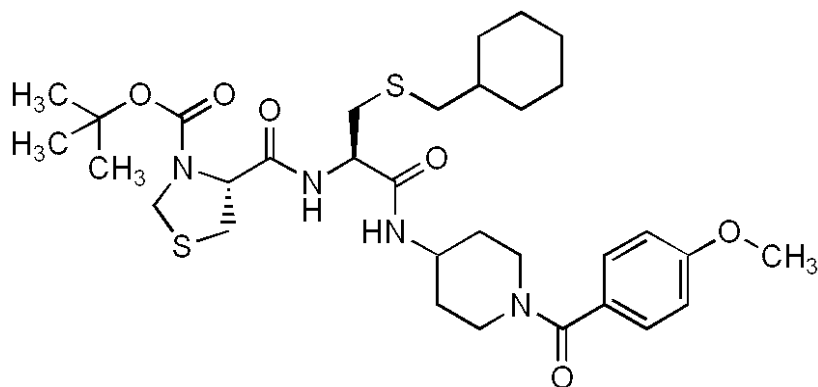
【 0 1 5 6】

実施例 3 (7)

(2R)-N-(1-(4-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

40

【化 9 0】



10

T L C : R f 0.36 (酢酸エチル) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.38-7.34 (m, 2H), 7.12 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.04 (br.s, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.64-4.48 (m, 4H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.83 (m, 3H), 3.37-3.25 (m, 3H), 3.16-2.97 (m, 2H), 2.75 (dd, J=13.8, 5.7Hz, 1H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.06-1.35 (m, 21H), 1.31-1.06 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

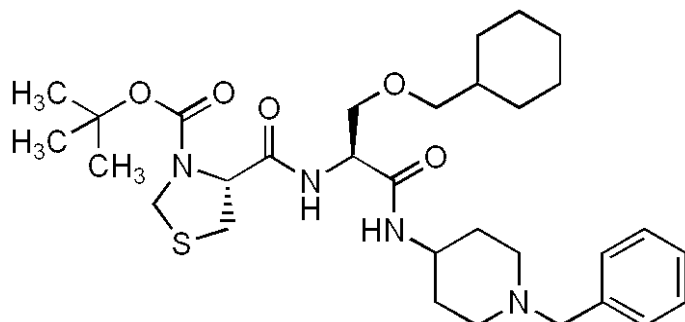
【 0 1 5 7】

実施例 3 (8)

(2 S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20

【化 9 1】



30

T L C : R f 0.19 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 1 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.40-7.20 (m, 5H), 6.99 (d, J=7Hz, 1H), 6.83-6.65 (m, 1H), 4.67-4.54 (m, 2H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.02-3.87 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 3H), 3.33-3.15 (m, 4H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 5H), 1.62-1.40 (m, 12H), 1.31-1.06 (m, 3H), 1.00-0.82 (m, 2H)。

【 0 1 5 8】

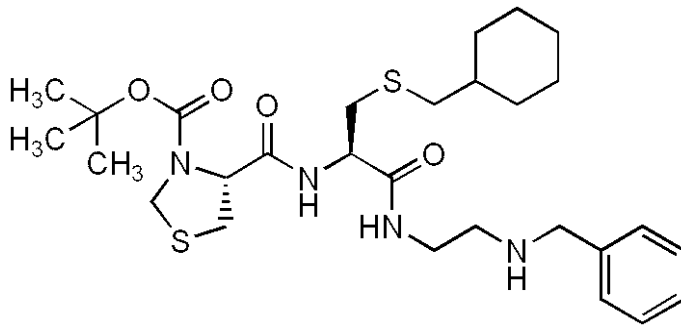
実施例 3 (9)

(2 R) - N - (2 - ベンジルアミノエチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

40

【 0 1 5 9】

【化 9 2】



10

T L C : R f 0.37 (クロロホルム：メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.36-7.21 (m, 5H), 4.62 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.61-4.54 (br, 1H), 4.45 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.42 (t, J=6.9Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.48-3.27 (m, 3H), 3.13 (dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 2.96-2.75 (br, 2H), 2.74 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.42 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.84-1.61 (m, 5H), 1.57-1.34 (m, 10H), 1.32-1.08 (m, 3H), 0.99-0.86 (m, 2H)。

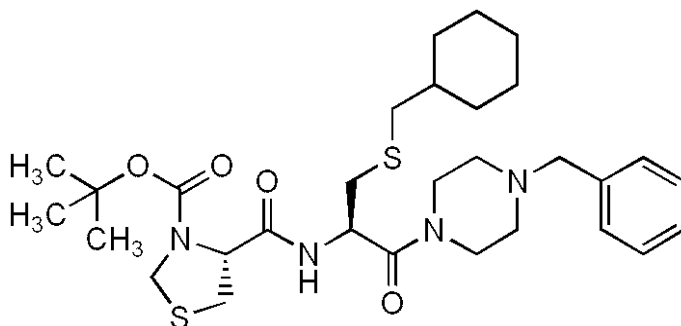
【0160】

実施例 3 (10)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボキサミド

20

【化 9 3】



30

T L C : R f 0.40 (クロロホルム：メタノール = 19 : 1) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.33-7.22 (m, 5H), 4.99 (t, J=6.9Hz, 1H), 4.64-4.52 (m, 2H), 4.46 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.72-3.43 (m, 6H), 3.41-3.29 (br, 1H), 3.10 (dd, J=12.0, 4.5Hz, 1H), 2.92 (dd, J=13.5, 7.5Hz, 1H), 2.68 (dd, J=13.5, 6.3Hz, 1H), 2.52-2.42 (m, 6H), 1.85-1.63 (m, 5H), 1.52-1.36 (m, 10H), 1.33-1.09 (m, 3H), 1.03-0.87 (m, 2H)。

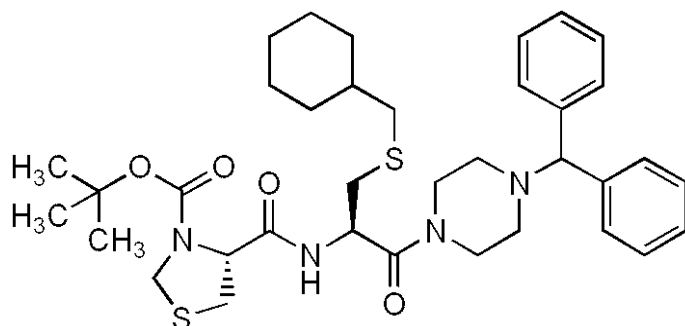
【0161】

実施例 3 (11)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボキサミド

40

【化 9 4】



10

T L C : R f 0.38 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.48-6.90 (m, 11H), 5.04-4.97 (m, 1H), 4.84-4.55 (m, 2H), 4.38 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.77-3.52 (m, 4H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.85 (dd, J =13.5, 6.9Hz, 1H), 2.70 (dd, J=13.5, 5.4Hz, 1H), 2.45-2.34 (m, 6H), 1.84-1.32 (m, 15H), 1.29-1.04 (m, 3H), 0.98-0.82 (m, 2H)。

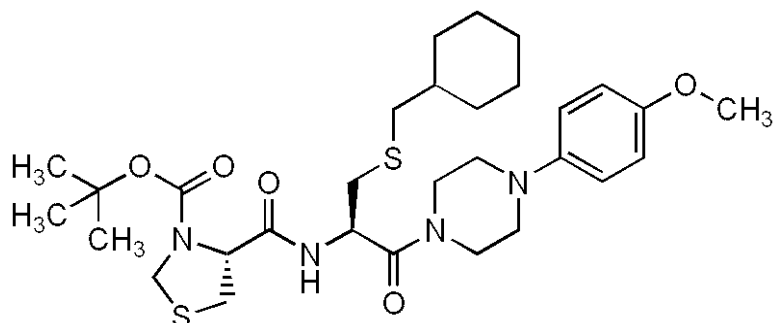
【 0 1 6 2】

実施例 3 (1 2)

(4 R) - N - ((1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド

20

【化 9 5】



30

T L C : R f 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.15 (br.s, 1H), 6.92-6.83 (m, 4H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 2H), 4.40 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.85-3.71 (m, 7H), 3.37 (dd, J=11.4, 2.7 Hz, 1H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 4H), 2.90 (dd, J=13.5, 7.2Hz, 1H), 2.76 (dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.44 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.86-1.59 (m, 5H), 1.54-1.36 (m, 10H), 1.29-1.05 (m, 3H), 0.98-0.85 (m, 2H)。

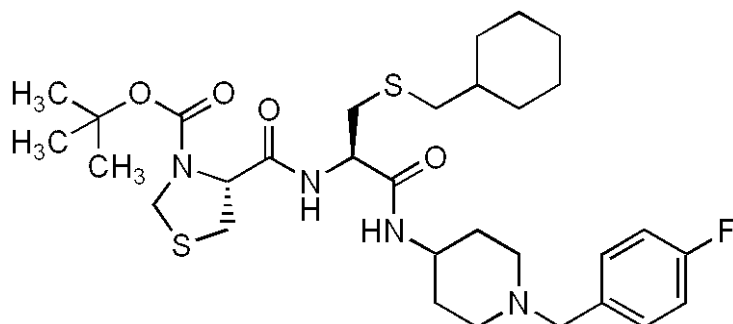
【 0 1 6 3】

実施例 3 (1 3)

(2 R) - N - (1 - (4 - フルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

40

【化 9 6】



10

T L C : R f 0.56 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.32-7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.79 (br.s, 1H), 4.67-4.40 (m, 4H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.35-3.16 (m, 3H), 2.79-2.69 (m, 3H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.16- 2.06 (m, 2H), 1.93-1.36 (m, 19H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.98-0.82 (m, 2H)。

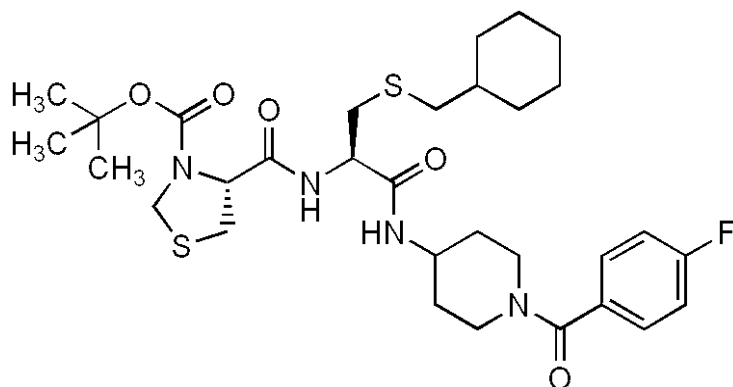
【 0 1 6 4】

実施例 3 (1 4)

(2 R) - N - (1 - (4 - フルオロベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - テープトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20

【化 9 7】



30

T L C : R f 0.50 (酢酸エチル) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 4H), 4.63-4.48 (m, 5H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.73 (br.s, 1H), 3.37-3.25 (m, 3H), 3.07 (br.s, 2H), 2.75 (dd, J=14.1, 6.0Hz, 1H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.05-1.36 (m, 19H), 1.32-1.05 (m, 3H), 0.98-0.82 (m, 2H)。

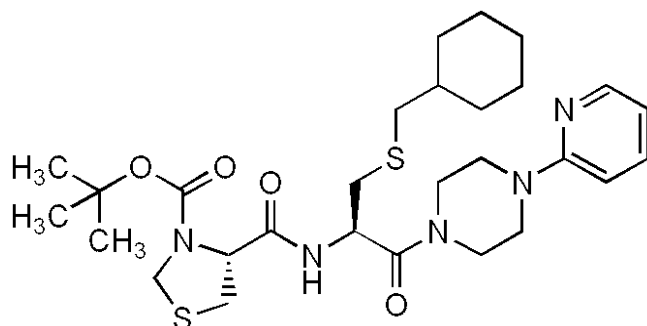
【 0 1 6 5】

実施例 3 (1 5)

(4 R) - N - ((1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - テープトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキسامイド

40

【化 9 8】



10

T L C : R f 0.42 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

N M R (CDCl₃) : δ 8.22-8.19 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.26 (br.s, 1H), 6.70-6.65 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.86-4.50 (m, 2H), 4.40 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.84-3.54 (m, 8H), 3.38 (dd, J=11.7, 2.7Hz, 1H), 3.26- 3.16 (m, 1H), 2.91 (dd, J=13.5, 7.2Hz, 1H), 2.77 (dd, J=13.5, 5.7Hz, 1H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.85-1.58 (m, 5H), 1.54-1.35 (m, 10H), 1.28-1.05 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

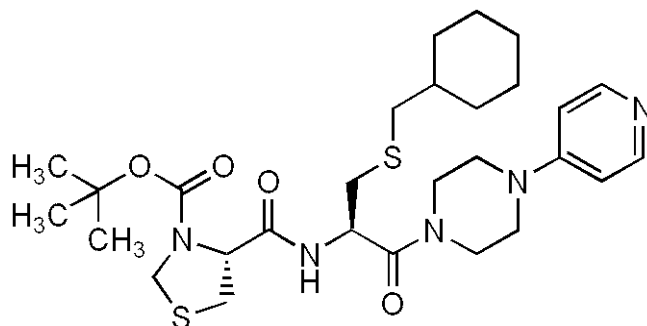
【 0 1 6 6 】

実施例 3 (1 6)

(4 R) - N - ((1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (ピリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド

20

【化 9 9】



30

T L C : R f 0.42 (メタノール : クロロホルム = 1 : 1 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 8.33-8.31 (m, 2H), 7.10 (br.s, 1H), 6.68-6.66 (m, 2H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.79-4.50 (m, 2H), 4.39 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.91-3.61 (m, 4H), 3.49-3.19 (m, 6H), 2.90 (dd, J=13.5, 7.8Hz, 1H), 2.77 (dd, J=13.5, 5.7Hz, 1H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.89-1.60 (m, 5H), 1.53-1.35 (m, 10H), 1.30-1.05 (m, 3H), 0.99-0.83 (m, 2H)。

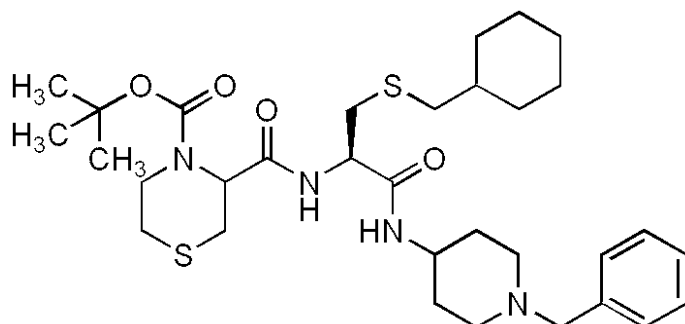
【 0 1 6 7 】

実施例 3 (1 7)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((3 R S) - 4 - t - ブトキシカルボニルチオモルホリン - 3 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

40

【化 1 0 0】



10

T L C : R f 0.39 (塩化メチレン：メタノール = 9 3 : 7) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.40-7.20 (m, 5H), 7.12-6.93 (m, 1H), 6.68-6.45 (m, 1H), 5.11-4.93 (m, 1H), 4.54-4.18 (m, 2H), 3.86-3.70 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.34-2.60 (m, 8H), 2.57-2.37 (m, 3H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.96-1.35 (m, 19H), 1.31-1.05 (m, 3H), 1.03-0.84 (m, 2H)。

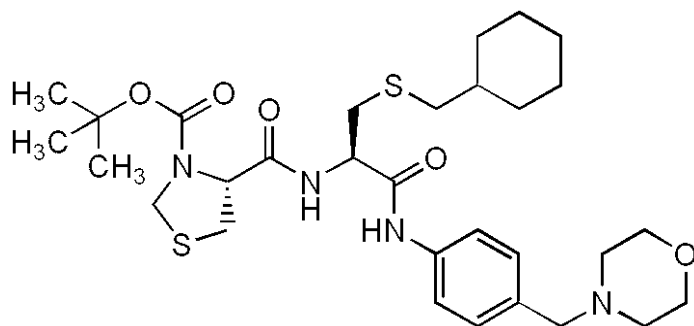
【 0 1 6 8】

実施例 3 (1 8)

(2 R) - N - (4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20

【化 1 0 1】



30

T L C : R f 0.38 (メタノール：クロロホルム = 1 : 1 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.57 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 4.66-4.56 (m, 3H), 4.50 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.68-3.65 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.39 (dd, J=12.0, 8.1Hz, 1H), 3.22 (dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 3.06-2.80 (m, 2H), 2.47-2.42 (m, 6H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.54-1.36 (m, 10H), 1.30-1.05 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

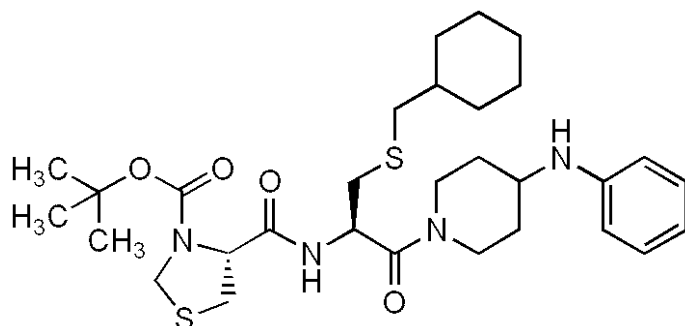
【 0 1 6 9】

実施例 3 (1 9)

(4 R) - N - ((1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - フェニルアミノピペリジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド

40

【化 1 0 2】



10

T L C : R f 0.50 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.22-7.04 (m, 3H), 6.77-6.71 (br, 1H), 6.67-6.59 (br, 2H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.86-4.55 (br, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.09-3.94 (br, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.39-3.19 (m, 3H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.22-2.06 (br, 2H), 1.83-1.06 (m, 20H), 0.98-0.85 (m, 2H)。

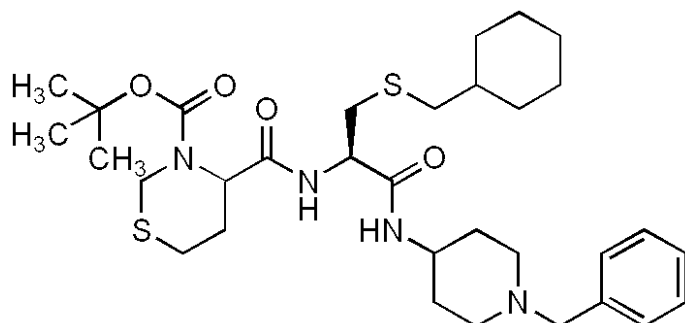
【 0 1 7 0】

実施例 3 (2 0)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R S) - 3 - t - ブトキシカルボニル - 1 , 3 - ペルヒドロチアジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20

【化 1 0 3】



30

T L C : R f 0.33 (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.40-7.23 (m, 5H), 4.93-4.38 (m, 4H), 3.73-3.57 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.05-2.71 (m, 5H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.50-2.34 (m, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 2.06-1.78 (m, 5H), 1.78-1.35 (m, 15H), 1.31-1.07 (m, 3H), 1.05-0.85 (m, 2H)。

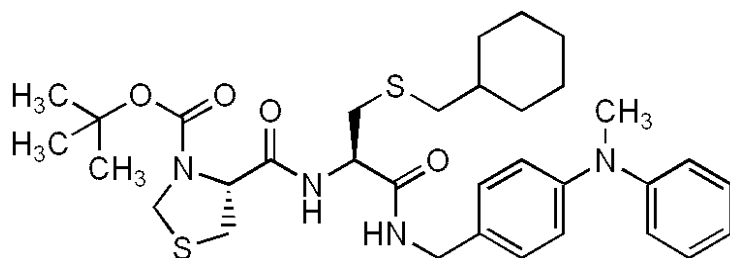
【 0 1 7 1】

実施例 3 (2 1)

(2 R) - N - (4 - (N ' - メチル - N ' - フェニルアミノ) ベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

40

【化 1 0 4】



T L C : R f 0.28 (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 2) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.32-7.12 (m, 6H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.97-6.92 (m, 3

50

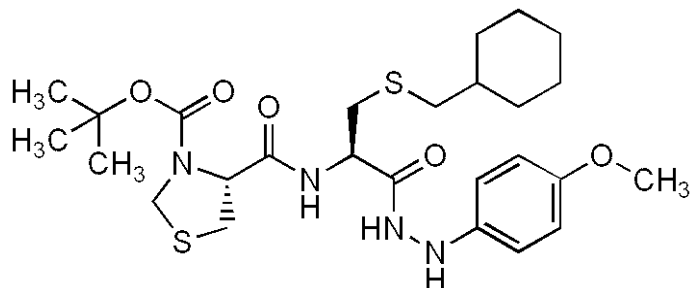
H), 4.65 (dd, $J=6.6, 4.2\text{Hz}$, 1H), 0.8 (m, 2H), 4.45 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.41-4.30 (m, 2H), 3.36-3.12 (m, 6H), 2.79 (dd, $J=13.8, 6.3\text{Hz}$, 1H), 2.47-2.30 (m, 2H), 1.84-1.56 (m, 5H), 1.47-1.38 (m, 10H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.97-0.78 (m, 2H)。

【0172】

実施例3 (22)

(2R)-N-(4-メトキシフェニル)アミノ-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化105】



10

TLC: Rf 0.20 (酢酸エチル:ヘキサン=2:3) ;

NMR (CDCl_3) : δ 8.85-8.63 (b, 1H), 7.22-7.08 (m, 1H), 6.88-6.75 (m, 4H), 6.07-5.90 (m, 1H), 4.77-4.45 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.40-3.10 (m, 3H), 2.82 (dd, $J=14, 7\text{Hz}$, 1H), 2.50-2.28 (m, 2H), 1.84-1.58 (m, 5H), 1.55-1.36 (m, 10H), 1.31-1.04 (m, 3H), 0.99-0.83 (m, 2H)。

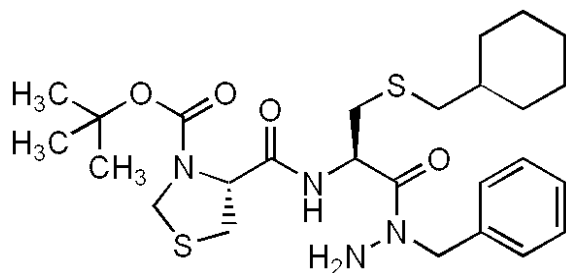
20

【0173】

実施例3 (23)

(2R)-N-アミノ-N-ベンジル-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化106】



30

TLC: Rf 0.20 (酢酸エチル:ヘキサン=2:3) ;

NMR (CDCl_3) : δ 8.40-8.15 (b, 1H), 7.39-7.24 (m, 5H), 7.15-7.00 (m, 1H), 4.64-4.40 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.34-3.20 (m, 2H), 3.20-3.00 (b, 1H), 2.76 (dd, $J=14, 7\text{Hz}$, 1H), 2.43 (dd, $J=12, 7\text{Hz}$, 1H), 2.40 (dd, $J=14, 7\text{Hz}$, 1H), 1.86-1.55 (m, 5H), 1.55-1.35 (m, 10H), 1.30-1.03 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

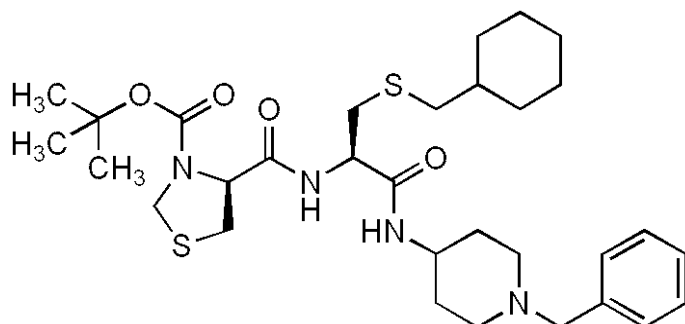
40

【0174】

実施例3 (24)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4S)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 1 0 7】



10

T L C : R f 0.63 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.34-7.23 (m, 5H), 7.14 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.58 (br.s, 1H), 4.70 (dd, J=6.3, 3.0Hz, 1H), 4.63 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 3.84-3.71 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.35 (dd, J=11.7, 3.0Hz, 1H), 3.26-3.04 (m, 2H), 2.84-2.70 (m, 3H), 2.49 (dd, J=12.9, 6.6Hz, 1H), 2.42 (dd, J=12.9, 6.9Hz, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.94-1.37 (m, 19H), 1.32-1.04 (m, 3H), 1.00-0.84 (m, 2H)。

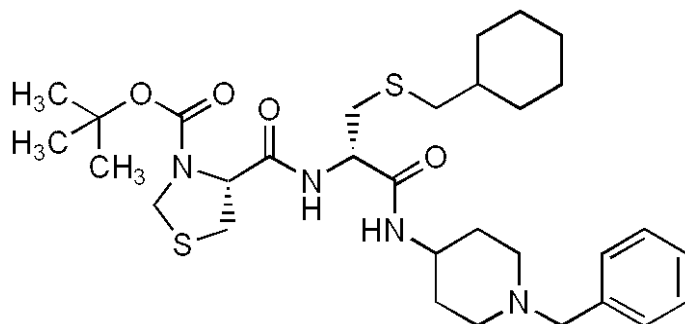
【 0 1 7 5】

実施例 3 (2 5)

(2 S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20

【化 1 0 8】



30

T L C : R f 0.46 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.36-7.22 (m, 5H), 7.13 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.58 (br.s, 1H), 4.70 (dd, J=6.3, 3.0Hz, 1H), 4.63 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.35 (dd, J=11.7, 3.0Hz, 1H), 3.24-3.06 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 3H), 2.49 (dd, J=12.9, 6.6Hz, 1H), 2.42 (dd, J=12.9, 6.9Hz, 1H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.93-1.37 (m, 19H), 1.31-1.04 (m, 3H), 0.99-0.84 (m, 2H)。

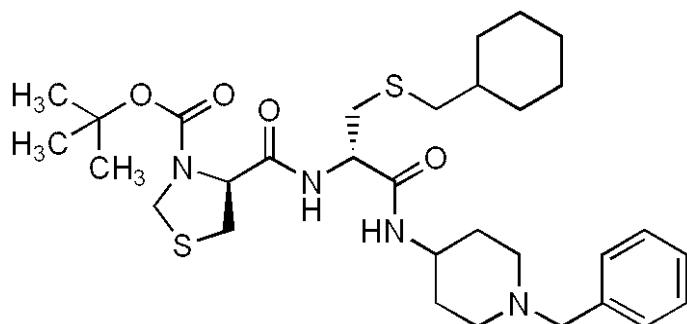
【 0 1 7 6】

実施例 3 (2 6)

(2 S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 S) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

40

【化 1 0 9】



10

T L C : R f 0.38 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.34-7.21 (m, 5H), 7.15 (d, J=6.9Hz, 1H), 6.78 (br.s, 1H), 4.67-4.44 (m, 4H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.32 (dd, J=12.0, 3.9Hz, 1H), 3.27 (dd, J=12.0, 6.3Hz, 1H), 3.19 (br.s, 1H), 2.82-2.69 (m, 3H), 2.50-2.34 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.93-1.36 (m, 19H), 1.31-1.04 (m, 3H), 0.99-0.82 (m, 2H)。

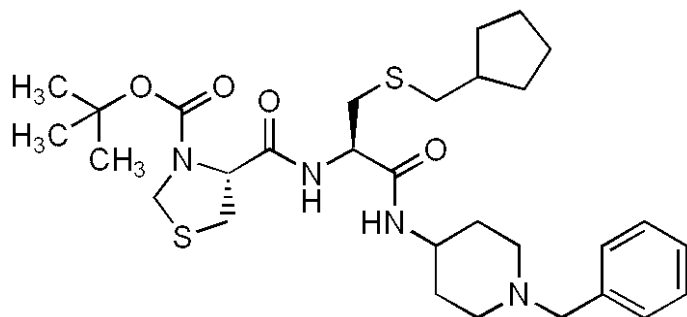
【0 1 7 7】

実施例 3 (2 7)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロペンチルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20

【化 1 1 0】



30

T L C : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.32-7.22 (m, 5H), 4.64-4.43 (m, 4H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.14 (dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 2.95-2.69 (br, 4H), 2.56 (d, J=7.2Hz, 2H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 4H), 1.68-1.46 (m, 15H), 1.32-1.17 (m, 2H)。

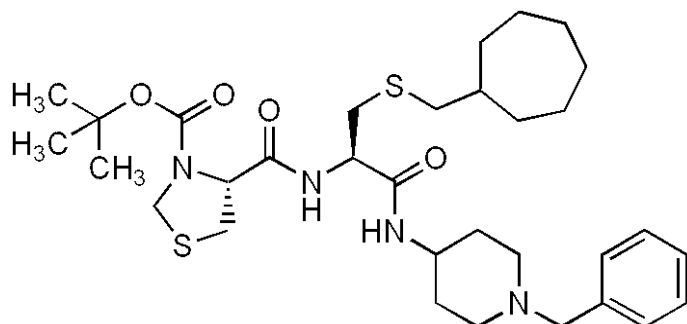
【0 1 7 8】

実施例 3 (2 8)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘプチルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

40

【化 1 1 1】



10

T L C : R f 0.35 (クロロホルム：メタノール = 19 : 1) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.33-7.00 (m, 5H), 4.65-4.41 (m, 4H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.37 (dd, J=12.0, 7.6Hz, 1H), 3.14 (dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 2.95-2.67 (br, 4H), 2.46 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.87-1.16 (m, 26H)。

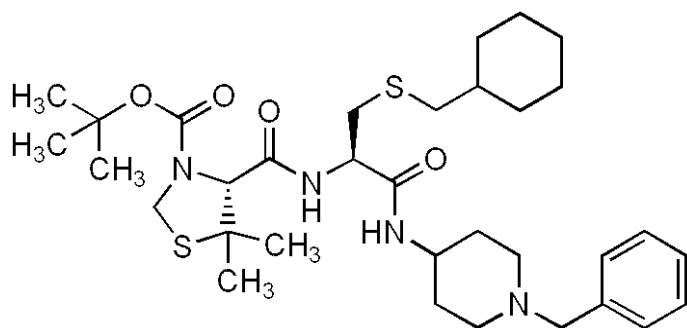
【 0 1 7 9】

実施例 3 (2 9)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニル - 5 , 5 - ジメチルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 1 1 2】

20



T L C : R f 0.40 (塩化メチレン：メタノール = 93 : 7) ;

30

N M R (CD₃OD) : δ 7.40-7.20 (m, 5H), 4.69-4.39 (m, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.70-3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.96-2.65 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 2H), 1.91-1.08 (m, 28H), 1.03-0.87 (m, 2H)。

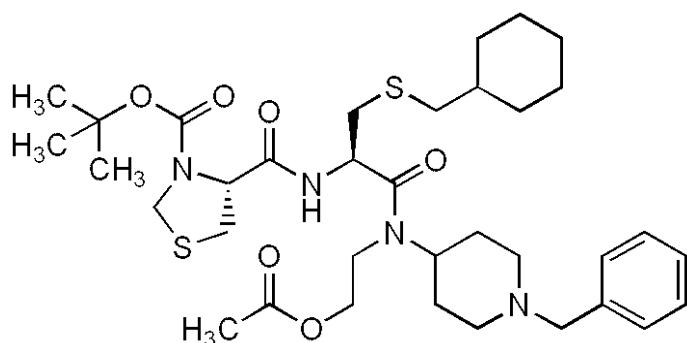
【 0 1 8 0】

実施例 3 (3 0)

(2 R) - N - (2 - アセトキシエチル) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 1 1 3】

40



T L C : R f 0.50 (メタノール：クロロホルム = 1 : 19) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.36-6.80 (m, 6H), 5.14-5.04 (m, 1H), 4.85-4.53 (m, 2H),

50

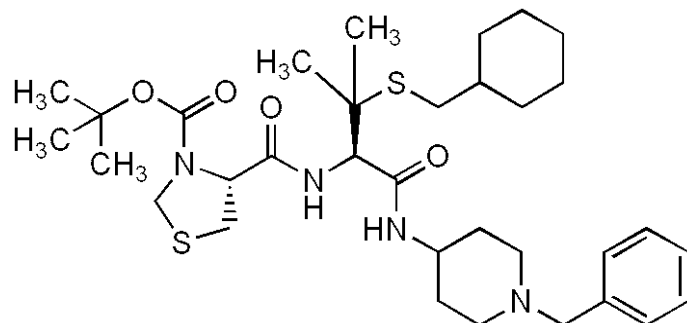
4.40-4.25 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.86-3.11 (m, 7H), 3.04-2.65 (m, 4H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.16-0.82 (m, 29H)。

【0181】

実施例3 (31)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-3-メチル-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)ブタンアミド

【化114】



10

TLC: Rf 0.18 (塩化メチレン:メタノール=19:1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.40-7.20 (m, 6H), 6.80-6.63 (b, 1H), 4.66 (dd, J=8, 3Hz, 1H), 4.69-4.52 (m, 1H), 4.46 (d, J=10Hz, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.33 (dd, J=14, 3Hz, 1H), 3.25 (dd, J=14, 8Hz, 1H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.55-2.32 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.96-1.60 (m, 9H), 1.60-1.33 (m, 13H), 1.33-1.05 (m, 6H), 1.03-0.85 (m, 2H)。

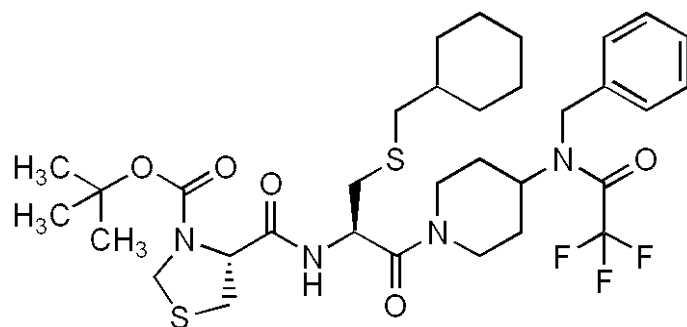
20

【0182】

実施例3 (32)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(N'-ベンジル-N'-トリフルオロアセチルアミノ)ピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボキサミド

【化115】



30

TLC: Rf 0.26 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.50-6.80 (m, 6H), 5.05-4.94 (m, 1H), 4.77-4.56 (m, 5H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.25-3.96 (m, 2H), 3.39-2.96 (m, 3H), 2.91-2.35 (m, 5H), 1.94-0.80 (m, 24H)。

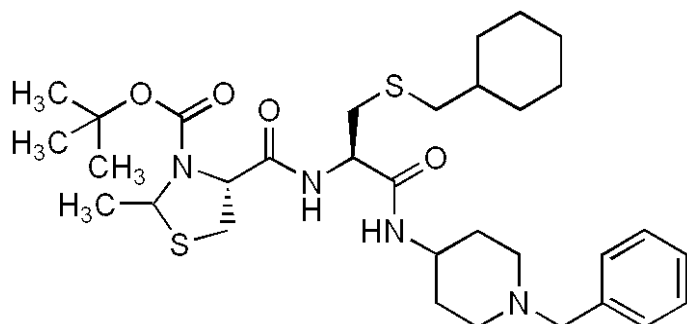
40

【0183】

実施例3 (33)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2RS, 4R)-3-tert-ブトキシカルボニル-2-メチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 1 1 6】



10

T L C : R f 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.35-7.20 (m, 6H), 6.93-6.78 (b, 1H), 5.19 (q, J=6Hz, 1H), 4.68 (t, J=6Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 3.83-3.68 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.41-3.10 (m, 3H), 2.85-2.68 (m, 3H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.93-1.33 (m, 22H), 1.33-1.03 (m, 3H), 0.98-0.80 (m, 2H)。

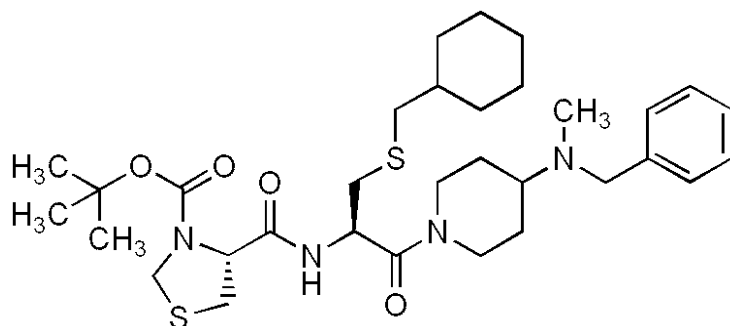
【 0 1 8 4】

実施例 3 (3 4)

(4 R) - N - ((1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - (N ' - ベンジル - N ' - メチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル) エチル) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド

20

【化 1 1 7】



30

T L C : R f 0.76 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.58-7.46 (m, 5H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.78-4.04 (m, 7H), 3.74-3.57 (m, 1H), 3.45-3.06 (m, 3H), 3.01-2.86 (m, 1H), 2.82-2.64 (m, 5H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.06-0.86 (m, 24H)。

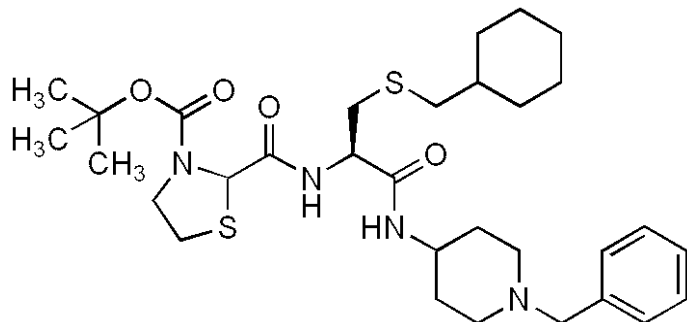
【 0 1 8 5】

実施例 3 (3 5)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2 R S) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 1 1 8】

40



T L C : R f 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 1 9 : 1) ;

50

NMR (CDCl₃) : δ 7.37-7.20 (m, 5H), 6.93-6.73 (b, 1H), 6.73-6.35 (b, 1H), 5.24 (b) and 5.19 (s) (1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 3.93-3.70 (m, 3H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.33-2.92 (m, 3H), 2.85-2.63 (m, 3H), 2.56-2.38 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.95-1.35 (m, 19H), 1.33-1.03 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 2H)。

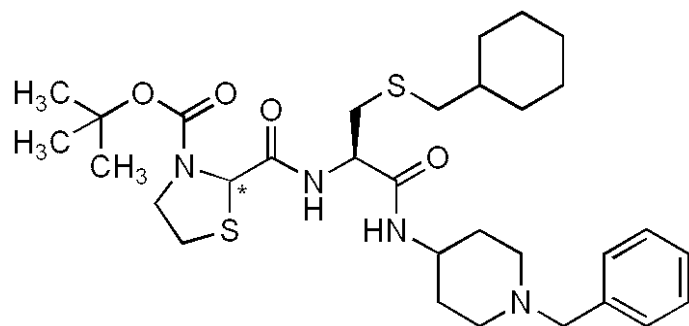
【0186】

実施例 3 (36)

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (3-*t*-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化119】

10



(*の絶対配置の決定は行なっていないが、単一の光学異性体である。)

20

$[\alpha]_D = +27.26$ (c 0.50, CHCl₃) ;

TLC : R_f 0.26 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.37-7.20 (m, 5H), 6.90-6.76 (b, 1H), 6.67-6.45 (b, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 3.93-3.70 (m, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.34-2.94 (m, 3H), 2.84-2.63 (m, 3H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.94-1.36 (m, 19H), 1.31-1.05 (m, 3H), 1.01-0.84 (m, 2H)。

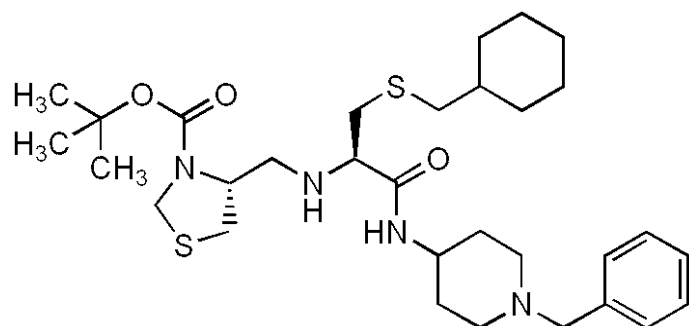
【0187】

実施例 4

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3-*t*-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルメチル) アミノ) プロパンアミド

30

【化120】



40

参考例 3 で製造した化合物 (600 mg) および N-メチルモルホリン (131 mg) をエタノール (5 ml) に溶解し、(4R) - 3-*t*-ブトキシカルボニル-4-ホルミルチアゾリジン (304 mg) および水素化シアノホウ素ナトリウム (124 mg) を順次加えた。反応混合溶液に酢酸を加えて、pH を 5.5 にした後、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 40 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (553 mg) を得た。

TLC : R_f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

50

NMR (CD₃OD) : δ 7.33-7.20 (m, 5H), 4.55 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 1H), 4.20 (d, J=9.3Hz, 1H), 3.77-3.60 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.19 (dd, J=7.5, 5.7 Hz, 1H), 3.12-2.57 (m, 8H), 2.42 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.24-2.08 (m, 2H), 1.93-0.82 (m, 15H), 1.47 (s, 9H)。

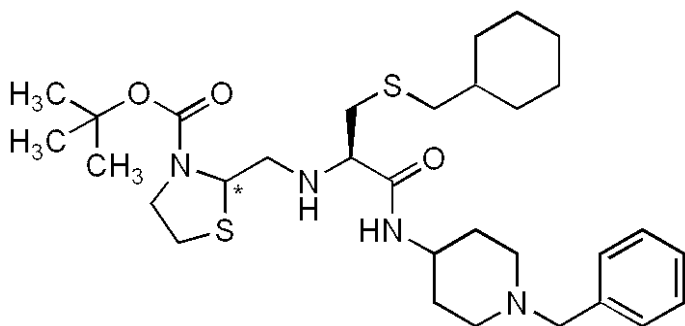
【0188】

実施例 4 (1)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((3-*t*-ブトキシカルボニルチアゾリジン-2-イルメチル)アミノ)プロパンアミド

【化121】

10



実施例 4 において、(4R)-3-*t*-ブトキシカルボニル-4-ホルミルチアゾリジンの代わりに、(+)-3-*t*-ブトキシカルボニル-2-ホルミルチアゾリジンを用いて、実施例 4 と同様の目的の操作を行ない、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

(*の絶対配置の決定は行なっていないが、単一の光学異性体である。)

$[\alpha]_D = -13.46$ (c 0.50, CHCl₃) ;

TLC : Rf 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.48 (d, J=10Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.10-3.88 (m, 1H), 3.88-3.65 (m, 1H), 3.61-3.47 (m, 3H), 3.19-2.71 (m, 8H), 2.58 (dd, J=14, 9Hz, 1H), 2.41 (dd, J=12.6Hz, 1H), 2.39 (dd, J=12.6Hz, 1H), 2.23-2.05 (m, 2H), 1.98-1.30 (m, 19H), 1.30-1.05 (m, 3H), 1.05-0.80 (m, 2H)。

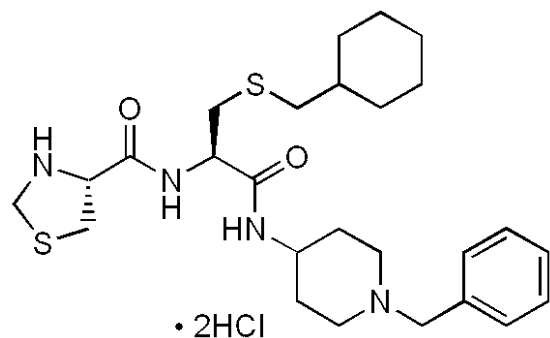
【0189】

30

実施例 5

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・2 塩酸塩

【化122】



40

実施例 2 で製造した化合物 (615 mg) のジオキサン (5 ml) 溶液に、4 N-塩酸-ジオキサン (6 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合溶液を濃縮し、下記物性値を有する本発明化合物 (590 mg) を得た。

TLC : Rf 0.49 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.49-8.43 (1H, m), 7.58-7.46 (5H, m), 4.64-4.52 (1H, m), 4.48-4.38 (3H, m), 4.11-3.84 (1H, m), 3.62-3.49 (4H, m), 3.40-3.22 (2H, m), 3.16

50

-3.06 (2H, m), 2.98-2.74 (2H, m), 2.52-2.45 (2H, m), 2.18-2.03 (2H, m), 1.92-1.61 (7H, m), 1.52-1.37 (1H, m), 1.32-1.08 (3H, m), 1.04-0.90 (2H, m)。

【0190】

実施例 5 (1) ~ 実施例 5 (11)

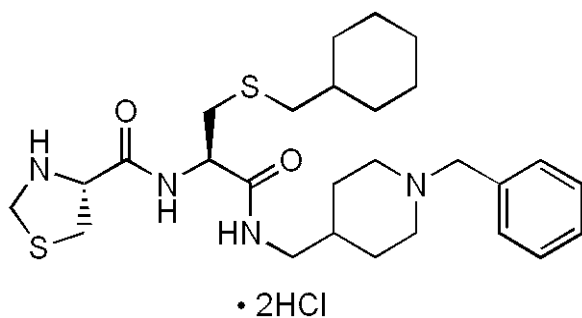
実施例 3 (2) ~ 実施例 3 (6)、実施例 3 (8) ~ 実施例 3 (10)、実施例 3 (19)、実施例 3 (29) および実施例 3 (31) で製造した化合物を、実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

【0191】

実施例 5 (1)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イルメチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・2塩酸塩

【化123】



TLC: R_f 0.27 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

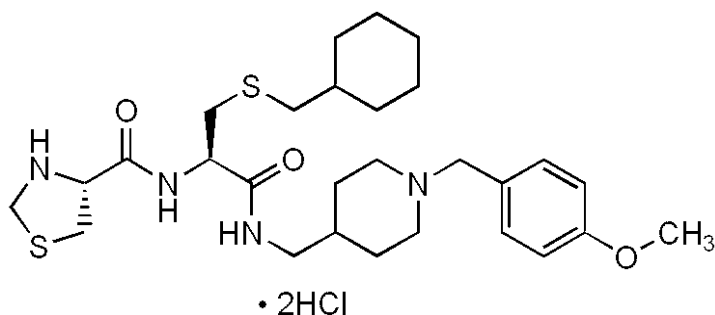
NMR (CD₃OD) : δ 8.39 (1H, t, J=12.0Hz), 7.57-7.46 (5H, m), 4.60 (1H, t, J=6.9Hz), 4.47-4.38 (4H, m), 4.30 (2H, s), 3.76-3.46 (6H, m), 3.28-2.88 (6H, m), 2.79 (1H, dd, J=13.8, 7.8Hz), 2.47 (2H, d, J=6.9Hz), 2.06-1.60 (8H, m), 1.55-1.38 (3H, m), 1.33-1.09 (3H, m), 1.03-0.88 (2H, m)。

【0192】

実施例 5 (2)

(2R)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イルメチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・2塩酸塩

【化124】



TLC: R_f 0.31 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.39 (1H, t, J=6.0Hz), 7.46-7.42 (2H, m), 7.02-6.98 (2H, m), 4.62-4.57 (1H, m), 4.47-4.38 (3H, m), 4.23 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.62-3.55 (2H, m), 3.49-3.45 (2H, m), 3.28-3.04 (4H, m), 2.98-2.77 (4H, m), 2.49-2.46 (2H, m), 2.06-0.86 (18H, m)。

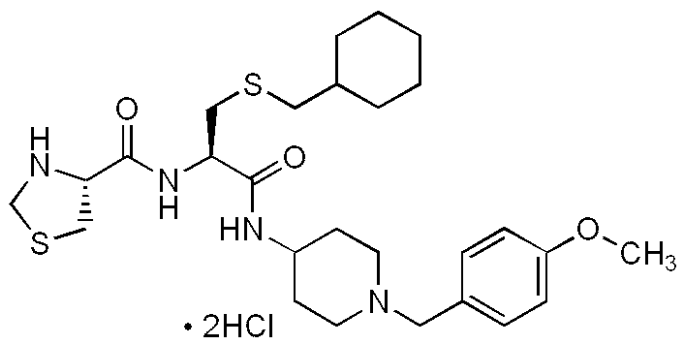
【0193】

実施例 5 (3)

(2R)-N-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-3-シクロヘ

キシルメチルチオ－２－（（４Ｒ）－チアゾリジン－４－イルカルボニルアミノ）プロパンアミド・２塩酸塩

【化１２５】



10

TLC: Rf 0.25 (メタノール：クロロホルム＝１：９)；

NMR (CD₃OD) : δ 8.44 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 4.64-4.54 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.10-3.84 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68-3.47 (m, 3H), 3.36-3.22 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.98-2.74 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.18-2.01 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 7H), 1.52-1.37 (m, 1H), 1.34-1.08 (m, 3H), 1.05-0.87 (m, 2H)。

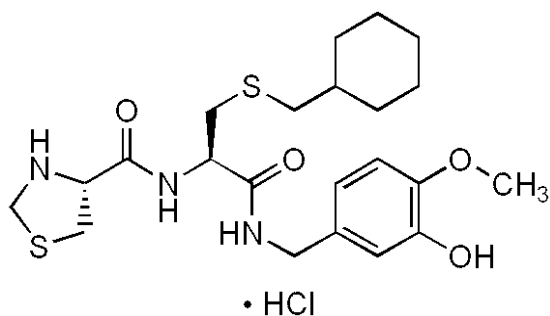
【０１９４】

実施例５（４）

20

（２Ｒ）－Ｎ－（３－ヒドロキシ－４－メトキシベンジル）－３－シクロヘキシルメチルチオ－２－（（４Ｒ）－チアゾリジン－４－イルカルボニルアミノ）プロパンアミド・塩酸塩

【化１２６】



30

TLC: Rf 0.21 (ヘキサン：酢酸エチル＝１：１)；

NMR (CD₃OD) : δ 6.86-6.70 (m, 3H), 4.62-4.49 (m, 2H), 4.43 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.40 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (dd, J=12.0, 7.2Hz, 1H), 3.22 (dd, J=12.0, 7.2Hz, 1H), 2.92 (dd, J=14.0, 6.6Hz, 1H), 2.78 (dd, J=14.0, 8.2Hz, 1H), 2.43 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.87-1.56 (m, 5H), 1.54-0.80 (m, 6H)。

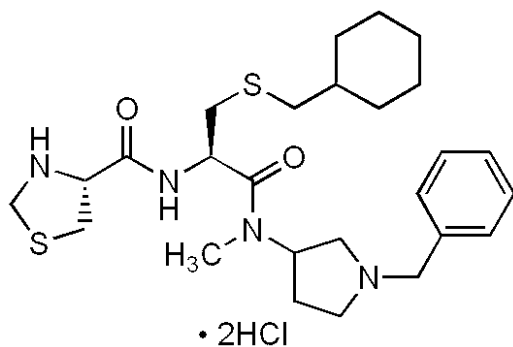
【０１９５】

実施例５（５）

40

（２Ｒ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（１－ベンジルピロリジン－３－イル）－３－シクロヘキシルメチルチオ－２－（（４Ｒ）－チアゾリジン－４－イルカルボニルアミノ）プロパンアミド・２塩酸塩

【化 1 2 7】



10

T L C : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール : アンモニア = 9 : 1 : 0.1) ;

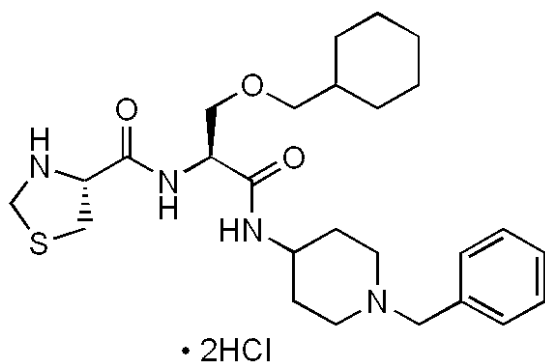
N M R (CD₃OD) : δ 7.58-7.43 (m, 5H), 4.65-4.12 (m, 6H), 3.95-3.19 (m, 9H), 3.03-2.12 (m, 7H), 1.90-1.59 (m, 5H), 1.57-0.80 (m, 6H)。

【 0 1 9 6】

実施例 5 (6)

(2 S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・2 塩酸塩

【化 1 2 8】



20

T L C : R f 0.46 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.60-7.47 (m, 5H), 4.67-4.29 (m, 6H), 4.13-3.86 (m, 1H), 3.79-3.45 (m, 6H), 3.40-3.20 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.93-1.47 (m, 8H), 1.36-1.07 (m, 3H), 1.03-0.84 (m, 2H)。

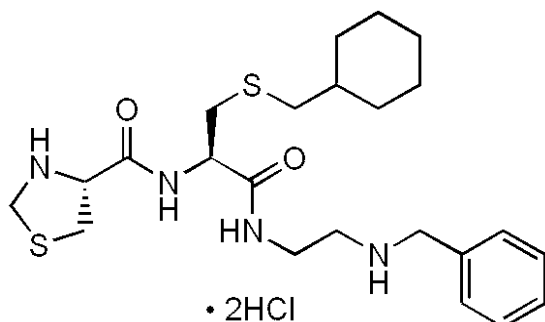
30

【 0 1 9 7】

実施例 5 (7)

(2 R) - N - (2 - ベンジルアミノエチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・2 塩酸塩

【化 1 2 9】



40

T L C : R f 0.21 (クロロホルム : メタノール : アンモニア = 9 : 1 : 0.1) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.55-7.43 (m, 5H), 4.62 (dd, J=7.5, 6.9Hz, 1H), 4.47 (dd, J=8.1, 6.0Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.67-3.48 (m, 3H), 3.31 (dd, J = 12.0, 6.9Hz, 1H), 3.22 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.97 (dd, J=13.8, 6.0Hz, 1H), 2.83 (dd

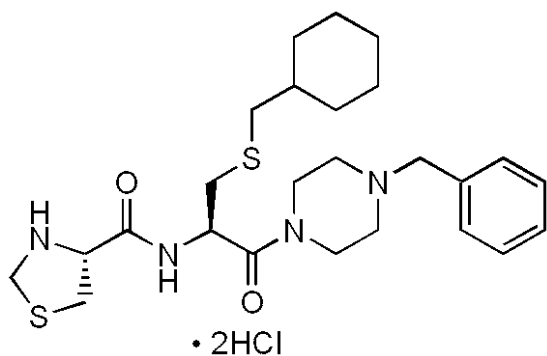
50

, J=13.8, 8.1Hz, 1H), 2.47 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.85-1.62 (m, 5H), 1.54-1.38 (m, 1H), 1.33-1.08 (m, 3H), 1.02-0.89 (m, 2H)。

【0198】

実施例 5 (8)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ベンジルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)チアゾリジン-4-イルカルボキサミド・2塩酸塩
【化130】



10

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.20-11.56 (br, 1H), 10.82-9.58 (br, 1H), 9.37-9.14 (br, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.44-7.42 (m, 3H), 4.78 (dd, J=14.1, 6.9Hz, 1H), 4.51-4.22 (m, 5H), 4.15-3.04 (m, 10H), 2.83 (dd, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.65 (dd, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.40 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.75-1.57 (m, 5H), 1.44-1.29 (m, 1H), 1.23-1.00 (m, 3H), 0.92-0.80 (m, 2H)。

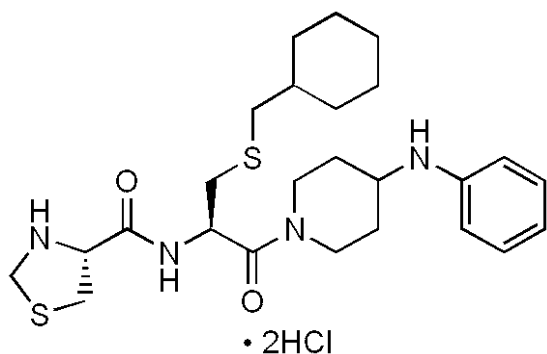
20

【0199】

実施例 5 (9)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-フェニルアミノピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)チアゾリジン-4-イルカルボキサミド・2塩酸塩

【化131】



30

TLC: Rf 0.54 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.63-7.52 (m, 5H), 5.02 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.65-4.38 (m, 4H), 4.27-4.14 (br, 1H), 3.92-3.82 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 1H), 3.35-3.17 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.93-1.59 (m, 7H), 1.53-1.08 (m, 4H), 1.02-0.87 (m, 2H)。

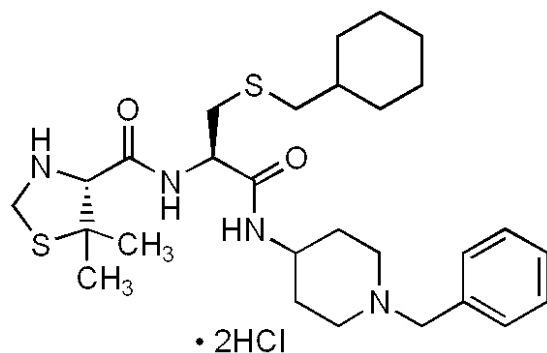
40

【0200】

実施例 5 (10)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-5,5-ジメチルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・2塩酸塩

【化 1 3 2】



10

T L C : R f 0.43 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.60-7.45 (m, 5H), 4.55-4.46 (m, 3H), 4.40 and 4.31 (s, 2H), 4.20 and 4.18 (s, 1H), 4.10-4.05 and 3.98-3.84 (m, 1H), 3.56-3.45 and 3.41-3.33 (m, 2H), 3.41-3.33 and 3.18-3.05 (m, 2H), 3.00-2.76 (m, 2H), 2.52 and 2.48 (d, J=7Hz, 2H), 2.19-2.00 (m, 2H), 1.95-1.56 (m, 10H), 1.54-1.09 (m, 7H), 1.06-0.88 (m, 2H)。

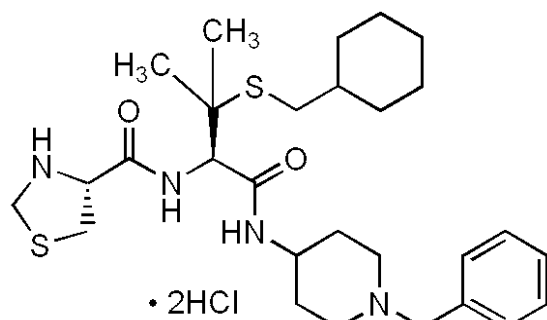
【 0 2 0 1】

実施例 5 (1 1)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 3 - メチル - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) ブタンアミド • 2 塩酸塩

20

【化 1 3 3】



30

T L C : R f 0.48 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.60-7.45 (m, 5H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.51 and 4.31 (s, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.13-4.06 and 3.98-3.85 (m, 1H), 3.75-3.45 and 3.44-3.32 (m, 4H), 3.44-3.32 and 3.25-3.04 (m, 4H), 2.53 and 2.48 (d, J=7Hz, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.93-1.60 (m, 7H), 1.50-1.08 (m, 10H), 1.08-0.89 (m, 2H)。

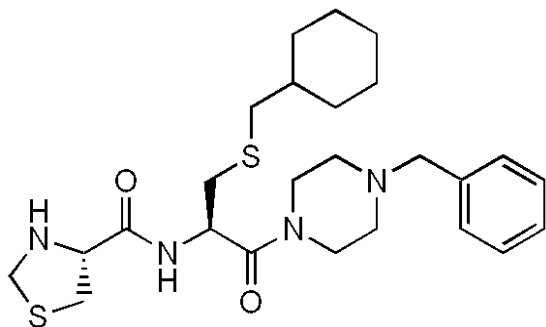
【 0 2 0 2】

実施例 6

(4 R) - N - ((1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - ベンジルピペラジン - 1 - イルカルボニル) エチル) チアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド

40

【化 1 3 4】



10

実施例 5 (8) で製造した化合物 (566 mg) を酢酸エチル (20 ml) に分散し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 ml) を加えて、室温で 5 分間攪拌した。反応混合溶液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を減圧下乾燥し、下記物性値を有する本発明化合物 (378 mg) を得た。

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム: メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.34-7.22 (m, 5H), 4.97 (t, J=6.6Hz, 1H), 4.18 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.13 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.05 (dd, J=7.5, 4.8Hz, 1H), 3.69-3.53 (m, 6H), 3.15 (dd, J=10.5, 4.8Hz, 1H), 3.03 (dd, J=10.5, 7.5Hz, 1H), 2.90 (dd, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 2.71 (dd, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 2.57-2.40 (m, 6H), 1.84-1.63 (m, 5H), 1.49-1.09 (m, 4H), 1.00-0.87 (m, 2H)。

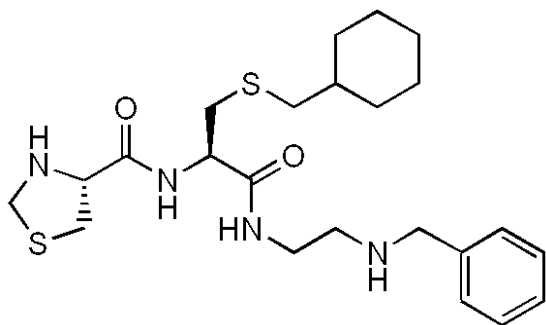
20

【0203】

実施例 6 (1)

(2R)-N-(2-ベンジルアミノエチル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 1 3 5】



30

実施例 5 (7) で製造した化合物を、実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム: メタノール: アンモニア = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.36-7.21 (m, 5H), 4.40 (dd, J=7.2, 6.0Hz, 1H), 4.21-4.40 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.21 (dd, J=10.5, 4.5Hz, 1H), 3.01 (dd, J=10.5, 7.2Hz, 1H), 2.90 (dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.79 (dd, J=13.5, 7.2Hz, 1H), 2.74 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.40 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.83-1.62 (m, 5H), 1.48-1.08 (m, 4H), 0.98-0.85 (m, 2H)。

40

【0204】

実施例 7 ~ 実施例 7 (11)

実施例 3 (7)、実施例 3 (11) ~ 実施例 3 (16)、実施例 3 (18) ~ 実施例 3 (19)、実施例 3 (21)、実施例 3 (23) および実施例 4 で製造した化合物を実施例 5 → 実施例 6 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

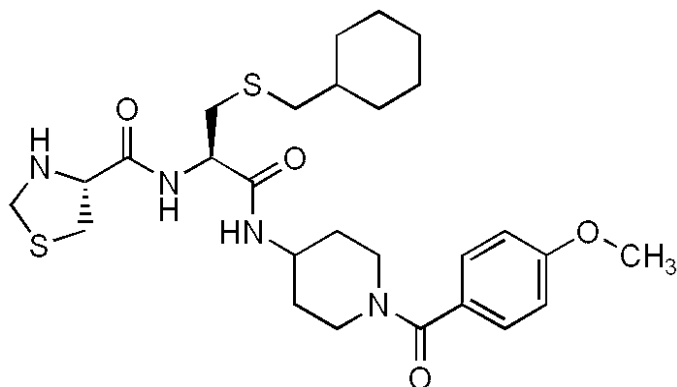
【0205】

実施例 7

50

(2R)-N-(1-(4-メトキシベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化136】



10

TLC: Rf 0.54 (メタノール:クロロホルム=1:9);

NMR (CDCl₃): δ 7.86 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.65 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.27 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.90 (dd, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 2.79 (dd, J=13.5, 7.2Hz, 1H), 2.46 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.06-1.60 (m, 7H), 1.53-1.38 (m, 3H), 1.31-1.05 (m, 3H), 0.99-0.86 (m, 2H)。

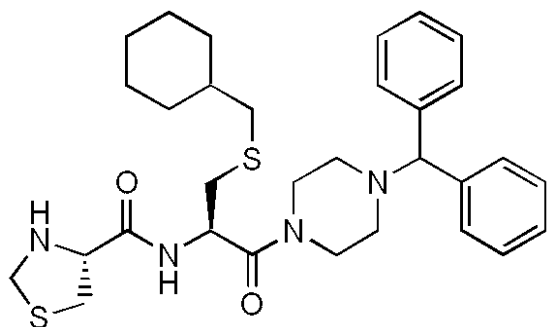
20

【0206】

実施例7(1)

(4R)-N-(1-(1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ジフェニルメチルピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)チアゾリジン-4-イルカルボキサミド

【化137】



30

TLC: Rf 0.58 (メタノール:クロロホルム=1:19);

NMR (CDCl₃): δ 7.82 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.22-7.17 (m, 2H), 5.03-4.95 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 4.06 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.67-3.59 (m, 4H), 3.41 (dd, J=10.8, 4.5Hz, 1H), 3.11 (dd, J=10.8, 7.8Hz, 1H), 2.85 (dd, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 2.69 (dd, J=13.5, 6.6Hz, 1H), 2.48-2.32 (m, 6H), 1.84-1.32 (m, 6H), 1.28-1.04 (m, 3H), 0.96-0.82 (m, 2H)。

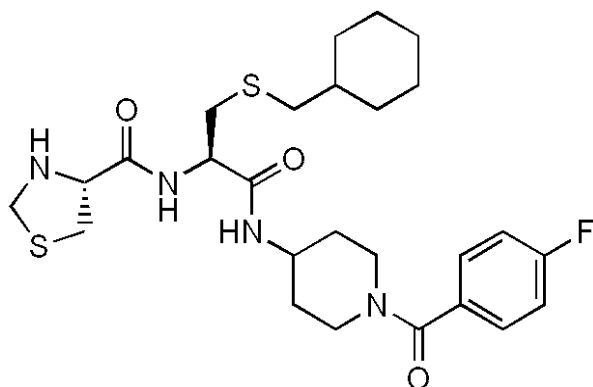
40

【0207】

実施例7(2)

(2R)-N-(1-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 1 3 8】



10

T L C : R f 0.30 (メタノール：クロロホルム = 1 : 19) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.87 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.63 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.64-4.19 (m, 4H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.44 (dd, J=10.5, 3.9Hz, 1H), 3.20-3.00 (m, 3H), 2.90 (dd, J=13.8, 6.6Hz, 1H), 2.79 (dd, J=13.8, 7.5Hz, 1H), 2.46 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.06-1.62 (m, 5H), 1.52-1.38 (m, 3H), 1.31-1.06 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 2H)。

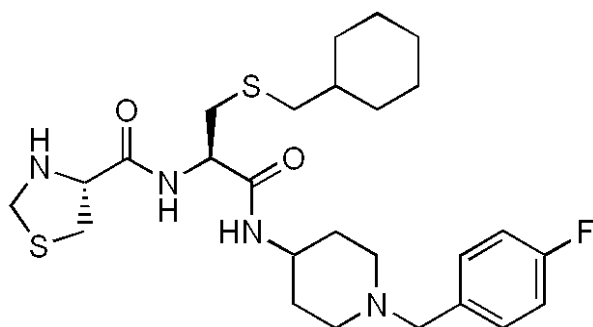
【 0 2 0 8】

実施例 7 (3)

20

(2R)-N-(1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 1 3 9】



30

T L C : R f 0.52 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.85 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.04-6.97 (m, 2H), 6.44 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.26 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.17 (dd, J=7.8, 3.9Hz, 1H), 4.05 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.42 (dd, J=11.1, 4.2Hz, 1H), 3.12 (dd, J=11.1, 7.8Hz, 1H), 2.89 (dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.83-2.72 (m, 3H), 2.47 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.15 (t, J=10.8Hz, 2H), 1.96-1.37 (m, 10H), 1.32-1.05 (m, 3H), 0.99-0.84 (m, 2H)。

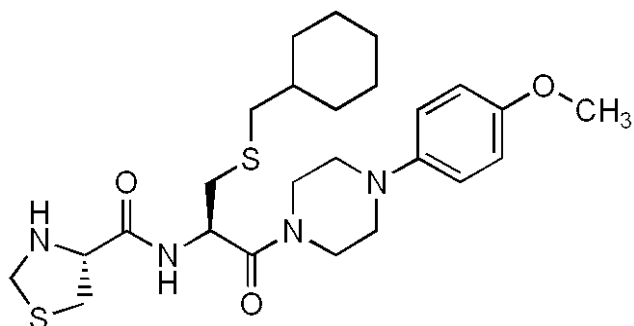
40

【 0 2 0 9】

実施例 7 (4)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イルカルボニル)エチル)チアゾリジン-4-イルカルボキサミド

【化 1 4 0】



10

T L C : R f 0.50 (メタノール：クロロホルム = 1 : 19) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.85 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.92-6.83 (m, 4H), 5.11-5.04 (m, 1H), 4.27 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.15 (dd, J=7.5, 4.2Hz, 1H), 4.07 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.89-3.70 (m, 7H), 3.44 (dd, J=10.8, 4.2Hz, 1H), 3.18-3.01 (m, 5H), 2.90 (dd, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.76 (dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.42 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.85-1.58 (m, 5H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.29-1.05 (m, 3H), 0.98-0.83 (m, 2H)。

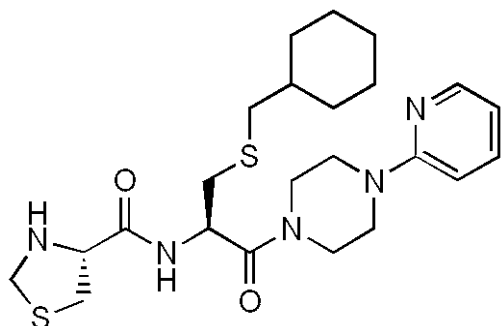
【 0 2 1 0】

実施例 7 (5)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イルカルボニル) エチル) チアゾリジン-4-イルカルボキサミド

20

【化 1 4 1】



30

T L C : R f 0.38 (メタノール：クロロホルム = 1 : 19) ;

N M R (CDCl₃) : δ 8.22-8.19 (m, 1H), 7.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 2H), 5.12-5.04 (m, 1H), 4.27 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.15 (dd, J=7.5, 4.2Hz, 1H), 4.07 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.85-3.54 (m, 8H), 3.44 (dd, J=10.8, 4.2Hz, 1H), 3.12 (dd, J=10.8, 7.5Hz, 1H), 2.91 (dd, J=13.2, 6.9Hz, 1H), 2.76 (dd, J=13.2, 6.3Hz, 1H), 2.42 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.86-1.59 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.99-0.84 (m, 2H)。

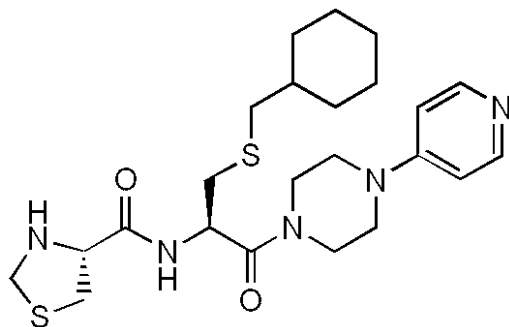
【 0 2 1 1】

実施例 7 (6)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-(ピリジン-4-イル) ピペラジン-1-イルカルボニル) エチル) チアゾリジン-4-イルカルボキサミド

40

【化 1 4 2】



10

T L C : R f 0.51 (メタノール : クロロホルム = 2 : 8) ;

N M R (CDCl₃) : δ 8.32 (dd, J=5.1, 1.8Hz, 2H), 7.83 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.67 (dd, J=5.1, 1.8Hz, 2H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.27 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.19-4.14 (m, 1H), 4.05 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.90-3.74 (m, 4H), 3.52-3.32 (m, 5H), 3.12 (dd, J=10.8, 7.8Hz, 1H), 2.90 (dd, J=13.2, 7.5Hz, 1H), 2.77 (dd, J=13.2, 6.3Hz, 1H), 2.42 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.02-1.60 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 1H), 1.30-1.04 (m, 3H), 1.00-0.84 (m, 2H)。

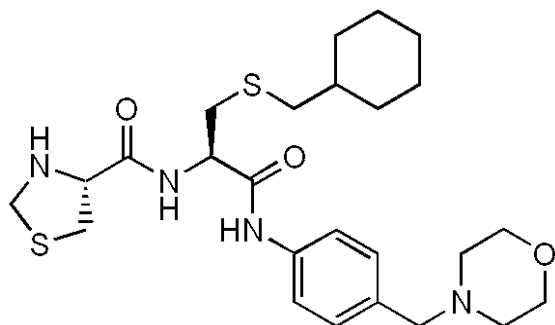
【 0 2 1 2】

実施例 7 (7)

(2R) - N - (4 - (モルホリン - 4 - イルメチル) フェニル) - 3 - シクロヘキシル
メチルチオ - 2 - ((4R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミ
ド

20

【化 1 4 3】



30

T L C : R f 0.24 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

N M R (CDCl₃) : δ 8.70 (br.s, 1H), 7.99 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.58 (dd, J=14.4, 7.2Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 4.08 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.71-3.68 (m, 4H), 3.50-3.46 (m, 3H), 3.14 (dd, J=10.8, 7.8Hz, 1H), 3.00 (dd, J=13.8, 6.6Hz, 1H), 2.91 (dd, J=13.8, 6.9Hz, 1H), 2.49 (d, J=6.9, 2H), 2.44-2.41 (m, 4H), 1.87-1.59 (m, 5H), 1.54-1.38 (m, 1H), 1.30-1.04 (m, 3H), 1.00-0.84 (m, 2H)。

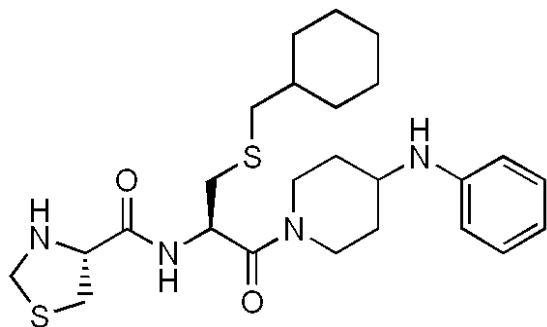
【 0 2 1 3】

実施例 7 (8)

(4R) - N - ((1R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - フェニルアミノ
ピペリジン - 1 - イルカルボニル) エチル) チアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド

40

【化 1 4 4】



10

T L C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.85 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.73 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.61 (d, J=7.5Hz, 2H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.27 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.18-4.01 (m, 3H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.13 (dd, J=10.8, 7.5Hz, 1H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 2H), 2.22-2.07 (br, 2H), 1.82-1.06 (m, 11H), 0.98-0.86 (m, 2H)。

【 0 2 1 4】

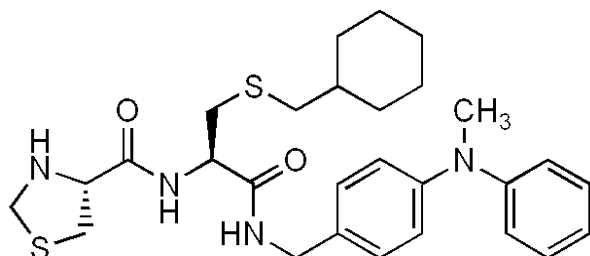
実施例 7 (9)

(2 R) - N - (4 - (N ' - メチル - N ' - フェニルアミノ) ベンジル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロ

20

パンアミド

【化 1 4 5】



T L C : R f 0.56 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

30

N M R (CDCl₃) : δ 7.88 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.05-6.92 (m, 5H), 6.76 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.46 (dd, J=14.7, 7.2Hz, 1H), 4.39-4.37 (m, 2H), 4.26 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.15 (dd, J=7.2, 3.9Hz, 1H), 4.05 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.40 (dd, J=10.8, 3.9Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.09 (dd, J=10.8, 7.8Hz, 1H), 2.92 (dd, J=13.8, 6.3Hz, 1H), 2.83 (dd, J=13.8, 7.2Hz, 1H), 2.54-2.37 (m, 3H), 1.86-1.58 (m, 5H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.99-0.83 (m, 2H)。

【 0 2 1 5】

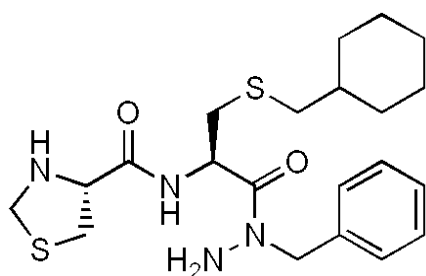
実施例 7 (1 0)

(2 R) - N - アミノ - N - ベンジル - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロ

40

パンアミド

【化 1 4 6】



T L C : R f 0.22 (塩化メチレン : メタノール = 1 9 : 1) ;

50

NMR (CDCl₃) : δ 7.88 (bs, 1H), 7.78 (d, J=8Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 5H), 5.00-4.65 (b, 1H), 4.37 (q, J=8Hz, 1H), 4.25 (d, J=11Hz, 1H), 4.12 (dd, J=7, 4Hz, 1H), 4.02 (d, J=11Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.41 (dd, J=11, 4Hz, 1H), 3.09 (dd, J=11, 8Hz, 1H), 2.85 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.80 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.53-2.25 (b, 1H), 2.42 (d, J=7Hz, 2H), 1.85-1.50 (m, 5H), 1.50-1.34 (m, 1H), 1.30-1.03 (m, 3H), 1.00-0.83 (m, 2H)。

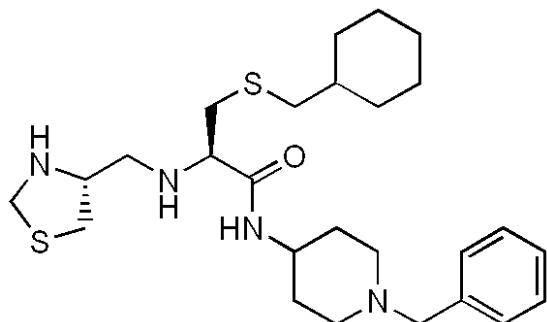
【0216】

実施例7 (11)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-チアゾリジン-4-イルメチル)アミノ)プロパンアミド

10

【化147】



20

TL C : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.33-7.20 (m, 5H), 4.14 (d, J=9.4Hz, 1H), 4.05 (d, J=9.4Hz, 1H), 3.77-3.52 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.18 (dd, J=7.5, 5.7Hz, 1H), 2.97 (dd, J=10.2, 6.2Hz, 1H), 2.92-2.50 (m, 7H), 2.42 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.23-2.07 (m, 2H), 1.90-0.80 (m, 15H)。

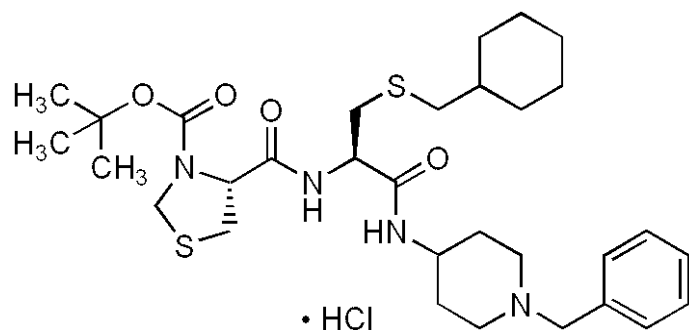
【0217】

実施例8

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

30

【化148】



40

実施例2で製造した化合物(1.241g)の酢酸エチル(10ml)溶液に0.1N-塩酸-酢酸エチル(20.6ml)溶液を加え、濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶し、下記物性値を有する本発明化合物(1.11g)を得た。

TL C : R f 0.60 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.74 (br.s, 1H), 8.39-8.14 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 4.59-4.21 (m, 6H), 3.80-3.66 (m, 1H), 3.42-3.12 (m, 3H), 3.06-2.91 (m, 3H), 2.75-2.56 (m, 2H), 2.40 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.94-1.52 (m, 9H), 1.45-1.00 (m, 13H), 0.95-0.79 (m, 2H)。

【0218】

実施例9～実施例9(4)

50

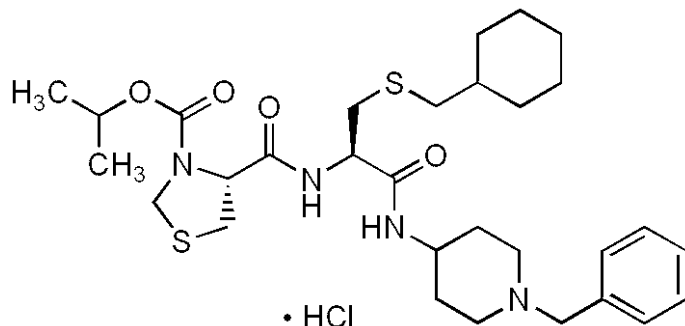
参考例 3 で製造した化合物、および実施例 1 (26) で製造した化合物を参考例 3 と同様の目的の操作に付して製造した化合物を、実施例 2 → 実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

【0219】

実施例 9

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - イソプロピルオキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩

【化149】



TLC: R_f 0.50 (メタノール: クロロホルム = 1 : 9) ;

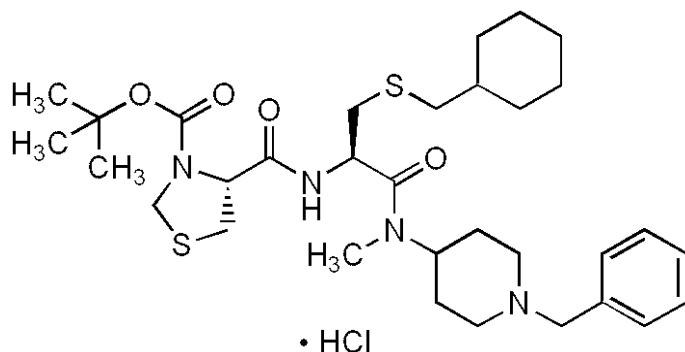
NMR (CD₃OD) : δ 7.35-7.24 (m, 5H), 4.98-4.82 (m, 1H), 4.66 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.62 (dd, J=7.2, 4.8Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.44 (dd, J=7.5, 6.3Hz, 1H), 3.74-3.58 (m, 3H), 3.38 (dd, J=12.0, 7.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, J=12.0, 4.5Hz, 1H), 2.98-2.69 (m, 4H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 4H), 1.76-1.36 (m, 6H), 1.34-1.08 (m, 9H), 1.02-0.86 (m, 2H)。

【0220】

実施例 9 (1)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - N - メチル - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩

【化150】



TLC: R_f 0.38 (メタノール: クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.59-7.46 (m, 5H), 5.10-4.89 (m, 1H), 4.63-4.42 (m, 4H), 4.35 and 4.32 (s, 2H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.42-3.28 (m, 1H), 3.26-2.68 (m, 8H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.28-1.60 (m, 8H), 1.54-0.84 (m, 16H)。

【0221】

実施例 9 (2)

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 2, 2 - ジメチルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・2 塩酸塩

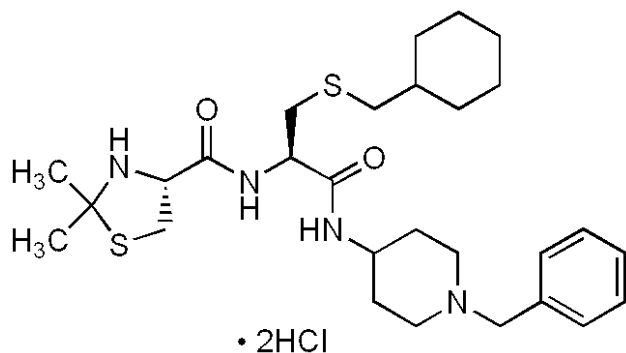
10

20

30

40

【化 1 5 1】



10

T L C : R f 0.30 (塩化メチレン : メタノール = 9 : 3 : 7) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.60-7.45 (m, 5H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.63-4.57 and 4.50-4.43 (m, 1H), 4.41 and 4.31 (s, 2H), 4.13-4.06 and 3.99-3.86 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.56-3.33 (m, 3H), 3.19-3.05 (m, 2H), 3.00-2.74 (m, 2H), 2.51 and 2.47 (d, J=7Hz, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 13H), 1.52-1.37 (m, 1H), 1.37-1.08 (m, 3H), 1.05-0.88 (m, 2H)。

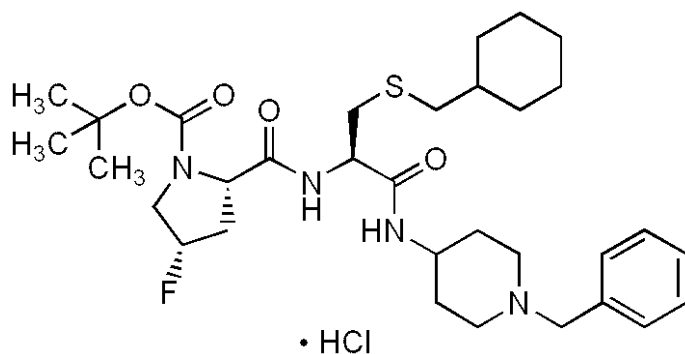
【 0 2 2 2】

実施例 9 (3)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2 S, 4 S) - 1 - トーブトキシカルボニル - 4 - フルオロピロリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩

20

【化 1 5 2】



30

T L C : R f 0.72 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 8.27-7.82 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 5H), 5.24 (d, J=52.5Hz, 1H), 4.46-4.23 (m, 4H), 4.05-3.67 (m, 2H), 3.60-3.03 (m, 5H), 2.99-2.68 (m, 2H), 2.63-2.30 (m, 4H), 2.22-0.86 (m, 24H)。

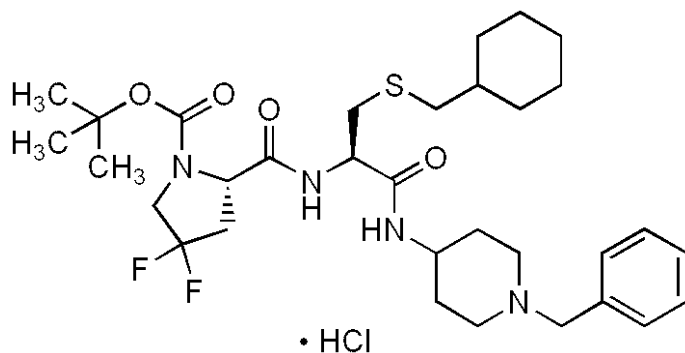
【 0 2 2 3】

実施例 9 (4)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2 S) - 1 - トーブトキシカルボニル - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩

40

【化 1 5 3】



10

T L C : R f 0.32 (メタノール : クロロホルム = 3 : 97) ;

N M R (CD₃OD) : δ 8.46-8.02 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 5H), 4.47-4.31 (m, 4H), 3.98-3.64 (m, 3H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.44-3.04 (m, 5H), 2.94-2.64 (m, 3H), 2.54-2.30 (m, 3H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.90-0.86 (m, 24H)。

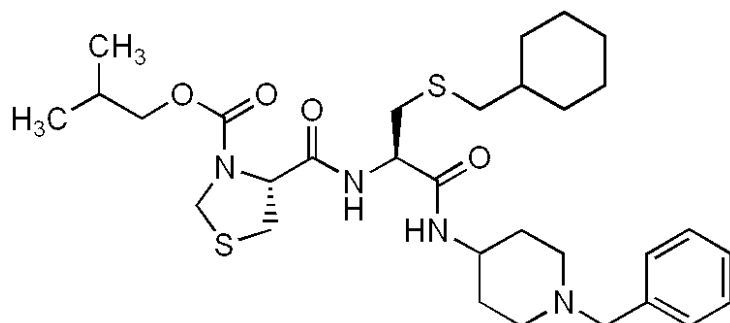
【 0 2 2 4】

実施例 10

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3 - (2-メチルプロポキシカルボニル) チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20

【化 1 5 4】



30

実施例 5 で製造した化合物 (352mg) の塩化メチレン (6ml) 溶液に、氷冷下、N-メチルモルホリン (0.14ml) およびクロロギ酸イソブチル (0.85ml) を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応混合溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、塩化メチレン (10ml) で抽出した。抽出液を飽和食塩水 (15ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (304mg) を得た。

T L C : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.33-7.22 (m, 5H), 4.69 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.64 (dd, J=7.2, 4.8Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.44 (dd, J=7.8, 6.3Hz, 1H), 3.99-3.78 (br, 2H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.16 (dd, J=11.7, 4.8Hz, 1H), 2.99-2.69 (br, 4H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 2.03-1.36 (m, 11H), 1.33-1.09 (m, 3H), 1.01-0.88 (m, 8H)。

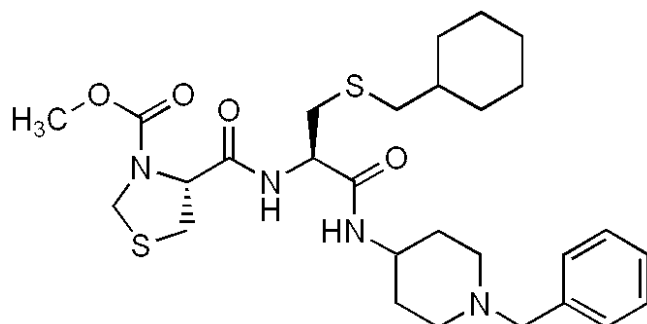
40

【 0 2 2 5】

実施例 10 (1)

(2R) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4R) - 3-メトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

【化 1 5 5】



10

実施例 5 で製造した化合物を実施例 10 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.36 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.34-7.22 (m, 5H), 7.10 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.65 (br.s, 1H), 4.76-4.62 (m, 2H), 4.52-4.40 (m, 2H), 3.83-3.72 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.33 (dd, J=12.0, 3.9Hz, 1H), 3.27 (dd, J=12.0, 6.9Hz, 1H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.86-2.72 (m, 3H), 2.48 (dd, J=12.3, 6.6Hz, 1H), 2.43 (dd, J=12.3, 6.9Hz, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.94-1.36 (m, 10H), 1.32-1.05 (m, 3H), 1.00-0.84 (m, 2H)。

【0 2 2 6】

実施例 11 ~ 実施例 11 (2)

20

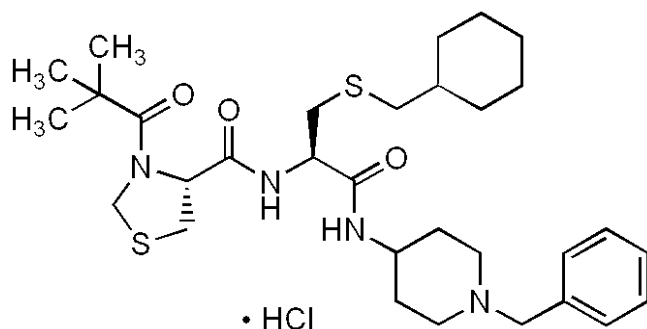
実施例 5 で製造した化合物を、実施例 10 → 実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

【0 2 2 7】

実施例 11

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-ピバロイルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化 1 5 6】



30

TLC : R_f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆, 100°C) : δ 10.94-10.63 (br, 1H), 8.05-7.74 (br, 2H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 5.01 (dd, J=7.5, 4.5Hz, 1H), 4.98 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.53 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.44-4.33 (br, 1H), 4.30-4.15 (br, 2H), 3.83-3.66 (br, 1H), 3.38-3.20 (m, 3H), 3.09 (dd, J=11.5, 4.5Hz, 1H), 3.06-2.92 (br, 2H), 2.85-2.72 (br, 2H), 2.43 (d, J=6.5Hz, 2H), 2.12-1.84 (br, 4H), 1.77-1.58 (m, 5H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.27-1.09 (m, 12H), 0.99-0.91 (m, 2H)。

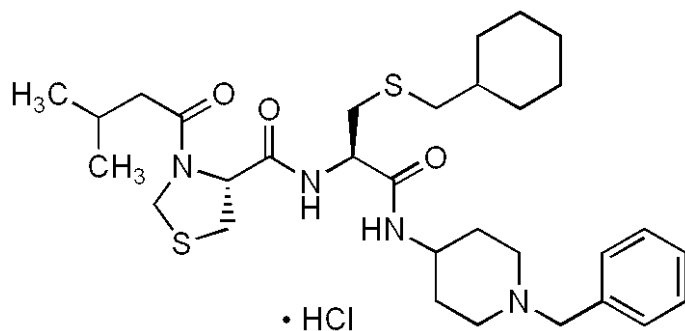
40

【0 2 2 8】

実施例 11 (1)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-(3-メチルブチリル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化 1 5 7】



10

T L C : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (DMSO-d₆, 100°C) : δ 10.89-10.60 (br, 1H), 8.14-7.74 (br, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 3H), 4.85 (dd, J=7.0, 4.5Hz, 1H), 4.80 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.58-4.33 (br, 2H), 4.32-4.16 (br, 2H), 3.82-3.66 (br, 1H), 3.39-3.24 (br, 3H), 3.14-3.11 (m, 1H), 3.09-2.92 (br, 2H), 2.87-2.69 (br, 2H), 2.43 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.32-2.14 (br, 2H), 2.09-1.83 (m, 5H), 1.77-1.57 (m, 5H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.26-1.10 (m, 3H), 0.99-0.92 (m, 8H)。

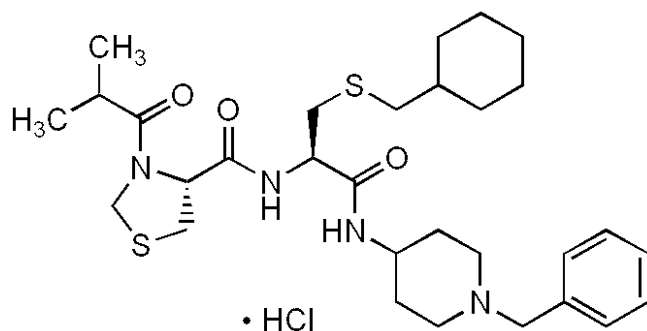
【 0 2 2 9】

実施例 1 1 (2)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - (2 - メチルプロピオニル) チアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド ・ 塩酸塩

20

【化 1 5 8】



30

T L C : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

N M R (DMSO-d₆, 100°C) : δ 10.92-10.65 (br, 1H), 8.06-7.71 (br, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 4.88-4.82 (m, 2H), 4.56-4.46 (br, 1H), 4.44-4.33 (br, 1H), 4.31-4.14 (br, 2H), 3.83-3.72 (br, 1H), 3.40-3.26 (br, 3H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.10-2.92 (br, 2H), 2.87-2.69 (br, 2H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.43 (d, J=6.5Hz, 2H), 2.00-1.83 (m, 9H), 1.46-1.38 (m, 1H), 1.26-0.91 (m, 11H)。

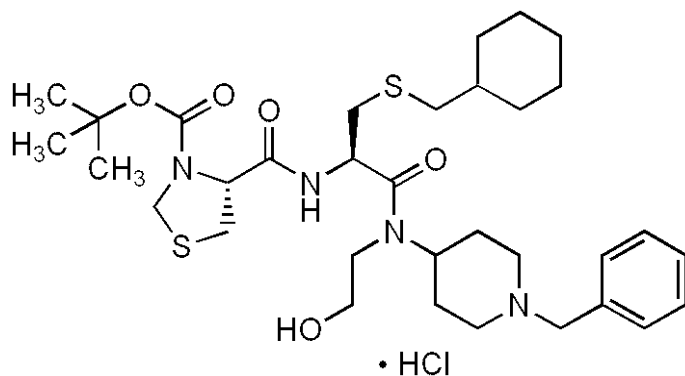
【 0 2 3 0】

実施例 1 2

(2 R) - N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド ・ 塩酸塩

40

【化 1 5 9】



10

実施例 3 (30) で製造した化合物 (160 mg) のメタノール (4 ml) 溶液に、炭酸カリウム (64 mg) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応混合溶液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：クロロホルム = 1 : 40) で精製した。精製物を実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物 (120 mg) を得た。

TLC : R_f 0.34 (メタノール：クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.49 (s, 5H), 5.19-4.93 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 2H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.34-3.98 (m, 3H), 3.84-3.27 (m, 8H), 3.22-2.87 (m, 4H), 2.78-2.64 (m, 1H), 2.47-2.28 (m, 3H), 2.13-1.60 (m, 8H), 1.53-1.09 (m, 12H), 1.01-0.85 (m, 3H)。

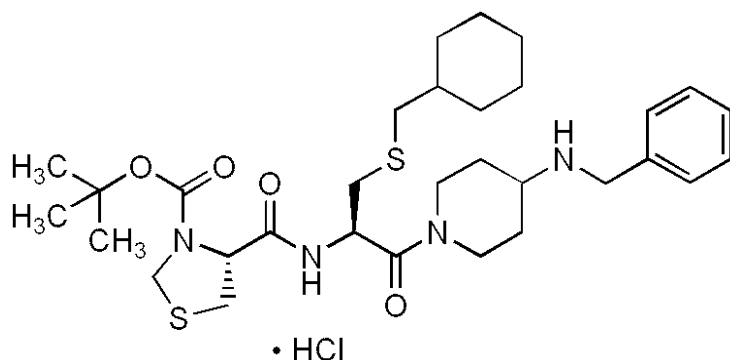
20

【0 2 3 1】

実施例 1 2 (1)

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ベンジルアミノピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボキサミド・塩酸塩

【化 1 6 0】



30

実施例 3 (32) で製造した化合物を、実施例 1 2 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

40

TLC : R_f 0.47 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.54-7.44 (m, 5H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.70-4.52 (m, 3H), 4.48-4.43 (m, 1H), 4.38-4.16 (m, 3H), 3.56-3.32 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.90-0.85 (m, 22H)。

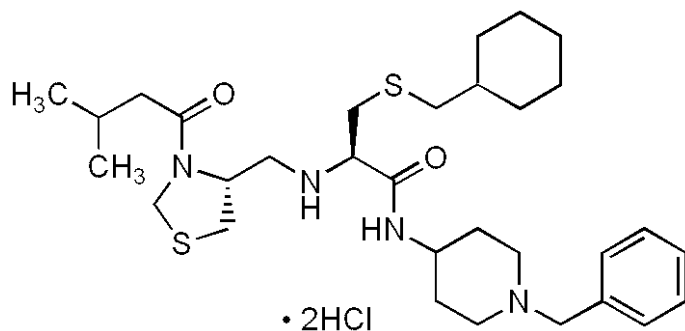
【0 2 3 2】

実施例 1 3

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(((4R)-3-(3-メチルブチリル)チアゾリジン-4-イルメチル)アミノ)プロパンアミド・2 塩酸塩

50

【化 1 6 1】



10

参考例 3 で製造した化合物を、実施例 4 → 実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

T L C : R f 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 9 3 : 7) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.60-7.45 (m, 5H), 4.77-4.66 (m, 2H), 4.63-4.55 (m, 1H), 4.42 and 4.32 (s, 2H), 4.24-4.18 and 4.09-3.94 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.42-3.22 (m, 4H), 3.20-2.73 (m, 4H), 2.62-2.50 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.25-2.03 (m, 3H), 1.98-1.62 (m, 7H), 1.58-1.42 (m, 1H), 1.38-1.10 (m, 3H), 1.08-0.90 (m, 8H)。

【 0 2 3 3】

実施例 1 4 ~ 実施例 4 (1)

20

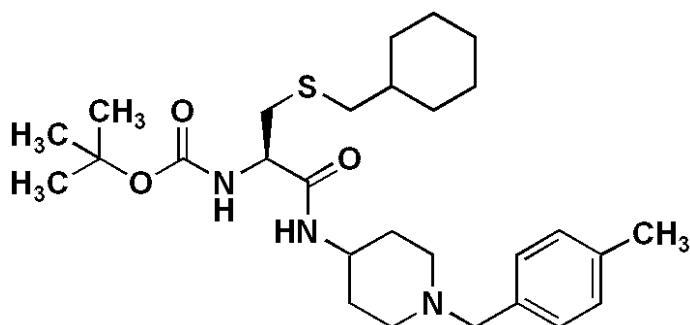
実施例 1 において、参考例 1 で製造した化合物またはそれに相当する誘導体に 4-アミノ-1-ベンジルピペリジンまたはそれに相当するアミン誘導体を実施例 1 と同様の目的の操作で反応させることにより、以下の本発明化合物を得た。

【 0 2 3 4】

実施例 1 4

(2 R) - N - (1 - (4 - メチルベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化 1 6 2】



30

T L C : R f 0.26 (メタノール : クロロホルム = 1 : 1 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.21-7.10 (m, 4H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.89-2.77 (m, 3H), 2.66 (dd, J=13.6, 7.8Hz, 1H), 2.43 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.86-1.12 (m, 22H), 1.03-0.84 (m, 2H)。

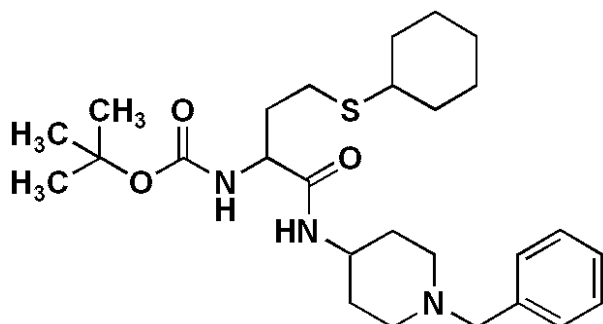
40

【 0 2 3 5】

実施例 1 4 (1)

(2 R S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 4 - シクロヘキシルチオブタンアミド

【化 1 6 3】



10

T L C : R f 0.74 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.40-7.20 (m, 5H), 6.20-6.05 (br, 1H), 5.25-5.10 (br, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.90-3.68 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.86-2.46 (m, 5H), 2.21-1.15 (m, 18H), 1.44 (s, 9H)。

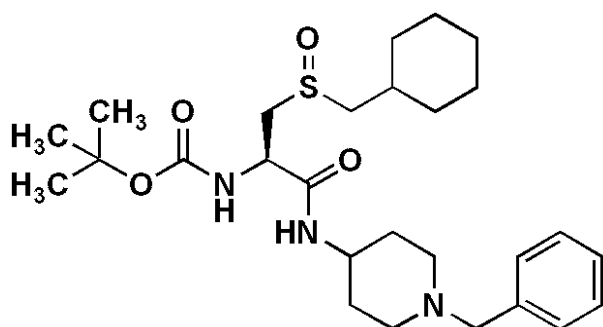
【 0 2 3 6】

実施例 1 5

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 2 - テープトキシカルボニルアミノ - 3 - シクロヘキシルメチルスルフィニルプロパンアミド

【化 1 6 4】

20



実施例 1 で製造した化合物 (900mg) を塩化メチレン (20ml) に溶解し、-70℃に冷却後、m-クロ過安息香酸 (344mg) を加えた。反応混合溶液を-70℃から-50℃に昇温しながら、3時間半攪拌した。反応混合溶液に、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：クロロホルム = 1 : 30 → 1 : 10) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (714mg) を得た。

30

T L C : R f 0.58 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.33-7.22 (m, 5H), 4.49-4.39 (m, 1H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.06-2.73 (m, 4H), 2.63 (dd, J=12.9, 9.0Hz, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.00-1.02 (m, 15H), 1.44 (s, 9H) 。

【 0 2 3 7】

40

実施例 1 6 ~ 実施例 1 6 (20)

実施例 1、実施例 1 (1)、実施例 1 (2)、実施例 1 (12)、実施例 1 4、実施例 1 4 (1) または実施例 1 5 で製造した化合物を参考例 3 → 実施例 2 (実施例 2 においては、(4R) - 3 - テープトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボン酸または相当する誘導体を用いた。)と同様の目的の操作に付し、さらに必要に応じて実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

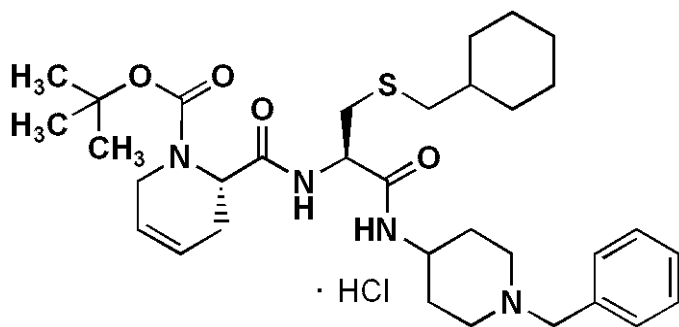
【 0 2 3 8】

実施例 1 6

(2R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((2S) - 1 - テープトキシカルボニル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジ

50

ン-2-イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩
【化165】



10

TLC: R_f 0.29 (メタノール:クロロホルム = 1 : 19) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.33-8.16 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.55-7.44 (m, 5H), 5.80-5.60 (m, 2H), 4.46-4.23 (m, 3H), 4.16-3.76 (m, 3H), 3.58-3.00 (m, 4H), 2.91-2.35 (m, 6H), 2.18-1.96 (m, 2H), 1.88-1.08 (m, 20H), 1.02- 0.85 (m, 2H)。

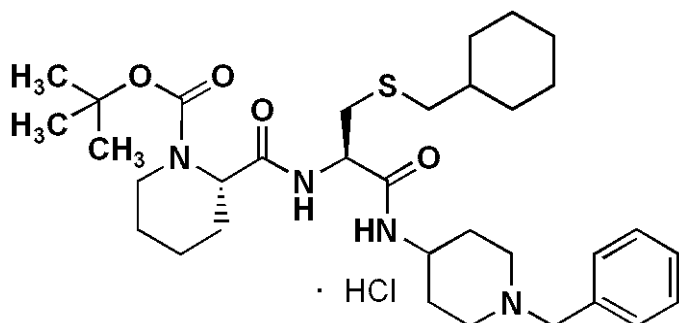
【0239】

実施例 16 (1)

(2R)-N-((1-benzylpiperidin-4-yl)-3-(cyclohexylmethyl)thio)-2-((2S)-1-tert-butyl-2-oxo-3-(cyclohexylmethyl)thio)propanamide hydrochloride

20

【化166】



30

TLC: R_f 0.34 (メタノール:クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD₃OD) : δ 8.29 (br. s, 1H), 7.79 (br. s, 1H), 7.56-7.45 (m, 5H), 4.68 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.44 (dd, J=14.4, 7.5Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.60-3.00 (m, 5H), 2.89 (dd, J=13.2, 6.0Hz, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.88-1.08 (m, 24H), 1.02-0.85 (m, 2H)。

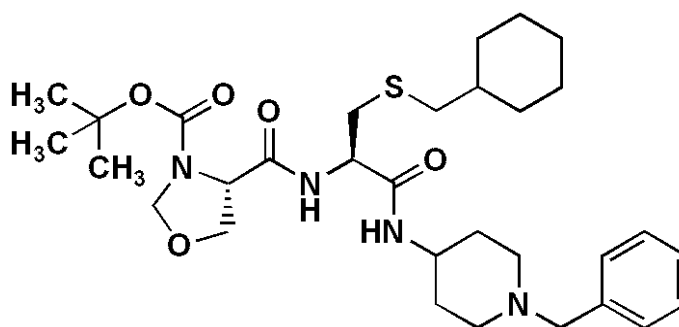
【0240】

実施例 16 (2)

(2R)-N-((1-benzylpiperidin-4-yl)-3-(cyclohexylmethyl)thio)-2-((4S)-3-tert-butyl-4-oxo-5-(cyclohexylmethyl)thio)propanamide

40

【化167】



50

T L C : R f 0.14 (メタノール：クロロホルム = 1 : 19) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.33-7.20 (m, 6H), 6.73 (br. s, 1H), 4.96 (br. s, 1H), 4.87 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.49 (br. s, 1H), 4.36 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.20 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.13 (br. s, 1H), 2.86-2.70 (m, 3H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.94-1.36 (m, 19H), 1.31-1.04 (m, 3H), 0.98-0.82 (m, 2H)。

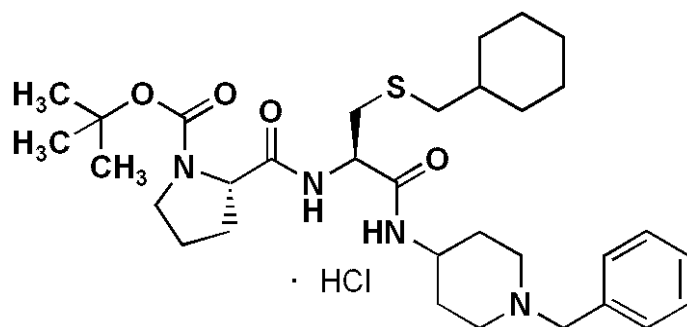
【0241】

実施例 16 (3)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2S)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

10

【化168】



20

T L C : R f 0.56 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 8.44-7.89 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 5H), 4.46-4.30 (m, 3H), 4.24-4.12 (m, 1H), 4.04-3.82 (m, 1H), 3.60-3.02 (m, 6H), 2.94-2.66 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.32-0.82 (m, 28H)。

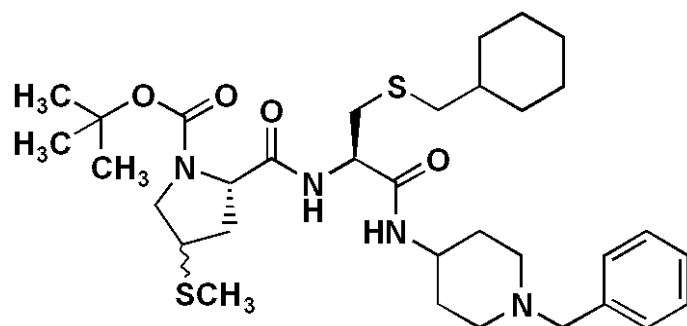
【0242】

実施例 16 (4)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((2S, 4RS)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-メチルチオピロリジン-2-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

30

【化169】



40

T L C : R f 0.57 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.34-7.02 (m, 7H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 3.90-3.66 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.45-3.24 (m, 3H), 2.86-2.68 (m, 3H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 6H), 1.94-1.34 (m, 19H), 1.30-1.04 (m, 3H), 1.00-0.82 (m, 2H)。

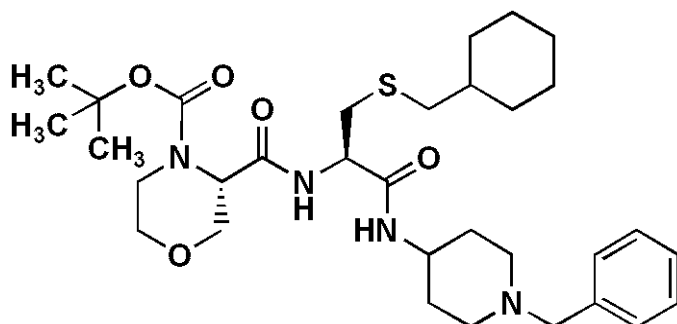
【0243】

実施例 16 (5)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((3S)-4-tert-ブトキシカルボニルモルホリン-3-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

50

【化 1 7 0】



10

T L C : R f 0.71 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.32-7.22 (m, 5H), 6.96 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.47 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.48-4.42 (m, 3H), 3.88-3.72 (m, 3H), 3.58 (dd, J=12.0, 3.9Hz, 1H), 3.53-3.44 (m, 3H), 3.30-3.16 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.94-1.38 (m, 19H), 1.32-1.06 (m, 3H), 1.01-0.85 (m, 2H)。

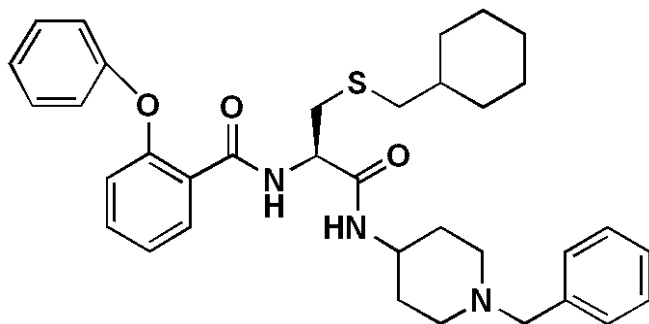
【 0 2 4 4】

実施例 1 6 (6)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (2 - フェノキシベンゾイルアミノ) プロパンアミド

20

【化 1 7 1】



30

T L C : R f 0.43 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 8.53 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.18 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.44-7.16 (m, 10H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.44 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.06 (dd, J=13.5, 4.8Hz, 1H), 2.77-2.70 (m, 3H), 2.46 (dd, J=12.3, 6.6Hz, 1H), 2.40 (dd, J=12.3, 6.9Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.90-1.58 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 3H), 1.26-1.03 (m, 3H), 0.94-0.78 (m, 2H)。

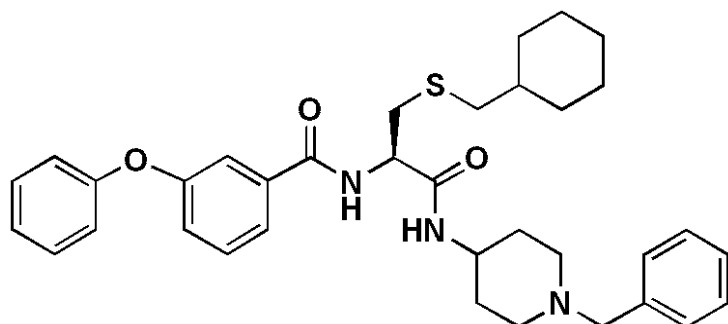
【 0 2 4 5】

実施例 1 6 (7)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (3 - フェノキシベンゾイルアミノ) プロパンアミド

40

【化 1 7 2】



10

T L C : R f 0.46 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.51-7.10 (m, 13H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.55 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.05 (dd, J=13.8, 4.2Hz, 1H), 2.80-2.72 (m, 3H), 2.58 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.53 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.98-1.40 (m, 10H), 1.31-1.05 (m, 3H), 1.01-0.86 (m, 2H)。

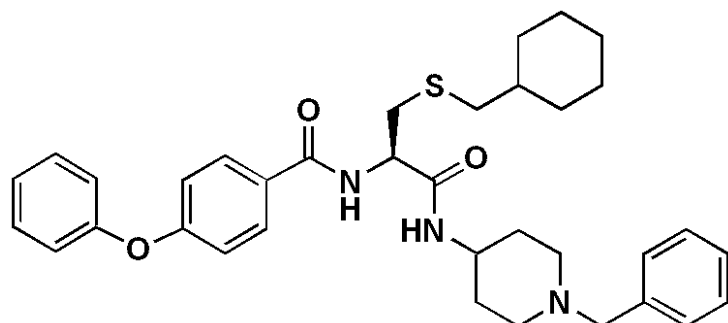
【 0 2 4 6】

実施例 1 6 (8)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (4 - フェノキシベンゾイルアミノ) プロパンアミド

20

【化 1 7 3】



30

T L C : R f 0.37 (メタノール : クロロホルム = 1 : 1 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.83-7.76 (m, 2H), 7.44-7.14 (m, 9H), 7.08-6.97 (m, 4H), 6.60 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 3.92-3.74 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.07 (dd, J=13.6, 4.4Hz, 1H), 2.84-2.72 (m, 3H), 2.60 (dd, J=12.8, 6.6Hz, 1H), 2.53 (dd, J=12.8, 7.0Hz, 1H), 2.23-2.08 (m, 2H), 2.00-0.83 (m, 15H)。

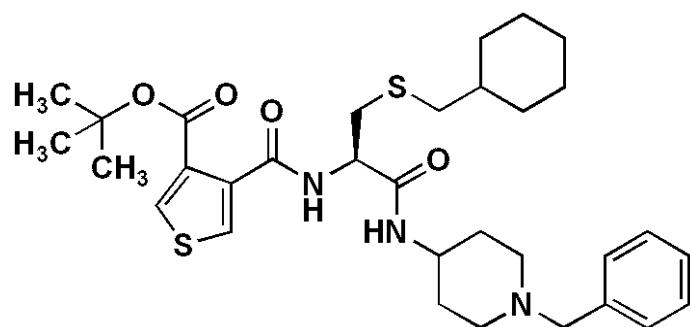
【 0 2 4 7】

実施例 1 6 (9)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (3 - テーブトキシカルボニルチオフエン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

40

【化 1 7 4】



50

T L C : R f 0.47 (メタノール：クロロホルム = 1 : 19) ;

N M R (CDCl₃) : δ 8.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.11 (d, J=3.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 5H), 7.01 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.76-4.69 (m, 1H), 3.88-3.76 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.12 (dd, J=13.8, 6.0Hz, 1H), 2.95 (dd, J=13.8, 6.3Hz, 1H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.49 (dd, J=12.6, 6.9Hz, 1H), 2.44 (dd, J=12.6, 6.6Hz, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 1.96-1.36 (m, 19H), 1.28-1.03 (m, 3H), 0.98-0.82 (m, 2H)。

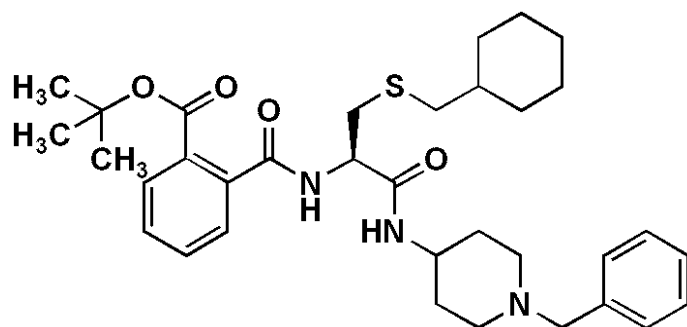
【0248】

実施例 16 (10)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(2-tert-ブトキシカルボニルベンゾイルアミノ)プロパンアミド

10

【化175】



20

T L C : R f 0.46 (メタノール：クロロホルム = 1 : 19) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.93-7.90 (m, 1H), 7.58-7.41 (m, 4H), 7.33-7.20 (m, 5H), 6.53 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.73 (dt, J=7.8, 5.7Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.27 (dd, J=13.8, 5.7Hz, 1H), 2.93 (dd, J=13.8, 6.0Hz, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.99-1.38 (m, 19H), 1.30-1.04 (m, 3H), 0.99-0.84 (m, 2H)。

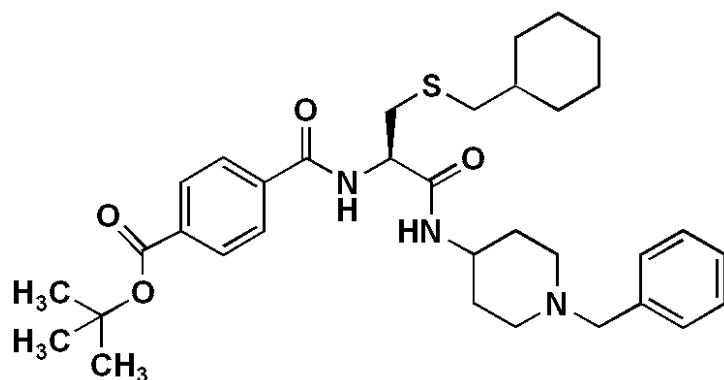
【0249】

実施例 16 (11)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-(4-tert-ブトキシカルボニルベンゾイルアミノ)プロパンアミド

30

【化176】



40

T L C : R f 0.40 (メタノール：クロロホルム = 1 : 19) ;

N M R (CDCl₃) : δ 8.06-8.03 (m, 2H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 5H), 6.57 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.08 (dd, J=14.1, 4.5Hz, 2H), 2.81-2.73 (m, 3H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.99-1.43 (m, 19H), 1.33-1.08 (m, 3H), 1.05-0.89 (m, 2H)。

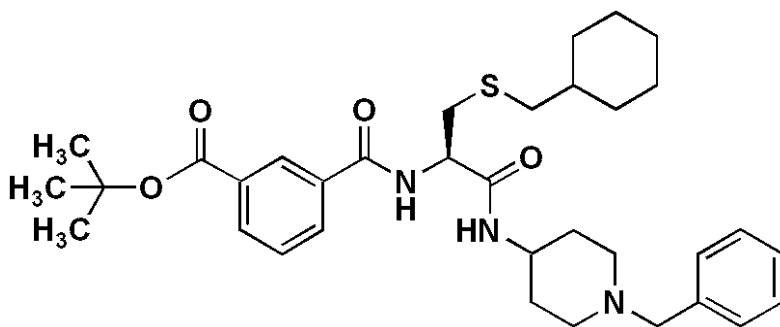
【0250】

実施例 16 (12)

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ

50

－ 2 － （ 3 － ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙﾍﾞﾝｿｲﾙｱﾐﾉ ） ﾎﾛﾊﾟﾝｱﾐﾄﾞ
【化 1 7 7】



10

T L C : R f 0.39 (ﾒﾀﾉｰﾙ : ｸﾛﾛホルム = 1 : 1 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 8.39 (t, J=1.8Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.51 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 5H), 6.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.93-3.75 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.08 (dd, J=14.0, 4.8Hz, 1H), 2.85-2.72 (m, 3H), 2.66-2.49 (m, 2H), 2.25-2.09 (m, 2H), 2.03-1.40 (m, 19H), 1.35-0.85 (m, 5H)。

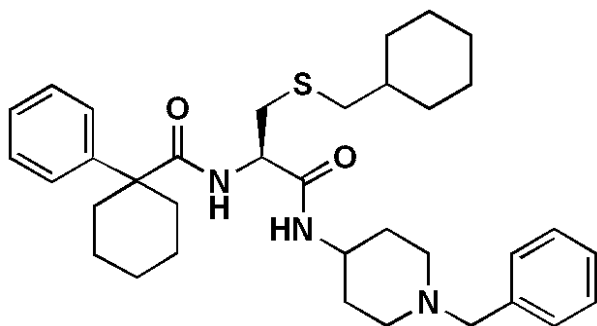
【 0 2 5 1】

実施例 1 6 (1 3)

(2 R) － N － (1 － ｴﾞﾝｼﾞﾙﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ － 4 － イﾙ) － 3 － シｸﾛへｷｼﾙﾒﾁﾙﾁｵ
－ 2 － (1 － ｴﾞﾈｨﾙｼｸﾛへｷｼﾙｶﾙﾎﾞﾆﾙｱﾐﾉ) ﾎﾛﾊﾟﾝｱﾐﾄﾞ

20

【化 1 7 8】



30

T L C : R f 0.67 (ﾒﾀﾉｰﾙ : ｸﾛﾛホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.45-7.22 (m, 10H), 6.29 (d, J=7.0Hz, 1H), 6.18 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 3.78-3.57 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.88 (dd, J=14.0, 5.4Hz, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.60 (dd, J=14.0, 7.2Hz, 1H), 2.42-2.22 (m, 4H), 2.18-0.79 (m, 25H)。

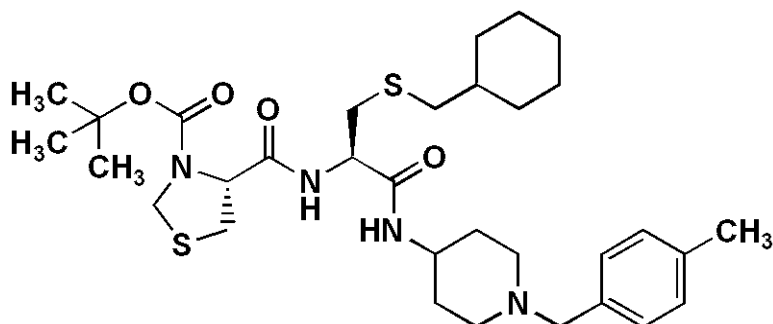
【 0 2 5 2】

実施例 1 6 (1 4)

(2 R) － N － (1 － (4 － ｴﾞﾁﾙﾍﾞﾝｼﾞﾙ) ﾋﾟﾍﾟﾘｼﾞﾝ － 4 － イﾙ) － 3 － シｸﾛへｷ
ｼﾙﾒﾁﾙﾁｵ － 2 － ((4 R) － 3 － ｵｰﾌﾞﾄｷｼｶﾙﾎﾞﾆﾙﾁｱｿﾞﾘｼﾞﾝ － 4 － イﾙ
ｶﾙﾎﾞﾆﾙｱﾐﾉ) ﾎﾛﾊﾟﾝｱﾐﾄﾞ

40

【化 1 7 9】



10

T L C : R f 0.49 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.18 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.13 (dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 2.91-2.68 (br, 4H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.88-1.77 (br, 4H), 1.76-1.36 (m, 15H), 1.33-1.09 (m, 3H), 1.00-0.87 (m, 2H)。

【 0 2 5 3】

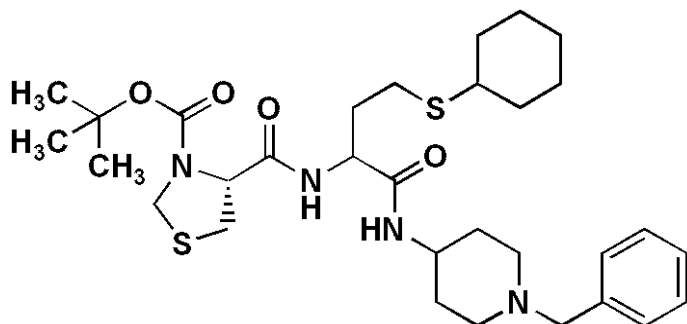
実施例 1 6 (1 5)

(2 R S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 4 - シクロヘキシルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ)

20

ブタンアミド

【化 1 8 0】



30

T L C : R f 0.50 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.40-7.20 (m, 5H), 4.65-4.40 (m, 4H), 3.75-3.55 (m, 1H), 3.55 and 3.54 (s, 2H), 3.45-3.28 (m, 1H), 3.11 (dd, J=12.0, 4.6Hz, 1H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.73-2.40 (m, 3H), 2.25-1.20 (m, 27H)。

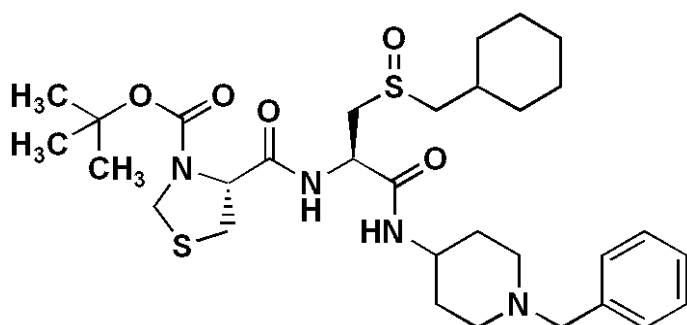
【 0 2 5 4】

実施例 1 6 (1 6)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルスルフィニル - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

40

【化 1 8 1】



50

T L C : R f 0.55 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.34-7.20 (m, 5H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.65-4.45 (m, 3H), 3.74-3.56 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.44-3.00 (m, 4H), 2.92-2.59 (m, 4H), 2.20-1.00 (m, 17H), 1.49 (s, 9H)。

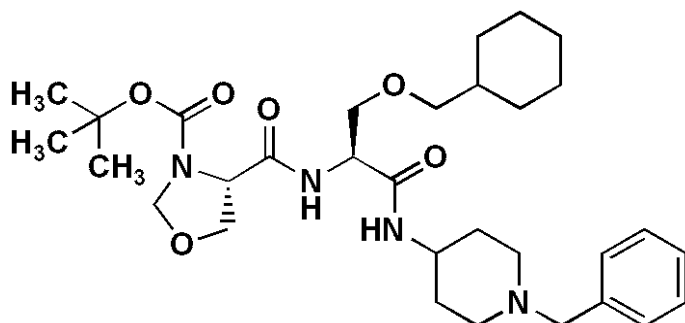
【0255】

実施例 16 (17)

(2S) - N - (1-ベンジルピペリジン-4-イル) - 3-シクロヘキシルメトキシ-2-((4S) - 3-tert-ブトキシカルボニルオキサゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化182】

10



T L C : R f 0.29 (メタノール：クロロホルム = 1 : 19) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.32-7.22 (m, 5H), 4.90-4.86 (m, 2H), 4.51-4.43 (br, 1H), 4.33 (dd, J=7.5, 4.5Hz, 1H), 4.22 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.07-3.96 (br, 1H), 3.71-3.56 (m, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.25 (dd, J=9.0, 6.3Hz, 1H), 3.23 (dd, J=9.0, 6.6Hz, 1H), 2.89-2.80 (br, 2H), 2.13 (dt, J=11.7, 2.4Hz, 2H), 1.84-1.39 (m, 19H), 1.31-1.09 (m, 3H), 0.99-0.86 (m, 2H)。

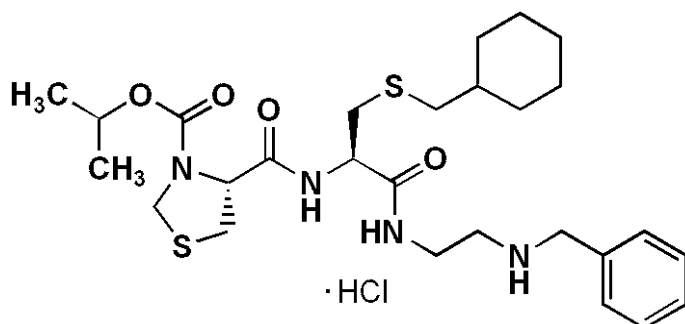
【0256】

実施例 16 (18)

(2R) - N - (2-ベンジルアミノエチル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R) - 3-イソプロピルオキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

【化183】

30



T L C : R f 0.50 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.52-7.40 (m, 5H), 4.94-4.82 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 2H), 4.48 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.53-4.28 (br, 1H), 4.22 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.19 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.67-3.34 (m, 3H), 3.23-3.09 (m, 3H), 3.01-2.77 (m, 2H), 2.45 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.86-1.63 (m, 5H), 1.52-1.09 (m, 10H), 1.01-0.88 (m, 2H)。

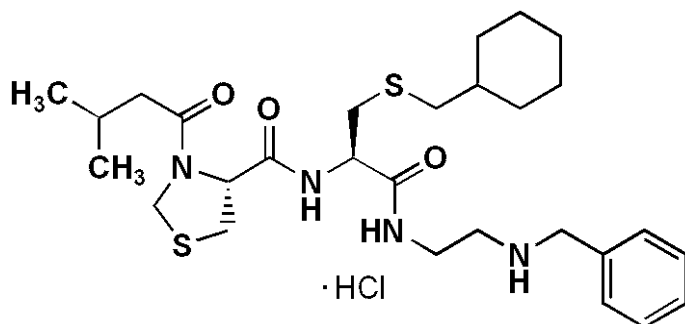
【0257】

実施例 16 (19)

(2R) - N - (2-ベンジルアミノエチル) - 3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R) - 3-(3-メチルブチル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

50

【化 1 8 4】



10

T L C : R f 0.46 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (DMSO-d₆) : δ 9.40-9.00 (br, 2H), 8.25-7.90 (br, 2H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 3H), 4.88-4.80 (m, 2H), 4.47-4.36 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.53-3.41 (m, 2H), 3.37-3.27 (br, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.91 (dd, J=13.5, 6.0Hz, 1H), 2.78 (dd, J=13.5, 7.5Hz, 1H), 2.44 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.30-2.15 (br, 2H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 5H), 1.47-1.39 (m, 1H), 1.26-1.09 (m, 3H), 0.99-0.90 (m, 8H)。

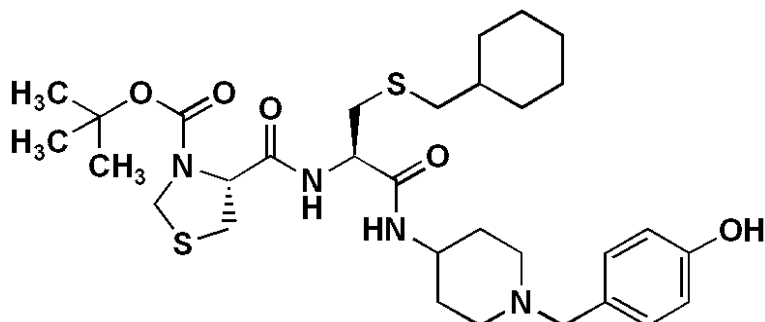
【 0 2 5 8】

実施例 1 6 (2 0)

(2 R) - N - (1 - (4 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド

20

【化 1 8 5】



30

T L C : R f 0.31 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.12 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 3H), 3.14 (dd, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 2.90-2.71 (br, 4H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.89-1.77 (br, 4H), 1.75-1.37 (m, 15H), 1.33-1.09 (m, 3H), 1.00-0.88 (m, 2H)。

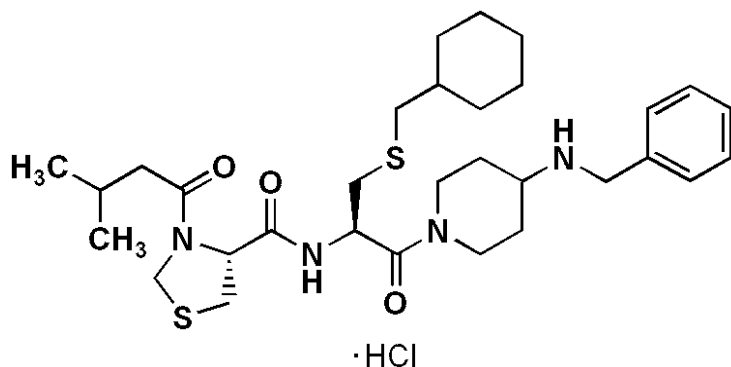
【 0 2 5 9】

実施例 1 7

(4 R) - N - ((1 R) - 2 - シクロヘキシルメチルチオ - 1 - (4 - ベンジルアミノ) ピペリジン - 1 - イルカルボニル) エチル - 3 - (3 - メチルブチリル) チアゾリジン - 4 - イルカルボキサミド・塩酸塩

40

【化 1 8 6】



10

実施例 3 (32) で製造した化合物を、実施例 5 → 実施例 10 (実施例 10 においては、クロロギ酸イソブチルの代わりに塩化イソバレリルを用いた。) → 実施例 12 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.32 (メタノール: 塩化メチレン = 7 : 93) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.55-7.43 (m, 5H), 5.07-4.93 (m, 1H), 4.90-4.72 (m, 2H), 4.70-4.50 (m, 2H), 4.42-4.10 (m, 3H), 3.56-3.08 (m, 4H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.82-2.66 (m, 2H), 2.50-2.00 (m, 7H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.60-1.36 (m, 2H), 1.36-1.09 (m, 3H), 1.04-0.88 (m, 8H)。

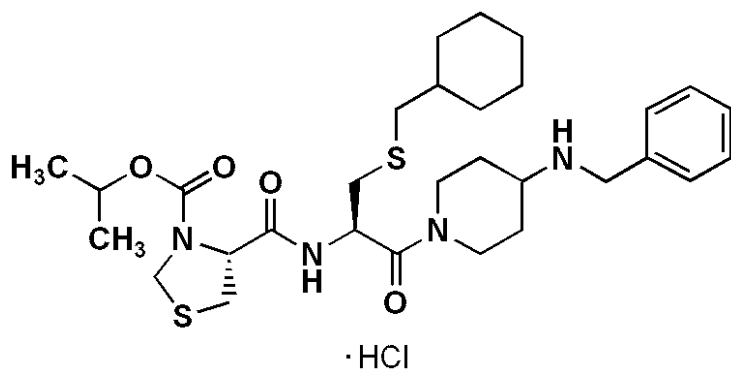
20

【0260】

実施例 18

(4R)-N-((1R)-2-シクロヘキシルメチルチオ-1-(4-ベンジルアミノピペリジン-1-イルカルボニル)エチル)-3-イソプロピルオキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボキサミド・塩酸塩

【化 1 8 7】



30

実施例 1 (29) で製造した化合物を、参考例 3 → 実施例 2 (実施例 2 においては、(4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボン酸の代わりに (4R)-3-イソプロピルオキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボン酸を用いた。) → 実施例 12 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

40

TLC: R_f 0.38 (メタノール: 塩化メチレン = 7 : 93) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.58-7.40 (m, 5H), 5.05-4.94 (m, 1H), 4.93-4.80 (m, 1H), 4.73-4.57 (m, 3H), 4.48 (d, J=9Hz, 1H), 4.36-4.16 (m, 3H), 3.56-3.05 (m, 4H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.34-2.17 (m, 2H), 1.90-1.61 (m, 6H), 1.61-1.37 (m, 2H), 1.36-1.10 (m, 9H), 1.03-0.88 (m, 2H)。

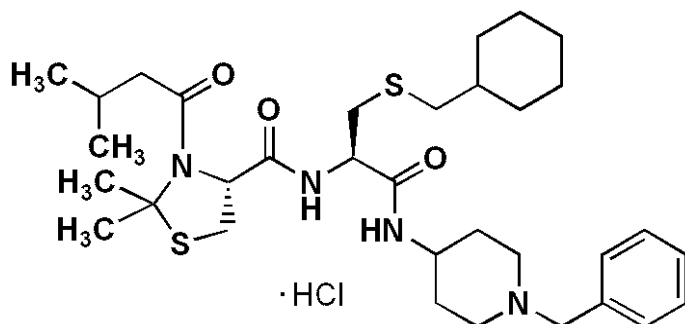
【0261】

実施例 19

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-2,2-ジメチル-3-(3-メチルブチリル)チアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド・塩酸塩

50

【化 1 8 8】



10

参考例 3 で製造した化合物を実施例 2（実施例 2 においては、（4R）-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボン酸の代わりに（4R）-2,2-ジメチルチアゾリジン-4-イルカルボン酸・塩酸塩を用いた。）→実施例 10（実施例 10 においては、クロロギ酸イソブチルの代わりに塩化イソバレリルを用いた。）→実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC: R_f 0.26（メタノール：塩化メチレン＝7：93）；

NMR (CD₃OD) : δ 7.58-7.43 (m, 5H), 4.95-4.88 and 4.50-4.28 (m, 1H), 4.50-4.28 (m, 3H), 4.10-3.83 (m, 1H), 3.56-3.33 (m, 3H), 3.20-3.05 (m, 3H), 2.95-2.70 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.27-1.98 (m, 5H), 1.90-1.60 (m, 10H), 1.53-1.35 (m, 1H), 1.35-1.08 (m, 3H), 1.05-0.85 (m, 11H)。

20

【0262】

実施例 20～実施例 20（2）

実施例 3（8）、実施例 3（9）または実施例 3（27）で製造した化合物を、実施例 8 と同様の目的の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

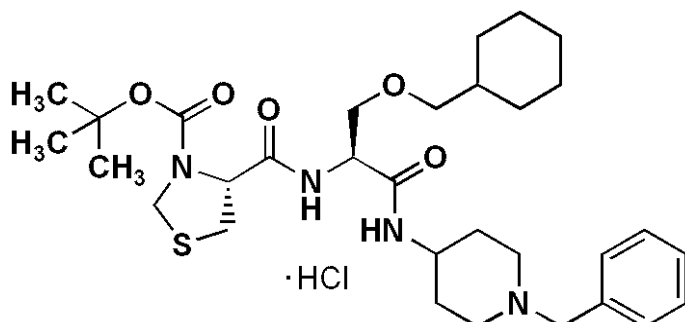
【0263】

実施例 20

（2S）-N-（1-ベンジルピペリジン-4-イル）-3-シクロヘキシルメトキシ-2-（（4R）-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ）プロパンアミド・塩酸塩

【化 1 8 9】

30



TLC: R_f 0.39（メタノール：塩化メチレン＝1：19）；

NMR (CD₃OD) : δ 7.60-7.43 (m, 5H), 4.65-4.52 (m, 2H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02-3.85 (m, 1H), 3.79-3.05 (m, 10H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.96-1.62 (m, 7H), 1.60-1.36 (m, 10H), 1.33-1.10 (m, 3H), 1.02-0.83 (m, 2H)。

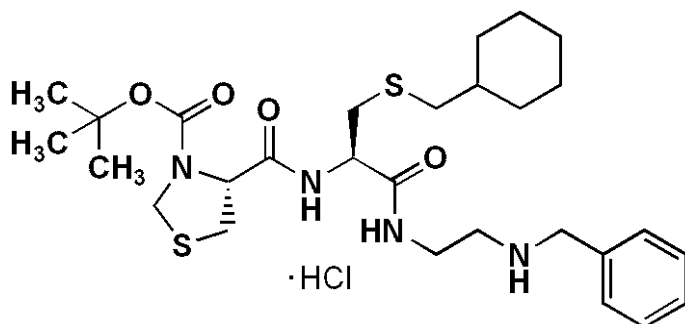
40

【0264】

実施例 20（1）

（2R）-N-（2-ベンジルアミノエチル）-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-（（4R）-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ）プロパンアミド・塩酸塩

【化 1 9 0】



10

T L C : R f 0.50 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.53-7.43 (m, 5H), 4.63-4.59 (m, 2H), 4.45 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.39-4.28 (br, 1H), 4.27 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.23 (d, J=12.9Hz, 1H), 3.74-3.32 (br, 3H), 3.25-3.11 (m, 3H), 2.99-2.74 (br, 2H), 2.45 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.85-1.63 (m, 5H), 1.47-1.37 (m, 10H), 1.34-1.09 (m, 3H), 1.02-0.89 (m, 2H)。

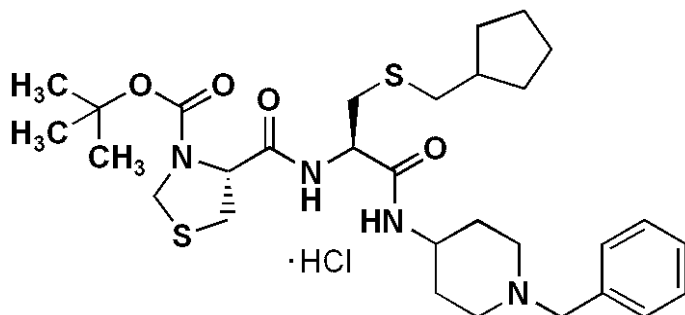
【 0 2 6 5】

実施例 2 0 (2)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロペンチルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・塩酸塩

20

【化 1 9 1】



30

T L C : R f 0.39 (メタノール：塩化メチレン = 1 : 1 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.60-7.43 (m, 5H), 4.66-4.55 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.02-3.84 (m, 1H), 3.58-3.02 (m, 6H), 2.98-2.72 (m, 2H), 2.57 (d, J=8Hz, 2H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.90-1.71 (m, 3H), 1.71-1.35 (m, 14H), 1.33-1.13 (m, 2H)。

【 0 2 6 6】

実施例 2 1 ~ 実施例 2 1 (5)

実施例 2、実施例 3 (8) または実施例 3 (9) で製造した化合物を、公知の方法によって相当する塩に変換して、以下の本発明化合物を得た。

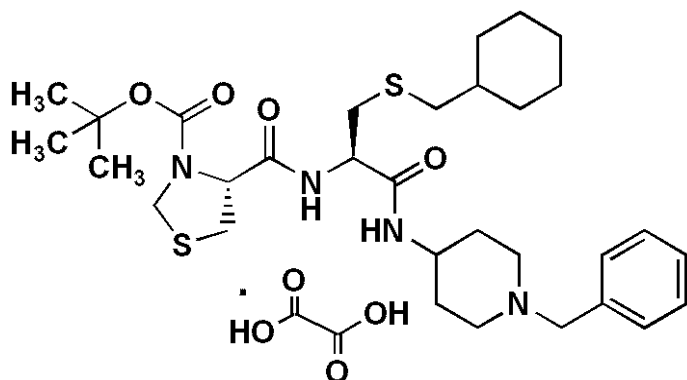
【 0 2 6 7】

40

実施例 2 1

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・シュウ酸塩

【化 1 9 2】



10

T L C : R f 0.69 (メタノール：クロロホルム = 1 : 1 4) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.53-7.43 (m, 5H), 4.62 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.57 (dd, J=7.2, 4.5Hz, 1H), 4.47 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.98-3.85 (m, 1H), 3.52-3.30 (m, 3H), 3.20-3.05 (m, 3H), 2.92-2.71 (m, 2H), 2.44 (d, J=6.9 Hz, 2H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.93-1.60 (m, 7H), 1.52-1.08 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.02-0.86 (m, 2H)。

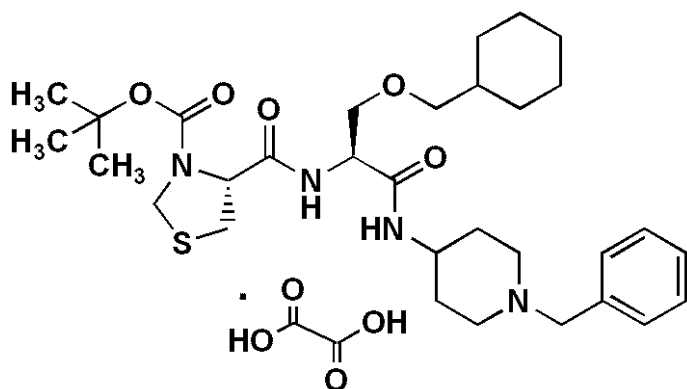
【 0 2 6 8】

実施例 2 1 (1)

(2 S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・シュウ酸塩

20

【化 1 9 3】



30

T L C : R f 0.44 (メタノール：クロロホルム = 1 : 1 9) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.48 (s, 5H), 4.64-4.36 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 4.01-3.84 (m, 1H), 3.80-3.04 (m, 10H), 2.18-0.80 (m, 24H)。

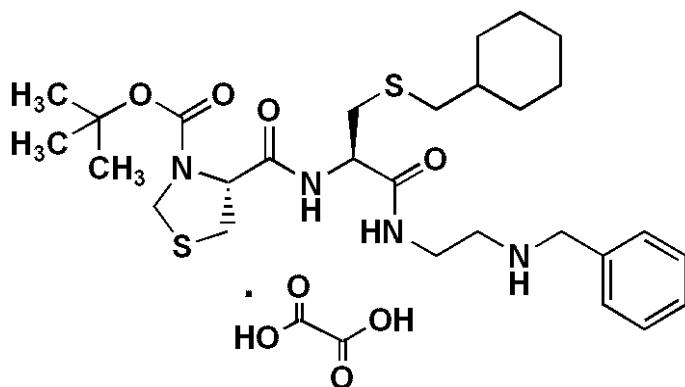
【 0 2 6 9】

実施例 2 1 (2)

(2 R) - N - (2 - ベンジルアミノエチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・シュウ酸塩

40

【化 1 9 4】



10

T L C : R f 0.45 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (DMSO-d₆) : δ 8.51-8.14 (br, 2H), 7.48-7.38 (m, 5H), 4.59-4.45 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.41-3.24 (m, 3H), 3.03-2.86 (m, 3H), 2.79-2.55 (m, 2H), 2.38 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.75-1.56 (m, 5H), 1.41-1.24 (m, 10H), 1.23-1.03 (m, 3H), 0.92-0.80 (m, 2H)。

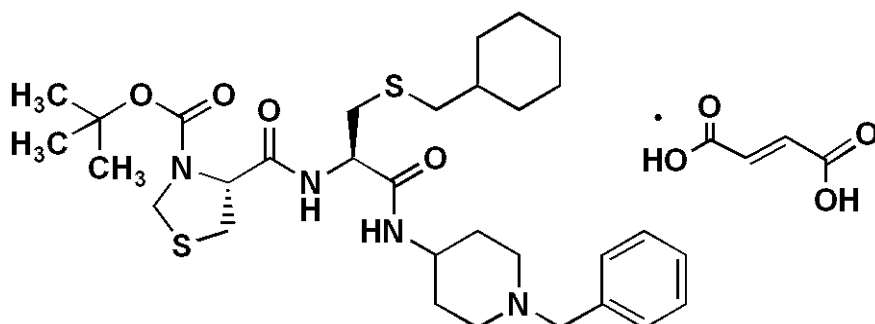
【 0 2 7 0】

実施例 2 1 (3)

(2 R) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・フマル酸塩

20

【化 1 9 5】



30

T L C : R f 0.69 (メタノール : クロロホルム = 1 : 1 4) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.50-7.42 (m, 5H), 6.70 (s, 2H), 4.62 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.57 (dd, J=7.1, 4.7Hz, 1H), 4.47 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 3H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.01-2.73 (m, 4H), 2.44 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.88-1.60 (m, 7H), 1.55-1.08 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.02-0.87 (m, 2H)。

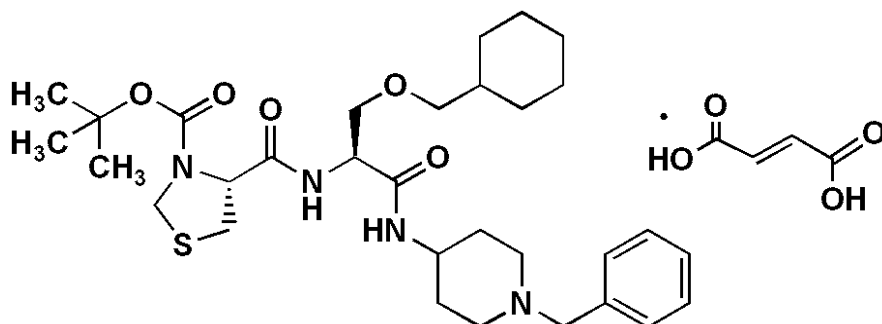
【 0 2 7 1】

実施例 2 1 (4)

(2 S) - N - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 3 - シクロヘキシルメトキシ - 2 - ((4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・フマル酸塩

40

【化 1 9 6】



10

T L C : R f 0.46 (メタノール : クロロホルム = 1 : 19) ;

N M R (CD₃OD) : δ 7.45 (s, 5H), 6.70 (s, 2H), 4.64-4.36 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.97-3.79 (m, 1H), 3.76-3.54 (m, 2H), 3.43-3.22 (m, 5H), 3.13 (dd, J=12.0, 4.6Hz, 1H), 3.03-2.86 (m, 2H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.90-1.10 (m, 20H), 1.04-0.80 (m, 2H)。

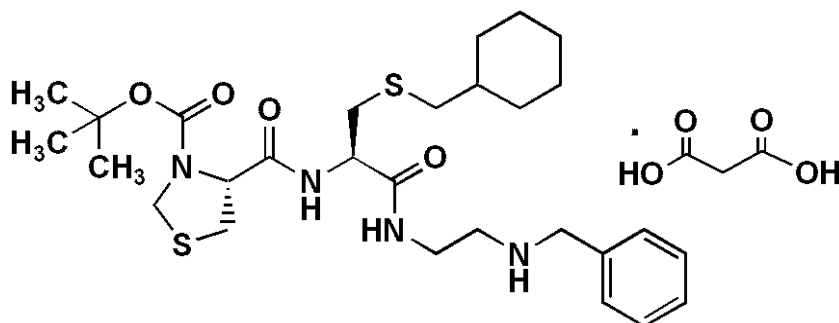
【 0 2 7 2】

実施例 2 1 (5)

(2 R) - N - (2 - ベンジルアミノエチル) - 3 - シクロヘキシルメチルチオ - 2 - (4 R) - 3 - t - ブトキシカルボニルチアゾリジン - 4 - イルカルボニルアミノ) プロパンアミド・マロン酸塩

20

【化 1 9 7】



30

T L C : R f 0.46 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;

N M R (CDCl₃) : δ 8.39-8.00 (br, 1H), 7.62-7.32 (m, 6H), 4.64 (t, J=5.0Hz, 1H), 4.55 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.39 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.19 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.13 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.71-3.38 (br, 2H), 3.30-3.10 (m, 6H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.38 (d, J=6.9Hz, 2H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.54-1.35 (m, 10H), 1.28-1.05 (m, 3H), 0.94-0.83 (m, 2H)。

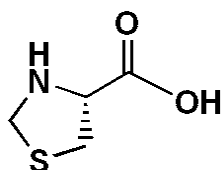
【 0 2 7 3】

参考例 4

(4 R) - チアゾリジン - 4 - イルカルボン酸

【化 1 9 8】

40



L - システイン (100.22 g) の水溶液 (180 ml) に、氷冷下、35%ギ酸溶液 (85.0 ml) を滴下し、1時間攪拌した。析出した結晶をろ取り、得られた結晶をエタノールで洗浄後、減圧下乾燥し、下記物性値を有する標題化合物 (105.4 g) を得た。

T L C : R f 0.30 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

N M R (D₂O) : δ 4.32 (1H, d, J = 10.2Hz), 4.30 (1H, dd, J = 7.5, 5.7Hz), 4.

50

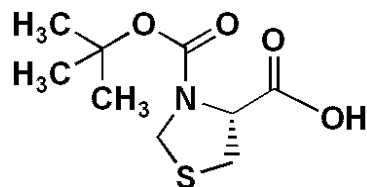
20 (1H, d, J=10.2Hz), 3.28 (1H, dd, J=12.0, 7.5Hz), 3.18 (1H, dd, J = 12.0, 5.7Hz)。

【0274】

参考例 5

(4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボン酸

【化199】



10

参考例 4 で製造した化合物 (122 g) のエタノール (500 ml) 溶液に室温で 2 N-水酸化ナトリウム水溶液 (460 ml) を加えた。この溶液に氷冷下、ジ-tert-ブチルジカーボネート (230 ml) を滴下した。反応混合溶液を 1 時間半攪拌した後、減圧下濃縮し、氷冷下、2 N-塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (214 g) を得た。

TLC: Rf 0.29 (メタノール: クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD₃OD) : δ 4.80-4.62 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 8.7Hz), 4.43-4.38 (1H, m), 3.44-3.32 (1H, m), 3.25-3.14 (1H, m), 1.47 and 1.43 (9H, s)。

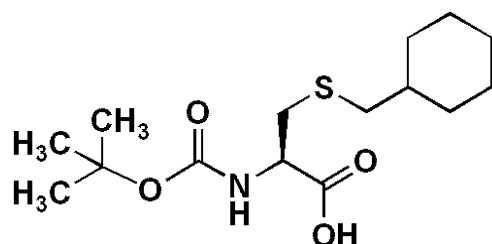
20

【0275】

参考例 6

(2R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパン酸

【化200】



30

L-システイン (4.24 g) のエタノール (35 ml) 溶液に、2 N-水酸化ナトリウム水溶液 (35 ml) を加えた。この溶液を還流させた後に (ブROMOメチル) シクロヘキサン (5.4 ml) を加えた。反応混合溶液を 4 時間攪拌した後、ジ-tert-ブチルジカーボネート (8.8 ml) を滴下し、2 時間攪拌した。減圧下、エタノールを留去し、氷冷下、2 N-塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物 (10.5 g) を得た。なお、この標題化合物は参考例 1 で製造した化合物と同一である。

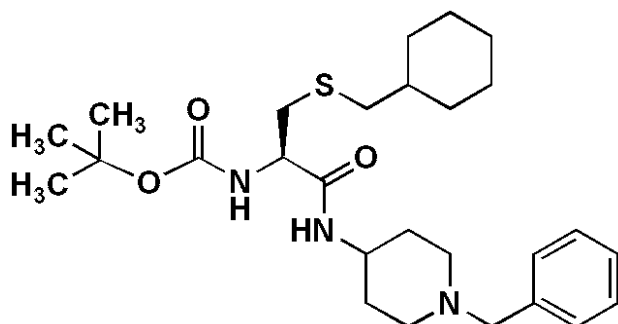
【0276】

40

実施例 22

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド

【化 2 0 1】



10

参考例 6 で製造した化合物 (316 g) のジメチルホルムアミド (950 ml) 溶液に、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (153 g)、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (204 ml) および 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 (230 g) を順次加え、2 時間半攪拌した。反応混合液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール：塩化メチレン = 1 : 19) で精製し、本発明化合物 (425 g) を得た。なお、この本発明化合物は実施例 1 で製造した化合物と同一である。

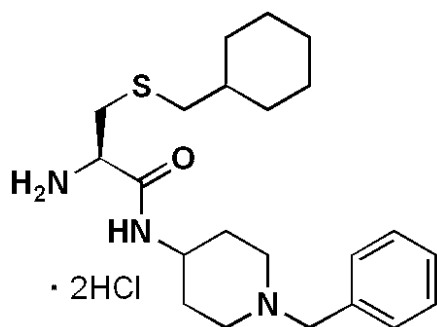
【0 2 7 7】

20

参考例 7

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-アミノ-3-シクロヘキシルメチルチオプロパンアミド・2 塩酸塩

【化 2 0 2】



30

実施例 2 2 で製造した化合物 (423 g) に室温下、4 N-塩化水素-ジオキサン溶液 (1600 ml) を加え、3 時間攪拌した後、減圧下濃縮し、得られた固体をエーテルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (427 g) を得た。なお、この標題化合物は参考例 3 で製造した化合物と同一である。

TLC : R_f 0.49 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.61-7.47 (m, 5H), 4.42 and 4.30 (s, 2H), 4.25-4.14 and 4.02-3.91 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 3.38-3.32 and 3.12-2.84 (m, 4H), 2.65-2.45 (m, 2H), 2.19-1.83 (m, 6H), 1.74-1.63 (m, 3H), 1.58-1.41 (m, 1H), 1.36-1.09 (m, 3H), 1.05-0.90 (m, 2H)。

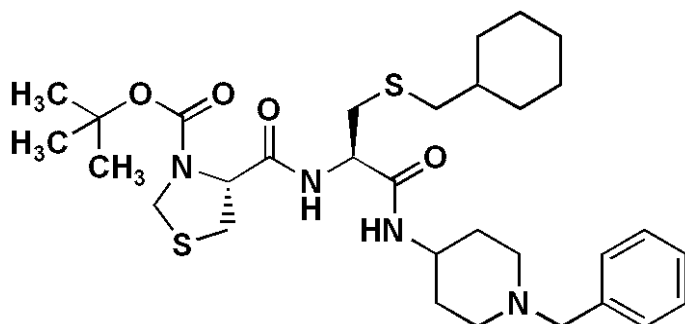
40

【0 2 7 8】

実施例 2 3

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化 2 0 3】



10

参考例 7 で製造した化合物 (426 g) のジメチルホルムアミド (1000m l) 溶液に、氷冷下、N-メチルモルホリン (190m l)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (132 g)、参考例 5 で製造した化合物 (202 g) および 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 (199 g) を順次加えた。反応混合溶液を 3 時間攪拌後、氷水 (4000m l) および酢酸エチル (1000m l) にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた固体にエタノールおよび水を加えて再結晶し、本発明化合物 (420 g) を得た。なお、この本発明化合物は実施例 2 で製造した化合物と同一である。

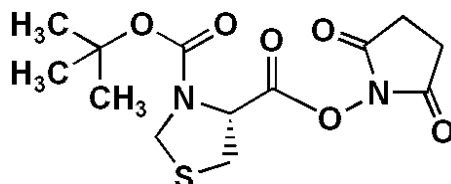
【0279】

20

参考例 8

(4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボン酸・2, 5-ジオキソピロリジン-1-イルエステル

【化 2 0 4】



参考例 5 で製造した化合物 (233 g) および N-ヒドロキシスクシンイミド (126.5 g) のジメチルホルムアミド (1000m l) 溶液に氷冷下、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 (210.9 g) を加えた。反応混合溶液を 3 時間攪拌した後、氷水 (3000m l) にあけ、析出した結晶を減圧下ろ取した。ろ取物を氷水で洗浄し、減圧下乾燥した。残留物をイソプロピルアルコールで再結晶し、下記物性値を有する標題化合物 (322.2 g) を得た。

30

TLC: R_f 0.70 (酢酸エチル) ;

NMR (CDCl₃) : δ 5.25-5.10 and 5.00-4.85 (m, 1H), 4.75-4.40 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 2H), 2.85 (s, 4H), 1.49 (s, 9H)。

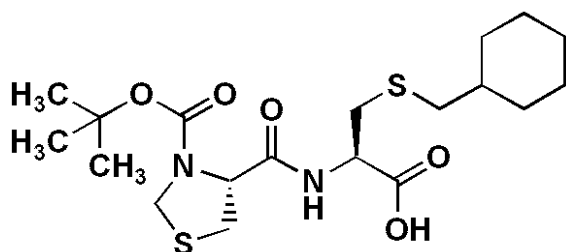
【0280】

参考例 9

40

(2R)-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)-3-シクロヘキシルメチルチオプロパン酸

【化 2 0 5】



50

L-システイン (30.3 g) のエタノール (500 ml) 懸濁液に 2 N-水酸化ナトリウム水溶液 (250 ml) を加えた。この溶液に (ブロモメチル) シクロヘキサン (40.1 ml) を加えた。反応混合溶液を 2 時間還流した後室温に冷却し、参考例 8 で製造した化合物 (82.6 g) およびジメチルホルムアミド (50 ml) を加えた。反応混合溶液を 3 時間攪拌した後減圧下濃縮した。得られた残渣に水と 2 N-塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去し、下記物性値を有する標題化合物 (109.2 g) を得た。

TLC: R_f 0.37 (メタノール: クロロホルム = 1: 10);

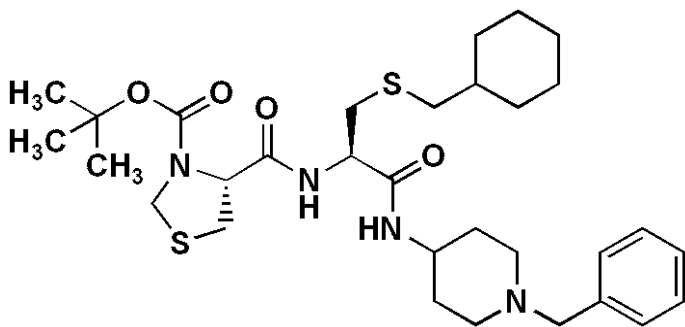
NMR (CDCl₃): δ 4.83-4.57 (m, 3H), 4.48-4.37 (m, 1H), 3.47-3.14 (m, 2H), 2.99 (d, J = 6Hz, 2H), 2.43 (d, J = 7Hz, 2H), 1.86-1.56 (m, 5H), 1.56-1.370 (m, 10H), 1.34-1.05 (m, 3H), 1.05-0.80 (m, 2H)。

【0281】

実施例 24

(2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド

【化206】



参考例 9 で製造した化合物 (108.2 g) のアセトニトリル (1200 ml) 溶液に、氷冷下、N-メチルモルホリン (27.5 ml) およびクロロギ酸イソブチル (32.4 ml) を順次滴下した。反応混合溶液を 30 分間、氷冷下で攪拌し、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (47.6 g) のアセトニトリル (500 ml) 溶液を滴下した。反応混合溶液を 30 分攪拌した後、水 (7000 ml) にあけ、析出物を減圧下ろ取した。ろ取物を水で洗浄後、イソプロピルアルコール (1000 ml) を加えて再結晶し、本発明化合物 (98.3 g) を得た。なお、この本発明化合物は実施例 2 および実施例 23 で製造した化合物と同一である。

【0282】

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 50 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

・ (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルアミノ)プロパンアミド	5.0 g	40
・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤)	0.2 g	
・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤)	0.1 g	
・ 微結晶セルロース	4.7 g	

【0283】

製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5 ml ずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 本を得た。

・ (2R)-N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-3-シクロヘキシルメチルチオ-2-((4R)-3-tert-ブトキシカルボニルチアゾリジン-4-イルカルボニルア	50
--	----

ミノ) プロパンアミド
・ マンニトール
・ 蒸留水

.....2.00 g
..... 2 0 g
..... 5 0 0 m l

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/4468	(2006.01)	A 6 1 K	31/4468	
A 6 1 K	31/4535	(2006.01)	A 6 1 K	31/4535	
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
A 6 1 K	31/495	(2006.01)	A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5375	(2006.01)	A 6 1 K	31/5375	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 P	3/14	(2006.01)	A 6 1 P	3/14	
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	13/02	(2006.01)	A 6 1 P	13/02	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	207/14	(2006.01)	C 0 7 D	207/14	
C 0 7 D	211/26	(2006.01)	C 0 7 D	211/26	
C 0 7 D	211/58	(2006.01)	C 0 7 D	211/58	
C 0 7 D	213/74	(2006.01)	C 0 7 D	213/74	
C 0 7 D	277/06	(2006.01)	C 0 7 D	277/06	
C 0 7 D	295/12	(2006.01)	C 0 7 D	295/12	Z
C 0 7 D	295/18	(2006.01)	C 0 7 D	295/18	A
C 0 7 D	409/12	(2006.01)	C 0 7 D	409/12	
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	C 0 7 D	417/12	

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第94/007815 (WO, A1)

国際公開第99/002146 (WO, A1)

特開平08-208690 (JP, A)

特開平06-080696 (JP, A)

特開平05-186432 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 C 3 2 3 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

C 0 7 D 2 0 7 / 0 0

C 0 7 D 2 1 1 / 0 0

C 0 7 D 2 1 3 / 0 0

C 0 7 D 2 7 7 / 0 0

C 0 7 D 2 9 5 / 0 0

C 0 7 D 4 0 9 / 0 0

C07D 413/00

C07D 417/00

C A p l u s (STN)

R E G I S T R Y (STN)